

10. September 2018

---

## BCR-ABL-Mutationsanalyse: Therapierelevanz bei CML und Ph+ ALL

**Mutationsassoziierte Resistenzen bleiben eines der wichtigsten klinischen Probleme und eine große therapeutische Herausforderung in der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) und Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie (Ph+ ALL). Als entscheidend für die adäquate Behandlung hat sich die frühzeitige Erkennung von Resistenzmutationen mittels hochempfindlicher molekulargenetischer Methoden wie dem Next-Generation-Sequencing (NGS) erwiesen, da hierdurch eine verbesserte Wahl des jeweils effektivsten TKI und eine schnellere Anpassung der Therapie ermöglicht werden, um der klonalen Selektion resistenter Leukämiezellen entgegenzuwirken. Vor diesem Hintergrund referierte Prof. Dr. Simona Soverini, Bologna, Italien, eine führende Expertin auf dem Gebiet der Mutationsanalyse und der MRD-Testung, über den Stellenwert des BCR-ABL-Mutationsscreenings und das Potential des NGS zur Optimierung der Behandlung von Patienten mit CML und Ph+ ALL.**

Die Hemmung der BCR-ABL-Tyrosinkinase-Aktivität durch den Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Imatinib führt bei der Mehrzahl der Patienten mit CML in früher chronischer Phase zu dauerhaften zytogenetischen und molekularen Remissionen. Imatinib-Resistenz ist jedoch in fortgeschrittenen Stadien der CML sowie bei Ph+ ALL ein häufiges und prognostisch ungünstiges Ereignis, das in den meisten Fällen auf Punktmutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne zurückzuführen ist. Diese punktuellen Veränderungen entstehen aufgrund einer generellen genetischen Instabilität der Leukämiezellen, die bei Ph+ ALL besonders stark ausgeprägt ist, wodurch unter Umständen sogar bereits bei Diagnose Resistenzmutationen vorliegen können (1). Durch den sequenziellen Einsatz von Zweitgenerations-TKI mit unvollständigem Wirkspektrum gegenüber BCR-ABL-Mutationen entsteht ein Selektionsdruck, der zum schrittweisen Erwerb schwer behandelbarer Mehrfachmutationen führen kann. Für den Drittgenerations-TKI Ponatinib (Iclusig<sup>®\*</sup>) hingegen sind bisher keine resistenten Einzelmutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne bekannt, inklusive T315I, die bisher exklusiv von Ponatinib gehemmt wird (2, 3).

### **Mutationsanalyse für optimales Patientenmanagement essentiell**

CML-Patienten mit Resistenzmutationen weisen eine biologisch weiter fortgeschrittene Erkrankung mit hoher genetischer Instabilität auf, auch wenn sie sich morphologisch in der chronischen Phase befinden (4). So besteht bei Imatinib-resistenten Patienten mit bereits einer BCR-ABL-Mutation eine höhere Wahrscheinlichkeit, unter dem Selektionsdruck der Zweitgenerations-TKI weitere Mutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne zu entwickeln, dies trifft sowohl für Dasatinib, Nilotinib als auch Bosutinib zu (5-7). Die Mutationen werden dabei TKI-spezifisch selektioniert (8). Sie können als multiple Einzelmutationen in unterschiedlichen Zellklonen oder in Form von mehreren Mutationen im selben Zellklon (sog. Compound-

