

Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) im Kindesalter

Professor Dr. med. Arndt Borkhardt



Prof. Dr. med.
Arndt Borkhardt,
Leiter der Abteilung
Hämatologie/Onkologie
Dr. von Haunersches
Kinderspital der LMU
München

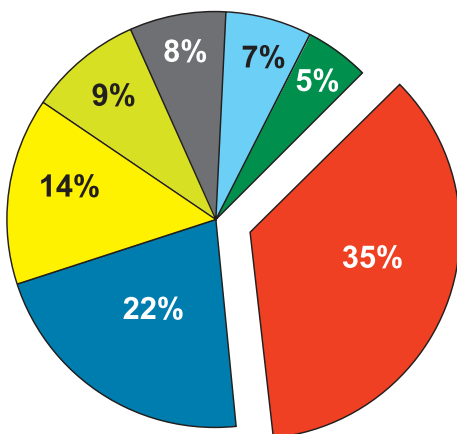
Die **akute lymphoblastische Leukämie (ALL)** ist durch die ungehemmte, klonale Proliferation unreifer lymphoider Zellen im Knochenmark gekennzeichnet. Sekundär können viele andere Organe wie z.B. Lymphknoten, Milz, Leber, Niere, Hoden oder das zentrale Nervensystem durch die Blastenpopulation befallen werden.

Ohne zytotoxische Chemotherapie führt jede ALL obligat in wenigen Wochen infolge Knochenmarkversagen (Anämie, Thrombozytopenie, Granulozytopenie) durch Blutungen oder Infektionen zum Tode.

Historischer Abriss

Das Krankheitsbild wurde etwa zeitgleich – und zwar im Jahre 1845 – durch Virchow in Berlin und durch den Schotten Benett beschrieben (Hertl & Landbeck, 1969). Ersterer prägte den Namen „Leukämie“ bzw. Weißblütigkeit. Einige Jahre später unterschied Friedrich eine akute von einer chronischen Form. Im Jahre 1891 bemerkte man – dank der von Paul Ehrlich eingeführten Färbemethoden – die ungeheure morphologische Vielfalt der Leukozyten. In der Folge wurde die zytologische Differenzierung zunehmend komplexer, der Begriff der Monozytenleukämie und aleukämische Formen mit normalen oder gar herabgesetzten Zahlen der Gesamt-leukozyten im peripheren Blut wurden beschrieben.

Krebserkrankungen im Kindesalter - relative Häufigkeit

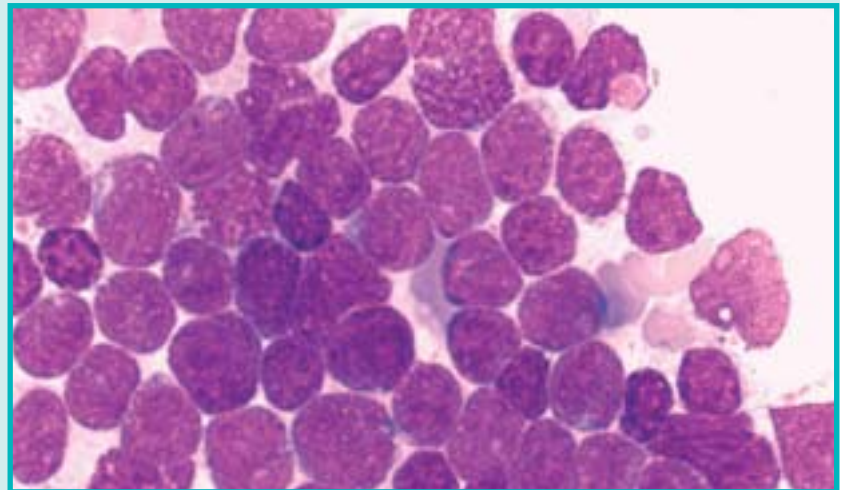


- Leukämien
- ZNS-Tumore
- Lymphome
- Neuroblastome
- Weichteiltumore
- Wilmstumore
- Knochentumore

