

Vom Mikroskop zum Molekül Moderne Leukämiediagnostik zur Prognoseabschätzung und Therapiesteuerung

PD Dr. med. Jürgen Krauter
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation

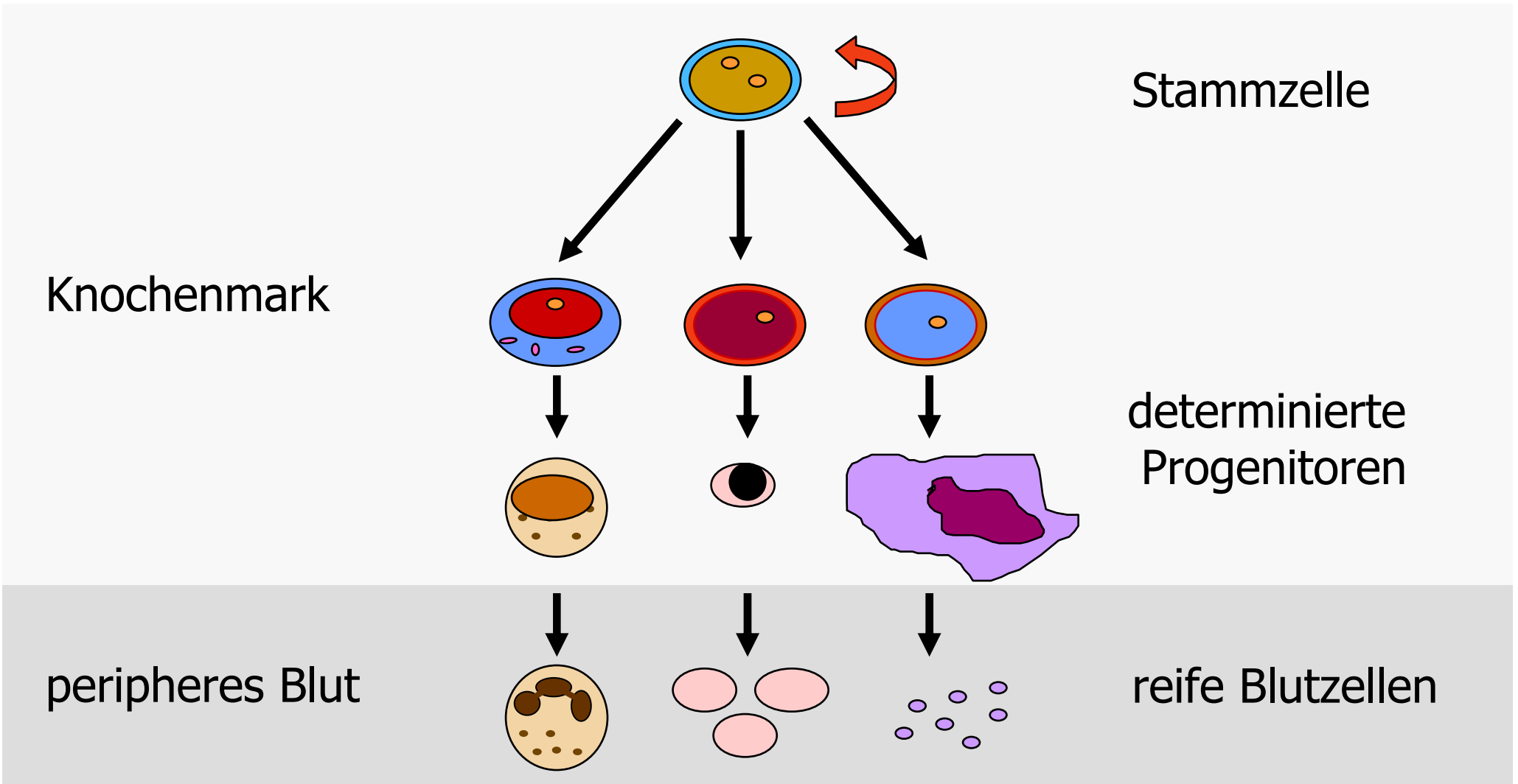


Medizinische Hochschule
Hannover



Medizinische Hochschule
Hannover

Normale Blutbildung



Akute Leukämie

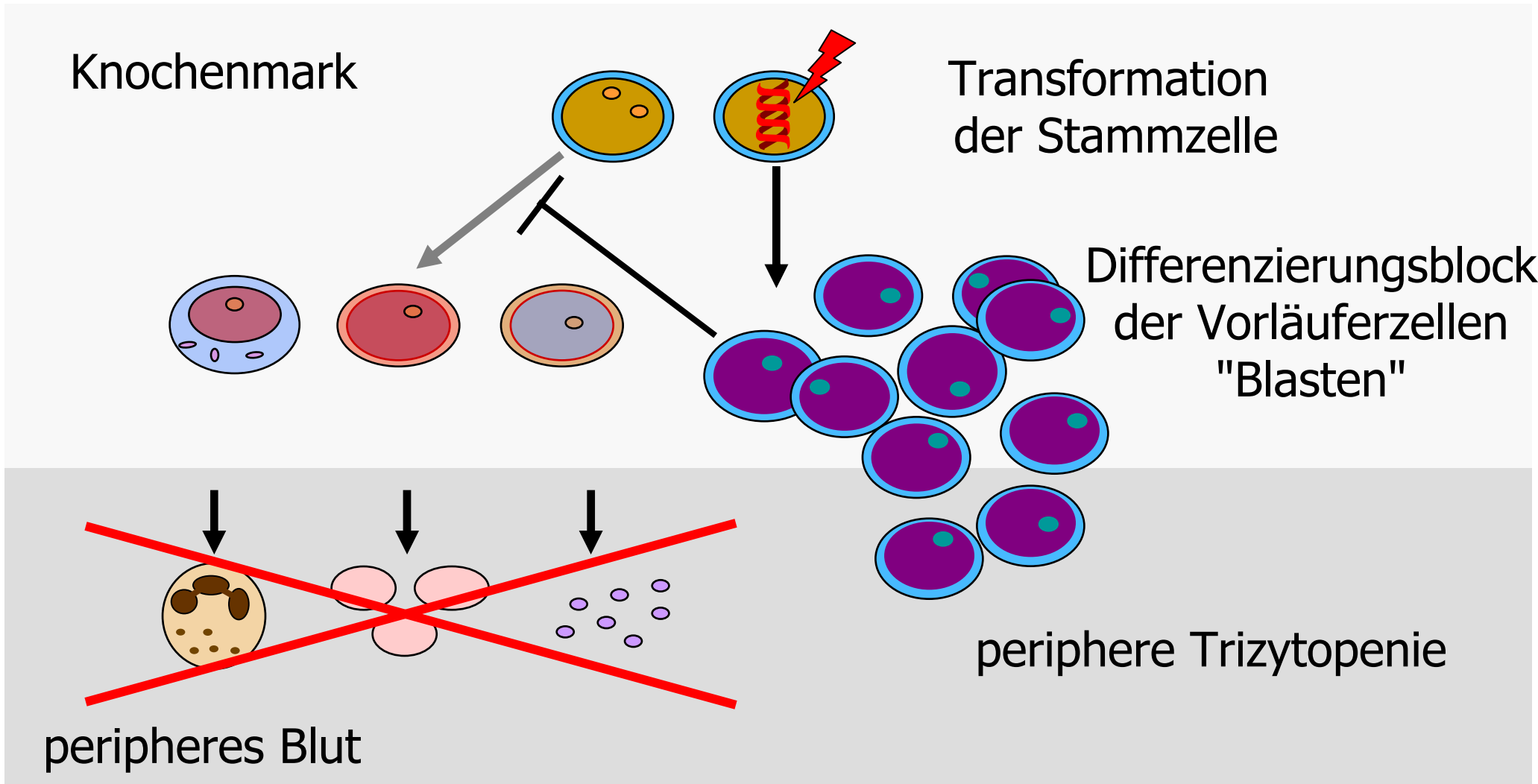
Knochenmark

Transformation
der Stammzelle

Differenzierungsblock
der Vorläuferzellen
"Blasten"

periphere Trizytopenie

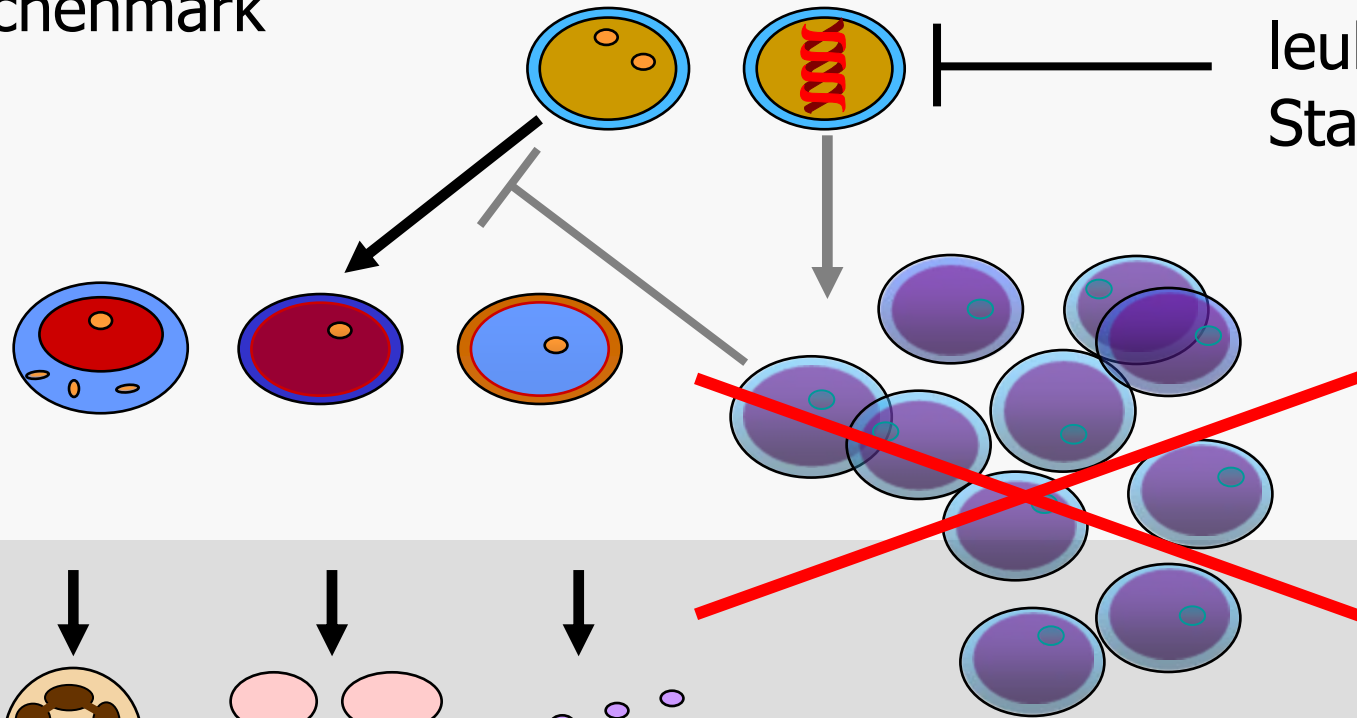
peripheres Blut



Akute Leukämie - Therapie

Knochenmark

Eradikation der
leukämischen
Stammzelle (LSC)



peripheres Blut

Rekonstitution
der normalen
Hämatopoese

Akute Leukämie - Therapie

Ziel:

