



kinderkrebsinfo.de

Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

## Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Copyright © 2018 www.kinderkrebsinfo.de

Autor: Maria Yiallourous, erstellt am 26.10.2006, Freigabe: PD Dr. med. Alexander Claviez, Prof. Dr. med. Alfred Reiter, Prof. Dr. med. Birgit Burkhardt, Prof. Dr. med. Wilhelm Wößmann, Zuletzt bearbeitet: 01.08.2018

*Kinderkrebsinfo wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert*





# Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Informationen zum Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) .....	8
1.1. Beschreibung: Was ist ein Non-Hodgkin-Lymphom? .....	8
1.1.1. Von welchen Zellen gehen Non-Hodgkin-Lymphome aus? .....	8
1.1.2. Welche Formen von Non-Hodgkin-Lymphomen gibt es? .....	9
1.2. Häufigkeit: Wie oft kommt ein Non-Hodgkin-Lymphom vor? .....	9
1.3. Ursachen: Wie entsteht ein Non-Hodgkin-Lymphom? .....	10
1.3.1. Erbliche Veranlagung / genetische Faktoren .....	10
1.3.2. Andere Faktoren .....	11
1.3.2.1. Virusinfektionen .....	11
1.3.2.2. Chemische Substanzen, Medikamente und radioaktive Strahlen .....	11
1.4. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei einem Non-Hodgkin-Lymphom auf? .....	11
1.4.1. Allgemeinsymptome .....	12
1.4.2. Spezifische Symptome .....	13
1.5. Aufbau und Funktion des lymphatischen Systems .....	13
1.5.1. Lymphe und Lymphgefäße .....	14
1.5.2. Lymphknoten .....	14
1.5.3. Milz und Thymusdrüse .....	15
1.5.4. Lymphozyten - die Zellen des lymphatischen Systems .....	17
1.5.4.1. Aufgaben der Lymphozyten .....	17
2. Diagnostik und Therapieplanung: Welche Untersuchungen sind erforderlich? .....	18
2.1. Erstdiagnose: Wie wird ein NHL festgestellt? .....	18
2.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung .....	19
2.1.2. Blutuntersuchungen .....	20
2.1.3. Gewinnung von Tumormaterial .....	20
2.1.3.1. Knochenmarkpunktion .....	21
2.1.3.2. Punktion von Körperhöhlenflüssigkeiten .....	21
2.1.3.3. Gewebeentnahme (Biopsie) – Lymphknotenentnahme .....	21
2.1.3.4. Entnahme von Rückenmarksflüssigkeit (Lumbalpunktion) .....	22
2.1.4. Untersuchungen des gewonnenen Tumormaterials zur Bestimmung der NHL-Form .....	22
2.1.4.1. Zytologie / Histologie .....	23
2.1.4.2. Immunologische Untersuchungen (Immunphänotypisierung) .....	23
2.1.4.3. Zytogenetik und Molekulargenetik .....	23
2.1.5. Bildgebende Verfahren .....	24
2.1.5.1. Ultraschalluntersuchungen (Brust- und Bauchraum, Hoden) .....	24
2.1.5.2. Röntgenuntersuchung (Brustkorb, Skelett) .....	24
2.1.5.3. Magnetresonanztomographie und Computertomographie (Brust- und Bauchraum, Gehirn, Skelett) .....	24
2.1.5.4. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) .....	25
2.1.6. Herzuntersuchungen .....	26



2.1.6.1. Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie) .....	26
2.1.6.2. Elektrokardiographie (EKG) .....	26
2.2. Therapieplanung: Nach welchen Kriterien werden Behandlungsstrategie und -intensität festgelegt? .....	26
2.2.1. Formen des Non-Hodgkin-Lymphoms (Klassifikation) .....	27
2.2.2. Einteilung nach Krankheitsstadien (Stadieneinteilung) .....	28
2.2.2.1. St. Jude Stadieneinteilung (Stadieneinteilung nach Murphy) .....	28
2.2.2.2. Stadieneinteilung nach IPNHLSS .....	29
2.2.2.3. Ann-Arbor-Klassifikation .....	30
2.3. Krankheitsverläufe: Wie kann ein Non-Hodgkin-Lymphom verlaufen? .....	30
2.3.1. Wie verläuft ein Non-Hodgkin-Lymphom ohne Behandlung? .....	30
2.3.2. Welche möglichen Krankheitsverläufe / Krankheitsphasen gibt es bei Patienten in Behandlung? .....	31
2.3.2.1. Unbehandeltes Non-Hodgkin-Lymphom .....	31
2.3.2.2. Non-Hodgkin-Lymphom in Remission .....	31
2.3.2.3. Krankheitsrückfall (Rezidiv) .....	32
2.3.2.4. Unzureichendes Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie .....	32
2.4. Verlaufsdiagnostik: Welche Untersuchungen sind während der Therapie erforderlich? .....	32
3. Therapie: Wie sieht die Behandlung eines Patienten mit NHL aus? .....	34
3.1. Welche Behandlungsmethoden sind erforderlich? .....	34
3.1.1. Chemotherapie .....	35
3.1.1.1. Wie werden die Medikamente verabreicht? .....	35
3.1.1.2. Wie läuft die Chemotherapie ab? .....	35
3.1.1.3. Welche Nebenwirkungen hat die Chemotherapie und welche Möglichkeiten zur Vorbeugung und Behandlung gibt es? .....	36
3.1.1.3.1. Häufige Nebenwirkungen .....	36
3.1.1.3.2. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung .....	36
3.1.2. Strahlentherapie .....	37
3.1.2.1. Wie wird die Strahlentherapie durchgeführt? .....	38
3.1.2.2. Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie und welche Möglichkeiten zur Behandlung und Vorbeugung gibt es? .....	38
3.1.3. Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation .....	39
3.1.3.1. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab? .....	39
3.1.3.2. Welche Möglichkeiten der Transplantation gibt es? .....	40
3.1.3.2.1. Allogene Stammzelltransplantation .....	40
3.1.3.2.2. Autologe Stammzelltransplantation .....	41
3.1.3.3. Wie werden die Stammzellen gewonnen? .....	41
3.1.3.3.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark .....	41
3.1.3.3.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut .....	42
3.1.3.4. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen werden zu ihrer Vorbeugung beziehungsweise Linderung ergriffen? .....	42
3.1.3.4.1. Risiken der Konditionierung (Chemo-/Strahlentherapie) .....	42
3.1.3.4.2. Risiken der Transplantation .....	43



3.1.3.4.3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen .....	43
3.1.3.5. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab? .....	44
3.1.3.6. Welche Möglichkeiten der Transplantation gibt es? .....	45
3.1.3.6.1. Allogene Stammzelltransplantation .....	45
3.1.3.6.2. Autologe Stammzelltransplantation .....	46
3.1.3.7. Wie werden die Stammzellen gewonnen? .....	46
3.1.3.7.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark .....	46
3.1.3.7.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut .....	47
3.1.3.8. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen werden zu ihrer Vorbeugung beziehungsweise Linderung ergriffen? .....	47
3.1.3.8.1. Risiken der Konditionierung (Chemo-/Strahlentherapie) .....	47
3.1.3.8.2. Risiken der Transplantation .....	48
3.1.3.8.3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen .....	48
3.2. Schritt für Schritt: Wie läuft die Behandlung eines Patienten mit Non- Hodgkin-Lymphom im Einzelnen ab? .....	49
3.2.1. Behandlung von Patienten mit einem lymphoblastischen Non- Hodgkin-Lymphom (LBL) .....	49
3.2.1.1. 1. Vorphase (zytoreduktive Vorphase) .....	49
3.2.1.2. 2. Induktionstherapie (Protokoll Ia) .....	50
3.2.1.3. 3. Induktions- oder Konsolidierungstherapie (Protokoll Ib) .....	50
3.2.1.4. 4. Protokoll M .....	50
3.2.1.5. 5. Re-Induktionstherapie (bei Patienten mit den Krankheitsstadien III und IV) .....	51
3.2.1.6. 6. ZNS-Therapie (Extrakompartiment-Therapie) .....	51
3.2.1.7. 7. Erhaltungs- oder Dauertherapie .....	51
3.2.1.8. Behandlungsmöglichkeiten bei unvollständigem Ansprechen der Erkrankung auf die Standardtherapie .....	52
3.2.2. Behandlung von Patienten mit reifem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) beziehungsweise akuter B-Zell-Leukämie (B-AL) .....	52
3.2.2.1. 1. Vorphase (zytoreduktive Vorphase) .....	52
3.2.2.2. 2. Intensivtherapie .....	53
3.2.2.3. Behandlungsmöglichkeiten bei unvollständigem Ansprechen der Erkrankung auf die Standardtherapie .....	53
3.2.3. Behandlung von Patienten mit großzellig anaplastischem Lymphom (ALCL) .....	54
3.2.3.1. 1. Vorphase (zytoreduktive Vorphase) .....	54
3.2.3.2. 2. Intensivtherapie .....	55
3.3. Wie wird die Behandlung gesteuert, überwacht und fortentwickelt? Therapiestudien und Register .....	55
3.3.1. Einheitliche Therapiepläne .....	55
3.3.2. Therapieoptimierung .....	56
3.3.3. Dokumentation und Kontrolle .....	56
3.3.4. Therapieoptimierungsstudien und Therapieerfolge .....	57
3.3.5. Welche aktuellen Therapiestudien / Register gibt es? .....	57



3.4. Krankheitsrückfall: Welche Aspekte sind wichtig und wie erfolgt die Behandlung? .....	58
3.4.1. Was ist ein Krankheitsrückfall (Rezidiv)? .....	58
3.4.2. Welche Krankheitszeichen treten bei einem NHL-Rezidiv auf? .....	59
3.4.3. Wie erfolgt die Diagnose eines NHL-Rezidivs? .....	60
3.4.4. Wie erfolgt die Behandlung von Patienten mit einem NHL-Rezidiv? .....	60
3.4.5. Internationale Therapiestudie ALCL-Rezidiv 2004 .....	61
4. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung? .....	62
4.1. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich? .....	62
4.1.1. Rezidivüberwachung .....	62
4.1.2. Spätfolgenkontrolle .....	63
4.2. Psychosoziale Nachbetreuung .....	63
4.3. Welche Spätfolgen der Behandlung gibt es und welche Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung stehen zur Verfügung? .....	64
4.3.1. Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie (Schädelbestrahlung) .....	65
4.3.1.1. Erhöhtes Risiko für Zweitkreberkrankungen .....	65
4.3.1.2. Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit .....	66
4.3.1.3. Weitere mögliche Spätfolgen .....	67
4.3.2. Spätfolgen der Stammzelltransplantation .....	68
4.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung von Spätfolgen .....	69
4.3.3.1. Therapiestudien .....	69
4.3.3.2. Rückwirkende Analysen .....	69
4.3.3.3. Therapieüberwachung und Supportivtherapie .....	69
4.3.3.4. Nachsorge .....	69
5. Prognose: Wie sind die Heilungsaussichten bei Patienten mit einem Non- Hodgkin-Lymphom? .....	71
5.1. Heilungsaussichten bei Patienten mit Ersterkrankung eines Non- Hodgkin-Lymphoms .....	71
5.2. Heilungsaussichten bei Patienten mit Rezidiv eines Non-Hodgkin-Lymphoms .....	71
6. ....	73
6.1. ....	73
6.2. ....	73
6.3. ....	73
6.4. ....	73
Literaturverzeichnis .....	74
Glossar .....	82



# Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Non-Hodgkin-Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems [*lymphatisches System*]. Sie gehören, wie das Hodgkin-Lymphom, zu den malignen Lymphomen.

Maligne Lymphome bilden mit einem Anteil von etwa 11 % die dritthäufigste Krankheitsgruppe unter den Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter (nach den *Leukämien* und den Tumoren des *Zentralnervensystems*). Sie gliedern sich in das *Hodgkin-Lymphom* (Morbus Hodgkin) und die *Non-Hodgkin-Lymphome* (abgekürzt: NHL). Unter dem Begriff Non-Hodgkin-Lymphome wird wiederum eine Vielzahl bösartiger (maligner) Erkrankungen des lymphatischen Systems zusammengefasst.

Fast alle NHL im Kindes- und Jugendalter sind hochgradig bösartig (hochmaligne NHL), das heißt, sie breiten sich, ausgehend von ihrem Ursprungsort (meist einem *Lymphknoten*), schnell im ganzen Körper aus, befallen Organe und Gewebe und führen dadurch zu schweren Erkrankungen, die unbehandelt zum Tod führen. Die Diagnose eines NHL sollte jedoch nicht zu Hoffnungslosigkeit führen, denn die Behandlung hat sich in den letzten vier Jahrzehnten deutlich verbessert. Mit modernen Untersuchungsmethoden und standardisierten Behandlungsformen (Kombinationschemotherapien) können heute etwa 90 % der Patienten von dieser Krankheit geheilt werden [1].

## Anmerkungen zum Text

Der folgende Informationstext zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) richtet sich an Patienten, deren Angehörige sowie an die interessierte Öffentlichkeit. Er soll dazu beitragen, diese Erkrankung und die Möglichkeiten ihrer Behandlung zu erklären. Die Informationen ersetzen nicht die erforderlichen klärenden Gespräche mit den behandelnden Ärzten und weiteren Mitarbeitern des Behandlungsteams; sie können aber dabei behilflich sein, diese Gespräche vorzubereiten und besser zu verstehen.

Die Informationen sind vor allem auf der Grundlage der unten angegebenen Basisliteratur sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit NHL erstellt worden. Weitere Literaturquellen werden im Text genannt.

Bitte beachten Sie, dass es sich im Folgenden um allgemeine Informationen und Empfehlungen handelt, die – aus der komplexen Situation heraus – nicht notwendigerweise in ihrer Gesamtheit bei jedem Patienten zutreffen. Viele Therapieempfehlungen müssen im Einzelfall und interdisziplinär entschieden werden. Ihr Behandlungsteam wird Sie über die für Sie zutreffenden Maßnahmen informieren.

## Basisliteratur



*Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, Landmann E, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M, Reiter A Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols., Leukemia 2011 ;25(1):153-60, 21030984 pubmed*

*Burkhardt B., Wössmann W. Non-Hodgkin-Lymphome, S1-Leitlinie 025/013: Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter 2017, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-013l\\_S1\\_Non-Hodgkin-Lymphome\\_NHL\\_2017-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-013l_S1_Non-Hodgkin-Lymphome_NHL_2017-05.pdf) uri*

*Burkhardt B, Klapper W, Wößmann W Non-Hodgkin-Lymphome, in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018: 324, 978-3-662-43685-1 isbn*

*Mann G, Attarbaschi A, Burkhardt B, Niggli F, Klapper W, Ludwig WD, Schrappe M, Zimmermann M, Gadner H, Reiter A, Berlin-Frankfurt-Münster Group Clinical characteristics and treatment outcome of infants with non-Hodgkin lymphoma., British journal of haematology 2007 Nov;139(3):443-9, 17868047 pubmed*

*Reiter A Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents., Klinische Padiatrie 2013; 225(S 01):S87-S93, 23700066 pubmed*

*Reiter A, Mann G, Parwaresch R Non-Hodgkin-Lymphome, In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2006: 733-751, 3540037020 isbn*



# 1. Allgemeine Informationen zum Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

In diesem Kapitel erhalten Sie allgemeine Informationen zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Thematisiert werden Krankheitsbild, Häufigkeit und Symptome von NHL sowie mögliche Ursachen der Krankheitsentwicklung.

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) entstehen durch eine Veränderung von Zellen des lymphatischen Systems [*lymphatisches System*]. Die folgenden Kapitel bieten Informationen über die Art der Erkrankung sowie über Krankheitsentstehung und Krankheitszeichen.

Das Kapitel "Aufbau und Funktion des lymphatischen Systems" informiert über die Organe und Gewebe des lymphatischen Systems und deren Funktionsweise und dient dem besseren Verständnis der Erkrankung und ihrer Behandlung.

## 1.1. Beschreibung: Was ist ein Non-Hodgkin-Lymphom?

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind bösartige (maligne) Erkrankungen des lymphatischen Systems [*lymphatisches System*]. Sie gehören zu den malignen *Lymphomen*.

Der Begriff „malignes Lymphom“ bedeutet wörtlich übersetzt „bösartige Lymphknotengeschwulst“. In der medizinischen Fachsprache ist damit eine große Gruppe von Krebserkrankungen gemeint, die von *Zellen* des lymphatischen Systems ausgehen und als ein Hauptmerkmal Lymphknotenschwellungen (Lymphome) hervorrufen können.

Maligne Lymphome werden prinzipiell in das nach dem Arzt und Pathologen Dr. Thomas Hodgkin benannte *Hodgkin-Lymphom* (Morbus Hodgkin) und die Non-Hodgkin-Lymphome eingeteilt. Zu den NHL gehören, wie der Name vermuten lässt, alle bösartigen Lymphome, die kein Morbus Hodgkin sind. Die Unterscheidung ist nur durch die Untersuchung von befallenem Gewebe möglich. Da sich im gesamten Körper Lymphgewebe befindet, können NHL überall im Körper entstehen. Die *Lymphknoten* sind am häufigsten betroffen, aber auch andere lymphatische Gewebe und Organe (dazu zählen zum Beispiel Milz, *Thymusdrüse*, die Mandeln und die *Peyer-Plaques* im Dünndarm) können Ausgangsort der bösartigen Erkrankung sein.

NHL sind selten auf eine bestimmte Stelle im Körper begrenzt. Sie neigen vielmehr dazu, von ihrem Ursprungsort aus alle anderen Organe und Gewebe – zum Beispiel das *Knochenmark*, die Leber und das *Zentralnervensystem* – zu befallen. Aus diesem Grund werden sie – wie die *Leukämien* – auch als bösartige Systemerkrankung bezeichnet. Bezüglich ihrer Eigenschaften sind sie mit der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) verwandt.

### 1.1.1. Von welchen Zellen gehen Non-Hodgkin-Lymphome aus?

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) entstehen – wie die *akute lymphoblastische Leukämie* (ALL) – durch eine bösartige Veränderung (Entartung) von *Lymphozyten*, einer Gruppe weißer Blutzellen, die sich vor allem im Blut und in den lymphatischen Geweben aufhalten.





Lymphozyten sind, wie alle weißen Blutzellen, wesentliche Bestandteile des *Immunsystems*. Sie haben eine Schlüsselfunktion bei der Abwehr von *Infektionen*, denn sie können gezielt Krankheitserreger und veränderte körpereigene Zellen erkennen und beseitigen. Wie alle Blutzellen entstehen die Lymphozyten im *Knochenmark*, und zwar aus unreifen Vorläuferzellen, die *Lymphoblasten* genannt werden. Bis zu ihrer endgültigen Reifung und somit Funktionstüchtigkeit müssen sie eine Vielzahl von Entwicklungsschritten durchlaufen, zum Teil an unterschiedlichen Orten im Körper (beispielsweise Knochenmark, *Lymphknoten*, Milz, *Thymusdrüse*).

Je nachdem, wie und an welchem Ort die endgültige Reifung (Prägung) erfolgt, lassen sich zwei Hauptgruppen von Lymphozyten unterscheiden: *B-Lymphozyten* und *T-Lymphozyten* (*siehe auch Kapitel „Aufbau und Funktion des lymphatischen Systems“*). Aus beiden Lymphozytengruppen können sich NHL entwickeln. Die NHL im Kindes- und Jugendalter gehen etwa drei bis viermal häufiger von B-Lymphozyten oder deren Vorläuferzellen aus als von T-Lymphozyten oder deren Vorläuferzellen. Daneben gibt es NHL, die weder der B- noch der T-Zell-Reihe zugeordnet werden können.

### 1.1.2. Welche Formen von Non-Hodgkin-Lymphomen gibt es?

Die bösartige Veränderung eines *Lymphozyten* kann auf verschiedenen Stufen der Zellentwicklung geschehen und verschiedene Untergruppen dieser Zellen beziehungsweise deren Vorläufer (*Lymphoblasten*) betreffen. Dies ist auch der Grund dafür, dass es verschiedene Formen von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) gibt.

So genannte **B-NHL-Formen** gehen von (reifen) *B-Lymphozyten*, **T-NHL-Formen** von (reifen) *T-Lymphozyten* aus. Eine Entartung noch unreifer Lymphozyten, der Lymphoblasten, führt zu so genannten **lymphoblastischen Lymphomen** der B- oder T-Zell-Reihe. Letztere sind verwandt mit der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL). Darüber hinaus gibt es weitere, seltenere Formen von NHL (*siehe auch Informationen zur Einteilung der NHL im Kapitel „Therapieplanung“*).

Fast alle NHL im Kindes- und Jugendalter sind hochgradig bösartig (hochmaligne NHL). Dies unterscheidet sie von NHL bei Erwachsenen, die zu einem gewissen Anteil als niedrigmaligne bezeichnet werden, das heißt, sich nicht so rasch ausbreiten. Die Behandlung von NHL bei Kindern und Jugendlichen ist daher grundlegend anders als bei Erwachsenen.

## 1.2. Häufigkeit: Wie oft kommt ein Non-Hodgkin-Lymphom vor?

In Deutschland erkranken nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters (Mainz) pro Jahr etwa 110 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren neu an einem NHL. Damit machen NHL in dieser Altersgruppe etwa 6 % aller bösartigen Erkrankungen. Bei Jugendlichen über 15 Jahren ist der Anteil deutlich höher [1].

NHL können in jedem Alter auftreten, am häufigsten sind sie im höheren Erwachsenenalter. Im Kindes- und Jugendalter sind vor allem Kinder ab dem vierten Lebensjahr betroffen; vor dem dritten Lebensjahr tritt die Erkrankung nur selten auf. Jungen erkranken insgesamt mehr als doppelt so



oft wie Mädchen [1]. Das Geschlechterverhältnis kann jedoch erheblich variieren, je nachdem, um welche Form des NHL es geht [2].

### 1.3. Ursachen: Wie entsteht ein Non-Hodgkin-Lymphom?

Die Ursachen für die Entstehung von *Non-Hodgkin-Lymphomen* (NHL) sind weitgehend unbekannt. Zwar weiß man, dass die Krankheit durch die bösartige Veränderung (Entartung) von *Lymphozyten* entsteht und dass die Entartung mit Veränderungen im Erbgut der Zelle einhergeht. In den meisten Fällen bleibt jedoch unklar, warum *genetische* Veränderungen auftreten und warum sie bei manchen Kindern zur Erkrankung führen, bei anderen nicht. Nach heutigem Wissen müssen verschiedene Faktoren zusammenwirken, bevor ein NHL entsteht.

Bekannt ist, dass Kinder mit bestimmten angeborenen oder erworbenen *Immundefekten* und Patienten mit langfristiger *immunsuppressiver* Therapie (zum Beispiel im Rahmen einer Organ- oder Blut-*Stammzelltransplantation*) ein erhöhtes Risiko haben, an einem NHL zu erkranken [3].

Als weitere Ursache eines NHL werden *Chromosomenveränderungen* beschrieben. Sie können zur Fehlregulation von *Genprodukten* (zum Beispiel Eiweißen) führen, und dadurch eine Störung des Zellwachstums verursachen. Auch *Viren*, *radioaktive Strahlen* sowie bestimmte chemische Substanzen und Medikamente können bei der Entstehung eines NHL eine Rolle spielen [4].

Ausführlichere Informationen zu den bekannten oder vermuteten Risikofaktoren finden Sie im Anschluss. Festzuhalten bleibt jedoch, dass bei den meisten Patienten keine krankheitsbegünstigenden Faktoren bekannt sind.

#### 1.3.1. Erbliche Veranlagung / genetische Faktoren

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind nicht im eigentlichen Sinne erblich. Allerdings hat man festgestellt, dass das Risiko für die Entstehung dieser Krebsarten erhöht ist, wenn in der Familie schon häufiger bösartige Blutkrankheiten aufgetreten sind oder wenn bestimmte angeborene oder erworbene Erbgutveränderungen vorliegen [3] [5] [6].

So haben beispielsweise Kinder, die an bestimmten angeborenen Erkrankungen des *Immunsystems* (zum Beispiel *Wiskott-Aldrich-Syndrom*, *Louis-Bar-Syndrom*, *schwerer kombinierter Immundefekt* (SCID), *Chediak-Higashi-Syndrom*) leiden, ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem NHL zu erkranken [3] [7] [8] [9] [10]. Auch bei Patienten mit einer *HIV-Infektion*, einem erworbenen *Immundefekt*, lassen sich ungewöhnlich häufig hochmaligne NHL (B-Zell-Lymphome) beobachten [11]. Dies spricht dafür, dass eine Beeinträchtigung des körpereigenen Immunsystems die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von bösartigen Erkrankungen erhöht.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass manche Lymphomzellen Veränderungen der *Chromosomenstruktur* aufweisen. Häufig entstehen solche Chromosomenveränderung durch den Austausch von *Genabschnitten* zwischen zwei verschiedenen Chromosomen, einer so genannten *Translokation*. Der daraus resultierende Gendefekt ist daran beteiligt, dass aus einer gesunden Zelle eine Lymphomzelle wird [12] [13] [14]. Solche Genveränderungen sind jedoch nicht ererbt.



Sie entstehen durch spontane Erbgutveränderungen während der Schwangerschaft oder im Laufe der weiteren Entwicklung des Kindes, auf die die Eltern jedoch keinen Einfluss haben.

### 1.3.2. Andere Faktoren

Weitere Faktoren, die bei der Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) eine Rolle spielen können oder als mögliche Risikofaktoren diskutiert werden, sind aus *epidemiologischen* Studien bekannt. Epidemiologische Untersuchungen sind immer bevölkerungsbezogen, Aussagen für den einzelnen Patienten lassen sich daraus nicht ableiten. Die im Zusammenhang mit NHL diskutierten Faktoren werden im Folgenden zusammengefasst.

#### 1.3.2.1. Virusinfektionen

Bei der Entstehung einiger Lymphomformen spielen *Viren* eine bedeutende Rolle. So besteht zum Beispiel ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem *Epstein-Barr-Virus* (EBV), dem Erreger des *Pfeiffer-Drüsenfiebers*, und dem vorwiegend in Afrika *endemisch* auftretenden Burkitt-Lymphom, einem B-Zell-Lymphom.

Während jedoch in Afrika fast immer (in 95 % der Fälle) ein Zusammenhang zwischen einer Epstein-Barr-Virusinfektion und der Entwicklung eines Burkitt-Lymphoms besteht, lässt sich in Mitteleuropa und den USA nur in etwa 10-15 % der Fälle ein Zusammenhang nachweisen. Dies deutet darauf hin, dass vermutlich weitere Faktoren hinzukommen müssen, bevor ein NHL entsteht [15] [16] [17] [18] [19].

Auch bei anderen Lymphomen spielen Viren möglicherweise eine Rolle, der Zusammenhang ist jedoch nicht sicher bewiesen. Unabhängig davon ist ein NHL jedoch - ebenso wie alle anderen Krebserkrankungen - nicht ansteckend und kann nicht auf andere Menschen übertragen werden.

#### 1.3.2.2. Chemische Substanzen, Medikamente und radioaktive Strahlen

Gewisse chemische Substanzen wie Benzol und verwandte Stoffe können nachgewiesenermaßen die Entstehung von Krebserkrankungen fördern. Benzole sind unter anderem in Fahrzeug- und Industrieabgasen enthalten, die in der Industrie häufig verwendet werden.

Darüber hinaus scheint ein Zusammenhang zwischen NHL bei Kindern und der (beruflichen) Exposition der Eltern gegenüber Pestiziden und Lösungsmitteln zu bestehen [20] [21] [22] [23].

Inzwischen ist auch bekannt, dass einige Medikamente, die zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden (*Zytostatika / Immunsuppressiva*, zum Beispiel nach *Transplantation* von Organen oder *Blutstammzellen*), langfristig die Entwicklung von Zweitkrebserkrankungen, unter anderem auch *Lymphomen*, begünstigen. Auch *radioaktive Strahlen* können Krebserkrankungen auslösen [24] [25].

## 1.4. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei einem Non-Hodgkin-Lymphom auf?



Die meisten NHL sind hochgradig bösartig. Sie führen aufgrund ihrer hohen Wachstumsgeschwindigkeit schnell zu Tumoren, die entweder sichtbar sind oder durch ihre Lage Krankheitszeichen (Symptome) verursachen. Langsam wachsende und somit lange Zeit symptomlose Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind im Kindesalter selten.

Erste *Symptome* eines NHL sind meist ungewöhnliche Lymphknotenschwellungen, die in der Regel keine Schmerzen verursachen.

Vergrößerte *Lymphknoten* können im Kopf-, Hals- und Nackenbereich, an Armen und Beinen, in der Achselhöhle, in der Leiste oder an mehreren Stellen gleichzeitig auftreten. Die Krankheit kann auch in Lymphknotenregionen beginnen, die von außen nicht sichtbar oder tastbar sind, zum Beispiel im Brust- oder Bauchraum.

Große Lymphknoten im Bauchraum können sich durch Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Erbrechen und/oder auch durch Rückenschmerzen bemerkbar machen. Unter Umständen kann es zu einem Darmverschluss kommen. Sind Lymphknoten im Brustraum betroffen, zum Beispiel im so genannten *Mediastinum*, dem Raum zwischen den beiden Lungenflügeln, kann es durch Druck auf Lunge und Atemwege zu Atembeschwerden, Husten und Atemnot kommen. Ähnliche Symptome werden auch durch einen Befall der *Thymusdrüse* und/oder der Lunge und der Atemwege ausgelöst.

Häufig sind auch andere lymphatische und nicht-lymphatische Organe und Gewebe betroffen. So können Milz und Leber durch den Befall mit Lymphomzellen vergrößert sein (Splénomegalie beziehungsweise Hepatomegalie). Bei Patienten mit einem NHL kann es auch zu einem Befall der *Hirnhäute* kommen; Kopfschmerzen, Gesichtslähmungen, Sehstörungen und/oder Erbrechen können die Folge sein. Knocheninfiltrationen können Knochenschmerzen verursachen.

Bei manchen Patienten ist die Zahl der funktionsfähigen weißen Blutzellen vermindert; diese Patienten sind dadurch vermehrt infektanfällig. Bei ausgedehntem Befall des *Knochenmarks* kann auch die Zahl der roten Blutzellen und/oder Blutplättchen erniedrigt sein. Der Mangel an roten Blutzellen führt zu einer *Anämie*; der Mangel an Blutplättchen kann sich in einer Neigung zu punktförmigen Blutungen (*Petechien*) äußern.

Daneben können allgemeine (unspezifische) Krankheitssymptome wie Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Mattigkeit auftreten. Drei der genannten Symptome kommen bei Patienten mit einem Lymphom häufig gemeinsam vor: Fieber (über 38°C) ohne erkennbare Ursache, starkes nächtliches Schwitzen und ein Gewichtsverlust von mehr als 10 % in sechs Monaten. Diese Symptomkombination wird auch als B-Symptomatik, die einzelnen Symptome als *B-Symptome* bezeichnet.

**Die häufigsten Symptome sind in der folgenden Symptomliste zusammengefasst:**

#### 1.4.1. Allgemeinsymptome

- Fieber unklarer Ursache (über 38°C) [B-Symptom]
- Nachtschweiß (z.B. nasse Haare, durchnässter Pyjama) [B-Symptom]



- Unerklärbarer Gewichtsverlust (mehr als 10 % in sechs Monaten) [B-Symptom]
- Müdigkeit, allgemeine Abgeschlagenheit und Lustlosigkeit, Appetitlosigkeit, Krankheitsgefühl

#### 1.4.2. Spezifische Symptome

- Schmerzlose, tastbare, miteinander verbackene *Lymphknotenschwellungen*, zum Beispiel am Kopf, Hals, in den Achselhöhlen oder in der Leiste
- Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen wie Durchfall oder Verstopfung, Erbrechen und Appetitlosigkeit: durch Befall von Lymphknoten oder anderen Organen im Bauchraum, zum Beispiel Milz und Leber
- Chronischer Husten, Atembeschwerden: bei Befall von Brustlymphknoten, *Thymusdrüse* und/oder von Lunge und Atemwegen
- Knochen- oder Gelenkschmerzen: bei Befall der Knochen
- Kopfschmerzen, Sehstörungen, Nüchternerebrechen, Hirnnervenlähmungen: durch Befall des *Zentralnervensystems*
- Erhöhte Infektanfälligkeit durch die Verminderung funktionsfähiger weißer Blutzellen
- Hautblässe: durch Mangel an roten Blutzellen (Anämie)
- Neigung zu punktierten Blutungen (*Petechien*): durch Mangel an Blutplättchen

**Gut zu wissen:** Die Krankheitszeichen eines NHL entwickeln sich meist innerhalb weniger Wochen und können individuell sehr verschieden beziehungsweise unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Das Auftreten eines oder mehrerer dieser Krankheitszeichen muss jedoch nicht bedeuten, dass ein NHL vorliegt. Viele dieser Symptome können auch bei vergleichsweise harmlosen *Infektionen* und Erkrankungen auftreten, die mit einem Lymphom nichts zu tun haben. Bei Beschwerden ist es jedoch ratsam, so bald wie möglich einen Arzt zu konsultieren, um deren Ursache zu klären.

### 1.5. Aufbau und Funktion des lymphatischen Systems

Als lymphatisches System bezeichnet man die Gesamtheit aller Lymphbahnen (= Lymphgefäße) und lymphatischen Organe. Zu den lymphatischen Organen gehören unter anderem die *Lymphknoten*, die Milz, die *Thymusdrüse* sowie die lymphatischen Gewebe im Magen-Darm-Trakt (zum Beispiel die *Peyer-Plaques* des Dünndarms) und im Rachen (Rachen-, Zungen- und Gaumenmandeln).

Das lymphatische System ist somit kein einzelnes Organ, sondern mit seinen Geweben, *Zellen* und Aufgaben über den ganzen Körper verteilt. Es steht in engem Zusammenhang mit dem



körpereigenen Abwehrsystem (*Immunsystem*) und dem blutbildenden System im *Knochenmark* und ist für die Abwehrfähigkeit des Körpers gegenüber Krankheitserregern von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus dient es dem Transport und Austausch von Nährstoffen und Stoffwechselendprodukten im Körper.

### 1.5.1. Lymphe und Lymphgefäße

Das Lymphsystem mit den Lymphgefäßen als Leitungsbahnen ist neben dem Blutkreislauf das wichtigste Transportsystem im menschlichen Körper.

#### Lymphegefäße

Die Lymphgefäße durchziehen – ähnlich den Blutgefäßen – fast den ganzen Körper. Sie transportieren das Gewebwasser, die Lymphe, die der Drainage der Körpergewebe und dem Transport verschiedener Substanzen und Zellen (Abwehrzellen) dient.

