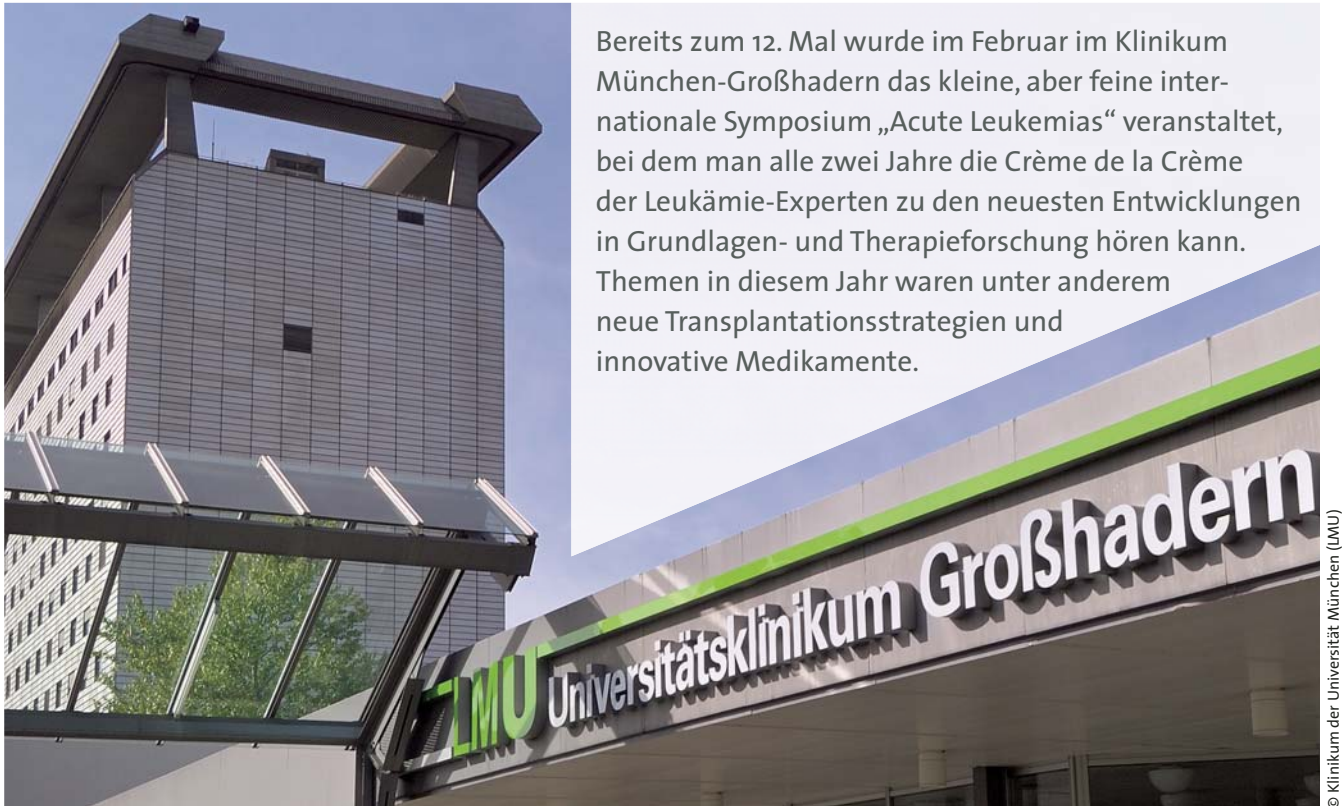


Internationales Symposium „Acute Leukemias XII“

Strategien gegen akute Leukämien



Bereits zum 12. Mal wurde im Februar im Klinikum München-Großhadern das kleine, aber feine internationale Symposium „Acute Leukemias“ veranstaltet, bei dem man alle zwei Jahre die Crème de la Crème der Leukämie-Experten zu den neuesten Entwicklungen in Grundlagen- und Therapieforschung hören kann. Themen in diesem Jahr waren unter anderem neue Transplantationsstrategien und innovative Medikamente.

