



MLL News

17.08.2018

Im Sinne der Leukämiediagnostik und -forschung

Prof. Dr. Dr. Torsten Haferlach gründet gemeinnützige Leukämiediagnostik- Stiftung

Um die Wissenschaft und Forschung im Bereich der Leukämiediagnostik zu fördern, hat Prof. Dr. Dr. Torsten Haferlach vom MLL Münchner Leukämielabor die *“Torsten Haferlach-Leukämiediagnostik-Stiftung”* ins Leben gerufen. Ziel der Stiftung ist es, das öffentliche Gesundheitswesen sowie die öffentliche Gesundheitspflege im Bereich einer angewandten und patientenzentrierten Leukämiediagnostik zu fördern und somit möglichst vielen Patienten Zugang zu einer bestmöglichen Diagnostik und Therapie zu verschaffen.

Das Wissen rund um die Klassifikation, Prognose und Therapie von Leukämien und Lymphomen, hat sich in den vergangenen zehn Jahren deutlich erweitert. Umso mehr stellen die eindeutige Diagnose sowie die anschließende Therapie die Ärzte und Patienten vor komplexe Herausforderungen. Mit der Torsten Haferlach-Leukämiediagnostik-Stiftung hat es sich Prof. Dr. Dr. Torsten Haferlach, Hämatologe und einer der Geschäftsführer des MLL Münchner Leukämielabors, zur Aufgabe gemacht, die Forschung und die Routinediagnostik im Bereich der Leukämiediagnostik zu fördern und voranzutreiben. Durch die Vergabe von Stipendien für Forschungs- und Entwicklungsleistungen, sowie die Förderung von weltweiten Projekten auf dem Gebiet der Leukämiediagnostik, soll zukünftig ein wichtiger Beitrag zu einer patientenzentrierten Leukämiediagnostik geleistet werden. Dieses Vorhaben schließt ebenfalls Infrastrukturmaßnahmen mit ein.

Die internationale Vernetzung des MLL Münchner Leukämielabors mit anderen Diagnostiklaboren und Forschungsgruppen weltweit ermöglicht es den Wissenschaftler des MLL seit mehr als 20 Jahren an einer Vielzahl wissenschaftlicher Themen der Hämatologie zu arbeiten. „Wir sehen es als unsere zentrale Aufgabe, unser Wissen, unsere Daten und Ergebnisse durch Vorträge, Fortbildungen und Publikationen der Gemeinschaft zur Verfügung zu stellen. Mit der neugegründeten Torsten Haferlach-Leukämiediagnostik-Stiftung möchten wir auch anderen Wissenschaftlern die Möglichkeit bieten, intensiv zu forschen und mit ihren Forschungsergebnissen einen entscheidenden Beitrag in der Leukämieforschung zu leisten. Genauso werden wir den Aufbau weiterer Labore mit Know-how und Geräten unterstützen“, so Prof. Haferlach.

Die mögliche Förderungsdauer von z.B. Stipendiaten liegt zwischen drei Monaten und zwei Jahren. In dieser Zeit haben die Stipendiaten z.B. auch die Möglichkeit, in den Räumen des MLL Münchner Leukämielabors als Gäste an einem Datensatz von 5.000 Fällen von genomsequenzierten Leukämie- und Lymphomerkrankungen wissenschaftliche Analysen durchzuführen. Ziel der Projekte soll auch sein, sich der jeweiligen Diagnose der Erkrankungen besser anzunähern, allgemeine Klassifikationskriterien zu hinterfragen und insbesondere pathophysiologische Zusammenhänge aufzudecken und neu zu definieren. Schlussendlich soll das Ganze in eine bessere Routineversorgung überführt werden.

Weitere Informationen unter: www.torsten-haferlach-leukaemiediagnostik-stiftung.de oder www.thlds.de



CLL, Mantelzelllymphom und M. Waldenström: Therapiestratifizierung und -monitoring in der Ära der BTK-Inhibitoren

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), das Mantelzell-Lymphom (MCL) sowie die Waldenströms Macroglobulinämie (WM) gehören zu den indolenten reifen B-Zell-Lymphomen und stellen vorwiegend Erkrankungen des späteren Erwachsenenalters dar. Die *Bruton-Tyrosinkinase* (BTK) nimmt eine zentrale Rolle in der Entwicklung und dem Zellüberleben von B-Lymphozyten ein. Sie stellt damit ein wichtiges therapeutisches Ziel für die Behandlung von CLL, MCL und WM dar, gegen das Ibrutinib, als erster zugelassener BTK-Inhibitor, gerichtet ist.

