



Personalisierte Medizin in der Hämatologie am Beispiel der akuten myeloischen Leukämie

Akute myeloische Leukämie

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine heterogene klonale Stammzell-erkrankung, die durch die Proliferation von myeloischen Blasten im Knochenmark, peripheren Blut und/oder anderen Geweben charakterisiert ist und die häufigste akute Leukämieform des Erwachsenenalters darstellt. Galt die AML vor 50 Jahren noch als unheilbar, können zwischenzeitlich 35–40 % der AML-Patienten mit einem Alter von 60 Jahren und jünger und 5–15 % der Patienten mit einem Alter von 60 Jahren und älter geheilt werden [6, 7]. Nach intensiver Induktionschemotherapie erreichen 70–80 % der jüngeren Patienten (<60 Jahre) eine komplette Remission, allerdings erleiden ca. 50 % dieser Patienten ein Rezidiv. Allogene Stammzelltransplantationskonzepte können zwar im Vergleich zu einer konventionellen Konsolidierungstherapie mit intensiver Chemotherapie das Rezidivrisiko verringern, doch diese Alternativen gehen mit einer gesteigerten therapieassoziierten Mortalität einher. Daher werden für eine optimale Therapiestratifizierung sowohl präzise prognostische als auch neue prädiktive molekulare Marker, die eine zielgerichtete Therapie ermöglichen, benötigt.

Genomics-basierte Tumorcharakterisierung

Seitdem die Risikostratifizierung der AML durch zytogenetische Marker deutlich verbessert wurde, haben neue Genomics-Technologien wie Genexpressionsanalysen, Single-nucleotide-

polymorphism(SNP)-Microarrayanalysen oder in jüngerer Zeit Next Generation Sequencing (NGS) enorm dazu beigetragen, AML-assoziierte genetische Veränderungen zu entschlüsseln [2, 9, 21]. Daher ist bis heute eine wachsende Zahl an genomischen Aberrationen und Genmutationen identifiziert worden, die zum Teil auch die transkriptionellen und epigenetischen Veränderungen bei der AML erklären. NGS-basierte Erkenntnisse, wie z. B. die Ergebnisse des TCGA(The Cancer Genome Atlas)-Research-Network-Projektes, welches 200 mittels Exom- oder Genomsequenzierungen untersuchte AML-Datensätze umfasst [26], belegen zum einen die molekulare Heterogenität der AML und zeigen zudem, dass AML-Patienten distinkte und einzigartige Kombinationen somatischer genetischer Aberrationen aufweisen. Auf der anderen Seite konnte diese Arbeit aber auch eindrucksvoll aufzeigen, dass die Mutationsmuster nicht vollständig zufällig verteilt sind, sondern dass die erworbenen leukämie-assoziierten Mutationen in sogenannten funktionellen Gruppen clustern.

AML-assoziierte funktionelle Genkategorien

Heute wissen wir, dass die genomische Landschaft der AML und die zugrunde liegenden mehrstufigen und subklonalen Prozesse der Leukämogenese sehr viel komplexer sind als initial gedacht, wobei hauptsächlich 9 funktionelle Kategorien von genomischen Veränderungen betroffen sind (■ Tab. 1; [26]). Zum einen scheint eine epigenetische Deregulierung einen großen Einfluss auf die Leukämi-

eentstehung zu haben, da ein Großteil der AML-Fälle entweder Alterationen in DNA-Methylierung-assoziierten Genen wie *DNMT3A*, *TET2*, *IDH1* und *IDH2* oder Mutationen in chromatinmodifizierenden Genen wie *KMT2A (MLL)*, *ASXL1* und *EZH2* aufweisen. Angesichts der hohen Mutationsfrequenz spielen ebenso Veränderungen von Tumorsuppressorgenen, Genmutationen in Mitgliedern des Cohesin-Faktor-Komplexes oder des RNA-Splicing-Komplexes sowie Mutationen des Nucleophosmingens (*NPM1*) eine wichtige Rolle in der Leukämogenese distinkter AML-Subgruppen. Des Weiteren haben die seit langem bekannten genomischen Veränderungen von myeloischen Transkriptionsfaktoren, die entweder über chromosomale Rearrangements, wie z. B. eine *t(8;21)* oder eine *inv(16)*, oder Punktmutationen betroffen sein können, sowie Mutationen in Signalkaskaden, die einen proliferativen Vorteil für die malignen Zellen bieten, einen großen Einfluss auf die Transformation hämatopoetischer Zellen (■ Tab. 1).

Während die pathogenetische und prognostische Bedeutung der meisten dieser neuen Marker noch Gegenstand gegenwärtiger Forschung sind und teilweise kontrovers diskutiert werden, ist die prognostische Bedeutung der durch Translokationen, Inversionen und/oder Insertionen entstehenden Fusionsgene *PML-RARA* (*t(15;17)(q24;q21)*), *RUNX1-RUNX1T1* (*t(8;21)(q22;q22)*), *CBFB-MYH11* (*inv(16)(p13.1q22)*), *MLL3-KMT2A* (*t(9;11)(p21.3;q23.3)*), *RPNI-EV11* (*inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)*) und *DEK-NUP214* (*t(6;9)(p23;q34.1)*) sowie der Genmutationen

Tab. 1 Funktionelle Kategorien von häufig bei akuter myeloischer Leukämie betroffenen Genen (gemäß TCGA-Datensatz [26])

