



MLL News

22.04.2020

Neues Panel zur Abklärung unklarer Erythrozytose/Polyglobulie

Eine oft adressierte Fragestellung bei unseren Einsendungen sind unklare Polyglobulien/Erythrozytosen mit bereits erfolgtem Ausschluss einer *JAK2*-Mutation, der Markerläsion der **Polyzythämia vera (PV)**. Nur selten wird bei *JAK2*-negativen Patienten knochenmarkhistologisch dennoch eine PV diagnostiziert.

Findet sich nach molekulargenetischem und histologischem Ausschluss einer PV im klinisch-anamnestischen Kontext keine valide Ursache für eine womöglich sekundäre Polyglobulie, bleibt der Fall also unklar. Differenzialdiagnostisch konnten wir bisher die molekulargenetische Abklärung einer familiären Erythrozytose anbieten, doch auch diese Diagnose lässt sich extrem selten bestätigen.

Umso interessanter ist in diesem Zusammenhang die Publikation von Wouters et al. in *Blood Advances* (2020), in der eine Subkohorte von 133 Individuen mit Erythrozytose (nach den strengeren WHO-Kriterien von 2008, d.h. mit Hb >18,5 g/dl oder Hkt >52% bei Männern bzw. mit Hb >16,5 g/dl oder Hkt >48% bei Frauen) aus der großangelegten populationsbasierten niederländischen Lifeline-Kohorte untersucht wurde. Dabei konnte in der molekulargenetischen Untersuchung bei 51 von 133 Individuen (38%) der Nachweis einer klonalen Hämatopoese geführt werden. Es lag jedoch nur bei 7 von 133 (5,3%) Fällen eine für die Polyzythämia vera charakteristische *JAK2*-Mutation vor. Andere mutierte Gene waren vor allem *BCOR/BCORL1* (16%), *DNMT3A* (14%), *TP53* (10%), *TET2* (6%) und *ASXL1* (5%), ferner in geringerem Anteil auch *RUNX1*, *CALR*, *CSF3R*, *SF3B1*, *EZH2* und *NRAS*. Während Fälle mit *JAK2*-Mutation sämtlich auch eine begleitende Leuko- oder Thrombozytose aufwiesen, fanden sich alle anderen Mutationen auch bei Fällen mit isolierter Erythrozytose. Die gesamte Subkohorte klonaler Erythrozytosen wies dabei als Gemeinsamkeit eine Assoziation mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität (Hazard Ratio 2,2) auf.

Auf Basis dieser neuen Daten und der demonstrierten klinischen Relevanz erscheint eine erweiterte molekulargenetische Abklärung *JAK2*-negativer Erythrozytosen erfolgversprechend. Deshalb haben wir unser Untersuchungsspektrum um ein neues Panel „*JAK*-negative Erythrozytose/Polyglobulie“ erweitert (siehe unseren aktuellen **Untersuchungsauftrag** bzw. **unser digitales Order Entry-System**).

Apropos: Eine weitere Ergänzung unseres Untersuchungsangebots betrifft die NK-Zell-Neoplasien. Bei diesen ist die Abgrenzung zu reaktiven Veränderungen schwierig. Bei etwa 30% der Fälle gelingt dies über den Nachweis einer Mutation in einem Gen des *JAK/STAT*-Signalweges (v.a. *STAT3*). Aus unserer Forschungskohorte von 5.500 Genomen wurde nun in den 63 darin untersuchten Fällen mit NK-Zell-Neoplasien bei 22% der Fälle (ausschließlich in *STAT3*-unmutierten Fällen) eine bisher unbekannt Mutation im Gen *CCL22* nachgewiesen, deren funktionelle Relevanz im Mausmodell danach belegt werden konnte. Diese neuen Erkenntnisse wurden zusammen mit der



Gruppe von Charles Mullighan am **St. Jude Children's Research Hospital** in Memphis erarbeitet. Ein Manuskript befindet sich aktuell im Review-Prozess.

