

Inhaltsverzeichnis

- [Wie entstehen Lymphom-Erkrankungen?](#)
- [Einleitung](#)
- [Übersicht der Lymphomarten](#)
 - [Hodgkin-Lymphom \(ca. 10-15% aller Lymphome\)](#)
 - [Klassisches Hodgkin-Lymphom \(cHL\)](#)
 - [Nodulares Lymphozyten-dominantes HL \(NLPHL\)](#)
- [Non-Hodgkin-Lymphome \(NHL, ca. 85-90%\)](#)
 - [B-Zell-Lymphome \(80% aller NHL\)](#)
 - [Indolente \(niedrig-maligne\) B-Zell-Lymphome:](#)
 - [Aggressive B-Zell-Lymphome:](#)
 - [Grauzonen/Grenzfälle:](#)
 - [Spezielle extranoduale Lymphome:](#)
 - [T-Zell- und NK-Zell-Lymphome \(20% aller NHL\)](#)
 - [Periphere T-Zell-Lymphome \(PTCL\):](#)
 - [Kutane T-Zell-Lymphome:](#)
 - [Lymphoblastische Lymphome:](#)
 - [NK-Zell-Lymphome:](#)
- [Hodgkin-Lymphom – Verwandte Erkrankungen](#)
- [Immunproliferative Erkrankungen & Grenzfälle](#)
- [Epidemiologische Übersicht](#)
- [Klassifikation nach Biologie \(Prognose\)](#)
- [Differentielle Darstellung – Non-Hodgkin-Lymphome](#)
 - [Follikuläres Lymphom \(FL\)](#)
- [Lymphoplasmozytisches Lymphom – Waldenström-Makroglobulinämie](#)
 - [Klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostische Methoden](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Kleines lymphozytische Leukämie / Lymphom \(CLL/SLL\)](#)
 - [Klinische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostische Kriterien \(nach IWCLL\)](#)
 - [Differenzialdiagnosen](#)
 - [Diagnostische Methoden](#)
 - [Prognose](#)

- [Therapie](#)
 - [Indikation zur Therapie \(nach iwCLL/Onkopedia\)](#)
 - [Behandlungsoptionen](#)
- [Marginalzonen-Lymphome](#)
 - [Extranodales Marginalzonen-Lymphom \(MALT-Lymphom\)](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnosemethodik](#)
 - [Therapie und Prognose](#)
 - [Nodales Marginalzonen-Lymphom \(nMZL\)](#)
 - [Klinische Merkmale](#)
 - [Differenzierung vom splenischen und extranodalen MZL](#)
 - [Differenzierung von anderen indolenten B-Zell-Lymphomen](#)
 - [Diagnosemethodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Splenisches Marginalzonen-Lymphom \(SMZL\)](#)
- [Klinische Merkmale](#)
 - [Zytomorphologie](#)
 - [Histologie](#)
 - [Immunphänotyp](#)
 - [Zytogenetik und molekulare Marker](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnosemethodik](#)
 - [Therapie und Prognose](#)
- [Primär kutane Lymphome \(CL\)](#)
 - [Klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnose](#)
 - [Diagnostische Methoden](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Primär duodenales B-Zell-Lymphom \(MALT-Typ\)](#)
 - [Klinische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostische Methoden](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Klinisch-morphologische Merkmale](#)
- [Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom \(DLBCL\)](#)
 - [Molekulare Subtypen \(Cell of Origin, COO\)](#)

- [Klinische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostische Abgrenzung](#)
 - [Diagnostische Kriterien](#)
 - [Therapie und Prognose](#)
- [Primär mediastinales B-Zell-Lymphom \(pMBCL\)](#)
 - [Klinische Präsentation](#)
 - [Pathogenese und Diagnostik](#)
 - [Therapie und Prognose](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
- [Burkitt-Lymphom \(BL\)](#)
 - [Klinische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostische Methoden](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Lymphoblastisches Lymphom \(BL\)](#)
 - [Klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostische Methoden](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp \(DLBCL, LT\)](#)
 - [Klinische Merkmale](#)
 - [Klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostische Methoden](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Grauzonen/Grenzfälle](#)
 - [Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS \(DLBCL, NOS\) und Burkitt-Lymphom \(BL\)](#)
 - [Klinisches und morphologisches Bild](#)
 - [Differenzialdiagnostik und Methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Spezielle extranoduale Lymphome](#)
- [Hepatosplenisches Lymphom \(HSTL\)](#)
 - [Klinische Merkmale](#)

- [Differenzialdiagnostik](#)
- [Diagnostische Methoden](#)
- [Therapie und Prognose](#)
- [Intravasculäres großzelliges B-Zell-Lymphom](#)
 - [Klinische Merkmale](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Therapie und Prognose](#)
- [Primär Effusions-Lymphom \(PEL\)](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Klinische und immunophänotypische Unterscheidung](#)
- [HHV8-Assoziiertes Lymphom](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Klinische und histologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik zu anderen Lymphomen](#)
- [T-Zell- und NK-Zell-Lymphome](#)
 - [Peripheres T-Zell-Lymphom \(PTCL-NOS\)](#)
 - [Klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostische Methoden](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom \(AITL\)](#)
 - [Klinische Merkmale und morphologische Zeichen](#)
 - [Differenzialdiagnose](#)
 - [Diagnostische Methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Follikuläres T-Zell-Lymphom \(PTFCL\)](#)
 - [Klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom \(γδ-Typ\)](#)
 - [Klinische und klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)

- [Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom \(EATL\)](#)
 - [Klinisches Bild](#)
 - [Morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostische Methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Anaplastisches großzelliges Lymphom \(ALCL\)](#)
 - [Klinisches Bild](#)
 - [Morphologie](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Mycosis fungoides](#)
 - [Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Sézary-Syndrom](#)
 - [Klinisches Bild](#)
 - [Morphologie](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostische Methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Primär kutanes anaplastisches großzelliges CD30-positives Lymphom \(cALCL\)](#)
 - [Klinisches und morphologisches Bild](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Kutanes Marginalzonen-Lymphom](#)
 - [Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Kutanes Lymphom mit körniger Mittelfingertätowierung](#)

- [Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale](#)
- [Differenzialdiagnose und Diagnostik](#)
- [Diagnostikmethodik](#)
- [Therapie](#)
- [Prognose](#)
- [B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie \(B-ALL\)](#)
 - [Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostikmethoden](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie \(T-ALL\)](#)
- [Klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [NK-Zell-Lymphome](#)
 - [Extranodales NK-Zell-Lymphom](#)
 - [Klinisches Bild und morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostikmethodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Aggressive NK-Zell-Leukämie \(ANKL\)](#)
 - [Klinisches und morphologisches Bild](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Differenzialdiagnosen](#)
 - [Diagnostische Methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Chronische NK-Zell-Leukämie](#)
 - [Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Hodgkin-Lymphom – Verwandte Erkrankungen](#)
 - [Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom \(NLPHL\)](#)

- [Klinisches und morphologisches Bild](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Therapie](#)
- [Prognose](#)
- [EBV-positives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom \(PTLD\)](#)
 - [Klinisches und morphologisches Bild](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Immunproliferative Erkrankungen & Grenzfälle](#)
 - [MALT-Lymphome](#)
 - [Klinisches Bild und morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und Diagnostik](#)
 - [Therapie](#)
 - [MALT-Lymphom](#)
 - [Posttransplantationale lymphoproliferative Störung \(PTLD\)](#)
 - [Prognose](#)
 - [MALT-Lymphom](#)
 - [PTLD](#)
 - [Zusammenfassung](#)
 - [Lymphomatoide Granulomatose](#)
 - [Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Granulomatose mit organerhaltender Vaskulitis \(GANZL\)](#)
 - [Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnose und -methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [EBV-assoziierte B-Zell-Lymphoproliferationen](#)
 - [Klinisches Bild und morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und Methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [PTLD](#)

- [EBV+ DLBCL des älteren Menschen](#)
 - [Primär kutanes DLBCL, untere Extremität](#)
- [Hodgkin-Lymphom](#)
 - [Klassisches Hodgkin-Lymphom, noduläre Sklerose \(cHL, NS\)](#)
 - [Klinisches Bild](#)
 - [Klinisch-morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Stadienadaptierte Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Klassisches Hodgkin-Lymphom \(cHL\) – gemischte Zellularität \(MC\)](#)
 - [Klinisches Bild und morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnose und -methodik](#)
 - [Therapie und Prognose](#)
 - [Klassisches Hodgkin-Lymphom – lymphozytenreicher Typ \(cHL, LR\)](#)
 - [Klinisches Bild und morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Klassisches lymphozytenarmes Hodgkin-Lymphom \(cHL\)](#)
 - [Klinisches Bild und morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnostik und -methodik](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
 - [Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom \(NLPHL\)](#)
 - [Klinisches Bild und morphologische Merkmale](#)
 - [Differenzialdiagnosen und Differenzialmethodik](#)
 - [Diagnostik](#)
 - [Therapie](#)
 - [Prognose](#)
- [Standard-Therapeutika \(Chemo\)](#)
 - [Hodgkin-Lymphom](#)
 - [ABVD](#)
 - [BEACOPP](#)
 - [BrECADD](#)
 - [Non-Hodgkin-Lymphom \(NHL\)](#)

- [CHOP](#)
 - [R-Bendamustin](#)
 - [R-DHAP / R-ICE](#)
 - [R-ICE](#)
 - [CVP](#)
 - [Spezielle Formen](#)
- [Standard-Therapeutika – Signalwege](#)
 - [Bendamustin](#)
 - [Bleomycin](#)
 - [Cisplatin / Carboplatin](#)
 - [Cyclophosphamid](#)
 - [Cytarabin \(Ara-C\)](#)
 - [Dacarbacin](#)
 - [Dexamethason](#)
 - [Doxorubicin](#)
 - [Etoposid](#)
 - [Glukokortikoide \(Prednison / Prednisolon\)](#)
 - [Ifosfamid](#)
 - [Procarbazin](#)
 - [Rituximab](#)
 - [Vincristin / Vinblastin](#)
- [Phyto-Therapiemöglichkeiten](#)
 - [Huaier-Pilz \(Trametes robiniophila Murr.\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
 - [Reishi \(Ganoderma lucidum\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
 - [Shiitake \(Lentinula edodes\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
 - [Maitake \(Grifola frondosa\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
 - [Coriolus \(Trametes versicolor / Polyporus umbellatus\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
 - [Berberin \(Berberis vulgaris\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
 - [Echinacea \(Sonnenhut\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
 - [Kurkuma \(Curcumin\)](#)
 - [Quellenangaben](#)

- [Ingwer \(Gingerole\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
- [Zitrusfrüchte & Quercetin](#)
 - [Quellenangaben](#)
- [Schwarzkümmelöl \(Nigella sativa\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
- [Ginseng \(Panax ginseng\)](#)
 - [Quellenangaben](#)
- [Phyto-Therapeutika – Signalwege](#)
 - [Huaier \(Trametes robiniophila Murr.\)](#)
 - [Reishi \(Ganoderma lucidum\)](#)
 - [Shiitake \(Lentinula edodes\)](#)
 - [Maitake \(Grifola frondosa\)](#)
 - [Coriolus \(Trametes versicolor / Polyporus umbellatus\)](#)
 - [Berberin \(Berberis vulgaris\)](#)
 - [Echinacea \(Sonnenhut\)](#)
 - [Kurkuma \(Curcumin\)](#)
 - [Ingwer \(Gingerole\)](#)
 - [Zitrusfrüchte & Quercetin](#)
 - [Schwarzkümmelöl \(Nigella sativa\)](#)
 - [Ginseng \(Panax ginseng\)](#)
- [Rituximab – die Entwicklungsgeschichte](#)
 - [1975 – Entwicklung der Hybridoma-Technologie](#)
 - [Wie können Zellen unsterblich sein?](#)
 - [Plasmozytom bei Mäusen – die ursprüngliche Quelle](#)
 - [Die erste gängige Zelllinie – SP2/0](#)
 - [Warum sind Myelomzellen unsterblich?](#)
 - [Normale Zellen – Das Hayflick-Limit](#)
 - [Krebszellen sind erfinderisch – aktivieren Telomerase](#)
 - [Warum Telomerase?](#)
 - [TP53-Mutation – das andere Puzzle-Teil](#)
 - [Wie Myelomzellen unsterblich wurden](#)
 - [Die erste SP2/0 Hybridoma-Zelle](#)
 - [Warum keine normale B-Zellen?](#)
 - [Die Fusion – der Hybridoma-Prozess](#)
 - [Warum Zellen eines Myeloms und nicht anderer Tumore?](#)
 - [Das Paradoxe – Krebszellen als Mittel gegen Krebs](#)
 - [Neuere Alternativen](#)

- [Zusammenfassung](#)
- [1980 – Entdeckung des Oberflächenproteins CD20](#)
 - [Erstes Experiment](#)
 - [Das chimäre Antikörper-Problem](#)
 - [1990-1992 – Rituximab-Entwicklung](#)
 - [Das IDEC-Team](#)
 - [Entwicklung](#)
 - [1993-1997 – Klinische Tests](#)
 - [1994 – Phase-I-Studie](#)
 - [1997 – Phase-II-Studie](#)
 - [1997 – FDA-Zulassung \(November\)](#)
 - [Warum genau dieser Maus-Antikörper?](#)
 - [Seit 1997](#)
- [Dosierungsempfehlungen](#)
 - [Für ABC-DLBCL](#)

Lesezeit 213 Minuten

Es gibt dutzende Arten Lymphome. Nicht jede Art spricht auf jede Therapie an, u.U. kann eine Therapie für eine bestimmte Lymphomart sogar kontraproduktiv sein.