Funktionelle Kategorien	Gene	Rolle in der Leukämogenese	Inzidenz (TCGA-Kohorte, in %)
Signalwege	Kinasen (<i>FLT3, KIT</i> etc.), Phosphatasen (<i>PTPN11</i> etc.) oder RAS-Familienmitglieder (<i>KRAS, NRAS</i> etc.)	Aktivierung führt zu einem Proliferationsvorteil durch z. B. RAS-RAF-, JAK-STAT- und PI3K-AKT-Signalwege	59
DNA-Methylierung	<i>DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2</i> etc.	Deregulierte DNA-Methylierungsmuster führen zur transkriptionellen Deregulierung von leukämie relevanten Genen; für IDH-Mutationen kann die Produktion des 2-Hydroxyglutarat(2-HG)-Onkometaboliten auch die DNA-Methylierung über eine Beeinträchtigung von TET2 beeinflussen	44
Fusionsgene myeloischer Transkriptionsfaktoren (TF)	<i>TF-Fusionen</i> (t(8;21), inv(16)/t(16;16))	Beeinträchtigte Transkriptionsfaktorenfunktion führt zu einer Transkriptionsderegulation und beeinträchtigt hämatopoetischer Differenzierung	18
	<i>TF-Mutationen</i> (<i>RUNX1, CEBPA</i> etc.)	Beeinträchtigte Transkriptionsfaktorenfunktion führt zu einer Transkriptionsderegulation und beeinträchtigt hämatopoetischer Differenzierung	22
Chromatin-modifizierung	Mutationen (<i>ASXL1, EZH2</i> etc.) oder <i>KMT2A</i> -Fusionen	Deregulierung der Chromatinmodifikation (z. B. Methylierung von Histonen H3 und H2A) sowie <i>KMT2A</i> -Fusion-gesteuerte Beeinträchtigung von Methyltransferasen wie DOT1L (DOT1-artige Histon-H3K79-Methyltransferase) führen zur Transkriptionsderegulation	30
Nucleophosmin (NPM1)	<i>NPM1</i>	Mutationen dieses multifunktionalen nukleozytoplasmatischen Shuttlingproteins führen zur abweichenden zytoplasmatischen Lokalisierung von NPM1 und NPM1-interagierenden Proteinen	27
Tumorsuppressoren	<i>TP53, WT1, PHF6</i>	Mutationen führen zu einer transkriptionellen Deregulierung und einem beeinträchtigten Abbau durch das „mouse double minute 2 homolog“ (MDM2) und das „phosphatase and tensin homolog“ (PTEN)	16
Spliceosomkomplex	<i>SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2</i> etc.	Beeinträchtigte Spliceosomfunktion und deregulierte RNA-Verarbeitung führt zu abweichenden Splicingmustern	14
Cohesinkomplex	<i>STAG2, RAD21</i> etc.	Mutationen können zu einer Beeinträchtigung der genauen Chromosomensegregation führen und die Transkriptionsregulation beeinflussen	13

in *NPM1, CEBPA* und *FLT3* in vielen unabhängigen Studien gezeigt worden. Des Weiteren konnte der prognostisch negative Einfluss von Mutationen in *TP53, ASXL1* und *RUNX1* mit ausreichender Evidenz untermauert werden, sodass diese Veränderungen auch Eingang in die revidierte Fassung der European-LeukemiaNet(ELN)-Empfehlungen gefunden haben (■ **Tab. 2;** [5]).

Demersprechend wird in Zukunft eine umfassende molekulare Charakterisierung der AML zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Chance bieten, neue sowohl prognostisch als auch prädiktiv relevante Gruppen abzugrenzen, was durch die Analyse ausreichend großer Patientengruppen auch für seltener auftretenden Veränderungen möglich ist. So konnte z. B. vor kurzem durch eine umfassende NGS-basierte Analyse von 1540 AML-Patienten die molekulare Klassifikation der AML weiter verbessert und es konnten neue distinkte Subgruppen definiert werden [12].

Translation in die Klinik

Basierend auf diesem Wissensstand werden in der Deutsch-Österreichischen Studiengruppe Akute Myeloische Leukämie (AML-SG) seit langem prognostisch bedeutsame zytogenetische und molekulargenetische Veränderungen, welche teilweise auch einen zielgerichteten Therapieansatz ermöglichen, routinemäßig innerhalb von 48 h getestet, wodurch dem Genotyp angepasste Behandlungsstrategien möglich werden. Hierfür wird in den teilnehmenden Zentren ein Patient mit neu diagnostizierter AML nach der Aufklärung in die AML-SG-Bioregisterstudie (AML-SG-BiO) webbasiert eingeschlossen und das mit einer AML-SG-BiO-ID pseudonymisierte Patientenmaterial (Knochenmarkblut und peripheres Blut) über Nacht an eines der beiden Referenzlabors gesandt (■ **Abb. 1**). Dort erfolgt dann innerhalb von 48 h die molekulare Untersuchung auf die aktuell prognostisch und therapeutisch relevanten Marker gefolgt von einer genotypbasierten Therapieempfehlung. Zur Zeit umfasst das AML-SG-BiO-Panell noch die Fusionsgene *PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11* und

KMT2A-AF9 sowie das Vorliegen von *FLT3-ITD*-, *FLT3-TKD*-, *NPM1*- und *CEBPA*-Mutationen, wobei dieses Panel aktuell durch einen NGS-basierten Ansatz erweitert wird, um zukünftig auch die neuen relevanten Genmutationen zeitnah erfassen und die neue genomische Klassifikation abbilden zu können [5, 12]. Damit eröffnet sich die Möglichkeit einer individualisierten personalisierten Therapie, idealerweise im Rahmen klinischer Studien, um insbesondere auch dadurch die gegenwärtigen Einschränkungen der personalisierten Medizin adressieren zu können [25].

Genotypbasierte Therapieansätze bei der AML

Patienten mit der Diagnose einer *akuten Promyelozytenleukämie (APL)* basierend auf dem Nachweis des *PML-RARA*-Fusionsgens wird anhand der Risikostratifikation nach Sanz eine All-Trans-Retinolensäure (ATRA)-basierte Therapie empfohlen [17]. Standardtherapie der Niedrig- und Intermediärisikogruppe ist gegenwärtig die Therapie mit ATRA in Kombination mit Arsenitrioxid (ATO) [4], und diese Kombination wird aktuell auch in der Hochrisikosituation im Rahmen multizentrischer Studien, wie z. B. der Apollo-Studie, getestet (▣ Abb. 2).