- Blastenreduktion
- komplette Remission

Ziel:

- Eradikation der LSC
- Heilung

Diagnose

Induktion

Konsolidation

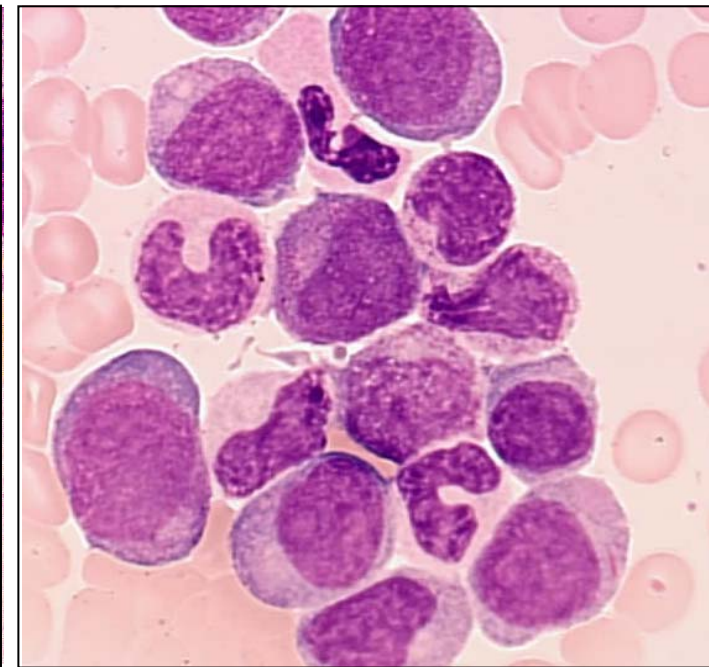
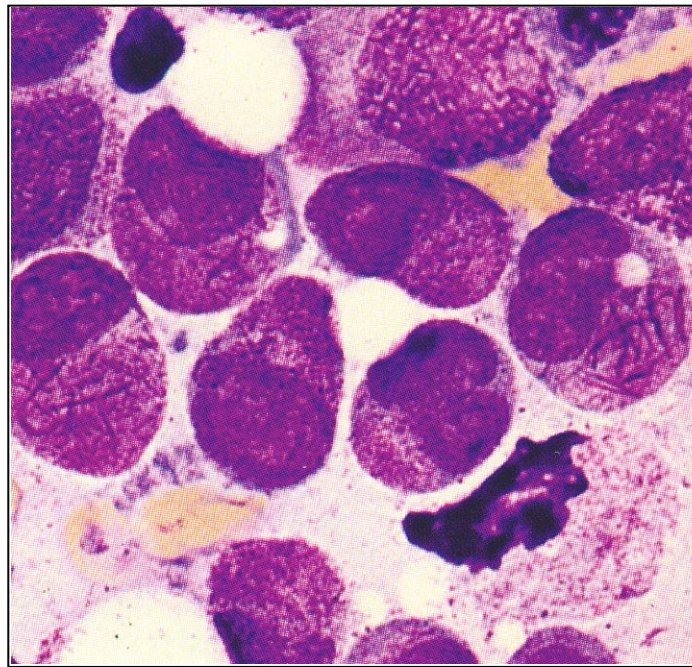
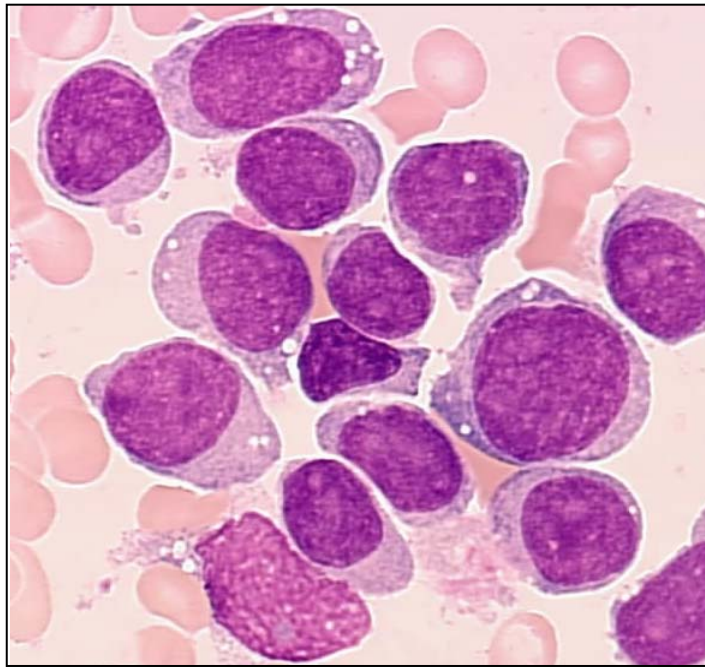
Therapie

- Cytarabin/Anthrazyklin

Therapie

- Hochdosis-Cytarabin
- autologe Stammzell-Tx
- allogene Stammzell-Tx
 - Familienspender
 - Fremdspender

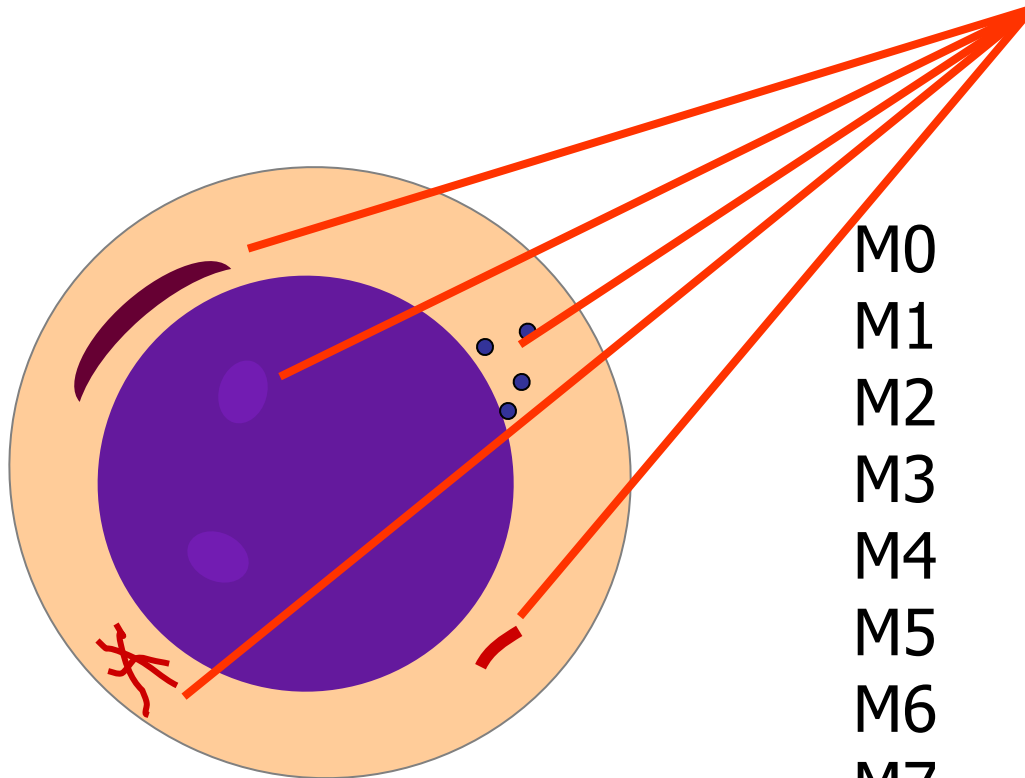
Akute Leukämie – Mikroskopische Diagnostik



