



MLL News

18.12.2020

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

dieses so ganz andere Jahr findet sein kalendarisches Ende. Wir alle mussten feststellen, beruflich und privat, dass Pläne und Ziele nur relativ sind. Des Weiteren wurde deutlich, wie zentral „die Medizin“ unser tägliches Leben und Handeln beeinflussen kann.

Wir als MLL genauso wie Sie mussten deshalb umsetzen, was es bedeutet, „systemrelevant“ zu sein, und haben es als unsere oberste Aufgabe gesehen, Sie möglichst schneller und besser denn je im Sinne Ihrer Patienten zu versorgen.

Unser Team hat uns dabei in einzigartiger Weise zur Seite gestanden, wir sind beeindruckt von der Ernsthaftigkeit, mit der jeder Einzelne diese Aufgabe angenommen hat, im Interesse der betroffenen Patienten.

Mehr denn je haben wir dabei gelernt, dass Digitalisierung, Automatisierung und die von uns rasch vorangetriebenen Projekte von Datenverarbeitung und Übermittlung bis hin zum Einsatz von künstlicher Intelligenz in Forschung und in Routine hier wichtige Stützen sind und in Zukunft noch mehr sein werden.

Auch haben wir festgestellt, dass man sich in allen diesen Bereichen der Zusammenarbeit verbessern kann und verbessern muss und wir bitten Sie herzlich um konstruktives Feedback, jetzt und für das nächste Jahr, das vor uns steht.

Unvermindert haben wir uns darüber hinaus darum bemüht, die vorhandenen Erkenntnisse für die Zukunft der Leukämiediagnostik im Interesse aller unserer Patienten wissenschaftlich durch Vorträge und Publikationen für alle potenziellen Anwender zur Verfügung zu stellen. Gerade auch in diesem Zusammenhang danken wir Ihnen und Ihren Patienten für die große Bereitschaft, uns dazu Patientenproben und insbesondere Informationen zu Therapie und Verlauf im Rahmen wissenschaftlicher Kooperationen zur Verfügung zu stellen. Wir wissen dieses sehr zu schätzen und bemühen uns, mit Ihrer Zeit, die dafür aufgewendet wird, sorgsam umzugehen.

Dieses aktuelle Jahr hat uns allen nicht nur gezeigt, wie wertvoll die Zusammenarbeit, auf der Basis wissenschaftlicher Grundlagen nicht nur für unsere hämatologischen und onkologischen Patienten ist. Es hat uns auch intensiv vor Augen geführt, wie verletzlich scheinbar stabile Systeme sind, unsere Patienten haben solche Erfahrungen im Rahmen ihrer Diagnose und Therapie täglich zu machen.

So möchten wir Ihnen auch mit unseren zukünftigen Möglichkeiten und Plänen eine patientenzentrierte Diagnostik und gezieltere Therapieempfehlung, auf der Basis wissenschaftlicher Grundlagen und prognostischer Informationen zeitnah zur Verfügung stellen.

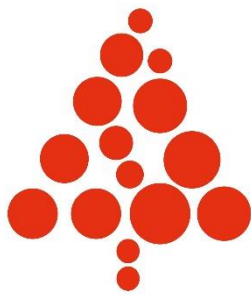


Wir bedanken uns für das in uns gesetzte Vertrauen und freuen uns auf die weitere Zusammenarbeit!

Mit herzlichen kollegialen Grüßen und allen guten Wünschen für eine ruhige Weihnachtszeit und ein schönes, erfolgreiches und bisher ungeschriebenes 2021 sind wir

Ihre

Claudia Haferlach
Torsten Haferlach
Wolfgang Kern



FROHE
WEIHNACHTEN



Autor: Prof Dr. med. Dr. phil. Torsten Haferlach

Molekulargenetik bei Mastozytose und Hypereosinophilie

Erweiterte molekulargenetische Untersuchungen nehmen einen zunehmenden Stellenwert in der Abklärung von Mastzellerkrankungen und Hypereosinophilie ein. Neben der krankheitstypischen Driver-Mutation *KIT* D816V der Mastozytose und *PDGFRA*-, *PDGFRB*-, *FGFR1*- und *PCM1-JAK2*-Rearrangements wird am MLL eine erweiterte Mutationsanalyse mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) zur Unterstützung der Diagnosestellung und Prognosestratifizierung der Erkrankungen eingesetzt. Diese NGS Gen-Panels werden laufend anhand der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse aktualisiert.

