

Kurzmitteilung/Short Communication

Andreas Hochhaus*, Martin C. Müller, Thoralf Lange, Christian Thiede and Torsten Haferlach

Befundinterpretation der molekularen Diagnostik in der Verlaufskontrolle der chronischen myeloischen Leukämie: Empfehlungen einer deutschen Expertengruppe

Interpretation of molecular diagnostics results in routine monitoring for chronic myeloid leukemia: recommendations from a German expert panel

Zusammenfassung: Die chronische myeloische Leukämie ist eine neoplastische Erkrankung der Hämatopoiese, charakterisiert durch die BCR-ABL1-Fusion. Zur Behandlung neu diagnostizierter Patienten sind drei selektive Tyrosinkinase-Inhibitoren zugelassen. Zur Beurteilung der Residualerkrankung ist eine frühe und engmaschige molekulargenetische Verlaufskontrolle unumgänglich. Sie ermöglicht eine frühe Prognoseeinschätzung sowie ein frühes Erkennen eines Rezidives bzw. einer Therapieresistenz. Eine Harmonisierung der Nachweismethode und des Laborberichts ist wichtig für die Beurteilung des Therapieverlaufs. Eine rasche Befundübermittlung motiviert den Patienten zur Therapietreue. In dieser Stellungnahme diskutiert eine deutsche Expertengruppe Harmonisierungsempfehlungen zur Nachweismethode und zum Laborbericht.

Schlüsselwörter: Befunderstellung; chronische myeloische Leukämie; molekulare Diagnostik

Abstract: Chronic myeloid leukemia is a neoplastic disorder of hematopoiesis characterized by the *BCR-ABL1* fusion gene. Three selective tyrosine kinase inhibitors are approved for the treatment of de novo patients. Early and regular molecular monitoring is essential to assess residual disease. It allows for early prognosis predictions and an early detection of a relapse or resistance to therapy. Harmonization of the detection method and laboratory report is important for assessment of the therapeutic response. A rapid delivery of laboratory reports motivates patients to compliance. The following report by a German panel of experts discusses recommendations for harmonization of the detection method and laboratory report.

Keywords: chronic myeloid leukemia; molecular diagnostics; reporting of molecular data.

***Korrespondenz:** Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Abteilung Hämatologie/Onkologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, 07740 Jena, Deutschland, Tel.: 03641 932 4201, Fax: 03641 932 4202, E-Mail: Andreas.Hochhaus@med.uni-jena.de

Martin C. Müller: III. Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

Thoralf Lange: Abteilung Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Christian Thiede: Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum an der TU Dresden, Dresden, Deutschland

Torsten Haferlach: MLL Münchener Leukämielabor GmbH, München, Deutschland

Einleitung

Therapieoptionen der BCR-ABL1-positiven chronischen myeloischen Leukämie (CML) sind drei selektive Tyrosinkinaseinhibitoren – Nilotinib, Imatinib oder Dasatinib. Andere Medikamente bieten entweder einen geringeren Schutz vor Progression oder weisen eine geringere Effektivität in der Initialtherapie auf [1]. Die aktuellen Therapieziele beruhen auf den 2009 vom Europäischen Leukämienetz (ELN) für die Behandlung der CML in chronischer Phase mit 400 mg Imatinib/Tag publizierten Empfehlungen. Als optimales Therapieansprechen wird ein vollständiges hämatologisches Ansprechen (CHR) nach spätestens drei Monaten, ein vollständiges zytogenetisches

Ansprechen (CCyR) nach spätestens zwölf Monaten und ein gutes molekulares Ansprechen (MMR) nach spätestens 18 Monaten definiert [2].

