



www.kinderkrebsinfo.de

Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)

Copyright © 2012 Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Autor: Dipl.-Biol. Maria Yiallourous, Freigabe: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Günter Henze, zuletzt bearbeitet: 09.01.2013

Kinderkrebsinfo wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert





Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Informationen zur akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL)	8
1.1. Beschreibung: Was ist eine akute lymphoblastische Leukämie?	8
1.1.1. Von welchen Zellen geht die ALL aus?	8
1.1.2. Welche Formen der ALL gibt es?	9
1.2. Häufigkeit: Wie oft kommt eine akute lymphoblastische Leukämie vor?	9
1.3. Ursachen: Wie entsteht eine akute lymphoblastische Leukämie?	10
1.3.1. Erbliche Veranlagung / genetische Faktoren	10
1.3.2. Andere Faktoren	11
1.3.2.1. Radioaktive Strahlen und Röntgenstrahlen	11
1.3.2.2. Chemische Substanzen und Medikamente	12
1.3.3. Virusinfektionen	12
1.4. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei akuter lymphoblastischer Leukämie auf?	13
1.5. Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut	14
1.5.1. Das Knochenmark - der Ort der Blutbildung	14
1.5.2. Welche Funktionen erfüllt das Blut?	15
1.5.3. Die Bestandteile des Blutes	16
1.5.3.1. Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)	16
1.5.3.2. Weiße Blutzellen (Leukozyten)	17
1.5.3.2.1. Granulozyten	17
1.5.3.2.2. Lymphozyten	18
1.5.3.2.3. Monozyten	18
1.5.3.3. Die Blutplättchen (Thrombozyten)	18
2. Diagnostik und Therapieplanung: Welche Untersuchungen sind erforderlich?	19
2.1. Erstdiagnose: Wie wird eine akute lymphoblastische Leukämie festgestellt?	19
2.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	20
2.1.2. Blutuntersuchungen	20
2.1.2.1. Blutbefund bei ALL	20
2.1.3. Knochenmarkuntersuchung	21
2.1.3.1. Knochenmarkbefund bei einer ALL (Zytomorphologie und Zytochemie)	22
2.1.3.2. Immunologische und genetische Untersuchungen zur Bestimmung der ALL-Unterform	22
2.1.3.2.1. Immunphänotypisierung	22
2.1.3.2.2. Zytogenetik	23
2.1.3.2.3. Molekulargenetik	23
2.1.4. Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit (Lumbalpunktion)	23
2.1.5. Bild gebende 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)	25
2.1.5.4. Skelett-Szintigraphie (Knochenszintigraphie)	25
2.1.6. Untersuchungen von Herz und Gehirn	25
2.1.6.1. Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie)	26
2.1.6.2. Elektrokardiographie (EKG)	26
2.1.6.3. Elektroenzephalographie (EEG)	26
2.2. Therapieplanung: Nach welchen Kriterien wird die Behandlungsintensität festgelegt?	26
2.2.1. Unterform der ALL (nach immunologischen und genetischen Merkmalen)	27
2.2.1.1. Immunologische Klassifizierung der ALL	27
2.2.1.2. Einteilung der ALL nach genetischen Merkmalen	28
2.2.2. Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose	28
2.2.3. Zahl der weißen Blutzellen zum Zeitpunkt der Diagnose (initiale Leukämiezellmasse)	29
2.2.4. Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie	29
2.2.4.1. Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie auf submikroskopischer Ebene: MRD-Monitoring	30
2.3. Krankheitsverläufe: Wie kann eine akute lymphoblastische Leukämie verlaufen?	30
2.3.1. Wie verläuft eine ALL ohne Behandlung?	31
2.3.2. Welche möglichen Krankheitsverläufe / Krankheitsphasen gibt es bei Patienten in Behandlung?	31
2.3.2.1. Unbehandelte ALL	32
2.3.2.2. ALL in Remission	32
2.3.2.3. Krankheitsrückfall (Rezidiv)	33
2.3.2.4. Therapieversagen	33
2.4. Verlaufsdiagnostik: Welche Untersuchungen sind während der Therapie erforderlich?	33
2.4.1. Blut- und Knochenmarkuntersuchungen	33
2.4.2. Sonstige Untersuchungen	34
3. Therapie: Wie sieht die Behandlung eines Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie aus?	35
3.1. Welche Behandlungsmethoden sind erforderlich?	35
3.1.1. Chemotherapie	35
3.1.1.1. Welche Nebenwirkungen hat die Chemotherapie und welche Möglichkeiten zur Vorbeugung und Behandlung gibt es?	36
3.1.1.1.1. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung	37
3.1.2. Strahlentherapie	38
3.1.2.1. Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie und welche Möglichkeiten zur Behandlung und Vorbeugung gibt es?	39
3.1.3. Knochenmark-/Stammzelltransplantation	39
3.1.3.1. Wann kommt eine Stammzelltransplantation in Frage?	40



3.1.3.2. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab?	40
3.1.3.2.1. 1. Konditionierung	40
3.1.3.2.2. 2. Stammzelltransplantation	40
3.1.3.3. Welche Möglichkeiten der Transplantation gibt es?	41
3.1.3.3.1. Allogene Stammzelltransplantation	41
3.1.3.4. Wie werden die Stammzellen gewonnen?	42
3.1.3.4.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark	42
3.1.3.4.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut	42
3.1.3.5. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen werden zu ihrer Vorbeugung beziehungsweise Linderung ergriffen?	43
3.1.3.5.1. Risiken der Konditionierung (Chemo-/Strahlentherapie)	43
3.1.3.5.2. Risiken der Transplantation	43
3.1.3.5.3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen	44
3.2. Schritt für Schritt: Wie läuft die Chemotherapie im Einzelnen ab?	44
3.2.1. 1. Induktionstherapie (mit vorangehender Vorphase)	45
3.2.1.1. Vorphase	45
3.2.1.2. Induktionstherapie	45
3.2.2. 2. Konsolidierungs- oder Intensivierungstherapie	46
3.2.3. 3. Reinduktionstherapie	46
3.2.4. 4. Erhaltungs- oder Dauertherapie	46
3.2.5. Wie werden die Medikamente verabreicht und dosiert?	47
3.3. Wie wird die Behandlung gesteuert, überwacht und fortentwickelt? Therapieoptimierungsstudien	47
3.3.1. Standardisierte Therapiepläne	47
3.3.2. Behandlung in Therapieoptimierungsstudien	48
3.3.3. Dokumentation und Kontrolle	48
3.3.4. Therapieoptimierungsstudien und Therapieerfolge	49
3.3.5. Welche aktuellen Therapiestudien gibt es für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie?	50
3.4. Krankheitsrückfall: Welche Aspekte sind wichtig und wie erfolgt die Behandlung?	51
3.4.1. Was ist ein Krankheitsrückfall (Rezidiv)?	52
3.4.2. Welche Krankheitszeichen treten bei einem ALL-Rezidiv auf?	52
3.4.3. Wie erfolgt die Diagnose eines Rezidivs?	53
3.4.4. Wie erfolgen Therapieplanung und Behandlung von Patienten mit ALL-Rezidiv?	53
3.4.5. Therapieoptimierungsstudie ALL-REZ BFM 2002	54
4. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung?	55
4.1. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich?	55
4.2. Psychosoziale Nachbetreuung	56
4.3. Welche Spätfolgen der Behandlung gibt es und welche Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung stehen zur Verfügung?	57



4.3.1. Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie (Schädelbestrahlung)	57
4.3.1.1. Erhötes Risiko für Zweitkrebserkrankungen	57
4.3.1.2. Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit	58
4.3.1.3. Weitere mögliche Spätfolgen	58
4.3.2. Spätfolgen der Stammzelltransplantation	59
4.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung von Spätfolgen	60
5. Prognose: Wie sind die Heilungsaussichten bei Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie?	62
5.1. Heilungsaussichten bei Patienten mit ALL-Ersterkrankung	62
5.2. Heilungsaussichten bei Patienten mit ALL-Rezidiv	62
6. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Kurzinformation	64
6.1. Krankheitsbild	64
6.2. Häufigkeit	64
6.3. Formen der ALL	64
6.4. Ursachen	65
6.5. Krankheitszeichen	65
6.6. Diagnose	66
6.7. Behandlung	67
6.7.1. Behandlungsmethoden	67
6.7.2. Behandlungsablauf	68
6.8. Therapieoptimierungsstudien	69
6.9. Prognose	71
Literaturverzeichnis	73
Glossar	78



Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)

Leukämien sind bösartige Erkrankungen des Blut bildenden Systems. Mit etwa 34 % aller bösartigen Neubildungen sind sie die häufigsten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter.

Die *akute lymphoblastische Leukämie* (ALL) ist, mit etwa 80 %, die häufigste Form der Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. Sie nimmt einen raschen Verlauf. Erfolgt keine Behandlung, breiten sich die Leukämiezellen in kürzester Zeit im ganzen Körper aus. Sie stören die normale Blutbildung im *Knochenmark*, schädigen Körperorgane und führen dadurch zu schweren Erkrankungen, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tod führen.

Die Diagnose ALL sollte jedoch nicht zu Hoffnungslosigkeit führen, denn die Behandlung hat sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich verbessert. Während die Krankheit noch in den 50/60er Jahren in ihrem Verlauf kaum zu beeinflussen war (die mittlere Lebensdauer eines an ALL erkrankten Kindes betrug etwa vier Monate), können heute mit modernen Untersuchungsmethoden und standardisierten Behandlungsformen (Kombinationschemotherapien) fast 80 % der Kinder dauerhaft von dieser Krankheit geheilt werden [1] [2] [3].

Anmerkungen zum Text

Die in diesem Patiententext enthaltenen 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 ALL 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

Henze G *Leukämien, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen., Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004:293-327, 3769104285 isbn*

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*

Schrapppe M, Harbott J, Riehm H: *Akute lymphoblastische Leukämien., In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2006, 656-679., 3540037020 isbn*

Schrapppe M, Creutzig U *Akute lymphoblastische (ALL) und akute myeloische (AML) Leukämie im Kindesalter. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, AWMF online 2008, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014.pdf uri*



von Stackelberg A, Henze G: Rezidive der akuten lymphoblastischen Leukämie., In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag Springer Verlag, 2006, 680-689, 3540037020 isbn



1. Allgemeine Informationen zur akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL)

Die *akute lymphoblastische Leukämie* (ALL) entsteht durch eine Veränderung von Zellen des Blut bildenden Systems. Die folgenden Kapitel bieten Informationen über die Art der Erkrankung sowie über Krankheitsentstehung und Krankheitszeichen. Das Kapitel „Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut“ enthält ausführliche Informationen zur normalen Funktionsweise des Blut bildenden Systems im Knochenmark und dient dem besseren Verständnis der Erkrankung und ihrer Behandlung.

1.1. Beschreibung: Was ist eine akute lymphoblastische Leukämie?

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) – auch akute lymphatische Leukämie genannt – ist eine bösartige Erkrankung des Blut bildenden Systems. Sie entsteht im *Knochenmark*, dem Ort der Blutbildung, und geht mit einer Überproduktion unreifer weißer Blutkörperchen einher.

Normalerweise vermehren und erneuern sich alle Blutzellen in einem harmonischen Gleichgewicht. Sie durchlaufen dabei einen komplizierten Reifungsprozess (*siehe auch Kapitel „Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut“*). Bei der ALL ist dieser Prozess außer Kontrolle geraten: Die weißen Blutkörperchen (weiße Blutzellen, *Leukozyten*) reifen nicht mehr zu funktionstüchtigen Zellen heran, sondern vermehren sich rasch und unkontrolliert. Sie verdrängen dadurch zunehmend die normale Blutbildung, so dass gesunde weiße Blutkörperchen sowie rote Blutkörperchen (rote Blutzellen, *Erythrozyten*) und Blutplättchen (*Thrombozyten*) nicht mehr im notwendigen Umfang gebildet werden. Blutarmut (*Anämie*), *Infektionen* und erhöhte Blutungsneigung können die Folge und zugleich auch das erste Anzeichen einer akuten Leukämie sein.

Da die ALL von Anfang an nicht auf eine bestimmte Stelle im Körper begrenzt ist, sondern vom Knochenmark aus das Blut, die lymphatischen Gewebe [*lymphatisches System*] und alle anderen Organe und somit ganze Organsysteme befallen kann, wird sie – wie alle Leukämien – auch als bösartige Systemerkrankung bezeichnet.

1.1.1. Von welchen Zellen geht die ALL aus?

Die ALL entsteht durch eine bösartige Veränderung der Lymphozyten, einer Unterart der weißen Blutkörperchen. *Lymphozyten* sind, wie alle weißen Blutzellen, wesentliche Bestandteile des *Immunsystems*. Sie haben eine Schlüsselfunktion bei der *Infektionsabwehr*, denn sie können ganz gezielt Krankheitserreger und veränderte körpereigene Zellen erkennen und beseitigen.

Die Lymphozyten entstehen aus unreifen Vorläuferzellen, die auch als Lymphoblasten oder, kurz, Blasten bezeichnet 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 von Knochenmark und Blut“).

1.1.2. Welche Formen der ALL gibt es?

Bei der ALL findet eine bösartige Veränderung (Entartung) in einer unreifen Vorläuferzelle der *Lymphozyten* statt. Die Entartung kann auf verschiedenen Stufen der Zellentwicklung geschehen und verschiedene Untergruppen der Lymphozyten beziehungsweise deren Vorstufen betreffen. Aus diesem Grund gibt es verschiedene Formen der ALL.

So genannte B-ALL-Formen beispielsweise gehen von Vorläuferzellen der *B-Lymphozyten* aus, T-ALL-Formen von Vorstufen der *T-Lymphozyten*. Eine Entartung auf früher Entwicklungsstufe ist durch die Vorsilbe „prä“ gekennzeichnet. Daraus ergeben sich folgende ALL-Unterformen:

- Prä-prä-B-ALL (heute meist als Pro-B-ALL bezeichnet)
- Common ALL
- Prä-B-ALL
- (reife) B-ALL
- Pro- und Prä-T-ALL
- intermediäre (kortikale) T-ALL
- T-ALL

Wichtig zu wissen ist, dass es verschiedene Formen der ALL gibt, da sich diese, was Krankheitsverlauf und Heilungsaussichten (Prognose) betrifft, zum Teil deutlich voneinander unterscheiden. Bei der Wahl der Behandlungsstrategie werden diese Unterschiede berücksichtigt.

1.2. Häufigkeit: Wie oft kommt eine akute lymphoblastische Leukämie vor?

Die *akute lymphoblastische Leukämie* (ALL) ist, mit einem Anteil von etwa 80%, die häufigste Form der Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. Sie macht fast ein Drittel aller Krebserkrankungen in dieser Altersgruppe aus. Pro Jahr erkranken in Deutschland nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters in Mainz etwa 500 Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 14 Jahren neu an einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Die Gesamtzahl der Patienten (bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) liegt bei jährlich 550 bis 600.

Die ALL kann in jedem Alter auftreten, also auch bei Erwachsenen. Am häufigsten betroffen sind jedoch Kinder zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr. Jungen erkranken etwas häufiger als Mädchen [2].



1.3. Ursachen: Wie entsteht eine akute lymphoblastische Leukämie?

Die Ursachen der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) sind weitgehend unbekannt. Zwar weiß man, dass die Krankheit durch die bösartige Veränderung einer Vorläuferzelle der *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. So lässt sich zum Beispiel eine *Genveränderung*, die bei ALL vorkommt, bereits bei neugeborenen Kindern feststellen, die jedoch erst Jahre später an ALL erkranken. Auch erkrankt nicht jedes Kind mit einer derartigen Erbgutveränderung an ALL. Dies deutet darauf hin, dass bei der Krankheitsentstehung neben genetischen Faktoren auch äußere Einflüsse eine Rolle spielen. Nach heutigem Wissen müssen verschiedene Faktoren zusammenwirken, bevor eine ALL entsteht.

Bekannt ist, dass Kinder mit bestimmten ererbten oder erworbenen *Immundefekten* oder mit bestimmten *Chromosomenveränderungen* ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an einer ALL zu erkranken. Auch *radioaktive Strahlen* und *Röntgenstrahlen*, bestimmte chemische Substanzen und Medikamente sowie *Viren* können bei der Entstehung einer Leukämie eine Rolle spielen.

Ausführlichere Informationen zu den bekannten oder vermuteten Risikofaktoren finden Sie im Anschluss. Festzuhalten bleibt jedoch, dass beim einzelnen Patienten oft keine genaue Ursache für die Leukämie identifiziert werden kann.

Basisliteratur

Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence, Cancer Invest 2005,23:60-75, 15779869 pubmed

Li FP, Bader JL Epidemiology of cancer in childhood, in Nathan DG et al: Hematology of infancy and childhood., Saunders 4. Aufl. 1993,2:1102-1119, 0-7216-6659-0 isbn

Pui CH, Relling MV, Downing JR Mechanisms of Disease: Acute lymphoblastic leukemia., N Engl J Med 2004,350:1535, 15071128 pubmed

1.3.1. Erbliche Veranlagung / genetische Faktoren

Die ALL ist nicht im eigentlichen Sinne erblich. Allerdings hat man festgestellt, dass das Risiko für die Entstehung dieser Krebsart erhöht ist, wenn in der Familie schon häufiger bösartige Erkrankungen aufgetreten sind. Geschwister eines leukämiekranken Kindes beispielsweise haben ein geringfügig erhöhtes Risiko (etwa 1,1fach), ebenfalls an einer Leukämie zu erkranken; ein deutlich erhöhtes Risiko besteht bei eineiigen Zwillingen: Bei unter 5 Jahre alten eineiigen Zwillingen ist das Risiko einer Leukämieerkrankung auch des anderen Zwillinge so hoch (circa 25 %), dass in jedem Fall eine Blutuntersuchung, im Zweifel auch eine Knochenmarkuntersuchung beim nicht erkrankten Geschwister erfolgen sollte [4].

Kinder, die an bestimmten angeborenen genetischen Erkrankungen (zum Beispiel *Down-Syndrom* = Trisomie 21; *Fanconi-Anämie*) leiden, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, an einer ALL



zu erkranken. Das Down-Syndrom – bei diesem ist das *Chromosom 21* dreimal statt zweimal vorhanden (daher auch die Bezeichnung Trisomie 21) – tritt bei einem von 700 Neugeborenen auf und führt 20mal häufiger zu einer akuten Leukämie als dies bei gesunden Kindern der Fall ist. Das dritte Chromosom spielt dabei ohne Zweifel eine wesentliche Rolle bei der Leukämieentstehung [5] [6]. Auch andere genetische Defekte (zum Beispiel *Neurofibromatose*, *Shwachman-Diamond-Syndrom*, *Louis-Bar-Syndrom*, *Bloom-Syndrom*, *Agammaglobulinämie*) können mit einem erhöhten Leukämierisiko einhergehen.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass Leukämiezellen häufig Veränderungen der Chromosomenstruktur (zum Beispiel fehlende oder falsch positionierte Chromosomenteile) aufweisen [7]. Chromosomen sind die Träger des menschlichen Erbmaterials, die in einer ganz bestimmten Zahl in jeder Zelle vorliegen. Ein Beispiel einer solchen Chromosomenveränderung bei ALL ist das so genannte Philadelphia-Chromosom. Es entsteht durch den Austausch von *Genabschnitten* zweier verschiedener Chromosomen (Translokation). Der daraus resultierende Gendefekt ist maßgeblich dafür verantwortlich, dass aus einer gesunden Zelle eine Leukämiezelle wird [8]. 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 akuter Leukämien 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 akuten (lymphoblastischen) Leukämien diskutierten Faktoren werden im Folgenden zusammengefasst.

1.3.2.1. Radioaktive Strahlen und Röntgenstrahlen

Atombombenkatastrophen (Hiroshima, Nagasaki) und Reaktorunfälle (Tschernobyl) haben gezeigt, dass *radioaktive Strahlen* das Auftreten insbesondere von *akuten* Leukämien fördern können [9]. Die energiereiche Strahlung verursacht Schäden im Erbgut besonders jener Körperzellen, die sich häufig teilen. Dazu gehören auch die *Zellen des Knochenmarks*, die für die Blutbildung zuständig sind.

Eine Gefährdung durch das Leben in der Umgebung von Kernkraftwerken wurde in der Vergangenheit immer wieder diskutiert, ließ sich aber bisher nicht beweisen [10]. Die Ergebnisse einer vor wenigen Jahren abgeschlossenen Studie des Kinderkrebsregisters in Mainz (DKKR) zeigen, dass in Deutschland ein Zusammenhang besteht zwischen der Nähe der Wohnung zu einem Kernkraftwerk und dem Risiko eines Kindes, vor seinem fünften Geburtstag an Krebs (vor allem an Leukämie) zu erkranken. Warum das so ist, lässt sich nach Einschätzung des Kinderkrebsregisters allerdings mit den gewonnenen Daten nicht erklären [11] [12]. Pressemitteilungen zur Studie finden Sie [hier](#).

Wissenschaftliche Studien weisen darauf hin, dass auch durch geringere *Strahlenbelastungen*, wie sie etwa bei einer *Röntgenuntersuchung* auftreten, das Leukämierisiko erhöht sein kann.



Eine therapeutische Strahlenbehandlung oder eine diagnostische Röntgenstrahlenbelastung bei Schwangeren führt zu einem erhöhten Leukämierisiko der Kinder. Da heute kaum noch *Röntgenstrahlen* in der gynäkologischen Diagnostik eingesetzt werden, spielen diese als Risikofaktoren für die Leukämieentstehung allerdings nur noch eine sehr untergeordnete Rolle. Bekannt ist, dass eine *Strahlentherapie* (ebenso wie eine *Chemotherapie*, siehe unten) im Kindesalter ein gewisses Risiko birgt, zu einem späteren Zeitpunkt eine neue bösartige Erkrankung zu bekommen [13] [14] [15].

1.3.2.2. Chemische Substanzen und Medikamente

Gewisse chemische Substanzen wie Benzole können nachgewiesenermaßen eine Leukämie sowie andere Krebsarten auslösen. Benzole sind unter anderem in Fahrzeug- und Industrieabgasen enthalten. Untersuchungen weisen darauf hin, dass durch eine berufliche Exposition der Eltern gegenüber Benzol und anderen Komponenten (zum Beispiel im Umgang mit Fahrzeugmotoren) sowie in Industriegebieten ein erhöhtes Risiko für Leukämie bei Kindern besteht. Geforscht wird auch an einem möglichen Zusammenhang zwischen einer Leukämie bei Kindern und der (beruflichen) Exposition der Eltern gegenüber Pestiziden, Lösungsmitteln, Textilstaub oder Holzarbeiten [16] [17] [18].

Inzwischen ist auch bekannt, dass einige Medikamente, die zur Behandlung von Krebs eingesetzt werden (*Zytostatika / Immunsuppressiva*) die Funktion des (*Knochenmarks*) beeinträchtigen und daher langfristig die Entwicklung einer Leukämie begünstigen [13] [14]. Angesichts dieses Risikos sollte jedoch nicht vergessen werden, dass eine Zytostatika-Behandlung oft die einzige Möglichkeit ist, das Überleben des Patienten zu sichern; der unmittelbare Vorteil dieser Medikamente ist somit ungleich größer als das Risiko, durch ihre Anwendung möglicherweise eine spätere Krebserkrankung auszulösen.

Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Rauchen der Mütter während der Schwangerschaft ebenso wie das Rauchen der Väter vor der Geburt (wahrscheinlich durch eine *genetische* Schädigung von Spermazellen) das Risiko insbesondere *akuter* Leukämien und *Lymphome* bei Kindern erhöht [19].

1.3.3. Virusinfektionen

Untersuchungen haben gezeigt, dass bei der Entstehung der B-Zell-Leukämie beziehungsweise des B-Zell-*Non-Hodgkin-Lymphoms* das *Epstein-Barr-Virus* eine Rolle spielen kann. Dieses *Virus* ist als Erreger des *Pfeiffer-Drüsenfiebers* bekannt. Allerdings bedeutet dies nicht, dass nach einem Pfeiffer-Drüsenfieber das Risiko für die Entstehung einer Leukämie prinzipiell erhöht ist, vermutlich müssen weitere Faktoren hinzukommen, bevor eine Leukämie entsteht.

Die Frage, ob ähnliche Zusammenhänge zwischen anderen Viren und der Entstehung von Leukämien bestehen, wird momentan wissenschaftlich intensiv untersucht und zum Teil widersprüchlich diskutiert. Eine abschließende Klärung ist nach übereinstimmender Expertenmeinung noch nicht gegeben [20]. Unabhängig davon ist die ALL jedoch – ebenso wie alle



anderen Krebserkrankungen – nicht ansteckend und kann nicht auf andere Menschen übertragen werden.

