

Praktische Tipps

Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie

Mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) stehen bei der CML heute Medikamente zur Verfügung, mit welchen die Krankheit dauerhaft supprimiert und für die meisten Patienten eine normale Lebenserwartung erreicht werden kann. Diese Therapie darf aber nicht auf Autopilot laufen. Ein konsequentes molekulargenetisches Monitoring stellt eine wichtige Voraussetzung für einen langfristigen Therapieerfolg dar. Im folgenden sollen einige praktische Fragen zur Therapie der CML erörtert werden.



Avec les inhibiteurs de la tyrokinase dans la LMC des médicaments sont maintenant disponibles avec lesquels la maladie peut être supprimée de façon permanente et pour la plupart des patients une espérance de vie normale peut être atteinte. Mais cette thérapie ne doit pas fonctionner sur le pilote automatique. Une surveillance conséquente de la génétique moléculaire représente une condition importante pour le succès à long terme du traitement. Voici quelques questions pratiques de traitement de la LMC discutées.

Ist eine Knochenmarkpunktion zur Diagnostik nötig?

Die Diagnose der CML lässt sich durch den Nachweis des BCR-ABL Fusionsgens im Blut sichern. Dies gilt zumindest für die üblichen chromosomalen Bruchpunkte. Dennoch sollte eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden. Damit lassen sich eine Myelofibrose, zusätzliche chromosomale Anomalien oder ein Übergang in eine akzelerierte Phase oder eine Blastenkrise feststellen. Dies hat Auswirkungen auf die Wahl der Therapie.

Mit welchem TKI soll die Initialtherapie gestartet werden?

Die TKI der 2. Generation Dasatinib und Nilotinib sind in randomisierten Phase 3-Studien mit Imatinib verglichen worden. In der DASISION-Studie betrug die Rate an major molecular remissions (MMR) nach 3 Jahren 68% unter Dasatinib und 55% mit Imatinib ($p < 0,0001$). Eine komplette molekulare Remission (CMR 4,5) war unter Dasatinib mit 22% signifikant häufiger als unter Imatinib mit 12% (1). In der ENEST-Studie erreichten mit Nilotinib 73%, mit Imatinib 53% nach 3 Jahren eine MMR ($p < 0,0001$). Die CML-assoziierten Todesfälle waren unter Nilotinib mit 1,9% signifikant seltener als unter der Standardtherapie mit 4,8% (2).

Trotz schnellerer und besserer Wirkung kann der Gebrauch von Dasatinib oder Nilotinib als Ersttherapie noch nicht ohne gewisse Vorbehalte empfohlen werden. Die meisten Patienten lassen sich nach Imatinib-Versagen mit den neuen TKIs erfolgreich weiterbehandeln. Die erwähnten Studien zeigen nur einen direkten Vergleich der Substanzen, nicht aber einen Vergleich der Rescue-



Dr. med. Urs Hess
St. Gallen

Möglichkeiten. Diese sind möglicherweise ungünstiger bei Versagen auf TKIs der 2. Generation. Schliesslich fehlen für Dasatinib und Nilotib Daten zur Langzeit-Toxizität, was nicht unerheblich ist für eine Therapie, die für die meisten Patienten lebenslanglich notwendig ist. Eine konsultative Umfrage anlässlich eines Expertenforums zeigte, dass in den Schweizer Zentrumsspitalern sowohl Imatinib als auch TKIs der 2. Generation als Ersttherapie eingesetzt werden. Für eine gute Langzeitprognose ist wohl ein gutes Monitoring unter der Behandlung ebenso wichtig wie die Wahl des TKI für die Anfangstherapie.

Wie muss das Ansprechen monitoriert werden?

Um das Ansprechen nach den modifizierten ELN-Kriterien zu kontrollieren, muss nach 3, 6 und 12 Monaten eine zytogenetische Analyse gemacht und somit eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden. Die Quantifizierung des Philadelphia-Chromosoms mittels FISH aus dem Blut scheint nach neueren Untersuchungen in der Aussage des zytogenetischen Ansprechens der konventionellen Zytogenetik gleichwertig zu sein.

Das Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission (CCR) nach 12 Monaten ist ein Surrogat-Marker für längeres Überleben. In einer Studie des MD Anderson Cancer Centers erreichten nach Imatinib 400 mg 87%, nach TKI der 2. Generation 96% dieses Ziel (3). Die bessere Prognose der Patienten mit CCR war unabhängig davon, ob eine MMR erreicht wurde oder nicht.