Diese Übersicht soll einerseits eine solide Diagnostik unterstützen, andererseits auch spezifische, je nach Lymphomart und Subtyp geeignete – pflanzlich ausgerichtete – Therapiemöglichkeiten zur Diskussion stellen.

Soweit klinische Studien zu einer adjuvanten Therapieform existieren, werden diese im Text verlinkt. Für in vitro Resultate gelten theoretisch mögliche Denkansätze, bzw. sind auf Laborversuchen basierend, die nicht unbedingt auch direkt auf den Menschen übertragbar sind: Was in der Petri-Schale funktioniert, in der der Wirkstoff direkt mit einem Erreger in Kontakt kommt, kann auf Grund davon abweichender Bioverfügbarkeit im Organismus u.U. auch differente Ergebnisse bedingen.

Da die Medizin i.d.R. jedoch nicht primär an rein pflanzlichen Wirkstoffen und deren gründlicher Erforschung, im Rahmen – von entsprechender Finanzierung abhängigen – randomisierten, doppelt verblindeten und im Peer-Review bestätigten Studien, mangels möglicher Patentierung, interessiert ist, ist der theoretische Denkansatz eine Möglichkeit für interessierte Mediziner, ihren Patienten evidenzbasierte pflanzliche Alternativen zu bieten, die mithin – nachweislich – ihre

Berechtigung als Adjuvans haben.

Zu jedem Lymphom-Typ wird eine differenzielle Darstellung gegeben, die folgende Aspekt beinhaltet:

- Klinische Merkmale
- Differenzialdiagnostik
- Diagnostische Methoden
- (Standard-)Therapie und Prognose
- Alternative Therapiemöglichkeit(en)

Alle hier aufgeführten Informationen sind nach aktuellem Wissensstand gewissenhaft recherchiert, ersetzen aber keine fachärztliche Konsultation und Abstimmung.

Wie entstehen Lymphom-Erkrankungen?

Lymphome entstehen durch eine **bösartige Veränderung von Lymphozyten**, den weißen Blutkörperchen des Immunsystems. Diese Zellen, die normalerweise Infektionen bekämpfen, verändern sich durch **Zufallsprozesse im Erbgut**, meist durch genetische Veränderungen wie Chromosomen-Translokationen oder Mutationen. Diese Veränderungen führen dazu, dass die Zellen sich **unkontrolliert vermehren**, nicht mehr absterben und das gesunde Gewebe verdrängen.

Obwohl die genaue Ursache für die meisten Lymphome nicht vollständig geklärt ist, spielen **bestimmte Faktoren eine Rolle**, die das Risiko einer Erkrankung erhöhen:

- **Alter:** Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter, besonders ab dem 60. Lebensjahr.
- **Geschwächtes Immunsystem:** Bei Menschen mit Immunsuppression (z. B. nach Organtransplantation, HIV oder Autoimmunerkrankungen) treten Lymphome häufiger auf.
- **Infektionen:** Einige Viren (wie Epstein-Barr-Virus) oder Bakterien (wie *Helicobacter pylori*) können bestimmte Lymphom-Arten begünstigen.
- **Umweltfaktoren:** Strahlung (z. B. Röntgen, Radioaktivität) und chemische Schadstoffe (z. B. Pestizide, Benzol) können die Entstehung fördern.

Einleitung

Lymphom-Erkrankungen sind **nicht vererbbar, nicht ansteckend, selten**, – noch seltener sind allerdings gute Prognosen hinsichtlich einer komplikationsarmen Gesundheit.

Selbst wenn die Prognose zunächst sehr positiv sein sollte, verursachen erfolgreiche Strahlentherapien Schädigungen, die sich u.U. auch erst Jahre oder ein Jahrzehnt später zeigen.

Auch zweckdienliche und therapeutisch sinnvolle Stammzelltransplantationen (wie auch Organtransplantationen) können bei immunsupprimierten Patienten in den ersten Jahren, bzw. in einem zweiten Anlauf nach etwa 5 – 10 Jahren noch Lymphome hervorrufen.

Wenn auch Chemotherapeutica mehr oder weniger „gezielt“ die Zielzellen angreifen, aber wegen systemischen Befalls auch systemisch, also im gesamten Organismus, wirken müssen, sind die bekannten Nebenwirkungen einer Chemotherapie für den Patienten stets in ihren Auswirkungen relevant.

Es gilt also alles zu unternehmen, was geeignet ist den Organismus bezüglich der zwangsläufig systemisch schädigenden Einwirkungen der Chemo-, wie auch Strahlentherapie zu stärken.

Dies kann durch eine geeignete **Ernährungsumstellung**, aber auch [Nutzung adjuvanter pflanzlicher Wirkstoffe](#) geschehen, die immunstärkend und -regulierend wirken.

Ein **starkes(!) Immunsystem** lässt sich nicht so einfach ins Bockshorn jagen und **widersteht** den – unerwünschten – Manipulationen der chemo- und strahlentherapeutischen Maßnahmen **deutlich besser**.

Und ja, der **Darm repräsentiert mit einer Fläche von etwa 260–300 m² rund 70-80 % des menschlichen Immunsystems**:

Dieser Großteil der Immunzellen befindet sich in der Darmschleimhaut und bildet das **darmassoziierte lymphatische Gewebe (GALT)**.

Hier werden Immunzellen ausgebildet, trainiert und aktiviert, um zwischen harmlosen Substanzen (wie Nahrung und Darmbakterien) und gefährlichen Eindringlingen (wie Bakterien oder Viren) zu unterscheiden.

Die in jeder Hinsicht schlechteste Strategie ist jedoch die Vogel-Strauß-Politik! **Es ist**

definitiv essenziell, Untersuchungsintervalle präzise einzuhalten, denn Lymphome können sich verändern (transformieren) und dies, bei unterlassener, zu später (Follow-Up-)Diagnostik oder in Folge falscher Therapie, i.d.R. zum deutlichen Nachteil des Patienten.

Wer wachsam und pro-aktiv agiert ist klar im Vorteil!

Übersicht der Lymphomarten

Lymphome werden nach der **WHO-Klassifikation** (2022) in zwei Hauptgruppen mit diversen Unterarten eingeteilt:

Hodgkin-Lymphom (ca. 10-15% aller Lymphome)

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)

- [Noduläre Sklerose \(NL\)](#) (60-70%) – häufigste Form
- [Gemischtzelligkeit \(MC\)](#) (15-20%)
- [Lymphozyten-reich \(LR\)](#) (5%)
- [Lymphozyten-arm \(cHL\)](#) (5%)

[Nodulares Lymphozyten-dominantes HL \(NLPHL\)](#)

- Seltener Variante mit besserer Prognose

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL, ca. 85-90%)

B-Zell-Lymphome (80% aller NHL)

Indolente (niedrig-maligne) B-Zell-Lymphome:

- [Follikuläres Lymphom \(FL\)](#) – häufigste indolente Form
- [Lymphoplasmozytisches Lymphom](#) / Waldenström-Makroglobulinämie
- [Kleine lymphozytische Leukämie/Lymphom \(SLL/CLL\)](#)
- [Nodales Marginalzonen-Lymphom \(NMZL\)](#)
- [Splenisches Marginalzonen-Lymphom \(SMZL\)](#)
- [Primär kutanes Lymphom \(Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom\)](#)
- [Primär duodenales B-Zell-Lymphom \(MALT-Typ\)](#)

Aggressive B-Zell-Lymphome:

- [Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom \(DLBCL\)](#) – häufigste aggressive Form
 - NOS (Not Otherwise Specified)
 - [Primär mediastinales DLBCL \(pMBCL\)](#)
 - Hochgradig transformiertes Lymphom
- [Burkitt-Lymphom](#) – sehr aggressiv, schneller Wachstum
- [Lymphoblastisches Lymphom](#)
- [Primär kutanes großzelliges Lymphom \(zentrotaximale Variante\)](#)

Grauzonen/Grenzfälle:

- [B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar](#) (zwischen DLBCL und Burkitt)

Spezielle extranoduale Lymphome:

- [Hepatosplenisches Lymphom \(HSTL\)](#)
- [Intravasculäres großzelliges B-Zell-Lymphom](#)
- [Primär effusions-Lymphom \(PEL\)](#)
- [HHV8-assoziierte Lymphome](#)
- [MALT-Lymphom](#) (Magen, Darm, andere Organe)
- [Nodales/Extranodales Marginalzonen-Lymphom](#)

T-Zell- und NK-Zell-Lymphome (20% aller NHL)

Periphere T-Zell-Lymphome (PTCL):

- [Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS](#) – häufigste T-Zell-Form

- [Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom \(AITL\)](#)
- [Follikuläre Helfer-T-Zell-Lymphom \(PTFCL\)](#)
- [Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom \(\$\gamma\delta\$ -Typ\)](#)
- [Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom](#)
- [Anaplastisches großzelliges Lymphom \(ALCL\)](#)
 - ALK-positiv (bessere prognose)
 - ALK-negativ
 - Primär kutane Variante

Kutane T-Zell-Lymphome:

- [Mycosis fungoides](#) (häufigste kutane T-Zell-Form)
- [Sézary-Syndrom](#) (Blutbeteiligung von MF)
- [Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom](#)
- [Kutanes Marginalzonen-Lymphom](#)
- [Kutanes Lymphom mit körniger Mittelfingertätowierung](#)

Lymphoblastische Lymphome:

- [B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie \(B-ALL\)](#)
häufiger
- [T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie \(T-ALL\)](#)
seltener (und T-Zell-Lymphom)

Hinweis: Wenn >25% Blasten im KM (Knochenmark) oder Blut, dann eher **Leukämie**-Diagnose

NK-Zell-Lymphome:

- [Extranodales NK-Zell-Lymphom](#) (assoziiert mit EBV)
- [Agressive NK-Zell-Leukämie \(ANKL\)](#)
- [Chronische NK-Zell-Leukämie](#)

Hodgkin-Lymphom – Verwandte Erkrankungen

- [Nodulares Lymphozyten-dominantes HL](#)
- [EBV-positive Große-B-Zell-Lymphome \(Post-Transplant-Lymphoproliferative Störung\)](#)

Immunproliferative Erkrankungen & Grenzfälle

- [MALT-Lymphome](#) (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)
- [Lymphomatoide Granulomatose](#)
- [Granulomatose mit organerhaltender Vaskulitis \(GANZL\)](#)
- [EBV-assoziierte B-Zell-Lymphoproliferationen](#)

Epidemiologische Übersicht

Lymphomtyp	Häufigkeit	Medianes Alter	5-J. Überleben
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gesamt	85-90%	65-70 J.	70%
Hodgkin-Lymphom (HL) gesamt	10-15%	40 J.	90%+
Wichtigste NHL-Untertypen:			
Follikuläres Lymphom (FL)	20% (von NHL)	65 J.	85-90%
DLBCL	35% (von NHL)	70 J.	65-75%
Kleine lymphozytische Leukämie/Lymphom (CLL/SLL)	15% (von NHL)	70 J.	75%+
Burkitt-Lymphom	2-3% (von NHL)	50 J.	80-90%
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)	2-3% (von NHL)	75 J.	32%
MALT-Lymphom	5-10% (von NHL)	60 J.	80-90%

Klassifikation nach Biologie (Prognose)

Indolent (langsames Wachstum, schlechtere Heilungsaussichten, aber lange Überlebenszeiten)

- Follikuläres Lymphom, CLL/SLL, MALT

Aggressiv (schnelles Wachstum, bessere Heilungsaussichten mit moderner Chemotherapie)

- DLBCL, Burkitt-Lymphom, Hodgkin-Lymphom

Differentielle Darstellung – Non-Hodgkin-Lymphome

Follikuläres Lymphom (FL)

Die aktuelle WHO-Klassifikation (WHO-HAEM-5) unterteilt follikuläre Lymphome in:

- **Klassischer Typ (cFL)**
entspricht früheren Graden 1, 2, 3A (indolent)
- **Follikuläres großzelliges B-Zell-Lymphom (FLBL)**
entspricht früherem Grad 3B (aggressiv)
- **FL mit ungewöhnlichen Charakteristika (uFL)**
neue provisorische Entität

Genetische Subtypen: 90% haben t(14;18)* mit BCL2-Rearrangement; seltener t(8;14) mit MYC-Translokation (schlechte Prognose); 70% Major Breakpoint Region

(MBR)**, 10-15% minor breakpoint region (mbr)***.