1.4. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei akuter lymphoblastischer Leukämie auf?

Die Krankheitszeichen (Symptome), die mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) einhergehen, entwickeln sich meist innerhalb weniger Wochen. Sie sind auf die Ausbreitung der bösartigen Zellen im *Knochenmark* und in anderen Körperorganen und -geweben zurückzuführen. Die ungehemmte Teilung der Leukämiezellen im Knochenmark beeinträchtigt zunehmend die Produktion der normalen Blutzellen.

Kinder und Jugendliche, die an einer ALL erkrankt sind, fallen deshalb zunächst durch allgemeine Krankheitszeichen wie Mattigkeit, Spielunlust und Blässe (*Anämie*) auf. Diese sind bedingt durch den Mangel an roten Blutkörperchen, deren Aufgabe es ist, den Sauerstoff in die Körperzellen zu transportieren. Durch den Mangel an funktionstüchtigen weißen Blutkörperchen (zum Beispiel *Lymphozyten* und *Granulozyten*), können Krankheitserreger nicht mehr ausreichend bekämpft werden; es stellen sich *Infektionen* ein, die sich durch Fieber bemerkbar machen. Das Fehlen von Blutplättchen, die normalerweise für eine rasche *Blutgerinnung* sorgen, kann zu Haut- und Schleimhautblutungen führen (*siehe auch Kapitel „Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut“*).

Die Überhandnahme der Leukämiezellen im Körper führt, abgesehen von Veränderungen im Blutbild, zu Organbeschwerden: Das Wachstum der Leukämiezellen in den Hohlräumen der Knochen, im Knochenmark, kann Knochenschmerzen hervorrufen, vor allem in Armen und Beinen. Sie können so ausgeprägt sein, dass kleinere Kinder nicht mehr laufen mögen und getragen werden wollen. Die bösartigen Zellen können sich außerdem in Leber, Milz und *Lymphknoten* festsetzen, so dass diese Organe anschwellen und zu entsprechenden Beschwerden, zum Beispiel Bauchschmerzen, führen. Kein Organ ist grundsätzlich verschont. Bei Patienten mit einer ALL kann es auch zu einem Befall der *Hirnhäute* kommen. Kopfschmerzen, Gesichtslähmungen, Sehstörungen und/oder Erbrechen können die Folge sein.

Die folgende Tabelle zeigt *Symptome*, die bei einer ALL auftreten können, Häufigkeitsangaben in Prozent nach Miller DR [21].



Symptom	Häufigkeit
Müdigkeit, allgemeine Abgeschlagenheit und Lustlosigkeit, Krankheitsgefühl	Sehr häufig
Hautblässe durch Mangel an roten Blutzellen (Anämie)	bei etwa 80 % der Patienten
Fieber	bei etwa 60 % der Patienten
Erhöhte Infektneigung	häufig
Geschwollene Lymphknoten, etwa am Hals, in den Achselhöhlen oder in der Leiste	bei etwa 63 % der Patienten
Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit (durch Vergrößerung von Milz und/oder Leber)	bei etwa 60 % der Patienten
Blutungsneigung ohne oder bei nur geringer Einwirkung von außen, zum Beispiel schwer zu stillendes Nasen- und/oder Zahnfleischbluten, blaue Flecken oder kleine punktförmige Hautblutungen (Petechien)	bei etwa 48 % der Patienten
Knochen- und Gelenkschmerzen	bei etwa 23 % der Patienten
Kopfschmerzen, Sehstörungen, Erbrechen, Hirnnervenlähmungen (durch Befall des <i>Zentralnervensystems</i>)	bei etwa 3 % der Patienten
Atemnot (durch Vergrößerung der <i>Thymusdrüse</i> oder der Lymphknoten im Brustraum)	bei etwa 7 % der Patienten
Vergrößerung der Hoden	sehr selten

Mögliche Symptome bei einer ALL

Die Krankheitszeichen einer ALL können individuell sehr verschieden beziehungsweise unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Manche Patienten haben kaum Symptome, und die Leukämie wird zufällig während einer routinemäßigen Blutuntersuchung entdeckt. Andererseits muss das Auftreten eines oder mehrerer dieser Krankheitszeichen nicht bedeuten, dass eine Leukämie vorliegt. Viele dieser Symptome treten auch bei vergleichsweise harmlosen Erkrankungen auf, die mit Leukämie nichts zu tun haben. Bei Beschwerden ist es jedoch ratsam, so bald wie möglich einen Arzt zu konsultieren, um deren Ursache zu klären. Liegt tatsächlich eine akute Leukämie vor, muss schnellstmöglich mit der Therapie begonnen werden.

1.5. Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist, wie alle Leukämien, eine bösartige Erkrankung des Blut bildenden Systems im *Knochenmark*. Zum besseren Verständnis dieser Erkrankung und ihrer Entstehungsweise werden in diesem Kapitel Aufbau und Funktionsweise von Knochenmark und Blut ausführlich erklärt.

1.5.1. Das Knochenmark - der Ort der Blutbildung

Im Knochenmark werden die Blutzellen gebildet. Das Knochenmark (nicht zu verwechseln mit dem *Rückenmark*, welches ein Teil des *Zentralnervensystems* ist), ist ein schwammartiges, stark



durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (zum Beispiel Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und Schlüsselbein) ausfüllt.

Die Blutzellen, das heißt, die roten und weißen Blutkörperchen sowie die Blutplättchen, entwickeln sich dort aus gemeinsamen Vorläuferzellen, den so genannten *Stammzellen* der Blutbildung oder, kurz, *Blutstammzellen*. Dabei kommt es schon früh in der Blutzellentwicklung zu einer Aufspaltung in eine myeloische und eine lymphatische Blutzellreihe:

- Aus Stammzellen der myeloischen Zellreihe entwickeln sich über mehrere Zwischenstufen die roten Blutkörperchen, die Blutplättchen sowie ein Teil der weißen Blutzellen (*Granulozyten*, *Monozyten*).
- Aus den Stammzellen der lymphatischen Zellreihe gehen die *Lymphozyten* hervor, eine weitere Untergruppe der weißen Blutkörperchen.

Jede Stammzelle kann viele Millionen von Nachkommen bilden. Die verschiedenen Blutzellen reifen im Knochenmark heran und werden, sobald sie funktionsfähig sind, in die Blutbahn entlassen. Eine Ausnahme bilden die Lymphozyten. Sie reifen zum Teil erst im lymphatischen Gewebe des Körpers (*Lymphknoten*, Milz, Mandeln, *Thymusdrüse* und Darmschleimhaut) zu voller Funktionsfähigkeit heran.

Die reifen Blutzellen haben eine relativ kurze Lebensdauer. Bei Blutplättchen und weißen Blutkörperchen beträgt sie lediglich acht bis zwölf Tage, bei roten Blutkörperchen immerhin 120 Tage. Der Verbrauch an Blutzellen ist daher immens: Jede Sekunde gehen über zwei Millionen Blutzellen zugrunde, pro Tag sind das mehrere Milliarden. Das Knochenmark muss also ständig Nachschub produzieren, damit das Blut seine lebenswichtigen Funktionen erfüllen kann. Dieses System funktioniert bei gesunden Menschen so perfekt, dass genauso viele neue Zellen gebildet werden, wie zugrunde gegangen sind. Eine „Überproduktion“ wird durch bestimmte Hemmfaktoren verhindert.

Eine Störung der Blutbildung – wie sie zum Beispiel im Falle einer *Leukämie* vorliegt – lässt sich durch eine Knochenmarkuntersuchung feststellen.

1.5.2. Welche Funktionen erfüllt das Blut?

Blut erfüllt vielfältige Aufgaben:

- Über den Blutkreislauf versorgt es Organe und Gewebe mit Sauerstoff und Nährstoffen
- Es „entsorgt“ Kohlendioxid und andere „Abfallprodukte“ der Körperzellen
- Es dient der Wärmeregulation
- Es dient der Verteilung von *Hormonen* und vielen anderen Substanzen
- Spezialisierte *Zellen* und Eiweiße des Blutes dienen der Abwehr von Krankheitserregern und schützen nach einer Verletzung vor Blutverlust.



Die richtige Zusammensetzung des Blutes ist eine wichtige Voraussetzung für das Wohlbefinden und die Gesundheit eines Menschen.

1.5.3. Die Bestandteile des Blutes

Blut besteht zu etwa 60 % aus Blutplasma, einer gelblich-weißen Flüssigkeit, die sich vor allem aus Wasser sowie verschiedenen Eiweißen, Salzen, Spurenelementen und *Vitaminen* zusammensetzt. Etwa 40 % des Blutes sind *Zellen*, so genannte Blutkörperchen oder Blutzellen. Es gibt drei Arten von Blutzellen, die in unterschiedlichen Mengen im Blut vorkommen und verschiedene Aufgaben erfüllen:

- die roten Blutkörperchen (Erythrozyten)
- die weißen Blutkörperchen (Leukozyten)
- die Blutplättchen (Thrombozyten)

1.5.3.1. Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)

Die roten Blutkörperchen, auch rote Blutzellen oder *Erythrozyten* genannt, sind im Blut am zahlreichsten vorhanden. Sie machen 99 % aller Blutzellen aus. In 1 Mikroliter (= 1 Millionstel Liter) Blut befinden sich 4 bis 6 Millionen Erythrozyten.

Die wichtigste Aufgabe der roten Blutkörperchen ist es, den lebensnotwendigen Sauerstoff, der in den Lungen aufgenommen wird, durch die Blutgefäße in die Organe und Gewebe des Körpers zu transportieren. Sie erfüllen ihre Aufgabe durch den in ihnen enthaltenen roten Blutfarbstoff, das Hämoglobin. Sind rote Blutkörperchen nicht in ausreichender Menge vorhanden oder – aus Mangel an *Hämoglobin* – nicht funktionstüchtig, spricht man von einer Anämie, einer Blutarmut. „Blutarme“ Menschen haben oft eine auffallend blasse Haut. Da der Körper nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird, leiden sie außerdem unter Symptomen wie Müdigkeit, Schwäche, Luftnot, Leistungsminderung, Rücken- oder Kopfschmerzen.

Entscheidend für die Kontrolle der Erythrozytenfunktion ist nicht in erster Linie die Anzahl der Zellen im Blut, sondern ihr Volumen, der so genannte *Hämatokrit* (abgekürzt: "Hk-Wert"), und die Menge des Hämoglobins, das sie enthalten (abgekürzt: "Hb-Wert"). Normalerweise liegen bei Kindern jenseits des Säuglingsalters der Hb-Wert zwischen 10 und 16g/dl und der Hk-Wert zwischen 30 und 49 % (*siehe auch Tabelle*) [22].

Sind diese Werte deutlich geringer und treten gleichzeitig Zeichen einer *Anämie* auf, zum Beispiel infolge einer Leukämieerkrankung oder auch durch eine *Chemotherapie*, kann eine Übertragung (Transfusion) von Erythrozytenkonzentraten (abgekürzt: "Ek") notwendig sein, um den Zustand des Patienten zu stabilisieren.



Alter	Hämoglobin (Hb) g/dl	Hämatokrit (Hk) in %
1 Jahr	10.1 - 13.0	30 - 38
2 – 6 Jahre	11.0 - 13.8	32 - 40
6 – 12 Jahre	11.1 - 14.7	32 - 43
12 – 18 Jahre weiblich	12.1 - 15.1	35 - 44
12 – 18 Jahre	12.1 - 16.6	35 - 49

Altersentsprechende Normwerte für Hämoglobin und Hämatokrit

1.5.3.2. Weiße Blutzellen (Leukozyten)

Die weißen Blutkörperchen, auch weiße Blutzellen oder *Leukozyten* genannt, machen bei gesunden Menschen gemeinsam mit den Blutplättchen lediglich 1 % aller Blutzellen aus. Normalerweise enthält ein Mikroliter Blut 5.000 bis 8.000 Leukozyten.

Die weißen Blutkörperchen sind für die körpereigene *Immunabwehr* verantwortlich. Sie erkennen Eindringlinge wie *Bakterien*, *Viren* oder Pilze und machen diese unschädlich. Im Falle einer *Infektion* kann sich die Zahl der weißen Blutkörperchen innerhalb kürzester Zeit stark verändern. Dadurch ist eine rasche Bekämpfung von Krankheitserregern gewährleistet.

Die Leukozyten werden – nach Aussehen, Bildungsort und Funktion – in weitere Gruppen unterteilt: Mit einem Anteil von 60 bis 70 % am stärksten vertreten sind die so genannten *Granulozyten*; 20 bis 30 % sind *Lymphozyten* und 2 bis 6 % *Monozyten* („Fresszellen“). Die drei Zellarten haben unterschiedliche Methoden, gegen Krankheitserreger vorzugehen, sie ergänzen sich dabei gegenseitig. Nur durch ihr Zusammenwirken ist eine optimale Infektionsabwehr gewährleistet. Wenn die Zahl der weißen Blutkörperchen im Blut verringert ist oder sie nicht funktionstüchtig sind, wie dies bei einer Leukämie der Fall sein kann, können Eindringlinge (Bakterien, Viren, Pilze) nicht mehr wirkungsvoll abgewehrt werden. Der Organismus ist dann anfällig für Infektionen.

Die Gesamtzahl der Leukozyten wird im *Blutbild* gemessen. Die prozentuale Verteilung und das Aussehen der verschiedenen weißen Blutzellen können anhand eines so genannten *Differentialblutbildes* überprüft werden (*siehe auch Kapitel "Erstdiagnose"*).

1.5.3.2.1. Granulozyten

Die *Granulozyten* – so genannt wegen der in ihrer Zellflüssigkeit vorhandenen Körnchen (Granula) – sind vor allem für die Abwehr von *Bakterien*, aber auch von *Viren*, Pilzen und Parasiten (zum Beispiel Würmer) zuständig. Am *Infektionsort* stehen sie rasch und in großer Zahl zur Verfügung und wehren in einer ersten „Angriffswelle“ eindringende Erreger ab. Granulozyten sind so genannte Fresszellen. Sie umschließen die Eindringlinge und verdauen sie (Phagozytose). Auch abgestorbene Körperzellen werden auf diese Weise beseitigt. Granulozyten sind ferner an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung beteiligt.

Die Zahl der Granulozyten im Blut spielt bei der Krebsbehandlung allgemein eine wesentliche Rolle. Fällt ihre Zahl während der Therapie auf unter 500 bis 1.000 pro Mikroliter ab, besteht in der Regel eine deutlich erhöhte Infektionsgefahr, selbst durch Erreger, die für einen gesunden Menschen normalerweise ohne Bedeutung sind.



1.5.3.2.2. Lymphozyten

Die *Lymphozyten* sind kleine weiße Blutkörperchen, die sich zu 70 % in den lymphatischen Geweben befinden. Zu den lymphatischen Geweben gehören unter anderem die *Lymphknoten*, die Milz, die Rachenmandeln und die *Thymusdrüse*. Anhäufungen von Lymphknoten befinden sich unter anderem im Kieferwinkel, in der Achselhöhe, im Nacken, im Leistenbereich und im Unterleib. Die Milz ist ein Organ im linken oberen Bauchraum unterhalb des Rippenbogens, die Thymusdrüse ein kleines Organ hinter dem Brustbein. Lymphozyten finden sich außerdem in der Lymphe. Das ist eine farblose wässrige Flüssigkeit in den Lymphgefäßen, die ähnlich dem Blutgefäßsystem ein weit verzweigtes Netzwerk im ganzen Körper bildet.

Die Lymphozyten haben eine zentrale Bedeutung im Abwehrsystem, denn sie können ganz gezielt Krankheitserreger erkennen und beseitigen. Eine wesentliche Rolle spielen sie zum Beispiel bei einer *Infektion* mit *Viren*. Die Lymphozyten „organisieren“ den Einsatz der *Granulozyten* und produzieren so genannte *Antikörper*. Das sind kleine Eiweißmoleküle, die sich an die Krankheitserreger anhängen und diese damit als „Feinde“ für die Fresszellen erkennbar machen. Lymphozyten erkennen und zerstören auch von *Viren* befallene Körperzellen sowie Tumorzellen und sorgen dafür, dass sich der Körper an Krankheitserreger, mit denen er bereits in Kontakt war, „erinnert“. Innerhalb der Lymphozyten lassen sich anhand bestimmter (*immunologischer*) Labormethoden *T-Lymphozyten* und *B-Lymphozyten* sowie einige weitere, seltenere Untergruppen unterscheiden.

1.5.3.2.3. Monozyten

Monozyten sind Blutzellen, die in die Gewebe wandern und dort als „große Fresszellen“ (Makrophagen) Krankheitserreger, Fremdkörper und abgestorbene Zellen aufnehmen und beseitigen. Außerdem präsentieren sie Teile der aufgefressenen und verdauten Organismen auf ihrer Oberfläche und regen auf diese Weise die *Lymphozyten* zur *Immunabwehr* an.

1.5.3.3. Die Blutplättchen (*Thrombozyten*)

Die Blutplättchen, auch *Thrombozyten* genannt, sind hauptsächlich für die Blutstillung verantwortlich. Sie sorgen dafür, dass bei einer Verletzung die Wände der Blutgefäße innerhalb kürzester Zeit abgedichtet werden und somit die Blutung zum Stillstand kommt. Eine zu niedrige Thrombozytenzahl, wie sie zum Beispiel bei einer *Leukämie* auftreten kann, äußert sich beispielsweise durch Nasen- oder Zahnfleischbluten sowie kleineren Hautblutungen. Bereits leichte Stöße können zu blauen Flecken führen, und auch Blutungen in inneren Organen können die Folge sein.

Auch durch eine *Chemotherapie* kann die Zahl der Thrombozyten im Blut zurückgehen. Durch eine *Transfusion* von Blutplättchen (Thrombozytenkonzentraten, abgekürzt: "Tk") kann jedoch in den meisten Fällen ein ausreichender Thrombozytenwert aufrechterhalten werden.



2. Diagnostik und Therapieplanung: Welche Untersuchungen sind erforderlich?

Bei Verdacht auf eine *Leukämie*erkrankung 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 eine akute lymphoblastische Leukämie festgestellt?

Findet der (Kinder-)Arzt durch Krankheitsgeschichte (*Anamnese*) und *körperliche Untersuchung* des Patienten Hinweise auf eine akute Leukämie, wird er zunächst eine umfassende Blutuntersuchung vornehmen. Wenn sich, durch bestimmte Veränderungen im *Blutbild*, der Verdacht auf eine Leukämie erhärtet, ist eine Knochenmarkentnahme (*Knochenmarkpunktion*) zur Sicherung der Diagnose notwendig. Zu diesem Zweck und für eventuell sich anschließende Untersuchungen wird der Arzt den Patienten in ein Krankenhaus überweisen, das auf Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen spezialisiert ist (Klinik für pädiatrische Onkologie/ Hämatologie).

Blut- und Knochenmarkuntersuchung erlauben eine genaue Aussage darüber, ob und an welcher Art von Leukämie der Patient erkrankt ist. Die Untersuchungen beinhalten mikroskopische (*zytomorphologische*), *immunologische* und *genetische* Laborverfahren, die es nicht nur ermöglichen, eine ALL von anderen Leukämiearten (zum Beispiel einer AML) abzugrenzen. Es lassen sich auch innerhalb des Krankheitsbildes ALL verschiedene Unterformen unterscheiden. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für eine gezielte Therapieplanung, denn es hat sich gezeigt, dass sich die verschiedenen ALL-Formen nicht nur auf zellulärer und *molekularer* Ebene voneinander unterscheiden, sondern auch deutliche Unterschiede in ihrem Krankheitsverlauf, ihren Heilungsaussichten (Prognose) und der Therapierbarkeit zeigen.

Untersuchungen zur Ausbreitung der Erkrankung: Liegt eine ALL vor, so ist es für die Behandlungsplanung auch wichtig zu wissen, ob außerhalb des Knochenmarks noch weitere Organe des Körpers – zum Beispiel Gehirn, Leber, Milz, Lymphknoten oder Knochen – von Leukämiezellen befallen sind. Auskunft darüber geben verschiedene bildgebende Verfahren wie *Ultraschall-* und *Röntgenuntersuchung*, *Magnetresonanztomographie* (MRT), *Computertomographie* (CT) und/oder die *Skelett-Szintigraphie*. Um herauszufinden, ob auch das Zentralnervensystem (Gehirn und Rückenmark) von der Erkrankung betroffen ist, wird außerdem aus der Rückenmarksflüssigkeit eine Probe entnommen und auf Leukämiezellen untersucht (*Lumbalpunktion*).

Untersuchungen vor Therapiebeginn: Behandlungsvorbereitend erfolgt ferner eine Überprüfung der Herzfunktion (*Elektrokardiographie* (EKG) und *Echokardiographie*) und der Gehirnfunktion



(*Elektroenzephalographie*, EEG). Veränderungen, die möglicherweise im Laufe der Therapie auftreten, können aufgrund solcher Ausgangsbefunde besser beurteilt werden. Umfangreiche Laboruntersuchungen dienen dazu, den Allgemeinzustand des Patienten zu überprüfen und festzustellen, ob durch die Leukämie die Funktionen einzelner Organe (zum Beispiel Nieren und Leber) beeinträchtigt sind oder Stoffwechselstörungen vorliegen, die vor oder während der Behandlung besonders berücksichtigt werden müssen. Im Hinblick auf eventuell notwendig werdende *Bluttransfusionen* muss eine Bestimmung der *Blutgruppe* erfolgen.

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 einer ALL zukommt, erfahren Sie im Anschluss:

2.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Zunächst wird sich der Arzt ausführlich nach den Beschwerden und eventuellen Risikofaktoren erkundigen (Anamnese) und eine gründliche körperliche Untersuchung vornehmen. Dazu gehört unter anderem das Abtasten von *Lymphknoten*, Milz und Leber, bei Jungen auch der Hoden, denn diese Organe können bei einer Leukämieerkrankung vergrößert sein. Die körperliche Untersuchung kann dem Arzt bereits wichtige Hinweise auf die Art der Erkrankung geben.

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

2.1.2. Blutuntersuchungen

Eine umfassende Blutuntersuchung ist der erste entscheidende Schritt, um eine Leukämie zu diagnostizieren. Wichtig ist dabei festzustellen, ob bösartig veränderte weiße Blutzellen vorhanden sind und wenn ja, welche Untergruppe der weißen Blutzellen (*Lymphozyten* oder *Granulozyten*) von der Veränderung betroffen ist.

Der Arzt wird daher zunächst ein so genanntes Blutbild anfertigen: Er entnimmt dazu 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*): Er streicht dazu einen Tropfen Blut auf einem Objektträger aus und zählt und begutachtet die Zellen unter dem Mikroskop. Ist die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen normal, so schließt dies eine Leukämie mit 95-prozentiger Sicherheit aus.

2.1.2.1. Blutbefund bei ALL

Liegt eine ALL vor, ist meist die Zahl der roten Blutkörperchen und der Blutplättchen vermindert (Anämie beziehungsweise Thrombozytopenie), da ihre Bildung durch das unkontrollierte



Wachstum der Leukämiezellen im *Knochenmark* gestört wird. Der Mangel an roten Blutkörperchen äußert sich unter anderem durch einen verringerten *Hämoglobingehalt* (Hb-Wert): Bei etwa 80 % der Patienten liegen die Hb-Werte unter 10 g/dl; normal bei Kindern jenseits des Säuglingsalters sind Werte zwischen 10 und 16 g/dl (*siehe auch Kapitel „Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut“*).

Die weißen Blutzellen (Leukozyten) verhalten sich unterschiedlich: Sie können bei manchen Patienten erhöht sein (Leukozytose), bei anderen erniedrigt (Leukozytopenie). Eine *Leukozytose* ist in der Regel auf eine erhöhte Zahl entarteter unreifer *Lymphozyten* (Lymphoblasten) im Blut zurückzuführen, bei der *Leukozytopenie* steht der Rückgang der *Granulozyten* unter dem Einfluss der leukämischen Zellen im Vordergrund. Neben normalen, reifen Zellen sind unreife Vorstufen weißer Blutkörperchen zu sehen, die normalerweise nur im Knochenmark vorkommen. Eine ausgeprägte Leukozytose ist weniger häufig als eine *Anämie* oder *Thrombozytopenie*: So genannte Hyperleukozytosen (*Leukozytenzahlen* über 100.000 pro Mikroliter Blut) finden sich nur bei ungefähr 10 % der ALL-Patienten. Bei etwa 50 % aller Kinder mit einer ALL liegt die Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der Diagnose bei unter 10.000 pro Mikroliter Blut. Zum Vergleich: Ein Mikroliter (µl) Blut enthält normalerweise 5.000 bis 8.000 Leukozyten. Die Zahl der Leukozyten zum Zeitpunkt der Diagnose spielt eine wichtige Rolle bei der Risikoeinschätzung und ist somit richtungweisend für die Therapieplanung.

