

Kalisch Siegler

HONK

Hämatologie, Onkologie und verwandte Fächer

Vorwort

Dieses Buch soll ein Begleiter im klinischen Alltag sein. Die Onkologie und Hämatologie entwickeln sich extrem schnell weiter, daher kann dieses Buch nie auf dem ne...en Stand sein. Vielmehr wollen wir grundsätzliche Therapieüberlegungen, aber zudem auch aktuelle Therapien darstellen.

Da Patienten im klinischen Alltag oft nicht primär mit einer Diagnose, sondern teils mit verwirrenden Symptomen aufwarten, sind auch Randbereiche der Rheumatologie und Infektiologie wie auch der Hämostaseologie in diesem Buch mit aufgenommen worden. Wir haben uns schließlich gegen Literaturangaben am Ende jedes Kapitels entschieden. Die Informationen in diesem Buch basieren auf der veröffentlichten Literatur, nationalen und internationalen Leitlinien, zudem sind auch eigene Erfahrungen mit eingeflossen.

Ein besonderer Dank gilt Fr. Dr. Simone Bott für ihre Lektorenschaft, die für uns unzählbar war.

Wir freuen uns über Feedback, Anmerkungen zu Fehlern und über Verbesserungsvorschläge. Wer ein Thema bearbeiten möchte, kann sich gerne bei uns melden.

Dr. med. Alexander Kalisch

alexander.kalisch@klinikum-nuernberg.de

Internist, Hämatologe und Onkologe

Dr. med. Gabriele Siegler

gabriele.siegler@klinikum-nuernberg.de

Internistin, Hämatologin und Onkologin

Wir arbeiten beide an der Medizinischen Klinik 5 des Klinikum Nürnberg Nord

Paracelsus Medizinische Privatuniversität

WICHTIGER HINWEIS

Alle therapeutisch und diagnostischen Verfahren unterliegen einem ständigen Wandel, sodass nur der Wissenstand zum Zeitpunkt der Fertigstellung der jeweiligen Kapitel dargestellt werden kann. Trotz aller Bemühungen können Fehler bei Dosisangaben, Applikationsformen und spezifischen Therapien nicht ausgeschlossen werden, hierfür kann keine Gewähr übernommen werden. Die Verantwortung liegt allein beim Behandler und erfolgt auf eigene Gefahr. Jeder Leser muss Herstellerangaben der jeweiligen Produkte kontrollieren. Zu beachten sind Indikation, Dosierung, Wechselwirkungen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen.

© 2019 Alexander Kalisch, Gabriele Siegler

Umschlag, Illustration: Anja Windisch

Verlag & Druck: Tredition GmbH, Hamburg

ISBN

Paperback 978-3-7469-9513-7

Hardcover 978-3-7469-9514-4

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Autors unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

Inhaltsverzeichnis

Hämatoonkologie	11
Checkliste Panzytopenie.....	11
Grundlagen der Durchflußzytometrie	13
Hodgkin-Lymphom.....	18
Nodulärer Lymphozyten-prädominanter Typ.....	20
Aggressive Lymphome	23
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.....	23
Burkitt-Lymphom.....	31
Niedrimaligne Lymphome	33
Follikuläres Lymphom.....	33
Chronische lymphatische Leukämie	37
Mantelzell-Lymphom	48
Haarzellleukämie	51
Haarzellleukämie-Variante	54
Marginalzonen-Lymphome	55
Kutane-Lymphome	59
Multiples Myelom	61
<i>Morbus Waldenström</i>	79
Schwerkettenerkrankheit	82
POEMS-Syndrom.....	84
Amyloidose.....	87
Seltene Lymphome/Leukämien.....	92
Plasmablastisches B-NHL.....	92
Lymphom des Hodens	95
ZNS-Lymphom	97
Primäres-Erguss-Lymphom.....	100
Periphere T-Zell-Lymphome.....	102
Peripheres T-Zell-Lymphom nicht weiter spezifiziert.....	103
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom.....	104
Anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom.....	106
Hepatosplenisches-T-Zell-Lymphom.....	108

Sezary-Syndrom/Mycosis fungoides	110
Large-granular-lymphocyte-Leukämie.....	114
Myeloproliferative Neoplasie.....	117
Chronische myeloische Leukämie.....	118
Atypische CML.....	125
Polycythämia vera	126
Essentielle Thrombozythämie	128
Primäre Myelofibrose	130
Chronische Neutrophilen-Leukämie.....	134
Myelodysplastisches Syndrom.....	135
CMMI.....	142
Akute Myeloische Leukämie	144
AML M3	151
Akute lymphatische Leukämie	154
B-ALL.....	155
T-ALL.....	156
Mastozytose	157
Eisenüberladung	159
Ferritin.....	160
Graft-versus-Host-Reaktion.....	161
Tumorlyse-Syndrom.....	166
Hyperleukozytose.....	168
Seltene Hämatologisch-assoziierte Erkrankungen.....	169
Morbus Gaucher	169
Langerhans Histiozytose	171
Morbus Rosai-Dorfman	175
Kikuchi-Fujimoto-Syndrom	176
Hämophagozytose-Syndrom.....	177
Castleman-Syndrom.....	179
Schnitzler-Syndrom	182
Systemisches kapilläres Verlust-Syndrom.....	184
Onkologie.....	186