#### Lymphe

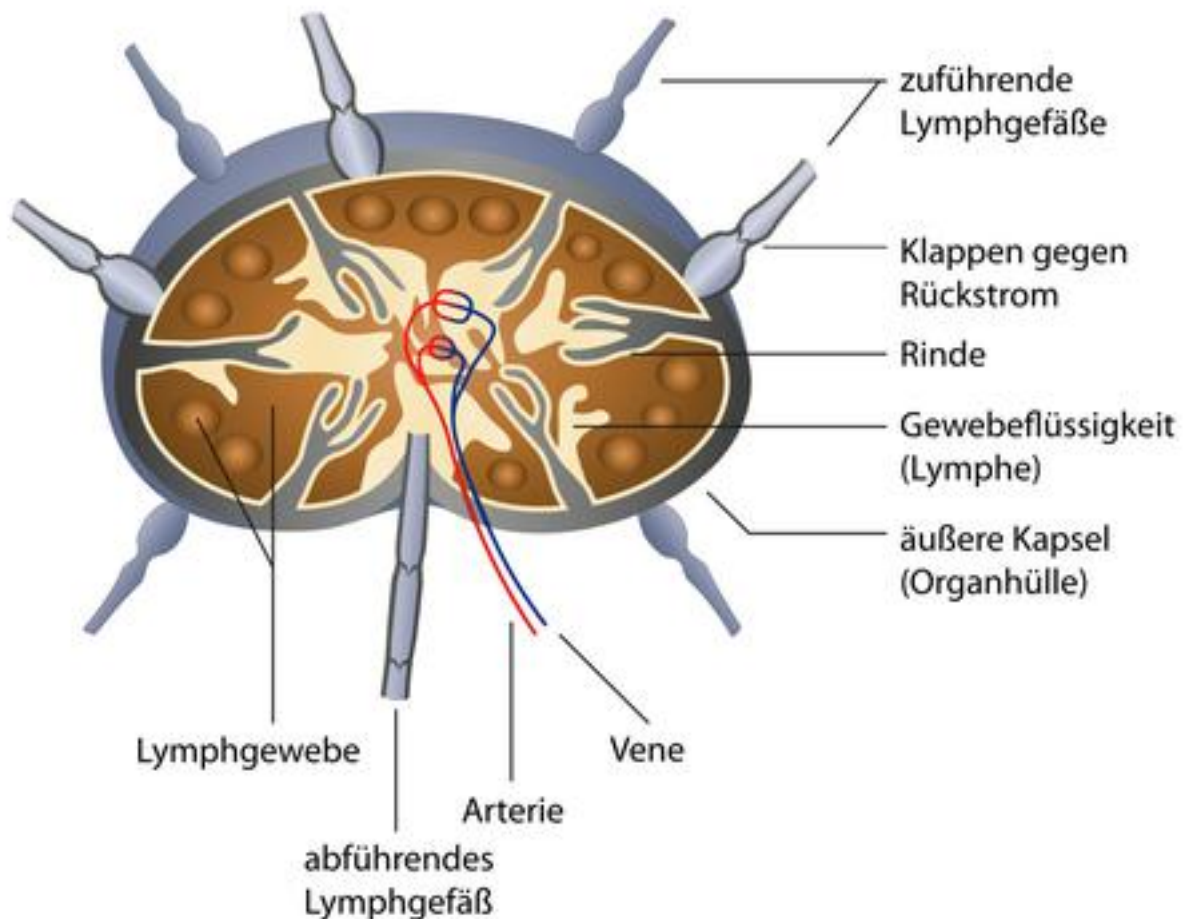
Der Körper bildet täglich etwa zwei Liter Lymphe. Die klare bis hellgelbe Flüssigkeit entsteht durch den Austritt von *Blutplasma* aus den Blutkapillaren ins Körpergewebe. Sie enthält Nährstoffe und Sauerstoff, die der Versorgung der Zellen dienen, sowie bestimmte Abwehrzellen, die *Lymphozyten*.

Die Lymphe fließt in Gewebespalten und nimmt dabei auch Stoffwechselendprodukte (Abfallstoffe und Kohlendioxid) aus den Geweben auf. Schließlich wird sie über das im Körper verzweigte Netz der Lymphbahnen in der Nähe des Herzens wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt. Über die Lymphe erfolgt auch der Transport von Nahrungsfetten aus dem Darm in das Blut.

### 1.5.2. Lymphknoten

In die Strombahn der Lymphgefäße eingeschaltet sind Hunderte von Lymphknoten, kleine linsen- bis bohnenförmige Organe. Sie dienen als Filterstationen für die Lymphflüssigkeit einer Körperregion und beheimaten Zellen des *Immunsystems*, die *Lymphozyten*, die *Infektionen* im Körper bekämpfen. In den Lymphknoten wird die Lymphe also gereinigt und von Fremdstoffen und infektiösen Erregern befreit.

## Aufbau eines Lymphknotens



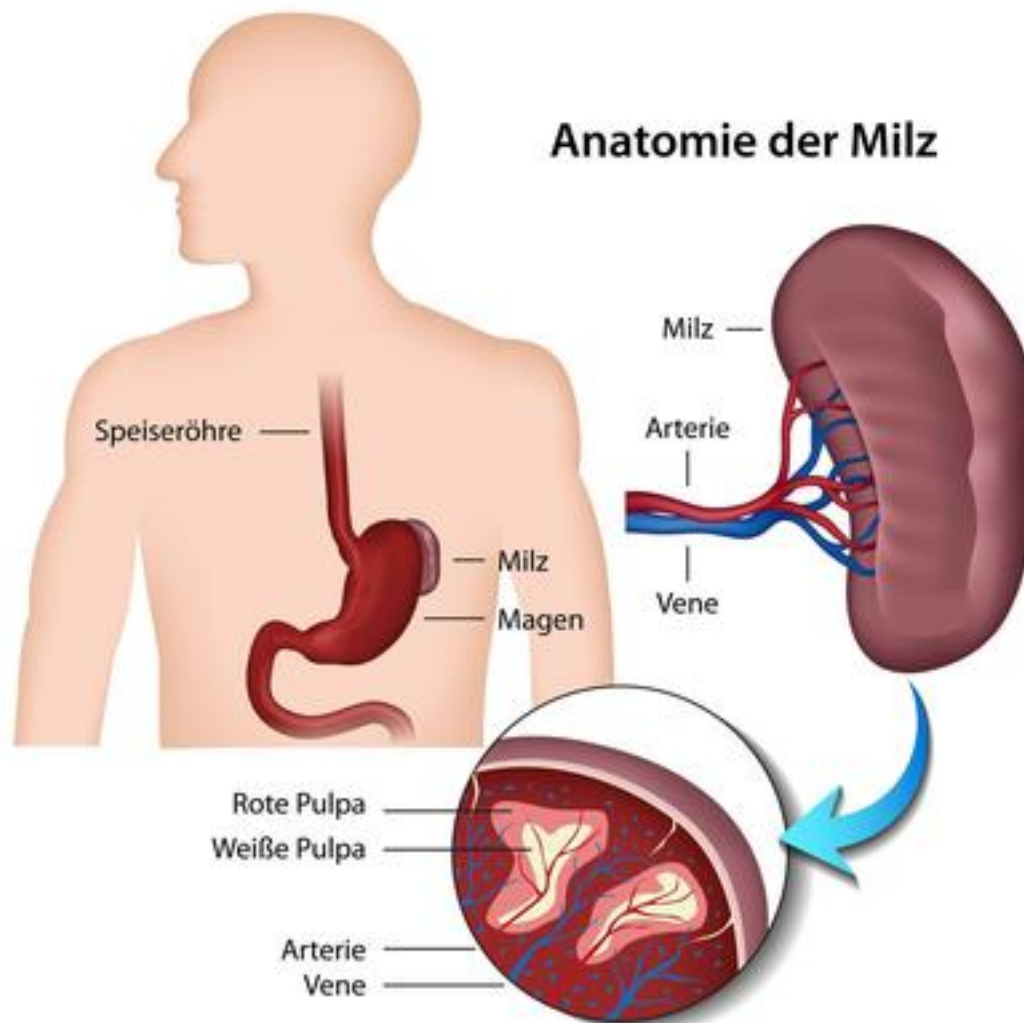
Die Lymphknoten befinden sich an zahlreichen Stellen des Körpers. Sie sind gruppenweise für jedes Organ und jede Körperregion angeordnet, zum Beispiel im Kieferwinkel, in der Achselhöhle, im Nacken, in der Leiste und im Unterleib. Normalerweise sind die Lymphknoten nur wenige Millimeter groß. Bei Erkrankungen (Infektionen, aber auch bei *Lymphomen*) vergrößern sie sich und werden härter.

### 1.5.3. Milz und Thymusdrüse

#### Die Milz

Die Milz ist ein Organ im linken oberen Bauchraum unterhalb des Rippenbogens. Zu ihren Aufgaben gehört unter anderem der Abbau überalterter und geschädigter Blutzellen und *Mikroorganismen*. Während der Embryonalzeit [siehe *Embryonalentwicklung*] ist sie für die Blutbildung zuständig

und in der frühen Kindheit erfüllt sie eine wichtige Rolle beim Aufbau und der Funktion des *Immunsystems*.



#### Die Thymusdrüse

Die Thymusdrüse ist ein Organ hinter dem Brustbein. Sie ist bei der Geburt das größte Organ des lymphatischen Systems [*lymphatisches System*] und, vor allem während der Kindheit, ganz wesentlich am Aufbau des Immunsystems beteiligt.

Die Thymusdrüse wird auch als „Schule“ der *T-Lymphozyten* (T von Thymus) bezeichnet, denn die T-Lymphozyten, eine Untergruppe der *Lymphozyten*, „lernen“ dort, zwischen körpereigenen und fremden Zellen des Immunsystems zu unterscheiden; das heißt, sie reifen in der Thymusdrüse zu funktionstüchtigen Abwehrcellen heran.





Das Organ wächst bis zur *Pubertät*. Beim Erwachsenen verliert es an Größe und Bedeutung, und sein lymphatisches Gewebe wird zunehmend durch Fettgewebe ersetzt.

#### 1.5.4. Lymphozyten - die Zellen des lymphatischen Systems

Die *Zellen* des lymphatischen Systems, die Lymphozyten, sind eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Blutzellen). Sie haben eine zentrale Aufgabe in der *Immunabwehr*, denn sie können gezielt Krankheitserreger und veränderte körpereigene Zellen erkennen und beseitigen.

Lymphozyten entstehen – wie alle anderen Blutzellen – im *Knochenmark*. Die unmittelbaren Vorläuferzellen der Lymphozyten sind die so genannten *Lymphoblasten*. Sie durchlaufen im Knochenmark und/oder in den lymphatischen Organen (zum Beispiel *Lymphknoten*, Milz, *Thymusdrüse*) verschiedene Entwicklungsschritte und verändern dabei ihr Aussehen und ihre Merkmale. Am Ende dieser Entwicklung stehen reife, das heißt funktionstüchtige Lymphozyten. Diese können das Knochenmark und die lymphatischen Organe verlassen, um ihre Aufgaben im Blut oder in den Körpergeweben zu erfüllen.

Je nach Ort der endgültigen Reifung unterscheidet man zwei große Gruppen von Lymphozyten: **B-Lymphozyten** und **T-Lymphozyten**. Die *B-Lymphozyten* reifen bereits an ihrem Entstehungsort, also im Knochenmark, zu funktionstüchtigen Abwehrzellen heran, während die Ausreifung der *T-Lymphozyten* in der *Thymusdrüse* erfolgt.

Die ausgereiften T- und B-Lymphozyten gelangen anschließend in die nachgeschalteten lymphatischen Organe wie Milz, *Lymphknoten* oder Mandeln. Beide Lymphozytenarten dienen der Immunabwehr, erfüllen aber unterschiedliche Aufgaben.

##### 1.5.4.1. Aufgaben der Lymphozyten

Eine wichtige Aufgabe ausgereifter B-Lymphozyten, der so genannten Plasmazellen, besteht darin, *Antikörper* zu produzieren. Das sind kleine Eiweißmoleküle, die sich an Krankheitserreger anhängen und diese damit als „Feinde“ für so genannte Fresszellen (*Makrophagen*) oder bestimmte T-Lymphozyten (Killerzellen) erkennbar machen.

Die Killerzellen unter den T-Lymphozyten erkennen und vernichten von *Viren* befallene Körperzellen und auch Krebszellen. Andere Gruppen von T-Lymphozyten sorgen dafür, dass sich der Körper an Krankheitserreger, mit denen er bereits in Kontakt war, „erinnert“, sie „organisieren“ den Einsatz der Abwehrzellen und aktivieren oder hemmen auf diese Weise das *Immunsystem*.

Die verschiedenen Subtypen von Lymphozyten wirken in ihren Abwehraufgaben zusammen und stehen miteinander über bestimmte Zellhormone (*Lymphokine*) in Verbindung. Das lymphatische System ist also ein äußerst komplexes Netzwerk von Zellen, Geweben und Regulationsmechanismen zur Koordination der körpereigenen Immunabwehr.



## 2. Diagnostik und Therapieplanung: Welche Untersuchungen sind erforderlich?

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen zur Erst- und Verlaufsdiaagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), zu Krankheitsverläufen und zur Therapieplanung. Die Therapieplanung basiert u.a. auf der Art des NHL (Subtyp) sowie dem Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose.

Bei Verdacht auf ein *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL) sind umfangreiche Untersuchungen erforderlich, um die Diagnose zu sichern und das Ausmaß der Erkrankung zu bestimmen (Erstdiagnose). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind für die Planung der Behandlung entscheidend. Auch während der Behandlung sind immer wieder Untersuchungen notwendig, um den Krankheitsverlauf zu überprüfen und gegebenenfalls Änderungen in der Therapieplanung vorzunehmen (Verlaufsdagnostik).

### 2.1. Erstdiagnose: Wie wird ein NHL festgestellt?

Findet der (Kinder-)Arzt durch Krankheitsgeschichte (*Anamnese*), *körperliche Untersuchung* und möglicherweise auch durch eine Blut-, *Ultraschall-* oder *Röntgenuntersuchung* des Patienten Hinweise auf ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), wird er den Patienten in ein Krankenhaus überweisen, das auf Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen spezialisiert ist (Klinik für pädiatrische Onkologie/Hämatologie).

Denn bei Verdacht auf ein NHL sind umfangreiche Untersuchungen notwendig, um zunächst die Diagnose zu sichern, dann aber auch um festzustellen, um welche Form des NHL es sich genau handelt und wie weit sich die Erkrankung im Körper ausgebreitet hat.

#### Gewebeentnahme

Für die Diagnosestellung kommen zwei Möglichkeiten in Betracht: Liegen Körperhöhlenergüsse vor, zum Beispiel Wasser im Bauchraum (*Aszites*) oder im Brustraum (*Pleuraerguss*), können die Zellen in diesen Ergüssen untersucht werden; ein chirurgischer Eingriff wird auf diese Weise vermieden. Das Gleiche gilt auch für den Fall, dass das Knochenmark signifikant befallen ist (das heißt, über 20 % Lymphomzellen enthält), dann genügt eine *Knochenmarkpunktion*. Wenn weder Ergüsse noch ein eindeutiger Knochenmarkbefall vorliegen, erfolgt die Untersuchung eines befallenen *Lymphknotens* oder eines anderen befallenen Gewebes. Die Gewebeproben werden dabei durch einen chirurgischen Eingriff gewonnen.

Die durch *Punktion* (Knochenmark, Körperhöhlenergüsse) oder chirurgischen Eingriff gewonnenen Gewebeproben werden mit Hilfe *zytologischer*, immunhistochemischer, *immunologischer* und *genetischer* Methoden untersucht. Die Untersuchungen erlauben eine genaue Aussage darüber, ob und an welcher Form des NHL der Patient erkrankt ist. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für eine gezielte Therapieplanung, denn die verschiedenen NHL-Typen unterscheiden sich nicht nur auf zellulärer und *molekularer* Ebene voneinander, sondern zeigen auch deutliche Unterschiede in ihrem Krankheitsverlauf, ihren Heilungsaussichten (Prognose) und ihrer Therapierbarkeit.

#### Untersuchungen zur Ausbreitung der Erkrankung



Liegt tatsächlich ein NHL vor, so ist es für die Behandlungsplanung auch wichtig zu wissen, wie weit sich die Erkrankung bereits im Körper ausgebreitet hat und welche Organe betroffen sind. Auskunft darüber geben verschiedene *bildgebende Verfahren* wie Ultraschall- und Röntgenuntersuchung, *Magnetresonanztomographie* (MRT) und *Computertomographie* (CT). Zunehmend werden MRT und CT zwecks rascher Ermittlung des Krankheitsbefalls mit einer *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET) kombiniert, die lebendes, stoffwechselaktives Lymphomgewebe in aller Regel sehr gut sichtbar macht (so genanntes PET-MRT beziehungsweise PET-CT).

Um herauszufinden, ob auch das Zentralnervensystem von der Erkrankung betroffen ist, wird außerdem aus der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor) eine Probe entnommen und auf Lymphomzellen untersucht (*Lumbalpunktion*). Zudem erfolgt bei allen Patienten eine Knochenmarkpunktion um festzustellen, ob das Knochenmark befallen ist.

#### Untersuchungen vor Therapiebeginn

Behandlungsvorbereitend erfolgt ferner eine Überprüfung der Herzfunktion (*Elektrokardiographie* (EKG) und *Echokardiographie*). Umfangreiche Laboruntersuchungen dienen dazu, den Allgemeinzustand des Patienten zu überprüfen und festzustellen, ob durch das NHL die Funktionen einzelner Organe (zum Beispiel Nieren und Leber) beeinträchtigt sind oder Stoffwechselstörungen und eventuell Infektionen (beispielsweise mit *HIV* oder *Hepatitis B-Viren*) vorliegen, die vor oder während der Behandlung besonders berücksichtigt werden müssen. Veränderungen, die möglicherweise im Laufe der Therapie auftreten, können aufgrund solcher Ausgangsbefunde besser beurteilt werden. Im Hinblick auf eventuell notwendig werdende *Bluttransfusionen* muss eine Bestimmung der *Blutgruppe* erfolgen.

Um eventuelle Auswirkungen der Therapie auf die Fruchtbarkeit der Patienten zu überwachen, erfolgt bei Jugendlichen, die zum Zeitpunkt der Erkrankung in der *Pubertät* sind oder bereits waren, auch eine Bestimmung der Geschlechtshormone. Bei Mädchen wird zusätzlich ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

**Gut zu wissen:** Nicht alle Untersuchungen sind bei jedem Patienten notwendig. Andererseits können eventuell Untersuchungen hinzukommen, die hier nicht erwähnt wurden. Fragen Sie Ihren behandelnden Arzt oder das Behandlungsteam, welche Untersuchungen bei Ihrem Kind geplant sind und warum die jeweilige Untersuchung erforderlich ist.

Wie die Untersuchungen im Einzelnen ablaufen und welche Bedeutung ihnen bei der Diagnose eines NHL zukommt, erfahren Sie im Anschluss.

### 2.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Zunächst wird sich der Arzt ausführlich nach den Beschwerden und eventuellen Risikofaktoren, zum Beispiel früheren oder erblichen Erkrankungen des Patienten beziehungsweise seiner Familienangehörigen erkundigen (Anamnese, Familienanamnese) und eine gründliche körperliche Untersuchung vornehmen.

Er achtet dabei besonders auf *Lymphknoten*, lymphatische Gewebe im Nasen-Rachen-Raum (HNO-ärztliche Untersuchung) sowie auf Milz und Leber, denn diese Organe können bei einem NHL



vergrößert oder geschwollen sein. Die körperliche Untersuchung kann dem Arzt bereits wichtige Hinweise auf die Art der Erkrankung geben. Auch bestimmte Krankheitszeichen, die der Arzt beim Gespräch erfragt, können – zusammen mit der körperlichen Untersuchung – richtungsweisend sein. Dazu gehören zum Beispiel die so genannten *B-Symptome* (Fieber, Nachtschweiß, unerklärbarer Gewichtsverlust; *siehe hierzu auch Kapitel „Symptome“*).

Hier finden Sie allgemeine Informationen zu [Anamnese](#) und [körperlicher Untersuchung](#).

### 2.1.2. Blutuntersuchungen

Ein weiterer wichtiger Schritt für die Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) ist eine umfassende Blutuntersuchung. Sie kann Auskunft über den Allgemeinzustand des Patienten sowie die Funktionen einzelner Organe (zum Beispiel Leber und Nieren) geben und zeigt möglicherweise bestehende *Infektionen* oder Entzündungen im Körper an.

Für Patienten mit Verdacht auf ein NHL ist außerdem das *Blutbild* sehr bedeutsam, denn es gibt Auskunft über die Mengenverhältnisse der verschiedenen Blutzellen und kann Lymphomzellen im Blut anzeigen. Um ein Blutbild anzufertigen, entnimmt der Arzt etwas Blut und untersucht es auf seinen Anteil an roten Blutkörperchen, weißen Blutkörperchen und Blutplättchen. Auch der *Hämoglobingehalt* (Hb-Wert) des Blutes wird gemessen.

Außerdem überprüft der Arzt im so genannten *Differentialblutbild* die prozentuale Verteilung und das Aussehen der verschiedenen weißen Blutzellen (*Granulozyten*, *Lymphozyten* und *Monozyten*), denn diese sind es, die bei einem NHL in ihrer Produktion und Entwicklung gestört sind. Er streicht dazu einen Tropfen Blut auf einem Objektträger aus und zählt und begutachtet die Zellen unter dem *Mikroskop*.

Bei manchen NHL-Formen werden bereits in frühen Krankheitsstadien Lymphomzellen in größerer Zahl ins Blut ausgeschwemmt. Dies ist zum Beispiel bei lymphoblastischen Lymphomen und reifen T-Zell-Lymphomen der Fall. Wenn im Blutbild eines Patienten mit NHL Lymphomzellen nachweisbar sind, kann die Blutuntersuchung – gemeinsam mit einer nachfolgenden *Knochenmarkuntersuchung* – der Sicherung der Diagnose dienen und eine Gewebeentnahme (*Biopsie*), zum Beispiel aus einem Lymphknoten, erübrigen. Mit Blut- und Knochenmarkproben werden in diesem Fall spezielle Laboruntersuchungen und Färbungen vorgenommen, um die genaue Form des NHL zu bestimmen (*siehe Kapitel "Bestimmung der NHL-Form"*).

In vielen Fällen kann das Blutbild aber auch unverändert sein. Weitere Untersuchungen sind für die Diagnose eines NHL in jedem Falle notwendig.

[Allgemeine Informationen zur Blutuntersuchung erhalten Sie hier.](#)

### 2.1.3. Gewinnung von Tumormaterial



### 2.1.3.1. Knochenmarkpunktion

Da bei einem *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL) auch das *Knochenmark* befallen sein kann, muss zum Zweck der Diagnose oder spätestens vor Therapiebeginn zur Feststellung des Krankheitsstadiums eine *Knochenmarkpunktion* erfolgen.

Zur Durchführung der Untersuchung entnimmt der Arzt mit Hilfe einer dünnen Hohlnadel wenige Milliliter Knochenmark aus dem Beckenkammknochen. Dort ist das Knochenmark nur durch eine relativ dünne Knochenschicht von der Haut getrennt, so dass die Entnahme ohne wesentliches Risiko erfolgen kann.

Die Punktion erfolgt bei größeren Kindern unter örtlicher Betäubung; eventuell wird zusätzlich ein Beruhigungsmittel verabreicht (*Sedierung*). Bei kleineren Kindern kann unter Umständen eine kurze *Narkose* (Allgemeinnarkose, Vollnarkose) zweckmäßig sein. Damit sollen die Schmerzen, die beim Ansaugen des Knochenmarkblutes entstehen, so gering wie möglich gehalten werden. Die Untersuchung kann *ambulant* durchgeführt werden und dauert meist nicht länger als 15 Minuten.

Das gewonnene Knochenmark wird vom Arzt unter dem *Mikroskop* auf das Vorhandensein von Lymphomzellen untersucht und gegebenenfalls für weitere, spezielle Untersuchungsverfahren aufbereitet (*siehe Kapitel "Untersuchung des Tumormaterials"*).

#### **Knochenmarkbefund bei NHL**

Ein Befall des Knochenmarks liegt bei einem NHL definitionsgemäß dann vor, wenn der mikroskopisch schätzbare Anteil der Lymphomzellen im Knochenmark 5 % oder mehr beträgt. Bei über 20 % Lymphomzellen kann die Knochenmarkpunktion zur Diagnosestellung ausreichen. Beträgt der Anteil von Tumorzellen im Knochenmark 25 % und mehr, so handelt es sich definitionsgemäß nicht um eine NHL, sondern um eine *Leukämie* [3] [26] [27].

### 2.1.3.2. Punktion von Körperhöhlenflüssigkeiten

Bei Patienten mit Tumoren im Brust- und Bauchraum kommt es häufig zu so genannten Körperhöhlenergüssen, krankhaften Flüssigkeitsansammlungen, die bei einer *Röntgenuntersuchung* beziehungsweise im *Ultraschall* sichtbar sind.

Liegt bei einem Patienten mit Verdacht auf Non-Hodgkin-Lymphom Wasser im Bauch (*Aszites*) oder Brustfell (*Pleuraerguss*) vor, so kann eine *Punktion* zur Gewinnung von Tumormaterial durchgeführt werden. Die Punktion erfolgt in der Regel unter örtlicher Betäubung und ist für den Patienten wenig belastend. Die Probe wird anschließend mittels *zytologischer*, immunhistochemischer, *immunologischer* und *molekulargenetischer* Methoden auf Lymphomzellen untersucht.

### 2.1.3.3. Gewebeentnahme (Biopsie) – Lymphknotenentnahme

Besteht Verdacht auf ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und kann die Diagnose nicht auf anderem Wege, zum Beispiel durch eine *Punktion* von Körperhöhlenergüssen oder *Knochenmark*, gestellt werden, so muss eine Gewebeprobe aus einem befallenen *Lymphknoten* entnommen werden. Zu diesem Zweck wird, wenn möglich, der größte Lymphknoten einer möglichst einfach zugänglichen Lymphknotengruppe, zum Beispiel im Hals-, Leisten- oder Schlüsselbeinbereich, operativ entfernt.



Die Lymphknotenentnahme erfolgt meist unter örtlicher Betäubung. Wenn keine oberflächlichen Lymphknoten zugänglich sind, kann eine Gewebeentnahme aus tiefer liegenden befallenen Lymphknoten (zum Beispiel Bauchlymphknoten) erforderlich sein. Der chirurgische Eingriff wird dabei immer so klein wie möglich gehalten. In selteneren Fällen kann auch eine Gewebeentnahme aus anderen befallenen Geweben und Organen erforderlich sein (zum Beispiel aus Haut, Hoden, Knochen). Das Ziel des chirurgischen Eingriffs ist nicht die vollständige Entfernung des Tumors, denn eine Operation stellt keine geeignete Maßnahme zur Heilung eines NHL dar. Handelt es sich allerdings um kleine, begrenzte Tumoren, so ist im Rahmen der Biopsie auch eine komplette Entfernung möglich.

#### 2.1.3.4. Entnahme von Rückenmarksflüssigkeit (Lumbalpunktion)

Da Non-Hodgkin-Lymphome *systemische* Erkrankungen sind, ist immer damit zu rechnen, dass auch das *Zentralnervensystem* (Gehirn und Rückenmark) von Lymphomzellen befallen ist. Daher muss auf jeden Fall vor Beginn der Therapie der Nervenwasserkanal im Bereich der Lendenwirbelsäule (Lumbalgegend) punktiert werden. Der Nervenwasserkanal enthält die *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor), die das Gehirn gegen Stöße und Druck von außen schützt. Sind die *Hirnhäute* von der Erkrankung betroffen, so lassen sich im *Liquor* ebenfalls Lymphomzellen nachweisen.

Zur Gewinnung der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit sticht der Arzt, meist unter örtlicher Betäubung, mit einer sehr feinen und langen Hohlneedle zwischen zwei Wirbeln der Lendenwirbelsäule in den Nervenwasserkanal ein. Dort ist der Liquorraum am besten zu erreichen. Auch Medikamente können hier eingespritzt werden (*siehe Kapitel Therapie*). Nach der *Punktion* muss der Patient für einige Zeit (mindestens zwei Stunden) in Kopftieflage liegen, um Kopfschmerzen vorzubeugen. Falls ein Medikament gespritzt wird (*siehe Behandlung*), dient das Liegen auch der besseren Verteilung des Medikaments im Liquorraum.

Die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit wird anschließend auf Lymphomzellen untersucht. Der Befund entscheidet darüber, ob im Rahmen der Therapie eine Bestrahlung des *Zentralnervensystems* (ZNS) oder eine andere Form der intensivierten Behandlung notwendig wird und wie hoch die jeweilige Behandlung dosiert sein muss.

#### 2.1.4. Untersuchungen des gewonnenen Tumormaterials zur Bestimmung der NHL-Form

Die Sicherung der Diagnose *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL) erfolgt in erster Linie durch die spezielle Aufbereitung und Untersuchung des Tumormaterials, das – je nach Krankheitsfall – zuvor aus Blut- und *Knochenmarkproben*, *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor), Körperhöhlenflüssigkeiten (Bauchwasser, Rippenfellerguss) oder durch chirurgische Entfernung eines *Lymphknotens* oder eines anderen befallenen Gewebes gewonnen wurde.

Mit Hilfe der eingesetzten Untersuchungsmethoden ist es zum einen möglich, ein NHL von anderen Krankheiten zu unterscheiden, die mit Lymphknotenschwellungen einhergehen können



(zum Beispiel *Pfeiffer-Drüsenfieber*, *Toxoplasmose* oder eine andere *Viruserkrankung*, *Hodgkin-Lymphom*).

Zum anderen geben diese Untersuchungen genaue Auskunft darüber, an welcher Form des NHL der Patient erkrankt ist. Da sich die verschiedenen NHL-Formen zum Teil deutlich in ihrem Krankheitsverlauf sowie in ihrer *Prognose* und Therapierbarkeit unterscheiden, ist die genaue Kenntnis des NHL-Typs von entscheidender Bedeutung für die Behandlungsplanung.

Die wichtigsten diagnostischen Verfahren zur Bestimmung des NHL-Typs sind *zytologische* beziehungsweise *histologische*, immunhistochemische und *immunologische* Untersuchungen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stehen rasch zur Verfügung und können zur sofortigen Behandlungsplanung herangezogen werden. *Zytogenetische* und *molekulargenetische* Untersuchungen spielen insbesondere bei der weiteren Therapieplanung und der Bewertung der Prognose eine Rolle.

#### 2.1.4.1. Zytologie / Histologie

Bei einer *zytologischen* (zytomorphologischen, zytochemischen) Untersuchung wird flüssiges Material (zum Beispiel Blut, Knochenmark, Flüssigkeit aus Körperhöhlenergüssen, Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit) auf einem Objektträger ausgestrichen, mit Spezialfarbstoffen angefärbt und anschließend unter dem *Mikroskop* betrachtet. (Der Wortteil "zyt-" kommt aus dem Griechischen und bedeutet *Zelle*). Die Zellen werden im Hinblick auf ihr Aussehen und ihre Anzahl beurteilt. Dabei kann festgestellt werden, ob die Körperregionen, aus denen die Proben stammen, von Lymphomzellen befallen sind und wenn ja, um welche Form des NHL es sich handelt.

Stammt das zu untersuchende Material aus einem Gewebeverband (zum Beispiel einem Lymphknoten), erfolgt eine so genannte feingewebliche (*histologische*) Untersuchung. Dabei werden von den Gewebeproben hauchdünne Schnitte angefertigt, mit Spezialfarbstoffen angefärbt und anschließend unter dem Mikroskop betrachtet. Auch mit dieser Methode lässt sich die Diagnose eines NHL sichern.

#### 2.1.4.2. Immunologische Untersuchungen (Immunphänotypisierung)

Bei der *Immunphänotypisierung* wird mit Hilfe verschiedener Spezialverfahren und unter Verwendung monoklonaler Antikörper [siehe *Monoklonale Antikörper*] nach bestimmten Eiweißen (so genannten *Antigenen*) auf der Oberfläche oder im Inneren der Lymphomzellen gesucht. Dadurch ist es möglich, die Art der bösartigen Zellen und ihr Reifungsstadium (*B-Lymphozyten* oder *T-Lymphozyten* beziehungsweise deren Vorstufen) zu bestimmen.

#### 2.1.4.3. Zytogenetik und Molekulargenetik

Die *Zytogenetik* umfasst Untersuchungen zum Nachweis von Veränderungen im menschlichen Erbmaterial (*Genom*). In Lymphomzellen können zum Teil *Chromosomenveränderungen* nachgewiesen werden, die mit Hilfe der Zytogenetik, der mikroskopischen Untersuchung des *Zellkerns*, festgestellt werden können. Besonders häufig ist ein Austausch von *Genabschnitten* zwischen zwei Chromosomen, eine so genannte *Translokation*, die mit der Entstehung eines veränderten Gens verbunden ist. Das veränderte Gen sorgt dafür, dass ein ebenfalls verändertes



Eiweiß gebildet wird, welches wiederum die betroffene Zelle zu unkontrollierter Vermehrung veranlasst.

Molekulargenetische Methoden [*Molekulargenetik*] erweitern das diagnostische Spektrum. Mit ihrer Hilfe wird nach Veränderungen im Erbmateriale gesucht, die mit dem Mikroskop nicht erkennbar sind. Sie tragen außerdem dazu bei, die *molekularen* Mechanismen aufzudecken, die eine Rolle bei der Entstehung von NHL spielen.

## 2.1.5. Bildgebende Verfahren

### 2.1.5.1. Ultraschalluntersuchungen (Brust- und Bauchraum, Hoden)

Zu den diagnostischen Untersuchungen gehört immer eine *Ultraschalluntersuchung* (Sonographie). Mit ihrer Hilfe kann der Arzt feststellen, ob *Lymphknoten*, zum Beispiel in der Hals- und Leistenregion oder im vorderen Brustraum und im Bauchraum, sowie andere innere Organe wie Leber und Milz von der Erkrankung betroffen sind.

Ebenso können tumorbedingte Flüssigkeitsansammlungen im Körper (zum Beispiel ein *Pleuraerguss* oder *Perikarderguss*) mit dem Ultraschall gut erfasst werden. Bei Verdacht auf Befall der Hoden wird auch eine Hoden-Sonographie vorgenommen. In unklaren Fällen muss sie durch eine Gewebeentnahme (Hodenbiopsie) ergänzt werden; dies ist jedoch relativ selten der Fall.