Über 90% der Patienten mit systemischer Mastozytose weisen eine aktivierende Mutation im *KIT* Gen auf. Meist handelt es sich dabei um die *KIT* D816V Mutation, die im MLL mittels quantitativer PCR hoch-sensitiv im Blut oder Knochenmark untersucht wird. In seltenen Fällen treten auch andere *KIT* Mutationen auf, die mit



Sequenzierverfahren erfasst werden. Der Nachweis der *KIT* Mutation ist ein Diagnosekriterium für die systemische Mastozytose und das klonale Mastzell-Aktivierungssyndrom (Valent et al. Blood 2017).

Neben *KIT* D816V weist ein Teil der **Mastozytose** Patienten zusätzliche Mutationen in anderen Genen auf. Diese Zusatzmutationen sind besonders häufig bei fortgeschrittenen Formen der systemischen Mastozytose zu finden. Besonders für Mutationen in den Genen *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1* wurde eine ungünstige Prognose innerhalb der Patienten mit fortgeschrittener Mastozytose beobachtet, aber auch unabhängig von der Subgruppe der Mastozytose bzw. innerhalb der Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose wurde ein ungünstiger prognostischer Einfluss von Zusatzmutationen gezeigt, darunter auch für *NRAS* und *DNMT3A* Mutationen. Folglich wurde der Nachweis von Mutationen in diesen Genen in prognostische Scoring-Systeme für Patienten mit systemischer Mastozytose inkludiert (Pardanani et al. Blood Adv. 2018, Jawhar et al. JCO 2019, Muñoz-Gonzalez et al. Blood 2019, Reiter et al. Blood 2020). In der diesjährigen Konferenz des European Competence Network on Mastocytosis (ECNM) wurde die Notwendigkeit der erweiterten molekulargenetischen Diagnostik für die Prognosestratifizierung und das Management von Mastozytose Patienten besonders betont. Das MLL bietet hierfür ein neues **Mastozytose Prognose-Panel** an, welches die molekulargenetische Abklärung der Gene *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *NRAS* und *DNMT3A* umfasst.

Auch in der diagnostischen Abklärung der Hypereosinophilie ist die molekulargenetische Diagnostik entscheidend. Die **Neoplasien mit Eosinophilie und *PDGFRA*-, *PDGFRB*-, *FGFR1*- oder *PCM1-JAK2*-Rearrangement** werden in der WHO-Klassifikation 2017 als eigene Entität zusammengefasst. Am MLL können diese krankheitstypischen Gen-Rearrangements sowohl zytogenetisch mittels FISH als auch molekulargenetisch mittels PCR analysiert werden. In der Differentialdiagnose der Hypereosinophilie ist daneben auch die chronische Eosinophilenleukämie (CEL) in Betracht zu ziehen. Die CEL ist durch den Nachweis von Klonalität charakterisiert, was sie vom idiopathischen hypereosinophilen Syndrom abgrenzt. Für den molekulargenetischen Klonalitätsnachweis bei **CEL** steht am MLL ein NGS Gen-Panel zur Verfügung, welches mit *ASXL1*, *DNMT3A*, *JAK2*, *SRSF2* und *TET2* die häufigsten Mutationen umfasst und kürzlich um *STAT5B* erweitert wurde. Rekurrente *STAT5B* Mutationen werden bei 1,6% der Fälle mit unklarer Eosinophilie detektiert. Der dadurch erbrachte Nachweis der Klonalität erlaubt die Klassifikation als CEL. Ferner wurde eine Assoziation von *STAT5B* Mutationen mit einer ungünstigen Prognose gezeigt (Cross et al. Leukemia 2019, Morisa et al. Am J Hematol 2020, Reiter & Gotlib Blood 2017).

Autor: PD Dr. med. Gregor Hörmann, PhD



Fortschritte in der gezielten Therapie von hämatologischen Neoplasien

In den letzten Jahren hat die Erforschung der zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen hämatologischer Neoplasien zu bemerkenswerten Fortschritten in unserem Verständnis dieser Krankheiten geführt. Zytogenetische und molekulare Aberrationen sind die wichtigsten Faktoren bei der Bestimmung des Ansprechens auf eine Chemotherapie. Des Weiteren helfen sie bei der Prognose der Langzeitergebnisse und sind darüber hinaus potenzielle therapeutische Ziele. Unser besseres Verständnis der Pathogenese dieser Erkrankungen, unter anderem durch Next-Generation Sequencing (NGS), hat die Entwicklung neuer Therapiealgorithmen bei der Behandlung von Leukämien und Lymphomen vorangetrieben. In den letzten Jahren wurden in klinischen Studien verschiedene neue Wirkstoffe wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), Immun-Checkpoint-Inhibitoren, monoklonale oder bispezifische T-Zell-Engager-Antikörper, metabolische und proapoptotische Wirkstoffe untersucht und als neue zielgerichtete Therapien zugelassen. Die höchsten Ansprechraten werden häufig erreicht, wenn neue molekulare zielgerichtete Therapien mit einer Standardchemotherapie kombiniert werden. In dieser Newsletterausgabe möchten wir zunächst eine Übersicht über neuartige Therapien der AML geben.