* t(14;18) – kennzeichnet (vereinfacht dargestellt) eine Translokation zwischen Chromosom 8 und Chromosom 14. Vollständig ausgeschrieben würde es heißen t(8;14)(q24;q32), die Translokation ergänzt um die Bandenpositionen, die **präzise cytogenetische Lokalisation** q, die den Bruch in Bande **q24** von Chromosom 8 (MYC-Gen) und Bande **q32** von Chromosom 14 (IGH-Lokus) spezifizieren.

** Der MBR befindet sich im **Switch- μ -Bereich (S_μ)** des IGH-Lokus, kurz vor dem Konstanten-Region-Gen C_μ . Diese Region ist ein Ziel der **klassenspezifischen Rekombination (Class Switch Recombination, CSR)** in B-Zellen, was auf einen fehlgeleiteten physiologischen Prozess als Ursache der Translokation hindeutet.

*** Der mbr liegt ebenfalls im S_μ -Bereich, aber etwas **upstream (5')** zur **MBR** und mit **ca. 10–15 %** an der t(8;14)-Translokationen beteiligt. Auch diese Region wird während der CSR angegriffen, jedoch seltener als die MBR.

In beiden Fällen (MBR und mbr) führt die Translokation dazu, dass das **MYC-Gen (8q24)** unter die Kontrolle der starken Enhancer des **IGH-Lokus** gerät, was zu einer **konstitutiven Überexpression von MYC** und damit zur unkontrollierten Zellproliferation führt.

Die verbleibenden Fälle haben Bruchpunkte in anderen Switch-Regionen (z. B. S_α , S_γ) oder im JH-Bereich, was ebenfalls dazu führt, dass das **MYC-Gen (8q24)** unter die Kontrolle starker regulatorischer Elemente des IGH-Lokus gerät, was die **konstitutive Überexpression von MYC** und damit die Tumorentwicklung verursacht.

Lymphoplasmozytisches Lymphom – Waldenström-Makroglobulinämie

Das **Lymphoplasmozytische Lymphom (LPL)**, auch **Morbus Waldenström-Makroglobulinämie (WM)** genannt, ist eine seltene, chronisch lymphoproliferative Erkrankung, die zur Gruppe der reifen B-Zellneoplasien gehört.

Sie zeichnet sich durch eine **lymphoplasmozytäre Infiltration des Knochenmarks**, die Produktion eines **monoklonalen IgM-Antikörpers (Paraprotein)** und eine meist indolente, langsam fortschreitende Verlaufsform aus.

Die Erkrankung tritt überwiegend bei älteren Erwachsenen auf (mittleres

Diagnosealter: 65–72 Jahre), wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen.

Klinisch-morphologische Merkmale

- **Histologisch** zeigt das Lymphom ein dichtes, diffuses oder follikuläres Infiltrat aus kleinen Lymphozyten, plasmazytoiden Lymphozyten und Plasmazellen im Knochenmark und anderen Organen
- Die Tumorzellen sind **CD19+, CD20+, CD22+ (schwach), CD5–, CD10–, CD23–, CD103–, CD27+, FMC7+, CD38+, CD52+ und IgM+**
- **BCL2** wird in ca. 98 % der Fälle exprimiert und stellt ein therapeutisches Ziel dar
- Die **Erhöhung des IgM-Spiegels** führt zu erhöhter Blutviskosität, was zu Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Seh- und Hörstörungen, Nasenbluten und Raynaud-Phänomen führen kann
- **Charakteristische Symptome** umfassen: B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), Anämie (Blässe, Schwäche), Thrombozytopenie (Blutungsneigung), Polyneuropathie (Kribbeln, Schmerzen in Extremitäten) und Kryoglobulinämie/Kälteagglutinin-Krankheit bei Kälteabhängigkeit der IgM-Aggregation
- **Komplikationen** können Leichtkettenamyloidose (Organschädigung), Organinfiltration (Milz-, Lebervergrößerung), Infektionen durch Immunsuppression sein

Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose umfasst andere Erkrankungen mit monoklonaler IgM-Produktion oder lymphoplasmozytärer Infiltration:

- **IgM-Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (IgM-MGUS)**
IgM < 30 g/l, < 10 % Plasmazellen im Knochenmark, keine Symptome
Progressionsrate: 1,5–2 % pro Jahr
- **Andere Non-Hodgkin-Lymphome:**
 - **Marginalzonen-Lymphom (MZL)**
Kann IgM- oder IgG-sekretierend sein, aber meist ohne Knochenmarkbeteiligung
 - **Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)**
CD5+, CD23+, CD20+, IgM-positiv, aber meist ohne IgM-Paraprotein
 - **Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)**

Aggressiver Verlauf, andere Immunphänotypik

- **Multiple Myelom (Plasmozytom)**
Osteolytische Läsionen, Hyperkalzämie, nur selten IgM-Sekretion
- **Hepatitis, HIV, rheumatoide Arthritis**
können sekundär IgM erhöhen
- **Andere IgM-LPL ohne Knochenmarkbeteiligung** (nicht-Morbus-Waldenström-LPL): z. B. IgG/IgA-LPL, nicht-sekretorische LPL (WHO 2022)

Diagnostische Methoden

Die Diagnose basiert auf einer Kombination aus klinischen, laborchemischen und molekulargenetischen Untersuchungen:

- **Serum- und Urin-Elektrophorese + Immunfixation**
Nachweis eines monoklonalen IgM-Proteins
- **Knochenmarkbiopsie**
Bestätigung der lymphoplasmozytären Infiltration (>10 % klonale Zellen)
- **Zytomorphologie**
Beurteilung des Blut- und Knochenmarkausstrichs
- **Immunphänotypisierung (Durchflusszytometrie)**
CD19+, CD20+, CD22+, CD27+, CD38+, CD52+, IgM+, CD5-, CD23-
- **Chromosomenanalyse**
Deletion des langen Arms von Chromosom 6 (del(6q)) bei ~50 %, 6p-Zugewinn, Zugewinne von Chromosomen 4, 8, 3, 18, Deletionen im langen Arm von Chromosom 13
- **FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung):** Nachweis von del(6q), del(11q) (ATM), del(17p) (TP53) – letztere mit ungünstigem Verlauf
- **Molekulargenetik (NGS)**
 - **MYD88 L265P-Mutation:** Bei ~90–95 % der WM-Patienten – **diagnostisch hochspezifisch**
 - **CXCR4-S338X (WHIM-Variante)**
Bei ~30 % – assoziiert mit schlechterem Ansprechen auf Ibrutinib, aggressiverem Verlauf

Therapie

Die Therapie richtet sich nach Symptomen, Risiko, Alter, Allgemeinzustand und Genotyp:

- **Asymptomatische WM** (Waldenström-Makroglobulinämie)
Beobachtung („watch and wait“), Lebenserwartung vergleichbar mit Altersgruppe
- **Symptomatische WM – Erstlinientherapie**
Chemoimmuntherapie (CIT)
 - **DRC (Dexamethason-Rituximab-Cyclophosphamid)**: Für ältere oder gebrechliche Patienten
 - **BR (Bendamustin-Rituximab)**: Für fitte Patienten, schnelle Krankheitskontrolle
- **BTK-Inhibitoren (BTKi)**
 - **Ibrutinib, Zanubrutinib**: Erstlinienindikation, besonders bei Patienten mit **MYD88 L265P**
nicht geeignet bei MYD88 WT / CXCR4 WT
 - Hohe Ansprechraten (>80 %), gute Verträglichkeit, kontinuierliche Therapie
- **Bortezomib-basierte Therapien**
(z. B. Bortezomib-Rituximab) – Schnelle Kontrolle, für Patienten mit hoher Krankheitslast
- **Stammzelltransplantation**
Bei jungen, agilen Patienten mit rezidivierender Erkrankung (selten)

Prognose

- **Medianes Gesamtüberleben**
>10 Jahre (bei asymptomatischen Patienten sogar nahe der Normalbevölkerung)
- **Prognostische Faktoren**
Günstig: MYD88 L265P-Mutation, CXCR

Kleines lymphozytische Leukämie / Lymphom (CLL/SLL)

Dies ist eine **homogene Entität** (kein Subtyp im klassischen Sinne), aber mit prognostischen Subkategorien:

- **Mutated IGHV** (~50%)
bessere Prognose
- **Unmutated IGHV** (~50%)
schlechtere Prognose
- **Del(13q)**
günstiger Risikofaktor

- **Del(11q) / TP53-Mutation**
ungünstige Risikofaktoren
- **Del(17p) / TP53-Mutation**
sehr ungünstige Prognose
- **Complex Karyotype** (≥ 3 Aberrationen)
schlechter

Die **chronische lymphatische Leukämie (CLL)** und das **kleinzellige B-Zell-Lymphom (SLL)** werden gemäß der WHO-Klassifikation 2022 als eine gemeinsame Entität der indolenten B-Zell-Lymphome betrachtet.

Beide Erkrankungen weisen ein identisches immunophänotypisches und histologisches Profil auf, unterscheiden sich jedoch klinisch durch den Ort der Beteiligung: Bei der **CLL** dominiert die **leukämische Infiltration des peripheren Blutes und des Knochenmarks**, während bei der **SLL** die **extramedulläre Beteiligung von Lymphknoten, Milz oder anderen Organen** im Vordergrund steht (Blutlymphozyten $< 5 \times 10^9/L$).

