

Die Leukämien

Dieser Artikel ist der dritte Teil unserer Serie über Leukämien – sie umfasst insgesamt vier Teile.

In der Ausgabe 86 des 'info cancer' sprachen wir über Leukämie im Allgemeinen und haben über die akute myeloischen Leukämie (AML) detailliert berichtet. In der letzten Ausgabe 87 der Zeitschrift haben wir uns mit der myeloischen Leukämie (CML) beschäftigt, die chronisch verläuft. Falls Sie diese Themen auffrischen möchten, können Sie diese Dokumente unter folgender Adresse herunterladen: <http://www.cancer.lu/de/leukaemien>.

In dieser Ausgabe wird die akute **lymphatische Leukämie (ALL)** thematisch behandelt.



DR. LAURENT PLAWNY
Hämato-Onkologe

Was ist eine akute lymphatische Leukämie?

Die akute lymphatische (syn. lymphoblastische) Leukämie ist ein Blutkrebs, bei dem die Krebszelle von der lymphatischen Linie stammt, das heißt von der Linie, aus der die **Lymphozyten** gebildet werden. Die Lymphozyten sind weiße Blutkörperchen, die für die Produktion von Antikörpern (B-Lymphozyten) oder die Steuerung des Immunsystems (**T-Lymphozyten**) verantwortlich sind. Deshalb kann die lymphatische Leukämie je nach ihrem Ursprung als Typ „B“ oder „T“ unterteilt werden.

Wie häufig tritt sie auf?

Die ALL ist eine **bei Kindern häufige Leukämie**, da sie bei dieser Patientengruppe die größte Gruppe der akuten Leukämien ausmacht. Die Krankheit verzeichnet eine zweite Häufigkeitsspitze bei älteren Patienten,

auch wenn sie bei Menschen über 60 Jahren weniger häufig ist als die akute myeloische Leukämie.

Wodurch wird sie hervorgerufen?

Oft ist die ALL ein Ergebnis von zufällig entstandenen Schäden an der DNA, sodass bislang keine eindeutige Ursache ermittelt werden konnte. In einer geringen Zahl von Fällen kann die Leukämie folgende Gründe haben:

- Ionisierende radioaktive Strahlung, wie es die steigende Häufigkeit von akuten lymphatischen Leukämien bei den Überlebenden des Atombombenabwurfs auf Nagasaki zeigt.
- Eine als Behandlung einer anderen Krebsart erhaltene Chemotherapie.
- Einige lymphoproliferative Erkrankungen (Lymphome, chronische lymphatische Leukämien), die sich zu einer akuten Leukämie verschlimmern können.



Wie sehen die Symptome aus?

Die Symptome einer ALL sind relativ unspezifisch und ergeben sich in erster Linie aus der Infiltration des Knochenmarks: **Anämie, Thrombozytopenie** und **Leukopenie**. Die ALL kann auch mit einer **Lymphknotenvergrößerung** oder einer **Splenomegalie (vergrößerte Milz) einhergehen**. Die Infiltration des zentralen Nervensystems ist bei der ALL relativ häufig und die Behandlung umfasst zwingend chemotherapeutische Injektionen in die Hirnhaut.

Wie wird die Krankheit diagnostiziert?

Ein Verdacht auf die Krankheit liegt bei einer Blutanalyse vor, die bei einem Patienten mit **Adenopathien**, zirkulierende Blasten aufweist. Die Bestätigung erfolgt durch eine **Knochenmarkpunktion**, die die Infiltration durch Lymphoblasten nachweist. Die mikroskopische Analyse des Knochenmarks wird von einer Chromosomen-Untersuchung sowie der Suche nach den Produkten gewisser genetischer Anomalien begleitet, die für den Ausbruch einer Leukämie verantwortlich sind. Mithilfe dieser Daten kann nicht nur eine Diagnose erstellt, sondern in einigen Fällen auch die Behandlung festgelegt werden. Die Analyse der Oberflächenmarker der Leukozyten erlaubt die Klassifizierung der Leukämie in B, T, prä B oder T unreif und dient als Basis für die biologische Überwachung während des Behandlungsverlaufs.

Wie gestaltet sich die Behandlung?