Mutationen) auftreten (9). Die Mutationsmuster und die Zusammensetzung der Compound-Mutationen sind hier häufig vom eingesetzten TKI und von der TKI-Sequenz abhängig und führen oft zur kompletten Resistenz gegenüber Erst- und Zweitgenerations-TKI, vor allem wenn die T315I-Mutation beteiligt ist (2). Ponatinib hingegen zeigte in vitro auch bei einigen der schwer behandelbaren Compound-Mutationen eine Wirksamkeit (2). „Ein unbedachter sequenzieller TKI-Einsatz, der bestehende resistente Klone nicht eliminiert, kann durch den zusätzlichen Erwerb von hochresistenten Compound-Mutationen zur weiteren Erhöhung der biologischen Komplexität des Mutationsstatus führen“, wie Soverini erläuterte. Es sei daher besonders wichtig, die klonale Selektion resistenter Zellen primär zu verhindern, indem die sequenzielle TKI-Wahl weise und vorausschauend getroffen wird, ergänzte die Expertin und verwies auf eine Studie mit über 1.500 CML- und Ph+ ALL-Patienten mit Imatinib-Resistenz, in der 5 der 10 häufigsten Mutationen neben Imatinib auch gegenüber Dasatinib und/oder Nilotinib resistent waren (10) (Abb. 1). „Die Kenntnis des Mutationsstatus ist daher essentiell und liefert wichtige Informationen bezüglich der effektivsten TKI-Wahl nach Imatinib-Versagen“, so Soverini.

Abb. 1: Studie zu den 10 häufigsten Resistenzmutationen gegenüber Imatinib (mod. nach (10)). CP=Chronische Phase, myBC=Myeloische Blastenkrise, lyBC=Lymphatische Blastenkrise

	CP	myBC	lyBC/Ph+ ALL	
1	M351T	T315I	T315I	Resistenz zu Nilotinib
2	M244V	M351T	E255K	
3	F359V	G250E	Y253H	Resistenz zu Dasatinib
4	H396R	F359V	F359V	
5	G250E	Y253H	M244V	Resistenz zu Beiden
6	E355G	M244V	M351T	
7	E255K	Q252H	F317L	
8	Y253H	E255K	F311L/I	
9	T315I	H396R	Q252H	
10	F317L	L384M	D276G	

Bei der Ph+ ALL, die nach wie vor als aggressive und schnell proliferierende Form der ALL gilt, ist aufgrund der hohen genomischen Instabilität der ALL-Zellen eine klinische Resistenz fast immer mit dem Auftreten von Mutationen assoziiert (11). „Diese können schon vor oder kurz nach Therapiebeginn in niedrigerer Zahl vorliegen, während der Therapie selektiert werden und zur Resistenz führen“, erklärte Soverini und betonte in diesem Zusammenhang die Wichtigkeit einer konsequenten und engmaschigen BCR-ABL-Mutationstestung, um hervortretende Resistenzmutationen möglichst früh zu detektieren, bevor diese zu einem hämatologischen Rezidiv führen. „Durch den schnelleren Wechsel auf zur Verfügung stehende Therapieoptionen wie Ponatinib könne der klonalen Ausbreitung entgegengewirkt und so das Outcome der Patienten verbessert werden“, so die Expertin.

### NGS ermöglicht verbesserte und frühere Detektion von TKI-Resistenzmutationen

Das therapeutische Ansprechen auf TKI – als Meilensteine durch das European Leukemia NET (ELN) definiert – gilt inzwischen als wichtiger prognostischer Faktor und setzt eine regelmäßige klinische und molekulare Überwachung der Patienten voraus, um deren Behandlung zu optimieren (12). Empfohlen werden derzeit die Real-Time PCR als Quantifizierungsmethode und die Sanger-Sequenzierung zur Detektion von Resistenzmutationen (12). Hierbei liegt die Sensitivitätsgrenze zum Mutationsnachweis allerdings nur bei 15 bis 20%. Die neuen,

sensitiveren NGS-Verfahren detektieren auch niederfrequente Mutationen von bis zu 1% und ermöglichen dadurch eine qualitativ und quantitativ umfassendere Analyse der Komplexität und Dynamik der mutierten Klone. So konnten Soverini et al. an 33 mehrfach rezidivierten CML- oder Ph+ ALL-Patienten mit mind. einer TKI-Resistenzmutationen zeigen, dass die Sanger-Sequenzierung den BCR-ABL-Mutationsstatus bei 55% der untersuchten Proben falsch einschätzte bzw. unterschätzte, und dass niederfrequente Mutationen (1-15% der Zellen) nur durch NGS detektiert wurden (13, 14). Die meisten Proben wiesen multiple mutierte Subklone auf, die unter TKI-Therapie eine erhebliche Dynamik zeigten (13,14) (Abb. 2).