Klinische Merkmale

- **Häufigkeit**
Die CLL ist die häufigste leukämische Erkrankung in Deutschland mit einer Neuerkrankungsrate von ca. 5.600/Jahr
- **Medianes Erkrankungsalter**
72 Jahre (Männer), 76 Jahre (Frauen)
- **Symptome**
Viele Patienten sind asymptomatisch bei Diagnosestellung. Bei fortgeschrittener Erkrankung treten **B-Symptome** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), **Lymphadenopathie, Hepato- und Splenomegalie, Zytopenien** (Anämie, Thrombozytopenie) oder **Autoimmunzytopenien** auf
- **Blutausstrich**
Dominanz kleiner, reifer Lymphozyten mit **dichtem, scholligem Chromatin, schmalen Zytoplasmasaum und Gumprecht'schen Kernschatten** (typisch, aber nicht pathognomonisch)
- **Knochenmark**
Infiltration durch kleine Lymphozyten, oft mit Verlust der Keimzentren

Differenzialdiagnostik

Diagnostische Kriterien (nach IWCLL)

- Dauerhafte Lymphozytose (> 3 Monate) mit $\geq 5 \times 10^9/L$ monoklonalen B-Zellen im peripheren Blut
- Morphologisch: Vorherrschaft kleiner, reifer Lymphozyten im Blutausschlag
- Immunphänotyp: **CD5+, CD19+, CD23+, CD20(dim), CD79b(dim), CD200+, ROR1+; schwache/slg, keine CD10, keine FMC7**
- **Monoklonalität:** Nachweis einer Leichtkettenrestriktion (kappa oder lambda) mittels CD19/Igk oder CD19/Igλ

Differenzialdiagnosen

Erkrankung	Kriterien zur Abgrenzung
Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL)	$< 5 \times 10^9/L$ monoklonale B-Zellen, keine Symptome, keine Lymphknotenvergrößerung, keine Zytopenien
Mantelzelllymphom (MCL)	t(11;14)(q13;q32), CD5+, aber CD23-, cyclin D1+, CD5+ Prolymphozyten > 15% (bei Prolymphozytischer Progression)
B-Zell prolymphozytische Leukämie (B-PLL)	> 55% Prolymphozyten im Blut, CD5-, CD23-, CD20+, CD200-
Haarzelleukämie (HCL)	„Haarzellen“ mit unregelmäßiger Zytoplasma-Struktur, CD103+, CD123+, CD25+, TRAP+, retikuläre Fibrose im Knochenmark
Richter-Transformation (CLL → DLBCL)	Extramedulläre Lymphom-Progression (2–5% der Fälle), aggressiver Verlauf, DLBCL-Typ (zentroblastisch/immunoblastisch), CD30+, CD10+, BCL6+, BCL2-

Diagnostische Methoden

- **Zytomorphologie**
EDTA-Blut, obligat
- **Immunphänotypisierung**
EDTA oder Heparin
Matutes-Score zur Klassifikation
- **FISH**
Standardpanel

del(13q), del(11q), +12, del(17p), IGH-Rearrangements (z. B. t(11;14), t(14;18))

- **Chromosomenanalyse**
Heparin-Blut; **komplexer Karyotyp (≥ 3 Aberrationen)** ist prognostisch ungünstig
- **Molekulargenetik**
IGHV-Mutationsstatus (unmutiert = ungünstig), **TP53, ATM, NOTCH1, SF3B1-Mutationen**
- **MRD-Nachweis**
Sensitivität $\geq 10^{-4}$; wichtig für Therapieüberwachung

Prognose

Die Prognose ist hochgradig heterogen und wird durch mehrere Faktoren bestimmt:

- **IGHV-Mutationsstatus: Unmutiert (U-CLL) = ungünstig**
- **Hypermutiert (H-CLL) = günstig**
- **Chromosomale Aberrationen (FISH):**
 - **del(17p): Ungünstig, TP53-Veränderung** → Therapieresistenz.
 - **del(11q): Ungünstig**, oft mit Lymphadenopathie.
- **Komplexer Karyotyp**
Unabhängiger prognostischer Faktor (ungünstig).
- **Molekulargenetik**
NOTCH1, SF3B1, BIRC3-Mutationen → ungünstig, besonders bei Rezidiv
- **CLL-IPI (International Prognostic Index)**
Berücksichtigt Alter, Binet-Stadium, β_2 -Mikroglobulin, IGHV, del(17p), TP53-Mutation
Wertig für **PFS** (progressionsfreien Überleben), weniger für **OS** (Gesamtüberleben) unter zielgerichteter Therapie

Therapie

Die Therapie ist abhängig vom **Behandlungsbedarf, Prognosefaktoren und Patientenprofil**.

Indikation zur Therapie (nach iwCLL/Onkopedia)

- **Symptome:** B-Symptome, Zytopenien, Fortschreiten der Lymphadenopathie
- **Laborkriterien:** Lymphozyten $> 30 \times 10^9/L$, Zellverdoppelungszeit < 12

Monate, progressive Zytopenien

Behandlungsoptionen

- **Zielgerichtete Therapien (Primärtherapie)**
 - **Ibrutinib** (BTK-Inhibitor)
Standard bei TP53-Veränderungen oder unmutiertem IGHV
 - **Venetoclax** (BCL-2-Inhibitor)
Kombination mit **Obinutuzumab**
besonders bei **del(17p)** oder **TP53-Mutation**
- **Kombinationstherapie (für fitere Patienten)**
 - **Obinutuzumab + Chlorambucil** oder **FCR** (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab)
nur bei **günstigem Risiko** (hypermutiert, keine TP53-Veränderung)

Marginalzonen-Lymphome

Marginalzonen-Lymphome (MZL) sind eine Gruppe indolenter B-Zell-Lymphome, die sich nach ihrer primären Lokalisation in drei Hauptsubtypen unterteilen:

- **extranodales MZL (MALT-Lymphom)**
- **nodales MZL (nMZL)**
- **splenisches MZL (SMZL)**

Alle drei Subtypen gehen von reifzelligem B-Zell-Gewebe aus, zeigen aber unterschiedliche klinische, genetische und therapeutische Merkmale.

Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MALT-Lymphom)

- **Ursprung**
Primär in nicht-lymphatischen Organen (z. B. Magen, Speicheldrüsen, Auge, Haut, Lunge)
- **Häufigkeit**
ca. 8% aller Lymphome, mit Magen als häufigster Lokalisation (30–35%)
- **Pathogenese**
Häufig assoziiert mit chronischer Antigenstimulation durch **Helicobacter pylori**-Infektion (Magen)
oder Autoimmunerkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis)

Differenzialdiagnostik

- Abzugrenzen von **diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)**, **follikulärem Lymphom** und **chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)**
- Klassische **lymphoepitheliale Läsionen** mit Invasion des Epithels durch klonale B-Zellen sind charakteristisch

Diagnosemethodik

- Histologische Untersuchung des betroffenen Organs (z. B. Magenbiopsie)
- **Gastroskopie, Koloskopie, Ultraschall, PET-CT** (bei Staging)
- Immunhistochemie: **CD20+**, **CD79a+**, **CD10-**, **CD5-**, **CD23-**

Therapie und Prognose

- **Erstlinie: Antibiotika-Eradikation von H. pylori** (Remissionsraten bis zu 80%)
- Bei Nichtansprechen oder extragastrischen MALT-Lymphomen: **Strahlentherapie** (24 Gy) oder **Systemtherapie** (z.B. **Rituximab + Bendamustin, Rituximab + Chlorambucil**)
- **Zanubrutinib** (BTK-Inhibitor) als neuer Ansatz bei Rezidiv, bzw. Refraktärkeit

Nodales Marginalzonen-Lymphom (nMZL)

Das **Nodales Marginalzonen-Lymphom** ist ein mit ca. 0,5–1% aller Lymphome und 10% aller MZL seltenes, indolentes B-Zell-Lymphom, das primär in **Lymphknoten**, ohne extranodalen oder splenischen Befall auftritt.

Es gehört zur Gruppe der Marginalzonenlymphome (MZL), die auch das extranodale (MALT-Lymphom) und das splenische Marginalzonenlymphom umfasst.

Klinische Merkmale

- Ähnlich dem **follikulären Lymphom**
fortgeschrittenes Stadium bei Diagnosestellung, Lymphknotenvergrößerungen, Knochenmarkbeteiligung (ca. 30%)

Differenzierung vom splenischen und extranodalen MZL

- **nMZL**
Der primäre Befall betrifft **nur die Lymphknoten**
Es liegt **kein Befall der Milz (splenisch)** und **kein extranodaler**

- **Befall** (z. B. Magen, Speicheldrüse, Auge) vor
- **Splenisches MZL**
Befall der **Milz**, oft mit **Knochenmarkinfiltration** und **leukämischer Beteiligung** des peripheren Blutes
- **Extranodales MZL (MALT-Lymphom)**
Beginnt in **nicht-lymphatischen Organen** (z. B. Magen, Speicheldrüse, Auge) und zeigt oft eine Assoziation mit chronischen Entzündungen (z. B. *Helicobacter pylori*, Sjögren-Syndrom)

Differenzierung von anderen indolenten B-Zell-Lymphomen

- **Follikuläres Lymphom (FL)**
Ähnliches klinisches Bild und Behandlungsansatz, aber histologisch unterschiedliche Zellstruktur (follikuläre Architektur bei FL, marginalzonenähnliche Struktur bei nMZL)
- **Lymphoplasmazytisches Lymphom**
Kann klinisch und histologisch überlappende Merkmale aufweisen; Differenzierung durch spezifische Immunphänotypen (z. B. Ausfall von CD5, CD10, CD23 bei nMZL, aber Ausprägung von Plasmazellmarkern bei LPL)
- **Reife B-Zell-Lymphome**
Differenzierung mittels Immunhistochemie (z. B. **CD20+**, **CD5-**, **CD10-**, **CD23-**, typisch für nMZL)

Diagnosemethodik

- Histologische Diagnose durch **Lymphknotenbiopsie** (Ausschlussdiagnose)
- Staging nach **Ann-Arbor-Klassifikation**
- **PET-CT, Knochenmarkbiopsie, Blutbild, Lungenfunktionstests, EKG/Herz-Echo** (vor Therapie)

Therapie

- **Erstlinie**
Rituximab + Chemotherapie (z. B. **Bendamustin, CVP, CHOP**)
- **Rituximab-Erhaltungstherapie** (2 Jahre) zeigt verlängertes progressionsfreies Überleben
- Bei Rezidiv:
erneute Rituximab/Chemotherapie, Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation (bei Frührezidiven)

- Bei refraktärer Erkrankung
BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Zanubrutinib) oder PI3K-Inhibitoren (Idelalisib, Copanlisib)

Splenisches Marginalzonen-Lymphom (SMZL)

Das **Splenisches Marginalzonen-Lymphom (SMZL)** ist eine mit ca. **1–2%** aller Lymphome; und ca. **2%** aller MZL, seltene, indolente B-Zell-Neoplasie, die sich primär in der Milz manifestiert und häufig mit einer Beteiligung des Knochenmarks und des peripheren Bluts einhergeht.

Die Differenzialdiagnose ist aufgrund der fehlenden spezifischen zellulären Marker schwierig und erfordert eine multimodale Diagnostik.

Klinische Merkmale

- Typisch sind **Splenomegalie, Knochenmarkinfiltration** und variable **leukämische Beteiligung** des peripheren Bluts
Eine generalisierte Lymphadenopathie ist selten

Zytomorphologie

- Im peripheren Blut finden sich **lymphatische Zellen mit kurzen, polar angeordneten Villi, plasmazytoide Lymphozyten** und unauffällige Lymphozyten. Die Zellen zeigen eine reifzellige, villöse Morphologie

Histologie

- Die Milz zeigt einen Befall der weißen und roten Pulpa, wobei die weiße Pulpa typischerweise erweitert ist. Im Knochenmark zeigen sich **mikronoduläre Infiltrate** von atypischen Lymphozyten

Immunphänotyp

Die Tumorzellen exprimieren **Pan-B-Zell-Antigene** (CD19, CD20, CD22, CD79a), **sIgM/IgD** und **FMC7**, sind aber **negativ für CD5, CD10, CD23, CD43, CD103, Cyclin D1 und Annexin A1**.

