Projektförderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung

DKS 2003.02 und DKS 2003.08
ALL-REZ BFM 2002. Protokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie

DKS 2003.03
Molekulargenetischer Nachweis residueller Leukämiezellen zu definierten Zeitpunkten der Therapie als Stratifizierungskriterium in der Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie
Kurztitel: MRD-Untersuchung zu ALL-REZ BFM 2002

Im Jahr 2003 wurde die bundesweite Therapieoptimierungsstudie ALL-REZ BFM 2002 unter der Leitung von Prof. Dr. med. Dr. h.c. Henze, Berlin, neu in die Förderung der Deutschen Kinderkrebsstiftung aufgenommen. Über einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren kann somit für voraussichtlich etwa 450 junge Patienten mit ALL-Rückfall eine den aktuellen Erkenntnissen entsprechende, maßgeschneiderte Behandlung in allen teilnehmenden Kliniken angeboten werden. Dank der begleitenden molekulargenetischen Untersuchungen wird es möglich sein, die Therapie noch besser an das individuelle Risiko anzupassen und die Notwendigkeit einer Stammzelltransplantation genauer beurteilen zu können.

Für die erste Förderperiode der Studie ALL-REZ BFM 2002 und MRD-Begleituntersuchungen konnten insgesamt 812.238 € von der Deutschen Kinderkrebsstiftung bereitgestellt werden.

Günter Henze

20 Jahre Studien zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL-REZ BFM)

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste bösartige Krankheit bei Kindern und Jugendlichen. Sie hat ihren Altersgipfel zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr, tritt also überwiegend im Kleinkindalter auf. Seltener ist sie bei älteren Kindern und Erwachsenen. Jährlich erkranken in Deutschland etwa 550 Kinder und Jugendliche neu. Die Erkrankungshäufigkeit ist in den letzten Jahrzehnten weitgehend konstant.

Noch vor gut 30 Jahren hielt man die akute lymphoblastische Leukämie für eine unheilbare Krankheit. In den Lehrbüchern war das die offiziell vertretene Meinung. Bereits zu dieser Zeit gab es aber in den USA und auch in Deutschland Hinweise darauf, dass man mit bestimmten Kombinationen von Medikamenten (Kombinations-Chemotherapie) und einer Bestrahlung des Hirnschädels vermutlich Heilungen würde erzielen können. Der erste Schritt der Behandlung bestand darin, die Masse der Leukämiezellen im Knochenmark so weit zu reduzieren, dass sie mit dem Mikroskop nicht mehr erkannt werden konnten und dass auf diese Weise eine normale Blutbildung wieder möglich, d.h. eine „Remission“ erreicht wurde. Dieser Schritt erfolgte mit der Induktionstherapie. Gewöhnlich wurden in dieser Behandlungsphase 2 bis 3 Medikamente (Prednison, Vincristin und Asparaginase oder Daunorubicin) eingesetzt. Daran schloss sich die vorbeugende (präventive) Behandlung des Zentralnervensystems an, die in Form einer Bestrahlung des Kopfes in Kombination mit der intrathekalen* Verabreichung von Methotrexat, einem Zytostatikum, erfolgte. Sie hatte das Ziel, mikroskopisch kleine Herde von Leukämiezellen im Gehirn unschädlich zu machen. Die Einführung der Schädelbestrahlung durch Donald Pinkel am St. Jude Research Children’s Hospital in Memphis/Tennessee galt als ein Meilenstein in der Leukämiebehandlung, weil bei vielen Kindern der erste Rückfall, das Rezidiv, im Zentralnervensystem auftrat. Der Grund dafür war, dass die Medikamente wegen der „Blut-Hirn-Schranke“ nicht in ausreichender Konzentration in das Zentralnervensystem gelangten, um Leukämiezellen dort wirksam bekämpfen zu können. Auch war zu diesem Zeitpunkt bereits bekannt, dass eine remissionserhaltende Dauertherapie über mehrere Jahre notwendig war. Mit diesem Behandlungskonzept gelang es, die Leukämie nach einmaliger Behandlung bei zahlreichen Kindern unter Kontrolle zu bringen. Um definitiv von Heilung zu sprechen, waren die Erfahrungen noch zu jung, aber es deutete sich eine Erfolgsrate von etwa 30 bis 35% an.