Autor: Dr. med. Christian Pohlkamp



Fortschritte in der gezielten Therapie von Lymphomen

Die Therapielandschaft von Lymphomerkrankungen hat sich in den letzten Jahren durch den Fortschritt im Verständnis der Pathogenese erheblich verändert. Ein wesentlicher Vorteil besteht darin, die Chemotherapien zu reduzieren und neuartige zielgerichtete Therapien alleine oder in Kombination einsetzen zu können. In diesem Newsletter berichten wir insbesondere über die *BCL2*-Inhibition und deren Resistenzmechanismen, wie auch die Bedeutung der *MYD88*-Mutation und der *CXCR4*-Mutation beim Morbus Waldenström.

Mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib, dem *BCL2*-Inhibitor Venetoclax und dem PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib stehen Patienten mit Lymphomerkrankungen drei zielgerichtete Arzneimittel zur Verfügung. Insbesondere die **chronische lymphatische Leukämie (CLL)** ist ein Vorreiter beim Einsatz dieser Therapien. Hier wurden neue Angriffspunkte für Lymphomtherapien entdeckt und auf weitere Entitäten übertragen. Insbesondere bei Progress, Refraktarität oder einem Frührezidiv zeigten mehrere Studien den signifikanten Vorteil der zielgerichteten Therapien in Kombination mit einem CD20-Antikörper, als Dreifachkombination mit Chemotherapien oder als Monotherapie (RESONATE-1-, HELIOS-, Murano-Studie), gegenüber konventionellen Salvage-Therapien. Patienten mit Nachweis einer *del(17)(p13)* bzw. einer *TP53*-Mutation profitieren nahezu im selben Maße wie Patienten ohne diesen Risikofaktor. Dasselbe gilt für Patienten mit unmutiertem IGHV-Status oder Nachweis eines komplexen Karyotyps. Insbesondere solche Subgruppenanalysen zeigen die Relevanz genetischer Untersuchungen bereits bei Erstdiagnose. Aufgrund dieser Ergebnisse wird bei der CLL-Erstlinientherapie die konventionelle Immunchemotherapie nur noch bei Patienten ohne diese Risikofaktoren berücksichtigt (**Onkopedia-Leitlinie CLL 2020**). In der Erstlinientherapie ist mit dem Zweitgenerationsinhibitor der Bruton-Tyrosinkinase



(BTK) Acalabrutinib im Sommer 2020 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine weitere potente orale Therapie zugelassen worden (ELEVATE-TN-Studie). Wie schon von Tyrosinkinase bekannt, können spezifische Resistenzmutationen (in *BTK*, *PLCG2* bzw. *BCL2*) nach Therapie mit BTK- oder *BCL2*-Inhibitoren auftreten, deren Vorhandensein die Weiterführung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt. Das MLL bietet bei diesen Fragestellungen genetische Untersuchungen wie auch Mutations- und Resistenztestungen zur besseren Beurteilung der Therapiefortführung an.

Eine wichtige Rolle beim lymphoplasmozytischen Lymphom spielt die Mutation *MYD88*^{L265P}. Sie wird bei 90% der Patienten mit dieser Entität gefunden. Bei gleichzeitigem Vorhandensein einer *CXCR4*-Mutation zeigt sich ein schlechteres Ansprechen auf BTK-Inhibitoren, weswegen beide Mutationen vor Therapiebeginn bestimmt werden sollten (Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al.: Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 372:1430-1440, 2015). Des Weiteren werden durch die Kombination beider Mutationen Interleukin-1-Rezeptor-Assoziierte Kinasen (IRAK) und BTKs dazu animiert, onkogene Faktoren in der Entstehung von malignen Lymphomen zu aktivieren.

Zusammenfassend sind in der Therapielandschaft von Lymphomerkrankungen zielgerichtete Medikamente kaum mehr wegzudenken. Der BTK-Inhibitor Ibrutinib ist bereits beim refraktären und rezidierten **Mantelzelllymphom (MCL)** und der PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib beim refraktären follikulären Lymphom zugelassen. So ist zu erwarten, dass in Zukunft zielgerichtete Therapieansätze auch bei weiteren Lymphomentitäten die konventionellen Chemotherapien begleiten oder ganz ablösen werden.