Ösophaguskarzinom	186
Magenkarzinom / AEG.....	188
Pankreaskarzinom	192
Kolonkarzinom	195
Rektumkarzinom	201
Hepatozelluläres Karzinom.....	203
Cholangiozelluläres Karzinom.....	206
Analkarzinom	208
Bronchialkarzinom.....	210
Mammakarzinom	219
Ovarialkarzinom	230
Endometriumkarzinom	234
Nierenzellkarzinom	235
Tumore der Nebennieren	238
Inzidentalom.....	238
Maligne Tumore der NN	238
Urothelkarzinom.....	241
Prostatakarzinom	244
Keimzellkarzinom (Mann).....	249
Neuroendokrine Neoplasien.....	255
Pellagra.....	260
Schilddrüsenkarzinom.....	261
HNO-Tumore	264
Malignes Melanom	267
Uvea-Melanom	273
Gliome	274
CMV-Reaktivierung.....	279
Sarkome	280
Weichteil-Sarkome.....	280
Desmoide Fibromatose	284
Gastrointestinaler Stromatumor	285
Osteosarkom.....	288

Thymom	290
Thymuskarzinom.....	293
Immunhistochemie	294
Meningeosis carcinomatosa.....	295
Krebserkrankung während der Schwangerschaft	296
Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie	302
Chemotherapie induzierte zentralnervöse Neurotoxizität.....	310
Chemotherapie allgemein	319
Ausgewählte Nebenwirkungen von Zytostatika.....	320
Emesis-Einstufung von Chemotherapeutika	322
Paravasate von Zytostatika	325
Refeeding-Syndrom	327
Peliosis hepatis	328
Hämatologie.....	329
Anämie	330
Eisenmangelanämie.....	331
Hämoglobinopathien.....	333
Vitamin B12-Mangel.....	339
Folsäure-Mangel.....	342
Hämolytische Anämie	343
Autoimmunhämolytische Anämie.....	343
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.....	349
Thrombotische mikroangiopathische Erkrankungen	351
Thrombotische thrombozytopenische Purpura	351
Hämolytisch-urämisches Syndrom.....	354
Ursachen für Fragmentozyten	358
Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie	359
Pure red cell Aplasia	362
Transfusions related acute lung injury	364
Thrombozytopenie.....	365
Immunthrombozytopenie.....	365
Posttransfusions-Purpura.....	372

Thrombozytenwerte vor Operationen	373
Agranulozytose	374
Aplastische Anämie	376
Eosinophilie.....	378
Primäre Hypereosinophilie.....	380
Fieber unklarer Genese	381
Polymyalgia rheumatica.....	385
Riesenzell-Arteriitis.....	386
Autoimmunhepatitis.....	388
ANCA positive Vaskulitiden.....	390
Granulomatöse Polyangiitis	390
Mikroskopische Polyangiitis.....	392
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	393
Familiäres Mittelmeerfieber.....	395
Sarkoidose	397
Löfgren-Syndrom.....	400
Sjögren-Syndrom.....	401
Morbus Still	403
Makrophagen activation-Syndrom	404
Nebennieren-Insuffizienz	405
Kryoglobuline.....	408
Common variable immunodeficiency.....	411
Allgemeines	414
Pleuraerguss	414
Aszites	415
Hämostaseologie	416
Thrombembolisches Ereignis in der Onkologie	416
Hämostase allgemein.....	418
Niedermolekulare Heparine	420
Infektiologie	424
Pilzinfektion	424
Pneumocystis jiroveci.....	426

Candida.....	430
Aspergillen.....	433
Mucorales	436
Fusarium.....	438
Scedosporium/Pseudoallescheria.....	440
Seltene Hefepilze.....	441
Hepatitis B-Reaktivierung	443
Hepatitis C und Tumortherapie.....	446
Parvovirus B19	447
Leishmaniose.....	449
Toxoplasmose	451
Abkürzungen	455

Hämatoonkologie

Checkliste Panzytopenie

Wichtigste Untersuchungen bei einer Panzytopenie sind die **ausführliche Anamnese** und ein **manuelles Blutbild, danach Knochenmarkpunktion!**

- **medikamentös/toxisch:** Zytostatika und Bestrahlung sind die häufigsten Ursachen iatrogener Panzytopenie. Daneben kann eine Vielzahl an Medikamenten ursächlich sein für Leukopenie, Anämie, Thrombopenie oder Panzytopenie zudem kann eine aplastische Anämie getriggert werden z.B. Allopurinol (besonders in Kombination mit Azathioprin), quasi alle Antiepileptika und Neuroleptika (besonders Olanzapin), fast alle Antibiotika, Sulfonamide, Propylthiouracil, Ibuprofen, Carbimazol,... Die Fachinformation der eingenommenen Medikamente hilft meist rasch weiter.
Metamizol kann eine schwere Agranulozytose verursachen, aber (normalerweise) keine Panzytopenie.
- **Hämatologische Erkrankung:**
 - Aplastische Anämie
 - Hämophagozytose-Syndrom mit erhöhtem Ferritin und schlechter Prognose
 - Knochenmarkskarzinose durch solide Tumore
 - Leukämien – ggf. aleukämischer Verlauf
 - LGL-Leukämie: sehr selten mit LGL-Zellen im peripheren Blut und teils rheumatoiden Begleiterkrankungen
 - Lymphome z.B. Haarzell-Leukämie, CLL, intravaskuläre DLBCL, Knochenmarkbeteiligung bei anderen Lymphomen
 - MDS: Hinweise sind: große Thrombozyten, erhöhtes Ferritin
 - MPN: Osteomyelofibrose DD andere MPN mit Übergang in sekundäre OMF
 - PNH: atypische Thrombosen, Bi-/Panzytopenie, Coombs negative Hämolyse
- **Kollagenosen** z.B.
 - **Lupus erythematoses** – Panzytopenie ist selten. ANA, dsDNA-AK (Crithidia luciliae-Test) und Komplement-Verbrauch.
 - **Felty-Syndrom** chronische rheumatoide Arthritis, Lymphknotenschwellung, Splenomegalie und besonders Leukopenie, seltener treten auch Anämie und Thrombopenie auf. DD LGL-Leukämie
- **Vitamin B12- und/oder Folsäure-Mangel** (chron. Gastritis Typ A, HIV, Maldigestion, Metformin-Einnahme)

