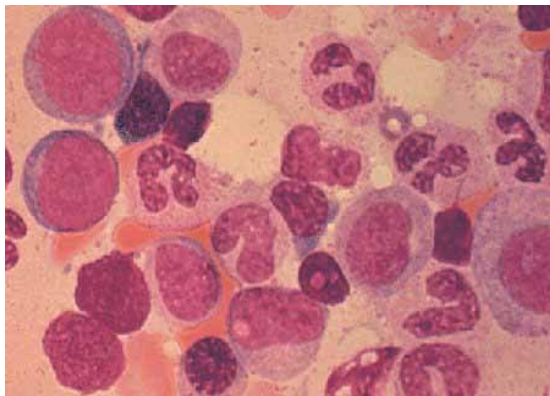


Informationen zur häufigsten Krebserkrankung im Kindesalter

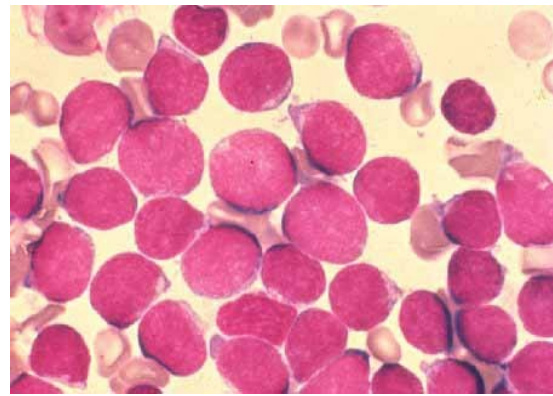
1. Was ist akute lymphoblastische Leukämie?

Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist eine Form von Krebs, die eine bestimmte Art von weißen Blutzellen (unreife Lymphozyten) im Knochenmark betrifft. Lymphozyten sind die Zellen des Blutes, die u. a. Antikörper produzieren und stellen einen lebenswichtigen Teil des Immunsystems dar. Lymphozyten können – abhängig von ihrer Funktion im Körper – in Untergruppen eingeteilt werden. Die Hauptgruppen sind hierbei so genannte B- und T-Zellen. Im Falle einer ALL kommt es im Knochenmark zu einer unkontrollierten Anhäufung von unreifen Lymphozyten-Vorläuferzellen, die als Blasten bezeichnet werden. Letztlich führt die unkontrollierte Überproduktion an Blasten durch Verdrängung der normalen Blutbildung zu schweren, lebensgefährlichen Einschränkungen in der Produktion normaler Blutzellen. Es entsteht eine Armut an roten Blutzellen, Blutplättchen und an normalen weißen Blutzellen.

ALL ist die einzige Form der Leukämie, die häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen auftritt. Mit einem Anteil von über 30 % ist die ALL auch die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter überhaupt. Der Höhepunkt der Erkrankung wird in einem Alter von 2 bis 4 Jahren erreicht. Die Erkrankung wird öfter bei Jungen als bei Mädchen diagnostiziert.



Normales Knochenmark



Akute lymphoblastische Leukämie
(L1-Morphologie)

Das normale Knochenmark enthält alle Vorläuferzellen des Blutes. Im Bildbeispiel der akuten lymphoblastischen Leukämie kann man gut die uniformen Leukämiezellen erkennen, die die normale Blutbildung zurückgedrängt haben und jetzt eindeutig dominieren.

2. Wie wird eine akute lymphoblastische Leukämie behandelt?

Im Rahmen großer internationaler Studien konnte im Laufe der vergangenen zwei Jahrzehnte gezeigt werden, dass die kombinierte Anwendung mehrerer Chemo-therapeutika, die in verschiedenen aufeinander folgenden Zeitblöcken verabreicht werden, als Grundpfeiler der ALL-Therapie sinnvoll ist. Seit Einführung dieser inten-siven Chemotherapie, konnte die Überlebenswahrscheinlichkeit der kindlichen ALL-Patienten auf nahezu 80 % gesteigert werden. Der Grund, warum man zu ver-schiedenen Zeitblöcken unterschiedliche Chemotherapeutika verabreicht, liegt in der Biologie der Leukämiezellen begründet. Man weiß heute, dass Leukämiezellen im Verlauf der Zellteilung unterschiedlich gut auf die Therapie ansprechen. Die heutige Chemotherapie umfasst vier Therapiephasen (siehe auch untenstehende Abbildung):