Die **Fehl-Expression von CD5** ist entscheidend zur Differenzierung von der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und dem Mantelzell-Lymphom (MCL)

Zytogenetik und molekulare Marker

- **Deletion 7q:** In ca. **30–40% der Fälle** nachweisbar – ein charakteristisches, aber nicht spezifisches Merkmal
- **Trisomie 3q und Zugewinne von 1q, 8q, 12q, 18** sind häufig
- **Molekulargenetische Veränderungen:** Mutationen in **NOTCH2 (10–25%)**, **KLF2 (10–40%)**, **TP53** und **MYD88** sind häufig und assoziiert mit ungünstigerem Verlauf.
- **Keine charakteristische Translokation** wie beim follikulären Lymphom (t(14;18)) oder Mantelzell-Lymphom (t(11;14))

Differenzialdiagnostik

- **Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nucleoli (SBLPN):** Mutationen in MAP2K1, spezifische Zellmorphologie
- **Chronische lymphatische Leukämie (CLL):** CD5-positiv, CD23-positiv, Zellmorphologie anders
- **Mantelzell-Lymphom (MCL):** CD5-positiv, Cyclin D1-positiv, t(11;14) vorhanden
- **Haarzelleukämie (HZL):** BRAF V600E-Mutation, „Haarzellen“ im Blut, CD11c-positiv
- **Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL):** MYD88 L265P-Mutation, CXCR4-Mutation, IgM-Makroglobulinämie
- **Splenisches diffus kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa (SDRPL):** Histologisch anders, häufiger Beteiligung der roten Pulpa

Diagnosemethodik

- **Periphere** Lymphozytentypisierung, Knochenmarkbiopsie, Splenektomiepräparat (selten)
- **Immunphänotyp:** CD20+, CD79a+, sIgM/IgD+, CD5–, CD10–, CD23–, CD43–, Annexin A1–, Cyclin D1–.
- **Ki67-Färbung:** Targetoides Muster (charakteristisch)
- **Molekulargenetik:** NOTCH2- (10–25%) und KLF2- (10–40%) Mutationen → ungünstigerer Verlauf
- **Milzhistologie**

Therapie und Prognose

- **Therapieindikation**

Nur bei Zytopenien (Hb <10 g/dl, Thrombozyten <80 000, Neutrophile <1000) oder symptomatischer Splenomegalie

- **Therapieoptionen**
 - **Splenektomie** (gleichwertige Option).
 - **Rituximab-Monotherapie**
 - oder **Rituximab + Bendamustin**.
- Medianes Gesamtüberleben >10 Jahre
POD24 (Progression innerhalb von 24 Monaten) → medianes Überleben 3–5 Jahre

Primär kutane Lymphome (CL)

Primär kutane Lymphome (CL) sind eine heterogene Gruppe von lymphoproliferativen Erkrankungen der Haut, die sich durch isolierten Hautbefall ohne systemische Beteiligung auszeichnen. Sie machen etwa **70 %** der kutanen Lymphome aus (T-Zell-Lymphome) und **25 %** (B-Zell-Lymphome), wobei die restlichen 5 % seltene Formen umfassen. Die Erkrankung tritt vorwiegend im mittleren bis höheren Alter auf, mit einer jährlichen Inzidenz von etwa **1.000 Neuerkrankungen in Deutschland**.

Klinisch-morphologische Merkmale

- **Häufigste Form: Mycosis fungoides (MF)**
beginnt typischerweise mit erythematösen Plaques, die sich zu schuppenden, verdickten Läsionen entwickeln („Cigarette paper“-Plaques)
Später können Tumorknoten und eine generalisierte Beteiligung auftreten
- **Primär kutanes B-Zell-Lymphom (CBCL)**
 - **Folikuläres Lymphom**: Solitäre oder wenige, glatte, rote bis braunrote Plaques am Rumpf, Gesicht oder Kopf. Klinisch oft **symptomlos**
 - **Marginalzonenlymphom**: Multiple Papeln oder Plaques, oft am Bein
 - **Sézary-Syndrom**: Generalisierte Erythrodermie, Lymphadenopathie, Juckreiz, Pseudopapillome, **CD4+/CD56+-T-Zellen** im Blut

Differenzialdiagnose

- **Klinisch**
Psoriasis, atopisches Ekzem, chronische Kontaktdermatitis, Lichen planus, Lupus erythematodes, Hauttuberkulose, Mycosis fungoides vs. Pityriasis rubra pilaris

- **Histologisch**

Pseudolymphome (z. B. *Lymphadenosis cutis benigna*), benignes Lymphozyteninfiltrat, reaktive Lymphadenopathie, Cutis laxa, Granulomatous slack skin, Subkutanes pannikulitisartiges Lymphom

- **Spezifische Differenzialdiagnosen bei CBCL**

Primär kutanes follikuläres Lymphom vs. reaktive

Keimzentren, **Marginalzonenlymphom** vs. chronische Entzündung, **diffus-**

großzelliges Lymphom vs. malignes Melanom, Hodgkin-Lymphom, Karzinom

Diagnostische Methoden

- **Klinische Untersuchung**

Ausführliche Anamnese, Haut- und Lymphknotenuntersuchung

- **Histologie**

Biopsie mit **mehreren Ebenen**, bevorzugt bei nicht-erodierten Läsionen

- **Immunhistochemie**

CD20, CD79a (B-Zellen), CD3, CD4, CD5, CD7 (T-Zellen), CD30 (für CD30+-Erkrankungen), Bcl-2, Bcl-6, CD10

- **Molekularbiologie**

– **PCR für klonale Immunglobulin-Gene (IGK, IGH)** – Nachweis einer klonalen Tumorzellpopulation

– **FISH oder Cytogenetik**

t(14;18)(q32;q21) bei follikulärem Lymphom (nur in ca. 30–50 % der primär kutanen Fälle)

- **Staging – TNM-Klassifikation (ISCL/EORTC):**

– **T** – Größe und Ausdehnung der Hautläsionen (T1–T4)

– **N** – Lymphknotenbefall (N0–N3)

– **M** – Systemischer Befall (M0–M1)

- **Bildgebung**

PET/CT zur Detektion von subklinischem Befall (empfohlen bei höherem Stadium)

- **Knochenmarkbiopsie**

Bei Verdacht auf systemische Ausbreitung (z. B. bei diffus-großzelligem Lymphom)

Therapie

- **Lokal begrenzte Läsionen (Stadium I/II)**

– **Strahlentherapie:** Dauerhafte lokale Tumorkontrolle bei **90–100 %** der CTCL-

und **95–100 %** der CBCL-Fälle

- **Topische Therapie:** Nitrogenmustard (Mechlorethamin), Bexarotene-Gel (für MF), Imiquimod, Corticosteroide
- **Multiplikative oder lokal fortgeschrittene Läsionen**
 - **Phototherapie:** UVB, PUVA (für MF)
- **Systemische Therapie**
 - **Rituximab** (Anti-CD20-Antikörper): Standard bei B-Zell-Lymphomen (R-CHOP, R-CVP)
 - **CHOP-Schema** (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder **R-CHOP** bei aggressiven Formen
 - **Brentuximab vedotin** (CD30+)
- **Prophylaxe bei Sézary-Syndrom:** Systemische Therapie, z. B. **Methotrexat, Bexarotene, Alemtuzumab**.
- **Studienbasierte Therapie:** Bei frühen Läsionen („low burden“) kann eine „**wait and see**“-Strategie mit **Rituximab** (RESORT-Studie) überlegen sein gegenüber Beobachtung

Prognose

- **Gute Prognose (>5 Jahre Überlebenszeit)**
 - Mycosis fungoides (frühe Stadien), primär kutanes **follikuläres B-Zell-Lymphom**, **Marginalzonenlymphom**, **Lymphomatoide Papulose**, **Pagetoide Retikulose**.
 - **5-Jahres-Überlebensrate:** bis zu **95 %** bei follikulärem Lymphom ohne Knochenmarkbeteiligung
- **Mittlere Prognose (2–5 Jahre)**
Sézary-Syndrom, follikulotrope MF, diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (andere Typen)
- **Schlechte Prognose (<2 Jahre)**
Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom, **gamma/delta-T-Zell-Lymphom**, **CD4+/CD56+-Neoplasie**, **NK/T-Zell-Lymphom**
- **Prognostische Faktoren**
Lokalisation am Bein (schlechtere Prognose), Knochenmarkinfiltration, **Bcl-2-Expression**, **t(14;18)-Negativität**, **hohe LDH**, **CD56-Positivität**

Hinweis: Die Prognose hat sich durch moderne Therapien (z. B. **Rituximab, Immuntherapien**) deutlich verbessert, jedoch fehlen aktuelle, großskalige Statistiken, die diese Entwicklungen vollständig

widerspiegeln. Die **Klonalitätsanalyse** ist ein wichtiger prognostischer Faktor, der in älteren Studien noch nicht berücksichtigt wurde.

Primär duodenales B-Zell-Lymphom (MALT-Typ)

Ein primär duodenales B-Zell-Lymphom des mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom) ist eine seltene Form des malignen Non-Hodgkin-Lymphoms, das sich im Duodenum entwickelt. Es entsteht aus B-Zellen und wächst auf Kosten des lymphoiden Gewebes der Schleimhäute.

Obwohl es selten ist, gehört es zu den häufigeren extranodalen Lymphomen, wobei der Magen die häufigste Lokalisation ist, gefolgt vom Duodenum und anderen gastrointestinalen Regionen.

MALT-Lymphome sind insgesamt **selten** und machen etwa **7–8 %** aller neu diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome aus. Der **Magen ist die häufigste Lokalisation** (30–60 % der MALT-Lymphome), während das **Duodenum deutlich seltener betroffen** ist.

Laut aktuellen Leitlinien und Studien finden sich MALT-Lymphome im **gesamten gastrointestinalen Trakt** nur in etwa **5 % der Fälle**, wobei der überwiegende Teil im Magen lokalisiert ist.

Spezifische Daten zur Inzidenz im Duodenum liegen nicht vor, aber es wird als **seltenste Lokalisation im Dünndarm** angesehen. Schätzungen zufolge entfallen **nur etwa 3 % aller MALT-Lymphome auf den Intestinaltrakt**, und davon ist der duodenale Anteil minimal.

Die **Inzidenz aller MALT-Lymphome** liegt bei etwa **1 Fall pro 313.000 Personen pro Jahr**, mit einem mittleren Erkrankungsalter von **65 Jahren**.

Eine leichte **weibliche Prädominanz** wird beschrieben, im Gegensatz zu Magenlymphomen, die eher Männer betreffen.

Ein primär duodenales MALT-Lymphom ist eine **indolente, meist lokal begrenzte Erkrankung**, die durch ***H. pylori*-Eradikation** therapiert werden kann. Die **Diagnose erfordert eine histologische und immunhistochemische Bestätigung**, ergänzt durch **molekularbiologische und bildgebende Verfahren**.

Klinische Merkmale

- **Symptome**
Häufig unspezifisch, wie **Mattigkeit, Gewichtsverlust, abdominelle Schmerzen, Übelkeit oder Blutungen** aus dem oberen Gastrointestinaltrakt
In einigen Fällen kann es zu **obstruktiven Symptomen** kommen, wenn das Lymphom die Darmwand infiltriert oder eine Stenose verursacht
- **Klinisches Bild:** Die Erkrankung verläuft meist **indolent**, aber bei Progression kann es zu einer **Transformation in ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)** kommen. Dies wird als eine klinisch ungünstige Entwicklung gewertet

Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnosen umfassen:

- **Benigne entzündliche Erkrankungen** des Duodenums (z. B. chronische Enteritis, Crohn-Krankheit)
- **Maligne Tumoren** des Duodenums (z. B. Adenokarzinom, GIST)
- **Andere Non-Hodgkin-Lymphome** (z. B. DLBCL, folliculäres Lymphom)
- **Infektionen** (z. B. *Helicobacter pylori*-assoziierte Gastritis, auch bei MALT-Lymphomen des Duodenums relevant)
- **Autoimmunerkrankungen** (z. B. Zöliakie, Autoimmunenteritis)

Diagnostische Methoden

- **Endoskopie mit Biopsie**
Die **Histologie** zeigt eine **infiltrierende Lymphozytenpopulation** in der Mukosa und Submukosa, oft mit **Mantelzonen-ähnlicher Struktur**
- **Immunhistochemie**
Bestätigt die B-Zell-Genese: **CD20+, CD79a+, PAX5+, CD10-, BCL2+, MUM1-**. **CD5-** und **CD23-** helfen, von CLL/SLL abzugrenzen
- **Klonalitätsanalyse**
Nachweis einer **B-Zell-Klonalität** (z. B. durch PCR für IgH-Genrearrangements)
- **Molekularbiologische Untersuchungen**
 - **FISH**
Ausschluss von Translokationen wie **t(11;18)(q21;q21)** (BIRC3-MALT1), die mit Therapieresistenz assoziiert sind
 - **Genexpressionsprofil:**

Subklassifikation nach **COO (Cell of Origin)** – GCB-ähnlich oder ABC-ähnlich – hat prognostische Relevanz

- **Bildgebung**
 - **CT- oder MRT-Abdomen** zur Stadieneinteilung
 - **FDG-PET/CT** wird bei Verdacht auf fortgeschrittenes Stadium oder Transformation empfohlen, da MALT-Lymphome oft **niedrige FDG-Avidität** aufweisen

Therapie

- **Erste Wahl bei isolierter duodenaler Beteiligung und Nachweis von *H. pylori*: Antibiotikatherapie zur Eradikation**, was in bis zu **50–70% der Fälle** zu einer vollständigen Remission führt
- **Bei negativem *H. pylori*-Status oder Therapieresistenz**
 - **Strahlentherapie** bei lokal begrenzten Läsionen (z. B. im Duodenum) sehr wirksam, mit hohen Remissionsraten
 - **Chemotherapie** bei fortgeschrittenem Stadium oder Transformation in DLBCL: **R-CHOP** (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison).
 - **Neue Therapien** bei rezidivierendem oder refraktärem Verlauf:
 - **BTK-Inhibitoren** (z. B. **Ibrutinib**)
 - **BCL2-Inhibitoren** (z. B. **Venetoclax**), besonders bei *H. pylori*-negativen oder *t(11;18)*-positiven Fällen.
- **Chirurgie** nur bei Komplikationen wie Blutung oder Perforation indiziert, nicht als kurative Therapie.

