



**kinderkrebsinfo.de**

Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

# **Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)**

Copyright © 2025 [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de)

Autor: Maria Yiallourous, Redaktion: Maria Yiallourous, Freigabe: Prof. Dr. med.  
Dr. h. c. Günter Henze, Dr. med. Anja Möricke, Zuletzt bearbeitet: 15.04.2025

***Kinderkrebsinfo wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert***

**KINDER  
KREBS  
STIFTUNG**



# 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 .....	11
1.3.1.1. Familiäre Veranlagung .....	11
1.3.1.2. Angeborene Vorerkrankungen .....	11
1.3.1.3. Veränderte Chromosomen in den Leukämiezellen .....	12
1.3.2. Andere Faktoren .....	12
1.3.2.1. Radioaktive Strahlen .....	12
1.3.2.2. Röntgenstrahlen und Strahlentherapie .....	13
1.3.2.3. Elektromagnetische Felder .....	13
1.3.2.4. Chemische Substanzen und Medikamente .....	14
1.3.3. Virusinfektionen .....	14
1.4. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei akuter lymphoblastischer Leukämie auf? .....	15
1.5. Aufbau und Funktion von Knochenmark und Blut .....	16
1.5.1. Das Knochenmark - der Ort der Blutbildung .....	16
1.5.2. Welche Funktionen erfüllt das Blut? .....	18
1.5.3. Die Bestandteile des Blutes .....	18
1.5.3.1. Rote Blutkörperchen (Erythrozyten) .....	18
1.5.3.2. Weiße Blutzellen (Leukozyten) .....	19
1.5.3.2.1. Granulozyten .....	20
1.5.3.2.2. Lymphozyten .....	20
1.5.3.2.3. Monozyten .....	21
1.5.3.3. Die Blutplättchen (Thrombozyten) .....	21
2. Diagnostik und Therapieplanung: Welche Untersuchungen sind erforderlich? .....	22
2.1. Erstdiagnose: Wie wird eine akute lymphoblastische Leukämie festgestellt? .....	22
2.1.1. Anamnese und körperliche Untersuchung .....	23
2.1.2. Blutuntersuchungen .....	23
2.1.2.1. Blutbefund bei ALL .....	24
2.1.3. Knochenmarkuntersuchung .....	25
2.1.3.1. Knochenmarkbefund bei einer ALL (Zytomorphologie und Zytochemie) .....	25
2.1.3.2. Immunologische und genetische Untersuchungen zur Bestimmung der ALL-Unterform .....	26
2.1.3.2.1. Immunphänotypisierung .....	26
2.1.3.2.2. Zytogenetik .....	26
2.1.3.2.3. Molekulargenetik .....	27
2.1.4. Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit (Lumbalpunktion) .....	27



2.1.5. Bildgebende Verfahren .....	28
2.1.5.1. Ultraschalluntersuchungen (Brust- und Bauchraum, Hoden) .....	28
2.1.5.2. Röntgenuntersuchung (Brustkorb, Skelett) .....	28
2.1.5.3. Magnetresonanztomographie und Computertomographie (Brust- und Bauchraum, Gehirn, Skelett) .....	29
2.1.6. Herzuntersuchungen .....	29
2.1.6.1. Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie) .....	29
2.1.6.2. Elektrokardiographie (EKG) .....	30
2.2. Therapieplanung: Nach welchen Kriterien wird die Behandlungsintensität festgelegt? .....	30
2.2.1. Unterform der ALL (nach immunologischen und genetischen Merkmalen) .....	31
2.2.1.1. Immunologische Klassifizierung der ALL .....	31
2.2.1.2. Einteilung der ALL nach genetischen Merkmalen .....	32
2.2.2. Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie .....	33
2.2.2.1. Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie auf submikroskopischer Ebene: MRD-Monitoring .....	34
2.2.3. Zahl der weißen Blutzellen zum Zeitpunkt der Diagnose (initiale Leukämiezellmasse) .....	34
2.2.4. Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose .....	35
2.3. Krankheitsverläufe: Wie kann eine akute lymphoblastische Leukämie verlaufen? .....	36
2.3.1. Wie verläuft eine ALL ohne Behandlung? .....	36
2.3.2. Welche möglichen Krankheitsverläufe / Krankheitsphasen gibt es bei Patienten in Behandlung? .....	37
2.3.2.1. Unbehandelte ALL .....	37
2.3.2.2. ALL in Remission .....	37
2.3.2.2.1. Zeitpunkt der Remission .....	38
2.3.2.3. Krankheitsrückfall (Rezidiv) .....	38
2.3.2.4. Therapieversagen .....	38
2.4. Verlaufsdiagnostik: Welche Untersuchungen sind während der Therapie erforderlich? .....	39
2.4.1. Blut- und Knochenmarkuntersuchungen .....	39
2.4.2. Sonstige Untersuchungen .....	39
3. Therapie: Wie sieht die Behandlung eines Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie aus? .....	41
3.1. Welche Behandlungsmethoden sind erforderlich? .....	41
3.1.1. Chemotherapie .....	41
3.1.1.1. Welche Medikamente werden eingesetzt und wie werden sie verabreicht? .....	42
3.1.1.2. Wie läuft die Chemotherapie ab? .....	42
3.1.1.3. Welche Nebenwirkungen hat die Chemotherapie und welche Möglichkeiten zur Vorbeugung und Behandlung gibt es? .....	43
3.1.1.3.1. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung .....	43
3.1.2. Strahlentherapie .....	44
3.1.2.1. Welche Patienten erhalten eine Strahlentherapie? .....	44
3.1.2.2. Wie wird die Strahlentherapie durchgeführt? .....	45



3.1.2.3. Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie und welche Möglichkeiten zur Behandlung und Vorbeugung gibt es? .....	45
3.1.3. Knochenmark-/Stammzelltransplantation .....	46
3.1.3.1. Wann kommt eine Stammzelltransplantation in Frage? .....	46
3.1.3.2. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab? .....	47
3.1.3.3. Welche Möglichkeiten der Transplantation gibt es? .....	48
3.1.3.3.1. Allogene Stammzelltransplantation .....	48
3.1.3.4. Wie werden die Stammzellen gewonnen? .....	49
3.1.3.4.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark .....	49
3.1.3.4.2. Stammzellgewinnung aus dem Blut .....	49
3.1.3.5. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen werden zu ihrer Vorbeugung beziehungsweise Linderung ergriffen? .....	50
3.1.3.5.1. Risiken der Konditionierung (Chemo-/Strahlentherapie) .....	50
3.1.3.5.2. Risiken der Transplantation .....	51
3.1.3.5.3. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung von Nebenwirkungen .....	51
3.2. Schritt für Schritt: Wie läuft die Chemotherapie im Einzelnen ab? .....	52
3.2.1. Ablauf nach AIEOP-BFM ALL-Studie/-Register .....	53
3.2.1.1. 1. Induktion (mit vorangehender Vorphase) .....	53
3.2.1.1.1. Vorphase .....	53
3.2.1.1.2. Induktion .....	53
3.2.1.2. 2. Konsolidierung .....	54
3.2.1.3. 3. Extrakompartimenttherapie / Intensivierung .....	54
3.2.1.4. 4. Reinduktion .....	54
3.2.1.5. 5. Erhaltungs- oder Dauertherapie .....	55
3.2.2. Ablauf nach CoALL-Studie/-Register .....	55
3.2.2.1. 1. Induktion (mit vorangehender Vorphase) .....	55
3.2.2.1.1. Vorphase .....	55
3.2.2.1.2. Induktion .....	56
3.2.2.2. 2. Konsolidierung / Intensivierung (Intensivphase) .....	56
3.2.2.3. 3. ZNS-Therapie .....	57
3.2.2.4. 4. Reinduktion .....	57
3.2.2.5. 5. Erhaltungs- oder Dauertherapie .....	58
3.2.3. Wie werden die Medikamente verabreicht und dosiert? .....	58
3.3. Wie wird die Behandlung gesteuert, überwacht und fortentwickelt? Therapieoptimierungsstudien und Register .....	58
3.3.1. Standardisierte Therapiepläne .....	59
3.3.2. Behandlung in Therapieoptimierungsstudien .....	59
3.3.3. Dokumentation und Kontrolle .....	60
3.3.4. Therapieoptimierungsstudien und Therapieerfolge .....	61
3.3.5. Welche aktuellen Therapiestudien / Register gibt es für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie? .....	62
3.4. Krankheitsrückfall: Welche Aspekte sind wichtig und wie erfolgt die Behandlung? .....	65



3.4.1. Was ist ein Krankheitsrückfall (Rezidiv)? .....	65
3.4.2. Welche Krankheitszeichen treten bei einem ALL-Rezidiv auf? .....	66
3.4.3. Wie erfolgt die Diagnose eines Rezidivs? .....	67
3.4.4. Nach welchen Kriterien wird die Behandlungsintensität festgelegt? .....	67
3.4.5. Wie erfolgt die Behandlung von Patienten mit ALL-Rezidiv? .....	68
3.4.5.1. Behandlungsmöglichkeiten bei Standardrisiko-Patienten .....	69
3.4.5.2. Behandlungsmöglichkeiten bei Hochrisiko-Patienten .....	69
3.4.5.3. Chemotherapie .....	70
3.4.5.4. Strahlentherapie .....	70
3.4.5.5. Stammzelltransplantation .....	71
3.4.5.6. Neue Therapiemethoden .....	71
3.4.6. Therapiestudien und Register .....	72
4. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung? .....	74
4.1. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich? .....	74
4.1.1. Nachsorgepläne .....	75
4.2. Psychosoziale Nachbetreuung .....	75
4.3. Welche Spätfolgen der Behandlung gibt es und welche Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung stehen zur Verfügung? .....	76
4.3.1. Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie (Schädelbestrahlung) .....	78
4.3.1.1. Erhöhtes Risiko für Zweitkrebserkrankungen .....	78
4.3.1.2. Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit .....	78
4.3.1.3. Weitere mögliche Spätfolgen .....	79
4.3.2. Spätfolgen der Stammzelltransplantation .....	80
4.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung von Spätfolgen .....	81
4.3.3.1. Therapiestudien .....	81
4.3.3.2. Rückwirkende Analysen .....	82
4.3.3.3. Therapieüberwachung und Supportivtherapie .....	82
4.3.3.4. Nachsorge .....	82
5. Prognose: Wie sind die Heilungsaussichten bei Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie? .....	83
5.1. Heilungsaussichten bei Patienten mit ALL-Ersterkrankung .....	83
5.2. Heilungsaussichten bei Patienten mit ALL-Rezidiv .....	83
Literaturverzeichnis .....	86
Glossar .....	96

# Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)

*Leukämien* sind bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems. Mit etwa 30 % aller bösartigen Neubildungen sind sie die häufigsten Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Die *akute lymphoblastische Leukämie* (ALL) ist mit circa 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) etwa 90 % der Kinder dauerhaft von dieser Krankheit geheilt werden [[1]] [[2]] [[3]].

## Anmerkungen zum Text

Der folgende Informationstext zur akuten lymphoblastischen Leukämie richtet sich an Patienten und deren Angehörige. Er soll dazu beitragen, diese Erkrankung und die Möglichkeiten ihrer Behandlung zu erklären. Die Informationen ersetzen nicht die erforderlichen klärenden Gespräche mit den behandelnden Ärzten und weiteren Mitarbeitern des Behandlungsteams; sie können aber dabei behilflich sein, diese Gespräche vorzubereiten und besser zu verstehen.

Die Informationen sind vor allem auf der Grundlage der unten angegebenen Basisliteratur sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit 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.

## Psychosoziale Versorgung

Die Krebserkrankung eines Kindes ist für die ganze Familie eine belastende Situation. Das Psychosoziale Team der Klinik oder später der Nachsorgeeinrichtung steht Patienten und ihren Angehörigen von der Diagnose bis zum Abschluss der Behandlung sowie während der Nachsorge beratend und unterstützend zur Seite. Zögern Sie nicht, dieses Angebot in Anspruch



zu nehmen. Es ist fester Bestandteil des Behandlungskonzepts aller kideronkologischen Zentren im deutschsprachigen Raum. Hier finden Sie umfassende Informationen zum Thema.

### **Basisliteratur**

*Escherich G, Schrappe M, Creutzig U , Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter AWMF online 2021, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014l\\_S1\\_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter\\_2021-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf) [uri]*

*Schrappe M, Möricke A, Attarbaschi A, von Stackelberg A , Akute lymphoblastische Leukämie in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 269, 978-3-662-43685-1 [isbn]*

# 1. Allgemeine Informationen zur akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL)

In diesem Kapitel erhalten Sie allgemeine Informationen zur akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL). Thematisiert werden Krankheitsbild, Häufigkeit und Symptome der ALL sowie mögliche Ursachen der Krankheitsentwicklung.

Die *akute lymphoblastische Leukämie* (ALL) entsteht durch eine Veränderung von Zellen des blutbildenden 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 blutbildenden 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 blutbildenden 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.

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.

### 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“ oder „pro“ gekennzeichnet. Daraus ergeben sich folgende ALL-Unterformen: die Pro-B-ALL (auch Prä-pro-B-ALL), die Common ALL, die Prä-B-ALL, die (reife) B-ALL, die Pro- und Prä-T-ALL, die intermediäre (kortikale) T-ALL und die reife T-ALL.

Die Einteilung der ALL erfolgt anhand *zytologischer*, *immunologischer* und *genetischer* Merkmale der Leukämiezellen. 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.

*Weitere Informationen zur Einteilung der ALL finden Sie im Kapitel "Therapieplanung".*

## 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 (mit etwa 22 %) gut ein Fünftel aller Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus und ist somit auch die häufigste Krebserkrankung in dieser Altersgruppe.

In Deutschland erkranken nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters (Mainz) pro Jahr etwa 490 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren neu an einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Die ALL kann in jedem Alter auftreten, also auch bei Erwachsenen. Am häufigsten betroffen sind jedoch Kinder im Alter zwischen 1 und 5 Jahren. Jungen erkranken insgesamt etwas häufiger als Mädchen (Geschlechterverhältnis 1,3:1), im Säuglingsalter ist es umgekehrt [[1]].

## 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 und *immunologischen* Faktoren auch äußere Einflüsse eine Rolle spielen. Nach heutigem Wissen müssen verschiedene Faktoren zusammenwirken, bevor eine ALL entsteht.

Bekannt ist, dass Kinder mit bestimmten erbten oder erworbenen *Immundefekten* oder mit bestimmten *Chromosomenveränderungen* ein deutlich erhöhtes Risiko haben, an einer ALL zu erkranken. Auch *radioaktive Strahlen* und *Röntgenstrahlung*, 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]*

Kaatsch P , *Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindesalter, in: Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie 2018, 2. Aufl.: 163-168, 3540037020 [isbn]*

Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, Debatin KM, Deubzer H, Dirksen U, Eckert C, Eggert A, Erlacher M, Fleischhack G, Frühwald MC, Gnekow A, Goehring G, Graf N, Hanenberg H, Hauer J, Hero B, Hettmer S, von Hoff K, Horstmann M, Hoyer J, Illig T, Kaatsch P, Kappler R, Kerl K, Klingebiel T, Kontny U, Kordes U, Körholz D, Koscielniak E, Kramm CM, Kühlen M, Kulozik AE, Lamottke B, Leuschner I, Lohmann DR, Meinhardt A, Metzler M, Meyer LH, Moser O, Nathrath M, Niemeyer CM, Nustede R, Pajtler KW, Paret C, Rasche M, Reinhardt D, Rieß O, Russo A, Rutkowski S, Schlegelberger B, Schneider D, Schneppenheim R, Schrappe M, Schroeder C, von Schweinitz D, Simon T, Sparber-Sauer M, Spix C, Stanulla M, Steinemann D, Strahm B, Temming P, Thomay K, von Bueren AO, Vorwerk P, Witt O, Wlodarski M, Wössmann W, Zenker M, Zimmermann S, Pfister SM, Kratz CP , *Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. American journal of medical genetics. Part A 2017;173(4):1017-1037, 28168833 [pubmed]*

Schrapppe M, Möricke A, Attarbaschi A, von Stackelberg A, Akute lymphoblastische Leukämie in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 269, 978-3-662-43685-1 [isbn]

Stanulla M, Kratz C, Genetische Prädispositionen für Krebserkrankungen, in Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* 2018, 2. Aufl.: 169-174, 3540037020 [isbn]

### 1.3.1. Erbliche Veranlagung / genetische Faktoren

#### 1.3.1.1. Familiäre Veranlagung

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 Zwillings so hoch (circa 25 %), dass in jedem Fall eine Blutuntersuchung, im Zweifel auch eine Knochenmarkuntersuchung beim nicht erkrankten Geschwister erfolgen sollte [[4]]. Es gibt Hinweise darauf, dass der gemeinsame Ursprung der Leukämie auf *Chromosomenveränderungen* zurückgeht, die zu einem sehr frühen Zeitpunkt in der *Embryonalentwicklung* stattfinden. Da allerdings nicht jedes Kind mit nachgewiesener chromosomaler Veränderung später eine Leukämie entwickelt, muss es nach der Geburt jedoch weitere Faktoren geben, die zu einer Leukämie beitragen [[3]] (*siehe auch Abschnitt „Veränderte Chromosomen in den Leukämiezellen“*).

#### 1.3.1.2. Angeborene Vorerkrankungen

Kinder, die an bestimmten genetisch bedingten, angeborenen Erkrankungen leiden (zum Beispiel *Down-Syndrom* = Trisomie 21 oder *Fanconi-Anämie*), haben ein erhöhtes Risiko, an einer ALL zu erkranken [[5]]. Beim Down-Syndrom ist das Chromosom 21 dreimal statt zweimal vorhanden (daher auch die Bezeichnung Trisomie 21). Es tritt bei einem von 700 Neugeborenen auf und führt 14- bis 20-mal 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 [[6]] [[7]].

Auch andere genetische Defekte – zum Beispiel die *Neurofibromatose* Typ 1 (NF1), das *Bloom-Syndrom*, *Shwachman-Diamond-Syndrom*, *Louis-Bar-Syndrom* und die *Agammaglobulinämie* – können mit einem erhöhten Leukämierisiko einhergehen. Da all diese Krankheitsbilder oder

Syndrome mit einer Veranlagung für die Entwicklung von Krebserkrankungen einhergehen, werden sie auch als *Krebsprädispositionssyndrome* bezeichnet [[8]] [[9]].

#### 1.3.1.3. *Veränderte Chromosomen in den Leukämiezellen*

Es hat sich gezeigt, dass Leukämiezellen häufig Veränderungen der Chromosomenstruktur (zum Beispiel fehlende oder falsch positionierte Chromosomenteile) aufweisen. 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 [[10]] [[11]] [[3]].

### 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*

Atombombenkatastrophen (Hiroshima, Nagasaki) und Reaktorunfälle (Tschernobyl) haben gezeigt, dass *radioaktive Strahlen* das Auftreten insbesondere von *akuten* Leukämien fördern können [[12]]. 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 [[13]]. Die Ergebnisse einer vor einigen Jahren abgeschlossenen Studie des Kinderkrebsregisters in Mainz (DKKR), die so genannte KiKK-Studie, 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 [[14]] [[15]] [[16]]. Pressemitteilungen zur Studie finden Sie [hier](#). Auf der Schweizer Seite "[Forum Medizin und Energie \(FME\)](#)" finden Sie aktuelle Informationen zum Thema AKW und Krebs bei Kindern, die auf neueren Ergebnissen einer englischen Untersuchungskommission beruhen (Stand 2016). FME bietet auch eine sehr informative Broschüre ([Kinderleukämie und Kernkraftwerke – \(K\)Ein](#)

[Grund zur Sorge?](#)) zum Thema. Einen Überblick über die KiKK-Studie und Folgestudien in anderen Ländern finden Sie auch auf den Seiten des [Bundesamtes für Strahlenschutz \(BfS\)](#).

### 1.3.2.2. Röntgenstrahlen und Strahlentherapie

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 *Röntgenstrahlung* 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, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine neue bösartige Erkrankung auftritt [\[\[17\]\]](#) [\[\[18\]\]](#) [\[\[19\]\]](#) [\[\[20\]\]](#).

### 1.3.2.3. Elektromagnetische Felder

Als mögliche Ursache einer Leukämie werden auch nicht-ionisierende *elektromagnetische* Strahlen diskutiert und im Rahmen von Studien untersucht. Dabei wird zwischen hochfrequenten und niederfrequenten elektromagnetischen Feldern unterschieden. Hochfrequente elektromagnetische Strahlung wird zum Beispiel durch Radio- und Fernsehübertragung, Kommunikation über Mobilfunk (Sendemasten), schnurlose Telefone, WLAN und Radarüberwachung, Ganzkörperscannern, Babyüberwachungs- oder Mikrowellengeräte erzeugt. Niederfrequente elektrische und magnetische Felder entstehen unter anderem durch Hochspannungsleitungen, im Stromnetz der Bahn, bei der Verwendung von Elektrogeräten (Haushaltsgeräte und Elektroinstallationen im Haus) sowie Bildschirmgeräten (Fernsehen, Computer).

**Hochfrequente elektromagnetische Strahlung:** Laut einer Studie der Universität Mainz, die über drei Jahre unter Einschluss von fast 2.000 ehemaligen Leukämiepatienten durchgeführt wurde, haben hochfrequente elektromagnetische Felder, wie sie in der Umgebung von leistungsstarken Radio- und Fernsehsendern auftreten, keinen Einfluss auf das Leukämierisiko eines Kindes [\[\[21\]\]](#). Weitere Informationen sowie die Pressemitteilung zur Studie finden Sie [hier](#).