Akute Leukämie – Mikroskopische Diagnostik

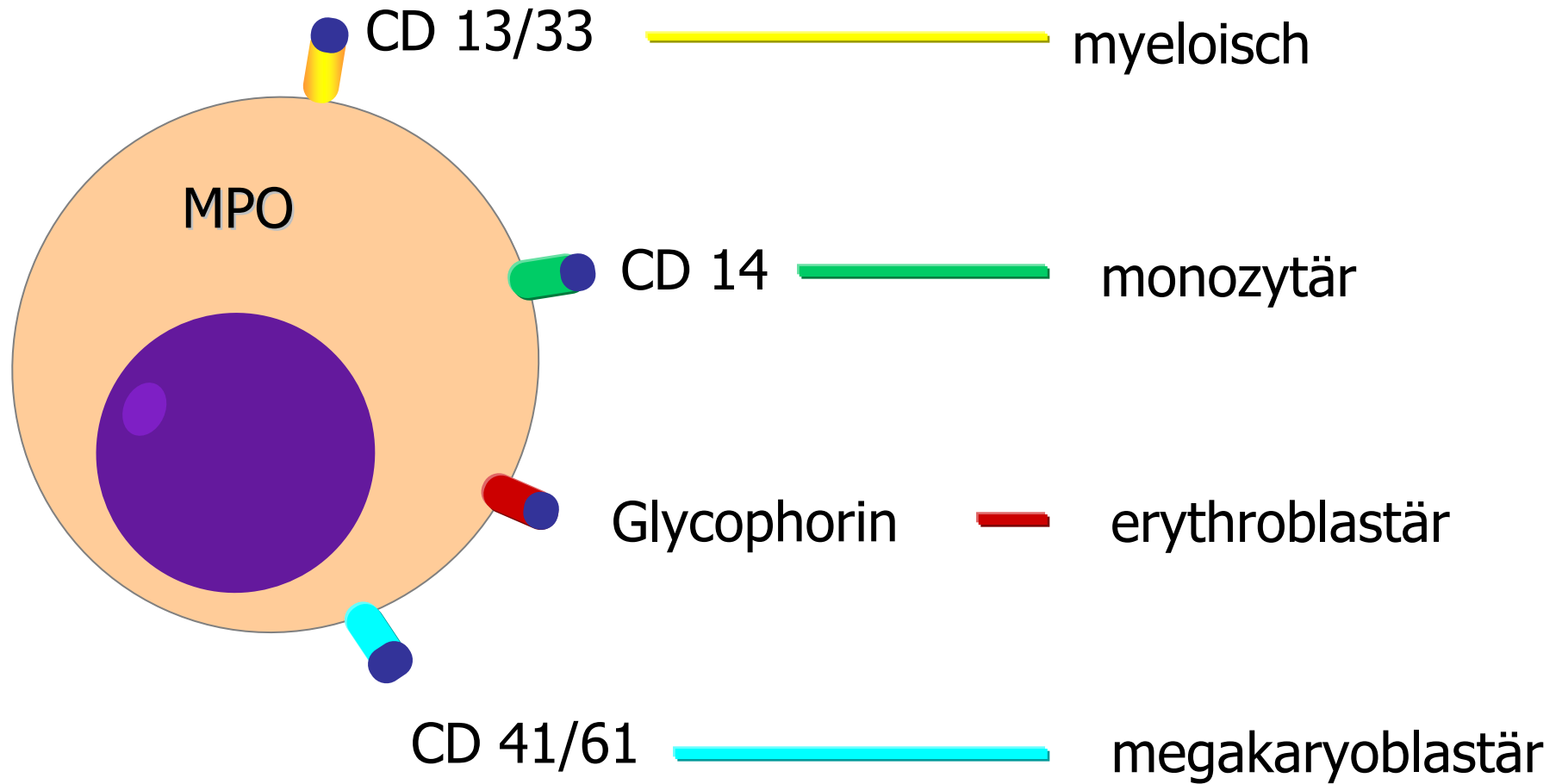
Morphologie / Zytochemie

FAB-Klassifikation

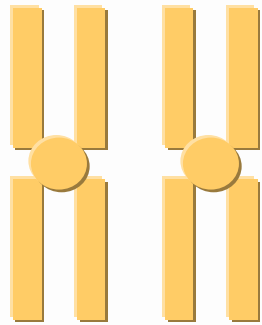


- | | |
|----|--------------------------------|
| M0 | undifferenzierte AML |
| M1 | AML ohne Ausreifung |
| M2 | AML mit Ausreifung |
| M3 | Akute Promyelozytenleukämie |
| M4 | Akute myelomonozytäre Leukämie |
| M5 | Akute monozytäre Leukämie |
| M6 | Akute Erythroblastenleukämie |
| M7 | Akute Megakaryoblastenleukämie |

Akute Leukämie – Immunologische Diagnostik

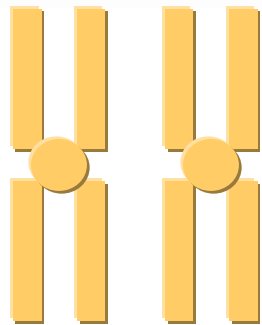
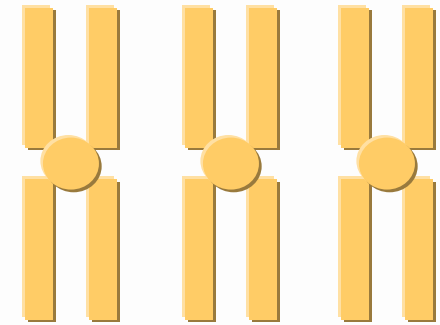


Genetische Veränderungen bei Leukämien



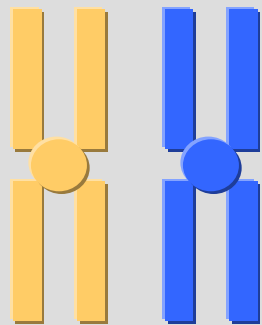
Zugewinn

„Trisomie“



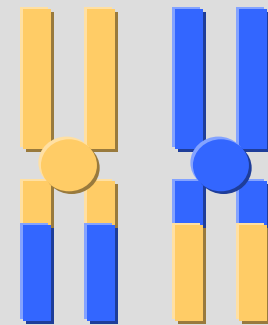
Verlust

„Monosomie“

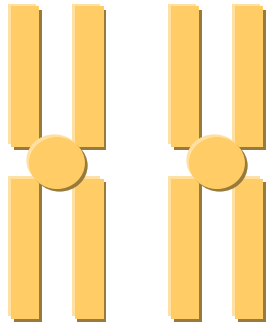


Austausch

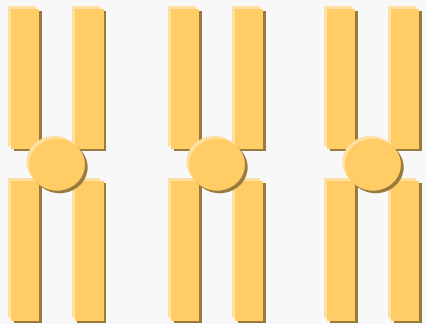
„Translokation“



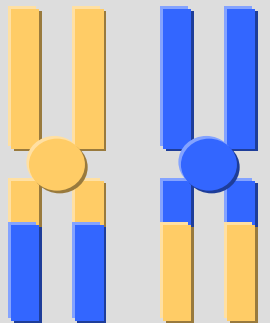
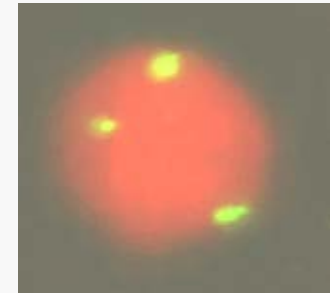
Diagnostik genetischer Veränderungen



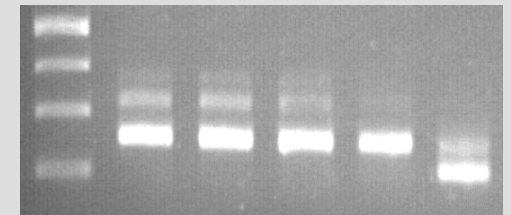
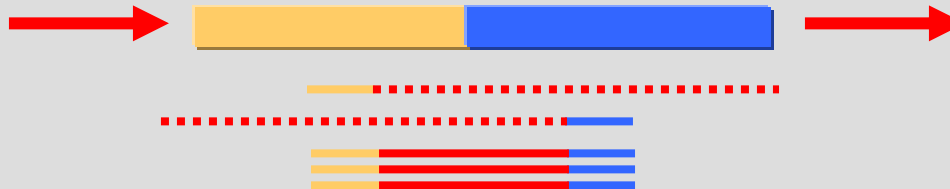
Standard-Zytogenetik