Epidemiologie

Die ALL, mit fast 30% häufigste aller malignen Krankheiten im Kindesalter, entsteht pro Jahr bei rund 3,5 von 100.000 Kindern (unter 15jährigen). Die höchste Inzidenz besteht im Lebensalter zwischen ein und fünf Jahren mit sieben Erkrankungen auf 100.000, das Säuglingsalter mit ca. zwei auf 100.000 weist die niedrigste Inzidenz auf. Die Geschlechterverteilung der Erkrankung zeigt mit einer Verteilung von weiblich : männlich = 1 : 1,2 eine geringe Knabenwendigkeit. Belegt durch eine über 95% aller Patienten umfassende Analyse wurde am Institut für Medizinische Statistik der Universität Mainz (IMSD, 2000) gezeigt, dass seit 1980 die jährliche Leukämieinzidenz im Kindesalter in Deutschland gleich geblieben ist.

Typisches mikroskopisches Bild einer akuten lymphoblastischen Leukämie FAB L1



Blutbild bei Diagnosestellung (N = 2178)

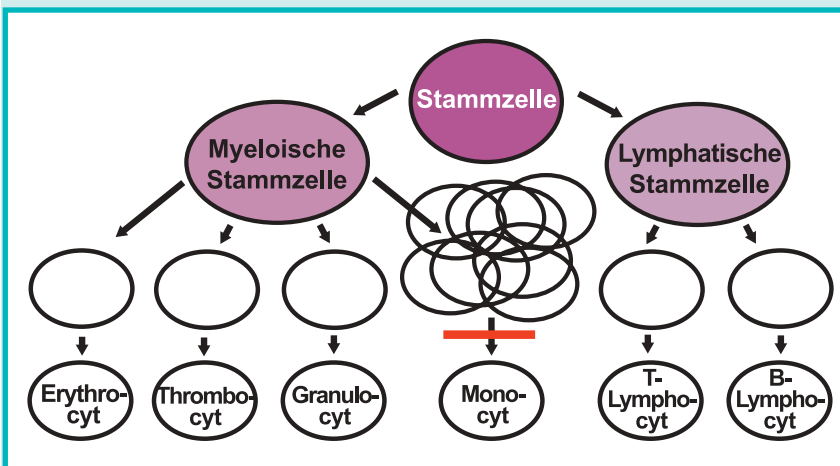
Konstellation	Leukozyten /μL	HB g/dL	Thrombozyten /μL	Patienten %
normal	5.000–20.000	> 10	> 150.000	3%
Leukopenie	< 4.000	> 10	> 150.000	1%
Anämie	5.000–20.000	< 9	> 150.000	3%
Thrombopenie	5.000–20.000	> 10	< 150.000	4%

Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) im Kindesalter

Morphologie – Betrachtung der Zellen mit dem Mikroskop

Die morphologische Charakterisierung der ALL-Blasten erfolgt nach internationaler Übereinkunft nach der French-American-British (FAB) Klassifikation, in der drei morphologische Typen (L1, L2 und L3) unterschieden werden. Klinisch bedeutsam ist die Abgrenzung der L1/L2-Morphologie zu L3-Blasten, da es sich bei letzteren immunologisch um eine reife B-ALL handelt, die einer komplett anderen Therapie bedarf. Bei den morphologischen Typen FAB L1 und L2 kann dagegen keine Korrelation zu bestimmten Immunphänotypen hergestellt werden. Die lange vor der heute gültigen FAB-Klassifikation durchgeführten Versuche, die ALL morphologisch zu kategorisieren, scheiterten letztlich an der fehlenden Reproduzierbarkeit der morphologischen Merkmale oder an technischen Schwierigkeiten. Unterschiedliche Untersucher kamen oft zu ganz verschiedenen Resultaten. Dies ist mit Einführung der FAB-Klassifikation größtenteils beseitigt worden. Die intra- und interindividuelle Varianz bei der morphologischen Einschätzung ist relativ gering. Anfängliche Hoffnungen durch die morphologische Beurteilung auch Aussagen zu bestimmten klinischen Charakteristika oder gar der Krankheitsprognose machen zu können, haben sich jedoch nicht erfüllt.

Leukämie



Charakterisierung der Zellen mittels Spezialuntersuchungen – Immunologie und Genetik

Vor jeder Therapie ist die differenzierte immunologische und genetische Charakterisierung und Klassifikation der Leukämiezellen unabdingbar!