Seltene infektiöse Erkrankungen:

- **EBV** (selten Leuko-/Thrombopenie, autoimmunhämolytische Anämie),
- **CMV** (selten meist mit HIV vergesellschaftet);
- **Parvovirus B19** Infektion selten Reaktivierung (s.u.),
- **HIV** es kann eine multiliniäre Dysplasie vorliegen, die einem MDS ähnelt.
- HHV-6,
- Q-Fieber,
- Legionellen,
- Mykobakterien,
- Leishmanien: Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, Hypergammaglobulinämie, Fieber
- Ehrlichiose
- Brucellose

Seltene Erkrankung:

- Morbus Gaucher: Meist Thrombopenie seltener zusätzlich Anämie und sehr selten Leukopenie
- Sarkoidose
- Thymom
- Schwangerschaft: Es kann während einer Schwangerschaft zu einer Panzytopenie kommen – Ursache unbekannt. Nach der Entbindung kann sich das Knochenmark erholen.

- **Morbus Wilson:** bei jungen Patienten daran denken: Leberzellschaden jeglicher Art (von erhöhten Transaminasen bis fulminantem Leberversagen), Kayser-Fleischer-Corneal-Ring, jede Art der psychischen Störung. Kayser-Fleischer-Cornealring in 95% wenn neurologische Störungen vorliegen – aber nur in 50% wenn ein reiner Leberschaden vorliegt. Eine Mono-/Bizytopenie und Coombs negative hämolytische Anämie ist möglich.

Erstbeschreibung 1912. Kupferspeicherung aufgrund fehlender bilärer Ausscheidung (renale Ausscheidung zu vernachlässigen). Es besteht eine autosomale-rezessiv vererbte Mutation des ATP7B-Enzyms, welches Kupfer in die Galle abführt und an Coeruloplasmin bindet. Fehlt ATP7B wird Apo-Coeruloplasmin nicht beladen und daher abgebaut. Freies Kupfer ist toxisch, da es Radikale bildet. Eine Mutationsanalyse ist oft frustriert, da verschiedene Mutationen vorliegen – daher auch heterogener Erkrankungsverlauf (bis zu 10% verlaufen als akute Hepatitis bis Leberversagen!). Auftreten schon ab 5ten Lebensjahr – meist zwischen 20 und 30 Lebensjahr. Goldstandard ist Leberbiopsie mit Messung Kupfer-Gehalts.

Grundlagen der Durchflußzytometrie

Die Durchflußzytometrie (DFZ) ist komplex und es kann daher hier nur eine grobe Einführung in dieses Thema gegeben werden.

Prinzipiell ist die DFZ ein Baustein in der **Diagnostik hämatologischer Erkrankungen** und wird in Kombination mit der Zytologie, Pathologie und ggf. Molekulargenetik eingesetzt.

Bei der DFZ werden Zellen aus z.B. dem Knochenmark, Blut oder Lymphknoten daneben auch Bronchiallavage untersucht. Solide Tumore werden mit der DFZ nicht untersucht.

Sehr grob vereinfacht werden die Zellen, nach entsprechender Aufarbeitung, einzeln durch ein Röhrchen geschleust und dabei mit einem Laser angestrahlt. Das **Laser-Licht** wird durch die morphologischen Gegebenheiten der jeweiligen Zellen abgelenkt. Die Streuung in der Lichtachse wird „Forward scatter“ genannt und die Streuung wird von der Größe der Zellen beeinflusst; eine Streuung im Rechtenwinkel hierzu wird „side scatter“ genannt und wird von der Granulation im Zytoplasma der Zelle beeinflusst.

Neben der Bestimmung von Größe und Granularität können durch die Hinzugabe von Antikörpern auf den Zellen Antigene auf der Oberfläche oder im Zytoplasma nachgewiesen werden. Diese Antikörper sind an Fluorenzenzfarbstoffe gekoppelt, die nach Bestrahlung mit dem Laser angeregt werden und selbst wiederum Licht definierter Wellenlänge abgeben. Dadurch können Zellen mit gleichem Antigenmuster nachgewiesen werden. Diese Antigene werden nach den cluster of differentiation (kurz CD) international in einer Nomenklatur zusammengefasst. Die physiologischen Aufgaben der Antigene sind sehr unterschiedlich – häufig handelt es sich um Rezeptoren. Diese Antigene können linienspezifisch sein also eine bestimmte Leukozyten-Subpopulation definieren (z.B. CD3 für T-Zellen) oder werden nur während der Entwicklungsphase zeitlich begrenzt exprimiert (z.B. CD38). Manche Antigene werden auch bei verschiedenen Zelllinien nachgewiesen z.B. CD4 wird bei T-Lymphozyten und Monozyten exprimiert.

Allgemein: **CD45** wird auf allen Leukozyten exprimiert. Aber die Expression ist in Abhängigkeit der Subpopulation unterschiedlich stark. So haben z.B. Lymphozyten eine höhere CD45-Expression als Granulozyten. Unreife Zellen z.B. Blasten haben meist nur eine geringe CD45-Expression. Die Antikörper-Expression kann stark oder schwach sein, was in der Entfernung vom Diagramm-Nullpunkt dargestellt wird und spiegelt die Dichte der Antigene auf der Zelloberfläche wieder.