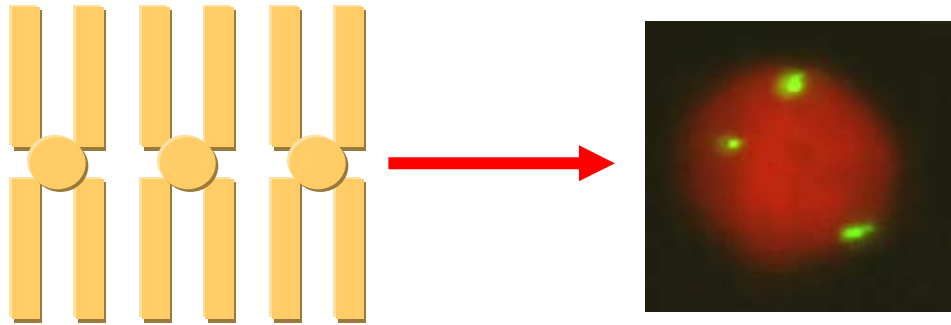
Molekularzytogenetik



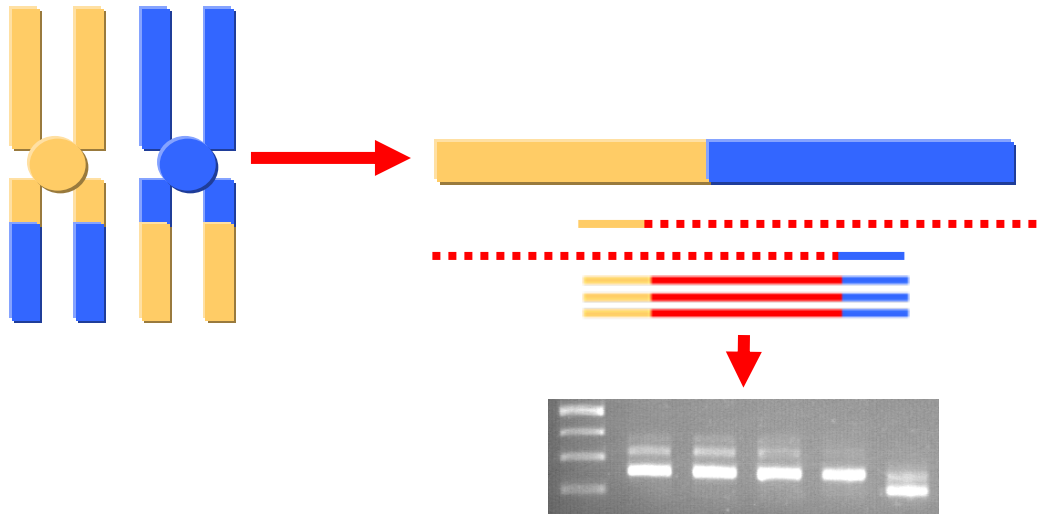
Polymerase-Kettenreaktion



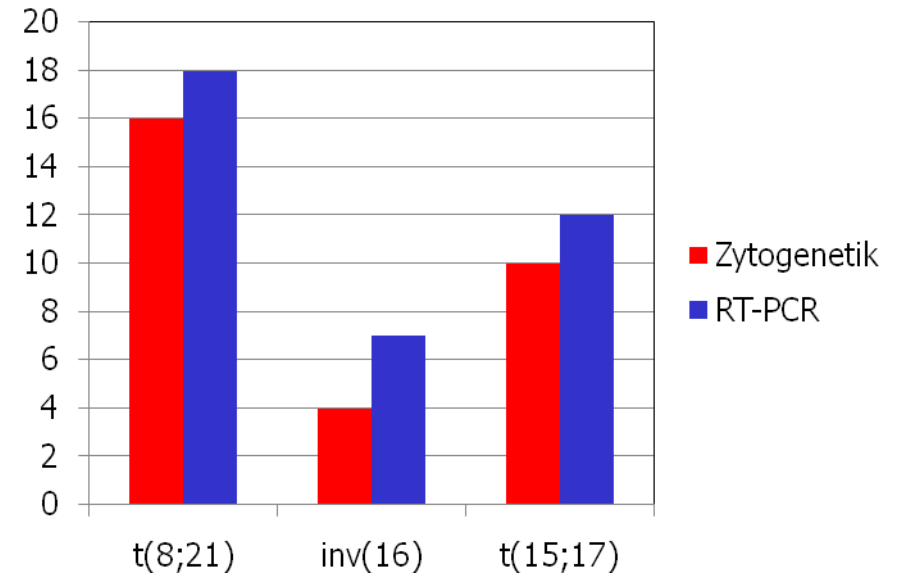
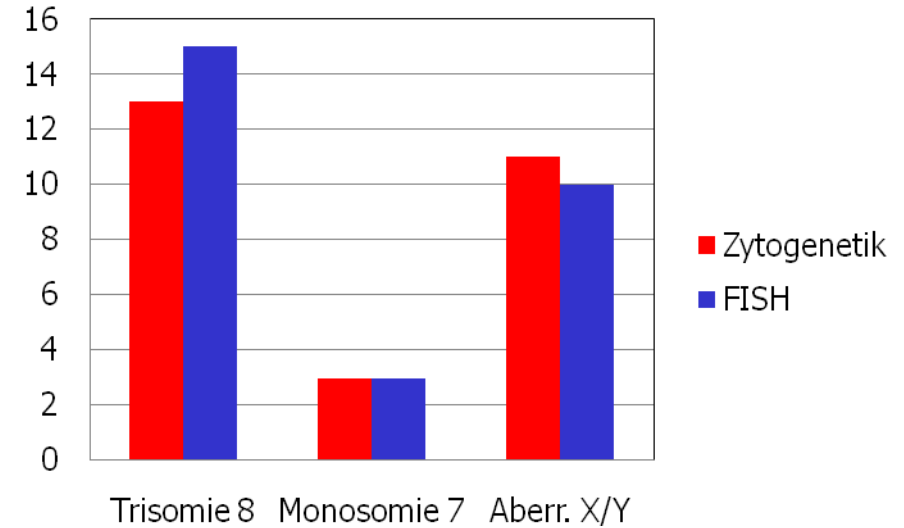
Zytogenetik – molekulare Diagnostik



Molekularzytogenetik

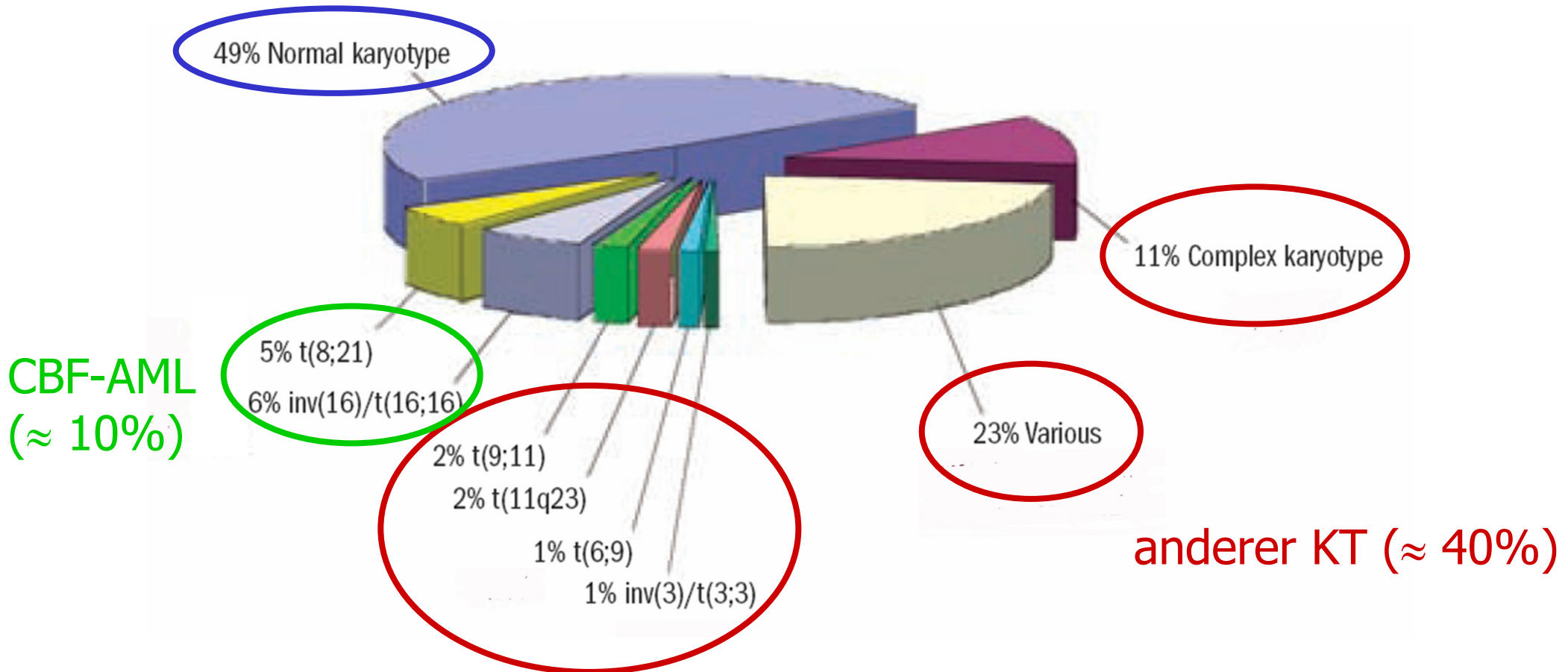


Polymerase-Kettenreaktion



Genetische Veränderungen bei Leukämien

normaler KT ($\approx 50\%$)



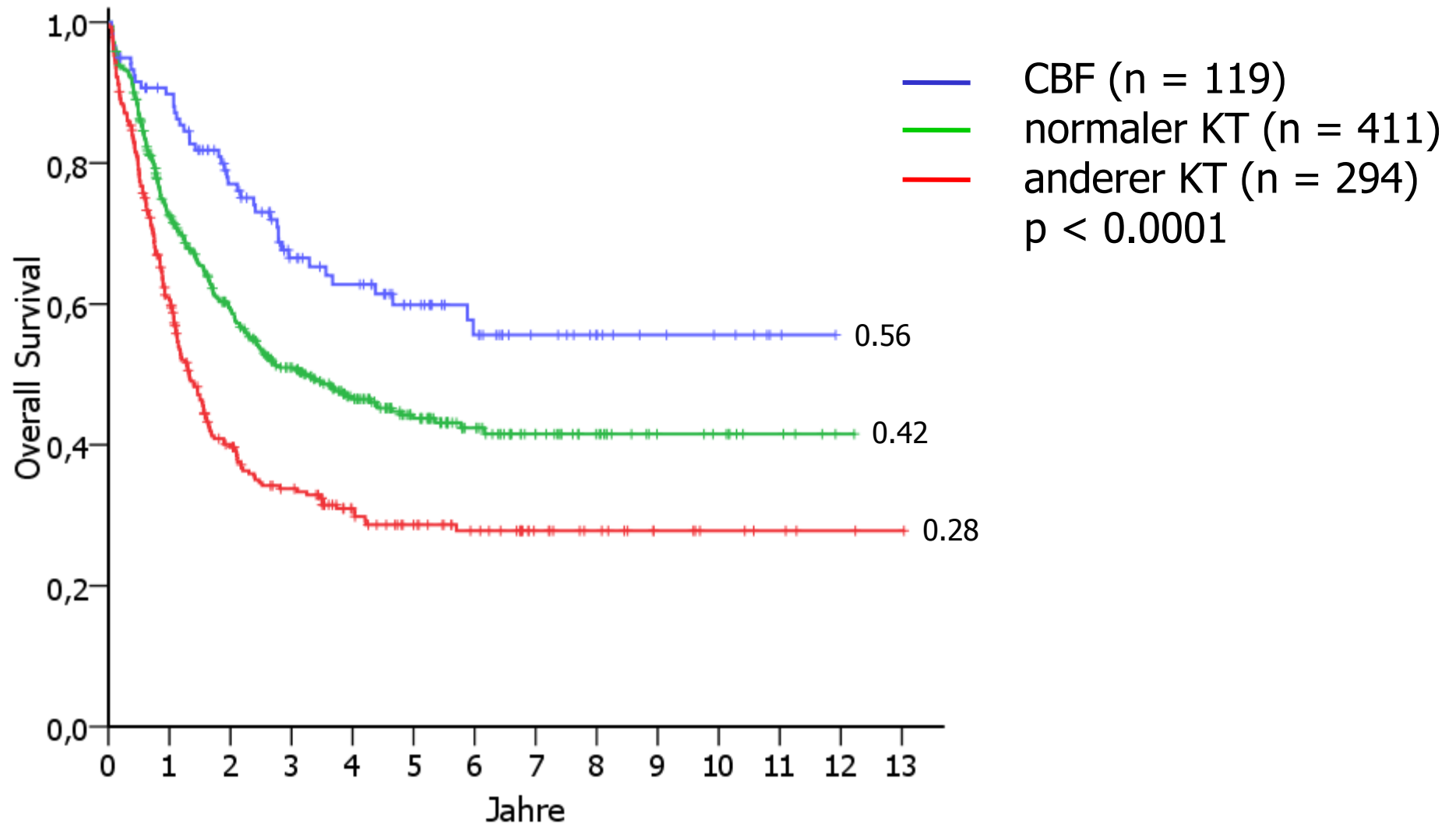
Döhner et al., Haematologica 2008;93:976-82 (mod.)