Zur Überprüfung des Therapieansprechens ist eine systematische Verlaufskontrolle, bezogen auf eine standardisierte Baseline [3] unerlässlich. Das Europäische Leukämienetz empfiehlt nach Therapiebeginn eine dreibis sechsmonatliche zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks bis zum Erreichen einer CCyR. Nach Erreichen einer CCyR wird eine Knochenmarkuntersuchung nur zur Evaluation bei persistierenden Zytopenien sowie vor jedem Therapiewechsel empfohlen. Die quantitative Real-time Polymerase-Kettenreaktions-Untersuchung (RQ-PCR), eine sensitive Methode zum Nachweis und zur Quantifizierung der BCR-ABL-Fusionstranskripte, sollte unter Angabe der BCR-ABL1-Last nach der Internationalen Skala (IS) alle drei Monate nach Diagnosestellung aus peripherem Blut erfolgen. Die Angabe der BCR-ABL1-Last nach der IS ermöglicht die standardisierte Erfassung. Die aktuelle Datenlage belegt, dass eine engmaschige molekulare Verlaufskontrolle eine frühe Prognoseeinschätzung für den Patienten erlaubt [3] und zudem ein frühzeitiges Erkennen eines Rezidives oder der Notwendigkeit einer Mutationsanalyse ermöglicht [4]. Das frühe molekulare Ansprechen 3 Monate nach Therapiebeginn [$<10\%$ BCR-ABL1 (IS)] und ein tiefes molekulares Ansprechen nach 12 Monaten [$<1\%$ BCR-ABL1 (IS)] korreliert mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten [5].

Aufgrund der aktuellen Datenlage wird eine Mutationsanalyse nur bei Therapieversagen oder suboptimalem Ansprechen empfohlen [2, 4]. Eine Mutationsanalyse ist insbesondere bei Verlust einer MMR mit signifikant erhöhtem (>5 -fachem) Anstieg der BCR-ABL1-Last in mindestens zwei unabhängigen Messungen erforderlich [4]. Die Mutationsanalyse erfolgt mittels direkter Sequenzierung aus dem eingesandten Probenmaterial, wobei die RNA-Qualität der Probe eine wesentliche Rolle spielt.

Ziel der CML-CP-Behandlung ist das Erreichen einer BCR-ABL1-Last von 10% nach 3 Monaten, von 1% bei 12 Monaten und von 0,1% bei 18 Monaten.

Bei einer dauerhaften BCR-ABL1-Last von unter 0,01% kann im Rahmen klinischer Studien ein Absetzen des TKI unter engmaschiger molekularer Kontrolle in Erwägung gezogen werden.

Zur Sicherstellung der Qualität der Ergebnisse wird empfohlen, die Blutprobe des Patienten sofort mit Antikoagulans (EDTA) zu mischen und mindestens 10 mL an das Labor zu senden. Die Blutprobe sollte innerhalb 24–36 Stunden das Labor erreichen. Neben der Qualität

der Probenentnahme, der RNA-Extraktion, der quantitativen RQ-PCR sowie der Transport- und Lagerbedingungen nehmen die Reproduzierbarkeit der Laboruntersuchung, die Optimierung der Methode zum Nachweis von BCR-ABL1-Transkripten und die Harmonisierung des Laborberichts einen wichtigen Stellenwert in der Beurteilung des Therapieverlaufs ein [6].

Standardisierung der BCR-ABL1-Quantifizierung

Die European Treatment and Outcome Study (EUTOS) ist eine Initiative des Europäischen Leukämienetzes (ELN) und Novartis Onkologie zur Optimierung gegenwärtiger Untersuchungsverfahren und zur Verbesserung von Therapieergebnissen bei der CML. Ein wichtiges Ziel von EUTOS ist die Standardisierung der molekularen Verlaufskontrolle in der CML-Therapie und somit das Erreichen einer universellen Vergleichbarkeit von Befunden verschiedener Labore. Im Jahr 2011 waren 62 molekulogenetische Laboratorien aus 28 europäischen Ländern an EUTOS beteiligt (Tabelle 1 listet die validierten 14 deutschen Laboratorien auf). Vierundzwanzig der beteiligten Länder verfügten dabei bereits über mindestens ein standardisiertes Referenzlabor, zwei Länder haben Zugang zu einem standardisierten Labor eines anderen EUTOS-Landes, in zwei weiteren Ländern steht eine Validierung der molekularen Untersuchungsverfahren noch aus.