**Niederfrequente elektromagnetische Strahlung:** Die Auswirkung niederfrequenter Magnetfelder auf die Leukämieentstehung wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Während epidemiologische Beobachtungen auf einen möglichen Zusammenhang hinweisen (niederfrequente Felder werden aus diesem Grund von der International Agency for Research on Cancer (IARC) seit 2002 als möglicherweise kanzerogen eingestuft), konnte eine Ursache-Wirkungs-Beziehung bislang nicht nachgewiesen werden. Auch ein biologischer Wirkungsmechanismus, der die Krankheitsentstehung oder deren Verlauf erklären wurde, ist bislang nicht gefunden worden. Zum gegenwärtigen Stand kann ein geringfügiger Einfluss niederfrequenter Felder auf die Krankheitsentstehung nicht völlig ausgeschlossen werden [\[\[22\]\]](#) [\[\[21\]\]](#). Eine große, multinationale Studie mit über 3.000 ehemaligen ALL-Patienten hat allerdings ergeben, dass niederfrequente

Felder keine Auswirkung auf den Krankheitsverlauf (Rezidivauftreten, Zweitkrebserkrankung, Überleben) einer bestehenden Leukämieerkrankung haben [[23]].

Informationen über die Ursachenforschung zur Leukämie bei Kindern erhalten Sie auch auf den Seiten des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) [hier](#).

#### 1.3.2.4. Chemische Substanzen und Medikamente

Gewisse chemische Substanzen wie Benzole können nachgewiesenermaßen eine Leukämie sowie andere Krebsarten auslösen. Benzole wurden früher unter anderem der Treibstoffflüssigkeit beigesetzt und waren somit in Fahrzeugabgasen enthalten, sind jedoch in dieser Form heutzutage als krebserregende Substanzen nicht mehr relevant. Untersuchungen weisen darauf hin, dass das Risiko einer Leukämie bei Kindern erhöht ist, wenn die Eltern berufsbedingt (zum Beispiel im Umgang mit Fahrzeugmotoren) Benzol und anderen Substanzen ausgesetzt sind oder sie in einem Industriegebiet leben [[24]]. Geforscht wird auch an einem möglichen Zusammenhang zwischen einer Leukämie bei Kindern und der (beruflichen) Exposition der Eltern gegenüber Pestiziden, Lösungsmitteln, Textilstaub oder Holzarbeiten [[25]] [[26]] [[27]].

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 [[17]] [[19]]. 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 [[28]]. Einige Studien belegen auch den Einfluss, den ein Alkohol- und Drogenkonsum der Mutter während der Schwangerschaft auf die Entstehung von Leukämien (vor allem der AML) bei Säuglingen und Kleinkindern hat [[29]] [[30]].

#### 1.3.3. Virusinfektionen

Über den Zusammenhang zwischen *Infektionen* und der Entwicklung einer ALL ist wenig bekannt. 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 [[31]] [[3]]. 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 wichtigsten Symptome sind in der folgenden Übersicht zusammengefasst:

- Müdigkeit, allgemeine Abgeschlagenheit und Lustlosigkeit, Krankheitsgefühl
- Hautblässe durch Mangel an roten Blutzellen (*Anämie*)
- Blutungsneigung, zum Beispiel schwer zu stillendes Nasen- und/oder Zahnfleischbluten, blaue Flecken oder kleine punktförmige Hautblutungen (Petechien)
- Fieber und/oder erhöhte Infektneigung durch Mangel an weißen Blutzellen (Neutropenie)
- Geschwollene *Lymphknoten*, etwa am Hals, in den Achselhöhlen oder in der Leiste

- Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit (durch Vergrößerung von Milz und/oder Leber)
- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Kopfschmerzen, Sehstörungen, Erbrechen, Hirnnervenlähmungen (durch Befall des *Zentralnervensystems*)
- Atemnot (durch Vergrößerung der *Thymusdrüse* oder der Lymphknoten im Brustraum)
- Vergrößerung der/eines Hoden

**Gut zu wissen:** 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 blutbildenden 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.

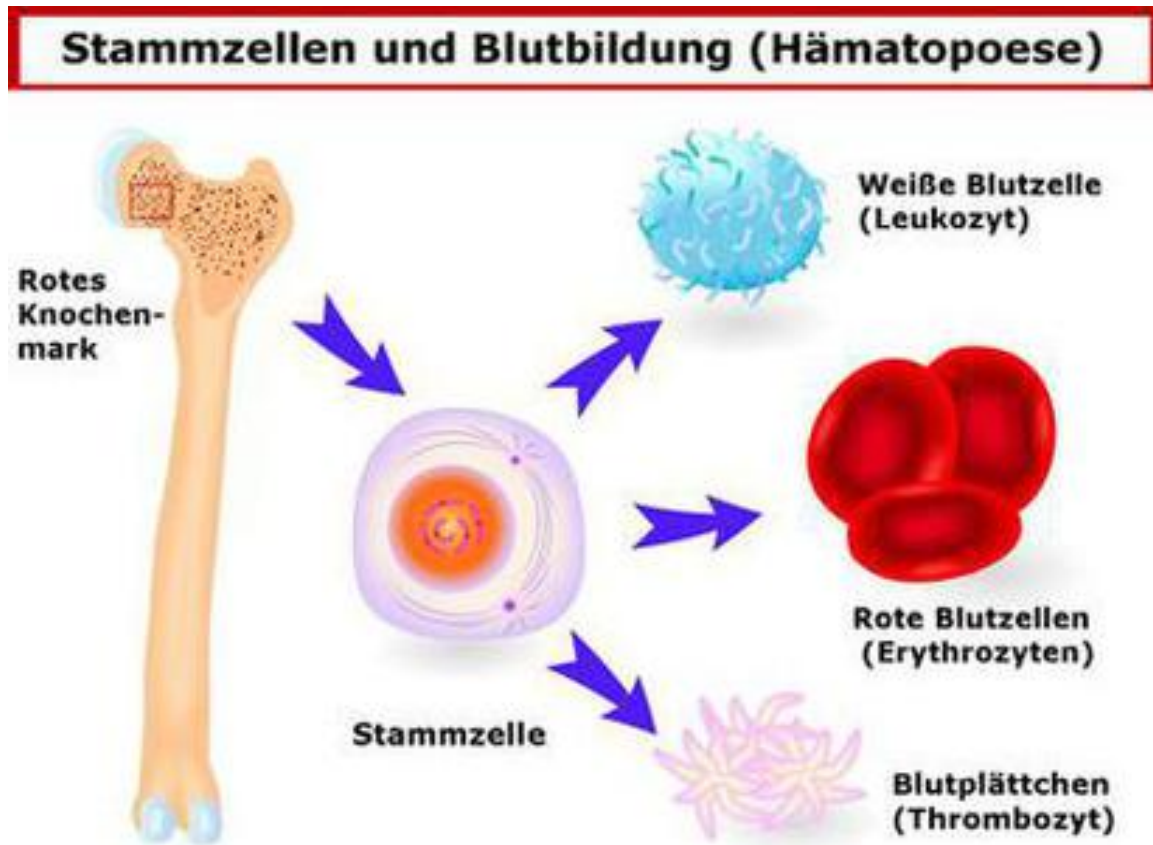
Das Knochenmark (nicht zu verwechseln mit dem *Rückenmark*, welches ein Teil des *Zentralnervensystems* ist), ist ein schwammartiges, stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (zum Beispiel Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und 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*). 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.

**Altersentsprechende Normwerte für Hämoglobin und Hämatokrit (Quelle: Laborlexikon)**

Alter	Hämoglobin (Hb) g/dl	Hämatokrit (Hk) in %
1 Jahr	10,7 - 13,1	33 - 40
2 - 6 Jahre	10,8 - 14,3	34 - 41
7 - 12 Jahre	11,3 - 14,9	37 - 43
13 - 17 Jahre weiblich	12,0 - 16,0	36 - 44
13 - 17 Jahre männlich	14,0 - 18,0	39 - 47

(Quelle: Laborlexikon)

Bitte beachten Sie, dass die Normwerte für Hämoglobin und Hämatokrit je nach Quelle der Daten leicht variieren können.

### 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.

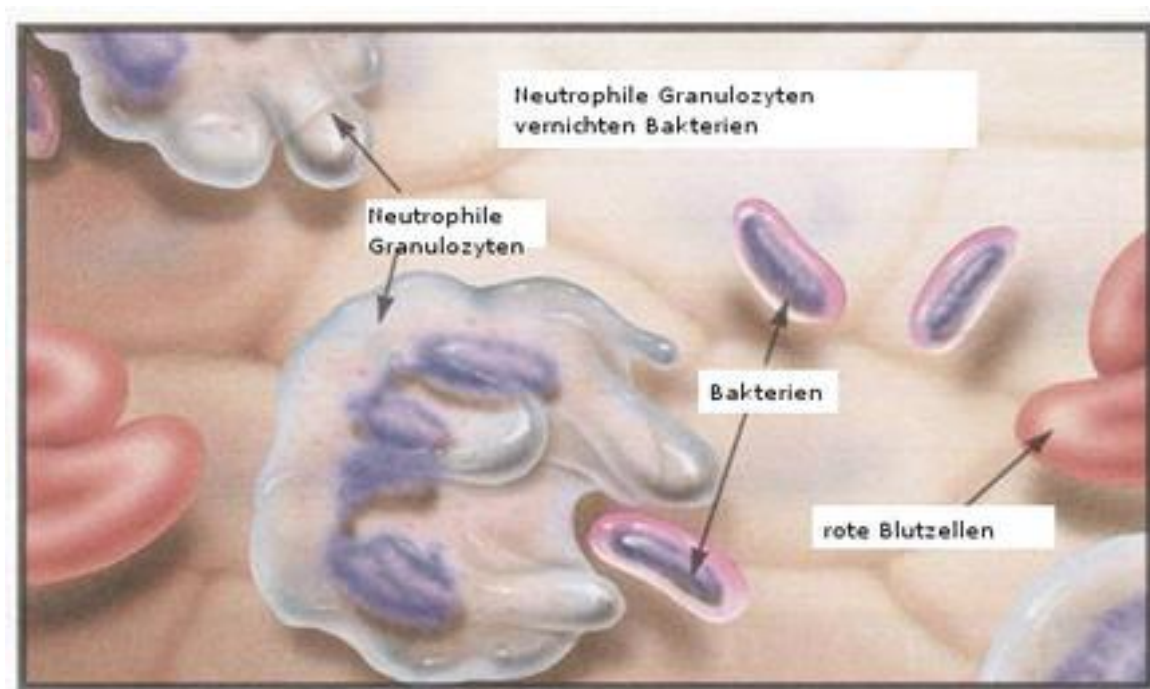
Die Leukozyten werden – nach Aussehen, Bildungsort und Funktion – in weitere Gruppen unterteilt: Mit einem Anteil von 60 bis 70 % am stärksten vertreten sind die so genannten *Granulozyten*; 20 bis 30 % sind *Lymphozyten* und 2 bis 6 % *Monozyten* („Fresszellen“). Die drei Zellarten haben unterschiedliche 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?

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen zur Erst- und Verlaufsdia­gnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL), zu Krankheitsverläufen und zur Therapieplanung. Die Therapieplanung basiert u.a. auf dem Subtyp der ALL (Klassifikation) sowie auf weiteren Prognosefaktoren, die hier thematisiert werden.

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

Blut- und Knochenmarkuntersuchungen 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) und *Computertomographie* (CT). 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 eine Überprüfung der Herzfunktion (*Elektrokardiographie* (EKG) und *Echokardiographie*) und der Gehirnfunktion (*Elektroenzephalographie*, EEG). 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.

**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. Der Arzt achtet zudem auf Anzeichen von Blutungen (zum Beispiel Einblutungen in die Haut und die Schleimhäute), überprüft Knochen und Gelenke auf Schwellungen und/oder Bewegungseinschränkungen und führt eine *neurologische* Untersuchung durch. 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. [[4]]

Die Zahl der Leukozyten zum Zeitpunkt der Diagnose spielt eine wichtige Rolle bei der Risikoeinschätzung und ist somit richtungweisend für die Therapieplanung.

**Gut zu wissen:** 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.

Die Blutuntersuchung dient generell der Überprüfung verschiedenster Werte. So werden, abgesehen von Blutbild und Differentialblutbild, beispielsweise auch die Funktion verschiedener Organe (wie Leber und Niere) überprüft, die Blutgruppe bestimmt und der Patient auf möglicherweise vorliegende *Infektionen* untersucht.



[Hier finden Sie weitere, allgemeine Informationen zur Blutuntersuchung.](#)

### 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, die nichts mit Leukämie zu tun haben (wie 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 Hohlneedle 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 [[ESC2016]]. 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 zunächst 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 mehr als 25 % der kernhaltigen Zellen des Knochenmarks unreife Zellen (Lymphoblasten oder kurz: Blasten) sind. Bei der Feststellung einer ALL sind meist mehr als 80 % der Knochenmarkzellen bösartig. Oft sind es sogar mehr als 95 %, selten weniger als 50 % [[33]]. 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* [[10]] [[3]].

#### 2.1.3.2.1. Immunphänotypisierung

Bei der *Immunphänotypisierung* wird mit Hilfe verschiedener Spezialverfahren und unter Verwendung monoklonaler Antikörper [siehe *Monoklonale Antikörper*] nach bestimmten Eiweißen, so genannten *Antigenen*, auf der Oberfläche oder im Inneren der 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 lassen sich – unterteilt nach B- und T-Zell-ALL-Formen – die folgenden Unterformen (Subtypen) unterscheiden:

- **B-Zell-ALL:** Dazu gehören die Pro-B-ALL (auch Prä-Prä-B-ALL), die Common ALL, die Prä-B-ALL und die reife B-ALL (auch B-AL).
- **T-Zell-ALL:** Dazu gehören die frühen T-ALL-Formen (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“*). Darüber hinaus dient die Immunphänotypisierung auch der Abgrenzung einer ALL von einer akuten myeloischen Leukämie (AML) [[10]].

#### 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 Erbmaterial 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 Erbmaterial 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 (*siehe auch Kapitel „Therapieplanung – Unterform der ALL“*).

Einige dieser Merkmale können mit molekulargenetischen Methoden (zum Beispiel der *Polymerase-Kettenreaktion*; englisch: polymerase chain reaction = PCR, oder der *Durchflusszytometrie*, FCM) bestimmt werden. Diese 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.

**Gut zu wissen:** die Gewinnung von Zellen zwecks Isolierung von *DNA* und die nachfolgende Charakterisierung bestimmter Gene sind für den nachfolgenden Nachweis der minimalen Resterkrankung (MRD) unverzichtbar.

#### 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 Hohnadel zwischen zwei Wirbeln der Lendenwirbelsäule in den Nervenwasserkanal ein. Dort ist der Liquorraum am besten zu erreichen. Auch Medikamente können hier eingespritzt werden (*siehe Kapitel "Therapie"*). Nach der *Punktion* muss der Patient für einige Zeit (mindestens zwei Stunden) in Kopftieflage liegen, 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. Bildgebende 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, Milz, Nieren, Darm oder Körperhöhlen wie das *Mediastinum* 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, ebenso wie tumorbedingte Flüssigkeitsansammlungen im Körper (zum Beispiel ein *Pleuraerguss* oder *Perikarderguss*). 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 kann im Verdachtsfall überprüft werden, 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](#).

## 2.1.6. Herzuntersuchungen

### 2.1.6.1. Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie)

Mit Hilfe des Herzechokardiogramms können die Leistungsfähigkeit des Herzens, die Lage der Herzklappen und die Wanddicke des Herzmuskels beurteilt werden. Wichtig ist die Untersuchung, wenn ein Schaden des Herzmuskels oder eine Herzentzündung vermutet wird. Die Untersuchung dient auch zur Überwachung der Behandlung mit bestimmten *Zytostatika* (vor allem Anthrazyklinen wie beispielsweise Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin).

Durch regelmäßige Untersuchungen mittels Echokardiographie sollen die Herzleistungsfunktion überwacht und sich anbahnende Schäden rechtzeitig erkannt werden, um die Behandlung mit diesen Medikamenten dann entsprechend anpassen zu können. Auch die Lage eines zentralvenösen Katheters [*zentraler Venenkatheter*] kann damit untersucht und dokumentiert werden.

#### 2.1.6.2. Elektrokardiographie (EKG)

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

## 2.2. Therapieplanung: Nach welchen Kriterien 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 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 Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie
- die Anzahl der weißen Blutzellen zum Zeitpunkt der Diagnose (initiale Leukämiezellmasse)



- das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose

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 welchem der Patient behandelt wird. Fast alle Patienten mit ALL (99,6 %) werden nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters im Rahmen von *Therapieoptimierungsstudien* behandelt [[1]]. Die beiden bundesweit laufenden Therapieoptimierungsstudien AIEOP-ALL BFM 2017 und CoALL-08-09 (beziehungsweise das jetzt offene Register CoALL 2020) berücksichtigen zum Teil unterschiedliche Prognosefaktoren.

### **Basisliteratur**

Escherich G, Schrappe M, Creutzig U , Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter AWMF online 2021, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014I\\_S1\\_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter\\_2021-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014I_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf) [uri]

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, Mörücke A, Attarbaschi A, von Stackelberg A , Akute lymphoblastische Leukämie in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 269, 978-3-662-43685-1 [isbn]

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 (Subtypen) einteilen. Fachleute sprechen auch von Klassifikation oder Klassifizierung. Im Vordergrund steht zunächst die Einteilung der ALL nach zellulärer Herkunft der Leukämiezellen. Genetische Eigenschaften der Tumorzellen, die sich ebenfalls auf die Krankheitsprognose auswirken, ermöglichen eine genauere Charakterisierung der ALL-Form und spielen daher eine zunehmende Rolle bei Therapieentscheidungen.

### **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. So genannte B-ALL-



Formen 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“ oder „pro“ gekennzeichnet.

Nach der so genannten EGIL-Klassifikation (EGIL steht für „European Group for the Immunological Classification of Leukemias“) lassen sich mittels Immunphänotypisierung die folgenden ALL-Unterformen (Subtypen, Immunphänotypen) unterscheiden [[10]] [[3]]:

#### **B-ALL-Formen**

- B-I: Pro-B-ALL (auch Prä-Prä-B-ALL)
- B-II: Common ALL
- B-III: Prä-B-ALL
- B-IV: reife B-ALL (auch B-AL)

#### **T-ALL-Formen**

- T-I: Pro-T-ALL
- T-II: Prä-T-ALL
- T-III: kortikale (intermediäre) T-ALL
- T-IV: reife T-ALL

Die Leukämiezellen der verschiedenen ALL-Unterarten unterscheiden sich hinsichtlich ihres Stoffwechsels und sind daher gegenüber *Chemotherapie* unterschiedlich empfindlich. Je nach Immunphänotyp (B-Vorläuferzell- oder T-Zell-ALL kann die Therapie daher sehr unterschiedlich ausfallen.

**Anmerkung:** Die reife B-ALL ähnelt in ihren Eigenschaften eher den B-Zell-*Non-Hodgkin-Lymphomen* (NHL) und wird daher in der Patienteninformation „Non-Hodgkin-Lymphome“ behandelt.

### **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 oder verringerten Zahl in der Zelle vorliegen. Ersteres bedeutet, dass die Zelle mehr als die üblichen 46 Chromosomen aufweist (so genannte Hyperdiploidie); im zweiten Fall befinden sich in der Zelle weniger als 46 Chromosomen (Hypodiploidie). Hyperdiploiden (mit mehr als 50 Chromosomen) treten bei etwa 25 % aller Kinder mit ALL auf, eine Hypodiploidie kommt in 1 % der Fälle vor [[3]].

Die verschiedenen Chromosomenveränderungen sind mit unterschiedlichen Heilungsaussichten (Prognosen) 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. Das gleiche gilt für eine Chromosomenzahl von 50 und mehr [[10]] [[34]].
- **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. Auch eine Hypodiploidie, also ein Chromosomensatz von unter 46, ist mit einer schlechteren Prognose verbunden [[10]] [[35]].

Der Nachweis der Translokationen t(4;11), t(12;21) und t(9;22) sowie einer Hypodiploidie sind für das individuelle Rückfallrisiko und somit für eine entsprechend risikoangepasste Therapiezuweisung besonders relevant.

Patienten mit prognostisch ungünstigen chromosomalen Veränderungen gelten als Hochrisiko-Patienten, da sie mit einer konventionellen Chemotherapie oftmals nicht geheilt werden können. Sie benötigen stattdessen eine intensivierte Chemotherapie oder manchmal auch eine *Hochdosis-Chemotherapie* und anschließende *allogene Stammzelltransplantation*.

**Studienbezogene Anmerkung:**

Im Rahmen der neuen Studie AIEOP-BFM ALL 2017 werden Patienten mit Hypodiploidie, t(4;11) oder t(9;22) einer der beiden Hochrisikogruppen (early High Risk (eHR) oder High Risk (HR)) zugeordnet. Auch in der CoALL-Studie beziehungsweise gemäß den Empfehlungen des CoALL-Registers 2020 gelten das Vorliegen von, zum Beispiel, Hypodiploidie oder Translokation t(4;11) als Grund für eine Zuordnung des Patienten in den Hochrisikoarm. Für Patienten mit Philadelphia-Chromosom gibt es eigene Therapieprotokolle gemäß Therapiestudie Es-PhALL (die inzwischen geschlossene Studie wird als Register fortgeführt).

## 2.2.2. Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie

Die Erfahrungen der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass die Geschwindigkeit, mit der die Erkrankung auf die Behandlung anspricht, ein wesentlicher Indikator für das Rückfallrisiko und somit ein wichtiger *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 bis fünf Wochen nach Therapiebeginn. Die Überprüfung des Ansprechens erfolgt durch die mikroskopische (*zytomorphologische*) Untersuchung einer Probe aus *Knochenmark* und Blut, die Aufschluss über die Zahl der im Körper verbliebenen Leukämiezellen geben soll.