Nach immunologischen Charakteristika unterscheiden wir heute die so genannte *pro-B ALL*, die *common-ALL*, die *prä-B ALL*, die *reifen B-Zell ALL* und 3 verschiedene Formen von *Leukämien*, die sich von T-Lymphozyten gebildet haben.

Ursächlich mit der Leukämieentstehung assoziiert sind Veränderungen des genetischen Materials der Zelle. Man unterscheidet Chromosomenaberrationen (in den Chromosomen ist das genetische Material, die DNS, verpackt) von Genveränderungen. Bei jedem Kind mit einer ALL werden eine Vielzahl von Labormethoden angewandt, um derartige Veränderungen des genetischen Materials nachzuweisen. Für einzelnen genetische Veränderungen (wie z.B. die so genannte BCR/ABL Rekombination mit Bildung des Philadelphia-Chromosoms) stehen heute schon spezifische Medikamente zur Verfügung, die ganz gezielt gegen leukämieauslösende Genveränderung gerichtet sind (molekulare Tumorthherapie).

Klinisches Erscheinungsbild

Bei der Mehrzahl der Patienten beginnt die ALL schleichend über Wochen, manchmal Monate mit zunehmender Blässe, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, oft begleitet von Fieber, Knochen- und/oder Bauchschmerzen und hämorrhagischer Diathese (Haut- und Nasenbluten). Die Symptome sind abhängig vom Ausmaß der Blasteninfiltration in medullären oder extramedullären Organen. Die körperliche Untersuchung bei Diagnose zeigt eine Lebervergrößerung bei über 80%, eine Milzvergrößerung bei fast 70%, einen Mediastinaltumor bei 10% und einen Befall des Zentralnervensystems mit nachweisbaren Leukämiezellen im Liquor cerebrospinalis bei weniger als 5% der Patienten.

Typisch für die T-Zell-ALL ist die obere Einflussstauung mit Atemwegsobstruktion, die sich unter Umständen akut lebensbedrohlich in wenigen Stunden entwickeln kann. Sie wird durch eine Schwellung der Thymusdrüse hervorgerufen. Weitere Zeichen der Manifestation der Leukämie können auch die einseitige indolente Hodenschwellung oder ein Nierenversagen (selten) sein. Die Blutuntersuchung zeigt in der Regel eine Verminderung von roten Blutkörperchen und der Blutplättchen. Eine Erhöhung oder Erniedrigung der weißen Blutkörperchen wird oft beobachtet.

Bei allen Patienten mit ALL muss die Diagnose durch eine Knochenmarkaspiration (Darmbeinkamm, bei Säuglingen vom Schienbein) gesichert werden. Bei etwa 90% der Fälle ist die Diagnose einfach: Man findet eine uniforme Zellpopulation mit 80–90% leukämischen Blasten und eine fast vollständig verdrängte normale Blutbildung. Bei den übrigen 10% der Patienten muss die Diagnose zweifelsfrei durch wiederholte Knochenmarkpunktionen bzw. Jamshidi-Nadel-Biopsien erstellt werden. Gegebenenfalls muss durch Beobachtung die weitere Krankheitsentwicklung abgewartet werden.

Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) im Kindesalter

ALL im Kindesalter Anamnese

Symptom	Häufigkeit
Fieber	61 %
Allgem. Schwäche	50 %
Knochen-/Gelenkschmerzen	31 %
Blutungszeichen	24 %
Gewichtsverlust	22 %
Bauchschmerzen	9 %
ZNS-Symptome	3 %

Differentialdiagnostik

Eine Leukämie kann durch andere häufige nichtmaligne und auch seltene maligne Krankheiten vorgetäuscht werden. Klärung bringt im Zweifelsfall immer eine Knochenmark-aspiration!

