

Akute Lymphatische Leukämie (ALL)

Textaufbereitung zum Vortrag „Akute Leukämien“ auf dem DLH-Kongress am 3./4. Juni 2017 in Ulm. Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Dieter Hoelzer, Onkologikum Frankfurt am Museumsufer, Gartenstr. 134, 60596 Frankfurt/Main, E-Mail dieter.hoelzer@onkologikum-frankfurt.de

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Einleitung

Bis ca. 1950 gab es keine Heilungschance bei akuten Leukämien. Mehr als 90% der Patienten sind innerhalb von ca. zwei Monaten verstorben. Dann ist die erste Chemotherapie entwickelt worden, gezielt für Kinder mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL). Noch bis in die 70er Jahren gab es keinen Therapiestandard zur Behandlung von Patienten mit akuten Leukämien. Es wurden auch keine Therapieoptimierungsstudien durchgeführt. Die Heilungsrate lag bei Erwachsenen mit ALL zu diesem Zeitpunkt bei ca. 8%. In den 80er Jahren wurden dann in Deutschland die ersten Studiengruppen im Bereich der Leukämie- und Lymphomerkkrankungen des Erwachsenen gegründet und mit öffentlichen Mitteln gefördert. Die erste davon war 1981 die Deutsche ALL-Studien-Gruppe (GMALL). Vorbild war ein Programm zur Verbesserung der Heilungsaussichten von Leukämie- und Krebspatienten in den USA, für das in den 70er Jahren ein sehr großer Geldbetrag zur Verfügung gestellt worden war.

Das Therapiekonzept bestand in der ersten Studiengeneration der GMALL aus Induktion, Reinduktion und Konsolidierung. Dieses Schema wurde in etwas angepasster Form aus der Kinderonkologie übernommen. Die Therapiekonzepte wurden dann mit der Zeit immer komplizierter. Schließlich war die Therapie so komplex, dass es in der darauffolgenden Studiengeneration wieder um eine Vereinfachung ging. Die Strategie war, klar zu definieren, welche Patienten von der alleinigen Chemotherapie profitieren und welche überhaupt noch einer Stammzelltransplantation bedürfen. In Deutschland wurde – anders als in den USA – von Anfang an die Diagnostik zentralisiert. Außerdem erfolgte eine einheitliche Dokumentation der Therapiedurchführung, der Nebenwirkungen und der Therapieergebnisse. Die Qualitätssicherung hat in den Studien selbst stattge-

funden. Auch Patientenfragebögen kamen zum Einsatz.

Mit den Studien 01/81 bis 05/93 konnte die Heilungsrate zwar zunächst von 8% auf 36% verbessert werden. Es war aber nicht möglich, durch eine weitere Steigerung der Intensität der Chemotherapie die Heilungsrate zu erhöhen. Es nahmen lediglich die Nebenwirkungen zu. Insbesondere bei älteren Patienten war es nicht möglich, die Dosisintensität weiter zu steigern. Dies war die Basis für die beiden Nachfolgestudien 06/99 und 07/03.

Vier verschiedene Maßnahmen wurden hierbei eingeführt:

- 1) Erfassung der minimalen Resterkrankung zur Individualisierung der Therapie
- 2) Fokussierung der Stammzelltransplantation auf Patienten mit hohem Risiko.
- 3) Einsatz von Antikörpern wie Rituximab zusätzlich zur Chemotherapie
- 4) Einsatz von Tyrosinkinase-Hemmern wie Imatinib bei der Philadelphia-positiven ALL

Minimale Resterkrankung (MRD)

Wenn ein Patient eine akute Leukämie hat, befindet sich ungefähr ein Kilogramm Leukämiezellen im Körper. Wenn man den Patienten mit einer Chemotherapie behandelt und eine komplette Remission (CR) erreicht, sind trotzdem immer noch ca. 10^{11} Leukämiezellen vorhanden. Man sieht sie lediglich bei der lichtmikroskopischen Untersuchung nicht. Deshalb wurden neue, empfindlichere Untersuchungsmethoden entwickelt, wie die Durchflusszytometrie, die quantitative Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und das Next Generation Sequencing (NGS).

Da also eine komplette (hämatologische) Remission nicht ausreichend ist, behandelt man auch nach Erreichen einer CR weiter. Ziel ist eine sogenannte molekulare Remission. Hierbei sind

auch mit den empfindlicheren Untersuchungsmethoden keine Leukämiezellen mehr nachweisbar. Patienten mit molekularer Remission sind zum größten Teil geheilt. Es kann allerdings auch dann noch vorkommen, dass Leukämiezellen im Körper verblieben sind und zu einem Rückfall führen.