Bei Patienten, die nach den Therapieempfehlungen der Studie AIEOP-BFM ALL 2017 behandelt werden, wird das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie erstmalig schon nach einer siebentägigen Behandlungsdauer (auch Vorphase genannt) sowie an Tag 15 der Behandlung gemessen und zur Zuordnung der Patienten in verschiedene Therapiearme genutzt.

#### **2.2.2.1. 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. 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*, PCR; *Durchflusszytometrie*, FCM), mit deren Hilfe sogar noch 1 Leukämiezelle unter 100.000 bis 1 Million gesunden Zellen nachgewiesen werden kann [[10]] [[4]] [[36]] [[37]] [[38]].

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 ist inzwischen ein unverzichtbares diagnostisches Werkzeug, das im Rahmen der AIEOP-BFM ALL-Studie (beziehungsweise des Registers) und der *Therapieoptimierungsstudie* CoALL-08-09 (beziehungsweise des Registers CoALL2020) zur Zuteilung der Patienten in verschiedene Therapiearme (Stratifizierung) eingesetzt wird.

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

Die Zahl der Leukämiezellen in *Knochenmark* und Blut sowie der Befall anderer Organe mit leukämischen Zellen zum Zeitpunkt der Diagnose ist für eine orientierende Risikoeinschätzung hilfreich. Im Rahmen der CoALL-Studie wird die initiale Leukämiezellmasse auch als Kriterium *Prognosefaktor* für die Risikogruppenzuordnung (Stratifizierung) des Patienten genutzt.

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.**

- **Patienten mit einer T-ALL** (das sind etwa 10 % aller ALL-Patienten) haben beispielsweise 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.
- Für **Patienten mit einer reifen B-ALL** (auch: B-AL) gilt ähnliches, 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]]. [Wichtig: 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-Befall**) zum Zeitpunkt der Diagnose. Bei Patienten mit „initialem ZNS-Befall“ ist daher, unter anderem, eine Schädelbestrahlung notwendig.

## 2.2.4. 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 besonders ungünstige Prognose [[39]]. Sie wurden daher bislang nach einem besonderen Therapieplan (INTERFANT-06 Protokoll) behandelt. Im Rahmen der neuen AIEOP-Therapiestudie gelten Patienten im ersten Lebensjahr als Hochrisikopatienten, das heißt, sie werden einer der Hochrisikogruppen zugeordnet, deren Therapiepläne auf das hohe Rückfallrisiko dieser Patienten abgestimmt sind. Aber auch Kinder über zehn Jahren erleiden häufiger Rückfälle als jüngere Patienten; sie werden im Rahmen der CoALL-Studie beziehungsweise des CoALL-Registers als Hochrisikopatienten behandelt.

Darüber hinaus ist bei beiden Altersgruppen das Risiko für Komplikationen (zum Beispiel schwerwiegenden *Infektionen*) erhöht. Eine entsprechende *Supportivtherapie* und Überwachung sind daher besonders wichtig. Günstiger ist hingegen die Prognose bei Kindern zwischen dem

zweiten und zehnten Lebensjahr. Die mit Abstand größte und am besten zu behandelnde Altersgruppe ist die der zwei- bis fünfjährigen Kinder, die 60 % aller Patienten ausmachen.

## 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 blutbildenden 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]] [[40]]. 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.

#### 2.3.2.2.1. Zeitpunkt der Remission

- 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.

**Gut zu wissen:** Remission bedeutet nicht, dass keine Leukämiezellen im Körper mehr vorhanden sind und daher keine Behandlung mehr notwendig ist.

Enthält der Organismus eines Kindes zum Zeitpunkt der Diagnose zum Beispiel  $10^{12}$  Leukämiezellen, so wird bereits bei einer Abnahme auf  $10^{10}$  Zellen eine Remission festgestellt [[4]]. Von diesen Restleukämiezellen kann ein Rückfall der Erkrankung ausgehen. Es ist daher von entscheidender Bedeutung, dass auch diese bösartigen Zellen erreicht und vernichtet werden. Dies ist nur durch eine Fortführung der Behandlung, in der Regel mit anderen Medikamentenkombinationen, möglich.

#### 2.3.2.3. Krankheitsrückfall (Rezidiv)

Krankheitsrückfall (Rezidiv) bedeutet, dass sich die 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. Verlaufsdagnostik: 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 der Verlaufsdagnostik 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.

#### Blutuntersuchung nach Vortherapie

Im Rahmen der heutigen Behandlungspläne ist es üblich, bereits im Vorfeld der eigentlichen Therapie durch Verabreichung eines bestimmten *Zytostatikums* (zum Beispiel Prednison, Daunorubicin oder Adriamycin) zu testen, wie die Erkrankung auf die Chemotherapie anspricht und weiter ansprechen wird.

Hier dient eine anschließende Blutuntersuchung dazu, den Patienten unter Berücksichtigung des jeweiligen Befundes einer bestimmten Risikogruppe und somit einem bestimmten Behandlungszweig zuzuweisen.

### 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 *Urin*proben) 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?

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen über die bei einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) angewandten Behandlungsmethoden, den Therapieablauf, verfügbare Therapieoptimierungsstudien / Register sowie über Möglichkeiten der Behandlung bei einem Krankheitsrückfall.

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.

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

#### 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 (allogener) **Stammzelltransplantation** notwendig.

Die Intensität und Dauer der *Chemotherapie*, die Notwendigkeit einer *Bestrahlung* des zentralen Nervensystems oder einer *Stammzelltransplantation* sowie die Heilungsaussichten 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, vor allem, 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). *Zytostatika* wirken sehr

gut gegen rasch wachsende, also sich schnell teilende *Zellen*. Zu diesen gehören in besonderem Maße die Leukämiezellen.

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

#### 3.1.1.1. Welche Medikamente werden eingesetzt und wie werden sie verabreicht?

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 als *Infusion* oder *Injektion* 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*).

*Ausführlichere Informationen zu den eingesetzten Zytostatika und der Art ihrer Verabreichung erhalten Sie im Kapitel „Ablauf der Chemotherapie“.*

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

Die chemotherapeutische Behandlung erfolgt in mehreren Zyklen oder Phasen. Der Vorteil dieser Intervallbehandlung liegt darin, dass 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 **Gesamtdauer der Behandlung** 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.](#)

### 3.1.1.3. 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 Schleimhautentzündungen (*Mukositis*), Störungen im Verdauungstrakt, Übelkeit und Erbrechen sowie Haarausfall.
- 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.

#### 3.1.1.3.1. 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.
- Um gegen *Infektionen* vorzugehen oder diese von vornherein zu vermeiden, kann man mit Hilfe von Wachstumsfaktoren (wie *G-CSF*) die Bildung weißer Blutzellen anregen, die eine wichtige Rolle bei der Krankheitsabwehr spielen. Außerdem werden antibakterielle Medikamente (*Antibiotika*) sowie Medikamente gegen Pilze verabreicht.
- 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](#). Wir möchten Sie besonders auf das Kapitel zum Thema Infektionen aufmerksam machen. Die Gefahr schwerwiegender Infektionen ist vor allem während der Intensivtherapiephase groß; ihr Verlauf kann lebensbedrohlich sein, vor allem wenn keine sofortige Behandlung erfolgt. Aus diesem Grund ist es auch für die Betroffenen wichtig, sich über die Frühsymptome einer Infektion und über Vorbeugungsmaßnahmen zu informieren.

**Gut zu wissen:** 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.

#### 3.1.2.1. Welche Patienten erhalten eine Strahlentherapie?

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 Zentralnervensystems nachweisbar ist: Sie erhalten immer eine Bestrahlungsbehandlung, sofern sie das erste Lebensjahr erreicht haben. (Kinder im ersten Lebensjahr sollten grundsätzlich keine Strahlentherapie erhalten.) Eine vorbeugende Strahlentherapie kann bei bestimmten Hochrisikopatienten sinnvoll sein, also bei Patienten, die ein überdurchschnittlich hohes Risiko für ein *ZNS-Rezidiv* haben. Dies kann beispielsweise Patienten mit einer T-ALL (etwa 10 % aller Patienten) betreffen 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 (insbesondere mit Hochdosis-Methotrexat) und häufigen Methotrexat-Gaben in das ZNS (*intrathekale Chemotherapie*) ebenso wirksam ist. Auf eine Strahlentherapie kann daher verzichtet werden [[41]] [[42]] [[43]] [[44]] [[45]] [[46]] [[3]] [[47]].

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.

### 3.1.2.2. *Wie wird die Strahlentherapie durchgeführt?*

Die Strahlentherapie erfolgt mit energiereichen, *elektromagnetischen* Strahlen, die von außen durch die Haut auf die Region eingestrahlt werden. Die Strahlen verursachen Schäden im Erbgut der *Zellen*. Da 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 Gray- (kurz: Gy-)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.

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

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

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

**Gut zu wissen:** Um den Nebenwirkungen der Strahlentherapie vorzubeugen oder diese zu behandeln, erfolgen, wie bei der Chemotherapie, *unterstützende Behandlungsmaßnahmen*. Auch der Patient selbst beziehungsweise seine Angehörigen können zur Linderung strahlenbedingter Folgeerscheinungen beitragen. Tipps hierzu finden Sie 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 einer allogenen hämatopoetischen *Stammzelltransplantation* (abgekürzt: allogene 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 weiterentwickeln. 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 mit einer konventionellen Chemotherapie besonders hoch ist (Risiko von über 50 %), also bei so genannten Hochrisiko-Patienten.

Das kann beispielsweise für Patienten gelten, die ungenügend auf eine Chemotherapie ansprechen (so genannte Non-Responder oder Late Responder). Auch für Patienten, die an bestimmten Unterformen der ALL erkrankt sind (zum Beispiel einer T-ALL oder pro-B-ALL) und/oder deren Leukämiezellen bestimmte, prognostisch ungünstige *Chromosomenveränderungen* aufweisen [zum Beispiel die *Translokationen* t(9;22) und t(4;11)], kann – unter bestimmten Voraussetzungen – eine Stammzelltransplantation in Frage kommen. Insbesondere Patienten mit einer Hochrisiko-T-ALL können von einer Stammzelltransplantation profitieren [[48]]. Da diese Behandlung allerdings mit akuten und späten Folgen verbunden sein kann, ist eine permanente Überprüfung bezüglich *Indikation* und Ergebnis erforderlich. Eine Stammzelltransplantation bei Erstbehandlung erfolgt in

der Regel innerhalb von drei bis vier Monaten nach Erreichen einer *Remission* [[10]] [[49]] [[3]] [[40]] [[50]], das heißt, während der intensiven Konsolidierungsphase der Chemotherapie (*siehe Abschnitt „Ablauf der Chemotherapie“*).

Für Patienten, die bereits einen Rückfall (Rezidiv) 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 [[51]]. Auch bestimmte Rezidiv-Patienten mit einem mittleren Rückfallrisiko (das heißt, einem unbefriedigenden Therapieansprechen auf MRD-Ebene) haben mit einer Stammzelltransplantation deutlich bessere Heilungsaussichten als mit einer konventionellen Chemotherapie [[52]] (*siehe auch Kapitel zur „Krankheitsrückfall – Behandlung“*).

**Gut zu wissen:** In den vergangenen Jahren haben sich die Behandlungsergebnisse bei Hochrisiko-Patienten mit Chemotherapie deutlich verbessert, so dass die Indikation für eine Stammzelltransplantation seltener als früher gegeben ist. Auch die genauere Risikoabstufung mittels MRD-Diagnostik [siehe *minimale Resterkrankung*] trägt dazu bei, dass auf eine Stammzelltransplantation vermehrt verzichtet werden kann [[3]].

### 3.1.3.2. Wie läuft eine Stammzelltransplantation ab?

Die *Stammzelltransplantation* setzt sich aus zwei Phasen zusammen:

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. Die genaue Art der Konditionierung richtet sich unter anderem nach dem Alter des Patienten, der ALL-Unterform sowie der Art des Spenders (verwandt, unverwandt).
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*. Die Blutstammzellen 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.



**Gut zu wissen:** Im Rahmen der aktuellen Studie zur allogenen Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit ALL (**ALL SCTped 2012 FORUM**) wird überprüft, ob die Ganzkörperbestrahlung (TBI) in Zukunft durch eine ausschließliche Kombination verschiedener Chemotherapien ersetzt werden kann, ohne dass sich das Behandlungsergebnis verschlechtert. Denn die besonders wirksame Ganzkörperbestrahlung (derzeit gängig bei Patienten ab vier Jahren), verursacht bleibende Langzeitschäden (wie Zweitkrebserkrankungen, Hormonstörungen und Unfruchtbarkeit). [Mehr zur Studie](#)

### 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.

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:

1. damit die Gefahr der Transplantatabstoßung (Empfänger-gegen-Spender-Reaktion, oder englisch: „Host-versus-Graft“-Reaktion) nicht zu groß ist und (viel mehr noch)
2. damit die Abwehrreaktionen des gespendeten *Knochenmarks* gegen den Organismus des Empfängers (*Spender-gegen-Empfänger-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. Die Art des Spenders (verwandt, unverwandt) beeinflusst das Therapieergebnis nicht [[53]]

Falls für einen Patienten kein HLA-identischer Spender gefunden wird, er aber aufgrund einer besonders schlechten *Prognose* (20 bis 30 %) dringend eine Transplantation benötigt (dies gilt zum Beispiel für Patienten mit ALL-Rezidiv der Hochrisikogruppe), kommt auch ein nicht HLA-identischer Spender aus der Familie infrage (Beispiel: *haploidentische Stammzelltransplantation*) [[54]]. In diesem Fall müssen jedoch bestimmte Blutzellen (Lymphozyten), die eine *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* beim Empfänger 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 blutbildender *Stammzellen* für den Wiederaufbau der Blutbildung zu erhalten. Da die Entnahme mit Schmerzen verbunden ist, erfolgt sie unter *Vollnarkose*. Die roten Blutkörperchen werden dem Spender nach Abtrennung der Stammzellen zurücktransfundiert, 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 Stammzell-*Apherese*, an einem oder auch zwei aufeinanderfolgenden Tag(en) über jeweils zwei bis vier Stunden durchgeführt werden. Die im Transplantat enthaltenen reifen roten Blutzellen werden dem Spender rückübertragen, sie werden nicht benötigt.

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

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

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

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

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

Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brachliegt, wird als 'Aplasie'-Phase [siehe *Knochenmarkaplasie*] 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 drei bis sechs Wochen 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 [siehe *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 *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: "Graft-versus-Host-Disease", GvHD) bezeichnet. Sie richtet sich hauptsächlich gegen Haut, Leber und Darm des Patienten und kann unter Umständen lebensbedrohlich werden.

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

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

Um das Auftreten der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion zu verhindern oder um die Schwere dieser Reaktion zu mindern, werden nach der Transplantation Medikamente verabreicht, die die Immunreaktion unterdrücken (*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](#).

### **Basisliteratur**

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

*Handgretinger R, Matthes-Martin S, Lang P, Hämatopoetische Stammzelltransplantation in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer-Verlag GmbH Deutschland 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 17, 978-3-662-43685-1 [isbn]*

*Schrauder A, von Stackelberg A, Schrappe M, Cornish J, Peters C, ALL-BFM Study Group, EBMT PD WP, I-BFM Study Group, Allogeneic hematopoietic SCT in children with ALL: current concepts of ongoing prospective SCT trials Bone marrow transplantation 2008;41 Suppl 2:S71-4, 18545248 [pubmed]*

*Schrappe M, Möricke A, Attarbaschi A, von Stackelberg A, Akute lymphoblastische Leukämie in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 269, 978-3-662-43685-1 [isbn]*

## 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 mehreren großen Therapieabschnitten. Diese unterscheiden sich sowohl in ihrer Dauer als auch hinsichtlich der eingesetzten Medikamentenkombinationen und 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 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 neu erkrankten ALL-Patienten entweder im Rahmen der bundesweiten Therapieoptimierungsstudie **AIEOP-ALL BFM 2013** (beziehungsweise des **AIEOP-ALL BFM-Registers**) oder im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie **CoALL-08-09** beziehungsweise, seit Ende der Patientenaufnahme, des **Registers CoALL 2020**. Das Behandlungsprinzip und -ziel sind die gleichen, allerdings gibt es zwischen ALL-BFM-Studie/-Register und CoALL-Studie/-Register gewisse Unterschiede bezüglich der Benennung der verschiedenen Therapiephasen und deren Dauer und Ablauf. Aus diesem Grund wird der Behandlungsablauf nach AIEOP-ALL-BFM und CoALL im Folgenden getrennt dargestellt.

Kinder und Jugendliche mit reifer B-ALL (B-AL) werden, wie Patienten mit reifem B-Zell *Non-Hodgkin-Lymphome* (B-NHL), nach der **Studie B-NHL 2013** (gegebenenfalls auch nach den Empfehlungen des NHL-BFM Registers 2012) behandelt. Informationen zu den Non-Hodgkin-Lymphomen finden Sie [hier](#).

Für Säuglinge im ersten Lebensjahr erfolgte die Behandlung bis vor kurzem generell nach den Therapieempfehlungen der internationalen Studie **INTERFANT-06** (seit der Schließung der Studie

im Rahmen des gleichnamigen Registers). Die neu eröffnete AIEOP-BFM ALL-Studie erfasst auch Patienten im Säuglingsalter.

### 3.2.1. Ablauf nach AIEOP-BFM ALL-Studie/-Register

Die Behandlung im Rahmen der AIEOP-BFM ALL-Studie (beziehungsweise des Registers) erfolgt in fünf großen Therapieschritten. Die fünf Therapiephasen sind von unterschiedlicher Dauer und unterscheiden sich hinsichtlich der eingesetzten Medikamentenkombinationen sowie der Intensität und Zielsetzung der Behandlung.

#### 3.2.1.1. 1. Induktion (mit vorangehender Vorphase)

##### 3.2.1.1.1. Vorphase

Die so genannte "zytoreduktive Vorphase" ist bereits Teil der Induktionstherapie. Sie dient der Einleitung der Behandlung und besteht aus einer kurzen, circa einwöchigen *Chemotherapie* mit ein bis zwei Medikamenten. Im Rahmen der Therapie gemäß AIEOP-BFM ALL sind dies die Zytostatika Prednison (PRED) und Methotrexat (MTX).

Der Zweck dieser Behandlung besteht darin, die Leukämiezellen schrittweise und damit für den Organismus möglichst schonend 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 können. 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 annimmt (*siehe auch [Patienteninformation zur Supportivtherapie, Kapitel "Zellzerfall-Syndrom"](#)*).

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“*).

##### 3.2.1.1.2. Induktion

Die eigentliche Induktionstherapie (Protokoll Ia) besteht aus einer intensiven (hoch dosierten) *Chemotherapie*, in der mehrere Medikamente zum Einsatz kommen. Wichtige *Zytostatika* in diesem Therapieabschnitt sind zum Beispiel Prednison (PRED), Dexamethason (DEXA), Vincristin (VCR), Daunorubicin (DNR), PEG-L-Asparaginase (PEG-L-ASP) und Methotrexat (MTX) (*siehe auch Abschnitt zur Extrakompartimenttherapie*).

Die Induktionstherapie (inklusive Vorphase) dauert circa fünf Wochen. Ihr Ziel ist, die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, also eine *Remission* herbeizuführen. Von 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, der als Heilung bezeichnet werden kann (*siehe auch Kapitel „Krankheitsverläufe“*). Aus diesem Grund schließen sich an Vorphase und Induktionstherapie weitere Behandlungsphasen an.

### 3.2.1.2. 2. Konsolidierung

Im Rahmen der Therapie gemäß AIEOP-BFM ALL folgt auf die Induktionstherapie eine etwa vierwöchige Konsolidierungsphase (Protokoll Ib). Sie hat ihren Namen von dem Wort „konsolidieren“ (= festigen). Mit der Konsolidierung soll die in der Induktion erreichte Remission durch die Gabe weiterer Chemotherapie „gefestigt“ werden. Zum Einsatz kommen die Medikamente Cyclophosphamid (CPM), Cytarabin (ARA-C) und 6-Mercaptopurin (MP).

### 3.2.1.3. 3. Extrakompartimenttherapie / Intensivierung

Im Anschluss an Induktion und Konsolidierung folgt ein Therapieabschnitt, der speziell das *Zentralnervensystem* und gegebenenfalls die Hoden erreichen soll (auch Extrakompartimenttherapie genannt). Die Intensität der Therapie richtet sich in dieser Phase nach der Risikogruppe, welcher der Patient zugeteilt wurde: Patienten mit niedrigem oder mittlerem Rückfallrisiko erhalten eine eher gemäßigte Therapie über etwas zwei Monate (Protokoll M), während für Hochrisikopatienten die Chemotherapie in dieser Therapiephase deutlich intensiver ist und etwa drei Monate dauert.

#### Behandlung des Zentralnervensystems (ZNS-Therapie)

Die Behandlung des Zentralnervensystems (ZNS-Therapie) ist ein äußerst wichtiger Bestandteil dieser Therapiephase. Denn bei den meisten Patienten ist das ZNS befallen, auch wenn bei der Punktion des Nervenwasserkanals *Lumbalpunktion* keine Leukämiezellen nachweisbar sind.