Wichtig: Neoplasien halten sich nicht an Lehrbücher! Die Diagnose einer hämatologischen Neoplasie basiert immer auf Morphologie, Durchflußzytometrie und ggf. Molekulargenetik/Zytogenetik!

Myeloische Zellreihe:

Typischerweise werden AML und MDS durchflußzytometrisch untersucht.

CD4 ist kein linienspezifischer Marker. Die Expression von CD4 auf myeloischen Zellen weist auf eine monozytäre Differenzierung hin.

CD13 Expression auf frühen wie auch reifen myeloischen Zellen wie Monozyten und Granulozyten. Häufige Expression bei AML seltener bei ALL.

CD15: Marker auf reifen myeloischen Zellen wie neutrophilen Granulozyten (Funktion Chemotaxis und Phagozytose). Daneben wird er gelegentlich als aberranter Marker bei der ALL sowie Lymphomen gesehen.

CD16: wird auf reifen Zellen wie neutrophilen Granulozyten, NK-Zellen, Monozyten und Makrophagen exprimiert.

CD33: wird auf fast allen myeloischen Zellen besonders während der Reifung exprimiert. Auch frühe B-Zellen und Megakaryoblasten können CD33 exprimieren.

CD64 wird auf myeloischen Zellen exprimiert und weist auf eine monozytäre Differenzierung hin.

CD117 Exklusiver Marker der myeloischen Reihe, der nur bei frühen Zellen bis etwa zum Promyelozyten exprimiert wird. Reifere Zellen exprimieren dieses Antigen nicht mehr.

HLA-DR Primäre physiologische Aufgabe dieses MHC-Klasse-II-Moleküls ist die Antigen Präsentation. Exprimiert wird es auf B-Zellen, aktivierten T-Zellen, myeloischen und erythrozytären Vorläuferzellen, Monozyten und Makrophagen. Myeloische Zellen verlieren die HLA-DR-Expression während der Reifung (etwa auf „Höhe“ des Promyelozyten – daher auch keine Expression bei der AML M3). HLA-DR kann auf aktivierten Zellen als unspezifische Reaktion vermehrt exprimiert sein. Bei einem MDS soll, laut einiger Autoren, durch die koexprimierende „CD34+ und/oder CD117+ und HLA DR+“ Population der Blastengehalt im Knochenmark abgegrenzt werden können.

Aberrante Markerexpression: Hierunter versteht man die linienfremde Expression von Markern wie z.B. die Expression eines T-Zellmarkers wie CD7 auf myeloischen Zellen. Bei der AML werden häufig aberrante Expressionen gesehen wie z.B. CD2, CD7 (als T-Zellmarker), CD19 (als B-Zellmarker) oder CD56 (als NK Zellmarker). Neben der Expression früher Marker, wie z.B. CD117 kann durch eine aberrante Markerexpression eine pathologische myeloische Zellpopulation von der regelrechten Myelopoese angegrenzt werden.

Typische aberrante Veränderungen bei AML:

- AML M2: Typisch (aber nie beweisend) aberrante Koexpression CD19 und CD56
- AML M3: Typisch und für einige Autoren beweisend ist die fehlende oder sehr geringe Expression von CD11c, CD11b, HLA-DR und CD34; dagegen wird CD117 exprimiert; die Blastenwolke weist im SS/CD45 Fenster eine vertikale inhomogene Wolke auf. Sensitivität und Spezifität soll bei >90% liegen.
- AML M6: Typisch sind: keine CD45 Expression (da keine Leukozyten), Expression von CD235a
- AML M7: Typische Expression von CD41 und/oder CD71 sowie die Expression von CD33 (bright) und CD36. Keine Expression von CD45, da keine Leukozyten.
- AML mit t(8;21): Typisch ist die Expression von CD19 und CD56 gelegentlich auch von TdT.

Lymphatische Zellreihe:

Während für die Charakterisierung von Non-Hodgkin-Lymphomen die Durchflußzytometrie ein entscheidendes diagnostisches Hilfsmittel ist (s. unten), kann das Hodgkin-Lymphom in der durchflußzytometrischen Untersuchung nicht eindeutig diagnostiziert werden. Es existiert (neben CD30) keine determinierenden Marker.

B-Zellen:

TdT wird nur in der frühen Entwicklungsphase von Lymphozyten exprimiert und ist daher bei der akuten lymphatischen Leukämie nachweisbar. Selten kann er als aberrante Koexpression bei einer AML nachgewiesen werden.

Immunglobulin: Immunglobuline können an der Zellmembran (kurz: s für surface) oder nur im Zytoplasma gefunden werden (kurz: c). Immunglobuline werden erst während der Reifung der B-Zelle gebildet. Per definitionem sind B-Zellen, die kein slg tragen unreif.

CD19: Pan-B-Zellmarker, das heißt er wird auf allen B-Zellen exprimiert.

CD20: B-Zellmarker, der erst im Verlauf der Reifung exprimiert wird und auf Plasmazellen nicht mehr exprimiert wird.

CD38: Physiologische Expression auf vielen verschiedenen frühen Zellen wie erythrozytäre Vorläufer, B-Zellen, T-Zellen, NK-Zellen, Monozyten und Myelozyten. Erst bei der Reifung wird dieser Marker nicht mehr exprimiert. Physiologisch starke Expression auf Plasmazellen.

CD138 Expression auf neoplastischen wie auch normalen Plasmazellen.

Kappa/Lambda: Die Leichtketten der Immunglobuline sind bei Menschen entweder Kappa oder Lambda und die B-Zelle „entscheidet“ sich für eine Leichtkette während der Reifung. Es kommen daher keine B-Zellen vor, die Kappa und Lambda exprimieren.

