



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

**Stellenwert der BCR-ABL-Mutationsdiagnostik bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) unter Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib**

Autor: Niklas Christian Westhoff  
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik  
Doktorvater: Prof. Dr. M. C. Müller

Der chronischen myeloischen Leukämie liegt die balancierte reziproke Translokation zwischen den langen Armen von Chromosom 9 und Chromosom 22  $t(9;22)(q34;q11)$  zugrunde, die die Fusion zweier Genabschnitte (*bcr*, *abl*) bedingt und auf diese Weise zur konstitutiven Aktivierung einer Tyrosinkinase führt. Durch den Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib wurde eine effektive Therapie entwickelt, die zu hohen Remissionsraten führt. Entstehende Resistenzen gegen Tyrosinkinaseinhibitoren, insbesondere durch Punktmutationen im BCR-ABL-Fusionsgen, sorgten in der Folge jedoch für sinkende Ansprechraten und machten ein Monitoring des Therapieansprechens der Patienten unumgänglich. Ein geeigneter Marker für entstehende Resistenz ist der Anstieg der BCR-ABL-Expression nach der Internationalen Skala (BCR-ABL<sup>IS</sup>).

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von 1173 mit Imatinib therapierten Patienten der CML IV-Studie untersucht, welcher Anstieg der BCR-ABL-Expression bei Patienten mit Verdacht auf Imatinibresistenz einen optimalen Indikator für eine Mutationsanalyse darstellt. Von 988 Patienten war im Wissenschaftlichen Labor der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim BCR-ABL<sup>IS</sup> bestimmt worden. 231 Patienten (23%) mit Verdacht auf Imatinibresistenz, definiert durch einen mindestens zweifachen BCR-ABL<sup>IS</sup>-Anstieg in zwei aufeinander folgenden Proben (Referenz- und Analyseprobe), wurden auf das Vorliegen von BCR-ABL-Punktmutationen durch direkte Sequenzierung untersucht.

Die Inzidenz von Punktmutationen im Kollektiv aller untersuchten Patienten lag bei 47 Patienten mit insgesamt 55 Punktmutationen, wobei 31 Patienten die Mutationen in der Analyseprobe aufwiesen. Mit 20,3% lag der Anteil der durch Punktmutationen bedingten Resistenzen damit zwar etwas niedriger als in vergleichbaren Studien, verdeutlichte aber dennoch den großen Einfluss dieses Mechanismus auf die Resistenzentstehung. Einige wenige Mutationen (insbesondere T315I und M244V, jeweils 29%) waren dabei für einen großen Teil aller Mutationen verantwortlich. Geschlechterunterschiede hinsichtlich der Mutationsinzidenz wurden nicht gefunden. Die Erkenntnis aus früheren Studien, dass das Maximum an Rezidiven innerhalb des zweiten Jahres nach Erstdiagnose auftritt, konnte in dieser Untersuchung jedoch bestätigt werden. Sowohl die Höhe des Transkriptanstiegs als auch die monatliche Anstiegsgeschwindigkeit zeigten keine Korrelation mit IC<sub>50</sub>-Werten einzelner Mutationen, sodass der Grad der Imatinibresistenz nicht am Ausmaß des Responseverlustes erkannt werden und zu unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen führen kann. Die Untersuchung des Therapieoutcomes der resistenten Patienten führte zu der Erkenntnis, dass die frühe Erkennung von Mutationen und anschließende Neuevaluation des Behandlungsregimes die Überlebensraten bei einem großen Teil der Patienten positiv beeinflussen konnte. Es zeigte sich jedoch auch, dass ein großer Teil der Patienten ohne Therapieumstellung nach Mutationsdetektion innerhalb des Untersuchungszeitraums überlebte. Am häufigsten waren die mittlerweile verstorbenen Patienten Träger der Mutation T315I (37,5%).

Bei der Identifikation eines optimalen Cut-offs als Indikator für eine Mutationsanalyse zeigte sich ein im Median signifikant höherer Anstieg bei den mutierten Patienten (12,9-fach vs. 4,2-fach). Die Anstiegshöhe der BCR-ABL-Expression korreliert dabei mit zunehmender Mutationsfrequenz. Aber auch ein 2-3facher Anstieg von BCR-ABL<sup>IS</sup> führte bereits zur Detektion einer substantiellen Anzahl von Patienten mit Mutationen (n=6; 8,3%). Der niedrigste zur Mutationsdetektion führende Anstieg betrug 2,23-fach (T315I). Folglich wird daher der erste zu einer Verdopplung der BCR-ABL<sup>IS</sup>-Expression führende Anstieg zwischen zwei aufeinander folgenden Proben als geeigneter Indikator für eine Mutationsanalyse bei Resistenzverdacht erachtet.