

Bedeutung von minimal disseminierter und minimaler Resterkrankung bei Kindern mit Burkitt-Lymphomen und -Leukämien

Burkitt Lymphome (BL) und -Leukämien (B-AL) stellen mit 45% die größte Gruppe der Non-Hodgkin Lymphome bei Kindern und Jugendlichen. Sie weisen einen Chromosomenbruch im Chromosom 8 auf, der das *MYC*-Gen von Chromosom 8 an eine Stelle auf Chromosom 14 (80%), 2 (5%) oder 22 (15%) transferiert. 90% der Kinder mit BL/B-AL können mit sehr intensiver Chemotherapie geheilt werden. Die Hälfte der Kinder hat weit ausgebreitete Lymphome (Risikogruppen R3/R4); von diesen erleiden 15-20% einen Rückfall. Bei einem Rückfall haben die Kinder kaum eine Überlebenschance. Eine weitere Therapieintensivierung für alle Kinder ist zu toxisch. Daher werden Merkmale gesucht, die es erlauben, unter den R3/R4-Patienten diejenigen möglichst sicher und frühzeitig zu erkennen, die einen Rückfall erleiden könnten, um deren Therapie zu intensivieren.

Für Kinder mit BL / B-AL steht mit der spezifischen *MYC*-Translokation ein tumor- und patientenspezifischer molekularer Marker zu Verfügung. Wir haben eine Methode entwickelt, um die genaue Bruch- und Fusionsstelle der *MYC* Translokation auf Chromosom 8 bei jedem Patienten aus Tumormaterial zu bestimmen. Mithilfe dieser tumorspezifischen Fusionsstelle wurde dann die minimal disseminierte Erkrankung (MDD) im Knochenmark bei Kindern mit BL und die minimale Resterkrankung bei B-AL-Patienten (MRD) gemessen. Ziel unseres Projektes war es, den Bruchpunkt auf Chromosom 8, sowie die MDD und MRD als Merkmale zu untersuchen, Patienten frühzeitig zu erkennen, die einen Rückfall erleiden werden.

Bei 128 von 144 Patienten mit BL/B-AL (90%) der Risikogruppen R3/R4 gelang es, den genauen Chromosomenbruchpunkt der *MYC*-Translokation im Tumor zu bestimmen. Bei 15 der übrigen 16 Patienten konnten wir eine patientenspezifische Immunglobulinlagerung zur Bestimmung der minimalen Erkrankung nutzen. Damit war es erstmals möglich, die minimale Erkrankung bei fast allen Patienten mit BL/B-AL auf einem Niveau von einer Zelle unter 10.000 bis 100.000 normalen Zellen zu bestimmen.

7 Kinder wiesen eine bestimmte Bruchregion beim *MYC*-Gen auf Chromosom 8 auf, von denen 6 einen Rückfall erlitten. Allein die Bestimmung des *MYC*-Bruchpunktes auf Chromosom 8 erlaubt somit, eine kleine Gruppe von Patienten (5%) mit sehr hohem Rückfallrisiko abzugrenzen, um direkt eine alternative Therapie einzuleiten bzw. diesen Kindern klinische Studien mit neuen Therapieansätzen anzubieten. Die MDD hatte in unserer Untersuchung keinen Zusammenhang mit dem Rückfallrisiko unter den untersuchten 93 Kindern mit BL in Risikogruppe R3/R4. Ein Nachweis von MRD nach dem ersten Therapieblock war bei Kindern mit B-AL jedoch mit einem sehr hohen Rückfallrisiko verbunden: 3 von den 6 Kindern mit MRD-Nachweis erlitten einen Rückfall (50%) im Vergleich zu nur 6 von 42 Kindern (15%) ohne Nachweis von MRD.

Zusammengefasst konnten wir eine Methode entwickeln, die die Bestimmung des Chromosom 8 – Bruchpunktes bei fast allen Kinder mit BL/B-AL ermöglicht, und damit einen Marker zur Messung der

minimalen Erkrankung für die Kinder etablieren. Eine Bruchpunktregion auf Chromosom 8, die bei 5% der Kinder gefunden wurde, war mit einem sehr hohen Rückfallrisiko verbunden. Ein Nachweis von MRD nach nur einem Block Chemotherapie kann Kinder mit B-AL identifizieren, die ein sehr hohes Rückfallrisiko aufweisen, während der initiale Nachweis von minimalen Tumorzellen im Knochenmark bei Diagnose keinen Zusammenhang mit dem Rückfallrisiko bei Kindern mit BL aufwies.

Die Entdeckung der beiden Marker erlaubt erstmals, die kleine Gruppe von Kindern mit BL/B-AL mit extrem hohem Rückfallrisiko sehr früh unter Therapie zu identifizieren. Damit wird die Möglichkeit eröffnet, die Therapie für diese Kinder vor Auftreten eines bei fast allen Kindern tödlich verlaufenden Rückfalls der Burkitt-Erkrankung zu verändern. Weitere biologische Forschungsprojekte zur Beantwortung der Frage, was die spezielle, mit dem hohen Rückfallrisiko verbundene Bruchregion auf Chromosom 8 in den Lymphomzellen verändert, sind in Arbeit, um mögliche neue Angriffspunkte zur Behandlung dieser Höchststrisikopatienten zu finden.