Der physiologische Quotient beim Menschen liegt Kappa: Lambda bei ca. 2:1.

Ein Quotient deutlich außerhalb dieses Verhältnisses spricht für eine Klonalität.

Liegt die Ratio im Normbereich ist eine Monoklonalität aber nicht ausgeschlossen.

Reife B-Zell-Neoplasien

CLL/monoklonale B-Zell-Lymphozytose:

- Eine CLL kann flowzytometrisch nicht von einer monoklonalen B-Zell-Lymphozytose unterschieden werden! Differenzierung durch Blutbild (Lymphozytenzahl!!)
- Typisch ist CD5/19/23 Koexpression mit schwacher CD20 Expression
- Leichtkettenrestriktion
- CD38 kann nachgewiesen werden und hat eine prognostische Aussage

Mantelzell-Lymphom:

- Typisch ist eine CD5 und CD19-Koexpression mit starker CD20 und slg-Expression
- Leichtkettenrestriktion
- CD23 typischerweise negativ. Selten kann CD23 auch positiv sein (Cyclin D1, t11;14, SOXX11).

Follikuläres Lymphom:

- Das follikuläre Lymphom ist ein Mischtumor bestehend aus Zentrozyten und Zentroblasten, daher typischerweise Nachweis einer inhomogenen CD10 exprimierende B-Zell-Population.
- Starke CD20 Expression
- Keine Expression von CD5 oder CD23
- Leichtkettenrestriktion

Haarzellleukämie:

- Typisch ist eine CD103/25/11c-Koexpression
- Leichtkettenrestriktion
- Absolute Monozytopenie

Haarzellleukämie-Variante:

- Die Haarzellleukämie Variante ist eine eigene Entität und keine Subform der Haarzellleukämie!
- Typisch ist eine CD103 positive aber CD25 negative B-Zell-Population
- Leichtkettenrestriktion

Marginalzonen-Lymphom:

- Flowzytometrisch Nachweis einer CD19/20 positiven B-Zellpopulation mit Leichtkettenrestriktion
- keine typische Markerexpression wie CD5/10/23
- Differentialdiagnosen: lymphoplasmozytische Lymphome (Morbus Waldenström)

DLBCL:

- Flowzytometrisch sehr schwieriger Nachweis, da keine typische Markerkonstellation und Leichtkettenrestriktion als Hinweis auf eine Klonalität fehlen kann.
- Eine Leichtkettenrestriktion kann – muss aber nicht vorliegen
- Eine homogene CD10 positive aber CD5/23 negative B-Zell-Population kann für ein DLBCL sprechen, ist aber nicht beweisend.

Lymphoplasmozytische Lymphome (z.B. Morbus Waldenström):

- Typisch ist eine CD19/20/45 exprimierende B-Zellpopulation mit Leichtkettenrestriktion
- Expression von CD19/45 im Gegensatz zum multiplen Myelom
- Eine CD5 Expression kann vorkommen dann liegt per definitionem eine CLL vor!
- CD138 Expression ist häufig nachweisbar aber nicht obligat

Multiples Myelom

- Typischerweise Expression von CD38 und CD138. Dagegen typischerweise keine Expression von CD19, CD20 (kann bei einer t(4;14) vorkommen), CD45.
- Leichtkettenrestriktion

B-PLL

- Typischerweise Expression von CD19, CD20, CD22 und slg (bright). Variable Expression von CD5. Keine Expression von CD23. (Damit dem Mantelzell-Lymphom sehr ähnlich! Unterscheidung nur mittels Morphologie und Immunhistochemie (Cyclin D1) sicher möglich!)
- Leichtkettenrestriktion.

	CD5	CD10	CD20	CD25	CD23	CD38	CD45	CD138	CD103
CLL/MBL*	+	-	schwach	-	+	+/-	+	-	-
MZL	+	-	+	-	-	-	+	-	-
Follikuläres Lymphom	-	+	+	-	-	-	+	-	-
Marginalzonen Lymphom	-	-	+	-	-	-	+	-	-
HZL	-	-	+	+	-	-	+	-	+
HZL Variante	-	-	+	-	-	-	+	-	+
Waldenström	-	-	+	-	-	(+)	+	(+)	-
Multiples Myelom	-	-	-	-	-	+	-	+	-
DLBCL	-	+	+	-	-	-	+	-	-
B-PLL	+/-	-	+	-	-	-	+	-	-

*MBL= monoklonale B-Zell-Lymphozytose

B-Vorläufer ALL

Bei einer B-Vorläufer ALL sind die Zellen unreif. Der Begriff „unreif“ ist nicht durch morphologische Veränderungen, sondern wird bei der DFZ über den Nachweis von Immunglobulinen auf der Zellmembran (surface IgM) definiert:

- Kein Nachweis von sIgM = unreife also Vorläufer-Zelle
- Nachweis von sIgM = reife Zelle

Im Verlauf der Reifung von B-Zellen werden Immunglobuline zunächst im Zytoplasma (clg) und bei reifen Zellen auf der Zelloberfläche (slg) exprimiert.

Subtypen der B-ALL:

Unterschieden wird in „pro“, „common“ oder „prä“ B-Vorläufer-ALL.

Eine CD20 Expression kann vorliegen.

	TdT	CD19	CD10	clg
Pro-B-ALL	+	+	-	-
Common-B-ALL	+	+	+	-
Prä-B-ALL	+	+	+	+

T-Zellen

Physiologisch treten die T-Zellmarker in der Entwicklung nacheinander auf.

