

Gibt es Faktoren mit denen die heutige Behandlung der ALL effizienter gemacht bzw. das Risiko für schwere Therapienebenwirkungen vermindert werden kann?

Die ALL ist eine Krebserkrankung des Knochenmarks – dem Gewebe im menschlichen Körper, das die Blutzellen bildet. Erkrankt ein Patient an ALL, kommt es zur unkontrollierten Vermehrung unreifer weißer Blutzellen, die ohne Therapie rasch zum Tod führt. Behandelt wird die ALL in der Regel mittels einer zweijährigen Chemotherapie, die sich in vier essenzielle Phasen gliedert: 1) die Induktionstherapie, die darauf abzielt im Zeitraum von etwa vier Wochen die Leukämie komplett unter die mikroskopische Nachweisgrenze im Knochenmark zurückzudrängen; 2) Konsolidierungs- bzw. Intensivierungselemente, die durch Behandlung mit weiteren Chemotherapeutika den Erfolg der Induktionstherapie festigen sollen; 3) die Behandlung von Leukämiezellen in Gehirn und Rückenmark, also im zentralen Nervensystem (ZNS), mittels einer ZNS-gerichteten Therapie; und 4) der sogenannten Dauer- oder Erhaltungstherapie, bei der durch eine langgestreckte und weniger intensive Verabreichung von Chemotherapeutika nach der intensiven Anfangstherapie noch im Körper verbliebene Leukämiezellen abgetötet werden sollen. In kleinen Patientengruppen werden zur Erhöhung der Chancen auf einen erfolgreichen Therapieabschluss die vier Therapiephasen durch eine Schädelbestrahlung oder auch eine Knochenmarktransplantation ergänzt.

Die im Rahmen der ALL-Therapie eingesetzten Medikamente haben sich über die letzten Jahrzehnte kaum verändert. Ein Großteil der Präparate hat seine behördliche Zulassung bereits in den 1950er oder 1960er Jahren erhalten. Trotz zum Großteil gleich bleibender Präparate, konnte aber seit Ende der 1960er Jahre ein stetiger Anstieg des Überlebens in den seit dieser Zeit durchgeführten Therapieoptimierungsstudien verzeichnet werden. Mit heutigen Behandlungsprotokollen können über 80 Prozent der ALL-Patienten dauerhaft geheilt werden. Der in den letzten 20 Jahren erreichte Anstieg des Überlebens beruht dabei insbesondere auf einer Anpassung der Therapieintensität an das Rückfallrisiko eines Patienten, was durch die Erfassung prognostischer Faktoren erfolgt.

Prognostischen Faktoren sind zum einen verschiedene Eigenschaften von Leukämiezellen, wie beispielsweise das Vorhandensein bestimmter genetischer Veränderungen in den Leukämiezellen oder ein ZNS-Befall der Leukämie, zum anderen aber auch Wirtsfaktoren. Wirtsfaktoren sind Charakteristika des Patienten, die nicht direkt mit der Leukämie zusammenhängen – wie etwa das Geschlecht des Patienten oder bestimmte ererbte Eigenschaften, die die Verstoffwechslung von Medikamenten beeinflussen. Patienten mit einem ungünstigen Profil an prognostischen Faktoren bekommen eine besonders intensive Therapie, während solche mit günstigen prognostischen Faktoren eine mildere Therapie erhalten und somit auch weniger häufig gefährlichen Therapienebenwirkungen ausgesetzt sind.

Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten der Kinderklinik in Kiel ist die Suche nach neuen prognostischen Faktoren, mit denen die Risikoanpassung der Behandlung weiter verfeinert werden kann. Diese Arbeiten konzentrieren sich sowohl auf Eigenschaften der Leukämiezelle als auch auf Merkmale des Patienten, also auf Wirtsfaktoren. Diesbezüglich werden aufwändige, komplexe Untersuchungen durchgeführt, bei denen unter anderem auch das gesamte Erbgut abgetastet wird. In den letzten Jahren wurden in diesem Rahmen verschiedene neue prognostische Faktoren charakterisiert, die es zukünftig erlauben sollen, die Therapiesteuerung der ALL weiter zu verbessern. So konnte festgestellt werden, dass der Verlust von einem kleinen Teil der Erbinformation des X-Chromosoms der Leukämiezellen, der zu einer Aktivierung eines der betroffenen Region benachbarten Gens mit dem Namen CRLF2 führt, ein ungünstiger prognostischer Faktor ist. Patienten, deren Leukämiezellen diese genetische Veränderung tragen, könnten von einer Intensivierung der Therapie und ein hierdurch verringertes Rückfallrisiko profitieren. Auch gibt es Möglichkeiten, mit neuen Medikamenten die durch die Aktivierung des CRLF2-Gens in der Leukämiezelle verursachten

Veränderungen therapeutisch gezielt anzugehen. Auf Wirtsfaktorebene ist ein genetischer Faktor identifiziert worden, der ein sehr hohes Risiko dafür vermittelt, dass ein Patient unter einem in der Chemotherapie der ALL verwendeten Medikament (Thioguanin) eine sehr schwere Therapienebenwirkung der Leber entwickelt – eine sogenannte Lebervenenverschlusskrankheit. Die mögliche Erfassung des hierfür verantwortlichen Faktors bereits bei Diagnose erlaubt es nun, vorbeugende Strategien für betroffene Patienten zu entwickeln, um diese schwere Therapienebenwirkung der Leber zukünftig zu vermeiden.

Trotz dieser hoffnungsvollen Daten, muss jedoch festgestellt werden, dass ca. 15% aller ALL Patienten auch heutzutage noch einen Rückfall ihrer Erkrankung erleiden. Mindestens 25% der Kinder mit ALL werden überbehandelt und könnten weniger intensiv therapiert werden, was zu weniger akuten Therapienebenwirkungen und Langzeitspätfolgen führen würde. Größte Herausforderung für die nächsten zehn Jahre in der ALL-Forschung sind somit weiterhin: 1) Verfeinerung der ALL-Diagnostik und der Risikoklassifizierung und 2) eine präzisere Anpassung therapeutischer Ansätze unter Berücksichtigung der Leukämiebiologie und der Wirtsfaktoren der Patienten.