**intrathekal = in den das Zentralnervensystem umgebenden Liquorraum*

Nach der Rückkehr von seinem Aufenthalt in den USA begann in Berlin Professor Dr. Hansjörg Riehm mit einer Behandlung, die deutlich intensiver und nebenwirkungsreicher war als die bisher aus Amerika bekannte. Bereits Anfang der 70er Jahre war erkennbar, dass mit dieser Behandlung bessere Ergebnisse erreichbar sein würden. Anstelle der sonst üblichen 2 bis 3 Medikamente bestand hier die Behandlung aus 4 wirksamen Substanzen, und dieser 4-wöchigen „Induktions“-Therapie folgte eine ebenfalls 4 Wochen dauernde „Konsolidierungs“-Therapie mit weiteren 4 Medikamenten und Bestrahlung des Kopfes. Die Bestrahlung galt auch zu dieser Zeit noch als unverzichtbar. Diese Behandlung hatte zahlreiche und z. T. gravierende Nebenwirkungen, die nur mit einer konsequenten unterstützenden Therapie (Supportiv-Therapie) kontrollier- und beherrschbar waren. Allerdings wurden mit diesem Therapiekonzept mehr als 50% der Kinder dauerhaft von ihrer Leukämie geheilt.

Der nächste Schritt bestand darin, Kinder mit einem erhöhten Rückfallrisiko rechtzeitig zu identifizieren und sie innerhalb eines halben Jahres, nachdem eine Remission erreicht war, nochmals einer zusätzlichen intensiven Behandlung, einer Reinduktions-Therapie, zu unterziehen. Wegen der damit verbundenen Neben-

wirkungen, denen man ein scheinbar nicht krankes Kind aussetzte, galt dieser Schritt zum damaligen Zeitpunkt als kaum vertretbare Maßnahme. Dennoch war es wiederum der Erfolg, der dazu führte, dass auch diese Maßnahme Eingang in die Regelbehandlung fand. Es wurde nämlich bald klar, dass mit dieser risikoangepassten Behandlung die Heilbarkeit der akuten lymphoblastischen Leukämie in den Bereich von etwa 70% gerückt war.

Durch weitere Entwicklungen, wie die Verminderung der schweren und unbeherrschbaren Nebenwirkungen, einer verbesserten Risiko-Anpassung, den Ersatz der Schädelbestrahlung durch die Hochdosis-Methotrexatbehandlung und damit die Vermeidung oder mindestens die Reduktion schwerer, unerwünschter Spätfolgen der Therapie, gelang es, die Heilungsrate nach einmaliger Behandlung auf etwa 75 bis 80% zu erhöhen und den geheilten Kindern eine weitgehend ungestörte Entwicklung und Lebensqualität zu ermöglichen.

Das war für die Eltern, deren Kinder geheilt waren, natürlich sehr erfreulich. Bedauerlich war aber das Schicksal der Kinder, bei denen es zum Auftreten eines Rezidivs kam. Trotz der im Grunde sehr hohen Heilungsrate im Rahmen der Erstbehandlung war das leider immer noch bei etwa 100 bis 150 der jährlich in Deutschland ca. 550 neu erkrankten Kinder und Jugendlichen der Fall. Während für erstmalig erkrankte Kinder ein klares Behandlungskonzept existierte, gab es für die Behandlung von Kindern mit einem Rezidiv überhaupt keine verbindlichen Regeln. Oft wurde die Erstbehandlung wiederholt, oder es wurden nicht geprüfte Medikamentenkombinationen eingesetzt, oder es wurde unter Umständen auch gar kein Behandlungsversuch mehr unternommen. Entsprechend ungünstig war die Prognose dieser Kinder.