Frühe Zellen exprimieren zeitlich begrenzt TdT, CD34 und CD10 bis etwa zum Erreichen der „Reife“ also der CD3 Expression. CD7 ist der früheste dauerhafte T-Zellmarker gefolgt von CD2, CD5 und zunächst nur zytoplasmatisch nachweisbarem CD3. Nur während ihrer thymischen Phase werden die T-Zellen CD1a positiv. Oberflächen gebundenes CD3 ist der letzte Entwicklungsschritt.

CD2 ist spezifisch für T-Zellen und NK-Zellen.

CD3 ist der Pan-T-Zell Marker und gehört zur Familie der Immunglobuline und bildet zusammen mit dem T-Zell-Rezeptor den aktivierenden Komplex für T-Zellen. CD3 ist der Pan-T-Zell-Marker.

CD5 wurde bis zur Entdeckung von CD3 als typischer T-Zellmarker gesehen. Er wird aber auch physiologisch bei wenigen B-Zellen exprimiert und hat dabei nichts mit der aberranten Expression bei vielen B-NHL gemein.

CD7 Eine **aberrante** Expression kann bei MDS und AML gesehen werden und geht mit einer schlechten Prognose einher.

T-Zellrezeptor:

T-Zellrezeptor ist entweder aus den alpha/beta oder gamma/delta Untereinheiten aufgebaut. Ca. 98% der T-Zellen weisen alpha/beta auf.

Reife T-Zell-Neoplasien

Wie bei den B-Zellen unterscheiden sich reife von unreifen durch bestimmte Markerkonstellationen. Reife T-Zellen exprimieren CD3 auf der Oberfläche, sind CD45 bright aber exprimieren kein TdT.

Anders als bei den B-Zellen kann mittels DFZ keine Monoklonalität des T-Zellrezeptors nachgewiesen werden.

Die DFZ ist bei reifen T-Zell-Neoplasien sehr schwierig, da es kaum beweisende Kriterien gibt. Es existieren, anders als bei den B-Zellen-Neoplasien keine definierenden CD-Expressionsmuster. Verdächtig sind eher Markerverlust oder Zugewinn z.B. Verlust von CD7. Es können aber auch nur subtile Veränderungen vorliegen wie, dass ein Marker schwächer exprimiert wird. Die CD4/8-Ratio hat keinen Stellenwert in der Diagnostik.

Reife T-ALL

Typischerweise positiv sind: mCD3, CD2, CD7

Typischerweise negativ sind: CD1a, cyCD3, TdT (kann aber auch schwach positiv sein)

Unreife T-Vorläufer-Neoplasien

T-Vorläufer-Zellen exprimieren CD45 nur gering (CD45 low) und CD3 gar nicht. Dafür kann TdT und ggf. CD10 nachgewiesen werden. Zudem können aberrante myeloische Marker können wie z.B. CD13 oder CD33 gelegentlich nachgewiesen werden.

Unterschieden wird in:

	Pro-T-Vorläufer ALL	Prä-T-Vorläufer ALL	Thymische-T-Vorläufer ALL
CD1a	-	-	+
CD2	-	+	+
CD3 zytoplasmatisch	+	+	+
CD3 Oberfläche	-	-	-
CD7	+	+	+
TdT	+	+	+

Bronchoalveolare Lavage (BAL)

Typischerweise sind in einer BAL ganz überwiegend Alveolarmakrophagen nachweisbar, welche durchflußzytometrisch nicht gemessen werden können. In der DFZ der BAL werden nur die Lymphozyten und NK-Zellen gemessen.

Bei gesunden Nichtrauchern sind ca. 11%, bei gesunden Rauchern ca. 4% der Zellen in einer BAL Lymphozyten – hiervon überwiegend T-Zellen. Daneben kommen wenige bis keine B-Zellen und NK-Zellen vor.

CD4:8 Ratio

- Erst bei entsprechend hohem Zellgehalt der Probe und wenn >15% der Zellen Lymphozyten sind kann eine sinnvolle Aussagekraft gemacht werden.
- Normale CD4:8-Ratio bei einer BAL liegt zwischen 1 – 3,4 (Raucher 0,5 – 1,5)
- Bei einer Sarkoidose liegt die CD4:8-Ratio bei >5. Typisch in der BAL sind zudem eine Lymphozytose ohne vermehrten Nachweis von NK-Zellen.
- Exogen allergische Alveolitis: NK-Zellen vermehrt, CD4:8-Ratio <1,3 (DD: HIV-Infektion, BOOP, medikamentös induzierte Alveolitis)
- Deutliche Vermehrung von B-Zellen kann z.B. bei Lymphomen (z.B. CLL) gesehen werden.

Hodgkin-Lymphom

⇒ **Außer „Nodulärem Lymphozyten prädominanter Typ“ – siehe unten**

Das von dem englischen Arzt Thomas Hodgkin 1832 erstmals beschriebene Hodgkin-Lymphom ist eine maligne lymphatische Erkrankung, die durch den Nachweis von mehrkernigen Sternberg-Reed-Riesenzellen und einkernigen Hodgkin-Zellen klar von den Non-Hodgkin-Lymphomen abgegrenzt werden kann. Diese Zellen sind monoklonal, entstammen der B-Zelllinie und machen nur einen geringen Prozentsatz des gesamten Lymphoms aus. Der überwiegende Zellanteil eines Hodgkin-Lymphoms sind nicht-monoklonale T-, B-Zellen, Monozyten, Fibroblasten usw.

Die Inzidenz liegt bei ca. 4 pro 100.000 Menschen und Jahr mit leichter Männer-Dominanz. Häufigkeitsgipfel liegen im dritten und siebten Lebensjahrzehnt (siehe für Besonderheiten im Alter auch unten „**Therapie >60Jahre**“).