Risikofaktor Zytogenetik

	CBF (n = 119)	normaler KT (n = 411)	anderer KT (n = 294)
Gutes Ansprechen*	85%	77%	68%
CR*	92%	80%	63%

* $p < 0.0001$

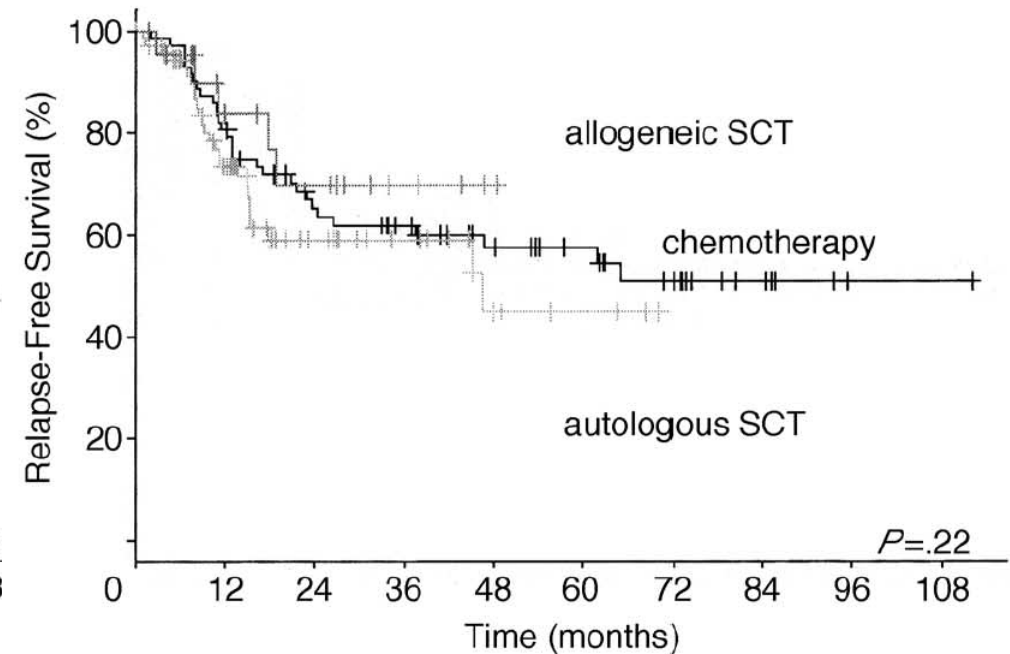
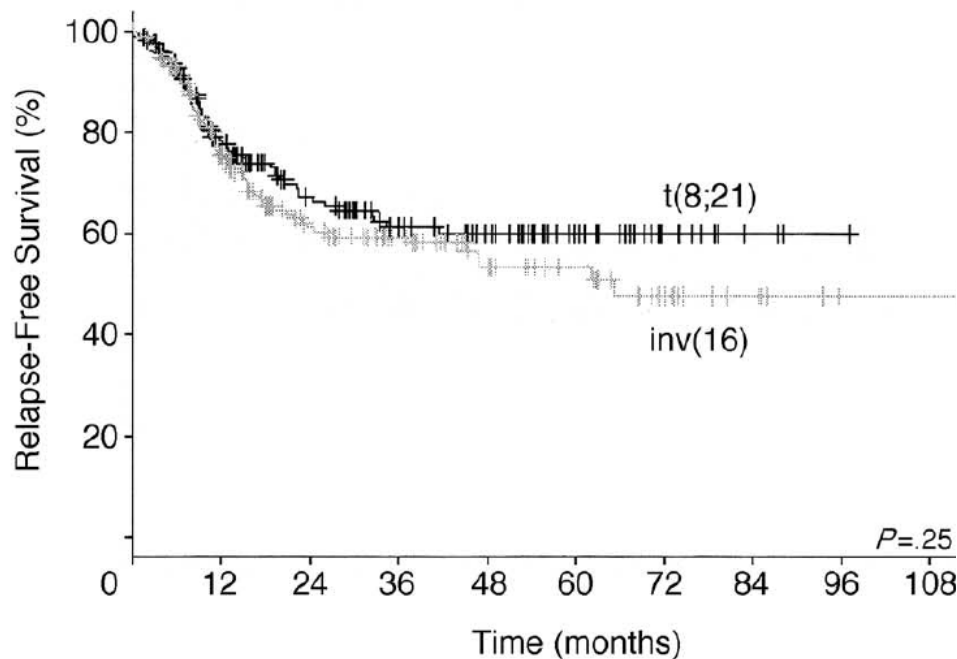
Risikofaktor - Zytogenetik



Risikofaktor - Zytogenetik

- CBF-Leukämien
- normaler Karyotyp
- anderer Karyotyp

CBF-Leukämien – Therapie und Outcome



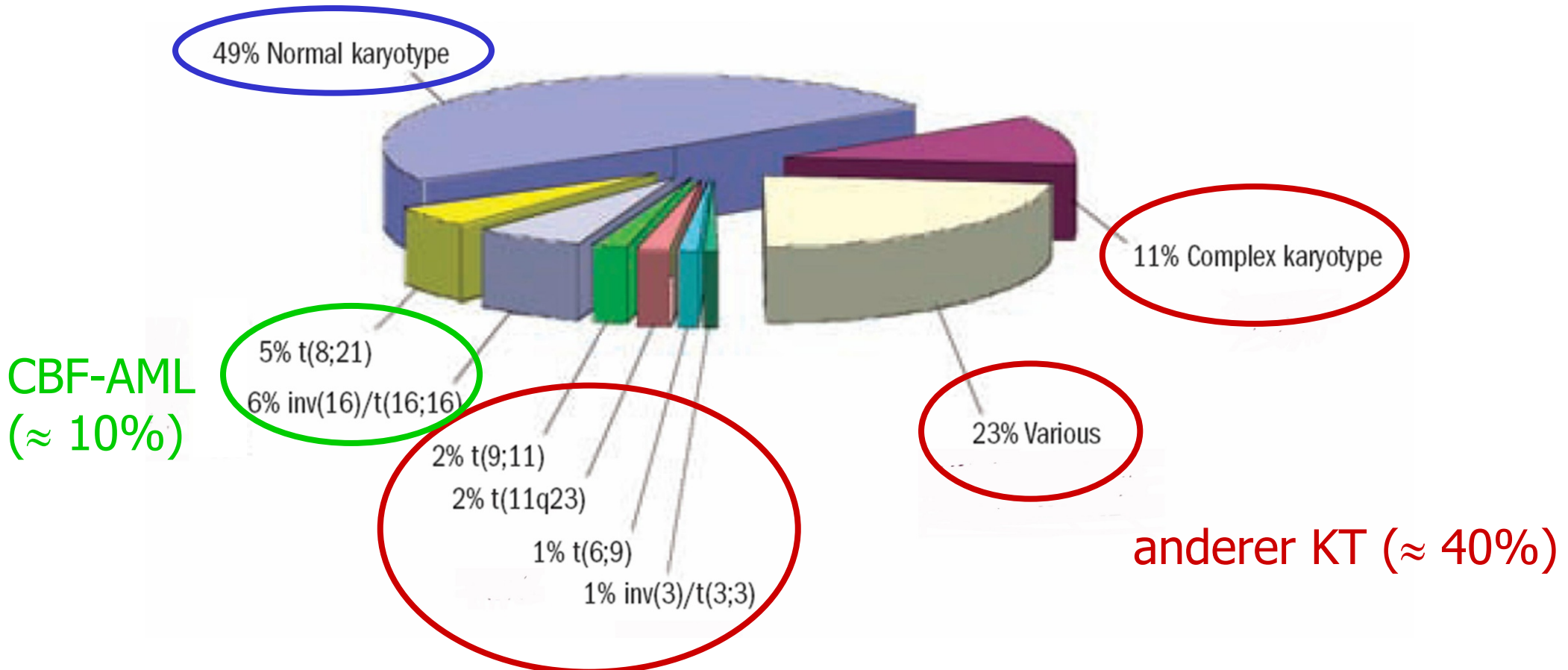
Schlenk, Benner, Krauter et al., J Clin Oncol 2004;22:3741-50

Risikofaktor - Zytogenetik

- CBF-Leukämien
- normaler Karyotyp
- anderer Karyotyp

Normaler Karyotyp - Molekulargenetik

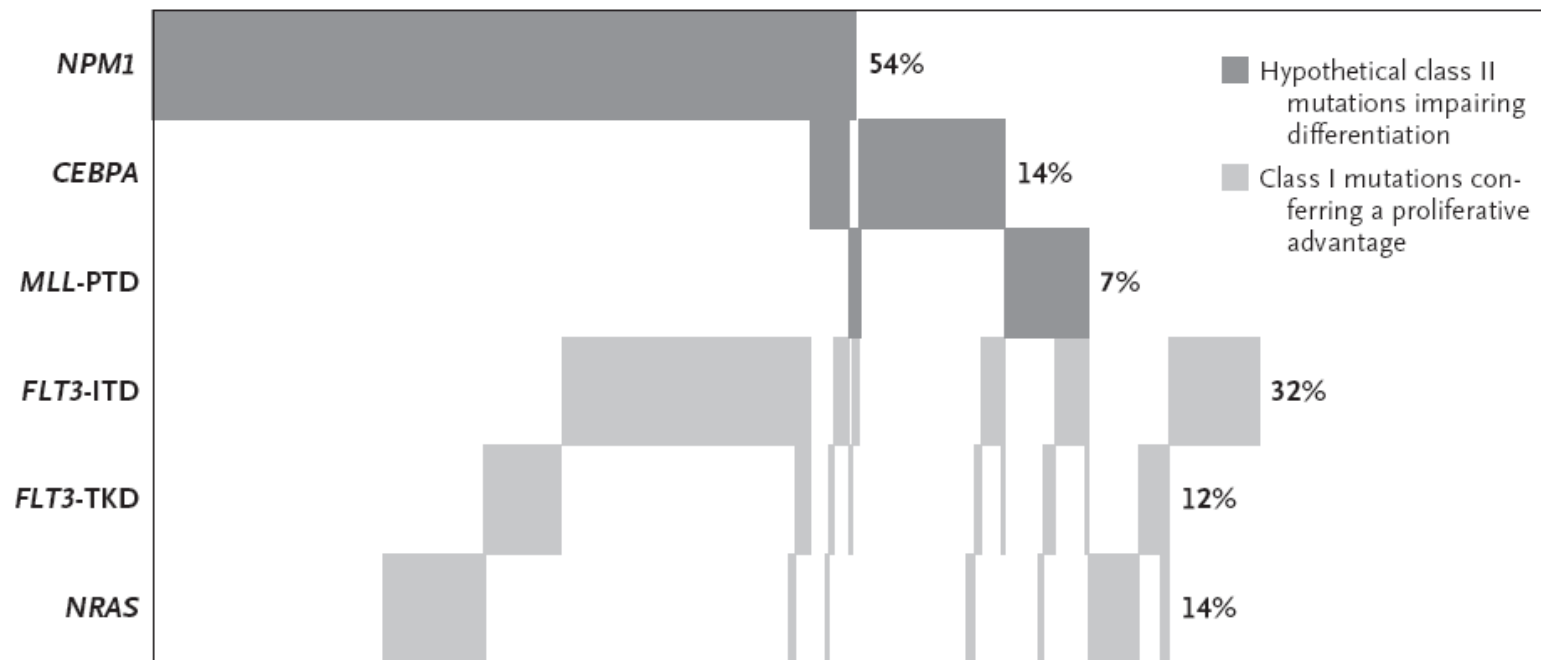
normaler KT ($\approx 50\%$) *FLT3, NPM1, CEBPA,...*



Döhner et al., Haematologica 2008;93:976-82 (mod.)

