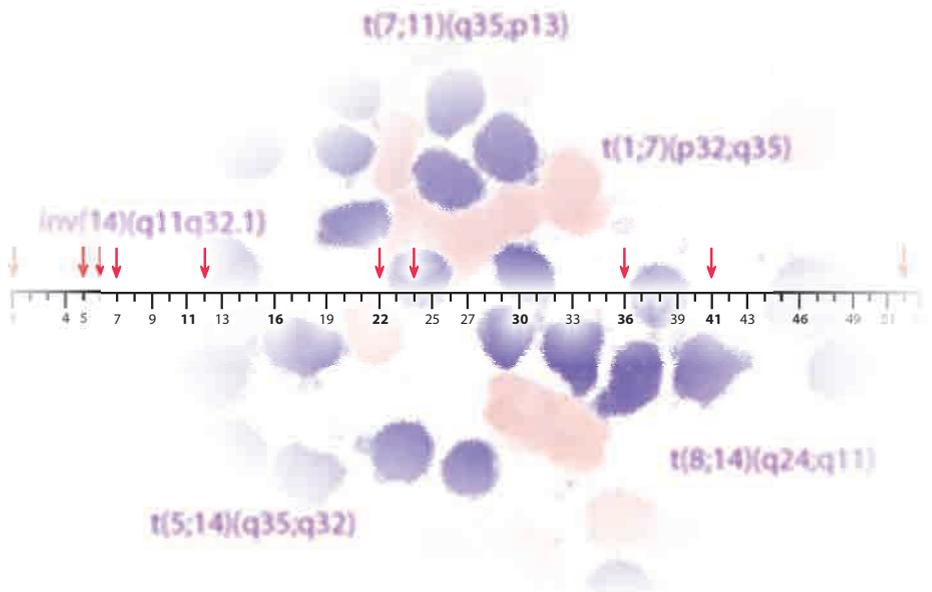


Akute lymphatische Leukämie

Dr. Nicola Gökbuget

unter Mitarbeit von

Priv.-Doz. Dr. Angelika Böhme, Dr. Sebastian Böttcher,
Dr. Monika Brüggemann, Dr. Thomas Burmeister,
Prof. Dr. Rainer Fietkau, Prof. Dr. Mathias Freund,
Priv.-Doz. Dr. Beate Gleissner, Anja Hellenbrecht,
Prof. Dr. Dieter Hoelzer, Priv.-Doz. Dr. Christian Hoffmann,
Prof. Dr. Wolf-Karsten Hofmann, Priv.-Doz. Dr. Heinz-August Horst,
Prof. Dr. Christian Junghanß, Prof. Dr. Dr. Michael Kneba,
Priv.-Doz. Dr. Hans Martin, Dr. Dorle Messerer,
Priv.-Doz. Dr. Oliver G. Ottmann, Regina Reutzel,
Prof. Dr. Harald Rieder, Dr. Stefan Schwartz,
Prof. Dr. Dr. Eckhard Thiel, Dr. Barbara Waßmann



Akute lymphatische Leukämie



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Gökbuget, Nicola:

Akute lymphatische Leukämie/Nicola Gökbuget.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2007

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-4218-2

© 2007 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Wir danken folgenden Mitgliedern unseres Ärztlichen Beirats für die engagierte Mitarbeit an diesem Buch: Florian Brunner, Jutta Hagen, Dr. Ralph M. Loreth, Dr. Enno Moorahrend, Dr. Kerstin Piatek, Dr. Eva-Maria Rehm, Timo Schumacher und Dr. A. Zisl.

Vorwort und Danksagung

Das vorliegende Buch ist in gemeinschaftlicher Arbeit aller Vertreter der zentralen Strukturen der multi-zentrischen deutschen ALL-Studiengruppe entstanden und dem Leiter der Studiengruppe, Professor Dieter Hoelzer, gewidmet.

Er hat die Studiengruppe im Jahr 1978 gegründet und die Förderung der ersten Studie im Rahmen eines Programms des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) erreicht. In den folgenden Jahren hat sich die Studiengruppe kontinuierlich erweitert und umfasst nunmehr mehr als 100 Kliniken in ganz Deutschland, erfasst 70-80 % der neu diagnostizierten Patienten mit ALL und umspannt ein Netzwerk aus diagnostischen Speziallabors und Forschungsinstituten mit zahlreichen angegliederten Forschungsprojekten sowie eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Spezialisten für Strahlentherapie und Supportivtherapie.