Autorin: Dr. med. Adriane Koppelle

Hotline: 089-99017551

Neue/ungelesene Befunde vorhanden

Logout

Downloads

- Untersuchungsauftrag "Smart Version"
- Untersuchungsauftrag "klassisch"
- Patienteneinwilligung
- Einverständniserklärung nach GenDG
- Primärprobenhandbuch
- Versandmaterialbestellformular
- Pharmakogenetik

NEU: Untersuchungsauftrag jetzt auch als Smart Version

Ab sofort können Sie unter Downloads (linke Spalte) die neue Smart Version unseres Untersuchungsauftrages herunterladen. Das interaktive PDF-Dokument ermöglicht Ihnen eine wesentlich schnellere Auftragsstellung und ist durch seine smarten Auswahlmöglichkeiten zudem übersichtlicher. Je nach Vorauswahl der (Verdachts-)Diagnose und der gewünschten Untersuchungsmethode werden vorrangig die in dieser Konstellation relevanten diagnostischen Parameter angezeigt. Zur Nutzung benötigen Sie lediglich den Adobe Reader und müssen diesen ggf. als Standard-PDF-Reader in Ihrem Browser hinterlegen.

Hier geht es zur Videoanleitung

MLL Befundportal: So können Sie Ihre Befunde online einsehen

Der Arbeitsalltag von Ärzten, Wissenschaftlern, MTLA und MFA wird immer digitaler. Die Übermittlung von Befunden per Fax lässt sich mit modernen und innovativen Arbeitsabläufen kaum noch kombinieren. Zudem erschweren technische Probleme den



Empfang. Seit inzwischen mehr als einem Jahr nutzen unsere Einsender umfangreich und weiter zunehmend das webbasierte **Befundportal** des MLL, in welchem sämtliche Befunde des jeweiligen Einsenders als PDF-Dokument zum Download bereit stehen. Und das Feedback der bisherigen Portalnutzer ist sehr positiv.

Im MLL-Befundportal stellen wir Ihnen alle Befunde Ihrer Klinik/Praxis (seit 2017) zeitaktuell und digital zur Verfügung. Mit nur wenigen Klicks kann der neue oder ältere Befund geöffnet und heruntergeladen werden – zu jeder Zeit an jedem Ort. Zudem wird – sofern gewünscht – eine Info-Mail versandt, sobald ein neuer Befund vorhanden ist. Natürlich werden mit dem MLL-Befundportal alle relevanten Normen der Datensicherheit inklusive neuer datenschutzrechtlicher Auflagen nach DSGVO eingehalten.

Die Registrierung können Sie **über die Registrierungsanfrage auf der MLL-Website** oder über die direkte Kontaktaufnahme mit uns vornehmen (telefonisch unter der 089 99017-551 oder per Mail an befundportal@mll.com). Es erfolgt dann zunächst der Versand Ihres User-Namens und der datenschutzrechtlichen Konditionen/AGBs via Email. Nach Ihrer schriftlichen Einwilligung und Rücksendung an uns per E-Mail, Fax oder Briefpost erhalten Sie anschließend separat per Briefpost ein Passwort, welches nach erstmaligem Login Ihrerseits geändert werden muss. Für den Fall eines Passwortverlusts oder Passwortmissbrauchs existiert ebenso ein Verfahren. Gerne unterstützen wir Sie bei der Einrichtung und Handhabung des Befundportals.

So können wir mit unserem Befundportal technische Engpässe bei der Befundübermittlung an Sie vermeiden und auch die Abfrage älterer Befunde erheblich vereinfachen. Denn wir möchten Ihnen ein komplett digitales und unkompliziertes Befund- und Dokumentationsmanagement ermöglichen.

Für Fragen oder weitere Anregungen kontaktieren Sie uns gern telefonisch unter der 089 99017-551 (Ansprechpartnerin: Julia Hennig) oder per Mail an befundportal@mll.com. Und wussten Sie schon, dass inzwischen auch die Bestellung von Probenversandmaterial online möglich ist? **Alle weiteren Infos finden Sie hier.**

Zudem möchten wir an dieser Stelle auch nochmal auf unser **digitales Order-Entry-Portal zur Auftragseingabe** verweisen. Für weitere Informationen zur Anmeldung und Handhabung stehen wir gerne unter den o.g. Kontaktdaten zur Verfügung.

Autor: Dr. med. Christian Pohlkamp

© 2021 MLL Münchner Leukämielabor GmbH

MLL Münchner Leukämielabor GmbH
Max-Lebsche-Platz 31
81377 München, Germany
Phone: +49 89 990 17 0
Fax: +49 89 990 17 111
E-Mail: info@mll.com
Internet: www.mll.com