

TEIL 4/4

Die Leukämien

Dieser Artikel ist der vierte und letzte Teil unserer Serie über Leukämien.

In der Ausgabe 86 des 'info cancer' sprachen wir über Leukämie im Allgemeinen und über die akute myeloischen Leukämie (AML). In der Ausgabe 87 der Zeitschrift haben wir uns mit der myeloischen Leukämie (CML) beschäftigt, die chronisch verläuft. Die Ausgabe 88 thematisierte die akute lymphatische Leukämie (ALL).

Falls Sie diese Themen auffrischen möchten, können Sie diese Dokumente unter folgender Adresse herunterladen:
<http://www.cancer.lu/de/leukaemien>





DR. LAURENT PLAWNY

Hämato-Onkologe

In dieser Ausgabe wird die **chronische lymphatische Leukämie (CLL)** thematisch behandelt.

Was ist eine chronische lymphatische Leukämie?

Bei der chronischen lymphatischen Leukämie ist die Krebszelle ein **reifer B-Lymphozyt**, das heißt ein in seiner Differenzierung sehr weit fortgeschrittenes weißes Blutkörperchen. Die chronische lymphatische Leukämie ähnelt also eher Lymphomen mit niedriger Malignität als akuten Leukämien. Im Verlauf der Monate und Jahre können sich die Zellen im Knochenmark oder den Lymphknoten ansammeln.

Wie groß ist ihre Häufigkeit?

Die CLL ist die bei Erwachsenen am häufigsten auftretende maligne hämatologische Krankheit, mit einer Inzidenz von etwa jährlich drei Fällen pro 100.000 Einwohner in Frankreich. Die weltweite Inzidenz beträgt 4,4/100.000 bei Männern und 2,2/100.000 bei Frauen. Das Durch-

schnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 65 Jahre. Es handelt sich also eher um eine **Alterserkrankung**.

Wie sehen die Symptome aus?

Bei einem Drittel der Patienten bleibt die Erkrankung **ohne Symptome** und wird zufällig bei einer Blutanalyse entdeckt. In diesem Fall ist keine Behandlung notwendig und eine klinische und biologische Beobachtung genügt. Bei einer großen Zahl von Patienten sind CLL-Klone nachweisbar, die jedoch über Jahre stabil bleiben und keine weiteren Folgen haben.

Schreitet die Krankheit jedoch fort, zeigt der Patient **eine Schwellung der Lymphknoten** oder eine **Splenomegalie** (Vergrößerung der Milz). In einigen Fällen findet man die Zellen der chronischen lymphatischen Leukämie ausschließlich in dem Lymphknoten. Dann spricht man von einem lymphozytischen Lymphom.

Nach und nach kann die Ausbreitung im Knochenmark eine **Anämie** oder eine **Verringerung der Zahl der Blutplättchen** hervorrufen.

Die CLL kann auch Ausgangspunkt von Dysregulierungen des Immunsystems sein. Einerseits kann sie für eine verminderte Sekretion von Antikörpern verantwortlich sein, was die Patienten **anfälliger für Infektionen** macht. Andererseits kann sie mit abwegigen Immunreaktionen einhergehen, etwa autoimmunem Anämien oder autoimmunem Thrombozytopenien.

Wie wird die Krankheit diagnostiziert?

Die vorläufige Diagnose wird mit einer Blutanalyse auf Basis einer Vermehrung der reifen Lymphozyten erstellt. Manchmal können auch das Vorkommen von Kernrückständen, sogenannte Gumprechtsche Kernschatten, die Diagnose unterstützen.

Die definitive Diagnose geschieht auf Basis einer Analyse der Oberflächenmarker der Lymphozyten mithilfe einer Technik, die Durchflusszytometrie genannt wird. Mithilfe dieser Technik lässt sich eine „Identitätskarte“ der anormalen Lymphozyten erstellen.

Die genetische Untersuchung der Krebszellen wiederum erlaubt das Erkennen von Aggressivitätsmarkern, von denen einige bei der Festlegung der Therapie von Nutzen sind.

