

Abstract „Molekulare Marker in der AML“

Ein wichtiger Bestandteil bei der Beurteilung der Prognose von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) ist die Zytogenetik. Damit lassen sich Patienten in Gruppen mit guter, mittlerer und schlechter Prognose einteilen (Slovak, Blood 2000). Problematisch ist allerdings die große Gruppe der Patienten mit mittlerem Risiko (ca. 50% der Fälle): sie haben meist einen normalen Karyotyp und zeigen sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe. Etablierte molekulare Marker ermöglichen, die Beurteilung der Prognose dieser Patientengruppe zu verbessern: Flt3/ITD (30%, schlechte Prognose), CEBPA-Doppelmutationen (5%, gute Prognose) und NPM1-Exon12 Mutationen (50%, gute Prognose bei Abwesenheit von Flt3/ITD).

In den letzten beiden Jahren wurden zahlreiche neue molekulare Marker für AML-Patienten beschrieben. Die prognostische Bedeutung dieser Marker ist noch Gegenstand intensiver Studien, einige werden wahrscheinlich nur geringe Bedeutung haben oder nur für Subgruppen interessant sein. Jedenfalls ist es sehr aufwendig, viele verschiedene molekulare Marker zu testen.

Mit quantitativer PCR können molekulare Veränderungen äußerst sensitiv nachgewiesen werden, daher ist diese Methode für den Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD) geeignet. Dazu werden als Marker in erster Linie die Fusionstranskripte der Translokationen t(15;17), t(8;21) und inv(16) verwendet, sowie die Expression von WT1 und der quantitative Nachweis von NPM1 Exon12-Mutationen. In einer Reihe von Studien konnte die prognostische Bedeutung des Ausmaßes der Reduktion der einzelnen Marker während der Therapie gezeigt werden, auch schon nach den ersten Therapiezyklen.

Die häufigste genetische Veränderung bei AML-Patienten mit normaler Zytogenetik ist die NPM1 Exon12-Mutation (50% der Patienten). Zusätzlich ist dieser Marker sehr stabil, d.h. auch im Rezidiv tragen die AML-Blasten diese Veränderung. In Studien konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Reduktion dieses Markers im Lauf der Therapie hohe prognostische Bedeutung hat (Chou, Leukemia 2007; Schnittger, Blood 2009; Krönke, J Clin Oncol 2011). Auch wir machten die Erfahrung, dass ein Anstieg der NPM1-Transkripte um mind. 1log bzw. ein Wechsel von negativ auf positiv (molekulares Rezidiv) immer von einem hämatologischen Rezidiv 1-3 Monate später begleitet wird.

Mit den derzeitigen Instrumenten (z.B. Zytogenetik, etablierte molekulare Marker) kann schon jetzt eine oft ausreichende Beurteilung der Prognose von Patienten mit AML abgegeben werden, der Einsatz von zusätzlichen, neuen molekularen Prognosemarkern erscheint mir wenig sinnvoll. Mit den verfügbaren molekularen Markern kann aber bei fast allen Patienten der MRD-Status, vor allem in der frühen Therapiephase, erhoben werden. Dieser kann zusätzliche Informationen über die Prognose liefern (ausreichendes Ansprechen auf Therapie). Schließlich können Rezidive durch regelmäßiges MRD-Monitoring in den ersten drei Jahren nach Ende der Therapie frühzeitig erkannt werden und es eröffnet sich somit den Klinikern ein therapeutisches Fenster.