Die ZNS-Therapie erfolgt daher durch die hochdosierte Gabe bestimmter Zytostatika, die durch ihre besonderen Eigenschaften das Zentralnervensystem besonders gut erreichen können (wie Hochdosis-Methotrexat). Außerdem werden über die gesamte Behandlung (also auch bereits während der Induktion, Konsolidierung und später der Reinduktion) immer wieder mittels Lumbalpunktionen Chemotherapie direkt in den Nervenwasserkanal gegeben *intrathekale Chemotherapie* mit Methotrexat). In manchen Fällen wird zusätzlich eine *Bestrahlung* des Kopfes durchgeführt (zum Beispiel, wenn das Zentralnervensystem *nachweislich* befallen ist).

### 3.2.1.4. 4. Reinduktion

An die Extrakompartimenttherapie / Intensivierung schließt sich die Reinduktionstherapie (Protokoll II oder III) an, auch Reintensivierung genannt. Sie soll die vollständige Zerstörung aller Leukämiezellen sichern und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls weiter minimieren.

Bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Rückfallrisiko ähnelt die Reinduktionstherapie der Therapie in den ersten Behandlungswochen (*siehe Abschnitt zur Induktion*). Bei Hochrisikopatienten hingegen sind der Körper und das Knochenmark durch die vorangegangene



sehr intensive Therapie häufig erschöpft. Daher erhalten diese Patienten eine so genannte Intervalltherapie, in der sich kürzere intensive Reinduktions-Behandlungsphasen (insgesamt drei) mit circa sechswöchigen mildereren Chemotherapiephasen (ähnlich der späteren Erhaltungstherapie) abwechseln. Letztere dienen als „Pause“ zwischen den intensiven Reinduktionsprotokollen und somit der Erholung der Patienten.

Typische *Zytostatika* in diesem Behandlungsabschnitt sind zum Beispiel Dexamethason (DEXA), Vincristin (VCR), Doxorubicin (DOX), PEG-L-Asparaginase (PEG-L-ASP), Cyclophosphamid (CPM), Cytarabin (ARA-C), Thioguanin (TG) und *intrathekales* Methotrexat (MTX). Die Dauer der gesamten Reinduktionsphase hängt davon ab, in welchem Therapiezeitpunkt der Patient behandelt wird. Sie kann dementsprechend zwischen mehreren Wochen und Monaten dauern.

### 3.2.1.5. 5. Erhaltungs- oder Dauertherapie

Die letzte Phase der Behandlung, die so genannte Erhaltungs- oder Dauertherapie, besteht aus einer mildereren Chemotherapie – meist mit 6-Mercaptopurin (MP) 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 Medikamente stehen als Tabletten und/oder Suspension zur Verfügung, so dass die Behandlung *ambulant* erfolgen kann. Das heißt, der Patient kann während dieser Therapiephase wieder zu Hause sein in der Regel 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.

## 3.2.2. Ablauf nach CoALL-Studie/-Register

Die Behandlung im Rahmen der CoALL-Studie beziehungsweise gemäß den Therapieempfehlungen im Rahmen des aktuellen Registers CoALL 2020 erfolgt in fünf großen Therapieschritten. Die fünf Therapiephasen sind von unterschiedlicher Dauer und unterscheiden sich hinsichtlich der eingesetzten Medikamentenkombinationen sowie der Intensität und Zielsetzung der Behandlung.

### 3.2.2.1. 1. Induktion (mit vorangehender Vorphase)

#### 3.2.2.1.1. Vorphase

Die so genannte "zytoreduktive Vorphase" ist bereits Teil der Induktionstherapie. Sie dient der Einleitung der Behandlung und besteht aus einer kurzen, circa einwöchigen *Chemotherapie* mit ein bis zwei Medikamenten. Im Rahmen der Therapie gemäß CoALL sind dies die Zytostatika Daunorubicin (DNR) und Methotrexat (MTX). Ersteres wird *intravenös*, letzteres *intrathekal*, also direkt in den Nervenwasserkanal, verabreicht (*siehe Abschnitt „ZNS-Therapie“*).

Der Zweck der Vorphase-Behandlung besteht darin, die Leukämiezellen schrittweise und damit für den Organismus möglichst schonend 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 können. 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 annimmt (siehe auch [Patienteninformation zur Supportivtherapie, Kapitel "Zellzerfall-Syndrom"](#)).

### 3.2.2.1.2. Induktion

Die eigentliche Induktionstherapie besteht aus einer intensiven (hoch dosierten) *Chemotherapie*, in der mehrere Medikamente zum Einsatz kommen. Wichtige *Zytostatika* in diesem Therapieabschnitt sind Prednison (PRED), Vincristin (VCR) und Daunorubicin (DNR). Die Induktionstherapie (inklusive Vorphase) dauert circa fünf Wochen. Ihr Ziel ist, die Mehrzahl der Leukämiezellen zu vernichten, also eine *Remission* herbeizuführen. Von 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. 2. Konsolidierung / Intensivierung (Intensivphase)

Die Intensivphase beinhaltet ebenfalls eine intensive Chemotherapie, zum Teil mit anderen Medikamentenkombinationen und höheren Medikamentendosierungen. Ihr Ziel ist, die in der Induktionsphase erreichte *Remission* zu festigen ("konsolidieren"), das heißt, weitere Leukämiezellen zu vernichten und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls weiter zu verringern. Diese Therapiephase zielt auch in verstärktem Maße auf Leukämiezellen, die sich im *Zentralnervensystem* und/oder den Hoden befinden (siehe hierzu auch Abschnitt "*ZNS-Therapie*").

Die Intensität und die Dauer der Therapie richten sich in dieser Phase nach der Risikogruppe, welcher der Patient zugeteilt wurde. Je größer das Risiko für einen Krankheitsrückfall, umso intensiver ist in der Regel die Therapie und umso länger die Therapiedauer. Letztere kann entsprechend zwischen 9 und 14 Wochen betragen. Wird die im Anschluss durchgeführte ergänzende ZNS-Therapie mitberücksichtigt, die etwa vier Wochen dauert (siehe Abschnitt „*ZNS-Therapie*“), beläuft sich die gesamte Konsolidierungs-/Intensivierungsphase auf 13 bis 18 Wochen, also etwa drei bis vier Monate.

Zum Einsatz kommen zum Beispiel die Medikamente PEG-Asparaginase (PEG-ASP), Etoposid (VP16), Cytarabin (ARA-C), 6-Mercaptopurin (MP), 6-Thioguanin (6-GT) und Cyclophosphamid (CPM), darüber hinaus Methotrexat, das sowohl *intravenös* in hoher Dosis (mHD-MTX) als auch *intrathekal* (MTX i.th.) verabreicht wird. Auch Cytarabin kann in hoher Dosierung, nach

vorhergehender Gabe von Prednison, gegeben werden (HIDAC). Im Rahmen der Studie CoALL-08-09 wurden weitere Zytostatika geprüft (beispielsweise Clofarabin).

### 3.2.2.3. 3. ZNS-Therapie

Ein wichtiger Bestandteil der gesamten intensiven Therapiephase – die Induktion, Konsolidierung/Intensivierung und Reinduktion umfasst – ist die Behandlung des Zentralnervensystems (ZNS). Die ZNS-Therapie erfolgt in verstärktem Maße während der Intensivphase (*siehe oben*). Darüber hinaus erhalten die Patienten in den vier Wochen zwischen dem Ende der Konsolidierung/Intensivierung und dem Beginn der Reinduktion (*siehe unten*) eine weitere, vornehmlich auf das Zentralnervensystem ausgerichtete Therapie (mit Methotrexat und 6-Mercaptopurin).

Die ZNS-Therapie ist äußerst wichtig, da bei den meisten Patienten das Zentralnervensystem befallen ist, auch wenn bei der Punktion des Nervenwasserkanals (*Lumbalpunktion*) keine Leukämiezellen nachweisbar sind. Da das Zentralnervensystem für viele Zytostatika schlecht zugänglich ist, erfolgt die Therapie mit bestimmten hochdosierten Medikamenten, die durch ihre besonderen Eigenschaften das Zentralnervensystem besonders gut erreichen können. Ein solches Medikament ist Hochdosis-Methotrexat (mHD-MTX). Außerdem werden immer wieder Zytostatika mittels Lumbalpunktionen direkt in den Nervenwasserkanal gegeben (*intrathekale Chemotherapie* mit Methotrexat, MTX i.th).

In manchen Fällen wird zusätzlich eine *Bestrahlung* des Kopfes durchgeführt (zum Beispiel bei Patienten mit B-Vorläufer-ALL, deren Leukozytenwerte zum Zeitpunkt der Diagnose 200/nl oder mehr betragen, oder bei T-ALL-Patienten mit Leukozytenwerten ab 100/nl bei Diagnose). Patienten mit einem nachgewiesenen ZNS-Befall werden prinzipiell bestrahlt (sofern sie mindestens 1 Jahr alt sind). Die Strahlenbehandlung erfolgt zwei bis drei Wochen nach Ende der Intensivphase und dauert circa zwei bis drei Wochen. Die Gesamtstrahlendosis beträgt bei Patienten mit initialem ZNS-Befall je nach Alter 12 beziehungsweise 18 Gray (Gy), bei Patienten mit hohen Leukozytenwerten (ohne ZNS-Befall) 12 Gy, die in Einzeldosen von 1,5 Gy aufgeteilt werden.

### 3.2.2.4. 4. Reinduktion

Im Anschluss an die Konsolidierungs-/Intensivierungsphase und die vierwöchige ZNS-Therapie (mit 6-Mercaptopurin und Methotrexat) folgt die Reinduktionstherapie. Sie ist ähnlich intensiv wie die Induktionstherapie, das heißt, sie erfolgt mit *Zytostatika*-Kombinationen in hoher Dosierung. Die Reinduktion hat das Ziel, die vollständige Zerstörung aller Leukämiezellen zu sichern und so das Risiko eines Krankheitsrückfalls weiter zu minimieren.

Typische Zytostatika in diesem Behandlungsabschnitt sind zum Beispiel Vincristin (VCR), Adriamycin (ADR) oder Daunorubicin (DNR), Dexamethason (DEXA), PEG-Asparaginase (PEG-ASP), Cyclophosphamid (CPM), Cytarabin (ARA-C), Thioguanin (TG) und intrathekales Methotrexat (MTX). Die Dauer der gesamten Reinduktionsphase hängt davon ab, in welchem

Therapiezeitraum der Patient behandelt wird. Sie kann dementsprechend zwischen mehreren Wochen und Monaten dauern.

### 3.2.2.5. 5. Erhaltungs- oder Dauertherapie

Die letzte Phase der Behandlung, die so genannte Erhaltungs- oder Dauertherapie, besteht aus einer milderen Chemotherapie – meist mit 6-Mercaptopurin (MP) 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 Medikamente stehen als Tabletten und/oder Suspension zur Verfügung, so dass die Behandlung *ambulant* erfolgen kann. Das heißt, der Patient kann während dieser Therapiephase wieder zu Hause sein in der Regel auch den Kindergarten- oder Schulbesuch fortsetzen.

Zum Teil wird zu Beginn der Dauertherapie noch ein weiteres Medikament verabreicht (PEG-Asparaginase). Alle Patienten, die keine ZNS-Bestrahlung erhalten haben, erhalten zusätzlich drei, sechs und neun Monate nach Abschluss der Reinduktion – also während der Dauertherapie – eine jeweils einmalige *intrathekale* Methotrexat-Gabe.

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.

### 3.2.3. 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 oder Suspension gegeben (per oral, p.o.). Die Dosierung dieser *systemisch* verabreichten Zytostatika richtet sich nach der Körperoberfläche des Patienten, welche in m<sup>2</sup> 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 und Register

*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 unter 18 Jahren) 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 den Studiengruppen 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 (99,6 % laut Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters Mainz) werden in Deutschland im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt [[1]]. 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.

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

### 3.3.3. Dokumentation und Kontrolle

Eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen, die an 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 1980 der Krankheitsverlauf von inzwischen mehr als 66.000 Kindern und Jugendlichen verfolgt [[1]]. In enger Zusammenarbeit mit den Studienzentralen werden dort auch *epidemiologische* Studien zu krankheits- und behandlungsbedingten Risikofaktoren durchgeführt, die wiederum zukünftigen Therapieverbesserungen und somit den Patienten zugute kommen sollen.

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

Alle Untersuchungsproben (zum Beispiel 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.

### 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 10-Jahres-Überlebensraten gen derzeit bei durchschnittlich etwa 90 % [[1]].

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 Kombinations-Chemotherapien begonnen wurde, konnten die Überlebensraten der Patienten Schritt für Schritt verbessert werden. Die dazu erforderlichen klinischen Studien wurden anfangs vor allem in Berlin, Frankfurt und Münster durchgeführt und mündeten in die so genannten BFM-Protokolle (BFM heißen sie nach den Anfangsbuchstaben der beteiligten Städte). Nach diesen Protokollen sind bisher – in immer weiter verbesserten Versionen – über 15.000 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 [[42]] [[55]] [[56]] [[57]]. Die Ermittlung der Restleukämiezellen mittels molekulargenetischer Diagnoseverfahren [siehe *minimale Resterkrankung*, MRD] spielt dabei eine wesentliche Rolle.

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 (an inzwischen über 4.000 Patienten) gewonnen [[58]] [[41]] [[59]].

### **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](http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2002_3/optimierungsstudien.pdf) [uri]

Rossig C, Juergens H, Schrappe M, Moericke A, Henze G, von Stackelberg A, Reinhardt D, Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Gadner H, Mann G, Schellong G, Mauz-Koerholz C, Dirksen U, Bielack S, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, Calaminus G, Kaatsch P, Creutzig U, *Effective childhood cancer treatment: the impact of large scale clinical trials in Germany and Austria. Pediatric blood & cancer 2013 Oct;60(10):1574-81, 23737479* [pubmed]

Schrappe M, Möricke A, Attarbaschi A, von Stackelberg A, *Akute lymphoblastische Leukämie in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 269, 978-3-662-43685-1* [isbn]

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

Zurzeit gibt es in Deutschland, in der Regel mit internationaler Beteiligung, die im Folgenden genannten Therapiestudien und Register zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL).

Die AIEOP-BFM-Studie und die (ehemalige) CoALL-Studie beziehungsweise die entsprechenden Register sind für die gleiche Gruppe von Patienten konzipiert (ALL-Ersterkrankung, Alter: 0-17 beziehungsweise 1-17) und unterscheiden sich nur geringfügig. Die verschiedenen Behandlungszentren für Kinder und Jugendliche mit ALL sind jeweils auf eines der beiden Studienprotokolle (beziehungsweise die daraus hervorgehenden Empfehlungen) spezialisiert. Die CoALL-Studiengruppe beteiligt sich seit April 2022 als eine von insgesamt neun Studiengruppen an der neuen Phase-III-Studie des internationalen ALLTogether Konsortiums.

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 ALLTogether1:** Internationale Therapieoptimierungsstudie des neu gegründeten europäischen ALLTogether Konsortiums für Kinder, Jugendliche und Erwachsene (Alter: 0-45 Jahre) mit neu diagnostizierter ALL. Die weltweit größte Studiengruppe, an der auch die CoALL-Studienzentrale mit Sitz in Hamburg (Leitung PD Dr. med. Gabriele Escherich) beteiligt ist, prüft anhand zahlreicher *Randomisierungs*-Arme neue Therapiekonzepte der Therapieintensivierung bzw. -reduktion (in Abhängigkeit vom individuellen Rückfallrisiko der

Patienten). Die ALLTogether1-Studie, die seit 01.04.2022 in Deutschland eröffnet ist, wird von M.D. PhD Mats Marshall Heyman (Karolinska University Hospital, Stockholm) geleitet. Die deutsche Studienleitung unter PD Dr. med. Gabriele Escherich (CoALL-Studienzentrale) befindet sich am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

- **Register ALL-BFM:** Seit 01.05.2024 steht für Kinder und Jugendliche mit Ersterkrankung einer ALL (Alter unter 18 Jahre) die Aufnahme in das Register ALL-BFM offen (nach Schließung der Studie AIEOP-BFM ALL 2017 für die Patientenaufnahme, *siehe unten*). Das Register dient vor allem der Erfassung und Auswertung medizinischer Daten, unabhängig davon, ob der Patient an einer klinischen Studie teilnimmt oder nicht. An der Studie sind Behandlungseinrichtung in ganz Deutschland beteiligt. Die Registerzentrale befindet sich am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) unter der Leitung von Prof. Dr. med. G. Cario.
- **Studie AIEOP-BFM ALL 2017:** Internationale Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche mit ALL (Alter 0 bis 17 Jahre), die erstmalig an einer ALL erkrankt sind (Patientenaufnahme Mitte 2018 bis März 2024). Im Unterschied zur Vorläuferstudie (AIEOP-BFM ALL 2009) berücksichtigt diese Studie auch Säuglinge im ersten Lebensjahr. Beteiligt sind zahlreiche Kinderkliniken in ganz Deutschland sowie in weiteren europäischen Ländern und in Australien. Die Studie steht unter der Leitung von Prof. Dr. med. M. Schrappe (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel). **Wichtiger Hinweis:** *Die Studie ist seit 31.03.2024 für die Patientenaufnahme geschlossen! Für Patienten mit B-Vorläufer-ALL wurde die Rekrutierung bereits zum 31.08.2023 beendet. Die Studie wird derzeit ausgewertet.*
- **Register CoALL 2020** (COALL steht für Cooperative ALL-Studie): Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (nach Rücksprache mit der Registerzentrale auch ab 18 Jahren), die nicht an der ALLTogether1-Studie teilnehmen, können in das Register der CoALL-Studienzentrale aufgenommen werden. Das Register erfasst seit Mai 2020 (als Übergangslösung nach Schließung der Studie COALL-08-09 für die Patientenaufnahme) Kinder und Jugendliche mit einer ALL jedweden Typs. Auch Patienten mit ALL als Zweitkrebserkrankung oder Rückfall sowie Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom werden eingeschlossen. Das Register gibt keine speziellen Therapieempfehlungen. Patienten sollten nach einer aktuell in Deutschland geltenden etablierten Standardtherapie (zum Beispiel der Standardtherapie der ALLTogether-Studie) behandelt werden. Die Studienzentrale berät auch in Einzelfällen zu individuellen Therapiestrategien. Die Leitung von Register und Studienzentrale hat PD Dr. med. Gabriele Escherich, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.
- **Studie EsPhALL2017 / COGAALL1631:** Internationale, multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (Alter: 1-21 Jahre) mit Philadelphia-Chromosom-positiver ALL. Die Studie wurde in Deutschland am 15.01.2019 für die Patientenaufnahme geöffnet. Zahlreiche kinderonkologische Zentren im In- und Ausland nehmen daran teil. Die für Deutschland zuständige Studienzentrale befindet sich am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) unter der Leitung von Prof. Dr. med. G. Cario. **Wichtiger Hinweis:** *Die Patientenaufnahme in die Studie wurde zum 30.09.2024 beendet. Patienten werden seither in das ALL-BFM-Register gemeldet.*



- **Studie Interfant-21:** Internationale Studie für Säuglinge im ersten Lebensjahr mit neu diagnostizierter akuter lymphoblastischer Leukämie (B-Vorläufer-ALL oder B-Zell-ALL mit gemischtem Phänotyp und *KMT2A*-Rearrangement); das Ziel der 2023 eröffneten Studie ist eine Verbesserung der Therapieergebnisse in Bezug auf das ereignisfreie Überleben gegenüber den Ergebnissen, die im Rahmen der Studie INTERFANT-06 erzielt wurden. Die Interfant-21-Studie wird von PD Dr. med. Janine Stutterheim (Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht) geleitet. Die für Deutschland zuständige Studienzentrale befindet sich am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von PD Dr. med. Gabriele Escherich.
- **Register INTERFANT-06:** Register für Säuglinge im ersten Lebensjahr mit akuter lymphoblastischer Leukämie oder biphänotypischer Leukämie (Untergruppe der ALL). Das Register setzte nach Schließung der Studie INTERFANT-06 ab Oktober 2016 die Patientenaufnahme mit entsprechender Behandlungsempfehlung fort. Nationale Studienkoordination: Prof. Dr. med. M. Schrappe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. **Hinweis:** *Das Register ist seit 2018 für die Patientenaufnahme geschlossen. Patienten wurden/werden stattdessen in die Studie AIEOP-BFM-ALL 2017 (von 2018 bis Rekrutierungsende 2023/24, siehe oben) beziehungsweise jetzt in die Studie ALLTogether1 gemeldet.*
- **Register ALL SCT FORUM 2022:** Nationales Register für ALL-Patienten (unter 21 Jahre alt) in *Remission* mit hohem oder sehr hohem Rezidivrisiko, für die eine *allogene Stammzelltransplantation* in Frage kommt. Das Interim-Register ist seit 13.09.2022 aktiv; es löst die in 2022 geschlossene Studie ALL SCTped 2012 FORUM bis zur Eröffnung einer Nachfolgestudie ab. Beteiligt sind Transplantationszentren in ganz Deutschland. Verantwortlicher Studienleiter ist Prof. Dr. med. Peter Bader an der Goethe-Universität, Frankfurt am Main.
- **Studie IntReAll HR 2010:** Internationale, multizentrische Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche (Alter: unter 18 Jahren) mit erstmaligem Rückfall einer ALL (B-Vorläufer- oder T-Zell-ALL, Hochrisiko-Patienten); an der Studie sind zahlreiche Behandlungseinrichtungen in ganz Deutschland sowie in vielen europäischen und außereuropäischen Ländern beteiligt. Die Studienzentrale befindet sich an der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Charité Berlin (Studienleitung: PD Dr. Arend von Stackelberg).
- **ALL-REZ Beobachtungsstudie:** In dieser Studie werden alle Rezidivpatienten erfasst, die nicht im Rahmen der oben genannten Studien behandelt werden. Dazu zählen beispielsweise Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, die an einem Zweitrezidiv erkranken. Leiter der Beobachtungsstudie ist PD Dr. Arend von Stackelberg (Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Charité Berlin).