Wenn die Diagnose ALL gestellt wird, muss geprüft werden, welche Veränderungen auf genetischer Ebene in den Leukämiezellen vorliegen. Dann kann man im Verlauf der Erkrankung untersuchen, ob diese Veränderungen noch – oder erneut – vorhanden sind. Ist dies der Fall, spricht man davon, dass der Patient „MRD-positiv“ ist.

Heutzutage wird nicht mehr gewartet, bis der Patient einen Rückfall bekommt. Es wird vielmehr regelmäßig die Minimale Resterkrankung bestimmt. Sobald sich wieder Leukämiezellen zeigen, wird der Patient behandelt, noch bevor sich der Rückfall auch im Blutbild zeigt und der Patient Beschwerden bekommt. Das hat den Vorteil, dass der Patient dann in einer besseren Verfassung ist und die notwendigen Therapiemaßnahmen besser verträgt.

Definition der molekularen Remission bei ALL: Weniger als eine Leukämiezelle auf zehntausend nicht-malignen Zellen

Risikoeinteilung in der GMALL-Studie 07/03

Konventionelle Risikofaktoren bei der ALL sind folgende:

- 1) hohe Leukozytenzahl ($> 30.000/\mu\text{l}$)
- 2) Subtyp: Pro-B, Early T, Mature T
- 3) späte komplette Remission (>3 Wochen nach Induktion II)
- 4) Vorliegen einer Translokation $t(9;22)$ [= Philadelphia-Chromosom] bzw. BCR-ABL oder Translokation $t(4;11)$ bzw. ALL1-AF4

Wenn ein Patient keinen dieser Risikofaktoren aufweist, gehört er zur Standardrisikogruppe. Diese Gruppe macht ungefähr die Hälfte aller Patienten aus. Mit der Integration neuer Substanzen in die Therapie konnte die Heilungsrate bei den Standardrisiko-Patienten auf etwa 70% gesteigert werden. Nach der Induktion wird die Minimale Resterkrankung bestimmt. Patienten, die nach der Induktionstherapie MRD-negativ sind, haben eine Heilungsrate von 80%. Sie werden weiter mit Chemotherapie behandelt, mit sog. Konsolidierungszyklen. Sind sie MRD-positiv, beträgt die Heilungsrate nur 20%. Die Leukämiezellen sind in diesem Fall viel resistenter gegenüber der Chemotherapie. Die Heilungsrate dieser Patienten lässt sich verbessern, indem man sofort transplantiert. Das allein reicht aber nicht, da die Heilungsrate auch dann nur bei ca. 30-40% liegt. In Studien werden neue Medikamente bei MRD-positiven Patienten geprüft mit dem Ziel,

MRD-Negativität zu erreichen. In einer Studie mit dem Antikörper Blinatumomab bei MRD-positiven ALL-Patienten waren 80 % nach drei Monaten MRD-negativ. Einige Patienten haben ganz ohne Stammzelltransplantation, nur mit der Immuntherapie, überlebt.

Wenn der Patient mindestens einen der genannten Risikofaktoren aufweist, gehört er zur Hochrisikogruppe, die 33% aller ALL-Patienten ausmacht. Dann sollte eine Stammzelltransplantation angestrebt werden. Die Heilungsrate bei Hochrisikopatienten liegt heute bei mehr als 50%. Eine offene Frage ist, ob Hochrisiko-Patienten, die MRD-negativ sind, ebenfalls transplantiert werden sollten oder ob man sich bei diesen Patienten die Transplantation sparen kann. In der GMALL-Studie 08/13 wird diese Fragestellung randomisiert untersucht. Ein Teil der Patienten wird transplantiert, ein anderer Teil nicht. Zurzeit weiß man noch nicht, welches Therapiekonzept besser ist.

Patienten, die Philadelphia- bzw. BCR-ABL-positiv sind, gehören automatisch zur Höchstrisikogruppe. Auch diese Patienten werden nach Möglichkeit stammzelltransplantiert. Diese Patientengruppe macht bezogen auf alle Altersgruppen 17% aus. Unter den älteren Patienten sind es mehr als die Hälfte.

Stammzelltransplantation

Anfang der 90er Jahre gab es kaum freiwillige Knochenmark- und Stammzellspender in Deutschland (ca.10.000). Durch die Aktivitäten der Spenderdateien hat sich die Situation grundlegend gewandelt. Heute gibt es allein in Deutschland fast 8 Millionen Spender, weltweit sind es etwa 32 Millionen [Stand: April 2018]. In Deutschland ist es daher in der Regel möglich, für einen Patienten einen Spender zu finden und eine allogene Stammzelltransplantation durchzuführen, wenn dies als erforderlich angesehen wird.