Die Standardisierung erfolgt in mehreren Validierungsrunden über den Vergleich verschiedener BCR-ABL1-Transkriptniveaus (Bereich: 0,01%–10% BCR-ABL1 nach IS) von Zelllysat-Proben zwischen einem Zentrallabor und einem zu validierenden Labor. Für den Fall einer linearen Relation der in beiden Laboratorien ermittelten BCR-ABL1-Transkriptniveaus kann dem zu validierenden Labor ein Konversionsfaktor (CF) zugewiesen werden (Abbildung 1: Linearität des CF). Durch die zugewiesenen Konversionsfaktoren können BCR-ABL1-Transkriptniveaus in allen standardisierten Laboratorien mit vergleichbaren Ergebnissen bestimmt werden.

In weiteren Validierungsrounden wurden je 25–30 Patientenproben (Median n=28; Leukozytenlysate in Trizol oder Guanidiniumthiocyanat) aus 59 beteiligten europäischen Laboren im Zentrallabor untersucht. Die Aliquote aus 38 Laboren konnten bislang ausgewertet werden, 29 der Labore zeigten eine akzeptable, 9 eine inakzeptable Konkordanz. Mittels wiederholter Validierungsrounden lässt sich der labor-spezifische Konversionsfaktor überprüfen und bei Bedarf neu berechnen.

Deutsches Referenzlabor für die Standardisierung der quantitativen BCR-ABL1-PCR

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
Wissenschaftliches Labor III. Medizinische Klinik
Prof. Dr. Martin C. Müller
Tel.: 0621 383-6945
Fax: 0621 383-6969
martin.mueller@medma.uni-heidelberg.de
Pettenkoferstr. 22
68169 Mannheim

Validierte Labore mit Standardisierung der quantitativen PCR und der Sensitivität der PCR

Universitätsklinikum Leipzig
Hämatologisches Speziallabor
PD Dr. Thoralf Lange
Tel.: 0341 971-3053
Fax: 0341 971-3089
langet@medizin.uni-leipzig.de
Johannisallee 32a
04103 Leipzig
Universitätsklinikum Jena
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Klinik für Innere Medizin II
Prof. Dr. Andreas Hochhaus/Dr. Janine Ziermann
Tel.: 03641 932-4201
Fax: 03641 932-4202
andreas.hochhaus@med.uni-jena.de
Erlanger Allee 101
07740 Jena

Validierte Labore mit Standardisierung der quantitativen PCR

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Labor Molekulare Hämatologie
Medizinische Klinik I
Prof. Dr. Christian Thiede
Tel.: 0351 458-5628 oder -4680
Fax: 0351 458-5370
christian.thiede@uniklinikum-dresden.de
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Kooperationsgemeinschaft
Molekulare Labordiagnostik
Laborarztpraxis Roskos
Oncoscreen GmbH
Dr. Martin Roskos
Tel.: 03641 507-420
Fax: 03641 507-421
martin.roskos@labor-roskos.de
Löbstedter Str. 93
07749 Jena
Universitätsmedizin Greifswald
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C, Hämatologie und Onkologie
Transplantationszentrum, molekulares Labor R.044
Prof. Dr. G. Dölkens/Dr C. Hirt (eine Zeile)
Dr. C. Hirt
Tel.: 03834-8622-041 oder -009
Fax: 03834-866713
doelken@uni-greifswald.de, hirtonko@uni-greifswald.de
Sauerbruchstraße

17475 Greifswald

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

im Städtischen Krankenhaus

Prof. Dr. Dr. Michael Kneba

Tel.: 0431 1697-1201

Fax: 0431 1697-1202

sekretariat@med2.uni-kiel.de

Chemnitzstraße 33

24116 Kiel

Universitätsklinikum Klinik für Hämatologie/Onkologie und
Klinische Immunologie

Dr. Lars Galonska

Tel.: 0211 81-17731

Lars.Galonska@med.uni-duesseldorf.de

Moorenstr. 5

40225 Düsseldorf

Labormedizin Dortmund, Molekulargenetik/Onkologie

Leukämie-PCR, Tumorgenetik

Dr. Thomas Haverkamp

0231 9572-7332

haverkamp@labmed.de

Brauhäusstr. 4

44137 Dortmund

Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik A

Labor für molekulare Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. C. Müller-Tidow/Dr. Utz Krug/Anette Westermann

