



Prof. Dr. med.
Markus G. Manz
Zürich

Dr. med. Alexandre
Theocharides
Zürich

Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie

vorgestellt und kommentiert von Prof. Markus G. Manz und Dr. Alexandre Theocharides
Zentrum für Hämatologie und Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

markus.manz@usz.ch

Gökbuget N et al. Blood 2018;131(14):1522-31

Blinatumomab bei adulten Patienten mit B-ALL und MRD

Etwa 30% bis 50% der Erwachsenen mit akuter lymphoblastischer Leukämie, die von Vorläuferzellen der B-Lymphozyten (B-ALL) ausgeht, zeigen in hämatologischer Vollremission nach Multiagentientherapie eine minimale Resterkrankung (MRD) (nachgewiesen durch Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion oder Durchflusszytometrie). MRD ist der stärkste Prädiktor für ein Rezidiv bei B-ALL.

In einer offenen, einarmigen Studie erhielten Erwachsene mit B-ALL in hämatologischer Vollremission mit MRD ($\geq 10^{-3}$) Blinatumomab ($15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$) durch kontinuierliche Infusion für bis zu 4 Zyklen. Eine allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation konnte jederzeit nach Zyklus 1 durchgeführt werden. Primärer Endpunkt war MRD-Negativität (Sensitivität 10^{-4}) nach dem 1. Zyklus Blinatumomab. 116 Patienten erhielten Blinatumomab und 88 (78%) von 113 auswertbaren Patienten erreichten MRD-Negativität. In der Untergruppe von 110 Patienten mit Philadelphia-negativer B-ALL in hämatologischer Remission betrug das rezidivfreie Überleben (RFS) nach 18 Monaten 54%. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 36,5 Monate. In Landmark-Analysen hatten Patienten mit MRD-Negativität ein längeres RFS (23,6 vs. 5,7 Monate; $P=0.002$) und OS (38,9 vs. 12,5 Monate; $P=0.002$) im Vergleich zu MRD-Non-Respondern. Unerwünschte Ereignisse waren vergleichbar mit früheren Blinatumomab-Studien. 12 (10%) bzw. 3 Patienten (3%) hatten neurologische Ereignisse Grad 3 bzw. 4. Vier Patienten (3%) hatten ein Zytokin-Release-Syndrom (Grad 1, $n=2$; Grad 3, $n=2$), alle während Zyklus 1. In einer Population von

Patienten mit MRD-positiver B-ALL erreichten die meisten nach der Behandlung mit Blinatumomab eine MRD-Negativität, die mit signifikant längerem RFS und OS im Vergleich zu MRD-Non-Respondern assoziiert war.

Kommentar

- ▶ Mit Blinatumomab und Inotuzumab ozagamicin sind in der Schweiz 2 Immuntherapien für rezidierte/refraktäre B-ALL zugelassen. Mit CD19 CAR T-Zellen wird dieses Arsenal in naher Zukunft erweitert werden.
- ▶ MRD-Positivität in der Erstbehandlung der B-ALL ist ein Prädiktor für das Auftreten eines Rezidivs.
- ▶ Die hier genannte Studie zeigt, dass Patienten in der Erstlinienbehandlung, die trotz intensiver Chemotherapie MRD-positiv sind, von einer Immuntherapie mit dem bispezifischen Antikörper Blinatumomab profitieren können. Die Patienten die ansprachen (78%) hatten ein besseres OS und PFS im Vergleich zu den Patienten, die nicht ansprachen.
- ▶ Wichtig ist, dass der Nutzen der Immuntherapie umso grösser zu sein scheint, je früher die Erkrankung behandelt wurde.
- ▶ Die Studie wurde nicht randomisiert durchgeführt und weitere Daten müssen erhoben werden. Es gilt auch zu klären, ob Patienten, welche mit Blinatumomab-Therapie MRD-negativ werden von einer allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantation (HSZT) profitieren. Bemerkenswert ist, dass ein relevanter Anteil der Patienten, die unter Blinatumomab eine MRD-Negativität erreichten, ohne allo-HSZT in Remission geblieben sind. Dagegen sind 27% (20/74) in CR nach allo-HSZT verstorben.

Jongen-Lavrencic M et al. N Engl J Med 2018;378(13):1189-99

Molecular Minimal Residual Disease bei akuter myeloischer Leukämie

Hintergrund: Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) erreichen oft eine vollständige Remission, die Rezidivrate bleibt jedoch hoch. Next Generation Sequencing (NGS) ermöglicht den Nachweis von «Molecular Minimal Residual Disease» (MMRD) bei praktisch jedem AML-Patienten. Die klinische Bedeutung des MMRDs für die Vorhersage eines Rezidivs bleibt jedoch unklar.