Mit Hilfe des *Blutbildes* lässt sich nur der Verdacht auf eine Leukämie stellen. Zur exakten Diagnose und Bestimmung der Leukämieform – also zur Abgrenzung einer ALL von anderen Leukämiearten (AML, CML und weiteren, selteneren Formen) und zur genauen Bestimmung der ALL-Unterform – muss die Blutuntersuchung jedoch in jedem Fall durch eine Knochenmarkuntersuchung ergänzt werden.

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

2.1.3. Knochenmarkuntersuchung

Da eine Leukämieerkrankung vom *Knochenmark* – dem Ort der Blutbildung – ausgeht, muss der Arzt bei Verdacht auf *Leukämie* zur Sicherung der Diagnose immer auch das Knochenmark untersuchen. Die Knochenmarkuntersuchung trägt entscheidend dazu bei, eine Leukämie von leukämieähnlichen Krankheitsbildern abzugrenzen, beispielsweise von *Viruserkrankungen* wie dem *Pfeiffer-Drüsenfieber* oder von anderen Blutkrankheiten (zum Beispiel einer aplastischen Anämie), die nichts mit Leukämie zu tun haben [zum Beispiel die *aplastische Anämie*].

Zur Durchführung der Untersuchung entnimmt der Arzt eine kleine Menge 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. Mit Hilfe einer dünnen Hohlneedle saugt der Arzt wenige Milliliter Knochenmark in eine Spritze (*Knochenmarkpunktion*). 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. In seltenen Fällen, wenn sich durch die Punktion nicht genügend Knochenmark gewinnen lässt, kann der Arzt auch mit einer speziellen, etwas dickeren Hohlnadel einen etwa 2 cm langen Gewebezylinder aus dem Knochen stanzen (*Knochenmarkstanzbiopsie*). Diese Untersuchung erfolgt immer in Allgemeinnarkose.

Das gewonnene Knochenmark wird vom Arzt auf seine zellulären und feingeweblichen Eigenschaften überprüft und für weitere, spezielle Untersuchungsmethoden aufbereitet, die der genaueren Bestimmung der Leukämieform beziehungsweise -unterform dienen. Da sich verschiedene ALL-Unterformen zum Teil deutlich in ihrem Krankheitsverlauf sowie in ihrer *Prognose* und Therapierbarkeit unterscheiden, ist die genaue Kenntnis des ALL-Typs von entscheidender Bedeutung für die Behandlungsplanung.

2.1.3.1. Knochenmarkbefund bei einer ALL (*Zytomorphologie und Zytochemie*)

Die Diagnose ALL wird in erster Linie durch die zytomorphologische und zytochemische [*zytologische*] Untersuchung des *Knochenmarks* (und des Blutes) gestellt. Bei der Untersuchung wird Knochenmark auf einem Objektträger ausgestrichen, mit Spezialfarbstoffen angefärbt und anschließend unter dem Mikroskop betrachtet. Die Zellen werden im Hinblick auf ihr Aussehen und ihre Anzahl beurteilt. Dabei kann festgestellt werden, ob tatsächlich eine Leukämie vorliegt und wenn ja, ob es sich um eine lymphoblastische oder eine myeloische Leukämie handelt.

Die Diagnose ALL gilt als gesichert, wenn 25 % oder mehr der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks unreife Zellen (Lymphoblasten oder kurz: Blasten) sind. Bei der Feststellung einer ALL sind meist mehr als 80 % der Knochenmarkszellen bösartig. Oft sind es sogar mehr als 95 %, selten weniger als 50 %. Beträgt der Anteil der *Lymphoblasten* im Knochenmark weniger als 25 % und befinden sich keine Lymphoblasten im Blut, handelt es sich bei der Erkrankung nicht um eine ALL; möglicherweise liegt dann ein *Non-Hodgkin-Lymphom* (NHL) vor.

2.1.3.2. Immunologische und genetische Untersuchungen zur Bestimmung der ALL-Unterform

Immunologische [*immunologisch*] und *genetische* Untersuchungsmethoden erlauben zum einen eine Unterscheidung zwischen lymphoblastischen und nicht-lymphoblastischen Leukämien, zum anderen ermöglichen sie eine weitere Einteilung der ALL in verschiedene Unterformen.

Das wichtigste Verfahren zur Bestimmung des ALL-Typs (sowie zur Klassifizierung der Leukämien allgemein) ist die *Immunphänotypisierung*. Die Ergebnisse der Untersuchung stehen rasch zur Verfügung und können zur sofortigen Behandlungsplanung herangezogen werden. Zytogenetische [*zytogenetisch*] und *molekulargenetische* Untersuchungen sind technisch aufwändiger und daher in der Regel nicht für die schnelle Diagnose des ALL-Typs verfügbar. Sie spielen jedoch eine wichtige Rolle bei der weiteren Therapieplanung und der Bewertung der *Prognose*. Vor allem die *Molekulargenetik* gewinnt zunehmend an Bedeutung und ersetzt heute zum Teil die *Zytogenetik*.

2.1.3.2.1. Immunphänotypisierung

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



zu bestimmen. Anhand der Immunphänotypisierung lässt sich die ALL in folgende Unterformen unterteilen: die Pro-B-ALL (Prä-prä-ALL), die Common ALL, die Prä-B-ALL, die B-ALL, die Pro- und Prä-T-ALL, die intermediäre (kortikal T-ALL) und die reife T-ALL. Diese Einteilung hat prognostische und therapeutische Bedeutung (*siehe auch Kapitel „Therapieplanung“*).

2.1.3.2.2. Zytogenetik

Die *Zytogenetik* umfasst Untersuchungen zum Nachweis von Veränderungen im menschlichen Erbmateriale (*Genom*). Leukämiezellen weisen nämlich häufig Veränderungen der *Chromosomen* auf, 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 in der Regel mit der Entstehung eines neuen Gens (auch *Fusionsgen* genannt) verbunden ist. Das veränderte Gen sorgt dafür, dass ein ebenfalls verändertes Eiweiß gebildet wird, welches wiederum die betroffene Zelle zu unkontrollierter Vermehrung veranlasst.

Bei manchen Patienten mit ALL findet man zum Beispiel eine *Translokation* zwischen den Chromosomen 9 und 22 [abgekürzt: t(9;22)], die man auch als Philadelphia-Chromosom bezeichnet. Bei dieser Translokation verschmilzt das BCR-Gen auf Chromosom 22 mit dem ABL-Gen auf Chromosom 9 zum BCR-ABL-Fusionsgen. Aber auch zwischen anderen Chromosomen kann es zu einem Austausch von Erbmateriale mit entsprechender Bildung von Fusionsgenen kommen. Verschiedene Chromosomenveränderungen wirken sich unterschiedlich auf die *Prognose* aus und werden bei der Therapieplanung entsprechend berücksichtigt.

2.1.3.2.3. Molekulargenetik

Mit Hilfe der *Molekulargenetik* wird nach Veränderungen im Erbmateriale gesucht, die mit dem Mikroskop nicht erkennbar sind. Untersucht wird dabei die Struktur verschiedener *Gene*, die in Leukämiezellen häufig verändert sind.

Die *Molekulargenetik* bietet außerdem eine neue Möglichkeit, den Erkrankungsverlauf bei einzelnen Patienten genau zu verfolgen. Ermöglicht wird dies durch die Tatsache, dass die Leukämiezellen bei jedem Patienten einzigartige, also patientenspezifische, Merkmale aufweisen. Einige dieser Merkmale können mit molekulargenetischen Methoden (zum Beispiel der *Polymerase-Kettenreaktion*; englisch: polymerase chain reaction = PCR) bestimmt werden. Diese Methoden sind so empfindlich, dass sich die Zahl der eventuell noch verbliebenen Leukämiezellen (eine so genannte "*minimale Resterkrankung*") auch dann noch genau feststellen lässt, wenn nach Behandlungsbeginn unter dem Mikroskop keine bösartigen Zellen mehr zu sehen sind. Die Messung der minimalen Resterkrankung (englisch: minimal residual disease; MRD) gibt Auskunft darüber, ob tatsächlich sämtliche Leukämiezellen durch die Therapie vernichtet wurden oder ob die Zahl der Leukämiezellen noch so hoch ist, dass eine weitere Intensivierung der Therapie erforderlich ist.

2.1.4. Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit (Lumbalpunktion)

Da Leukämien Systemerkrankungen sind, also den gesamten Organismus betreffen, ist immer damit zu rechnen, dass auch das Gehirn von Leukämiezellen befallen ist. Daher muss, zusätzlich zur Blut- und Knochenmarkuntersuchung, der Nervenwasserkanal im Bereich der



Lendenwirbelsäule 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 leukämische Zellen nachweisen. Das ist bei etwa 2-3 % der Patienten mit ALL der Fall und wird als Zeichen eines ausgedehnteren Befalls des *Zentralnervensystems* (ZNS) gewertet [4]

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 Kopftiefe liegen, damit keine Kopfschmerzen auftreten. 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 Leukämiezellen untersucht. Der Befund entscheidet darüber, ob im Rahmen der Therapie eine *Bestrahlung* des Zentralnervensystems oder eine andere Form der intensivierten Behandlung notwendig wird und wie hoch die jeweilige Behandlung dosiert sein muss.

2.1.5. Bild gebende Verfahren

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

Zu den diagnostischen Untersuchungen gehört immer eine *Ultraschalluntersuchung* (Sonographie) des Brust- und Bauchraumes. Mit ihrer Hilfe kann der Arzt feststellen, ob innere Organe wie Leber, Nieren, Milz oder Darm von der Erkrankung betroffen sind. Auch *Lymphknoten*, die wegen der Einwanderung von Leukämiezellen oder aufgrund einer Entzündung vergrößert sind, können 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 die *Thymusdrüse*, ein lymphatisches Organ hinter dem Brustbein, von der Erkrankung betroffen und infolgedessen vergrößert ist. Dies ist bei etwa 10 % aller ALL-Patienten, vorwiegend Jungen, der Fall [4].

Mit einer Röntgenaufnahme der linken Hand und häufig auch der Lendenwirbelsäule wird überprüft, ob eine Veränderung der Knochen vorliegt. Skelettveränderungen sind bei Patienten mit ALL relativ häufig (etwa 50 %) [4]. In besonders ausgeprägten Fällen können sie mit starken Knochenschmerzen, besonders im Bereich der Wirbelsäule, einhergehen. Zeigt die



Röntgenaufnahme eine Veränderung des Knochens, kann zur gesamtkörperlichen Untersuchung eine *Magnetresonanztomographie* (MRT) des Skeletts erfolgen.

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

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

Die *Magnetresonanztomographie* (auch Kernspintomographie genannt) und/oder die *Computertomographie* werden bei Patienten mit ALL im Bedarfsfall 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 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 oder CT des betroffenen Knochens gut erkennbar.

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. *Skelett-Szintigraphie (Knochenszintigraphie)*

Die *Skelett-Szintigraphie* kann bei Verdacht auf Befall der Knochen alternativ oder ergänzend zur *Magnetresonanztomographie* (MRT) eingesetzt werden.

Dazu werden geringe Mengen einer *radioaktiven* Substanz in die Blutbahn gespritzt, die sich besonders in erkranktem Knochen anreichert. Eine Kamera, welche die *radioaktive Strahlung* registriert, ortet verdächtige Bereiche. Die radioaktive Strahlung klingt sehr rasch ab.

Allgemeine Informationen zu nuklearmedizinischen Verfahren wie der Skelettszintigraphie finden Sie [hier](#).

2.1.6. Untersuchungen von Herz und Gehirn



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.

2.1.6.3. Elektroenzephalographie (EEG)

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist eine Untersuchung, bei der man die vom Gehirn ausgesandten elektrischen Wellen aufzeichnet. Mit diesen Wellen lässt sich die Gehirntätigkeit messen und überprüfen.

2.2. Therapieplanung: Nach welchen Kriterien wird die Behandlungsintensität festgelegt?

Die *akute lymphoblastische Leukämie* (ALL) ist keine einheitliche Erkrankung, sondern umfasst verschiedene Unterformen, die sich hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, der Heilungsaussichten (Prognose) und der Therapierbarkeit zum Teil deutlich voneinander unterscheiden und daher unterschiedliche Behandlungsstrategien erfordern. Durch die exakte Bestimmung des ALL-Typs sowie weiterer Faktoren, die auf die Prognose der Erkrankung Einfluss nehmen – sie werden daher als Risikofaktoren oder *Prognosefaktoren* bezeichnet – 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 mit einer ALL bestimmten Risikogruppen zuzuordnen.

Die Einteilung der Patienten in Risikogruppen ermöglicht eine individuelle, an das jeweilige Rückfallrisiko des Patienten angepasste Therapieplanung und ist daher von entscheidender Bedeutung für die Heilungschancen des Patienten. Durch die Wahl der Behandlungsintensität sollen die bei einem Patienten vorliegenden Risikofaktoren weitestgehend „kompensiert“ werden. Dies gelingt auch zum Teil, so dass die Heilungsaussichten bei Patienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren durchaus gleich sein können.



Risikofaktoren, die das Rückfallrisiko und somit die Intensität der Behandlung und die Prognose der Erkrankung beeinflussen, sind unter anderem:

- die Unterform der ALL (unter Berücksichtigung *zytologischer, immunologischer* und *genetischer* Merkmale)
- das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose
- die Anzahl der weißen Blutzellen zum Zeitpunkt der Diagnose (initiale Leukämiezellmasse)
- das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie

Welche der oben genannten *Prognosefaktoren* für die Einteilung der Patienten nach Risikogruppen (Stratifizierung) und, damit einhergehend, für die Therapieplanung verwendet werden, hängt vom jeweiligen Behandlungsplan (Therapieprotokoll) ab, nach dem der Patient behandelt wird. Fast alle Patienten mit ALL (99,7 %) werden nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters im Rahmen von *Therapieoptimierungsstudien* behandelt [2].

Basisliteratur

Mörücke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, Löning L, Beier R, Ludwig WD, Ratei R, Harbott J, Boos J, Mann G, Niggli F, Feldges A, Henze G, Welte K, Beck JD, Klingebiel T, Niemeyer C, Zintl F, Bode U, Urban C, Wehinger H, Niethammer D, Riehm H, Schrappe M, German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95., *Blood* 2008 ;111(9):4477-89, 18285545 pubmed

Schrappe M Risk-adapted stratification and treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia., *Radiation protection dosimetry* 2008;132(2):130-3, 19017727 pubmed

Schrappe M, Beier R, Burger B New treatment strategies in childhood acute lymphoblastic leukaemia, *Best Pract Res Clin Haematol* 2003,15:729-740, 12617873 pubmed

2.2.1. Unterform der ALL (nach immunologischen und genetischen Merkmalen)

Die ALL lässt sich anhand bestimmter Merkmale, die bei der Diagnose bestimmt werden, in mehrere Unterformen einteilen. Fachleute sprechen auch von Klassifikation oder Klassifizierung.

2.2.1.1. Immunologische Klassifizierung der ALL

Mit Hilfe der Methode der *Immunphänotypisierung* ist es möglich, eine Einteilung der ALL nach Herkunft der bösartigen Zellen und ihrem Reifungsstadium vorzunehmen (*B-Lymphozyten, T-Lymphozyten* oder deren Vorstufen). Auf diese Weise lassen sich unter anderem folgende ALL-Unterformen (Immunphänotypen) unterscheiden:

- **B-Vorläuferzell-ALL:** dazu gehören die Pro-B-ALL (Prä-Prä-B-ALL), die Common ALL und die Prä-B-ALL



- **(reife) B-ALL** (auch B-AL)
- **T-ALL**: dazu gehören die frühe T-ALL (Pro- und Prä-T-ALL), die intermediäre (kortikal) T-ALL und die reife T-ALL

Die Leukämiezellen der verschiedenen ALL-Unterarten unterscheiden sich hinsichtlich ihres Stoffwechsels und sind daher gegenüber *Chemotherapie* unterschiedlich empfindlich.

2.2.1.2. Einteilung der ALL nach genetischen Merkmalen

Mit Hilfe *zytogenetischer* und *molekulargenetischer* Untersuchungen lassen sich bei verschiedenen ALL-Unterformen unterschiedliche Veränderungen im Erbgut beobachten, die ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf das Rückfallrisiko und somit die Krankheitsprognose haben.

Zu den Veränderungen, die bei einer ALL vorkommen, zählt besonders häufig ein Austausch von *Genabschnitten* zwischen zwei *Chromosomen*, eine so genannte *Translokation*, die in der Regel mit der Entstehung eines neuen Gens (eines so genannten *Fusionsgens*) verbunden ist. Bei der *Translokation* t(9;22) beispielsweise (sie tritt bei 3-5 % der Kinder mit ALL auf) verschmilzt das BCR-Gen auf Chromosom 22 mit dem ABL-Gen auf Chromosom 9 zum BCR-ABL-Fusionsgen, auch unter dem Namen *Philadelphia-Chromosom* bekannt. Das veränderte Gen sorgt dafür, dass ein ebenfalls verändertes Eiweiß gebildet wird, welches wiederum die betroffene Zelle zur unkontrollierten Vermehrung veranlasst. Chromosomen können aber auch in einer insgesamt erhöhten (das heißt: mehr als 46 Chromosomen) oder verringerten Zahl (das heißt: weniger als 46 Chromosomen) in der Zelle vorliegen (so genannte *Hyperdiploidie* beziehungsweise *Hypodiploidie*). *Hyperdiploidien* treten bei etwa 33-45 % aller Kinder mit ALL auf, eine *Hypoploidie* kommt in 7-8 % der Fälle vor [23].

Die verschiedenen Chromosomenveränderungen sind mit unterschiedlichen n verbunden:

- **Günstige Prognose:** Die (mit 25-30 %) am häufigsten auftretende *Translokation* t(12;21), also der Austausch von *Genabschnitten* zwischen Chromosom 12 und 21 (= *Fusionsgen* TEL-AML), wirkt sich beispielsweise relativ günstig auf die Prognose aus [24]. Das gleiche gilt für eine *Chromosomenzahl* von 50 und mehr.
- **Ungünstige Prognose:** Zu den ungünstigen *Prognosefaktoren* gehören dagegen zum Beispiel die *Translokation* t(9;22) mit dem dazugehörigen BCR-ABL-Fusionsgen (*Philadelphia-Chromosom*), oder die *Translokation* t(4;11) mit dem *Fusionsgen* MLL-AF4 [23]. Auch eine *Hypoploidie*, also ein *Chromosomensatz* von unter 46, ist mit einer schlechteren Prognose verbunden. Patienten mit diesen prognostisch ungünstigen chromosomalen Veränderungen können mit einer konventionellen *Chemotherapie* oftmals nicht geheilt werden, sondern benötigen eine besonders intensive Therapie, zum Beispiel eine *Hochdosis-Chemotherapie* und daran anschließende *allogene Stammzelltransplantation*. Patienten mit *Philadelphia-Chromosom* werden im Rahmen einer eigenen Therapiestudie (EsPhALL-Studie) behandelt.

2.2.2. Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose



Auch das Alter des Patienten spielt für die *Prognose* eine Rolle. Patienten im Säuglingsalter (jünger als 1 Jahr) haben eine ungünstige Prognose, sie werden daher nach einem besonderen Therapieplan (INTERFANT-06 Protokoll) behandelt. Aber auch Kinder über zehn Jahren erleiden häufiger Rückfälle als jüngere Patienten. Günstiger ist hingegen die Prognose bei Kindern zwischen dem ersten und zehnten Lebensjahr.

2.2.3. Zahl der weißen Blutzellen zum Zeitpunkt der Diagnose (initiale Leukämiezellmasse)

Ein wichtiger *Prognosefaktor* ist die Zahl der Leukämiezellen in *Knochenmark* und Blut sowie der Befall anderer Organe mit leukämischen Zellen. Eine hohe Leukämiezellzahl wirkt sich ungünstig auf die Heilungsaussichten aus, vermutlich deshalb, weil häufig schon Zellen vorliegen, die kaum oder gar nicht auf eine *Chemotherapie* ansprechen, also zytostatikaresistent sind. Zwar gelingt es leicht, die große Masse der empfindlichen Zellen durch die Behandlung zu vernichten, doch die wenigen resistenten Zellen reichen aus, um durch erneute Vermehrung rasch zu einem Krankheitsrückfall zu führen. Aus diesem Grund muss die Behandlung darauf ausgerichtet sein, auch diese wenigen Zellen frühzeitig zu vernichten.

Die Leukozytenzahl ist je nach ALL-Unterform verschieden:

So haben beispielsweise Patienten mit einer T-ALL (das sind etwa 10 % aller ALL-Patienten) deutlich höhere *Leukozytenzahlen* (im Durchschnitt etwa 50.000 pro Mikroliter Blut) als Patienten mit einer Nicht-T-ALL (durchschnittlich etwa 10.000 pro Mikroliter Blut). In der Regel liegt bei ihnen auch ein Tumor der *Thymusdrüse* vor. Werden T-ALL-Patienten mit einer Standardtherapie behandelt, ist ihre *Prognose* ungünstiger als bei Patienten mit Nicht-T-ALL. Durch die Wahl einer intensiveren Therapie lässt sich das Rückfallrisiko jedoch verringern.

Ähnliches gilt für Patienten mit einer reifen B-ALL (auch: B-AL), auch sie haben eine, bei normaler Behandlung, vergleichsweise schlechte Prognose. Durch eine Therapie, die dem schnellen Wachstum der Leukämiezellen entgegenwirkt, kann die Prognose wesentlich verbessert werden [4]. [Patienten mit reifer B-ALL werden nicht im Rahmen der für akute lymphoblastische Leukämien üblichen Therapiepläne behandelt; sie erhalten eine Therapie wie die reifen B-Zell *Non-Hodgkin-Lymphome*.]

Als ungünstiger Faktor gilt auch ein erkennbarer Befall des *Zentralnervensystems* (ZNS) zum Zeitpunkt der Diagnose. Bei Patienten mit „initialem ZNS-Befall“ ist daher, unter anderem, eine Schädelbestrahlung notwendig.

2.2.4. Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie

Die Erfahrungen der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass auch die Geschwindigkeit, mit der die Erkrankung auf die Behandlung anspricht, ein wesentlicher *Prognosefaktor* ist. Um diesen Prognosefaktor in die Therapieplanung mit einbeziehen zu können, wird im Rahmen der heutigen Behandlungspläne das Ansprechen der Leukämie auf die Therapie bereits zu einem frühen Behandlungszeitpunkt gemessen, in aller Regel circa vier Wochen nach Therapiebeginn. Die Überprüfung des Ansprechens erfolgt durch die mikroskopische Untersuchung einer Probe aus



Knochenmark und Blut, die Aufschluss über die Zahl der im Körper verbliebenen Leukämiezellen geben soll.

Bei Patienten, die im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie AIEOP-BFM ALL 2009 behandelt werden, wird das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie schon nach einer siebentägigen Behandlungsdauer (auch Vorphase genannt) zum ersten Mal gemessen und zur Zuordnung der Patienten in verschiedene Therapiearme genutzt.

2.2.4.1. Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie auf submikroskopischer Ebene: MRD-Monitoring

Noch bessere Vorhersagen zum Risiko eines Krankheitsrückfalles lassen sich mit Hilfe der MRD-Messung machen [25] [26] [27]. MRD steht für „*minimale Resterkrankung*“ (englisch: minimal residual disease). Auch in diesem Fall wird durch den Nachweis von Restleukämiezellen gemessen, wie die Erkrankung auf die Therapie anspricht; verwendet werden dazu jedoch hoch empfindliche *molekulargenetische* Verfahren (*Polymerase-Kettenreaktion*), mit deren Hilfe sogar noch 1 Leukämiezelle unter 100.000 bis 1 Million gesunden Zellen nachgewiesen werden kann [4].

Das so genannte MRD-Monitoring ermöglicht es, Patienten mit einem besonders hohen Rückfallrisiko früh zu identifizieren und rechtzeitig einer intensivierten Therapie, in der Regel einer *Stammzelltransplantation*, zuzuführen. Ist die MRD-Messung hingegen negativ, das heißt, sind keine Leukämiezellen mit dieser Methode nachweisbar, ist dies ein Hinweis darauf, dass der Patient ein geringes Rückfallrisiko hat, eine Standardbehandlung also ausreicht. Das Ziel besteht in diesem Fall in einer Entschärfung der Therapie.

Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung wird im Rahmen der *Therapieoptimierungsstudien* AIEOP-BFM ALL 2009 und COALL-08-09 zur Zuteilung der Patienten in verschiedene Therapiearme (Stratifizierung) eingesetzt.