Tel.: 0251 835-2999

Fax: 0251 835-2673

westera@ukmuenster.de

Domagkstr. 3

48149 Münster

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Zentrum der Inneren Medizin

Medizinische Klinik II, Labor für MRD-Diagnostik

Haus 33, UG, Raum 06

Dr. Heike Pfeifer/Prof. Dr. Oliver Ottmann

Tel.: 069 63018-3044

Fax: 069 63018-3046

Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt

Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

III. Medizinische Klinik

Prof. Dr. Konstanze Döhner/Dr. Frank Stengelmann

Tel.: 0731-500-45521

Fax: 0731-500-45505

konstanze.doehner@uniklinikum-ulm.de/frank.stengelmann@uniklinikum-ulm.de

Laborgebäude N23

Robert-Koch-Straße 8

89081 Ulm

Klinikum der Universität München-Großhadern

Medizinische Klinik und Poliklinik III

Dr. Annika Dufour/Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann

Tel.: 089 7095-2551

Fax: 089 7095-5550

(Table 1 Continued)

annika.dufour@med.uni-muenchen.de
 sekrmmed3@med.uni-muenchen.de
 Marchioninistraße 15
 81377 München
 MLL Münchner Leukämie Labor GmbH
 MHP Münchner Hämatologie Praxis
 PD Dr. Susanne Schnittger
 Tel.: 089 99017-300
 Fax: 089 99017-309
 susanne.schnittger@mll.com
 Max-Lebsche-Platz 31
 81377 München

Tabelle 1 Standardisierung der BCR-ABL1-Quantifizierung in Deutschland (Stand: Februar 2012).

den Gesamtkopien der ABL1-Transkripte (international etablierte Alternativen: BCR, GUS) im gleichen Volumen. Die Sensitivität ist aus technischen Gründen zurzeit auf ca. 5 Größenordnungen (log) unter der IS-Baseline beschränkt. Die Expertengruppe rät in Anlehnung an die EUTOS-Empfehlungen [8], bei der Angabe von BCR-ABL1-Transkriptneuväus <0,01% nicht von einem vollständigen molekularen Ansprechen (CMR) zu sprechen und stattdessen molekulares Ansprechen (MR) mit Angabe der Sensitivität zu verwenden. Die Arbeitsdefinition zur MR-Sensitivität lautet:

MMR	BCR-ABL1 (IS) $\leq 0,1\%$	(>3 Größenordnungen unter der standardisierten Baseline)
MR ⁴	BCR-ABL1 (IS) $\leq 0,01\%$	(keine BCR-ABL1-Last bei mindestens 10.000 ABL1-Transkripten oder niedrige BCR-ABL1-Last bei höherer Sensitivität, welche in einem Quotienten $\leq 0,01\%$ resultiert)
MR ^{4,5}	BCR-ABL1 (IS) $\leq 0,0032\%$	(keine BCR-ABL1-Last bei mindestens 32.000 ABL1-Transkripten oder niedrige BCR-ABL1-Last bei höherer Sensitivität, welche in einem Quotienten $\leq 0,0032\%$ resultiert)
MR ⁵	BCR-ABL1 (IS) $\leq 0,001\%$	(keine BCR-ABL1-Last bei mindestens 100.000 ABL1-Transkripten oder niedrige BCR-ABL1-Last bei höherer Sensitivität, welche in einem Quotienten $\leq 0,001\%$ resultiert)

Sensitivität der Methode zur Bestimmung des molekularen Ansprechens

Die Sensitivität der RQ-PCR zur Beschreibung des molekularen Ansprechens ist bestimmt durch die Kopienzahl der BCR-ABL1-Transkripte pro Volumen cDNA im Verhältnis zu