Im Jahre 1983 begannen wir daher in Berlin, uns gezielt den Kindern zuzuwenden, die ein Rezidiv ihrer ALL erlitten hatten. Zunächst galt es, ein Behandlungskonzept zu entwickeln, das sich von der Erstbehandlung unterschied, nachdem diese sich ja bereits einmal als nicht ausreichend wirksam erwiesen hatte. Neue Medikamente, die eine wesentlich bessere Wirksamkeit versprachen, gab es nicht. Daher wurden Therapieelemente entworfen, in denen bekannte Medikamente neu miteinander kombiniert wurden. Es entstanden relativ kurz dauernde, intensive Polychemotherapie-Blöcke, die darauf abzielten, möglichst viele im Wachstum befindliche Leukämiezellen abzutöten, indem sie die mutmaßlich zugrunde liegenden Resistenzmechanismen überspielten. Ein wesentlicher Bestandteil der Rezidivtherapie war von Anfang an die Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation, die in den 80er Jahren natürlich noch viel gefahrvoller und weniger gut entwickelt war als heute. Aber es war bereits zu diesem frühen Zeitpunkt klar, dass bestimmte Rezidive nur wirksam behandelt werden konnten, wenn nach einer sehr hoch dosierten Chemotherapie plus Ganzkörperbestrahlung, um möglichst alle noch im Körper befindlichen Leukämiezellen zu zerstören, ein frisches, sicher leukämiezellfreies Knochenmark transplantiert wurde.

Ähnlich wie bei der Entwicklung der Erstbehandlung stand auch bei Rezidivpatienten zunächst der Aspekt des Überlebens im Vordergrund. Es wurde aber bald klar, dass, obwohl generell durch ein Rezidiv die Prognose deutlich ungünstiger wurde, bestimmte Patienten, auch nachdem ein Rezidiv aufgetreten war, eine relativ günstige Prognose hatten, dass also die Krankheit „im zweiten Anlauf“ erfolgreich zu behandeln war. Nach einem Rezidiv sind die Aussichten für den Behandlungserfolg abhängig vom Zeitpunkt, zu dem das Rezidiv auftritt – je früher der Zeitpunkt, desto ungünstiger die Prognose. Weiterhin spielt der Ort des Rezidivs eine wesentliche Rolle – Rezidive im Knochenmark oder mit einer Beteiligung des Knochenmarks haben eine ungünstigere Prognose als solche, die ausschließlich außerhalb des Knochenmarks, also extramedullär, lokalisiert sind. Zusätzliche Prognosefaktoren sind der immunologische Subtyp der ALL (T-ALL ungünstiger als nicht-T-ALL) und auch in gewissem Umfang das Alter der Kinder. Entsprechend diesen Kenntnissen erfolgte die Zuordnung der Kinder zu Therapiegruppen mit unterschiedlicher Behandlungsintensität. Auch die Entscheidung über die ggf. notwendige Stammzelltransplantation erfolgte nach diesen Kriterien.

Nachdem deutlich wurde, dass ein nennenswerter Anteil von Kindern mit einer bestimmten Rezidiv-Konstellation mit einer nochmaligen Chemotherapie heilbar war, erschien es zunehmend wichtig, bessere Entscheidungskriterien für die Indikation zur Stammzelltransplantation zu entwickeln, weil diese immer noch mit erheblichen akuten Nebenwirkungen und Langzeitfolgen behaftet war. Wünschenswert war es daher, nur die Kinder einer Transplantation zuzuführen, die dieser intensiven Therapieform tatsächlich bedurften.