Professor Hoelzer hat damit eine weltweit anerkannte Studiengruppe aufgebaut. Sie verfügt über Datensätze von über 4500 Patienten und stellt damit die größte Studiengruppe für die ALL des Erwachsenen dar. Sie koordiniert ein breites Spektrum von Studien von der de novo ALL über Subgruppen bis hin zu Phase I- und II-Studien mit neuen Substanzen.

Es ist ihm gelungen, bisher 7 sukzessive Studiengenerationen mit höchst innovativen Fragestellungen zu initiieren, jeweils die Förderung durch öffentliche Träger zu gewinnen und so die Infrastruktur der Studiengruppe zu stärken. Die Studiengruppe hat so nicht nur eine erhebliche wissenschaftliche Bedeutung und hohe internationale Anerkennung, sondern auch eine beträchtliche gesundheitspolitische Rolle, da sie die Versorgungsqualität für erwachsene ALL-Patienten in Deutschland sicherstellt.

In den vergangenen Jahren konnte er die Studiengruppe in nationale Netzwerke wie das Kompetenznetz für akute und chronische Leukämien sowie internationale Kooperationen wie das European Leukemia Net integrieren sowie eine europäische Kollaboration der nationalen ALL-Studiengruppen initiieren.

Wir danken an dieser Stelle auch den Förderern der Studie wie dem BMBF und ganz besonders der Deutschen Krebshilfe, ohne deren Unterstützung diese Entwicklung nicht möglich gewesen wäre.

Im Namen der Mitarbeiter der Studienzentrale, der Kolleginnen und Kollegen in den Kliniken der Studiengruppe sowie der Patienten möchten wir Professor Hoelzer für seine bedeutenden Aktivitäten und die stetige, kreative Weiterentwicklung der ALL-Studien danken und hoffen auf viele weitere Jahre gemeinsamer, spannender Forschungsarbeit.

Frankfurt, im März 2007

*Nicola Gökbüget
für alle Koautoren*

In den vergangenen zwei Jahrzehnten gab es erhebliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) des Erwachsenen, die zu einer Verbesserung der Heilungsraten von 10 % auf nunmehr 40-50 % geführt haben. In vieler Hinsicht hat die Erkrankung dabei Modellcharakter für andere Krebserkrankungen.

Dies betrifft u.a. die detaillierte Charakterisierung der malignen Zellen von der Morphologie über die Immunphänotypisierung, Zytogenetik und Molekulargenetik bis hin zu der Genexpressionsanalyse. Mit Hilfe molekularer Methoden ist es exemplarisch gelungen, den individuellen Erkrankungsverlauf durch Messung der minimalen Resterkrankung (MRD) mit einer Sensitivität von 1:10.000 quantitativ zu verfolgen. Die intensive Forschung auf dem Gebiet der molekularen Diagnostik hat auch Einblicke in die Pathogenese der Erkrankung ermöglicht, Pathomechanismen erklärt, die Definition neuer Prognosefaktoren und seit kurzem auch von Zielstrukturen für die Therapie erlaubt. So konnte überzeugend dargelegt werden, dass es sich bei der ALL nicht um eine einheitliche Erkrankung handelt, sondern dass sie zahlreiche klar definierte Subgruppen mit spezifischem Phänotyp, klinischer Manifestation und Prognose umfasst. Diese Forschung wird fortgesetzt auf dem Gebiet der Proteomanalyse, der Evaluation von Resistenzentwicklung und von Genpolymorphismen, die mit der individuellen Pharmakokinetik in Zusammenhang stehen.