Methoden: Es wurde eine Studie bei Patienten mit Neudiagnose einer AML im Alter von 18 bis 65 Jahren durchgeführt. NGS wurde bei Diagnose und nach Induktionstherapie in kompletter Remis-

sion durchgeführt. Endpunkte waren 4-Jahres-Rückfallraten, rückfallfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Resultate: Mindestens eine Mutation wurde bei 430 von 482 Patienten (89,2%) festgestellt. Mutationen blieben bei 51,4% dieser Patienten in kompletter Remission nachweisbar und wiesen unterschiedliche Allel-Frequenzen (Bereich 0,02 bis 47%) auf. Der Nachweis persistierender DTA-Mutationen (d.h. Mutationen in DNMT3A, TET2 und ASXL1), die häufig bei Personen mit klonaler Hämatopoese unbekannter Signifikanz (CHIP) vorliegen, war nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden. Nach dem Ausschluss persistierender DTA-Mutationen war der Nachweis von

MMRD mit einer signifikant höheren Rückfallrate verbunden als kein Nachweis (55,4% vs. 31,9%; Hazard Ratio, 2,14; $P < 0,001$), sowie mit niedrigerem rückfallfreiem Überleben (36,6% vs. 58,1%); Hazard Ratio für Rückfall oder Tod, 1,92; $P < 0,001$) und Gesamtüberleben (41,9% vs. 66,1%; Hazard Ratio für Tod, 2,06; $P < 0,001$). Die multivariate Analyse bestätigte, dass die Persistenz von Nicht-DTA-Mutationen während der kompletten Remission einen signifikanten unabhängigen prognostischen Wert in Bezug auf Rezidivrisiko (Hazard Ratio, 1,89; $P < 0,001$), rückfallfreies Überleben (Hazard Ratio für Rückfall oder Tod, 1,64; $P = 0,001$) und Gesamtüberleben (Hazard Ratio für Tod, 1,64; $P = 0,003$) hatte. Ein Vergleich der Sequenzierung mit der Durchflusszytometrie zum Nachweis von Resterkrankung zeigte, dass die Sequenzierung einen additiven prognostischen Wert hat.

Schlussfolgerungen: Bei AML-Patienten hat der Nachweis einer molekularen minimalen Resterkrankung während der kompletten Remission einen signifikanten unabhängigen prognostischen Wert in Bezug auf Rezidiv- und Überlebensrate. Der Nachweis persistierender Mutationen, die mit CHIP assoziiert sind, hat innerhalb eines Zeitraums von 4 Jahren keinen solchen prognostischen Einfluss.

Kommentar

- Diese Studie leistet einen wichtigen Beitrag zur MRD-Analyse bei AML. Im Gegensatz zur ALL bei der die MRD-Diagnostik (z.B. für Rearrangierung des B-Zell- oder T-Zell-Rezeptors) nicht Krankheitstreiber analysiert (siehe auch o.g. Studie von Gökbudjet et al.) werden hier jedoch molekulare MRD-Marker verwendet, die Krankheitstreiber sein können. Bei Patienten, die nach Induktionstherapie eine komplette morphologische Remission erreichen, ist die Persistenz von spezifischen genetischen Veränderungen mit unterschiedlichem Verlauf verbunden. Persistenz von Mutationen die besonders häufig bei klonaler Hämatopoese unbekannter Signifikanz (CHIP) vorkommen (DNMT3A, TET2 und ASXL1, sogenannte DTA-Mutationen) haben keinen ungünstigen Einfluss, während Persistenz von anderen Mutationen prognostisch ungünstig ist.
- Da die Beobachtungszeit dieser Studie sich auf 4 Jahre beschränkte, bleibt offen, ob Patienten mit DTA-Mutationen in kompletter Remission ein erhöhtes Risiko für Spätrezidive haben. Aus biologischer Sicht ist ein solches Modell durchaus vorstellbar.
- Die Frage, die diese Studie aufwirft, ist die der MRD-adaptierten Konsolidationstherapie bei Patienten mit Nicht-DTA-Mutationen. Dies muss in zukünftigen Studien, präferentiell mit molekular zielgerichteten Therapien untersucht werden.

Schmitz R et al. N Engl J Med. 2018;378(15):1396-1407

Genetik und Pathogenese des diffusen grosszelligen B-Zell Lymphoms

Hintergrund: Diffuse grosszellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) sind phänotypisch und genetisch heterogen. Mittels Gene Expression Profiling können Untergruppen von DLBCL nach ihren Ursprungszellen eingeteilt werden (aktiviert B-Zell-ähnlich [ABC], Keimzentrum B-Zell-ähnlich [GCB] und nicht klassifiziert). Diese sind mit einem unterschiedlichen Ansprechen auf Chemotherapie und zielgerichtete Therapien assoziiert. Die vorliegende Arbeit erweitert diese Ergebnisse indem versucht wurde genetische Subtypen von DLBCL auf der Grundlage gemeinsamer genomischer Anomalien zu identifizieren und therapeutische Schwachstellen auf der Grundlage der Tumorgenetik aufzudecken.

