

NHL-BFM

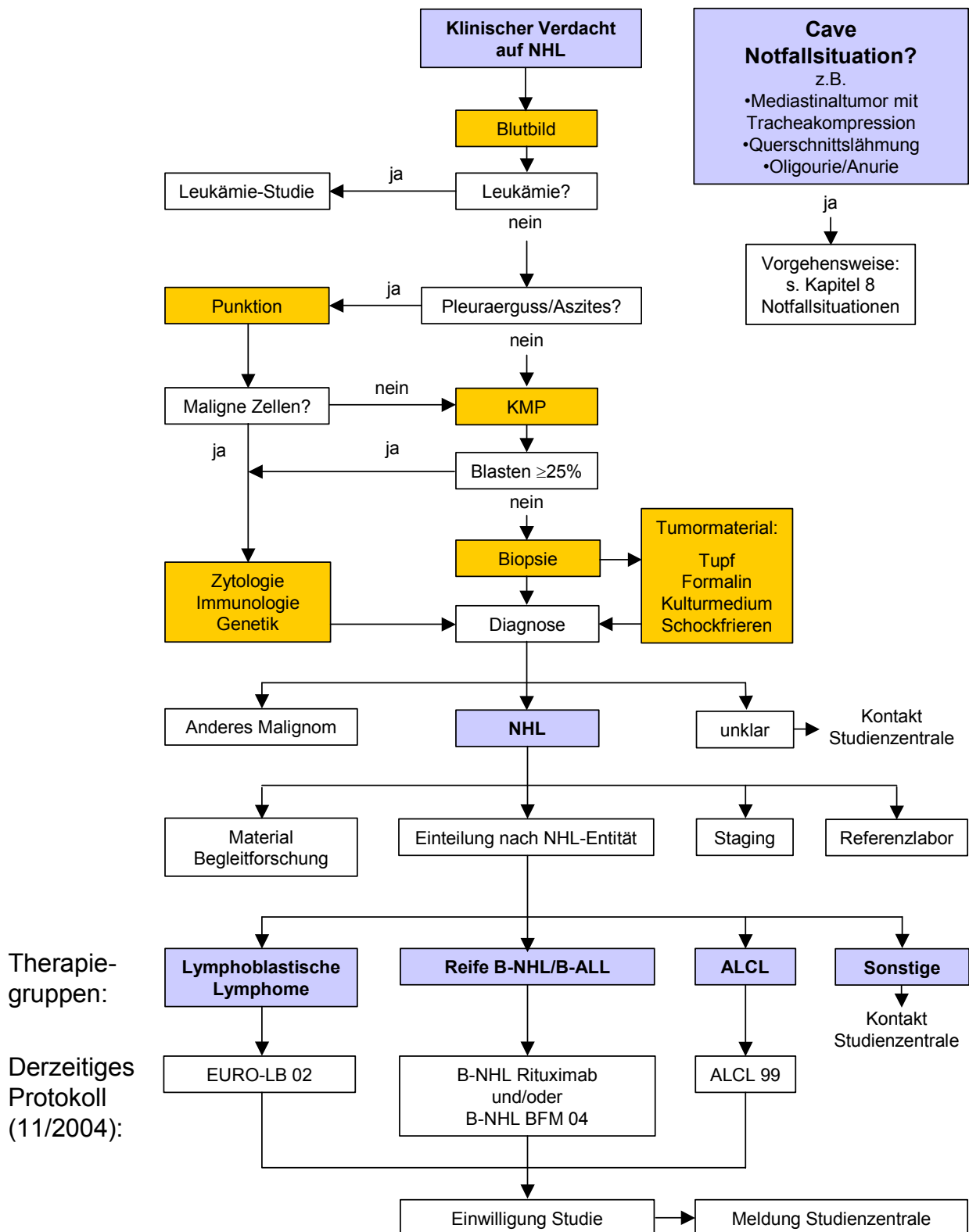
Non-Hodgkin-Lymphome und B-ALL im Kindes- und Jugendalter

**Leitfaden zur Diagnostik, Klassifizierung,
Staging und Stratifizierung in
Therapiegruppen**

**Empfehlungen zu Notfallsituationen und
Vorgehen beim akuten Zellerfallsyndrom**

**Version I
Februar 2005**

Vorgehen bei Verdacht auf ein Non-Hodgkin-Lymphom



NHL-BFM Studienzentrale

Adresse	Studienzentrale NHL-BFM Universitäts-Kinderklinik Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Feulgenstr. 12 D-35385 Giessen
Studienleiter NHL-BFM	Prof. Dr. Alfred Reiter Tel.: 0641 99 43421 Fax: 0641 99 43629 E-Mail: nhl.studie@paediat.med.uni-giessen.de
Koordination	Dr. Birgit Burkhardt Dr. Olga Wachowski Tel.: 0641 99 43627 Fax: 0641 99 43629 E-Mail: nhl.studie@paediat.med.uni-giessen.de
Dokumentation	Ulrike Meyer Tel.: 0641 99 43626 Fax: 0641 99 43629 E-Mail: nhl.studie@paediat.med.uni-giessen.de
Stellvertretender Studienleiter	Prof. Dr. Martin Schrappe Universitätsklinikum Schleswig-Holstein / Campus Kiel Klinik für Allgemeine Pädiatrie Schwanenweg 20 24105 Kiel Tel.: 0431 597 1620 Fax: 0431 597 1831 E-Mail: m.schrappe@pediatrics.uni-kiel.de

Zentrales Material-Labor

Genetik Zellbank Serumbank	Prof. Dr. J. Harbott Onkogenetisches Labor Universitäts-Kinderklinik Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Feulgenstr. 12 35385 Giessen Tel.: 0641 99 43426 Fax: 0641 99 43485
Zytomorphologie	G. Buck Tel.: 0641 99 43506 oder -43596

Zentrales Labor für die Immunphänotypisierung

<p>Prof. Dr. W.-D. Ludwig</p> <p>Beachte: nur KM, Aszites, Pleuraerguss, keine soliden Tumoranteile!</p>	<p>Helios Klinikum Berlin Charité Campus Berlin-Buch Robert Rössle Klinik Med. Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie Immunologisches Zellmarker-Labor Lindenberger Weg 80 13122 Berlin</p>
--	--

Referenzpathologie für Deutschland

Koordination der Referenzpathologie	
<p>Prof. Dr. Dr. h.c. R. Parwaresch</p>	<p>Institut für Hämatopathologie der Universität Niemannsweg 11 D-24105 Kiel Tel.: 0431 597 3425 Fax: 0431 597 3426</p>
Weitere Referenzpathologen	
<p>Prof. Dr. A. C. Feller</p>	<p>Institut für Pathologie der Universität Lübeck Ratzeburger Allee 160 D-23538 Lübeck</p>
<p>Prof. Dr. M. L. Hansmann</p>	<p>Senckenbergisches Institut für Pathologie Theodor-Stern-Kai 7 D-60596 Frankfurt</p>
<p>Prof. Dr. P. Möller</p>	<p>Institut für Pathologie und Rechtsmedizin Albert-Einstein-Allee 11 D-89081 Ulm</p>
<p>Prof. Dr. H. Müller-Hermelink</p>	<p>Institut für Pathologie Josef-Schneider-Str. 2 D-97080 Würzburg</p>
<p>Prof. Dr. H. Stein</p>	<p>Konsultations- u. Referenzzentrum für Lymphknoten- und Hämatopathologie Universitäts-Klinikum Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 D-12200 Berlin</p>

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
2	DIAGRAMME UND TABELLEN:	7
2.1	Tumormaterialaufbereitung und -Versand.....	7
2.2	Einteilung und Klassifizierung der NHL	10
3	EINTEILUNG IN STRATEGISCHE THERAPIEGRUPPEN	13
4	CHIRURGISCHES VORGEHEN/OPERATIVER PRIMÄREINGRIFF	14
5	DIAGNOSTIK	15
5.1	Initiale Diagnostik	15
5.2	Initialer Materialversand	16
6	INITIALES STAGING	18
6.1	Erfassung der Lymphommanifestation.....	18
6.2	Definition von Organbefall.....	20
6.3	Stadieneinteilung	22
6.4	Kontrolle des Therapieansprechens und des Krankheitsverlaufs	22
7	DIAGNOSTISCHE PROBLEMKONSTELLATIONEN	23
7.1	Diskrepanzen zwischen Immunphänotyp und Morphologie der NHL-Zellen	23
7.2	Knochenmarkinfiltration mit $\geq 25\%$ Lymphomzellen.....	23
7.3	Abgrenzung eines NHL von einer reaktiven Lymphoproliferation	23
7.4	Abgrenzung eines ALCL von der lymphomatoiden Papulomatose	24
7.5	Abgrenzung eines ALCL vom Morbus Hodgkin	24
7.6	Abgrenzung eines T-Zell reichen B-NHL vom Morbus Hodgkin.....	24
7.7	„Neue Entitäten“	24
7.8	Inadäquate Materialgewinnung, bzw. -verschickung.....	24
8	NOTFALLSITUATIONEN	26
8.1	Mediastinaltumor mit Tracheakompression und oberer Einflusstauung	26
8.2	Querschnittslähmung/Hirnnerven-Lähmung.....	26
8.3	Oligo-/Anurie	27
9	AKUTES ZELLZERFALL-SYNDROM	28
9.1	Grundsätzliche Aspekte	28
9.2	Prävention.....	28
9.3	Therapie von Komplikationen.....	29
10	KLASSIFIZIERUNG DER NON-HODGKIN-LYMPHOME	31
11	CHARAKTERISIERUNG DER NHL-ENTITÄTEN	33
11.1	Methoden zur Charakterisierung von NHL-Entitäten.....	33
11.2	Lymphoblastische Lymphome.....	34
11.3	Reife B-Zell-Lymphome	35
11.4	Großzellig anaplastische Lymphome	37
11.5	Periphere T-Zell Lymphome.....	37
12	ANHANG	38
13	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	43
14	LITERATURVERZEICHNIS	44
15	INDEX	45

1 Einleitung

Die Behandlung der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) des Kindes- und Jugendalters stützt sich auf die Erkenntnisse vorangegangener Therapieoptimierungsstudien der NHL-BFM Studiengruppe und trägt dem unterschiedlichen biologischen Verhalten und Therapieansprechen der einzelnen NHL-Entitäten Rechnung. Die pädiatrischen Patienten mit NHL werden nach biologischen Subgruppen in mehrere strategische Therapiegruppen stratifiziert. Bis zur Studie NHL-BFM 95 einschließlich waren alle Therapiegruppen in einem Studienprotokoll zusammengeführt. Inzwischen hat sich eine fruchtbare internationale Kooperation fast aller europäischer Studiengruppen zur Behandlung der NHL des Kindes- und Jugendalters etabliert, an der die NHL-BFM-Gruppe intensiv mitwirkt. Neben der Bündelung internationaler Kompetenz ist ein wichtiges Ziel dieser Kooperation, die Fallzahl der Patienten zu erhöhen, um in kürzerer Zeit für die biologischen Subgruppen der NHL Antworten auf Therapiefragen zu generieren bzw. überhaupt in überschaubarer Zeit eine Therapiefrage beantworten zu können. Auf Grund der unterschiedlichen relativen Häufigkeit der einzelnen Subgruppen sind die Rekrutierungszeiten zur Einbringung der notwendigen Patientenzahl sehr unterschiedlich. Dies hat zur Folge, dass die verschiedenen strategischen NHL-Therapiegruppen nunmehr in verschiedenen internationalen Studien mit unterschiedlicher Laufzeit eingebracht werden. In den jeweiligen Studienprotokollen werden die Studienfragen und Behandlungsdetails der spezifischen Therapiegruppe ausführlich dargestellt. Da die auf eine Therapiegruppe eingeschränkten Studienprotokolle sich auch im Diagnostikteil auf die entsprechende NHL-Subgruppe fokussieren, ist für die teilnehmenden Kliniken eine neue Situation entstanden, die mitunter Probleme aufwirft, da die genaue Eingrenzung der NHL-Entität die Voraussetzung für die korrekte Einteilung der Patienten in strategische Therapiegruppen und jetzt in die verschiedenen NHL-Therapieprotokolle ist. Die korrekte Zuordnung der Patienten in die strategischen Therapiegruppen ist bei den meisten Patienten unproblematisch, stellt jedoch bei bis zu 20% der Patienten eine beträchtliche Herausforderung dar.

Das vorrangige Ziel des vorliegenden Leitfadens ist deshalb, die allgemeinen Prinzipien der Klassifikation der NHL im Kindes- und Jugendalter und somit die Zuordnung zu den jeweiligen strategischen Behandlungsgruppen zu erläutern und die für alle Entitäten gemeinsamen diagnostischen Schritte inklusive des chirurgischen Vorgehens zu beschreiben. Problemkonstellationen bei der Diagnostik der NHL des Kindes- und Jugendalters werden genannt und Lösungsvorschläge angeboten. Der Leitfaden beschreibt ebenfalls das Vorgehen in typischen Notfallsituationen, die während der Behandlung der pädiatrischen Patienten mit NHL auftreten können, und das Vorgehen beim akuten Zellzerfall-Syndrom.

Wichtiger Hinweis

Die vorliegende Übersicht stellt kein Therapiestudienprotokoll dar, sondern ist ein Leitfaden für die Diagnostik, die Klassifizierung, das Staging und die Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome des Kindes- und Jugendalters in die einzelnen Therapiegruppen der aktuellen NHL-BFM Therapiestudien. Der Leitfaden stellt eine Zusammenführung der diagnostischen und notfallmedizinischen Vorgehensempfehlungen dar, die in den entitätsspezifischen NHL-Therapiestudienprotokollen aufgeführt sind und die Genehmigung durch die zuständigen Ethikkommissionen bereits erhalten haben.

Bei der Fertigstellung des Leitfadens wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es ist deshalb besonders darauf hinzuweisen, dass der jeweilige behandelnde Arzt allein für die Therapie verantwortlich ist. Die Studienleitung übernimmt keine juristische Verantwortung für mögliche Folgen, die sich aus der Anwendung der in diesem Leitfaden gemachten Empfehlungen ergeben. Die Studienzentrale steht für Auskünfte zur Verfügung.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) wurden mit ® kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann jedoch nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

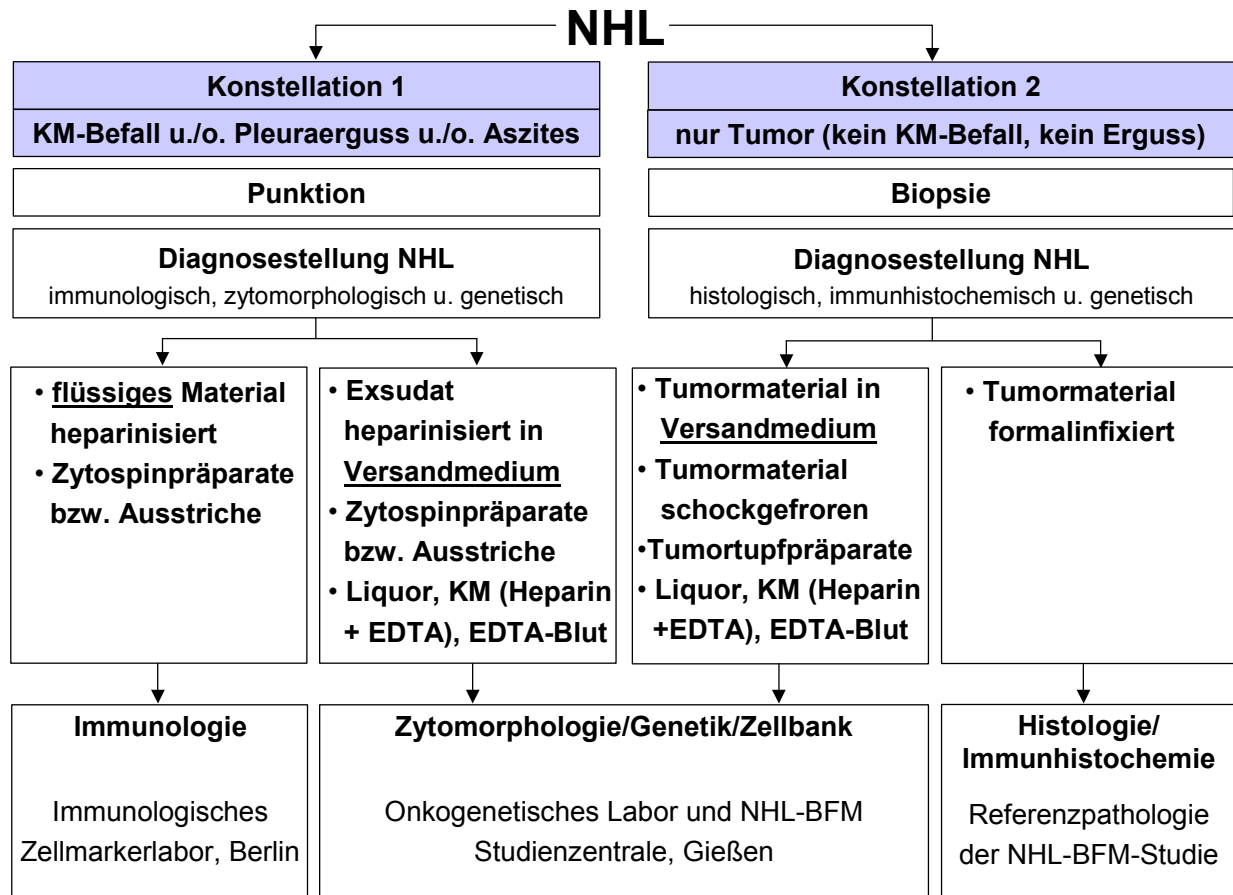
2 Diagramme und Tabellen:

2.1 Tumormaterialaufbereitung und -Versand

In diesem Abschnitt sind die wichtigsten Aspekte der Tumormaterialverarbeitung/-Versendung der NHL des Kindes- und Jugendalters schematisch und tabellarisch zusammengestellt.