FLT3 Tyrosin Kinase Inhibitoren (TKI)

Etwa bei einem Drittel der AML-Patienten findet man Mutationen im Bereich der für die *FLT3*-Kinase kodierenden Sequenzen. **Midostaurin** (Rydapt®, Novartis Pharmaceuticals, Inc.) ist hier der erste TKI, der als Kombinationstherapie mit der 7+3 Standardchemotherapie bei neu diagnostizierten *FLT3*-mutierten AML Patienten unabhängig vom Alter zugelassen wurde.



Die Zulassung von **Midostaurin** bei *FLT3*-mutierter AML basiert auf den positiven Ergebnissen der großen internationalen randomisierten Phase-III-Studie (Cancer and Leukemia Group B [CALGB] 10603 / RATIFY). Da gezeigt wurde, dass sowohl eine gleichzeitige *NPM1*-Mutation als auch das Allelverhältnis von *FLT3*-ITD zum Wildtyp die Prognose einer zytogenetisch normalen *FLT3*-mutierten AML beeinflussen, sollten diese beiden Merkmale bestimmt werden. Im MLL bestimmen wir sowohl die Mutation inklusive Ratio bei Erstdiagnose als auch im Verlauf, um im Einzelfall frühzeitig therapeutisch reagieren zu können.

Weitere, in Phase II/III Studien untersuchte TKIs sind unter anderem:

- **Quizartinib**, ein im Vergleich zu Midostaurin spezifischerer und wirksamerer TKI der zweiten Generation. Es hemmt die *FLT3*-Wildtyp- und *FLT3*-ITD-Aktivität, nicht jedoch *FLT3*-TKD (Kayser & Levis 2014)
- **Crenolanib** ist ein weiterer selektiver *FLT3*-Inhibitor, der sowohl *FLT3*-ITD- als auch *FLT3*-TKD-Mutationen hemmt (Galanis et al. 2014)
- **Gilteritinib** ist, vergleichbar mit Crenolanib, ein neuartiger, hochselektiver, potenter oraler *FLT3*-Inhibitor mit Aktivität gegen ITD- und TKD-Mutationen (Lee et al. 2017)

Inhibitoren der Isocitratdehydrogenasen (*IDH*) *IDH1*/*IDH2*

Mutationen in *IDH1* und *IDH2* werden bei etwa 8% bzw. 12% der Patienten mit AML nachgewiesen (Papaemmanuil et al. 2016). *IDH1*-Mutationen treten fast ausschließlich bei R132 auf, während *IDH2* Substitutionen bei R140 oder R172 beobachtet werden (Stein 2015). Funktionell führen *IDH*-Mutationen zu einem Stillstand der hämatopoetischen Differenzierung aufgrund erhöhter Spiegel des Oncometaboliten 2-Hydroxyglutarat, was zu einer DNA-Hypermethylierung über die Hemmung der Histon-Demethylierung führt (Stein 2015).

Eine Dosisfindungsstudie bei hauptsächlich rezidivierten / refraktären AML-Patienten mit dem selektiven und wirksamen *IDH2*-Inhibitor Enasidenib (AG-221 / CC-90007; Celgene Corp.) zeigte eine vielversprechende Aktivität als Einzelwirkstoff bei Patienten mit mutiertem *IDH2*.

Basierend auf diesen Ergebnissen erhielt Enasidenib in den USA (1. August 2017) die behördliche Zulassung für die Behandlung von rezidivierter / refraktärer AML mit einer *IDH2*-Mutation durch die FDA.

Daten zur Kombinationstherapie des *IDH1*-Inhibitors Ivosidenib mit Azacytidin in neu diagnostizierter *IDH1*-mutierter AML bei älteren Patienten sind ebenfalls vielversprechend mit einer Rate an kompletten Remissionen von 61% (DiNardo 2020). Eine europäische Zulassung der Substanzen ist derzeit allerdings noch nicht absehbar.



Proapoptotische Agentien (*BCL2* Inhibitor)

Das antiapoptotische Protein B-cell lymphoma 2 (*BCL2*), das häufig bei hämatologischen Neoplasien exprimiert wird, spielt eine wesentliche Rolle bei dem Überleben von AML-Zellen (Adams & Cory 2007). Die Überexpression von *BCL2* wurde mit der bei AML beobachteten Chemoresistenz in Verbindung gebracht (Pan et al. 2014). **Venetoclax** (Venclexta®, AbbVie Inc.) ist ein hochselektiver oraler *BCL2*-Inhibitor, der Aktivität in *BCL2*-abhängigen Leukämie- und Lymphomzelllinien gezeigt hat (Andreeff et al. 1999, Pan et al. 2014, Souers et al. 2013, Vogler et al. 2013). Die *BCL2*-Hemmung induziert den Zelltod in Vorläufer- und Stammzellen von Patienten mit AML (Konopleva et al. 2006, Lagadinou et al. 2013).