In den Studien zur Erstbehandlung waren bereits seit dem Ende der 80er Jahre systematische Untersuchungen zur Bedeutung des Ansprechens der Leukämiezellen auf die ersten Tage der Behandlung durchgeführt worden. Schon das Ansprechen auf die Behandlung nur mit Prednison während der ersten Woche der Therapie erlaubte mit einiger Verlässlichkeit eine Abschätzung des Risikos für das Auftreten eines Rezidivs. Auch bei anderen bösartigen Erkrankungen wurde deutlich, dass einer der wesentlichsten Faktoren, die für die Einschätzung der Prognose wichtig sind, das Ansprechen der Krankheit auf die Behandlung während der ersten Tage und Wochen war – je früher und ausgiebiger die Leukämie- oder Tumorzellen von den Medikamenten zerstört wurden, desto wahrscheinlicher war es, dass die Krankheit dauerhaft erfolgreich behandelt werden konnte.

Für die Patienten und ihre Eltern ist angesichts eines Leukämierezidivs eine der wichtigsten Fragen, welche Behandlung die am meisten erfolgversprechende ist. Gleichzeitig soll

sie aber nach Möglichkeit wenig belastend und mit geringen akuten Nebenwirkungen und Spätfolgen behaftet sein. Die Knochenmark- oder Stammzelltransplantation bietet zwar die größte Wahrscheinlichkeit, die Leukämiezellen zu zerstören, hinterlässt aber auch die meisten Spuren. Insbesondere wenn eine Stammzelltransplantation von einem unverwandten Spender erfolgt, sind die Risiken – obwohl in den vergangenen Jahren besser kontrollierbar geworden – auch heute noch erheblich. Daher soll sie den Patienten vorbehalten bleiben, die mit einer konventionellen Chemotherapie eine deutlich ungünstigere Prognose haben als mit einer Stammzelltransplantation. Zur Beantwortung der Frage, welche Therapie bei einem Patienten individuell angemessen und notwendig ist, ist eine möglichst präzise Information über das Ansprechen auf die Behandlung eine sehr wichtige Entscheidungshilfe. Alle Daten deuten darauf hin, dass Kinder mit gutem Ansprechen auf die Behandlung eher keiner Stammzelltransplantation bedürfen. Bei ihnen ist eine konventionelle Chemotherapie zur Behandlung ausreichend.

Es ist also von entscheidender Bedeutung, das Ansprechen auf die Therapie, d.h. das Ausmaß der Leukämiezellzerstörung in den ersten Wochen der Behandlung, möglichst genau und verlässlich zu ermitteln. Hierzu reicht die einfache Betrachtung des Knochenmarkausstrichs im Mikroskop nicht aus. Das kann man sich leicht vorstellen, wenn man sich klar macht, dass sich zum Zeitpunkt der Diagnose der Krankheit – Ersterkrankung oder Rezidiv – im Körper eines Patienten etwa 10^{12} Leukämiezellen befinden. Das sind in Worten eintausend Milliarden Zellen, entsprechend dem Gewicht von einem Kilogramm. Zu diesem Zeitpunkt sind im Knochenmark praktisch alle Zellen, also 100%, Leukämiezellen. Wenn man die Masse der Leukämiezellen um zwei Zehnerpotenzen also auf etwa 10^{10} reduziert, so sind im Knochenmark ebenfalls zwei Zehnerpotenzen weniger zu finden, also etwa 1% der Zellen sind noch Leukämiezellen. Die absolute Zahl der Leukämiezellen im Körper kann aber noch bei etwa 10 Milliarden liegen. Mit dem Mikroskop kann man bestenfalls noch etwa eine Leukämiezelle unter 100 normalen ausfindig machen. Auch können andere, normale Zellen im Knochenmark ähnlich aussehen wie Leukämiezellen. Um solche Zellen eindeutig von Leukämiezellen unterscheiden zu können, ist es notwendig, unverwechselbare Merkmale zu kennen, die nur auf Leukämiezellen zu finden sind.