Abbildung 1

Initialer Materialversand zur Diagnosesicherung des NHL je nach klinischer Konstellation



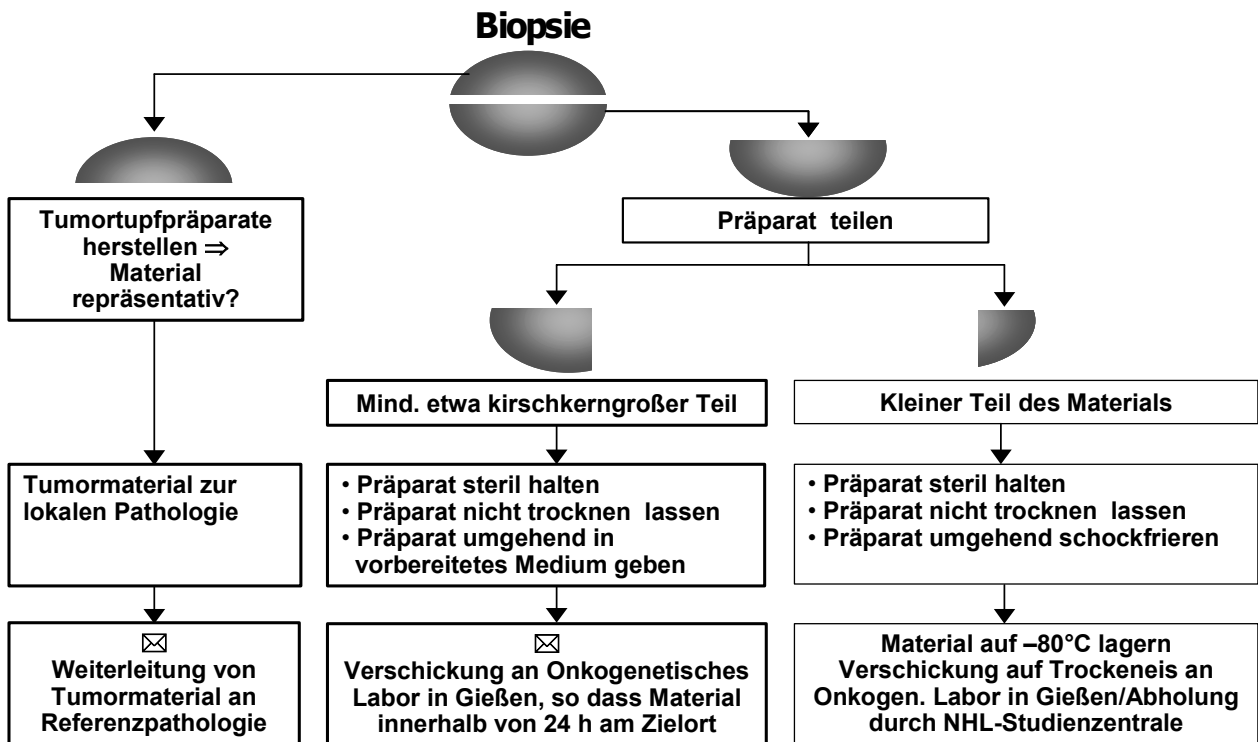
Beim Vorliegen von Konstellation 2 bitte kein Tumormaterial an das Immunologische Zellmarkerlabor in Berlin schicken.

Das Versandmedium für das Tumormaterial bzw. für die malignen Ergüsse wird den Studienkliniken der NHL-BFM Studien zur Verfügung gestellt. Zu beachten ist, dass das Versandmedium bei -20°C aufbewahrt werden sollte und vor Gebrauch unter mäßiger Wärmezufuhr auf mindestens Raumtemperatur aufgewärmt werden sollte. Ein erneutes Einfrieren des Versandmediums soll vermieden werden.

Abbildung 2

**Schema zur Aufteilung des Tumormaterials
(optimal: Bearbeitung zusammen mit lokaler Pathologie)**

- Prioritäten:**
1. Histologische Sicherung der Diagnose
 2. Gewinnung von frischem Tumormaterial in Medium
 3. Einfrieren kleiner Teile des Biopsiegewebes (nur wenn 1 und 2 gewährleistet)



Eine Abholung des schockgefrorenen Tumormaterials kann bei Bedarf in bestimmten Zeitintervallen von der NHL-Studienzentrale aus organisiert werden.

Tabelle 1
Initialer Materialversand

Material	Verarbeitung	Untersuchung	Labor
Lymphom	formalinfixiert	Histologie Immunhistochemie	Referenzpathologie, s. S. 4
	in Versandmedium*	Zytogenetik FISH Molekulargenetik Zellbank	Onkogenetisches Labor NHL-BFM Studienzentrale
	schockgefroren in Flüssigstickstoff (Lagerung bei -80°C, Transport auf Trockeneis)	Genexpressionsanalysen Molekulargenetik Zellbank	
Tumortupfpräparate	10 Stück, ungefärbt	Zytomorphologie, FISH	Onkogenetisches Labor NHL-BFM Studienzentrale
Knochenmark	20-25 ml mit Heparin**	Zytogenetik Molekulargenetik Zellbank	Onkogenetisches Labor NHL-BFM Studienzentrale
	10-20 ml mit EDTA***	Molekulargenetik MRD-Monitoring	
	10 Ausstriche, ungefärbt	Zytomorphologie	
	mind. 3 ml mit Heparin (0,01ml Heparin/ml KM bzw. 50 U/ml KM)	Immunologie****	Referenzimmunphänotypisierung Prof. Dr. Ludwig/Berlin
Liquor	2 Zytospinpräparate, ungefärbt	Zytomorphologie	Onkogenetisches Labor NHL-BFM Studienzentrale
Blut	10 Ausstriche, ungefärbt	Zytomorphologie	Onkogenetisches Labor NHL-BFM Studienzentrale
	10 ml mit Heparin**	Molekulargenetik Zellbank	
	10 ml mit EDTA	Molekulargenetik TPMP-Aktivität	
Maligne Ergüsse/Aszites	10 Zytospinpräparate, ungefärbt	Zytomorphologie	Onkogenetisches Labor NHL-BFM Studienzentrale
	möglichst viel heparinisiert** und in Versandmedium*	Zytogenetik Molekulargenetik Zellbank	
	Mind. 10 ml mit Heparin (0,01ml Heparin/ml KM bzw. 50 U/ml KM)	Immunologie	Referenzimmunphänotypisierung Prof. Dr. Ludwig/Berlin

*) Versandmedium wird von der NHL-BFM Studienzentrale zur Verfügung gestellt

**) Heparin ohne Stabilisator

***) Bei allen NHL initial, bei ALCL zusätzlich zu den MRD-Kontrollzeitpunkten

****) Nur bei mind. 10% Lymphomzellen im Knochenmark

Onkogenetisches Labor NHL-BFM Studienzentrale	Referenzpathologie	Referenzimmunphänotypisierung
Prof. Dr. J. Harbott Onkogenetisches Labor Universitäts-Kinderklinik Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Feulgenstr. 12 D-35385 Gießen Tel. 0641-99-43426	Pathologische Referenzlabore der NHL-BFM Studien, Adressen s. S. 4	Prof. Dr. W.-D. Ludwig Immunologisches Zellmarkerlabor Charité Campus Berlin Robert Rössle Klinik Med. Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie u. Tumorimmunologie Lindeberger Weg 80 D-13122 Berlin Te. 030-9417-1308

2.2 Einteilung und Klassifizierung der NHL

Tabelle 2

Klassifikationen der NHL des Kindes- und Jugendalters

Lymphoblastische Lymphome			
T-Zell Reihe	Kiel-Klassifikation	REAL-Klassifikation	WHO-Klassifikation
	T-Lymphoblastisch	Lymphoblastisch, Vorläufer T-Zell	Lymphoblastisch, Vorläufer T-Zell (T-LBL)
B-Zell Reihe	B-Lymphoblastisch	Lymphoblastisch, Vorläufer B-Zell	Lymphoblastisch, Vorläufer B-Zell (pB-LBL)

Nicht-Lymphoblastische Lymphome/periphere, reife Lymphome			
	Kiel-Klassifikation	REAL-Klassifikation	WHO-Klassifikation
T-Zell Reihe	Großzellig anaplastisch Lymphohistiozytisch	Großzellig anaplastisch Lymphohistiozytischer Subtyp	Großzellig anaplastisch Varianten
	T-Immunoblastisch T-Pleomorph, mittel-/großzellig T-Pleomorph, kleinzellig Midline Granuloma	Periphere T-Zell Lymphome, unspezifiziert	Periphere T-Zell Lymphome, unspezifiziert
		Großzellig granulär: NK-Zell Typ	Großzellig granulär: NK-Zell Typ
	Nicht klassifiziert	Nicht klassifiziert	Nicht klassifiziert
	B-Zell Reihe/Reife B-NHL	Burkitt-Typ/B-ALL	Burkitt-Lymphome/B-ALL Burkitt-ähnliche Lymphome
Centroblastisch Immunoblastisch B Großzellig anaplastisch B		Diffus großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL)	Diffus großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL), Varianten: - Centroblastisch - Immunoblastisch - Großzellig anaplastisch B - T-Zell-reich - Plasmoblastisch
Centroblastisch-centrozytisch, folliculär		Keimzentrumslymphome, folliculär	Follikuläre Lymphome
Monozytoide B-Zell Lymphome		Nodale Marginalzonen B-Zell Lymphome	Nodale Marginalzonen B-Zell Lymphome
Mediastinal großzellig B mit Sklerose		Großzellige B-Zell Lymphome des Thymus	Mediastinale (thymische) großzellige B-Zell Lymphome (PMLBL)
Nicht klassifiziert		Nicht klassifiziert	Nicht klassifiziert

Keine linienspezifischen Merkmale nachweisbar: Non-B-/Non-T-Zell Lymphome

Immunphänotyp nicht bestimmt: NHL, nicht weiter klassifizierbar

Tabelle 3

Morphologische und genetische Charakterisierung der NHL des Kindes- und Jugendalters

Therapie- gruppe	Lymphoblastische Lymphome		Reife B-Zell Lymphome				ALCL	Andere
	Vorläufer T-Zell- lymphoblastische Lymphome	Vorläufer B-Zell- lymphoblastische Lymphome	Burkitt- Lymphome B-ALL	Diffus großzelligen B-Zell- Lymphome	PMLBL	Follikuläre Lymphome des Kindesalters	Großzellig anaplastische Lymphome	Periphere T/NK-Zell- Lymphome
Histologische Diagnose nach WHO								
Morphologie/ FAB Klassifikation	L1/L2	L1/L2	L3	nach FAB n.k.	nach FAB n.k.	nach FAB n.k.	Hallmark-Zellen, nach FAB n.k.	nach FAB n.k.
Genetik	t(1;7) TAL1/TCRβ t(1;7) LCK/TCRβ t(8;14) C-MYC/TCRα/δ t(11;14) LMO1/TCRα/δ t(11;14) LMO2/TCRα/δ t(10;14) HOX11/TCRα/δ t(1;14) TAL1TZRα/δ weitere	t(9;22) BCR/ABL t(4;11) AF4/MLL t(1;19) PBX/E2A t(12;21) TEL/AML1 t(1;11) AF1P/MLL t(11;19) MLL/ENL weitere	t(8;14) MYC/IgH t(2;8) Igκ/MYC t(8;22) MYC/Igλ BCL6	BCL6 t(14;18) IgH/BCL2	MAL, REL +9p	BCL6	t(2;5) ALK/NPM t(1;2) TPM3/ALK t(2;3) ALK/TFG inv(2) ATIC/ALK t(2;17) ALK/CLTC weitere	Trisomie 3

FAB: French-American-British Klassifikation

PMLBL: Primär mediastinale (thymische) großzellige B-Zell-Lymphome

n.k.: nicht klassifizierbar

Tabelle 4

Immunologische Charakterisierung der NHL des Kindes- und Jugendalters¹

Therapiegruppe Entität	Lymphoblastische Lymphome								Reife B-NHL/Periphere B-NHL					ALCL	Andere	
	T-LBL				pB-LBL				Reife B-NHL					ALCL	Periphere T-NHL	
Subtyp	Pro-T	Prä-T	Kortikal	Medullär reif	Pro-B	Common	Prä-B	Early-B	Burkitt/ B-ALL	BL- like	DLBCL	PMLBL	Follikulär d. Kindes	ALCL	Peripher- T nwk.	NK- Zell
TdT	+	+	+	+/-	+	+	+	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-
c-CD3	+	+	+	+										+/-	+	+/-
s-CD3	-	-	-/+	+										+/-	+	+/-
CD1a	-	-	+	-										-	-	-
CD4	-	+/-	+	+/-										+/-	+/-	+/-
CD8	-	+/-	+	+/-										+/-	+/-	+/-
CD2	-	+	+	+										+	+/-	+
CD7	+	+	+	+										+/-	+/-	+/-
CD56														+/-	+/-	+
CD79a					+	+	+	+	+	+	+	+	+	-/(+)*	-	-
CD20					+/-	+	+	+	+	+	+	+	+	-/(+)*	-	-
CD10					-	+	+	+/-	+	+/-	+/-	-	+			
CD22					-	+	+	+	+	+	+	+	+			
cyt μ					-	-	+	+	+	+	+	-/+	+			
s-Ig					-	-	-	+	+	+	+	-	+			
κ/λ-Restriktion					-	-	-	+	+	+	+/-	-	+/-			
BCL2					-	-	-	-	-	+/-	+/-	-	+/-			
BCL6					-	-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	+/-			
MAL									-	-	-	+/-	-			
LPM1									+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+/-
CD30									-	-	+/-	+/-	-/+	+	-/+	+/-
ALK1														+/-	-	-
EMA														+/-	-	-

* in Einzelfällen beschrieben

Die Tabelle stellt den Regelfall dar. Abweichungen sind in Einzelfällen möglich. Entscheidend für die Immunphänotypisierung ist die Gesamtkonstellation der Antigenexpression.

3 Einteilung in strategische Therapiegruppen

Die Patienten werden entsprechend der histologischen NHL-Entitäten in 3 Therapiegruppen unterteilt. Die peripheren T-Zell Lymphome werden keiner dieser Gruppen zugeordnet. Für diese Entität existiert eine separate Empfehlung. Die Kriterien der Zuordnung zu den Therapiegruppen zeigt die Tabelle 5.

Die Charakterisierung der NHL unter morphologischen, genetischen und immunologischen Aspekten ist im vorangegangenen Kapitel (Tabelle 3, S. 11 und Tabelle 4, S. 12) zusammenfassend dargestellt; eine Gegenüberstellung verschiedener Klassifikationssysteme der NHL (Kiel^{2,3}, REAL⁴ und WHO^{5,6}) ist in der Einteilung und Klassifizierung der NHL Tabelle 2, S. 10 enthalten.

Eine ausführlichere Beschreibung der Charakterisierung der NHL des Kindes- und Jugendalters findet sich in den Kapiteln „Klassifizierung der Non-Hodgkin-Lymphome“, S. 31 und „Charakterisierung der NHL-Entitäten“, S. 33.

Tabelle 5

Definition der Therapiegruppen der NHL - derzeitige Studienprotokolle

Therapie-Gruppe	Lymphoblastische Lymphome	Reife B-Zell Lymphome	ALCL
Lymphom-Entität	<ul style="list-style-type: none"> Lymphoblastische Lymphome der Vorläufer B- und Vorläufer T-Zellen „Early-B“-Zell-Lymphome (L1 oder L2 Morphologie nach FAB, Oberflächen-Ig positiv) 	<ul style="list-style-type: none"> Burkitt-Lymphome B-ALL Burkitt-ähnliche Lymphome (Burkitt-like Lymphome) Diffus großzellige B-Zell Lymphome Primär mediastinale (thymische) großzellige B-Zell Lymphome (PMLBL) Follikuläre Lymphome des Kindesalters Reife B-Zell Lymphome, nicht weiter klassifiziert 	<ul style="list-style-type: none"> Großzellig anaplastische Lymphome
Derzeit aktuelles NHL-BFM Protokoll	EURO-LB 02	B-NHL BFM Rituximab und/oder B-NHL BFM 04	ALCL 99

In Zweifelsfällen sollte vor Therapiebeginn Kontakt mit der NHL-BFM Studienzentrale aufgenommen werden.

4 Chirurgisches Vorgehen/operativer Primäreingriff

Der operative Primäreingriff hat in erster Linie einen diagnostischen Charakter. Bei der Aufteilung des gewonnenen Tumormaterials soll das "Schema zur Aufteilung des Tumormaterials", Abbildung 2, S. 8 berücksichtigt werden.

Eine vollständige primäre Resektion sollte nur unter den folgenden drei Voraussetzungen durchgeführt werden:

- Es wurde vorher sorgfältig sichergestellt (einschließlich KMP), dass die zur Resektion vorgesehene(n) Lymphom-Manifestation(en) die einzige(n) ist (sind).
- Ein ungewöhnliches oder unkalkulierbares Operationsrisiko ist nicht erkennbar.
- Die Resektion beinhaltet keinen wesentlichen funktionellen Verlust. Als wesentlicher funktioneller Verlust ist anzusehen: Verlust größerer Teile des Gastrointestinaltraktes, die über übliche Resektionsverfahren hinausgehen und zu einer Verminderung der Resorptionsleistung führen könnten, Verlust oder Teilverlust von Niere, Milz, Pankreas, Nebenniere, Uterus, Adnexen, Hoden oder Verlust eines Auges.