2.3. Krankheitsverläufe: Wie kann eine akute lymphoblastische Leukämie verlaufen?

Eine *akute lymphoblastische Leukämie* (ALL) kann bei jedem Patienten anders verlaufen. Entscheidend für eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ist in erster Linie, dass der Patient schnellstmöglich behandelt wird. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, führt sie innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten zum Tod.

Wenn eine sofortige intensive Behandlung stattfindet, kann heute bei der Mehrzahl der Patienten die Krankheit erfolgreich zurückgedrängt werden; man spricht in diesem Falle auch von einer *Remission*. Gelingt es anschließend, durch weitere intensive Behandlungsmaßnahmen die Leukämiezellen vollständig und auf Dauer zu vernichten, gilt der Patient als geheilt. Bei einem kleineren Teil (das heißt, etwa 15 %) der Patienten kann es allerdings nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung zu einem Krankheitsrückfall, einem so genannten *Rezidiv*, kommen. Außerdem gibt es Patienten, die zunächst kaum oder gar nicht auf die Behandlung ansprechen. Oft lässt sich bei diesen Patienten durch eine Intensivierung der Therapie oder eine Änderung der



Behandlungsstrategie doch noch eine Remission erreichen. Bisweilen ist es aber, trotz Einsatz aller zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen nicht möglich, die Krankheit zu beherrschen.

Wie eine ALL verläuft, hängt unter anderem davon ab, um welche Unterform es sich handelt und welche weiteren *Prognosefaktoren* vorliegen (*siehe Kapitel „Therapieplanung“*). Diese Faktoren werden zwar bei der Therapieplanung berücksichtigt, können aber nicht immer gleichermaßen gut beeinflusst werden.

2.3.1. Wie verläuft eine ALL ohne Behandlung?

Die ALL nimmt – wie alle Leukämien – ihren Ausgang im *Knochenmark*, dem Blut bildenden Organ des Körpers. Sie entsteht durch Entartung einer unreifen Vorläuferzelle der *Lymphozyten*. Die entarteten Zellen teilen sich rasch und unkontrolliert und verdrängen dadurch die normale Blutbildung im Knochenmark. Schließlich treten sie in großer Zahl ins Blut über und können auf diesem Wege auch alle anderen Körperorgane erreichen und sich dort ansiedeln.

Zu den Organen, die von einer ALL meist betroffen sind, gehören – abgesehen von den *Lymphknoten* – die Leber und die Milz. Sie können durch den Befall mit Leukämiezellen stark vergrößert sein. Schreitet die Krankheit weiter fort, können auch andere Organe, wie etwa die Hoden, die Haut, Knochen, Nieren oder *Hirnhäute* von leukämischen Zellen befallen sein. Der Befall der Hirnhäute kann bei der ALL bereits in einem frühen Krankheitsstadium erfolgen.

Je schneller sich die Leukämiezellen im Körper ausbreiten, umso schneller schreitet die Krankheit voran. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit kann dabei durchaus individuell verschieden sein, doch gilt für alle akuten Leukämien im Kindes- und Jugendalter, dass vom Zeitpunkt der ersten Krankheitszeichen bis zum Zeitpunkt des vollen Krankheitsbildes in der Regel nur wenige Wochen vergehen. Unbehandelt führt die Krankheit in Kürze zum Tod.

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

Bei Patienten mit ALL 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. Unbehandelte ALL

"Unbehandelte ALL" 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. ALL in Remission

Von einer *Remission* spricht man, wenn infolge der Behandlung, das heißt unter dem Einfluss zellwachstumshemmender Medikamente (Zytostatika), die Leukämiezellen so stark zurückgedrängt werden konnten, dass sie in *Knochenmark* und Blut mikroskopisch nicht mehr nachweisbar sind und es keine Anzeichen einer Leukämie mehr gibt. Folgende Kriterien müssen erfüllt sein, damit von einer Remission die Rede sein kann [4]:

- Der prozentuale Anteil der *Lymphoblasten* im Knochenmark muss unter 5 % betragen. (Zum Vergleich: Bei einer unbehandelten Leukämie beträgt der Anteil der Lymphoblasten im Knochenmark oftmals annähernd 100 %).
- Die normale Blutbildung hat wieder eingesetzt.
- Ein Befall von Organen außerhalb des Knochenmarks ist nicht mehr nachweisbar.

Der Begriff Remission ist in diesem Sinne gleichbedeutend mit den ebenfalls geläufigen Bezeichnungen „komplette Remission“ oder „Vollremission“. Neuerdings spricht man auch von *molekularer* Remission, wenn mit *molekulargenetischen* Untersuchungsmethoden keine Leukämiezellen (= *minimale Resterkrankung*) mehr nachgewiesen werden können (*siehe im Kapitel Therapieplanung: "Ansprechen auf Therapie"*).

Bei 98 % der Kinder und Jugendlichen mit ALL wird durch die heute übliche Behandlung eine komplette Remission erreicht [4]. Hält die Remission mindestens fünf Jahre lang ununterbrochen an (so genannte ereignisfreie 5-Jahres-Überlebensrate), betrachten die Ärzte den Patienten von der Leukämie als geheilt, da Krankheitsrückfälle nach Ablauf von fünf Jahren nur noch bei 2-3 % der Patienten auftreten.

In aller Regel wird bei der Erstbehandlung nach etwa vierwöchiger Therapiedauer eine *Knochenmarkpunktion* durchgeführt um festzustellen, ob eine Remission eingetreten ist. Ist dies nicht der Fall, so wird zu einem späteren Zeitpunkt – etwa einen Monat später – das Knochenmark erneut überprüft. Patienten, bei denen dann eine Remission eingetreten ist, werden – aufgrund des verspäteten Ansprechens der Erkrankung auf die Therapie – als „Late-Responder“ bezeichnet; Patienten, die etwa drei Monate nach Therapiebeginn keine Remission zeigen, nennt man „Non-Responder“. Sowohl bei „Late“- als auch bei „Non-Respondern“ spricht die Leukämie offensichtlich schlecht auf eine Standardtherapie an; sie müssen daher intensiveren Behandlungsformen, in der Regel einer *Hochdosis-Chemotherapie* mit anschließender *Stammzelltransplantation*, zugeführt 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.

2.3.2.3. Krankheitsrückfall (Rezidiv)

Krankheitsrückfall (Rezidiv) bedeutet, dass sich die Leukämiezellen nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung – das heißt, nach einer vollständigen Rückbildung der Leukämie (Remission) – erneut vermehren und sich in Blut, *Knochenmark*, Hirnwasser (*Liquor*) oder anderen Organen nachweisen lassen. Zu einem Rückfall kann es sowohl im Verlaufe der Therapie als auch nach Abschluss der Behandlung kommen. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten zwei Jahre nach Ende der Therapie auf. *Weitere Informationen zum Rezidiv finden Sie im Kapitel „Krankheitsrückfall“.*

2.3.2.4. Therapieversagen

Zu der Situation eines Therapieversagens (therapierefraktärer Krankheitsverlauf) kann es kommen, wenn die Leukämie auf eine Standardbehandlung nicht anspricht. In einem solchen Fall ist grundsätzlich eine andere Art der Behandlung notwendig, wie diese im Einzelfall aussieht, hängt von der individuellen Situation des Patienten ab.

2.4. Verlaufsdiagnostik: Welche Untersuchungen sind während der Therapie erforderlich?

Im Verlauf der Behandlung sind immer wieder Untersuchungen notwendig, um das Befinden des Patienten zu überprüfen und um festzustellen, ob und wie gut die Leukämie auf die Therapie anspricht.

2.4.1. Blut- und Knochenmarkuntersuchungen

Im Mittelpunkt stehen regelmäßige und umfassende Blutuntersuchungen (komplettes *Blutbild* inklusive *Differentialblutbild*) sowie *Knochenmarkpunktionen*. Die entnommenen Proben werden, wie bereits bei der Erstdiagnose, mit Hilfe *zytologischer*, *immunologischer* und *genetischer* Verfahren ausgewertet (*siehe Kapitel "Erstdiagnose"*). Durch Messen der Leukämiezellzahl im Blut beziehungsweise im Knochenmark kann das Behandlungsteam sehen, ob sich die Leukämie unter dem Einfluss der Medikamente zurückgebildet hat, also eine so genannte Remission eingetreten ist (*siehe Kapitel "Krankheitsverläufe"*). Je nachdem wie der Befund ausfällt, kann das Ärzteteam dann die Behandlung wie geplant fortführen oder aber, falls notwendig, intensivieren. Regelmäßige Blut- und Knochenmarkkontrollen 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.

2.4.2. Sonstige Untersuchungen

Je nach Ausbreitung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose können weitere Untersuchungen notwendig werden, um das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie zu überprüfen:

- Bei anfänglichem Befall des *Zentralnervensystems* mit Leukämiezellen erfolgen im Verlauf der Behandlung weitere Punktionen der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (*Lumbalpunktionen*).
- Waren zum Diagnosezeitpunkt innere Organe wie Milz, Leber oder Lymphknoten mit betroffen, muss mit Hilfe verschiedener bildgebender Verfahren (zum Beispiel *Ultraschall*, *Röntgenuntersuchung* und/oder *Magnetresonanztomographie*) überprüft werden, ob durch die Therapie eine Besserung eingetreten ist.
- Außerdem werden regelmäßig Laboruntersuchungen (zum Beispiel an Blut- und *Urinproben*) durchgeführt, um die Funktionen der inneren Organe (wie Nieren und Leber) zu überprüfen.
- Eine *Echokardiographie* (zum Beispiel vor der Reinduktionstherapie und am Ende der Gesamttherapie) 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. *Einzelheiten zu den oben genannten Untersuchungen finden Sie im Kapitel "Erstdiagnose".*



3. Therapie: Wie sieht die Behandlung eines Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie aus?

Besteht oder bestätigt sich der Verdacht auf eine akute lymphoblastische Leukämie (ALL), muss der Patient schnellstmöglich in eine kideronkologische Behandlungseinrichtung überwiesen werden. Dort ist das hoch qualifizierte Fachpersonal (Ärzte, Fachpflegekräfte) auf die Behandlung krebserkrankter Kinder 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.

3.1. Welche Behandlungsmethoden sind erforderlich?

- Im Zentrum der Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) steht die **Chemotherapie**.
- Bei manchen Patienten erfolgt zusätzlich eine **Bestrahlung** des *Zentralnervensystems* (Schädelbestrahlung).
- In bestimmten Fällen ist eine **Hochdosis-Chemotherapie** mit anschließender **Stammzelltransplantation** notwendig.

Das Ziel der Behandlung besteht darin, die Leukämiezellen im Körper möglichst vollständig zu vernichten, so dass das *Knochenmark* seine Funktion als Blut bildendes Organ wieder aufnehmen kann.

Die Intensität und Dauer der Chemotherapie, die Notwendigkeit einer Bestrahlung des zentralen Nervensystems oder einer Stammzelltransplantation sowie die *Prognose* der Erkrankung richten sich unter anderem danach, an welcher ALL-Unterform der Patient erkrankt ist, wie stark sich die Leukämiezellen im Körper bereits ausgebreitet haben und wie die Leukämie auf die Therapie anspricht. Auch das Alter des Patienten spielt eine Rolle (*siehe auch Kapitel „Therapieplanung“*).

Gut zu wissen: Patienten mit reifer B-ALL (auch: B-AL) werden nicht wie alle anderen ALL-Unterformen im Rahmen der für akute lymphoblastische Leukämien üblichen Therapiepläne behandelt. Sie erhalten eine Therapie wie die reifen B-Zell *Non-Hodgkin-Lymphome* und sind daher in den folgenden Ausführungen nicht berücksichtigt. [Informationen zur Behandlung von Patienten mit reifer B-ALL finden Sie hier.](#)

3.1.1. Chemotherapie

Hauptbestandteil jeder Leukämiebehandlung ist die Chemotherapie. Man versteht darunter eine Behandlung mit zellwachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika), die darauf abzielt, die Leukämiezellen im Körper möglichst vollständig zu vernichten und damit eine dauerhafte Heilung des Patienten zu erreichen. Zytostatika wirken sehr gut gegen rasch wachsende, also sich schnell teilende Zellen. Zu diesen gehören in besonderem Maße die Leukämiezellen.



Die akute lymphoblastische erfordert eine sofortige und sehr intensive chemotherapeutische Behandlung. Da ein einzelnes Medikament in der Regel nicht ausreicht, um alle Leukämiezellen 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 per *Infusion* oder Spritze verabreicht, einige auch in Tablettenform. Sie verteilen sich über die Blutbahn im gesamten Körper und können dadurch Leukämiezellen überall im Körper bekämpfen. Die Chemotherapie wird daher auch als „systemische Therapie“ bezeichnet.

Leukämiezellen im *Zentralnervensystem* können allerdings aufgrund der *Blut-Hirn-Schranke* durch die übliche Form der Chemotherapie nur unzureichend erreicht und abgetötet werden. Aus diesem Grund werden zusätzliche Medikamente direkt in das Nervenwasser gespritzt, das Gehirn und Rückenmark umgibt (so genannte *intrathekale Chemotherapie*).

Die chemotherapeutische Behandlung erfolgt in mehreren Zyklen oder Phasen. Der Vorteil dieser Intervallbehandlung liegt darin, dass Leukämiezellen, 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 Leukämiezellen, die gegen bestimmte Medikamente unempfindlich (resistent) sind, mit größerer Wahrscheinlichkeit „getroffen“ werden. Zwischen den einzelnen Behandlungsphasen liegen 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.

Die gesamte Behandlungsdauer beträgt bei Patienten, die eine Standardbehandlung erhalten, in der Regel zwei Jahre. Die Länge und die Anzahl der verschiedenen Zyklen sind unterschiedlich, je nachdem, welcher Risikogruppe der Patient angehört und nach welchem Therapieplan (Protokoll) er behandelt wird.

Ausführliche Informationen zu den verschiedenen Chemotherapie-Phasen erhalten Sie im Kapitel „Ablauf der Chemotherapie“. [Allgemeine Informationen zur Chemotherapie finden Sie hier.](#)

3.1.1.1. Welche Nebenwirkungen hat die Chemotherapie und welche Möglichkeiten zur Vorbeugung und Behandlung gibt es?

Die *Chemotherapie* schädigt nicht nur die Leukämiezellen, sondern auch gesunde Zellen, die sich häufig und schnell teilen (zum Beispiel Zellen der Mund- und Darmschleimhaut, Haarwurzel- 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.



- 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 Leukämiezellen, 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.

3.1.1.1.1. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung

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

- Die fehlenden roten Blutzellen (*Anämie*) oder Blutplättchen (*Thrombozytopenie*) werden durch die Gabe entsprechender Blutkonserven (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) ersetzt. (Bei ALL-Patienten sind Thrombozytopenien, also Thrombozytenzahlen unter 150.000 pro Mikroliter relativ häufig.)
- Mit Hilfe von Wachstumsfaktoren (wie *G-CSF*) kann man die Bildung weißer Blutzellen anregen, die eine wichtige Rolle bei der Krankheitsabwehr spielen.
- 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 oder ambulante Behandlungsphasen). 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 einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) kann in bestimmten Fällen zusätzlich zur *Chemotherapie* auch eine *Bestrahlung* des Kopfes notwendig sein, um Leukämiezellen in den *Hirnhäuten* zu vernichten. Leukämiezellen, die sich im *Zentralnervensystem* (ZNS) angesiedelt haben, lassen sich durch eine Chemotherapie nicht immer in ausreichendem Maße bekämpfen. Durch die Strahlenbehandlung sollen die bösartigen Zellen sicher beseitigt werden, um zu verhindern, dass sie den Ausgangspunkt für einen Krankheitsrückfall bilden.

Im Rahmen der heutigen Therapiepläne wird eine Strahlenbehandlung des Kopfes nur dann durchgeführt, wenn aufgrund eines sehr hohen Rückfallrisikos nicht darauf verzichtet werden kann und eine *Zytostatikabehandlung* des ZNS keine gleichwertige Alternative bietet. Das gilt zum Beispiel für Patienten, bei denen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose ein Befall des ZNS nachweisbar ist: Sie erhalten (nach Erreichen des 1. Lebensjahrs) immer eine Bestrahlungsbehandlung. Kinder im 1. Lebensjahr sollten grundsätzlich keine Strahlentherapie erhalten.

Eine vorbeugende Strahlentherapie kann bei bestimmten Hochrisikopatienten sinnvoll sein, beispielsweise bei Patienten mit einer T-ALL (etwa 10 % aller Patienten) oder Patienten, die schlecht auf eine Chemotherapie ansprechen. Für alle anderen Patienten hat sich im Rahmen langjähriger *Therapieoptimierungsstudien* gezeigt, dass eine Kombination aus hoch dosierter *systemischer* Chemotherapie und direkter (*intrathekaler*) ZNS-Behandlung mit Methotrexat ebenso wirksam ist; auf eine Strahlentherapie kann daher verzichtet werden [28] [29] [30] [31] [32]. Patienten, die bestrahlt werden müssen, erhalten aber ebenfalls eine intensive systemische und intrathekale Zytostatikabehandlung, denn auf diese Weise können die Strahlendosis und somit auch strahlenbedingte Nebenwirkungen und Komplikationen gesenkt werden.

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 Leukämiezellen 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 – beträgt bei ALL-Patienten in der Regel 12 Gy, in Einzelfällen (bei diagnostiziertem ZNS-Befall, abhängig vom Alter) 18 Gy. Um das gesunde Gewebe in der Umgebung zu schonen, wird die Gesamtdosis nicht in einmaliger Behandlung verabreicht, sondern in kleinen Portionen von 1,5 Gy eingestrahlt, zum Beispiel über zwei bis drei Wochen täglich. Die Wochenenden bleiben bestrahlungsfrei.



3.1.2.1. 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:

Die eingesetzte Gesamt-Strahlendosis – sie wird in Gy- (= Gray-)Einheiten gemessen – beträgt bei ALL-Patienten in der Regel 12 Gy, in Einzelfällen (bei diagnostiziertem ZNS-Befall, abhängig vom Alter) 18 Gy. Um das gesunde Gewebe in der Umgebung zu schonen, wird die Gesamtdosis nicht in einmaliger Behandlung verabreicht, sondern in kleinen Portionen von 1,5 Gy eingestrahlt, zum Beispiel über drei bis vier Wochen täglich. Die Wochenenden bleiben bestrahlungsfrei.

- 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.

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 in unserem Text "*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. Knochenmark-/Stammzelltransplantation

Eine weitere Möglichkeit der Behandlung ist die Stammzelltherapie: Sie besteht aus einer *Hochdosis-Chemotherapie* (zum Teil kombiniert mit einer *Strahlentherapie*), an die sich eine Übertragung (Transplantation) von *Blutstammzellen* aus dem *Knochenmark* oder Blut eines Spenders anschließt. Fachleute sprechen auch von hämatopoetischer *Stammzelltransplantation* (abgekürzt: HSZT oder SZT). Ziel dieser Therapie ist es, das erkrankte Knochenmark durch gesundes zu ersetzen.



Blutstammzellen sind die „Mutterzellen“ aller Blutzellen. Sie werden im Knochenmark gebildet und können sich zu allen Formen von Blutzellen weiter entwickeln. Diese Fähigkeit der Stammzellen macht man sich bei der Stammzelltransplantation zunutze.

Voraussetzung für die Durchführung der Stammzelltherapie ist allerdings, dass bereits zuvor ein Großteil der Leukämiezellen durch eine Standard-Chemotherapie zerstört werden konnte, also eine *Remission* erreicht wurde. Da es sich um eine belastende und risikoreiche Behandlung handelt, sind auch das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten von Bedeutung.

3.1.3.1. Wann kommt eine Stammzelltransplantation in Frage?

Bei Kindern und Jugendlichen, die zum ersten Mal an einer ALL erkranken, ist nur selten eine Stammzelltransplantation notwendig.

Die Behandlung wird nur dann durchgeführt, wenn (aufgrund ungünstiger *Prognosefaktoren*) das Risiko für einen Krankheitsrückfall besonders hoch ist. Das kann beispielsweise für Patienten gelten, die an bestimmten Unterformen der ALL erkrankt sind und/oder deren Leukämiezellen bestimmte, prognostisch ungünstige *Chromosomenveränderungen* aufweisen [zum Beispiel die *Translokationen* t(9;22) und t(4;11)], ferner für Patienten, die schlecht auf eine Chemotherapie ansprechen (so genannte Non-Responder oder Late Responder). In diesen Fällen, also bei so genannten Hochrisiko-Patienten, kann eine Stammzelltransplantation angezeigt sein; sie erfolgt in der Regel innerhalb von drei Monaten nach Erreichen einer Remission [33] [34] [35].

Auch für Patienten, die bereits einen Rückfall erlitten haben und für die nach Erreichen einer zweiten Remission ein hohes Risiko für ein Folgerezidiv besteht, bietet die Stammzelltransplantation oft die einzige Chance auf Heilung [36].

3.1.3.2. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab?

Die Stammzelltransplantation setzt sich aus zwei Phasen zusammen:

3.1.3.2.1. 1. Konditionierung

Zunächst wird der Patient mit Hilfe einer hoch dosierten *Chemotherapie* – zum Teil in Kombination mit einer Ganzkörperbestrahlung – so intensiv behandelt, dass sein gesamtes *Knochenmark* und im Idealfall auch alle Leukämiezellen zerstört werden. Diese vorbereitende Behandlung wird Konditionierung genannt.

3.1.3.2.2. 2. Stammzelltransplantation

In der anschließenden Phase werden dem Patienten – als Ersatz für das zerstörte Knochenmark – gesunde Stammzellen der Blutbildung von einem geeigneten Spender übertragen. Der Patient erhält die *Blutstammzellen* durch eine *Infusion* in die *Vene*. Sie wandern in die Markhöhlen der Knochen, siedeln sich dort an und beginnen, neue funktionstüchtige Blutzellen zu bilden. In der Regel dauert es durchschnittlich drei bis sechs Wochen, bis das fremde Knochenmark angewachsen ist und sich die Blutwerte erholt haben. Wenn die Transplantation erfolgreich ist,



das heißt wenn die Blutbildung wieder in Gang kommt und tatsächlich keine Leukämiezellen die Vorbehandlung überlebt haben, ist der Patient meist dauerhaft von der Krankheit geheilt.

3.1.3.3. Welche Möglichkeiten der Transplantation gibt es?

Prinzipiell unterscheidet man nach Art des Spenders zwei Formen der Stammzelltransplantation: die *allogene Stammzelltransplantation* und die *autologe Stammzelltransplantation*. Bei der allogenen Stammzelltransplantation erhält der Patient gesunde Blutstammzellen von einer anderen Person. Bei der autologen Stammzelltransplantation bekommt der Patient sein eigenes Knochenmark übertragen, das ihm zuvor – in der Phase der *Remission* – entnommen wurde [37]. Bei Kindern und Jugendlichen mit ALL kommt derzeit ausschließlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht. Sie wird im Folgenden erläutert. Informationen zur autologen Stammzelltransplantation und zur Stammzelltransplantation im Allgemeinen erhalten Sie [hier](#).

3.1.3.3.1. Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation (“allo“- ist eine griechische Silbe und bedeutet “anders“ oder “fremd“) erhält der Patient gesunde Blutstammzellen von einer anderen Person (Spender). 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:

- a. damit die Gefahr der Transplantatabstoßung (Wirt-gegen-Spender-Reaktion, oder englisch: “Host-versus-Graft“-Reaktion) nicht zu groß ist
- b. damit die Abwehrreaktionen des gespendeten *Knochenmarks* gegen den Organismus des Empfängers (Spender-gegen-Wirt-Reaktion oder englisch: “Graft-versus-Host“-Disease) nicht zu stark ausfallen (*siehe auch Risiken der Stammzelltransplantation weiter unten*).

Die Gewebeverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger kann durch Blutuntersuchungen im Labor bestimmt werden.

Bei Geschwistern besteht eine 25-prozentige Chance, dass es mit dem Patienten in den *HLA*-Merkmalen übereinstimmt, das heißt *HLA*-identisch ist. 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. Falls für einen Patienten kein *HLA*-identischer Spender gefunden wird, er aber aufgrund einer besonders schlechten *Prognose* (20 bis 30 %) dringend eine Transplantation benötigt, kommt auch ein nicht *HLA*-identischer Spender aus der Familie infrage (Beispiel: *haploidentische Stammzelltransplantation*) [38]. In diesem Fall müssen jedoch bestimmte



Blutzellen (Lymphozyten), die eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion beim Spender auslösen können, vollständig aus dem Transplantat entfernt werden.