- *Induktionsphase* (erste Verminderung der Leukämiezellen)
- *Konsolidierungsphase* (Verhinderung der Nachproduktion)
- *Reinduktionsphase* (letzte Zerstörung von Leukämiezellen, die dem Nachweis bis dahin entgangen sind)
- *Erhaltungstherapie*

Die Gesamtdauer der ALL-Therapie beträgt ca. zwei Jahre. Die Dauer des tatsächlichen stationären Aufenthalts während dieser Zeit hängt entscheidend davon ab, ob die Kinder durch die Therapie Komplikationen entwickeln, die zu Hause nicht beherrscht werden können. Wird das Risiko eines Patienten, einen Leukämierückfall zu erleiden, als besonders hoch eingeschätzt, wird in der Regel schon während der Chemotherapie eine *Knochenmarktransplantation* oder *Stammzelltransplantation* (*KMT* oder *SZT*) angestrebt.

3. Wofür steht ALL-BFM?

Die Buchstaben ALL stehen für akute lymphoblastische Leukämie. Die Buchstaben BFM stehen für Berlin, Frankfurt und Münster, die drei Städte der Gründungskliniken dieser Studiengruppe. Die ALL-BFM-Studien beschäftigen sich nunmehr seit den 70er-Jahren kontinuierlich mit der Verbesserung der Therapie von Kindern mit ALL. Die aus den großen multizentrischen ALL-BFM-Studien bislang gewonnenen Erkenntnisse zur ALL-Behandlung dokumentieren eindrucksvoll eine der wahren Erfolgsgeschichten der Krebsbehandlung. Belegt wird dieses durch eine von ca. 20 bis 30 % vor 1970 auf heute ca. 80 % gestiegene langfristige Überlebenswahrscheinlichkeit für diese Erkrankung. Die ALL-BFM-Studien haben durch das Erarbeiten richtungsweisender Erkenntnisse für die Therapie der kindlichen ALL Weltruf erreicht und gehören bezüglich der Langzeitergebnisse zur absoluten Weltspitze in der Leukämiebehandlung. Langjähriger Studienleiter war Prof. Dr. med. Hansjörg Riehm (Hannover), der dieses Amt 1998 an Prof. Dr. med. Martin Schrappe (Kiel) übergab.

In der heutigen Zeit beteiligen sich an der ALL-BFM-Studie über 70 Behandlungszentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Das bedeutet, dass der Großteil der Kinder mit ALL aus dem deutschsprachigen Raum nach einem ALL-BFM-Protokoll behandelt wird. Auch auf internationaler Ebene ist die BFM-Therapie weit verbreitet. Zur Förderung des Austausches und der Zusammenarbeit auf internationalem Niveau hat Prof. Dr. med. Hansjörg Riehm die Internationale BFM Studiengruppe (I-BFM-SG) ins Leben gerufen, zu deren jährlichen Treffen Teilnehmer aus fast allen Erdteilen anreisen.

4. Beispiele zu patientennaher Forschung im Rahmen der ALL-BFM-Studien

Die minimale Resterkrankung (MRD) in der Behandlung der kindlichen akuten lymphoblastischen Leukämie: „Vom Mikroskop zur Real Time-PCR“

Eine moderne Behandlung kindlicher ALL gestaltet sich heutzutage unterschiedlich intensiv, abhängig davon, wie bei Diagnosestellung und zu Beginn der Therapie das zu erwartende Rückfallrisiko abgeschätzt wird. Für eine solche Abschätzung wird für jeden Patienten ein Risikoprofil angelegt, das sich aus definierten Merkmalen zusammensetzt, von denen der Abnahme der Tumorzellmasse im Körper unter Therapie besondere Bedeutung zukommt. Sie ist ein unmittelbares Maß für die Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber der verabreichten Therapie.