Außerdem wird mit der Spendersuche in Deutschland schon sehr früh begonnen, d.h. sobald bei einem Patienten die Diagnose ALL gestellt wurde (sofern er mindestens einen Risikofaktor aufweist). Nach ca. drei Monaten steht ein Spender zur Verfügung. Etwa ein Drittel bekommt eine Transplantation von einem Geschwister, zwei Drittel bekommen eine Fremdspendertransplantation. Es hat sich gezeigt, dass bei der ALL und insbesondere bei der T-ALL die Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung von Vorteil ist.

Neue Therapieansätze nötig

Die Chemotherapie hat bei der ALL einen hohen Stellenwert. So können 90% aller Kinder mit ALL

allein mit der Kombinations-Chemotherapie geheilt werden. Aber schon Jugendliche zwischen 15 und 18 Jahren vertragen die intensive Chemotherapie weniger gut als Kinder, die 10 oder 11 Jahre alt sind. Bei den älteren Patienten werden daher zusätzliche Therapieansätze benötigt.

Antikörper

Die Antikörper-Therapie ist bei der ALL sehr wirksam. Der Fortschritt in diesem Bereich ist groß.

Auf der Zelloberfläche der Leukämiezellen befinden sich Antigene, d.h. bestimmte Marker, die man z.B. mit CD19, CD20 oder CD22 bezeichnet. Erfreulicherweise gibt es bereits einige zugelassene Substanzen. Rituximab ist ein schon seit Längerem verfügbarer CD20-Antikörper, der zwar nicht speziell für die ALL zugelassen ist, aber für verschiedene andere Erkrankungen aus dem Bereich der Leukämien und Lymphome. Rituximab wird zusammen mit der Chemotherapie verabreicht. Der Antikörper bindet an das CD20-Antigen und vernichtet zusammen mit der Chemotherapie die Leukämiezellen.

Burkitt-Lymphom

Das Burkitt-Lymphom, das biologisch sehr viel Ähnlichkeit mit der ALL hat und daher nach ähnlichen Prinzipien behandelt wird, ist in Deutschland ein seltenes Lymphom. In Afrika ist dieses Lymphom relativ häufig. Der Verlauf ist sehr aggressiv. Noch zu Beginn der 80er Jahre bestand keine Heilungschance. Mit Einführung der intensiven Chemotherapie war es möglich, etwa die Hälfte der Patienten zu heilen. Mit einer weiteren Intensivierung der Chemotherapie konnte allerdings auch beim Burkitt-Lymphom die Heilungsrate nicht weiter gesteigert werden. Lediglich die Nebenwirkungen nahmen zu. Heute wird die intensive Chemotherapie mit dem Antikörper Rituximab kombiniert. Damit liegt die Heilungsrate heute – auch bei älteren Patienten – zwischen 80% und 90%.

Der CD22-Antikörper Inotuzumab Ozogamicin und der CD19-Antikörper Blinatumomab wurden spezifisch für die B-Vorläufer-ALL entwickelt und sind inzwischen beide zugelassen. Inotuzumab Ozogamicin ist eine Antikörper-Wirkstoff-Verbindung. Nach Bindung des Antikörpers an die Leukämiezellen wird der Wirkstoff in diese aufgenommen und führt zum Absterben der Zellen. Der bispezifische Antikörper Blinatumomab aktiviert die T-Zellen des Patienten. T-Zellen sind Abwehrzellen, die Leukämiezellen vernichten können. Die Therapie ist sehr wirksam, aber auch nebenwirkungsreich und aufwendig in der Anwendung.

Bei der T-ALL hat die Antikörpertherapie bisher keinen Stellenwert, es gibt aber mit Nelarabin eine neue Substanz in der Behandlung der T-ALL.

CAR-T-Zellen

Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden T-Zellen des Patienten im Labor genetisch verändert mit dem Ziel, die Leukämiezellen besser erkennen und angreifen zu können. Die bearbeiteten T-Zellen werden vermehrt und schließlich dem Patienten zurückgegeben. Dieses Wirkprinzip funktioniert - vor allem bei Kindern - gut. Allerdings kann die Therapie mit gravierenden Nebenwirkungen einhergehen. Zum Teil müssen die Patienten auf der Intensivstation behandelt werden. Es werden große Hoffnungen in diese Art der Therapie gesetzt, aber zunächst müssen weitere Studienergebnisse abgewartet werden.