3.1.3.4. *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 peripherem Blut ist die Nutzung von Plazentarest- 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 (*„Kryokonservierung“*) und in flüssigem Stickstoff gelagert.

3.1.3.4.1. **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 Blut bildender *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.

3.1.3.4.2. **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: Stammzellen der Blutbildung 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, der die Stammzellen dazu anregt, 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 Stammzellapherese, an ein bis drei aufeinander folgenden Tagen mehrfach durchgeführt werden. Die Stammzellapherese dauert jeweils etwa zwei bis drei Stunden. 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.

3.1.3.5. 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 Patienten auch versterben können.

3.1.3.5.1. Risiken der Konditionierung (Chemo-/Strahlentherapie)

Risiken ergeben sich bei einer Stammzelltransplantation zunächst durch die *Knochenmark* zerstörende *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 Abwehrcellen extrem infektionsgefährdet. Zum Schutz vor *Infektionen* und Pilzerkrankungen 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. In der Regel beginnen die transplantierten Stammzellen mit einer Verzögerung von etwa 10 bis 20 Tagen mit der Produktion von Blutzellen. Sobald ausreichend weiße Blutzellen vorhanden sind, kann die Isolation aufgehoben werden. Dies ist normalerweise nach 10 bis 14 Tagen der Fall.

3.1.3.5.2. 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 Transplantation [*allogene 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 als „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD, deutsch: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion) 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 Abwehrcellen des Spenders auch gegen im Körper verbliebene Leukämiezellen des Patienten richten und diese vernichten (Transplantat-gegen-Leukämie-Reaktionen). Dies schützt den Patienten effektiver vor einem Krankheitsrückfall.



3.1.3.5.3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen

Um das Auftreten der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion zu verhindern oder um die Schwere dieser Reaktion zu mindern, werden nach der Transplantation Medikamente verabreicht, die die Immunreaktion unterdrücken (*Immunsuppression*). 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 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 vielen Fällen die einzige Chance ist, eine ALL zu heilen.

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

3.2. Schritt für Schritt: Wie läuft die Chemotherapie im Einzelnen ab?

Die Behandlung eines Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) erfolgt heute grundsätzlich in vier großen Therapieabschnitten:

- a. Induktionstherapie (mit vorangehender Vorphase)
- b. Konsolidierungs- oder Intensivierungstherapie
- c. Reinduktionstherapie
- d. Erhaltungs- oder Dauertherapie

Die vier Therapiephasen sind von unterschiedlicher Dauer und unterscheiden sich hinsichtlich der eingesetzten Medikamentenkombinationen sowie der Intensität und Zielsetzung der Behandlung. Innerhalb der einzelnen Therapieabschnitte werden die Patienten nach unterschiedlichen Therapieplänen (Protokollen) behandelt. Welcher Therapieplan im Einzelfall eingesetzt wird, hängt davon ab, zu welcher Risikogruppe der Patient gehört und in welchem Therapiezeitpunkt er infolgedessen behandelt wird; je höher das Risiko eines Krankheitsrückfalls ist, umso intensiver wird in der Regel auch die Behandlung sein. Die Gesamtdauer der Therapie beträgt bei Patienten der Standard-Risikogruppe in der Regel zwei Jahre, vorausgesetzt, es tritt im Laufe oder nach der Therapie kein Rückfall auf.

In Deutschland erfolgt die Behandlung fast aller ALL-Patienten in zwei *Therapieoptimierungsstudien* (**AIEOP-ALL BFM 2009** und **COALL-08-09**), die bundesweit an zahlreichen Kliniken durchgeführt werden (*siehe hierzu auch Kapitel*



"*Therapieoptimierungsstudien*"). Je nach Studie ergeben sich gewisse Unterschiede in der Benennung und im Ablauf der verschiedenen Behandlungsphasen.

Kinder und Jugendliche mit reifer B-ALL werden, wie Patienten mit reifem B-Zell *Non-Hodgkin-Lymphome* (B-NHL), nach den Empfehlungen des **NHL-BFM-Registers 2012** behandelt. Für Patienten bis zum ersten Lebensjahr erfolgt die Behandlung im Rahmen der internationalen Studie **INTERFANT-06**.

3.2.1. 1. Induktionstherapie (mit vorangehender Vorphase)

3.2.1.1. Vorphase

Ein wichtiger Teil der Induktionstherapie beziehungsweise dieser vorgeschaltet ist ein Therapieabschnitt, der „Vorphase“ genannt wird. Die Vorphase dient der Einleitung der Behandlung und besteht aus einer kurzen, circa einwöchigen *Chemotherapie* mit ein bis zwei Medikamenten, zum Beispiel Prednison (PRED) und Methotrexat (MTX).

Der Zweck dieser Behandlung besteht darin, die Leukämiezellen auf eine schrittweise und damit für den Organismus möglichst schonende Weise zu reduzieren. Denn aus den abgetöteten Leukämiezellen werden durch den Zellabbau bestimmte Stoffwechselprodukte (zum Beispiel *Harnsäure*) freigesetzt, die, wenn sie in großen Mengen auftreten, den Organismus und insbesondere die Nieren schädigen. Die Gefahr einer solchen Komplikation (auch Zellzerfall- oder *Tumorlyse-Syndrom* genannt) ist umso größer, je höher die anfängliche Zahl der Leukämiezellen 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 unsere [Informationen zur Supportivtherapie](#)).

Die Vorphase wird außerdem dazu genutzt, das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie zu prüfen. Die Ergebnisse werden zum Teil bei der weiteren Therapieplanung berücksichtigt (siehe Kapitel „*Therapieplanung*“).

3.2.1.2. Induktionstherapie

Die eigentliche Induktionstherapie besteht aus einer intensiven (hoch dosierten) *Chemotherapie*, in der mehrere Medikamente zum Einsatz kommen. Wichtige *Zytostatika* in diesem Therapieabschnitt sind zum Beispiel Prednison (PRED), Vincristin (VCR), Daunorubicin (DNR), Asparaginase (ASP) und Methotrexat (MTX). Weitere Medikamente können hinzukommen, zum Beispiel Cyclophosphamid (CPM), Cytarabin (ARA-C), 6-Mercaptopurin (MP) und Teniposid (VM-26).

Die Induktionstherapie (inklusive Vorphase) dauert circa fünf bis acht Wochen. Ihr Ziel ist, innerhalb der ersten vier bis sechs Behandlungswochen die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, also eine Remission herbeizuführen. Von einer Remission spricht man, wenn der prozentuale Anteil der Leukämiezellen im *Knochenmark* (von häufig nahezu 100 %) auf unter 5 % fällt und die normale Blutbildung wieder eingesetzt hat. Bei 98 % der Kinder und Jugendlichen mit ALL wird mit den heute



gängigen Medikamentenkombinationen eine Remission erreicht. Remission bedeutet jedoch nicht, dass keine Leukämiezellen 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 an Vorphase und Induktionstherapie weitere Behandlungsphasen an.

3.2.2. 2. Konsolidierungs- oder Intensivierungstherapie

Konnte durch die Induktionstherapie eine *Remission* erreicht werden und sind alle *Symptome* einer Leukämie verschwunden, folgt eine mehrmonatige (etwa zwei bis vier Monate) Konsolidierungs- oder Intensivierungstherapie. Wie lange dieser Therapieabschnitt beim einzelnen Patienten dauert, hängt von dem jeweiligen Therapieplan ab, nach dem die Behandlung erfolgt.

Die Konsolidierungs- oder Intensivierungstherapie zielt darauf ab, durch den Einsatz anderer Medikamentenkombinationen, meist mit 6-Mercaptopurin (MP) und Methotrexat (MTX), weitere Leukämiezellen zu vernichten und die Remission zu erhalten.

ZNS-Therapie: Ein wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase ist die vorbeugende, also die „präventive“ Behandlung des *Zentralnervensystems*. Sie erfolgt meist in Form einer Medikamentengabe in den Nervenwasserkanal durch eine *Lumbalpunktion (intrathekale Chemotherapie* mit Methotrexat), unter Umständen auch zusätzlich durch eine *Bestrahlung* des Kopfes (zum Beispiel wenn das Zentralnervensystem nachweislich befallen ist). Diese Behandlung soll verhindern, dass sich Leukämiezellen im Gehirn oder Rückenmark ansiedeln oder, was häufiger der Fall ist, weiter ausbreiten. Denn vielfach ist das Zentralnervensystem bereits befallen, auch wenn mittels Lumbalpunktion noch keine Leukämiezellen nachweisbar sind. Die präventive Behandlung des Zentralnervensystems wird in späteren Behandlungsabschnitten wiederholt .

3.2.3. 3. Reinduktionstherapie

An die Konsolidierungs- oder Intensivierungstherapie schließt sich die Reinduktionstherapie an. Die Reinduktionstherapie ist ähnlich intensiv wie die Induktionstherapie, das heißt, sie erfolgt mit *Zytostatika*-Kombinationen in hoher Dosierung. Typische Zytostatika in diesem Behandlungsabschnitt sind zum Beispiel Vincristin (VCR), Doxorubicin (DOX), L-Asparaginase (L-ASP), Thioguanin (TG) und Dexamethason (DEXA).

Die Reinduktionstherapie soll die vollständige Zerstörung aller Leukämiezellen sichern und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls minimieren. Die Dauer der gesamten Reinduktionsphase hängt davon ab, in welchem Therapiezeitpunkt der Patient behandelt wird. Sie kann dementsprechend zwischen mehreren Wochen und Monaten dauern, wobei intensive Behandlungsphasen mit Chemotherapiepausen abwechseln.

3.2.4. 4. Erhaltungs- oder Dauertherapie

Die letzte Phase der Behandlung, die so genannte Erhaltungs- oder Dauertherapie, besteht aus einer mildereren Chemotherapie – meist mit 6-Mercaptopurin (MP) oder Thioguanin (TG) plus Methotrexat (MTX). Sie wird über einen längeren Zeitraum durchgeführt, in der Regel so lange, bis eine Gesamt-Therapiedauer von zwei Jahren erreicht ist. Die Behandlung erfolgt ambulant,



das heißt, der Patient kann während dieser Therapiephase wieder zu Hause sein und, falls der Gesundheitszustand es zulässt, auch den Kindergarten- oder Schulbesuch fortsetzen.

Das Ziel der Erhaltungs- oder Dauertherapie ist, durch eine möglichst lange Therapiedauer all jene Leukämiezellen zu vernichten, die trotz der intensiven Behandlung überlebt haben. Auf diese Weise soll ein Krankheitsrückfall verhindert werden.

3.2.5. Wie werden die Medikamente verabreicht und dosiert?

Die meisten *Zytostatika* werden *intravenös* (i.v.) oder durch eine länger dauernde (mehrstündige) *Infusion* (per infusion, p.i.) in eine *Vene* verabreicht. Die Medikamentengabe erfolgt dabei über einen Dauerkatheter (*Broviac-Katheter* oder *Hickman-Katheter*), der vor Therapiebeginn unter *Vollnarkose* implantiert wird. Einige Zytostatika werden als Tabletten gegeben (per oral, p.o.). Die Dosierung dieser *systemisch* verabreichten Zytostatika richtet sich nach der Körperoberfläche des Patienten, welche in m² angegeben wird.

Das Medikament Methotrexat (MTX) wird nicht nur *systemisch* verabreicht, sondern – zur direkten Behandlung von Leukämiezellen im *Zentralnervensystem* – auch direkt mittels *Lumbalpunktion* in den Nervenwasserkanal verabreicht (*intrathekale Chemotherapie*). Die Dosierung dieses intrathekal verabreichten Methotrexat (MTX i.th.) richtet sich nach dem Lebensalter des Patienten zum Zeitpunkt der Gabe.

Die Zytostatikagabe kann von weiteren Behandlungsmaßnahmen begleitet sein, die der Vorbeugung oder Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen dienen (*Supportivtherapie*).

3.3. Wie wird die Behandlung gesteuert, überwacht und fortentwickelt? Therapieoptimierungsstudien

Leukämieerkrankungen sind, wie *Krebserkrankungen* im Allgemeinen, bei Kindern und Jugendlichen selten. Tritt jedoch eine Leukämie auf, so sind intensive Behandlungsstrategien und 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 eine *akute lymphoblastische Leukämie* (ALL), werden Kinder und Jugendliche (in der Regel bis zum 18. 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. Standardisierte Therapiepläne

Sowohl die Untersuchungen zur Diagnose der Erkrankung als auch die Behandlung selbst erfolgen in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen nach einheitlichen Therapieplänen, die von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (*GPOH*) entwickelt, überwacht und 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. Behandlung in Therapieoptimierungsstudien

Fast alle Kinder und Jugendlichen mit ALL (99,7% laut Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters Mainz [2]) werden in Deutschland im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Es handelt sich dabei um 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 haben somit wenig gemein mit Arzneimittelstudien, bei denen es um die Zulassung und Einführung neuer Medikamente geht, sondern sie 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.

3.3.3. Dokumentation und Kontrolle

Eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen, die an einer ALL, 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 über 30 Jahren der Krankheitsverlauf von mehr als 46.000 Kindern und Jugendlichen verfolgt [2]. 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 zugute kommen sollen.

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 vorgenommenen Untersuchungen zur Diagnose der Erkrankung überprüfen. Alle Untersuchungsproben (zum Beispiel der Blut-, Knochenmark- und/oder Hirnwasseruntersuchung) 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.

[Weitere, allgemeine Informationen zu Therapiestudien finden Sie hier.](#)

3.3.4. Therapieoptimierungsstudien und Therapieerfolge

Ohne die langfristige Entwicklung wirksamer Behandlungsstrategien im Rahmen der *Therapieoptimierungsstudien* wären die Therapiefortschritte, die in den letzten drei Jahrzehnten bei der Behandlung von Patienten mit ALL erzielt wurden, nicht möglich gewesen. Die 5-Jahres-Überlebensraten gen derzeit bei durchschnittlich etwa 90 % [2].

Bis in die Sechzigerjahre hinein waren die Heilungschancen bei Kindern und Jugendlichen mit Leukämien noch sehr gering, obwohl zu diesem Zeitpunkt bereits alle Wirkstoffe zur Verfügung standen, die heute in der *Chemotherapie* eingesetzt werden. Erst als 1970 mit der Entwicklung aufwändiger Kombinationschemotherapien begonnen wurde, konnten die Überlebensraten der Patienten Schritt für Schritt verbessert werden. Die dazu erforderlichen klinischen Studien wurden anfangs vor allem in Berlin, Münster und Frankfurt durchgeführt und mündeten in die so genannten BFM-Protokolle (BFM heißen sie nach den Anfangsbuchstaben der beteiligten Städte). Nach diesen Protokollen sind bisher – in immer weiter verbesserten Versionen – über 10.000 Kinder und Jugendliche mit ALL behandelt worden.

Wichtige Erkenntnisse konnten aus den BFM-Studien bisher gewonnen werden. So hat sich beispielsweise gezeigt, dass die Reinduktionstherapie für alle Patienten, also auch jene mit einem niedrigen Rückfallrisiko, ein entscheidender Teil der Behandlung ist. Eine weitere Erkenntnis war, dass die früher allgemein übliche vorbeugende *Strahlentherapie* des *Zentralnervensystems* entweder komplett durch eine *systemische* und *intrathekale* (das heißt, in den Liquorraum gegebene) Chemotherapie ersetzt oder zumindest in ihrer Dosierung gesenkt werden kann, was zu einer deutlichen Reduktion behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen führt. Des Weiteren hat sich das frühe Therapieansprechen der Patienten als wichtiger *Prognosefaktor* etabliert und dient heute der Zuordnung der Patienten zu Risikogruppen [29] [39] [40] [3].



Heute sind die BFM-ALL-Studien weltweit anerkannt. Die Studien werden gemeinsam mit Österreich und Italien, und in weiteren Studiengruppen in Osteuropa, Mittel- und Südamerika, zum Teil in adaptierter Form, durchgeführt.

In der zweiten in Deutschland laufenden Therapieoptimierungsstudie, der Hamburger COALL-Studie (Cooperative ALL-Studie), wurden ähnliche Erkenntnisse und Ergebnisse mit etwas anders gestalteten Therapiekonzepten gewonnen [41] [28] [42].

Basisliteratur

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

Creutzig U, Bielack S, Henze G, Jürgens H, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M Bedeutung der Therapie-Optimierungs-Studien für die erfolgreiche Behandlung krebskranker Kinder – Ein Rückblick auf 25 Jahre Pädiatrische Onkologie, WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn) 2002,3:7, http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2002_3/optimierungsstudien.pdf uri

Schrappe M, Beier R, Burger B New treatment strategies in childhood acute lymphoblastic leukaemia, Best Pract Res Clin Haematol 2002,15:729-40, 12617873 pubmed

3.3.5. Welche aktuellen Therapiestudien gibt es für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie?

Zurzeit gibt es in Deutschland, in der Regel mit internationaler Beteiligung, die im Folgenden genannten Therapiestudien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL). Bitte beachten Sie, dass Patienten mit reifer B-ALL im Rahmen dieser Studien nicht berücksichtigt sind, da sie wie Patienten mit reifen B-Zell *Non-Hodgkin-Lymphomen* behandelt werden.

- **Studie AIEOP-BFM ALL 2009:** Internationale multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren mit ALL. An der Studie sind zahlreiche Kinderkliniken in ganz Deutschland sowie in Österreich, der Schweiz, Italien, der Tschechischen Republik, Israel und Australien beteiligt. Die deutsche Studienzentrale befindet sich am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Studienleitung Prof. Dr. med. M. Schrappe). Die Studie AIEOP-BFM ALL 2009 ist die Nachfolgestudie der in 2010 abgeschlossenen Studie ALL-BFM 2000.
- **Studie COALL-08-09** (COALL steht für Cooperative ALL-Studie): Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der *GPOH* zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren. An der Studie sind zahlreiche Kinderkliniken in ganz Deutschland beteiligt. Die Leitung der Studie hat Prof. Dr. med. M. Horstmann, Universitätsklinikum Hamburg. Die Studie COALL-08-09 ist im Herbst 2010 als Nachfolgestudie der COALL-07-03-Studie eröffnet worden.



- **Studie INTERFANT-06:** Internationale multizentrische Therapiestudie für Säuglinge im ersten Lebensjahr mit akuter lymphoblastischer Leukämie oder biphänotypischer Leukämie (Untergruppe der ALL). Die deutsche Studienzentrale befindet sich am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Schrappe.
- **Studie EsPhALL:** Internationale Studie für Patienten mit Philadelphia-positiver ALL, die im Rahmen der BFM-, COALL- oder INTERFANT-Studie behandelt werden (Studienleitung: Prof. Dr. med. M. Schrappe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel).
- **Register ALL-SZT BFM 2003:** Seit Beendigung der Studie ALL-SZT BFM 2003 im September 2011 werden Patienten mit ALL, für die eine *allogene Stammzelltransplantation* in Frage kommt, in einem Register erfasst, bis die Nachfolgestudie eröffnet werden kann. Die Behandlung erfolgt nach den bisherigen Therapieempfehlungen. Die Studienzentrale befindet sich am St. Anna Kinderspital in Wien unter der Leitung von Doz. Dr. Christina Peters.
- **Studie ALL-REZ BFM 2002 (beendet):** Die bisherige Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche mit Rückfall einer AML – die Studie ALL-REZ BFM 2002 – ist seit Anfang 2012 für die Patientenaufnahme geschlossen. Neue Studien und ein Register sind in Planung. Bis zur Eröffnung der Nachfolgestudien erfolgt die Behandlung nach Therapieempfehlungen der Studienzentrale. Die Studienzentrale befindet sich an der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Charité Berlin (Studienleitung: Prof. Dr. med. Günter Henze, Studienkoordinator: Dr. Arend von Stackelberg).

Das Hauptziel aller Studien ist, die Therapie von ALL-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?

Etwa 90 der 550 bis 600 Kinder und Jugendlichen, die in Deutschland jährlich an einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) erkranken, erleiden einen Krankheitsrückfall (Rezidiv). Somit ist ungefähr jeder siebte ALL-Patient von einem *Rezidiv* betroffen. Die Heilungsaussichten sind generell wesentlich ungünstiger als bei der Erstbehandlung, auch wenn bei einem Teil der Patienten durchaus noch gute Behandlungserfolge erzielt werden können.

Basisliteratur

von Stackelberg A, Henze G: *Rezidive der akuten lymphoblastischen Leukämie.*, In: Gadner H, Gaedcke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag Springer Verlag, 2006, 680-689, 3540037020 isbn*

Henze G *20 Jahre Studien zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL-REZ BFM)*, *WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V.*



(Bonn) 2004,3:13, http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2004_3/ALL-REZ.pdf uri

3.4.1. Was ist ein Krankheitsrückfall (Rezidiv)?

Von einem Krankheitsrückfall oder *Rezidiv* spricht man, wenn sich die Leukämiezellen nach einer zunächst erfolgreichen Behandlung – also nach einer vollständigen Rückbildung der Leukämie (*Remission*) – erneut vermehren und sich in Blut, *Knochenmark*, *Hirnwasser (Liquor)* oder anderen Organen nachweisen lassen.

Zu einem Rückfall kann es sowohl im Verlauf der Therapie als auch nach Abschluss der Behandlung kommen. Meist treten Rezidive einer ALL innerhalb der ersten zwei Jahre nach Ende der Therapie auf, nach fünf Jahren ist ein Rezidiv relativ selten. Je länger die krankheitsfreie Zeit andauert, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls, völlig ausgeschlossen ist er jedoch nie.

Rezidive treten am häufigsten im Knochenmark auf, häufig betroffen sind aber auch das *Zentralnervensystem* und bei Jungen die Hoden, sehr viel seltener dagegen die Eierstöcke bei Mädchen. Krankheitsrückfälle können auch in Haut, *Lymphknoten*, im Auge und anderen Organen außerhalb des Knochenmarks vorkommen beziehungsweise dort ihren Ausgang nehmen. Auch wenn Leukämiezellen 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 ALL-Rezidiv auf?

Ein *Rezidiv* der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) kann sich, wie die Ersterkrankung, durch verschiedene Krankheitszeichen (*Symptome*) bemerkbar machen (*siehe auch Kapitel „Symptome“*). Ob – und wenn ja, welche – Krankheitszeichen im Einzelfall auftreten, hängt unter anderem davon ab, wo sich im Körper das Rezidiv befindet.

- *Knochenmark*-Rezidive werden meist bei routinemäßigen *Blutbild*kontrollen im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen entdeckt. Nur selten bestehen zu diesem Zeitpunkt bereits wieder Symptome einer Leukämie (wie *Anämie*, Infekt- oder Blutungsneigung).
- Ist in erster Linie das *Zentralnervensystem* betroffen (so genanntes ZNS-Rezidiv), kann sich dies zum Beispiel durch Kopfschmerzen und Nüchternerebrechen, manchmal auch durch Hirnnervenlähmungen bemerkbar machen. Letztere äußern sich beispielsweise durch Veränderungen der Bewegungsabläufe und des Verhaltens (aufgrund von Ausfällen im Hören, Sehen, Riechen, Schmecken).
- Eine schmerzlose, ein- oder beidseitige Hodenschwellung kann auf ein Hoden-Rezidiv hinweisen.



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 Rezidivs?

Besteht Verdacht auf ein *Rezidiv* der ALL, sind erneute umfassende Untersuchungen notwendig, um die Ausbreitung der Erkrankung exakt zu bestimmen. Zur Sicherung der Diagnose erfolgen auf jeden Fall eine Blut- und Knochenmarkuntersuchung. Außerdem werden alle Untersuchungen wiederholt, die bei der Erstdiagnose durchgeführt wurden (*siehe auch Kapitel „Erstdiagnose“*). Je nach Untersuchungsbefund lassen sich verschiedene Rezidiv-Formen unterscheiden:

Isoliertes Knochenmark-Rezidiv: Bei dieser Form des Rezidivs ist das *Knochenmark* der einzige Ort, an dem sich Leukämiezellen nachweisen lassen. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn der Anteil der bösartigen Zellen (*Lymphoblasten*) im Knochenmark 25 % oder mehr beträgt oder wenn bei zwei aufeinander folgenden *Knochenmarkpunktionen* ein deutlicher Anstieg der Leukämiezellen festzustellen ist.

(Isoliertes) ZNS-Rezidiv: Ein (alleiniger) Befall des *Zentralnervensystems* liegt vor, wenn sich bei der Untersuchung der *Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit* (*Lumbalpunktion*) eindeutig Lymphoblasten nachweisen lassen. Im Zweifelsfall, zum Beispiel wenn der Hirnwasser-Befund normal ist, aber dennoch Symptome auf ein ZNS-Rezidiv hinweisen, muss zur Sicherung der Diagnose eine *Magnetresonanztomographie* oder eine *Computertomographie* des Gehirns (craniale MRT / CCT) erfolgen.