Herkömmlicherweise wird diese Abschätzung durch mikroskopische Untersuchung von Blut oder Knochenmark vorgenommen. Es hat sich jedoch in den letzten Jahren gezeigt, dass dieses unzureichend für eine exakte Beschreibung des Rückfallrisikos bei kindlichen ALL-Patienten ist. Der Grund hierfür beruht auf der begrenzten Empfindlichkeit, mit der Leukämiezellen unter dem Mikroskop entdeckt werden können. Diese liegt bei etwa einer Leukämiezelle unter hundert normalen Zellen. Patienten, die nach bestimmten Therapieabschnitten oberhalb dieser Nachweisgrenze liegen, haben ein stark erhöhtes Rückfallrisiko und werden einer entsprechend angepassten Therapie zugeführt (ca. 10 % aller Patienten), während die übrigen Patienten für die Tumorzellmasse nicht weiter charakterisiert werden können und als mikroskopisch tumorzellfrei gelten. Es sind jedoch auch unterhalb der Nachweisgrenze vielfältige Unterschiede bezüglich der Tumorzellmasse zwischen Patienten vorhanden, die mit der Prognose der Erkrankung verhaftet sind.



Das Lichtmikroskop (links) erkennt ca. 1 Leukämiezelle unter 100 Knochenmarkzellen, die Real Time-PCR-Maschine (rechts) als molekulares Mikroskop erkennt 1 Leukämie-zelle unter 100.000 Knochenmarkzellen und ist damit ein äußerst empfindliches Messgerät.



Als verfeinertes Instrument zur Messung der Tumorzellmasse, das für mehr als 90 % der Patienten mit ALL anwendbar ist, wurde der molekulargenetische Nachweis der „minimalen Resterkrankung“ (MRD) in den letzten 10 Jahren zur Klinikreife entwickelt. MRD kann man sich wie ein molekulares Mikroskop vorstellen. Mit modernen Labormethoden wird zu Beginn der Erkrankung ein genetischer Fingerabdruck der Leukämiezelle

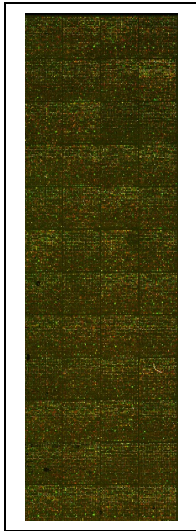
entwickelt, dem man dann mit hochsensitiven Labormethoden folgen kann. Dieses molekulare Mikroskop hat ein Auflösungsvermögen, mit dem 1 Leukämiezelle unter 100.000 normalen Zellen entdeckt werden kann.

In unseren aktuellen Behandlungskonzepten wird in Zusammenarbeit mit der Abteilung von Prof. Dr. Claus R. Bartram (Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg) die Erfassung von MRD routinemäßig zur Risikogruppeneinteilung eingesetzt. Eine Verfeinerung und kontinuierliche Verbesserung der MRD-Diagnostik liefert hierbei aus wissenschaftlicher Sicht einen wichtigen Beitrag zur weiteren Optimierung der Risikocharakterisierung von Patienten und damit zu einer verbesserten Therapie.

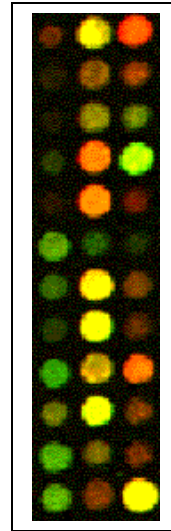
Genexpressionsprofile mittels Microarraytechnologie: „Umfassende genetische Charakterisierung der Leukämiezelle“

Mit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms wurden entscheidende Grundlagen für ein besseres Verständnis gelegt, die zur Entstehung von Krankheiten führen. In der ALL-Therapie ist, wie oben bereits im Rahmen der Erklärungen zu MRD beschrieben wurde, die Einschätzung von Therapiechancen auf der Basis objektiver Faktoren von außerordentlicher Bedeutung. Hinter dem Begriff ALL versteckt sich eine Vielzahl von unterschiedlichen akuten lymphoblastischen Leukämien. Viele der Unterarten sind uns mittlerweile bekannt, einige weitere müssen wir noch auffindig machen. Mit Techniken wie MRD können wir die Zellen bezüglich ihres Ansprechens auf die Therapie beschreiben und wertvolle Erkenntnisse über die Effizienz einer Therapie gewinnen. Aber die besonderen „Charaktereigenschaften“, die einen bestimmten Zustand einer Leukämiezelle ausmachen und ihr Verhalten beeinflussen, kennen wir jedoch nicht. Dieses wäre aber außerordentlich wichtig, da über solche Ansätze auch konkrete Angriffspunkte zu erwarten sind.