Abb. 2: NGS eignet sich zur Darstellung der Mutationsvielfalt bei Ph+ ALL besser als herkömmliche Sanger-Sequenzierung (mod. nach (13)).

Abb. 2: NGS eignet sich zur Darstellung der Mutationsvielfalt bei Ph+ ALL besser als herkömmliche Sanger-Sequenzierung (mod. nach (13)).

Image not found or type unknown

## Fazit für die Praxis

Die genetische Instabilität bei Ph+ Leukämien begünstigt neben der initialen genetischen Aberration, die Akkumulation weiterer BCR-ABL-Mutationen, die das Progressionsrisiko erhöhen. Da die Mutationsprofile auch von der Art und Reihenfolge der TKI-Inhibition abhängig sind, ist nach TKI-Versagen in der Erst- oder Zweitlinie die optimale Sequenz der weiteren TKI-Abfolge wichtig. Das BCR-ABL-Mutationscreening ermöglicht den rechtzeitigen TKI-Wechsel bei Therapieversagen und liefert wichtige Informationen bezüglich der weiteren TKI-Wahl in der Sequenz. Hierbei führen NGS-Verfahren zu einer verbesserten BCR-ABL-Mutationsanalyse und einer früheren Detektion von hervortretenden, niederfrequenten TKI-Resistenzmutationen.

Mit freundlicher Unterstützung von Incyte Biosciences GmbH

▼ Iclusig® 15 mg Filmtabletten/Iclusig® 30 mg Filmtabletten/Iclusig® 45 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Ponatinib. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Bevor Sie Iclusig® verschreiben, lesen Sie bitte die vollständige Fachinformation (FI). Zus.: Jede Filmtablette enthält 15 mg bzw. 30 mg bzw. 45 mg Ponatinib (als Hydrochlorid). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 40 mg (Iclusig 15 mg) bzw. 80 mg (Iclusig 30 mg) bzw. 120 mg (Iclusig 45 mg) Lactose Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Poly(O-carboxymethyl)stärke - Natriumsalz, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Talkum, Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171). Anw.: Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lympho-blastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. Siehe Abschnitt 4.2 der FI zur Beurteilung des kardiovaskulären Status vor Beginn der Behandlung und Abschnitt 4.4 der FI zu Situationen, in denen eine alternative Behandlung erwogen werden kann. Gegenanz.: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Nebenw.: Sehr häufige Nebenwirkungen ( $\geq 1/10$ ): Infektionen der oberen Atemwege, Anämie, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl, vermindertes Appetit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Übelkeit, erhöhte Lipasewerte, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Hautausschlag, Trockenheit der Haut, Juckreiz, Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Abgeschlagenheit, Asthenie, peripheres Ödem, Fieber, Schmerzen. Häufige Nebenwirkungen ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ): Pneumonie, Sepsis, Follikulitis, Zellulitis, Panzytopenie, febrile Neutropenie, verminderte Zahl weißer Blutzellen, verminderte Lymphozytenzahl, Hypothyreose, Dehydratation, Flüssigkeitsretention, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypophosphatämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie, Gewichtsverlust, Hyponatriämie, zerebrovaskuläres Ereignis, Hirninfarkt, periphere Neuropathie, Lethargie, Migräne, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, transitorische ischämische Attacke, Verschwommensehen, trockenes Auge, periorbitales Ödem, Augenlidödem, Konjunktivitis, Sehverschlechterung, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiale Stauungsinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Perikard-erguss, Vorhofflimmern, verminderte Ejektionsfraktion, akutes Koronarsyndrom, Vorhofflattern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, periphere Ischämie, periphere -Arterienstenose, Claudicatio