Die CLL ist mit jährlich ca. 5000 Neuerkrankungen die häufigste Leukämie. Der klinische Verlauf ist sehr heterogen und variiert, auch aufgrund unterschiedlicher genetischer Risikofaktoren, von einem schleichenden bis hin zu einem aggressiven Fortschreiten der Erkrankung.

Das MCL macht einen Anteil von rund 5% aller Lymphome aus und zeigt häufig einen aggressiven klinischen Verlauf. Symptomatisch kommt es zu Lymphknotenvergrößerungen und Splenomegalie. Eine charakteristische chromosomale Veränderung, die in ca. 75% der MCL auftritt, ist die Translokation t(11;14) mit Überexpression von *Cyclin D1*.

Die seltene WM ist definiert als lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) mit Involvierung des Knochenmarks und einer monoklonalen Gammopathie vom Typ IgM.

Mit der Zulassung des ersten oralen Inhibitors der *Bruton-Tyrosinkinase* (BTK) Ibrutinib (Imbruvica®) steht für diese drei Krankheitsbilder eine Therapie zur Verfügung, die zur Behandlung der CLL bereits in der ersten Therapielinie eingesetzt werden kann (u.a. Foà et al. NEJM 2014). Die BTK spielt eine zentrale Rolle im *B-Zell-Rezeptor* (BCR)-Signalweg und somit in der Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B-Lymphozyten. Ibrutinib bindet kovalent an das Cystein 481 (C481) der BTK und inhibiert so irreversibel die Phosphorylierung der BTK und die nachfolgenden Signalwege (wie NF-κB). Ibrutinib induziert dabei die Apoptose der B-Zellen und verhindert deren weitere Proliferation. Im Vergleich zu (Immun-)Chemotherapien wie z.B. Bendamustin und Rituximab oder Chlorambucil allein zeigt die orale Dauertherapie mit Ibrutinib sehr gute Ergebnisse für das Progressionsfreie- und das Gesamtüberleben, gerade auch bei Hochrisikokonstellationen (Burger et al. NEJM 2015, Chanan-Khan et al. Lancet Oncol 2016). Die Substanz zeigt in Studien nicht nur eine teilweise Nivellierung der ungünstigen Prognose für Patienten mit 17p Deletion und TP53-Mutation, sondern auch eine sehr gute Wirksamkeit für Patienten mit unmutiertem IGHV Status oder 11q Deletion (ATM). Das betrifft zusammengenommen über die Hälfte der CLL Fälle. Die Testung auf diese Marker mittels Zytogenetik, FISH und Molekulargenetik erlaubt damit heute nicht nur eine prognostische, sondern auch eine therapeutische Stratifizierung dieser Patienten.


Aktuell sind Ibrutinib-Resistenzen aufgrund von Mutationen selten und meist in mehrfach vortherafierten Patienten beschrieben worden. Die Frequenz des Auftretens kann bei einer medianen Behandlungsdauer von ca. drei Jahren in den vorliegenden Analysen sicherlich noch nicht klar quantifiziert werden (Byrd et al. Blood 2015, Scarfò et al. EHA 2018 - late breaking abstract). Mit zunehmendem Einsatz der Substanz im Rahmen von Indikationserweiterungen und längerer Therapiedauer werden aufgrund der Analyse von Progress-Ursachen auch mehr Erkenntnisse zu Ibrutinib-Resistenzen gewonnen werden.