Methoden: Es wurden 574 DLBCL-Biopsieproben mittels Exom- und Transkriptom-Sequenzierung, Array-basierter DNA-Kopiezahlenanalyse und gezielter Amplikon-Resequenzierung von 372 Genen untersucht, um Gene mit wiederkehrenden Aberrationen zu identifizieren. Ein Algorithmus wurde entwickelt und implementiert, um genetische Subtypen zu entdecken, die auf dem gemeinsamen Auftreten genetischer Veränderungen basieren.

Resultate: Vier prominente genetische DLBCL-Subtypen wurden identifiziert; MCD (basierend auf dem gemeinsamen Auftreten von MYD88^{L265P}- und CD79B-Mutationen), BN2 (basierend auf BCL6-Fusionen und NOTCH2-Mutationen), N1 (basierend auf NOTCH1-Mutationen) und EZB (basierend auf EZH2-Mutationen und BCL2-Translokationen). Genetische Aberrationen in mehreren Genen unterschieden jeden genetischen Subtyp von anderen DLBCL. Diese Subtypen unterschieden sich phänotypisch basierend auf Unterschieden in den Genexpressionssignaturen und dem Ansprechen auf Immunchemotherapie. BN2- und EZB-Subtypen wiesen ein günstiges Überleben auf. Hingegen waren die MCD-

und N1-Subtypen mit schlechterem Outcome assoziiert. Die Analyse genetischer Signalwege deutet darauf hin, dass MCD- und BN2-DLBCL auf «chronisch aktive» B-Zell-Rezeptorsignalwege angewiesen sind. Diese sind zielgerichteten Therapien zugänglich.

Schlussfolgerungen: Es wurden genetische DLBCL-Subtypen mit eigenen genotypischen, epigenetischen und klinischen Merkmalen entdeckt, die eine potentielle Nosologie für präzisionsmedizinische Strategien bei DLBCL darstellen.

Kommentar

- Diese «Landmark»-Studie wird die Therapie von DLBCL massgebend beeinflussen. Klinische Studien mit molekularer Stratifizierung und Therapie werden die Resultate validieren.
- Aufgrund der präsentierten Daten ist z.B. davon auszugehen, dass Patienten mit extranodaler Manifestation oder primärem DLBCL des ZNS (MCD-Subtyp) auf BTK-Inhibitoren ansprechen werden. Die Gruppe der bisher unklassifizierbaren DLBCL, welche sich in der BN2-Gruppe wiederfindet, sollte auch auf BTK-Inhibitoren ansprechen. Auch Kandidaten für Immuntherapien könnten identifiziert werden; Patienten mit NOTCH1-Mutationen, die typischerweise ein ungenügendes Ansprechen auf R-CHOP zeigen, weisen ein prominentes T-Zell-Expressionsmuster auf.
- Zielgerichtete Therapien werden in Zukunft also auch bei DLBCL immer mehr in die Therapieschemata integriert werden. Gerade beim rezidivierten/refraktären DLBCL ist nach Einholen einer Kostengutsprache die Durchführung molekularer Analysen zu diskutieren.
- Siehe auch Chapuy et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nature Medicine 2018;24:679–90.

Sistieren der Tyrosinkinase-Inhibitortherapie bei chronischer myeloischer Leukämie (EURO-SKI)

Hintergrund: Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben das Überleben von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie verbessert. Viele Patienten zeigen ein tiefes molekulares Ansprechen, eine Voraussetzung für den Abbruch der TKI-Therapie. Unser Ziel war es, genaue Voraussetzungen für den Abbruch der Behandlung zu definieren.

Methoden: In dieser prospektiven, nicht-randomisierten Studie wurden Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in 61 europäischen Zentren in 11 Ländern untersucht. Die in Frage kommenden Patienten hatten eine chronische myeloische Leukämie, hatten mindestens drei Jahre lang einen TKI erhalten (ohne Therapieversagen gemäss European LeukemiaNet-Richtlinien) und hatten ein bestätigtes tiefes molekulares Ansprechen während mindestens einem Jahr. Der primäre Endpunkt war das molekular-rezidivfreie Überleben, definiert durch den Verlust der Major Molecular Response (MMR, $> 0.1\%$ *BCR-ABL1* auf der internationalen Skala) und wurde bei allen Patienten mit mindestens einem molekularen Ergebnis erhoben. Sekundäre Endpunkte waren eine prognostische Analyse der Faktoren, die die Aufrechterhaltung der MMR nach 6 Monaten in Lern- und Validierungsproben beeinflussen, sowie der Kosteneinfluss der Beendigung der TKI-Therapie. Verlust des hämatologischen Ansprechens, Fortschreiten in eine akzelerierte oder Blastenphase galten als schwerwiegende Nebenwirkungen. Diese Studie präsentiert die Ergebnisse der vordefinierten Zwischenanalyse, die nach Bekanntwerden des 6-monatigen molekularen rezidivfreien Überlebensstatus bei 200 Patienten durchgeführt wurde. Die Studie ist weiter aktiv und ist bei ClinicalTrials.gov unter der Nummer NCT01596114 registriert.

