GvHD wurde bei einem Patienten beobachtet. Toxizitäten des Grads 3/4 erlitten 12 der Patienten, vor allem Mukositis, Diarrhö und vorübergehende Transaminasenerhöhungen. Gefäßverschlüsse, Cytomegalievirus-Infektionen oder eine posttransplant lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) wurden nicht beobachtet.

Überlebenschance besonders bei hohem Risiko

Die nicht mit einem Rezidiv assoziierte Mortalität war mit 7 % nach einem und 11 % nach zwei Jahren relativ niedrig, die Rezidivrate mit 34 % nach einem und 38 % nach zwei Jahren für das Hochrisikokollektiv laut Tischer noch günstig. Nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 31 Monaten betrug die Überlebensrate über ein Jahr 72 %, über zwei Jahre 57 %, die rezidivfreie Überlebensrate über ein Jahr 55 % und über

zwei Jahre 46 %. Deshalb hält Tischer die haploidentische alloSCT mit der Cyclophosphamid-Prophylaxe nach Transplantation und der an die jeweiligen Vortherapien angepasste Intensivierung der Konditionierung für eine gute Alternative, wenn bei ALL kein HLA-gemachter Spender zur Verfügung steht oder die Zeit für eine Suche wegen einer sehr aktiven Erkrankung nicht ausreicht.

Komplexität der AML

Große Wissensdatenbank in Kombination mit Daten aus klinischen Studien sollen helfen, in der Komplexität der akuten myeloischen Leukämie (AML) Muster zu erkennen, Risikogruppen neu zu definieren und am Ende eine Unterstützung bei der Therapieentscheidung anzubieten, hofft Elli Papaemmanuil, New York, NY/USA. Eine detaillierte Analyse von 111 Genen von 1.540 Pati-

enten mit AML aus Studien der österreichischen AML-Studiengruppe (AML-SG) ergab zusammen mit zytogenetischen Aberrationen 5.234 Treibermutationen. Unter Berücksichtigung von Komutationen ließen sich elf molekulare Subgruppen mit definierter klinischer Präsentation und Prognose identifizieren [Papaemmanuil E et al. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-21]. In der WHO-Klassifikation von 2008 waren es noch acht gewesen: die sechs molekularen Subgruppen t(15;17), t(8;21), inv(16)-t(16;16), t(6;9), inv(3)-t(3;3), MLL-Fusionsgene und als vorgeschlagene neue Entitäten AML mit CEBPA- oder NPM1-Mutationen. Letztere konnten in der neuen Analyse validiert werden und es kamen neu hinzu:

- AML mit Mutationen in Genen, die für Chromatin- und/oder RNA-Splicing-Regulatoren kodieren (ca. 18 % aller Patienten, schlechte Prognose)
- AML mit TP53-Mutationen, chromosomalen Aneuploidien oder beidem (ca. 13 %, schlechte Prognose) und
- als noch vorläufige Gruppe AML mit IDH2R172-Mutationen (etwa 1 %).

Allerdings könnten parallel zu den genannten Haupttreibermutationen weitere Mutationen mit einem nicht unerheblichen zusätzlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben vorhanden sein, betonte Papaemmanuil.

Implikationen am Beispiel Chromatin-Spleißosom-Mutationen

Welche Bedeutung die neue Klassifikation haben kann, verdeutlichte Papaemmanuil am Beispiel der AML mit Mutationen in Genen für Chromatin- und/oder RNA-Splicing-Regulatoren. Die Korrelation mit den klinischen Daten zeigte, dass Patienten mit dieser Konstellation im Vergleich zum Durchschnitt der Patienten mit AML ein schlechteres Ansprechen in der Induktion, höhere Rezidivraten und eine schlechte Langzeitprognose haben. Allerdings würden nach der bisherigen Klassifizierung des European Leukemia Network (ELN) 84 % der Patienten in die intermediäre Risikogruppe fallen, obwohl sie von der Prognose her der Hochrisikogruppe mit MLL-Fusionsgenen oder t(6;9)-Translokation entsprechen.

APL: Besser keine Chemotherapie als diese intensivieren

Die akute Promyelozytenleukämie (APL) ist seit der Hinzunahme von All-Trans-Retinsäure zur anthrazyklinbasierten Chemotherapie eine potenziell heilbare Erkrankung geworden. Doch auch im Jahr 2004 gab es noch Optimierungsbedarf – ob hinsichtlich der Gesamtüberlebens(OS)- oder Rezidivraten, der Häufigkeit früher Todesfälle oder der Toxizität der Therapie. Die Studiengruppe AML-SG konzipierte daraufhin – ursprünglich gemeinsam mit anderen deutschen Studiengruppen – einen Vergleich eines eigenen, intensiveren Therapieschemas mit dem PETHEMA-Schema. Das AMLSG-Schema in der APL-2005-Studie sah eine Induktion mit ATRA plus TAD/HAM (Cytarabin, Daunorubicin, 6-Thioguanin/Cytarabin, Mitoxantron), eine Konsolidierung mit TAD und eine zyklisch monatlich wechselnde Erhaltungstherapie über zwei Jahre mit Cytarabin plus Daunorubicin, 6-Thioguanin oder Cyclophosphamid vor. Das PETHEMA-Schema basiert auf der Kombination von ATRA plus Idarubicin (AIDA) in der Induktion und Konsolidierung und ATRA und Methotrexat als Erhaltungstherapie.

Alternative überzeugte mehr

Parallel wurden allerdings auch Patienten für die APL0406-Studie mit einem chemotherapiefreien Interventionsarm mit ATRA plus Arsenitrioxid (ATO) rekrutiert, sodass die APL-2005-Studie nur noch von der AML-SG vorangetrieben wurde. Während die Ergebnisse der APL0406-Studie 2015 eine Verbesserung bei Komplettremissionen, Rezidivinzidenz und OS zeigten [Lo-Coco F et al. N Engl J Med. 2013;369(2):111-21; Platzbecker U et al. J Clin Oncol. 2017;35(6):605-12], konnte Eva Lengfelder, Mannheim, keinen Fortschritt durch das intensivierte Schema der AML-SG vermelden. Nach der Induktion war weder die Rate des kompletten hämatologischen Ansprechens günstiger noch die der frühen Todesfälle signifikant geringer als im Standardarm, wohl aber die Dauer kritischer Zytopenien signifikant verlängert (32 vs. 27 Tage, $p = 0,02$). Die 6-Jahres-Daten zeigen auch weder in der Gesamtkohorte noch nach Altersgruppen aufgeteilt einen Unterschied in den Raten für das OS, das ereignisfreie Überleben oder das rezidivfreie Überleben. In beiden Chemotherapiesarmen kam es zudem bei 11 bzw. 12 % der Patienten zu sekundären Malignomen. Lediglich die Hochrisikogruppe profitierte von der Hochdosis-Cytarabin-basierten Therapie. Lengfelder räumte ein, dass diese Ergebnisse indirekt ATRA plus ATO als Standardtherapie für APL mit Standardrisiko unterstützen. *Friederike Klein*

Bericht vom 16. internationalen Symposium Acute Leukemias – Biology and Treatment Strategies vom 19. bis 22. Februar 2017 in München