Grundlage für die Verbesserung der Therapieergebnisse war die Entwicklung einer intensiven Kombinationschemotherapie, begleitet von der effektiven Prophylaxe von ZNS-Rezidiven und von Verbesserungen der Supportivtherapie. Weitere Fortschritte ergaben sich durch die Entwicklung risikoadaptierter Therapiestrategien. Grundprinzip ist die Anpassung der Therapieintensität an das mit Hilfe von Prognosefaktoren definierte Rezidivrisiko. Dies gilt insbesondere für die Indikationsstellung für die Stammzelltransplantation als intensivste Therapieform, die nur bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko durchgeführt wird. Ein wichtiges Prinzip ist auch der Einsatz von Therapieelementen mit spezifischer Wirkung auf Subgruppen der ALL, die biologisch oder klinisch definiert werden - z.B. Altersgruppen. So gibt es bereits seit langem spezifische Ansätze für die reifzellige B-ALL oder dosisreduzierte Protokolle für ältere ALL-Patienten. In früher prognostisch ungünstigen Subgruppen wie der reifen B-ALL und der T-ALL können jetzt Heilungsraten von über 50 % erreicht werden.

In jüngster Zeit konnten die Therapieansätze durch die Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien, z.B. monoklonaler Antikörper oder molekularer Therapien wie mit Imatinib, die sich gegen krankheitsauslösende Genveränderungen richten, weiter verfeinert werden. Die Heilungschancen der bis dato ungünstigsten Subgruppe, der Ph/BCR-ABL-positiven ALL, konnten so von unter 10 % auf über 40 % verbessert werden. Ein weiterer Fortschritt durch zielgerichtete Therapien ist zu erwarten - insbesondere, da zahlreiche neue Medikamente für die Therapie der ALL in die klinische Prüfung eingeführt werden. Erfreulicherweise steht aufgrund der internationalen Anerkennung der deutschen Studiengruppe die Mehrzahl der Substanzen auch in Deutschland im Rahmen von Studien für rezidierte Patienten zur Verfügung.

Diagnostik und Therapie der ALL des Erwachsenen sind unter Berücksichtigung der genannten Aspekte individueller und komplexer geworden und können nur im Rahmen klinischer Studien weiterentwickelt werden. In Deutschland steht mit der deutschen ALL-Studiengruppe (German Multicenter Study Group for Adult ALL, GMALL) eine ausgezeichnete Infrastruktur zur Verfügung.

Ziel des hier vorliegenden Buches ist es, einen Überblick über das gesamte Spektrum von Diagnostik und Subgruppen-adaptierten Therapieansätzen für die ALL des Erwachsenen zu geben. Es richtet sich deshalb vorwiegend an Ärzte, die ALL-Patienten behandeln oder nachbetreuen und ihre Kenntnisse dieser faszinierenden Erkrankung und der exemplarisch entwickelten Ansätze zum Management entsprechend vertiefen möchten.

Autoren

Priv.-Doz. Dr. med. Angelika Böhme
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt

Kap. 6.1.

Dr. med. Sebastian Böttcher
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
im Städtischen Krankenhaus Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel

Kap. 2.6.

Dr. med. Monika Brüggemann
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
im Städtischen Krankenhaus Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel

Kap. 2.6.

Dr. med. Thomas Burmeister
Medizinische Klinik III/Hämatologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Kap. 2.5.

Prof. Dr. med. Rainer Fietkau
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universität Rostock
Südring 75
18059 Rostock

Kap. 3.4.

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Abteilung Hämatologie und Onkologie
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 6
18057 Rostock

Kap. 5.

Priv.-Doz. Dr. med. Beate Gleissner
Klinik für Innere Medizin I
Onkologie, Hämatologie,
Klinische Immunologie und Rheumatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirnberger Straße
66424 Homburg/Saar

Kap. 1.2.

Dr. med. Nicola Gökbuget
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt

Kap. 2.1., 2.8., 3.1.-3.3., 4.2., 4.3., 4.5., 7.2.

Anja Hellenbrecht
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt

Kap. 6.2., 7.3.

Prof. Dr. med. Dieter Hoelzer
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt

Kap. 2.1., 2.8., 3.1.-3.3., 4.2., 4.3., 4.5., 7.2.

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Hoffmann
Institut f. interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstraße 5
20099 Hamburg

Kap. 4.4.

Prof. Dr. med. Wolf-Karsten Hofmann
Medizinische Klinik III
Hämatologie, Onkologie, Transfusionsmedizin
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Kap. 2.7.

Priv.-Doz. Dr. med. Heinz-August Horst
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
im Städtischen Krankenhaus Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel

Kap. 2.2.

Prof. Dr. med. Christian Junghanß
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 6
18057 Rostock

Kap. 5.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Kneba
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
im Städtischen Krankenhaus Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel

Kap. 2.6.