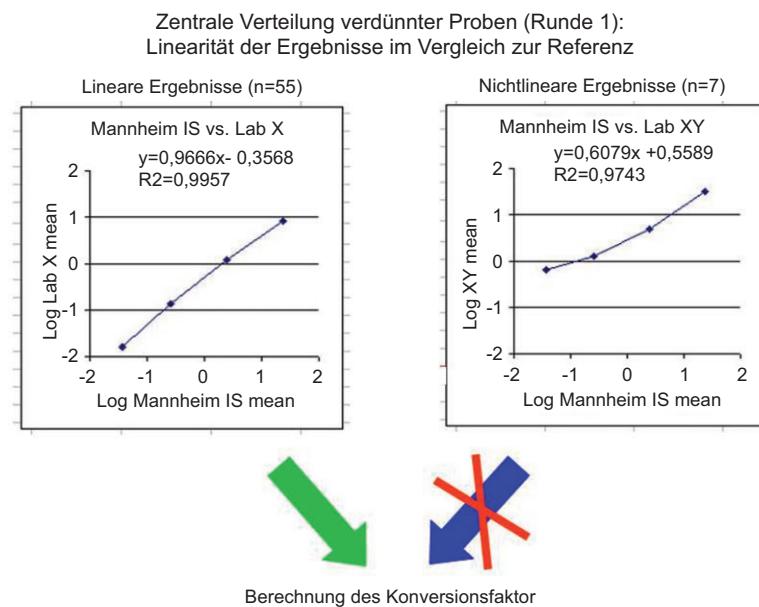


Abbildung 1 Messergebnisse eines Labors im Vergleich zum Referenzlabor nach zentraler Verteilung verdünnter Proben aus Runde 1 der Validierung [7].

Eine Linearität der Ergebnisse (linke Grafik) ermöglicht die Berechnung eines Konversionsfaktors. Die rechte Grafik zeigt nichtlineare Ergebnisse zwischen dem zu validierenden und dem Referenzlabor. Eine Berechnung eines Konversionsfaktors ist hier nicht möglich.

Die Transkriptzahlen beziehen sich auf das gleiche Volumen cDNA für die BCR-ABL1- und ABL1-Bestimmung.

Für den Fall nicht nachweisbarer BCR-ABL1-Transkripte aus allen Untersuchungswiederholungen können die Resultate als [nicht nachweisbare BCR-ABL1-Last]/[Summe aller ABL1 aus den Untersuchungswiederholungen] berichtet werden. Proben mit einer Gesamtzahl <10.000 ABL1-Transkripten (Summe aller ABL1 der Untersuchungswiederholungen) sollten als (nicht auswertbar zur Bestimmung des MR) gekennzeichnet werden.

Empfehlungen

Um die Interpretation und Vergleichbarkeit der molekularen genetischen Befunde aus verschiedenen Laboren zu erleichtern, empfiehlt die Expertengruppe, die Harmonisierung der Befundung weiter voranzutreiben. Sie stellt fest, dass zur Interpretation der Laborergebnisse zitierbare Qualitätskriterien sowie Richtlinien zur Befundverfassung wichtig sind. Voraussetzungen sind konkrete Angaben zur Fragestellung und zur eingesandten Probe (Tabelle 2). In dieser Konsensus-Stellungnahme sehen die Experten folgende Angaben als notwendige Bestandteile eines Laborberichts an (Tabelle 3):

1. *Angaben zum Patienten* beinhalten den Namen, das Geburtsdatum, die Dauer der Erkrankung und Art der Therapie, insofern sie auch auf dem Einsendebo gen vermerkt sind.
2. *Angaben zur Probe* umfassen Datum der Probenentnahme, Datum des Eintreffens im Labor und die Art der Probe (peripheres Blut oder Knochenmark).
3. Der *Typ des Fusionstranskripts* (b2a2=e13a2, b3a2=e14a2, e1a2, e19a2, e6a2, etc.) sollte bei jedem

Patienten mindestens einmal mittels qualitativer PCR bestimmt werden, da sich daraus der zu verwendende quantitative PCR-Ansatz ergibt, welcher im Laborbericht vermerkt sein sollte. Bei Folgeuntersuchungen kann der entsprechende quantitative PCR-Ansatz für das Fusionstranskript verwendet werden.