Die Ultraschalluntersuchung ist schmerzfrei. Sie kann beliebig oft wiederholt werden, da sie die Patienten keiner schädlichen *Strahlenbelastung* aussetzt.

Allgemeine Informationen zur Ultraschalluntersuchung erhalten Sie [hier](#).

### 2.1.5.2. Röntgenuntersuchung (Brustkorb, Skelett)

Die *Röntgenuntersuchung* des Brustkorbs (Thorax) dient vor allem der Feststellung, ob *Lymphknoten* oder andere Organe im Brustraum (*Thymusdrüse*, Lunge) von der Erkrankung betroffen sind. Auch ein Rippenfellerguss (Pleuraerguss), das heißt eine Wasseransammlung zwischen den Lungenflügeln, oder eine möglicherweise vorliegende *Infektion* der Atemwege lässt sich mit Hilfe der Röntgenaufnahmen nachweisen. Eine Röntgenuntersuchung gehört daher grundsätzlich zu den ersten diagnostischen Untersuchungen (noch vor *invasiven* Verfahren wie *Punktion* und *Biopsie*), die bei Patienten mit Verdacht auf NHL durchgeführt werden.

Bei Knochenschmerzen und Verdacht auf Befall des Skeletts kann mit einer Röntgenaufnahme der betroffenen Region überprüft werden, ob eine Veränderung der Knochen vorliegt. Zeigt die Röntgenaufnahme eine Veränderung des Knochens, kann zur gesamtkörperlichen Untersuchung eine *Magnetresonanztomographie* (MRT) erfolgen.

Allgemeine Informationen zur Röntgenuntersuchung erhalten Sie [hier](#).

### 2.1.5.3. Magnetresonanztomographie und Computertomographie (Brust- und Bauchraum, Gehirn, Skelett)

Die *Magnetresonanztomographie* (MRT; auch Kernspintomographie genannt) und/oder die *Computertomographie* (CT) werden bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ergänzend





zur Ultraschall- und Röntgenuntersuchung eingesetzt. Die beiden Verfahren können hilfreich sein, um zusätzliche Informationen über die Ausbreitung der Krebserkrankung zu erhalten:

- Durch eine MRT / CT von Brust- und Bauchraum (Thorax / Abdomen) können zum Beispiel vergrößerte *Lymphknoten* und der Befall von Lunge beziehungsweise Leber oder Milz sichtbar gemacht werden.
- Eine so genannte craniale und spinale MRT erfolgt bei Verdacht auf Befall des *Zentralnervensystems* zur Untersuchung von Gehirn und Rückenmark.
- Veränderungen im Knochen sind durch eine MRT und/oder Röntgenaufnahme des betroffenen Knochens gut erkennbar.

Zunehmend werden MRT beziehungsweise CT zum Zeitpunkt der Diagnose mit einer *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET) kombiniert (so genanntes PET-MRT beziehungsweise PET-CT), da die beiden Verfahren zusammen eine rasche Ermittlung des Krankheitsbefalls ermöglichen. Der Vorteil der PET liegt darin, dass sie lebendes, stoffwechselaktives Lymphomgewebe in aller Regel sehr gut sichtbar macht (*siehe Abschnitt zu PET unten*).

Die **Magnetresonanztomographie** arbeitet mit Magnetfeldern. Sie verursacht keine *Strahlenbelastung*, dauert jedoch relativ lange und ist mit langem Stillliegen in einem relativ engen Untersuchungsgerät verbunden, das zudem Geräusche macht. Entsprechend mögen die meisten Kinder die MRT nicht. Daher ist oft eine Ruhigstellung durch *Sedierung* oder *Narkose* notwendig oder zweckmäßig. In den meisten großen Behandlungszentren sind mittlerweile jedoch kindgerechte Untersuchungsräume und -geräte etabliert, so dass eine MRT-Untersuchung heutzutage für Kinder weniger belastend ist. Allgemeine Informationen zur Magnetresonanztomographie finden Sie [hier](#).

Die **Computertomographie** ist ein spezielles Röntgenverfahren, mit dem der Körper (mit Hilfe von *Röntgenstrahlen*) Schicht für Schicht durchleuchtet werden kann. Die Untersuchung dauert nicht lange, so dass sie selbst bei Säuglingen und Kleinkindern oft ohne Sedierung oder Narkose erfolgen kann. Da sie jedoch mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden ist, wird sie heute zunehmend durch die MRT ersetzt. Allgemeine Informationen zur Computertomographie finden Sie [hier](#).

#### 2.1.5.4. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET) ist ein nuklearmedizinisches Verfahren [*Nuklearmedizin*], das zur Darstellung von Tumoren und *Metastasen* genutzt werden kann. Bei Kindern und Jugendlichen mit Non-Hodgkin-Lymphom wird die PET inzwischen zunehmend in Kombination mit einer Computertomographie (PET-CT) und/oder Magnetresonanztomographie (PET-MRT) eingesetzt, um eine bessere und rasche Beurteilung der Krankheitsausbreitung und des Krankheitsverlaufs zu ermöglichen.

Der Vorteil der PET gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist nämlich der, dass ausschließlich lebendes Tumorgewebe sichtbar gemacht wird. Dadurch lässt sich beispielsweise nach einer Behandlung feststellen, ob ein bei der Magnetresonanztomographie oder Computertomographie erkennbarer Resttumor noch lebende Tumorzellen enthält oder ob es sich



dabei nur um totes Restgewebe handelt. Allgemeine Informationen zur Positronen-Emissions-Tomographie finden Sie [hier](#).

## 2.1.6. Herzuntersuchungen

### 2.1.6.1. Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie)

Mit Hilfe des Herzechokardiogramms können die Leistungsfähigkeit des Herzens, die Lage der Herzklappen und die Wanddicke des Herzmuskels beurteilt werden. Wichtig ist die Untersuchung, wenn ein Schaden des Herzmuskels oder eine Herzentzündung vermutet wird. Die Untersuchung dient auch zur Überwachung der Behandlung mit bestimmten *Zytostatika* (vor allem Anthrazyklinen wie beispielsweise Idarubicin, Daunorubicin). Durch regelmäßige Untersuchungen mittels Echokardiographie sollen die Herzleistungsfunktion überwacht und sich anbahnende Schäden rechtzeitig erkannt werden, um die Behandlung mit diesen Medikamenten dann entsprechend anpassen zu können. Auch die Lage eines zentralvenösen Katheters [*zentraler Venenkatheter*] kann damit untersucht und dokumentiert werden.

### 2.1.6.2. Elektrokardiographie (EKG)

Im Elektrokardiogramm (Elektrokardiographie; Herzstromkurve; EKG) werden sämtliche elektrischen Aktivitäten aller Herzmuskelfasern registriert, von der Körperoberfläche abgeleitet und in einer Zeitachse aufgezeichnet. So entsteht ein Bild der elektrischen Herzaktion, mit dem sich Aussagen zu Eigenschaften und Erkrankungen des Herzens (zum Beispiel Herzrhythmusstörungen oder Narbenbildung im Herzmuskel) treffen lassen.

## 2.2. Therapieplanung: Nach welchen Kriterien werden Behandlungsstrategie und -intensität festgelegt?

Die Gruppe der *Non-Hodgkin-Lymphome* (NHL) umfasst eine Vielzahl sehr verschiedenartiger Erkrankungen (NHL-Formen), die sich hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs, ihrer Heilungsaussichten (Prognose) und der Therapierbarkeit zum Teil deutlich voneinander unterscheiden und daher unterschiedliche Behandlungsstrategien erfordern.

Durch die exakte Bestimmung der NHL-Form (**Klassifikation**) erhalten die Ärzte Hinweise darauf, wie der Patient auf eine bestimmte Behandlungsmethode ansprechen wird und wie hoch das Risiko eines Krankheitsrückfalls nach einer Behandlung ist. Dieses Wissen wird dazu genutzt, Patienten je nach Art ihrer Erkrankung unterschiedlichen Therapiegruppen zuzuordnen, in denen diese Unterschiede berücksichtigt werden.

Für die Prognose des Patienten ebenfalls bedeutend ist die Ausbreitung der Erkrankung im Körper, also das Krankheitsstadium, in dem sich der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose befindet. Die Einteilung der Patienten nach Krankheitsstadien (so genannte **Stadieneinteilung**) ermöglicht eine Therapieplanung, die ganz individuell an das jeweilige Rückfallrisiko des Patienten angepasst ist. Auf diese Weise können auch die Heilungschancen bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung durchaus noch positiv beeinflusst werden.



Die beiden wichtigsten *Prognosefaktoren* und daher auch die wichtigsten Kriterien bei der Planung der Behandlung sind somit:

- Die Form des Non-Hodgkin-Lymphoms: Sie entscheidet darüber, nach welchem Therapieplan (Therapieprotokoll) der Patient behandelt wird.
- Die Ausbreitung der Erkrankung (Krankheitsstadium): Sie wird, neben weiteren Faktoren, bei der Wahl der Therapieintensität und -dauer berücksichtigt.

Bei bestimmten NHL-Formen können darüber hinaus weitere Prognosefaktoren Berücksichtigung finden; sie werden an entsprechender Stelle genannt. Auch der Allgemeinzustand des Patienten spielt eine Rolle.

### 2.2.1. Formen des Non-Hodgkin-Lymphoms (Klassifikation)

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) lassen sich anhand bestimmter Merkmale, die bei der Diagnose bestimmt werden, in verschiedene Unterformen einteilen (Klassifikation). Fachleute nennen diese Einteilung „Klassifikation“ oder „Klassifizierung“. Die genaue Klassifikation eines NHL ist unbedingte Voraussetzung für die Wahl der richtigen Therapie.

Aktuell erfolgt die Einteilung der NHL nach der internationalen *WHO-Klassifikation* [3] [28]. Sie unterscheidet nach feingeweblicher Struktur, Krankheitsverlauf und Heilungsaussichten hochmaligne und niedrigmaligne Lymphome, die je nach Herkunft und Reifegrad der entarteten Zellen in weitere Gruppen unterteilt werden (immunphänotypische Einteilung).

Die NHL, die bei Kindern und Jugendlichen auftreten, gehören fast alle der Gruppe der hochmalignen NHL an. Innerhalb dieser Gruppe lassen sich drei Hauptformen von NHL unterscheiden:

- **Lymphoblastische T- und B-Zell-Lymphome** (T-LBL und pB-LBL): Sie gehen von unreifen Vorläuferzellen der *T-Lymphozyten* und *B-Lymphozyten* (den *Lymphoblasten*) aus und sind somit eng verwandt mit der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL). Ihr Anteil an den NHL des Kindes- und Jugendalters beträgt 25-30 %.
- **Reife B-Zell-Lymphome und reife B-AL** (auch B-ALL): Sie gehen von reifen B-Lymphozyten aus und sind mit circa 50-60 % die häufigsten NHL bei Kindern und Jugendlichen. Häufigste B-Zell-Lymphome sind das (nicht-afrikanische) Burkitt-Lymphom und die reife B-AL.
- **Reife T-Zell-Lymphome wie die großzellig anaplastischen Lymphome** (ALCL): Sie gehen von reifen T-Lymphozyten aus und machen etwa 10-15 % aller NHL aus.

Die drei NHL-Hauptformen werden zum Teil weiter unterteilt (*siehe auch Tabelle im Anschluss*). Darüber hinaus gibt es weitere, seltenere Formen von NHL. Die verschiedenen NHL-Formen unterscheiden sich hinsichtlich Krankheitsverlauf und Heilungsaussichten zum Teil deutlich voneinander. Aus diesem Grund werden die Patienten, je nach Art der Erkrankung, einer von



drei großen Therapiegruppen zugeteilt, die wiederum nach unterschiedlichen Therapieplänen behandelt werden.

Die verschiedenen NHL-Formen unterscheiden sich, was Krankheitsverlauf und Heilungsaussichten (Prognose) betrifft, zum Teil deutlich voneinander. Aus diesem Grund werden die Patienten, je nach Art der Erkrankung, einer von drei großen Therapiegruppen zugeteilt, die wiederum nach unterschiedlichen Therapieplänen behandelt werden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten Haupt- und Unterformen der NHL und zeigt, nach welchem Behandlungsplan die jeweilige Erkrankungsform derzeit behandelt wird.

#### NHL-Formen im Kindes- und Jugendalter

Hauptformen (Therapiegruppen)	Unterformen	Aktuelle Therapiepläne
Lymphoblastische Lymphome = Vorläufer-Zell-Lymphome	Lymphoblastische Lymphome (LBL) der B- und T-Vorläuferzellen „Early-B“-Zell-Lymphome	NHL-BFM Register 2012: Therapieplan für lymphoblastische NHL
Reife B-Zell-Lymphome	Burkitt-Lymphome Burkitt-ähnliche Lymphome Akute B-Zell-Leukämie (B-AL) Diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) Primär mediastinale (thymische) großzellige B-Zell Lymphome (PMLBL) Reife B-Zell-Lymphome, nicht weiter klassifiziert	Studie B-HL 2013: Therapieplan für reife B-Zell-Lymphome und B-AL
ALCL	Großzellig anaplastische Lymphome (ALCL)	NHL-BFM Register 2012: Therapieplan für ALCL-Ersterkrankungen

### 2.2.2. Einteilung nach Krankheitsstadien (Stadieneinteilung)

Das Krankheitsstadium ist von entscheidender Bedeutung für die Behandlung und die Abschätzung der Therapieaussichten. Es wird in erster Linie danach festgelegt, wie weit sich das Non-Hodgkin-Lymphom zum Zeitpunkt der Diagnose im Körper ausgebreitet hat.

Entscheidend sind dabei Ort und Anzahl der befallenen *Lymphknoten*regionen, Organe und Gewebe. Bei manchen NHL-Formen wird auch das Auftreten von bestimmten Allgemeinsymptomen (*B-Symptomen*) berücksichtigt. Die bei NHL genutzten Einteilungssysteme sind im Anschluss genannt.

#### 2.2.2.1. St. Jude Stadieneinteilung (Stadieneinteilung nach Murphy)

Die am weitesten verbreitete Stadieneinteilung für NHL des Kindesalters war bisher die St. Jude Stadieneinteilung (Stadieneinteilung nach Murphy) [3] [29]. Sie unterscheidet vier Krankheitsstadien (I bis IV).

**Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) nach St. Jude (Murphy)**

<b>Krankheitsstadien</b>	<b>Ausbreitung der Erkrankung</b>
Stadium I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion oder eines anderen lymphatischen Gewebes (ohne lokale Ausbreitung). Aber: Kein Befall von Lymphgewebe in Brust- und Bauchraum oder im Bereich der äußeren Hirnhaut
Stadium II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen oder anderer Lymphgewebe (mit oder ohne lokale Ausbreitung). Die betroffenen Regionen liegen jedoch auf derselben Seite des <i>Zwerchfells</i> . Kein Befall von Lymphgewebe im Brustraum, kein Befall der äußeren Hirnhaut und keine Tumoren im Bauchraum, die nicht vollständig durch eine Operation entfernt werden können.
Stadium III	Befall von Lymphknoten oder Lymphgewebe auf beiden Seiten des Zwerchfells. Oder: Befall von Lymphgewebe oder anderen Organen im Brustraum (Mittelfellraum = Mediastinum, Brustfell, Thymusdrüse, Lunge) Oder: Ausgedehnte nicht-operable Tumoren im Bauchraum Oder: Befall der äußeren Hirnhaut und/oder der Knochen
Stadium IV	Befall des Knochenmarks und/oder des Zentralnervensystems.

**\*Anmerkung zu Stadium IV:** Bei lymphoblastischen Lymphomen mit einem Knochenmarkbefall von 25 % oder mehr wird die Krankheit nicht mehr als NHL, sondern als akute lymphoblastische Leukämie (ALL) definiert. Lymphoblastische Lymphome und ALL sind biologisch verwandte Erkrankungen, die beide von unreifen Vorläufer-T- oder Vorläufer-B-Zellen ausgehen. Bei reifen B-Zell-Lymphomen/Burkitt-Lymphomen mit einem Knochenmarkbefall von 25 % oder mehr spricht man von einer Burkitt-Leukämie. Es handelt sich dabei um ein weiter fortgeschrittenes Stadium der gleichen Erkrankung. Die Patienten werden wie Lymphompatienten behandelt. Es handelt sich NICHT um eine ALL.

**Gut zu wissen:** Patienten mit den Krankheitsstadien I und II haben in der Regel eine sehr gute *Prognose*. Patienten mit den Krankheitsstadien III und IV haben eine deutlich ungünstigere *Prognose* und bedürfen daher einer intensivierten Behandlung.

### 2.2.2.2. Stadieneinteilung nach IPNHLSS

Eine modifizierte, neuere Stadien-Einteilung, das „International Pediatric NHL-Staging System (IPNHLSS), wird derzeit international im Rahmen von Studien eingesetzt. Sie ermöglicht zum Teil eine noch genauere Erfassung des Krankheitsbefalls. Dies ist unter anderem durch neue, sehr



empfindliche Diagnostikmethoden möglich geworden, die zum Beispiel die minimale systemische Erkrankung (MDD) und die *minimale Resterkrankung* (MRD) erfassen [3] [30].

### 2.2.2.3. Ann-Arbor-Klassifikation

Bei großzellig anaplastischen Lymphomen (ALCL) erfolgt die Stadieneinteilung zusätzlich nach der so genannten "Ann-Arbor-Klassifikation". Diese berücksichtigt neben Zahl und Ort der befallenen Lymphknotenregionen und anderer Organe auch das Auftreten allgemeiner Krankheitssymptome wie Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsabnahme um mehr als 10 % (so genannte B-Symptome).

## 2.3. Krankheitsverläufe: Wie kann ein Non-Hodgkin-Lymphom verlaufen?

Der Verlauf eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) ist von Patient zu Patient verschieden.

Entscheidend für eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ist in erster Linie, dass der Patient schnellstmöglich behandelt wird. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, breitet sie sich in der Regel schnell im Körper aus und verläuft tödlich. Mit einer sofortigen intensiven Behandlung kann heute bei etwa 90 % der Patienten die Krankheit geheilt werden [1].

Bei einem kleineren Teil (10-15 %) der Patienten kann es nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung allerdings zu einem Krankheitsrückfall, einem so genannten Rezidiv, kommen [26]. Außerdem gibt es Patienten, die zunächst kaum oder gar nicht auf die Behandlung ansprechen (Therapieversagen). Oft lässt sich bei diesen Patienten durch eine Intensivierung der Therapie oder eine Änderung der Behandlungsstrategie doch noch eine Heilung erreichen. Bisweilen ist es aber, trotz Einsatz aller zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen nicht möglich, die Krankheit zu beherrschen.

Wie ein NHL verläuft, hängt insbesondere vom Typ des NHL und vom Krankheitsstadium ab, also davon, wie weit die Krankheit bereits fortgeschritten ist (*siehe auch Kapitel "Therapieplanung"*). Diese Faktoren werden zwar bei der Planung der Behandlung berücksichtigt, können aber nicht immer gleichermaßen gut beeinflusst werden.

### 2.3.1. Wie verläuft ein Non-Hodgkin-Lymphom ohne Behandlung?

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gehen von entarteten Zellen des lymphatischen Systems [*lymphatisches System*] aus. Da sich im gesamten Körper lymphatisches Gewebe befindet, können NHL überall im Körper entstehen. Die Erkrankung beginnt meist in den *Lymphknoten*, kann aber auch in anderen lymphatischen Organen und Geweben ihren Ausgang nehmen.

Die veränderten Zellen breiten sich zunächst an ihrem Ursprungsort, zum Beispiel innerhalb eines Lymphknotens, aus und führen auf diese Weise zu einer Vergrößerung oder Schwellung des Organs. Rasch gelangen sie über die Lymphbahnen aber auch in andere Organe und Gewebe des lymphatischen Systems. Über den Blutweg können die Lymphomzellen das lymphatische System



verlassen und Leber, *Knochenmark*, Skelett, *Zentralnervensystem* sowie andere Organe befallen. Leber und Milz können durch den Befall mit Lymphomzellen stark vergrößert sein.

NHL, die im Kindes- und Jugendalter vorkommen, gehören fast ausschließlich zur Gruppe der hochmalignen NHL, das sind besonders aggressive und schnell wachsende NHL. Sie schreiten rasch fort und streuen bereits in frühen Krankheitsstadien Lymphomzellen im Körper aus. In der Regel vergehen vom Zeitpunkt der ersten Krankheitszeichen bis zum Zeitpunkt des vollen Krankheitsbildes nur wenige Wochen oder Monate. Unbehandelt verlaufen hochmaligne NHL tödlich.

### 2.3.2. Welche möglichen Krankheitsverläufe / Krankheitsphasen gibt es bei Patienten in Behandlung?

Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) kann die Erkrankung auch im Rahmen einer Behandlung individuell unterschiedlich verlaufen. Neben Art und Ausbreitung der Erkrankung ist für den Krankheitsverlauf unter anderem von Bedeutung, ob die Krankheit zum ersten oder zum wiederholten Male auftritt, wie gut und schnell die Erkrankung auf die Therapie anspricht und wie dauerhaft der Erfolg der Therapie ist.

Die Experten benutzen während der Behandlungsplanung und im Rahmen der Verlaufsbeurteilung bestimmte Begriffe, die im Folgenden erklärt werden.

#### 2.3.2.1. Unbehandeltes Non-Hodgkin-Lymphom

"Unbehandeltes NHL" bedeutet, dass bei einem Patienten die Diagnose zum ersten Mal gestellt wird und bisher außer einer Behandlung der *Symptome* noch keine Therapie durchgeführt wurde.

#### 2.3.2.2. Non-Hodgkin-Lymphom in Remission

Von einer *Remission* spricht man, wenn sich infolge der Behandlung, das heißt unter dem Einfluss zellwachstumshemmender Medikamente (*Zytostatika*), ein zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegender Tumor zurückgebildet hat beziehungsweise, bei Befall von *Knochenmark* und/oder *Zentralnervensystem*, keine Lymphomzellen im Knochenmark beziehungsweise in der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor) mehr nachweisbar sind.

In der Regel wird nach mehrwöchiger Therapiedauer (zum Beispiel nach vier bis fünf Wochen) eine Untersuchung (je nach Ausgangsbefund eine Überprüfung der Tumorgroße, eine Knochenmark- oder Liquorpunktion) durchgeführt um festzustellen, ob eine Remission eingetreten ist. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt keine Remission zeigen, sprechen offensichtlich schlecht auf eine Standardtherapie an und müssen daher in der Regel intensiver behandelt werden.

Wird die Remission zum ersten Mal erreicht, spricht man von Erstremission. Wird nach einem Krankheitsrückfall erneut eine Remission erreicht, spricht man von einer Zweitremission und so weiter. Remission bedeutet jedoch nicht, dass keine Lymphomzellen im Körper mehr vorhanden sind und daher keine Behandlung mehr notwendig ist. [Es ist daher von entscheidender Bedeutung,



dass auch diese bösartigen Zellen erreicht und vernichtet werden. Dies ist nur durch eine Fortführung der Behandlung, in der Regel mit anderen Medikamentenkombinationen, möglich.]

### 2.3.2.3. Krankheitsrückfall (Rezidiv)

Krankheitsrückfall (Rezidiv) bedeutet, dass sich die Lymphomzellen nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung – das heißt, nach einer vollständigen Rückbildung des Lymphoms – erneut vermehren und sich in lymphatischem Gewebe, *Knochenmark*, Hirnwasser (*Liquor*), Blut oder anderen Organen und Geweben nachweisen lassen. Ein solches Rezidiv kann sowohl am alten Ursprungsort als auch an anderen Stellen im Körper wieder ausbrechen. Zu Krankheitsrückfällen kann es im Verlaufe der Therapie oder nach Abschluss der Behandlung kommen. *Weitere Informationen zum Rezidiv finden Sie im Kapitel "Krankheitsrückfall".*

### 2.3.2.4. Unzureichendes Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie

Von einem unzureichenden Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie (therapierefraktärer Krankheitsverlauf, englisch: „Non-Response“) spricht man, wenn sich ein zum Zeitpunkt der Diagnose bestehender Tumor trotz mehrwöchiger Behandlung gar nicht oder nicht in ausreichendem Maße zurückbildet und/oder noch Lymphomzellen im *Knochenmark* beziehungsweise in der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor) gefunden werden.

## 2.4. Verlaufsdagnostik: Welche Untersuchungen sind während der Therapie erforderlich?

Während der Behandlung sind immer wieder Untersuchungen notwendig, um den Krankheitsverlauf und das Befinden des Patienten zu überprüfen. Im Mittelpunkt stehen regelmäßige *körperliche Untersuchungen* und *Blutbildkontrollen*.

Je nach Ausgangsbefund - das heißt, je nachdem, welche Organe und Gewebe zum Zeitpunkt der Diagnose von der Krankheit betroffen waren und wie weit die Erkrankung im Körper fortgeschritten war (Krankheitsstadium), sind regelmäßig weitere Untersuchungen notwendig, um das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie zu überprüfen.

- Bei anfänglichem Befall von *Knochenmark* und/oder *Zentralnervensystem* erfolgen im Verlauf der Behandlung in bestimmten Abständen (zum Beispiel zu Beginn oder am Ende eines längeren Therapieblocks) weitere *Knochenmarkpunktionen* beziehungsweise Punktionen der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (*Lumbalpunktion*). Die entnommenen Proben werden, wie bereits bei der Erstdiagnose, mit Hilfe *zytologischer*, immunhistochemischer, *immunologischer* und *genetischer* Verfahren auf noch vorhandene Lymphomzellen überprüft und ausgewertet.
- Waren zum Diagnosezeitpunkt *Lymphknoten* oder innere Organe wie *Thymusdrüse*, Milz, Leber oder Lunge betroffen, muss mit Hilfe verschiedener bildgebender Verfahren (zum Beispiel *Ultraschall*, *Röntgenuntersuchung*, *Magnetresonanztomographie*, *Computertomographie*, *Positronen-Emissions-Tomographie*) überprüft werden, ob sich der Tumor durch die Therapie zurückgebildet hat.





- Unter Umständen kann auch eine nochmalige Gewebeentnahme (*Biopsie*) aus Lymphknoten oder anderen befallenen Geweben notwendig sein.

Je nachdem wie der Befund ausfällt, kann das Ärzteteam dann die Behandlung wie geplant fortführen oder aber, falls notwendig, intensivieren.

Außerdem werden regelmäßig Laboruntersuchungen (zum Beispiel an Blut- und *Urin*proben) durchgeführt, um die Funktionen der inneren Organe (wie Nieren und Leber) zu überprüfen. Eine *Echokardiographie* dient der Überprüfung der Herzfunktion. Auch die Ergebnisse dieser Untersuchungen fließen unmittelbar in die weitere Behandlungsplanung mit ein. Unter Umständen führen sie dazu, dass die Therapie unterbrochen wird, bis sich die entsprechenden Nebenwirkungen der Behandlung wieder zurückgebildet haben.

**Gut zu wissen:** Regelmäßige Kontrollen sind besonders zu Therapiebeginn, das heißt in den ersten Behandlungswochen, sehr wichtig, denn sie erlauben den behandelnden Ärzten, möglichst rasch und individuell auf den jeweiligen Krankheitsverlauf zu reagieren und die Behandlung auf die Bedürfnisse des Patienten abzustimmen.

*Einzelheiten zu den oben genannten Untersuchungen finden Sie im Kapitel "Erstdiagnose".*



### 3. Therapie: Wie sieht die Behandlung eines Patienten mit NHL aus?

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen über die bei einem Non-Hodgkin-Lymphom angewandten Behandlungsmethoden, den Therapieablauf, verfügbare Therapieoptimierungsstudien / Register sowie über Möglichkeiten der Behandlung bei einem Krankheitsrückfall.

Besteht oder bestätigt sich der Verdacht auf ein *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL), muss der Patient schnellstmöglich in eine kideronkologische Behandlungseinrichtung überwiesen werden. Dort ist das hoch qualifizierte Fachpersonal (Ärzte, Fachpflegekräfte) auf die Behandlung krebserkrankter Kinder und Jugendlicher spezialisiert und mit den modernsten Therapieverfahren vertraut. Die Ärzte dieser Klinikabteilungen stehen in fachorientierten Arbeitsgruppen in ständiger, enger Verbindung miteinander und behandeln ihre Patienten nach gemeinsam entwickelten und stetig weiter verbesserten Therapieplänen.

**Ziel der Behandlung** von Patienten mit NHL ist, eine hohe Heilungsrate bei möglichst geringen Nebenwirkungen und Spätfolgen zu erreichen.

#### 3.1. Welche Behandlungsmethoden sind erforderlich?

Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) breiten sich rasch im Körper aus; nur bei einem Drittel der Patienten ist die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose noch örtlich begrenzt.

Im Mittelpunkt der Behandlung eines NHL steht daher immer die **Chemotherapie**. Bei manchen Patienten kann sie durch eine **Strahlentherapie** (zum Beispiel eine Schädel-*Bestrahlung*) ergänzt werden, um den Therapieerfolg zu erhöhen.

In bestimmten Fällen, zum Beispiel wenn die Erkrankung auf die Standardtherapie nicht anspricht oder bei Krankheitsrückfällen, ist eine **hochdosierte Chemotherapie** (*Hochdosis-Chemotherapie*) mit anschließender **Stammzelltransplantation** notwendig. Andere Behandlungsarten (wie die *Antikörpertherapie*) werden im Rahmen klinischer Studien getestet.

Da NHL so genannte *systemische* Erkrankungen sind, die den ganzen Körper betreffen, bietet eine Operation in aller Regel keine geeignete Behandlungsmöglichkeit. Ein chirurgischer Eingriff, etwa zur Entnahme eines befallenen *Lymphknotens*, dient ausschließlich Diagnosezwecken. Bei kleinen Tumoren kann dieser Eingriff möglicherweise mit einer scheinbar vollständigen Tumorentfernung verbunden sein. Der Patient bedarf dann einer weniger intensiven *Chemotherapie*. Ein vollständiger Verzicht auf eine *Zytostatikabehandlung* ist jedoch nur sehr selten (zum Beispiel bei NHL mit ausschließlichem Hautbefall) möglich.

Die Intensität und Dauer der Chemotherapie, die Notwendigkeit einer Bestrahlung oder einer Stammzelltransplantation sowie die *Prognose* der Erkrankung richten sich vor allem danach, an welcher Form des NHL der Patient erkrankt ist, wie weit die Krankheit zum Zeitpunkt der Diagnose fortgeschritten ist und wie sie auf die Therapie anspricht (*siehe auch Kapitel „Therapieplanung“*).



### 3.1.1. Chemotherapie

Hauptbestandteil jeder Behandlung eines *Non-Hodgkin-Lymphoms* (NHL) ist die *Chemotherapie*. Man versteht darunter eine Behandlung mit zellwachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika). *Zytostatika* wirken sehr gut gegen rasch wachsende, also sich schnell teilende *Zellen*. Zu diesen gehören in besonderem Maße die Lymphomzellen.

Das **Ziel der Chemotherapie** ist, die Lymphomzellen im Körper möglichst vollständig zu vernichten und damit eine Heilung des Patienten zu erreichen.

#### 3.1.1.1. Wie werden die Medikamente verabreicht?

Ein NHL erfordert eine sofortige und sehr intensive chemotherapeutische Behandlung. Da ein einzelnes Medikament in der Regel nicht ausreicht, um alle Lymphomzellen zu vernichten, werden Kombinationen verschiedenartig wirkender Zytostatika eingesetzt (Polychemotherapie). Auf diese Weise soll die größtmögliche Wirkung gegen die bösartigen Zellen erzielt werden.

Die Medikamente werden normalerweise als *Infusion* oder *Injektion* verabreicht, einige auch in Tablettenform. Sie verteilen sich über die Blutbahn im gesamten Körper und können dadurch Lymphomzellen überall im Körper bekämpfen. Die Chemotherapie wird daher auch als "systemische Therapie" bezeichnet.

Besteht ein Verdacht auf Befall des *Zentralnervensystems* (ZNS) oder wurde ein ZNS-Befall nachgewiesen, so werden, ergänzend zur üblichen chemotherapeutischen Behandlung, Zytostatika direkt in das Nervenwasser gespritzt, das Gehirn und Rückenmark umgibt (*intrathekale Chemotherapie*). Dies ist notwendig, weil die meisten Zytostatika die Barriere zwischen Blutbahn und Hirngewebe (*Blut-Hirn-Schranke*) nur schlecht durchdringen können. Die Verabreichung der Medikamente erfolgt mehrfach im Laufe der Therapie durch eine Injektion in den Wirbelkanal in Höhe der Lendenwirbelsäule (*Lumbalpunktion*).

*Einzelheiten zu den verschiedenen Arten der Medikamentengabe finden Sie im Seitenteaser rechts. Ausführlichere Informationen zu den eingesetzten Zytostatika erhalten Sie im Kapitel „Behandlungsablauf“.*

#### 3.1.1.2. Wie läuft die Chemotherapie ab?

Die chemotherapeutische Behandlung erfolgt in mehreren Zyklen oder Phasen. Der Vorteil dieser Intervallbehandlung liegt darin, dass Lymphomzellen, die während des ersten Zyklus nicht erfasst werden (zum Beispiel, weil sie sich zu diesem Zeitpunkt gerade in der Ruhephase befinden und sich so der Wirkung der Medikamente entziehen), in einer der nachfolgenden Behandlungsphasen vernichtet werden können. Durch den Einsatz wechselnder Medikamentenkombinationen können auch Lymphomzellen, die gegen bestimmte Medikamente unempfindlich (resistent) sind, mit größerer Wahrscheinlichkeit „getroffen“ werden.

Zwischen den einzelnen Behandlungsphasen liegen in der Regel Behandlungspausen, die dem Körper die Möglichkeit geben, angegriffenes gesundes Gewebe zu regenerieren. Besser



als bösartige Zellen sind gesunde Zellen nämlich in der Lage, die durch die Chemotherapie verursachten Schäden an ihrer Erbinformation zu erkennen und zu reparieren.

Art und Dauer der Behandlung sind unterschiedlich, je nachdem, an welcher Form der NHL der Patient erkrankt ist, wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist (Krankheitsstadium) und nach welchem Therapieplan (Protokoll) er infolgedessen behandelt wird.

*Ausführliche Informationen zum schrittweisen Ablauf der Behandlung bei verschiedenen NHL-Typen erhalten Sie im Kapitel „Behandlungsablauf“. [Allgemeine Informationen zur Chemotherapie finden Sie hier.](#)*

### **3.1.1.3. Welche Nebenwirkungen hat die Chemotherapie und welche Möglichkeiten zur Vorbeugung und Behandlung gibt es?**

Die *Chemotherapie* schädigt nicht nur die Lymphomzellen, sondern auch gesunde Zellen, die sich häufig und schnell teilen (zum Beispiel Zellen der Mund- und Darmschleimhaut, Haarwurzeln- und Knochenmarkzellen). Dadurch kommt es im Laufe der Behandlung unvermeidlich zu einer Reihe von Nebenwirkungen, die das Wohlbefinden und die Gesundheit des Patienten beeinträchtigen. Je nach Art und Dosierung der Medikamente sind die Nebenwirkungen unterschiedlich stark.