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.

Informationen zu weiteren Studien für Patienten mit rezidivierter oder therapierefraktärer Leukämie (Phase I-/II-Studien) finden Sie im anschließenden [Kapitel „Krankheitsrückfall – Therapiestudien/ Register“](#).

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

Etwa 90 der 550 bis 600 (das heißt, etwa 15 % der) 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. Jungen erleiden mit zwei Drittel der Patienten häufiger ein Rezidiv als Mädchen. Etwa ein Drittel der Patienten sind bei Rezidivdiagnose über zehn Jahre alt und damit deutlich älter als Patienten bei der Erstdiagnose.

Die Heilungsaussichten sind generell wesentlich ungünstiger als bei der Erstbehandlung, auch wenn bei einem Teil der Patienten durchaus noch gute Behandlungserfolge erzielt werden können: Insgesamt kann etwa die Hälfte der Rezidivpatienten mit einer intensivierten risikoangepassten Therapie geheilt 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](http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2004_3/ALL-REZ.pdf) [uri]

Schrapp M, Möricke A, Attarbaschi A, von Stackelberg A , Akute lymphoblastische Leukämie in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 269, 978-3-662-43685-1 [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]

Tallen G,Ratei R,Mann G,Kaspers G,Niggli F,Karachunsky A,Ebell W,Escherich G,Schrapp 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]

#### 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. [Organe außerhalb des Knochenmarks werden auch als "Extrakompartimente" bezeichnet].

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 *Blutbildkontrollen* im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen entdeckt. Nur selten bestehen zu diesem Zeitpunkt bereits wieder Symptome einer Leukämie (wie *Anämie*, Infekt- oder Blutungsneigung). Wie bei der Erstdiagnose können Abgeschlagenheit, Fieber und gegebenenfalls Knochenschmerzen hinzukommen.
- 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). Auch ein so genanntes *hypothalamisches Syndrom* (bei Befall des *Hypothalamus*), kann Zeichen eines ZNS-Rezidivs sein. Es äußert sich unter anderem durch psychische Veränderungen, einer krankhaft gesteigerten Nahrungsaufnahme (Hyperphagie) und unkontrollierter Gewichtszunahme (*Adipositas*). ZNS-Rezidive können aber auch symptomlos sein.
- Eine schmerzlose, ein- oder beidseitige Hodenschwellung weist auf ein Hoden-Rezidiv hin.

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 mindestens 25 % 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* (besonder häufig bei Patienten mit T-ALL), der Haut, der 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. Nach welchen Kriterien wird die Behandlungsintensität festgelegt?

Wie bereits bei einer ALL-Ersterkrankung richtet sich die Behandlung von Patienten mit einem Krankheitsrückfall (Rezidiv) nach verschiedenen Risikofaktoren, welche die *Prognose* der



Erkrankung beeinflussen. (Man nennt diese Risikofaktoren daher auch Prognosefaktoren). Die wichtigsten *Prognosefaktoren* sind der Zeitpunkt und der Ort des Rezidivs sowie die Unterform der ALL (immunologischer ALL-Typ), an der der Patient erkrankt ist [[3]] [[51]]. Ihre Bedeutung wird im Folgenden genauer beschrieben.

**Zeitpunkt des Rezidivs:** Der relevanteste und ein einfach zu bestimmender Prognosefaktor ist der Zeitpunkt des *Rezidivauftritts*: je früher der Rückfall, umso schlechter ist in der Regel die Prognose. So haben Patienten, die erst spät einen Rückfall erleiden (ab sechs Monate nach Ende der Dauertherapie), eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit einem frühen Rezidiv (18 Monate nach Erstdiagnose bis zu 6 Monate nach Ende der Erstbehandlung), und diese wiederum eine deutlich bessere Prognose als Patienten mit einem sehr frühen Rezidiv (innerhalb von 18 Monaten nach Erstdiagnose).

**Ort des Rezidivs:** Ebenfalls prognostisch bedeutsam ist der Ort des Krankheitsrückfalls: Patienten mit einem isolierten *Knochenmark*-Rezidiv haben eine ungünstigere Prognose als jene mit einem kombinierten Rezidiv (Befall von Knochenmark und einem Organ außerhalb des Knochenmarks). Die vergleichbar beste Prognose haben Patienten mit einem isolierten Rezidiv außerhalb des Knochenmarks (extramedulläres Rezidiv).

**Subtyp der ALL:** Patienten mit Rezidiv einer T-ALL haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit Rezidiv einer B-Vorläufer-ALL.

**Gut zu wissen:** Anhand der genannten Prognosefaktoren werden Patienten mit Krankheitsrückfall verschiedenen Behandlungsgruppen zugeordnet, die das individuelle Rückfallrisiko des Patienten durch entsprechend ausgerichtete Therapiekonzepte berücksichtigen. Gängig ist aktuell die Einteilung in eine Standard- und Hochrisikogruppe (*siehe Tabelle im Anschluss*).

#### Einteilung von Rezidivpatienten in Behandlungsgruppen (Risikogruppen)

Standardrisiko-Gruppe	Hochrisiko-Gruppe
Patienten mit frühen oder späten extramedullären Rezidiven	Alle Patienten mit Knochenmarkrezidiv einer T-ALL
Patienten mit späten Rezidiven einer B-Vorläufer-ALL	Alle Patienten mit frühen isolierten Knochenmark-Rezidiven
Patienten mit frühen kombinierten Rezidiven	Alle Patienten mit sehr frühen Rezidiven

Die Behandlungsplanung wird darüber hinaus vom Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie beeinflusst. Darüber hinaus sind die Erfolgsaussichten einer Rezidivbehandlung vermutlich auch von der Art und Intensität der Erstbehandlung abhängig.

### 3.4.5. Wie erfolgt die 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 *Therapieoptimierungsstudien* oder Registern (*siehe Kapitel „Therapiestudien/Register“ im*



*Anschluss*). Als Behandlungsmaßnahmen stehen **Chemotherapie** und **Strahlentherapie** sowie die **Stammzelltransplantation** zur Verfügung.

Welche Behandlung für den einzelnen Patienten in Frage kommt, hängt von verschiedenen *Prognosefaktoren* ab und somit von der Behandlungsgruppe (Risikogruppe), der der Patient zugeordnet wird. In Frage kommt eine Behandlung im Rahmen der Standardrisiko-Gruppe oder der Hochrisiko-Gruppe (*siehe Kapitel „Krankheitsrückfall - Therapieplanung“*).

Bei der Mehrzahl der Patienten mit ALL-Rezidiv beinhaltet die Behandlung eine intensivierte *Chemotherapie* mit dem Ziel der *Remission* sowie, im Anschluss, eine *allogene Stammzelltransplantation*. Manche Patienten sind durch eine alleinige Chemotherapie heilbar. Eine *Strahlentherapie* kann zur Behandlung von Zentralnervensystem und/oder Hoden ergänzend angezeigt sein. Ein Teil der Patienten spricht auf eine konventionelle Therapie überhaupt nicht oder nur unzureichend an (refraktäres oder zweites ALL-Rezidiv). Diese Patienten können möglicherweise von neuen Medikamenten mit anderen Wirkmechanismen profitieren, die im Rahmen von Phase-I-/II-Studien erprobt werden.

#### 3.4.5.1. Behandlungsmöglichkeiten bei Standardrisiko-Patienten

Patienten der Standardrisiko-Gruppe sprechen in der Regel gut auf eine konventionelle, intensive Induktions-Chemotherapie an, die auf die Rückfallsituation abgestimmt ist (so genannte Rezidiv-Induktionstherapie). Wenn die Zahl der Restleukämiezellen ( *minimale Resterkrankung*, MRD) nach der Induktion unter einem bestimmten Niveau liegt, ist die Prognose mit einer alleinigen Chemotherapie sehr gut (mit Überlebenswahrscheinlichkeit von über 60 %).

Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf der MRD-Ebene haben mit alleiniger Chemotherapie eine schlechte Prognose (mit Überlebensraten von unter 20 %), so dass in diesen Fällen eine *allogene Stammzelltransplantation* erforderlich ist, um das Überleben an das der Patienten mit gutem Ansprechen anzugleichen [[52]].

#### 3.4.5.2. Behandlungsmöglichkeiten bei Hochrisiko-Patienten

Patienten der Hochrisiko-Gruppe sprechen deutlich schlechter auf die konventionelle Rezidiv-Induktionstherapie an. Sie haben nach alleiniger Chemotherapie eine sehr schlechte Prognose (mit Überlebensraten von unter 20 %) und benötigen daher generell eine *Hochdosis-Chemotherapie* mit anschließender allogener Stammzelltransplantation, um Aussicht auf Heilung zu haben [[48]].

Die Durchführung einer solchen Behandlung setzt jedoch voraus, dass die Leukämiezellen durch die vorausgehende konventionelle Chemotherapie vollständig zurückgedrängt werden können, also eine zweite *Remission* erreicht wird. Im Rahmen einer Ende 2018 eröffneten *Therapieoptimierungsstudie* (IntReALL HR 2010) wird aktuell geprüft, ob die einleitende Standard-

Chemotherapie durch Ergänzung eines so genannten Proteasom-Inhibitors (Bortezomib) zu einem besseren Remissionsergebnis führen kann (*siehe auch Abschnitt "Neue Therapiemethoden"*).

#### 3.4.5.3. Chemotherapie

Die Chemotherapie besteht wie bei der Erstbehandlung aus einer Induktionstherapie, einer Konsolidierungstherapie und einer Erhaltungstherapie (auch Dauertherapie genannt). Zum Einsatz kommen in erster Linie die Zytostatika der Ersttherapie, allerdings werden diese höher dosiert, mehrfach kombiniert und in dichter Abfolge verabreicht.

Die intensive Therapiephase dauert bei Patienten, die keine Blutstammzelltransplantation (HSZT) benötigen (Patienten der Standardrisiko-Gruppe ohne HSZT-Indikation), etwa 20 Wochen. Die Dauertherapie läuft über einen Zeitraum von weiteren zwei Jahren und besteht (wie bei der Erstbehandlung) aus täglichen Gaben von 6-Mercaptopurin (6-MP) und wöchentlicher Behandlung mit Methotrexat (MTX).

Patienten mit Rückfall einer *Philadelphia-Chromosom*-positiven ALL [*Translokation* t(9;22) mit dem Fusionsprotein BCR-ABL] haben eine schlechte Prognose. Sie werden überwiegend individuell behandelt und erhalten zusätzlich zur Chemotherapie einen so genannten *Tyrosinkinase*-Inhibitor. Dieser zielt darauf ab, das Fusionsprotein BCR-ABL, eine funktionsuntüchtige, krebserzeugende Tyrosinkinase, auszuhebeln.

#### 3.4.5.4. Strahlentherapie

Die Bestrahlung wird bei Kindern und Jugendlichen mit ALL-Rezidiv nur dann eingesetzt, wenn *Zentralnervensystem* (ZNS) und/oder Hoden befallen sind, so genannte Extrakompartimente, in denen die Leukämiezellen mit einer *systemischen* Chemotherapie relativ schlecht erreichbar sind.

**Patienten mit ZNS-Rezidiv** erhalten am Ende der intensiven Chemotherapiephase (Induktion und Konsolidierung) eine therapeutische Bestrahlung von 18 Gray (Gy). Bei Kindern unter zwei Jahren wird eine geringere Strahlendosis eingesetzt; dies gilt auch bei Patienten mit hoher Strahlenvorbelastung durch die Ersttherapie oder einem zu kurzen Abstand zu einer vorhergehenden Strahlentherapie.

**Im Falle eines Hodenrezidivs** hängen das Für und Wider sowie die Intensität der Strahlentherapie in erster Linie davon ab, ob der Hoden klinisch befallen (also schmerzlos vergrößert ist) oder nicht. Bei einem klinisch befallenen Hoden wird in der Regel eine Entfernung des Organs (Orchiektomie) als die sinnvollere und, vor allem, sicherere Methode empfohlen. Wird der Hoden nicht entfernt, wird eine relativ hohe Strahlendosis (24 Gy) verabreicht, Folge rezidive können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Der gegenseitige Hoden wird, wenn er klinisch nicht befallen ist und auch die *Biopsie* keinen Hinweis auf einen Befall gibt, mit 15 Gy bestrahlt. Ist der gegenseitige Hoden zwar klinisch unauffällig, aber laut Gewebeentnahme befallen, ist eine Bestrahlungsdosis von 18 Gy vorgesehen.

Während die geringeren Strahlendosen (von 15 und 18 Gy) zwar zur Unfruchtbarkeit führen, jedoch in der Regel die Geschlechtsentwicklung nicht beeinflussen, ist eine Behandlung mit 24 Gy mit einem vollständigen Funktionsverlust der Hoden verbunden, das heißt, es werden

keine männlichen Hormone mehr gebildet und der Hoden bildet sich zurück (*siehe auch Kapitel „Spätfolgen“*).

#### 3.4.5.5. Stammzelltransplantation

Eine Stammzelltransplantation wird wie bei der Erstbehandlung nur bei Patienten eingesetzt, die mit einer konventionellen intensiven Chemotherapie ein hohes Rückfallrisiko (ab 50 %) und somit eine schlechte Prognose haben. Die Indikation für eine Stammzelltherapie ist daher gegeben bei:

- allen Patienten mit ALL-Rezidiv der Hochrisiko-Gruppe
- Patienten der Standardrisiko-Gruppe mit unzureichendem Ansprechen auf die Induktionstherapie

Die Behandlung besteht aus einer intensivierten Chemotherapie ( *Hochdosis-Chemotherapie*), an die sich eine *allogene Stammzelltransplantation* anschließt. Da eine Stammzelltransplantation für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Rezidivpatienten entscheidend ist, werden neben den idealen Stammzellspendern (Geschwisterkinder oder Fremdspender mit übereinstimmenden *HLA*-Merkmalen) experimentell auch schlechter kompatible Fremdspender oder haploidente Eltern zugelassen. Letzteres wird als *haploidentische Stammzelltransplantation* bezeichnet (*siehe auch Kapitel „Behandlungsmethoden - Stammzelltransplantation“ unter Erstbehandlung*).

#### 3.4.5.6. Neue Therapiemethoden

Patienten, die mit einer Standardbehandlung (Chemotherapie, Stammzelltransplantation) keine Heilungschancen haben, können möglicherweise von neuen, gezielt wirkenden Substanzen profitieren, die im Rahmen von Studien (Phase I-II, Pharmastudien) erprobt werden. Geprüft wird, ob solche Medikamente die Leukämie zurückdrängen können, das heißt, zu einer *Remission* führen, und so die Voraussetzung für eine auf Heilung ausgerichtete (kurativen) Weiterbehandlung (allogene Stammzelltransplantation) schaffen.

Die Anwendung neuer Substanzen kann zum Beispiel bei Patienten in Frage kommen, die auf eine Induktionstherapie nicht ansprechen (so genannte Non-Responder), bei Patienten mit großer Leukämierestzahl (minimale Resterkrankung, MRD) nach der Konsolidierung (vor einer geplanten Stammzelltransplantation) und Patienten mit einem Folgerezidiv nach Chemotherapie oder Stammzelltransplantation.

Derzeit zugelassene und untersuchte Substanzgruppen sind zum Beispiel

- **Nukleosidanaloga** wie Clorafabin, Nelarabin: Hierbei handelt es sich um „falsche“ *Purinbasen*, die in neu entstehende Nukleinsäuren (*DNA*, *RNA*) eingebaut werden und auf diese Weise die bösartigen Zellen schädigen.
- **Niedermolekulare Verbindungen** („small molecules“): Hierzu gehören zum Beispiel die *Tyrosinkinase*-Inhibitoren
- **Proteasom-Inhibitoren** (wie Bortezomib): Sie hemmen einen Komplex aus *Enzymen* (Proteasen) in der Zelle, die so genannten Proteasomen, deren Aufgabe es unter anderem ist,

nicht mehr benötigte *Proteine* zu erkennen und abzubauen. Proteasomen sind in Krebszellen besonders aktiv, was dazu führt, dass diese sich ungehindert vermehren können. Wird die Aktivität der Proteasomen gehemmt, sammelt sich „Müll“ in den Zellen an, wodurch diese in den Zelltod getrieben werden. Die geschädigten Zellen reagieren auch besonders empfindlich auf eine Chemotherapie.

- **Monoklonale Antikörper** (wie Rituximab oder Inotuzumab Ozogamicin): [siehe *monoklonale Antikörper*]

Die verschiedenen Substanzen und Wirkmechanismen werden intensiv erforscht, zum Teil mit vielversprechenden Ergebnissen. Weitere Informationen zum Thema "Nukleosidanaloge", die zu den Antimetaboliten gehören, und zu den "Monoklonalen Antikörpern" finden Sie in unserem Text zu [Zytostatika-Substanzgruppen](#).

### **Basisliteratur**

Schrapp M, Möricke A, Attarbaschi A, von Stackelberg A, Akute lymphoblastische Leukämie in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 269, 978-3-662-43685-1 [isbn]

### **3.4.6. Therapiestudien und Register**

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 laufenden Rezidiv-Studien/-Register (IntReALL HR 2010, ALL-REZ Beobachtungsstudie) basieren auf Erfahrungen von bisher sechs Studien der ALL-REZ BFM-Gruppe.

Aktuell gibt es folgende Studien / Register für Patienten mit ALL-Rezidiv:

- **IntReAll HR 2010:** Internationale, multizentrische Therapieoptimierungsstudie für Kinder und Jugendliche (Alter: unter 18 Jahren) mit erstmaligem Rückfall einer ALL (B-Vorläufer- oder T-Zell-ALL, Hochrisiko-Patienten); an der Studie sind zahlreiche Behandlungseinrichtungen in ganz Deutschland sowie in vielen europäischen und außereuropäischen Ländern beteiligt. Die Studienzentrale befindet sich an der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Charité Berlin (Studienleitung: PD Dr. Arend von Stackelberg).
- **ALL-REZ Beobachtungsstudie:** In dieser Studie (eigentlich ein Register) werden alle Rezidivpatienten erfasst, die nicht im Rahmen der oben genannten Studien behandelt werden. Dazu zählen beispielsweise Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, die an einem Zweit- oder Drittrezidiv erkranken oder Philadelphia-Chromosom-positiv sind. Leiter der Beobachtungsstudie ist PD Dr. Arend von Stackelberg (Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Charité Berlin). Die Studienzentrale bietet im Rahmen dieser Beobachtungsstudie Richtlinien für eine Behandlung an, die auf den Erfahrungen der in 2012 abgeschlossenen Studie ALL-REZ BFM 2002 basieren.

- **Register ALL SCT FORUM 2022:** Nationales Register für ALL-Patienten (unter 21 Jahre alt) in *Remission* mit hohem oder sehr hohem Rezidivrisiko, für die eine *allogene Stammzelltransplantation* in Frage kommt. Das Interim-Register ist seit 13.09.2022 aktiv; es löst die in 2022 geschlossene Studie ALL SCTped 2012 FORUM bis zur Eröffnung einer Nachfolgestudie ab. Beteiligt sind Transplantationszentren in ganz Deutschland. Verantwortlicher Studienleiter ist Prof. Dr. med. Peter Bader an der Goethe-Universität, Frankfurt am Main.

Das vorrangige Ziel aller genannten Studien ist, die derzeit unbefriedigenden 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 [[60]] [[61]] [[62]] [[51]].

Neben den oben genannten Therapieoptimierungsstudien und Registern gibt es Phase I-/II-Studien für Rezidivpatienten, die mit einer Standardtherapie (Chemotherapie, Stammzelltransplantation) eine schlechte *Prognose* haben und/oder die vom Einsatz neuer, zielgerichtet wirkender Medikamente profitieren könnten (*siehe auch Kapitel "Behandlung"*).

- Die **Studie Anti-CD19-ALL** beispielsweise ist eine Phase I-/II-Studie für Patienten im Alter ab 3 Jahren (und unter 18 Jahren), die aufgrund einer rezidierten oder therapierefraktären akuten B-Zell-Leukämie eine *Stammzelltransplantation* erhalten haben. In der Studie wird unter anderem geprüft, ob der anti-CD19-Antikörper Tafasitamab die Häufigkeit von Rückfällen verringern kann. Die im März 2023 eröffnete Studie wird in mehreren Behandlungszentren in Deutschland durchgeführt und steht unter der Leitung von Prof. Dr. med. Peter Lang und Dr. med. Michael Abele (Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen).
- **Weitere Phase I-/II-Studien** für Patienten mit ALL finden Sie auf den Seiten der [Studienverbünde der GPOH](#).

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

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

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit 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.

**Wichtig:** Die empfohlenen Termine sollten unbedingt wahrgenommen werden, denn die regelmäßige Kontrolle bietet die Sicherheit, dass gegen ein erneutes Auftreten der Erkrankung, aber auch gegen mögliche Begleit- und Folgeerkrankungen schnell eingeschritten wird.

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 Jahr alle drei Monate, im dritten Jahr halbjährlich und danach jährlich statt. Des Weiteren werden nach Abschluss der Therapie verschiedene Laboruntersuchungen (zum Beispiel an Blut- und *Urin*proben) 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. Zur Überprüfung der Herzfunktion wird in den ersten beiden Jahren sowie im fünften Jahr nach Therapieende eine *Echokardiographie* durchgeführt, die anschließend alle fünf Jahre wiederholt wird.

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“.*

#### 4.1.1. Nachsorgepläne

Einen Überblick über die möglichen Nachsorgeuntersuchungen bieten die allgemeinen und endokrinologischen (das heißt, den Hormonhaushalt betreffenden) Nachsorgepläne für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie [hier](#). Bitte beachten Sie, dass die Empfehlungen vom Therapieprotokoll abhängen, nach dem der Patient behandelt wurde.