Eine quantitative Bestimmung des BCR-ABL-Fusionstranskripts im Blut ist alle 3 Monate durchzuführen und sollte in IS-Einheiten angegeben werden. Nach 3 Monaten Therapie sollte das BCR-ABL auf 10% (Ratio 0,1) abgesunken sein, um mit einer guten Prognose einherzugehen. Ob eine CMR gegenüber einer MMR einen Vorteil bietet, konnte bisher nicht gezeigt werden.

Welches sind die Behandlungsziele?

Die Meilensteine in der Behandlung sind in einem update der Empfehlungen des European LeukemiaNet publiziert worden (4). Ziel ist es, nach 3 Monaten eine komplette hämatologische Remission und eine minore zytogenetische Remission ($< 65\% \text{Phi}+$) zu erreichen. Nach 6 Monaten muss ein partielles zytogenetisches Ansprechen ($< 35\% \text{Phi}+$) und nach 12 Monaten eine CCR erreicht werden. Schliesslich wird nach 18 Monaten eine MMR verlangt. Nicht-

Erreichen dieser Ziele bedeutet suboptimales Ansprechen oder Therapieversagen. In diesem Fall ist auch an Compliance-Probleme oder zu tiefe Serumspiegel und an eine Mutation zu denken.

Wann muss eine ABL1-Mutation gesucht werden?

Bei Diagnosestellung wird eine Mutationsanalyse nur bei einer akzelerierten Phase oder Blastenkrise empfohlen, nicht aber in der chronischen Phase. In der Erstlinientherapie ist bei suboptimalem Ansprechen oder Therapieversagen gem. ELN-Kriterien eine Mutations-Analyse angezeigt. Dies gilt auch beim Verlust einer MMR. Unter einer Zweitlinientherapie mit Dasatinib oder Nilotinib wird eine Mutationsanalyse bei hämatologischem oder zytogenetischen Nichtansprechen empfohlen (5).

Da die Resultate der RT-PCR vor allem im unteren Bereich der Nachweisgrenze fluktuieren können, sollte ein Anstieg des Fusions-transkripts immer in einer zweiten Messung bestätigt werden, bevor man zur Mutationsanalyse oder zum Therapiewechsel schreitet.

Kann die Therapie jemals gestoppt werden?

Die französische STIM-Studie untersuchte den Verlauf von 100 Patienten, die Imatinib absetzten, nachdem sie mindestens 2 Jahre in CMR gewesen waren. Die Gründe für den Therapiestopp waren beispielsweise Toxizität, Schwangerschaft oder einfach Wunsch des Patienten. Nach einer Beobachtungszeit von 3 Jahren waren 39% der Patienten weiterhin in CMR. Prädiktiv für eine anhaltende CMR waren eine Imatinib-Therapiedauer von mindestens 5 Jahren und ein niedriger Sokal score. Wenn beides erfüllt war, verblieben 70% der Patienten nach 3 Jahren in CMR.

Ob die in CMR verbleibenden Patienten geheilt sind, lässt sich noch nicht sagen. Zwar traten die Rezidive mehrheitlich innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende auf, einzelne aber noch mehr als 20 Monate nach Therapiestop. Ob nach Stop von Dasatinib oder Nilotinib ein grösserer Teil der Patienten in CMR bleibt, ist ebenfalls noch offen, nach ersten Daten sind es nach einem follow up von lediglich 9 Monaten 72%.

Trotz guter Salvage-Chancen kann ein Absetzen der TKI bei der CML in CMR ausserhalb von Studien noch nicht empfohlen werden, da die Beobachtungszeiten noch keine definitiven Schlüsse über das Risiko eines Therapiestops zulassen.

Wann soll eine allogene Stammzell-Transplantation evaluiert werden?

Bei Patienten, welche die TKI nicht vertragen oder unter einem TKI der 2. Generation die therapeutischen Meilensteine nicht erreichen. Auch Patienten mit der T315I-Mutation sind Kandidaten für eine allogene Stammzell-Transplantation, sowie Patienten mit Blastenkrise oder akzelerierter Phase nach Rückführung in eine chronische Phase.

Welche neuen Therapieoptionen zeichnen sich ab?