Priv.-Doz. Dr. med. Hans Martin
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Knochenmark/Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt

Kap. 3.2.

Dr. rer. nat. Dorle Messerer
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung
Biometrie und Epidemiologie (IBE) der LMU
Marchioninstr. 15
81377 München

Kap. 1.1.

Priv.-Doz. Dr. med. Oliver G. Ottmann
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt

Kap. 4.1.

Regina Reutzel
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt

Kap. 7.1.

Prof. Dr. med. Harald Rieder
Institut für Humangenetik und Anthropologie
Universität Düsseldorf
Universitätsstr. 1
40225 Düsseldorf

Kap. 2.4.

Dr. med. Stefan Schwartz
Medizinische Klinik III/Hämatologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Kap. 2.3.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Eckhard Thiel
Medizinische Klinik III/Hämatologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Kap. 1.2., 2.3., 2.5., 2.7.

Dr. med. Barbara Waßmann
Medizinische Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt

Kap. 4.1.

Inhaltsverzeichnis

1.	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	18
1.1.	Epidemiologie (D. Messerer).....	18
1.1.1.	Methodik	18
1.1.2.	Inzidenzen und Fallzahlen	19
1.1.3.	Literatur	19
1.2.	Ätiologie und Pathogenese (B. Gleissner, E. Thiel)	19
1.2.1.	Ätiologie.....	19
1.2.1.1.	Berufliche Exposition und exogene Risikofaktoren.....	19
1.2.1.2.	Genetische Prädisposition	19
1.2.2.	Pathogenese	20
1.2.3.	Molekulare Pathogenese	20
1.2.3.1.	Tyrosinkinasen	20
1.2.3.2.	Transkriptionsfaktoren	21
1.2.4.	Modell der Leukämie-Entstehung am Beispiel der T-ALL	21
1.2.5.	Literatur	22
2.	Diagnostik	24
2.1.	Klinische Symptomatik und allgemeine Diagnostik (N. Gökbuget, D. Hoelzer)	24
2.1.1.	Klinische Symptomatik	24
2.1.2.	Allgemeine Untersuchung und Veränderungen der Laborwerte	24
2.1.3.	Ziele der allgemeinen Diagnostik	25
2.2.	Morphologie (H.-A. Horst)	26
2.2.1.	Stellenwert der Morphologie	26
2.2.2.	Lymphoblastisches Lymphom/ akute lymphatische Leukämie	26
2.2.3.	Burkitt-Lymphom/reife B-ALL	27
2.2.4.	Literatur	28
2.3.	Immunphänotypisierung (S. Schwartz, E. Thiel)	28
2.3.1.	Einleitung.....	28
2.3.2.	Immunologische Grundlagen.....	28
2.3.3.	Immunologische Klassifikation der akuten lymphatischen Leukämie	29
2.3.4.	Prognostisch bedeutsame ALL-Subtypen	29
2.3.5.	Literatur	31
2.4.	Zytogenetik (H. Rieder).....	32
2.4.1.	Einleitung.....	32
2.4.2.	Chromosomenaberrationen mit spezifischen molekularbiologischen Folgen	32
2.4.3.	Chromosomenaberrationen mit ungeklärter molekularbiologischer Wirkung	34
2.4.4.	Methodische Entwicklungen.....	35
2.4.5.	Ausblick	35
2.4.6.	Literatur	35
2.5.	Molekulargenetik (T. Burmeister, E. Thiel)	36
2.5.1.	Immunglobulin-Gene und T-Zell-Rezeptor-Gene bei der ALL	36
2.5.2.	Chromosomentranslokationen, die zur Bildung von onkogenen Fusionstranskripten führen	37
2.5.3.	Genetische Heterogenität der ALL bei Kindern und Erwachsenen	38
2.5.4.	Epigenetische Veränderungen bei ALL	38
2.5.5.	Therapeutische Relevanz molekulargenetischer Befunde bei ALL	38
2.5.6.	Literatur	39