## 4.2. Psychosoziale Nachbetreuung

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

Viele Kinder und Jugendliche sind nach einer *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 *ambulant*en 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. Manchmal sind auch klärende Gespräche mit Lehrern oder Kindergärtnern hilfreich, im Rahmen derer das Thema "Leukämie" so besprochen wird, dass mögliche Vorurteile (die in jeder Gesellschaft gegenüber Situationen bestehen, über die ungenügend gewusst wird), die dem Patienten während seiner Wiedereingliederung schaden können, gar nicht erst aufkommen.

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.](#)*

#### *Psychosoziale Versorgung*

Der Übergang in den Alltag nach einer langen, belastenden Krebstherapie kann mit viel Unsicherheit, weiterbestehenden Ängsten um die Gesundheit des Kindes, Erholungsbedarf und neuen Herausforderungen einhergehen. Auch zu diesem Zeitpunkt können die Unterstützung durch das Psychosoziale Team der Klinik sowie weitere psychosoziale Angebote, zum Beispiel im Rahmen einer Reha-Behandlung, hilfreich sein. Hier finden Sie Tipps und Anregungen im Umgang mit dem Übergang von der Therapie zu Alltag und neuer Normalität nach der Behandlungszeit.

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

Durch die heutigen Behandlungsmaßnahmen können etwa 90 % der Kinder und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) geheilt werden [[1]]. Der Großteil der Patienten führt dank der sehr spezifischen Therapie ein 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 [[63]] [[64]].

Sowohl *Chemotherapie* als auch *Strahlentherapie* können zu Spätfolgen führen; einige der wichtigsten werden im Folgenden aufgeführt. Eine *Stammzelltransplantation* (SZT) mit

vorausgehender *Hochdosis-Chemotherapie* und Ganzkörperbestrahlung ist in der Regel verstärkt mit Langzeitfolgen belastet [[65]] [[66]] [[67]].

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!

### **Basisliteratur**

Borgmann-Staudt A, Balcerek M, Jantke A, Hinz S. , *Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie AWMF online 2020*, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-034I\\_S1\\_Beeinträchtigung\\_Gonadenfunktion\\_Chemo\\_Strahlentherapie\\_Kindesalter\\_2020-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-034I_S1_Beeinträchtigung_Gonadenfunktion_Chemo_Strahlentherapie_Kindesalter_2020-08.pdf) [uri]

Denzer C , *Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter - Evidenzbasierte Leitlinie (S3) der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften AWMF online 2014*, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-030I\\_S3\\_Endokrinologische\\_Nachsorge\\_nach\\_onkologischen\\_Erkrankungen\\_Kindes\\_Jugendalter\\_2014-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-030I_S3_Endokrinologische_Nachsorge_nach_onkologischen_Erkrankungen_Kindes_Jugendalter_2014-06.pdf) [uri]

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

Langer T, Dörr HG, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N and Beck JD , *Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen Der Onkologe 2005; 11: 1101-1109*, 10.1007/s00761-005-0933-2 [doi]

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

Schuster S, Hahn B, Beck JD, Calaminus G, Timmermann B, am Zehnhoff-Dinnesen A, Gebauer I, Langer T , *Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen AWMF online 025/003, 4/2021*, [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-003I\\_S1\\_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-003I_S1_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen_2021-05.pdf) [uri]

### 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 [[68]] [[17]]. 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 [[17]] [[19]].

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 %) [[17]] [[20]].

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

#### 4.3.1.2. Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit

Die meisten Zytostatika, die bei der Behandlung einer ALL eingesetzt werden, haben eine schädigende Wirkung auf Spermien und Eizellen [[69]] [[70]] [[71]] [[72]]. Eine Standard-Chemotherapie, wie sie bei ALL-Patienten eingesetzt wird (nicht *Stammzelltransplantation*), hat jedoch selten langfristige Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit. Nichtsdestotrotz kann es bei manchen Patienten Monate, manchmal auch Jahre dauern, bis die *Keimdrüsen* der Fortpflanzungsorgane nach Abschluss der Behandlung wieder ihre normale Funktion aufnehmen.

Im Allgemeinen sind die *Keimzellen* von Jungen gefährdeter als die von Mädchen. Dies hängt damit zusammen, dass bei Mädchen bereits bei Geburt alle Eizellen vorhanden sind und sich nicht mehr teilen, während bei Jungen die Spermien mit Eintritt der *Pubertät* ständig neu produziert werden und dadurch empfindlicher auf äußere Einflüsse reagieren.

Eine *Bestrahlung* des Schädels kann durch die mögliche Beeinträchtigung der *Hormondrüsen* im Gehirn (*Hypothalamus*, *Hypophyse*) die Fruchtbarkeit ebenfalls beeinträchtigen. Denn diese Hormondrüsen schütten Geschlechtshormone aus, die die Funktion der Keimdrüsen und somit die Keimzellbildung maßgeblich regulieren [[69]] [[70]] [[71]] [[72]].

Erfolgt die Schädelbestrahlung bei Kindern nach Eintreten der *Pubertät*, kann zum Beispiel die Regelblutung (*Menstruation*) ausbleiben. Eine Behandlung vor oder zu Beginn der Pubertät kann unter anderem zu einer verzögerten oder ausbleibenden Geschlechtsentwicklung führen. Die behandelnden Ärzte achten in diesen Fällen im Rahmen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen besonders auf den rechtzeitigen und ungestörten Eintritt der Geschlechtsreife, um die betroffenen Kinder bei Bedarf mit Hormonen behandeln zu können [[70]]. Ausführliche Informationen zu möglichen Spätfolgen an Fortpflanzungsorganen infolge einer Krebstherapie finden Sie [hier](#).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Therapiekonzepte für eine konventionelle ALL-Behandlung mit einem geringen Risiko für eine dauerhafte Gonadenschädigung verbunden sind. Prinzipiell scheinen Chemo- wie auch Strahlentherapie vor Eintritt der Pubertät weniger schädigend zu sein als nach Eintritt der Pubertät [[69]] [[71]]. Letztlich lässt sich jedoch im Einzelfall keine Vorhersage treffen, ob ein Patient unfruchtbar wird oder nicht.

#### **Fruchtbarkeitserhaltende Maßnahmen**

Prinzipiell besteht bei Jungen und Mädchen im fortpflanzungsfähigen Alter, das heißt, nach Eintritt der *Pubertät*, die Möglichkeit, Spermien beziehungsweise Eizellen zu gewinnen und einzufrieren (so genannte *Kryokonservierung*). *Keimzellen*, die auf diese Weise vor Beginn einer fruchtbarkeitsschädigenden Therapie gewonnen werden, können nach Abschluss einer Chemo- oder Strahlentherapie (beziehungsweise einer Stammzelltransplantation) im Falle eines Kinderwunsches eingesetzt werden.

**Wichtige Anmerkung:** Bei Patienten mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie lässt (anders als bei vielen soliden Tumoren) die Notwendigkeit eines raschen Therapiebeginns nur in Ausnahmefällen Zeit für die Gewinnung und Kryokonservierung von Keimzellen! Möglichkeiten bieten sich eventuell vor Beginn einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation, die mit höheren Risiken eines Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung verbunden ist als eine Standardtherapie.

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

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

#### **4.3.1.3. Weitere mögliche Spätfolgen**

Die nach einer konventionellen Therapie (Chemo-/Strahlentherapie) häufigsten Spätfolgen betreffen das Herz-Kreislauf-System, die Hormonfunktionen (endokrines System) und das gastrointestinale System (Verdauungssystem). Auch kann es zu Beeinträchtigungen der körperlichen und geistigen (kognitiven) Leistungsfähigkeit kommen.

- Als Spätfolge bestimmter hoch dosierter *Zytostatika* (zum Beispiel Cyclophosphamid oder *Anthrazykline* wie Doxorubicin und Daunorubicin) können verschiedene Störungen der Herzfunktion resultieren.
- Auch eine Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion ist möglich.
- Manche Krebsmedikamente (zum Beispiel Prednison und Dexamethason) können durch eine knochenzerstörende Wirkung (aseptische Knochennekrose) zu Gelenkfunktionsstörungen führen, die mit Bewegungseinschränkungen und Schmerzen verbunden sein können.
- Durch die Schädelbestrahlung kann gelegentlich die Produktion des *Wachstumshormons* sowie anderer *Hormone* der Hirnanhangsdrüse (*Hypophyse*) eingeschränkt sein [[70]] [[73]] [[72]]. Zu letzteren gehören auch Hormone, die die Funktion der Schilddrüse und die Bildung der Sexualhormone steuern. Daraus können Wachstums- und Entwicklungsstörungen resultieren (*siehe auch Abschnitt zur Fruchtbarkeit oben*).
- Eine *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 [[74]].
- Bestrahlungen im Hals- und Gesichtsbereich können eine Schilddrüsenfunktionsstörung auslösen [[75]] [[70]] [[73]] [[72]].

#### 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 *Ganzkörperbestrahlung* (Konditionierung) sowie auf die Stammzelltransplantation selbst zurückzuführen [[65]] [[76]] [[77]] [[67]].

- Durch die allogene Stammzelltransplantation kommt es bei etwa 10 % der Patienten zu einer *chronischen Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: „Graft-versus-Host-Disease“, abgekürzt: GvHD), die sich gegen verschiedene Organe und Organsysteme richten kann. Betroffen sind hauptsächlich Haut, Leber und der Magen-Darm-Trakt [[78]].
- 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) [[70]]. 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 [[69]] [[79]]. Für Patientinnen und 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*).
- Etwa 20-25 % der Patienten entwickeln fünf bis zehn Jahre nach der Ganzkörperbestrahlung eine Trübung der Augenlinse, einen grauen Star (Katarakt). Wenn dieser zu einer stärkeren Sehbehinderung führt, kann er wie bei älteren Menschen durch eine ambulante Operation leicht behoben werden.
- Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine zweite bösartige *Tumorerkrankung* eintritt. Das Risiko ist bei einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie höher als bei alleiniger Chemotherapie. Auch eine chronische Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung begünstigt die Entstehung von Zweittumoren, denn sie führt zu einer anhaltenden Beeinträchtigung des *Immunsystems*. Vor allem Zweitkrebserkrankungen der Haut spielen hier eine Rolle [[80]] [[68]] [[66]].
- Durch die Stammzelltransplantation können sich zudem Störungen des Zuckerstoffwechsels, des Geschmackssinns sowie psychische Beeinträchtigungen einstellen.
- Je nach Behandlungsumfang und -intensität sowie der Art der Vorbehandlung kann es auch zu einer gewissen Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit kommen (zum Beispiel Konzentration, Merkfähigkeit).

### **Basisliteratur**

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

*Handgretinger R, Matthes-Martin S, Lang P, Hämatopoetische Stammzelltransplantation in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer-Verlag GmbH Deutschland 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 17, 978-3-662-43685-1 [isbn]*

*Leiper A, Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood British J Haematol 2002; 118:3-43, 12100125 [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.

#### **4.3.3.1. Therapiestudien**

Im Rahmen der heutigen *Therapieoptimierungsstudien* wird nicht nur versucht, die Wirksamkeit der Therapie weiter zu verbessern. Ein zentrales Ziel ist auch, ohne Einbußen im Behandlungserfolg die

Neben- und Nachwirkungen der Therapie stetig zu reduzieren, zum Beispiel durch die Suche nach weniger aggressiven Behandlungsmöglichkeiten (*Zytostatika* mit geringeren Nebenwirkungen, weitestgehender Verzicht auf Bestrahlung) oder durch eine Herabsetzung der Behandlungsdosis (sowohl in der *Chemotherapie* als auch in der *Strahlentherapie*).

#### 4.3.3.2. Rückwirkende Analysen

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) Mainz sammelt im Rahmen eines langfristig angelegten Forschungsprojekts zu Zweitkrebserkrankungen nach Krebs im Kindesalter sämtliche Daten zu Zweittumoren und führt diese mit den entsprechenden Therapiedaten aus der Behandlung der ersten bösartigen Erkrankung zusammen [[1]] [[81]] [[18]] [[82]]. Das Ziel dieses Projektes ist, mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Therapieelementen (zum Beispiel bestimmten Zytostatika, Strahlendosen) und dem späteren Auftreten einer Zweitkrebserkrankung festzustellen. Die Auswertung der Daten soll zur Entwicklung entsprechend nebenwirkungsärmerer Therapien beitragen.

Auch andere Arbeitsgruppen befassen sich mit der Erforschung von Spätfolgen und Lebensqualität mit dem Ziel, Erkenntnisse zur Minimierung von therapiebedingter Langzeitwirkungen zu erhalten [[83]] [[71]].

#### 4.3.3.3. Therapieüberwachung und Supportivtherapie

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

#### 4.3.3.4. Nachsorge

Darüber hinaus wird der Patient auch nach Abschluss der Therapie durch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen und im Rahmen spezifischer *Rehabilitationsmaßnahmen* weiter überwacht und betreut, so dass körperliche und seelische Folgeerscheinungen der Therapie schnellstmöglich entdeckt und behandelt werden können. Besonders in den ersten fünf Jahren nach Ende der Therapie finden zahlreiche Kontrolluntersuchungen zur Erfassung und Behandlung von Spätfolgen statt (siehe auch Kapitel „Nachsorgeuntersuchungen“) [[70]] [[72]].



## 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 vier Jahrzehnten deutlich verbessert. Die heute eingesetzten modernen Untersuchungsmethoden und intensiven, standardisierten Kombinations-Chemotherapien führen in den meisten Fällen dazu, dass der Großteil der an ALL erkrankten Kinder und Jugendlichen langfristig von der Krankheit geheilt werden können (das 10- beziehungsweise 15-Jahres-Überleben beträgt etwa 90 %) [[1]]. Damit gehört die ALL inzwischen zu den am besten behandelbaren Krebserkrankungen, sie bedarf allerdings auch einer langen und belastenden Therapie.

Die Prognose für den einzelnen Patienten hängt in erster Linie davon ab, an welcher (immunphänotypischen und genetischen) Unterform der ALL er erkrankt ist, wie weit die Krankheit fortgeschritten ist und wie gut sie auf die Behandlung anspricht. Auch das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ist von Bedeutung.

Bei Patienten mit ungünstigen *Prognosefaktoren* – zum Beispiel schlechtem Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie, schwer zu behandelnder ALL-Unterform oder hohen *Leukozytenzahlen* – liegen die Heilungschancen, trotz intensivierter Behandlung, deutlich unter 90 %. Das gilt auch für Patienten, die unter einem Jahr oder über zehn Jahre alt sind. Die kleine Gruppe der Säuglinge mit ALL hat das ungünstigste Therapieergebnis mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 50 %. Patienten im Alter von 10-18 Jahren, die an einer B-Vorläuferzell-ALL erkrankt sind, haben eine ungünstigere Prognose als Patienten unter 10 Jahren mit dieser ALL-Form. Im Rahmen der *Therapieoptimierungsstudien* sollen die Heilungsaussichten auch für diese Patienten weiter verbessert werden [[41]] [[42]] [[84]] [[40]] [[3]] [[85]].

### 5.2. Heilungsaussichten bei Patienten mit ALL-Rezidiv

Etwa jedes siebte Kind mit ALL erleidet einen Krankheitsrückfall (Rezidiv). Das sind ungefähr 90 (das heißt, circa 15 %) der insgesamt 550 bis 600 Kinder und Jugendlichen, die in Deutschland jährlich neu an einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) erkranken. Die Heilungsaussichten sind deutlich ungünstiger als bei einer Ersterkrankung, auch wenn bei einem Teil der Patienten



durchaus noch gute Behandlungserfolge erzielt werden können. Für die Gesamtheit der Patienten mit ALL-Rezidiv liegen die 5-Jahres-Überlebensraten derzeit zwischen 50 und 60 %.

Die *Prognose* für den einzelnen Patienten hängt dabei wiederum von bestimmten *Prognosefaktoren* ab, unter anderem von Zeitpunkt und Ort des Auftretens eines Rezidivs. Auch das Ansprechen der Erkrankung auf die Behandlung spielt eine Rolle.

In der Regel sind die Heilungsaussichten umso besser, je später es nach der Erstbehandlung zu einem Rückfall kommt. Der Unterschied in der Prognose früher beziehungsweise später Rezidive liegt darin, dass späte Rezidive vermutlich von Zellen ausgehen, die sich längere Zeit in Ruhephasen befunden haben, während frühe Rezidive ihren Ausgang eher von resistenten Leukämie-Zellgruppen nehmen und daher nur sehr schwer behandelbar sind (*zu frühen und späten Rezidiven siehe Definitionen im Seitenteaser*).

Rezidive im *Knochenmark* oder mit einer Beteiligung des Knochenmarks haben eine ungünstigere Prognose als solche, die ausschließlich außerhalb des Knochenmarks und dort nur an einer Stelle im Körper, zum Beispiel im *Zentralnervensystem* oder in den Hoden, lokalisiert sind (so genannte isolierte extramedulläre Rezidive). Prognostisch besonders ungünstig ist es, wenn ein Knochenmarkrezidiv noch während der Erstbehandlung auftritt. Patienten mit einem solchen sehr frühen Rezidiv erreichen häufig nicht einmal eine zweite *Remission*, die Voraussetzung für eine weiterführende Behandlung (allogene Stammzelltransplantation) ist.

Generell haben Patienten, deren Erkrankung gut auf die Behandlung anspricht, eine bessere Prognose als Patienten mit ungenügendem Therapieansprechen. Bei Standardrisiko-Patienten können die Heilungsaussichten bei einem Nicht-Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie durch eine *allogene Stammzelltransplantation* häufig kompensiert werden. Sehr ungünstig ist es dagegen, wenn Patienten der Hochrisiko-Gruppe, die in der Regel nur mittels Stammzelltransplantation eine Heilungschance haben, die dafür erforderliche Remission nicht erreichen.

**Gut zu wissen:** Während bei Patienten mit günstiger Prognose eine erneute konventionelle Chemotherapie nochmals erfolgversprechend 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](http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2004_3/ALL-REZ.pdf) [uri]

Schrappe M, Möricke A, Attarbaschi A, von Stackelberg A , Akute lymphoblastische Leukämie in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 269, 978-3-662-43685-1 [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] Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C „, German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)“ *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz* 2020, [https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch\\_DKKR\\_Jahresbericht\\_2019\\_komplett.pdf](https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf) [uri]
- [2] Rossig C, Juergens H, Schrappe M, Moericke A, Henze G, von Stackelberg A, Reinhardt D, Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Gadner H, Mann G, Schellong G, Mauz-Koerholz C, Dirksen U, Bielack S, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, Calaminus G, Kaatsch P, Creutzig U „, Effective childhood cancer treatment: The impact of large scale clinical trials in Germany and Austria“ *Pediatric blood & cancer* 2013;60(10):1574-81, 23737479 [pubmed]
- [3] Schrappe M, Möricke A, Attarbaschi A, von Stackelberg A „, Akute lymphoblastische Leukämie“ in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer-Verlag GmbH Deutschland, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 269, 978-3-662-43685-1 [isbn]
- [4] Henze G „, Leukämien, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen.“ *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:293-327, 3769104285 [isbn]
- [5] Stanulla M, Kratz C „, Genetische Prädispositionen für Krebserkrankungen, in Niemeyer CH, Eggert A (Hrsg.): *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* 2018, 2. Aufl.: 169-174, 3540037020 [isbn]
- [6] 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]
- [7] 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]
- [8] Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G, Debatin KM, Deubzer H, Dirksen U, Eckert C, Eggert A, Erlacher M, Fleischhack G, Frühwald MC, Gnekow A, Goehring G, Graf N, Hanenberg H, Hauer J, Hero B, Hettmer S, von Hoff K, Horstmann M, Hoyer J, Illig T, Kaatsch P, Kappler R, Kerl K, Klingebiel T, Kontny U, Kordes U, Körholz D, Koscielniak E, Kramm CM, Kühlen M, Kulozik AE, Lamottke B, Leuschner I, Lohmann DR, Meinhardt A, Metzler M, Meyer LH, Moser O, Nathrath M, Niemeyer CM, Nustede R, Pajtler KW, Paret C, Rasche M, Reinhardt D, Rieß O, Russo A, Rutkowski S, Schlegelberger B, Schneider D, Schneppenheim R, Schrappe M, Schroeder C, von Schweinitz D, Simon T, Sparber-Sauer M, Spix C, Stanulla M, Steinemann D, Strahm B, Temming P, Thomay K, von Bueren AO, Vorwerk P, Witt O, Wlodarski M, Wössmann W, Zenker M, Zimmermann S, Pfister SM, Kratz CP „, Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working

- Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology.“ *American journal of medical genetics. Part A* 2017;173(4):1017-1037, 28168833 [pubmed]
- [9] von Schweinitz D, Becker K. „, Hepatoblastom“ S1-Leitlinie 025/011 AWMF online 2016, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-011I\\_S1\\_Hepatoblastom\\_2016-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-011I_S1_Hepatoblastom_2016-06-abgelaufen.pdf) [uri]
- [10] Escherich G, Schrappe M, Creutzig U „, Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter“ AWMF online 2021, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014I\\_S1\\_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter\\_2021-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014I_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf) [uri]
- [11] 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]
- [12] 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]
- [13] 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]
- [14] Deutsche Kinderkrebsstiftung „, Viele offene Fragen - Studie stellt erhöhtes Leukämierisiko für Kinder in AKW-Nähe fest“ *WIR - Die Zeitschrift der Deutschen Kinderkrebsstiftung und der Deutschen Leukämie-Forschungshilfe e.V.* 1/08, [https://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2008\\_1/offeneFragen.pdf](https://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2008_1/offeneFragen.pdf) [uri]
- [15] 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]
- [16] 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]
- [17] 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]
- [18] 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]