Die Feststellung „vollständig reseziert“ muss sorgfältig gesichert werden, da dieser bei Patienten mit einem reifen B-NHL oder ALCL entscheidende Bedeutung für die Zuordnung zur Risikogruppe und damit der Therapieintensität zukommt. Diese Frage tritt besonders dann auf, wenn eine Lymphom-Manifestation sicher entfernt wurde und in der Umgebung oder an anderer Stelle vergrößerte, aber nicht eindeutig als befallen anzusehende Lymphknoten zu finden sind, z.B. zervikale Lymphknoten bei Tonsillektomie oder mesenteriale Lymphknoten bei abdominalen Tumoren. Diese Lymphknoten sollten, soweit vertretbar, ebenfalls entfernt und histologisch untersucht werden.

Wird ein lokalisierter abdominaler Tumor vollständig reseziert, soll das Abdomen schonend exploriert werden, um weitere Manifestationen sicher auszuschließen. Bei ausgedehntem abdominalen Befall ist jedoch die Laparotomie auf den kleinstmöglichen diagnostischen Eingriff zu beschränken, z.B. Laparoskopie, um einen frühzeitigen Beginn der Therapie zu ermöglichen.

Liegt ein Mediastinaltumor vor, sollen alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, die Diagnose ohne einen operativen Eingriff zu sichern (KMP, Pleurapunktion). Liegt weder ein Pleuraerguss noch eine Knochenmarkinfiltration durch Lymphomzellen vor, so muss sorgfältig nach extrathorakalen Manifestationen gesucht werden, die sich für eine Biopsie eignen. Auf keinen Fall darf bei einem kritisch großen Mediastinaltumor mit schon vorhandener klinischer Symptomatik ein operativer Eingriff durchgeführt werden; stattdessen sollte umgehend eine zytoreduktive Therapie mit Prednison und eventuell auch Cyclophosphamid eingeleitet und der operative Primäreingriff bis zur deutlichen klinischen Stabilisierung verschoben werden, siehe auch Kapitel 8 „Notfallsituationen“ auf S.26.

Bei Gewinnung von Tumorgewebe durch eine Probenbiopsie darf nicht das gesamte Tumormaterial in Formalin fixiert werden. Für die Durchführung von zytogenetischen Untersuchungen ist es essentiell, vitales Tumorgewebe (steril in Kulturmedium) an das Onkogenetische Labor zu versenden. Die Anfertigung von Tumortupfpräparaten zur morphologischen Beurteilung sollte ebenfalls vom frischen Tumorgewebe erfolgen (s. auch „Schema zur Aufteilung des Tumormaterials“, S.8).

5 Diagnostik

5.1 Initiale Diagnostik

Allgemeine Prinzipien

Die Diagnose eines Non-Hodgkin-Lymphoms kann prinzipiell auf zwei Wegen gesichert werden. Zum einen kann die Diagnose bei vorliegenden Körperhöhlenergüssen oder bei signifikantem Knochenmarkbefall ($\geq 25\%$ Lymphomzellen) durch zytomorphologische und immunologische Untersuchung von zytologischen Präparaten und vitalen Lymphomzellen gesichert werden, sofern die zytomorphologische Klassifizierung nach der FAB-Klassifikation eindeutig möglich ist. Die zweite Möglichkeit der Diagnosestellung sind histologische und immunhistochemische Untersuchungen eines befallenen Lymphknotens oder eines anderen befallenen Gewebes (s. Abbildung 1, S. 7, „Strategie des initialen Materialversands zur Diagnosesicherung NHL“).

Bei Verdacht auf ein malignes Lymphom sollte als erste diagnostische Maßnahme eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden sowie nach malignen Körperhöhlenergüssen gesucht werden. Findet sich im Knochenmark eine eindeutige ($\geq 25\%$) Infiltration mit Lymphomzellen, wird die Diagnostik auf das Knochenmark beschränkt und auf operative Maßnahmen verzichtet.

Liegt ein Körperhöhlenerguss (z.B. Pleuraerguss, Aszites) vor, der gefahrlos zu punktieren ist und zytomorphologisch bzw. immunphänotypisch zur Diagnose führt, kann auf die histologische Diagnose verzichtet werden (s. Abbildung 1, S. 7).

Ist ein operativer Eingriff zur Diagnosesicherung oder aus anderer Indikation erforderlich, sollte die gleiche Narkose zur Durchführung der ggf. erforderlichen Knochenmarkpunktionen an weiteren Stellen genutzt werden. Zum operativen Vorgehen siehe Empfehlungen im Kapitel „Chirurgisches Vorgehen/operativer Primäreingriff“, auf S. 14.

Cave: Bei Patienten mit Mediastinaltumor und respiratorischer Beeinträchtigung sollten keine belastenden diagnostischen Eingriffe wie KMP, LP, OP oder Narkose durchgeführt werden, s. Kapitel „Notfallsituationen“, S. 26.

Diagnostische Eingriffe sollen auf das erforderliche Minimum begrenzt werden, das eine sichere Diagnosestellung und vollständige Charakterisierung gewährleistet. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine Feinnadelbiopsie die protokollgemäßen Anforderungen an die Charakterisierung eines Lymphoms nicht erfüllt und als alleinige diagnostische Maßnahme meist nicht ausreicht. Einige Fehldiagnosen der zurückliegenden Studien, die zur Einordnung der Patienten in eine falsche strategische Therapiegruppe führten, beruhten auf Nadelbiopsien.

Patienten, die dem Behandlungszentrum von auswärts voroperiert zugewiesen werden und bei denen lediglich eine Histologie, aber keine Immunphänotypisierung oder Zytogenetik vorliegt, sollen nur dann einer zweiten diagnostischen Operation unterzogen werden, wenn an der Richtigkeit der Diagnose Zweifel besteht.

Diagnosesicherung Non-Hodgkin-Lymphom

Es ist unbedingt anzustreben, dass von jedem Patienten zur Diagnosesicherung Material an ein pathologisches Referenzlabor der Studie zugesandt wird (s. Kapitel 2.1

„Tumormaterialaufbereitung und -Versand“, S.7, insbesondere Abbildung 1 und 2 sowie Tabelle 1). Die Einteilung des NHL erfolgt nach der WHO-Klassifikation (s. Kapitel 2.2 „Einteilung und Klassifizierung der NHL“, insbesondere Einteilung und Klassifizierung der NHL

Tabelle 2, S. 10 und Kapitel „Klassifizierung der Non-Hodgkin-Lymphome“, S. 31).

Eine differenzierte Klassifizierung und die umfassende genetische und zellbiologische Charakterisierung der NHL des Kindes- und Jugendalters stellen wichtige Bestandteile der NHL-BFM Studien dar. Voraussetzung ist, dass von möglichst vielen Patienten Lymphomgewebe und anderes Untersuchungsmaterial in geeigneter Weise asserviert wird, um die entsprechenden Untersuchungen durchführen zu können. Die geplanten Begleitforschungsprogramme wurden in den jeweiligen Studienprotokollen begründet und von den zuständigen Ethikkommissionen genehmigt.

5.2 Initialer Materialversand

Die Übersichten im Kapitel 2.1 „Tumormaterialaufbereitung und -Versand“ auf S. 7 fassen die Asservierung und den Versand von initialem Untersuchungsmaterial zusammen (s. Tabelle 1, S. 9, Abbildung 1, S. 7 und Abbildung 2, S. 8). Damit sind alle Untersuchungen zur Diagnosesicherung und den begleitenden Forschungsprogrammen einschließlich des Aufbaus einer Materialbank abgedeckt.

Es wird angestrebt, den Aufwand der Teilnehmerkliniken so gering wie möglich zu halten. Deshalb wird – soweit methodisch möglich – **das Material zentral in der Studienzentrale** (vitales Tumormaterial, schockgefrorenes Material, heparinisiertes und EDTA-Knochenmark, Ergussflüssigkeit, Blut, Ausstrich- und Tumortupfpräparate, Zytozentrifugenpräparate) **und in einem pathologischen Referenzinstitut der Studie** (formalinfixiertes Material) gesammelt, aufgearbeitet, sachgerecht gelagert und dann an die beteiligten Labore weitergereicht. Damit kann die Zahl der Einsendungen pro Patient für die Kliniken reduziert und auch eine rationellere Verwendung des Untersuchungsmaterials gewährleistet werden. Lediglich bei der Diagnosestellung aus einem flüssigen Tumormaterial (Knochenmark, maligne Ergüsse) ohne Tumorbioptie (entspricht „Konstellation 1“ aus der Abbildung 1, S. 7) ist die durchflusszytometrische Immunphänotypisierung der Tumorzellen erforderlich. Diese erfolgt zentral in dem immunologischen Zellmarkerlabor in Berlin. **Nur bei dieser Konstellation ist eine zusätzliche Versendung des Flüssigmateri als direkt an das immunologische Referenzlabor nötig. Bei allen anderen Konstellationen, bei denen eine histologische Diagnosestellung erfolgt, soll kein Tumormaterial zur Immunphänotypisierung in Berlin geschickt werden**, da alle diagnostisch relevanten immunphänotypischen Untersuchungen mit paraffingängigen Antikörpern an Paraffinschnitten des formalinfixierten Gewebes mithilfe der Immunhistochemie durchgeführt werden können.

Auch wenn keine Pleozytose vorliegt, **sollten vom initialen Liquor in jedem Fall Zytozentrifugenpräparate angefertigt werden**. Bei Versendung der Zytozentrifugenpräparate zur referenzzytologischen Begutachtung ist auf die Angabe der Liquor-Zellzahl auf dem Einsendeschein zu achten.

Tabelle 6

Empfehlungen zur Anfertigung von Zytozentrifugenpräparaten

Liquor Zellzahl	Füllmenge/Kammer	Umdrehung	Zentrifugier-Zeitdauer
<100/µl	0,5 ml	1000/Min.	5 Min.
100 -<1000/µl	0,2 ml	1000/Min.	5 Min.
>1000/µl	0,05 ml	1100/Min.	3 Min.

Um die reibungslose Organisation des initialen Materialversands zu gewährleisten, wird folgendes Prozedere vorgeschlagen:

Idealerweise sollten Pathologen bzw. pädiatrische Onkologen das Material direkt im OP-Raum von den Chirurgen zur weiteren Prozessierung entgegennehmen. Zuerst wird die Biopsieprobe steril in zwei Stücke geteilt. Die kleinere Portion, die jedoch groß genug für eine Diagnosestellung ist, wird zunächst zur Herstellung von Tumortupfpräparaten benutzt und anschließend – bei repräsentativem Tumormaterial – für die pathologische Diagnostik überlassen. Die größere Portion (mindestens kirsch kern groß) sollte steril im bereitgestellten Kulturmedium zur Durchführung biologischer Studien **innerhalb von 24 Stunden** an die Studienzentrale/das Onkogenetische Labor verschickt werden. Dafür werden den Kliniken mit Kulturmedium vorgefüllte Versandröhrchen zur Verfügung gestellt, die bei mind. –20°C gelagert und vor Gebrauch aufgetaut und auf Raumtemperatur bzw. 37°C vorgewärmt werden sollen. Ein kleiner Teil der Probe sollte direkt nach Entnahme (innerhalb von 20 Minuten) in Flüssigstickstoff schockgefroren werden. Die Aufbewahrung des schockgefrorenen Materials erfolgt bei –80°C, dessen Verschickung an die Studienzentrale/das Onkogenetische Labor muss auf Trockeneis erfolgen. Eine Abholung des schockgefrorenen Materials durch die NHL-

BFM Studienzentrale kann auch in bestimmten Zeitintervallen organisiert werden (s. auch Abbildung 2, S. 8: „Schema zur Aufteilung des Tumormaterials“).

Im Onkogenetischen Labor in Gießen ist eine Entgegennahme und Verarbeitung von Material auch am Wochenende gewährleistet. Allerdings sollte das Onkogenetische Labor bei Materialversand vor dem Wochenende darüber telefonisch informiert werden.

Falls aufgrund geringer Materialmengen nicht alle oben beschriebenen Anforderungen erfüllt werden können, hat die Diagnosesicherung die höchste Priorität. In solchen Fällen wird je nach vorhandenem Material die folgende Reihenfolge der Untersuchungen angestrebt:

Konstellation 1: KM-Befall/maligne Ergüsse

1. Ausstrichpräparate:
Studienzentrale (Morphologie),
Zellmarkerlabor (Berlin)
2. KM heparinisiert, maligne Ergüsse mit Heparin und in Versandmedium:
Zellmarkerlabor (Durchflußzytometrie)
3. KM heparinisiert, maligne Ergüsse mit Heparin und in Versandmedium:
Studienzentrale (Genetik)

Konstellation 2: Tumorbiopsie

1. Formalinfixiert:
Referenzpathologie (Histologie und Immunhistochemie)
2. Frischmaterial in Versandmedium:
Studienzentrale (Genetik)
3. Tumortupfpräparate:
Studienzentrale (Morphologie, Genetik)
4. Schockgefrorenes Material:
Studienzentrale (Genetik, Tumorbank)

Wichtige Anmerkung: Die zentrale pathologische Begutachtung des Tumormaterials durch eine von der Studienleitung anerkannte Referenzpathologie (bei Konstellation 2), bzw. die Referenzimmunphänotypisierung und Referenzmorphologie bei Konstellation 1 ist unbedingt anzustreben, um eine korrekte Einteilung in die strategischen Therapiegruppen und die entsprechende Zuordnung zu Therapiestudien zu ermöglichen. Sie ist eine Voraussetzung für die Randomisierung der Patienten in mehreren Studienprotokollen.

6 Initiales Staging

6.1 Erfassung der Lymphommanifestation

Anamnese

Eine ausführliche Anamneseerhebung wird vorausgesetzt. Insbesondere sollten dabei folgende Punkte im Hinblick auf die Lymphomerkkrankung angesprochen werden:

Vor- und Begleiterkrankungen, Hinweise auf Immundefekte, hämatologische Vorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Tonsillektomie, Impfstatus, EBV-Infektion, B-Symptome: Gewichtsverlust >10% in den letzten 6 Monaten, unklares Fieber >38°C, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, bereits erfolgte Behandlungsmaßnahmen im Zusammenhang mit der jetzigen Grunderkrankung, Familienanamnese im Hinblick auf hämatologische Erkrankungen, Malignome, Immundefekte, definierte genetische Syndromerkrankungen.

Körperliche Untersuchung

Vollständige körperliche Untersuchung, alle Lymphknotenstationen, Haut, Nasen-Rachen-Raum, Leber und Milz, neurologischer Status, insbesondere Hirnnerven, Hoden. Erstellung des Aktivitätsindex (Karnofsky-Index).

Blutbild mit Differenzialblutbild, Retikulozytenzahl und Ausstrichen.

Knochenmarkpunktion

Es sollen Ausstrich-Präparate angefertigt werden und heparinisiertes KM asserviert werden (s. Tabelle 1, S. 9).

Die KMP sollte an einer Stelle (Beckenkamm) durchgeführt werden.

Wenn keine Blasten im KM sichtbar sind, ist eine zweite Punktionsstelle erforderlich bei:

- Reifen B-NHL Stadium III und LDH > 500 U/l
- Lymphoblastischen Lymphomen Stadium I und II

Lumbalpunktion

Vor Beginn der zytostatischen Therapie ist die Lumbalpunktion obligat. Nur in Ausnahmefällen, in denen die Punktion eine erkennbare Gefahr darstellt (z.B. Gefahr einer Einklemmung, Querschnittsymptomatik, respiratorische Beeinträchtigung bei Mediastinaltumor), kann die diagnostische Lumbalpunktion zurückgestellt werden. Ist die Diagnose gesichert, werden bei der diagnostischen Lumbalpunktion die intrathekalen Medikamente in altersentsprechender Dosierung verabreicht (siehe entitätsspezifische Therapieprotokolle).

Hautbiopsie

Bei Verdacht auf ein ALCL mit Hautläsionen sollte eine Probenbiopsie der Hautläsion erfolgen.

Bildgebende Diagnostik

Die Wahl der Methoden bei der bildgebenden Diagnostik orientiert sich an der klinischen Symptomatik des Patienten.

Das Basis-Programm umfasst:

- Sonographie: Abdomen, Hals, Axillen, Supraclavikularregion, vorderes Mediastinum, Hoden
- Röntgen -Thorax in 2 Ebenen
- Craniale Computertomographie (CCT) oder MRT*

*Verzichtbar bei einem vollständig resezierten, kleinen ileocecalen Burkitt-Lymphom und bei lymphoblastischen Lymphomen sowie ALCL ohne Manifestationen im Kopf/Halsbereich und ohne neurologische Symptome.

Erweitertes Programm bei speziellen Konstellationen:

- Mediastinalverbreiterung: Thorax-CT
- Abdominaler Befall: abdominales CT oder MRT bei unzureichenden Ergebnissen im Ultraschall

- Lymphome im Bereich des Kopfes und Nasen-Rachen-Raumes: Craniales CT oder MRT
- Patienten mit neurologischen Ausfällen: Craniales und ggf. spinales MRT
- Patienten mit ALCL: Thorax-CT mit der Fragestellung eines Lungenbefalls
- Lokale Knochenschmerzen: Röntgen, Szintigraphie, ggf. MRT der betroffenen Region

Alle Manifestationen sind genau zu registrieren und im Ersterhebungsbogen unter Angabe der diagnostischen Methoden einzutragen.

Vom Primärtumor (bei multiplen Tumoren von einem repräsentativen Einzeltumor) soll das Tumolvolumen und die beiden größten senkrecht zueinander stehenden Durchmesser der Index-Lymphommanifestation bestimmt werden (s. u.a. Response-Bewertung in der Rituximab-Studie).

