

Bedeutung von minimal disseminierter und minimaler Resterkrankung bei Kindern mit Burkitt-Lymphomen und -Leukämien

Lymphknotenkrebserkrankungen sind die vierthäufigsten bösartigen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen. Burkitt-Lymphome (BL) und -Leukämien (B-AL) stellen mit 45% die größte Gruppe der sogenannten Non-Hodgkin Lymphome bei Kindern und Jugendlichen. Sie weisen eine für die Lymphomentstehung bedeutsame Chromosomenveränderung auf. Ein Teil des Chromosoms 8 wird durch eine Umlagerung (Translokation) auf ein anderes Chromosom (2, 14 oder 22) übertragen. Durch diese Translokationen wird das Gen *MYC* an ein Gen für die Immunglobuline (*IG*) gekoppelt, es entsteht eine *MYC-IG*-Fusion. Das *MYC* Gen wird aufgrund der *MYC-IG* Fusion fehlerhaft reguliert und sehr stark aktiviert. Dies trägt wesentlich zur Tumorentstehung bei.

Die Hälfte aller Kinder mit BL oder B-AL hat ausgedehnte Lymphome, die einer extrem intensiven Chemotherapie bedürfen. Mit dieser Therapie können über 80% dieser Kinder mit BL oder B-AL heute geheilt werden. Ein Rückfall der Erkrankung kann jedoch trotz intensivster Behandlung und Knochenmarktransplantation nur bei 20% der Kinder noch einmal erfolgreich behandelt werden. Eine weitere Steigerung der Chemotherapie für alle Risiko-Kinder ist nicht möglich. Daher ist es derzeit ein wichtiges Ziel, die Kinder frühzeitig zu entdecken, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit einen Rückfall erleiden werden, um deren Therapie zu verändern bevor es zum Rückfall kommt. Dazu sind sehr genaue Vorhersagefaktoren erforderlich.

Der Nachweis von einzelnen BL-Zellen im Knochenmark bei Diagnose mit molekulargenetischen Methoden („minimal disseminierte Erkrankung“, MDD) bei BL und von minimaler Resterkrankung (MRD) unter Therapie bei B-AL mittels einer sogenannten „long-distance PCR“ (LD-PCR) für *MYC-IG* wurden von der italienischen Studiengruppe als starker Risikofaktor für einen Rückfall beschrieben. Die LD-PCR misst jedoch nicht quantitativ (d.h., erfasst nicht die Anzahl der *MYC-IG* Umlagerungen) und kann durchschnittlich nur eine BL-Zelle unter 1000 normalen Zellen (0,1%) nachweisen. Ihre Anwendung ist auf Patienten beschränkt, die eine der drei möglichen Translokationen (die t(8;14)) aufweisen und von denen gefrorener Tumor vorliegt. Somit können MDD und MRD mit dieser Methode nur bei maximal 50% der Kinder mit BL oder B-AL überhaupt untersucht werden.

Ziel unseres Projektes ist die quantitative Messung von MDD bei Patienten mit BL und MRD bei B-AL-Patienten auf einem Niveau von weniger als einer BL-Zelle unter 10,000 Zellen (0,01%) zu etablieren und die prognostische Bedeutung sowie den quantitativen Schwellenwert von MDD und MRD an Patienten der NHL-BFM Studiengruppe zu untersuchen.

Mittels LD-PCR oder einer neuen Sequenzierungsmethode, der „Genomic Capture High-Throughput Sequenzierung“ (gc-HTS), wird zunächst die *MYC-IG* Fusion der BL / B-AL jedes einzelnen Risiko-Patienten aus gefrorenem oder auch Paraffin-Tumormaterial bestimmt. Zur Bestimmung der Anzahl von *MYC-IG* Umlagerungen im Knochenmark bei Diagnosestellung (MDD) oder zu einem frühen Zeitpunkt unter Therapie (MRD) wird ein sehr sensitiver digitaler PCR-Nachweis eingesetzt. Dafür wird die DNA-Sequenz der patientenspezifischen Fusionsstelle von *MYC* und *IG* als Nachweissystem genutzt, um noch eine Tumorzelle unter 10,000-100,000 Zellen nachweisen zu können (0,01 – 0,001%). Für die Analysen wird Tumormaterial und Knochenmark von Patienten mit BL (initiales Knochenmark) und B-AL (Knochenmark unter Therapie) untersucht, die in den 2000er Jahren behandelt wurden. Die Ergebnisse der MDD und MRD-Messung werden auf Ihre Vorhersagekraft für einen Rückfall untersucht.

Damit erlaubt unsere Untersuchung zu prüfen, ob mittels MDD und MRD ein Rückfall bei Kindern mit Risiko-BL oder B-AL schon kurz nach Therapiebeginn vorausgesagt werden kann, wenn diese mit der normalen Chemotherapie behandelt werden. Falls dieses der Fall ist, kann deren Therapie in Zukunft nach dem Ergebnis der MDD und MRD-Messung vor dem Eintreten eines Rückfalls frühzeitig geändert werden, um den Rückfall zu vermeiden.