Die Behandlung der ALL besteht aus **chemotherapeutischen Blöcken**, die aus mehreren Medikamenten zu unterschiedlichen Dosen bestehen. Der erste, Induktion genannte Block, wird oft stationär im Krankenhaus durchgeführt und wird durch eine längere Aplasie-Phase erschwert (Phase, in denen nur wenige weiße Blutkörperchen produziert werden). Während dieser Phase besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko und der Patient muss in einem Raum mit Laminar-Flow isoliert werden. Bei Fieber muss unverzüglich intravenös ein Breitband-Antibiotikum verabreicht werden.

Die folgenden Chemotherapien werden Konsolidierungs-Blöcke genannt, ermöglichen die Konsolidierung des Ansprechens auf die Behandlung und werden halbstationär durchgeführt. Der Patient verbringt einige Tage zur Chemotherapie im Krankenhaus und verbringt die Reha-Phase zwischen

zwei Blöcken zu Hause. Nach den Konsolidierungs-Blöcken bekommt der Patient ungefähr ein Jahr lang eine orale Erhaltungs-Chemotherapie. Die gesamte Therapie kann je nach angewendetem Schema zwei Jahre dauern.

Einige Patienten weisen eine Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 auf. Diese Chromosomen-Translokation produziert ein Tyrosinkinase BCR-ABL genanntes Hybrid-Protein, das für die unkontrollierte Zellteilung verantwortlich ist. Dieses Protein kann durch Medikamente, die sogenannten Tyrosinkinase-Hemmer, blockiert werden, die auch bei einer anderen Leukämieart zum Einsatz kommen: der chronischen myeloischen Leukämie. Bei älteren Patienten führte der Einsatz von Tyrosinkinase-Hemmern zu einer starken Verbesserung der Lebenserwartung und ermöglichte es, eine durchschnittliche Lebenserwartung von zwei Jahren für Patienten zu erreichen, die zuvor je nach Krankheitsbild nur wenige Wochen oder Monate zu leben hatten.

Ein Verdacht auf die Krankheit liegt bei einer Blutanalyse vor, die bei einem Patienten mit Adenopathien, zirkulierende Blasten aufweist.



Wie stehen die Heilungschancen?

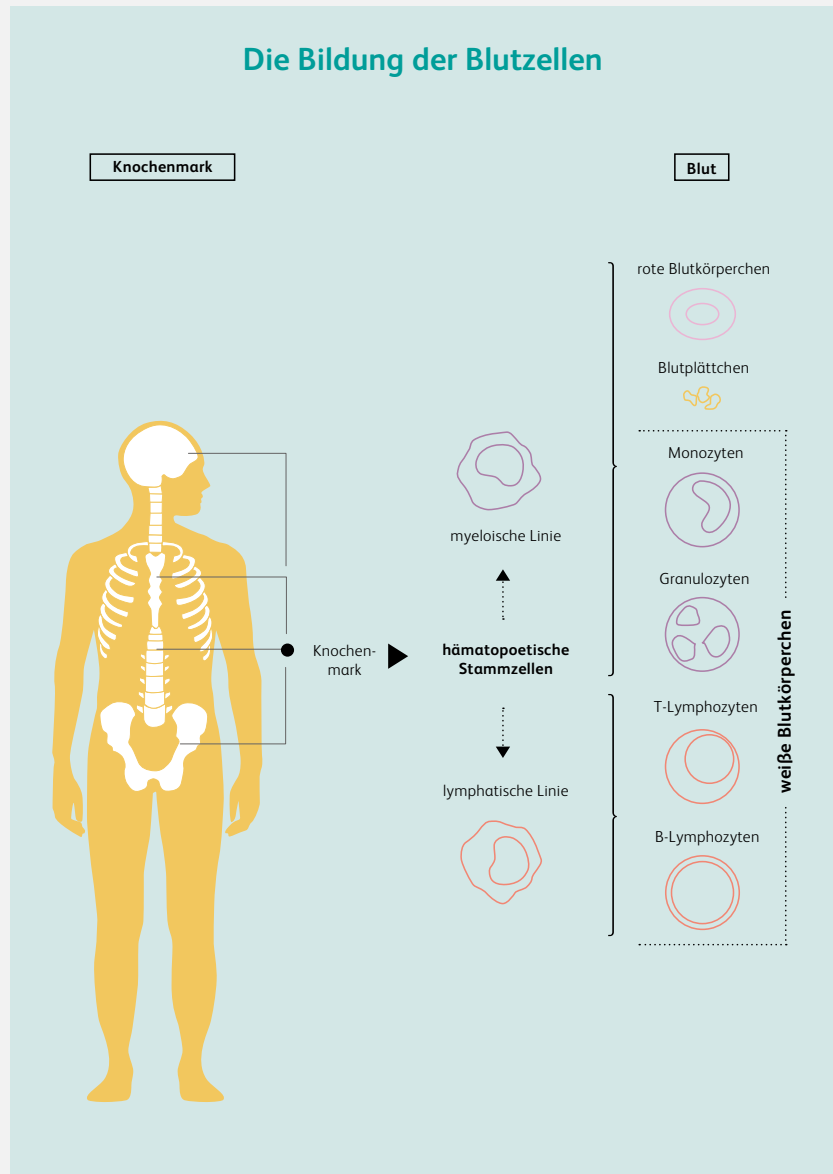
Bei Kindern ist die Chemotherapie von einem relativ hohen Prozentsatz positives Ansprechens und langfristig völliger Heilungen gekrönt und meist genügt allein die Chemotherapie. Diese Chemotherapie wird allerdings von langfristigen Problemen begleitet: Wachstumsprobleme, Fruchtbarkeitsprobleme, Risiken anderer Krebserkrankungen.