Tyrosinkinase-Hemmer

Tyrosinkinase-Hemmer (TKI), wie Imatinib, Dasatinib und Nilotinib, kommen bei der Philadelphia-positiven ALL zum Einsatz. Ponatinib ist eine weitere Substanz aus dieser Medikamenten-Gruppe, die bei Vorliegen einer bestimmten genetischen Veränderung (T315I), die zu Therapieresistenz führt, im Unterschied zu allen anderen TKIs eine Wirksamkeit gezeigt hat. Wichtig ist zu beachten, dass die Philadelphia-like ALL, eine gar nicht so seltene Unterform der ALL, nicht auf Imatinib anspricht.

Die Philadelphia-positive ALL war früher die Leukämie mit dem ungünstigsten Verlauf. Dies hat sich mit der Einführung der Tyrosinkinase-Hemmer geändert. Mit alleiniger Chemotherapie haben ca. 10 % der Patienten überlebt. Mit Stammzelltransplantation ohne Imatinib sind es ca. 30%. Wenn sowohl Imatinib als auch eine Stammzelltransplantation zum Einsatz kommen, liegt das Überleben bei mehr als 70%. Dieser Wert ist so gut, dass inzwischen überlegt wird, wie man die Nebenwirkungen der Therapie bei gleichbleibender Effektivität vermindern kann, insbesondere bei älteren Patienten. Diese kann man nur begrenzt allogene Stammzelltransplantationen, auch wenn eine dosisreduzierte Konditionierung zum Einsatz kommt. Ältere Patienten, die transplantiert werden und die Behandlung gut überstehen, haben gute Heilungsaussichten. Aber der Anteil der älteren Patienten, die transplantiert werden können, ist klein. Deshalb wird bei diesen Patienten die Chemotherapie stark reduziert, dafür aber ein Tyrosinkinase-Hemmer dazu gegeben. So wird versucht, die Heilungsrate bei älteren Patienten zu steigern.

Untersuchungen zur Lebensqualität

Im Rahmen einer Doktorarbeit am Universitätsklinikum Frankfurt/Main wurde die Lebensqualität von 350 erwachsenen ALL-Patienten untersucht, die mindestens fünf Jahre überlebt haben. Etwa die Hälfte dieser Patienten hat eine

Stammzelltransplantation erhalten. U.a. wurden die Patienten nach ihrem Kinderwunsch befragt. Es wurde erfasst, wie der Kinderwunsch vor und nach der Diagnosestellung war und ob die Patienten dann tatsächlich ein Kind bekommen haben. Im Ergebnis zeigte sich, dass von den infrage kommenden Patienten etwa 50% bis 60% Kinderwunsch hatten. Die Kinderwunsch-Realisierung lag bei ungefähr 60% bei den nicht transplantierten Patienten und bei 10% bei den transplantierten Patienten.

Es wurde auch nach der sozialen Integration, nach Beziehungen, dem Freundeskreis und der Berufstätigkeit gefragt. Ein wesentliches und für die ALL-Studiengruppe überraschendes Ergebnis war, dass die Patienten auch nach Abschluss der Therapie noch sehr unter Fatigue (ausgeprägter Erschöpfung) und Konzentrationsstörungen gelitten haben. Es ist inzwischen durch Untersuchungen gut belegt, dass es sich dabei keineswegs um Einbildung handelt. Mithilfe spezifischer Tests und Untersuchungsverfahren lassen sich die Einschränkungen auch objektiv nachweisen. Eine Konsequenz aus diesem Ergebnis ist, dass überlegt wird, wie man zukünftige Therapiekonzepte gestaltet, um bei gleichbleibender Wirksamkeit belastende Langzeitfolgen wie Fatigue und Konzentrationsstörungen zu reduzieren.

Die Zweittumorraterate war niedrig und lag insbesondere nach alleiniger Chemotherapie und nach allogener Stammzelltransplantation im selben Bereich.

Deutsche ALL-Studiengruppe (GMALL)

Etwa 140 Kliniken in Deutschland arbeiten in der Studiengruppe zusammen. Es wird geschätzt, dass etwa 85% aller neu diagnostizierten, erwachsenen ALL-Patienten in diesen Kliniken nach demselben Protokoll behandelt werden.

Europäische ALL-Studiengruppe (EWALL)

In der „European Working Group for Adult ALL“ (EWALL) werden übergreifend Fragestellungen zur ALL des Erwachsenen auf europäischer Ebene bearbeitet.

ALL-Informationszentrum

Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik II, Hämatologie/ Onkologie,
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/ Main
Tel. 069 6301-6366, Fax: 069 6301-7463
E-Mail: gmall@em.uni-frankfurt.de