Für die Bewertung von Lymphknoten durch Palpation und mit bildgebenden Methoden ist in erster Linie die Größe ausschlaggebend, aber auch die Lokalisation sowie die Form und Konsistenz. Bei einer alleinigen Beurteilung der Lymphknoten durch Palpation oder bildgebende Verfahren ist bei der Interpretation der Befunde Vorsicht geboten, insbesondere, wenn es sich topographisch um nicht zusammenhängende Lokalisationen handelt. Wenn sich anhand dieser Befunde therapeutische Konsequenzen für den Patienten ergeben sollten, müsste im Zweifelsfall über eine bioptische Sicherung eines LK-Befalls nachgedacht werden. Ein diskontinuierliches Befallsmuster wird in der Regel nur bei den ALCL beobachtet und stellt bei den übrigen Lymphomentitäten eine Rarität dar.

Folgende Größenangaben können als Anhaltspunkte für die Bewertung „befallen“ oder „nicht befallen“ gelten:

Tabelle 7

Lymphknotenbefall

Bewertung	cervical, submandibulär	supraclaviculär	axillär, abdominal	inguinal	Konsistenz
LK (vermutlich) nicht befallen	<1,5 cm		<1 cm	<1,5 cm	oval, weich
LK (vermutlich) befallen	>2 cm	immer	>1 cm	>2 cm	rund, hart

Weitere Untersuchungen

- LDH im Serum vor Therapiebeginn: höchster Wert vor Therapiebeginn gilt als Parameter der Tumormasse bei reifen B-NHL
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Phosphat), Harnsäure, Kreatinin, Harnstoff, alkalische Phosphatase, Leberfunktionsparameter
- Gerinnungsdiagnostik auf angeborene Thrombophilie (Globalteste wie Quick, PTT, Fibrinogen, plus D-Dimere, Antithrombin III, Faktor II, Protein S, Protein C, APC-Resistenz, Lipoprotein A und Prothrombin G20210A-Mutation, Antiphospholipid-Ak)
- EKG, Echokardiographie
- EEG
- Augenhintergrund

Weitere Untersuchungen bei individueller Indikation.

6.2 Definition von Organbefall

Knochenmarkbefall

Eindeutige zytomorphologische Identifizierung von $\geq 5\%$ Lymphomzellen im KM-Ausstrich. Bei ALCL gilt ein eindeutiger zytomorphologischer Nachweis von klassischen ALCL-Zellen im KM-Ausstrichpräparat als KM-Befall unabhängig von dem Anteil der Lymphomzellen.

Tabelle 8

Diagnosestellung in Abhängigkeit von FAB-Typ und Blastenanteil im Knochenmark

Blastenanteil	Morphologie		
	L1	L2	L3
$\geq 5\%$ und $< 25\%$	LBL Stadium IV	LBL Stadium IV	Burkitt-Lymphom Stadium IV
$\geq 25\%$	ALL	ALL	B-ALL

Zur Definition der B-ALL und der Abgrenzung von lymphoblastischen Lymphomen versus ALL s. Kapitel „Diagnostische Problemkonstellationen“, S. 23.

ZNS-Befall

Die Definition des ZNS-Befalls unterscheidet sich bei den lymphoblastischen Lymphomen einerseits und den reifen B-Zell Lymphomen und ALCL andererseits. Während bei den reifen NHL ein eindeutiger Lymphomzellennachweis im Liquor unabhängig von der Zellzahl als ZNS-Befall gilt, wird bei den lymphoblastischen Lymphomen eine Zellzahl im Liquor $\geq 5/\mu\text{l}$ und ein eindeutiger Blastennachweis im Liquor ohne Blutkontamination gefordert.

Als ZNS-Befall wird gewertet:

- Meningeosis lymphomatosa
- Intrazerebrale Raumforderung
- Hirnnervenlähmung, für die eine extrazerebrale Ursache ausgeschlossen ist, auch wenn keine Lymphomzellen im Liquor gefunden werden

Eine Meningeosis lymphomatosa wird diagnostiziert für:

1. **Lymphoblastische Lymphome:** Zellzahl im Liquor $\geq 5/\mu\text{l}$ und ein eindeutiger Blastennachweis im Liquor ohne Kontamination
2. **Nicht-lymphoblastische Lymphome:** Eindeutige zytomorphologische Identifizierung von Lymphomzellen im Liquor, unabhängig von der Zellzahl

Für Patienten mit **lymphoblastischen Lymphomen** ergeben sich analog zur ALL drei Typen der ZNS-Beteiligung:

Typ 1: ZNS negativ:

- Keine identifizierbaren Blasten in Liquorzytozentrifugenpräparaten (unabhängig von der Zellzahl im Liquor)
- Keine zerebrale/spinale Infiltrationen in der Bildgebung (CT/MRT)
- Keine Hirnnervenlähmung, die nicht durch extrakranielle Ursachen erklärt werden kann

Typ2: ZNS positiv:

- Zellzahl im Liquor $\geq 5/\mu\text{l}$ **und** ein eindeutiger Blastennachweis im Liquor ohne Blutkontamination
- u./o. zerebrale/spinale Infiltrationen in der Bildgebung (CT/MRT)
- u./o. Hirnnervenlähmung, die nicht durch extrakranielle Ursachen erklärt werden kann

Typ 3: ZNS-Blasten bei niedriger Zellzahl:

- Zellzahl im Liquor $< 5/\mu\text{l}$, aber ein eindeutiger Blastennachweis im Liquor ohne Kontamination. Diese Patienten werden nicht als ZNS positiv diagnostiziert und erhalten

keine Schädelbestrahlung, sollen aber zusätzliche intrathekalen MTX-Gaben erhalten, siehe Protokoll für lymphoblastische Lymphome.

Traumatische Lumbalpunktion (Blutkontamination):

Eine Blutkontamination des Liquors ist dann gegeben, wenn der Quotient Erythrozyten:Leukozyten in den Zytozentrifugenpräparaten über 100:1 beträgt. Im Falle einer Blutkontamination mit Blastennachweis im Liquor sollte bei den lymphoblastischen Lymphomen eine Differentialzählung der kernhaltigen Zellen erfolgen. Ist die Blastenzahl über 5/ μ l, sollte der Patient als ZNS-positiv definiert werden. Bei einer Blastenzahl <5/ μ l ist der Patient als ZNS-negativ zu betrachten, sollte jedoch die zusätzlichen intrathekalen MTX Gaben erhalten (s. Protokoll für lymphoblastische Lymphome). Im Falle von B-ALL und ALCL wird bei einer blutigen Lumbalpunktion mit Lymphomzellennachweis im Punktat die Intensivierung der Chemotherapie gefordert und der Patient als ZNS positiv gewertet.

Epidurale Manifestationen

Ein epiduraler Lymphom-Befall ohne Durchbrechung der Dura mater wird **nicht** als ZNS-Befall gewertet.

Knochenbefall

Knochenbefall wird diagnostiziert, wenn auf Röntgenaufnahmen, Szintigraphiebildern und ggf. MRT/CT-Bildern Knochenläsionen erkennbar sind, vorausgesetzt, die Diagnose eines NHL wurde an einer anderen Manifestation histologisch gesichert. Falls die Knochenläsion die einzige Manifestation darstellt, wird die Diagnose des NHL histologisch gesichert.

Hodenbefall

Falls die Diagnose eines NHL aus anderen Manifestationen gesichert werden kann, ist eine primäre Orchidektomie oder Biopsie nicht erforderlich. Die Diagnose eines Hodenbefalls wird in diesem Fall klinisch bei schmerzloser Vergrößerung eines oder beider Hoden gestellt. Liegt eine isolierte Hodenschwellung vor, wird die Diagnose durch eine Biopsie gesichert. Die Konstellation eines primären Hodenbefalls ohne jede weitere Manifestation ist ausgesprochen selten und es sollte daher intensiv nach weiteren Lymphom-Manifestationen gesucht werden.

Mediastinalbefall

Mediastinalbefall sollte mit CT bestätigt werden. Falls die Diagnose eines NHL auf anderem Wege gesichert werden kann, z.B. durch eine Pleurapunktion oder eine Biopsie und histopathologische Untersuchung eines peripheren Lymphknotens, sollten keine invasiven Untersuchungen wie z.B. Mediastinoskopie oder Thorakotomie durchgeführt werden, da diese den Patienten gefährden könnten (s. auch Kapitel „Initiale Diagnostik“, S.15 und Kapitel „Notfallsituationen“, S.26).

Lungenbefall

Lungenbefall sollte mit CT verifiziert werden. Falls die Diagnose eines NHL auf anderem Wege gesichert werden kann, z.B. durch eine Pleurapunktion oder eine Biopsie und histopathologische Untersuchung eines peripheren Lymphknotens, sollte keine Lungenbiopsie durchgeführt werden, da diese den Patienten gefährden könnte. Differentialdiagnostisch soll eine Pneumonie ausgeschlossen werden.

Hautbefall

Bei ALCL sollten von verdächtigen Hautläsionen Probebiopsien erfolgen.

Eine Hautinfiltration, die durch ein kontinuierliches Tumorwachstum von einem tiefer gelegenen Lymphknoten oder Weichteiltumor entsteht, wird nicht als primärer Hautbefall betrachtet.

Befall von parenchymatösen Organen (Leber, Milz)

Ein Befall wird bei einem gesicherten NHL diagnostiziert, wenn eine Organomegalie >5 cm über der Altersnorm in einer standardisierten Bildgebung gemessen wird oder im Palpationsbefund die Leber, bzw. die Milz 5 cm oder mehr unter dem Rippenbogen tastbar ist. Bei einer nodulären Infiltration (Bildgebung) wird ebenfalls ein Befall der betroffenen Organe diagnostiziert, unabhängig von der Organgröße.

6.3 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der St. Jude (Murphy) Stadieneinteilung⁷ für NHL/B-ALL des Kindes- und Jugendalters.

Tabelle 9

Stadieneinteilung nach St. Jude⁷

Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> • Eine einzelne nodale oder extranodale Tumormanifestation ohne lokale Ausbreitung • Nicht: mediastinale, abdominale oder epidurale Lokalisationen
Stadium II	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrere nodale u./o. extranodale Manifestationen auf derselben Seite des Zwerchfells mit oder ohne lokale Ausbreitung • Nicht: mediastinale, epidurale oder ausgedehnte nicht resektable abdominale Lokalisationen
Stadium III	<ul style="list-style-type: none"> • Lokalisationen auf beiden Seiten des Zwerchfells • alle thorakalen Manifestationen (Mediastinum, Thymus, Pleura, Lunge) • alle ausgedehnten nichtresektablen abdominalen Manifestationen • Epiduralbefall • Multilokulärer Knochenbefall
Stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> • Befall des Knochenmarks und/oder des ZNS

Bei ALCL erfolgt die Stadieneinteilung zusätzlich nach der Ann Arbor-Klassifikation.

Tabelle 10

Stadieneinteilung nach Ann Arbor

Stadium I	<ul style="list-style-type: none"> • Befall einer einzelnen Lymphknotenregion oder eines einzelnen extralymphatischen Organs
Stadium II	<ul style="list-style-type: none"> • Befall von 2 oder mehr nodalen Regionen auf einer Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall extralymphatischer Organe und einer oder mehreren LK-Regionen auf derselben Seite des Zwerchfells
Stadium III	<ul style="list-style-type: none"> • Nodaler Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells ohne oder mit extralymphatischen Manifestationen
Stadium IV	<ul style="list-style-type: none"> • Disseminierter Befall von Lymphknoten und einem oder mehreren extralymphatischen Organen • A: Fehlen von Allgemeinsymptomen • B: Gewichtsverlust von >10% u./o. Fieber unklarer Genese u./o. Nachtschweiß

6.4 Kontrolle des Therapieansprechens und des Krankheitsverlaufs

Die Kriterien und die Zeitpunkte der Evaluierung des Therapieansprechens sind in den entitätsspezifischen Therapiegruppen unterschiedlich. Das genaue Vorgehen ist deshalb tabellarisch in den Studienprotokollen für jede Therapiegruppe aufgeführt. Für Details wird auf die Studienprotokolle der jeweiligen Teilstudien der BFM-Gruppe verwiesen.

7 Diagnostische Problemkonstellationen

7.1 Diskrepanzen zwischen Immunphänotyp und Morphologie der NHL-Zellen

In seltenen Fällen wird die Klassifizierung der NHL durch Diskrepanzen zwischen dem Immunphänotyp und der Morphologie der Lymphomzellen erschwert.

- Zytomorphologie FAB L3, aber immunphänotypisch ausschließlich intrazytoplasmatische Expression der μ -Kette der IgM; Positivität verschiedener B-Zell Antigene (z.B. CD19, CD20, CD22, CD24). Wenn die Konstellation in einem Referenzlabor erhoben oder bestätigt wurde, werden diese Patienten in der Therapiegruppe der reifen B-Zell Lymphome behandelt.
- FAB L1- oder L2-Morphologie und immunphänotypischer Nachweis von Oberflächen-Immunglobulinen. Patienten mit dieser Konstellation („early-B“) sollen in der Therapiegruppe der lymphoblastischen Lymphome (bzw. bei $\geq 25\%$ Blasten im KM in der ALL-Studie) behandelt werden. Liegt jedoch eine der chromosomalen Translokationen t(8;14) oder t(8;22) oder t(2;8) vor, ist die Therapie für reife B-NHL vorzuziehen.

Die vollständige immunphänotypische und genetische Charakterisierung dieser Fälle ist besonders wichtig, da diese Konstellationen noch nicht als Entität gesichert sind. Es wird in jedem Fall um Rücksprache mit der Studienzentrale gebeten.

7.2 Knochenmarkinfiltration mit $\geq 25\%$ Lymphomzellen

Definition der reifen B-ALL

Es liegt ein KM-Befall mit $\geq 25\%$ Zellen mit **FAB L3** Morphologie vor. Zusätzlich findet sich der Nachweis monoklonaler Immunglobuline an der Membranoberfläche auf $\geq 20\%$ der malignen Zellen. Der Nachweis gilt als erbracht, wenn mit einem mono- oder polyspezifischen Schwereketten-Antiserum membranständige Immunglobuline nachgewiesen werden und mit Leichtketten-spezifischen Antiseren eine Leichtkettenrestriktion kappa (κ) oder lambda (λ) bewiesen wird.

Zusätzlich oder alternativ zu dem Immunglobulinnachweis gilt der Nachweis einer der chromosomalen Translokationen t(8;14), t(8;22) oder t(2;8) als charakteristisches Merkmal für eine reife B-ALL. Die Therapie erfolgt nach den Protokollen für die Behandlung reifer B-NHL.

Abgrenzung lymphoblastischer Lymphome Stadium IV von der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL)

Ein lymphoblastisches Lymphom **Stadium IV** ist definiert als: $\geq 5\%$ und $< 25\%$ Lymphoblasten (L1- oder L2-Morphologie) im Knochenmark. Diese Patienten werden nach den Therapieprotokollen für lymphoblastische Lymphome behandelt.

Bei $\geq 25\%$ Lymphoblasten (L1- oder L2-Morphologie) im KM wird eine **ALL** diagnostiziert und eine Therapie nach Protokollen für die Behandlung der ALL durchgeführt.

Lokalisierter Knochenbefall bei lymphoblastischen Lymphomen

Bei einem lokalisierten Knochenbefall kann eine Knochenmarkpunktion an der befallenen Stelle eine Infiltration durch Lymphoblasten von $\geq 25\%$ ergeben. KMP, die an anderen Stellen durchgeführt werden, zeigen dagegen keinen Nachweis von Lymphoblasten. Diese Patienten werden nach den Therapieprotokollen für lymphoblastische Lymphome behandelt und nicht nach den ALL-Protokollen.

7.3 Abgrenzung eines NHL von einer reaktiven Lymphoproliferation

Gelegentlich kann eine Abgrenzung eines NHL von einer reaktiven Lymphoproliferation schwierig sein. Für eine neoplastische Erkrankung spricht der Nachweis eines monoklonalen Ursprungs der untersuchten Zellen. Klonalitätsanalysen können je nach Lymphomentität auf unterschiedliche Art durchgeführt werden z. B. durch Untersuchung der Immunglobulin- oder T-Zell-Rezeptorgen-Rekombinationen.

7.4 Abgrenzung eines ALCL von der lymphomatoiden Papulomatose

Die lymphomatoide Papulomatose ist eine chronische, papulonoduläre Hauterkrankung mit einer hohen Tendenz zur spontaner Regression. Der klinische Verlauf der lymphomatoiden Papulomatose ist benigne, kann aber mit dem Auftreten maligner Lymphome (ALCL, Morbus Hodgkin) in bis zu 10% der Fälle assoziiert sein. Histologisch kann sich ein ähnliches Bild ergeben wie bei kutanen T-Zell Lymphomen. Typisch ist ein dichtes dermales Infiltrat atypischer lymphoider Zellen mit ausgeprägtem Epidermotropismus. Erythrozytenextravasate kommen vor. Die Zellen exprimieren CD30 und in etwa 60% der Fälle liegt ein monoklonales T-Zell Rezeptor Rearrangement vor. Im Unterschied zu den großzellig anaplastischen T-Zell Lymphomen sind die Zellen bei der lymphomatoider Papulomatose ALK1 negativ und es kann keine der ALCL-typischen Translokationen nachgewiesen werden. Die lymphomatoide Papulomatose befällt ausschließlich die Haut.

7.5 Abgrenzung eines ALCL vom Morbus Hodgkin

Die Abgrenzung der großzelligen anaplastischen Lymphome vom M. Hodgkin kann gelegentlich Probleme bereiten. Im Unterschied zu den ALCL fehlt bei M. Hodgkin die Expression von ALK1 und es lässt sich kein Fusionsgen NPM-ALK nachweisen.

7.6 Abgrenzung eines T-Zell reichen B-NHL vom Morbus Hodgkin

Bei beiden Erkrankungen stellen die malignen Zellen eine Minderheit unter reaktiv vermehrten Lymphozyten dar. Beim M. Hodgkin lässt sich in der Regel eine Expression von CD15 und CD30 nachweisen, die bei den T-Zell reichen B-Zell Lymphomen fehlt.