**Wichtig zu wissen:** Nicht alle Patienten reagieren in gleicher Weise auf die Chemotherapie. Das heißt: Nicht alle der im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen treten bei jedem Patienten auf. Darüber hinaus empfindet jeder Patient einzelne Nebenwirkungen unterschiedlich stark.

#### **3.1.1.3.1. Häufige Nebenwirkungen**

- Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer *Zytostatikabehandlung* zählen Störungen im Verdauungstrakt, Haarausfall sowie Übelkeit und Erbrechen.
- Auch die Funktion der männlichen und weiblichen *Keimdrüsen* – der Eierstöcke und der Hoden – kann durch die Chemotherapie beeinträchtigt werden.
- Von besonders schwerwiegender Auswirkung ist die Chemotherapie auf das *Knochenmark*, denn die Zytostatika zerstören nicht nur Lymphomzellen, sondern beeinträchtigen auch die Bildung gesunder roter und weißer Blutkörperchen und Blutplättchen, die durch die Leukämie ohnehin schon gestört ist. Durch den dadurch bedingten Mangel an Blutzellen bestehen während der Behandlungszeit eine akute, unter Umständen lebensbedrohliche Infektionsgefahr sowie erhöhte Blutungsneigung und Blutarmut.

#### **3.1.1.3.2. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung**

Um den Folgen der Erkrankung und den Nebenwirkungen der Chemotherapie vorzubeugen oder diese zu behandeln, wird das Behandlungsteam verschiedene unterstützende Behandlungsmaßnahmen (*Supportivtherapie*) ergreifen:

- Fehlende rote Blutzellen (*Anämie*) oder Blutplättchen (*Thrombozytopenie*) werden durch die Gabe entsprechender Blutkonserven (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) ersetzt.
- Außerdem werden *antibakterielle* Medikamente (*Antibiotika*) sowie Medikamente gegen Pilze verabreicht, um gegen Infektionen vorzugehen oder diese von vornherein zu vermeiden.



Auch andere während der Therapie auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Entzündungen der Mund- und Darmschleimhaut lassen sich mit Hilfe von Medikamenten wirksam bekämpfen oder lindern.

- Der Haarausfall bildet sich meist drei bis sechs Monate nach Therapieende vollständig zurück.

*Ausführliche Informationen zur Supportivtherapie erhalten Sie hier.*

**Gut zu wissen:** Auch der Patient selbst beziehungsweise seine Angehörigen können durch verschiedene (vorbeugende) Maßnahmen dazu beitragen, Nebenwirkungen zu mildern und Komplikationen so gut wie möglich zu vermeiden. Dies gilt vor allem für Behandlungszeiten, die der Patient zu Hause verbringt (zum Beispiel Therapiepausen während der Intensivtherapie; Dauertherapie). Entsprechende Informationen (zum Beispiel zur Ernährung, zur Vorbeugung von Infektionen, zum Umgang mit Blutungen oder zur Linderung behandlungsbedingter Nebenwirkungen) finden Sie in unserem Text *„Empfehlungen für zu Hause (während oder nach der Chemo- und Strahlentherapie)“*. Individuelle Empfehlungen erhalten Sie von Ihrem Behandlungsteam.

Neben akuten Folgen der Chemotherapie muss unter Umständen auch mit verschiedenen Spätfolgen der Behandlung gerechnet werden. *Informationen dazu finden Sie im Kapitel "Spätfolgen".*

### 3.1.2. Strahlentherapie

Bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) kann in bestimmten Fällen zusätzlich zur *Chemotherapie* auch eine Strahlenbehandlung des Kopfes notwendig sein, um Lymphomzellen in den *Hirnhäuten* zu vernichten.

Lymphomzellen, die sich im *Zentralnervensystem* (ZNS) angesiedelt haben, lassen sich durch eine Chemotherapie nicht immer in ausreichendem Maße bekämpfen (*siehe Kapitel "Chemotherapie"*). Durch die *Bestrahlung* sollen die bösartigen Zellen sicher beseitigt werden, um zu verhindern, dass sie den Ausgangspunkt für einen Krankheitsrückfall bilden. Aufgrund der Spätfolgen, die mit einer Strahlenbehandlung bei Kindern und Jugendlichen einhergehen, wird diese Therapieform jedoch nur noch bei manchen Patienten in bestimmten Krankheitssituationen empfohlen.

**Gut zu wissen:** Im Rahmen der heutigen Therapiepläne erfolgt eine Strahlenbehandlung des Kopfes bei Patienten mit lymphoblastischem NHL (selten bei Patienten mit anaplastisch großzelligem Lymphom), wenn zum Zeitpunkt der Diagnose ein Befall des ZNS festgestellt wird. Durch die gleichzeitige intensive *systemische* und *intrathekale* Chemotherapie reichen jedoch relativ geringe Strahlendosen aus. Bei Patienten mit reifen B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen / reifer B-AL wird keine Schädelbestrahlung durchgeführt.

Einen Stellenwert hat die Bestrahlung noch bei manchen Patienten mit Krankheitsrückfall (Rezidiv) oder in der *Palliativtherapie*.



### 3.1.2.1. Wie wird die Strahlentherapie durchgeführt?

Die Strahlentherapie erfolgt mit energiereichen, *elektromagnetischen* Strahlen, die von außen durch die Haut auf die Region eingestrahlt werden. Die Strahlen verursachen Schäden im Erbgut der *Zellen*. Da Lymphomzellen ein weniger gut funktionierendes Reparatursystem haben als gesunde Zellen, können sie strahlenbedingte Schäden schlechter beheben, sie sterben ab.

Die eingesetzte Gesamt-Strahlendosis – sie wird in Gy- (Gray-)Einheiten gemessen – hängt von der Art des Non-Hodgkin-Lymphoms, der jeweiligen Krankheitssituation und dem Alter des Patienten ab. Kinder unter einem Jahr werden prinzipiell nicht bestrahlt. Um das gesunde Gewebe in der Umgebung zu schonen, wird die Gesamtdosis nicht in einmaliger Behandlung verabreicht, sondern in kleinen Portionen von etwa 1,5 Gy eingestrahlt, zum Beispiel über drei bis vier Wochen täglich. Die Wochenenden bleiben bestrahlungsfrei.

Bei Befall der Hoden kann unter Umständen im Anschluss an die Chemotherapie eine Hodenbestrahlung erfolgen.

### 3.1.2.2. Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie und welche Möglichkeiten zur Behandlung und Vorbeugung gibt es?

Die *Strahlentherapie* schädigt leider nicht nur die bösartigen Zellen. Trotz der sorgfältigen Therapieplanung und -durchführung wird zwangsläufig auch gesundes Gewebe, das sich in unmittelbarer Nähe der bestrahlten Region befindet, in Mitleidenschaft gezogen. Dadurch kann es zu Nebenwirkungen kommen, die das Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigen. Einige Nebenwirkungen sind akut, aber vorübergehend:

- Dazu gehören zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwellungen im Bereich der Bestrahlung, Hautrötungen bis hin zu sonnenbrandähnlichen Hautveränderungen, Entzündungen der Mundschleimhaut und Haarausfall.
- Eine Bestrahlung kann, wie die *Chemotherapie*, zu einer Verminderung von weißen Blutzellen und Blutplättchen und somit zu einer erhöhten *Infektionsgefahr* und erhöhtem Blutungsrisiko führen.
- Bei manchen Patienten verursachen Kopfbestrahlungen Müdigkeit und ein erhöhtes Schlafbedürfnis; sie können bis zu mehreren Wochen nach Abschluss der Therapie andauern.
- Auch Fieber, Appetitlosigkeit, Schwindelgefühl und Sehstörungen kommen vor.

**Gut zu wissen:** Um den Nebenwirkungen der Strahlentherapie vorzubeugen oder diese zu behandeln, erfolgen, wie bei der Chemotherapie, *unterstützende Behandlungsmaßnahmen*. Auch der Patient selbst beziehungsweise seine Angehörigen können zur Linderung strahlenbedingter Folgeerscheinungen beitragen. Tipps hierzu finden Sie im Kapitel "*Empfehlungen für zu Hause*". Individuelle Empfehlungen erhalten Sie von Ihrem Behandlungsteam.



Eine Strahlenbehandlung kann, abgesehen von Therapie begleitenden Nebenwirkungen, auch mit Spätfolgen verbunden sein; sie treten zum Teil erst Jahre nach der Therapie auf. *Informationen dazu finden Sie im Kapitel "Spätfolgen".*

### 3.1.3. Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation

#### Basisliteratur

*Ebell W Hämatopoetische Stammzelltransplantation. in: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J., Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag, 2006, 66-85, 3540037020 isbn*

*Klingebiel T Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen., Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004:83, 3769104285 isbn*

Kommt es zu einem Krankheitsrückfall (*Rezidiv*) oder kann durch die übliche chemotherapeutische Behandlung eine komplette Krankheitsrückbildung nicht erreicht werden, so ist unter Umständen eine *Hochdosis-Chemotherapie* sinnvoll. Die verabreichte *Zytostatikadosis* ist dabei so hoch, dass auch widerstandsfähige Lymphomzellen im Körper abgetötet werden.

Die intensive Behandlung zerstört jedoch nicht nur die bösartigen Zellen, sondern auch das blutbildende System im *Knochenmark*. Aus diesem Grund müssen dem Patienten nach Abschluss der Behandlung Stammzellen der Blutbildung (*Blutstammzellen*) aus dem Knochenmark oder Blut eines Spenders übertragen (transplantiert) werden, die das zerstörte Knochenmark wieder aufbauen. Fachleute sprechen auch von hämatopoetischer Stammzelltransplantation (abgekürzt: HSZT oder SZT).

Blutstammzellen sind die „Mutterzellen“ aller Blutzellen. Sie werden im Knochenmark gebildet und können sich zu allen Formen von Blutzellen weiterentwickeln. Diese Fähigkeit der Stammzellen macht man sich bei der Stammzelltransplantation zunutze. Voraussetzung für die Durchführung dieser Behandlung ist allerdings, dass bereits zuvor ein Großteil der bösartigen Zellen durch eine konventionelle *Chemotherapie* zerstört werden konnte, also eine so genannte *Remission* erreicht wurde.

Da es sich um eine belastende und sehr risikoreiche Behandlung handelt, sind auch das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten von Bedeutung. Die Indikation für eine Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit NHL wird kontinuierlich den neuesten Forschungsergebnissen angepasst.

Für manche Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (zum Beispiel *Rezidivpatienten*, die mit einer erneuten Standardchemotherapie eine ungünstige *Prognose* haben) sind Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation derzeit oft die einzige Chance, geheilt zu werden.

#### 3.1.3.1. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab?

Die *Stammzelltransplantation* setzt sich aus zwei Phasen zusammen:

- a. **Konditionierung:** Zunächst wird der Patient mit Hilfe einer hoch dosierten *Chemotherapie* – zum Teil kombiniert mit einer *Ganzkörperbestrahlung* – so intensiv behandelt, dass alle noch



vorhandenen Lymphomzellen (und auch die körpereigenen Blutstammzellen) zerstört werden. Diese vorbereitende Behandlung wird Konditionierung genannt.

- b. **Stammzelltransplantation:** In der anschließenden Phase werden dem Patienten – als Ersatz für das zerstörte *Knochenmark* – gesunde Stammzellen der Blutbildung von einem geeigneten Spender (allogen), seltener auch von ihm selbst (autolog) übertragen (*siehe unten*). Der Patient erhält die *Blutstammzellen* durch eine *Infusion* in die *Vene*. Die Stammzellen wandern in die Markhöhlen der Knochen, siedeln sich dort an und beginnen, neue funktionstüchtige Blutzellen zu bilden. Stammt das Transplantat von einem Spender, dauert es in der Regel durchschnittlich drei bis sechs Wochen, bis die transplantierten Stammzellen angewachsen sind und sich die Blutwerte erholt haben. Bei eigenen Blutstammzellen geschieht dies sehr viel schneller, nämlich bereits innerhalb von zehn bis 14 Tagen.

Wenn die Transplantation erfolgreich ist, das heißt wenn die Blutbildung wieder in Gang kommt und tatsächlich keine Lymphomzellen die Vorbehandlung überlebt haben, ist der Patient von der Krankheit geheilt.

### 3.1.3.2. Welche Möglichkeiten der Transplantation gibt es?

Prinzipiell unterscheidet man nach Art des Spenders zwei Formen der Stammzelltransplantation: die *allogene Stammzelltransplantation* und die *autologe Stammzelltransplantation*. Die Entscheidung für eine der beiden Optionen hängt vom NHL-Subtyp sowie von der Spenderverfügbarkeit ab. Bei den meisten Kindern und Jugendlichen kommt bevorzugt die allogene Stammzelltransplantation in Betracht, ist jedoch kein passender Spender vorhanden, so kann unter Umständen auch eine autologe Stammzelltransplantation erfolgen. Beide Formen der Transplantation werden im Folgenden kurz vorgestellt.

#### 3.1.3.2.1. Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation kann zum Beispiel bei Patienten mit Krankheitsrückfall eines lymphoblastischen Lymphoms, B-Zell-Lymphoms oder eines großzellig anaplastischen Lymphoms in Frage kommen. Auch für Patienten mit lymphoblastischem Lymphom, die auf eine konventionelle Chemotherapie nicht ansprechen, kann die allogene Stammzelltransplantation eine Behandlungsoption sein [3].

Bei der allogenen Stammzelltransplantation (“allo“- ist eine griechische Silbe und bedeutet “anders“ oder “fremd“) erhält der Patient *Blutstammzellen* von einer anderen Person (Stammzellspender). Es kann sich dabei um einen Verwandten oder um einen Fremden handeln (je nach Art des Spenders wird zum Teil auch, sprachlich nicht ganz korrekt, von Familienspender- beziehungsweise Fremdspender-Transplantation gesprochen).

Entscheidend ist, dass der Spender mit dem Patienten bezüglich bestimmter Gewebemerkmale auf der Oberfläche der weißen Blutzellen, den so genannten *HLA*-Merkmalen (englische Abkürzung für: “human leukocyte antigens“) weitgehend übereinstimmt. Das ist wichtig:

- damit die Gefahr der Transplantatabstoßung (Empfänger-gegen-Spender-Reaktion, oder englisch: “Host-versus-Graft“-Reaktion) nicht zu groß ist, aber viel mehr noch,





- damit die Abwehrreaktionen des gespendeten *Knochenmarks* gegen den Organismus des Empfängers (*Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* oder englisch: "Graft-versus-Host"-Reaktion) nicht zu stark ausfallen (*siehe auch Risiken der Stammzelltransplantation*).

Die Gewebeverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger kann durch Blutuntersuchungen im Labor bestimmt werden. Bei Geschwistern des Patienten besteht eine 25-prozentige Chance, dass sie mit dem Patienten in den HLA-Merkmalen übereinstimmen, das heißt HLA-identisch sind. Die Möglichkeit, im weiteren Familienkreis passende Spender zu finden, ist dagegen gering.

Wenn kein passender verwandter Spender zu finden ist, wird in nationalen und internationalen Knochenmarkspender-Registern nach nicht verwandten, freiwilligen Spendern mit weitgehend identischen Gewebemerkmale gesucht. Die Chance, auf diese Weise einen geeigneten Spender zu finden, liegt heute bei 80 bis 90 %, da weltweit mehrere Millionen freiwillige Spender registriert sind und monatlich Tausende hinzukommen.

### 3.1.3.2.2. Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation ist derzeit nur für Patienten mit Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) angezeigt. Möglicherweise kann diese Therapieform auch bei Rückfällen eines reifzelligen B-NHLs eine Rolle spielen, ihr Stellenwert bei diesem Subtyp ist noch nicht abschließend geklärt [3] [WOE2015].

Bei einer autologen Stammzelltransplantation ("auto" ist eine griechische Silbe und bedeutet "selbst") bekommt der Patient eigene *Blutstammzellen* übertragen, die ihm vor Durchführung der Hochdosis-Chemotherapie – in der Phase der *Remission* – aus dem Blut oder dem *Knochenmark*, entnommen wurden. Allerdings besteht hier die Gefahr, dass mit der Rückgabe der Blutstammzellen auch wieder Lymphomzellen in den Körper gelangen, die Krankheit kann dann erneut zum Ausbruch kommen. Um dieses Risiko zu verringern, wird das Transplantat gegebenenfalls vor der Rückübertragung mit verschiedenen Methoden „gereinigt“.

### 3.1.3.3. Wie werden die Stammzellen gewonnen?

Die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark, dem Ort ihrer Entstehung, oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Eine besondere Art der Stammzellgewinnung aus dem Blut ist die Nutzung von Plazentarestblut oder Nabelschnurblut. Zur weiteren Information hierzu siehe [hier](#). Die aus Knochenmark oder Blutbahn isolierten Stammzellen werden bis zum Zeitpunkt der Transplantation in speziellen Anlagen bei minus 196°C tiefgefroren (so genannte *Kryokonservierung*) und in flüssigem Stickstoff gelagert.

#### 3.1.3.3.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark

Bei der *Knochenmarkentnahme* wird dem Spender, nach vorheriger eingehender Untersuchung, etwa ein Liter Knochenmarkblut durch *Punktionen* an beiden Beckenknochen entnommen. Diese Menge ist notwendig, um eine ausreichende Zahl blutbildender Stammzellen für den Wiederaufbau der Blutbildung zu erhalten. Da die Entnahme mit Schmerzen verbunden ist, erfolgt sie unter *Vollnarkose*. Die roten Blutkörperchen werden dem Spender nach Abtrennung der Stammzellen



zurück transfundiert, um den Blutverlust gering zu halten. Das entnommene Knochenmark bildet sich innerhalb von zwei Wochen wieder nach.

Der Spender kann nach zwei- bis dreitägigem Aufenthalt im Krankenhaus wieder nach Hause gehen. Schmerzen, die noch einige Tage nach der Entnahme auftreten können, lassen sich mit Schmerzmitteln gut lindern. Abgesehen vom allgemeinen Narkoserisiko ist die Knochenmarkentnahme ungefährlich.

### **3.1.3.3.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut**

Alternativ zur Knochenmarktransplantation findet heute zunehmend die Übertragung von Stammzellen statt, die aus dem Blutkreislauf des Spenders gewonnen werden; man spricht in diesem Fall auch von „peripherer Stammzelltransplantation“. Denn: *Blutstammzellen* finden sich nicht nur im Knochenmark, sondern auch im zirkulierenden Blut.

Allerdings sind Stammzellen im Blut unter normalen Bedingungen nur in geringen Mengen vorhanden. Daher wird dem Spender vier bis fünf Tage vor der Stammzellentnahme täglich eine körpereigene *Hormon*-ähnliche Substanz, ein so genannter Wachstumsfaktor (zum Beispiel *G-CSF*) in die Haut gespritzt. Dieser Wachstumsfaktor regt die Stammzellen dazu an, vermehrt aus dem Knochenmark in die Blutbahn überzutreten. Anschließend werden die Stammzellen mit Hilfe einer speziellen Zentrifugeneinrichtung (Blutzell-Separator) aus dem *Venenblut* des Spenders gesammelt. Um genügend Stammzellen für eine erfolgreiche Transplantation zu erhalten, muss dieser Vorgang, die so genannte Stammzell-*Apherese*, an einem oder auch zwei aufeinanderfolgenden Tag(en) über jeweils zwei bis vier Stunden durchgeführt werden.

Gegenüber der Knochenmarktransplantation hat diese Methode gewisse Vorteile: Die Entnahme der Stammzellen beim Spender kann ohne *Narkose* erfolgen. Außerdem hat sich gezeigt, dass beim Empfänger die Blutbildung nach der Transplantation schneller wieder in Gang kommt. Die Phase akuter *Infektionsgefahr* ist dadurch verkürzt.

#### **Wo werden Stammzelltransplantationen durchgeführt?**

Eine Hochdosistherapie mit anschließender Stammzelltransplantation erfordert einen hohen Aufwand an apparativer Ausrüstung und hoch qualifiziertes Personal. Aus diesem Grund werden Stammzelltransplantationen fast ausschließlich an großen Kliniken durchgeführt, vor allem an Universitätskliniken und Tumorzentren.

### **3.1.3.4. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen werden zu ihrer Vorbeugung beziehungsweise Linderung ergriffen?**

Eine *Stammzelltransplantation* ist für den Patienten eine sehr risikoreiche und belastende Behandlung. Sie geht mit zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen einher, an denen einige Patienten auch versterben können.

#### **3.1.3.4.1. Risiken der Konditionierung (Chemo-/Strahlentherapie)**

Risiken ergeben sich bei einer Stammzelltransplantation zunächst durch die knochenmarkzerstörende *Chemotherapie* (und *Strahlentherapie*), die der eigentlichen



Transplantation vorausgeht; sie bringt die *Immunabwehr* des Patienten fast gänzlich zum Erliegen. Vor allem in der Zeit unmittelbar nach der intensiven Therapie und bevor die übertragenen Stammzellen die Blutbildung wieder in Gang gesetzt haben, ist der Patient durch den Mangel an Abwehrzellen extrem infektionsgefährdet.

Zum Schutz vor *Infektionen* (durch *Bakterien*, *Viren*, Pilze) erfolgt deshalb bereits vorbeugend eine Behandlung mit entsprechenden Medikamenten. Außerdem muss sich der Patient in der Zeit vor und nach der Transplantation in einer Sterileinheit aufhalten, zu der außer Ärzten und Pflegepersonal nur wenige Personen – vielfach sogar in Schutzkleidung und mit Mundschutz – Zutritt haben. Die fehlenden roten Blutzellen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) müssen, bis das transplantierte Knochenmark die Blutbildung übernimmt, durch *Transfusion* ersetzt werden.

Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brach liegt, wird als „Aplasie“-Phase bezeichnet [siehe *Knochenmarkaplasie*]. In der Regel beginnen die transplantierten Stammzellen mit einer Verzögerung von etwa zehn bis zwanzig Tagen mit der Produktion von Blutzellen. Sobald ausreichend weiße Blutzellen vorhanden sind, kann die Isolation aufgehoben werden. Dies ist normalerweise nach zehn bis vierzehn Tagen der Fall.

#### **3.1.3.4.2. Risiken der Transplantation**

Auch die Transplantation selbst kann mit verschiedenen Komplikationen verbunden sein. So besteht immer die (geringe) Gefahr, dass das transplantierte Knochenmark nicht „anwächst“. Darüber hinaus muss bei einer allogenen Stammzelltransplantation – selbst bei guter Gewebeverträglichkeit – immer damit gerechnet werden, dass die mit dem Transplantat übertragenen Immunzellen des Spenders den Körper des Empfängers als fremd erkennen und angreifen. Diese Reaktion wird „*Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*“ (englisch: Graft-versus-Host-Disease, GvHD) bezeichnet. Sie richtet sich hauptsächlich gegen Haut, Leber und Darm des Patienten und kann unter Umständen lebensbedrohlich werden.

Ein positiver Effekt der allogenen Transplantation ist hingegen, dass sich die Abwehrzellen des Spenders auch gegen im Körper verbliebene Lymphomzellen des Patienten richten und diese vernichten (Transplantat-gegen-Lymphom-Reaktion). Dies schützt den Patienten effektiver vor einem Krankheitsrückfall.

#### **3.1.3.4.3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen**

Um das Auftreten der *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* zu verhindern oder um die Schwere dieser Reaktion zu mindern, werden nach der Transplantation Medikamente verabreicht, die die Immunreaktion unterdrücken. Diese Behandlung trägt dazu bei, dass nach der Transplantation noch längere Zeit eine erhöhte Infektionsgefahr besteht.

Bis das körpereigene Abwehrsystem wieder völlig intakt ist, dauert es etwa ein Jahr. Während dieser Zeit ist der Patient für *Infektionen* erheblich anfälliger als andere Menschen. Empfehlungen und Verhaltenshinweise zur Verminderung des Infektionsrisikos sollten daher unbedingt beachtet werden. Der Arzt und das Pflegepersonal werden Sie ausführlich beraten.



Eine Stammzelltransplantation ist außerdem mit verschiedenen Spätfolgen verbunden, die vor allem auf die hoch dosierte Chemotherapie und die Ganzkörperbestrahlung zurückzuführen sind. *Informationen hierzu finden Sie im Kapitel „Spätfolgen“.*

Trotz all dieser möglichen Nebenwirkungen darf jedoch nicht vergessen werden, dass die Stammzelltransplantation in manchen Fällen die einzige Chance ist, ein NHL zu heilen.

[Weitere Informationen zur Stammzelltransplantation erhalten Sie hier.](#)

Kommt es zu einem Krankheitsrückfall (*Rezidiv*) oder kann durch die übliche chemotherapeutische Behandlung eine komplette Krankheitsrückbildung nicht erreicht werden, so ist unter Umständen eine *Hochdosis-Chemotherapie* sinnvoll. Die verabreichte *Zytostatikadosis* ist dabei so hoch, dass auch widerstandsfähige Lymphomzellen im Körper abgetötet werden.

Die intensive Behandlung zerstört jedoch nicht nur die bösartigen Zellen, sondern auch das blutbildende System im *Knochenmark*. Aus diesem Grund müssen dem Patienten nach Abschluss der Behandlung Stammzellen der Blutbildung (*Blutstammzellen*) aus dem Knochenmark oder Blut eines Spenders übertragen (transplantiert) werden, die das zerstörte Knochenmark wieder aufbauen. Fachleute sprechen auch von hämatopoetischer Stammzelltransplantation (abgekürzt: HSZT oder SZT).

Blutstammzellen sind die „Mutterzellen“ aller Blutzellen. Sie werden im Knochenmark gebildet und können sich zu allen Formen von Blutzellen weiterentwickeln. Diese Fähigkeit der Stammzellen macht man sich bei der Stammzelltransplantation zunutze. Voraussetzung für die Durchführung dieser Behandlung ist allerdings, dass bereits zuvor ein Großteil der bösartigen Zellen durch eine konventionelle *Chemotherapie* zerstört werden konnte, also eine so genannte *Remission* erreicht wurde.

Da es sich um eine belastende und sehr risikoreiche Behandlung handelt, sind auch das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten von Bedeutung. Die Indikation für eine Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit NHL wird kontinuierlich den neuesten Forschungsergebnissen angepasst.

Für manche Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom (zum Beispiel *Rezidivpatienten*, die mit einer erneuten Standardchemotherapie eine ungünstige *Prognose* haben) sind Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation derzeit oft die einzige Chance, geheilt zu werden.

### 3.1.3.5. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab?

Die *Stammzelltransplantation* setzt sich aus zwei Phasen zusammen:

- a. **Konditionierung:** Zunächst wird der Patient mit Hilfe einer hoch dosierten *Chemotherapie* – zum Teil kombiniert mit einer *Ganzkörperbestrahlung* – so intensiv behandelt, dass alle noch vorhandenen Lymphomzellen (und auch die körpereigenen Blutstammzellen) zerstört werden. Diese vorbereitende Behandlung wird Konditionierung genannt.
- b. **Stammzelltransplantation:** In der anschließenden Phase werden dem Patienten – als Ersatz für das zerstörte *Knochenmark* – gesunde Stammzellen der Blutbildung von einem geeigneten



Spender (allogen), seltener auch von ihm selbst (autolog) übertragen (*siehe unten*). Der Patient erhält die *Blutstammzellen* durch eine *Infusion* in die *Vene*. Die Stammzellen wandern in die Markhöhlen der Knochen, siedeln sich dort an und beginnen, neue funktionstüchtige Blutzellen zu bilden. Stammt das Transplantat von einem Spender, dauert es in der Regel durchschnittlich drei bis sechs Wochen, bis die transplantierten Stammzellen angewachsen sind und sich die Blutwerte erholt haben. Bei eigenen Blutstammzellen geschieht dies sehr viel schneller, nämlich bereits innerhalb von zehn bis 14 Tagen.

Wenn die Transplantation erfolgreich ist, das heißt wenn die Blutbildung wieder in Gang kommt und tatsächlich keine Lymphomzellen die Vorbehandlung überlebt haben, ist der Patient von der Krankheit geheilt.

### 3.1.3.6. Welche Möglichkeiten der Transplantation gibt es?

Prinzipiell unterscheidet man nach Art des Spenders zwei Formen der Stammzelltransplantation: die *allogene Stammzelltransplantation* und die *autologe Stammzelltransplantation*. Die Entscheidung für eine der beiden Optionen hängt vom NHL-Subtyp sowie von der Spenderverfügbarkeit ab. Bei den meisten Kindern und Jugendlichen kommt bevorzugt die allogene Stammzelltransplantation in Betracht, ist jedoch kein passender Spender vorhanden, so kann unter Umständen auch eine autologe Stammzelltransplantation erfolgen. Beide Formen der Transplantation werden im Folgenden kurz vorgestellt.

#### 3.1.3.6.1. Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation kann zum Beispiel bei Patienten mit Krankheitsrückfall eines lymphoblastischen Lymphoms, B-Zell-Lymphoms oder eines großzellig anaplastischen Lymphoms in Frage kommen. Auch für Patienten mit lymphoblastischem Lymphom, die auf eine konventionelle Chemotherapie nicht ansprechen, kann die allogene Stammzelltransplantation eine Behandlungsoption sein [3].

Bei der allogenen Stammzelltransplantation ("allo"- ist eine griechische Silbe und bedeutet "anders" oder "fremd") erhält der Patient *Blutstammzellen* von einer anderen Person (Stammzellspender). Es kann sich dabei um einen Verwandten oder um einen Fremden handeln (je nach Art des Spenders wird zum Teil auch, sprachlich nicht ganz korrekt, von Familienspender- beziehungsweise Fremdspender-Transplantation gesprochen).

Entscheidend ist, dass der Spender mit dem Patienten bezüglich bestimmter Gewebemerkmale auf der Oberfläche der weißen Blutzellen, den so genannten *HLA*-Merkmalen (englische Abkürzung für: "human leukocyte antigens") weitgehend übereinstimmt. Das ist wichtig:

- damit die Gefahr der Transplantatabstoßung (Empfänger-gegen-Spender-Reaktion, oder englisch: "Host-versus-Graft"-Reaktion) nicht zu groß ist, aber viel mehr noch,
- damit die Abwehrreaktionen des gespendeten *Knochenmarks* gegen den Organismus des Empfängers (*Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* oder englisch: "Graft-versus-Host"-Reaktion) nicht zu stark ausfallen (*siehe auch Risiken der Stammzelltransplantation*).

Die Gewebeerträglichkeit zwischen Spender und Empfänger kann durch Blutuntersuchungen im Labor bestimmt werden. Bei Geschwistern des Patienten besteht eine 25-prozentige Chance, dass



sie mit dem Patienten in den HLA-Merkmalen übereinstimmen, das heißt HLA-identisch sind. Die Möglichkeit, im weiteren Familienkreis passende Spender zu finden, ist dagegen gering.

Wenn kein passender verwandter Spender zu finden ist, wird in nationalen und internationalen Knochenmarkspender-Registern nach nicht verwandten, freiwilligen Spendern mit weitgehend identischen Gewebemerkmale gesucht. Die Chance, auf diese Weise einen geeigneten Spender zu finden, liegt heute bei 80 bis 90 %, da weltweit mehrere Millionen freiwillige Spender registriert sind und monatlich Tausende hinzukommen.

### 3.1.3.6.2. Autologe Stammzelltransplantation

Die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation ist derzeit nur für Patienten mit Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) angezeigt. Möglicherweise kann diese Therapieform auch bei Rückfällen eines reifzelligen B-NHLs eine Rolle spielen, ihr Stellenwert bei diesem Subtyp ist noch nicht abschließend geklärt [3] [WOE2015].

Bei einer autologen Stammzelltransplantation („auto“ ist eine griechische Silbe und bedeutet „selbst“) bekommt der Patient eigene *Blutstammzellen* übertragen, die ihm vor Durchführung der Hochdosis-Chemotherapie – in der Phase der *Remission* – aus dem Blut oder dem *Knochenmark*, entnommen wurden. Allerdings besteht hier die Gefahr, dass mit der Rückgabe der Blutstammzellen auch wieder Lymphomzellen in den Körper gelangen, die Krankheit kann dann erneut zum Ausbruch kommen. Um dieses Risiko zu verringern, wird das Transplantat gegebenenfalls vor der Rückübertragung mit verschiedenen Methoden „gereinigt“.

### 3.1.3.7. Wie werden die Stammzellen gewonnen?

Die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark, dem Ort ihrer Entstehung, oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Eine besondere Art der Stammzellgewinnung aus dem Blut ist die Nutzung von Plazentarestblut oder Nabelschnurblut. Zur weiteren Information hierzu siehe [hier](#). Die aus Knochenmark oder Blutbahn isolierten Stammzellen werden bis zum Zeitpunkt der Transplantation in speziellen Anlagen bei minus 196°C tiefgefroren (so genannte *Kryokonservierung*) und in flüssigem Stickstoff gelagert.

#### 3.1.3.7.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark

Bei der *Knochenmarkentnahme* wird dem Spender, nach vorheriger eingehender Untersuchung, etwa ein Liter Knochenmarkblut durch *Punktionen* an beiden Beckenknochen entnommen. Diese Menge ist notwendig, um eine ausreichende Zahl blutbildender Stammzellen für den Wiederaufbau der Blutbildung zu erhalten. Da die Entnahme mit Schmerzen verbunden ist, erfolgt sie unter *Vollnarkose*. Die roten Blutkörperchen werden dem Spender nach Abtrennung der Stammzellen zurück transfundiert, um den Blutverlust gering zu halten. Das entnommene Knochenmark bildet sich innerhalb von zwei Wochen wieder nach.

Der Spender kann nach zwei- bis dreitägigem Aufenthalt im Krankenhaus wieder nach Hause gehen. Schmerzen, die noch einige Tage nach der Entnahme auftreten können,



lassen sich mit Schmerzmitteln gut lindern. Abgesehen vom allgemeinen Narkoserisiko ist die Knochenmarkentnahme ungefährlich.

### **3.1.3.7.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut**

Alternativ zur Knochenmarktransplantation findet heute zunehmend die Übertragung von Stammzellen statt, die aus dem Blutkreislauf des Spenders gewonnen werden; man spricht in diesem Fall auch von „peripherer Stammzelltransplantation“. Denn: *Blutstammzellen* finden sich nicht nur im Knochenmark, sondern auch im zirkulierenden Blut.