Normaler Karyotyp - Molekulargenetik

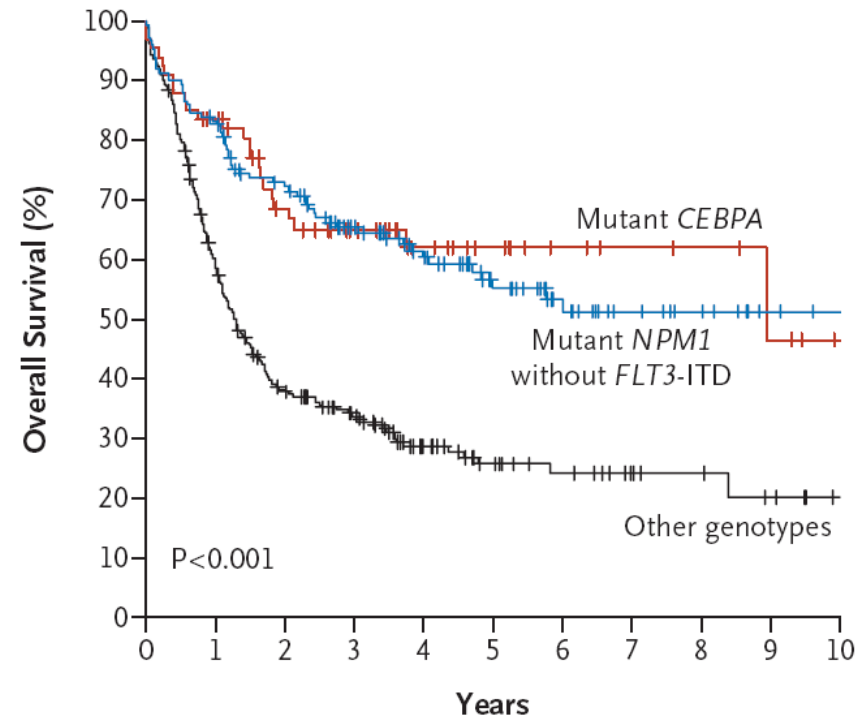
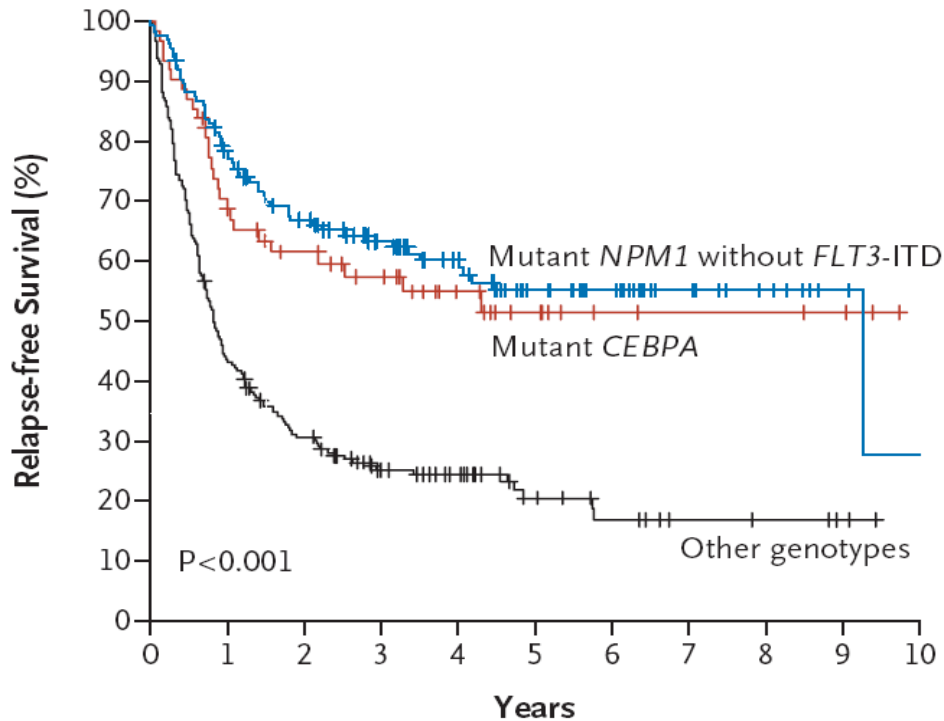
- $NPM1^{mut}/FLT3-ITD^{neg}$
- $CEBPA^{mut}$
- andere (FLT3-ITD und „triple negativ“)



Data for Each of the 438 Patients

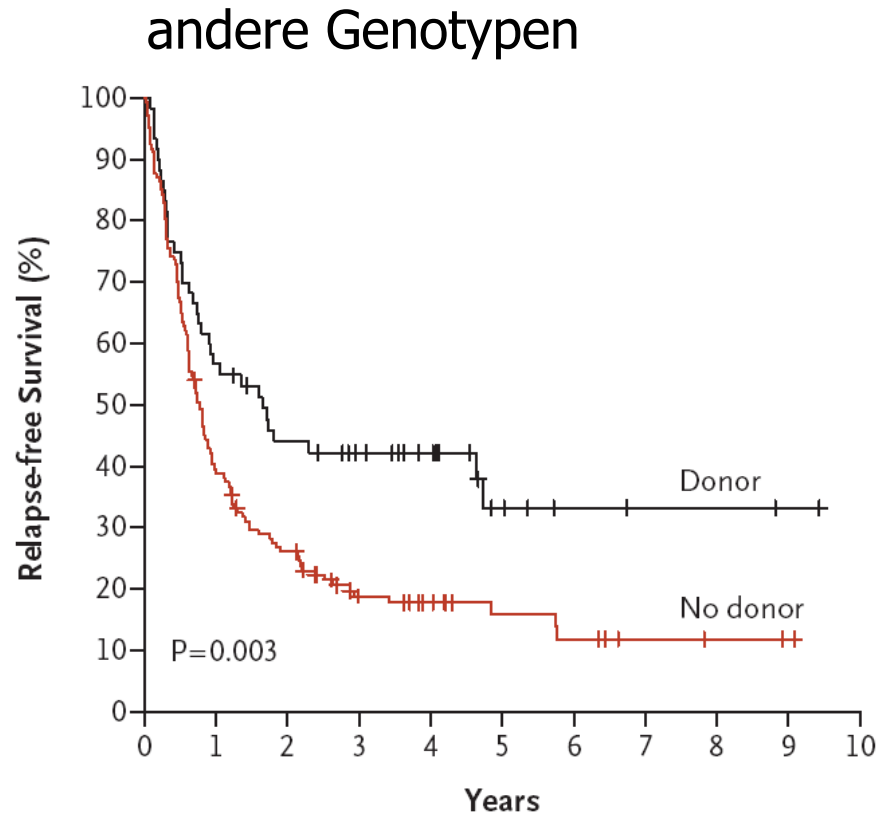
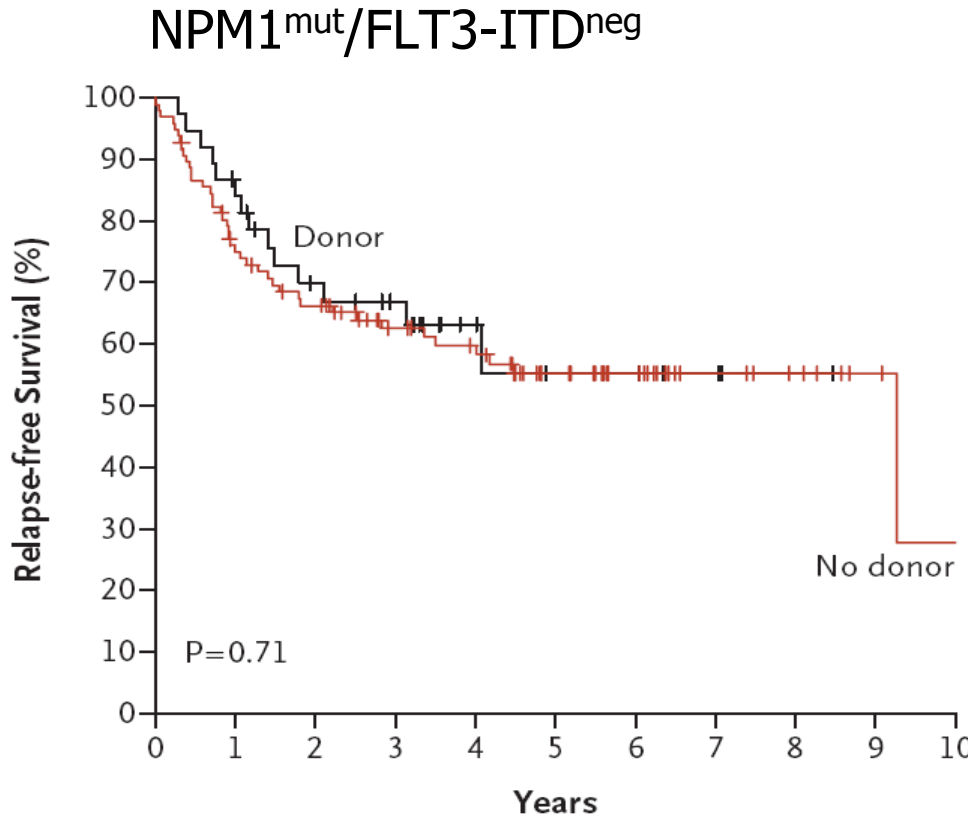
Schlenk, Döhner, Krauter et al., N Engl J Med 2008;358:1909-18