Prognose

Die **Prognose ist gut bei früher Diagnose und Therapieanspruch**, wird jedoch bei Transformation oder spezifischen genetischen Marker ungünstig.

- **Günstig bei isolierter, *H. pylori*-positiver Läsion** – 10-Jahres-Überlebensrate **> 75%**.
- **Ungünstiger bei Transformation in DLBCL** – verschlechtert sich deutlich; erfordert aggressive Therapie.
- **Faktoren für ungünstige Prognose:**
 - **t(11;18)(q21;q21)-Translokation**
 - **CD5-Expression**
 - **Lokalisation außerhalb des Magens** (z. B. Duodenum)

- Stadium III/IV
- Erhöhtes LDH
- Zahl der extranodalen Organe (nach IPI)

Klinisch-morphologische Merkmale

- **Morphologie**
Infiltration der Mukosa und Submukosa durch **kleine bis mittelgroße Lymphozyten** mit **zentrizentrischer Zellkernform**, gute Differenzierung, niedrige Proliferationsrate (Ki-67 < 10%)
- **Immunophänotyp**
CD20+, CD79a+, CD10–, BCL2+, MUM1–, CD5–, CD23–
- **Genetik**
t(11;18)(q21;q21) in 20–40% der Fälle, **t(1;14)(p22;q32)** selten, **BCL10-Translokationen** möglich

Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Das **Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)** ist die häufigste Form des Non-Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen und zeichnet sich durch eine aggressive klinische Verlaufsform aus.

Es entsteht aus reifen B-Zellen und wird in der aktuellen WHO-Klassifikation (WHO-HAEM5) und der International Consensus Classification (ICC) als **DLBCL, NOS (nicht anderweitig klassifiziert)** definiert, wobei eine Unterteilung in molekulare Subtypen empfohlen wird.

Molekulare Subtypen (Cell of Origin, COO)

- **GCB-DLBCL (germinal center B-cell-like)**
Ähnelt der Entwicklung von B-Zellen im Keimzentrum
Weist eine bessere Prognose auf mit einem 5-Jahres-progressionsfreien Überleben von **70–80%**
- **ABC-DLBCL (activated B-cell-like)**
Ähnelt aktivierten B-Zellen außerhalb des Keimzentrums
Geprägt durch eine ungünstigere Prognose mit einem 5-Jahres-progressionsfreien Überleben von **40–50%**
- **10–15% der Fälle** können derzeit keinem Subtyp zugeordnet werden

Klinische Merkmale

- **Hauptmanifestationsorte**
Lymphknoten, Milz, Knochenmark, extranodale Organe (z. B. Gastrointestinaltrakt, Haut)
- **B-Symptome** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) sind häufig
- **Prognosefaktoren**
Alter >60 Jahre, fortgeschrittenes Stadium (III–IV), erhöhte LDH, hoher IPI-Score, große Tumormasse (Bulk >7,5 cm), Knochenmarkinfiltration, männliches Geschlecht, Vitamin-D-Mangel

Differenzialdiagnostische Abgrenzung

DLBCL, NOS muss von anderen großzelligen B-Zell-Lymphomen abgegrenzt werden, darunter:

- **Hochmaligne B-Zell-Lymphome (HGBL) mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements**
(„Double-Hit“- oder „Triple-Hit“-Lymphome), die als eigenständige Entitäten gelten
- **Großzelliges B-Zell-Lymphom mit IRF4-Rearrangement** (definitive Entität)
- **Primäres DLBCL des Zentralnervensystems, des Hodens oder der Vitroretina**
- **EBV-positives DLBCL, KSHV/HHV8-positives DLBCL, fibrinassoziertes DLBCL und HGBL mit 11q-Aberration**

Diagnostische Kriterien

Die Standarddiagnostik umfasst:

- **Histopathologische Untersuchung** eines Lymphknotenbiopsats
- **Immunhistochemie** mit Markerpanel (CD20, CD10, BCL6, MUM1, CD5, CD30, MYC, BCL2)
- **Genexpressionsanalyse** zur Bestimmung des COO-Subtyps (Goldstandard, aber keine Regelleistung der Krankenkassen)
- **Zytogenetik und molekulargenetische Analysen** (MYC-, BCL2-, BCL6-Translokationen, Mutationen in EZH2, MYD88, CARD11, CREBBP)
- **Bildgebung** (CT, PET-CT) und **Knochenmarkuntersuchung** zum Staging

Therapie und Prognose

- **Erstlinientherapie**
R-CHOP-Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) für Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko
- **Alternativen**
Pola-R-CHP (mit Polatuzumab-Vedotin) bei intermediärem bis hohem Risiko
- **Rezidiv/Refraktär**
CAR-T-Zelltherapie (z. B. Tisagenlecleucel, Axicabtagen-ciloleucel), **Bispezifische Antikörper** (Epcoritamab, Glofitamab, Odronextamab), **Loncastuximab tesirin** oder **autologe Stammzelltransplantation**

Unbehandelt verläuft DLBCL rasch letal, doch mit modernen Therapien erreichen bis zu **70% der Patienten Heilung**.

Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (pMBCL)

Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL) ist eine seltene, aggressive Unterform der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), die ca. **2–4 % aller NHL ausmacht** und vor allem **junge Frauen im Alter von durchschnittlich 30–40 Jahren** betrifft (medianes Erkrankungsalter etwa 35 Jahre).

Ursprünglich als Subtyp des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) klassifiziert, wird es seit 2001 in der WHO-Klassifikation als eigenständige Entität geführt, da es sich durch spezifische klinische, pathologische und molekulare Merkmale abgrenzt.

Klinische Präsentation

PMBCL entsteht im **vorderen Mediastinum** (zwischen den Lungen, hinter dem Brustbein) und führt durch das lokale invasive Wachstum zu typischen Symptomen wie:

- **Obere Einflusstauung** (z. B. sichtbare Vene der Thoraxwand),
- **Atemwegskompression** oder -obstruktion,
- **Ösophagus-Einengung**,
- **Perikardtamponade**,
- **Thrombosen der zervikalen Venen**,

- **Pleuraergüsse,**
- **Tumorlyse-Syndrom** (selten).

Laborchemisch finden sich häufig eine **erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH)** und **B-Symptome** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) bei etwa der Hälfte der Patienten.

Pathogenese und Diagnostik

Molekular unterscheidet sich PMBCL deutlich von anderen DLBCL-Subtypen:

- **Konstitutive Aktivierung des NF- κ B- und JAK/STAT-Signalwegs**
- **Häufige Amplifikation des 9p24.1-Locus** mit Überexpression von **PD-L1** und **PD-L2** – ein zentraler Grund für die Wirksamkeit von **PD-1-Inhibitoren** wie **Pembrolizumab** und **Nivolumab**
- **CD30-Positivität** (ähnlich wie beim klassischen Hodgkin-Lymphom)
- **Keine Immunglobuline** (im Gegensatz zu anderen B-Zell-Lymphomen)
- **Ähnlichkeit zu Reed-Sternberg-Zellen** des klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL), was die Diagnostik erschwert

Die Diagnose basiert auf einer **Lymphknotenbiopsie** mit histologischer, immunhistochemischer und molekularbiologischer Analyse.

Circulating tumor DNA (ctDNA) wird als neuer Biomarker in der Diagnostik und Verlaufskontrolle untersucht.

Therapie und Prognose

- **Erstlinientherapie**
Kombination aus **R-CHOP** (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) und **Bestrahlung** des Mediastinums oft ergänzt durch **Etoposid** (z. B. R-CHOP-Plus-Bezugsprogramme).
- **Rezidiv/Refraktär**
PD-1-Inhibitoren (z. B. **Pembrolizumab**, **Nivolumab**) sind etabliert und zulassungsreif
Brentuximab Vedotin (Anti-CD30-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat) und **CAR-T-Zell-Therapien** (z. B. **Axicabtagen Ciloleucel**) bieten vielversprechende Optionen in der Zweit- und Drittlinie
- **Langzeitremission**
Bei initialer Therapie ist die **Überlebensrate über 90 %**

schlechte Prognose bei Rezidiv oder Refraktärität

Differenzialdiagnostik

Wichtige Differenzialdiagnosen sind:

- **Klassisches Hodgkin-Lymphom** (ähnliche molekulare Profile, aber andere Zelltypen)
- **Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL, NOS)**
- **High-Grade B-Cell-Lymphom (HGBL)** mit MYC- und BCL2-Rearrangement („Double-Hit-Lymphom“)
- **Thymuskarzinom** oder **Thymom** (insbesondere im Mediastinum)
- **Lymphknotenmetastasen anderer Tumoren** (z. B. Bronchialkarzinom)

Die Abgrenzung erfolgt durch **Immunhistochemie**, **zytogenetische Untersuchungen** (z. B. FISH für 9p24.1-Amplifikation) und **Transkriptom-Analysen**.

PMBCL ist eine seltenes, aber gut behandelbares, aggressives B-Zell-Lymphom mit charakteristischer Lokalisation im Mediastinum, typischen klinischen Symptomen und einem spezifischen molekularen Profil, das **zielgerichtete Therapien** wie **PD-1-Inhibitoren** und **CAR-T-Zellen** ermöglicht.

Burkitt-Lymphom (BL)

Das Burkitt-Lymphom (BL) ist ein hochmalignes, aggressives B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom mit **außerordentlich hoher Zellteilungsrate** und einer fast 100 %igen Proliferationsrate.

Klinische Merkmale

Morphologisch zeigt es ein **diffuses, rein blastäres Infiltrat** aus mittelgroßen Zellen mit **runden, basophilen Kernen**, **mehreren Nucleoli** und einem **charakteristischen, basophilen Zytoplasma mit Vakuolisierung**. Ein typisches histologisches Merkmal ist das **„Sternenhimmel“-Muster**, erzeugt durch **helle Makrophagen**, die apoptotische Tumorzellen phagozytieren. Klinisch unterscheidet man drei Varianten:

- **Endemisches BL**: Häufig in Afrika, Brasilien und Papua-Neuguinea; meist im **Kiefer oder Gesichtsknochen** manifest, meist bei Kindern. **>95 % EBV-assoziiert**

- **Sporadisches BL:** Weltweit, vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen; typisch **abdominelle Manifestation** (Ileozäkalklappe, Mesenterium), kann zu Darmverschluss führen. **~20 % EBV-assoziiert**
- **Immundefizienz-assoziiertes BL:** Häufig bei HIV-Infektion (AIDS-definierende Erkrankung), mit **nodaler Beteiligung** und **Knochenmarkinfiltration**

Differenzialdiagnostik

- **Hochgradiges B-Zell-Lymphom (HGBL) mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokationen**
(„Double-Hit“-Lymphom)
überschneidet klinisch und biologisch stark mit BL
schlechtere Prognose
- **Akute lymphatische Leukämie (ALL) L3-Form**
(Burkitt-Leukämie), wenn Knochenmarkbeteiligung >25 % vorliegt
- **Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)**
insbesondere bei MYC-Rearrangement, aber ohne die typische Genetik und Morphologie des BL
- **Lymphoproliferative Erkrankungen bei immunsupprimierten Patienten**
(z. B. nach Transplantation)
könne ähnliche EBV-assoziierte Muster aufweisen

Diagnostische Methoden

- **Zytomorphologie**
Knochenmarkausstrich und Gewebebiopsie zeigen charakteristische blastäre Zellen mit „Sternenhimmel“-Muster
- **Immunphänotypisierung**
Positiv für **CD19, CD20, CD10, CD38, CD43, CD81, FMC-7, MYC**
Negativ für **BCL2, CD44, TdT, CD34**
- **Chromosomenanalyse**
Nachweis der **Translokation t(8;14)(q24;q32)** (85 %), seltener t(2;8) oder t(8;22)
- **FISH**
Standardmäßig **MYC-Rearrangement** (mit IGH::MYC* oder MYC-unabhängiger Sonde) nachweisen. **11q23/11q24-Sonde** hilft bei Abgrenzung gegen HGBL11q
* Molekulargenetische Schreibweise „::“, um eine **Genfusion oder Rearrangement** zu symbolisieren;
hier die Fusion des MYC-Onkogens mit dem IGH-Gen

- **Molekulargenetik:** Mutationen in **ID3, MYC, TP53, FOXO1** (besonders bei EBV-negativem BL)
- **Bildgebung:** **PET-CT** (hohe FDG-Aufnahme), **MRT** bei ZNS-Beteiligung
- **Liquoruntersuchung:** Aufgrund hoher ZNS-Beteiligungswahrscheinlichkeit obligat
- **LDH-Spiegel:** **>500 U/L** ist ein Risikofaktor

Therapie

Die Behandlung ist **notfallmäßig** einzuleiten:

- **Erstlinientherapie**
Intensive, kurze Chemotherapie mit **Rituximab**
(z. B. **R-CODOX-M/R-IVAC** oder **GMALL-B-ALL/NHL-Protokoll**)
- **Prophylaxe des ZNS**
Intrathekale und systemische **Methotrexat**
- **Tumorlysesyndrom-Prophylaxe**
Intravenöse Hydratation, **Allopurinol** oder **Rasburicase** (bei G6PD-Mangel kontraindiziert!)
- **Salvage-Therapie**
Bei Rezidiv oder Therapieversagen **autologe Stammzelltransplantation** (eingeschränkte Erfolgsaussichten)
- **Seltene Indikationen**
Strahlentherapie oder chirurgische Intervention bei komplizierter Symptomatik (z. B. Darmverschluss).