7.7 „Neue Entitäten“

Die Biologie der NHL ist sehr vielfältig und noch nicht vollständig verstanden. Durch die fortschreitenden Erkenntnisse über die Organisation und Funktion des Immunsystems einerseits und die Entwicklung neuer Methoden zur Untersuchung der immunologischen, zellbiologischen und genetischen Eigenschaften von Lymphomzellen andererseits wird die Klassifizierung der Non-Hodgkin-Lymphome zu einem dynamischen Prozess. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass in der Zukunft neue Lymphomentitäten beschrieben werden. Als Beispiel kann die vor kurzem neu definierte Gruppe der folliculären Lymphome des Kindes- und Jugendalters⁸ angeführt werden, die in der Kieler Klassifikation unter centroblastischen Lymphomen mit folliculärem Wachstumsmuster geführt wurde.

Bei Auftreten von ungewöhnlichen/seltenen Konstellationen wird um die Kontaktaufnahme mit der Studienzentrale der NHL-BFM Studien gebeten. Eine möglichst vollständige Charakterisierung dieser Lymphome und eine lückenlose Dokumentation des klinischen Verlaufs ist gerade in solchen Situationen von essentieller Bedeutung, um neue Erkenntnisse über die seltenen Konstellationen sammeln zu können.

7.8 Inadäquate Materialgewinnung, bzw. -verschickung

Durch eine inadäquate Materialgewinnung/-verschickung oder inkomplettes Staging kann die Diagnosesicherung der NHL-Entitäten gefährdet werden.

Mögliche Konstellationen bei der Materialgewinnung:

- Operative Materialgewinnung bei lokalisiertem Tumor - das gesamte Tumormaterial wird in Formalin fixiert. Problem: Vor allem die genetische Diagnostik wird erheblich erschwert. Zytogenetik ist nicht mehr möglich. Für die molekulargenetischen Untersuchungen eignet sich das Material nur bedingt, und eine gute Ergebnisqualität kann nicht gesichert werden. Die Diagnosestellung basiert nur auf Histologie und Immunhistochemie.
- Feinnadelbiopsie: fast immer zu wenig Material. Problem: Die Diagnosesicherung ist ggf. nicht möglich, oder es wird eine falsche Diagnose gestellt.

- Notfallsituation bei einem instabilen Patienten: Eine zytoreduktive Therapie muss vorgezogen werden, ohne dass vor Therapieanfang Untersuchungsmaterial gewonnen werden kann. Problem: Erschwerte Diagnosesicherung bei devitalisiertem Tumormaterial nach einer verzögerten Biopsie.

Für die optimale Materialgewinnung/-verarbeitung s. Abbildungen 1 und 2 (S. 7, 8), sowie Kapitel „Initialer Materialversand“, S. 16.

Mögliche Konstellationen bei der Materialverschickung:

- Frisches Tumorgewebe wird an das zentrale immunologische Zellmarkerlabor und nicht an das onkogenetische Labor verschickt. Problem: Vitales Tumorgewebe erreicht nicht (oder erheblich verspätet) das zentrale Onkogenetische Labor. Genetische Untersuchungen sind nur eingeschränkt (oder gar nicht mehr) durchführbar.
- Flüssiges Tumormaterial als einzige Diagnosequelle wird nicht an das zentrale immunologische Zellmarkerlabor verschickt. Problem: Eine Immunphänotypisierung des NHL ist nicht mehr möglich.

Angaben zur Materialverschickung finden sich in den Abbildungen 1 und 2 (S. 7, 8), in der Tabelle 1, S. 9, sowie im Kapitel „Initialer Materialversand“, S. 16.

Ist die Materialmenge sehr gering, **stellt die Sicherung der Diagnose die höchste Priorität dar** (s. Prioritätsliste S. 20).

In Zweifelsfällen sollte die NHL-BFM Studienzentrale kontaktiert werden.

8 Notfallsituationen

Es werden Empfehlungen zum Vorgehen in Standardsituationen gegeben. Das Vorgehen im Einzelfall obliegt dem behandelnden Arzt. Die Studienzentrale steht für eine Beratung in Notfällen zur Verfügung.

8.1 Mediastinaltumor mit Tracheakompression und oberer Einflusstauung

Liegt eine schwere respiratorische Beeinträchtigung (z.B. Dyspnoe, Orthopnoe, Stridor) und/oder V. cava-Kompressionssyndrom (z.B. Gesichtsp plethora/-schwellung, Venenzeichnung am Hals, Kopf, oberen Extremitäten) vor, sollen außer einem Blutbild alle invasiven diagnostischen Maßnahmen unterbleiben, sondern umgehend eine zytoreduktive Therapie mit Prednisolon 60 mg/m²/d und Cyclophosphamid 200 mg/m²/d eingeleitet werden. Die Steigerung der Dosis orientiert sich am Verlauf. Zur Prävention eines akuten Zellzerfall-Syndroms, s. Kapitel "Akutes Zellzerfall-Syndrom", S. 28. Liegt gleichzeitig ein ausgedehnter Pleuraerguss vor, wird er unter Lokalanästhesie mit einer Teflonüle 16 G vorsichtig entlastet (Plasmaersatz!). Es soll **möglichst keine Dauerdrainage** angelegt werden. Die Vervollständigung der Diagnostik wird nach Stabilisierung des klinischen Zustandes nachgeholt. Dies ist in der Regel nach 1 bis 2 Tagen der Fall.

Bei kritischem Perikarderguss ist eine Drainage erforderlich. Diese sollte ausschließlich von mit dieser Prozedur erfahrenen Ärzten durchgeführt werden.

Liegt eine mäßige, aber erkennbare respiratorische Beeinträchtigung vor, wird zunächst versucht, die Diagnose durch Untersuchung von evtl. vorhandener Ergussflüssigkeit oder des Knochenmarks zu stellen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte eine Probenexzision von möglichst extrathorakal gelegenen LK erfolgen. Auch CT-gesteuerte Tumorbiopsien kommen in Frage.

Ist eine **Intubationsnarkose** erforderlich, sollte vorher unbedingt eine CT-Untersuchung des Thorax zur Beurteilung der Kompression von Trachea und Hauptbronchien erfolgen, um das Risiko einer Intubation zu beurteilen.

Cave: Bei Intubationsnarkose besteht die Gefahr der lebensbedrohlichen Atemstörung durch Trachealödem oder Tracheakompression postoperativ! Falls die Patienten intubiert wurden, empfiehlt sich eine Fortsetzung der elektiven Beatmung postoperativ bis zur einer signifikanten Größenabnahme des Tumors durch die zytoreduktive Therapie. Finden sich keine diagnostisch verwertbaren extrathorakalen Krankheitsmanifestationen, soll zunächst eine zytoreduktive Therapie (Prednisolon 60 mg/m²/d) eingeleitet werden. Nach erkennbarer Rückbildung und Stabilisierung wird die endgültige Diagnose durch eine Tumorbiopsie gesichert.

Tabelle 11

Vorgehensreihenfolge im Falle einer mäßigen respiratorischen Beeinträchtigung

Manifestation	Diagnostische Maßnahme
Erguss	Punktion in Lokalanästhesie
Knochenmark	Punktion in Lokalanästhesie
Extrathorakale Lymphom-Manifestation	Probenexzision
Mediastinaltumor	Multiple CT-gesteuerte Tumorbiopsien

8.2 Querschnittslähmung/Hirnnerven-Lähmung

Cave: Eine Lumbalpunktion bei einem bestehenden intraspinalen oder intrazerebralen Tumor kann zur Herniation des Hirnstamms und Einklemmungssymptomatik führen!

Wenn die Diagnose eines NHL aus einer anderen Manifestation, z.B. KM-Befall, gesichert werden kann, soll umgehend die zytoreduktive Therapie mit Cyclophosphamid 200 mg/m²/d und Dexamethason 10 mg/m²/d eingeleitet werden. Bei Bedarf kann die Dosis beider Medikamente gesteigert werden. Die Laminektomie kann damit oft vermieden werden. Es gilt der Grundsatz: je länger die Anamnese von Querschnittssymptomen desto schneller muss für eine effektive Entlastung gesorgt werden. Zur Vorbeugung des Zellzerfall-Syndroms s. Kapitel „Prävention des Zellzerfall-Syndroms“, S. 28.

Findet sich außer der epiduralen Raumforderung keine andere diagnostisch verwertbare Manifestation (einschließlich KM), soll primär ein operativer Eingriff erfolgen, bei dem eine Dekompression des Myelons durchgeführt wird. Es soll möglichst eine Laminotomie und keine Laminektomie angestrebt werden. Bei einer Hirnnerven-Lähmung durch ein Lymphom im Bereich von Epipharynx, Nasennebenhöhlen und Schädelbasis sollte der Eingriff auf eine diagnostisch verwertbare Biopsie beschränkt werden, wenn die dekomprimierende Resektion mit einer Verstümmelung oder einem Funktionsverlust verbunden wäre.

8.3 Oligo-/Anurie

Definition

Urinausscheidung $<50 \text{ ml/m}^2/\text{h}$

trotz: Furosemid (10 mg/kg/d i.v.)
Flüssigkeitszufuhr $130 - 200 \text{ ml/m}^2/\text{h}$

Die „übliche“ Definition von einer Urinausscheidung $<5 \text{ ml/m}^2/\text{h}$ ist in dieser Situation nicht brauchbar. Die hohe Anflutung insbesondere von Kalium kann bei Zuwarten bis zum Erreichen dieser Definition rasch letale Werte erreichen. Die Ausscheidung muss in Relation zur Einfuhr bewertet werden.

Differentialdiagnose

- Harnwegsobstruktion durch Lymphome
- Ausgedehnter Nierenbefall
- Urat- oder Calciumphosphat-Nephropathie bei akutem Zellzerfall-Syndrom
- Kombinationen mehrerer Ursachen

Die Diagnosefindung ist durch Ultraschalluntersuchung und die Bestimmung der harnpflichtigen Substanzen möglich.

Tabelle 12

Oligo-/Anurie-Untersuchungsmethoden

Untersuchungsmethode	Messparameter
Sonographie	Harnwegsobstruktion, Niereninfiltration
Blut-Klinische Chemie	Kalium, Calcium, Phosphat, Harnsäure
Urin-Klinische Chemie	Harnsäurekristalle, Calcium-Phosphat-Kristalle

Therapie

Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Ursache der Oligo-/Anurie.

- **Oligo-/Anurie bei Harnwegsobstruktion und/oder massivem Nierenbefall:**
Zur Besserung der Nierenfunktion bzw. der Urinausscheidung ist die Behandlung des Lymphoms/der B-ALL die Voraussetzung. Je nach Situation vorsichtiger Beginn der zytoreduktiven Vorphase mit Dexamethason $5 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ in 3 ED, (bzw. Prednison $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ bei lymphoblastischen Lymphomen) und Cyclophosphamid in reduzierter Dosis ($100 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) in Hämodialysebereitschaft oder sofortiger Beginn der Hämodialyse. Cyclophosphamid wird etwa in der Mitte zwischen zwei Dialysevorgängen verabreicht (geringe Proteinbindung, 30-60% Elimination durch Hämodialyse).
- **Oligo-/Anurie bei Urat- oder Calciumphosphat-Nephropathie bei akutem Zellzerfall-Syndrom:**
Wenn nicht gleichzeitig eine Harnwegsobstruktion durch Lymphome oder eine massive Niereninfiltration vorliegt, soll mit dem Beginn der zytoreduktiven Vorphase gewartet werden, bis die Harnsäurekonzentration abgesenkt, die Nierenfunktion normalisiert ist und die Serumelektrolyte ausgeglichen sind. Zur Therapie des akuten Zellzerfall-Syndroms siehe Kapitel "Akutes Zellzerfall-Syndrom", S. 28, insbesondere auch die Therapiemöglichkeit mit Uratoxidase. Der Beginn der zytoreduktiven Vorphase soll jedoch nicht wesentlich länger als 2 Tage hinausgeschoben werden.

9 Akutes Zellzerfall-Syndrom

9.1 Grundsätzliche Aspekte

- Beim Zerfall von Lymphomzellen werden insbesondere 5 Substanzen freigesetzt, die ausschließlich über die Niere ausgeschieden werden:
 - Purin-Abbauprodukte: Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure
 - Kalium
 - Phosphat
- Allopurinol hemmt den Abbau von Xanthin und Hypoxanthin zu Harnsäure.
- Uratoxidase (Rasburicase ist eine rekombinant hergestellte Uratoxidase) baut Harnsäure zu wasserlöslichem Allantoin ab.
- Bei Überschreiten des Löslichkeitsproduktes können Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure kristallisieren. Dies erfolgt in den Nierentubuli und Sammelrohren. Phosphat kann mit Calcium zu Calciumphosphat ausfallen, sowohl in den Nierentubuli als auch in der Endstrombahn der Gewebe, speziell des Pankreas. Die Folgen sind Oligo-/Anurie, Gewebsnekrosen und Hypocalcämie.
- Die Löslichkeit von Xanthin und Harnsäure ist im alkalischen Milieu sehr viel höher als im sauren, die Ausfällung von Phosphat mit Calcium wird dagegen im alkalischen Milieu begünstigt. Auch Hypoxanthin kann bei einem Urin-pH >7,5 kristallisieren. Die Alkalisierung des Urins kann also auch die Ausfällung von Zellzerfall-Produkten begünstigen.
- Liegt bereits vor Beginn der zytoreduktiven Therapie eine Erhöhung der Harnsäure, des Kaliums, des Phosphats oder des Kreatinins vor, sollen zunächst Maßnahmen zur Normalisierung dieser Laborparameter eingeleitet werden, bevor die zytoreduktive Therapie begonnen wird. Der Beginn der zytoreduktiven Therapie sollte jedoch nicht wesentlich länger als 1-2 Tage hinausgeschoben werden.
- Die wichtigste Maßnahme ist die Initiierung und Aufrechterhaltung eines hohen Urinflusses (100-250 ml/m²/h). Gelingt dies befriedigend, sind interventionsbedürftige metabolische Imbalancen selten.
- Gelingt es trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Diuretika nicht, einen ausreichenden Urinfluss zu initialisieren oder aufrechtzuerhalten, müssen rechtzeitig Vorbereitungen zur Hämodialyse getroffen werden. Es liegt dann mit großer Wahrscheinlichkeit entweder eine ausgedehnte Infiltration der Nieren, eine Obstruktion der ableitenden Harnwege durch Lymphome oder eine fortgeschrittene Urat- oder Calciumphosphat-Nephropathie bzw. eine Kombination dieser pathologischen Zustände vor (siehe "Oligo-/Anurie", S. 27).
- Die Hyperkaliämie ist die häufigste unmittelbar lebensbedrohliche Komplikation des akuten Zellzerfall-Syndroms. Kommt es nach Einleitung der Maßnahmen zur Prävention des akuten Zellzerfall-Syndroms zu einem Anstieg des Kaliums über den Normbereich bzw. bei vorbestehender Hyperkaliämie nicht rasch zu einer abfallenden Tendenz, kann sich innerhalb von Stunden eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie entwickeln.

9.2 Prävention

1. Hydrierung

- a. Flüssigkeitszufuhr: 3.000-5.000 ml/m²/d (5%-ige Glukose in halb-isotoner NaCl-Lösung)
- b. Bilanzierung: Ausfuhr = Einfuhr - Perspiratio
- c. Körpergewicht 1-2 mal täglich kontrollieren
- d. Bei ungenügender Ausfuhr: Furosemid 1-10 mg/kg/d i.v.
- e. Spezifisches Gewicht im Urin ≤1010 g/dl

Initial kein Kalium-Zusatz zur Infusion. Eine geringgradige Hypokaliämie ist unproblematisch.

2. Harnsäuresenkung

- a. Bei Stadium I und II, Niere nicht befallen, Harnsäure und Phosphat initial nicht erhöht: Allopurinol und Alkalisierung des Urins
- b. Alle anderen Stadien und/oder Nierenbefall und/oder Erhöhung von Harnsäure u./o. Phosphat: Rasburicase (Uratoxidase), keine Alkalisierung des Urins, kein zusätzliches Allopurinol, da kontraproduktiv

3. Laborkontrollen: Blutbild, Na, K, Cl, Ca, Phosphat, Harnsäure, Kreatinin alle 12-24 h; in kritischen Fällen bzw. initial auch häufiger

Tabelle 13

Maßnahmen zur Prävention des Zellzerfall-Syndroms in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation

Klinische Situation	Maßnahme
NHL Stadium I oder II und Niere nicht befallen und Harnsäure und Phosphat im Normbereich	<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol 10 mg/kg/d in 2-3 ED über 3-5 Tage • Alkalisierung des Urins: NaHCO₃ 40-80 mmol/l zur Infusionslösung (oder 100-200 mmol/m²/d als Parallelinfusion), Steuerung der NaHCO₃-Zufuhr nach Urin-pH; anzustrebender Urin-pH: 7,0
NHL Stadium III oder IV und/oder Nierenbefall und/oder Harnsäure, Phosphat-Erhöhung	<ul style="list-style-type: none"> • Rasburicase (Uratoxidase) 0,2 mg/kgKG/d in 1 ED über 30 Minuten i.v. • Keine Alkalisierung des Urins • Kein zusätzliches Allopurinol

9.3 Therapie von Komplikationen

Die Basis der Therapie bei Oligo-/Anurie wird im Kapitel „Notfallsituationen“, S. 27 ausgeführt.

