



Ibrutinib (Imbruvica®)-Therapie und -Resistenz bei CLL, MCL und WM [C91.10, C85.9, C88.0-]

OMIM-Nr: 151400 (CLL), - (MCL), 153600 (WM), 168461 (CCND1), 300300 (BTK), 600220 (PLCG2), 191170 (TP53)

Dipl.-Ing (FH) Tanja Hinrichsen,
Dipl.-Ing (FH) Meike Rösemann

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die **Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)**, das **Mantelzell-Lymphom (MCL)** sowie die **Waldenströms Macroglobulinämie (WM)** gehören zu den indolenten **reifen B-Zell-Lymphomen** und stellen vorwiegend Erkrankungen des späteren Erwachsenenalters dar. Die **CLL** ist mit jährlich ~ 2500 Fällen die häufigste leukämische Erkrankung und durch eine progressive Lymphozytose und die klonale Akkumulation von CD5+, CD19+ und CD23+ B-Zellen im peripheren Blut, Knochenmark und den lymphoiden Organen charakterisiert. Der klinische Verlauf ist sehr heterogen und variiert von einem schleichenden bis hin zu einem aggressiven Fortschreiten der Erkrankung. Das **MCL** macht einen Anteil von rund 5% aus und zeigt häufig einen aggressiven klinischen Verlauf. Symptomatisch kommt es zu Lymphknotenvergrößerungen und Splenomegalie. Eine charakteristische chromosomale Veränderung, die in ca. 75% der MCL auftritt, ist die Translokation t(11;14) mit Überexpression von Cyclin D1. Die seltene **WM** ist definiert als lymphoplasmocytisches Lymphom (LPL) mit Involvierung des Knochenmarks und IgM monoklonaler Gammopathie jeder Konzentration.

Die Diagnose erfolgt bei allen drei Krankheitsbildern meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Wie CLL, sind auch MCL und WM mit den gegenwärtig verfügbaren Behandlungsoptionen, mit Ausnahme der allogenen Stammzelltransplantation, nicht heilbar. Während es für CLL und WM derzeit keinen therapeutischen Goldstandard gibt und mehrere Therapieoptionen zur Verfügung stehen, werden jüngere MCL-Patienten mit einer aggressiveren Cytarabin-haltigen Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation, ältere MCL-Patienten mit Immunchemotherapie und anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt. Mit der Zulassung des ersten oralen **Inhibitors der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) Ibrutinib (Imbruvica®)** durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) ist ein potenter Tyrosinkinase-Inhibitor auf den Markt gekommen, der hinsichtlich des Ansprechens, der progressionsfreien Überlebenszeit und des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu den bisherigen Behandlungsoptionen vielversprechende Ergebnisse liefert. Die BTK spielt eine zentrale Rolle im B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweg und somit in der Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B-Lymphozyten. Ibrutinib bindet kovalent an das Cystein 481 (C481) der BTK und inhibiert so irreversibel die Phospho-

rylierung der BTK und die nachfolgenden Signalwege. In geringem Maße induziert Ibrutinib dabei die Apoptose der CLL-Zellen und verhindert deren weitere Proliferation.

Der Einsatz einer Ibrutinib-Therapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen CLL-Patienten, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben sowie für die Erstlinienbehandlung von Hochrisikopatienten mit bekannter Deletion 17p oder TP53-Mutation, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind. Bezüglich CLL zeigte die Behandlung mit Ibrutinib Ansprechraten von 84% bei Therapie-naiven Patienten, 76% bei vorbehandelten Patienten und 68% bei Hochrisikopatienten mit del(17p). Desweiteren erfolgte die Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL sowie Patienten mit WM, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Resistenzen gegenüber Ibrutinib sind aufgrund der kurzen Follow-up Periode nach Zulassung des Medikamentes erst in wenigen Fällen beschrieben. Es ist jedoch zu erwarten, dass die Frequenz mit längerem Follow-up steigen wird. Alle bisher nachgewiesenen Mutationen sind erworben und wurden im Zuge eines späten Rezidivs identifiziert. Die **BTK-C481S-Mutation** führt zu einem Aminosäureaustausch von Cystein zu Serin und verhindert so die irreversible Bindung zwischen Ibrutinib und der BTK. Dies führt aufgrund der reduzierten Bindungsaffinität zu einer weniger effektiven, reversiblen Bindung und zu einem **Verlust der Inhibition** der enzymatischen BTK-Aktivität. Desweiteren konnten Mutationen (R665W, L845F und S707Y) im Phospholipase Cy2 Gen (**PLCG2**) identifiziert werden, einer Kinase welche unmittelbar downstream zur BTK lokalisiert ist. **Mutationen im PLCG2-Gen** führen zu potentiellen Gain-of-function-Mutationen, welche nach der Aktivierung des BCR, eine BTK-unabhängige Aktivierung der nachfolgenden Signalwege induziert.

Indikation

CLL / MCL / WM Therapie-Resistenz

Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben

- Ausnahmekennziffer: **32010**
- Diagnose: **CLL (ICD-10 Code: [C91.1]) / MCL (ICD-10 Code: [C83.1]) / WM (ICD-10 Code: [C88.0])**

Therapie-Resistenz

- Auftrag:
Chromosomenanalyse*, FISH-Analyse, Mutationssuche TP53-Gen, Mutationssuche BTK-Gen, Mutationssuche PLCG2-Gen

**Material**

5ml Heparin-Blut/-Knochenmark*
2,5ml EDTA-Blut/-Knochenmark

Methode

Aus dem eingesandten Material werden nach Kultivierung Chromosomen präpariert (Chromosomenanalyse) und die Zellen mit spezifischen DNA-Sonden des CLL-Sondensets (Haferlach et al.) hybridisiert.

Mutationsuche: Aus der EDTA-Blut- bzw. Knochenmarkprobe erfolgt eine Amplifikation der Zielregionen mittels PCR. Die diagnostische Analyse somatischer Mutationen des *TP53*-Gens sowie im *BTK*- bzw. *PLCG2*-Gen erfolgt mittels DNA-Sequenzierung (Nachweisgrenze für Minoritäten ca. 5%). Der Sequenzabgleich und die Verifikation von Polymorphismen oder Mutationen erfolgt mit Hilfe der EMBL- und NCBI-Datenbanken (GenBank, dbSNP).

Dauer der Untersuchung

FISH-Analyse: 1 Tag
Chromosomenanalyse: 5-7 Tage
Mutationsanalysen: 5-7 Tage

Literatur

Cheng et al, Leukemia 29:895 (2015) / Woyach et al, Blood 126(4):471 (2015) / Liu et al, Blood 126(1):61 (2015) / Woyach et al, N Engl J Med 370(24):2286 (2014) / Byrd et al, N Engl J Med 369: 32 (2013)