

Pressemitteilung 02/2009
Universitätsklinikum Ulm

PD Dr. med. Thorsten Zenz erhält den 2009 Forschungspreis der Franziska Kolb-Stiftung

*Chemotherapieresistenz bei der chronischen lymphatischen Leukämie:
Identifizierung von Ursachen und Strategien zu ihrer Überwindung*



Bei der Preisverleihung: Prof. Dr. Hartmut Döhner, PD Dr. med. Thorsten Zenz und Prof. Karl Eberling

Zur Entwicklung risikoadaptierter Therapiestrategien sind aussagekräftige prognostische Modelle essenziell. Neben dem Mutationsstatus der rearrangierten variablen Immunglobulin-Gene (VH-Mutationsstatus) und der Expression von ZAP-70 haben insbesondere spezifische genomische Aberrationen (11q- und 17p-Deletion) eine wichtige prognostische Bedeutung bei der CLL. Klinische Merkmale einer schlechten Prognose wie z.B. die Therapieresistenz gegenüber Fludarabin (F) sind aber zur Zeit durch die bekannten Prognoseparameter nur teilweise erklärt.

In der ausgezeichneten Arbeit wurde ein Beitrag zur besseren Charakterisierung von Risikopatienten geleistet.

Es wurde die Frage gestellt, welche weiteren Faktoren identifizierbar sind, die bei Patienten mit CLL eine außergewöhnlich schlechte Prognose vorhersagen und damit eine frühe Risikostratifizierung und alternative Therapiekonzepte nötig machen. In einer ersten Untersuchung wurde der Effekt der 17p-Deletion und der TP53-Mutation geklärt. Der größte Teil der Patienten mit 17p-Deletion hat ein mutiertes verbleibendes TP53 Allel und somit erklärt sich die Therapieresistenz. Unklar war bisher der Effekt von 17p-Deletion ohne Mutation und insbesondere die alleinige TP53-Mutation.

Die unabhängige prognostische Bedeutung von TP53-Mutationen auch ohne 17p Deletion konnte in einem multivariaten Modell gezeigt werden ([Blood. 2008 Oct 15;112\(8\):3322-9](#)).

In einer Bestätigungsstudie wurde die Rolle der TP53-Mutationen in einer Untersuchung an 342 Patienten in der Erstlinientherapie-Situation einer randomisierten multizentrischen Studie (CLL4) untersucht. Der unabhängige prognostische Stellenwert der alleinigen TP53-

Mutation wurde bestätigt. Die Bedeutung der TP53-Mutation wird dabei durch folgende Befunde aus der Analyse deutlich: im multivariaten Modell unter Berücksichtigung aller relevanten Prognosefaktoren ist die TP53-Mutation der stärkste negative Prädiktor für schlechtes Gesamtüberleben mit einem 11-fach erhöhten Risiko (HR 11.61, $p < .001$); In der Gruppe der Patienten mit TP53-Mutation fand sich kein einziger mit einer kompletten Remission. Dieses Ergebnis hat hohe klinische Relevanz, da bei der CLL somit eine neue Gruppe von Patienten identifiziert werden konnte, deren Verlauf ähnlich zu den Patienten mit 17p-Deletion ist. Diese Patienten zeigen bei Anwendung der derzeitigen Standardbehandlung mit Chemotherapie eine extrem schlechte Prognose und werden inzwischen in der Erstlinientherapie risikostratifiziert mit Antikörpern und anderen neuen Substanzen behandelt.