

## Prognosemarker mit noch nicht gesicherter therapeutischer Relevanz

Die prognostische Bedeutung der MRD bei AML konnte vielfach gezeigt werden. Ob der MRD-Status bereits eingesetzt werden kann, um Therapieentscheidungen zu treffen oder ob er als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben (OS) in zulassungsrelevanten Studien eingesetzt werden kann, ist dagegen noch nicht zweifelsfrei belegt – es fehlen bislang Ergebnisse randomisiert-kontrollierter Studien, die das prospektiv untersuchen.

In den Empfehlungen des ELN zur allogenen Stammzelltransplantation (SCT) wird die MRD-Bestimmung vor allem zur Differenzierung der Patienten mit intermediärem Risiko empfohlen: Bei MRD-Negativität in erster CR werden die Patienten der günstigen Risikogruppe zugeordnet, die Chemotherapie und/oder eine autologe SCT erhält. Bei MRD-Nachweis muss dagegen von einer sehr schlechten Prognose ausgegangen werden; die Patienten sollten – wenn möglich – eine allogene SCT erhalten [Cornelissen JJ et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(10):579-90]. Diese Unterscheidung, so Ossenkoppele, reiche aber nicht: Patienten mit AML, die MRD-negativ sind, hätten immer noch ein Rezidivrisiko von 30 % und 10–30 % der Patienten mit MRD-Nachweis entwickelten kein Rezidiv. Die aktuellen Methoden sind also noch nicht ausreichend, um die Prognose sicher zu beurteilen.

Ossenkoppele entwickelte mit seiner Gruppe einen Test zur Bestimmung der Leukämie-Stammzellen (LSC), der bald kommerziell erhältlich sein wird. Mit einem Teströhrchen lassen sich so mittels acht Farben und 13 Markern praktisch alle CD34+CD38-negativen LSC entdecken und Veränderungen im Verlauf darstellen. Bei Diagnose LSC-negative Patienten haben eine bessere Prognose sowohl hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit als auch des OS als Patienten mit LSC-Nachweis [Zejlemaker W et al. *Leukemia.* 2018; <http://doi.org/c3ck>]. Dabei verbessert sich die prognostische Aussagekraft weiter, wenn man diesen Test mit der MRD-Bestimmung mittels Durchflusszytometrie kombiniert: Für beides positive Ergebnisse bedeuteten eine fast 100 %ige Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv und eine extrem schlechte OS-Prognose.

Auch die Kombination von NGS und multiparametrisches FACS kann die prognostische Einordnung weiter verbessern: Doppelt positive Ergebnisse sind wiederum mit einer sehr hohen, doppelt negative Ergebnisse mit einer besonders geringen Rezi-

## CAR-T-Zelltherapie

### Zugang zu CAR-T-Zellen verbessern

Die Therapie mit autologen T-Zellen, die gentechnisch mit einem chimären CD19-Antigenrezeptor (CAR) ausgestattet wurden, eröffnet Kindern und jungen Erwachsenen mit einer rezidierten oder refraktären (r/r) akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie neue Überlebenschancen. Auch die Ergebnisse der CAR-T-Zell-Therapie des r/r diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) haben zur Zulassung von zwei Präparaten geführt. Nun stehen weitere Studien an, um den optimalen Einsatz im Rahmen multimodaler Therapien zu definieren und das Konzept auf weitere Erkrankungen zu übertragen.

Für die notwendigen multizentrischen Studien brauchen Forschungszentren einen besseren und rascheren Zugang zur Herstellung der autologen Produkte, forderte Claudia Rössig, Münster. Inzwischen gibt es ein halb-automatisches System, das die Handarbeit bei der Herstellung der autologen Produkte verringert.

Die dezentrale Produktion von anti-CD19-CAR-T-Zellen zur Therapie von B-Zell-Erkrankungen wird jetzt in Berlin, Münster, Erlangen, Tübingen und München in einer Phase-I/II-Studie überprüft (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03853616>). An der Studie können Patienten mit r/r ALL und mit r/r Non-Hodgkin-Lymphomen teilnehmen. *Friederike Klein*

Bericht vom International Symposium Acute Leukemias XVII vom 24. bis 27. Februar 2019 in München

divwahrscheinlichkeit assoziiert [Jongen-Lavrencic M et al. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1189-99]. Dabei waren allerdings im NGS entdeckte, in der CR persistierende Klone, die mit der klonalen Hämatopoese assoziiert sind (mit Mutationen in DNMT3A, TET2 und/oder ASXL1), nicht mit einer ungünstigen Prognose assoziiert, sondern nur Klone mit anderen Mutationen, wie Peter J. M. Valk, Rotterdam, Niederlande, erläuterte. Auch das NGS hat daher einen eigenen Aussagewert gegenüber bisherigen Methoden. In Ossenkoppeles Arbeitsgruppe wurden auch schon drei Methoden kombiniert und auch dann gab es noch einen Gewinn an Aussagekraft. Ossenkoppele führt das darauf zurück, dass mit unterschiedlichen Techniken verschiedene Populationen von Leukämiezellen detektiert werden können. *Friederike Klein*

Bericht vom International Symposium Acute Leukemias XVII vom 24. bis 27. Februar 2019 in München

## Neue FLT3 Inhibitoren bei der AML und andere Targets

Was kommt nach Midostaurin? Derzeit werden bei der FLT3-mutierten akuten myeloischen Leukämie (FLT3-AML) Inhibitoren der nächsten TKI-Generationen entwickelt.

Das FMS-ähnliche Tyrosinkinase-3-Gen (FLT3) kodiert für eine transmembranöse Rezeptortyrosinkinase, die durch einen Liganden aktiviert wird. Sie spielt eine wichtige Rolle für die Proliferation und Differenzierung myeloider Vorläuferzellen. FLT3-Aberrationen treten in etwa 30 % aller AML-Fälle auf, wobei die interne Tandem-Duplikation (ITD) bei ca. 25 % aller AML-Fälle den häufigsten Typ der FLT3-Mutation darstellt. FLT3-ITD

ist eine Treibermutation, die eine hohe Leukämiebelastung mit sich bringt und mit einer schlechten Prognose einhergeht. Eine andere, etwa bei 7–10 % aller AML-Fälle vorkommende FLT3-Mutation betrifft die Tyrosinkinasedomäne (TKD). Ihr prognostischer Wert ist unklar [Daver N et al. *Leukemia.* 2019; 33(2):299-312].

Man unterteilt die Inhibitoren der FLT3-Rezeptortyrosinasen in Typ-1-Inhibitoren (wie z. B. Lestaurtinib, Crenolanib und Gilteritinib) und in Typ-2-Inhibitoren (wie z. B. Sorafenib, Quizartinib). Typ-1-FLT3-Inhibitoren binden den FLT3-Rezeptor in der aktiven Konformation entweder in der Nähe der Aktivierungsschleife oder der ATP-Bindungs tasche und sind gegen ITD- und TKD-Mutationen aktiv. Generell sind