Bei Erwachsenen hingegen ist der Prozentsatz positives Ansprechens auf die Medikation weniger gut, vor allem wegen des Vorkommens von Aggressivitäts-Markern. Zu Beginn der Krankheit stellt das Vorhandensein von bestimmten Markern wie etwa einer BCR-ABL-Translokation eine formelle Indikation für eine Knochenmark-Transplantation dar, sobald bei den hierfür geeigneten Patienten ein positives Ansprechen vorliegt.

Bei allen Patienten muss die Überwachung einer eventuellen Rest-erkrankung mit speziellen Labor-methoden in allen Behandlungsstadien erfolgen. Im Fall fortdauernder minimaler Resterkrankung wird die Durchführung einer Knochenmark-Transplantation empfohlen, die die Optimierung der Antwort und ein langfristiges völlig positives Ansprechen erlaubt.



Die Bildung der Blutzellen



Welche Neuerungen in der Behandlung gibt es?

Ein Rückfall der ALL ist bei älteren Patienten ohne Transplantation relativ häufig. Einige Moleküle der Chemotherapie wie etwa Nelarabin haben zu einer Verbesserung der Prognosen bei Fällen von T-Leukämien geführt.

Bei lymphatischen Leukämien vom Typ B hat die Immuntherapie dank der Entwicklung zielgenauer Medikamente bedeutende Fortschritte erzielt. Einige Antikörper, die sich gegen die B-Zellen richten, etwa Rituximab, gehören bereits zum therapeutischen Basis-Arsenal, andere monoklonare Antikörper werden derzeit entwickelt.



Neuerdings erlaubt ein Medikament, Blinatumomab, den Erhalt von Antworten in Fällen therapieresistenter Leukämie B, indem es neuartige Aktionsmechanismen verwendet. Dieses Molekül erlaubt es, die T-Lymphozyten, die für die Zerstörung fremder Zellen verantwortlich sind, zu eine B-Zelle zu locken. So werden die Lymphoblasten in direkten Kontakt mit den Zellen des Immunsystems gebracht, die die Aufgabe haben, sie abzutöten.

Derzeit macht die Immuntherapie gewaltige Fortschritte, insbesondere mit der Entwicklung der CAR-T cells (*Chimeric antigen receptor T-cell*), das heißt von Lymphozyten, denen man einen speziellen Rezeptor eingesetzt hat, der die Leukämiezelle erkennt. Diese Zellen werden so in die Lage versetzt, speziell die Leukämiezellen zu erkennen. Ihr Einsatz befindet sich allerdings noch im Versuchsstadium und kann eine klassische Behandlung nicht ersetzen; sie bleiben jedoch eine Hoffnung bei auf die Chemotherapie nicht ansprechenden Krankheitsfälle.