Diese „Charaktereigenschaften“, die einen bestimmten Zustand einer Leukämiezelle ausmachen, können heute durch modernste Analysetechniken, so genannte Genexpressionsprofile, genetisch erfasst werden. Diese Genexpressionsprofile kann man sich wie eine große Bibliothek vorstellen, die etwa 40.000 Bücher (Gene) enthält. Nicht alle Gene haben Einfluss auf die besonderen Eigenschaften von Leukämiezellen eines Patienten mit ALL und deren bestimmtes Verhalten im Rahmen der Therapie. Man muss daher nicht alle 40.000 Bücher lesen, sondern nur die, die mit dem Thema ALL zu tun haben.



Die nebenstehende linke Abbildung zeigt einen von uns verwendeten Microarray-Chip in Originalgröße. Über 42.000 kleine Punkte finden sich dort auf einer Glasoberfläche angeordnet. Jeder Punkt entspricht einem Gen oder Genabschnitt und gibt Information über deren Aktivität (siehe Ausschnittsvergrößerung rechts). Rote Signale bedeuten eine erhöhte Aktivität im Tumor, grüne eine niedrigere, gelbe keine Veränderung. Durch computergestützte Methoden können aus der Datenflut spezifische Profile erstellt werden, die man mit einem genetischen Fingerabdruck der Leukämie vergleichen kann.



Genexpressionsprofile bergen ein immenses Potential für ein besseres Verständnis der Vielfalt der ALL. Sie werden auch helfen, Erkenntnisse über neue Therapieformen zu gewinnen (z. B.: Warum wirkt ein neues Medikament bei einer Form von ALL, nicht aber bei einer anderen?). Die entscheidenden Schritte zukünftiger ALL-Therapien werden heute vor allem durch genetische Erforschung der „Charaktereigenschaften“ von Krebskrankungen eingeläutet.

Genexpressionsprofile werden in der nahen Zukunft dazu führen, dass Mediziner die Behandlung einer ALL noch individualisierter angehen und eine noch feinere Abstimmung der Therapie vornehmen können. Ziel wird es weiterhin sein, so viel Therapien wie zur dauerhaften Heilung nötig sind, bei möglichst geringen Nebenwirkungen zu geben.

Pharmakogenetik / Pharmakogenomik: “One Size Does Not Fit All”

Im menschlichen Körper sind Medikamente, wie z. B. die meisten im Rahmen einer Chemotherapie eingesetzten Medikamente, einer Verstoffwechslung unterworfen. Viele Substanzen werden dabei zuerst durch eine Reihe von Eiweißen, den so genannten Phase-I-Enzymen, aktiviert. Die Entgiftung wird folgend dann über so genannte Phase-II-Enzyme vermittelt. Wie alle Eiweiße im Körper, sind auch die Phase-I- und Phase-II-Enzyme in der Erbsubstanz eines jeden einzelnen Menschen verschlüsselt. Diese Erbsubstanz für Phase-I- und Phase-II-Enzyme unterscheidet sich jedoch an einzelnen Stellen zwischen einzelnen Personen, was als genetischer Polymorphismus bezeichnet wird. Dieses kann zur Folge haben, dass einzelne Eiweiße die an der Verstoffwechslung von Medikamenten beteiligt sind, unterschiedliche Aktivität besitzen. Diese Unterschiede sind somit im Erbgut festgelegt. Die Tatsache unterschiedlicher Enzymaktivität durch genetische Varianten ist mitverantwortlich dafür, dass bei ALL-Patienten trotz gleicher Behandlung, unterschiedliche Therapieergebnisse beobachtet werden.

Zahlreiche pharmakogenetische Untersuchungen deuten darauf hin, dass das gängige Verhalten bei der Dosierung von Medikamenten, nämlich „one size fits all“, sich zukünftig ändern wird und Patienten für entsprechende Medikamente eine individuell angepasste Dosis erhalten werden. Durch unsere Forschungsaktivitäten u. a. in enger Zusammenarbeit mit dem Margarete-Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie in Stuttgart erarbeiten wir Informationsgrundlagen für eine potentielle individuelle Therapieapplikation im Rahmen der Behandlung kindlicher ALL.