4. Als Untersuchungsergebnis soll die *Anzahl der BCR-ABL1-Kopien*, das *prozentuale Verhältnis von BCR-ABL1 zum Kontrollgen*, die *Angabe des verwendeten Kontrollgens* (z.B. ABL1) sowie die Umrechnung auf den Standard nach der *Internationalen Skala* berichtet werden.
5. Die erreichte Sensitivität der Probe wird durch die Angabe der *Anzahl der Kontrollgen-Kopien pro Volumen cDNA* beschrieben. Zusätzlich soll die *Nachweisgrenze der Untersuchung* in dem Bericht enthalten sein.
6. Zur Verlaufskontrolle der Behandlung sollte der Bericht eine *graphische oder/und tabellarische Darstellung der bisherigen molekularen Untersuchungsergebnisse* enthalten. Zusätzlich sollen *Informationen zu den in den ELN-Richtlinien und neuen Publikationen empfohlenen Therapiezielen* ausgewiesen sein (BCR-ABL1 (IS) 3 Monate <10%, 12 Monate <1%, 18 Monate MMR ja/nein), um den aktuellen Behandlungserfolg entsprechend der ELN-Ziele beurteilen zu können. Dies ist jedoch nur möglich, wenn dem Labor der Therapieverlauf mitgeteilt wurde.
7. Wurde eine Mutation nachgewiesen, so sollte der Bericht die Methode der Mutationsdiagnostik und die Angabe enthalten, ob der mutierte Klon dominant ist. Die Angabe der Sensitivität auf verfügbare Inhibitoren unter Nutzung der *in-vitro*- und *in-vivo*-Daten mit Publikationsbeleg wird empfohlen.
8. Der einsendende Arzt ist für die Interpretation der Laborergebnisse und die entsprechenden Schlussfolgerungen verantwortlich. Eine Beurteilung kann der Bericht nur enthalten, wenn mit der Einsendung ausreichende klinische Daten mitgeteilt wurden. Die Beurteilung soll bei einem signifikanten Anstieg des BCR-ABL1-Transkriptniveaus eine *Empfehlung zur kurzfristigen Wiedervorstellung* (1–2 Monate) und/oder eine *Empfehlung zur Mutationsanalytik* enthalten.