Allerdings sind Stammzellen im Blut unter normalen Bedingungen nur in geringen Mengen vorhanden. Daher wird dem Spender vier bis fünf Tage vor der Stammzellentnahme täglich eine körpereigene *Hormon*-ähnliche Substanz, ein so genannter Wachstumsfaktor (zum Beispiel G-CSF) in die Haut gespritzt. Dieser Wachstumsfaktor regt die Stammzellen dazu an, vermehrt aus dem Knochenmark in die Blutbahn überzutreten. Anschließend werden die Stammzellen mit Hilfe einer speziellen Zentrifugeneinrichtung (Blutzell-Separator) aus dem *Venenblut* des Spenders gesammelt. Um genügend Stammzellen für eine erfolgreiche Transplantation zu erhalten, muss dieser Vorgang, die so genannte Stammzell-*Apherese*, an einem oder auch zwei aufeinanderfolgenden Tag(en) über jeweils zwei bis vier Stunden durchgeführt werden.

Gegenüber der Knochenmarktransplantation hat diese Methode gewisse Vorteile: Die Entnahme der Stammzellen beim Spender kann ohne *Narkose* erfolgen. Außerdem hat sich gezeigt, dass beim Empfänger die Blutbildung nach der Transplantation schneller wieder in Gang kommt. Die Phase akuter *Infektions*gefahr ist dadurch verkürzt.

#### **Wo werden Stammzelltransplantationen durchgeführt?**

Eine Hochdosistherapie mit anschließender Stammzelltransplantation erfordert einen hohen Aufwand an apparativer Ausrüstung und hoch qualifiziertes Personal. Aus diesem Grund werden Stammzelltransplantationen fast ausschließlich an großen Kliniken durchgeführt, vor allem an Universitätskliniken und Tumorzentren.

### **3.1.3.8. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen werden zu ihrer Vorbeugung beziehungsweise Linderung ergriffen?**

Eine *Stammzelltransplantation* ist für den Patienten eine sehr risikoreiche und belastende Behandlung. Sie geht mit zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen einher, an denen einige Patienten auch versterben können.

#### **3.1.3.8.1. Risiken der Konditionierung (Chemo-/Strahlentherapie)**

Risiken ergeben sich bei einer Stammzelltransplantation zunächst durch die knochenmarkzerstörende *Chemotherapie* (und *Strahlentherapie*), die der eigentlichen Transplantation vorausgeht; sie bringt die *Immunabwehr* des Patienten fast gänzlich zum Erliegen. Vor allem in der Zeit unmittelbar nach der intensiven Therapie und bevor die übertragenen Stammzellen die Blutbildung wieder in Gang gesetzt haben, ist der Patient durch den Mangel an Abwehrezellen extrem infektionsgefährdet.



Zum Schutz vor *Infektionen* (durch *Bakterien*, *Viren*, Pilze) erfolgt deshalb bereits vorbeugend eine Behandlung mit entsprechenden Medikamenten. Außerdem muss sich der Patient in der Zeit vor und nach der Transplantation in einer Sterileinheit aufhalten, zu der außer Ärzten und Pflegepersonal nur wenige Personen – vielfach sogar in Schutzkleidung und mit Mundschutz – Zutritt haben. Die fehlenden roten Blutzellen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) müssen, bis das transplantierte Knochenmark die Blutbildung übernimmt, durch *Transfusion* ersetzt werden.

Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brach liegt, wird als „Aplasie“-Phase bezeichnet [siehe *Knochenmarkaplasie*]. In der Regel beginnen die transplantierten Stammzellen mit einer Verzögerung von etwa zehn bis zwanzig Tagen mit der Produktion von Blutzellen. Sobald ausreichend weiße Blutzellen vorhanden sind, kann die Isolation aufgehoben werden. Dies ist normalerweise nach zehn bis vierzehn Tagen der Fall.

### **3.1.3.8.2. Risiken der Transplantation**

Auch die Transplantation selbst kann mit verschiedenen Komplikationen verbunden sein. So besteht immer die (geringe) Gefahr, dass das transplantierte Knochenmark nicht „anwächst“. Darüber hinaus muss bei einer allogenen Stammzelltransplantation – selbst bei guter Gewebeverträglichkeit – immer damit gerechnet werden, dass die mit dem Transplantat übertragenen Immunzellen des Spenders den Körper des Empfängers als fremd erkennen und angreifen. Diese Reaktion wird „*Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*“ (englisch: Graft-versus-Host-Disease, GvHD) bezeichnet. Sie richtet sich hauptsächlich gegen Haut, Leber und Darm des Patienten und kann unter Umständen lebensbedrohlich werden.

Ein positiver Effekt der allogenen Transplantation ist hingegen, dass sich die Abwehrzellen des Spenders auch gegen im Körper verbliebene Lymphomzellen des Patienten richten und diese vernichten (Transplantat-gegen-Lymphom-Reaktion). Dies schützt den Patienten effektiver vor einem Krankheitsrückfall.

### **3.1.3.8.3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen**

Um das Auftreten der *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* zu verhindern oder um die Schwere dieser Reaktion zu mindern, werden nach der Transplantation Medikamente verabreicht, die die Immunreaktion unterdrücken. Diese Behandlung trägt dazu bei, dass nach der Transplantation noch längere Zeit eine erhöhte Infektionsgefahr besteht.

Bis das körpereigene Abwehrsystem wieder völlig intakt ist, dauert es etwa ein Jahr. Während dieser Zeit ist der Patient für *Infektionen* erheblich anfälliger als andere Menschen. Empfehlungen und Verhaltenshinweise zur Verminderung des Infektionsrisikos sollten daher unbedingt beachtet werden. Der Arzt und das Pflegepersonal werden Sie ausführlich beraten.

Eine Stammzelltransplantation ist außerdem mit verschiedenen Spätfolgen verbunden, die vor allem auf die hoch dosierte Chemotherapie und die Ganzkörperbestrahlung zurückzuführen sind. *Informationen hierzu finden Sie im Kapitel „Spätfolgen“.*

Trotz all dieser möglichen Nebenwirkungen darf jedoch nicht vergessen werden, dass die Stammzelltransplantation in manchen Fällen die einzige Chance ist, ein NHL zu heilen.





[Weitere Informationen zur Stammzelltransplantation erhalten Sie hier.](#)

## 3.2. Schritt für Schritt: Wie läuft die Behandlung eines Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom im Einzelnen ab?

Patienten mit einem *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL) werden – abhängig vom NHL-Typ, an dem sie erkrankt sind – nach unterschiedlichen Therapieplänen (Protokollen) behandelt, die einen bestimmten, auf den jeweiligen NHL-Typ abgestimmten Behandlungsablauf vorsehen.

Den verschiedenen Therapieplänen gemein ist, dass die Behandlung (hier vornehmlich die Chemotherapie) aus mehreren Therapieabschnitten (Therapiephasen) besteht, die nicht nur verschieden lange dauern, sondern sich auch hinsichtlich der eingesetzten Medikamentenkombinationen und der Intensität und Zielsetzung der Behandlung unterscheiden. Dabei werden nicht nur die Art des Lymphoms, sondern auch das Ausbreitungsstadium der Erkrankung und gegebenenfalls weitere Faktoren (wie betroffene Körperorgane) berücksichtigt, also die individuelle Krankheitssituation jedes einzelnen Patienten.

**Im Folgenden erhalten Sie Informationen zu den Behandlungsabläufen für die drei NHL-Hauptformen:**

- a. Lymphoblastische B- und T-Zell Non-Hodgkin-Lymphome (pB-LBL, T-LBL)
- b. Reife B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL) beziehungsweise akute B-Zell-Leukämie (B-AL)
- c. Großzellig anaplastische Lymphomen (ALCL)

**Anmerkung:** Die Informationen basieren auf den Therapieempfehlungen der Studienzentrale im Rahmen des aktuellen NHL-BFM Registers 2012 beziehungsweise der Studie B-NHL 2013 (siehe Kapitel "Therapiestudien / Register").

### 3.2.1. Behandlung von Patienten mit einem lymphoblastischen Non-Hodgkin-Lymphom (LBL)

Für Patienten mit einem lymphoblastischen T- oder B-Zell-Lymphom hat sich eine mehrphasige Behandlungsstrategie (ähnlich der Therapiestrategie für die akute lymphoblastische Leukämie) als erfolgreich erwiesen [12] [3] [31] [32] [33]. Die Therapie dauert in der Regel etwa zwei Jahre und besteht aus einer intensiven Phase und einer Erhaltungsphase.

**Wichtige Therapieelemente sind:**

#### 3.2.1.1. 1. Vorphase (zytoreduktive Vorphase)

Die *zytoreduktive* Vorphase ist Teil der Induktionstherapie (siehe unten). Sie dient der Einleitung der Behandlung und besteht aus einer kurzen, circa einwöchigen *Chemotherapie* mit ein bis zwei Medikamenten (zum Beispiel Prednison), die *intravenös* oder in Tablettenform verabreicht werden.



Um auch Lymphomzellen im *Zentralnervensystem* zu erreichen, wird außerdem ein Medikament (Methotrexat) einmalig direkt in den Nervenwasserkanal gespritzt (*intrathekale Chemotherapie, siehe Abschnitt ZNS-Therapie*).

Der Zweck der Vorphase-Behandlung besteht darin, die Lymphomzellen schrittweise und damit für den Organismus möglichst schonend zu reduzieren. Das ist deshalb wichtig, weil aus den abgetöteten Lymphomzellen durch den Zellabbau bestimmte Stoffwechselprodukte (zum Beispiel *Harnsäure*) freigesetzt werden, die den Organismus und insbesondere die Nieren schädigen, wenn sie in großen Mengen auftreten.

Die Gefahr einer solchen Komplikation (auch Zellzerfall- oder *Tumorlyse-Syndrom* genannt) ist umso größer, je höher die anfängliche Zahl der Lymphomzellen ist und je schneller ihre Zerstörung erfolgt. Durch eine vorsichtige Steigerung der Behandlungsintensität und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während dieser Behandlungsphase (die so genannte Wässerung oder Hydrierung) soll verhindert werden, dass der Zellzerfall ein für den Organismus bedrohliches Maß erreicht ().

### 3.2.1.2. 2. Induktionstherapie (Protokoll Ia)

Die eigentliche Induktionstherapie besteht aus einer besonders intensiven (hoch dosierten) Chemotherapie, in der mehrere Medikamente zum Einsatz kommen. In der ersten Therapiephase der Induktion, die etwa vier Wochen dauert (Protokoll Ia), werden zum Beispiel die *Zytostatika* Prednison (PRED), Vincristin (VCR), Daunorubicin (DNR), E.-coli-Asparaginase (ASP) sowie Cyclophosphamid (CPM), Cytarabin (ARA-C) und 6-Thioguanin (6-GT) *intravenös* verabreicht. Zusätzlich erfolgen *intrathekale* Gaben von Methotrexat (MTX) (*siehe auch Abschnitt zu ZNS-Therapie*).

Die erste Phase der Induktionstherapie zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl der Lymphomzellen zu vernichten, das heißt, eine so genannte Remission zu erreichen. *Remission* bedeutet jedoch nicht, dass keine bösartigen Zellen im Körper mehr vorhanden sind oder dass bereits ein Zustand erreicht ist, in dem von Heilung gesprochen werden kann (*siehe auch Kapitel „Krankheitsverläufe“*). Aus diesem Grund schließen sich weitere Behandlungsphasen an.

### 3.2.1.3. 3. Induktions- oder Konsolidierungstherapie (Protokoll Ib)

Die zweite Phase der Induktion (Protokoll Ib) beginnt etwa zwei Wochen nach Ende der ersten Induktionsphase. Sie soll durch den Einsatz einer anderen Medikamentenkombination die noch verbliebenen Lymphomzellen im Körper vernichten und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls minimieren. Analog zur akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) wird diese Therapiephase auch als Konsolidierungstherapie bezeichnet. Die Behandlung dauert ebenfalls etwa vier Wochen. Eingesetzt werden zum Beispiel 6-Mercaptopurin (*intravenös*) und Methotrexat, das sowohl *intrathekal* als auch in hoher Dosis *intravenös* (als Hochdosis-MTX) verabreicht wird.

### 3.2.1.4. 4. Protokoll M

Nach Abschluss der Induktionstherapie erfolgt eine Therapiephase, der zur Extrakompartment-Therapie gehört (*siehe unten*). Sie soll vor allem das Zentralnervensystem und die Hoden erreichen



und dauert circa zwei Monate. Im Anschluss an diese Phasen werden die Patienten, je nach Stadium ihrer Erkrankung, verschiedenen Therapiezweigen zugeordnet.

### 3.2.1.5. 5. *Re-Induktionstherapie (bei Patienten mit den Krankheitsstadien III und IV)*

Die Re-Induktionstherapie wird nur bei Patienten mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien (Stadium III und IV) durchgeführt, die allerdings die große Mehrheit der LBL-Patienten ausmachen. (Patienten mit geringem Rückfallrisiko erhalten sofort eine Dauertherapie, *siehe unten*). Die Re-Induktionstherapie ist ähnlich intensiv wie die Induktionstherapie, das heißt, sie erfolgt mit *Zytostatika*-Kombinationen in hoher Dosierung.

Typische Zytostatika in diesem Behandlungsabschnitt sind zum Beispiel Dexamethason (DEXA), Vincristin (VCR), Doxorubicin (DOX), Asparaginase (ASP), Cyclophosphamid (CPM), Cytarabin (ARA-C) und 6-Thioguanin (6-GT), die intravenös verabreicht werden. Die Reinduktionstherapie dauert circa sieben Wochen und soll die vollständige Zerstörung aller Lymphomzellen sichern.

### 3.2.1.6. 6. *ZNS-Therapie (Extrakompartiment-Therapie)*

Ein wichtiger Bestandteil der gesamten intensiven Therapiephase (Vortherapie, Induktionstherapie, Re-Induktionstherapie) und des Protokolls M ist die vorbeugende (prophylaktische) oder therapeutische Behandlung des *Zentralnervensystems* (ZNS), die so genannte ZNS-Therapie oder Extrakompartiment-Therapie. Sie soll verhindern, dass sich Lymphomzellen im Gehirn oder Rückenmark ansiedeln oder weiter ausbreiten.

Die ZNS-Therapie erfolgt in erster Linie in Form mehrerer Zytostatikagaben in den Nervenwasserkanal (*intrathekale Chemotherapie*), dabei werden besonders gut ZNS-gängige Medikamente (wie Methotrexat) eingesetzt. Ergänzt wird dies durch die hochdosierte systemische MTX-Behandlung während der Konsolidierungsphase (*siehe oben*). Patienten ohne nachweisbaren ZNS-Befall sind auf diese Weise ausreichend geschützt. Die Dosierung des intrathekal verabreichten Methotrexats richtet sich vor allem nach dem Alter des Patienten.

Wenn das Zentralnervensystem nachweislich befallen ist, erfolgt im Anschluss an die Intensivtherapie zusätzlich eine *Bestrahlung* des Kopfes (Schädelbestrahlung). Die Dauer der Strahlentherapie beläuft sich auf circa zwei bis drei Wochen, je nachdem, welche Gesamtstrahlendosis der Patient erhalten soll. Kinder unter einem Jahr werden nicht bestrahlt.

### 3.2.1.7. 7. *Erhaltungs- oder Dauertherapie*

Die letzte Phase der Behandlung, die so genannte Erhaltungs- oder Dauertherapie, ist darauf ausgerichtet, durch eine möglichst lange Therapiedauer all jene Lymphomzellen zu vernichten, die trotz der intensiven Behandlung überlebt haben. Auf diese Weise soll ein Krankheitsrückfall verhindert werden.

Die Dauertherapie besteht aus einer mildereren *Chemotherapie* mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat (in Tablettenform). Sie wird in der Regel so lange durchgeführt, bis die vorgesehene Gesamt-Therapiedauer von zwei Jahren erreicht ist. Die Behandlung erfolgt vorwiegend *ambulant*, das



heißt, der Patient kann während dieser Therapiephase zu Hause sein und in der Regel auch den Kindergarten- oder Schulbesuch fortsetzen.

### 3.2.1.8. Behandlungsmöglichkeiten bei unvollständigem Ansprechen der Erkrankung auf die Standardtherapie

Bei manchen Patienten kann durch die Standardbehandlung keine oder nur eine unzureichende Tumorrückbildung (*Remission*) erzielt werden. In Fachkreisen spricht man auch von „Non-Response“ (Nicht-Ansprechen).

Ein unzureichendes Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie liegt definitionsgemäß dann vor, wenn sich ein Tumor nach 33 Tagen Behandlung nicht um mindestens 35 % verkleinert hat und/oder (ebenfalls am Tag 33) Lymphomzellen im *Knochenmark* beziehungsweise in der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (*Liquor*) gefunden werden. Bei diesen Patienten kann zum Beispiel eine *Hochdosis-Chemotherapie* mit anschließender *Stammzelltransplantation* in Betracht kommen (siehe auch Kapitel „Behandlungsmethoden“). Das Behandlungsteam wird gemeinsam mit Ihnen erörtern, welche Möglichkeiten der Behandlung im Einzelfall in Frage kommen.

## 3.2.2. Behandlung von Patienten mit reifem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) beziehungsweise akuter B-Zell-Leukämie (B-AL)

Die Intensität der Behandlung eines Patienten mit einem reifen B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) oder einer akuten B-Zell-Leukämie (B-AL) hängt in erster Linie davon ab, welches Krankheitsstadium vorliegt und wie viele Lymphomzellen (Tumormasse) sich im Körper befinden.

Die Tumormasse lässt sich anhand der Menge eines bestimmten Stoffwechsel-Enzyms im Blut (Lactat-Dehydrogenase, kurz LDH) gut abschätzen. Es gibt Auskunft über die Wachstums- und Zerfallsraten der Lymphomzellen und ist ein wichtiges Kriterium bei der Beurteilung der *Prognose* der Erkrankung. Außerdem wird berücksichtigt, ob ein vorhandener Tumor durch eine Operation zu Diagnosezwecken vollständig entfernt wurde.

**Wichtige Therapieelemente sind:**

### 3.2.2.1. 1. Vorphase (zytoreduktive Vorphase)

Die (*zytoreduktive*) Vorphase dient der Einleitung der Behandlung. Sie besteht aus einer kurzen (fünftägigen) *Chemotherapie*, bei der die Medikamente Dexamethason (DEXA) und Cyclophosphamid (CPM) *intravenös* und in Tablettenform verabreicht werden. Um auch Lymphomzellen im *Zentralnervensystem* zu erreichen, erfolgen zudem ein bis zwei Medikamentengaben direkt in den Nervenwasserkanal. Für diese *intra-thekale Chemotherapie* werden Methotrexat (MTX i.th.), Cytarabin (ARA-C i.th.) und Prednisolon (PRED i.th.) eingesetzt.

Der Zweck der Vorphase Behandlung besteht darin, die Lymphomzellen schrittweise und damit für den Organismus möglichst schonend zu reduzieren. Das ist deshalb so wichtig, weil aus den abgetöteten Lymphomzellen durch den Zellabbau bestimmte Stoffwechselprodukte (zum Beispiel



*Harnsäure*) freigesetzt werden, die den Organismus und insbesondere die Nieren schädigen, wenn sie in großen Mengen auftreten.

Die Gefahr einer solchen Komplikation (auch Zellzerfall- oder *Tumorlyse-Syndrom* genannt) ist umso größer, je höher die anfängliche Zahl der Lymphomzellen ist und je schneller ihre Zerstörung erfolgt. Durch eine vorsichtige Steigerung der Behandlungsintensität und eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr während dieser Behandlungsphase (so genannte Wässerung oder Hydrierung) soll verhindert werden, dass der Zellzerfall ein für den Organismus bedrohliches Maß erreicht ([siehe auch Informationen zur Supportivtherapie, Kapitel „Tumorlyse-Syndrom“](#)).

Lediglich bei Patienten, deren Tumor durch eine vorherige Operation vollständig entfernt werden konnte, kann auf die Vorphase-Behandlung verzichtet werden.

### 3.2.2.2. 2. Intensivtherapie

Die Intensivtherapie besteht aus zwei bis sechs intensiven Chemotherapiephasen (bei Befall des *Mediastinums* und erhöhten LDH-Werten sieben), die jeweils fünf oder sechs Tage dauern und ungefähr alle zwei Wochen wiederholt werden. Zum Einsatz kommen mehrere Medikamente, die *systemisch*, das heißt über eine *Vene*, oder *oral*, zum Beispiel in Tablettenform, verabreicht werden.

Wichtige Medikamente sind zum Beispiel Dexamethason (DEXA), Methotrexat (MTX), Cyclophosphamid (CPM), Ifosfamid (IFO), Cytarabin (ARA-C), Etoposid (VP-16), Doxorubicin (DOX), Vincristin (VCR) und Vindesin (VDS). Zur Behandlung des Zentralnervensystems (ZNS) erfolgt zusätzlich eine *intrathekale* Behandlung mit den Medikamenten Methotrexat (MTX i.th.), Cytarabin (ARA-C i.th.) und Prednisolon (PRED i.th.).

Ziel ist, mit jedem Therapiekurs möglichst viele Lymphomzellen zu vernichten. Bei Patienten mit einem vollständig entfernten Tumor reichen zwei Therapieblöcke aus, bei allen anderen Patienten müssen mindestens vier Blöcke zusätzlich zur Vorphase gegeben werden. Durch die kurzen Zeitabstände zwischen den einzelnen Kursen soll die Gefahr für ein Wiederauwachen der Lymphomzellen auf ein Minimum reduziert werden, um das Entstehen von *Resistenzen* zu verhindern. Patienten mit einem nachgewiesenen Befall des Zentralnervensystems erhalten eine intensivierete *intrathekale Chemotherapie*.

Die **Gesamtdauer der Therapie** beträgt in der Regel zwischen sechs Wochen und sechs Monaten, vorausgesetzt, es tritt im Laufe oder nach Abschluss der Therapie kein Rückfall auf.

**Hinweis zur neuen Studie:** Im Rahmen der seit August 2017 laufenden Therapieoptimierungsstudie B-NHL 2013 wird überprüft, ob die bisher etablierte Kombinationschemotherapie durch zusätzliche Verabreichung des Antikörpers Rituximab [siehe (*monoklonale Antikörper*)] weiter verbessert werden kann ([siehe Abschnitt „Therapieoptimierungsstudien und Register“](#)).

### 3.2.2.3. Behandlungsmöglichkeiten bei unvollständigem Ansprechen der Erkrankung auf die Standardtherapie

Bei manchen Patienten kann durch die Standardbehandlung keine oder nur eine unzureichende Tumorrückbildung (*Remission*) erzielt werden. Ein unzureichendes Ansprechen der Erkrankung



auf die Therapie liegt definitionsgemäß dann vor, wenn nach mehrwöchiger Behandlung noch ein Resttumor und/oder noch Lymphomzellen im *Knochenmark* beziehungsweise in der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (Liquor) nachweisbar sind.

Bleibt ein Resttumor zurück, kann bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko eine Operation zur Entfernung dieses Resttumors erforderlich sein (so genannte „Second-Look-Operation“). Dabei soll überprüft werden, ob der Resttumor noch lebendes Tumorgewebe enthält. Nur wenn dies der Fall ist, wird anschließend eine *Hochdosis-Chemotherapie* mit (autologer) *Stammzelltransplantation* durchgeführt. Auch bei weiterhin bestehendem ZNS-Befall kann eine solche Behandlung in Betracht kommen.

### 3.2.3. Behandlung von Patienten mit großzellig anaplastischem Lymphom (ALCL)

Die Art der Behandlung eines Patienten mit großzellig anaplastischem Lymphom (englisch: anaplastic large cell lymphoma; abgekürzt: ALCL) hängt davon ab, welcher Therapiegruppe der Patient zugeordnet wird. Dabei spielt unter anderem eine Rolle, welche Organe und Gewebe befallen sind. Auch eine eventuelle vollständige Entfernung des Lymphoms durch die diagnostische Operation wird berücksichtigt, dies betrifft allerdings nur einen geringen Teil der Patienten. Patienten mit ausschließlichem Hautbefall (selten) erhalten zunächst keine Chemotherapie.

Die **Gesamtdauer der Therapie** beträgt in der Regel zwischen zehn Wochen (im Krankheitsstadium I mit vorheriger vollständiger Tumorentfernung) und fünf Monaten (bei Standard- und Hochrisikopatienten).

Dies gilt allerdings nur dann, wenn im Laufe oder nach Abschluss der Therapie kein Rückfall auftritt.

**Wichtige Therapieelemente sind:**

#### 3.2.3.1. 1. Vorphase (zytoreduktive Vorphase)

Die (zytoreduktive) Vorphase dient der Einleitung der Behandlung. Sie besteht aus einer kurzen (fünftägigen) *Chemotherapie*, bei der die Medikamente Dexamethason (DEXA) und Cyclophosphamid (CPM) *intravenös* und in Tablettenform verabreicht werden. Um auch Lymphomzellen im *Zentralnervensystem* zu erreichen, erfolgt zudem eine Medikamentengabe direkt in den Nervenwasserkanal. Für diese *intra-thekale Chemotherapie* werden Methotrexat (MTX i.th.), Cytarabin (ARA-C i.th.) und Prednisolon (PRED i.th.) verwendet.

Der Zweck der Vorphase-Behandlung besteht darin, die Lymphomzellen schrittweise und damit für den Organismus möglichst schonend zu reduzieren. Dies ist deshalb wichtig, weil aus den abgetöteten Lymphomzellen durch den Zellabbau bestimmte Stoffwechselprodukte (zum Beispiel *Harnsäure*) freigesetzt werden, die den Organismus und insbesondere die Nieren schädigen, wenn sie in großen Mengen auftreten.

Die Gefahr einer solchen Komplikation (auch Zellzerfall- oder *Tumorlyse-Syndrom* genannt) ist umso größer, je höher die anfängliche Zahl der Lymphomzellen ist und je schneller ihre Zerstörung erfolgt. Durch eine vorsichtige Steigerung der Behandlungsintensität und eine



ausreichende Flüssigkeitszufuhr während dieser Behandlungsphase (so genannte Wässerung oder Hydrierung) soll verhindert werden, dass der Zellzerfall ein für den Organismus bedrohliches Maß erreicht ([siehe auch Informationen zur Supportivtherapie](#), [siehe auch Patienteninformationen zur Supportivtherapie, Kapitel „Tumorlyse-Syndrom“](#)).

### 3.2.3.2. 2. Intensivtherapie

Die Intensivtherapie besteht aus drei oder sechs intensiven, jeweils fünftägigen *Chemotherapiekursen*, die in kurzen Abständen wiederholt werden (sobald sich die Knochenmarkfunktion erholt hat). Patienten im Krankheitsstadium I erhalten, wenn eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes möglich war, drei Therapiezyklen. In allen anderen Krankheitsstadien werden sechs Chemotherapiezyklen verabreicht.

Pro Zyklus kommen jeweils mehrere Medikamente zum Einsatz. Dazu gehören zum Beispiel Dexamethason (DEXA), Methotrexat (MTX), Ifosfamid (IFO), Cytarabin (ARA-C), Etoposid (VP-16), Cyclophosphamid (CPM), Doxorubicin (DOX) und zum Teil auch Vinblastin (VBL). Die Medikamente werden *systemisch*, das heißt über eine *Vene*, oder als Tabletten (*oral*) verabreicht. Ziel ist, mit jedem Therapiekurs möglichst viele Lymphomzellen zu vernichten. In der Zeit zwischen den Kursen kann der Patient – sofern es der Gesundheitszustand erlaubt – mit der Familie zu Hause verbringen.

Bei Patienten mit Befall des Zentralnervensystems (sehr selten) kann auch eine *Bestrahlung* des Schädels angezeigt sein. Die Wahl der Gesamtstrahlendosis richtet sich nach dem Alter des Patienten. Kinder unter einem Jahr erhalten keine Bestrahlung.

## 3.3. Wie wird die Behandlung gesteuert, überwacht und fortentwickelt? Therapiestudien und Register

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind, wie Krebserkrankungen im Allgemeinen, bei Kindern und Jugendlichen selten. Tritt jedoch ein NHL auf, so sind intensive Behandlungsstrategien und zum Teil lange Nachbeobachtungszeiten erforderlich, damit alle zu Therapiebeginn bestehenden Heilungschancen des Patienten ausgeschöpft und gleichzeitig Nebenwirkungen und Spätfolgen der Behandlung auf ein Mindestmaß begrenzt werden können.

Besteht der Verdacht auf ein NHL, werden Kinder und Jugendliche (in der Regel bis zum 18. oder 21. Lebensjahr) daher in eine kideronkologische Behandlungseinrichtung überwiesen, in der eine optimale Therapie nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und eine fachkompetente (ärztliche, pflegerische und psychosoziale) Versorgung und Betreuung gewährleistet sind.

### 3.3.1. Einheitliche Therapiepläne

Sowohl die Untersuchungen zur Diagnose der Erkrankung als auch die Behandlung selbst erfolgen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland nach einheitlichen Therapieplänen, die von den Studiengruppen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (*GPOH*) entwickelt, koordiniert und überwacht sowie regelmäßig an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst werden.



Die Therapiepläne enthalten detaillierte Angaben zur Durchführung der *Diagnostik* und zum Behandlungsablauf sowie Richtlinien, die dafür Sorge tragen, dass jeder Patient eine individuell auf ihn und seine Erkrankung abgestimmte, das heißt risikoangepasste, Behandlung erhält. Die entsprechenden Vorgehensweisen sind in Behandlungsprotokollen festgehalten, die von einer Ethikkommission und unabhängigen Fachleuten begutachtet werden. Die Behandlungsprotokolle bilden die Grundlage so genannter *Therapieoptimierungsstudien*.

### 3.3.2. Therapieoptimierung

Etwa 96 % aller Kinder und Jugendlichen mit NHL werden in Deutschland im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien (oder Registern) behandelt [1]. Therapieoptimierungsstudien sind kontrollierte klinische Studien, die das Ziel haben, neu erkrankte Patienten nach dem jeweils aktuellsten Wissensstand zu behandeln und gleichzeitig die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern und weiter zu entwickeln. Da auf diese Weise ein stetiger Optimierungsprozess stattfindet, haben sie den Namen "Therapieoptimierungsstudien" erhalten.

Die Optimierung ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Überlebensraten, sondern auch auf die Begrenzung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen ausgerichtet. Therapieoptimierungsstudien enthalten die für die Behandlung der Krebserkrankung notwendigen Therapievorschriften (Protokolle). An den Studien sind zahlreiche Kliniken und Behandlungseinrichtungen in Deutschland sowie anderen europäischen Ländern beteiligt (so genannte "multizentrische" Studien). Die Teilnahme an diesen Studien ist freiwillig und kann jederzeit mündlich oder schriftlich widerrufen werden.

**Besonderheit Register:** Patienten, die an keiner Studie teilnehmen, entweder weil zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung keine Studie verfügbar ist oder weil sie die Einschlusskriterien einer bestehenden Studie nicht erfüllen, werden oft in einem so genannten Register dokumentiert. Die Behandlung erfolgt generell nach den Therapieempfehlungen der Studienzentrale. Auf diese Weise erhält der Patient die zu diesem Zeitpunkt verfügbare optimale Therapie.

### 3.3.3. Dokumentation und Kontrolle

Eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen, die an einem Non-Hodgkin-Lymphom, und ganz generell an Krebs, erkrankt sind, ist, angesichts der Seltenheit dieser Erkrankungen, nur möglich, wenn Therapie und klinische Forschung Hand in Hand gehen.

Ein wichtiges Instrument dazu ist die **Dokumentation**: Die Daten jedes einzelnen Patienten, sowohl zu Krankheitszeichen, Diagnose und Therapiedurchführung als auch zu Nebenwirkungen, Krankheitsverlauf und Behandlungsergebnissen werden systematisch gesammelt und ausgewertet, nicht nur klinikintern durch die Führung einer Krankenakte, sondern zusätzlich in der Studienzentrale, welche die Studie überwacht und koordiniert. Die Auswertungen erfolgen, sofern der Patient beziehungsweise seine Angehörigen mit der Datenverarbeitung einverstanden sind, anonym und unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Die Erkenntnisse, die auf diese Weise in den Studien gewonnen werden, fließen,





gemeinsam mit neuesten Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung, in die Planung zukünftiger Therapiepläne ein.

Mit Einwilligung der Betroffenen beziehungsweise der Angehörigen werden alle Erkrankungsfälle zusätzlich im Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) in Mainz gesammelt. Dort wird seit 1980 der Krankheitsverlauf von inzwischen mehr als 60.000 Kindern und Jugendlichen verfolgt [1]. In enger Zusammenarbeit mit den Studienzentralen werden dort auch *epidemiologische* Studien zu krankheits- und behandlungsbedingten Risikofaktoren durchgeführt, die wiederum zukünftigen Therapieverbesserungen und somit den Patienten zugutekommen sollen.

**Referenzlaboratorien:** Die Kinderklinik, in der der Patient behandelt wird, arbeitet zudem mit zentral gesteuerten Laboratorien (so genannten Referenzlaboratorien) zusammen, die, quasi als Kontrollinstanz, die in der Klinik vorgenommen Untersuchungen zur Diagnose der Erkrankung überprüfen.

Alle Untersuchungsproben (zum Beispiel Lymphknotengewebe, Knochenmark-, Blut- und/oder *Liquor*proben) werden nicht nur in der Klinik selbst begutachtet und ausgewertet, sondern zusätzlich an diese Referenzlaboratorien geschickt, um die Diagnose eindeutig zu sichern. Erst anschließend wird mit der Therapie begonnen. Manche technisch aufwändigen diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel zur *Immunphänotypisierung* oder *Molekulargenetik*) werden von vornherein in eigens auf diese Verfahren spezialisierten Einrichtungen durchgeführt.

*Therapieoptimierungsstudien* stellen somit ein wirksames Instrument zur Verbesserung, Erfassung und Kontrolle der Ergebnisqualität dar.

### 3.3.4. Therapieoptimierungsstudien und Therapieerfolge

Ohne die langfristige Entwicklung wirksamer Behandlungsstrategien im Rahmen der *Therapieoptimierungsstudien* wären die Therapiefortschritte, die in den letzten vier Jahrzehnten bei der Behandlung von Patienten mit *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL) erzielt wurden, nicht möglich gewesen. Durch die Entwicklung aufwändiger Kombinations-Chemotherapien konnten die Überlebensraten von Patienten mit NHL von etwa 50 % in den Siebzigerjahren auf mittlerweile über 90 % angehoben werden.

