

Inhalt

Epidemiologie maligner Lymphome

<i>G. Schubert-Fritschle, R. Eckel, J. Engel</i>	7
Hodgkin-Lymphom	1
Ätiologie	1
Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten	2
Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	2
Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	4
Non-Hodgkin-Lymphome	8
Ätiologie	8
Epidemiologische Kenngrößen: internationale und nationale Daten	8
Entwicklung von Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf	10
Klinisch-epidemiologische Daten aus dem Tumorregister München (TRM)	11
Kooperation mit dem Tumorregister München (TRM) und Zugang über Internet	15

Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome

<i>M. Kremer, S. Ihrler, M. Rudelius</i>	17
Materialentnahme und -aufarbeitung	19
Non-Hodgkin-Lymphome	20
B-Zell-Neoplasien	20
T-Zell-Neoplasien	31
Hodgkin-Lymphom (HL)	37
Noduläres lymphozytenreiches Hodgkin-Lymphom (noduläres Paragranulom, NLPHL)	38
Klassisches Hodgkin-Lymphom	38
Lymphoproliferative Erkrankungen bei Immundefekten	40
Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS)	40
Z. n. Transplantation (PTLD)	41

Immunzytologische Untersuchungen bei malignen Lymphomen

<i>V. Bücklein, B. Tast, K. Götze, M. Subklewe</i>	43
WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien	44
Reifzellige B-Zell-Neoplasien	45
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	45
Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL)	48
Mantelzell-Lymphom	49
Prolymphozytenleukämie der B-Zell-Reihe (B-PLL)	49
Follikuläres Lymphom (FL)	50
Marginalzonen-Lymphome (splenisch/nodal/extranodale MALT-Lymphome)	50
Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)/Morbus Waldenström	51
Haarzell-Leukämie (HCL)	52
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	52
Burkitt-Lymphom (BL)	53
Periphere T- und NK-Zell-Neoplasien	53
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)/ follikuläres T-Zell-Lymphom	54
Prolymphozyten-Leukämie vom T-Zell-Typ (T-PLL)	55

LGL-Leukämie vom T-Zell-Typ (T-LGLL)	56
Aggressive NK-Zell-Leukämie	56
Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATL/L)	57
Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom	57
Anhang	61
Genetische Diagnostik von malignen Lymphomen	
<i>O. Weigert, E. Gaitzsch, U. Keller, C. Haferlach</i>	63
Allgemeiner Stellenwert der molekularen Diagnostik	63
Klonalitätsbestimmung	64
Molekularbiologische Grundlagen	64
Molekularbiologische Diagnostik	64
Klinischer Stellenwert	64
Somatischer Hypermutationsstatus	65
Molekularbiologische Grundlagen	65
Molekularbiologische Diagnostik	65
Klinischer Stellenwert	65
Chromosomale Translokationen	65
Molekularbiologische Grundlagen	65
Genetische Diagnostik	66
Klinischer Stellenwert	67
Copy Number Alterationen (CNA, Kopienzahlvariation)	67
Molekularbiologische Grundlagen	68
Molekularbiologische Diagnostik	68
Klinischer Stellenwert	68
Genmutationsanalysen	69
Molekularbiologische Grundlagen	69
Molekularbiologische Diagnostik	70
Klinischer Stellenwert	70
Genexpressionsprofile	71
Molekularbiologische Grundlagen	71
Molekularbiologische Diagnostik	71
Klinischer Stellenwert	71
Aktuelle Entwicklungen	72
Besondere Hinweise	72
Hodgkin-Lymphom	
<i>A. Zimmermann, Ch. Bogner, M. Dreyling, A. Rank, M. Hentrich</i>	75
Risikofaktoren	75
Pathogenese	75
Histologie und Immunphänotypisierung	76
Diagnostik	77
Anamnese und körperliche Untersuchung	77
Labordiagnostik	77
Histologie	78
Bildgebende Diagnostik	78
Organfunktionsuntersuchungen	79
Definition des Krankheitsstadiums	79

Seltene Symptome und paraneoplastische Syndrome beim Hodgkin-Lymphom	81
Stadiengerechte Therapie	81
Frühes Erkrankungsstadium	82
Intermediäres Erkrankungsstadium	84
Fortgeschrittenes Erkrankungsstadium	85
Therapie des älteren Patienten	86
Rezidivtherapie	88
Neue Substanzen und Behandlungsstrategien	91
Prognose	92
Noduläres Lymphozyten-prädominantes HL (NLPHL) oder noduläres Paraganulom	92
Nachsorge	93
Sekundärneoplasien	93