Somit könnte die *BCL2*-Hemmung das Potenzial haben, chemotherapieresistente Leukämie-Stammzellen zu eliminieren, während normale hämatopoetische Stammzellen geschont werden (Konopleva et al. 2006, Lagadinou et al. 2013). Die Therapiekombinationen mit Hypomethylierenden Substanzen (HAM) und dem *BCL2*-Inhibitor Venetoclax zeigte in klinischen Studien eine deutlich höhere CR/CRi-Rate von 67% in der Gesamtheit mit den höchsten CR-Raten von 91% bei Patienten mit *NPM1*-mutierter Erkrankung und den niedrigsten von 47% bei Patienten mit *TP53*-Mutation. Das mediane Gesamtüberleben betrug 17,5 Monate (DiNardo et al. 2019). Auch die Kombination aus niedrigdosiertem Cytarabin (LDAC) und Venetoclax zeigte bereits in frühen klinischen Studien eine CR/CRi-Rate von 54% mit einem medianen OS von 10,1 Monaten (Wei et al. 2019).

In der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie wurde Venetoclax in Kombination mit Azacytidin bereits von der FDA zugelassen, ein Antrag zur Zulassung liegt der EMA seit Sommer 2020 vor. Ganz aktuell wurde publiziert, dass möglicherweise eine zusätzliche Mutation, entweder im *IDH1* (nicht jedoch *IDH2*), *NPM1* und *SRSF2* Gen, mit einem zusätzlich verbesserten Ansprechen auf diese Kombinationstherapie assoziiert sein könnte (Chua et al. 2020).

Die fortgeschrittene klinische Entwicklung des *BCL2*-Inhibitors Venetoclax, des *IDH1*-Inhibitors Ivosidenib, der selektiven *FLT3*-Inhibitoren Quizartinib und Gilteritinib, des Hedgehog-Inhibitors Glasdegib, des *MDM2*-Inhibitors Idasanutlin, des oralen Azacitidin, des Histon-Deacetylase-Hemmers Pracinostat und der hypomethylierenden Substanz Guadecitabin geben Grund zur Hoffnung, dass die therapeutischen Möglichkeiten und damit auch die verbesserten Heilungsaussichten der AML in der nahen Zukunft noch deutlich zunehmen werden.

Autorin: Dr. med. Adriane Koppelle



Digitale Order Entry-Plattform ermöglicht Online-Auftragseingabe

Nutzen Sie in Zeiten zunehmender Digitalisierung administrativer Prozesse die Möglichkeiten unseres web-basierten Portals zur digitalen Auftragseingabe. Neben einer zuverlässigen Übermittlung aller erforderlichen Daten bieten sich hier zum Beispiel die Möglichkeiten einer Nachbearbeitung von Aufträgen (auch nach Materialversand) und einer Online-Befundeinsicht.

[Hier geht es zur Registrierungsanfrage.](#)

The screenshot shows a web interface for entering patient data. On the left, there is a sidebar with a red banner that says "Neue/ungelesene Befunde vorhanden" (New/unread findings available) and a list of doctors under the heading "Arzt". Below the sidebar are four red circular buttons with arrows pointing right, labeled "Laborbuch abrufen", "Befunde abrufen", "Neuer Auftrag", and "Laborbuch fortsetzen".

The main content area is titled "Patientendaten" and includes a "Logout" button. Below the title are two tabs: "Patientendaten" (selected) and "Versicherung". The "Patientendaten" tab is divided into two columns: "Patientendaten" and "Kontaktinformationen".

Patientendaten:

- Nachname: Test
- Vorname: Testler
- Titel:
- Namenszusatz:
- Vornamevorz:
- Geburtsdatum: 14.12.1989
- Geburtsname:
- Religion:
- * Geschlecht: w m unbestimmt unbekannt

Kontaktinformationen:

- Strasse: Testallee 1
- PLZ / Ort: 80800 Garmersheim
- Adresszusatz:
- Berufsbereich:
- Postfach:
- PLZ / Ort zum Postfach:
- E-Mail:
- Telefon 1:
- Telefon 2:
- Fax:

At the bottom of the form, there is a button labeled "Anderen Patienten auswählen".

© 2020 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