© Klinikum der Universität München (LMU)

Eine allogene Stammzelltransplantation ist für viele Leukämiepatienten die einzige Hoffnung auf eine Heilung. Wenn kein HLA-identisches Familienmitglied zur Verfügung steht, gibt es mehrere Alternativen, so Hans-Jochem Kolb, München: Ein HLA-gematchter nicht verwandter Donor, Nabelschnurblut oder ein HLA-haploidentischer Familienspender. In den ersten beiden Fällen ist es oft schwierig bzw. unmöglich, Lymphozyten zu erhalten, die für die Graft-versus-Leukämie-Reaktion von Bedeutung sind.

Um bei der haploidentischen Transplantation, bei der der Spender nur in einem Allel seiner HLA-Gene mit dem Empfänger übereinstimmen muss, Toleranz gegenüber dem Transplantat zu erzeugen, wurden in Kolbs Abteilung in

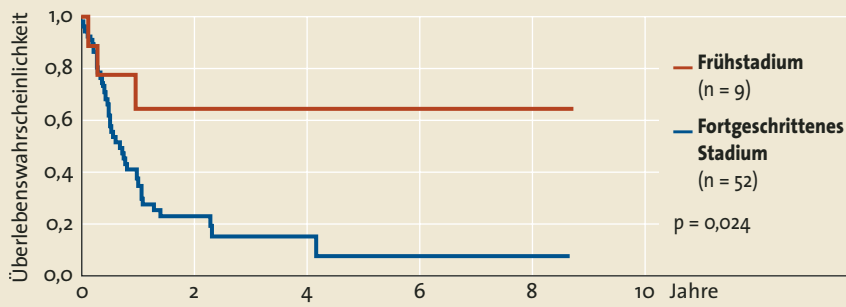
München-Großhadern in einem speziellen Protokoll zunächst unmodifiziertes Knochenmark übertragen und sechs Tage später mit G-CSF mobilisierte periphere Stammzellen, aus denen CD6-positive Zellen entfernt worden waren. So haben die Forscher die Spende von allen CD4-positiven Lymphozyten befreit, und es blieb eine Fraktion von CD6-negativen, aber CD8-positiven Zellen, die allogene Immunreaktionen supprimieren können.

Von den 63 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastischem Syndrom (MDS) litten 54 an fortgeschrittener Erkrankung, während neun sich in einem frühen Stadium einer Hochrisiko-AML befanden (erste oder zweite Komplettremission) oder eine Zytopenie von einer Induktionstherapie

oder aber ein noch unbehandeltes MDS hatten (Frühstadium). Es wurde in keinem Fall eine Transplantat-Abstoßung beobachtet, obwohl die Ganzkörperbestrahlung als Teil der Konditionierungstherapie auf eine nicht myeloablative Dosis von 4 Gy reduziert worden war.

Die Unterscheidung zwischen frühem und fortgeschrittenem Stadium war entscheidend für die Prognose: Von den 54 Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung lebten nach fünf Jahren lediglich noch vier (8%), während es bei den neun im Frühstadium behandelten sechs waren (siehe Grafik). Haupttodesursache waren Krankheitsrezidive (in 24 Fällen). Akute Graft-versus-Host-Erkrankungen (aGvHD) waren nicht schwerer als in vergleichbaren Kollektiven, die von HLA-identischen Geschwister-Spendern

Überleben nach haploidentischer Transplantation mit unmodifiziertem Knochenmark und CD6-depletierten Stammzellen



transplantiert worden waren; chronische GvHD war sogar seltener als in der HLA-identischen Situation.