Hyperurikämie

Spezifische Therapie der Hyperurikämie mit Rasburicase (Uratoxidase):

Im Unterschied zu Allopurinol besteht die Wirkung der Rasburicase nicht in der Hemmung der Harnsäurebildung aus Purin-Abbauprodukten, sondern im enzymatischen Abbau der Harnsäure zu gut löslichem Allantoin. Eine zusätzliche Allopurinol-Therapie ist kontraproduktiv⁹, da die Konversion der Harnsäurevorstufen von Xanthin und Hypoxanthin zu Produkten erfolgt, die nephrotoxisch sind.

- Dosierung: 0,2 mg/kgKG/d 1 x tgl. i.v. über 30 Minuten
- Nebenwirkung: Bei Patienten mit positiver Allergieanamnese ist mit akuten und verzögerten allergischen Reaktionen zu rechnen. Bei Gabe von Uratoxidase sollten die entsprechenden Notfallmedikamente am Patientenbett bereitliegen.

Hyperkaliämie

Besteht bei Oligo-/Anurie eine Hyperkaliämie, ist eine akute Gefährdung des Patienten gegeben. Die Akutmaßnahmen beinhalten:

- Verlegung auf Intensivstation, Dialysebereitschaft. Sofern diese nicht möglich ist, Verlegung des Patienten in ein onkologisches Zentrum mit der Möglichkeit der Hämodialyse
- Hydrierung, Diurese- Steigerung (**cave**: ausreichende Nierenfunktion!): NaCl 0,9% 10-20 ml/kg Kurzinfusion über 1h, Furosemid 1-10 mg/kg/d i.v.
- Resonium® p.o. 0,5-1 g (kein rektaler Einlauf bei Granulozytopenie)

- Salbutamol Inhalation (0,1 mg/kg bzw. 1 Tropfen je Lebensjahr; ggf. wiederholen, max. 10 Tropfen/ED) oder 1-2 µg/kg langsam i.v., ggf. DTI 0,1 µg/kg/min
- Glukose 10% plus Altinsulin: 1 g/kg/h Glukose + 1 I.E. Altinsulin/4g Glukose oder 100 ml Glukose 10% + 2-3 I.E. Altinsulin Bolus 2 ml/kg i.v., dann 10 ml/kg/h DTI

Cave: die letzten beiden Empfehlungen bewirken nur die Umverteilung von K^+ nach intrazellulär; K^+ flutet nach 2-4 Stunden in den Extrazellulärraum zurück, deshalb nur zur Zeitüberbrückung bis zur Dialyse einsetzen.

Bei EKG-Veränderungen (QRS-Verbreiterung, hohe T-Welle) zusätzlich:

- Sofortige Einleitung der Hämodialyse
- Ca-Glukonat 10% i.v. 0,5-1(-2) ml/kg langsam i.v. (**cave:** Bradykardie!)
- NaHCO_3 8,4% 1-2 ml/kg i.v.; nur bei metabolischer Azidose!

Hyperphosphatämie

- Flüssigkeitszufuhr in den oberen Bereich (bis 5.000 ml/m²/24h)
- Urin-pH nicht >7,0
- Reduzierung des exogenen und endogenen Phosphatanfalls (parenterale Ernährung), alternativ Aluminiumhydroxid p.o. 0,1 g/kg zur Bindung des Phosphats in der Nahrung
- Bei Serumphosphat >10 mg/100 ml (5 mmol/l) u./o. das Produkt Calcium x Phosphat >6,4: Einleitung der Hämodialyse.

Hypocalcämie

- Korrektur des Calciumspiegels nur, wenn die Phosphatwerte normal sind oder klinische Symptome auftreten (**cave:** Ausfällung mit Phosphat!)
- Ca-Glukonat 10%: 0,5-1(-2) ml/kg langsam i.v. (**cave:** Bradykardie, Monitorüberwachung!)
- Serummagnesium überprüfen
- Bei Hypomagnesiämie: Magnesium-Sulfat 0,2-0,8 mval/kg i.v.

Absolute Indikationen zur Hämodialyse

- Kalium >7 mmol/l; bzw. >6 mmol/l und ansteigende Tendenz trotz Flüssigkeitszufuhr und Diuretika
- Phosphat >10 mg/100 ml (5 mmol/l) oder Produkt Ca x P >6,4 mmol/l
- Kreatinin >10-facher Normwert
- Urinausscheidung: <50 ml/m²/h trotz Furosemid 10 mg/kg/d und Flüssigkeitszufuhr 130-200 ml/m²/h
- Beidseitige hochgradige oder vollständige Harnwegsobstruktion

10 Klassifizierung der Non-Hodgkin-Lymphome

Die Non-Hodgkin-Lymphome stellen eine Erkrankungsgruppe mit großer biologischer und klinischer Variabilität dar. Die verschiedenen Entitäten spiegeln die Vielfalt der physiologischen Differenzierungsstufen der Zellen des lymphatischen Systems wider.

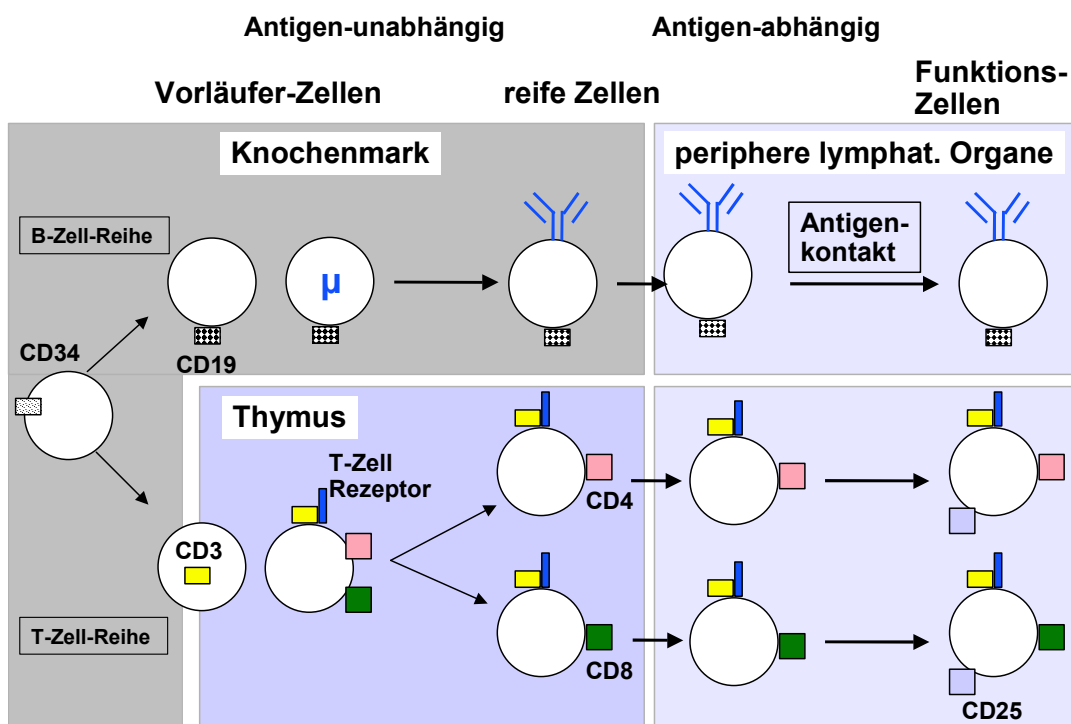
Durch die fortschreitenden Erkenntnisse über die Organisation und Funktion des Immunsystems einerseits und die Entwicklung neuer Methoden zur Untersuchung der immunologischen, zellbiologischen und genetischen Eigenschaften von Lymphomzellen andererseits wird die Klassifizierung der Non-Hodgkin-Lymphome zu einem dynamischen Prozess. In den Studien der NHL-BFM Gruppe erfolgte die ursprüngliche Einordnung nach der Kiel-Klassifikation. Derzeit gültig ist die WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome. Die wichtigsten Ordnungsprinzipien sind:

1. Die immunphänotypische Zugehörigkeit zur T- oder B-Zell-Reihe
2. Die Bezugnahme auf die korrespondierende Ursprungszelle des Immunsystems
3. Das „grading“ in indolente und aggressive Lymphome

Während bei den meisten Lymphomen die Zuordnung zur immunologischen Zellreihe eindeutig festzulegen ist, kann die korrespondierende Ursprungszelle des Immunsystems in vielen Fällen nicht sicher zugeordnet werden. Die „Revised European American Lymphoma“ (REAL) Klassifikation und die WHO-Klassifikation weichen bei den im Kindesalter vorkommenden NHL-Entitäten wenig von der Kiel-Klassifikation ab, tragen aber dem letztgenannten Gesichtspunkt stärker Rechnung. Sie unterteilen die Lymphome in Analogie zu den physiologischen Schritten der Lymphozytendifferenzierung bezüglich der korrespondierenden Ursprungszellen des lymphatischen Systems in zwei große Kategorien: Lymphome der Vorläuferzellen der T- und B-Zellen (antigenunabhängiges Differenzierungskompartiment) einerseits und Lymphome „peripherer“ T- und B-Zellen (antigenabhängiges Differenzierungskompartiment) andererseits (Abbildung 3).

Abbildung 3

Schema der Differenzierungsschritte der Lymphozytenreifung



Das Knochenmark wird als das primäre lymphatische Organ für die B-Zell Differenzierung und der Thymus als das primäre lymphatische Organ der T-Zell Differenzierung angesehen. In diesen Organen vollzieht sich die antigenunabhängige Differenzierung der B- und T-Lymphozyten aus den hämatopoetischen Stammzellen unter apoptotischem Ausschluss autoreaktiver Zellen. In den peripheren lymphatischen Organen wie Lymphknoten, Milz und Mukosa-assoziiertem lymphatischem Gewebe (MALT) finden die antigenabhängigen Differenzierungsschritte der Lymphozyten statt.

Die Non-Hodgkin-Lymphome des Kindes- und Jugendalters entstehen vornehmlich als Folge einer neoplastischen Entgleisung während der Entwicklung der Vorläufer-Zellen und während der Keimzentrumsreaktion der B-Zellen. Diese Entwicklungsphasen bergen offensichtlich besonders hohe onkogene Risiken. Beide Phasen sind durch eine hohe Proliferationsaktivität und Vulnerabilität des Genoms charakterisiert. Im Verlauf der antigenunabhängigen Differenzierungsschritte erfolgt die Rekombination der Immunglobulingene der B-Zellen bzw. der T-Zell-Rezeptorgene der T-Zellen. An diesem Prozess ist u.a. die terminale Dinukleotidtransferase (TdT) beteiligt.

Während der Keimzentrumspassage durchlaufen die B-Zellen eine zweite aktive Differenzierungsphase mit somatischen Hypermutationen, IgH-Klassen-Wechsel („class-switch“) und weiteren Rekombinationen, dem sog. „receptor-editing“. Sowohl die Differenzierung der Lymphoblasten als auch die der Keimzentrumszellen erfordern sehr genaue Regulationsmechanismen der Proliferation und der Apoptose. Bei Störung dieser Regulationsmechanismen kann es zur Lymphomentstehung kommen.

Die Lymphome der Vorläufer-B- und T-Zellen sind durch TdT-Positivität und eine enge biologische Verwandtschaft mit der akuten lymphatischen Leukämie charakterisiert. Demgegenüber stehen die Lymphome der reifen (peripheren) B- und T-Zellen mit einer entsprechenden Expression reifer Zellmarker.

Die B-ALL, charakterisiert durch eine L3-Zytomorphologie und die Expression von Oberflächen-Immunglobulinen, wird als ein generalisiertes Stadium eines Burkitt-Lymphoms angesehen, welches der Kategorie der peripheren (nicht-lymphoblastischen) B-Zell Lymphome zuzurechnen ist.

In der **Kiel-Klassifikation** wird die Unterscheidung zwischen indolenten und aggressiven Lymphomen von der Morphologie der Lymphomzellen abgeleitet. Indolente Lymphome bestehen aus „-cyten“ (reife Morphologie), evtl. auch zusätzlich aus „-blasten“ (unreife Morphologie), aggressive NHL bestehen nur aus „-blasten“. Fast alle im Kindesalter vorkommenden NHL-Entitäten sind nach der Kiel-Klassifikation aggressive Lymphome.

In der **REAL-Klassifikation** und der **WHO-Klassifikation** ist der Terminus „lymphoblastisch“ ausschließlich den Lymphomen der Vorläufer T- und B-Zellen vorbehalten. Alle anderen nicht-lymphoblastischen Lymphome werden diesen gegenübergestellt. Einteilung und Klassifizierung der NHL

Tabelle 2 (S.10) zeigt die Verteilung der Entitäten nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation und der korrespondierenden Kategorien der REAL- und WHO-Klassifikationen.

Die Unterteilung in lymphoblastische und nicht-lymphoblastische Lymphome ist die wichtigste therapiestrategische Unterteilung der NHL des Kindesalters¹¹⁻¹³.

11 Charakterisierung der NHL-Entitäten

11.1 Methoden zur Charakterisierung von NHL-Entitäten

Morphologie

Die histomorphologische Beurteilung der NHL erfolgt an histologischen Schnittpräparaten, die aus dem formalin-fixierten Tumormaterial angefertigt werden. Mit dieser Methode wird die gesamte Gewebsstruktur umfasst. Nachbarschaftsbeziehungen zwischen den Zellen und die Umgebungsreaktionen können beschrieben werden.

Die Zytomorphologie mit der Beurteilung von Tumortupf- oder Ausstrichpräparaten (von malignen Ergüssen, bzw. befallenem KM/Liquor) erlaubt die Einordnung der malignen Zellen nach der FAB-Klassifikation (French-American-British-Klassifikation).

Immunphänotypisierung

Die immunphänotypische Charakterisierung der Lymphome erfolgt durch den Nachweis der Antigenexpression der Lymphomzellen mit Hilfe spezifischer monoklonaler Antikörper. Am Flüssigmaterial (maligne Ergüsse, befallenes KM) bietet sich die Durchflusszytometrie (FACS) als Methode der Wahl an. Bei fixiertem Tumormaterial kommt die Immunhistochemie zur Anwendung. Ggf. kann auch die Immunzytochemie zur Immunphänotypisierung der Lymphome beitragen.

Kriterien für Markerpositivität:

- Bei zytoplasmatischen oder nukleären Markern: Nachweis in mindestens 10% der Lymphomzellen
- Bei Oberflächenmarkern: Nachweis auf mindestens 20% der Lymphomzellen

Genetik

Für mehrere Lymphomentitäten wurden bestimmte genetische Aberrationen nachgewiesen, die diagnostische und z.T. auch prognostische Relevanz haben. Zum Nachweis genetischer Alterationen werden folgende Methoden regelmäßig eingesetzt:

- Zytogenetik: Die klassische Zytogenetik beurteilt strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen an Metaphasen. Die Herstellung der Metaphasenpräparate erfolgt aus einer Kultur der malignen Zellen. Hierzu ist frisches, vitales Tumorgewebe, bzw. befallenes KM/maligner Erguss notwendig.
- FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung): Hier werden sequenzspezifische fluoreszenzmarkierte Sonden hergestellt und mit dem Material (Tumortupfpräparate, Ausstrichpräparate) hybridisiert. Eine FISH-Untersuchung kann an Metaphasen- oder Interphasenkernen durchgeführt werden. Die Beurteilung an Interphasenkernen hat den methodischen Vorteil, dass eine vorherige Kultur der Tumorzellen nicht notwendig ist.
- Molekulargenetik: Mithilfe von PCR (Polymerasenkettenreaktion) können spezifische Genmutationen der Lymphome nachgewiesen werden. Das Ausgangsmaterial bildet DNA und RNA, die aus dem Tumor (Frischgewebe, kryokonserviert, maligne Ergüsse, befallenes KM) isoliert werden können. Die Methode der „comparative genome hybridization“ (CGH), erlaubt die Erfassung von Chromosomenzugewinnen und -verlusten in den Lymphomzellen.

Eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Methoden zur Lymphomcharakterisierung mit dem notwendigen Material findet sich in der Tabelle 14, S. 34. Darüber hinaus ist die Materialverteilung und -verschickung mit Angabe der Untersuchungsmethoden im Kap. 2.1 „Tumormaterialaufbereitung und -Versand“, S.7 angegeben.

Tabelle 14

Methoden zur Charakterisierung der NHL; Materialanforderung

Methode		Morphologie		Immunologie		Genetik				
		Histologie	Zytophologie	FACS	Immunhistochemie	Zytophoretik	FISH	CGH	PCR	Gen-Expressions-Analyse
Tumorgewebe	Frisch im Medium					+	+	+	+	(+)
	Tupfpräparate		+				+			
	Fixiert	+			+				(+)	
	Schockgefroren						+	+	+	+
Maligne Ergüsse	Ausstriche		+				+			
	Heparinisiert			+		+	+	+	+	+
KM/LQ bei Befall	Ausstriche		+				+			
	Heparinisiert			+		+	+	+	+	+

FACS: Durchflusszytometrie

PCR: Polymerasen-Kettenreaktion

CGH: Comparative genome hybridization

LQ: Liquor cerebrospinalis

FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung

11.2 Lymphoblastische Lymphome**Morphologie**

Das histologische Bild der lymphoblastischen Lymphome ist charakterisiert durch diffuse Infiltrate von kleinen bis mittelgroßen, meist isomorphen Blasten. Diese besitzen runde, gelegentlich leicht gekerbte Kerne mit einem fein dispersen Kernchromatin und nur selten auftretenden und dann wenig prominenten Kernnukleolen. Der Zytoplasmasaum ist schmal und in der Regel schwach basophil. Zytologisch entsprechen die Blasten der L1- und L2-Morphologie nach FAB.

Das T-lymphoblastische Lymphom kann mit einem Burkitt-Lymphom-ähnlichen Sternhimmelbild durch zahlreiche untermengte Kernrümmermakrophagen einhergehen.