AML-Patienten mit Nachweis einer Translokation oder Inversion der Core-Binding-Factor (CBF)-Komponenten *RUNX1* oder *CBFB*, die sog. *Core-Binding-Factor-Leukämien (CBF-Leukämien)*, gehören zur genetisch günstigen Risikokategorie. Jüngere erwachsene Patienten zeigen Ansprechraten von ~90 % auf eine anthrazyklin- und cytarabinhaltige Standard-„3+7“-Induktionstherapie [13]. Eine Konsolidierungstherapie mit repetitiven Zyklen hochdosierten Cytarabins führt in dieser Kohorte in 60–70 % zu einem lang anhaltenden Ansprechen und damit stellt dieser Therapiealgorithmus den weithin akzeptierten Standard bei der CBF-AML dar.

Es finden sich jedoch aktivierende Mutationen des *KIT*-Gens als Sekundäraberrationen in ca. 30 % der CBF-AML-Fälle und diese sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [14].

medgen 2016 · 28:435–442 DOI 10.1007/s11825-016-0112-4
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

F. G. Rücker · L. Bullinger

Personalisierte Medizin in der Hämatologie am Beispiel der akuten myeloischen Leukämie

Zusammenfassung

Fortschritte in der genetischen Charakterisierung von Leukämien und Lymphomen haben in den letzten Jahren zielgerichtete Therapieansätze ermöglicht. So haben zum Beispiel *BCR-ABL1*-inhibierende Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) revolutioniert. Im Gegensatz dazu hat sich die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML) in den letzten 40 Jahren nicht wesentlich verändert, wobei neueste Erkenntnisse beginnen, auch zielgerichtete Therapien in der AML zu ermöglichen. Als sehr heterogene Erkrankung mit unterschiedlichem Ausgang, je nach AML-Subtyp, haben jüngste Fortschritte im Verständnis der AML-Biologie und der Identifizierung von Treibermutationen eine neue Ära der molekularen Therapie ermöglicht. Eine Reihe von prognostischen und prädiktiven molekularen Markern und Signalwegen wurden als neue therapeutische Ziele entdeckt, wie z. B. die Aktivierung der Fms-like-

tyrosinkinase-3 (FLT3)-Rezeptortyrosinkinase oder aberrante DNA-Methylierungsmuster, denen eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen in epigenetischen Treibern zugrunde liegt. Aber auch zielgerichtete Therapien mit monoklonalen Antikörpern und weiteren Kinaseinhibitoren sind vielversprechende Therapieoptionen, die dazu beitragen könnten, die Heilungsrate der AML weiter verbessern zu können. In diesem Übersichtsartikel werden wir die aktuellen Ansätze zielgerichteter Therapien bei der AML beleuchten und einen Ausblick auf neuartige und bevorstehende therapeutische Optionen sowie einen kurzen Überblick zu den aktuellen Optionen bei weiteren hämatologischen Neoplasien geben.

Schlüsselwörter

Zielgerichtete Therapie · Akute myeloische Leukämie (AML) · Molekulare Marker · Kinase-Inhibitor · Immuntherapie

Personalized medicine in hematology using the example of acute myelogenous leukemia

Abstract

In recent years, advances in molecular genetic characterization of leukemias and lymphomas have started to facilitate targeted therapies. For example, the use of tyrosine kinase inhibitors (TKI) targeting *BCR-ABL1* have revolutionized the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). In contrast, the treatment of acute myeloid leukemia (AML) has not changed significantly over the last 40 years, but novel insights into leukemia biology have recently started to move things forward. While AML is an extremely heterogeneous disease with outcomes greatly varying according to the AML genotype, recent progress in understanding the biology and the identification of the mutations driving leukemogenesis have opened new avenues for molecular therapeutic approaches. A number of prognostic and predictive molecular markers and pathways have been

identified that can serve as therapeutic targets, such as the activation of the fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) receptor tyrosine kinase or aberrant DNA methylation patterns caused by mutations in distinct epigenetic modifiers. In addition, targeted therapy with monoclonal antibodies and novel small molecule kinase inhibitors are promising strategies that might help to further improve the cure rates in AML. In this review, we will highlight recent efforts on targeted therapies in AML, give an outlook on novel and/or upcoming therapeutic options, and briefly summarize current strategies in other hematologic malignancies.

Keywords

Targeted therapy · Acute myeloid leukemia (AML) · Molecular markers · Kinase inhibitor · Immunotherapy

Tab. 2 Update der European LeukemiaNet (ELN) Genetik-basierten Risikostratifikation 2017. (Nach Döhner et al. [5])

Risikokategorie ^a	Genetische Veränderung
Günstig	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutiertes <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig(b)} Biallelisch mutiertes <i>CEBPA</i>
Intermediär	Mutiertes <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch(b)} Wildtyp <i>NPM1</i> ohne <i>FLT3-ITD</i> oder mit <i>FLT3-ITD</i> ^{niedrig(b)} (ohne Nachweis einer ungünstig definierenden Genmutation) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i> ^c Zytogenetische Veränderungen, die nicht als günstig oder ungünstig klassifiziert sind
Ungünstig	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearrangiert t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> -5 oder del(5q); -7; -17/abn(17p) Komplexer Karyotyp ^d , monosomaler Karyotyp ^e Wildtyp <i>NPM1</i> und <i>FLT3-ITD</i> ^{hoch(b)} Mutiertes <i>RUNX1</i> ^f Mutiertes <i>ASXL1</i> ^f Mutiertes <i>TP53</i> ^g

^aDie prognostische Bedeutung eines Markers ist behandlungsabhängig und kann sich mit neuen Therapien ändern