Normaler Karyotyp - Molekulargenetik



Schlenk, Döhner, Krauter et al., N Engl J Med 2008;358:1909-18

Normaler KT:Molekulargenetik – Therapie und Outcome

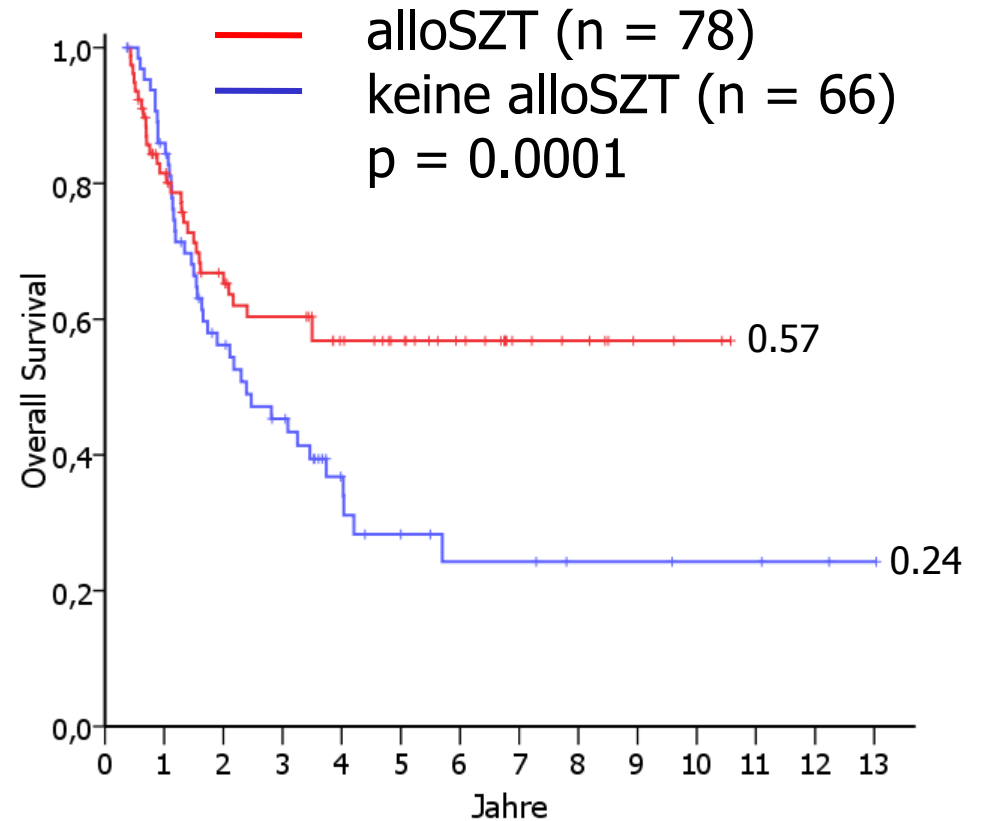
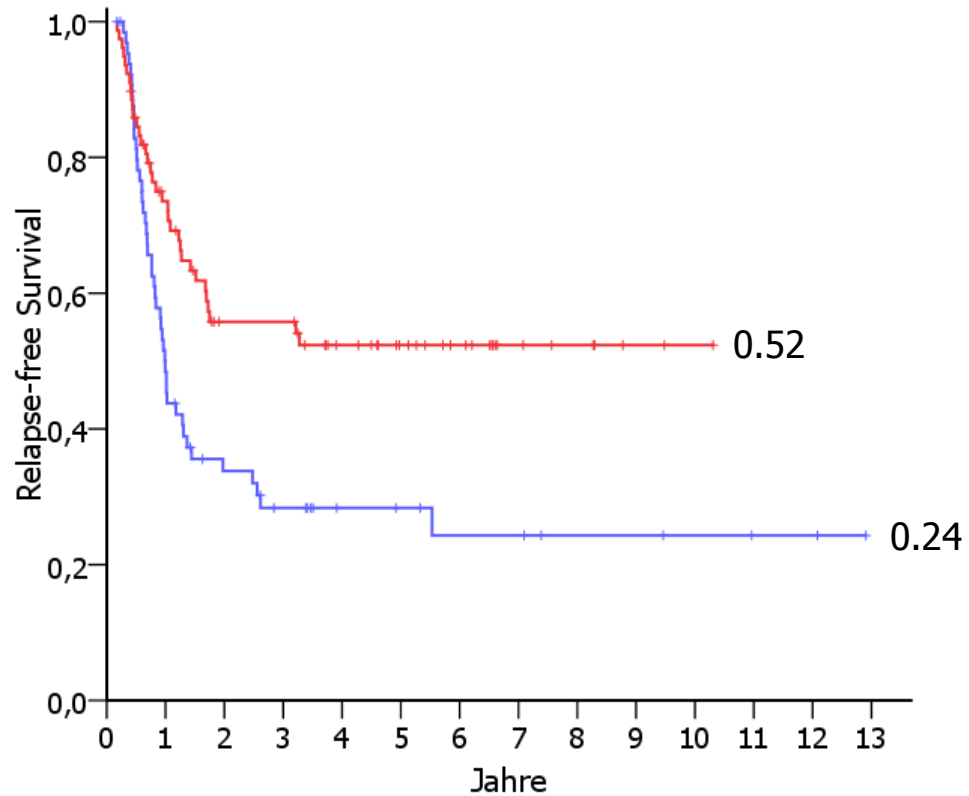


