

Informationen zur Chronischen Myelomonozytären Leukämie (CMML)

Die CMML ist eine klonale hämatopoetische Erkrankung und ist charakterisiert durch überlappende Eigenschaften einer myeloproliferativen Erkrankung und eines myelodysplastischen Syndroms (WHO Klassifikation 2008). Sie ist gekennzeichnet durch eine persistierende Monozytose $>1 \times 10^9/L$ im peripheren Blut, hat weder ein Philadelphia Chromosom, noch eine *PDGFRA/B*-Fusion und einen Blastenanteil von weniger als 20%. Die CMML kann abhängig von der Blastenzahl in zwei Gruppen unterteilt werden: CMML-1 ($<5\%$ im peripheren Blut; $<10\%$ im Knochenmark) und CMML-2 (5-19% im peripheren Blut; 10-19% im Knochenmark; oder bei Vorhandensein von Auerstäbchen unabhängig vom Blastenanteil).

Zyto-genetik: Prognostisch kann die CMML in drei Gruppen unterteilt werden (p-Wert: <0.001 ; Such E et al., 2010):

- **Günstig:** normaler Karyotyp oder Verlust des Y-Chromosoms; ca. in 75% aller Patienten
- **Ungünstig:** Trisomie 8, Chromosom 7 Aberrationen oder komplex aberranter Karyotyp (≥ 3 Aberrationen)
- **Intermediär:** alle anderen Aberrationen

Molekulargenetik: Da der Großteil der Patienten einen normalen Karyotyp aufweist, wurden in den letzten Jahren umfassende Studien durchgeführt, die sich mit den molekularen Grundlagen dieser Erkrankung befassen. In diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass über 90% der CMML-Fälle mindestens eine molekulare Mutation aufweisen, die z.T. auch prognostische Relevanz aufweisen.

EZH2: kodiert für eine H3K27 Methyltransferase und ist somit ein Enzym, das bei epigenetischen Prozessen involviert ist. *EZH2* Mutationen treten mit einer Inzidenz von ungefähr 12% auf. Studien zeigten eine ungünstige Prognose (Ernst T. et al. 2010; Grossmann V. et al. 2011).

ASXL1: kodiert für ein Chromatinbindeprotein und spielt somit ebenfalls eine Rolle bei epigenetischen Modifikationen. Mutationen in diesem Gen kommen mit einer Inzidenz von 44% vor. In der Literatur gibt es wenige Daten zur prognostischen Bedeutung; unsere eigenen Daten zeigen, dass *ASXL1* Mutationen mit einem kürzeren Überleben assoziiert sind ($p=0.001$, $n=261$). *ASXL1* und *EZH2* sind bisher die mit der größten klinischen Relevanz untersuchten Biomarker bei der CMML.

TET2: kodiert für ein Protein, das in epigenetische Modifikationen der DNA involviert ist. *TET2* ist bei ca. 40% aller CMML Patienten mutiert. Die prognostische Bedeutung von *TET2* Mutationen bei noch relativ geringen Fallzahlen und gleichzeitiger Heterogenität der untersuchten Kohorten werden kontrovers diskutiert; vermutlich hat es keinen deutlichen Einfluss auf das Überleben.

DNMT3A: kodiert für eine DNA-Methyltransferase. *DNMT3A* methyliert das Cytosin in den Promotorbereichen der Gene, welche somit nicht mehr transkribiert werden können. *DNMT3A* wurde erstmals bei AML Patienten beschrieben (mit einer Mutationsfrequenz von ca. 20%). Die Prognosedaten bei der AML sind noch präliminär, weisen aber auf ein kürzeres Überleben hin. Die Mutationsfrequenz in der CMML ist mit ca. 5-10% geringer als bei der AML. Daten zur Prognose gibt es bisher nicht.

SRSF2: kodiert für einen Faktor, der ein Bestandteil des Spliceosoms ist. Dessen Funktion ist das konstitutive und alternative Spleissen von RNA. *SRSF2* besteht aus zwei funktionalen Domänen; in der Linkerregion, welche die zwei Domänen verbindet, kommt es bei ca. 45% der CMML Patienten zu Mutationen. (Yoshida K. et al. 2011). Aufgrund der wenigen Studien gibt es bisher keine fundierten Hinweise auf eine prognostische Relevanz.

RUNX1: kodiert für einen Transkriptionsfaktor. Mutationen in diesem Gen führen häufig, abhängig von der Art der Mutation, zu einem Differenzierungsstopp. Aberrationen kommen bei ca. 20% der CMML-Patienten vor. Klinische Daten zeigen bisher keine prognostische Relevanz für das Überleben, bei anderen MDS und bei AML Patienten allerdings sind *RUNX1*-Mutationen mit einem ungünstigen Überleben assoziiert (Dicker F. et al. 2010; Schnittger S. et al. 2010; Gaidzik V. et al. 2011).

CBL: kodiert für eine E3-Ubiquitin-Ligase und spielt eine Rolle bei der Signaltransduktion von hämatopoetischen Stammzellen. 20% der Patienten weisen Mutationen in diesem Gen auf, wobei bisher keine prognostische Relevanz beobachtet wurde.

RAS: sowohl *NRAS* als auch *KRAS*, zwei zytoplasmatische Proteine des RAS-Signaltransduktionswegs, können aktivierende Mutationen tragen. Mutationen finden sich in 16% bzw. 10% bei der CMML. Aufgrund der wenigen Studien und der kleinen Fallzahlen gibt es bisher keine Hinweise auf eine prognostische Relevanz.

Bei allen oben beschriebenen Markern wurde kein Unterschied in der Häufigkeit und klinische Korrelation zwischen den beiden Untergruppen CMML-1 und CMML-2 beobachtet.

Nicht speziell aufgeführt sind weitere seltene Marker mit einer Inzidenz von ca. 1-10%: z.B. **BRAF, IDH1, IDH2, JAK2, FLT3, MLL-PTD, NPM1, TP53, UTX.**

Weiterführende Literatur:

- Dicker F et al. Mutation analysis for RUNX1, MLL-PTD, FLT3-ITD, NPM1 and NRAS in 269 patients with MDS or secondary AML. Leukemia. 2010;24(8):1528-32
- Ernst T et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. Nat Genet 2010;42:722-6
- Gaidzik V et al. *RUNX1* Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Results From a Comprehensive Genetic and Clinical Analysis From the AML Study Group. J Clin Oncol. 2011;29(10):1364-72
- Grossmann V et al. Molecular profiling of chronic myelomonocytic leukemia reveals diverse mutations in $>80\%$ of patients with *TET2* and *EZH2* being of high prognostic relevance. Leukemia. 2011;25(5):877-9
- Kohlmann A et al. Next-Generation Sequencing Technology Reveals a Characteristic Pattern of Molecular Mutations in 72.8% of Chronic Myelomonocytic Leukemia by Detecting Frequent Alterations in *TET2*, *CBL*, *RAS*, and *RUNX1*. J Clin Oncol 2010;28:3858-65
- Kosmider O et al. *TET2* gene mutation is a frequent and adverse event in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2009;94(12):1676-81
- Such E et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2011 Mar;96(3):375-83
- Yoshida K, Sanada M, Shiraiishi Y et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature 2011;478(7367):64-6