Unterschiedlichste krankheitsauslösende Ursachen wurden diskutiert. Eine infektiöse Mononukleose durch EBV im jungen Erwachsenenalter erhöht das Erkrankungsrisiko für ein EBV-positives Hodgkin-Lymphom innerhalb von ca. 3 Jahren um den Faktor 3-4.

Klinik:

- Schmerzlose Lymphknotenschwellung (zervikal, axillär, inguinal, retroperitoneal, mediastinal)
- B-Symptomatik
- Selten können paraneoplastische Phänomene beobachtet werden wie Hautveränderungen (Pemphigus, Juckreiz, sehr selten Alkohol-Schmerz)

Nachweis:

- Probeentnahme mit histologischer Aufarbeitung:
 - Lymphknotenexstirpation besser als Feinnadelbiopsie
 - Die malignen Zellen (Hodgkin und Sternberg Reed Zellen) sind CD30 und CD15 positiv.
 - Es existieren verschiedene Subtypen des klassischen HL, was aber keinen Einfluss auf die Therapie – **AUSSER** der des „**„nodulären Lymphozyten-prädominante Typs“** hat (auch wenn dies noch nicht in den Leitlinien Einzug genommen hat) (siehe unten).
- **Staging** mittels PET-CT Hals/Thorax/Abdomen und Knochenmarkpunktion (Knochenmark-Punktion nur, wenn kein PET-CT erfolgt), alternativ CT mit Knochenmarkpunktion
Beteiligung von Leber oder Knochenmark definieren immer Stadium IV
 - Wenn ein PET-CT durchgeführt wird, ist keine Knochenmarkpunktion nötig, da im PET Herde im Knochenmark gut gesehen werden können
- Umgebungsuntersuchungen: Echokardiographie, Lungenfunktion, Nierenfunktion
- HIV, Hepatitis B und C Serologie
- Ein **ZNS-Befall** ist eine extreme Rarität und kommt bei den Hodgkin-Lymphomen praktisch nicht vor.

Therapie:

- Therapie sollte, wenn immer möglich in **Therapieoptimierungsstudien** erfolgen. Neben den beiden „klassischen“ Regimen (BEACOPP und ABVD) werden in den nächsten Studiengenerationen BrECADD (Brentuximab-vedotin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Dacarbazine und Dexamethason) untersucht.
- Nach der HD-15-Studie im fortgeschrittenen Stadium sind bei PET-Negativität nach 2 Kursen BEACOPP eskaliert, weitere 2 Kurse ausreichend.
- Fertilität: Vor Therapiebeginn muss eine Kryokonservierung von Sperma- bzw. Ovarialgewebe besprochen werden.
Männer haben häufig prätherapeutisch eine schlechte Spermaqualität, womöglich bedingt durch die B-Symptomatik.
- Die Therapie wird Stadien-abhängig (Ann-Arbor) unter Berücksichtigung von Risikomerkmalen durchgeführt.
- Häufigste Todesursache des niedrigen und intermediären Hodgkin-Lymphoms sind therapieinduzierte kardiovaskuläre Ereignisse (Bestrahlung des Mediastinums) und sekundäre solide Tumore. Versterben durch das Hodgkin-Lymphom ist selten.
- Je tiefer der Nadir, desto besser das Ansprechen.

Risikomerkmale:

Es existieren zwei Niedrig- und zwei Hochrisikomerkmale:

Niedigrisikomerkmale (NR):

- BSG: Keine B-Symptomatik BSG >50mm/h; B-Symptomatik >30mm/h
- Mehr als 3 Lymphknotenareale (Areale nicht gleich Regionen!) §

Hochrisikomerkmale (HR):

- Mediastinaler Bulk (mehr als 1/3 des Thorax Durchmessers im Röntgen Thorax a.p. Bild oder >10cm im CT)
- extranodales Wachstum

§: Es gibt 11 LK Areale. Im Internet nachschauen unter LK Areale.

Therapie der Patienten < 60Jahre und ohne limitierende Komorbidität		
Frühes Stadium	Stadium I und II ohne Risikomerkmale	2 x ABVD + 20Gy Bestrahlung§
Intermediäres Stadium	Stadium I mit einem Risikomerkmal (unabhängig welches) Oder Stadium II A mit ≥ 1 Risikomerkmal Oder Stadium II B mit einem NR	2 x BEACOPP eskaliert + 2 x ABVD + 30Gy Bestrahlung§
Fortgeschrittenes Stadium	Stadium II B ≥ 1 HR Oder Stadium III / IV	6 x BEACOPP eskaliert + Bestrahlung PET positiver Lymphome; falls nach 2 x BEACOPP esk. PET neg., weitere 2 Kurse ausreichend

§: Involved field Bestrahlung

Therapie bei >60 Lebensjahr oder bei limitierender Komorbidität:

- Gehäuft EBV positive Sternberg-Reed Zellen mit schlechtem Verlauf.
- Zwischen **60 und 70 Jahren** haben die frühen Stadien eine mäßige Prognose – fortgeschrittene Stadien eine schlechte Prognose. **Patientenalter >70 Jahre** hat unabhängig vom Stadium immer eine schlechte Prognose.
- Es existiert kein Therapiestandard! Die schlechte Prognose ist häufig durch therapiebedingte Komplikationen (hohe Therapie assoziierte Mortalität) bedingt, die wiederum zu einer Therapiedeescalation führt mit Progress des Hodgkin-Lymphoms.
- Bei der **Wahl der Therapie** muss auf Komorbiditäten, Organfunktionen und der Unterscheidung in „frail“ und „non-frail“ geachtet werden.
- Alter >60 Jahre ist eine **Kontraindikation** für BEACOPP (Mortalität in Studien bis 20%)!
- ABVD muss bzgl. Toxizität kritisch gesehen werden:
 - Bleomycin Gabe sollte aufgrund der pulmonalen Toxizität sehr kritisch abgewogen werden, da es schnell unter Therapie zu einem Abfall der Lungenfunktion kommen kann („Könnte der Patient auch noch mit um ein Drittel reduzierter Lungenfunktion leben?“). Siehe auch „Bleomycin pulmonale Toxizität“.
 - Doxorubicin nicht geben, wenn linksventrikuläre EF <50% **oder** es in der Vorgeschichte zu einer kardialen Dekompensation kam. Ggf. Doxorubicin durch Etoposid ersetzen.

Mögliche Therapien:

Es existieren verschiedene, meist aber nur sehr kleine Studien, die Chemotherapie Regime untersuchten. Es kann keine generelle Empfehlung für ein Regime gemacht werden.

Mögliche Therapie-Regime wären:

- ABVD z.B. 2 x ABVD gefolgt von 2 x AVD
- **PVAG** (*Prednisolon p.o. 40mg/m² Tag 1 bis 5, Vinblastin 6mg/m² Tag 1, Doxorubicin 50mg/m² Tag 1, Gemcitabin 1g/m² Tag 1; Wiederholung Tag 22*) nach Böll, Boris, et al. "Phase 2 study of PVAG (prednisone,

vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin-Lymphoma." *Blood* 118.24 (2011): 6292-6298.

- **Brentuximab-vedotin:** Evtl. in der ersten Linie. Hohe Rate an Neuropathie! Myelosuppression akzeptabel.
- **COPP:** Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbازin, Prednisolon
- **VEPEMB:** Vinblastin, Cyclophosphamid, Prednisolon, Procarbازin, Etoposid, Mitoxantron
(siehe: Levis A et al.: *VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. Ann Oncol.* 2004 Jan;15(1):123-8.)

Nachsorge:

Außer dem (PET)CT zur Remissionskontrolle nach der letzten Chemo sind KEINE weiteren CT Untersuchungen bei unauffälligem Verlauf geplant.

Im Rezidiv werden die Patienten meist durch erneute Symptome auffällig. Nachsorge mittels Ultraschall und Röntgen Thorax ist in Studien einer Nachsorge mit CT gleichwertig gewesen, allerdings mit geringeren Kosten und geringerer Strahlenexposition.

Besonderer Wert in der Nachsorge muss auf die Feststellung von Zweitmalignomen (Frauen mit Thoraxbestrahlung besonders Mamma, AML) gelegt werden.

Rezidiv oder refraktäre Erkrankung:

Das Vorgehen im Rezidiv ist anders als bei den Non-Hodgkin-Lymphomen, da es neben der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation das Antikörper-Chemotherapie-Konjugat Brentuximab-vedotin gibt und PD1-Antikörper ein sehr gutes Ansprechen bei nur geringer Nebenwirkungsrate zeigen. Die PD1-Antikörper werden derzeit intensiv in Studien untersucht. **Nivolumab** ist nach Brentuximab-vedotin und autologer Stammzelltransplantation zugelassen (66% Ansprechen, 1Jahres-PFS 57 %).

Bis 65. Lebensjahr, in Abhängigkeit von eventuellen Komorbiditäten:

Zwei bis vier Kurse DHAP (mit möglichst kurzer Wiederholungszeit z.B. Tag 15). Alternative Schemata sind ICE oder IGEV (Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbine). Nachfolgende Stammzellsammlung und Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation, ggf. als Tandem Transplantation.

⇒ Hochdosischemotherapie mit z.B. BendaBEAM, BEAM oder Thiotepa Melphalan Busulfan.

Über 65. Lebensjahr oder mit limitierenden Komorbiditäten:

- Das mediane Gesamtüberleben liegt nur bei 12 Monaten. Unter aggressiver Therapie kommt es zu exzessiver Toxizität mit hoher Mortalität.
- Durch eine Hochdosischemotherapie mit ASZT konnte keine Verlängerung des Gesamtüberlebens (in keiner Subgruppe) erreicht werden
- Score zur Abschätzung des Gesamtüberlebens:

Je 1 Punkt für:
○ Rezidiv innerhalb 12 Monate nach Beendigung der primären Therapie
○ Anämie
○ Stadium III oder IV im Rezidiv
Low Risk: 0-1 Punkt => durch konventionelle Chemotherapie und/oder Strahlentherapie kann das Gesamtüberleben verändert werden
High Risk >1 Punkt => Keine aggressive Therapie kann die schlechte Prognose überwinden.

- Einbringen in Studien oder neue Therapieoptionen nutzen, Kontaktaufnahme mit der Hodgkin-Studiengruppe in Köln

Nodulärer Lymphozyten-prädominanter Typ

Der noduläre Lymphozyten prädominanter Typ (NLP) unterscheidet sich deutlich vom klassischen Hodgkin-Lymphom (Histologie und Immunhistologie anders!).

Das NLP macht etwa 5-10% der Hodgkin-Lymphome aus.

Die **Prognose ist gut**, wenn es auch zu späten und multiplen Rezidiven kommen kann. Typisch für das NLP sind ein peripherer nodulärer Befall. Extranodale Verläufe, Beteiligung des Mediastinums oder ein Bulk sind sehr selten. Erstdiagnose meist im Stadium I oder II. Eine B-Symptomatik ist selten.