Die dazu erforderlichen klinischen Studien wurden in Deutschland anfangs vor allem in Berlin, Frankfurt und Münster durchgeführt und mündeten in die so genannten BFM-Protokolle (BFM heißen sie nach den Anfangsbuchstaben der beteiligten Städte Berlin, Münster und Frankfurt). Die Erfahrungen der Vorgängerstudien wurden (und werden) jeweils zur Optimierung der Folgestudien genutzt [34] [35] [36] [31] [37] [38] [39] [33] [40] [41] [42] [43].

Inzwischen hat sich eine fruchtbare internationale Kooperation fast aller europäischen Studiengruppen zur Behandlung der NHL des Kindes- und Jugendalters etabliert, an der die NHL-BFM-Gruppe intensiv mitwirkt [44] [45] [46] [47] [48].

### 3.3.5. Welche aktuellen Therapiestudien / Register gibt es?



Zurzeit gibt es in Deutschland (mit internationaler Beteiligung) die im Folgenden aufgeführten Therapieoptimierungsstudien und Register zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit NHL:

- **NHL-BFM Registry 2012:** Internationales Register der BFM-Studiengruppe für alle Kinder und Jugendlichen mit einem neu diagnostizierten NHL, egal welcher Art. (BFM steht für die Städte Berlin, Münster und Frankfurt, deren Kliniken zuerst nach diesen Therapieplänen behandelt haben.) Das Register wurde Mitte 2012 nach Beendigung mehrerer Therapiestudien/ Register mit dem Ziel eröffnet, die optimale Behandlung von NHL-Patienten auch in den Phasen ohne klinische Studie sicherzustellen. Im Rahmen des Registers werden keine neuen Therapien eingeführt; vielmehr wird die jeweils beste derzeit verfügbare Therapie aus den Erfahrungen der Vorgängerstudien und der Literatur empfohlen.
- **Studie B-NHL 2013:** Internationale Therapieoptimierungsstudie für Patienten (unter 18 Jahren) mit einem reifen B-Zell-Lymphom oder einer reifen B-Zell-Leukämie (B-NHL/B-AL). Die seit August 2017 eröffnete Studie wird von der NHL-BFM-Studiengruppe und der skandinavischen Studiengruppe (NOPHO) durchgeführt; zahlreiche Kinderkliniken und pädiatrisch-onkologische Behandlungseinrichtungen in Deutschland, Österreich, der Schweiz und der Tschechischen Republik sowie in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden sind daran beteiligt.

Die oben genannten Register und Studien stehen unter der Leitung von Prof. Dr. med. Birgit Burkhardt (Universitätsklinikum Münster) und Prof. Dr. med. Wilhelm Wößmann (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf).

Das Hauptziel aller Studien ist, die Therapie von NHL-Patienten weiter zu verbessern und therapiebedingte Nebenwirkungen zu reduzieren. Darüber hinaus wird durch die intensive Therapie begleitende Forschung das Wissen über die Erkrankung vertieft. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in zukünftige Behandlungskonzepte einfließen.

### 3.4. Krankheitsrückfall: Welche Aspekte sind wichtig und wie erfolgt die Behandlung?

Im Durchschnitt erleiden etwa 10-15 % der an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) erkrankten Kindern und Jugendlichen einen Krankheitsrückfall (Rezidiv) [26]. Bei manchen NHL-Unterformen – zum Beispiel den großzellig anaplastischen Lymphomen (ALCL) – können die Rückfallraten noch höher sein [43]. Die Heilungsaussichten sind generell ungünstig, auch wenn bei manchen Patienten (zum Beispiel bei Patienten mit ALCL oder diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen) durchaus noch akzeptable Behandlungserfolge erzielt werden können [12].

#### 3.4.1. Was ist ein Krankheitsrückfall (Rezidiv)?

Von einem Krankheitsrückfall oder *Rezidiv* spricht man, wenn sich die Lymphomzellen nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung - also nach einer vollständigen Rückbildung des Non-Hodgkin-



Lymphoms (*Remission*) - erneut vermehren und sich in lymphatischen Geweben, *Knochenmark*, *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit*, Blut oder anderen Organen und Geweben nachweisen lassen.

Zu einem Rückfall kann es sowohl im Verlauf der Therapie als auch nach Abschluss der Behandlung kommen.

- Bei Patienten mit reifen B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL), akuter B-Zell-Leukämie (B-ALL) und großzellig anaplastischen Lymphomen ist das Risiko für einen Krankheitsrückfall in den ersten eineinhalb Jahren nach Therapiebeginn am größten.
- Bei Patienten mit lymphoblastischen Lymphomen ist mit einer längeren Risikoperiode zu rechnen, obwohl auch innerhalb dieser Gruppe die meisten Rückfälle während der ersten zwei Jahre nach der Diagnose auftreten [12] [36].

Nach drei Jahren ist ein Rezidiv relativ selten. Je länger die krankheitsfreie Zeit andauert, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls. Auch wenn Lymphomzellen nur in einem bestimmten Körperteil nachweisbar sind, muss man immer davon ausgehen, dass sich die Erkrankung bereits wieder – sichtbar oder unsichtbar – im gesamten Körper ausgebreitet hat.

### 3.4.2. Welche Krankheitszeichen treten bei einem NHL-Rezidiv auf?

Ein Krankheitsrückfall (*Rezidiv*) des Non-Hodgkin-Lymphoms kann sich, wie die Ersterkrankung, durch verschiedene Krankheitszeichen (Symptome) bemerkbar machen (*siehe auch Kapitel "Krankheitszeichen"*). Ob – und wenn ja, welche – *Symptome* im Einzelfall auftreten, hängt unter anderem davon ab, wo sich im Körper das Rezidiv befindet:

- So können, wie bereits bei der Ersterkrankung, erneute sichtbare oder tastbare *Lymphknotenschwellungen* auf einen Krankheitsrückfall aufmerksam machen.
- Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen oder Erbrechen können auf einen Befall von lymphatischen Geweben oder anderen Organen im Bauchraum hinweisen. Sind Lymphknoten oder Organe im Brustraum (zum Beispiel Lunge) betroffen, können Atembeschwerden oder Atemnot auftreten.
- Ein Befall des *Knochenmarks* kann mit veränderten Blutwerten einhergehen.
- Ist das *Zentralnervensystem* betroffen, kann sich dies zum Beispiel durch Kopfschmerzen und morgendliches Nüchternerebrechen, manchmal auch durch Hirnnervenlähmungen, bemerkbar machen. Letztere äußern sich beispielsweise durch Veränderungen der Bewegungsabläufe und des Verhaltens.
- Eine schmerzlose, ein- oder beidseitige Hodenschwellung kann auf ein Hoden-Rezidiv hinweisen.



**Wichtig:** Bei entsprechenden Symptomen ist es auf jeden Fall ratsam, diese schnellstmöglich dem Arzt mitzuteilen, damit die Ursache geklärt werden kann.

### 3.4.3. Wie erfolgt die Diagnose eines NHL-Rezidivs?

Besteht Verdacht auf ein *Rezidiv* des Non-Hodgkin-Lymphoms, sind erneute umfassende Untersuchungen notwendig, um die Diagnose zu sichern und die Ausbreitung der Erkrankung exakt zu bestimmen.

Abhängig vom jeweiligen Krankheitsfall erfolgt entweder eine chirurgische Entnahme von befallenem Gewebe (Biopsie) oder – bei Vorliegen von Körperhöhlenergüssen oder *Knochenmarkbefall* – eine entsprechende *Punktion*. Lassen die Krankheitszeichen einen Befall des *Zentralnervensystems* vermuten, muss zur Bestätigung der Diagnose eine *Lumbalpunktion* erfolgen. Wie bereits bei der Ersterkrankung werden die gewonnenen Proben mit Hilfe *zytologischer*, immunhistochemischer, *immunologischer* und *genetischer* Verfahren analysiert, um Aufschluss über die genaue Form des NHL zu erhalten.

Darüber hinaus werden alle Untersuchungen, die bei der Erstdiagnose durchgeführt wurden, wiederholt, damit die Ausbreitung der Erkrankung bestimmt werden kann (*siehe auch Kapitel "Erstdiagnose"*).

### 3.4.4. Wie erfolgt die Behandlung von Patienten mit einem NHL-Rezidiv?

Die Heilungsaussichten für Kinder und Jugendliche mit einem Rezidiv des Non-Hodgkin-Lymphoms sind im Allgemeinen ungünstig. Mit einer nochmaligen alleinigen *Chemotherapie* ist es in der Regel nicht möglich, die Erkrankung ein zweites Mal zurückzudrängen und eine Heilung zu erzielen.

Eine Heilungschance besteht in aller Regel nur, wenn sich an die erneute Chemotherapie (Salvage-Therapie oder Reinduktion genannt) eine *Hochdosis-Chemotherapie* anschließt, auf die wiederum eine *allogene Stammzelltransplantation* oder, seltener, eine *autologe Stammzelltransplantation* folgt (*siehe auch Kapitel „Stammzelltransplantation“*). Voraussetzung für die Durchführung dieser sehr intensiven Therapieform ist allerdings, dass die bösartigen Zellen bereits durch die Salvagetherapie weitgehend zurückgedrängt werden konnten, also eine zweite *Remission* eingetreten ist.

Die Behandlungsmöglichkeiten und somit auch die Überlebenschancen sind je nach NHL-Form unterschiedlich.

Bei Patienten mit einem späten Rezidiv eines lymphoblastischen B-Zell-Lymphoms besteht, wenn sie durch eine intensive Salvage-Therapie eine Remission erreichen, mit allogener Stammzelltransplantation eine Überlebenschance. Viele Patienten mit einem reifen B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) oder mit einem lymphoblastischen Lymphom der T-Zell-Reihe (diese NHL-Formen machen die Mehrzahl der NHL im Kindes- und Jugendalter aus) erreichen dagegen keine zweite Remission. In diesen Fällen ist nur eine experimentelle Behandlung oder eine *palliative*



Behandlung zur Linderung von Beschwerden und zur Verbesserung der Lebensqualität möglich [3] [36].

Günstiger ist die *Prognose* für Patienten, die an einem Rezidiv eines großzellig anaplastischen Lymphoms (ALCL) oder diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) erkrankt sind. Bei ALCL-Patienten gelingt es meist, mit unterschiedlichen Chemotherapien oder neuen, gezielten Therapien eine Remission herbeizuführen, so dass im Anschluss entweder eine allogene Stammzelltransplantation oder (bei Spätrezidiven) auch eine Zytostatika-Dauertherapie zu guten Behandlungsergebnissen führen kann. Bei DLBCL-Patienten kommen im Rezidivfall intensive Chemotherapieblöcke und eine *Antikörper*-Therapie (mit Rituximab), gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation in Frage [12] [3] [43].

Patienten mit ALCL-Rezidiv wurden von 2004 bis 2014 im Rahmen der internationalen Therapiestudie ALCL-Relapse 2004 behandelt (*siehe Kapitel "Rezidiv-Therapiestudie"*). Derzeit steht keine Studie für Rezidivpatienten Verfügung, die Eröffnung neuer Studien ist für Ende 2018 geplant.

### 3.4.5. Internationale Therapiestudie ALCL-Rezidiv 2004

Die Rezidivstudie *ALCL-Relapse 2004* war eine internationale Studie der EICNHL-Gruppe (European Intergroup Cooperation on Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit *Rezidiven* eines großzellig anaplastischen Lymphoms (ALCL). Studienleiter waren Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt (Münster) und Prof. Dr. med. Wilhelm Wößmann (Hamburg). Die Studie wurde in Kooperation mit fast allen europäischen Ländern durchgeführt.

Geprüft wurde, ob verschiedene intensive Behandlungsmethoden (zum Beispiel die *allogene Stammzelltransplantation* oder *autologe Stammzelltransplantation* nach *Hochdosis-Chemotherapie*) zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse führen können [43] [42]. Das vorrangige Ziel der Studie ALCL-Relapse war es, die Heilungsaussichten von Patienten mit ALCL-Rezidiv weiter zu verbessern. Darüber hinaus wurde durch die intensive therapiebegleitende Forschung das Wissen über die Erkrankung vertieft. Die gewonnenen Ergebnisse sollen in zukünftige Behandlungskonzepte einfließen.

Im Rahmen der Studie zeigte sich, dass die autologe Stammzelltransplantation keine Alternative zur allogenen Transplantation darstellt. Seit Juni 2012 wird daher die autologe Stammzelltransplantation für Patienten mit ALCL nicht mehr empfohlen [RUF2015].



## 4. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung?

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen zur Nachsorge nach Abschluss der Behandlung. Thematisiert werden Nachsorgeuntersuchungen und psychosoziale Nachbetreuung sowie mögliche Spätfolgen der Therapie und Möglichkeiten ihrer Vorbeugung und Behandlung.

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL) erfordert intensive Therapieverfahren. Hochdosiert verabreichte Medikamente, *radioaktive Strahlen*, aber auch die Erkrankung selbst und die mit ihr verbundenen Belastungen können Nebenwirkungen sowohl körperlicher als auch psychischer Art verursachen, die sich oft erst nach Abschluss der Behandlung bemerkbar machen (so genannte Spätfolgen).

Auch besteht immer das Risiko, dass die Krankheit erneut auftritt, der Patient also einen Rückfall erleidet. Aus diesem Grund werden die Patienten nach Abschluss der intensiven medizinischen Behandlung über einen längeren Zeitraum weiter betreut und regelmäßig untersucht. Man bezeichnet diese Zeit als Nachsorge.

**Ziel der Nachsorge** ist es, ein Wiederauftreten der Erkrankung sowie mögliche Spätfolgen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln und den Patienten beziehungsweise deren Familien im Falle körperlicher, seelischer und sozialer Probleme behilflich zu sein. Spezielle *Rehabilitationsmaßnahmen* können dazu beitragen, den Erholungs- und Genesungsprozess zu beschleunigen.

### 4.1. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich?

Nach Abschluss der Therapie wird das Behandlungsteam den Patienten beziehungsweise seine Angehörigen bitten, sich zu regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik einzufinden.

**Wichtig:** Die empfohlenen Termine sollten unbedingt wahrgenommen werden, denn die regelmäßige Kontrolle bietet die Sicherheit, dass gegen ein erneutes Auftreten der Erkrankung, aber auch gegen mögliche Begleit- und Folgeerkrankungen schnell eingeschritten wird. Die Untersuchungen sind in den ersten drei Jahren nach Abschluss der Therapie zwingend notwendig, da in dieser Zeit das Rückfallrisiko am höchsten ist.

#### 4.1.1. Rezidivüberwachung

Im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen vor allem das regelmäßige Gespräch mit dem Arzt sowie *körperliche Untersuchungen* und Blutuntersuchungen (zum Beispiel *Blutbildkontrollen*). Hinzukommen, je nach Ausgangsbefund, verschiedene bildgebende Verfahren (zum Beispiel *Ultraschall*, *Röntgenuntersuchungen*, *Magnetresonanztomographie* und/oder *Computertomographie*). Untersuchungen von Knochenmark (*Knochenmarkpunktion*) und/oder Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (*Lumbalpunktion*) werden nur durchgeführt, wenn Verdacht auf einen Krankheitsrückfall (Rezidiv) besteht.



### **Die Häufigkeit der Nachsorgeuntersuchungen richtet sich danach, an welcher Form des Non-Hodgkin-Lymphoms der Patient erkrankt war:**

- Bei Patienten mit lymphoblastischen Lymphomen finden Nachsorgeuntersuchungen in den ersten beiden Jahren nach Therapiebeginn alle zwei bis vier Wochen, im dritten Jahr alle vier bis acht Wochen und im vierten Jahr alle drei Monate statt, danach nur noch bei Verdacht.
- Bei Patienten mit reifen B-Zell-Lymphomen / B-ALL und großzellig anaplastischen Lymphomen (ALCL) erfolgt die Nachsorge im ersten Jahr nach Therapiebeginn alle zwei bis vier Wochen, im zweiten Jahr alle zwei Monate, und danach nur noch bei Verdacht.

#### **4.1.2. Spätfolgenkontrolle**

Zur Kontrolle eventuell auftretender Spätfolgen erfolgen nach Abschluss der Therapie weitere Untersuchungen, zum Beispiel zur Überprüfung bestimmter *Hormone* (Geschlechtshormone, *Wachstumshormone*). Anhand verschiedener Laboruntersuchungen (zum Beispiel an Blut- und *Urin*proben) werden außerdem die Funktion von Leber und Nieren kontrolliert. Zur Überprüfung der Herzfunktion wird bei Therapieende eine *Echokardiographie* gemacht. Ob zu späteren Zeitpunkten weitere Untersuchungen erfolgen, entscheidet der Arzt individuell.

*Einen Überblick über die möglichen Nachsorgeuntersuchungen bieten die Nachsorgepläne für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom.*

Ergeben sich nach Abschluss der Therapie durch Blutbildkontrollen oder bestimmte *Symptome* Hinweise auf ein *Rezidiv*, sind erneute umfassende Untersuchungen notwendig, um die Diagnose zu sichern und die Ausbreitung der Erkrankung zu bestimmen. *Informationen zur Diagnose des NHL-Rezidivs erhalten Sie im Kapitel "Krankheitsrückfall".*

## **4.2. Psychosoziale Nachbetreuung**

Bei der Nachsorge geht es nicht nur um medizinische Untersuchungen, sie beinhaltet auch die psychosoziale Nachbetreuung des Patienten und seiner Angehörigen.

Viele Kinder und Jugendliche sind nach einer Krebsbehandlung körperlich und seelisch stark belastet. Die gesamte familiäre Sicherheit kann durch die Erkrankung des Kindes erschüttert sein. Die Nachbetreuung soll Patienten und deren Angehörigen helfen, die Krankheit zu verarbeiten und die vielfältigen Probleme, die im Zusammenhang mit einem *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL) auftreten, zu bewältigen.

Bereits in der Klinik besteht die Möglichkeit, sich mit Fragen und Problemen an die behandelnden Ärzte oder an spezielle Fachkräfte (Psychologen, Sozialarbeiter, Pflegekräfte) zu wenden. In den meisten Krankenhäusern ist ein Sozialdienst eingerichtet, der bei versorgungstechnischen und sozialen Fragen Unterstützung bietet und Sie auch an entsprechende Institutionen weiter vermitteln kann. Auch eine psychologische Beratung ist in zahlreichen pädiatrisch-onkologischen Fachabteilungen und Kliniken möglich.



Die Betreuung durch das *Rehabilitationsteam* der Klinik kann auch nach Beendigung der *stationären* Behandlungsphase fortgeführt werden. Denn häufig ergeben sich im anschließenden *ambulantem* Behandlungsabschnitt, der bei Patienten mit NHL eineinhalb bis zwei Jahre dauern kann, verschiedene Probleme (zum Beispiel Erziehungs- und Verhaltensprobleme), die fachlicher Beratung durch einen Psychologen oder Sozialarbeiter bedürfen.

Nach Abschluss der Behandlung sind vor allem die Rückkehr in einen möglichst normalen Alltag und der Kontakt mit der Außenwelt wichtig, damit der Patient die Erkrankung und die damit verbundenen Belastungen seelisch besser verarbeiten kann. Eltern sollten ihre Kinder bei der möglichst frühzeitigen Wiedereingliederung in die frühere Umgebung auch außerhalb der Familie, also Kindergarten, Schule, Beruf oder Berufsbildung, unterstützen. Gespräche mit dem nachsorgenden (Kinder-)Arzt sind hier besonders hilfreich. Wenn es der Gesundheitszustand des Patienten erlaubt, kann der Kindergarten- oder Schulbesuch bereits vor Therapieende, nämlich während der ambulanten Behandlungsphase, in der einen oder anderen Weise fortgesetzt werden.

Eine Anschlussheilbehandlung oder Rehabilitationsmaßnahme im Anschluss an die (stationäre) Behandlung kann den Erholungs- und Genesungsprozess beschleunigen und dem Patienten und seinen Angehörigen wertvolle Unterstützung bei der Bewältigung der neuen Lebenssituation und der Rückkehr in das normale Leben bieten.

[Informationen zu Reha-Maßnahmen finden Sie hier.](#)

### **4.3. Welche Spätfolgen der Behandlung gibt es und welche Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung stehen zur Verfügung?**

Durch die heutigen Behandlungsmaßnahmen können etwa 90 % der Kinder und Jugendlichen mit einem *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL) geheilt werden [1]. Der Großteil der Patienten führt dank der sehr spezifischen Therapie ein völlig normales Leben.

Die intensive Therapie, die für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich ist, führt zu den bekannten akuten Nebenwirkungen (zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall oder erhöhte Infektanfälligkeit), die sich nach Abschluss der Behandlung zurückbilden (*siehe auch Kapitel „Behandlungsmethoden“*). Darüber hinaus ist die Behandlung bei einigen Patienten jedoch auch mit Nebenwirkungen oder Komplikationen verbunden, die erst längere Zeit nach Abschluss der Therapie auftreten (so genannte Spätfolgen). Je intensiver die Behandlung war, umso größer ist das Risiko, dass Langzeitwirkungen der Therapie die Lebensqualität des Patienten später in der einen oder anderen Weise beeinträchtigen [50].

Sowohl *Chemotherapie* als auch *Strahlentherapie* können zu Spätfolgen führen; einige der wichtigsten werden im Folgenden aufgeführt. Eine *Stammzelltransplantation* (SZT) mit vorausgehender *Hochdosis-Chemotherapie* und Ganzkörperbestrahlung ist in der Regel stärker mit Langzeitfolgen belastet als eine Standard-Therapie.





Spätfolgen können nahezu alle Organsysteme betreffen: Herz, Lunge, Leber, Darm, Harnblase, Bauchspeicheldrüse, Geschlechtsorgane, Hormondrüsen, Nervensystem, Knochen und Muskulatur. Eine gravierende Spätfolge ist auch das Auftreten einer Zweitkrebserkrankung.

Die möglichen Auswirkungen der Therapie sind von Anfang an zu bedenken. Es darf dabei aber nicht vergessen werden, dass es hier um die Behandlung einer Krankheit geht, die ohne Therapie tödlich verläuft.

## Basisliteratur

*Brennan BM, Shalet SM Endocrine late effects after bone marrow transplant, British J Haematol 2002; 118: 58-66, 12100128 pubmed*

*Langer T, Meitert J, Dörr H-G, Beck J-D, Paulides M Langzeitfolgen von onkologischen Erkrankungen bei Kindern - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen, Im Focus Onkologie 7-8, 2011, <http://www.nachsorge-ist-vorsorge.de/wp-content/uploads/2013/06/Erkennen-Vermeiden-und-Behandeln-von-Sp%C3%A4tfolgen.pdf> uri*

*Langer T, Führer M, Stöhr W, Dörrfel W, Dörr H, Bielack S, Rossi R, Kaatsch P, Beck J Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter, Monatsschr Kinderheilkd 2002, 150:942-953, 10.1007/s00112-002-0524-x doi*

*Leiper A Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood, British J Haemato 2002, 118:3-43, 12100125 pubmed*

*Schreiber-Gollwitzer B.M, Rauscher-Lacher, H. Kognitive Spätfolgen nach allogener oder autologer Stammzelltransplantation im Kindesalter, WIR - Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung 4 / 2007, [http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2007\\_4/spaetfolgen.pdf](http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2007_4/spaetfolgen.pdf) uri*

*Schuster S, Beck J.D., Calaminus G, am Zehnhoff-Dinnesen A, Langer T Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen, AWMF online 2013, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-003l\\_S1\\_Nachsorge\\_von\\_krebskranken\\_Kindern\\_Jugendlichen\\_06-2013-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013-abgelaufen.pdf) uri*

### 4.3.1. Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie (Schädelbestrahlung)

#### 4.3.1.1. Erhöhtes Risiko für Zweitkrebserkrankungen

Das Risiko, zu einem späteren Zeitpunkt an einem zweiten bösartigen Tumor zu erkranken, ist erhöht, insbesondere dann, wenn zusätzlich zur *Chemotherapie* eine *Bestrahlung* des Schädels erfolgt. Eine zweite Krebserkrankung, die nicht identisch ist mit der ersten, wird als "sekundäre maligne Neoplasie" (SMN) bezeichnet. Langzeitbeobachtungen zeigen, dass sich das Risiko für ein solches Sekundärmalignom zehn Jahre nach erfolgreicher Behandlung eines NHL auf etwa 2,1 %, nach zwanzig Jahren auf etwa 4,8 % beläuft [51].



Zweitkrebserkrankungen nach einer Chemotherapie sind zum Beispiel akute myeloische Leukämien (AML). Solide Tumoren (zum Beispiel Tumoren des *Zentralnervensystems*) werden vor allem durch die Strahlentherapie ausgelöst. Während Zweitkrebserkrankungen nach Chemotherapie sich in der Regel innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Behandlung bemerkbar machen, können strahlentherapiebedingte Zweittumoren noch nach über Jahren auftreten [25] [52] [24] [53] [54] [55].

**Wichtig:** Um möglicherweise sich entwickelnde Zweitkrebserkrankungen schnellstmöglich festzustellen zu können, wird die Einhaltung regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen über viele Jahre nach Therapieabschluss dringend empfohlen.

#### 4.3.1.2. Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Einige der Zytostatika, die bei der Behandlung eines NHL eingesetzt werden, haben eine schädigende Wirkung auf Spermien und Eizellen [56] [57] [58] [59]. Eine Standard-Chemotherapie (nicht *Stammzelltransplantation*) hat jedoch selten langfristige Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit. Nichtsdestotrotz kann es bei manchen Patienten Monate, manchmal auch Jahre dauern, bis die *Keimdrüsen* der Fortpflanzungsorgane nach Abschluss der Behandlung wieder ihre normale Funktion aufnehmen.

Im Allgemeinen sind die *Keimzellen* von Jungen gefährdeter als die von Mädchen. Dies hängt damit zusammen, dass bei Mädchen bereits bei Geburt alle Eizellen vorhanden sind und sich nicht mehr teilen, während bei Jungen die Spermien mit Eintritt der *Pubertät* ständig neu produziert werden und dadurch empfindlicher auf äußere Einflüsse reagieren. Eine *Bestrahlung* des Schädels kann durch die mögliche Beeinträchtigung der *Hormondrüsen* im Gehirn (*Hypothalamus*, *Hypophyse*) die Fruchtbarkeit ebenfalls beeinträchtigen. Denn diese Hormondrüsen schütten Geschlechtshormone aus, die die Funktion der Keimdrüsen und somit die Keimzellbildung maßgeblich regulieren [56] [57] [58] [59].

Erfolgt die Schädelbestrahlung bei Kindern nach Eintreten der *Pubertät*, kann zum Beispiel die Regelblutung (*Menstruation*) ausbleiben. Eine Behandlung vor oder zu Beginn der Pubertät kann unter anderem zu einer verzögerten oder ausbleibenden Geschlechtsentwicklung führen. Die behandelnden Ärzte achten in diesen Fällen im Rahmen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen besonders auf den rechtzeitigen und ungestörten Eintritt der Geschlechtsreife, um die betroffenen Kinder bei Bedarf mit Hormonen behandeln zu können. Ausführliche Informationen zu möglichen Spätfolgen an Fortpflanzungsorganen infolge einer Krebstherapie finden Sie [hier](#).

Prinzipiell scheinen Chemo- wie auch Strahlentherapie vor Eintritt der Pubertät weniger schädigend zu sein als nach Eintritt der Pubertät [56] [58]. Letztlich lässt sich jedoch im Einzelfall keine Vorhersage treffen, ob ein Patient unfruchtbar wird oder nicht.

**Gut zu wissen:**

**Für Jungen** nach Eintritt der Pubertät besteht unter Umständen vor Therapiebeginn die Möglichkeit, Spermien zu sammeln und einzufrieren (so genannte *Kryokonservierung*). Der behandelnde Arzt kann Sie über die vor Ort verfügbaren Möglichkeiten informieren. Es kann allerdings sein, dass die Notwendigkeit eines raschen Therapiebeginns keine Zeit für entsprechende Maßnahmen lässt.

**Für weibliche Patienten** haben sich in den letzten Jahren ebenfalls neue Möglichkeiten eröffnet, die Fruchtbarkeit zu erhalten beziehungsweise Schwangerschaften nach Abschluss einer Chemo- oder Strahlentherapie zu ermöglichen. Die meisten dieser Methoden befinden sich derzeit allerdings noch in der Entwicklung und müssen deshalb als experimentell angesehen werden.

**Für Kinder vor Eintritt der Pubertät** stehen zurzeit noch keine geeigneten Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit zur Verfügung [56] [60].

Allgemeine Informationen zu den möglichen Auswirkungen der Krebstherapie auf die Fruchtbarkeit und zu Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung erhalten Sie in unserer Patienteninformation „[Spätfolgen für die Fortpflanzungsorgane](#)“.

Weitere Informationen zu Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung bei Leukämiepatienten finden Sie im Informationsportal des Kompetenznetzes Leukämien ([siehe hier](#)) und bei *FertiPROTECT*, dem Deutschen Netzwerk für fertilitätsprotektive Maßnahmen bei Chemo- und Strahlentherapie. Bitte beachten Sie auch die Broschüren für Jungen und Mädchen, die bei der Berliner Krebsgesellschaft bestellt werden können ([hier](#)). Die Broschüren werden auch auf unseren Seiten vorgestellt.

#### 4.3.1.3. Weitere mögliche Spätfolgen

- Als Spätfolge bestimmter hoch dosierter *Zytostatika* (zum Beispiel Doxorubicin, Daunorubicin, Cyclophosphamid) können verschiedene Störungen der Herzfunktion resultieren.
- Auch eine Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion ist möglich.
- Manche Krebsmedikamente (zum Beispiel Prednison und Dexamethason) können durch eine knochenzerstörende Wirkung (aseptische Knochennekrose) zu Gelenkfunktionsstörungen führen, die mit Bewegungseinschränkungen und Schmerzen verbunden sein können. In seltenen Fällen kann hierdurch ein künstlicher Gelenkersatz notwendig werden.
- Durch eine Schädelbestrahlung kann gelegentlich die Produktion von Wachstumshormonen sowie anderen *Hormonen* der Hirnanhangsdrüse (*Hypophyse*) eingeschränkt sein [57] [61] [59]. Zu letzteren gehören auch Hormone, die die Bildung der Sexualhormone steuern. Daraus können Wachstums- und Entwicklungsstörungen resultieren (*siehe auch Abschnitt zur Fruchtbarkeit oben*).
- Die Bestrahlung des Kopfes kann auch intellektuelle Leistungen wie Konzentration und Aufmerksamkeit, Merk- und Lernfähigkeit beeinträchtigen. Im Alltagsleben sind jedoch die



meisten Patienten in der Lage, durch individuelle Kompensationsmechanismen und gezielte Förderung eine für sie gute Lebens- und Leistungsqualität zu erreichen [50] [62].

- Bestrahlungen im Hals- und Gesichtsbereich können eine Schilddrüsenfunktionsstörung auslösen [63] [57] [61] [59].

#### 4.3.2. Spätfolgen der Stammzelltransplantation

Eine Stammzelltransplantation, insbesondere die *allogene Stammzelltransplantation*, ist noch immer mit erheblichen akuten Nebenwirkungen und Langzeitfolgen behaftet. Sie sind auf die *Hochdosis-Chemotherapie* und die *Ganzkörperbestrahlung* (Konditionierung) sowie auf die Stammzelltransplantation (SZT) selbst zurückzuführen.

- Durch die allogene Stammzelltransplantation kommt es bei etwa 10 % der Patienten zu einer *chronischen Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: „Graft-versus-Host-Disease“, abgekürzt: GvHD), die sich gegen verschiedene Organe und Organsysteme richten kann. Betroffen sind hauptsächlich Haut, Leber und der Magen-Darm-Trakt [64].
- Aufgrund der Therapie sind auch Schädigungen von Lunge, Herz, Nieren, *Nervensystem*, *Knochenmark* und Muskulatur möglich [65].
- Besonders gefährdet ist das *Hormonsystem* (endokrine System) des Patienten; es kann teilweise oder komplett ausfallen. Häufig tritt eine Schilddrüsenunterfunktion auf. Nicht selten sind auch Wachstumsverzögerungen (durch eine Störung der Wachstumshormonausschüttung) sowie eine Verzögerung der *Pubertät* (durch beeinträchtigte Bildung von Geschlechtshormonen). Aus diesem Grund ist die langfristige hormonelle Nachsorge von SZT-Patienten besonders wichtig. Sie umfasst die regelmäßige Untersuchung des Patienten und, gegebenenfalls, eine Behandlung mit entsprechenden Hormonen [66] [57].
- Die intensive Chemotherapie und die Ganzkörperbestrahlung führen, anders als in der Regel eine Standard-Chemotherapie, oft zu einer bleibenden Unfruchtbarkeit [66] [67]. Insgesamt reagieren die Hoden empfindlicher auf die Behandlung als die Eierstöcke. Dementsprechend ist die Fruchtbarkeit bei männlichen Patienten häufiger eingeschränkt als bei weiblichen. Für männliche Patienten nach Eintritt der Pubertät besteht, wie bereits im Abschnitt „Spätfolgen nach Chemo- und Strahlentherapie“ beschrieben, unter Umständen vor Therapiebeginn die Möglichkeit, Spermien zu sammeln und einzufrieren (so genannte *Kryokonservierung*).
- Durch die Ganzkörperbestrahlung kann es zu einer Linsentrübung (grauer Star oder Katarakt) kommen. Sie kann durch eine Operation behoben werden.
- Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine zweite bösartige Tumorerkrankung eintritt. Das Risiko ist bei einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie höher als bei alleiniger Chemotherapie. Auch eine chronische Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung begünstigt die Entstehung von Zweittumoren, denn sie führt zu einer anhaltenden Beeinträchtigung des *Immunsystems*. Vor allem Zweitkrebserkrankungen der Haut spielen hier eine Rolle [68] [69] [64].



- Durch die Stammzelltransplantation können sich zudem Störungen des Zuckerstoffwechsels, des Geschmackssinns sowie psychische Beeinträchtigungen einstellen.
- Je nach Behandlungsumfang und -intensität sowie der Art der Vorbehandlung kann es auch zu einer gewissen Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit kommen (zum Beispiel Konzentration, Merkfähigkeit) [70].

### 4.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung von Spätfolgen

Die Vermeidung von Nebenwirkungen und Spätfolgen gehört mit zu den wichtigsten Zielen einer Krebsbehandlung.

#### 4.3.3.1. Therapiestudien

Im Rahmen der heutigen *Therapieoptimierungsstudien* wird nicht nur versucht, die Wirksamkeit der Therapie weiter zu verbessern. Ein zentrales Ziel ist auch, ohne Einbußen im Behandlungserfolg die Neben- und Nachwirkungen der Therapie stetig zu reduzieren, zum Beispiel durch die Suche nach weniger aggressiven Behandlungsmöglichkeiten (*Zytostatika* mit geringeren Nebenwirkungen) oder durch eine Herabsetzung der Behandlungsdosis (sowohl in der *Chemotherapie* als auch in der *Strahlentherapie*).