Trotzdem erhebliche Mengen an T-Zellen mit dem unmodifizierten Knochenmark und auch mit den CD6-depletierten peripheren Stammzellen transplantiert wurden, traten bei einem Teil der Patienten Virusinfektionen und EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen auf. In Zukunft, so Kolb, könnte die Transfusion spezifischer, selektierter T-Zellen aus dem Spenderblut eine Kontrolle dieser Komplikationen gestatten und damit die Methode der haploidentischen Transplantation von Familienspender für mehr Patienten auch in früheren Krankheitsstadien attraktiv machen.

FLT3-Mutationen: Inhibitoren in Kombination wirksam

Der Oberflächenrezeptor FLT3 (FMS-like Tyrosine Kinase 3), strukturell mit dem durch das Onkogen *c-fms* kodierten Protein verwandt, ist bei 80–90% der Patienten mit AML auf den Blasten zu finden und wird bei wenigstens jedem zweiten überexprimiert. Darüber hinaus weisen die Tumorzellen zahlreicher AML-Patienten Mutationen in FLT3 auf, die bei rund einem Drittel aktivierender Natur sind – entweder eine „interne Tandem-Duplikation“ (FLT3-ITD) von drei bis mehr als hundert Aminosäuren Länge in der membrannahen Region (25%) oder eine aktivierende Punktmutation in der Tyrosinkinase-Domäne. Ob letztere prognostisch von Bedeutung sind, wird noch diskutiert, so Richard Larson, Chicago, aber das Vorliegen einer Längenmutation ist etwa bei Patienten mit

normalem Karyotyp mit einem Rezidivrisiko von rund 75% assoziiert gegenüber 45% bei Patienten ohne die Mutation. Sie verschlechtert auch bei Patienten mit einer an sich günstigen NPM1-Mutation die Prognose deutlich.

Diese Befunde sowie der Erfolg der Hemmung der BCR-ABL-Tyrosinkinase bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) waren Anlass, niedermolekulare Inhibitoren von FLT3 zu synthetisieren, von denen drei in der klinischen Entwicklung bereits relativ weit fortgeschritten sind: MLN518 (Tandutinib), CEP701 (Lestaurtinib) und PKC412 (Midostaurin). Mit einer Monotherapie lassen sich bei allen drei Substanzen zwar die Blastenzahlen im peripheren Blut reduzieren, aber für eine partielle oder gar komplette Remission reichte es kaum einmal. Eine biologische Aktivität ist zwar nicht zu bezweifeln, so Larson, aber die klinische Wirksamkeit ist relativ beschränkt. Derzeit konzentriert man sich daher auf Kombinationsregimes mit konventionellen Chemotherapien, so Larson, die bei MLN518 und PKC412 allerdings einer Dosisreduktion bedürfen, um tolerabel zu sein (wegen Diarrhö bzw. Nausea und Erbrechen). Dann kam es aber beispielsweise in einer Gruppe von 13 Patienten mit FLT3-Mutationen unter PKC412 und Chemotherapie bei Patienten mit mutiertem FLT3 zu der erstaunlich hohen Rate von 92% Komplettremissionen, verglichen mit 77% bei Patienten ohne Mutationen.

Nach wie vor ist nicht klar, ob nicht auch AML-Patienten ohne Mutation von der nachweislichen Hemmung ihres Wildtyp-Rezeptors profitieren. Um schneller zu zulassungsrelevanten Ergeb-

nisse zu kommen, so Larson, werden in die derzeit laufenden Phase-III-Studien nur Patienten mit Mutationen eingeschlossen, zumal diese in Monotherapie-Studien besser angesprochen hatten. Eine nordamerikanische Studie, in der AML-Patienten im Rezidiv eine Chemotherapie mit oder ohne Lestaurtinib erhalten, läuft gerade, aber Ergebnisse gibt es noch nicht. Phase-II-Daten scheinen zu belegen, dass die FLT3-Hemmung in vitro mit der Wahrscheinlichkeit einer Komplettremission korreliert. Geplant ist eine nordamerikanisch-europäische Studie, in der Patienten mit FLT3-Mutationen als Frontline-Behandlung eine Induktions- und Konsolidierungstherapie mit PKC412 oder Placebo sowie anschließend eine Erhaltungstherapie mit dem FLT3-Inhibitor oder Placebo bekommen sollen.