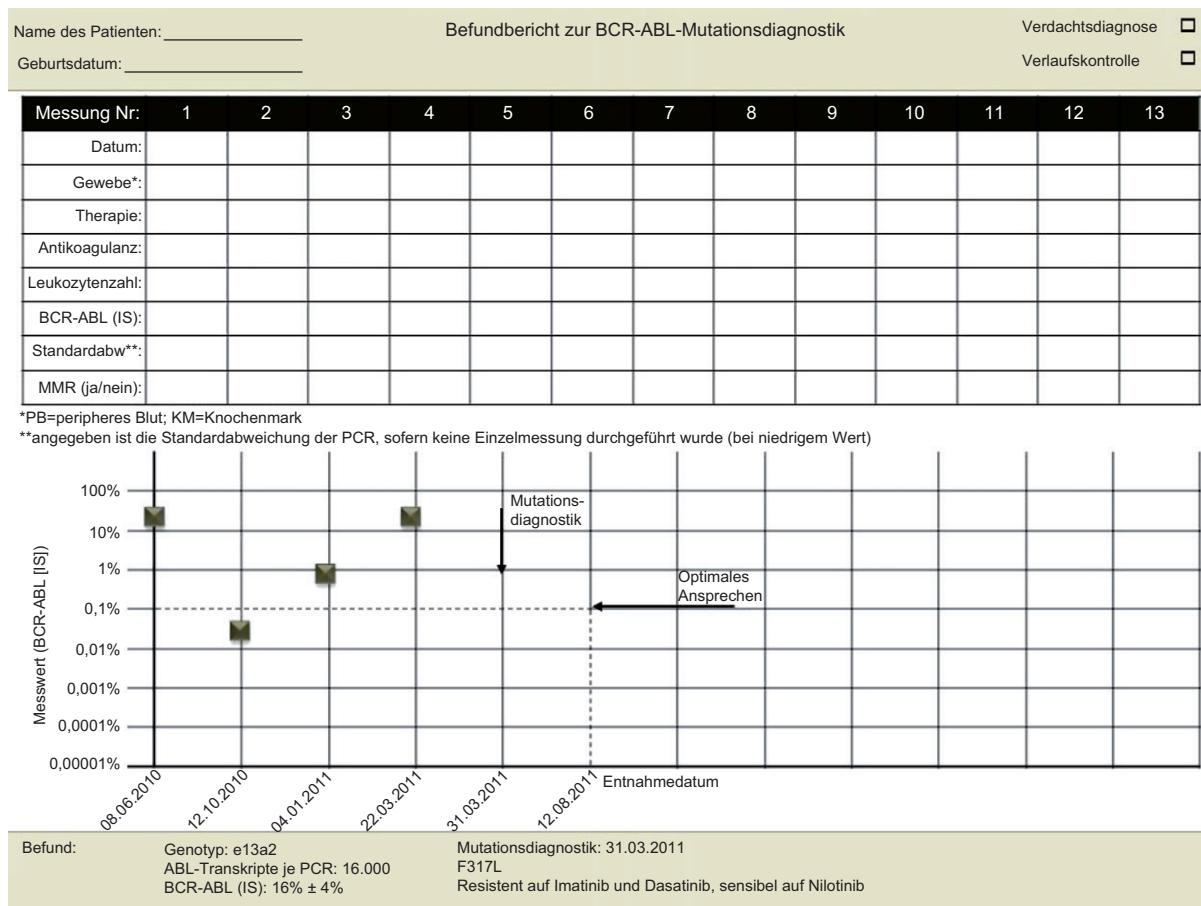
Angaben zum Patienten	Name, Geburtsdatum, Art und Dauer der Therapie
Angaben zur Fragestellung	Verdachtsdiagnose bei Neuerkrankung bzw. Verlaufskontrolle ggf. Vorbefunde bzw. Angabe des BCR-ABL1-Transkript-Typs bei Diagnosestellung
Angaben zur Probe	Datum und Uhrzeit der Probenentnahme Art der Probe (peripheres Blut oder Knochenmark) Antikoagulans Leukozyten, Hb, Thrombozyten

Tabelle 2 Notwendige Angaben des Einsenders einer Probe zur molekularen genetischen Untersuchung.

Bei bekanntem Therapieverlauf inkl. Therapiedauer sind Angaben zum Ansprechen bzw. zum *Nichtansprechen der Behandlung* möglich. Zusätzlich soll ein *Vorschlag zur nächsten Laboruntersuchung* erfolgen.

Ein Beispiel für einen Laborbericht ist in Abbildung 2 dargestellt.

