



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Häufigkeit BCR-ABL-positiver Progenitorzellen bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in kompletter zytogenetischer Remission.

Autor: Jens Lohmann
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. A. Hochhaus

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Biologie der kompletten zytogenetischen Remission von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) unter Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib. Ein Ziel der experimentellen Untersuchung war herauszufinden, wie häufig bei den 20 untersuchten Patienten BCR-ABL-positive Vorläuferzellen auftreten, die für ein Rezidiv verantwortlich sein können. Dazu wurden mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark auf einer Granulozyten-Makrophagen koloniebildenden Methylzellulose (CFU-GM) aufgetragen, zum Wachstum gebracht und für die Auswertung der Kolonien eine zweistufige (nested) Multiplex-PCR benutzt. Von insgesamt 13 Patienten, die eine komplette zytogenetische Remission erreichten, konnten bei sieben Patienten mithilfe einer nested-PCR keine BCR-ABL-positiven Kolonien und bei den übrigen sechs Patienten konnte mindestens eine BCR-ABL-positive Kolonie nachgewiesen werden [Median 0 (Bereich 0-14)]. Zum Vergleich konnte bei fünf Patienten mit einem partiellen zytogenetischen Ansprechen mindestens eine BCR-ABL-positive Kolonie nachgewiesen werden [Median 4 (1-16)], bei den zwei Patienten mit einem geringen zytogenetischen Ansprechen im Durchschnitt 12% BCR-ABL-positive Kolonien. Die BCR-ABL-Sequenzanalyse von 14 Kolonien von vier Patienten erbrachte keinen BCR-ABL-Punktmutationsnachweis.

Die prozentualen Anteile der BCR-ABL-positiven Kolonien nach erreichter zytogenetischer Remission von den 13 Patienten unter Imatinib waren signifikant niedriger im Vergleich zu den acht Patienten unter Interferon- α ($p=0,02$).

Zusätzlich wurde eine statistische Beobachtung über den klinischen Verlauf von 62 Patienten mit einer Primär- und 125 mit einer Sekundärtherapie nach Versagen oder Unverträglichkeit einer Interferon- α -Therapie nach Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission mit Imatinib durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum betrug im Median bei den Patienten mit einer Primärtherapie 24 Monate (1-41) und bei der Sekundärtherapie im Median 34 Monate (5-52).

Bei allen Patienten wurde eine quantitative Real-Time-PCR, konventionelle Zytogenetik und bei nicht nachweisbarer BCR-ABL-mRNA eine qualitative nested-PCR durchgeführt.

Durch die experimentellen Untersuchung wurde belegt, dass trotz kompletter zytogenetischer Remission mit einer Imatinib-Therapie man nicht davon ausgehen kann, dass bei den Patienten alle BCR-ABL-positiven Vorläuferzellen eradiziert werden. Die malignen Progenitoren können zum einem durch ruhende Stammzellen oder zum anderen durch Mutationen persistieren, die verantwortlich für das Entstehen eines Rezidives sein können.

Die statistische Auswertung dieser Arbeit erwies im Vergleich mit vorherigen Auswertungen, dass mit einer Imatinib-Therapie eine Überlegenheit im Bezug auf die Dauer und den Grad des molekularen Ansprechens gegenüber einer Therapie mit Interferon- α besteht. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit ansteigenden Werten des BCR-ABL/ABL-Quotienten eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, ein Rezidiv zu erleiden. Die Resistenz, die man bei Patienten in der chronischen Phase mit CML beobachten konnte, korreliert mit dem Grad der Resterkrankung und der Dauer der Therapie.

Kenntnisse über den dynamischen Verlauf des molekularen Ansprechens der Patienten mit einer zytogenetischen Remission können genutzt werden, um die Qualität der Resterkrankung einzuschätzen und das Wiederauftreten der Erkrankung nach erreichter zytogenetischer Remission zu kalkulieren. Diese Erkenntnisse können zu einer optimierten Therapiestrategie hinsichtlich der Dosierung und der Kombination von Medikamenten beitragen.