2.6.	Analyse der minimalen Resterkrankung (MRD) (S. Böttcher , M. Brüggemann, M. Kneba)	39
2.6.1.	Methoden zum MRD-Nachweis	39
2.6.2.	Klinische Bedeutung der MRD bei der ALL	41
2.6.3.	Literatur	42
2.7.	Mikroarray-Analyse (W.-K. Hofmann, E. Thiel)	43
2.7.1.	Mikroarray-Technik	43
2.7.2.	Analyse der Genexpressionsdaten	43
2.7.3.	Anwendung der Mikroarray-Analysen	44
2.7.4.	Zusammenfassung	44
2.7.5.	Literatur	45
2.8.	Zusammenfassung der Diagnostik bei ALL (N. Gökbuget, D. Hoelzer)	46
2.8.1.	Morphologie und Zytochemie	46
2.8.2.	Immunphänotypisierung	46
2.8.3.	Zytogenetik	46
2.8.4.	Molekulargenetik und Microarray-Analysen	46
2.8.5.	Minimale Resterkrankung	46
2.8.6.	Differentialdiagnose	46
2.8.7.	Standarddiagnostik bei ALL	47
3.	Therapie der neu diagnostizierten ALL	50
3.1.	Aktuelle Therapiestrategie bei ALL (N. Gökbuget, D. Hoelzer)	50
3.1.1.	Vorphase	51
3.1.2.	Induktionstherapie	51
3.1.3.	Konsolidationstherapie	53
3.1.4.	Erhaltungstherapie	55
3.1.5.	Prognosefaktoren und bedeutsame Subgruppen der ALL	55
3.1.6.	Risikostratifikation bei der ALL	59
3.1.7.	Neue Ansätze in der Therapie der ALL	60
3.1.8.	Antikörpertherapie	61
3.1.9.	Neue zytostatische Substanzen	62
3.1.10.	Literatur	62
3.2.	Stammzelltransplantation (SZT) (N. Gökbuget, H. Martin)	64
3.2.1.	Grundlagen der allogenen Transplantation	64
3.2.2.	Grundlagen der autologen Transplantation	65
3.2.3.	Periphere Stammzellen versus Knochenmark	65
3.2.4.	Konditionierung	66
3.2.5.	Verlaufsuntersuchungen	66
3.2.6.	Prognosefaktoren	66
3.2.7.	Innovative Transplantationsverfahren	67
3.2.8.	Ergebnisse der allogenen Transplantation	69
3.2.9.	Ergebnisse der nicht-myeloablativen Transplantation (NMSZT)	70
3.2.10.	Ergebnisse der autologen SZT	70
3.2.11.	Vergleichende Untersuchungen verschiedener SZT-Formen und Evidenz-Niveau	71
3.2.12.	Indikationen für die SZT bei ALL	74
3.2.13.	Transplantation nach Rezidiv	75
3.2.14.	Literatur	75
3.3.	ZNS-Befall bei ALL: Diagnose, Prophylaxe und Therapie (N. Gökbuget, D. Hoelzer)	77
3.3.1.	Symptomatik	77
3.3.2.	Diagnostische Bestätigung	77
3.3.3.	ZNS-Prophylaxe	78
3.3.4.	ZNS-Befall	79