Chronische lymphatische Leukämie

<i>M. Hoehstetter, A. Zöllner, C. Bogner, T. Seiler, M. Dreyling, F. S. Oduncu, C.-M. Wendtner</i>	100
Definition	100
Epidemiologie	100
Pathogenese	101
Klinische Stadieneinteilung und Prognoseparameter	102
Diagnostik	105
Charakteristika der Erkrankung und Krankheitsverlauf	106
Therapiestrategie	106
Standardisierte Remissionskriterien	107
Indikationen zur Einleitung einer Therapie	108
Therapie bei Patienten in frühen Stadien (Stadium Binet A)	108
Therapie bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien (Binet A/B mit Symptomatik und Binet C)	109
Primärtherapie	109
Therapieoptionen bei fiten Patienten ohne del(17p) und/oder mutiertem TP53	109
Therapieoptionen bei Patienten mit del(17p) und/oder mutiertem TP53	112
Therapieoptionen bei älteren Patienten und Patienten mit signifikanter Komorbidität	112
Therapieoptionen bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand	113
Rezidivtherapie und Therapie der refraktären CLL	113
Refraktäre Patienten, Frührezidiv nach Chemoimmuntherapie (< 2–3 Jahre), Hochrisikopatienten	114
Patienten mit Spätrezidiv (> 2 Jahre)	115
Allogene Stammzelltransplantation	116
Behandlung von Komplikationen	116
Richter-Transformation	116
Infektionen	117
Therapie von Autoimmunzytopenien	117
Splenektomie	118
Studien	118

Mantelzell-Lymphome

*E. Silkenstedt, E. Hoster, F. Bassermann, U. Keller,
M. Rudelius, M. Unterhalt, W. Hiddemann, M. Dreyling* 122

 Histologie und Immunphänotyp 122

 Zytogenetik und Molekulargenetik 123

 Prognostische Faktoren 123

 Klinische Präsentation 126

 Diagnostik 127

 Therapie 127

 Bestrahlung 127

 Konventionelle Chemotherapie 128

 Kombinierte Immunchemotherapie 128

 Therapie bei Patienten ≤ 65 Jahre 130

 Therapie bei Patienten > 65 Jahre 133

 Rezidivtherapie 135

 Molekulare „zielgerichtete“ Ansätze 136

 Aktuelle Studien 139

Follikuläre Lymphome

R. Forstpointner, X. Schiel, M. Kremer, J. Rauch, S. Combs, M. Unterhalt, M. Dreyling 144

 Histologie 144

 Molekulargenetik 145

 Epidemiologie 145

 Prognosefaktoren 145

 Diagnostik 146

 Klinik 147

 Therapie 147

 Therapie im Stadium I–II 147

 Therapie im Stadium III–IV 148

 Induktionstherapie 149

 Rezidivtherapie 151

 Konsolidierung/Erhaltung 153

 Weitere Antikörper 156

 Immunmodulierende Substanzen 156

 Inhibitoren des B-Zell-Rezeptorsignalwegs 157

 BCL-2-Inhibitoren 159

 Proteasominhibitor Bortezomib 159

 Fortgeschrittene Stadien III und IV –

 Primärbehandlung 161

 Rezidierte follikuläre Lymphome 161

Lymphoplasmozytisches Immunozytom (Morbus Waldenström)

*A.-K. Zoellner, X. Schiel, P. Bojko, M. Kremer,
M. Hubmann, F. Oduncu, H. Dietzfelbinger, M. Dreyling* 165

 Klinik 166

 Diagnostik bei M. Waldenström 166

 Anamnese 166

 Therapie und Prognose 168

Therapie Indikation/Remissionskriterien	169
Therapie	171
Rezidivtherapie	174
Erhaltungstherapien	178
Therapiestrategien und Therapieprotokolle beim MW	181
Marginalzonen-Lymphome	
<i>T. Weiglein, M. Rudelius, M. Dreyling</i>	186
Allgemeines	186
Ätiologie	187
Pathologie	187
Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MALT)	188
Klinik	188
Empfehlungen zur Diagnostik	190
Therapie des gastrischen MALT-Lymphoms	191
Therapie von lokalisierten extragastrischen MALT	193
Therapie von fortgeschrittenen MALT	195
Splenisches Marginalzonen-Lymphom	198
Klinik	198
Empfehlungen zur Diagnostik	198
Therapie	198
Nodales Marginalzonen-Lymphom	200
Klinik	200
Empfehlungen zur Diagnostik	200
Therapie	200
Histologische Transformation	201
Prognose	201
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	
<i>C. Schmidt, F. Schneller, M. Rudelius, T. Will, F. Zettl, M. Dreyling, C. Bogner</i>	208
Übersicht	208
Stadieneinteilung	209
Internationaler Prognostischer Index (IPI)	209
Diagnostik	210
Histomorphologische Diagnostik	211
Klinische Symptomatik	213
Anamnese und körperliche Untersuchung	213
Labor und Bildgebung	213
Erweiterte Diagnostik	214
Grundsätze der Therapie	216
Risikoadaptiertes Vorgehen	217
Therapie älterer Patienten	217
Junge Patienten mit günstigem Risikoprofil	219
Junge Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (intermediär hohes oder hohes Risiko)	220
ZNS-Prophylaxe und Therapie bei ZNS-Beteiligung	222
Rezidivtherapie	222
Allogene Transplantation	224