Prognose

- In **ressourcenstarken Ländern**
Gesamtüberleben >80 % bei Erwachsenen, >90 % bei Kindern unter modernen Immunochemotherapien (z. B. mit Rituximab)
- In Ländern mit **geringen Ressourcen**
Prognose deutlich schlechter aufgrund von Diagnose- und Behandlungsverzögerungen
- **BL-IPi (International Prognostic Index)**
Hilft bei Risikoeinschätzung (z. B. LDH, Stadium, Alter, ZNS-Beteiligung)
- **Molekulargenetische Subgruppen**
(z. B. mit TP53-, ID3- oder FOXO1-Mutationen) beeinflussen den Krankheitsverlauf

Lymphoblastisches Lymphom (BL)

Die differenzielle Diagnose des lymphoblastischen Lymphoms (BL) erfordert eine sorgfältige Abgrenzung gegenüber anderen B-Zell-Neoplasien, insbesondere dem **Burkitt-Lymphom (BL)**, dem **diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)** und der **B-Linien-Akuten Lymphoblastischen Leukämie (B-ALL)**.

Die klinisch-morphologischen, immunophänotypischen und molekulargenetischen Merkmale sind entscheidend für die korrekte Klassifikation.

Klinisch-morphologische Merkmale

- **Zytomorphologie**
Beim **Burkitt-Lymphom** zeigen die Zellen mittelgroße, blastäre Formen mit **tief-basophilen Zytoplasma**, **charakteristischer Vakuolisierung**, **runden Kernen** und **mehreren basophilen Nucleoli**
Die Zellteilungsrate ist extrem hoch.
- **Zellgröße und Zellzytoplasma**
Im Gegensatz zur B-ALL sind die Zellen bei BL **nicht klein**, sondern mittelgroß, und zeigen **keine signifikanten Zellzytoplasma-Veränderungen** wie bei der ALL
- **Proliferationsindex**
Ki67 > 95% – ein zentraler Marker für die hohe Zellproliferation bei BL

Differenzialdiagnostik

- **Gegenüber B-ALL**
 - **Fehlende Expression von unreifen Markern**: BL ist **CD34-** und **TdT-negativ**, während B-ALL **CD34+** und **TdT+** ist
 - **Leichtkettenexpression**: BL zeigt **konzentrierte Leichtkettenexpression (kappa/lambda)**, was bei B-ALL fehlt
- **Gegenüber DLBCL**
 - **MYC-Rearrangement**: Beim BL ist **MYC-Translokation (t(8;14), t(8;22), t(2;8))** zentral, aber **nicht spezifisch** – sie tritt auch bei DLBCL auf
 - **Karyotyp**: BL zeigt **weniger komplexe Karyotypen** als DLBCL
 - **Immunphänotyp**
BL ist **CD10+, CD19+, CD20+, CD38+++, CD81+++, CD43+, MYC+++**, aber **BCL2-, CD5-, CD44-, CD138-**

- **Gegenüber HGBL mit 11q-Aberrationen**

Die Entität **HGBL mit 11q-Aberration (HGBL11q)** wurde 2022 von der WHO neu definiert und zeichnet sich durch **11q23/11q24-Veränderungen** aus

Es unterscheidet sich molekular von klassischem BL (z. B. durch Mutationen in **ID3, TP53, FOXO1**)

Diagnostische Methoden

- **Zytomorphologie** – Obligatorisch
- **Immunphänotypisierung (Flow Cytometrie)**
EDTA oder Heparin als Antikoagulans. Nachweis von **CD19+, CD20+, CD10+, CD38++, CD81+++, CD43+, MYC+++, BCL2-**
- **FISH** – Obligatorisch
Nachweis von **MYC-Rearrangements** (IG::MYC-Sonde) und **11q-Aberrationen** (11q23/24-Sonde)
Unterscheidung zwischen **BL, HGBL11q** und **DLBCL/HGBL-MYC/BCL2**
- **Molekulargenetik**
Analyse von **ID3, TP53, FOXO1, MYC**. **Fehlende BCL2-Rearrangement** bei BL im Gegensatz zu HGBL
- **Chromosomenanalyse**
Heparin (als Antikoagulans für Anzucht) empfohlen, Bestätigung komplexer Veränderungen

Therapie

- **Standardtherapie**
Intensive Immunochemotherapie (z. B. **R-CODOX-M/IVAC, DA-EPOCH-R**) mit **Rituximab**
- **ZNS-Prophylaxe**
Notwendig aufgrund hoher ZNS-Beteiligung
- **Zielgerichtete Therapien**
In klinischen Studien untersucht: **BCL2-Inhibitoren (Venetoclax)**, **BTK-Inhibitoren (Ibrutinib)**, **BCL6-Inhibitoren**, **PI3K-Inhibitoren**
- **Stammzelltransplantation**
Bei Rezidiv oder hochriskanten Fällen

Prognose

- **Erwachsene**

Gesamtüberleben > 80% bei moderner Therapie in ressourcenstarken Ländern.

- **Kinder**
Über 90% 5-Jahres-Überleben.
- **Prognostische Faktoren:**
 - **BL-IPI (Burkitt-Lymphom International Prognostic Index):** Berücksichtigt Alter, Stadium, LDH, Allgemeinzustand, extranodale Beteiligung
 - **Molekulare Subgruppen – EBV-negatives BL mit TP53- oder ID3-Mutationen** zeigt schlechtere Prognose
 - **ZNS-Beteiligung und hohe LDH** sind ungünstige Faktoren

Die korrekte Diagnose erfordert einen **integrierten Ansatz** aus **Morphologie, Immunphänotypisierung, FISH und Molekulargenetik**, um das Burkitt-Lymphom von anderen aggressiven B-Zell-Lymphomen abzugrenzen und eine präzise Therapie zu ermöglichen.

Primär kutanes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Beintyp (DLBCL, LT)

Das **primär kutane diffus großzellige B-Zell-Lymphom, Beintyp (DLBCL, LT)** ist ein **aggressives, primär kutanes Lymphom mit schlechter Prognose**, das durch **spezifische klinische, histologische und molekularbiologische Merkmale** charakterisiert ist und sich hauptsächlich an den Beinen manifestiert.

Die Diagnose erfordert eine **umfassende Ausbreitungsdiagnostik**, und die Therapie basiert auf **R-CHOP** als Standard.

Die Prognose ist trotz Therapie mäßig, weshalb frühzeitige und intensive Behandlung entscheidend ist.

Es unterscheidet sich klinisch, histologisch und prognostisch deutlich von den indolenten Formen wie dem primär kutanen Marginalzonenlymphom (PCMZL) oder dem primär kutanen Keimzentrumlymphom (PCFCL).

Klinische Merkmale

- **Lokalisation**
Typischerweise **einzelnen oder in Gruppen an einem oder beiden Beinen**

- **Erscheinungsbild**
Dunkel erythematöse bis livide, harte, indurierte Tumoren, die sich als Plaques oder Knoten präsentieren
- **Verlauf**
Aggressiv, mit **rascher Wachstumsgeschwindigkeit** und hohem Rezidivrisiko
- **Systemische Symptome**
Bei fortgeschrittenem Stadium können B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) auftreten

Klinisch-morphologische Merkmale

- **Histologie**
Diffuse Infiltrate großer, reifer B-Zellen mit **nukleären Merkmalen wie großer Zellgröße, großer Nukleolen und zahlreichen Mitosen.**
- **Immunhistochemie**
 - **Positiv für** CD20, CD79a, CD10 (in Teilen), Bcl-6, MUM1/IRF4
 - **Negativ für** CD5, CD10 (in der Regel), Bcl-2 (in der Regel negativ, im Gegensatz zu systemischen DLBCL)
- **Molekularbiologie**
Häufige Mutationen in **Bcl-2, MYD88, MALT-1, Myc und INK4**, was Zelltodresistenz und Dysregulation des Zellzyklus fördert.
Die Pathogenese ist jedoch noch nicht vollständig verstanden

Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da das DLBCL, LT klinisch und histologisch mit anderen Hauttumoren oder lymphoproliferativen Erkrankungen verwechselt werden kann:

- **Reaktive B-Zell-Pseudolymphome**
Ähnliche histologische Bilder, aber **keine klonale Immunglobulin-Umlagerung**, keine systemische Beteiligung
- **Systemische DLBCL mit primärer Hautbeteiligung**
Muss durch **Ausbreitungsdiagnostik** (CT, PET-CT, Knochenmark) ausgeschlossen werden
- **Andere kutane Lymphome**
DLBCL, LT muss von **PCFCL, PCMZL** und **intravaskulärem großzelligem B-Zell-Lymphom** abgegrenzt werden
- **Andere maligne Hauttumoren**

Melanom, Karzinom, Sarkom werden durch Immunhistochemie (z. B. S100, HMB-45, desmin) abgegrenzt

Diagnostische Methoden

- **Biopsie**
Atraumatische, ausreichend große Probebiopsie für histologische, immunhistochemische und molekularbiologische Untersuchungen
- **Immunhistochemie**
Nachweis von **CD20, CD79a, Bcl-6, MUM1/IRF4**, Ausschluss von CD5, CD10
- **Molekularbiologie**
Nachweis einer **klonalen Immunglobulin-Schwerkettenumlagerung**
- **Ausbreitungsdiagnostik**
 - **Laborchemie** – Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, LDH
 - **Bildgebung** – PET-CT oder CT des Thorax, Abdomens und Beckens
 - **Knochenmarkbiopsie** – **Pflicht bei DLBCL, LT** aufgrund des aggressiven Verlaufs
 - **Lymphknotenuntersuchung** – Zervikale und axilläre Lymphknoten

Therapie

- **Erstlinientherapie**
R-CHOP-Schema (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
- **Alternative**
Andere Polychemotherapien mit Rituximab, gegebenenfalls **Stammzelltransplantation** bei Rezidiv oder therapieresistenter Erkrankung
- **Lokale Therapie**
Bei solitären Läsionen – **Radiotherapie** oder **Totalexzision**, jedoch nur als **Adjunktion**, nicht allein bei DLBCL, LT
- **Systemische Therapie**
Bei multiplen oder disseminierten Läsionen – **intravenöses Rituximab** in Kombination mit Chemotherapie

Prognose

- **5-Jahres-Überlebensrate**
ca. 55 % – deutlich schlechter als bei indolenten Formen

- **Faktoren mit ungünstiger Prognose**
Alter > 60 Jahre, hohe LDH, Knochenmarkbeteiligung, hohe Tumorstadien (T3/T4), fehlende CD10-Expression
- **Rezidivrate**
Hoch, **40–50 % der Patienten erleiden Rezidive**
- **Nachsorge**
Regelmäßige Kontrollen (z. B. alle 3 Monate in den ersten 3 Jahren, danach alle 6 Monate) mit klinischer Untersuchung, Labor und ggf. Bildgebung

Grauzonen/Grenzfälle

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS (DLBCL, NOS) und Burkitt-Lymphom (BL)

Das **Diffus großzellige B-Zell-Lymphom, NOS (DLBCL, NOS)** und **Burkitt-Lymphom (BL)** sind beide aggressive B-Zell-Lymphome mit überlappenden morphologischen und immunophänotypischen Merkmalen, was eine präzise Differenzierung erforderlich macht.

