



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

Validierung molekulargenetischer Faktoren zur Prädiktion des Rezidivrisikos von Patienten mit Akuter Promyelozytenleukämie an einem unabhängigen Patientenkollektiv

Autor: Seraphina Doll
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. Hofmann

Die Akute Promyelozytenleukämie stellt zwar mit etwa 5% aller akuten myeloischen Leukämien eine relativ seltene Leukämieart dar, dennoch ist sie als Leukämie mit einer der besten Prognosen bekannt. Aktuell können Heilungsraten von bis zu 90% erreicht werden. Auch wenn diese Zahl schon einen großen Erfolg in der Therapieentwicklung darstellt, erleiden dennoch etwa 10% der Patienten ein Rezidiv, welches mit einer viel schlechteren Prognose verbunden ist als bei Erstdiagnose.

Ziel der Risikostratifizierung bei der APL ist es, Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko zu identifizieren und von Beginn an toxischer zu behandeln, um ein Rezidiv zu verhindern. Gleichzeitig sollen Patienten mit einem geringen Rezidivrisiko aufgrund der sehr guten Prognose so wenig an Toxizität ausgesetzt werden wie möglich. In den aktuellen Therapieschemata werden letztere Patienten bereits chemotherapiefrei behandelt. Dieser Patientenanteil soll in Zukunft so groß wie möglich werden.

Während für andere Neoplasien Risikostratifizierungen bereits mittels molekulargenetischer Marker erfolgen, beruht die Risikostratifizierung bei der Akuten Promyelozytenleukämie derzeit lediglich auf klinischen Parametern. Diese Methode weist zwar einige Schwächen auf, eine etablierte Alternative existiert derzeit jedoch nicht.

Es ist also dringend nötig, molekulargenetische Marker, die bereits für andere Tumorentitäten als risikobeeinflussend identifiziert worden sind, auch für die Akute Promyelozytenleukämie zu untersuchen, um die Risikostratifizierung verbessern zu können.

Ziel dieser Arbeit war es, die Expression der fünf Marker *BAALC*, *ERG*, *WT1*, *IGFBP7* und *IGFBP2* an einer Patientenkohorte von 76 Patienten mit Akuter Promyelozytenleukämie zu bestimmen und Zusammenhänge mit dem Krankheitsverlauf zu untersuchen. Zudem soll ein kombinierter Risikoscore bestehend aus *BAALC*, *ERG* und *WT1*, der zuvor anhand der Ergebnisse einer Testkohorte entwickelt wurde, validiert werden.

Hier ergaben sich folgende Ergebnisse:

Die Marker *BAALC*, *ERG* und *WT1* zeigten für die Patienten der Validierungskohorte zwar Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang mit dem klinischen Outcome, jedoch konnten die signifikanten Ergebnisse der Testkohorte nicht reproduziert werden.

Auch bei der Kombination dieser drei Marker zu einem Risikoscore waren die Krankheitsverläufe der Patientengruppen mit unterschiedlichen Risikoprofilen nicht signifikant different. Dennoch zeigten die Kurven der Validierungskohorte sehr ähnliche Verläufe zu den Kurven der Testkohorte und vor allem der Unterschied zwischen Patienten mit dem höchsten Risiko und Patienten mit dem niedrigsten Risiko war immens bezüglich des klinischen Outcomes. Die Ergebnisse sind vielversprechend und sollten zukünftig in größeren Kohorten weiter untersucht werden.

Für die Marker *IGFBP2* und *IGFBP7* zeigten sich signifikante Einflüsse der Expressionshöhe auf das klinische Outcome. Die Daten zwischen Testkohorte und Validierungskohorte waren jedoch kontrovers, sodass eine Erweiterung des Risikoscores mit diesen Genen derzeit nicht möglich ist. Hier müssen ebenso weitere Untersuchungen stattfinden.