Mit Bosutinib befindet sich ein weiterer TKI im Zulassungsprozess. Er zeichnet sich im Vergleich zu Imatinib ebenfalls durch ein schnelleres und besseres Ansprechen aus und ist bei etlichen Imatinib-resistenten ABL-Mutationen wirksam.

Ein besonderer Hoffnungsträger für Patienten mit ABL1-Mutationen stellt Ponatinib dar. Ponatinib wirkt bei allen bekannten Mutationen einschliesslich der T315I-Mutation, die mit einer Resistenz gegen alle 3 verfügbaren TKI einhergeht. Bei vorbehan-

delter CML in chronischer Phase mit der T315I-Mutation erreichten 57% eine komplette zytogenetische Remission und 47% eine MMR (6). Eine Phase III-Studie mit Ponatinib versus Imatinib wird demnächst anlaufen.

Dr. med. Urs Hess

Stv. Chefarzt, Fachbereich Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen, 9007 St. Gallen
urs.hess@kssg.ch

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Die Diagnose der CML lässt sich durch den Nachweis des BCR-ABL Fusionsgens im Blut sichern. Dennoch sollte eine Knochenmarkspunktion durchgeführt werden
- ◆ Trotz schnellerer und besserer Wirkung kann der Gebrauch von Dasatinib oder Nilotinib als Ersttherapie noch nicht ohne Vorbehalte empfohlen werden
- ◆ Um das Ansprechen nach den modifizierten ELN-Kriterien zu kontrollieren, muss nach 3, 6 und 12 Monaten eine zytogenetische Analyse gemacht werden
- ◆ Die Behandlungsziele sind: Nach 3 Monaten eine komplette hämatologische Remission, nach 6 Monaten ein partielles zytogenetisches Ansprechen (<35% Phi+) und nach 12 Monaten eine CCR. Nach 18 Monaten wird eine MMR verlangt
- ◆ Eine Mutationsanalyse wird initial nur bei einer akzelerierten Phase oder Blastenkrise empfohlen, nicht aber in der chronischen Phase. In der Erstlinientherapie ist bei suboptimalem Ansprechen oder Therapieversagen gem. ELN-Kriterien eine Mutationsanalyse angezeigt
- ◆ Trotz guter Salvage-Chancen kann ein Absetzen der TKI bei der CML in CMR ausserhalb von Studien noch nicht empfohlen werden

Message à retenir

- ◆ Le diagnostic de LMC peut être assuré par la détection du gène de fusion BCR-ABL dans le sang. Néanmoins, une biopsie de moelle osseuse doit être effectuée
- ◆ Malgré une efficacité plus rapide et de meilleure qualité, l'utilisation de dasatinib ou de nilotinib comme traitement de première ligne n'est pas recommandée sans réserves
- ◆ Pour contrôler la réponse aux critères de l'ELN modifiés, une analyse cytogénétique doit être effectuée à 3, 6 et 12 mois
- ◆ Les objectifs du traitement sont les suivants: Au bout de 3 mois, une rémission hématologique complète; à 6 mois, une réponse partielle cytogénétique (<35% de Phi+) et après 12 mois un CCR. Après 18 mois, un MMR est demandé
- ◆ L'analyse des mutations n'est recommandée que lors d'une phase accélérée ou en crise blastique, mais pas dans la phase chronique. Dans le traitement de première ligne une analyse de mutation est indiquée lors d'une réponse sous-optimale ou l'échec du traitement selon les critères ELN
- ◆ Malgré les possibilités de récupération bonnes, un arrêt de la thérapie avec TKI dans la LMC en CMR n'est pas recommandé en dehors des études

Literatur:

1. Kantarjian H, Shah NP, Cortes JE et al: Dasatinib or Imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow up from a randomised phase 3 trial (Dasision). *Blood* 2012, 119, 5, 1123-29
2. Kantarjian H, Hochhaus A, Saglio G et al: nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: 24 months minimal follow up of the phase 3 randomised ENEST-trial. *Lancet Oncol*, 2011, 12, 9, 841-51
3. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al: The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*, 2011, 118, 17, 4541-46
4. Baccarani M, Cortes J, Pane F et al: Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*, 2009, 27, 35, 6041-51
5. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini F et al: BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet, *Blood*, 2011, 115, 5, 1208-15
6. Cortes J et al: PACE: a pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ALL, resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib , or with the T315I mutation. *Hematologica* 2012, 97, 453, abstr. 1104