- Infektiöse Mononukleose, „Pfeiffersches Drüsenfieber“
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Juvenile rheumatoide Arthritis (Knochen- und Gelenkschmerzen, erhöhte Körpertemperatur, auch Milz- und Leberschwellung).
- Leishmaniose (Hepatosplenomegalie, Panzytopenie, Fieber-, kann bei jungen Kindern Monate nach einem Aufenthalt am Mittelmeer entstehen).
- Aplastische Anämie (Panzytopenie bei „leerem“ Knochenmark).
- Disseminiertes Neuroblastom (oder andere maligne metastasierte Erkrankungen wie alveoläres Rhabdomyosarkom oder Ewing-Sarkom (besondere zytologische, zytogenetische, immunhistologische Diagnostik erforderlich)).
- Myeloproliferative Syndrome (schwierige zytologische Diagnostik).
- postinfektiöse Erythroblastopenie

ALL im Kindesalter Organbefall

	Häufigkeit
Hepatosplenomegalie	87 %
Lymphadenopathie	42 %
Skelett	16 %
Niere	11 %
Thymustumor	10 %
ZNS	3 %
Testes	0,5% (der Jungen)

Therapie

Da die Symptome der ALL durch die massive Anhäufung der sich vermehrenden Blasten bedingt sind, ist das Behandlungsprinzip einfach:

Vernichtung der Leukämiezellpopulation in allen Regionen des Körpers so früh, so vollständig und so patientenschonend wie möglich.

In Deutschland existieren Therapieoptimierungsstudien für die Behandlung der ALL im Kindesalter.

1. ALL-BFM 2000:

„Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (Non-B-ALL)“

Studienleitung: Prof. Dr. M. Schrappe
Medizinische Hochschule Hannover,
Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie,
Hannover

2. CO-ALL-07-03:

„Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie“

Studienleitung: Prof. Dr. G. Janka-Schaub
Universitäts-Kinderklinik, Abteilung Pädiatrische
Hämatologie und Onkologie, Hamburg

3. ALL-REZ. BFM 2002:

„Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie“

Studienleitung: Prof. Dr. G. Henze
Universitäts-Kinderklinik, Abteilung Pädiatrische
Hämatologie und Onkologie, Berlin

4. NHL-BFM 2004:

Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Non-Hodgkin-Lymphomen und B-ALL“

Studienleitung: Prof. A. Reiter
Universitäts-Kinderklinik Gießen, Abteilung Pädiatrische
Hämatologie und Onkologie

Dauertherapie

Besonders bei der häufigsten ALL-Form, der langsam proliferierenden common/prä-B-ALL, ist die tägliche zytotoxische Therapie über zwei Jahre absolut notwendig, um auch die nach der Anfangstherapie noch übrig gebliebenen „schlafenden“ Leukämiezellen endgültig zu eliminieren. Die Dosierung der täglichen Gabe von 6-Mercaptopurin (oder 6-Thioguanin) plus dem wöchentlichen Methotrexat-Zusatz wird dabei entsprechend der Toxizität auf den Patienten auf maximale Wirtsverträglichkeit eingestellt. Eine Dosisminde- rung ist bei Fieber, Gewichtsabnahme und bei Leukozyten- zahlen unter 1000/μl angezeigt. Leukozytenzahlen über 3000/μl zeigt entweder eine zu geringe, d.h. unwirksame Dosierung oder eine Infektion an.

Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) im Kindesalter

Die Nachsorge muss mit Patientenbesuchen in der Ambulanz mindestens alle zwei Wochen über zwei Jahre fortgeführt werden. Nach Absetzen der Chemotherapie können die Ambulanzbesuche auf zunächst alle vier bis acht Wochen, später drei bis sechs Monate verringert werden. Während der zytotoxischen immunsuppressiven Dauertherapie drohen sowohl schwere Lymphozytopenien (unter 300/ μ l) wie Granulozytopenien (unter 500/ μ l) mit der Gefahr von schweren Infektionen. Das erste therapiefreie Jahr nach Beendigung der Chemotherapie ist wegen des Rückfallrisikos besonders kritisch für die Prognose. Bei anhaltender Vollremission sechs Jahre nach Diagnose bzw. vier Jahre nach Beendigung der Chemotherapie kann man gewöhnlich von einer Heilung sprechen. Die früher routine-mäßig alle drei Monate in der Dauertherapie durchgeführten Knochenmark- und Lumbalpunktionen sind nicht notwendig. Bei unklarer Panzytopenie im Blut oder Hirndruckzeichen (Kopfschmerzen, Erbrechen) sollte man aber nicht zögern, sofort Knochenmark bzw. Liquor durch eine Punktion zytologisch zu untersuchen.