Neue Therapieansätze	224
Strahlentherapie	226
T-Zell-Lymphome	
<i>M. Hentrich, F. Zettl, A. Mayer, M. Kremer, M. Dreyling</i>	231
Klassifikation und Epidemiologie	231
Ätiologie und Pathogenese	231
Klinik und Diagnostik	233
Prognosefaktoren	234
Therapie peripherer T-Zell-Lymphome (PTCL)	235
Therapie nodaler und extranodaler PTCL	235
Primärtherapie	235
Rezidivtherapie	237
Therapie leukämischer PTCL	239
Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ	239
Chronische T-Zell-Leukämie vom Typ der „large granular lymphocytes“ (LGL-Leukämie)	239
T-Zell-Lymphom/Leukämie des Erwachsenen (ATL/L)	240
 Burkitt-Lymphom/-Leukämie	
<i>C. Bogner, M. Hentrich, M. Rudelius, M. Dreyling</i>	244
Übersicht	244
Epidemiologie und Pathogenese	244
Genetik und Diagnostik	245
Klinik und Staging	246
Primärtherapie	246
Spezielle Situationen	247
ZNS-Befall	247
Rezidivtherapie	248
Adressen/laufende Studien	248
 Maligne Lymphome im Rahmen der HIV-Erkrankung und Posttransplantationslymphome	
<i>M. Hentrich, F. Oduncu, M. Rudelius, M. Starck, F. Schneller, Ch. Bogner</i>	251
HIV-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome	251
Epidemiologie	251
Pathogenese und Klassifikation	251
Diagnostik und Stadieneinteilung	252
Grundsätze der Behandlung – Prognosefaktoren	253
Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL)	253
Burkitt- und Burkitt-like Lymphome	255
Plasmoblastische Lymphome	256
Primäres Erguss-Lymphom	257
Primäre ZNS-Lymphome	257
Hodgkin-Lymphom	257
Rezidivtherapie	258
Lymphome unter medikamentöser Immunsuppression – Posttransplantationslymphome	259

Epidemiologie, Pathogenese und Klassifikation	259
Diagnostik – Prognosefaktoren	260
Therapie	260
Primäre Lymphome des Zentralnervensystems	
<i>L. v. Baumgarten, P. Jost, M. Dreyling, N. Fischer</i>	266
Pathogenese und Epidemiologie	266
Klinik	266
Diagnostik	267
Histopathologie	268
Therapie und Prognose	268
Operation	269
Strahlentherapie	269
Chemotherapie	270
Strategien zum langfristigen Remissionserhalt	271
Behandlung von älteren Patienten	271
Therapiealgorithmus für die Erstlinienbehandlung	273
Rezidivtherapie	273
Zielgerichtete Substanzen, Immuntherapien	274
PZNSL bei immunsupprimierten Patienten	274
Nachsorge	275
Therapiestudien	275
International Extranodal Lymphoma Study Group, Studie IELSG 43/MATRIX	275
PRIMAIN-Protokoll	276
IELSG32-Protokoll	276
Freiburger ZNS-NHL-Protokoll	277
MATRIX/IELSG43-Protokoll	277
Kutane Lymphome	
<i>M. J. Flaig, L. Engels, S. Theurich, K. Kilian, W. Stolz, M. Schlaak</i>	282
Kutane T-Zell-Lymphome	285
Mycosis fungoides	285
Sonderformen der MF	294
Sézary-Syndrom	295
Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen	296
Subkutanes pannikulitisartiges T-Zell-Lymphom (SPTL)	297
Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell-Lymphom (provisorisch)	297
Primär kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom (provisorisch)	298
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	298
Kutane B-Zell-Lymphome	298
Primär kutanes Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL)	299
Primär kutanes Keimzentrums-Lymphom (PCFCL)	299
Primär kutanes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCLBCL) („leg-type“)	300
Primär kutane diffuse großzellige Lymphome, andere	300
Spezialsprechstunden für Patienten mit kutanen Lymphomen	300