Schlenk, Döhner, Krauter et al., N Engl J Med 2008;358:1909-18

Zytogenetische Subgruppen

- CBF-Leukämien
- normaler Karyotyp
- anderer Karyotyp

Zytogenetische Subgruppen



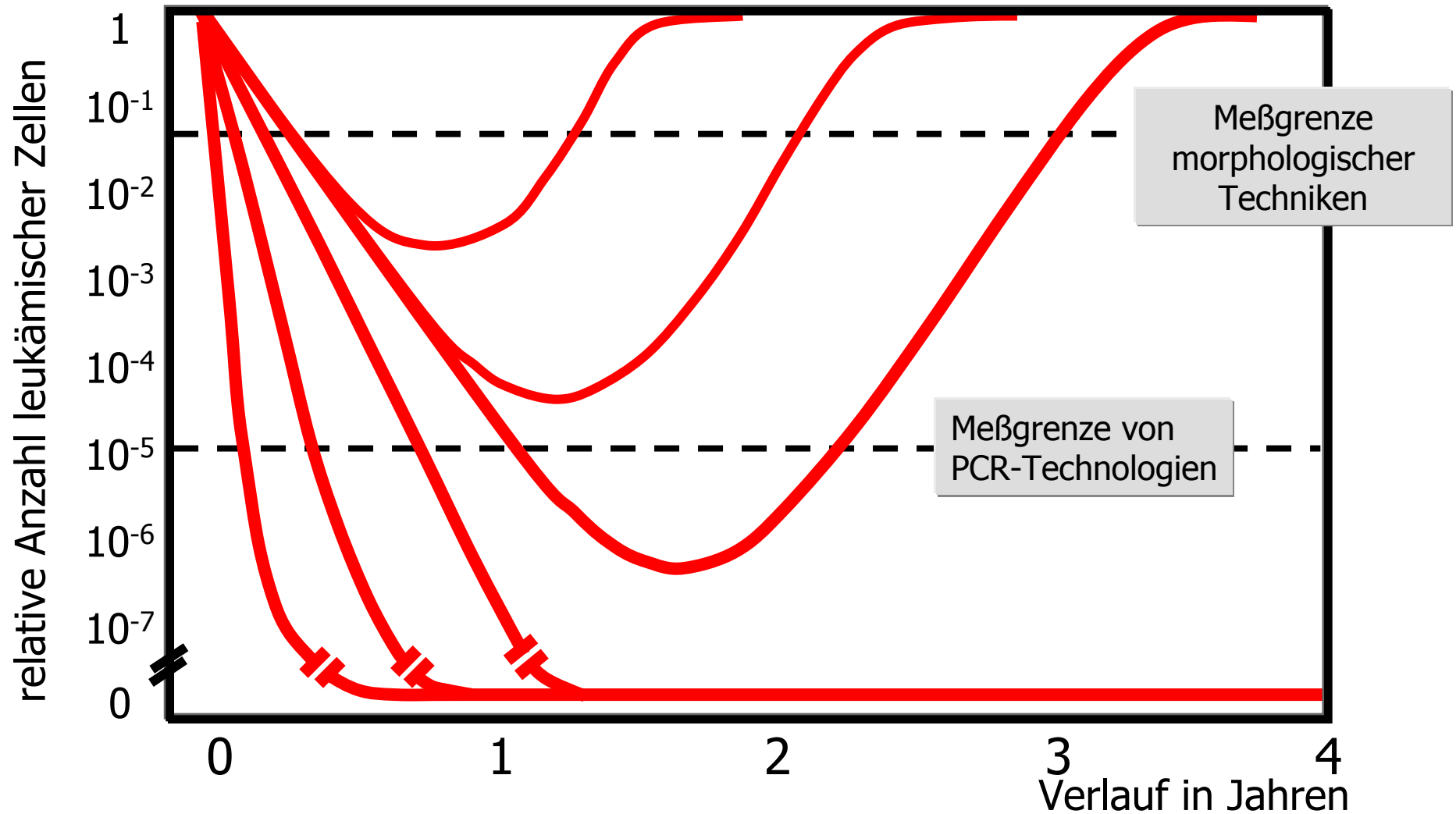
Krauter et al., Blood 2006;108:132a

AML – WHO-Klassifikation 2008

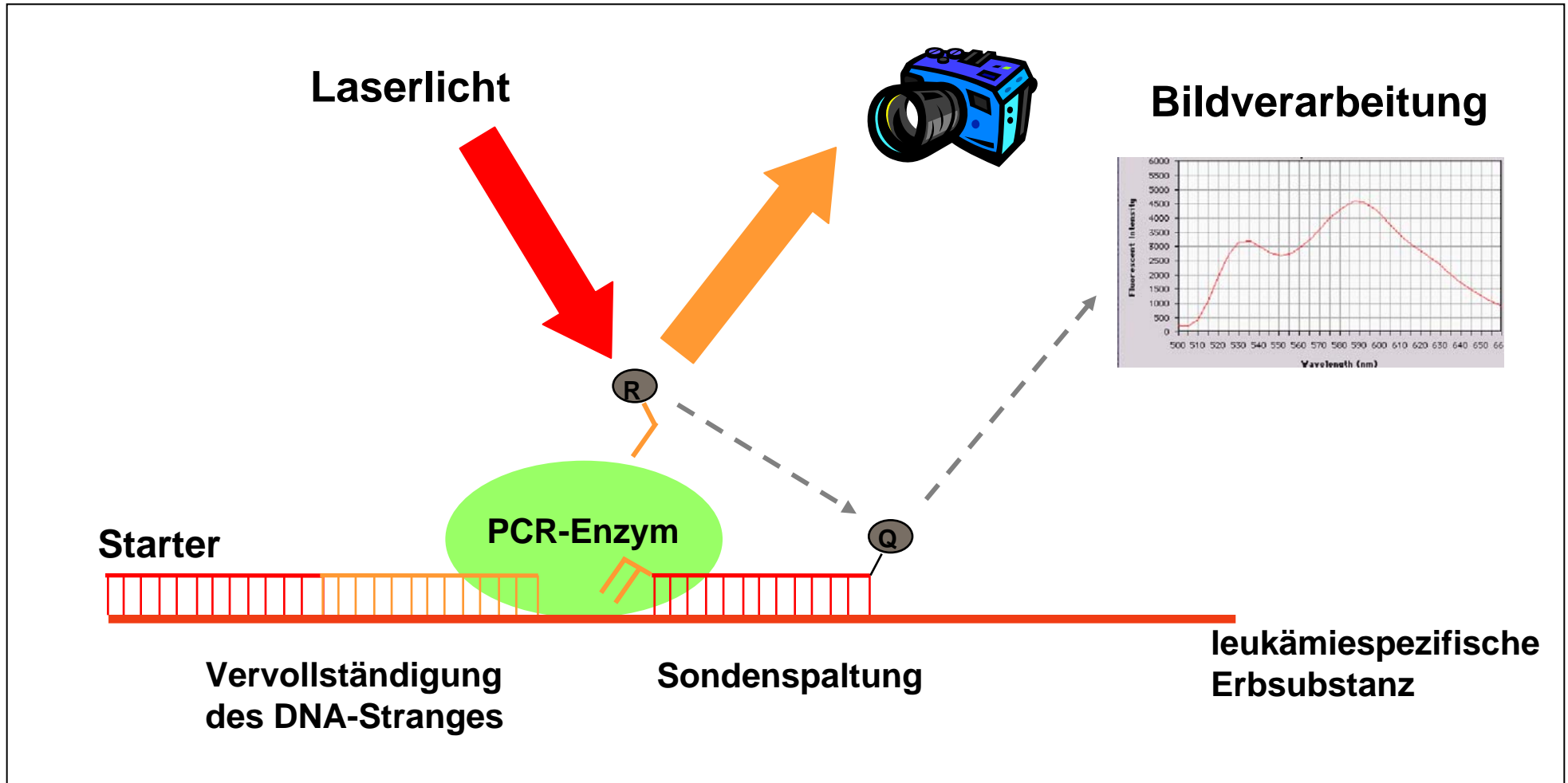
Genetisch definierte AML

- $t(8;21)$, $inv(16)$, $t(15;17)$, $t(9;11)$, $t(6;9)$
- NPM1-Mutation
- CEBPA-Mutation

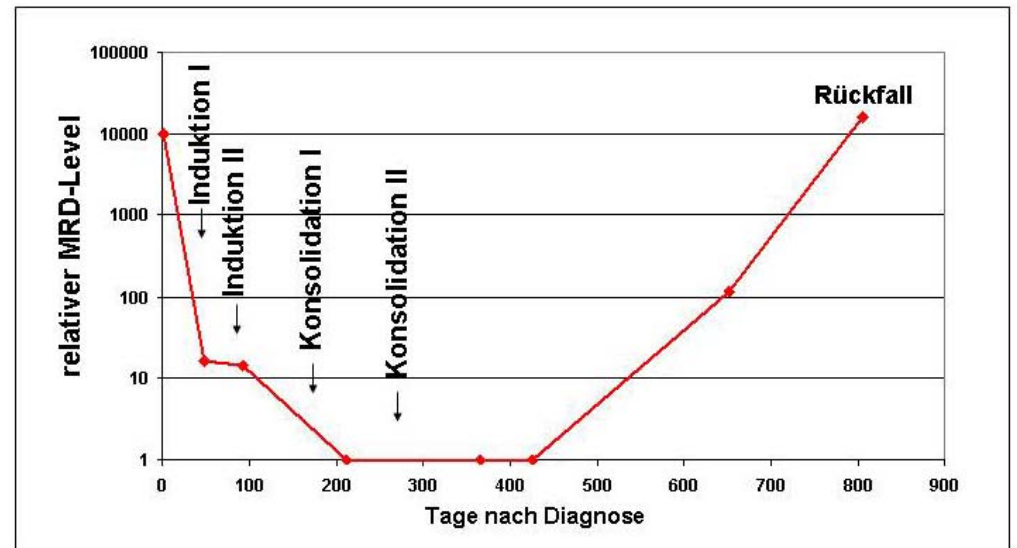
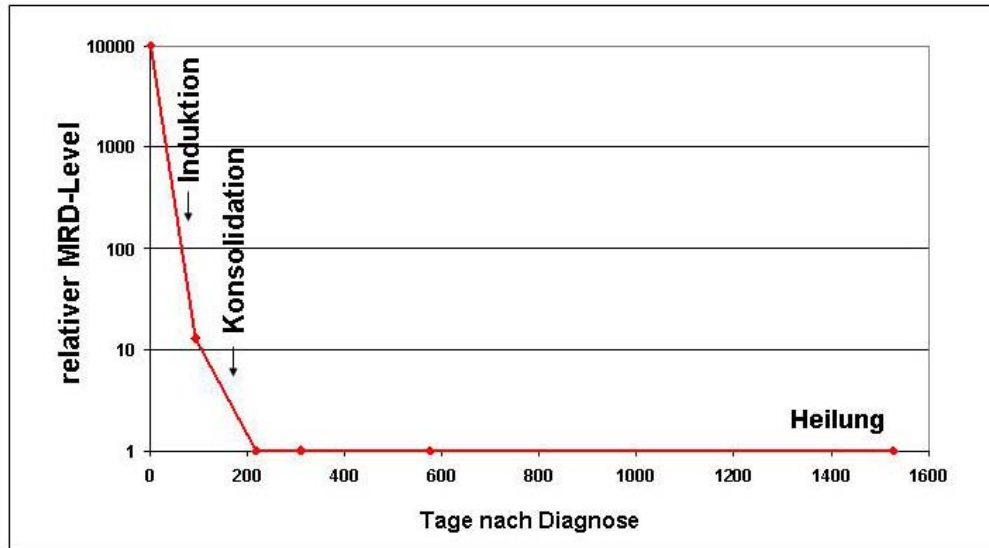
Bedeutung genetischer Veränderungen



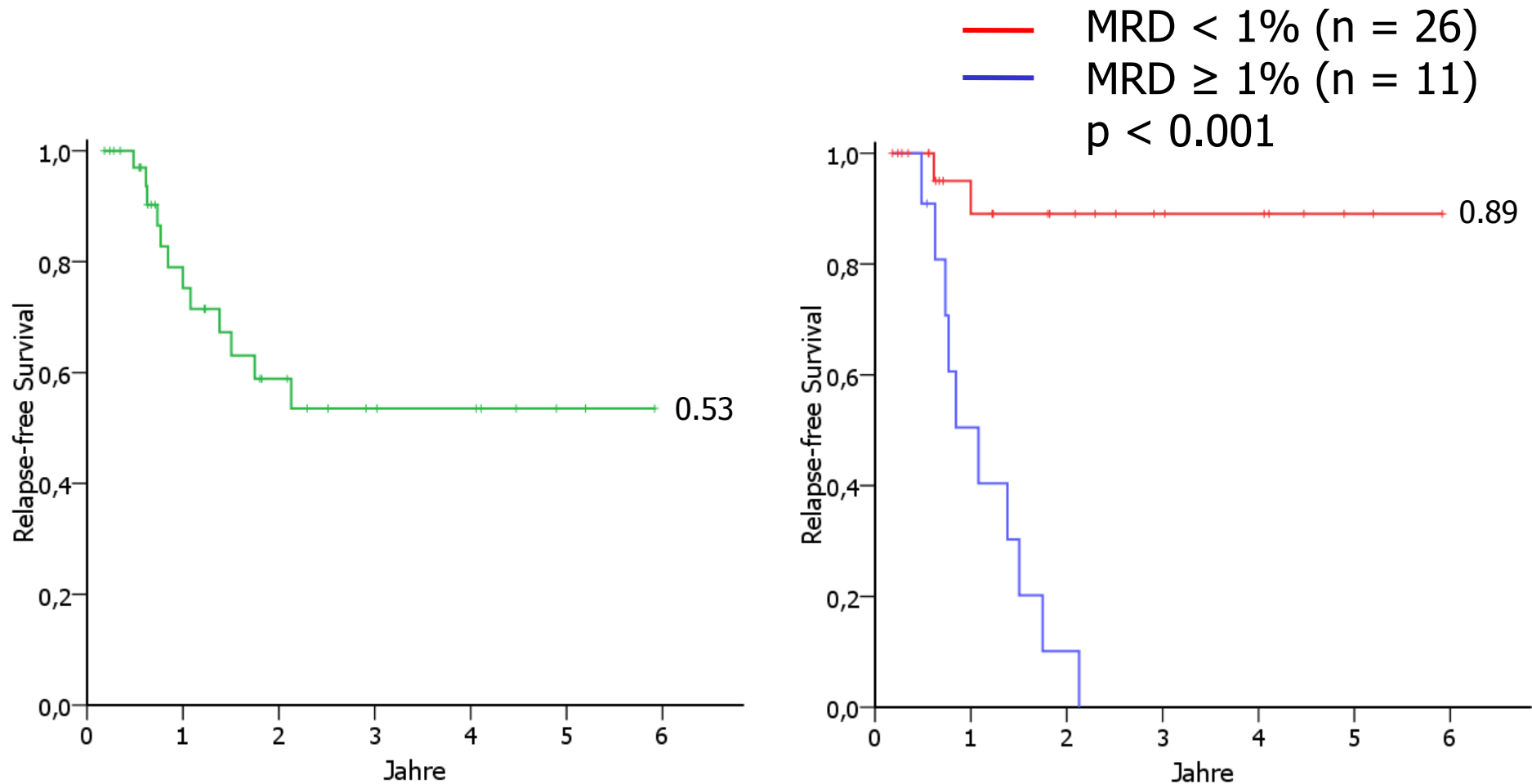
Messung minimaler Resterkrankung



Bedeutung minimaler Resterkrankung



Bedeutung minimaler Resterkrankung



Krauter et al., J Clin Oncol 2003;21:4413-22

Molekulare Diagnostik bei der AML - Aufwand

Chromosomale Translokationen

- Zytogenetik und RT-PCR für t(8;21), t(15;17), inv(16), t(9;11)

FLT3-Mutationen

- DNA-PCR mit Fragmentanalyse

CEBPA- und NPM-Mutation

- Gensequenzierung

MRD-Verlauf

- quantitative PCR

Aufwand für Material/Laborarbeit

- Erstdiagnose ca. € 2500,-
- Verlaufsuntersuchung ca. € 250,-

Molekulare Diagnostik bei der AML - Nutzen

Genauere Subklassifikation der AML

- moderne Diagnostik gemäß WHO-Klassifikation
- Vergleichbarkeit der Therapieergebnisse
- Ansatzpunkte für neue Therapieverfahren (molekulare Zielstrukturen)

Risiko-adaptierte Therapie

- reine Chemotherapie bei Niedrigrisiko-Patienten
- Beschränkung der allogenen Stammzelltransplantation auf Hochrisikopatienten
 - Vermeidung einer belastenden Übertherapie
 - Einsparen von Ressourcen