Ein **isoliertes Hodenrezidiv** liegt vor, wenn ausschließlich die Hoden von Leukämiezellen befallen sind. Weisen *körperliche Untersuchung* und *Ultraschall* auf ein Hodenrezidiv, muss eine Gewebeentnahme (Biopsie) vorgenommen werden. Bei einseitigem Hodenbefall erfolgt unter Umständen auch eine sofortige Entfernung des befallenen Hodens (Orchiektomie); aus dem anderen Hoden wird zusätzlich eine Gewebeprobe entnommen. Das gewonnene Gewebe wird anschließend mittels spezieller Färbetechniken (immunhistochemisch) aufbereitet und unter dem *Mikroskop* untersucht, um die Diagnose zu sichern.

Darüber hinaus gibt es, sehr viel seltener, **isolierte Rezidive anderer Organe** (zum Beispiel der *Lymphknoten*, Haut, Eierstöcke bei Mädchen oder des Auges). Zur Sicherung der Diagnose ist in diesen Fällen ebenfalls eine *Biopsie* notwendig.

Kombinierte Rezidive liegen vor, wenn gleichzeitig zwei oder mehr Organe oder Gewebe von Leukämiezellen befallen sind. Das Knochenmark gilt als mitbefallen, wenn es mehr als 5 % *Blasten* aufweist.

3.4.4. Wie erfolgen Therapieplanung und Behandlung von Patienten mit ALL-Rezidiv?

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Rückfall (Rezidiv) einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) erfolgt in Deutschland ausschließlich im Rahmen



von *Therapieoptimierungsstudien*. Als Behandlungsmaßnahmen stehen *Chemotherapie* und *Strahlentherapie* sowie die *Stammzelltransplantation* zur Verfügung.

Welche Behandlung für den einzelnen Patienten in Frage kommt, hängt von verschiedenen Risikofaktoren ab, welche die *Prognose* der Erkrankung beeinflussen. (Man nennt diese Risikofaktoren daher auch *Prognosefaktoren*.) Die wichtigsten Prognosefaktoren sind Zeitpunkt und Ort des *Rezidivauftritts*, ferner die Unterform der ALL (ALL-Subtyp), an der der Patient erkrankt ist. Darüber hinaus sind die Erfolgsaussichten einer Rezidivbehandlung vermutlich auch von der Art und Intensität der Erstbehandlung abhängig.

Patienten, die erst spät einen Rückfall erleiden (das heißt frühestens ein halbes Jahr nach Abschluss der Erstbehandlung) besitzen mit einer alleinigen Chemotherapie noch eine relativ gute Heilungschance, insbesondere dann, wenn sich das Rezidiv außerhalb des *Knochenmarks* befindet (isoliertes extramedulläres Rezidiv). Ergänzend zur Chemotherapie kann eine Strahlentherapie erfolgen, zum Beispiel in Form einer Schädel- oder Hodenbestrahlung beziehungsweise einer Ganzkörperbestrahlung.

Für Patienten mit sehr frühem Knochenmark-Rezidiv besteht angesichts der schlechten Prognose in der Regel nur Aussicht auf Heilung, wenn eine *allogene Stammzelltransplantation* durchgeführt wird.

3.4.5. Therapieoptimierungsstudie ALL-REZ BFM 2002

Die Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) erprobt seit 1983 in fortlaufenden Studien Therapieansätze für die Behandlung von Kindern mit *Rezidiven* einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL).

Die derzeit laufende Studie ALL-REZ BFM 2002 basiert auf Erfahrungen von bisher fünf Studien der ALL-REZ BFM-Gruppe. An der Studie sind über 100 Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt. Die Studienzentrale befindet sich an der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Charité Berlin (Studienleitung: Prof. Dr. med. Günter Henze, Studienkoordinator: Dr. Arend von Stackelberg). [**Achtung:** Seit Anfang 2012 ist diese Studie für die Neuaufnahme von Patienten geschlossen!]

Das vorrangige Ziel der ALL-REZ BFM Studien ist, die derzeit relativ geringen Heilungsaussichten von Rezidiv-Patienten zu verbessern. Darüber hinaus wird durch die intensive Therapie begleitende Forschung das Wissen über die Erkrankung vertieft. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in zukünftige Behandlungskonzepte einfließen [43] [44] [36].

Weitere Informationen zur Rezidivstudie finden Sie [hier](#).



4. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung?

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) 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 Leukämieerkrankung 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 *Rehabilitations-*Maßnahmen können dazu beitragen, den Erholungs- und Genesungsprozess zu beschleunigen.

4.1. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich?

Nach Abschluss der Therapie wird das Behandlungsteam dem Patienten beziehungsweise seinen Angehörigen zu regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik raten. 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.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen vor allem das regelmäßige Gespräch mit dem Arzt, *körperliche Untersuchungen* und *Blutbildkontrollen*. Sie finden im ersten Jahr nach Therapieende einmal monatlich, im zweiten und dritten Jahr alle drei Monate und danach alle sechs Monate statt. Des Weiteren werden nach Abschluss der Therapie verschiedene Laboruntersuchungen (zum Beispiel an Blut- und *Urinproben*) durchgeführt, um die Funktionen der inneren Organe (Leber, Nieren, Schilddrüse) zu überprüfen. Untersuchungen auf *Viruserkrankungen* und Untersuchungen verschiedener *Hormone* (Wachstumshormone, Geschlechtshormone) kommen hinzu. Ob zu späteren Zeitpunkten weitere Untersuchungen erfolgen, entscheidet der Arzt individuell. Alle zwei bis drei Jahre wird zur Überprüfung der Herzfunktion eine *Echokardiographie* durchgeführt.

Einen Überblick über die möglichen Nachsorgeuntersuchungen bietet der [Nachsorgeplan für Patienten mit ALL](#).

Die Nachsorgeuntersuchungen sind in den ersten fünf Jahren nach Abschluss der Therapie zwingend notwendig, da in dieser Zeit, insbesondere in den beiden ersten Jahren, das Rückfallrisiko am höchsten ist. Aber auch nach Ablauf des fünften Jahres ist eine jährliche Nachbeobachtung erforderlich, denn circa 10 % der Krankheitsrückfälle (Rezidive) können sich nach dieser Zeit ereignen. Auch mögliche Spätfolgen treten teilweise erst dann ein.

Ergeben sich nach Abschluss der Therapie durch die Blutbildkontrollen oder bestimmte *Symptome* Hinweise auf ein *Rezidiv*, ist zur Sicherung der Diagnose auf jeden Fall eine *Knochenmarkpunktion*



notwendig. Darüber hinaus müssen alle Untersuchungen, die bei der Erstdiagnose durchgeführt wurden, wiederholt werden (*siehe Kapitel „Erstdiagnose“*), damit die Ausbreitung der Erkrankung bestimmt werden kann. *Weitere Informationen zum ALL-Rezidiv erhalten Sie im Kapitel „Krankheitsrückfall“.*

4.2. Psychosoziale Nachbetreuung

Bei der Nachsorge geht es jedoch nicht nur um medizinische Untersuchungen, sie beinhaltet auch die psychosoziale Nachbetreuung des Patienten und seiner Angehörigen. Viele Kinder und Jugendliche sind nach einer *Leukämie*behandlung 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 einer Leukämieerkrankung 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 *ambulanten* Behandlungsabschnitt, der bei Patienten mit ALL ein 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 fast 90 % der Kinder und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) geheilt werden [2]. 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 [45].

Sowohl *Chemotherapie* als auch *Strahlentherapie* können zu Spätfolgen führen; einige der wichtigsten werden im Folgenden aufgeführt. Sie sind nicht sehr häufig; grundsätzlich muss mit schweren Folgen von *Zytostatika* und Bestrahlung bei durchschnittlich etwa 3 % der Patienten gerechnet werden. Eine *Stammzelltransplantation* (SZT) mit vorausgehender *Hochdosis-Chemotherapie* und Ganzkörperbestrahlung ist in der Regel verstärkt mit Langzeitfolgen belastet. Spätfolgen können nahezu alle Organsysteme betreffen: Herz, Lunge, Leber, Darm, Harnblase, Bauchspeicheldrüse, Geschlechtsorgane, Hormondrüsen, 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 immer tödlich verläuft!

4.3.1. Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie (Schädelbestrahlung)

4.3.1.1. Erhöhtes Risiko für Zweitkrebserkrankungen

Nach einer Chemotherapie ist das Risiko erhöht, zu einem späteren Zeitpunkt an einem zweiten bösartigen Tumor zu erkranken. Das gilt insbesondere dann, wenn zusätzlich eine *Bestrahlung* des Gehirns erfolgt. Eine zweite Krebserkrankung, die nicht identisch ist mit der ersten, wird als „sekundäre maligne Neoplasie“ (SMN) bezeichnet. Die häufigsten Zweitkrebserkrankungen nach einer ALL sind *akute myeloische Leukämien* (AML) und Tumoren des *Zentralnervensystems*, seltener *Lymphome* und Schilddrüsenkrebs. *ZNS-Tumoren* (vor allem *Astrozytome*) und Schilddrüsenkrebs kommen fast ausschließlich bei Patienten vor, die im Rahmen der ALL-Behandlung eine Schädelbestrahlung erhalten haben [13] [14].

Zweittumoren können bereits innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung auftreten, aber auch erst nach über 20 Jahren. Ersten Analysen zufolge treten bei etwa 3 % aller ALL-Patienten Zweittumoren in den ersten 15 Jahren nach ALL-Diagnosestellung auf. Die durchschnittliche



Zeitspanne zwischen einer Ersterkrankung wie der ALL und einer zweiten Krebserkrankung liegt bei etwa 6 Jahren, wobei Leukämien und Lymphome im Durchschnitt früher, solide Tumoren dagegen später auftreten. Bei Patienten, die eine Schädelbestrahlung erhalten haben, ist die Häufigkeit von Zweittumoren größer (3,5 %) als bei Patienten ohne *Strahlentherapie* (1,2 %) [13] [15].

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*

Die meisten Zytostatika, die bei der Behandlung einer ALL eingesetzt werden, haben eine schädigende Wirkung auf Spermien und Eizellen. 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. Generell 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. Prinzipiell scheinen Chemo- wie auch Strahlentherapie vor Eintritt der Pubertät weniger schädigend zu sein als nach Eintritt der Pubertät. Letztlich lässt sich jedoch im Einzelfall keine Vorhersage treffen, ob ein Patient unfruchtbar wird oder nicht.

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. Häufig lässt allerdings die Notwendigkeit eines raschen Therapiebeginns keine Zeit für entsprechende Maßnahmen. Für weibliche Patienten haben sich zwar 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 noch als experimentell angesehen werden. Für Kinder vor Eintritt der Pubertät stehen zurzeit noch keine geeigneten Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit zur Verfügung [46]. Weitere Informationen zu Möglichkeiten der Fruchtbarkeitserhaltung bei Leukämiepatienten finden Sie im Informationsportal des Kompetenznetzes Leukämien ([siehe hier](#)).

4.3.1.3. *Weitere mögliche Spätfolgen*

- Als Spätfolge bestimmter hoch dosierter *Zytostatika* (zum Beispiel Doxorubicin, Daunorubicin oder 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 Knochen zerstörende Wirkung (aseptische Knochennekrose) zu Gelenkfunktionsstörungen führen, die mit Bewegungseinschränkungen und Schmerzen verbunden sein können.



- Durch die Schädelbestrahlung kann gelegentlich die Produktion des Wachstumshormons sowie anderer *Hormone* der Hirnanhangsdrüse (*Hypophyse*) eingeschränkt sein. Zu letzteren gehören auch Hormone, die die Bildung der Sexualhormone steuern. Daraus können Wachstums- und Entwicklungsstörungen resultieren, die sich unter anderem in einer verzögerten oder ausbleibenden Pubertät bemerkbar machen. Ist die Behandlung vor oder zu Beginn der Pubertät erfolgt, achten die behandelnden Ärzte im Rahmen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen besonders auf den rechtzeitigen und ungestörten Eintritt der Geschlechtsreife, um die betroffenen Kinder bei Bedarf mit Hormonen behandeln zu können.
- 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 [45] [47].
- Bestrahlungen im Hals- und Gesichtsbereich können eine Schilddrüsenfunktionsstörung auslösen.

4.3.2. Spätfolgen der Stammzelltransplantation

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

- Durch die allogene Stammzelltransplantation kommt es bei etwa 10 % der Patienten zu einer *chronischen* Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit (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.
- Aufgrund der Therapie sind auch Schädigungen von Lunge, Herz, Nieren, Nervensystem, *Knochenmark* und Muskulatur möglich.
- 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.
- Die intensive Chemotherapie und die Ganzkörperbestrahlung führen, anders als in der Regel eine Standard-Chemotherapie, oft zu einer bleibenden Unfruchtbarkeit. 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 [48] [49]. Auch eine chronische Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung begünstigt die Entstehung von Zweittumoren, denn sie führt zu einer anhaltenden Beeinträchtigung des *Immunsystems*. Vor allem Zweittumorerkrankungen der Haut spielen hier eine Rolle.
- Durch die Stammzelltransplantation können sich zudem Störungen des Zuckerstoffwechsels, des Geschmackssinns sowie psychische Beeinträchtigungen einstellen.

Basisliteratur

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

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

4.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung von Spätfolgen

Die Vermeidung von Nebenwirkungen und Spätfolgen gehört mit zu den wichtigsten Zielen einer Leukämiebehandlung. 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, weitestgehender Verzicht auf Bestrahlung) oder durch eine Herabsetzung der Behandlungsdosis (sowohl in der *Chemotherapie* als auch in der *Strahlentherapie*).

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) Mainz sammelt im Rahmen eines langfristig angelegten Forschungsprojekts zu Zweittumorerkrankungen nach Krebs im Kindesalter sämtliche Daten zu Zweittumoren und führt diese mit den entsprechenden Therapiedaten aus der Behandlung der ersten bösartigen Erkrankung zusammen [13] [50] [51]. Das Ziel dieses Projektes ist, mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Therapieelementen (zum Beispiel bestimmten Zytostatika, Strahlendosen) und dem späteren Auftreten einer Zweittumorerkrankung festzustellen. Die Auswertung der Daten soll zur Entwicklung entsprechend nebenwirkungsärmerer Therapien beitragen.

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](#)).

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.



5. Prognose: Wie sind die Heilungsaussichten bei Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie?

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

5.1. Heilungsaussichten bei Patienten mit ALL-Ersterkrankung

Die Heilungschancen (*Prognose*) von Kindern und Jugendlichen mit ALL haben sich dank der großen Therapiefortschritte in den letzten drei Jahrzehnten deutlich verbessert. Die heute eingesetzten modernen Untersuchungsmethoden und intensiven, standardisierten Kombinationschemotherapien führen in den meisten Fällen dazu, dass fünf Jahre nach der Diagnosestellung etwa 90 % der an ALL erkrankten Kinder und Jugendlichen krankheitsfrei leben (5-Jahres-Überlebensraten) [2].

Die Prognose# für den einzelnen Patienten hängt in erster Linie davon ab, an welcher Unterform der ALL er erkrankt ist, wie weit die Krankheit fortgeschritten ist und wie gut sie auf die Behandlung anspricht. Bei Patienten mit ungünstigen *Prognosefaktoren* (zum Beispiel schlechtem Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie, schwer zu behandelnder ALL-Unterform, hohen *Leukozytenzahlen*) liegen die Heilungschancen, trotz intensivierter Behandlung, deutlich unter 90 %. Im Rahmen der *Therapieoptimierungsstudien* sollen die Heilungsaussichten auch für diese Patienten weiter verbessert werden [28] [29] [34].

5.2. Heilungsaussichten bei Patienten mit ALL-Rezidiv

Etwa jedes siebte Kind mit ALL erleidet einen Krankheitsrückfall (*Rezidiv*). Das sind ungefähr 90 (bzw. 15 %) der insgesamt 550 bis 600 Kinder und Jugendlichen, die in Deutschland jährlich neu an einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) erkranken.

Die Heilungsaussichten sind bei einem Krankheitsrückfall deutlich ungünstiger als bei einer Ersterkrankung. Für die Gesamtheit der Patienten mit ALL-Rezidiv liegt der Behandlungserfolg derzeit bei etwa 35 bis 40 %. Die *Prognose* für den einzelnen Patienten hängt dabei wiederum von bestimmten *Prognosefaktoren* ab, unter anderem von Zeitpunkt und Ort des Auftretens eines Rezidivs:

Rezidive im *Knochenmark* oder mit einer Beteiligung des Knochenmarks haben eine ungünstigere Prognose als solche, die ausschließlich außerhalb des Knochenmarks (extramedullär), zum Beispiel in *Zentralnervensystem* oder Hoden, lokalisiert sind. Während bei Patienten mit günstiger Prognose eine erneute konventionelle *Chemotherapie* nochmals Erfolg versprechend ist, besteht



für Patienten mit Knochenmarkrezidiv in der Regel nur Aussicht auf Heilung, wenn eine *Stammzelltransplantation* durchgeführt wird.

Im Rahmen von *Therapieoptimierungsstudien* sollen die Heilungsaussichten auch für Kinder mit einem ALL-Rezidiv weiter verbessert werden.

Basisliteratur

Henze G 20 Jahre Studien zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL-REZ BFM), WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn) 2004,3:13, http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2004_3/ALL-REZ.pdf uri

von Stackelberg A, Henze G: Rezidive der akuten lymphoblastischen Leukämie., In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag Springer Verlag, 2006, 680-689, 3540037020 isbn



6. Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) - Kurzinformation

6.1. Krankheitsbild

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) – auch akute lymphatische Leukämie genannt – ist eine bösartige Erkrankung des Blut bildenden Systems. Sie entsteht im *Knochenmark*, dem Ort der Blutbildung, und geht im Allgemeinen mit einer Überproduktion unreifer weißer Blutzellen einher.

Normalerweise vermehren und erneuern sich alle Blutzellen in einem harmonischen Gleichgewicht. Sie durchlaufen dabei einen komplizierten Reifungsprozess. Bei der ALL ist dieser Prozess außer Kontrolle geraten: Die weißen Blutkörperchen (*Leukozyten*) reifen nicht mehr zu funktionstüchtigen Zellen heran, sondern vermehren sich rasch und unkontrolliert. Sie verdrängen dadurch zunehmend die normale Blutbildung, so dass gesunde weiße Blutzellen sowie rote Blutzellen (*Erythrozyten*) und Blutplättchen (*Thrombozyten*) nicht mehr im notwendigen Umfang gebildet werden.

Blutarmut (*Anämie*), *Infektionen* und erhöhte Blutungsneigung können die Folge und zugleich auch das erste Anzeichen einer akuten Leukämie sein. Da die ALL von Anfang an nicht auf eine bestimmte Stelle im Körper begrenzt ist, sondern vom Knochenmark aus das Blut, die lymphatischen Gewebe [*lymphatisches System*] und alle anderen Organe und somit ganze Organsysteme befallen kann, wird sie – wie alle Leukämien – auch als bösartige Systemerkrankung bezeichnet.

Die ALL nimmt einen raschen Verlauf. Erfolgt keine Behandlung, kommt es durch die Ausbreitung der Leukämiezellen und der damit einhergehenden Schädigung der Körperorgane zu schweren Erkrankungen, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tod führen.

6.2. Häufigkeit

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist – mit einem Anteil von 80 % – die häufigste Form der Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. Sie macht fast ein Drittel aller Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.

In Deutschland erkranken nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters (Mainz) pro Jahr etwa 500 Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 14 Jahren neu an einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Die Gesamtzahl der Patienten (bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) liegt bei jährlich 550 bis 600. Die ALL kann in jedem Alter auftreten, also auch bei Erwachsenen. Am häufigsten betroffen sind jedoch Kinder zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr. Jungen erkranken etwas häufiger als Mädchen.

6.3. Formen der ALL

Bei der ALL findet eine bösartige Veränderung (Entartung) in einer unreifen Vorläuferzelle der *Lymphozyten* statt. Die Entartung kann auf verschiedenen Stufen der Zellentwicklung geschehen und verschiedene Untergruppen der Lymphozyten beziehungsweise deren Vorstufen



betreffen. Aus diesem Grund gibt es verschiedene Formen der ALL. So genannte B-ALL-Formen beispielsweise gehen von Vorläuferzellen der *B-Lymphozyten* aus, T-ALL-Formen von Vorstufen der *T-Lymphozyten*. Eine Entartung auf früher Entwicklungsstufe ist durch die Vorsilbe „prä“ gekennzeichnet. Daraus ergeben sich folgende ALL-Unterformen:

- Prä-prä-B-ALL (heute meist als Pro-B-ALL bezeichnet)
- Common ALL
- Prä-B-ALL
- (reife) B-ALL
- Pro- und Prä-T-ALL
- intermediäre (kortikale) T-ALL
- T-ALL

Wichtig zu wissen ist, dass es verschiedene Formen der ALL gibt, da sich diese, was Krankheitsverlauf und Heilungsaussichten (Prognose) betrifft, zum Teil deutlich voneinander unterscheiden. Bei der Wahl der Behandlungsstrategie werden diese Unterschiede berücksichtigt.

6.4. Ursachen

Die Ursachen der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) sind weitgehend unbekannt. Zwar weiß man, dass die Krankheit durch die bösartige Veränderung einer Vorläuferzelle der *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. So lässt sich zum Beispiel eine *Genveränderung*, die bei ALL vorkommt, bereits bei neugeborenen Kindern feststellen, die jedoch erst Jahre später an ALL erkranken. Auch erkrankt nicht jedes Kind mit einer derartigen Erbgutveränderung an ALL. Dies deutet darauf hin, dass bei der Krankheitsentstehung neben genetischen Faktoren auch äußere Einflüsse eine Rolle spielen. Vermutlich müssen verschiedene Faktoren zusammenwirken, bevor eine ALL entsteht.

Bekannt ist, dass Kinder mit bestimmten ererbten oder erworbenen *Immundefekten* oder mit bestimmten *Chromosomenveränderungen* (zum Beispiel *Down-Syndrom* oder *Fanconi-Anämie*) ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an einer ALL zu erkranken. Auch *radioaktive Strahlen* und *Röntgenstrahlen*, bestimmte chemische Substanzen und Medikamente sowie *Viren* können bei der Entstehung einer Leukämie eine Rolle spielen. Oft kann jedoch beim einzelnen Patienten keine genaue Ursache für die Leukämie identifiziert werden.

6.5. Krankheitszeichen

Die Krankheitszeichen (Symptome), die mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) einhergehen, entwickeln sich meist innerhalb weniger Wochen. Sie sind auf die Ausbreitung der bösartigen Zellen im *Knochenmark* und in anderen Körperorganen und -geweben zurückzuführen.



Die ungehemmte Teilung der Leukämiezellen im Knochenmark beeinträchtigt zunehmend die Produktion der normalen Blutzellen.

Kinder und Jugendliche, die an einer ALL erkrankt sind, fallen deshalb zunächst durch allgemeine Krankheitszeichen wie Mattigkeit, Spielunlust und Blässe (*Anämie*) auf. Diese sind bedingt durch den Mangel an roten Blutkörperchen, deren Aufgabe es ist, den Sauerstoff in die Körperzellen zu transportieren. Durch den Mangel an funktionstüchtigen weißen Blutkörperchen (zum Beispiel *Lymphozyten* und *Granulozyten*), können Krankheitserreger nicht mehr ausreichend bekämpft werden; es stellen sich *Infektionen* ein, die sich durch Fieber bemerkbar machen. Das Fehlen von Blutplättchen, die normalerweise für eine rasche *Blutgerinnung* sorgen, kann zu Haut- und Schleimhautblutungen führen.

Die Überhandnahme der Leukämiezellen im Körper führt, abgesehen von Veränderungen im Blutbild, zu Organbeschwerden: Das Wachstum der Leukämiezellen in den Hohlräumen der Knochen, im Knochenmark, kann Knochenschmerzen hervorrufen, vor allem in Armen und Beinen. Sie können so ausgeprägt sein, dass kleinere Kinder nicht mehr laufen mögen und getragen werden wollen.

Die bösartigen Zellen können sich außerdem in Leber, Milz und *Lymphknoten* festsetzen, so dass diese Organe anschwellen und zu entsprechenden Beschwerden, zum Beispiel Bauchschmerzen, führen. Kein Organ ist grundsätzlich verschont. Bei Patienten mit einer ALL kann es auch zu einem Befall der *Hirnhäute* kommen. Kopfschmerzen, Gesichtslähmungen, Sehstörungen und/oder Erbrechen können die Folge sein.