Immunphänotyp

Die Klassifizierung sollte nach der WHO-Kategorie erfolgen. Eine weitere Subtypisierung der lymphoblastischen Lymphome sollte, wenn möglich, zusätzlich nach den unten genannten Kriterien durchgeführt werden.

pB-lymphoblastische Lymphome

Alle gemeinsam exprimieren die TdT, CD79a, HLA-DR, CD19 und CD22 und sind in der Regel negativ für Oberflächenimmunglobuline. Die meisten exprimieren zusätzlich CD10, ein Teil CD34. Entsprechend der physiologischen Ausreifungsstadien unterscheidet man pro-B-LBL, common-ALL und prä-B-LBL.

Pro-B-lymphoblastische Lymphome exprimieren außer CD19, TdT und z.T. CD79a keine weiteren Differenzierungsantigene.

Common-B-lymphoblastische Lymphome sind positiv für CD79a, CD10 (CALLA) und negativ für die zytoplasmatische Schwereketten μ und Oberflächenimmunglobuline.

Prä-B-lymphoblastische Lymphome sind ebenfalls negativ für Oberflächenimmunglobuline, exprimieren jedoch zytoplasmatisch die Schwereketten μ (s. Tabelle 4, S. 12).

Eine besondere Untergruppe stellen die „Early-B-Zell Lymphome“ dar. Diese werden nach der Therapiestrategie der lymphoblastischen Lymphome behandelt. Als „Early-B-Zell-Lymphom“ sollte lediglich die extrem seltene Konstellation eines lymphoblastischen Lymphoms mit L1- oder L2-Morphologie und Oberflächenimmunglobulin-Expression bezeichnet werden. Diese Lymphome leiten sich wahrscheinlich von den unreifen B-Zellen mit IgM-Oberflächenexpression ab.

Eine Unterscheidung zwischen Burkitt- und lymphoblastischen Lymphom ist in der Regel bereits anhand der Histologie möglich. Eine umfassende Immunphänotypisierung, insbesondere mit Untersuchung der TdT, sollte zur Diagnosestellung durchgeführt werden. Zytogenetische und/oder FISH-Untersuchungen dienen der Diagnosesicherung.

Eine Koexpression der myeloischen Marker CD13 u./o. CD33 ist häufig in ansonsten typischen pB-LBLs zu beobachten, ändert jedoch nicht die Diagnose eines B-lymphoblastischen Lymphoms (siehe auch Definition der biphänotypischen Lymphome).

Genetik

Für die Vorläufer B-Zell-Neoplasien (pB-ALL und pB-LBL) sind mehrere chromosomale Translokationen beschrieben, die häufig zur Bildung von Fusionsgenen mit aberranter Funktion führen. Die häufigsten Translokationen werden in der Tabelle 3, S. 11 angegeben.

T-lymphoblastische Lymphome

Fast alle reagieren positiv für die TdT. Zusätzlich findet sich eine variable Expression von CD3 zytoplasmatisch oder oberflächlich, CD1a, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, beta-F1, CD117 (c-kit) und CD34. Dabei sind lediglich CD3 und TZR-Ketten-Antigene als linien-spezifisch anzusehen. Der genannte Immunphänotyp ist auch der physiologische Immunphänotyp der Thymozyten. Dies sollte bei der Beurteilung mediastinaler Biopsate in Erinnerung gerufen werden.

Entsprechend der physiologischen Reifung der T-Zellen im Thymus können die T-lymphoblastischen Lymphome weiter subklassifiziert werden (s. Tabelle 4, S. 12).

Eine sichere Zuordnung zu den genannten Kategorien kann jedoch im Einzelfall problematisch sein, insbesondere am Paraffinmaterial, da dort beispielweise die Unterscheidung zwischen zytoplasmatischer und oberflächlicher CD3-Positivität nicht visualisierbar sein muss.

Genetik

Für die Vorläufer T-Zell-Neoplasien (T-LBL, T-ALL) wurden mehrere chromosomale Translokationen beschrieben.

Die häufigsten Translokationen werden in der Tabelle 3 auf S. 11 angegeben.

Precursor Leukämie/Lymphome unklarer Linienzugehörigkeit

Es handelt sich hier um Neoplasien, die sich nicht klar der myeloischen oder lymphatischen Zellreihe zuordnen lassen (Stammzellneoplasien/undifferenzierte Leukämien) oder die immunphänotypische Charakteristika von myeloischen und lymphatischen oder von B- und T-Zell-Neoplasien aufweisen (sog. bilineage/biphänotypische Neoplasien).

- Stammzellneoplasie/undifferenzierte Leukämie (WHO: Undifferentiated acute leukemia/lymphoma): Variable Expression von linienunspezifischen Markern: HLA-DR, TdT, CD7, CD34, CD38 bei fehlender Expression von linienspezifischen Markern.
- Bilineage Neoplasien (WHO: Bilineal acute leukemia/lymphoma): Zwei verschiedene Populationen von Blasten mit jeweiliger Expression von myeloischen oder lymphatischen bzw. B-/T-Zell-Markern.
- Biphänotypische Neoplasien (WHO: Biphenotypic acute leukemia/lymphoma): Expression von Markern der myeloischen und lymphatischen bzw. B- und T-Zell-Reihe durch die Blastenpopulation.

11.3 Reife B-Zell-Lymphome

Zu den reifen B-Zell Lymphomen des Kindes- und Jugendalters zählen:

- Burkitt-Lymphom, Burkitt-like Lymphom und B-ALL
- Diffus großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL)
- Primär mediastinale (thymische) B-Zell Lymphome

Burkitt-Lymphom und B-ALL

Den Entstehungsort der Burkitt-Zellen bilden wahrscheinlich die Keimzentren der Lymphfollikel der peripheren lymphatischen Organe. Das Burkitt-Lymphom ist sowohl morphologisch als auch immunologisch und genetisch gut definiert.

Morphologie

Die malignen Zellen sind monomorph mit tiefbasophilem, breitem Zytoplasma und zeigen mittelgroße, rundliche Zellkerne sowie multiple Nukleolen. In Tupf- und Ausstrichpräparaten zeigt das Zytoplasma häufig Lipidvakuolen. Diese Morphologie wird nach der FAB-Klassifikation als L3-Typ bezeichnet. Der Tumor zeigt eine sehr hohe proliferative Aktivität sowie eine hohe Apoptoserate. Durch ein typischerweise kohäsives Wachstumsmuster und eingestreute Kerntrümmernmakrophagen zeigt das Burkitt-Lymphom häufig das typische „Sternhimmelbild“ in den histologischen Präparaten. Zusätzlich wurde in der REAL-Klassifikation das Burkitt-ähnliche B-Zell-Lymphom („Burkitt-like“) aufgenommen. In ihrer Morphologie stehen die malignen Zellen zwischen dem typischen Burkitt-Lymphom und dem großzelligen B-Zell Lymphom, die Patienten werden nach der B-NHL-Strategie behandelt.

Immunphänotyp

Typischerweise zeigen die Zellen des Burkitt-Lymphoms eine membranständige Expression von IgM, die Expression B-Zell assoziierter Antigene (CD79a, CD20, CD22), häufig eine Expression von CD10, bcl6, jedoch fehlende Expression von CD5, CD23 und bcl2. TdT oder Progenitormarker sind in der Regel nicht nachweisbar. Die Immunglobulinschwerkette μ wird oberflächlich und zytoplasmatisch exprimiert. Immer ist eine Immunglobulin-Leichtkettenrestriktion λ (lambda) oder κ (kappa) nachweisbar. Nahezu alle Zellen sind positiv für die Proliferationsmarker (z.B. Ki-67).

Genetik

In fast allen Fällen findet sich eine Translokation (8;14) mit Juxtaposition des C-MYC-Onkogens vom Chromosom 8 zum IgH-Locus auf Chromosom 14. Seltener findet man die Translokationen t(2;8) oder t(8;22), die ebenfalls eine Juxtaposition des C-MYC-Gens zu den regulatorischen Elementen der Immunglobulingene und damit eine aberrante Expression des c-myc-Proteins bewirken.

Diffus großzellige B-Zell Lymphome (DLBCL)

In der Gruppe der diffus großzelligen B-Zell Lymphome werden die folgenden B-Zell Lymphome zusammengefasst:

- Centroblastische Lymphome
- Immunoblastische Lymphome
- T-Zell reiche B-Zell Lymphome
- Anaplastische B-Zell Lymphome
- Plasmoblastische Lymphome

Morphologie

Die DLBCL zeigen ein diffuses Wachstumsmuster. Die malignen Zellen besitzen meistens große Zellkerne. Die Zellen der centroblastischen Lymphome sind mittelgroß, besitzen ein schmales, blaues, (vakuolisiertes) Zytoplasma und formvariable Kerne mit multiplen randständigen Nukleolen. Die immunoblastischen Lymphome sind durch große Zellen, mit breitem, blauem Zytoplasma charakterisiert. Der Zellkern zeigt einen solitären, prominenten, zentralen Nukleolus. Bei den T-Zell reichen B-Zell Lymphomen stellen nur ca. 10% der Zellen maligne Immunoblasten- oder Centroblasten-ähnliche Zellen dar. Die Mehrheit der Zellen im Verband bilden polyklonale T-Lymphozyten.

Immunphänotyp

Reife B-Zell Lymphome sind negativ für Precursor-Marker und immer TdT-negativ. Neben B-Zell Markern (CD19, CD20, CD22, CD79a) zeigen sie häufig eine monoklonale IgM-Expression. Bei anaplastischen Varianten findet sich auch eine CD30-Expression.

Genetik

Bei den DLBCL des Erwachsenenalters wird als die häufigste genetische Aberration t(14;18) gefunden. Im Kindesalter ist diese Translokation dagegen sehr selten.

Primär mediastinale (thymische) B-Zell Lymphome (PMLBL)

Die primär mediastinalen (thymischen) B-Zell Lymphome bilden eine separate Untergruppe der reifen B-Zell Lymphome in Bezug auf ihren Ursprung und das Therapieansprechen. Diese

Lymphome leiten sich von den B-Zellen im Thymusmark ab. Klinisch imponieren sie mit einer schnell wachsenden Raumforderung des vorderen Mediastinums, häufig einhergehend mit Atemwegsobstruktion u./o. Symptomen der oberen Einflusstauung (Kompression der V.cava superior). Typisch für diese Untergruppe sind auch Manifestationen in Nieren und Pankreas.

Morphologie

Die malignen Zellen sind polymorph mit meist großen Zellkernen, die z.T. an Immunblasten erinnern können. Charakteristisch ist ein breiter, wenig basophiler Zytoplasmasaum, häufig mit netzartigen zytoplasmatischen Membranen. In vielen Fällen findet sich eine begleitende Sklerose, die die Lymphomzellen in Kompartimente unterteilt.

Immunphänotyp

Als B-Zell Neoplasien zeigen die PMLBL eine Expression der B-Zell Marker CD20, CD19 und CD79a. Die Oberflächen-Immunglobulin-Expression findet sich jedoch nicht. Charakteristisch für die PMLBL-Zellen ist die Expression von MAL¹⁴⁻¹⁵.

Genetik

Als eine für die PMLBL charakteristische Genalteration wird eine konstante Expression des MAL-Gens beschrieben. Weitere für diese Lymphomentität charakteristische genetische Veränderungen sind bisher nicht bekannt (s. Tabelle 3, S. 11).

11.4 Großzellig anaplastische Lymphome

Das großzellig anaplastische Non-Hodgkin-Lymphom (ALCL= „anplastic large-cell lymphoma“) stellt eine Untergruppe der großzelligen Lymphome dar. Ein wesentliches definierendes Merkmal ist die Proliferation großer lymphatischer Zellen mit starker Expression des Rezeptors CD30 und einem charakteristischen sinusoidalem und parafollikulärem Ausbreitungsmuster. Neben Lymphknotenbefall wird häufig eine primäre Hautbeteiligung beobachtet.

Morphologie

Das ALCL zeigt ein breites morphologisches Spektrum. Es werden folgende Varianten unterschieden: "common type", lymphohistiozytische, kleinzellige, Riesenzellen-reiche, Hodgkin-ähnliche und gemischte Variante. Die malignen Zellen des klassischen "common type" sind groß, pleomorph und zeigen häufig große, unregelmäßig lobulierte Zellkerne.

Immunphänotyp

Die meisten Lymphome dieser Gruppe exprimieren das CD30 (Ki1) Antigen. Weitere Marker: EMA+/-, ALK1+/-, CD45+, CD43+, TIA1+. Im Gegensatz zu M. Hodgkin sind ALCL meistens CD15 negativ. In einem überwiegenden Teil der ALCL lässt sich die Expression des ALK1 Antigens nachweisen. Der T-Zell Marker CD3 wird von einem Teil der ALCL exprimiert. In sehr seltenen Einzelfällen werden B-Zell Marker (CD20, CD79a) von den großzelligen anaplastischen Lymphomen exprimiert. Diese B-ALCL werden als eine Untergruppe der diffus großzelligen B-Zell Lymphome (DLBCL) angesehen (s. Tabelle 4, S. 12).

Genetik

Die meisten großzelligen anaplastischen Lymphome zeigen eine Translokation (2;5), die zur Expression des Fusionsproteins Npm-Alk führt, das immunzytochemisch mit den Antikörpern anti-ALK1 nachgewiesen werden kann. Darüber hinaus gibt es seltenere variante Translokationen, z.B. t(1;2) und t(2;3) (s. Tabelle 3, S. 11).

11.5 Periphere T-Zell Lymphome

Immunphänotypisch lassen sich die peripheren T-Zell Lymphome weiter in Subentitäten aufteilen, die jedoch alle im Kindes- und Jugendalter sehr selten sind. Meist exprimieren die malignen Zellen CD3 und CD4 oder CD8 und sind für das ALK-1 Antigen negativ. CD30-Expression kann positiv oder negativ sein. Bei einigen Subgruppen lassen sich EBV-Antigene nachweisen.

Eine seltene, durch einen besonders aggressiven Verlauf charakterisierte Untergruppe stellt das T/NK- (Natural Killer-) Zell Lymphom dar. Die malignen Zellen zeigen meist eine Expression von CD56 neben einer variablen Expression der T-Zell Antigene.

- TdT Terminale Dinukleotid-Transferase
- μ -Expression Zytoplasmatisch/oberflächlich: Abgrenzung der Vorläufer von den reifen B-NHL
- κ -Expression Immunglobulinleichtkette - exprimiert auf reifen B-Zellen
- λ -Expression Immunglobulinleichtkette - exprimiert auf reifen B-Zellen

Optionale Antikörper bei V.a. ein **reifes B-NHL/B-ALL**:

- CD5 Reife T-Zellen, Untergruppe der B-Zellen
- CD30 Aktivierte T- und B-Zellen, ALCL, M. Hodgkin, DLBCL
- LMP1 Latentes Membranprotein- exprimiert bei integriertem EBV-Genom: EBV-Status der Lymphomzellen
- BCL2 Protoonkogen- Apoptoseregulator
- BCL6 Regulator der Proliferation

Bei V.a. ein **primär mediastinales (thymisches) B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (PMLBL)** sollte zusätzlich durchgeführt werden:

- MAL Thymozyten; spezifischer Marker für PMLBL-Abgrenzung gegenüber anderen großzelligen B-Zell Lymphomen

Obligates Antikörper-Panel zur Diagnostik bei V.a. ein **großzellig anaplastisches Non-Hodgkin-Lymphom (ALCL)** oder **polymorphes peripheres T-Zell Lymphom (PTCL)**:

- Alk1 „Anaplastic lymphoma kinase“-Protein
- CD30 (Ki-1) Aktivierte T- und B-Zellen, charakteristisch für ALCL
- CD2 T-Zellmarker
- CD3 Pan-T-Zellmarker
- CD5 T-Zellmarker, Untergruppe der B-Zellen
- CD20 Pan-B-Zellmarker
- CD43 Alle Leukozyten mit Ausnahme ruhender B-Zellen
- CD56 Natürliche Killerzellen (NK)-Zellmarker
- Perforin “Pore-forming protein” exprimiert von aktivierten zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen: Marker für zytotoxische Zelle
- Granzym B Serin-Protease, exprimiert von aktivierten zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen: Marker für zytotoxische Zellen

Bei Alk1 Negativität muss das Panel um folgende Antikörper erweitert werden:

- EMA Epitheliales Membranantigen, exprimiert u.a. von Plasmazellen, glandulären Epithelzellen, einem Teil der ALCL
- Bcl2 Protoonkogen- Apoptoseregulator
- CD15 Abgrenzung der ALCL-Zellen von M. Hodgkin-Zellen
- CD45 (LCA) “leukocyte common antigen” Leukozyten-Marker: Abgrenzung Lymphom vs. nicht-lymphatischer Tumor

Optionale Antikörper bei V.a. **ALCL**:

- TIA1 „T-cell intracytoplasmic antigen” Zytotoxischer Marker
- CD4 T-Helfer Zellen: Reifungsmerkmal der T-Zellen
- CD7 Früher T-Zell Marker ab dem Pro-T Stadium
- CD8 T-Suppressor Zellen: Reifungsmerkmal der T-Zellen
- CD79a B-Zell Marker
- CD22 B-Zell Marker
- UCHL1 Ak gegen das CD45RO-Antigen: Expression auf T- und B-Zellen
- Beta-F1 Beta-Kette des T-Zell Rezeptors
- LMP1 Latentes Membranprotein- exprimiert bei integriertem EBV-Genom: EBV-Status der Lymphomzellen

Therapiestudie NHL - BFM

Begleitschein für Zytomorphologie, Genetik und Tumorbank

Onkogenetisches Labor

Zentrum für Kinderheilkunde; Abteilung: Hämatologie und Onkologie;
 Feulgenstr. 12; D – 35385 Gießen; Tel.: 0641/99-43625 oder -43428; Fax: 0641/99-43485