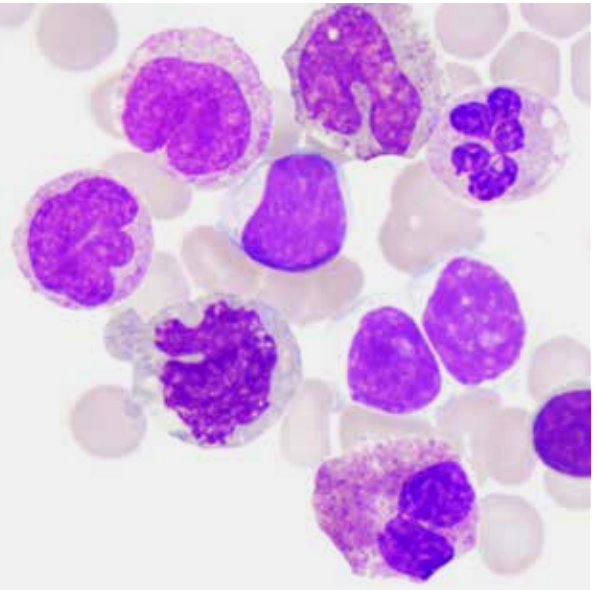
Ebenso empfiehlt sich eine Ganzkörper-Computertomographie, angesichts der Eigenschaft der Zellen der chronischen lymphatischen Leukämie, sich in den Lymphknoten anzusammeln.

Wann wird eine Behandlung notwendig?

Wie bereits erwähnt bedarf der Großteil der Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie keiner Behandlung.

Derzeit wird bei folgenden Indikationen eine Behandlung eingeleitet:

- Ein Anteil an Lymphozyten, der sich innerhalb von sechs Monaten verdoppelt,



Der Großteil der Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie bedarf keiner Behandlung.

- eine Anämie von weniger als 10 g/dl,
- ein Anteil von Blutplättchen von weniger als 10000/ul,
- Symptome durch Lymphknoten oder einer vergrößerten Milz,
- autoimmune Krankheiten, die klar einer CLL zuzuschreiben sind.

Wer wird behandelt und wie?

Wie oben bereits dargelegt ist die CLL eine Krankheit, die im Alter auftritt. Man kann sich leicht vorstellen, dass eine Behandlung, die bei einem 50-jährigen Patienten ohne weitere gesundheitliche Probleme durchgeführt werden kann, bei einem 80-jährigen Patienten, der mehrere Infarkte hinter sich hat, Dialysepatient ist und an Diabetes leidet, mit Schwierigkeiten verbunden sein kann.

Die Entscheidung für eine Behandlungsart wird also von den therapeutischen Indikationen und der Präsenz prognostisch ungünstige Faktoren abhängig gemacht, die bei der Genanalyse zutage treten, jedoch auch und vor allem vom Alter und dem klinischen Zustand des Patienten.

Chemotherapien vom Typ Mabthera Fludarabine und Endoxan, die bei den weniger als 65 Jahre alten Patienten Standard sind, sind relativ toxisch und können bei sehr alten oder an mehreren Begleiterkrankungen leidenden Patienten zu einer relativ hohen Zahl tödlicher Infektionen führen. Bei sehr schwachen Patienten neigt man dazu, die Intensität der Chemotherapie zu drosseln oder gegen bestimmte Marker der chronischen lymphatischen Leukämie gerichtete Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) einzusetzen.

Welche neuen Wirkstoffe gibt es?

Seit mehreren Jahren ermöglichen neue Moleküle eine Verbesserung der bei den an CLL erkrankten Patienten erreichten Antwort. Es handelt sich entweder um synthetische Antikörper, die sich gezielt gegen bestimmte, an der Oberfläche der Krebszellen befindliche Proteine richten, oder um orale Behandlungen, mit deren Hilfe sich die Proteine blockieren lassen, die für das Überleben und die Teilung der Krebszellen verantwortlich sind. Zwei dieser Produkte, Ibrutinib (Ibruvica®) und Idelalisib (Zydelig®), stellen einen großen Fortschritt hinsichtlich der

Sekundärbehandlung dar. Diese oralen Wirkstoffverbindungen ermöglichen bei Patienten während der Sekundär- oder Tertiärbehandlung dauerhafte Antworten. Dank dieser Moleküle erhält man ebenfalls interessante Antworten bei Patienten, die von Anfang an zytogenetische Anzeichen einer negativen Prognose aufweisen und sie können bei diesen Patienten die Chemotherapie als Primärbehandlung ersetzen.

Ihrer allgemeinen Anwendung bei allen Patienten stehen mehrere Hindernisse im Weg:

- Diese Medikamente werden langfristig verschrieben (bis zum Fortschreiten der Krankheit), während die Chemotherapien den Vorteil einer zeitlich begrenzten Behandlung (vier bis sechs Monate) bieten,
- diese Medikamente sind nicht frei von Nebenwirkungen: Vorhofflimmern bei Ibrutinib, autoimmune Hepatitis bei Idelalisib.

Die Zukunft wird sicherlich weitere Fortschritte sowohl im Bereich des Verständnisses der Entstehung dieser komplexen Krankheit bringen, als auch im Bereich neuer Behandlungsmethoden.