- [19] 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]
- [20] 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]
- [21] Schüz J, Ahlbom A „, Exposure to electromagnetic fields and the risk of childhood leukaemia: a review.“ *Radiation protection dosimetry* 2008;132(2):202-11, 18927133 [pubmed]
- [22] Schüz J „, Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer: update of the epidemiological evidence.“ *Progress in biophysics and molecular biology* 2011 Dec;107(3):339-42, 21946043 [pubmed]
- [23] Schüz J, Grell K, Kinsey S, Linet MS, Link MP, Mezei G, Pollock BH, Roman E, Zhang Y, McBride ML, Johansen C, Spix C, Hagihara J, Saito AM, Simpson J, Robison LL, Dockerty JD, Feychting M, Kheifets L, Frederiksen K „, Extremely low-frequency magnetic fields and survival from childhood acute lymphoblastic leukemia: an international follow-up study.“ *Blood cancer journal* 2012 Dec 21;2:e98, 23262804 [pubmed]
- [24] Bird MG, Greim H, Snyder R, Rice JM „, International symposium: Recent advances in benzene toxicity.“ *Chemico-biological interactions* 2005 May 30;153-154:1-5, 15935795 [pubmed]
- [25] 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]
- [26] 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]
- [27] 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]
- [28] 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]
- [29] Bhatia S, Neglia JP „, Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia.“ *Journal of pediatric hematology/oncology* 1995 May;17(2):94-100, 7749772 [pubmed]
- [30] Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC, Hammond GD „, Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group)“ *Cancer* 1989; 63:1904-1911, 2649219 [pubmed]

- [31] 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]

Error: no bibliography entry: ESC2016 found in biblio.xml

- [33] Gutjahr P „, Krebs? Mein Kind? Leukämie und bösartige Tumoren bei Kindern“ *S. Hirzel Verlag Stuttgart - Leipzig* 2000: 53, 3-7776-0979-X [isbn]
- [34] Loh ML, Rubnitz JE „, TEL/AML1-positive pediatric leukemia: prognostic significance and therapeutic approaches“ *Curr Opin Hematol* 2002;9:345-52, 12042710 [pubmed]
- [35] Lion TH, Kovar H „, Tumorgenetik, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen“ *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:10-63, 3769104285 [isbn]
- [36] Schrappe M „, Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia“ *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 5;2014(1):244-9., 25696862 [pubmed]
- [37] 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]
- [38] van Dongen J, Seriu T, Panzer-Grumayer E, Biondi A, Pongers-Willemse 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]
- [39] Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, Hovi L, LeBlanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka G, Rubnitz J, Silverman L, Stary J, Campbell M, Li CK, Mann G, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG „, A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial.“ *Lancet* 2007;370(9583):240-50, 17658395 [pubmed]
- [40] 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]
- [41] 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]
- [42] 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]

- [43] Möricke 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]
- [44] 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]
- [45] 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]
- [46] Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, Parasole R, Zimmermann M, Dworzak M, Buldini B, Reiter A, Basso G, Klingebiel T, Messina C, Ratei R, Cazzaniga G, Koehler R, Locatelli F, Schäfer BW, Aricò M, Welte K, van Dongen JJ, Gadner H, Biondi A, Conter V „, Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study.“ *Blood* 2011;118(8):2077-84, 21719599 [pubmed]
- [47] 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]
- [48] Schrauder A, Reiter A, Gadner H, Niethammer D, Klingebiel T, Kremens B, Peters C, Ebell W, Zimmermann M, Niggli F, Ludwig WD, Riehm H, Welte K, Schrappe M „, Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95.“ *Journal of clinical oncology* 2006;24(36):5742-9, 17179108 [pubmed]
- [49] 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]



- [50] 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
- [51] Tallen G,Ratei R,Mann G,Kaspers G,Niggli F,Karachunsky A,Ebell W,Escherich G,Schrapppe 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]
- [52] Eckert C,Henze G,Seeger K,Hagedorn N,Mann G,Panzer-Grümayer R,Peters C,Klingebiel T,Borkhardt A,Schrapppe M,Schrauder A,Escherich G,Sramkova L,Niggli F,Hitzler J,von Stackelberg A „ Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group.“ *Journal of clinical oncology* 2013;31(21):2736-42, 23775972 [pubmed]
- [53] Peters C,Schrapppe M,von Stackelberg A,Schrauder A,Bader P,Ebell W,Lang P,Sykora KW,Schrum J,Kremens B,Ehlert K,Albert MH,Meisel R,Matthes-Martin S,Gungor T,Holter W,Strahm B,Gruhn B,Schulz A,Woessmann W,Poetschger U,Zimmermann M,Klingebiel T „ Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial.“ *Journal of clinical oncology* 2015;33(11):1265-74, 25753432 [pubmed]
- [54] 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]
- [55] Schrapppe M „ Evolution of BFM trials for childhood ALL“ *Annals Hematology* 2004;83 Suppl 1:S121-S123, 15124702 [pubmed]
- [56] Schrapppe 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]
- [57] Schrapppe 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]



- [58] 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]
- [59] Harms D, Janka-Schaub G „, Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL)“ *Leukemia* 2000;14:2234-2239, 11187914 [pubmed]
- [60] 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]
- [61] Henze G, von Stackelberg A, Eckert C „, ALL-REZ BFM--the consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia.“ *Klinische Padiatrie* 2013;225 Suppl 1:S73-8, 23700062 [pubmed]
- [62] 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]
- [63] Calaminus G, Baust K, Berger C, Byrne J, Binder H, Casagrande L, Grabow D, Grootenhuys M, Kaatsch P, Kaiser M, Kepak T, Kepáková K, Kremer LCM, Kruseova J, Luks A, Spix C, van den Berg M, van den Heuvel-Eibrink MMM, van Dulmen-den Broeder E, Kuonen R, Sommer G, Kuehni C „, Health-Related Quality of Life in European Childhood Cancer Survivors: Protocol for a Study Within PanCareLIFE.“ *JMIR research protocols* 2021;10(1):e21851, 33492237 [pubmed]
- [64] Peeters J, Meitert J, Paulides M, Wiener A, Beck JD, Calaminus G, Langer T „, Health-related quality of life (HRQL) in all-patients treated with chemotherapy only: a report from the late effects surveillance system in Germany.“ *Klinische Padiatrie* 2009 ;221(3):156-61, 19437363 [pubmed]
- [65] Brennan BM, Shalet SM „, Endocrine late effects after bone marrow transplant“ *British J Haematol* 2002; 118: 58-66, 12100128 [pubmed]
- [66] 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]
- [67] Leiper A „, Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood“ *British J Haematol* 2002, 118:3-43, 12100125 [pubmed]

- [68] Bomken S, Skinner R „, Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood.“ *Children (Basel, Switzerland)* 2015 Apr 21;2(2):146-73, 27417356 [pubmed]
- [69] Borgmann-Staudt A, Balcerak M, Jantke A, Hinz S. „, Beeinträchtigung der Gonadenfunktion nach Chemo- und Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter: Risiken, Diagnostik, Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten“ *Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie AWMF online* 2020, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-034I\\_S1\\_Beeinträchtigung\\_Gonadenfunktion\\_Chemo\\_Strahlentherapie\\_Kindesalter\\_2020.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-034I_S1_Beeinträchtigung_Gonadenfunktion_Chemo_Strahlentherapie_Kindesalter_2020.pdf) [uri]
- [70] Denzer C „, Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter - Evidenzbasierte Leitlinie (S3) der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften“ *AWMF online* 2014, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-030I\\_S3\\_Endokrinologische\\_Nachsorge\\_nach\\_onkologischen\\_Erkrankungen\\_Kindesalter\\_2014.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-030I_S3_Endokrinologische_Nachsorge_nach_onkologischen_Erkrankungen_Kindesalter_2014.pdf) [uri]
- [71] Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerak M, Holzhausen S, Müller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A „, Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany.“ *Journal of cancer research and clinical oncology* 2013 Dec;139(12):2071-8, 24085598 [pubmed]
- [72] Schuster S, Hahn B, Beck JD, Calaminus G, Timmermann B, am Zehnhoff-Dinnesen A, Gebauer I, Langer T „, Langzeit-Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Vermeiden, Erkennen und Behandeln von Spätfolgen“ *AWMF online* 025/003, 4/2021, [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-003I\\_S1\\_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-003I_S1_Langzeit-Nachsorge-von-krebskranken-Kindern-Jugendlichen-jungen-Erwachsenen%E2%80%93Vermeiden-Erkennen-Behandeln-Spaetfolgen_2021-05.pdf) [uri]
- [73] Langer T, Meitert J, Dörr H-G, Beck J-D, Paulides M „, Langzeitfolgen von onkologischen Erkrankungen bei Kindern - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen“ *Im Focus Onkologie* 7-8, 2011, <http://www.nachsorge-ist-vorsorge.de/wp-content/uploads/2013/06/Erkennen-Vermeiden-und-Behandeln-von-Spaetfolgen.pdf> [uri]
- [74] 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]
- [75] Bölling T, Geisenheiser A, Pape H, Martini C, Rube C, Timmermann B, Fishedick K, Kortmann RD, Gerss J, Koch R, Willich N „, Hypothyroidism after head-and-neck radiotherapy in children and adolescents: preliminary results of the Registry for the Evaluation of Side Effects After Radiotherapy in Childhood and Adolescence" (RiSK)“ *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2011;81(5):e787-91, 21167655 [pubmed]

- [76] Ebell W „, Hämatopoetische Stammzelltransplantation. in: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J:“ *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag*, 2006, 66-85, 3540037020 [isbn]
- [77] Handgretinger R, Matthes-Martin S, Lang P „, Hämatopoetische Stammzelltransplantation“ in: *Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Springer-Verlag GmbH Deutschland* 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 17, 978-3-662-43685-1 [isbn]
- [78] Klingebiel T „, Knochenmark- und Stammzelltransplantation, in Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen.“ *Deutscher Ärzte-Verlag Köln* 5. Aufl. 2004:83, 3769104285 [isbn]
- [79] Pfitzer C, Orawa H, Balcerek M, Langer T, Dirksen U, Keslova P, Zubarovskaya N, Schuster FR, Jarisch A, Strauss G, Borgmann-Staudt A „, Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study.“ *Journal of cancer research and clinical oncology* 2015 ;141(1):135-42, 25081929 [pubmed]
- [80] 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]
- [81] Hennewig U, Kaatsch P, Blettner M, Spix C „, Local radiation dose and solid second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany: a nested case-control study.“ *Radiation and environmental biophysics* 2014;53(3):485-93, 24859016 [pubmed]
- [82] Scholz-Kreisel P, Kaatsch P, Spix C, Schmidberger H, Marron M, Grabow D, Becker C, Blettner M „, Second Malignancies Following Childhood Cancer Treatment in Germany From 1980 to 2014.“ *Deutsches Arzteblatt international* 2018 Jun 8;115(23):385-392, 29960606 [pubmed]
- [83] Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U „, Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: the influence of reported late effects on health related quality of life.“ *Klinische Padiatrie* 2007 May-Jun;219(3):152-7, 17525909 [pubmed]
- [84] Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, Aversa LA, Brethon B, Biondi A, Campbell M, Escherich G, Ferster A, Gardner RA, Kotecha RS, Lausen B, Li CK, Locatelli F, Attarbaschi A, Peters C, Rubnitz JE, Silverman LB, Stary J, Szczepanski T, Vora A, Schrappe M, Valsecchi MG „, Outcome of Infants Younger Than 1 Year With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With the Interfant-06 Protocol: Results From an International Phase III Randomized Study.“ *Journal of clinical oncology* 2019;37(25):2246-2256, 31283407 [pubmed]
- [85] Testi AM, Attarbaschi A, Valsecchi MG, Moericke A, Cario G, Niggli F, Silvestri D, Bader P, Kuhlen M, Parasole R, Putti MC, Lang P, Flotho C, Mann G, Rizzari C, Barisone E, Locatelli F, Linderkamp C, Lauten M, Suttorp M, Zimmermann M, Basso G, Biondi A, Conter V, Schrappe M, AIEOP-BFM (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica & Berlin-Frankfurt-Muenster) Study Group. „, Outcome of adolescent patients with acute lymphoblastic leukaemia aged 10-14 years as compared with those aged 15-17 years:



Long-term results of 1094 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study.“ *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2019;122:61-71, 31629941 [pubmed]



# Glossar

Adipositas	chronischer Krankheitszustand, der mit einer über das Normalmaß hinausgehenden Vermehrung des Körperfetts einhergeht; Folge ist ein erhöhtes Körpergewicht. Der Übergang von Normalgewicht zu Adipositas wird als "Übergewicht" bezeichnet. Zur Definition von Übergewicht und Adipositas wird der so genannte Körpermassenindex (englisch: Body-Mass-Index, BMI) verwendet. Er ergibt sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Quadratmeter. Ein BMI ab 25 kg/m <sup>2</sup> gilt als Übergewicht, ein BMI ab 30 kg/m <sup>2</sup> als Adipositas.
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.
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, Schläppheitsgefühl.
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.
Anthrazykline	aus bestimmten Bakterienarten gewonnene oder künstlich hergestellte Substanzen; als Zytostatika eingesetzt, verhindern sie auf verschiedene Weise die Zellteilung; sie können außerdem die Zellmembran schädigen und dadurch bewirken, dass die





	<p>Zelle abstirbt. Zu den Anthrazyklinen zählen z. B. Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin und Mitoxantron.</p>
Antibiotika	<p>natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung gegenüber kleinsten Krankheitserregern und anderen Zellen haben und deshalb als Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden;</p>
Antigen	<p>Substanz, die von außen kommt und dem Körper fremd erscheint; sie regt das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern an und kann eine allergische Reaktion auslösen.</p>
Antikörper	<p>Eiweiße (Proteine) aus der Gruppe der Globuline, die das körpereigene Immunsystem als Abwehrreaktion auf eingedrungene Fremdstoffe bzw. fremdartige Strukturen (Antigene) bildet. Die Antikörper binden gezielt an diese Antigene und führen (auf verschiedene Weise) zur Beseitigung des Fremdkörpers. Antikörper werden von einer Gruppe der weißen Blutzellen, den B-Lymphozyten, produziert, die im Stadium der Antikörperproduktion als "Plasmazellen" bezeichnet werden.</p>
Apherese	<p>Verfahren, mit dem aus Blut oder Blutplasma ganz gezielt bestimmte Blutbestandteile oder krankheitsverursachende Substanzen entfernt werden. Dies geschieht außerhalb des Körpers (extrakorporal) mit Hilfe einer Apheresemaschine. Das gereinigte Blut bzw. Blutplasma wird anschließend wieder in den Körper zurückgeführt.</p>
aplastische Anämie	<p>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.</p>
Astrozytom	<p>von Astrozyten (einer Unterform der Gliazellen) abstammender Tumor des Zentralnervensystems; gehört zu den so genannten Gliomen</p>
autologe Stammzelltransplantation	<p>(Rück-)Übertragung von Blutstammzellen, z. B. nach einer Chemo- oder Strahlentherapie; der Patient erhält dabei eigene Zellen zurück, die ihm zuvor aus Knochenmark oder Blut entnommen wurden (Eigenspende).</p>



B-Lymphozyten	Unterform der Lymphozyten; entwickeln sich im Knochenmark (englisch: bone marrow) und sind für die Erkennung von Krankheitserregern und die Bildung von Antikörpern verantwortlich.
Bakterien	kleinste Lebewesen, die aus einer einzigen Zelle ohne Zellkern bestehen und zahlreiche Krankheiten (bakterielle Infektionen) auslösen können; diese kann man jedoch größtenteils erfolgreich mit Antibiotika behandeln.
Bestrahlung	kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) 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 (wie 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 Krebsprädispositionssyndromen.
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; (Sie besteht vermutlich aus speziellen Zellen in den Wänden und der Umgebung der Hirngefäße.)
Blutbild	Blutanalyse zur Bestimmung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Blutes in einer Blutprobe: Untersucht werden u. a. die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen, der Hämoglobingehalt (Hb-Wert) des Blutes und der Volumenanteil der roten Blutkörperchen am Gesamtblut (Hämatokrit). Das "große Blutbild" beinhaltet zusätzlich ein so genanntes Differentialblutbild, bei dem speziell die weißen Blutzellen genauer auf ihre Zusammensetzung (prozentuale



	Anteile der verschiedenen Unterformen) und ihr Aussehen überprüft werden.
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.
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.
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;
Chromosomen	Träger des Erbgutes, d. h. der genetischen Information einer Zelle; Chromosomen bestehen vor allem aus DNA und Eiweißen und sind Bestandteile des Zellkerns. Gestalt und Zahl der Chromosomen sind artspezifisch. Der Mensch besitzt pro Körperzelle 46 Chromosomen (23 Chromosomenpaare).
chronisch	langsam sich entwickelnd, schleichend, von langer Dauer
Computertomographie	bildgebendes, röntgendiagnostisches Verfahren; es erzeugt durch die computergesteuerte Auswertung einer Vielzahl von Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen ein Bild. Dadurch können Schichtaufnahmen von Körperteilen (Tomogramme, Quer- oder Längsschnitte des menschlichen Körpers) hergestellt werden.



Diagnostik	Methoden / Maßnahmen zur Erkennung eines Krankheitsgeschehens
Differentialblutbild	Methode zur Zählung und Unterscheidung der verschiedenen Formen weißer Blutkörperchen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) in einer Blutprobe, z. B. in einem speziell gefärbten Blutaussstrich; ggf. kann auch die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Blutplättchen (Thrombozyten) beurteilt werden. Da weiße Blutkörperchen (Leukozyten) ein wichtiger Teil des Immunsystems sind, ermöglichen die Bestimmung der prozentualen Anteile der einzelnen Unterarten und das Aussehen der Zellen Rückschlüsse auf Krankheiten.
DNA	englische Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure (DNS); sie trägt die Erbinformation und kommt in allen Lebewesen vor. Die DNA enthält die Gene, die die Information für die Herstellung der Ribonukleinsäuren (RNA) bzw. Proteine enthalten. Es handelt sich um ein großes Molekül, bestehend aus zwei zu einem Doppelstrang (Doppelhelix) verdrehten Nukleinsäureketten. Die einzelnen Ketten bestehen aus einer Abfolge von vier verschiedenen Bausteinen (Basen), deren Reihenfolge (Sequenz) den genetischen Code bestimmt.
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. Dies führt dazu, dass Gewebe und Organe langsamer wachsen, unreif bleiben, schneller altern und Fehlbildungen aufweisen.
Durchflusszytometrie	Methode zur Zählung und Charakterisierung von Zellen (v.a. Blutkörperchen) und Zellbestandteilen; die suspendierten Zellen werden in einem automatisierten Verfahren durch eine Kapillare gesaugt, wobei physikalische und chemische Eigenschaften einzeln oder in Kombination gemessen werden.
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	elektromagnetische Strahlen (auch elektromagnetische Wellen) bestehen aus gekoppelten elektrischen und magnetischen Feldern; Beispiele elektromagnetischer Strahlung sind Röntgen- und Gammastrahlung sowie auch Radiowellen, Wärmestrahlung und Licht.
Embryonalentwicklung	Die Embryonalentwicklung i. e. S. bezeichnet die Entwicklungsphase des Embryos zum Zeitpunkt der Organentwicklung (etwa dritte bis Ende der achten Entwicklungswoche). Im weiteren Sinne kann die Embryogenese für die gesamte Phase der Keimentwicklung vom Zeitpunkt der Befruchtung der Eizelle bis zur Bildung der Organanlagen im Embryo stehen. Ab der neunten Schwangerschaftswoche, d.h. nach Abschluss der Organentwicklung, wird der Embryo als Fetus bezeichnet.
Enzym	Stoffe, meist Proteine, die biochemische Reaktionen einleiten, beschleunigen und in eine gewünschte Richtung ablaufen lassen (katalysieren). Enzyme sind für den Stoffwechsel aller Organismen unentbehrlich. Fast alle biochemischen Vorgänge im Organismus werden von Enzymen gesteuert (z. B. Verdauung, Proteinbiosynthese, Zellteilung). Darüber hinaus spielen sie auch bei der Reizaufnahme und -weitergabe sowie der Signalweiterleitung innerhalb von Zellen eine wichtige Rolle.
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 vor allem 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



	<p>in ausreichender Menge vorhanden oder, aus Mangel an Hämoglobin, nicht funktionstüchtig, spricht man von einer Anämie, einer Blutarmut.</p>
Fanconi-Anämie	<p>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 Begleitscheinungen gehören Skelettfehlbildungen (z.B. Kleinwuchs, Fehlbildungen der Daumen und Arme). Die Fanconi-Anämie zählt zu den Krebsprädispositionssyndromen. Auf zellulärer Ebene zeigt sich eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit; diese führt zu Chromosomenveränderungen und, damit einhergehend, zu Störungen der Zellzykluskontrolle.</p>
G-CSF	<p>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.</p>
Ganzkörperbestrahlung	<p>Bestahlungsmethode, die den ganzen Körper des Patienten umfasst; oft eingesetzt vor einer allogenen Stammzelltransplantation im Rahmen der vorbereitenden Hochdosistherapie zur Abtötung bösartiger Zellen sowie zur Ausschaltung der Knochenmarkzellen und des Immunsystems. Die Behandlung erfolgt mit ionisierenden Strahlen, die in der Regel in mehreren Fraktionen und über mehrere Tage von außen (perkutan) auf den Körper des Patienten eingestrahlt werden.</p>
Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit	<p>Flüssigkeit, die von Zellen der Hirnventrikel gebildet wird; sie umspült Gehirn und Rückenmark, um diese vor Verletzungen zu schützen und mit Nährstoffen zu versorgen.</p>
Gen	<p>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.</p>
genetisch	<p>die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt</p>



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.
Granulozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten); sie sind vor allem für die Abwehr von Bakterien und anderen Krankheitserregern (wie Viren, Parasiten und Pilze) zuständig; Granulozyten sind auch an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung beteiligt. Die Granulozyten machen ca. 60 –70 % der Leukozyten im Blut aus. Aufgrund ihrer unterschiedlich anfärbbaren Körnchen (Granula) und ihrer unterschiedlichen Aufgaben werden sie in drei Unterformen eingeteilt: neutrophile (90%), eosinophile (2 – 4 %) und basophile Granulozyten (bis 1 %). Die neutrophilen Granulozyten (kurz: Neutrophile) spielen die wichtigste Rolle bei der Infektabwehr.
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 (im Rahmen des Nukleinsäureabbaus); 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 blutbildende 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, Geschlechtshormone).
Hypophyse	Hormondrüse im Schädelinnern; sie spielt gemeinsam mit dem Hypothalamus eine zentrale Rolle bei der Regulation des Hormonsystems im Körper. Die Hypophysenhormone regen die Produktion und Ausschüttung von Hormonen in den verschiedenen Hormondrüsen des Körpers (wie Schilddrüse, Brustdrüsen, Eierstöcke, Hoden) an. Sie steuern dabei z. B.



das Längenwachstum vor der Pubertät, fördern das Wachstum der inneren Organe und die Entwicklung der Keimzellen in den Eierstöcken bzw. Hoden und haben Einfluss auf den Stoffwechsel.