Weil die FLT3-Inhibitoren nur mit einem von mehreren potenziellen leukämogenen Signalwegen interferieren, gibt es auch bereits Pläne, sie mit anderen zielgerichteten Medikamenten zu kombinieren. Viel versprechende präklinische Daten existieren laut Larson etwa zu Kombinationen mit Hemmstoffen des Hitzeschockproteins 90 (HSP-90), von mTOR sowie der Phosphatidylinositol-3-Kinase. Im Übrigen sind neben den genannten Substanzen unter anderem auch die Multi-Kinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib Hemmstoffe von FLT3; bei Sorafenib beginnt die klinische Entwicklung für die Indikation AML gerade.

Tipifarnib bei AML insgesamt wenig wirksam

Besonders schwierig ist die Therapie der AML bei älteren Patienten, die keine aggressiven Chemotherapien mehr vertragen. Bei ihnen haben drei große US-amerikanische Studiengruppen deshalb einen weiteren Ansatz der zielgerichteten Therapien erprobt, die Hemmung der Farnesyltransferase mit dem oral verabreichbaren Inhibitor Tipifarnib. Die Rationale dahinter: Bei vielen AML-Patienten finden sich in den Blasten Mutationen des RAS-Onkogens, und die Aktivität des RAS-Proteins hängt davon ab, ob es posttranslational von diesem Enzym mit einem Farnesyl-Rest versehen wird.

In einer großen Phase-II-Studie, die Harry Erba, Ann Arbor, vorstellte, haben die Southwest Oncology Group (SWOG), die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und die Cancer and Leukemia Group B (CALGB) es zusammen binnen eineinhalb Jahren geschafft, 348 bislang unbehandelte AML-Patienten im Alter von mindestens 70 Jahren einzuschließen. Sie erhielten zwei verschiedene Dosierungen von Tipifarnib (300 bzw. 600 mg zweimal täglich) in zwei verschiedenen Zeitplänen (an den Tagen 1–21 oder an den Tagen 1–7 und 15–21 eines vierwöchigen Zyklus) bis zur Krankheitsprogression oder zur nicht akzeptablen Toxizität. Die Ansprechraten (komplette plus partielle Remissionen) lagen bei höchstens 20% (in der Gruppe, die 300 mg zweimal am Tag über jeweils drei Wochen erhalten hatte). Das ist sicherlich nicht ausreichend, um unmittelbar mit einer Phase-III-Studie fortzufahren, so Erba.

Es wäre aber naiv zu glauben, dass bei einer derart komplexen und vielgestaltigen Erkrankung wie der AML mit einer einzelnen Substanz sehr hohe Ansprechraten zu erreichen sein würden. Die Ergebnisse mit den FLT3-Inhibitoren haben gezeigt, dass bei Subgruppen mit definierten molekularen Charakteristika, die mit dem Mechanismus des jeweiligen Medikaments zusammenhängen, sehr viel bessere Resultate erzielt werden können. Die am meisten versprechende Strategie dürfte demnach auch bei der Farnesyltransferase-Inhibition sein, nach molekularen Markern zu suchen, die Subpopulationen mit einem überdurchschnittlich guten Ansprechen auf Tipifarnib charakterisieren. Leider ist bislang nicht klar, welche das sind: Weder der Mutationsstatus von RAS noch die Hemmung der Farnesyltransferase oder der Karyotyp haben in den Phase-I- und Phase-II-Studien mit dem Ansprechen korreliert. Es sind allerdings Proben von allen Patienten der beschriebenen Studie eingefroren worden, um weiter nach Prädiktoren für das Ansprechen suchen zu können.

jfg

Bericht vom internationalen Symposium „Acute Leukemias XII. Biology and Treatment Strategies“ in München vom 16.–20. Februar 2008.