Die wichtigsten antileukämisch wirkenden Medikamente wurden in den 50er und 60er Jahren entwickelt:

Methotrexat (MTX), Kortikosteroide (PRED), 6-Mercaptopurin (6-MP), Vincristin (VCR), Cyclophosphamid (CP), Daunorubicin (DR), Adriamycin (ADR) und L-Asparaginase (L-ASP).

Der Einsatz dieser Zytostatika in sinnvollen Kombinationen zur Verstärkung der Wirkung und Verminderung der Nebenwirkungen wurde über die Jahre immer mehr verbessert. Die Leukämie des Zentralnervensystems musste anfangs durch eine Hirnschädelbestrahlung bekämpft werden, da die Leukämiezellen durch die Blut-Liquor-Schranke vor den wirksamen zytotoxischen Blutspiegeln geschützt waren. Heute kann in den meisten Fällen die Bestrahlung durch eine wiederholt gegebene intrathekale Chemotherapie (per Lumbalpunktion verabreicht) ersetzt werden.

Therapie bei B-ALL (B-NHL)

Die aus B-Lymphozyten hervorgehende B-ALL betrifft nur etwa 3% aller ALL-Fälle im Kindesalter. Sie ist klinisch charakterisiert durch eine explosionsartige Proliferation mit frühem ZNS-Befall und war noch bis vor wenigen Jahren durch konventionelle Chemotherapie nicht heilbar. Heute gelingt es jedoch durch eine kurze, äußerst aggressive Kombinationschemotherapie in fünf- bis siebentägigen Zytostatikazyklen über 80% der Patienten mit B-ALL zu heilen. Eine Dauertherapie ist bei diesen Patienten nicht nötig!

Rezidivtherapie

Der Leukämierückfall ist die größte Bedrohung für Patient und Familie. Die Prognose ist unterschiedlich, je nachdem wann (d.h. Zeit nach Behandlungsbeginn) und wo (d.h. medullär oder extramedullär) der Rückfall, die erneut aus-

wachsende Leukämiezellpopulation aufgetreten ist. Das frühe Knochenmarkrezidiv, das sich innerhalb von sechs Monaten nach Behandlungsbeginn manifestiert und oft T-Zellcharakter hat, ist das gefährlichste Ereignis, da sich bereits eine Resistenz der Leukämiezellen trotz intensiver Kombinationschemotherapie entwickelt hat. Die Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens dieser Kinder mit einer erneuten chemotherapeutischen Behandlung liegt nur bei ca. 5%. Diese Patienten profitieren von einer allogenen Stammzelltransplantation.

Allogene Stammzelltransplantation (SCT)

Da die Gesamtüberlebensrate der Kinder mit Rezidiv einer ALL nach alleiniger Chemotherapie mit 35–40% deutlich ungünstiger als bei Primärtherapie ist, war die Entwicklung zusätzlicher Therapieverfahren notwendig. Dabei ließ sich retrospektiv durch die allogene SCT vor allem für Kinder mit frühem oder sehr frühem (<18 Monate nach Diagnose) Knochenmarkrezidiv vom T-Zell Typ eine deutliche Verbesserung der Heilungschance belegen. Vor diesem Hintergrund wurde im Juni 2000 ein Studienprotokoll zu prospektiven Evaluierung der allogenen SCT in 2. Remission einer ALL, allo SCT MFD ALL CR2, ausgearbeitet (Studienleitung Dr. C. Peters, St. Anna-Kinderspital Wien). Ziel der Studie ist die weitere Verbesserung des ereignisfreien Überlebens für Kinder mit ALL in 2. Remission durch die allogene SCT von einem geeigneten Familienspender und die Verringerung der transplantationsassoziierten Mortalität und Morbidität. Durch das prospektive einheitliche Studiendesign soll die in früheren retrospektiven Studien stark eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse, verbessert werden.