Alle bisher nachgewiesenen Resistenzen gegenüber Ibrutinib beruhen auf durch klonale Evolution erworbenen Mutationen und waren nicht primär angelegt. Die *BTK*-C481S-Mutation führt zu einem Aminosäureaustausch von Cystein zu Serin und verhindert so die irreversible Bindung zwischen Ibrutinib und der *BTK*. Dies führt aufgrund der reduzierten Bindungsaffinität zu einer weniger effektiven, reversiblen Bindung und zu einer schwächeren Inhibition der enzymatischen *BTK*-Aktivität. Des Weiteren konnten Mutationen (R665W, L845F und S707Y) im *Phospholipase Cy2* Gen (*PLCG2*) identifiziert werden, einer Kinase, welche unmittelbar downstream zur *BTK* lokalisiert ist. Mutationen im *PLCG2*-Gen sind potentielle Gain-of-function-Mutationen, welche nach der Aktivierung des *BCR*, eine *BTK*-unabhängige Aktivierung der folgenden Signalwege induzieren. Im CLL Rezidiv konnten eine dieser oder sogar beide Mutationen in über 85% der Fälle identifiziert werden. Jüngst wurden als weitere Resistenzmechanismen *del(8p)* (führt zu einer Haploinsuffizienz von *TRAIL-R*) in Kombination mit zusätzlichen Mutationen in *EP300*, *MLL2* und *EIF2A* beschrieben (Ahn et al. Blood 2017). Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass das Auftreten der Mutationen dem klinischen Wirkungsverlust bis zu 15 Monate vorausgehen kann und oft initial nur Subklone der CLL betrifft. Eine unmittelbare Therapieumstellung erscheint damit bei fehlender Klinik noch nicht notwendig, jedoch wird die Fortführung eines engmaschigen Monitorings für diese Patienten empfohlen (Woyach et al. JCO 2017). Dieses Vorgehen erlaubt Patienten zu identifizieren, die von einer anderen zielgerichteten Therapie (z.B. *BCL2*-Inhibition, *PI3K*-Targeting, etc.), einer allogenen Stammzelltransplantation oder einer Studienteilnahme profitieren könnten.

Fazit: Die Testung von CLL Patienten auf 17p- und 11q-Deletion sowie *TP53*-Mutation und *IGHV* Status ermöglicht heute neben einer prognostischen bereits eine therapeutische Stratifizierung und damit ggf. die zielgerichtete Therapie mit einem *BTK*-Inhibitor wie Ibrutinib. Im Fall eines im Verlauf unzureichenden Ansprechens oder eines Wirkungsverlustes ist die Untersuchung auf Resistenz-vermittelnde Mutationen des *BTK*-Rezeptors und *PLCG2* sinnvoll, auch um von anderen Ursachen wie mangelnder Compliance und fehlender Therapieadhärenz zu differenzieren, die Patienten engmaschiger monitoren zu können und perspektivisch anderen Therapieoptionen zuzuführen.


Update Untersuchungsangebot: neues molekulargenetisches Panel für triple-negative ET/PMF-(Verdachts-)Fälle

MHP Münchner Hämatologie Praxis in Zusammenarbeit mit 

Zusatzbogen Molekulargenetik

MPN-Triple-Negativ-Panel (bei V.a. ET/PMF und Ausschluss der klassischen Mutationen in *JAK2*, *MPL*, *CALR*)

<input type="checkbox"/> ASXL1	<input type="checkbox"/> SF3B1
<input type="checkbox"/> EZH2	<input type="checkbox"/> SRSF2
<input type="checkbox"/> IDH1	<input type="checkbox"/> TET2
<input type="checkbox"/> IDH2	<input type="checkbox"/> TP53
<input type="checkbox"/> JAK2 (gesamte kodierende Region)	<input type="checkbox"/> UZAF1
<input type="checkbox"/> MPL (gesamte kodierende Region)	



Für sogenannte triple-negative ET/PMF-(Verdachts-)Fälle, bietet das MLL ab sofort ein neues molekulargenetisches Panel an.



Bei mehr als 10% der MPN, die die WHO-Kriterien für eine Essenzielle Thrombozythämie/ET oder Primäre Myelofibrose/PMF erfüllen, ist keine der drei klassischen MPN-Driver-Mutationen (*JAK V617F*, *CALR*, *MPL*) nachweisbar. Den Empfehlungen der WHO folgend, wird hier zum Klonalitätsnachweis die Untersuchung auf sonstige, mit MPN assoziierte Mutationen, namentlich z.B. *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*, *TP53* und *U2AF1* empfohlen. Ein entsprechendes „MPN-Triple-Negativ-Panel“ ist nun auch auf dem bereits bekannten Anforderungsbogen des MLL gelistet und soll helfen, die Genese suspekter Blutbildveränderungen fundierter aufzuklären.