3.3.5.	Nebenwirkungen und Spätfolgen der ZNS-gerichteten Therapie.....	80
3.3.6.	Literatur	80
3.4.	Strahlentherapie (R. Fietkau)	81
3.4.1.	Prophylaktische Bestrahlung des Neurokraniums.....	81
3.4.2.	Derzeitige Bestrahlungsindikationen in der GMALL-Studie 07/2003 (Stand Januar 2007).....	85
3.4.3.	Literatur	85
4.	Therapie von Subentitäten der ALL	88
4.1.	Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL (O.G. Ottmann, B. Waßmann)	88
4.1.1.	Klinische Charakteristika	88
4.1.2.	Ergebnisse der Chemotherapie bei neu diagnostizierter Ph+ALL.....	88
4.1.3.	Ergebnisse der Stammzelltransplantation (SZT)	88
4.1.4.	Imatinib bei Ph+ALL.....	89
4.1.5.	Stammzelltransplantation nach Erstlinien-Therapie mit Imatinib	91
4.1.6.	Mechanismen der Imatinibresistenz	91
4.1.7.	Bedeutung der ZNS-Prophylaxe unter Imatinib.....	91
4.1.8.	Klinische Implikationen minimaler Resterkrankung	91
4.1.9.	Behandlung rezidivierender und refraktärer Patienten mit Ph+ALL	92
4.1.10.	Innovative Therapiestrategien und Perspektiven	93
4.1.11.	Literatur	93
4.2.	Therapie älterer ALL-Patienten (N. Gökbüget, D. Hoelzer).....	94
4.2.1.	Einleitung.....	94
4.2.2.	Merkmale älterer ALL-Patienten	94
4.2.3.	Therapieergebnisse bei älteren ALL-Patienten.....	95
4.2.4.	Therapieentscheidung bei älteren Patienten	97
4.2.5.	Zukünftige Entwicklungen.....	97
4.2.6.	Literatur	98
4.3.	Therapie der reifen B-ALL und Burkitt-Lymphome (N. Gökbüget, D. Hoelzer)	98
4.3.1.	Diagnose	98
4.3.2.	Klinische Merkmale.....	98
4.3.3.	Entwicklung spezifischer Therapiekonzepte.....	99
4.3.4.	Ergebnisse von Studien mit kurzen, intensiven Therapieblöcken	99
4.3.5.	Therapieschemata mit Rituximab.....	100
4.3.6.	Rolle der Stammzelltransplantation.....	100
4.3.7.	Rezidivtherapie	101
4.3.8.	Prognosefaktoren.....	101
4.3.9.	Supportivtherapie.....	101
4.3.10.	Literatur	103
4.4.	Therapie der B-ALL und Burkitt-NHL bei HIV-positiven Patienten (C. Hoffmann)	103
4.4.1.	Einleitung.....	103
4.4.2.	Welche Therapie bei Burkitt-NHL?	104
4.4.3.	Rituximab - Chancen und Risiken bei HIV-Infektion	104
4.4.4.	Chemotherapie und HAART	104
4.4.5.	Rezidivtherapie	104
4.4.6.	Literatur	105
4.5.	Therapie T-lymphoblastischer Lymphome (N. Gökbüget, D. Hoelzer)	105
4.5.1.	Einleitung.....	105
4.5.2.	Klinische Merkmale	106
4.5.3.	Chemotherapie	106
4.5.4.	ZNS-Prophylaxe.....	106
4.5.5.	Mediastinal-Tumor	107

4.5.6.	Prognosefaktoren	107
4.5.7.	Stammzelltransplantation	107
4.5.8.	Rezidivtherapie	107
4.5.9.	Prospektive T-LBL-Studie	108
4.5.10.	Literatur	109

5. Rezidivtherapie 112

5.1.	Rezidivtherapie der ALL (M. Freund, C. Junghanß)	112
5.1.1.	Einleitung	112
5.1.2.	Behandlung des ALL-Rezidivs	112
5.1.3.	Konventionelle Chemotherapie	113
5.1.4.	Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation	113
5.1.5.	Neue Therapieoptionen	113
5.1.6.	Therapie der extramedullären ALL-Rezidive	114
5.1.7.	Ausblick	115
5.2.	Literatur	115

6. Supportivtherapie und Spätfolgen 118

6.1.	Supportivtherapie (A. Böhme)	118
6.1.1.	Einleitung	118
6.1.2.	Infektionskomplikationen	118
6.1.3.	Substitution von Blutprodukten und Gerinnungsfaktoren	120
6.1.4.	Sonstige Supportivmaßnahmen	120
6.1.5.	Literatur	120
6.2.	Spätfolgen der Therapie (A. Hellenbrecht)	121
6.2.1.	Einführung	121
6.2.2.	Definition Spätfolgen	121
6.2.3.	Dokumentation und Studien	121
6.2.4.	Spätfolgen der Chemotherapie	121
6.2.5.	Spätfolgen nach Stammzelltransplantation	122
6.2.6.	Zusammenfassung	122
6.2.7.	Literatur	124

7. Studien bei der ALL des Erwachsenen 126

7.1.	GMALL-Studiengruppe (R. Reutzel)	126
7.1.1.	Literatur	128
7.2.	Laufende Studien der GMALL-Studiengruppe (N. Gökbuget)	128
7.3.	Informationen zur ALL im Internet (A. Hellenbrecht)	130
7.3.1.	Kompetenznetz "Akute und chronische Leukämien"	130
7.3.2.	European LeukemiaNet	131
7.3.3.	Linkliste	131

8. Abkürzungsverzeichnis 134

Index 138