



## MRD-Negativität – auch Ziel bei der AML-Therapie

Mit den 2017 publizierten Empfehlungen des European LeukemiaNet (EL:N) hat die MRD auch in die Beurteilung des Therapieansprechens bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) Einzug gehalten.

Etwa 80% der Patienten mit neu diagnostizierter AML erreichen in der Erstlinie eine komplette Remission (CR). Allerdings erlebe nahezu die Hälfte der Patienten einen Rückfall, und nur 30–40% lebten noch fünf Jahre nach Ausbruch der Erkrankung, erläuterte Gert Ossenkoppele, Amsterdam, Niederlande, auf dem XV. European LeukemiaNet (ELN) Symposium in Venedig, Italien. Die Therapieentscheidung basiert bei der

AML im Wesentlichen auf einer Prognoseabschätzung bei Erstdiagnose. Dabei spielt die genetische Disposition der AML-Blasten eine entscheidende Rolle. In den vergangenen Jahren wurden eine Reihe neuer molekular-zytogenetischer Veränderungen bei der AML identifiziert und zuletzt 2017 in die ELN-Empfehlungen implementiert [Döhner H et al. Blood. 2017;129(4):424-47]. Zu den neuen Markern zählen beispielsweise die interne Tandemduplikation im FLT3-Gen (FLT3-ITD) oder Mutationen in den Genen für RUNX1, ASXL1 oder TP53, die je nach Expressionslevel oder dem gleichzeitigen Auftreten weiterer Risikofaktoren einen günstigen, intermediären oder ungünstigen Verlauf anzeigen können.

Wie Ossenkoppele erklärte, sei eine auf morphologischen Kriterien basierte CR für ein längeres Überleben zwar notwendig, aber bei Weitem nicht ausreichend. Für die minimale Resterkrankung oder besser die messbare Resterkrankung (MRD) spreche, dass sie die Summe aller bekannten und auch unbekanntem Effekte widerspiegeln, die den Therapieerfolg beeinflussen und dies nicht nur prätherapeutisch, sondern auch im Therapieverlauf.

Zur Bestimmung der MRD, so Ossenkoppele stünden verschiedene Methoden zur Verfügung: neben der Durchflusszytometrie (FCM) zur Bestimmung des leukämieassoziierten Immunphänotyps (LAIP) die quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) und auch das NGS („next generation sequencing“).

### Robuste Daten zur MRD

Schon in der CBF-2006-Studie habe sich die Aussagekraft der MRD (mittels qRT-PCR bestimmt) bei Patienten mit CBF(„core binding factor“)-positiver AML gezeigt, so Ossenkoppele. Die kumulative Inzidenz eines Rückfalls (CIR) nach drei Jahren war bei einer < 3-log-Reduktion nach der ersten Konsolidierung deutlich höher (54 vs. 22%) [Jordán E et al. Blood. 2013;121(12):2213-23]. Ähnlich gute Daten gebe es zur MRD als

### XV. European LeukemiaNet Symposium

In Venedig, Italien, diskutierten im März 2018 die Experten des EL:N über aktuelle und künftige Entwicklungen zum Management akuter und chronischer Leukämien.

++ ELN-Kongress ++

Marker bei Patienten mit NPM1-mutierter AML, sagte der Hämatologe. Auch in dieser Situation zeigte sich der MRD-Status (qRT-PCR) im peripheren Blut nach dem zweiten Chemotherapiezyklus als ein starker unabhängiger prognostischer Faktor sowohl im Hinblick auf die CIR als auch in Bezug auf das Gesamtüberleben. MRD-Negativität ging mit einer hoch signifikant besseren 3-Jahres-Überlebensrate einher (86 vs. 34%) [Ivey I et al. N Engl J Med. 2016; 374(5):422-33].

Als verlässlich hat sich nach Ossenkoppele auch die MRD-Bestimmung mittels LAIP erwiesen, beispielsweise in der HOVON/SAKK-42a-Studie [Terwijn M et al. J Clin. Oncol. 2013;31(31):3889-97].

### Therapieziel: CR plus MRD-Negativität

Diesen Entwicklungen habe man in den 2017 aktualisierten ELN-Empfehlungen Rechnung getragen. So sei als erstes Ansprechkriterium nicht mehr nur eine CR gefordert, sondern eine CR mit MRD-Negativität. Als Beispiel für eine MRD-gesteuerte Therapie führte Ossenkoppele die HOVON/SAKK-Studien an, in der nach der zweiten Induktion die Patienten in den Risikogruppen günstig und intermediär abhängig vom MRD-Status stratifiziert worden sind. Doris Berger

Bericht vom XV. European LeukemiaNet Symposium vom 21. bis 22. März 2018 in Venedig, Italien

### CML: Noch Raum für Optimierung

Insgesamt betrachtet, so Michele Bacarani, Bologna, Italien, sterbe heute kaum noch ein Patient mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) an den Folgen seiner Grunderkrankung. Trotzdem gebe es in der Therapie noch Raum für Optimierung. Denn: Verglichen mit Patienten mit niedrigem Risiko sei die Wahrscheinlichkeit, an der CML zu sterben, bei intermediärem oder hohem Risiko weiterhin hoch. Eine genaue Risikostratifizierung sei daher wesentlich. Dafür habe sich aus Sicht von Bacarani der ELTS(EUTOS Long Term Survival)-Score bewährt [Pfirman M et al. Leukemia. 2016;30(1):48-56].

Auch sei es möglicherweise für den Therapieerfolg wichtiger, die Dynamik des frühen molekularen Ansprechens – die relative Reduktion oder die Halbwertszeit des BCR-ABL1-Transkriptlevels – zu beurteilen, als einen Einzelwert nach drei Monaten zu bestimmen. Im Hinblick auf ein besseres Verständnis von Resistenzen und der Persistenz der molekularen Resterkrankung (MRD) setzt Bacarani zudem auf NGS („next generation sequencing“). Doris Berger

Bericht vom XV. European LeukemiaNet Symposium vom 21. bis 22. März 2018 in Venedig, Italien