



Fachinformation – Labordiagnostik

NPM1 MRD-Diagnostik

Hintergrund:

Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) gewinnt die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) wegen ihrer prognostischen Aussagekraft und der damit verbundenen Früherkennung eines Rezidivs nach Therapieversagen immer mehr an Bedeutung. Entsprechend ist die MRD-Diagnostik hochrelevant für die Auswahl und Steuerung einer risikoadaptierten Therapie.

Hierbei ist der MRD-Biomarker jedoch sorgfältig auszuwählen: Neben hoher Spezifität sollte er im Falle eines Rezidivs stabil nachweisbar bleiben, um falsch-negative Resultate zu minimieren.

Beispielsweise zeigte sich, dass das Gen Nucleophosmin 1 (NPM1), welches bei etwa einem Drittel aller AML-Patienten verändert ist, besonders gut als Prognose- sowie als Verlaufsmarker geeignet ist. Patienten mit mutiertem NPM1^{FLT3negativ} werden insgesamt mit einem günstigen Krankheitsverlauf assoziiert und weisen bei MRD-Negativität ein niedriges Rezidivrisiko auf^{1,2}.

Diagnostik:

NPM1 kodiert für ein zwischen Nucleus und Zytoplasma zirkulierendes Phosphoprotein, das in wichtige zelluläre Prozesse involviert ist. Bei etwa 95% der Mutationen treten charakteristische 4 Basenpaarinsertionen in Exon 12 auf, welche in einer zytoplasmatischen Delokalisation des Proteins resultieren. Mit einer Häufigkeit von 70-80 % dominiert hier die Insertion des Typs A (c.863_864insTCTG bzw. c.860_863dup), gefolgt von Typ B (6-11 %) und D (6-9 %) und bis zu 40 selteneren Insertionen²⁻⁴.

Bei der NPM1 MRD-Diagnostik wird in einer hochsensitiven quantitativen Real-Time PCR (methodische Sensitivität 0,01 %) das prozentuale Verhältnis von NPM1-Kopien zu denen des Kontrollgens ABL [% NPM1 / ABL1] bestimmt. Am Ende der Konsolidierungstherapie sollte dieses Verhältnis (Ratio) im Knochenmark < 2 % betragen oder sich gegenüber der Erstdiagnose um 3-4 Logstufen verringert haben. Von einem molekularen Rezidiv spricht man, wenn ein bereits MRD-negativer Patient wieder positiv wird oder sich die Ratio um mindestens eine Logstufe erhöht. Zusätzlich besteht die Möglichkeit die NPM1-Kopienzahl bereits bei der AML-Erstdiagnose zu quantifizieren, so dass ein Ausgangswert für die folgende MRD-Diagnostik vorliegt.



Hinweise:

- Die hier angebotene Untersuchung kann nur bei Patienten mit bereits bekannter NPM1 Typ A Mutation durchgeführt werden. Seltene Mutationstypen werden an ein Fremdlabor verschickt.
- Eine Einwilligungserklärung für hämato-onkologische Fragestellungen (somatische Mutationen) ist nicht zwingend erforderlich; kann aber eingereicht werden (siehe Einverständniserklärung für Hämato-Onkologie).

Ansprechpartner: Dr. K. Sabel-Diehl (-871)
Dr. N. Samel (-292)

Quellenhinweise / Weiterführende Literatur:

- 1) Döhner et al.; Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood, 2022
- 2) Ivey et al.; Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. NEJM, 2016
- 3) Alpermann et al.; Molecular subtypes of NPM1 mutations have different clinical profiles, specific patterns of accompanying molecular mutations and varying outcomes in intermediate risk acute myeloid leukemia. Haematol, 2015
- 4) Schnittger et al.; Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. Blood, 2009
- 5) Heuser et al; 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood, 2021

Stand: April 2023 | QM-DD-061

Seite 2 von 2