Die Möglichkeit, solche Merkmale zu identifizieren, gibt es tatsächlich. Mit Hilfe molekulargenetischer Techniken lassen sich bei über 90% der Patienten im Erbmaterial (DNS) der Leukämiezellen Veränderungen finden, die für die Leukämie dieses Patienten spezifisch und unverwechselbar sind, wie ein Fingerabdruck. Im Labor kann man aufgrund dieser Information entsprechende Sonden herstellen, mit denen, wie mit einem Spürhund, Leukämiezellen mit hoher Empfindlichkeit innerhalb einer großen Zahl normaler Zellen auffindbar sind. Mit solchen Techniken ist es möglich, eine Leukämiezelle in 100.000 bis sogar 1.000.000 normaler Zellen aufzuspüren. Diese Empfindlichkeit ist viel höher als die, die mit einem Mikroskop erreichbar ist.

Die mit dieser sensitiven Methode noch nachweisbaren Leukämiezellen bezeichnet man als „minimale residuelle Leukämie“ (englisch: minimal residual disease; abgekürzt MRD). Die Information über das Ausmaß der Leukämiezellzerstörung innerhalb einer definierten Zeitspanne wird verwendet, um zu entscheiden, wie ein Kind mit einem ALL-Rezidiv nach dem Erreichen einer erneuten Remission weiter behandelt werden soll – mit einer Stammzelltransplantation oder mit Chemotherapie. Maßgeblich ist der Tag 36 der Behandlung. Kinder, die nach konventionellen Kriterien der mittleren Risikogruppe angehören und bei denen nach den ersten beiden Therapieelementen nur noch weniger als 1 Leukämiezelle in 1.000 normalen Zellen nachweisbar ist (MRD < 10^{-3}), sind nach den bisher vorliegenden Ergebnissen mit einer Chemotherapie nochmals kurativ behandelbar, d.h., sie können mit hoher Wahrscheinlichkeit ohne eine Stammzelltransplantation geheilt werden. Ist die Leukämiezellzerstörung weniger ausgiebig, so soll eine Stammzelltransplantation von einem passenden Geschwister, ggf. auch von einem nicht verwandten Spender erfolgen. Die Laboruntersuchungen werden zentral im Kinderkrebsforschungszentrum KINDerLEBEN an der Charité, Berlin, durchgeführt. Die ALL-Rezidiv-Studienleitung an der Charité bietet in allen, besonders natürlich aber in unklaren Fällen, eine individuelle Beratung an.

Sowohl die molekulargenetischen Untersuchungen als auch die dazugehörige Studie zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer ALL, ALL-REZ BFM 2002, werden von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert. Ziel ist es, mit Hilfe dieser Untersuchungen Kinder mit hohem und solche mit geringerem Risiko für ein zweites Rezidiv rechtzeitig zu identifizieren, um sie dann einer voraussichtlich angemessenen Therapie zuzuführen. Auf diese Weise soll versucht werden, die Heilungsrate der ungenügend ansprechenden Patienten durch die Stammzelltransplantation zu erhöhen und den anderen, gut ansprechenden die Stammzelltransplantation zu ersparen. Insgesamt sollen die Heilungsaussichten auch für Kinder mit einem ALL-Rezidiv weiter verbessert werden. Gegenwärtig liegt der Behandlungserfolg bei etwa 35 bis 40%. Hierdurch erhöht sich die Rate der überlebenden Kinder mit einer ALL auf insgesamt etwa 85%. Damit sind die Behandlungsergebnisse bei der ALL im Kindes- und Jugendalter in Deutschland weltweit führend.

Prof. Dr. med. Günter Henze
Charité Campus Virchow-Klinikum
Kinderklinik / Abt. Hämatologie/Onkologie

Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Telefon +49 (30) 450 5 66032
Fax +49 (30) 450 5 66906
mailto:guenter.henze@charite.de