^bniedrig, niedrige Allelratio (<0,5); hoch, hohe Allelratio (≥0,5); semiquantitative Bestimmung der *FLT3-ITD* Allelratio (mittels DNA-Fragmentanalyse) ist festgelegt als Ratio des Bereichs unter der Kurve („area under the curve“, AUC) „*FLT3-ITD*“ geteilt durch AUC „*FLT3-Wildtyp*“; Jüngste Studien zeigen, dass AML mit *NPM1*-Mutation und *FLT3-ITD* mit niedriger Allelratio auch eine günstigere Prognose aufweisen können und diese Patienten nicht routinemäßig einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden sollten

^cDas Vorliegen einer t(9;11)(p21.3;q23.3) hat Vorrang vor seltenen, gleichzeitig auftretenden, ungünstig definierenden Genmutationen

^d3 oder mehr unabhängige Chromosomenveränderungen ohne Nachweis einer der WHO-definierenden rekurrenten Translokationen oder Inversionen wie t(8;21), inv(16) oder t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) oder t(3;3); AML mit *BCR-ABL1*

^eDefiniert durch die Anwesenheit einer einzigen Monosomie (ohne Verlust von X oder Y) in Verbindung mit mindestens einer zusätzlichen Monosomie oder einer strukturellen Chromosomenanomalie (ausgenommen Core-binding-factor-AML)

^fDiese Marker sollten nicht als ungünstiger prognostischer Marker verwendet werden, wenn sie gemeinsam mit günstig definierenden Veränderungen auftreten

^g*TP53*-Mutationen sind signifikant assoziiert mit AML mit komplexem und monosomalem Karyotyp

Aber auch die *KIT*-Expression ist in den CBF-Fällen signifikant höher als in anderen AML-Subgruppen [3]. Dies bietet eine gute Rationale für eine zielgerichtete *KIT-inhibierende Therapie in der CBF-AML-Subgruppe*. Dementsprechend haben sich die jüngsten Bemühungen der AMLSG auf eine Kombination herkömmlicher „3+7“-Induktions- und Hochdosis-Cytarabin-Konsolidierungstherapie mit einer zielgerichteten Therapie gegen *KIT* fokussiert. Hierfür haben wir uns für den Einsatz von Dasatinib entschieden, einem potenten Inhibitor von sowohl mutiertem als auch Wildtyp-*KIT*, der parallel zu Standardtherapie gefolgt von einer einjährigen Erhaltungstherapie eingesetzt wird.

Diese Phase-Ib/II-Studie, in die über 200 CBF-Patienten eingeschlossen wurden, erbrachte erste vielversprechende Ergebnisse. Im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe von CBF-AML-Fällen zeigten Patienten, die eine Kombination aus Chemotherapie und Dasatinib erhalten hatten, ein deutlich besseres ereignisfreies Überleben von ~70 % nach 2 Jahren [15]. Interessanterweise spiegelt sich dieser Überlebensvorteil auch in einer signifikanteren Reduktion der Fusionstranskripte unter der kombinierten Dasatinib-Chemotherapie wieder. Es zeigte sich z. B. eine raschere und tiefere Log₁₀-Reduktion der *RUNX1-RUNX1T1*-Fusionstranskripte in den mit Dasatinib behandelten Fälle im Ver-

gleich zu den historischen Kontrollen, was vermuten lässt, dass die Hinzunahme von Dasatinib zu einer langfristigen Remission beitragen könnte. Zur Klärung dieser Frage wurde aufgrund der vielversprechenden Daten eine randomisierte Phase-III-Studie (AMLSG 21-13, konventionelle Chemotherapie ± Dasatinib) initiiert (▣ Abb. 2).

Auch für die AML mit *NPM1-Mutationen*, welche ca. 30 % aller AML-Fälle und ca. 50 % der AML-Fälle mit zytogenetisch normalem Karyotyp ausmachen, konnte bei isoliertem Auftreten der *NPM1*-Mutation eine günstige prognostische Bedeutung gezeigt werden, insbesondere bei Fehlen einer aktivierenden internen Tandemduplikation des *FLT3*-Gens (*FLT3-ITD*) [6, 7] bzw. bei Vorhandensein einer *FLT3-ITD* mit niedriger ITD-Wildtyp-Ratio (▣ Tab. 2, [5]). *NPM1*-Mutationen, welche typischerweise Exon 12 betreffen, führen zu einer zytoplasmatischen Dislokation des Nucleophosminproteins, und AML-Fälle mit *NPM1*-Mutation zeigen distinkte klinische und biologische Merkmale. Sie sind bspw. durch eine hohe CD33-Expression und eine niedrige bis fehlende CD34-Expression charakterisiert. Während mehrere Studien bereits zeigen konnten, dass AML-Fälle mit *NPM1*-Mutation von einer additiven Therapie mit ATRA profitieren [18, 20], erlauben darüber hinaus die immunphänotypischen Charakteristika *NPM1*-mutierter AML-Fälle eine zielgerichtete Therapie mit dem monoklonalen Anti-CD33-Antikörper Gemtuzumab-Ozogamicin (GO) [27]. Daher steht innerhalb der AMLSG den *NPM1*-mutierten AML-Fällen eine randomisierte Phase-III-Studie zur Evaluation des Stellenwertes einer additiven GO-Therapie zur Verfügung (AMLSG 09-09, konventionelle Chemotherapie in Kombination mit ATRA ± GO; ▣ Abb. 2).