Patient:	Einsendende Klinik und Ansprechpartner:
-----------------	--

Klinische Verdachtsdiagnose: _____

Tumor-/Lymphomlokalisierung(en): _____

Aktuelle Leukozytenzahl: _____ / μ l
 Thrombozyten: _____ / μ l Hb: _____ g/l Liquorzellzahl: _____ / μ l

Untersuchungsmaterial

- Erstdiagnose**
 Verlaufskontrolle oder MRD
 Rezidiv
 nach KMT

	Initial oder Rezidiv	Aufarbeitung	Menge/Anzahl	Entnahmedatum
<input type="checkbox"/>	Tumor/Lymphknoten	Kulturmedium	möglichst viel	
<input type="checkbox"/>	Tumor/Lymphknoten schockgefroren <input type="checkbox"/> lokal gelagert <input type="checkbox"/> auf Trockeneis verschickt	schockgefroren Verschickung: Trockeneis	kleiner Teil	
<input type="checkbox"/>	Tumortupfpräparate	ungefärbt	10	
<input type="checkbox"/>	Exsudat: (<input type="checkbox"/> Aszites, <input type="checkbox"/> Pleuraerguss <input type="checkbox"/> Pericarderguss)	heparinisiert	möglichst viel	
<input type="checkbox"/>	Exsudat: Zytozentrifugenpräparate (<input type="checkbox"/> Aszites, <input type="checkbox"/> Pleuraerguss <input type="checkbox"/> Pericarderguss)	ungefärbt	10	
<input type="checkbox"/>	Knochenmark	heparinisiert	20-25 ml	
<input type="checkbox"/>	Knochenmark: Ausstriche	ungefärbt	10	
<input type="checkbox"/>	Peripheres Blut	heparinisiert	10 ml	
<input type="checkbox"/>	Peripheres Blut: Ausstriche	ungefärbt	10	
<input type="checkbox"/>	Serum	-	2 ml	
<input type="checkbox"/>	Liquor: Zytozentrifugenpräparate	ungefärbt	2	

Verlaufskontrollen/MRD	Aufarbeitung	Menge/Anzahl	Entnahmedatum	Zeitpunkt im Protokoll
<input type="checkbox"/> Knochenmark	EDTA	3 ml		
<input type="checkbox"/> Knochenmark: Ausstriche	ungefärbt	4		
<input type="checkbox"/> Peripheres Blut	EDTA	10 ml		
<input type="checkbox"/> Liquor: Zytozentrifugenpräparate	ungefärbt	2		

wird vom Labor ausgefüllt					
Eingangsdatum: __ _ _ . __ _ _ . __ _ _			Eingangsnummer: __ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
Material	Ausstriche und Präparate	Zellzahl/ μ l	Kultur	Buffy	Nativ
	Hämatologie FISH-Analyse				
<input type="checkbox"/> Tumorh +h		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Exsudath +h		<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> KMh +h	<input type="checkbox"/> direkt <input type="checkbox"/> 24 h	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> pBh +h	<input type="checkbox"/> direkt <input type="checkbox"/> 24 h	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Liquor			<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Serum					<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sonstiges			

ABNAHME UND VERSAND VON UNTERSUCHUNGSMATERIAL FÜR IMMUNOLOGISCHE ZELLMARKER

1. Untersuchungsmaterial

Knochenmark (mindestens 2 ml), peripheres Blut (Menge abhängig von peripherer Leukozytenzahl bzw. % an Blasten), Liquor (>300/3 Zellen/ μ l), Pleuraerguß, Aszites in einer **heparinhaltigen** Spritze abnehmen (0,01 ml Heparin/ml Probe, entsprechend 50 I.E Heparin/ml Probe, z. B. Liquemin N 25 000[®] 1:10 verdünnen mit NaCl 0,9%, davon 0,5 ml auf 5 ml KM verwenden).

JE PROBE BITTE EIN UNGEFÄRBTES AUSSTRICHPRÄPARAT BEILEGEN!

2. Verpackung

Möglichst bruchsichere Kunststoffgefäße verwenden. Versandröhrchen nicht mit Naturkorken verschließen. Bei Versand von Punktionsspritzen bitte die Kanülen entfernen und die Spritzen gut verschließen.

3. Versand

Untersuchungsmaterial unbedingt **per Post Express** (Tel.: 01805-2711) versenden und als **“wichtiges Untersuchungsmaterial“** kennzeichnen.

Untersuchungsmaterial, in dem die Zellen rasch ihre Vitalität verlieren (z.B. Lymphknoten, Aszites, Pleuraerguß, Liquor), möglichst nicht am Wochenende versenden.

4. Anforderungsschein

Anforderungsscheine bitte **vollständig** ausfüllen (**Name, Vorname, Geburtsdatum** des Patienten; klinische/morphologische Verdachtsdiagnose; Angabe, ob Erstuntersuchung oder Rezidiv; falls bekannt, immunologischer Vorbefund; klinische Befunde; **Entnahmedatum; leserliche Unterschrift des Arztes und Adresse der einsendenden Klinik**).

5. Adresse

HELIOS Klinikum Berlin Charité - Campus Berlin-Buch
Robert-Rössle-Klinik
Immunologisches Zellmarker-Labor
Prof. Dr. W.-D. Ludwig
Lindenberger Weg 80
13122 Berlin

Tel./Fax: 030/9417-1308

13 Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon	KMT	Knochenmarktransplantation
AG	Antigen	KOF	Körperoberfläche
AK	Antikörper	LDH	Laktatdehydrogenase
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	LFU	Lost to follow up
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	LK	Lymphknoten
ALL	Akute Lymphoblastische Leukämie	LP	Lumbalpunktion
ARA-C	Cytarabin	LQ	Liquor cerebrospinalis
B-ALL	Akute lymphatische B-Zell Leukämie	m	Männlich
B-NHL	B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom	mg	Milligramm
Ca	Calcium	min.	Minuten
CCT	Craniale Computertomographie	ml	Milliliter
CD	Cluster of differentiation	MRD	Minimal residual disease
CDC	Komplemetabhängige Zytotoxizität	MRT	Kernspintomographie
CGH	Comparative genomic hybridization	µg	Mikrogramm
CHV	Congestive heart failure	N	Anzahl
CMV	Cytomegalie Virus	NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
CR	Komplette Remission	n.i.	Nicht interpretierbar
CT	Computertomogramm	n.k.	Nicht klassifizierbar
d	Tag	nwk	Nicht weiter klassifizierbar
DMC	Data Monitoring Committee	PD	Progressive disease
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung	p.i.	Per infusionem
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	p.o.	Per os
DTI	Dauertropfinfusion	PCR	Polymerase Kettenreaktion
E	Einheiten	PE	Probeexzision
ED	Einzeldosis	PMLBL	Primary mediastinal large B-cell lymphoma
EGIL	European Group for Immunophenotyping of Leukemias	PR	Partielle Remission
EKG	Elektrokardiogramm	PRED	Prednison
FACS	Fluorescence-activated-cell-sorter	REAL	Revised European American Lymphoma
FAB	French-American-British	S	Seite
Ggf.	Gegebenfalls	SAE	Serious adverse event
GVHD	Graft versus host disease	SD	Stable disease
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	s.c.	Subcutan
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	SE	Standard Error
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	SELDI	Surface enhanced laser desorption/ionisation
Gy	Gray	SL-OP	Second-Look-OP
h	Stunde	SZT	Stammzell-Transplantation
HIV	Human immunodeficiency virus	TdT	Terminale Dinukleotidtransferase
HWZ	Halbwertszeit	VP 16	Etoposid
i.m.	Intramuskulär	vs	Versus
i.th.	Intrathekal	w	Weiblich
i.v.	Intravenös	WBC	Leukozyenzahl/µl
KG	Körpergewicht	WHO	World Health Organisation
kgKG	Kilogramm Körpergewicht	z.B.	Zum Beispiel
KL	Körperlänge	ZNS	Zentralnervensystem
KM	Knochenmark		
KMP	Knochenmarkpunktion		

14 Literaturverzeichnis

- (1) Ludwig WD, Thews Kompendium für Diagnostik der akuten Leukämien
- (2) Lennert K, Feller AC: Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome. Springer Verlag, 1990
- (3) Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduszewska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, van Unnik J, Wright D: Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet*. 1988; 1: 292.
- (4) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason CY, Müller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA: A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994; Vol. 84, No. 5: 1361-1392.
- (5) Uppenkamp M, Feller AC: Classification of malignant lymphoma. *Onkologie* 2002; 25: 563-570.
- (6) Cogliatti SB, Schmid U. Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly* 2002, 132: 607-617.
- (7) Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol*. 1980;7:332-339.
- (8) Lorbach RB, Shay-Seymore D, Moore J, Banks PM, Hasserjian RP. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. *Blood*. 2002; Vol. 99 (6): 1959-1964.
- (9) Masera G, Jankovic M, Zurlo MG et al. Urate-oxidase prophylaxis of uric acid-induced renal damage in childhood leukemia. *J Pediatr*. 1982;100:152-155.
- (10) Anderson JR, Wilson JF, Jenkin DT et al. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2-L2). *N Engl J Med*. 1983;308:559-565.
- (11) Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage--a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol*. 1995;13:359-372.
- (12) Wollner N, Burchenal JH, Lieberman PH et al. Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer*. 1976;37:123-134.
- (13) Muller-Wehrich S, Henze G, Jobke A et al. [BFM study 1975/81 for treatment of non-Hodgkin lymphoma of high malignancy in children and adolescents]. *Klin Padiatr*. 1982;194:219-225.
- (14) Pileri SA, Zinzani PL, Gaidano G, Falini B, Gaulard P, Zucca E, Sabbatini E, Ascani S, Rossi M, Cavalli F; International Extranodal Lymphoma Study Group. Pathobiology of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003;44 Suppl 3:S21-6.
- (15) Copie-Bergman C, Gaulard P, Maouche-Chretien L, Briere J, Haioun C, Alonso MA, Romeo PH, Leroy K. The MAL gene is expressed in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 1999 Nov 15;94(10):3567-75.

15 Index

Aktuelles NHL-BFM Protokoll	13	Feinnadelbiopsie	15, 24
Akutes Zellerfall-Syndrom	28	FISH	33
ALCL	11, 12, 13, 24, 37	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung	33
ALCL 99	13	Flüssigstickstoff	16
ALK	11	Follikuläre Lymphome	13, 24
ALK1	24, 37	Formalin	16
ALL	20, 23	Furosemid	27
Allantoin	29	Genetik	3, 7, 11, 17, 33
Allopurinol	28, 29	Gerinnungsdiagnostik	19
Anamnese	18	Gesichtsplethora	26
Anaplastische B-Zell Lymphome	36	Großzellig anaplastische Lymphome	11, 13, 37
Apoptose	32	Hämodialyse	27, 29, 30
Aszites	15	Harnsäure	28, 29
Aufteilung des Tumormaterials	8	Harnwegsobstruktion	27, 30
Augenhintergrund	19	Hautbefall	21
Ausstriche	7, 17, 18	Hautbiopsie	18
B-ALL	10, 13, 20, 23	Hautinfiltration	21
BCL2	11	Hirnnervenlähmung	18, 20, 26
BCL6	11	Histologie	7, 11, 17
Bilanz	28	Histomorphologie	33
Bildgebende Diagnostik	18	Hodenbefall	18, 21
Bilineage Neoplasien	35	Hydrierung	28
Biphänotypische Neoplasien	35	Hyperkaliämie	28, 29
Blastennachweis im Liquor	20	Hyperphosphatämie	30
Blutbild	18	Hyperurikämie	29
Blutkontamination	21	Hypocalcämie	30
B-NHL BFM 04	13	Hypoxanthin	28
B-NHL BFM Rituximab	13	Immunhistochemie	7, 16, 17, 38
B-Symptome	18	Immunoblastische Lymphome	36
Burkitt like	36	Immunphänotypisierung	4, 7, 9, 12, 16, 23, 33, 42
Burkitt-ähnliche Lymphome	10	Inadäquate Materialgewinnung	24
Burkitt-Lymphom	13, 35	Inhaltsverzeichnis	5
Burkitt-Lymphome	10	Initiale Diagnostik	15
Ca-Glukonat	30	Inkomplettes Staging	24
Calciumphosphat	28	Intrazerebrale Raumforderung	20
Calciumphosphat-Nephropathie	27	Intubationsnarkose	26
CCT	18	Keimzentrumsreaktion	32
Centroblastisches Lymphom	36	Ki-1 Antigen	37
CGH	33	Kiel-Klassifikation	10, 31, 32
Chirurgisches Vorgehen	14, 15	Klassifikation	10, 13, 15, 31
C-MYC-Translokation	11, 36	Knochenbefall	21
Computertomographie	18	Knochenmark	7, 16, 18
Diagnosesicherung	7, 15, 24	Knochenmarkbefall	20
Diagnosestellung	15	Knochenmarkpunktion	15, 18
Differenzierungskompartimente	31	Konstellation 1	7, 17
Diffus großzellige B-Zell Lymphome	10, 13, 36	Konstellation 2	7, 17
Diurese	29	Konventionelle Färbungen	38
DLBCL	10, 36	Koordination	3
Dokumentation	3	Körperhöhlenerguss	15
Drainage	26	Kryokonservierung	8, 16
Durchflusszytometrie	17, 33	Laminektomie	26
Early-B-Zell Lymphome	13, 34	Laparaskopie	14
Echokardiographie	19	Laparotomie	14
EEG	19	LDH	18, 19
Einklemmungssymptomatik	26	Leber	21
EKG	19, 30	Leichtkettenrestriktion	12, 23, 36
Elektive Beatmung	26	Liquor	20
Elektrolyte	19	Liquor-Zellzahl	16
Epidurale Manifestationen	21	Lokalisierter Knochenbefall	23
Ergussflüssigkeit	16	Lumbalpunktion	18, 26
EURO-LB 02	13	Lungenbefall	21
FAB L1	11, 23	Lymphknotenbefall	19
FAB L2	11, 23	Lymphknoten-Palpation	19
FAB L3	11, 23	Lymphknotenstationen	18
FAB-Klassifikation	11, 33	Lymphoblastische Lymphome	10, 11, 12, 13, 34
FACS	33	Lymphomatoide Papulomatose	24

Lymphozytendifferenzierung	31	Reaktive Lymphoproliferation	23
M. Hodgkin	24	REAL-Klassifikation	10, 31, 32
Magnesium	30	Referenzpathologie	4, 9, 16, 38
MAL	11, 37	Regulationsmechanismen	32
Maligne Ergüsse	16, 17	Reife B-Zell-Lymphome	11, 12, 13, 35
Manifestationen	19	Reife Lymphome	10
Marker/Antikörper-Panel	38	Resonium®	29
Markerpositivität	33	Respiratorische Beeinträchtigung	26
Materialbank	16	Retikulozytenzahl	18
Materialmenge	17	Röntgen	19
Materialversand	7, 8, 9, 25	Röntgen -Thorax	18
Mediastinale (thymische) großzellige B-Zell Lymphome	10	Salbutamol	30
Mediastinaltumor	14, 15, 21, 26	Seltene Konstellationen	24
Meningeosis lymphomatosa	20	Serumbank	3
metabolische Azidose	30	Somatische Hypermutationen	32
Metaphasen	33	Sonographie	18
Methodenbeschreibung	33	Spezifisches Gewicht	28
Milz	21	Stadieneinteilung	22
Molekulargenetik	33	Staging	18
Morphologie	11, 17, 23, 33	Stammzellneoplasie	35
Narkose	15	Sternhimmelbild	36
Nephropathie	27	Studienleiter	3
Neue Entitäten	24	Studienprotokolle	13
Neurologischer Status	18	Studienzentrale	3, 16
Nicht-Lymphoblastische Lymphome	10	TdT	12, 32
Nierenbefall	27	Therapieansprechen	22
Nierenfunktion	27	Therapiegruppen	13
Notfallsituationen	25, 26	Thorax-CT	18
NPM-ALK	11, 24, 37	Thrombophilie	19
Obere Einflusstauung	26	T-LBL	12
Oligo-/Anurie	27	T-lymphoblastische Lymphome	35
Onkogenetisches Labor	9, 40	Trachealkompression	26
Operation	14, 15, 16	Trachealödem	26
Orchidektomie	21	Translokationen	11, 23
Organbefall	20	Traumatische Lumbalpunktion	21
Organomegalie	21	Tumorbiopsie	7, 14, 16
pB-LBL	12	Tumorlokalisationen	18
pB-lymphoblastische Lymphome	34	Tumormasse	19
PCR	33	Tumormaterial	24
Perikarderguss	26	Tumormaterialverarbeitung	8, 9, 15
Periphere B-Zell Lymphome	12	Tumortupfpräparate	14, 16
Periphere Lymphome	10	Tumorvolumen	19
Periphere T-Zell Lymphome	10, 37	T-Zell reiche B-Zell Lymphome	24, 36
Plasmoblastische Lymphome	36	Untersuchung	18
Pleozytose	16	Urat-Nephropathie	27
Pleuraerguss	15, 26	Uratoxidase	27, 28, 29
PMLBL	10, 13, 36	Urinalkalisierung	29
Precursor Lymphome unklarer Linienzugehörigkeit	35	Venenzeichnung	26
Primär mediastinale (thymische) B-Zell Lymphome	36	Vitales Tumormaterial	16
Primäre Resektion	14	WHO-Klassifikation	10, 31, 32
Prioritätsliste	17, 25	Wochenende	17
Problemkonstellationen	23	Xanthin	28
Proliferation	32	Zellbank	3
Proliferationsmarker	36	Zentrales Material-Labor	3
Punktion	7	ZNS-Befall	20
Punktionsstellen	18	Zytogenetik	33
Querschnittslähmung	26	Zytomorphologie	3, 33
Rasburicase	28, 29	Zytoreduktive Therapie	26
		Zytozentrifugenpräparate	16