Resultate: Zwischen dem 30. Mai 2012 und dem 3. Dezember 2014 wurden 868 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) untersucht, von denen 758 eingeschlossen wurden. Der mediane Follow-up der 755 Patienten, die für die molekulare Remission auswertbar waren, betrug 27 Monate (IQR 21-34). Das molekulare rezidivfreie Überleben dieser Patienten betrug 61% (95% CI 57-64) nach 6 Monaten und 50% (46-54) nach 24 Monaten. Von diesen 755 Patienten verloren 371 (49%) die MMR nach TKI-Abbruch, vier (1%) starben in einer MMR an CML-unabhängigen Ursachen (Herzinfarkt, Lungenkrebs, Nierenkrebs und Herzinsuffizienz), und 13 (2%) starteten die TKI-Therapie während der MMR erneut. Weitere sechs (1%) Patienten starben nach Verlust der MMR und Wiederaufnahme der TKI-Therapie an CML-unabhängigen Ursachen, und 2 ($<1\%$) Patienten verloren die MMR trotz Wiederaufnahme der TKI-Therapie. In der prognostischen Analyse bei 405 Patienten, die Imatinib als Erstlinienbehandlung erhielten (Lernkohorte), waren längere Behandlungsdauer (Odds Ratio[OR] pro Jahr 1.14 [95% CI 1.05-1.23]; $p=0.001$) und längeres tiefes

molekulares Ansprechen (1.13 [1.04-1.23]; $p=0.0032$) mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der MMR-Erhaltung nach 6 Monaten verbunden. Die OR für die Dauer des tiefen molekularen Ansprechens wurde in der Validierungskohorte, die aus 171 Patienten mit TKI-Erstlinienbehandlung bestand, reproduziert, obwohl die Assoziation nicht signifikant war (1.13 [0.98-1.29]; $p=0.08$). Die Sistierung der TKI-Therapie war mit erheblichen Kosteneinsparungen verbunden (geschätzte 22 Mio. €). Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen festgestellt.

Interpretation: Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie, die eine tiefe molekulare Remission erreichen, haben ein gutes molekulares rezidivfreies Überleben. Solche Patienten sollten für eine TKI-Absetzung in Betracht gezogen werden, insbesondere solche, die seit langem in einer tiefen molekularen Remission sind. Eine Sistierung der Behandlung könnte TKI-assoziierte Nebenwirkungen reduzieren und Gesundheitskosten senken.

Kommentar

- Die EURO-SKI-Studie ist die grösste Studie, die das Absetzen der TKI-Therapie bei CML untersucht.
- Es ist davon auszugehen, dass ca. 50% der Patienten, die mit einem TKI ein tiefes molekulares Ansprechen erreichen nach Absetzen des TKIs längerfristig in einer molekularen Remission bleiben werden. Dies könnte gleichbedeutend wie die Heilung der CML mit TKI-Therapie sein.
- Je nach Studie und TKI-Generation erreichen ca. 25-50% der Patienten nach 3 Jahren Therapie ein tiefes molekulares Ansprechen (MR4.0). Gemäss EURO-SKI Studie kommen diese Patienten somit für einen Therapie-Stopp in Frage. Es ist jedoch zu beachten, dass in der vorgestellten Studie die mediane Behandlungsdauer vor dem Absetzen der Therapie 7.5 Jahre betrug.
- Das Ziel dieser und weiterer Studien wird es sein, Patienten zu identifizieren, welche die Therapie absetzen können, ohne dass ein Rezidiv der CML eintritt. Diesbezüglich identifiziert diese Studie die Dauer des tiefen molekularen Ansprechens als wichtigsten prognostischen Parameter.
- Es bestehen kaum Zweifel, dass auch immunologische Mechanismen zur molekularen Remission der CML beitragen können. Diesbezüglich könnten z.B. die aktuell laufenden Studien (NCT01657604, ACTRN12612000851864) mit TKI-Interferon-Kombinationstherapie Antworten liefern. Interessanterweise hatten Patienten mit Interferon-Vortherapie in der EURO-SKI-Studie ein niedrigeres Risiko eines molekularen Rezidivs nach Absetzen des TKIs. Dies könnte aber, wie auch von den Autoren betont, in der EURO-SKI-Studie durch eine Selektion von Patienten mit günstiger CML-Biologie bedingt sein.