Die negative prognostische Bedeutung der *FLT3-ITD-mutierten AML* ist weithin anerkannt, insbesondere wenn der Anteil der mutierten Form höher als die Wildtypform ist [5, 19]. Wie viele andere aktivierende Rezeptortyrosinkinase Mutationen sind auch *FLT3*-Mutationen einer zielgerichteten Tyrosinkinaseinhibitorthherapie zugänglich. Auf

Tab. 3 Neue Therapien in der klinischen Entwicklung bei akuter myeloischer Leukämie (AML). (Mod. nach Döhner et al. [5])

Proteinkinase-inhibitoren	FLT3-Inhibitoren (Quizartinib, Gilteritinib, Crenolanib) KIT-Inhibitoren PI3K-/AKT-/mTOR-Inhibitoren Aurora- und Polo-like-Kinase-Inhibitoren, CDK4/6-Inhibitoren, CHK1-, WEE1- und MPS1-Inhibitoren SRC- und HCK-Inhibitoren
Epigenetische Modulatoren	Neue DNA-Methyltransferaseinhibitoren (SGI-110) Histondeacetylase(HDAC)-Inhibitoren IDH-Inhibitoren DOT1L-Inhibitoren BET-Bromodomain-Inhibitoren
Chemotherapeutika	CPX-351 Vosaroxin Nukleosidanaloga
Mitochondriale Inhibitoren	Bcl-2-, Bcl-xL- und Mcl-1-Inhibitoren Caseinolytic-Protease-Inhibitoren
Gerichtete Therapien gegen onkogene Proteine	Fusionstranskripte EVI1 NPM1 Hedgehoginhibitoren (Glasdegib)
Antikörper und Immuntherapien	Monoklonale Antikörper gegen CD33, CD44, CD47, CD123 und CLEC12A Immunkonjugate (z. B. Gemtuzumab-Ozogamicin, SGN33A) Bispezifische T-Zell-Antikörper (BiTEs) und „dual affinity re-targeting molecules“ (DARTs) Chimäre Antigenrezeptor-(CAR)-T-Zellen oder gentechnisch veränderte T-Zell-Rezeptor(TCR)-T-Zellen Immuncheckpointinhibitoren (PD-1/PD-L1, CTLA-4) Anti-KIR-Antikörper (Lirilumab) Vakzine (z. B. WT1)
Therapien gegen das AML-Milieu	CXCR4- und CXCL12-Antagonisten Antiangiogenetische Therapien

dem Jahreskongress der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) wurden 2015 die Daten einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie präsentiert, die zur konventionellen Chemotherapie einen potenziellen additiven Effekt von Midostaurin versus Placebo in therapie-naiven AML-Patienten mit Nachweis einer *FLT3*-ITD evaluiert hat (CALGB 10603 [RATIFY]) [23]. In dieser Studie zeigt sich ein signifikanter Vorteil für die additiv mit Midostaurin behandelten Patienten hinsichtlich Gesamtüberleben und ereignisfreiem Überleben. Auch basierend auf diesen Daten wurde innerhalb unserer AMLSG für Patienten mit Nachweis einer *FLT3*-ITD eine Phase-II-Studie zur Testung des Einsatzes von Midostaurin in der Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, auch nach allogener Blutstammzelltransplantation, bei Patienten mit neu diagnostizierter AML mit Nachweis einer *FLT3*-ITD initiiert

(AMLSG 16-10). Abgesehen von dem TKI Midostaurin stehen heute auch bereits Zweit- und Drittgenerations-TKI zur Verfügung, die eine deutlich spezifischere Bindung an *FLT3* aufweisen [8]. Für diese konnte ein Benefit für *FLT3*-mutierte AML-Patienten gezeigt werden, und diese Substanzen, wie z. B. Sorafenib, Quizartinib und Crenolanib, befinden sich derzeit in klinischer Prüfung (Abb. 2).

Aber auch andere pathogenetisch relevante Veränderungen, wie z. B. *aberrante epigenetische Muster*, wurden in den letzten Jahren mithilfe neuer Medikamente therapeutisch adressierbar, wobei diese Therapieansätze noch nicht wirklich „zielgerichtet“ sind, da es bislang keine klaren prädiktiven Marker für ein Therapieansprechen gibt. Insbesondere für das Therapieansprechen auf hypomethylierende Substanzen (z. B. Decitabin, Azacitidin und Guadecitabin) und Histondeacetylaseinhibitoren (z. B.

Vorinostat, Panobinostat und Pracinostat) gibt es bislang noch keine klare Assoziation mit molekularen Markern, wie z. B. dem Vorliegen einer *DNMT3A*-Mutation [24]. Aktuell befinden sich jedoch auch zielgerichtete Therapieansätze in der klinischen Testung, bspw. selektive *IDH1*(AG-120)- und *IDH2*(AG-221)-Inhibitoren für die zielgerichtete Therapie von *IDH1*- und *IDH2*-mutierten AML-Patienten (Tab. 3) oder ein *DOT1L*-Inhibitor für die Therapie *KMT2A*-rearrangierter AML-Fälle (Abb. 2; [7]).

Aber auch Substanzen, die zu einer *Zellzyklus- oder Signalweginhibition* führen, wie bspw. Alvocidib, Palbociclib, Volasertib, Alisertib und Everolimus, sind gegenwärtig in klinischer Prüfung und die zielgerichtete *antikörpervermittelte Therapie* mittels Antikörperkonjugaten (z. B. Gemtuzumab-Ozogamicin SGN-CD33A), bispezifischen Antikörpern (z. B. AMG 330, MGD006) oder Immuncheckpointinhibitoren (z. B. Ipilimumab) findet zunehmend Einsatz in der AML-Therapie (Tab. 3; [7]).