Notwendige Angaben im Laborbericht	Anmerkung
Angaben zum Patienten	Name, Geburtsdatum, Dauer der Erkrankung, Art der Therapie
Angaben zur Probe	Datum, Uhrzeit der Probenentnahme
Typ des Fusionstranskripts (e13a2=b2a2, e14a2=b3a2, e1a2, etc.)	Datum, Uhrzeit des Probeneingangs im Labor
Anzahl der BCR-ABL1-Kopien	Art der Probe (peripheres Blut oder Knochenmark)
Anzahl der BCR-ABL1-Kopien/Anzahl der Kontrollgen-Kopien in Prozent inklusive Angabe des Kontrollgens (z.B. ABL1) sowie der IS	Gemäß Definition aus verwendeter Methode
Graphische und/oder tabellarische Verlaufsdarstellung der Untersuchungsergebnisse	Berücksichtigung einer möglichen zukünftigen Änderung der IS
Angabe der Anzahl der Kontrollgen-Kopien/Volumen cDNA als Maß für die erreichte Sensitivität der Probe	Erleichterung der Verlaufskontrolle
Angabe der Nachweisgrenze	Für negative PCR-Ergebnisse
Beurteilung der klinischen Relevanz der Laborergebnisse bezüglich	Kurzfristige Wiedervorstellung (1–2 Monate) und/oder die Empfehlung zur Mutationsanalytik bei signifikantem Anstieg der BCR-ABL1-Transkripte
<ul style="list-style-type: none"> – Mutationsdiagnostik – Absinken der Transkripte – Nichtansprechen bei bekanntem Therapieverlauf – Compliance bei bekanntem Therapieverlauf – Nächste Messung 	Angaben gemäß ELN-Richtlinien (z.B. MMR ja/nein)
	Bei Nachweis einer Mutation: [basierend auf <i>in-vitro</i> - und <i>in-vivo</i> -Daten ist eine höhere Sensitivität für Substanz x bei dieser Mutation anzunehmen] mit Publikationsbeleg

Tabelle 3 Von der Expertengruppe empfohlene Angaben eines Laborberichts.**Abbildung 2** Beispiel eines Laborbefundes.

Zusammenfassung

Die Methoden der Quantifizierung von BCR-ABL1-Transkripten sind in verschiedenen Laboren unterschiedlich. Damit ist die Vergleichbarkeit der Quantifizierungsanalysen zwischen verschiedenen Laboren nur bedingt möglich. Die Expertengruppe empfiehlt behandelnden Ärzten von CML-Patienten, Proben in validierten Laboren messen zu lassen. Zur Standardisierung der Labore sind mehrere Validierungsrunden nötig. Bei akzeptabler Konkordanz der Ergebnisse der Validierungsrunden kann dem Labor ein stabiler Konversionsfaktor zugewiesen werden. Nach drei Runden konnten 41 europäische Labore, 14 davon in Deutschland, validiert werden. Eine Harmonisierung der Laborbefunde wird von der Gruppe als wichtig eingestuft, da dies dem behandelnden Arzt eine Beurteilung des Therapieverlaufs erleichtert.

An validierte Labore richten die Experten die folgenden Empfehlungen. Anstelle des Begriffs vollständiges molekulares Ansprechen (CMR) sollte molekulares Ansprechen (MR) mit Angabe des Sensitivitätsniveaus verwendet werden. Neben den obligatorischen Angaben zum Patienten und zur Art der Probe sind zur Beurteilung der Ergebnisse auch Angaben zur Messung erforderlich. Hier wird empfohlen, den Typ des Fusionstranskripts, das verwendete Kontrollgen sowie die BCR-ABL1-Last

nach der Internationalen Skala anzugeben. Das Untersuchungsergebnis soll unter Angabe der Anzahl der BCR-ABL1-Kopien, des Verhältnisses von BCR-ABL1/Kontrollgen sowie einer graphischen oder tabellarischen Darstellung der Messwerte über die Behandlungsdauer berichtet werden.

Die Befundübermittlung an den zuweisenden Arzt sollte rasch erfolgen. Die Interpretation des Befundes hinsichtlich einer Einschätzung der weiteren Behandlung sollte im Gesamtkontext aller zur Verfügung stehenden Untersuchungsdaten durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Danksagung

Die Autoren danken Thomas Loenneker (SAN GmbH) für die Unterstützung beim Verfassen des Manuskripts im Auftrag von NOVARTIS Deutschland.

Interessenskonflikt

Das Manuskript entstand auf der Grundlage eines von Novartis Deutschland durchgeführten Expertenmeetings. Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International Randomized Study of Interferon Vs ST1571 (IRIS) 8-year follow-up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:Abstract #1126.
2. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009;27:6041–51.
3. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS). *Blood* 2010;116:3758–65.
4. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011;118:1208–15.
5. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Leukemia* 2012;26: 2096–102.
6. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006;108:28–37.
7. Müller MC, Cross NC, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia* 2009;23:1957–63.
8. Cross NC, White H, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:2172–5.