Supportivtherapie und Therapiekomplicationen

Nur durch entsprechende Supportivbehandlung ist eine intensive zytotoxische Chemotherapie möglich. Dabei spielt eine protektive Isolierung in Einzelzimmern mit Laminar Air Flow usw. nicht die größte Rolle, da bei extremer Verminderung der weißen Blutkörperchen die Patienten vor allem auch durch endogen vorkommende Bakterien aus dem Darm bzw. von der eigenen Haut gefährdet sind. Neben alkoholischer Händedesinfektion nach jedem Patientenkontakt, sorgfältiger Haut- und Schleimhautpflege (Lokal-Antimykotika) ist routinemäßig während der Induktion und auch in der Dauertherapie täglich Cotrimoxazol zur Verhütung der lymphozytopenisch bedingten lebensgefährlichen Pneumocystis-carinii-Pneumonie notwendig. Großzügige Antibiotika-anwendung in Kombination, um blind alle Erreger zu treffen, sollte bei jedem Verdacht auf granulozytopenisch bedingte, lebensgefährliche Septikämien zur Anwendung kommen.

Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) im Kindesalter

Eine Blutbank mit jederzeit abrufbaren Konzentraten von Erythrozyten und Thrombozyten ist eine Vorbedingung bei der Durchführung intensiver Chemotherapie.

Eine psychosoziale Betreuung der Familien und Patienten durch Sozialarbeiter, Beschäftigungstherapeuten, Psychotherapeuten oder Pädagogen hilft mit, den schweren, so plötzlich über Patient und Familie hereingebrochenen Schicksalsschlag besser zu tragen.

Für die Unterdrückung des Erbrechens unter Chemotherapie gibt es heute sehr wirksame Antiemetika.

Prognose

Die Überlebensraten bei der ALL im Kindesalter betragen im Jahre 1965 ca. 1%. Mit Beginn der 70er Jahre wurde es möglich, etwa die Hälfte aller Kinder mit ALL zu heilen. Diese Heilungsrate war nicht auf die USA beschränkt, sondern konnte praktisch in allen Industrieländern dieser Erde an vielen Tausend Kindern reproduziert werden. In den USA stieg die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Leukämie von 15% innerhalb des Behandlungszeitraums 1967 bis 1973 bis auf 51% im Zeitraum 1973 bis 1981.

Insgesamt ist in den entwickelten Industrienationen heute von einer Dauerheilungsrate von über 80% auszugehen. Heilung bedeutet dabei nicht nur anhaltende vollständige Remission fünf Jahre nach Absetzen der Chemotherapie, sondern eine normale Lebenserwartung mit vollwertigem Berufs- und Familienleben.

Risiken der Leukämiebehandlung

Therapieelement	Spätfolgenrisiko
Chemotherapie	Herzschwäche, Knochennekrosen, Kleinwuchs, Zeugungsunfähigkeit Zweit-Tumor
Schädelbestrahlung	Hirntumor, Kleinwuchs
Blutstammzelltransplantation	Zeugungsunfähigkeit Zweit-Tumor Chronische „Transplantat-gegen-Empfänger-Krankheit“

Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Diagnose-Jahren und Diagnosen

Diagnose Jahr	15-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (95% Vertrauensbereich)		
	ALL	AML	Nephroblastom
1980	69(63-74)%	34(22-45)%	82(74-89)%
1990	81(76-85)%	31(20-42)%	85(80-91)%
1995	84(81-88)%	64(53-75)%	87(82-92)%

Wörterklärungen

Aberration	Abweichung
allogen	fremd
Antiemetika	Medikamente zur Verhinderung des Erbrechens
Blasten endogen	Leukämiezellen von innen
Graft-versus-Host (GvH)-Reaktion	Reaktion des Empfängers gegen den Spender
Hämorrhagie	Blutung
Immunsuppression	Reduzierung der Infektabwehr, Therapie zur Unterdrückung der GvH-Reaktion

intrathekal	in den Liquorraum geben
Inzidenz	Häufigkeit
Liquor	Flüssigkeit, die Gehirn und Rückenmark umgibt
lymphoblastisch	von Lymphoblasten ausgehend
Mediastinum	mittleres Gebiet des Brustraums
Metastase	Tochtergeschwulst
Morbidität	Erkrankungszustand
Morphologie	Lehre von der Gestalt, Betrachtung
Mortalität	Sterblichkeitsrate

Obstruktion	Verstopfung
Pneumonie	Lungenentzündung
Proliferation	Wucherung
Remission	Verschwinden einer Krankheit, hier: im Knochenmark befinden sich höchstens noch 5 % Leukämiezellen
Rezidiv	Rückfall
Septikämie	Blutvergiftung
Supportivtherapie	unterstützende Behandlung
toxisch	giftig