Zielgerichtete Therapieansätze in anderen hämatologischen Neoplasien

Aber nicht nur bei der chronischen myeloischen Leukämie und der akuten myeloischen Leukämie, sondern auch bei anderen hämatologischen Neoplasien finden zunehmend zielgerichtete Therapieansätze Einzug. So werden TKI, wie bspw. Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib, bei der Therapie der *BCR-ABL1*-positiven *akuten lymphatischen Leukämie (ALL)* eingesetzt (Tab. 4), wodurch sich die Prognose dieser Hochrisiko-ALL in den letzten Jahren signifikant verbessern ließ [11]. Aber auch immun(chemo-)therapeutische Ansätze mit Inotuzumab-Ozogamicin, einem Immunchemokonjugat eines Anti-CD22-Antikörpers gekoppelt mit der zytotoxischen Substanz Ozogamicin oder dem bispezifischen Antikörper Blinatumomab, einem Antikörper, der gleichzeitig gegen den CD3-Rezeptor der T-Zellen und gegen das Oberflächenprotein CD19 der B-Zellen gerichtet ist, stehen zwischenzeitlich in

Tab. 4 Ausgewählte zielgerichtete Therapieansätze bei anderen hämatologischen Neoplasien

Entität	Indikation	Medikament	Wirkmechanismus
CML	Chronische Phase	Imatinib, Nilotinib, Dasatinib	Tyrosinkinaseinhibitoren
	Akzelerierte Phase	Imatinib, Nilotinib, Dasatinib	Tyrosinkinaseinhibitoren
	Blastenschub	Imatinib, Dasatinib	Tyrosinkinaseinhibitoren
	TKI-Versagen, Progress, Rezidiv	TKI-Wechsel, Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib	Tyrosinkinaseinhibitoren
	Nachweis einer <i>ABL</i> T315I-Mutation	Ponatinib	Tyrosinkinaseinhibitoren
HL	Rezidiv	Brentuximab-Vedotin	Immunchemokonjugat, Anti-CD30 und Monomethylauristatin E
	Rezidiv, intensiv vorbehandelt	Nivolumab	Checkpointinhibition
ALL	Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms (Ph+)	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib	Tyrosinkinaseinhibitoren
	CD20-Positivität	Rituximab	Anti-CD20
	Rezidiv oder refraktär, Ph–	Blinatumomab	Bispezifischer Antikörper, der gleichzeitig gegen den CD3-Rezeptor der T-Zellen und gegen das Oberflächenprotein CD19 der B-Zellen gerichtet ist
	Rezidiv oder refraktär	Inotuzumab-Ozogamicin	Immunchemokonjugat, Anti-CD22 und Ozogamicin
CLL	Erstlinie, Rezidiv, Progress	Rituximab	Anti-CD20
	Erstlinie, Rezidiv, Progress	Ibrutinib	Kinaseinhibitor (BTK)
	Erstlinie ohne <i>TP53</i> -Alteration, Spätrezidiv	Ofatumumab	Humaner Anti-CD20
	Erstlinie ohne <i>TP53</i> -Alteration, Spätrezidiv	Obinutuzumab	Humanisierter Anti-CD20
	Erstlinie ohne <i>TP53</i> -Alteration, Rezidiv, Progress	Idelalisib	Kinaseinhibitor (PI3Kδ)
	Erstlinie bei <i>TP53</i> -Alteration, Rezidiv, Progress	Ibrutinib	Kinaseinhibitor (BTK)
	Erstlinie bei <i>TP53</i> -Alteration, Rezidiv, Progress	Alemtuzumab	Anti-CD52
	Rezidiv, refraktär mit del(17p)	Venetoclax	BCL-2-Inhibitor
NHL	Erstlinie, Rezidiv, Progress	Rituximab	Anti-CD20
	Rezidiv, Progress	Lenalidomid	Immunmodulatorische Medikamente (IMiD)
	Rezidiv, refraktär (Mantelzelllymphom)	Ibrutinib	Kinaseinhibitor (BTK)
	Rezidiv, refraktär (Drittlinie, folliculäres Lymphom)	Idelalisib	Kinaseinhibitor (PI3Kδ)
MM	Erstlinie, Rezidiv, Progress	Lenalidomid	Immunmodulatorische Medikamente (IMiD)
	Rezidiv, Progress (Drittlinie)	Pomalidomid	Immunmodulatorische Medikamente (IMiD)
	Rezidiv, Progress nach Vorbehandlung mit Proteasominhibitor und Immunmodulator (Drittlinie)	Daratumumab	Anti-CD38
	Rezidiv, Progress	Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Anti-SLAMF7
	Rezidiv, Progress (Drittlinie)	BI 836909	Bispezifischer Antikörper, der gleichzeitig gegen den CD3-Rezeptor der T-Zellen und gegen das Oberflächenprotein CD269 der Myelomzellen gerichtet ist

rezidivierter oder refraktärer Situation zur Verfügung [16].

Mit den Kinaseinhibitoren Idelalisib, einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-delta(PI3Kδ)-Inhibitor, und Ibrutinib, einem Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor, sowie dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax kommen weitere zielgerichtete Optionen zur Therapie von rezidivierter/refraktärer *chronisch lymphatischer Leukämie (CLL)* und/oder Hochrisiko-

CLL zum Einsatz [22]. Darüber hinaus zeigten erste klinische Daten zur Blockade des Programmed-cell-death-1(PD-1)-Rezeptors durch den Immuncheckpointinhibitor Nivolumab bei intensiv vorbehandelten rezidivierten/refraktären Patienten mit *Morbus Hodgkin (HL)* ein Gesamtansprechen >80 % [1]. Auch in der Therapie des *multiplen Myeloms (MM)* kommen in den letzten Jahren zunehmend zielgerichtete

Therapieoptionen zum Einsatz, wie z. B. immuntherapeutische Ansätze mittels des gegen SLAMF7 gerichteten Elotuzumab und des gegen CD38 gerichteten Daratumumab [10].