intermittens, tiefe Venenthrombose, Hitzewallungen, plötzliche Hautrötung („Flushing“), Lungenembolie, Pleuraerguss, Epistaxis, Dysphonie, pulmonale -Hypertonie, Pankreatitis, erhöhte Amylasewerte im Blut, gastroösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie, geblähter Bauch, abdominelle Beschwerden, Mund-trockenheit, Magenblutung, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, juckender Hautausschlag, exfoliativer Hautausschlag, Erythem, Alopezie, Hautabschälung, nächtliches Schwitzen, Hyperhidrose, Petechien, Ekchymose, Hautschmerzen, exfoliative Dermatitis, Hyperkeratose, Hauthyperpigmentierung, Muskel- und Skelettschmerzen, Nackenschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen, erektile Dysfunktion, Schüttelfrost, grippaler Infekt, nicht kardial-bedingte Schmerzen in der Brust, tastbarer Knoten, Gesichtssödem. Gelegentliche Nebenwirkungen ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ): Tumor-Lyse-Syndrom, Hirnarterienstenose, Hirnblutung, intrakranielle Blutung, Retinalvenenthrombose, Netzhautvenenverschluss, Verschluss einer Netzhautarterie, Myokardischämie, Herzbeschwerden, ischämische Kardiomyopathie, Koronararterienspasasmus, linksventrikuläre Dysfunktion, schlechte periphere Durchblutung, Milzinfarkt, venöse Embolie, Venenthrombose, hypertensive Krise, Nierenarterienstenose, Lebertoxizität, Leberversagen, Ikterus. Hinweise zu ausgewählten Nebenwirkungen: Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt wurden, sind schwerwiegende Gefäßverschlüsse, einschließlich kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßereignisse und Venenthrombosen aufgetreten. In allen Patientengruppen wurde häufig über eine Myelosuppression berichtet. In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten. Bei einigen BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurde über schwere Hautreaktionen (wie das Stevens-Johnson Syndrom) berichtet. Warnhinw.: Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. Die in der Flasche befindliche Dose mit Trockenmittel darf nicht geschluckt werden. Verkaufsabgr.: Verschreibungspflichtig (Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig). Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE24. Inhaber der Zulassung: Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande. Weitere Informationen: Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Dosierung und Art/Dauer der Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Stand: 06/2018.

Dr. Gerhard Emrich

Quelle: Fachpressekonferenz „Evolution of diagnostics in chronic myeloid leukaemia (CML) and clinical relevance in daily practice“, 10.04.2018, Frankfurt am Main; Veranstalter: Incyte Biosciences GmbH.

#### Literatur:

- (1) Soverini S et al. *Leukemia* 2016;30:30,1615-19.
- (2) Zabriskie MS et al. *Cancer Cell* 2014;26:428-42.
- (3) Iclusig® Fachinformation, Stand Februar 2018.
- (4) Radich JP et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:2794-9.
- (5) Soverini S et al. *Blood* 2009;114:2168-71.
- (6) Hughes T et al. *J Clin Oncol* 2009;27:4204-10.
- (7) Müller MC et al. *Blood* 2009;114:4944-53.
- (8) Soverini S et al. *Mol Cancer* 2018;17:49.
- (9) Shah NP et al. *J Clin Invest* 2007;117:2562-9.
- (10) Soverini S et al. *ASH* 2011, Abstract 3775.
- (11) Soverini S et al. *Cancer* 2014;120:1002-9 .
- (12) Baccarani M et al. *Blood* 2013;122:872-84.
- (13) Soverini S et al. *Blood* 2013;122:1634-48.
- (14) Soverini S et al. *BMC Cancer* 2016;16:572.