#### 4.3.3.2. Rückwirkende Analysen

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) Mainz sammelt im Rahmen eines langfristig angelegten Forschungsprojekts zu Zweitkrebserkrankungen nach Krebs im Kindesalter sämtliche Daten zu Zweittumoren und führt diese mit den entsprechenden Therapiedaten aus der Behandlung der ersten bösartigen Erkrankung zusammen [52] [1] [24] [53]. Das Ziel ist, auf diese Weise mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Therapieelementen (zum Beispiel bestimmten Zytostatika, Strahlendosen) und dem späteren Auftreten einer Zweitkrebserkrankung festzustellen. Die Auswertung der Daten soll zur Entwicklung entsprechend nebenwirkungsärmerer Therapien beitragen.

#### 4.3.3.3. Therapieüberwachung und Supportivtherapie

Lässt sich der Einsatz bestimmter Medikamente oder Behandlungsformen nicht vermeiden, wird durch die ständige und intensive Therapieüberwachung (mittels diagnostischer Verfahren wie *Echokardiographie*, *Elektrokardiographie* (EKG) und Laboruntersuchungen) sowie durch den Einsatz unterstützender Behandlungsmaßnahmen (*Supportivtherapie*) alles getan, um eventuell auftretende Folgeerscheinungen zu reduzieren und langfristige Schäden zu vermeiden (siehe [Informationen zur Supportivtherapie](#)).

#### 4.3.3.4. Nachsorge

Darüber hinaus wird der Patient auch nach Abschluss der Therapie durch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen und im Rahmen spezifischer *Rehabilitationsmaßnahmen* weiter überwacht und betreut, so dass körperliche und seelische Folgeerscheinungen der Therapie



schnellstmöglich entdeckt und behandelt werden können. Besonders in den ersten fünf Jahren nach Ende der Therapie finden zahlreiche Kontrolluntersuchungen zur Erfassung und Behandlung von Spätfolgen statt (*siehe auch Kapitel „Nachsorgeuntersuchungen“*).



## 5. Prognose: Wie sind die Heilungsaussichten bei Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom?

Bei den im Folgenden genannten Heilungsraten für Patienten mit NHL handelt es sich um statistische Größen. Sie stellen nur für die Gesamtheit der an NHL erkrankten Patienten eine wichtige und zutreffende Aussage dar. Ob der einzelne Patient geheilt werden kann oder nicht, lässt sich aus der Statistik nicht vorhersagen. Ein NHL kann selbst unter günstigsten beziehungsweise ungünstigsten Voraussetzungen ganz unerwartet verlaufen.

### 5.1. Heilungsaussichten bei Patienten mit Ersterkrankung eines Non-Hodgkin-Lymphoms

Die Heilungschancen von Kindern und Jugendlichen mit Ersterkrankung eines Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) haben sich dank der großen Therapiefortschritte in den letzten vier Jahrzehnten deutlich verbessert. Die heute eingesetzten modernen Untersuchungsmethoden und intensiven, standardisierten Kombinationschemotherapien führen dazu, dass der Großteil der an einer NHL erkrankten Kinder und Jugendlichen langfristig von der Krankheit geheilt werden können (das 5- bis 10-Jahres-Überleben beträgt etwa 90 %) [1].

Die *Prognose* für den einzelnen Patienten hängt in erster Linie davon ab, an welcher Form des NHL er erkrankt ist und wie weit die Krankheit zum Zeitpunkt der Diagnose fortgeschritten ist (Krankheitsstadium):

- Patienten mit einem NHL im Stadium I (das heißt mit einem einzelnen Tumor) haben eine sehr gute Prognose (bis zu 100 % Heilungswahrscheinlichkeit).
- Gut ist die Prognose auch bei einem Krankheitsstadium II.
- Patienten mit ausgedehnten Tumoren in Brust- und/oder Bauchraum (Stadium III) oder Patienten, deren *Knochenmark* und/oder *Zentralnervensystem* befallen ist (Stadium IV), bedürfen einer intensivierten Behandlung, erreichen damit aber ebenfalls gute Heilungsraten [71] [33] [72] [73] [74]. Bei ZNS-Befall hängt die Prognose allerdings auch von der Art (Unterform) der NHL-Erkrankung ab [75].

### 5.2. Heilungsaussichten bei Patienten mit Rezidiv eines Non-Hodgkin-Lymphoms

Die Heilungsaussichten bei Kindern und Jugendlichen mit einem Krankheitsrückfall sind generell ungünstig. Dies gilt insbesondere für Patienten mit reifen B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) und lymphoblastischen NHL der T-Zell-Reihe, die meist frühzeitig zu Rückfällen führen (oft noch während der Ersttherapie oder innerhalb weniger Monate nach Therapieende) [76] [12] [36]. Bei einem Früh-*Rezidiv* ist es oft nicht möglich, eine zweite *Remission* zu erreichen, also die bösartigen Zellen so weit zurückzudrängen, dass eine *Hochdosis-Chemotherapie* mit



anschließender *Stammzelltransplantation* in Frage kommt. Die Therapieverträglichkeit ist überdies zu diesem Zeitpunkt noch durch die Ersttherapie eingeschränkt.

Bessere Heilungsaussichten bestehen bei Patienten mit Rezidiven eines großzellig anaplastischen Lymphoms. Dieser NHL-Typ führt zwar relativ häufig und oft auch mehrfach zu Krankheitsrückfällen (Rezidivrate etwa 25 bis 35 %). Mit intensivierten Behandlungsmethoden (zum Beispiel *allogene Stammzelltransplantation* nach Hochdosis-Chemotherapie) kann aber dennoch vielfach eine Heilung erzielt werden, wobei auch hier der Zeitpunkt des Rückfalls eine Rolle spielt. Auch bei Patienten mit einem diffus großzelligem B-Lymphom können durchaus noch akzeptable Behandlungserfolge erzielt werden. Die Überlebenschancen liegen bei diesen beiden NHL-Formen bei 40 bis 60 % [43] [42] [12] [3].

Im Rahmen von *Therapieoptimierungsstudien* sollen die Heilungsaussichten auch für Patienten mit bislang ungünstiger Prognose weiter verbessert werden.





## **6.**

### **6.1.**

### **6.2.**

### **6.3.**

### **6.4.**



# Literaturverzeichnis

- [1] Kaatsch P, Grabow D, Spix C. „German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2017 (1980-2016).“, *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz*, 2018, [http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/22605/0/bd894cced68c7950a69875dc2588a29281fd6fbc/jb2017\\_s.pdf](http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/bd894cced68c7950a69875dc2588a29281fd6fbc/jb2017_s.pdf) uri
- [2] Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, Riehm H, Schrappe M, Reiter A; BFM Group „The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence“, *Br J Haematol* 2005;131:39-49, 16173961 pubmed
- [3] Burkhardt B., Wössmann W. „Non-Hodgkin-Lymphome“, *S1-Leitlinie 025/013: Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter* 2017, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-013l\\_S1\\_Non-Hodgkin-Lymphome\\_NHL\\_2017-05.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-013l_S1_Non-Hodgkin-Lymphome_NHL_2017-05.pdf) uri
- [4] Ferris Tortajada J, Garcia Castell J, Berbel Tornero O, Clar Gimeno S „Risk factors for non-Hodgkin's lymphomas“, *An Esp Pediatr* 2001;55:230, 11676898 pubmed
- [5] Linet MS, Pottern LM „Familial aggregation of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin's lymphoma.“, *Cancer Res* 1992;52 (Suppl):5468, 1394155 pubmed
- [6] Zhu K, Levine RS, Gu Y, Brann EA, Hall I, Caplan LS et al „Non-Hodgkin's lymphoma and family history of malignant tumor in a case-control study (United States).“, *Cancer Causes Control* 1998;9:77, 9486466 pubmed
- [7] Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS „Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma“, *Cancer Res* 1992;52:5465-5467, 1327508 pubmed
- [8] Morrell D, Cromartie E, Swift M „Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia“, *J Natl Cancer Inst* 1986;77:89-92, 3459930 pubmed
- [9] Knowles DM „Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders“, *Mod Pathol* 1999;12:200-217, 10071343 pubmed
- [10] Suarez F, Mahlaoui N, Canioni D, Andriamanga C, Dubois d'Enghien C, Brousse N, Jais JP, Fischer A, Hermine O, Stoppa-Lyonnet D „Incidence, presentation, and prognosis of malignancies in ataxia-telangiectasia: a report from the French national registry of primary immune deficiencies.“, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015 Jan 10;33(2):202-8, 25488969 pubmed
- [11] Biggar RJ, Frisch M, Goedert JJ „Risk of cancer in children with AIDS. AIDS-Cancer Match Registry Study Group.“, *JAMA* 2000;284:205-9, 10889594 pubmed



- [12] Burkhardt B, Klapper W, Wößmann W „Non-Hodgkin-Lymphome“, in: *Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018: 324, 978-3-662-43685-1 isbn*
- [13] Lion TH, Kovar H „Tumorgenetik, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen“, *Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004:10-63, 3769104285 isbn*
- [14] Seidemann K, Henze G, Beck J, Sauerbrey A, Kühl J, Mann G, Reiter A „Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS)“, *Ann Oncol 2000;11 Suppl 1:141-145, 10707797 pubmed*
- [15] Hsu JL, Glaser SL „Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications“, *Crit Rev Oncol Hematol 2000;34:27-53, 10781747 pubmed*
- [16] Magrath IT „African Burkitt's lymphoma: History, biology, clinical features, and treatment“, *Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13:222-246, 2069232 pubmed*
- [17] Philip T, Bergeron L „Le lymphome de Burkitt: un modèle pour la cancérologie pédiatrique“, *Arch Pediatr 2000;7:924-926, 11028198 pubmed*
- [18] Reiter A, Mann G, Parwaresch R „Non-Hodgkin-Lymphome“, In: *Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2006: 733-751, 3540037020 isbn*
- [19] Thompson MP, Kurzrock R „Epstein-Barr virus and cancer.“, *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2004 Feb 1;10(3):803-21, 14871955 pubmed*
- [20] Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, Le Beau MM, Siegel S, Robison LL „Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma“, *Cancer 2000;89:2315-21, 11147603 pubmed*
- [21] Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, Sandler DP „Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants“, *Environ Health Perspect 2004;112:631-5, 15064173 pubmed*
- [22] Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J „Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides“, *Am J Epidemiol 2000;151:639-646, 10752791 pubmed*
- [23] Zahm SH, Ward MH „Pesticides and childhood cancer“, *Environ Health Perspect 1998;106 (Suppl 3):893-908, 9646054 pubmed*
- [24] Kaatsch P, Reinisch I, Spix C, Berthold F, Janka-Schaub G, Mergenthaler A, Michaelis J, Blettner M „Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany.“, *Cancer causes & control 2009; 20:965-80, 19263232 pubmed*



- [25] Klein G, Michaelis J, Spix C, Wibbing R, Eggers G, Ritter J, Kaatsch P „Second malignant neoplasms after treatment of childhood cancer“, *Eur J Cancer* 2003;39:808-817, 12651207 pubmed
- [26] Henze G „Maligne Non-Hodgkin-Lymphome, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen.“, *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:328-346, 3769104285 isbn
- [27] Reinhardt D, Ritter J „Klassifikation der Leukämien und malignen Lymphome“, *In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2006: 647-655, 3540037020 isbn
- [28] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds) „WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues“, *Lyon, France: IARC Press* 2008: 109-138
- [29] Murphy SB „Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkins-lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults“, *Semin Oncol* 1980;7:332, 7414342 pubmed
- [30] Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, Reiter A, Cairo MS „Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System.“, *Journal of clinical oncology* 2015;33(18):2112-8, 25940716 pubmed
- [31] Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Doerffel W, Mann G, Henze G, Niggli F, Ludwig WD, Janssen D, Riehm H, Schrappe M, Reiter A „Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma“, *J Clin Oncol* 2006;24:491-9, 16421426 pubmed
- [32] Grenzebach J, Schrappe M, Ludwig WD, Parwaresch R, Zimmermann M, Gadner H, Riehm H, Reiter A, BFM-Group „Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy.“, *Annals of hematology* 2001;80 Suppl 3:B73-6, 11757713 pubmed
- [33] Reiter A, Schrappe M, Ludwig W, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Schirg E, Henze G, Schellong G, Gadner H, Riehm H „Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma“, *Blood* 2000;95:416-421, 10627444 pubmed
- [34] Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, Krieger D, Oschlies I, Niggli F, Wrobel G, Attarbaschi A, Escherich G, Klapper W, Reiter A, Burkhardt B „Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence.“, *Blood* 2013; 18;121(16):3153-60, 23396305 pubmed
- [35] Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, Landmann E, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M, Reiter A „Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols.“, *Leukemia* 2011 ;25(1):153-60, 21030984 pubmed



- [36] Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, Lang P, Lassay L, Dickerhoff R, Lakomek M, Henze G, von Stackelberg A „Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group.“, *Journal of clinical oncology* 2009 ;27(20):3363-9, 19433688 pubmed
- [37] Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H „Krebserkrankungen bei Kindern. Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren“, *Deutsches Ärzteblatt* 2003,100:A842-852, <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=36271> uri
- [38] Kontny U, Oschlies I, Woessmann W, Burkhardt B, Lisfeld J, Salzburg J, Janda A, Attarbaschi A, Niggli F, Zimmermann M, Reiter A, Klapper W „Non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents - a retrospective analysis of the NHL-BFM study group.“, *British journal of haematology* 2015 Mar;168(6):835-44, 25395120 pubmed
- [39] Reiter A „Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents.“, *Klinische Padiatrie* 2013; 225(S 01):S87-S93, 23700066 pubmed
- [40] Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Yakistan E, Dopfer R, Bucsky P, Mann G, Gadner H „Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood“, *J Clin Oncol* 1994,12:899-908, 8164040 pubmed
- [41] Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, Ludwig WD, Klingebiel T, Graf N, Gruhn B, Juergens H, Niggli F, Parwaresch R, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A; BFM Group „The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95“, *Blood* 2005;105:948-58, 15486066 pubmed
- [42] Woessmann W, Peters C, Lenhard M, Burkhardt B, Sykora KW, Dilloo D, Kremens B, Lang P, Fuhrer M, Kuhne T, Parwaresch R, Ebell W, Reiter A „Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents--a Berlin-Frankfurt-Munster group report“, *Br J Haematol* 2006;133:176-82, 16611309 pubmed
- [43] Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, Burkhardt B, Rossig C, Kremens B, Lang P, Attarbaschi A, Mann G, Oschlies I, Klapper W, Reiter A. „Relapsed or Refractory Anaplastic Large-Cell Lymphoma in Children and Adolescents After Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-Type First-Line Therapy: A BFM-Group Study.“, *J Clin Oncol* 2011, [Epub ahead of print], 21709186 pubmed
- [44] Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, Mann G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Reiter A „Impact of the Methotrexate Administration Dose on the Need for Intrathecal Treatment in Children and Adolescents With Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Randomized Trial of the EICNHL Group.“, *Journal of clinical oncology* 2009;27(6):897-903, 19139435 pubmed
- [45] Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, Weston C, Perkins SL, Raphael M, McCarthy K, Patte C, FAB LMB96 International Study Committee „Results



of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents.“, *Blood* 2007;109(7):2736-43, 17138821 pubmed

- [46] Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky IM, Lamant L, Woessmann W, Pillon M, Hobson R, Mauguen A, Reiter A, Brugières L „Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial.“, *J Clin Oncol* 2010 1;28(25):3987-93, 20679620 pubmed
- [47] Gerrard M, Cairo MS, Weston C, Auperin A, Pinkerton R, Lambilliotte A, Sposto R, McCarthy K, Lacombe MJ, Perkins SL, Patte C, FAB LMB96 International Study Committee „Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study.“, *British journal of haematology* 2008;141(6):840-7, 18371107 pubmed
- [48] Wrobel G, Mauguen A, Rosolen A, Reiter A, Williams D, Horibe K, Brugières L, Le Deley MC; on behalf of European Inter-Group for Childhood, Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) „Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: Report of the ALCL99 randomised trial.“, *Pediatr Blood Cancer* 2011, Epub ahead of print, 10.1002/pbc.22940 doi
- Error: no bibliography entry: RUF2015 found in biblio.xml
- [50] Calaminus G „Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen“, *WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn)* 2003,3, [http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2003\\_3/lebensqualitaet.pdf](http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2003_3/lebensqualitaet.pdf) uri
- [51] Leung W, Sandlund JT, Hudson MM, Zhou Y, Hancock ML, Zhu Y, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Kun LE, Razzouk B, Evans WE, Pui CH „Second malignancy after treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma“, *Cancer* 2001;92:1959-66, 11745271 pubmed
- [52] Hennewig U, Kaatsch P, Blettner M, Spix C „Local radiation dose and solid second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany: a nested case-control study.“, *Radiation and environmental biophysics* 2014;53(3):485-93, 24859016 pubmed
- [53] Kaatsch P, Debling D, Blettner M, Spix C „Second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany - results from the long-term follow-up of the German Childhood Cancer Registry.“, *Strahlentherapie und Onkologie* 2009 ;185 Suppl 2:8-10, 19685026 pubmed
- [54] Klein G, Schulz B, Spix C, Kaatsch P „Risikoabschätzung für Sekundärmalignome nach Krebs im Kindesalter“, *Monatsschr Kinderheilkd* 2002,150 (Abstract):564, 10.1007/s001120200002 doi
- [55] Langer T, Führer M, Stöhr W, Dörffel W, Dörr H, Bielack S, Rossi R, Kaatsch P, Beck J „Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter“, *Monatsschr Kinderheilkd* 2002,150:942-953, 10.1007/s00112-002-0524-x doi



- [56] Borgmann-Staudt A, Balcerak M, Jantke A, Hinz S. „Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten“, *Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie AWMF online* 2015, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-034\\_I\\_S1\\_Beeintr%C3%A4chtigung\\_Gonadenfunktion\\_nach\\_Krebs\\_im\\_Kindesalter\\_2015-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-034_I_S1_Beeintr%C3%A4chtigung_Gonadenfunktion_nach_Krebs_im_Kindesalter_2015-03.pdf) uri
- [57] Denzer C „Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter - Evidenzbasierte Leitlinie (S3) der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften“, *AWMF online* 2014, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-030I\\_S3\\_Endokrinologische\\_Nachsorge\\_nach\\_onkologischen\\_Erkrankungen\\_Kindes\\_...](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-030I_S3_Endokrinologische_Nachsorge_nach_onkologischen_Erkrankungen_Kindes_...) uri
- [58] Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerak M, Holzhausen S, Müller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A „Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany.“, *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013 Dec;139(12):2071-8, 24085598 pubmed
- [59] Schuster S, Beck J.D., Calaminus G, am Zehnhoff-Dinnesen A, Langer T „Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“, *AWMF online* 2013, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-003I\\_S1\\_Nachsorge\\_von\\_krebskranken\\_Kindern\\_Jugendlichen\\_06-2013-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003I_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013-abgelaufen.pdf) uri
- [60] Hellenbrecht A „Kinderwunsch und Hormonhaushalt“, *WIR* 2005,1, [http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2005\\_1/kinderwunsch.pdf](http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2005_1/kinderwunsch.pdf) uri
- [61] Langer T, Meitert J, Dörr H-G, Beck J-D, Paulides M „Langzeitfolgen von onkologischen Erkrankungen bei Kindern - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“, *Im Focus Onkologie* 7-8, 2011, <http://www.nachsorge-ist-vorsorge.de/wp-content/uploads/2013/06/Erkennen-Vermeiden-und-Behandeln-von-Sp%C3%A4tfolgen.pdf> uri
- [62] Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck J, Meier W „CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III“, *Med Pediatr Oncol* 2002;38:320-328, 11979456 pubmed
- [63] Bölling T, Geisenheiser A, Pape H, Martini C, Rube C, Timmermann B, Fishedick K, Kortmann RD, Gerst J, Koch R, Willich N „Hypothyroidism after head-and-neck radiotherapy in children and adolescents: preliminary results of the Registry for the Evaluation of Side Effects After Radiotherapy in Childhood and Adolescence" (RiSK)“, *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;81(5):e787-91, 21167655 pubmed
- [64] Klingebiel T „Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen.“, *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:83, 3769104285 isbn



- [65] Leiper A „Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood“, *British J Haematol* 2002,118:3-43, 12100125 pubmed
- [66] Brennan BM, Shalet SM „Endocrine late effects after bone marrow transplant“, *British J Haematol* 2002; 118: 58-66, 12100128 pubmed
- [67] Pfitzer C,Orawa H,Balcerek M,Langer T,Dirksen U,Keslova P,Zubarovskaya N,Schuster FR,Jarisch A,Strauss G,Borgmann-Staudt A „Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study.“, *Journal of cancer research and clinical oncology* 2015 ;141(1):135-42, 25081929 pubmed
- [68] Baker KS,DeFor TE,Burns LJ,Ramsay NK,Neglia JP,Robison LL „New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors.“, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003 Apr 1;21(7):1352-8, 12663726 pubmed
- [69] Bomken S,Skinner R „Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood.“, *Children (Basel, Switzerland)* 2015 Apr 21;2(2):146-73, 27417356 pubmed
- [70] Schreiber-Gollwitzer B.M, Rauscher-Lacher, H. „Kognitive Spätfolgen nach allogener oder autologer Stammzelltransplantation im Kindesalter“, *WIR - Die Zeitschrift der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V. und der Deutschen Kinderkrebsstiftung 4 / 2007*, [http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2007\\_4/spaetfolgen.pdf](http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2007_4/spaetfolgen.pdf) uri
- [71] Lones MA, Perkins SL, Sposto R, Tedeschi N, Kadin ME, Kjeldsberg CR, Wilson JF, Zwick DL, Cairo MS „Non-Hodgkin's lymphoma arising in bone in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group report“, *J Clin Oncol* 2002;20:2293-301, 11981000 pubmed
- [72] Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig W, Yakisan E, Zimmermann M, Mann G, Chott A, Ebell W, Klingebiel T, Graf N, Kremens B, Müller-Wehrich S, Pluss H, Zintl F, Henze G, Riehm H „Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy“, *Blood* 1999,94:3294-3306, 10552938 pubmed
- [73] Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, Mann G, Simonitsch I, Stankewitz K, Schrappe M, Zimmermann M, Niemeyer C, Parwaresch R, Riehm H, Reiter A „Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients“, *J Clin Oncol* 2003;21:1782-1789, 12721255 pubmed
- [74] Thorer H,Zimmermann M,Makarova O,Oschlies I,Klapper W,Lang P,von Stackelberg A,Fleischhack G,Worch J,Juergens H,Woessmann W,Reiter A,Burkhardt B „Primary central nervous system lymphoma in children and adolescents: low relapse rate after treatment according to Non-Hodgkin-Lymphoma Berlin-Frankfurt-Münster protocols for systemic lymphoma.“, *Haematologica* 2014;, 25107886 pubmed





- [75] Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I, Klapper W, Wacker HH, Ludwig WD, Niggli F, Mann G, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A „Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report.“, *Journal of clinical oncology* 2007;25(25):3915-22, 17761975 pubmed
- [76] Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, Urban C, Fink F, Reiter A, Gadner H, Mann G „Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group“, *Pediatr Blood Cancer* 2005,44:70-6, 15368550 pubmed



# Glossar

akute lymphoblastische Leukämie	Lymphoblastenleukämie, überwiegende Leukämieform des Kindes- und Jugendalters
allogene Stammzelltransplantation	Übertragung von Stammzellen von einem Spender auf einen Empfänger. Voraussetzung für eine allogene Transplantation ist, dass die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger weitestgehend übereinstimmen. Die Stammzellen werden aus dem Blut oder Knochenmark gewonnen.
ambulant	nicht-stationäre medizinische Versorgung: Der Patient bleibt für Diagnose- und/oder Behandlungsmaßnahmen nicht über Nacht in der medizinischen Einrichtung, sondern kann am selben Tag wieder nach Hause gehen.
Anämie	Blutarmut; Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) und/oder des Anteils der roten Blutkörperchen (Hämatokrit) im Blut unter den für ein bestimmtes Alter typischen Normwert. Zeichen einer Anämie sind z.B. Blässe, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlappheitsgefühl.
Anamnese	Krankengeschichte, Entwicklung von Krankheitszeichen; im ärztlichen Anamnesegespräch mit dem Kranken werden Art, Beginn und Verlauf der (aktuellen) Beschwerden sowie eventuelle Risikofaktoren (z.B. Erbkrankheiten) erfragt.
antibakteriell	Maßnahme gegen die Besiedlung/Infektion durch Bakterien
Antibiotika	natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung gegen kleinste Krankheitserreger und andere Zellen haben und deshalb als Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden;
Antigen	Substanz, die von außen kommt und dem Körper fremd erscheint; sie regt das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern an und kann eine allergische Reaktion auslösen.
Antikörper	Eiweiße (Proteine) aus der Gruppe der Globuline, die das körpereigene Immunsystem als Abwehrreaktion auf eingedrungene Fremdstoffe bzw. fremdartige Strukturen (Antigene) bildet. Die Antikörper binden gezielt an diese Antigene und führen (auf verschiedene Weise) zur Beseitigung des Fremdkörpers. Antikörper werden von einer Gruppe der weißen



	<p>Blutzellen, den B-Lymphozyten, produziert, die im Stadium der Antikörperproduktion als "Plasmazellen" bezeichnet werden.</p>
Apherese	<p>Verfahren, mit dem aus Blut oder Blutplasma ganz gezielt bestimmte Blutbestandteile oder krankheitsverursachende Substanzen entfernt werden. Dies geschieht außerhalb des Körpers (extrakorporal) mit Hilfe einer Apheresemaschine. Das gereinigte Blut bzw. Blutplasma wird anschließend wieder in den Körper zurückgeführt.</p>
Aszites	<p>krankhafte Flüssigkeitsansammlung in der freien Bauchhöhle; größere Flüssigkeitsmengen machen sich durch eine schmerzlose Schwellung des Bauches bemerkbar. Hervorgerufen wird eine Aszites dadurch, dass Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in die Bauchhöhle übertritt. Die Ursache dafür können verschiedene Krankheiten sein, zum Beispiel Tumorerkrankungen mit Befall des Bauchraumes oder eine Bauchfellentzündung.</p>
autologe Stammzelltransplantation	<p>(Rück-)Übertragung von Blutstammzellen, z.B. nach einer Chemo- oder Strahlentherapie; der Patient erhält dabei eigene Zellen zurück, die ihm zuvor aus Knochenmark oder Blut entnommen wurden (Eigenspende).</p>
B-Lymphozyten	<p>Unterform der Lymphozyten; entwickeln sich im Knochenmark (englisch: bone marrow) und sind für die Erkennung von Krankheitserregern und die Bildung von Antikörpern verantwortlich.</p>
B-Symptome	<p>bestimmte unspezifische Symptome, die bei einer Krebserkrankung häufig gemeinsam auftreten: wiederkehrendes Fieber (über 38 °C) ohne erkennbaren Grund, nächtliches Schwitzen und unbeabsichtigter Gewichtsverlust (mehr als 10 % in sechs Monaten). Die drei Symptome werden unter dem Begriff B-Symptomatik zusammengefasst. Sie treten in dieser Kombination vor allem beim Hodgkin-Lymphom und den Non-Hodgkin-Lymphomen auf und sind mit einer ungünstigen Prognose verbunden.</p>
Bakterien	<p>kleinste Lebewesen, die aus einer einzigen Zelle ohne Zellkern bestehen und zahlreiche Krankheiten (bakterielle Infektionen) auslösen können; diese kann man allerdings größtenteils erfolgreich mit Antibiotika behandeln.</p>
Bestrahlung	<p>kontrollierte Anwendung ionisierender Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen</p>



bildgebende Verfahren	Untersuchungsmethoden, die Bilder vom Körperinneren erzeugen; hierzu zählen z.B. die Ultraschall- und Röntgenuntersuchung, die Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Szintigraphie.
Biopsie	Entnahme einer Gewebeprobe zwecks anschließender (v.a. mikroskopischer) Untersuchung; sie kann z.B. durch Punktion mit einer Hohlnadel, unter Anwendung spezieller Instrumente (z.B. Zangen, Stanzinstrumenten, Sonden) oder operativ mit dem Skalpell erfolgen.
Blut-Hirn-Schranke	Schranke zwischen Blut und Zentralnervensystem (ZNS), die nur für bestimmte körpereigene und -fremde Stoffe durchlässig ist und dadurch eine aktive Kontrolle über den Stoffaustausch mit dem ZNS ermöglicht. (Besteht vermutlich aus speziellen Zellen in den Wänden und der Umgebung der Hirngefäße.)
Blutbild	Blutanalyse zur Bestimmung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Blutes in einer Blutprobe: Untersucht werden u.a. die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen, der Hämoglobingehalt (Hb-Wert) des Blutes und der Volumenanteil der roten Blutkörperchen am Gesamtblut (Hämatokrit). Das "große Blutbild" beinhaltet zusätzlich ein so genanntes Differentialblutbild, bei dem speziell die weißen Blutzellen genauer auf ihre Zusammensetzung (prozentuale Anteile der verschiedenen Unterformen) und ihr Aussehen überprüft werden.
Blutgruppe	erbliche, meist stabile, auf den Zellwänden von Blut- und anderen Gewebezellen befindlichen Struktureigenschaften (Blutgruppenantigene) von Blutbestandteilen (z.B. ABNull-Blutgruppen);
Blutplasma	Bestandteil (etwa 60 %) des Blutes; gelblich-weiße Flüssigkeit, die sich v.a. aus Wasser (etwa 90 %), Eiweißen, Salzen, Spurenelementen und Vitaminen zusammensetzt
Blutstammzellen	Vorläuferzellen aller Blutzellen; aus ihnen entstehen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sowie die Blutplättchen (Thrombozyten) und einige andere Zellen. Dieser Prozess wird als Blutbildung bezeichnet. Die verschiedenen Blutzellen werden im Knochenmark gebildet und von dort teilweise ins Blut ausgeschwemmt.



Bluttransfusion	Übertragung von Blut (Vollblut) oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger;
Chediak-Higashi-Syndrom	sehr seltene Erbkrankheit, die sich u.a. durch verminderte Pigmentierung von Haut, Haar und Augen (Albinismus) , vergrößerte Leber und Milz (Hepatosplenomegalie), Lymphknotenschwellungen und wiederholte Infektionen der Haut und Atemwege äußert. Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung bösartiger Tumore. Die Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt und beruht auf Funktionsstörungen verschiedener weißer Blutzellen.
Chemotherapie	hier: Einsatz von Medikamenten (Chemotherapeutika, Zytostatika) zur spezifischen Hemmung von Tumorzellen im Organismus;
Chromosomen	Träger des Erbgutes, d.h. der genetischen Information einer Zelle; Chromosomen bestehen vor allem aus DNA und Eiweißen und sind Bestandteile des Zellkerns. Gestalt und Zahl der Chromosomen sind artspezifisch. Der Mensch besitzt pro Körperzelle 46 Chromosomen (23 Chromosomenpaare).
chronisch	langsam sich entwickelnd, schleichend, von langer Dauer
Computertomographie	bildgebendes, röntgendiagnostisches Verfahren; es erzeugt durch die computergesteuerte Auswertung einer Vielzahl von Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen ein Bild. Dadurch können Schichtaufnahmen von Körperteilen (Tomogramme, Quer- oder Längsschnitte des menschlichen Körpers) hergestellt werden.
Diagnostik	Methoden / Maßnahmen zur Erkennung eines Krankheitsgeschehens
Differentialblutbild	Methode zur Zählung und Unterscheidung der verschiedenen Formen weißer Blutkörperchen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) in einer Blutprobe, z. B. in einem speziell gefärbten Blutaussstrich; ggf. kann auch die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Blutplättchen (Thrombozyten) beurteilt werden. Da weiße Blutkörperchen (Leukozyten) ein wichtiger Teil des Immunsystems sind, ermöglichen die Bestimmung der prozentualen Anteile der einzelnen Unterarten und das Aussehen der Zellen Rückschlüsse auf Krankheiten.



Echokardiographie	Ultraschalluntersuchung des Herzens zur Überprüfung seiner Leistungsfähigkeit (Herzfunktion); untersucht und beurteilt werden u.a. die Lage bzw. Struktur der Herzklappen und -wände, die Wanddicke des Herzmuskels, die Größe des Herzens und das ausgeworfene Blutvolumen (Pumpfunktion des Herzens).
Elektrokardiographie	Methode zur Registrierung der elektrischen Herzaktivität
elektromagnetisch	elektromagnetische Strahlen (auch elektromagnetische Wellen) bestehen aus gekoppelten elektrischen und magnetischen Feldern; Beispiele elektromagnetischer Strahlung sind Röntgen- und Gammastrahlung sowie auch Radiowellen, Wärmestrahlung und Licht.
Embryonalentwicklung	Die Embryonalentwicklung i. e. S. bezeichnet die Entwicklungsphase des Embryos zum Zeitpunkt der Organentwicklung (etwa dritte bis Ende der achten Entwicklungswoche). Im weiteren Sinne kann die Embryogenese für die gesamte Phase der Keimentwicklung vom Zeitpunkt der Befruchtung der Eizelle bis zur Bildung der Organanlagen im Embryo stehen. Ab der neunten Schwangerschaftswoche, d.h. nach Abschluss der Organentwicklung, wird der Embryo als Fetus bezeichnet.
endemisch	bedeutet im medizinischen Sinne, dass eine (Infektions-) Krankheit in einer begrenzten Region bzw. innerhalb einer bestimmten Population dauerhaft gehäuft auftritt
epidemiologisch	die Häufigkeit und geographische Verteilung von Krankheiten betreffend
Epstein-Barr-Virus	Erreger des Pfeifferschen-Drüsenfiebers
G-CSF	Abk. für Granulozyten-stimulierender Faktor: gentechnologisch herstellbarer Wachstumsfaktor, der die Bildung von Granulozyten im Knochenmark fördert und schließlich zu einer Ausschwemmung von Blutstammzellen aus dem Knochenmark in das Blut führt.
Ganzkörperbestrahlung	Bestrahlungsmethode, die den ganzen Körper des Patienten umfasst; oft eingesetzt vor einer allogenen Stammzelltransplantation im Rahmen der vorbereitenden Hochdosistherapie zur Abtötung bösartiger Zellen sowie zur Ausschaltung der Knochenmarkzellen und des Immunsystems. Die Behandlung erfolgt mit ionisierenden Strahlen, die in der Regel in mehreren Fraktionen und über mehrere Tage von außen (perkutan) auf den Körper des Patienten eingestrahlt werden.



Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit	Flüssigkeit, die von Zellen der Hirnventrikel gebildet wird; sie umspült Gehirn und Rückenmark, um diese vor Verletzungen zu schützen und mit Nährstoffen zu versorgen.
Gen	Einheit der Erbinformation im Erbgut der Lebewesen; ein Gen enthält die genetische Information – den Bauplan – für ein bestimmtes Genprodukt (Eiweiß oder RNA). In den meisten Organismen liegt die Gesamtheit aller Gene, das Genom, als Desoxyribonukleinsäurekette (DNS; engl: DNA) vor, die im Zellkern die Chromosomen bildet. Die Information eines Gens wird durch eine bestimmte Reihenfolge der Nukleinsäure-Bausteine Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin vermittelt.
genetisch	die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt
Genom	Gesamtheit der genetischen Information, der Erbinformation eines Individuums. Der größte Teil des Genoms liegt auf den Chromosomen, ein geringer Teil außerhalb des Zellkerns in den so genannten Mitochondrien.
Genprodukt	Molekül, d.h. kleines Teilchen, dessen Bildung von einem bestimmten Gen kodiert wird; Genprodukte können Ribonukleinsäuren (RNA) und/oder Proteine sein, beispielsweise die Eiweißketten zum Aufbau des roten Blutfarbstoffs.
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), die deutsche Fachgesellschaft für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter; in der GPOH arbeiten u. a. Ärzte, Wissenschaftler, Pfleger und Psychologen zusammen an der Erforschung, Diagnose, Behandlung und Nachsorge von bösartigen Erkrankungen und Blutkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen.
Granulozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten); sie sind vor allem für die Abwehr von Bakterien und anderen Krankheitserregern (wie Viren, Parasiten und Pilze) zuständig; Granulozyten sind auch an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung beteiligt. Die Granulozyten machen ca. 60-70% der Leukozyten im Blut aus. Aufgrund ihrer unterschiedlich anfärbbaren Körnchen (Granula) und ihrer unterschiedlichen Aufgaben werden sie in drei Unterformen eingeteilt: neutrophile (90%), eosinophile (2-4%) und basophile Granulozyten (bis 1%). Die neutrophilen Granulozyten (kurz: Neutrophile) spielen die wichtigste Rolle bei der Infektabwehr.



Hämoglobin	roter Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten); er besteht aus einem eisenhaltigen Protein und ist für den Sauerstofftransport im Organismus verantwortlich.
Harnsäure	Endprodukt des Purinstoffwechsels (im Rahmen des Nukleinsäureabbaus); wird größtenteils über die Niere ausgeschieden
Hepatitis	Entzündung der Leber Leberentzündungen können auf unterschiedliche Weise entstehen, beispielsweise im Rahmen einer Infektion mit bestimmten Viren, den so genannten Hepatitis-Viren, nach einer Bestrahlung oder Verletzung und auch bei einer Blutabflussstörung.
Hirnhäute	Bindegewebsschichten, die das Gehirn schützend umhüllen; an die drei Hirnhäute schließt sich nach außen der Schädelknochen an. Im Bereich des Rückenmarks gehen die Hirnhäute in die ebenfalls dreischichtige Rückenmarkshaut über, die den Rest des Zentralnervensystems umgibt.
histologisch	die Gewebe des Körpers betreffend; bei einer histologischen (feingeweblichen) Untersuchung werden Gewebeprobe nach spezieller Aufbereitung (Herstellung von Gewebeschnitten und Anwendung bestimmter Färbetechniken) mit dem Mikroskop untersucht.
HIV	Abkürzung für Humanes Immundefizienz-Virus (engl. human immunodeficiency virus) Das HIV gehört zur Familie der Retroviren. Eine Ansteckung führt nach einer unterschiedlich langen, meist mehrjährigen Inkubationszeit zu AIDS (engl. acquired immunodeficiency syndrome, dt. „erworbenes Immundefizienzsyndrom“), einer derzeit noch unheilbaren Immunschwächekrankheit.
HLA	HLA: Abkürzung für (englisch) human leukocyte antigen (menschliches Leukozytenantigen) HLA sind Eiweißstrukturen (Antigene) auf der Oberfläche der meisten Körperzellen, die von T-Lymphozyten, einer Unterart der weißen Blutzellen, erkannt werden. Sie dienen dem Immunsystem u.a. zur Unterscheidung zwischen „körpereigenen“ und „körperfremden“ Strukturen/Substanzen.
Hochdosis-Chemotherapie	Einsatz einer besonders hohen Dosis zellwachstumshemmender Medikamente (Zytostatika); bei einer Krebserkrankung zielt sie darauf ab, sämtliche bösartigen Zellen zu vernichten. Da dabei auch das blutbildende System im Knochenmark zerstört wird, müssen im Anschluss eigene oder fremde





	Blutstammzellen übertragen werden (autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation).
Hodgkin-Lymphom	bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems; gehört zu den malignen Lymphomen und macht etwa 5% der bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.
Hormon	Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon, Geschlechtshormone).
Hypophyse	Hormondrüse im Schädelinnern; sie spielt gemeinsam mit dem Hypothalamus eine zentrale Rolle bei der Regulation des Hormonsystems im Körper. Die Hypophysenhormone regen die Produktion und Ausschüttung von Hormonen in den verschiedenen Hormondrüsen des Körpers (wie Schilddrüse, Brustdrüsen, Eierstöcke, Hoden) an. Sie steuern dabei z.B. das Längenwachstum vor der Pubertät, fördern das Wachstum der inneren Organe und die Entwicklung der Keimzellen in den Eierstöcken bzw. Hoden und haben Einfluss auf den Stoffwechsel.
Hypothalamus	Teil des Zwischenhirns und oberstes Steuerungsorgan des Hormonsystems. Der Hypothalamus steuert zahlreiche vegetative Körperfunktionen (z.B. Blutdruck und Herzfrequenz) und ist das übergeordnete Zentrum der Homöostase. Er kontrolliert u.a. den Wach-Schlaf-Rhythmus, Hunger und Durst, Körpertemperatur sowie den Sexualtrieb und verarbeitet Schmerz- und Temperaturempfinden. Zudem steuert er die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) und regt sie zur Hormonausschüttung an.
Immunabwehr	Fähigkeit des Körpers, Krankheitserreger und andere, dem eigenen Organismus fremde Substanzen (Antigene) durch das Immunsystem mit Hilfe spezifischer Antikörper bzw. bestimmter Abwehrzellen (z.B. zytotoxischer T-Lymphozyten) abzuwehren
Immundefekt	angeborene oder erworbene Störung des Immunsystems, die eine Schwächung der körpereigenen Immunantwort zur Folge hat; dies führt dazu, dass Krankheitserreger und folglich Infekte nicht ausreichend oder adäquat abgewehrt werden können.
immunologisch	Struktur und Funktion des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystem) betreffend; beinhaltet die Erkennungs- und



	Abwehrmechanismen eines Organismus für körperfremde und körpereigene Substanzen und Gewebe
Immunphänotypisierung	diagnostische Untersuchungsmethode, bei der mit Hilfe verschiedener Spezialverfahren und unter Verwendung monoklonaler Antikörper nach bestimmten Eiweißen (Antigenen) auf der Oberfläche von Zellen gesucht wird; das am häufigsten angewandte Verfahren zum Nachweis der einzelnen Antigene ist die Durchflusszytometrie.
immunsuppressiv	die körpereigene Immunabwehr unterdrückend
Immunsuppressiva	Medikamente zur Unterdrückung der körpereigenen Immunabwehr
Immunsystem	körpereigenes System zur Erhaltung des gesunden Organismus durch Abwehr körperfremder Substanzen und Vernichtung anomaler Körperzellen (z.B. Krebszellen); das Immunsystem hat die Fähigkeit, zwischen selbst und fremd bzw. gefährlich und harmlos zu unterscheiden; beteiligt sind hauptsächlich die Organe des lymphatischen Systems sowie im ganzen Körper verteilte Zellen (z.B. Leukozyten) und Moleküle (z.B. Immunglobuline).
Infektion	Eindringen kleinster Organismen (z.B. Bakterien, Viren, Pilze) in den Körper und anschließende Vermehrung in diesem. Je nach Eigenschaften der Mikroorganismen und der Abwehrlage des Infizierten kann es nach Infektionen zu verschiedenen Infektionskrankheiten kommen.
Infusion	Einbringen von Flüssigkeiten in den Körper, meist über einen längeren Zeitraum und über einen zentralen Venenkatheter; eine Infusion erfolgt zum Beispiel zur Zufuhr von Wasser, Elektrolyten, Eiweißen und/oder Medikamenten im Rahmen einer intensiven Behandlung.
Injektion	relativ schnelles (im Gegensatz zur Infusion) Einbringen von gelösten Arzneimitteln in den Körper (z.B. über die Vene, in den Muskel, unter die Haut)
intrathekal	"in den Nervenwasserkanal / Liquorraum hinein", der die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) enthält
intrathekale Chemotherapie	Verabreichung von zellwachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika) in den Nervenwasserkanal (Liquorraum), der die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit enthält.
intravenös	bedeutet "in eine Vene hinein" oder "in einer Vene"; hier: z.B. Verabreichung eines Medikaments oder einer Flüssigkeit /



	Suspension in die Vene durch eine Injektion, Infusion oder Transfusion;
invasiv	"eindringend"; steht z.B. für einwuchernde Tumoren, eindringende Krankheitserreger oder auch in den Körper eindringende Diagnose- oder Behandlungsverfahren;
Keimdrüsen	Drüsen, die die männlichen und weiblichen Keimzellen hervorbringen (Eierstöcke bei der Frau, Hoden beim Mann)
Keimzellen	reife Zellen, die zur geschlechtlichen Befruchtung fähig sind (Eizellen bei der Frau, Spermazellen beim Mann)
Knochenmark	Ort der Blutbildung. Schwammartiges, stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (z.B. Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und Schlüsselbein) ausfüllt. Im Knochenmark entwickeln sich aus Blutvorläuferzellen (Blutstammzellen) alle Formen von Blutzellen.
Knochenmarkaplasie	Zustand eines funktionsunfähigen Knochenmarks, das keine Blutzellen bilden kann. Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brach liegt, wird als „Aplasie-Phase“ (Zelltief) bezeichnet. Während der Mangel an roten Blutzellen und Blutplättchen durch Bluttransfusionen ausgeglichen werden können, lässt sich der Mangel an weißen Blutzellen, den Zellen des Immunsystems, nicht so einfach beheben. Die Aplasie-Phase ist daher durch eine deutlich erhöhte Infektionsgefahr gekennzeichnet.
Knochenmarkpunktion	Entnahme von Knochenmarkgewebe zur Untersuchung der Zellen; bei der Punktion werden mit Hilfe einer dünnen Hohlnadel wenige Milliliter flüssiges Knochenmark aus Beckenknochen oder Brustbein in eine Spritze gezogen. Die Punktion erfolgt bei größeren Kindern unter örtlicher Betäubung; eventuell wird zusätzlich ein Beruhigungsmittel verabreicht (Sedierung). Bei kleineren Kindern kann unter Umständen eine kurze Narkose zweckmäßig sein.
körperliche Untersuchung	wichtiger Bestandteil diagnostischer Untersuchungen; beinhaltet u.a. das Abtasten und Abhören bestimmter Körperorgane sowie das Testen von Reflexen, um Hinweise auf die Art bzw. den Verlauf einer Erkrankung zu erhalten.
Kryokonservierung	Gefrierkonservierung von Zellen in flüssigem Stickstoff bei -196°C
Leukämie	bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems und häufigste Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen (mit ca. 33%); je nach Herkunft der bösartigen Zellen unterscheidet man



	lymphoblastische und myeloische Leukämien. Abhängig vom Krankheitsverlauf (schnell oder langsam) werden akute und chronische Leukämien unterschieden.
Liquor	Flüssigkeit; das Wort wird meist für die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit benutzt, die von Zellen der Hirnventrikel gebildet wird. Sie umspült Gehirn und Rückenmark, um diese vor Verletzungen zu schützen und mit Nährstoffen zu versorgen.
Louis-Bar-Syndrom	auch Ataxia teleangiectasia; erbliche Erkrankung; sie ist v.a. gekennzeichnet durch eine Degeneration des Zentralnervensystems (ZNS), eine Beeinträchtigung des Immunsystems (Immundefekt), ein erhöhtes Krebsrisiko und erweiterte Blutgefäße von Augen und Haut (sog. Teleangiectasien). Die Degeneration des ZNS geht mit verschiedenen neurologischen Störungen einher, z.B. Bewegungsstörungen (Ataxie) und abnormen Augenbewegungen. Der Immundefekt verursacht häufig wiederkehrende Infektionen.
Lumbalpunktion	Einstich in den Wirbelkanal im Bereich der Lendenwirbelsäule, z.B. zur Entnahme von Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) oder zwecks Verabreichung von Medikamenten (so genannte intrathekale Behandlung); bei einer Krebserkrankung kann eine Entnahme und Untersuchung von Liquor dem Nachweis bösartiger Zellen dienen; bei erhöhtem Hirndruck aufgrund eines ZNS-Tumors dient die Liquorentnahme ggf. auch einer Druckentlastung.
lymphatisches System	Sammelbegriff für Lymphgefäße, Lymphgefäßstämme, Lymphknoten, lymphatische Gewebe (Lymphozyten in Bindegewebe, Schleimhäuten, Drüsen) und lymphatische Organe (Milz, Rachenmandeln, Knochenmark, Thymusdrüse)
Lymphknoten	kleine linsen- bis bohnenförmige Organe, die zum körpereigenen Abwehrsystem gehören und sich an vielen Stellen des Körpers befinden; sie dienen als Filterstationen für das Gewebewasser (Lymphe) einer Körperregion und enthalten Zellen des Immunsystems.
Lymphoblasten	unreife (hier auch entartete) Vorläuferzellen der Lymphozyten
Lymphom	Sammelbegriff für Lymphknotenvergrößerungen unterschiedlicher Ursachen
Lymphozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die für die körpereigene Abwehr, insbesondere die Abwehr von Viren, zuständig sind.



Es gibt B- und T-Lymphozyten. Sie werden im Knochenmark gebildet, reifen aber z. T. erst im lymphatischen Gewebe (z. B. Lymphknoten, Milz, Thymusdrüse) zu voller Funktionsfähigkeit heran. Über die Lymphbahnen gelangen sie schließlich ins Blut, wo sie ihre jeweiligen Aufgaben übernehmen.

Magnetresonanztomographie	bildgebendes Verfahren; sehr genaue, strahlenfreie Untersuchungsmethode zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers; mit Hilfe magnetischer Felder werden Schnittbilder des Körpers erzeugt, die meist eine sehr gute Beurteilung der Organe und vieler Organveränderungen ermöglichen.
Makrophagen	Unterform der weißen Blutzellen (Leukozyten) und somit Zellen des Immunsystems; Makrophagen werden auch "große Fresszellen" genannt. Sie gehören zu jenen Immunzellen, die belebte oder unbelebte Teilchen (z.B. Mikroorganismen) aufnehmen und verdauen können (Phagozytose). Makrophagen halten sich in den Körpergeweben auf und bilden, gemeinsam mit den im Blut zirkulierenden Monozyten (aus denen sie hervorgehen), ein Abwehrsystem gegen körperfremde feste Teilchen (z.B. Bakterien, andere Krankheitserreger, Fremdkörper), aber auch gegen abgestorbene Zellen und Zelltrümmer. Darüber hinaus regen sie die Lymphozyten zur Immunabwehr an, indem sie Teile der aufgefressenen und verdauten Organismen auf ihrer Oberfläche präsentieren.
Mediastinum	mittlerer, zwischen den beiden Lungen gelegener Abschnitt des Brustraums
Menstruation	monatliche Regelblutung bei einem Mädchen / einer Frau; sie tritt erstmalig in der Pubertät auf und zeigt an, dass von diesem Zeitpunkt an die Fähigkeit zur Fortpflanzung besteht. Die erste Regelblutung (Menarche) erfolgt meist zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr. Die letzte Monatsblutung (Menopause) tritt meist zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr ein, kann aber auch früher oder später erfolgen. Die Blutung unterliegt einem hormonell gesteuerten Zyklus, dem Menstruationszyklus. Beteiligt sind sowohl Hormone, die in den Eierstöcken gebildet werden (Östrogene, Progesteron) als auch Geschlechtshormone, die von Drüsen im Gehirn (Hypothalamus, Hypophyse) ausgeschüttet werden.
Metastase	hier: Tochtergeschwulst, Tumorabsiedlung; Tumor, der durch Verschleppung von Tumorzellen aus einem anderen Bereich



	<p>des Körpers entstanden ist; insbesondere bei bösartigen Geschwulsten (Krebs)</p>
Mikroorganismen	<p>mikroskopisch kleine Lebewesen bzw. Organismen, die mit bloßem Auge meist nicht sichtbar sind. Zu den Mikroorganismen gehören Einzeller, Bakterien, manche Pilze und Viren. Einige Mikroorganismen sind Erreger von Infektionskrankheiten.</p>
Mikroskop	<p>Instrument, das ermöglicht, Objekte oder bestimmte Strukturen von Objekten, die für das menschliche Auge nicht sichtbar sind, vergrößert anzusehen</p>
minimale Resterkrankung	<p>Der Begriff bezeichnet (nach erfolgter Chemo- und Strahlentherapie) verbliebene (residuelle) Tumorzellmengen, die sich mit morphologischen Untersuchungsmethoden (Mikroskopie) nicht nachweisen lassen; diese Zellen können sich erneut vermehren und zu einem Wiederauftreten der Krankheit führen. Der MRD-Nachweis erfolgt mittels molekulargenetischer Methoden.</p>
molekular	<p>die Ebene der Moleküle betreffend</p>
Molekulargenetik	<p>Teilgebiet der Genetik und der Biologie, welches Vererbung, Aufbau, Stoffwechsel, Differenzierung und Wechselwirkungen von Zellen auf molekularer Ebene untersucht. Im Mittelpunkt stehen die Analyse der Erbinformation der Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA) und deren Verarbeitung im Rahmen der Proteinsynthese sowie die Genregulation.</p>
molekulargenetisch	<p>Struktur, Bildung, Entwicklung, Funktion und Wechselwirkungen von Zellen und Zellbausteinen (z.B. Nukleinsäuren, Proteine) auf molekularer Ebene betreffend; im Mittelpunkt stehen die Analyse der in den Nukleinsäuren (DNA und RNA) gespeicherten Erbinformation und deren Verarbeitung im Rahmen der Proteinsynthese sowie die Genregulation.</p>
Monoklonale Antikörper	<p>Antikörper, die von den Abkömmlingen eines einzigen B-Lymphozyten (Zellklon) gebildet werden und völlig identisch sind; sie können gentechnisch zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken hergestellt werden und richten sich gezielt gegen einen kleinen Molekülabschnitt (Epitop) eines bestimmten Antigens.</p>
Monozyten	<p>Unterform der weißen Blutzellen (Leukozyten); nach ihrer Ausreifung im Knochenmark zirkulieren sie zunächst ein bis zwei Tage im Blut und dienen dort der Immunabwehr. Anschließend wandern sie in verschiedene Gewebe ein und entwickeln sich</p>



	dort zu ortsständigen, gewebetypischen Makrophagen („große Fresszellen“) weiter.
Narkose	Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Voll- oder Allgemeinnarkose); führt zu einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz-, Temperatur- und Berührungsreizen (Betäubung). Aufgrund der verminderten Reflexaktivität wird der Patient während einer Operation i.d.R. über ein Beatmungsrohr (Tubus) beatmet (sog. Intubation).
Nervensystem	Gesamtheit des Nervengewebes. Die wichtigsten Funktionen des Nervensystems stehen im Dienste der Wahrnehmung, der Integration des Wahrgenommenen, des Denkens und Fühlens sowie der Auslösung angemessener Verhaltensweisen. Man kann das Nervensystem auf verschiedene Weise unterteilen: 1) in ein „zentrales Nervensystem (= Zentralnervensystem)“ und ein „peripheres Nervensystem“; 2) Eine weitere Unterteilung sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem ist diejenige in „somatisches Nervensystem“ und „vegetatives Nervensystem“.
Non-Hodgkin-Lymphom	große Gruppe bösartiger Erkrankungen des lymphatischen Systems, die als ein Hauptmerkmal Lymphknotenschwellungen hervorrufen können. NHL zählen wie das Hodgkin-Lymphom zu den malignen Lymphomen. Sie machen etwa 7 % der bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.
Nuklearmedizin	Fachgebiet in der Medizin, das sich mit der diagnostischen und therapeutischen Anwendung von Radionukliden befasst
oral	zum Mund gehörend, durch den Mund, vom Mund her
palliativ	krankheitsmildernd oder schmerzlindernd ohne zu heilen
Palliativtherapie	krebshemmende Therapie, die vorrangig auf die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität ausgerichtet ist; die Palliativtherapie gewinnt dann an Bedeutung, wenn die Heilung eines Patienten nicht mehr möglich ist. Im Unterschied dazu hat eine kurative Therapie in erster Linie die Heilung des Patienten zum Ziel.
Perikarderguss	Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel
Petechien	kleinste, punktförmige Haut- und/oder Schleimhautblutungen.
Peyer-Plaques	Haufen von Lymphknötchen im Darm (Ileum), die als Teil des Immunsystems eine wichtige Rolle bei der Infektionsabwehr im Darm spielen. Durch die Weiterverbreitung von immunologischen Informationen sind sie für das gesamte Immunsystem bedeutend.



Pfeiffer-Drüsenfieber	Häufige, oft harmlos verlaufende Viruserkrankung, die v.a. bei Kindern und jungen Erwachsenen vorkommt; wird durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufen und befällt das lymphatische Gewebe (z.B. Lymphknoten, Milz). Das Pfeiffer-Drüsenfieber ist mit charakteristischen Blutbildveränderungen (auffällige Erhöhung der weißen Blutkörperchen; Leukozytose) verbunden.
Pleuraerguss	übermäßige Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle, d.h. im Brustkorb zwischen Lunge und Rippen, genauer, zwischen Lungenfell und Brust- bzw. Rippenfell.
Positronen-Emissions-Tomographie	Bildgebendes, nuklearmedizinisches Verfahren auf dem Prinzip der Szintigraphie, das in der Krebsheilkunde zur Darstellung von Tumoren oder Metastasen genutzt werden kann. Zum Nachweis von Tumorgewebe wird eine radioaktiv markierte Zuckerverbindung verabreicht. Da Tumoren einen höheren Stoffwechsel haben als gesundes Gewebe, wird der radioaktive Stoff von den Tumorzellen vermehrt aufgenommen und gespeichert. Die mit dieser Substanz angereicherten Tumorzellen senden Signale aus, die von einer speziellen Kamera (PET-Scanner) erfasst und in ein Bild (Tomogramm) umgewandelt werden.
Prognose	Vorhersage, Voraussicht auf den Krankheitsverlauf, Heilungsaussicht
Prognosefaktoren	Faktoren, die eine ungefähre Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs (d.h. der Prognose) erlauben; Prognosefaktoren in der Krebsheilkunde sind z.B. die Größe, Lage und/oder Ausbreitung eines Tumors, seine Bösartigkeit oder auch das Alter und der Gesundheitszustand des Patienten. Welche Faktoren für den Krankheitsverlauf eine besonders gewichtige Rolle spielen, hängt von der Art der Krebserkrankung ab.
Pubertät	Geschlechtsreife
Punktion	Entnahme von Flüssigkeiten und Gewebstückchen aus dem Körper mit Spezialinstrumenten (z.B. Hohlnadeln) für diagnostische oder therapeutische Zwecke
radioaktive Strahlen	Strahlung, die durch den Zerfall (Kernzerfall) radioaktiver Substanzen entsteht; siehe "radioaktive Strahlung"
Rehabilitation	medizinische, soziale, psychosoziale und berufliche Maßnahmen nach einer Erkrankung zur Wiedereingliederung in Gesellschaft,





	Beruf und Privatleben, die u.a. die Wiederherstellung von Fähigkeiten durch Übungsbehandlung, Prothesen und / oder apparative Hilfsmittel umfassen können
Remission	vorübergehende Abnahme oder vorübergehendes Verschwinden der Krankheitszeichen der Krebserkrankung, jedoch ohne dass eine Heilung erreicht wird.
Resistenz	hier: Unempfindlichkeit von Krebszellen gegenüber bestimmten zellwachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika)
Rezidiv	Rückfall, Wiederauftreten einer Erkrankung nach Heilung
Röntgenstrahlen	energiereiche, radioaktive Strahlung, mit der man durch feste Gegenstände sowie durch lebende Organismen hindurch sehen kann; nach Durchstrahlung einer bestimmten Körperregion wird die je nach Gewebe unterschiedlich abgefangene Strahlung auf einer Filmplatte aufgefangen und als zweidimensionales Bild dargestellt.
Röntgenuntersuchung	bildgebendes Verfahren, das durch Anwendung von Röntgenstrahlen Organe bzw. Organteile sichtbar macht.
Sedierung	Verabreichen von Beruhigungsmitteln (Sedativa), die eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben, z.B. bei Schmerzen oder als Teil der Beruhigungs-/ Betäubungsmaßnahmen vor einem operativen Eingriff (Anästhesie)
Spender-gegen-Empfänger-Reaktion	Immunologische Reaktion, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation auftreten kann. Dabei reagieren die im Transplantat enthaltenen Immunzellen (T-Lymphozyten) des Spenders gegen Organe und Gewebe des Empfängers. Zielorgane sind vor allem Haut (sonnenbrandähnliche Symptome) und Schleimhäute, Leber (Einschränkung der Leberfunktion) und Darm (wässrige Durchfälle). Je nach Ausprägung und Anzahl der betroffenen Organe werden vier Schweregrade der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion bzw. -Krankheit (GvHD) unterschieden. Tritt die Reaktion innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation auf, spricht man von einer akuten GvHD; bei späteren Symptomen von einer chronischen GvHD. Eine GvHD kann unter Umständen ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen. Durch bestimmte Maßnahmen und die Gabe von Medikamenten wird versucht, der GvHD so gut wie möglich vorzubeugen bzw. ihren Schweregrad zu vermindern.



Stammzelltransplantation	Übertragung blutbildender (hämatopoetischer) Stammzellen nach vorbereitender Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression des Empfängers. Die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Nach Art des Spenders unterscheidet man zwei Formen der SZT: die allogene SZT (Stammzellen von einem Fremdspender) und die autologe SZT (eigene Stammzellen).
stationär	hier: medizinische Behandlung mit Unterbringung in einem Krankenhaus
Strahlenbelastung	Dosis an ionisierenden Strahlen (Radioaktivität), denen der Mensch durch natürliche sowie zivilisationsbedingte oder künstliche Strahlungsquellen ausgesetzt ist
Strahlentherapie	kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen
Supportivtherapie	unterstützende Behandlungsmaßnahmen zur Vorbeugung, Linderung oder Behandlung krankheits- und/oder behandlungsbedingter Nebenwirkungen oder Komplikationen; die Supportivtherapie dient der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.
Symptom	Krankheitszeichen
systemisch	den gesamten Körper erfassend
T-Lymphozyten	Unterform der Lymphozyten (eine Form der weißen Blutzellen); sie entwickeln sich in der Thymusdrüse und sind für die so genannte zelluläre Immunantwort verantwortlich; T-Lymphozyten spielen eine wichtige Rolle bei der direkten Abwehr von Virus- und Pilzinfektionen und steuern die Aktivitäten anderer Abwehrezellen (z.B. der Granulozyten).
Therapieoptimierungsstudie	kontrollierte klinische Studie, die der optimalen Behandlung der Patienten dient und gleichzeitig die Behandlungsmöglichkeiten verbessern und weiterentwickeln soll; die Therapieoptimierung ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Heilungsaussichten, sondern auch auf eine Begrenzung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen ausgerichtet.



Thrombozytopenie	Verminderung der Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm (unter 150.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut)
Thymusdrüse	zum lymphatischen System gehörendes Organ unterhalb der Schilddrüse; Teil des körpereigenen Abwehrsystems und v.a. während der Kindheit wesentlich am Aufbau des Immunsystems beteiligt; ab der Pubertät verliert es an Größe und Bedeutung.
Toxoplasmose	Infektionskrankheit, die in erster Linie Katzen befällt und von einem einzelligen Parasiten ( <i>Toxoplasma gondii</i> ) ausgelöst wird. Verläuft bei Menschen mit gesundem Immunsystem meist beschwerdefrei und symptomlos. Selten treten Beschwerden wie leichtes Fieber, Lymphknotenschwellungen im Halsbereich, Müdigkeit sowie Kopf- und Gliederschmerzen auf. Gefährlicher ist eine Infektion bei geschwächtem Immunsystem (z. B. AIDS-Patienten oder Patienten nach Transplantation). Es kann zu Entzündungsherden in allen Organen, am häufigsten im Gehirn kommen, die wiederum zu Wesensveränderungen, Lähmungserscheinungen und Krampfanfällen führen können. Auch Lungenentzündung und Hirnhautentzündung können auftreten. Eine Infektion während der Schwangerschaft kann zu schwerer Schädigung des ungeborenen Kindes führen. Die Ansteckung erfolgt vor allem über infizierte Katzen sowie über rohes Schweine- und Schaffleisch.
Transfusion	Übertragung von Vollblut oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger.
Translokation	Austausch von Genabschnitten zwischen zwei Chromosomen
Transplantation	Übertragung von Geweben, Organen oder Zellen
Tumorlyse-Syndrom	Stoffwechselveränderung infolge von Zellzerfall von Tumoren mit meist großer Masse oder Zellzahl nach einer Chemotherapie; äußert sich durch eine erhöhte Harnsäure-, Kalium- und Phosphatkonzentration sowie einen Abfall der Calciumkonzentration im Serum und kann ein akutes Nierenversagen zur Folge haben.
Ultraschall	bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von Organen; es werden dabei Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt. An Gewebs- und Organgrenzen werden die Schallwellen zurückgeworfen (reflektiert), von einem Empfänger



(Schallkopf) aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in entsprechende Bilder umgewandelt.

Urin	Körperflüssigkeit, die in den Nieren entsteht und über die Harnwege ausgeschieden wird. Durch die Urinausscheidung wird der Flüssigkeitshaushalt sowie das Elektrolyt- und Säure-Basen-Gleichgewicht des Körpers reguliert. Darüber hinaus entsorgt der Körper mit dem Urin überflüssige Stoffe, z.B. Stoffwechselprodukte (wie Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin) und Medikamente. Eine Urinanalyse kann Hinweise auf verschiedene Störungen von inneren Organen geben.
Vene	Blutader; nicht pulsierendes Blutgefäß mit zum Herzen führender Strömungsrichtung des Blutes; führt i.d.R. sauerstoffarmes (verbrauchtes) Blut von den Organen zum Herzen hin, nur die Lungenvenen haben sauerstoffreiches Blut
Viren	infektiöse Partikel, die keinen eigenen Stoffwechsel haben und daher für ihre Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen sind; auf diese wirken sie häufig krankheitserregend.
Virus	infektiöser Partikel ohne eigenen Stoffwechsel, der für seine Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen ist, auf die er meist krankheitserregend wirkt (lateinisch virus bedeutet Schleim, Gift)
Vollnarkose	Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Narkose oder Allgemeinnarkose); führt zu einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz-, Temperatur- und Berührungseizen (Betäubung). Aufgrund der verminderten Reflexaktivität wird der Patient während einer Operation i.d.R. über ein Beatmungsrohr (Tubus) beatmet (sog. Intubation).
Wachstumshormon	körpereigenes Eiweiß aus der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse), das für das Wachstum nahezu aller Gewebe in der Kindheit erforderlich ist. Das Hormon reguliert das Längenwachstum des Körpers durch Wachstum der Knochen- und Knorpelstrukturen und, darüber hinaus, verschiedene Stoffwechselvorgänge wie Fettabbau und Muskelaufbau sowie die Blutzuckerbildung. Das Hormon ist daher auch bei Erwachsenen für einen gesunden Stoffwechsel wichtig. Die Ausschüttung von Wachstumshormon aus der Hypophyse wird durch den Hypothalamus gesteuert.
WHO-Klassifikation	von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erarbeitete internationale Standards zur Einteilung (Klassifikation), Diagnose und differenzierten Unterscheidung verschiedener (bösartiger) Erkrankungen



Wiskott-Aldrich-Syndrom	angeborene Erkrankung mit Gerinnungsstörung und Immundefekt; typische Kennzeichen sind u.a. Hautblutungen, erhöhte Infektanfälligkeit, ekzemartige Hautveränderungen und Neigung zu allergischen Reaktionen sowie ein erhöhtes Krebsrisiko.
Zelle	kleinste Bau- und Funktionseinheit von Organismen mit der Fähigkeit zu Stoffwechsellleistungen, Reizbeantwortung, unwillkürlicher Muskelbewegung und Vermehrung; jede Zelle enthält einen Zellkern und einen Zellkörper (Zytoplasma) und ist äußerlich begrenzt durch die Zellmembran.
Zellkern	Bestandteil der Zelle, der die Chromosomen, also die Träger der Erbinformation (Gene) enthält; stellt das Steuerzentrum der Zelle dar.
zentraler Venenkatheter	Kunststoffkatheter (Infusionsschlauch), der meist nach Punktion (Einstich) einer Vene im Bereich der oberen Körperhälfte in das venöse Gefäßsystem eingeführt und herznah vorgeschoben wird. Das äußere Ende des Katheters ist entweder über eine unter der Haut befestigten Kammer (Port-System) mit einer Nadel zugänglich oder kann als Schlauch außerhalb des Körpers an das Infusionssystem angeschlossen werden (Broviac-Katheter, Hickman-Katheter).
Zentralnervensystem	umfasst Gehirn und Rückenmark und wird vom so genannten peripheren Nervensystem abgegrenzt; als zentrales Integrations-, Koordinations- und Regulationsorgan dient es der Verarbeitung von äußeren Sinneseindrücken sowie von Reizen, die vom Organismus selbst produziert werden.
ZNS	Abkürzung für Zentralnervensystem / zentrales Nervensystem
Zwerchfell	ein dünner Muskel unterhalb der Lungen; trennt Brust- und Bauchhöhle voneinander und unterstützt die Atmung
Zytogenetik	Forschungsrichtung, die sich mit Zahl und Aufbau der im Zellkern enthaltenen Chromosomen befasst; beinhaltet die mikroskopische Untersuchung von Zellen aus z.B. Blut, Abstrichen oder Gewebeproben.
zytologisch	den Bau und die Funktionen der Zellen betreffend; bei einer zytologischen (mikroskopischen) Untersuchung von Zellen und deren Beschaffenheit (Zytologie/Zytomorphologie) ist es möglich, bösartig veränderte von normalen Zellen zu unterscheiden.