Ausblick

Mit der Entwicklung neuer „Omics“- und NGS-Technologien, die die genomweite Analyse hämatologischer Neoplasien

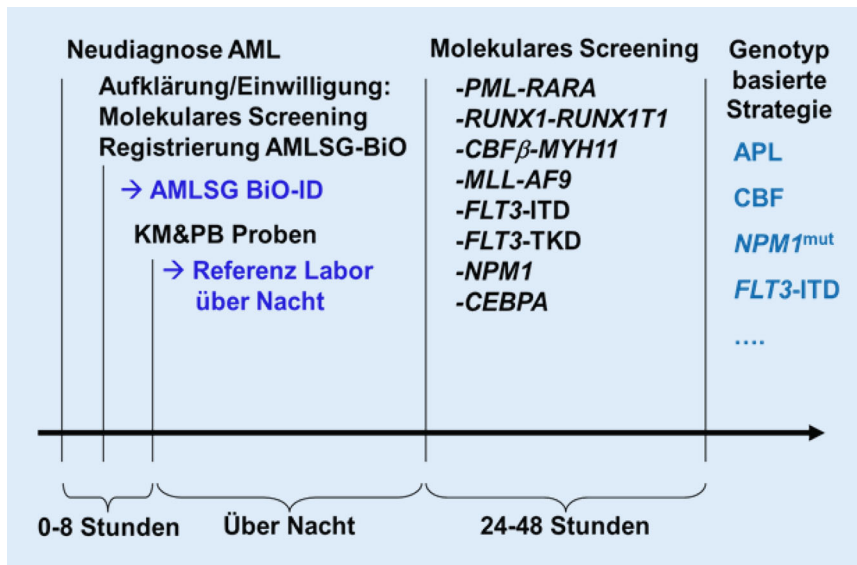


Abb. 1 ▲ Diagnostischer Algorithmus der AMLSG-Bioregisterstudie

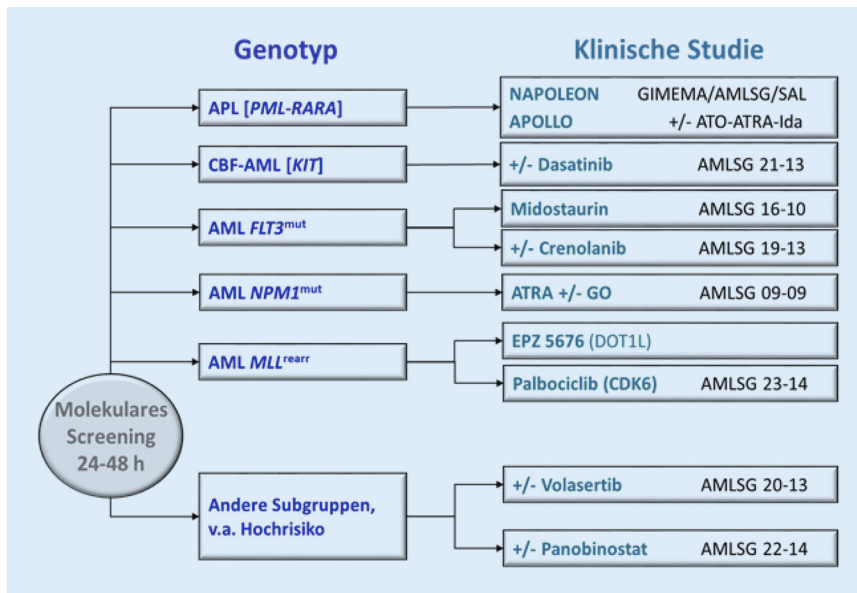


Abb. 2 ▲ Genotypbasiertes Studienportfolio der AMLSG

ermöglicht haben, ist das Wissen im Hinblick auf die den hämatologischen Neoplasien zugrunde liegenden genetischen Veränderungen in den letzten Jahren exponentiell angestiegen. Erfreulicherweise beginnen sich, in Analogie zur CML, auch in den anderen hämatologischen Neoplasien diese neuen Erkenntnisse langsam in der Klinik niederzuschlagen. Dementsprechend konnten für die Therapie von HL, ALL, CLL, Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und MM viele neue Therapieansätze klinisch geprüft und zugelassen werden (Tab. 4). Es bleibt

zu hoffen, dass die verbesserte molekulare Charakterisierung der AML und die vielversprechenden genotypbasierten, individualisierten Therapieansätze (Abb. 2 und Tab. 3) in naher Zukunft auch zu einer signifikanten Verbesserung des AML-Patientenmanagements führen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. L. Bullinger

Klinik für Innere Medizin III, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm
 Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Deutschland
 lars.bullinger@uniklinik-ulm.de

Danksagung. Frank Rucker und Lars Bullinger danken den Mitgliedern der Deutsch-Österreichischen Studiengruppe Akute Myeloische Leukämie (AMLSG) für die Mitarbeit an den gemeinsamen Studienkonzepten. Lars Bullinger dankt dem Heisenberg-Programm der DFG und dem Sonderforschungsbereich 1074 „Experimental Models and Clinical Translation in Leukemia“ für die Unterstützung seiner Forschungsarbeiten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F.G. Rucker und L. Bullinger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Brockelmann PJ, Borchmann P, Engert A (2016) Current and future immunotherapeutic approaches in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 57(9):2014–2024
- Bullinger L, Frohling S (2012) Array-based cytogenetic approaches in acute myeloid leukemia: clinical impact and biological insights. *Semin Oncol* 39(1):37–46
- Bullinger L, Rucker FG, Kurz S, Du J, Scholl C, Sander S, Corbacioglu A, Lottaz C, Krauter J, Frohling S, Ganser A, Schlenk RF, Dohner K, Pollack JR, Dohner H (2007) Gene-expression profiling identifies distinct subclasses of core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood* 110(4):1291–1300
- Cicconi L, Lo-Coco F (2016) Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol* 27(8):1474–1481
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD (2016) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2016 recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 115(3):453–474

7. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD (2015) Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 373(12):1136–1152
8. Grunwald MR, Levis MJ (2015) FLT3 tyrosine kinase inhibition as a paradigm for targeted drug development in acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 52(3):193–199
9. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, Fulton B, McLellan MD, Chen K, Dooling D, Dunford-Shore BH, McGrath S, Hickenbotham M, Cook L, Abbott R, Larson DE, Koboldt DC, Pohl C, Smith S, Hawkins A, Abbott S, Locke D, Hillier LW, Miner T, Fulton L, Magrini V, Wylie T, Glasscock J, Conyers J, Sander N, Shi X, Osborne JR, Minx P, Gordon D, Chinwalla A, Zhao Y, Ries RE, Payton JE, Westervelt P, Tomasson MH, Watson M, Baty J, Ivanovich J, Heath S, Shannon WD, Nagarajan R, Walter MJ, Link DC, Graubert TA, DiPersio JF, Wilson RK (2008) DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 456(7218):66–72
10. Magarotto V, Salvini M, Bonello F, Bringhen S, Palumbo A (2016) Strategy for the treatment of multiple myeloma utilizing monoclonal antibodies: a new era begins. *Leuk Lymphoma* 57(3):537–556
11. Malagola M, Papayannidis C, Baccarani M (2016) Tyrosine kinase inhibitors in Ph+ acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives. *Ann Hematol* 95(5):681–693
12. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gündem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Dohner K, Schlenk RF, Dohner H, Campbell PJ (2016) Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 374(23):2209–2221
13. Paschka P, Dohner K (2013) Core-binding factor acute myeloid leukemia: Can we improve on HiDAC consolidation? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:209–219
14. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrozek K, Chen H, Kittles RA, Vukosavljevic T, Perrotti D, Vardiman JW, Carroll AJ, Kollitz JE, Larson RA, Bloomfield CD (2006) Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 24(24):3904–3911
15. Paschka P, Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Lübbert M, Theobald M, Greil R, Horst H-A, Krauter J, Salih HR, Heil G, Martens U, Kündgen A, Brossart P, Heuser M, Gaidzik VI, Thol F, Göhring G, Ganser A, Döhner K, Döhner H (2015) Dasatinib (DAS) in combination with chemotherapy and as maintenance in core-binding factor (CBF) acute myeloid leukemia (AML): a phase IB/IIA study of the German-Austrian AML study group (AMLSG). Presentation during „EHA20“ 20th Congress of European Hematology Association: Abstract: S515.
16. Rowe JM (2015) Reasons for optimism in the therapy of acute leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 28(2–3):69–72
17. Sanz MA, LoFC, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, Diaz-Mediavilla J, Fioritoni G, Gonzalez JD, Liso V, Esteve J, Ferrara F, Bolufer P, Bernasconi C, Gonzalez M, Rodeghiero F, Colomer D, Petti MC, Ribera JM, Mandelli F (2000) Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 96(4):1247–1253
18. Schlenk RF, Dohner K, Kneba M, Gotze K, Hartmann F, Del Valle F, Kirchen H, Koller E, Fischer JT, Bullinger L, Habdank M, Spath D, Groner S, Krebs B, Kayser S, Corbacioglu A, Anhalt A, Benner A, Frohling S, Dohner H (2009) Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. *Haematologica* 94(1):54–60
19. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, Held G, Brossart P, Lübbert M, Salih HR, Kindler T, Horst HA, Wulf G, Nachbaur D, Gotze K, Lamparter A, Paschka P, Gaidzik VI, Teleanu V, Spath D, Benner A, Krauter J, Ganser A, Dohner H, Dohner K (2014) Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood* 124(23):3441–3449
20. Schlenk RF, Lübbert M, Benner A, Lamparter A, Krauter J, Herr W, Martin H, Salih HR, Kundgen A, Horst HA, Brossart P, Gotze K, Nachbaur D, Wattad M, Kohne CH, Fiedler W, Bentz M, Wulf G, Held G, Hertenstein B, Salwender H, Gaidzik VI, Schlegelberger B, Weber D, Dohner K, Ganser A, Dohner H (2016) All-trans retinoic acid as adjunct to intensive treatment in younger adult patients with acute myeloid leukemia: results of the randomized AMLSG 07-04 study. *Ann Hematol* 95(12):1931–1942
21. Shivarov V, Bullinger L (2014) Expression profiling of leukemia patients: key lessons and future directions. *Exp Hematol* 42(8):651–660
22. Stilgenbauer S (2015) Prognostic markers and standard management of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015:368–377
23. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL, Geyer S, Bloomfield CD, Dohner K, Thiede C, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovics RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Dohner H (2015) The multi-Kinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo (P) in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction (ind), high-dose C consolidation (consol), and as maintenance (maint) therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients (pts) age 18–60 with FLT3 mutations (muts): an international prospective randomized (rand) P-controlled double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY [alliance]). *Blood* 126(23):6–6
24. Tang L, Dolnik A, MacBeth KJ, Dombret H, Seymour JF, Minden MD, Stone RM, Beach CL, Döhner H, Bullinger L (2016) Impact of gene mutations on overall survival in older patients with acute myeloid leukemia (AML) treated with azacitidine (AZA) or conventional care regimens (CCR). 58th ASH Annual Meeting & Exposition: abstract 2859.
25. Tannock IF, Hickman JA (2016) Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 375(13):1289–1294
26. The Cancer Genome Atlas Research Network (2013) Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 368(22):2059–2074
27. Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, Bernstein ID (2012) Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. *Blood* 119(26):6198–6208

ESHG-Mitgliedschaft für GfH-Mitglieder

Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) hat 2016 mit der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (ESHG) einen Kooperationsvertrag geschlossen, der GfH-Mitgliedern erstmals ab 1.1.2017 die Möglichkeit zur Doppelmitgliedschaft (Joint Membership) einräumt.

Daraus ergibt sich u.a. ein vergünstigter Tarif für eine ESHG-Mitgliedschaft und es gelten die Mitgliedertarife für die Teilnahme an den ESHG-Jahrestagungen.

Anträge können jederzeit für das laufende Jahr gestellt werden. Die Mitgliedschaft muss jährlich erneuert werden.

Weitere Hinweise finden Sie unter: www.gfhev.de