Immuntherapie bei malignen Lymphomen

V. Bücklein, V. Blumenberg, C. Schmidt, M. Subklewe 302

CAR-T-Zellen 302

 Produktion von CAR-T-Zellen 304

 Klinische Daten und Zulassung von CAR-T-Zellen 305

 Unerwünschte Wirkungen von CAR-T-Zellen 307

 Kosten der CAR-T-Zell-Therapie 311

 Weiterentwicklungen der CAR-T-Zell-Therapie 311

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

A.-K. Zoellner, A. Hausmann, M. Verbeek, C. Schmid, J. Tischer 317

 Spenderwahl 318

 Stammzellquelle 319

 Nebenwirkungen 319

 Indikationsstellung nach Lymphomentität 321

 Follikuläre Lymphome 321

 Mantelzell-Lymphome 322

 Aggressive B-Zell-Lymphome 323

 Reife T-Zell-Lymphome 324

 Morbus Hodgkin 326

 Chronische lymphatische Leukämie 328

 Transplantationszentren und Ansprechpartner
 für die allogene Stammzelltransplantation 330

Diagnostik von Lymphomen mit PET/CT

C. Cyran, T. Vag, R. Tiling, C. Bogner, K. Scheidhauer 336

 Positronenemissionstomografie (PET) 336

 Klinische Anwendungen der FDG-PET bei malignem Lymphom 337

 PET/CT zum primären Staging maligner Lymphome 337

 PET nach Beendigung der Therapie (Therapiekontrolle) 338

 PET zum Therapiemonitoring 340

 PET im Rahmen der Nachsorge 341

Nachsorge, Lebensqualität und Rehabilitation bei malignen Lymphomen

I. Bumedner, F. Mumm, H. Dietzfelbinger, P. Heußner, F. Oduncu 346

 Medizinische Nachsorge 346

 Anamnese 348

 Körperliche Untersuchung 349

 Laborparameter und technische Untersuchungen 349

 Langzeitprobleme 349

 Lebensqualität 350

 Sonderrolle der Fatigue 353

 Psychoziale Unterstützung 355

 Rehabilitation 357

 Rehabilitative Therapie 358

Anhang Therapieprotokolle	363
Abkürzungsverzeichnis	369
Sachregister	378
Autoren und Mitglieder der Projektgruppe	383
Krebsberatungsstellen	389

Tabelle 4 Verteilung klinischer Kenngrößen in Abhängigkeit von der Histologie (Non-Hodgkin-Lymphom, C82–C86 und C91.1).

Histologie	Anteil Patienten (n = 13 589)	Alter (Median) Jahre	Anteil weiblich %	Ann-Arbor-Stadium				B-Symp- tomatik ^c %	Relatives Überleben ^d 5 Jahre/10 Jahre %
				I	II	III	IV		
Vorläufer- Neoplasien	3,3	45,3	42,1	-	-	-	-	70,0	51/46
B-Zell-Neoplasien									
B-CLL	20,4	69,9	38,0	(ab 1996 nach Binet)				48,9	82/62
				A 64,0	B 23,6	C 12,4	-		
Lymphoplasmazytisches Lymphom	3,8	71,4	39,5	3,1	1,1	1,0	94,8	42,5	75/55
Mantelzell-Lymphom	4,6	69,2	28,3	6,9	7,1	17,8	68,2	42,2	61/42
Follikulär	15,0	64,3	52,9	24,6	17,4	25,3	32,7	23,9	88/81
MZL	7,7	67,2	52,5	36,5	17,8	10,9	34,8	34,0	88/81
Haarzell-Leukämie	1,4	62,4	19,4	-	-	-	-	50,0	95/93
Diffuses großzelliges Lymphom	27,9	70,8	47,9	23,2	25,7	21,1	30,0	40,6	61/53
Burkitt-Lymphom	1,0	54,0	30,5	17,1	21,4	10,0	51,5	61,5	61/-
B-Zell NOS ^a	7,6	70,9	44,1	21,0	20,5	15,6	42,9	54,9	52/41
T-Zell-/NK-Zell-Neoplasien (NP)									
Prädominant nodale T-Zell-NP	4,0	68,1	37,8	11,3	17,0	29,3	42,4	63,8	42/35
Primär kutane T-Zell-NP	1,2	59,7	32,7	25,7	25,7	17,2	31,4	48,0	67/61
Sonstige ^b	0,7	65,4	48,3	63,2	26,3	0	10,5	46,7	47/-
Unspezifizierte und Multiple Lymphome									
Lymphome NOS ^a	0,5	75,3	49,3	75,0	0	25,0	0	25,0	55/29
Multiple Angaben	0,9	68,0	47,9	8,5	11,9	23,7	55,9	46,3	64/53

a not otherwise specified.

b Enthält seltene Entitäten der T- und NK-Zell-Neoplasien sowie nicht näher spezifizierte „sonstige Histologien“.

c Angaben zum Vorliegen einer A/B-Symptomatik sind in 26,1 % der Fälle vorhanden.

d Berücksichtigt sind Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom als Erstmaligkom aus den Diagnosejahren 1998–2016 (n = 10 704).