MLL Academy “State of the art diagnostics in hematological malignancies“

Vom 09. bis zum 13. Juli 2018 fand im MLL Münchner Leukämielabor zum ersten Mal die MLL Academy statt. Im Rahmen eines fünftägigen Workshops erhielten die zwölf Teilnehmer einen detaillierten Einblick in das Thema: „State of the art diagnostics in hematological malignancies“. Aufgrund der äußerst positiven Resonanz und der großen Nachfrage freut sich das MLL darauf, den fünftägigen Kurs im nächsten Jahr erneut auszurichten. Ergänzt wird das Angebot der MLL Academy 2019 durch einen zweitägigen Vertiefungskurs zum Next-Generation-Sequencing.

Bereits seit 2012 bietet das MLL Münchner Leukämielabor PhD Studenten aus dem Bereich der Forschung an der TUM, dem Klinikum rechts der Isar die Möglichkeit, an dem fünftägigen „PhD-Kurs“ teilzunehmen. Dieser gibt einen umfassenden wie auch detaillierten Überblick über Entitäten in der malignen Hämatologie und diagnostische Methoden und vereint erfolgreich Praxis und Theorie. Aufbauend auf dieser Veranstaltung wurde die MLL Academy ins Leben gerufen. Mit der Academy soll das bereits bestehende Angebot ausgeweitet werden und ein Rahmen geschaffen werden, um das Wissen und die Expertise am MLL mit interessierten Wissenschaftlern und Ärzten zu teilen.



Konzipiert wurde die MLL Academy unter besonderer Berücksichtigung des MLL-Grundsatzes: *See behind. Go beyond.* Die Grundlage legen Übersichtsvorträge zu Entitäten mit Fokus auf diagnostische Anforderungen, die sich aus der WHO-Klassifikation sowie aktuellen Richtlinien und Empfehlungen ergeben. Die Entitätsvorträge werden abgerundet durch einen Überblick über die diagnostische Aufarbeitung und den Workflow im MLL. Die diagnostischen Disziplinen der Zytomorphologie, Chromosomenanalyse, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Immunphänotypisierung, Molekulargenetik und Bioinformatik lernen die Teilnehmer theoretisch und praktisch kennen.

Die anschließende gemeinsame Auswertung vermittelt ein tieferes Verständnis für die Bedeutung der erhaltenen Ergebnisse und unterstreicht den Wert einer integrierten Diagnostik. Die so erarbeitete Erfahrung in Theorie und Praxis ist Basis für gemeinsame Diskussionsrunden und bietet die Möglichkeit zu einem Ausblick auf zukünftige Entwicklungen der Hämatologie.

An der ersten MLL Academy hat eine international zusammengesetzte Gruppe aus Ärzten und Wissenschaftlern aus den Bereichen der Tier- und Humanmedizin, Hämatologie und Biologie teilgenommen. Als interaktiv gestalteter Workshop lebt die MLL Academy von den Fragen und Beiträgen der Teilnehmer. Die rege Beteiligung sowie der gelungene Austausch zwischen und mit den diesjährigen Teilnehmern wurde so zu einem großen Erfolg.

Wegen der großen Nachfrage und den äußerst positiven Rückmeldungen der diesjährigen Teilnehmer freut sich das MLL auf eine Fortsetzung des Formats im nächsten Jahr. 2019 findet der fünftägige Kurs zur „State of the art diagnostics in hematological malignancies“ vom **08. bis 12. April 2019** statt. Aufgrund des vielfach geäußerten Wunsches findet darüber hinaus ein zweitägiger Vertiefungskurs am **07. und 08. November 2019** zum *Next-Generation-Sequencing* statt.

Anmeldungen werden bereits entgegengenommen, senden Sie bei Interesse gerne eine E-Mail an sekretariat@mll.com.

© 2018 MLL Münchner Leukämielabor GmbH

MLL Münchner Leukämielabor GmbH

Max-Lebsche-Platz 31

81377 München

Telefon: +49 89 990 17 0

Telefax: +49 89 990 17 111

E-Mail: info@mll.com

Internet: www.mll.com