#### hypothalamisches Syndrom

seltenes Syndrom, das mit Fettleibigkeit (Adipositas), Minderwuchs und anderen Hormonstörungen einhergeht; es wird durch einen Tumor des Hypothalamus verursacht, der auch die Hormonproduktion der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) beeinflusst. Da der Hypothalamus, unter anderem, das Ess- und Trinkverhalten, das Sexualverhalten und die autonome Funktion der inneren Organe (Homöostase) steuert und über die Hypophyse die Hormondrüsen des Körpers (Nebenniere, Hoden, Eierstöcke, Schilddrüse) reguliert, hat ein Tumor in diesem Gehirnbereich weitreichende körperliche Folgen. Das Leitsymptom ist das Übergewicht (bevorzugt nimmt das Fettpolster an Hüften, Bauch und Oberschenkeln zu), gepaart mit der Unterentwicklung der Keimdrüsen. Letztere kann mit verzögerter oder ausbleibender Pubertät verbunden sein (Pubertas tarda); eine im Erwachsenenalter auftretende Erkrankung kann zur Rückbildung der Geschlechtsorgane und Unfruchtbarkeit führen. Minderwuchs, geistige Entwicklungsverzögerung, Sehstörungen und eine krankhaft erhöhte Wasserlassen (Polyurie) mit unstillbarem Durst können ebenfalls auftreten.

#### Hypothalamus

Teil des Zwischenhirns und oberstes Steuerungsorgan des Hormonsystems; Der Hypothalamus steuert zahlreiche vegetative Körperfunktionen (z. B. Blutdruck und Herzfrequenz) und ist das übergeordnete Zentrum der Homöostase. Er kontrolliert u. a. den Wach-Schlaf-Rhythmus, Hunger und Durst, Körpertemperatur sowie den Sexualtrieb und verarbeitet Schmerz- und Temperaturempfinden. Zudem steuert er die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) und regt sie zur Hormonausschüttung an.

#### Immunabwehr

Fähigkeit des Körpers, Krankheitserreger und andere, dem eigenen Organismus fremde Substanzen (Antigene) durch das Immunsystem mit Hilfe spezifischer Antikörper sowie bestimmter Abwehrzellen (z. B. zytotoxischer T-Lymphozyten) abzuwehren

#### Immundefekt

angeborene oder erworbene Störung des Immunsystems, die eine Schwächung der körpereigenen Immunantwort zur Folge hat; dies führt dazu, dass Krankheitserreger und folglich Infekte nicht ausreichend oder adäquat abgewehrt werden können.



immunologisch	Struktur und Funktion des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystem) betreffend; beinhaltet die Erkennungs- und Abwehrmechanismen eines Organismus für körperfremde und körpereigene Substanzen und Gewebe
Immunphänotypisierung	diagnostische Untersuchungsmethode, bei der mit Hilfe verschiedener Spezialverfahren und unter Verwendung monoklonaler Antikörper nach bestimmten Eiweißen (Antigenen) auf der Oberfläche von Zellen gesucht wird; das am häufigsten angewandte Verfahren zum Nachweis der einzelnen Antigene ist die Durchflusszytometrie.
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); das Immunsystem hat die Fähigkeit, zwischen selbst und fremd bzw. gefährlich und harmlos zu unterscheiden; beteiligt sind hauptsächlich die Organe des lymphatischen Systems sowie im ganzen Körper verteilte Zellen (z. B. Leukozyten) und Moleküle (z. B. Immunglobuline).
Indikation	Grund für die Anwendung bestimmter Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die für den jeweiligen Krankheitsfall hinreichend gerechtfertigt sind und für die grundsätzlich Aufklärungspflicht besteht.
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 z. B. zur Zufuhr von Wasser, Elektrolyten, Eiweißen und/oder Medikamenten im Rahmen einer intensiven Behandlung.
Injektion	relativ schnelles (im Gegensatz zur Infusion) Einbringen von gelösten Arzneimitteln in den Körper (z. B. über die Vene, in den Muskel, unter die Haut)



intrathekal	"in den Nervenwasserkanal (Liquorraum) hinein oder innerhalb des Nervenwasserkanals", der die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) enthält
intrathekale Chemotherapie	Verabreichung von zellwachstumshemmenden Medikamenten (Zytostatika) in den Nervenwasserkanal (Liquorraum), der die Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit enthält.
intravenös	bedeutet in eine Vene hinein oder in einer Vene; hier: z. B. Verabreichung eines Medikaments oder einer Flüssigkeit / Suspension in die Vene durch eine Injektion, Infusion oder Transfusion;
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.
Knochenmarkaplasie	Zustand eines funktionsunfähigen Knochenmarks, das keine Blutzellen bilden kann. Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brach liegt, wird als „Aplasie-Phase“ (Zelltief) bezeichnet. Der Mangel an roten Blutzellen und Blutplättchen kann durch Bluttransfusionen ausgeglichen werden; der Mangel an weißen Blutzellen, den Zellen des Immunsystems, lässt sich hingegen nicht so einfach beheben. Die Aplasie-Phase ist daher durch eine deutlich erhöhte Infektionsgefahr gekennzeichnet.
Knochenmarkpunktion	Entnahme von Knochenmarkgewebe zur Untersuchung der Zellen; bei der Punktion werden mit Hilfe einer dünnen Hohlneedle 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 Knochenmarkgewebe zwecks Untersuchung der Zellen; dabei wird mit Hilfe einer speziellen, etwas dickeren Hohlneedle ein etwa 2 cm langer Gewebezylinder aus dem Kno-



	<p>chen 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 Knochenmarkstanz 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.</p>
körperliche Untersuchung	<p>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.</p>
Krebsprädispositionssyndrom	<p>genetische Erkrankungen, die neben einem erhöhten Tumorrisiko Fehlbildungen und geistige Behinderung umfassen können. Nach aktuellen Erkenntnissen entstehen etwa 10 % der Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter aufgrund einer bekannten erblichen Veränderung bzw. auf der Grundlage eines Krebsprädispositionssyndroms. Zu den Krebsprädispositionssyndromen zählen u. a. das Louis-Bar-Syndrom (= Ataxia teleangiectatica), das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, das Down-Syndrom, das Hippel-Lindau-Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom, das MEN-Syndrom, die Neurofibromatose und das WAGR-Syndrom. Auch die familiäre Form des Retinoblastoms gehört dazu.</p>
Kryokonservierung	<p>Gefrierkonservierung von Zellen in flüssigem Stickstoff bei -196°C</p>
Leukämie	<p>bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems und häufigste Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen (mit ca. 33%); je nach Herkunft der bösartigen Zellen unterscheidet man lymphoblastische und myeloische Leukämien. Abhängig vom Krankheitsverlauf (schnell oder langsam) werden akute und chronische Leukämien unterschieden.</p>
Leukozyten	<p>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.</p>



Leukozytopenie	Verminderung der weißen Blutkörperchen im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm
Leukozytose	erhöhte Anzahl weißer 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), erweiterte Blutgefäße von Augen und Haut (sog. Teleangiectasien) sowie durch ein erhöhtes Krebsrisiko (so genanntes Krebsprädispositionssyndrom). Die Degeneration des ZNS geht mit verschiedenen neurologischen Störungen einher, z. B. Bewegungsstörungen (Ataxie) und abnormen Augenbewegungen. Der Immundefekt verursacht häufig wiederkehrende Infektionen.
Lumbalpunktion	Einstich in den Wirbelkanal im Bereich der Lendenwirbelsäule, z. B. zur Entnahme von Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) oder zwecks Verabreichung von Medikamenten (so genannte intrathekale Behandlung); bei einer Krebserkrankung kann eine Entnahme und Untersuchung von Liquor dem Nachweis bösartiger Zellen dienen; bei erhöhtem Hirndruck aufgrund eines ZNS-Tumors dient die Liquorentnahme ggf. auch einer Druckentlastung.
lymphatisches System	Sammelbegriff für Lymphgefäße, Lymphgefäßstämme, Lymphknoten, lymphatische Gewebe (Lymphozyten in Bindegewebe, Schleimhäuten, Drüsen) und lymphatische Organe (Milz, Rachenmandeln, Knochenmark, Thymusdrüse)
Lymphknoten	kleine linsen- bis bohnenförmige Organe, die zum körpereigenen Abwehrsystem gehören und sich an vielen Stellen des Körpers befinden; sie dienen als Filterstationen für das Gewebewasser (Lymphe) einer Körperregion und enthalten Zellen des Immunsystems.
Lymphoblasten	unreife (hier auch entartete) Vorläuferzellen der Lymphozyten
Lymphom	Sammelbegriff für Lymphknotenvergrößerungen unterschiedlicher Ursachen



Lymphozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die für die körpereigene Abwehr, insbesondere die Abwehr von Viren, zuständig sind; es gibt B- und T-Lymphozyten. Sie werden im Knochenmark gebildet, reifen aber z. T. erst im lymphatischen Gewebe (z. B. Lymphknoten, Milz, Thymusdrüse) zu voller Funktionsfähigkeit heran. Über die Lymphbahnen gelangen sie schließlich ins Blut, wo sie ihre jeweiligen Aufgaben übernehmen.
Magnetresonanztomographie	bildgebendes Verfahren; sehr genaue, strahlenfreie Untersuchungsmethode zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers; mit Hilfe magnetischer Felder werden Schnittbilder des Körpers erzeugt, die meist eine sehr gute Beurteilung der Organe und vieler Organveränderungen ermöglichen.
Mediastinum	mittlerer, zwischen den beiden Lungen gelegener Abschnitt des Brustraums
Menstruation	monatliche Regelblutung bei einem Mädchen / einer Frau; sie tritt erstmalig in der Pubertät auf und zeigt an, dass von diesem Zeitpunkt an die Fähigkeit zur Fortpflanzung besteht. Die erste Regelblutung (Menarche) erfolgt meist zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr. Die letzte Monatsblutung (Menopause) tritt meist zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr ein, kann aber auch früher oder später erfolgen. Die Blutung unterliegt einem hormonell gesteuerten Zyklus, dem Menstruationszyklus. Beteiligt sind sowohl Hormone, die in den Eierstöcken gebildet werden (Östrogene, Progesteron) als auch Geschlechtshormone, die von Drüsen im Gehirn (Hypothalamus, Hypophyse) ausgeschüttet werden.
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, das 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) 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.
monoklonale Antikörper	Antikörper, die von den Abkömmlingen eines einzigen B-Lymphozyten (Zellklon) gebildet werden und völlig identisch sind; sie können gentechnisch zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken hergestellt werden und richten sich gezielt gegen einen kleinen Molekülabschnitt (Epitop) eines bestimmten Antigens.
Monozyten	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.
Mukositis	Entzündung der Schleimhaut (Mukosa). Schleimhäute sind Gewebe, welche die inneren Organe auskleiden und beispielsweise in Nase, Mund, Magen und Darm zu finden sind.
Narkose	Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Voll- oder Allgemeinnarkose); führt zu einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz-, Temperatur- und Berührungsreizen (Betäubung). Aufgrund der verminderten Reflexaktivität wird der Patient während einer Operation i. d. R. über ein Beatmungsröhr (Tubus) beatmet (sog. Intubation).
Nervensystem	Gesamtheit des Nervengewebes; die wichtigsten Funktionen des Nervensystems stehen im Dienste der Wahrnehmung, der Integration des Wahrgenommenen, des Denkens und Fühlens sowie der Auslösung angemessener Verhaltensweisen. Das Nervensystem kann auf verschiedene Weise unterteilt werden: 1) in ein „zentrales Nervensystem (= Zentralnervensystem, ZNS)“ und ein „peripheres Nervensystem“ und zudem: 2) in das „somatische Nervensystem“ und das „vegetative Nervensystem“.
Neurofibromatose	erbliche Erkrankung, die zu Tumoren der Nervenscheiden, der Hirnhäute und der Glia (dem "Bindegewebe" des Nervensystems)



führt. 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. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko für Tumoren (u. a. Astrozytome, spinale Ependymome). Die Neurofibromatose gehört zu den so genannten Phakomatosen.

neurologisch	die Funktion des Nervensystems / Nervengewebes betreffend
Non-Hodgkin-Lymphom	große Gruppe bösartiger Erkrankungen des lymphatischen Systems, die als ein Hauptmerkmal Lymphknotenschwellungen hervorrufen können. NHL zählen wie das Hodgkin-Lymphom zu den malignen Lymphomen. Sie machen etwa 7 % der bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.
Perikarderguss	Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel
Pfeiffer-Drüsenfieber	häufige, oft harmlos verlaufende Viruserkrankung, die v. a. bei Kindern und jungen Erwachsenen vorkommt; wird durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) hervorgerufen und befällt das lymphatische Gewebe (z. B. Lymphknoten, Milz). Das Pfeiffer-Drüsenfieber ist mit charakteristischen Blutbildveränderungen (auffällige Erhöhung der weißen Blutkörperchen; Leukozytose) verbunden.
Philadelphia-Chromosom	genetisch verändertes, verkürztes Chromosom 22, das die Entstehung von Krebs fördert. Es entsteht durch den Austausch von Genabschnitten zwischen Chromosom 9 und 22 [Translokation t(9;22)]. Der Austausch erfolgt im Verlauf einer Zellteilung durch einen Bruch beider Chromosomen in bestimmten Genbereichen und eine anschließende fehlerhafte (vertauschte) Neuverknüpfung. Dabei verbindet sich das BCR-Gen auf Chromosom 22 mit dem ABL-Gen (einem Tyrosinkinase-Gen) von Chromosom 9 zum BCR-ABL-Fusionsgen. Das veränderte Gen sorgt dafür, dass ein ebenfalls verändertes Eiweiß (eine veränderte Tyrosinkinase) gebildet wird, welches die betroffene Zelle zur unkontrollierten Vermehrung veranlasst. Das Philadelphia-Chromosom ist nach dem Ort seiner



	Entdeckung benannt. (Chromosom 9 verändert sich durch die Translokation ebenfalls, es entsteht dort das Fusionsgen ABL-BCR.)
Pleuraerguss	übermäßige Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle, d. h. im Brustkorb zwischen Lunge und Rippen, genauer, zwischen Lungenfell und Brust- bzw. Rippenfell.
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	Prognosefaktoren sind Faktoren, die eine ungefähre Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs (d. h. der Prognose) erlauben.
Prognosefaktoren	Faktoren, die eine ungefähre Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs (d. h. der Prognose) erlauben;
Protein	Eiweißkörper; Hauptnährstoff (neben den Kohlehydraten und Fetten), bestehend aus mehreren miteinander verbundenen Aminosäuren, deren Struktur nach einem festen Muster vererbt wird. Proteine haben viele verschiedene Funktionen im Zellkern, in der Zellwand und in den Körperflüssigkeiten, z.B. als Hämoglobin beim Sauerstofftransport, als Immunglobuline bei der Infektabwehr. Die Bestimmung einzelner Eiweiße sowie der Gesamteiweißkonzentration im Organismus erfolgt im Labor anhand einer Blutprobe.
Pubertät	Geschlechtsreife
Punktion	Entnahme von Flüssigkeiten und Gewebstückchen aus dem Körper mit Spezialinstrumenten (z. B. Hohlnadeln) für diagnostische oder therapeutische Zwecke
Purinbasen	Bausteine der Nukleinsäuren (DNA und RNA); die häufigsten Purinbasen sind Adenin und Guanin
radioaktive Strahlen	Strahlung, die durch den Zerfall (Kernzerfall) radioaktiver Substanzen entsteht; siehe "radioaktive Strahlung"



Randomisierung	(statistische) Zufallsverteilung von Patienten auf Behandlungs- und Kontrollgruppen bei einer Studie. Durch die strikte Zufallsverteilung sollen systematische Fehler bei der Auswertung von Therapiestudien ausgeschaltet werden.
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 oder dauerhafte Abnahme oder Verschwinden der Krankheitszeichen der Krebserkrankung.
Rezidiv	Rückfall, Wiederauftreten einer Erkrankung nach Heilung
RNA	Abkürzung für Ribonukleinsäure, eine der beiden Nukleinsäuren, die in jeder lebenden Zelle vorkommen. Eine wesentliche Funktion ist die Umsetzung der genetischen Information in Proteine. Ribonukleinsäuren (RNA) sind Moleküle, die bei der Dekodierung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) gebildet werden. Sie enthalten entweder die Information zur Bildung von Proteinen (so genannte messenger-RNA) oder üben andere Funktionen aus (so ist rRNA Bestandteil der Ribosomen, die t-RNA transportiert Aminosäuren zu den Ribosomen, wo die Proteinsynthese stattfindet). Die RNA ist ähnlich aufgebaut wie die DNA.
Röntgenstrahlung	energiereiche, elektromagnetische Strahlung, entdeckt von W. C. Röntgen 1895; Röntgenstrahlung kann Materie zum Teil durchdringen, so dass u. a. Einblicke in das Innere des menschlichen Körpers möglich werden. Da Röntgenstrahlen ionisierend wirken (ionisierende Strahlen), können sie auch Materie verändern, also z. B. Zellen schädigen und ggf. Krebs verursachen. Röntgenstrahlen haben eine höhere Energie als UV-Strahlen; sie entstehen durch hochenergetische Elektronenprozesse, die technisch z. B. in Röntgenröhren erzeugt werden. In der Diagnostik werden Röntgenstrahlen zur Untersuchung von bestimmten Körperregionen eingesetzt. Je nach Art des durchstrahlten Gewebes wird die Strahlung unterschiedlich stark abgefangen (absorbiert) und auf einer Filmplatte als zweidimensionales Bild dargestellt. Da jede Röntgenuntersuchung mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden ist, müssen besonders empfindliche Körperteile (wie Keimdrüsen) geschützt werden. Im Rahmen der



	<p>Röntgentherapie (z. B. Strahlentherapie) wird sehr energiereiche Röntgenstrahlung genutzt, um Tumorzellen abzutöten.</p>
Röntgenuntersuchung	<p>bildgebendes Verfahren, das durch Anwendung von Röntgenstrahlen Organe bzw. Organteile sichtbar macht.</p>
Rückenmark	<p>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.</p>
Sedierung	<p>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)</p>
Shwachman-Diamond-Syndrom	<p>sehr seltene erbliche Erkrankung, gekennzeichnet u. a. durch eine Störung der Knochenmarks- und Bauchspeicheldrüsenfunktion sowie 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.</p>
Spender-gegen-Empfänger-Reaktion	<p>Immunologische Reaktion, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation auftreten kann; dabei reagieren die im Transplantat enthaltenen Immunzellen (T-Lymphozyten) des Spenders gegen Organe und Gewebe des Empfängers. Zielorgane sind vor allem Haut (sonnenbrandähnliche Symptome) und Schleimhäute, Leber (Einschränkung der Leberfunktion) und Darm (wässrige Durchfälle). Je nach Ausprägung und Anzahl der betroffenen Organe werden vier Schweregrade der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion bzw. - Krankheit (GvHD) unterschieden. Tritt die Reaktion innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation auf, spricht man von einer akuten GvHD; bei späteren Symptomen von einer chronischen GvHD. Eine GvHD kann unter Umständen ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen. Durch bestimmte Maßnahmen und die Gabe von Medikamenten wird versucht, der</p>



	GvHD so gut wie möglich vorzubeugen bzw. ihren Schweregrad zu vermindern.
Spender-gegen-Leukämie-Reaktion	Reaktion im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation, bei der sich die Spenderlymphozyten gegen Leukämiezellen im Körper des Empfängers richten und diese dadurch vernichten. Diese Reaktion trägt dazu bei, dass sich die Gefahr eines Krankheitsrückfalls beim transplantierten Patienten verringert.
Stammzellen	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, blutbildende Zellen des Knochenmarks).
Stammzelltransplantation	Übertragung blutbildender (hämatopoetischer) Stammzellen nach vorbereitender Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression des Empfängers; die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Nach Art des Spenders unterscheidet man zwei Formen der SZT: die allogene SZT (Stammzellen von einem Fremdspender) und die autologe SZT (eigene Stammzellen).
stationär	hier: medizinische Behandlung mit Unterbringung in einem Krankenhaus