Die *Symptome* einer ALL können individuell sehr verschieden stark ausgeprägt sein. Wichtig zu wissen ist auch, dass das Auftreten eines oder mehrerer dieser Krankheitszeichen nicht unbedingt bedeuten muss, dass eine Leukämie vorliegt. Viele dieser Symptome treten bei vergleichsweise harmlosen Erkrankungen auf, die mit Leukämie nichts zu tun haben. Bei Beschwerden ist es jedoch ratsam, so bald wie möglich einen Arzt zu konsultieren, um deren Ursache zu klären. Liegt tatsächlich eine akute Leukämie vor, muss schnellstmöglich mit der Therapie begonnen werden.

6.6. Diagnose

Findet der (Kinder-)Arzt durch Krankheitsgeschichte (*Anamnese*) und *körperliche Untersuchung* des Patienten Hinweise auf eine akute Leukämie, wird er zunächst eine umfassende Blutuntersuchung vornehmen. Wenn sich, durch bestimmte Veränderungen im *Blutbild*, der Verdacht auf eine Leukämie erhärtet, ist eine Entnahme von Knochenmark (*Knochenmarkpunktion*) zur Sicherung der Diagnose notwendig. Zu diesem Zweck und für eventuell sich anschließende Untersuchungen wird der Arzt den Patienten in ein Krankenhaus überweisen, das auf Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen spezialisiert ist (Klinik für pädiatrische Onkologie/Hämatologie).

Blut- und Knochenmarkuntersuchung erlauben eine genaue Aussage darüber, ob und an welcher Art von Leukämie der Patient erkrankt ist. Die Untersuchungen beinhalten mikroskopische (*zytomorphologische*), *immunologische* und *genetische* Laborverfahren, die es nicht nur ermöglichen, eine ALL von anderen Leukämiearten (zum Beispiel einer AML) abzugrenzen. Es



lassen sich auch innerhalb des Krankheitsbildes ALL verschiedene Unterformen unterscheiden. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für eine gezielte Therapieplanung, denn es hat sich gezeigt, dass sich die verschiedenen ALL-Formen nicht nur auf zellulärer und *molekularer* Ebene voneinander unterscheiden, sondern auch deutliche Unterschiede in ihrem Krankheitsverlauf, ihren Heilungsaussichten (Prognose) und der Therapierbarkeit zeigen.

Untersuchungen zur Ausbreitung der Erkrankung: Liegt eine ALL vor, so ist es für die Behandlungsplanung auch wichtig zu wissen, ob außerhalb des Knochenmarks noch weitere Organe des Körpers – zum Beispiel Gehirn, Leber, Milz, *Lymphknoten* oder Knochen – von Leukämiezellen befallen sind. Auskunft darüber geben verschiedene bildgebende Verfahren wie *Ultraschall-* und *Röntgenuntersuchung*, *Magnetresonanztomographie (MRT)*, *Computertomographie (CT)* und/oder die *Skelett-Szintigraphie*. Um herauszufinden, ob auch das Zentralnervensystem (Gehirn und Rückenmark) von der Erkrankung betroffen ist, wird außerdem aus dem Nervenwasserkanal eine Probe entnommen und auf Leukämiezellen untersucht (*Lumbalpunktion*).

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

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.

6.7. Behandlung

Besteht oder bestätigt sich der Verdacht auf eine akute lymphoblastische Leukämie (ALL), muss der Patient schnellstmöglich in eine kideronkologische Behandlungseinrichtung überwiesen werden. Dort ist das hoch qualifizierte Fachpersonal (Ärzte, Fachpflegekräfte) auf die Behandlung krebserkrankter Kinder 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.

6.7.1. Behandlungsmethoden

- Im Zentrum der Behandlung von Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) steht die **Chemotherapie**. Man versteht darunter eine Behandlung mit zellwachstumshemmenden



Medikamenten (Zytostatika). Da ein einzelnes Medikament in der Regel nicht ausreicht, um alle Leukämiezellen zu vernichten, werden Kombinationen verschiedenartig wirkender Zytostatika eingesetzt (Polychemotherapie). Auf diese Weise soll die größtmögliche Wirkung gegen die bösartigen Zellen erzielt werden.

- Bei manchen Patienten erfolgt zusätzlich zur *Chemotherapie* eine **Strahlentherapie** des *Zentralnervensystems* (Schädel-Bestrahlung).
- In bestimmten Fällen ist eine **hoch dosierte Chemotherapie** (*Hochdosis-Chemotherapie*) mit anschließender **Stammzelltransplantation** notwendig.

Das Ziel der Behandlung besteht darin, die Leukämiezellen im Körper möglichst vollständig zu vernichten, so dass das *Knochenmark* seine Funktion als Blut bildendes Organ wieder aufnehmen kann.

Die Intensität und Dauer der Chemotherapie, die Notwendigkeit einer Bestrahlung des zentralen Nervensystems oder einer *Stammzelltransplantation* sowie die *Prognose* der Erkrankung richten sich unter anderem danach, an welcher ALL-Unterform der Patient erkrankt ist, wie stark sich die Leukämiezellen im Körper bereits ausgebreitet haben und wie die Leukämie auf die Therapie anspricht.

Anmerkung zur reifen B-ALL: Patienten mit reifer B-ALL (B-AL) werden nicht wie alle anderen ALL-Unterformen im Rahmen der für akute lymphoblastische Leukämien üblichen Therapiepläne behandelt. Sie erhalten eine Therapie wie die reifen B-Zell *Non-Hodgkin-Lymphome* und sind daher in den folgenden Ausführungen nicht berücksichtigt. Informationen zu den Non-Hodgkin-Lymphomen finden Sie [hier](#).

6.7.2. Behandlungsablauf

Die chemotherapeutische Behandlung eines Patienten mit ALL erfolgt grundsätzlich in mehreren Therapieabschnitten. Die verschiedenen Therapiephasen sind von unterschiedlicher Dauer und unterscheiden sich auch hinsichtlich der eingesetzten Medikamentenkombinationen sowie der Intensität und Zielsetzung der Behandlung.

Innerhalb der einzelnen Therapieabschnitte werden die Patienten nach unterschiedlichen Therapieplänen (Protokollen) behandelt. Welcher Therapieplan im Einzelfall eingesetzt wird, hängt davon ab, zu welcher Risikogruppe der Patient gehört und in welchem Therapiezeitraum er in der Regel auch die Behandlung sein.

Sofern keine Stammzelltransplantation durchgeführt werden muss oder es zu einem Rückfall kommt, beträgt die Gesamtdauer der Behandlung etwa zwei Jahre. Sie setzt sich aus einer intensiven Therapiephase mit vielen Klinikaufenthalten (circa ein halbes Jahr) und einer eher gemäßigten, meist ambulanten Therapiephase (circa eineinhalb Jahre) zusammen.

Wichtige Therapieelemente sind:



- a. **die Vortherapie (zytoreduktive Vorphase):** Sie dient der Einleitung der Behandlung und besteht aus einer kurzen, circa einwöchigen Chemotherapie mit ein oder zwei Medikamenten. Der Zweck der Vorphase-Behandlung besteht darin, die anfangs oft große Zahl der Leukämiezellen auf eine schrittweise und damit für den Organismus möglichst schonende Weise zu reduzieren. Das ist deshalb wichtig, weil aus den abgetöteten Lymphomzellen durch den Zellabbau bestimmte Stoffwechselprodukte freigesetzt werden, die den Organismus und insbesondere die Nieren schädigen, wenn sie in großen Mengen auftreten (so genanntes *Tumorlyse-Syndrom*).
- b. **die Induktionstherapie:** Diese besteht aus einer besonders intensiven Chemotherapie, in der mehrere Medikamente zum Einsatz kommen. Sie zielt darauf ab, innerhalb kurzer Zeit die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, das heißt, eine *Remission* herbeizuführen. Die Induktionstherapie dauert circa fünf bis acht Wochen.
- c. **die Konsolidierungs- und Intensivierungstherapie:** Diese mehrmonatige (etwa zwei bis vier Monate dauernde) Therapiephase hat das Ziel, durch den Einsatz anderer Medikamentenkombinationen weitere Leukämiezellen zu vernichten und die Remission zu erhalten. Ein wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase ist die vorbeugende (präventive) Behandlung des *Zentralnervensystems*. Sie erfolgt meist in Form einer Medikamentengabe in den Nervenwasserkanal (*intrathekale Chemotherapie*), unter Umständen zusätzlich durch eine *Strahlentherapie* des Kopfes (zum Beispiel wenn das Zentralnervensystem nachweislich befallen ist). Diese Behandlung soll verhindern, dass sich Leukämiezellen im Gehirn oder Rückenmark ansiedeln oder, was häufiger der Fall ist, weiter ausbreiten.
- d. **die Reinduktionstherapie:** Dieser Therapieabschnitt ist ähnlich intensiv wie die Induktionstherapie, das heißt, es werden Zytostatika-Kombinationen in hoher Dosierung verabreicht. Ziel ist, die Leukämiezellen vollständig zu zerstören und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls zu minimieren. Die Dauer der gesamten Reinduktionsphase kann zwischen mehreren Wochen und Monaten dauern, wobei sich intensive Behandlungsphasen mit Chemotherapiepausen abwechseln.
- e. **die Erhaltungs- oder Dauertherapie:** Diese letzte Behandlungsphase ist darauf ausgerichtet, durch die möglichst lange Therapiedauer all jene Leukämiezellen zu vernichten, die trotz der intensiven Behandlung überlebt haben. Sie besteht aus einer mildereren Chemotherapie und erfolgt vorwiegend *ambulant*, das heißt, der Patient kann während dieser Therapiephase wieder zu Hause sein und, falls der Gesundheitszustand es zulässt, auch den Kindergarten- oder Schulbesuch fortsetzen. Die Dauertherapie wird so lange durchgeführt, bis die vorgesehene Gesamt-Therapiedauer von zwei Jahren erreicht ist.

6.8. Therapieoptimierungsstudien

Fast alle Kinder und Jugendlichen mit ALL werden in Deutschland im Rahmen von *Therapieoptimierungsstudien* behandelt. Es handelt sich dabei um kontrollierte klinische Studien, die das Ziel haben, erkrankte Patienten nach dem jeweils aktuellsten Wissensstand zu behandeln und gleichzeitig die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern und weiter zu entwickeln.



Zurzeit gibt es in Deutschland, meist mit internationaler Beteiligung, die im Folgenden aufgeführten Therapiestudien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie. Die beiden erstgenannten Studien sind für die gleiche Gruppe von Patienten konzipiert (ALL-Ersterkrankung, Alter zwischen 1 und 18 Jahren). Welches der beiden Studienprotokolle zur Anwendung kommt, hängt von der Klinik ab, in der der Patient behandelt wird. Bitte beachten Sie, dass Patienten mit reifer B-ALL (auch: B-AL) hier nicht berücksichtigt sind, da sie wie Patienten mit reifen B-Zell *Non-Hodgkin-Lymphomen* behandelt werden.

- **Studie AIEOP-BFM ALL 2009:** Internationale multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren mit ALL. An der Studie sind zahlreiche Kinderkliniken in ganz Deutschland sowie in Österreich, der Schweiz, Italien, der Tschechischen Republik, Israel und Australien beteiligt. Die deutsche Studienzentrale befindet sich am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Studienleitung Prof. Dr. med. M. Schrappe). Die Studie AIEOP-BFM ALL 2009 ist die Nachfolgestudie der in 2010 abgeschlossenen Studie ALL-BFM 2000.
- **Studie COALL-08-09** (COALL steht für Cooperative ALL-Studie): Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der *GPOH* zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren, die am 01.10.2010 angelaufen ist. An der Studie sind zahlreiche Kinderkliniken in ganz Deutschland beteiligt. Die Leitung der Studie hat Prof. Dr. med. M. Horstmann, Universitätsklinikum Hamburg.
- **Studie INTERFANT-06:** Internationale multizentrische Therapiestudie für Säuglinge im ersten Lebensjahr mit akuter lymphoblastischer Leukämie oder biphänotypischer Leukämie (Untergruppe der ALL). Die deutsche Studienzentrale befindet sich am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Schrappe.
- **Studie EsPhALL:** Internationale Studie für Patienten mit Philadelphia-positiver ALL, die im Rahmen der BFM-, COALL- oder INTERFANT-Studie behandelt werden (Studienleitung: Prof. Dr. med. M. Schrappe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel).
- **Register ALL-SZT BFM 2003:** Seit Beendigung der Studie ALL-SZT BFM 2003 im September 2011 werden Patienten mit ALL, für die eine *allogene Stammzelltransplantation* in Frage kommt, in einem Register erfasst, bis die Nachfolgestudie eröffnet werden kann. Die Behandlung erfolgt nach den bisherigen Therapieempfehlungen. Die Studienzentrale befindet sich am St. Anna Kinderspital in Wien unter der Leitung von Doz. Dr. Christina Peters.
- **Studie ALL-REZ BFM 2002 (beendet):** Die bisherige Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche mit Rückfall einer AML – die Studie ALL-REZ BFM 2002 – ist seit Anfang 2012 für die Patientenaufnahme geschlossen. Neue Studien und ein Register sind in Planung. Bis zur Eröffnung der Nachfolgestudien erfolgt die Behandlung nach Therapieempfehlungen der Studienzentrale. Die Studienzentrale befindet sich an der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Charité Berlin (Studienleitung: Prof. Dr. med. Günter Henze, Studienkoordinator: Dr. Arend von Stackelberg).



Das Hauptziel aller Studien ist, die Therapie von ALL-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.

6.9. Prognose

Die Heilungschancen (Prognose) von Kindern und Jugendlichen mit ALL haben sich dank der großen Therapiefortschritte in den letzten drei Jahrzehnten deutlich verbessert. Die heute eingesetzten modernen Untersuchungsmethoden und intensiven, standardisierten Kombinationschemotherapien führen in den meisten Fällen dazu, dass fünf Jahre nach der Diagnosestellung etwa 90 % der an ALL erkrankten Kinder und Jugendlichen krankheitsfrei leben (5-Jahres-Überlebensraten).

Im Falle ungünstiger *Prognosefaktoren* (zum Beispiel bei schlechtem Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie, schwer zu behandelnder ALL-Unterform, hohen *Leukozytenzahlen* zum Zeitpunkt der Diagnose) liegen die Heilungschancen, trotz intensivierter Behandlung, deutlich unter 90 %.

Etwa 90 der jährlich ungefähr 550 bis 600 in Deutschland neu erkrankten Kindern und Jugendlichen mit ALL (das heißt, etwa jeder siebte Patient) erleiden einen Krankheitsrückfall (Rezidiv). Rezidive treten bei ALL-Patienten meist innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Diagnosestellung und nur noch sehr selten nach fünf Jahren auf. Die Heilungsaussichten sind generell wesentlich ungünstiger als bei der Erstbehandlung, auch wenn bei einem Teil der Patienten durchaus noch gute Behandlungserfolge erzielt werden können. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei Kindern und Jugendlichen mit ALL-Rezidiv derzeit bei etwa 35 bis 40 %. Im Rahmen der derzeitigen *Therapieoptimierungsstudien* und zukünftiger Studien sollen die Heilungsaussichten auch für diese Patienten weiter verbessert werden.

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

Basisliteratur

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

Creutzig U, Bielack S, Henze G, Jürgens H, Herold R, Kaatsch P, Klusmann J, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M *Bedeutung der Therapie-Optimierungs-Studien für die erfolgreiche Behandlung krebskranker Kinder – Ein Rückblick auf 25 Jahre Pädiatrische Onkologie, WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn) 2002,3:7, http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2002_3/optimierungsstudien.pdf* uri



Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE, COALL study group Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97., *Leukemia* : 2010;24(2):298-308, 20016530 pubmed

Henze G Leukämien, in Gutjahr P: *Krebs bei Kindern und Jugendlichen.*, Deutscher Ärzte-Verlag Köln 5. Aufl. 2004:293-327, 3769104285 isbn

Henze G 20 Jahre Studien zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL-REZ BFM), *WIR Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder e.V. (Bonn)* 2004,3:13, http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2004_3/ALL-REZ.pdf uri

Kaatsch P, Spix C Jahresbericht 2011, *Deutsches Kinderkrebsregister, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz* 2011, <http://www.kinderkrebsregister.de/extern/veroeffentlichungen/jahresberichte/aktueller-jahresbericht/index.html> uri

Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Zintl F, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Niethammer D, Welte K, Stanulla M, Odenwald E, Riehm H, Schrappe M Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000., *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K* 2010; 24(2):265-84, 20010625 pubmed

Mörücke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, Löning L, Beier R, Ludwig WD, Ratei R, Harbott J, Boos J, Mann G, Niggli F, Feldges A, Henze G, Welte K, Beck JD, Klingebiel T, Niemeyer C, Zintl F, Bode U, Urban C, Wehinger H, Niethammer D, Riehm H, Schrappe M, German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95., *Blood* 2008 ;111(9):4477-89, 18285545 pubmed

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

Schrappe M, Creutzig U Akute lymphoblastische (ALL) und akute myeloische (AML) Leukämie im Kindesalter. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, AWMF online 2008, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014.pdf uri

Schrappe M, Harbott J, Riehm H: Akute lymphoblastische Leukämien., In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2006, 656-679., 3540037020 isbn

von Stackelberg A, Henze G: Rezidive der akuten lymphoblastischen Leukämie., In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag Springer Verlag, 2006, 680-689, 3540037020 isbn



Literaturverzeichnis

- [1] Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, Harms D, Schrappe M, Michaelis J „Long-term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millennium“, *Cancer* 2001;92:1977-1983, 11745273 pubmed
- [2] Kaatsch P, Spix C „Jahresbericht 2011“, *Deutsches Kinderkrebsregister, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz* 2011, <http://www.kinderkrebsregister.de/extern/veroeffentlichungen/jahresberichte/aktueller-jahresbericht/index.html> uri
- [3] Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig W, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H „Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Munster“, *Leukemia* 2000;14:2205-2222, 11187912 pubmed
- [4] Henze G „Leukämien, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen.“, *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:293-327, 3769104285 isbn
- [5] Shen JJ, Williams BJ, Zipursky A, Doyle J, Sherman SL, Jacobs PA, Shugar AL, Soukup SW, Hassold TJ „Cytogenetic and molecular studies of Down syndrome individuals with leukemia“, *Am J Hum Genet* 1995;56:915-25, 7717402 pubmed
- [6] Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P „Acute leukemias in children with down syndrome.“, *Pediatric clinics of North America* 2008;55(1):53-70, 18242315 pubmed
- [7] Pui CH, Sallan S, Relling MV, Masera G, Evans WE „International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop: Sausalito, CA, 30 November-1 December 2000.“, *Leukemia* 2001;5:707-15, 11368430 pubmed
- [8] Pane F, Intrieri M, Quintarelli C, Izzo B, Muccioli GC, Salvatore F „BCR/ABL genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations“, *Oncogene* 2002;21:8652-67, 12476311 pubmed
- [9] Shimizu Y, Schull WJ, Kato H „Cancer risk among atomic bomb survivors: the RERF Life Span Study. Radiation Effects Research Foundation“, *JAMA* 1990;264:601-604, 2366300 pubmed
- [10] Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J „An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants“, *Cancer Causes Control* 1998;9:529-533, 9934718 pubmed
- [11] Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M „Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants.“, *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2008;122(4):721-6, 18067131 pubmed



- [12] Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M „Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003.“, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008 ;44(2):275-84, 18082395 pubmed
- [13] 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
- [14] 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
- [15] Löning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H, Schrappe M „Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood“, *Blood* 2000;95:2770-2775, 10779419 pubmed
- [16] 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
- [17] Schuz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J „Risk of childhood leukemia and parental self-reported occupational exposure to chemicals, dusts, and fumes“, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:835-838, 10952101 pubmed
- [18] Shu XO, Stewart P, Wen WQ, Han D, Potter JD, Buckley JD, Heineman E, Robison LL „Parental occupational exposure to hydrocarbons and risk of acute lymphocytic leukemia in offspring“, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999,8:783-91, 10498397 pubmed
- [19] Sasco AJ, Vainio H „From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action“, *Hum Exp Toxicol* 1999,18:192-201, 10333301 pubmed
- [20] Bunin GR „Nongenetic causes of childhood cancers: evidence from international variation, time trends, and risk factor studies“, *Toxicol Appl Pharmacol* 2004,199:91-103, 15313582 pubmed
- [21] Miller DR „Hematologic malignancies: leukemia and lymphoma“, *Mosby Company, St. Louis, Philadelphia, Washington DC, Toronto* 6th edition, 1990; 604-721
- [22] Kulozik AE, Kunz J „Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Anämiediagnostik im Kindesalter.“, *AWMF online* 2012, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-027l_S1_Anaemiediagnostik_2012-04.pdf uri
- [23] Lion TH, Kovar H „Tumorgenetik, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen“, *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:10-63, 3769104285 isbn
- [24] Loh ML, Rubnitz JE „TEL/AML1-positive pediatric leukemia: prognostic significance and therapeutic approaches“, *Curr Opin Hematol* 2002;9:345-52, 12042710 pubmed



- [25] Schrappe M, Zimmermann M, Stanulla M, Schrauder A „Stratifizierung der ALL mit Hilfe des Nachweises minimaler Resterkrankung , Rationale und klinische Rationalisierung“, *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2003;2:138-145, 10.1007/s00112-002-0654-1 doi
- [26] van Dongen J, Seriu T, Panzer-Grumayer E, Biondi A, Pongers-Willemsse M, Corral L, Stolz F, Schrappe M, Masera G, Kamps W, Gadner H, van Wering E, Ludwig W, Basso G, de Bruijn M, Cazzaniga G, Hettinger K, Berg van, Hop W, Riehm H, Bartram C „Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood“, *Lancet* 1998;352:1731-1738, 9848348 pubmed
- [27] Willemsse M, Seriu T, Hettinger K, D'Aniello E, Hop W, Panzer-Grumayer E, Biondi A, Schrappe M, Kamps W, Masera G, Gadner H, Riehm H, Bartram C, van Dongen J „Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL“, *Blood* 2002;99:4386-4393, 12036866 pubmed
- [28] Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE, COALL study group „Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97.“, *Leukemia* : 2010;24(2):298-308, 20016530 pubmed
- [29] Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Zintl F, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Niethammer D, Welte K, Stanulla M, Odenwald E, Riehm H, Schrappe M „Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000.“, *Leukemia* : 2010;24(2):265-84, 20010625 pubmed
- [30] Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Coustan-Smith E, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Simmons V, Bayles A, Metzger ML, Boyett JM, Leung W, Handgretinger R, Downing JR, Evans WE, Relling MV „Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation.“, *The New England journal of medicine* 2009 Jun 25;360(26):2730-41, 19553647 pubmed
- [31] 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
- [32] Schrappe M, Reiter A, Ludwig W, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeyer C, Henze G, Feldges A, Zintl F, Kornhuber B, Ritter J, Welte K, Gadner H, Riehm H „Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy“, *Blood* 2000;95:3310-3322, 10828010 pubmed
- [33] Peters C, Schrauder A, Schrappe M, von Stackelberg A, Sary J, Yaniv I, Gadner H, Klingebiel T, BFM Study Group, the IBFM-Study Group and the Paediatric Disease Working Party of the EBMT „Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukaemia: the BFM/IBFM/EBMT concepts.“, *Bone marrow transplantation* 2005 ;35 Suppl 1:S9-11, 15812540 pubmed



- [34] Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, Conter V, Otten J, Ohara A, Versluys AB, Escherich G, Heyman M, Silverman LB, Horibe K, Mann G, Camitta BM, Harbott J, Riehm H, Richards S, Devidas M, Zimmermann M „Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia.“, *N Engl J Med.* 2012;366(15):1371-81, 22494120 pubmed
- [35] Schuck, A.; Ranft, A.; Dirksen, U.; Dunst, J.; Jurgens, H.; Willich, N. „Radiotherapy in Ewing tumours: Significance of fractionation“, *Strahlentherapie und Onkologie* 2006;182;67
- [36] Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, Ebell W, Escherich G, Schrappe M, Klingebiel T, Fengler R, Henze G, von Stackelberg A „Long-Term Outcome in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia After Time-Point and Site-of-Relapse Stratification and Intensified Short-Course Multidrug Chemotherapy: Results of Trial ALL-REZ BFM 90.“, *Journal of clinical oncology* 2010;28(14):2339-4, 20385996 pubmed
- [37] Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation „Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe“, *Bone Marrow Transplant* 2002;29:639-646, 12180107 pubmed
- [38] Klingebiel T, Cornish J, Labopin M, Locatelli F, Darbyshire P, Handgretinger R, Balduzzi A, Owoc-Lempach J, Fagioli F, Or R, Peters C, Aversa F, Polge E, Dini G, Rocha V, Pediatric Diseases and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) „Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group.“, *Blood* 2010; 115(17):3437-46, 20040760 pubmed
- [39] Schrappe M „Evolution of BFM trials for childhood ALL“, *Annals Hematology* 2004;83 Suppl 1:S121-S123, 15124702 pubmed
- [40] Schrappe M, Camitta B, Pui C, Eden T, Gaynon P, Gustafsson G, Janka-Schaub G, Kamps W, Masera G, Sallan S, Tsuchida M, Vilmer E „Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia“, *Leukemia* 2000;14:2193-2194, 11187910 pubmed
- [41] Graubner UB, Porzig S, Jorch N, Kolb R, Wessalowski R, Escherich G, Janka GE „Impact of reduction of therapy on infectious complications in childhood acute lymphoblastic leukemia.“, *Pediatric blood & cancer* 2008;50(2):259-63, 17635005 pubmed
- [42] Harms D, Janka-Schaub G „Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL)“, *Leukemia* 2000;14:2234-2239, 11187914 pubmed
- [43] Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, Mann G, Hahlen K, Gobel U, Klingebiel T, Ludwig WD, Henze G „Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-



- relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87.“, *Journal of clinical oncology* 2005 ;23(31):7942-50, 16258094 pubmed
- [44] von Stackelberg A,Völzke E,Kühl JS,Seeger K,Schrauder A,Escherich G,Henze G,Tallen G,for the ALL-REZ BFM Study Group „Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: A retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group.“, *European journal of cancer* 2011, 47(1):90-7, 20970323 pubmed
- [45] Calaminus G „Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen“, *WIR Informationsschrift der Aktion für krebserkrankte Kinder e.V. (Bonn)* 2003,3, http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2003_3/lebensqualitaet.pdf uri
- [46] Hellenbrecht A „Kinderwunsch und Hormonhaushalt“, *WIR* 2005,1, http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2005_1/kinderwunsch.pdf uri
- [47] 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
- [48] 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
- [49] Borgmann A,Zinn C,Hartmann R,Herold R,Kaatsch P,Escherich G,Möricke A,Henze G,von Stackelberg A,ALL-REZ BFM Study Group „Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood.“, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008 ;44(2):257-68, 17981026 pubmed
- [50] 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
- [51] Kaatsch P,Blettner M,Spix C,Jurgens H „Follow up of long-term survivors after childhood cancer in Germany“, *Klinische Pädiatrie.* 2005 , 217: 169-175, 15858709 pubmed



Glossar

Agammaglobulinämie	erblicher oder erworbener Immundefekt mit Fehlen der Antikörper im Blut
akut	plötzlich auftretend, schnell verlaufend
akute lymphoblastische Leukämie	Lymphoblastenleukämie, überwiegende Leukämieform des Kindes- und Jugendalters
akute myeloische Leukämie	Myeloblastenleukämie, zweithäufigste 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.
ambulant	Hastaneyeye yat#lmadan ayakta t#bbi bak#m: Hasta te#his ve/veya tedavi amac#yla ayakta bak#ma tabi tutulur ve yatmadan ayn#gün evine döner.
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, Schlappeheitsgefühl.
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.
Antibiotika	Mehrzahl von Antibiotikum
Antigen	Substanz, die von außen kommt und dem Körper fremd erscheint; regt das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern an; kann eine allergische Reaktion auslösen
Antikörper	Substanzen (Eiweiße), die das körpereigene Immunsystem als Abwehrreaktion auf eingedrungene Fremdstoffe (Antigene) bildet und die sich gezielt gegen dieses Antigen richten



Aplasie	Unter Aplasie versteht man den Umstand, dass zwar die Anlage eines Gewebes oder Organes vorhanden ist, jedoch keine Entwicklung desselben erfolgt.
aplastische Anämie	Versagen der Knochenmarksfunktion mit stark eingeschränkter Bildung bestimmter weißer Blutzellen (Granulozyten) sowie roter Blutzellen und Blutplättchen; Kennzeichen sind erhöhte Blutungs- und Infektneigung sowie Blutarmut (Anämie). Patienten mit aplastischer Anämie haben ein erhöhtes Risiko, an einer akuten myeloischen Leukämie zu erkranken. Die aplastische Anämie kann angeboren (z.B. Fanconi-Anämie) oder erworben sein.
Astrozytom	von Astrozyten (einer Unterform der Gliazellen) abstammender Tumor des Zentralnervensystems; gehört zu den so genannten Gliomen
autologe Stammzelltransplantation	(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).
Bakterien	kleinste Lebewesen, die aus einer einzigen Zelle ohne Zellkern bestehen und zahlreiche Krankheiten (bakterielle Infektionen) auslösen können, die man größtenteils erfolgreich mit Antibiotika behandeln kann
Bestrahlung	kontrollierte Anwendung ionisierender Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen
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.
Blasten	unreife (hier auch entartete) Vorläuferzellen der weißen Blutzellen (Leukozyten) bzw. deren Unterformen (z.B. Granulozyten, Lymphozyten)
Bloom-Syndrom	seltene erbliche Erkrankung, gekennzeichnet durch Wachstumsstörungen, Pigmentfehler, Lichtempfindlichkeit, Störungen der Fruchtbarkeit, verstärkte Infektanfälligkeit und erhöhtes Krebsrisiko (Leukämien und solide Tumoren) Betroffene Patienten entwickeln bereits in den ersten zwei Lebensjahren mehrere, in der übrigen Bevölkerung selten auftretende Tumoren. Das Bloom-Syndrom zählt daher zu den vererbbaaren Krebsyndromen.



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 Hämoglobin#gehalt (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.
Blutgerinnung	phasenweises Erstarren des flüssigen Blutes; eine intakte Blutgerinnung ist z.B. wichtig bei der Blutstillung und Wundheilung während bzw. nach Operationen. Der Vorgang der Blutgerinnung ist vom Gleichgewicht vieler verschiedener Faktoren (Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenfaktoren) abhängig. Eine herabgesetzte Blutgerinnung führt zu erhöhter Blutungsneigung und/oder verlängerter Blutungszeit (z.B. nach einer Verletzung). Eine erhöhte Blutgerinnung kann z.B. Thrombosen verursachen.
Blutgruppe	erbliche, meist stabile, auf den Zellwänden von Blut- und anderen Gewebezellen befindlichen Struktureigenschaften (Blutgruppenantigene) von Blutbestandteilen (z.B. ABNull-Blutgruppen);
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.)
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;
B-Lymphozyten	Unterform der Lymphozyten; entwickeln sich im Knochenmark (englisch: bone marrow) und sind für die Erkennung von Krankheitserregern und die Bildung von Antikörpern verantwortlich.



Broviac-Katheter	zentraler Venenkatheter; Infusionsschlauch, dessen eines Ende in einem großen, herznahen Blutgefäß liegt. Das äußere Ende wird unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut heraus geleitet und kann, wenn eine Infusion erfolgen soll, mit dem Schlauchsystem des Infusionsbehälters verbunden werden. Bei Nichtgebrauch wird das nach außen ragende Katheterende verschlossen und steril verpackt.
Chemotherapie	hier: Einsatz von Medikamenten (Chemotherapeutika, Zytostatika) zur spezifischen Hemmung von Tumorzellen im Organismus;
Chromosom	Chromosomen sind die Träger des Erbgutes, also der genetischen Information einer Zelle; Sie bestehen vor allem aus DNA und Eiweißen und sind Bestandteile des Zellkerns. Gestalt und Zahl sind artspezifisch. Der Mensch besitzt pro Körperzelle 46 Chromosomen (23 Chromosomenpaare).
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	Bild gebendes, 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 Blutausschrieb; 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.



Down-Syndrom	angeborene Erkrankung, die mit einer Fehlentwicklung von Geweben und Organen, einer individuell unterschiedlich ausgeprägten geistigen Behinderung, Minderwuchs und Fehlbildungen im Gesichtsbereich einhergeht. Patienten mit Down-Syndrom haben außerdem ein erhöhtes Risiko, an Krebs, besonders an Leukämien zu erkranken. Ursache des Down-Syndroms ist eine Chromosomenveränderung: Chromosom 21 liegt in jeder Körperzelle dreifach statt zweifach vor.
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).
Elektroenzephalographie	Methode zur Registrierung der elektrischen Gehirnaktivität. Das Elektroenzephalogramm (ebenfalls EEG abgekürzt) ist die graphische Darstellung dieser elektrischen Gehirnaktivität. Durch seine Auswertung lassen sich Hinweise auf Funktionsstörungen des Gehirns gewinnen.
Elektrokardiographie	Methode zur Registrierung der elektrischen Herzaktivität
elektromagnetisch	i.A.
epidemiologisch	die Häufigkeit und geographische Verteilung von Krankheiten betreffend
Epstein-Barr-Virus	Erreger des Pfeifferschen-Drüsenfiebers
Erythrozyten	rote Blutkörperchen, die häufigsten Zellen im Blut, sie dienen v. a. dem Sauerstoff-Transport im Organismus; Erythrozyten werden im Knochenmark gebildet (Erythropoese). Für die Bindung und den Transport des (in der Lunge aufgenommenen) Sauerstoffs ist der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin) im Inneren der Erythrozyten verantwortlich. Sind rote Blutkörperchen nicht in ausreichender Menge vorhanden oder, aus Mangel an Hämoglobin, nicht funktionsstüchtig, spricht man von einer Anämie, einer Blutarmut.
Fanconi-Anämie	erbliche Blutbildungsstörung; sie ist u.a. gekennzeichnet durch eine fortschreitende Funktionsstörung des Knochenmarks, die zu einer verminderten Bildung von Blutzellen führt (Knochenmarkinsuffizienz), sowie durch chronische Anämie und ein hohes Krebsrisiko (v.a. für akute myeloische Leukämien). Zu den weiteren Begleiterscheinungen gehören Skelettfehlbildungen (z.B. Kleinwuchs, Fehlbildungen der



Daumen und Arme). Die Fanconi-Anämie zählt zu den erblichen Krebsyndromen. Auf zellulärer Ebene zeigt sich eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit; diese führt zu Chromosomenveränderungen und, damit einhergehend, zu Störungen der Zellzykluskontrolle.

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.

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.

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, Pflegende und Psychologen zusammen an der Erforschung, Diagnose, Behandlung und Nachsorge von bösartigen Erkrankungen und Blutkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen.

GPOH

Pediyatrik Onkoloji ve Hematoloji Birli#i (GPOH); #ocuk ve gen#lerde kanser hastal#klar# Almanya uzmanlar birli#i. GPOH #at#s# alt#nda doktorlar, bilim adamlar#, bak#c#lar ve psikologlar #ocuk ve gen#lerde k#t# huylu hastal#klar#n ve kan hastal#klar#n#n ara#t#r#lmas#nda, te#hisinde, tedavisinde ve ard#l bak#m#nda elele #al##maktad#r.



Granulozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten); sie sind vor allem für die Abwehr von Bakterien und anderen Krankheitserregern (wie Viren, Parasiten und Pilze) zuständig; auch an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung sind sie 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.
Hämatokrit	Anteil aller zellulären Bestandteile am Volumen des Blutes; der Hämatokrit hängt vor allem von der Konzentration der roten Blutzellen (Erythrozyten) ab. Da diese etwa 99 % der Zellbestandteile des Blutes ausmachen, erlaubt die Bestimmung des Hämatokrit-Wertes vor allem Rückschlüsse auf den Anteil der Erythrozyten im Blut.
Hämoglobin	roter Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten); er besteht aus einem eisenhaltigen Protein und ist für den Sauerstofftransport im Organismus verantwortlich.
haploidentische Stammzelltransplantation	spezielle Form der allogenen Stammzelltransplantation, bei der die Hälfte der Zelloberflächenmerkmale (HLA-Merkmale) übereinstimmen; als haploidente Spender kommen in der Regel die Eltern des Patienten in Frage. Da sämtliche Erbmerkmale - also auch die HLA-Gewebsantigene - zu gleichen Teilen von Vater und Mutter stammen, kann der Patient (hier: das Kind oder der Jugendliche) jeweils nur in der Hälfte seiner Gene mit seinem Vater oder seiner Mutter übereinstimmen. Man spricht deswegen von haplo- (=halb) ident.
Harnsäure	Endprodukt des Purinstoffwechsels; wird größtenteils über die Niere ausgeschieden
Hickman-Katheter	zentraler Venenkatheter; Infusionsschlauch, dessen Ende in einem großen, herznahen Blutgefäß liegt. Das äußere Ende wird unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut heraus geleitet und kann, wenn eine Infusion erfolgen soll, mit dem Schlauchsystem des Infusionsbehälters verbunden werden. Bei Nichtgebrauch wird das nach außen ragende Katheterende verschlossen und steril verpackt.
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.

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 Blut bildende System im Knochenmark zerstört wird, müssen im Anschluss eigene oder fremde Blutstammzellen übertragen werden (autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation).
Hormon	Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon).
Hormone	Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon).
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.
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
Immunsuppression	Unterdrückung der körpereigenen Abwehr.
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); 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.
intrathekal	in den Nervenwasserkanal / Liquorraum, 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	in die Vene
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, Samenzellen 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.
Knochenmarkpunktion	Entnahme von Knochenmarksgewebe 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.
Knochenmarkstanzbiopsie	Entnahme von Knochenmarksgewebe zwecks Untersuchung der Zellen; dabei wird mit Hilfe einer speziellen, etwas dickeren Hohlnadel ein etwa 2 cm langer Gewebezylinder aus dem Knochen gestanzt. Die Untersuchung erfolgt immer in Narkose. Eine Knochenmarkstanzbiopsie kann ergänzend oder an Stelle einer Knochenmarkpunktion erforderlich sein, wenn mit dieser nicht ausreichend Gewebe für eine verlässliche Untersuchung gewonnen werden kann. Die Knochenmarkstanze erfolgt i.d.R. wie die Knochenmarkpunktion aus dem hinteren Beckenkammknochen. Dort ist das Knochenmark nur durch eine relativ dünne Knochenschicht von der Haut getrennt, so dass die Entnahme ohne wesentliches Risiko erfolgen kann.
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 Blut bildenden 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.



Leukozyten	weiße Blutkörperchen; sie dienen, als Zellen des Immunsystems, der Abwehr von Krankheitserregern und der Bekämpfung von Infektionen. Außerdem beseitigen sie die durch den Zerfall von Körperzellen anfallenden Zelltrümmer. Zu den Leukozyten gehören die Granulozyten (mit 60-70%), die Lymphozyten (20-30%) und die Monozyten (2-6%). Leukozyten werden hauptsächlich im Knochenmark gebildet. Dieser Vorgang wird Leukopoese genannt.
Leukozytopenie	Verminderung der weißen Blutkörperchen im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm
Leukozytose	erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen im Blut (im Vergleich zur altersentsprechenden Norm)
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	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	Bild gebendes 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.
Mikroskop	Instrument, das ermöglicht, Objekte oder bestimmte Strukturen von Objekten, die für das menschliche Auge nicht sichtbar sind, vergrößert anzusehen.
minimale Resterkrankung	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.
molekular	die Ebene der Moleküle betreffend
Molekulargenetik	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.
molekulargenetisch	Struktur, Bildung, Entwicklung, Funktion und Wechselwirkungen von Zellen und Zellbausteinen (z. B. Nukleinsäuren, Proteine)



	<p>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>
monoklonaler Antikörper	<p>Antikörper, die von den Abkömmlingen eines einzigen B-Lymphozyten gebildet werden und völlig identisch sind; sie richten sich gegen einen kleinen Molekülabschnitt (Epitop) eines Antigens und können gentechnisch zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken hergestellt werden.</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 dort zu ortsständigen, gewebetypischen Makrophagen („große Fresszellen“) weiter.</p>
Narkose	<p>Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Voll- 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).</p>
Neurofibromatose	<p>erbliche Erkrankung, die zu Tumoren der Nervenscheiden, der Hirnhäute und der Glia (dem "Bindegewebe" des Nervensystems) führen. Klinisch und molekulargenetisch lassen sich zwei Formen der Neurofibromatose unterscheiden, die durch unterschiedliche genetische Defekte hervorgerufen werden: 1. Die periphere Neurofibromatose (NF1, auch Recklinghausen-Krankheit): diese ist durch so genannte Cafe-au-lait-Flecken auf der Haut und eine Veranlagung für verschiedene Tumoren gekennzeichnet (u.a. Neurofibrome, Gliome des Sehnervs, Irishamartome sowie Astrozytome und Phäochromozytome). 2. Die zentrale Neurofibromatose (NF2): sie ist durch meist (beidseitige) Neurinome des Hörnervs (Acusticus) charakterisiert, die zu Taubheit, Gesichtslähmungen und geistigen Störungen führen können. Die Neurofibromatose gehört zu den so genannten Phakomatosen.</p>
Non-Hodgkin-Lymphom	<p>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.</p>



Pfeiffer-Drüsenfieber	Häufige, durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufene Erkrankung, die v.a. bei Kindern und jungen Erwachsenen vorkommt und das lymphatische Gewebe (z.B. Lymphknoten, Milz) befällt; das Pfeiffer-Drüsenfieber ist mit charakteristischen Blutbildveränderungen (verminderte Zahl roter und weißer Blutkörperchen oder Blutplättchen) verbunden.
Polymerase-Kettenreaktion	Hoch sensibles, molekulargenetisches Verfahren zum Nachweis von Erbsubstanz (DNA): Mit der Methode werden kleinste Mengen an Erbinformation aufgespürt, im Reagenzglas vervielfacht und auf diese Weise mess- und analysierbar gemacht; Anwendung z.B. zum Nachweis von Krankheitserregern oder Gendefekten. Die Abkürzung PCR kommt von (englisch): polymerase chain reaction;
Prognose	Vorhersage, Voraussicht auf den Krankheitsverlauf, Heilungsaussicht
Prognosefaktor	Faktor, der eine Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs erlaubt
Prognosefaktoren	Faktoren, die eine ungefähre Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs (d.h. der Prognose) erlauben;
Pubertät	Geschlechtsreife
Punktion	Entnahme von Flüssigkeiten und Gewebstückchen aus dem Körper mit Spezialinstrumenten (z.B. Hohlnadeln) für diagnostische oder therapeutische Zwecke
radioaktiv	als radioaktiv werden Substanzen mit instabilen Atomkernen bezeichnet, die sich spontan unter Abgabe von Energie umwandeln. Die frei werdende Energie wird als ionisierende Strahlung (energiereiche Teilchen und/oder Gammastrahlung) abgegeben.
radioaktive Strahlen	Strahlung, die durch den Zerfall (Kernzerfall) radioaktiver Substanzen entsteht; siehe "radioaktive Strahlung"
radioaktive Strahlung	Strahlung, die durch den Zerfall (Kernzerfall) radioaktiver Substanzen entsteht. Es handelt sich um Substanzen mit instabilen Atomkernen, die sich spontan unter Abgabe von Energie umwandeln. Die frei werdende Energie wird als ionisierende Strahlung (energiereiche Teilchen und/oder Gammastrahlung) abgegeben.
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.
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	Bild gebendes Verfahren, das durch Anwendung von Röntgenstrahlen Organe bzw. Organteile sichtbar macht.
Rückenmark	Teil des Zentralnervensystems; seine Hauptaufgabe ist die Nachrichtenvermittlung zwischen Gehirn und anderen Körperorganen. Das Rückenmark wird von den drei Rückenmarkshäuten und dem knöchernen Wirbelkanal schützend umhüllt.
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)
Shwachman-Diamond-Syndrom	sehr seltene erbliche Erkrankung, gekennzeichnet u.a. durch eine Störung der Knochenmarks- und Bauchspeicheldrüsenfunktion und durch Wachstumsstörungen; es besteht ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms (MDS). Patienten mit einem Shwachman-Diamond-Syndrom (SDS) haben Defekte auf einem Gen, dessen genaue Funktion noch erforscht wird. Man weiß allerdings, dass diese Mutationen autosomal-rezessiv vererbt werden und sich gleichzeitig auf mehrere Organsysteme und Körperfunktionen auswirken können.
Skelett-Szintigraphie	Bild gebendes, nuklearmedizinisches Verfahren, das in der Krebsheilkunde hauptsächlich dem Nachweis oder Ausschluss von Knochenmetastasen dient. Bei der Untersuchung wird radioaktives Technetium (^{99}Tc) eingesetzt, das an eine



	<p>Phosphatverbindung gebunden ist. Da Phosphat ein natürlicher Bestandteil der Grundsubstanz von Knochen ist, reichert sich die radioaktive Verbindung besonders dort vermehrt an-, wo ein erhöhter Knochenstoffwechsel stattfindet. Eine Spezialkamera ortet die verdächtigen Bereiche.</p>
Stammzellen	<p>hier: unreife (undifferenzierte) und unbegrenzt teilungsfähige Körperzellen, die entweder weitere Stammzellen hervorbringen oder zu verschiedenen Zell- / Gewebetypen ausreifen können (Differenzierung). Stammzellen sind das Ausgangsmaterial der embryonalen Organentwicklung und aller regenerationsfähigen Gewebe des Erwachsenen (z.B. Haut, Schleimhäute, Blut bildende Zellen des Knochenmarks).</p>
Stammzelltransplantation	<p>Übertragung Blut bildender (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).</p>
stationär	<p>hier: medizinische Behandlung mit Unterbringung in einem Krankenhaus</p>
Strahlenbelastung	<p>Dosis an ionisierenden Strahlen (Radioaktivität), denen der Mensch durch natürliche sowie zivilisationsbedingte oder künstliche Strahlungsquellen ausgesetzt ist</p>
Strahlentherapie	<p>kontrollierte Anwendung ionisierender Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen</p>
Supportivtherapie	<p>unterstützende Behandlungsmaßnahmen zur Vorbeugung, Linderung oder Behandlung krankheits- und/oder behandlungsbedingter Nebenwirkungen oder Komplikationen; die Supportivtherapie dient der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.</p>
Symptom	<p>Krankheitszeichen</p>
systemisch	<p>den gesamten Körper erfassend</p>
Therapieoptimierungsstudie	<p>kontrollierte klinische Studie, die der optimalen Behandlung der Patienten und gleichzeitig der Verbesserung und</p>



Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten dient. Die Therapieoptimierung ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Heilungsaussichten, sondern auch auf eine Begrenzung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen ausgerichtet.

Thrombozyten	Blutzellen, die für die Blutstillung verantwortlich sind; sie sorgen dafür, dass bei einer Verletzung die Wände der Blutgefäße innerhalb kürzester Zeit abgedichtet werden und somit die Blutung zum Stillstand kommt.
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.
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 Abwehrzellen (z.B. der Granulozyten).
Transfusion	Übertragung von Vollblut oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger.
Translokation	Austausch von Genabschnitten zwischen zwei Chromosomen
Tumor	Geschwulst, sowohl gutartig (benigne) als auch bösartig (maligne)
Tumorlyse-Syndrom	Stoffwechselveränderung infolge von Zellerfall 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	Bild gebendes 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	in den Nieren gefilterte und über die Harnwege ausgeschiedene Körperflüssigkeit, die u.a. den Flüssigkeitshaushalt, das Elektrolyt- und das Säure-Basen-Gleichgewicht reguliert. Darüber hinaus entledigt sich der Körper mit dem Urin überschüssiger Stoffe wie Stoffwechselabbauprodukte 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)
Vitamine	Substanzen, die der Organismus für lebenswichtige Funktionen benötigt, die aber nicht oder nicht ausreichend von ihm selbst gebildet werden können und daher regelmäßig mit der Nahrung aufgenommen werden müssen.
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).
Zelle	kleinste Bau- und Funktionseinheit von Organismen mit der Fähigkeit zu Stoffwechselleistungen, 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
ZNS-Tumor	Tumor des Zentralnervensystems; Ein primärer ZNS-Tumor ist ein solider Tumor, der in Gehirn- oder Rückenmarksgewebe entsteht. Bei sekundären ZNS-Tumoren handelt es sich um Metastasen von Tumoren anderer Organe oder Gewebe.
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.
zytogenetisch	Zahl und Aufbau der im Zellkern enthaltenen Chromosomen betreffend
zytologisch	den Bau und die Funktionen der Zellen betreffend
zytomorphologisch	Form und Bau der Zellen (unter dem Mikroskop) betreffend; die Zytomorphologie ist die Lehre vom Bau und von der Gestalt der Zellen.
zytoreduktiv	zyt-: Wortteil mit der Bedeutung Zelle; reduktiv bedeutet verringernd; die Zellzahl verringernd
Zytostatika	zellwachstumshemmende Medikamente; sie können verschiedenartige Zellen, insbesondere solche, die sich häufig teilen, vernichten und/oder deren Vermehrung verhindern oder erheblich verzögern, indem sie den Zellstoffwechsel beeinflussen.