Die aktuelle WHO-Klassifikation 2022 hat die Differenzierung klarer gestaltet, indem sie spezifische genetische Marker als entscheidend für die Klassifikation definiert hat.

Klinisches und morphologisches Bild

- **DLBCL, NOS**
Typischerweise zeigt es eine **diffuse, großzellige Infiltration** mit zentroblastischen, immunoblastischen oder anaplastischen Zellen
Die Zellen sind mittelgroß bis groß, mit lockerem Chromatin und deutlichen Nukleolen. **Nekrosen** sind häufig
Das klinische Bild umfasst Lymphknotenbefall, Milz- und Knochenmarkinfiltration, sowie B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)

Extranodale Manifestationen sind nicht selten

- **Burkitt-Lymphom**

Charakterisiert durch eine **extrem hohe Proliferationsrate** (Ki67 >95 %), ein **„Starry-sky“-Muster** aufgrund von Makrophagen in der Tumormasse und **kleine, homogene Blasten** mit wenig Zytoplasma

Es tritt oft extranodal auf (z. B. im Bauchraum, Knochenmark, ZNS) und ist mit einem schnellen, lebensbedrohlichen Verlauf assoziiert

Differenzialdiagnostik und Methodik

Die Differenzierung beruht auf einer **multimodalen Diagnostik**, da morphologische Ähnlichkeiten bestehen:

- **Zytomorphologie & Histologie**

Die **Zytomorphologie** ist der erste Schritt.

BL zeigt typischerweise **kleine, homogene Blasten**, während DLBCL, NOS größere, heterogene Zellen aufweist.

Die **Knochenmarkzytologie** ist essenziell, da Infiltrationen diskordant zum Lymphknotenbefall sein können.

- **Immunphänotypisierung (Immunhistochemie)**

- **DLBCL, NOS**

Positiv für **CD20, CD19, CD79a, PAX5, CD10 (30–50 %), BCL6 (75–89 %), MUM1/IRF4 (17–42 %)**

BCL2 und **MYC** sind in vielen Fällen exprimiert („Double-Expresser“-Phänotyp)

- **Burkitt-Lymphom**

Positiv für **CD20, CD19, CD79a, PAX5, CD10, BCL6, CD56, LMO2**

BCL2 negativ

MYC stark exprimiert

TdT positiv in bis zu 2 % der Fälle

- **Genetische und molekulare Diagnostik**

- **FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)**

der entscheidende Unterschied:

- **DLBCL, NOS**

- **Keine MYC-BCL2-Rearrangement**

- **MYC-Rearrangement allein (bis zu 14 %) ist möglich, aber kein Hinweis auf BL**

- **Burkitt-Lymphom**

- **Typische Translokation t(8;14)(q24;q32) → MYC-Translokation mit IGH**

- **Zusätzlich kann eine doppelte Translokation (t(8;14);t(2;8)) auftreten**

- **Genexpressionsanalyse (Goldstandard für COO)**

Dient zur Bestimmung des **Cell-of-Origin (COO)**-Subtyps (GCB vs. ABC), jedoch **keine Regelleistung der Krankenkassen**

GCB-Subtyp weist ähnliche Gene wie Keimzentrums-B-Zellen auf, ABC-Subtyp ähnelt aktivierten B-Zellen

- **Molekulargenetik**

BL zeigt typische Mutationen in **ID3, CCND3, TP53**

DLBCL, NOS weist häufig **CREBBP, EZH2, KMT2D, TP53** auf

- **Differenzierung von High-Grade B-Zell-Lymphomen (HGBL)**

- **HGBL mit MYC- und BCL2-Rearrangement („Double-Hit“)**

Ist nicht mehr Teil von DLBCL, NOS, sondern eine separate Entität.

Prognose ungünstig

erfordert intensive Therapie

- **HGBL mit 11q-Aberration**

MYC-Rearrangement negativ, aber **11q23.3-Zugewinn** und **11q24.1-qter-Verlust**

Morphologie und Immunphänotyp ähneln BL, aber **BCL2 negativ**

Ein **erfahrener Hämatopathologe** und **Referenzpathologie** sind empfohlen!

Therapie

- **DLBCL, NOS**

Standardtherapie ist **R-CHOP** (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)

Bei **Rezidiv oder Refraktärkeit** sind **CAR-T-Zell-Therapien** (z. B. Axicabtagene ciloleucel) zugelassen

- **Burkitt-Lymphom**

Erfordert **intensive, kurze Chemotherapien** (z. B. **CODOX-M/IVAC**), da die Tumorzellen sehr schnell proliferieren

Rituximab wird integriert (R-CODOX-M/IVAC)

ZNS-Prophylaxe ist obligat

Prognose

- **DLBCL, NOS**

5-Jahres-Überlebensrate

- bei **70–80 %** (GCB-Subtyp)

- **40–50 %** (ABC-Subtyp)

Double-Expresser-Phänotyp (MYC+BCL2) ist ein ungünstiger Faktor.

- **Burkitt-Lymphom**

Mit **intensiver Therapie** erreicht man **Heilungsraten von bis zu 80–90 %**, trotz aggressivem Verlauf.

Spezielle extranoduale Lymphome

Hepatosplenisches Lymphom (HSTL)

Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (HSTL) ist eine seltene, aggressive Form des peripheren T-Zell-Lymphoms (PTCL), die sich durch eine ausgeprägte Beteiligung der Leber und Milz auszeichnet. Es tritt meist im Erwachsenenalter auf und zeigt eine typische klinische Trias aus

- Hepatosplenomegalie
- Zytopenien
- persistierendem Fieber

Die Diagnose erfordert eine differenzielle Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen mit ähnlichen klinischen und laborchemischen Befunden.

Klinische Merkmale

- **Klinisches Bild**

HSTL präsentiert sich mit **akutem, schwerem Verlauf**, oft mit Fieber, Gewichtsverlust, Hepatosplenomegalie und multiorganer Beteiligung (z. B. Leberfunktionsstörungen, hämorrhagische Diathese)

- **Zytomorphologie**

Die Lymphomzellen sind **klein bis mittelgroß**, mit unregelmäßigen Zellkernen und wenig Zytoplasma. Im Knochenmark oder in der Milz zeigen sie eine diffuse Infiltration

- **Immunphänotyp**

Die Zellen exprimieren **pan-T-Zell-Antigene (CD2, CD3, CD5, CD7)** und

sind **CD4+ oder CD8+**, oft mit **doppelter Positivität (CD4+/CD8+)**. Ein Verlust von T-Zell-Antigenen kann auftreten. Der Nachweis einer **Klonalität** durch T-Zell-Rezeptor-Genrearrangements (TZR) ist hilfreich

Differenzialdiagnostik

- **Primäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)**
Auch hier finden sich Fieber, Hepatosplenomegalie, Zytopenien und Hyperferritinämie. **Hämophagozytose im Knochenmark ist bei HLH charakteristisch**, aber nicht spezifisch. Bei HSTL fehlt diese in der Regel. Die **Diagnosekriterien für HLH (z. B. 5 von 8 Kriterien)** müssen erfüllt sein, um HLH auszuschließen.
- **Infektbedingte Systemerkrankungen**
Sepsis, Virusinfektionen (z. B. EBV, HIV), Tuberkulose oder andere Infektionen können ähnliche Symptome verursachen. **EBV-PCR und EBER-ISH** sind zur Abgrenzung wichtig, da HSTL nicht EBV-assoziiert ist.
- **Andere Lymphome mit Leber- und Milzbeteiligung:**
 - **Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)**
meist CD20+, CD10+, BCL6+
i.d.R. kein CD4+/CD8+ Phänotyp
 - **Nodale T-follikuläre Helferzelllymphome (nTFH-Lymphome)**
ähnliche klinische Beteiligung, aber mit **CD10+, BCL6+, PD1+, CXCL13+** und **CD4+** Phänotyp
im Gegensatz zu HSTL ist nTFH-Lymphom oft **CD8-**
 - **Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL)**
Kann CD30+ sein, oft mit ALK-positivem oder ALK-negativem Verlauf
weniger Leber- und Milzbeteiligung
- **Hämophagozytäre Syndrome bei Autoimmunerkrankungen**
Bei Systemischem Lupus Erythematoses (SLE) oder Juveniler Rheumatoarthritis (JRA) kann ein **Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)** auftreten, differenziert durch klinische und laborchemische Kriterien.

Diagnostische Methoden

- **Zytomorphologie und Immunphänotypisierung**
obligatorisch zur Identifikation des T-Zell-Phänotyps
- **FISH und Molekulargenetik**
Nachweis von TZR-Rearrangements
ggf. Mutationen in **TP53, NOTCH2, KLF2**

- **EBER-ISH**
zum Ausschluss von EBV-assoziierte Lymphomen (z. B. NK/T-Zell-Lymphom)
- **Biopsie**
Knochenmark, Milz oder Lymphknoten
zur Bestätigung der Infiltration und Hämophagozytose sofern vorhanden

Therapie und Prognose

- **Therapie**
HSTL wird meist mit **immunchemotherapeutischen Protokollen** behandelt, z. B. **CHOP** oder **EPOCH**.
Bei rezidivierenden oder refraktären Fällen kommen **Stammzelltransplantationen** in Betracht
- **Prognose**
Aggressiver Verlauf, medianes Überleben unter 2 Jahren bei unzureichender Therapie, schlechter als bei vielen anderen PTCL-Subtypen

Die differenzielle Diagnose von HSTL ist entscheidend, da die Therapie und Prognose von der exakten Entität abhängen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Hämatologen, Pathologen und Immunologen ist notwendig.

Intravasculäres großzelliges B-Zell-Lymphom

Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom (IVBZL) ist eine seltene, aggressive Form des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), gekennzeichnet durch eine **reine intravaskuläre Proliferation maligner B-Lymphozyten** in kleinen und mittleren Blutgefäßen verschiedener Organe, ohne signifikante Lymphknoteninfiltration oder zirkulierende Tumorzellen.

Klinische Merkmale

- **Hautmanifestationen**
Häufige, unscharf begrenzte, retikuläre oder homogene Erytheme, indurierte Plaques, subkutane Knoten (manchmal pannikulitisch), Teleangiektasien oder petechiale Herde
Hautveränderungen sind oft asymptomatisch, können aber schmerzhaft sein
- **Systemische Symptome (B-Symptome)**
Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit – treten bei der Mehrheit der Patienten auf, besonders bei asiatischer Herkunft oder

fortgeschrittener Erkrankung

- **ZNS-Beteiligung**

Häufig bei kaukasischen Patienten: subakute Enzephalopathien, epileptische Anfälle, neurologische Defizite, Hirninfarkte, Myelopathien, periphere Neuropathien

- **Organbefall**

Knochenmark, Milz, Leber (vor allem bei asiatischer Abstammung), Lunge, Herz – führt zu organbezogenen Symptomen (z. B. Atemnot, Herzinsuffizienz)

Diagnostik

- **Histologie**

Streng intravaskuläre, pleomorphe, hochgradig pleomorphe B-Zell-Lymphozyten mit runden/ovalen, chromatindichten Kernen
Gefäße sind dilatiert, oft mit Thromben und fibrinösen Ablagerungen

- **Immunhistochemie**

Positiv für **CD20, CD79a, CD19**, hohe Proliferationsrate (Ki-67: 70–80 %). **Negativ für Endothelmarker** (z. B. CD31, CD34)
Keine klonale T-Zell- oder NK-Zell-Expression

- **Labor**

Häufig Anämie (80–90 %), erhöhte LDH, erhöhtes Beta-2-Mikroglobulin, Thrombozytopenie (65 %), Leukopenie (25 %), erhöhte Blutsenkung (43 %).
Leber-, Nieren- und Schilddrüsenwerte pathologisch bei 15–20 %.

- **Bildgebung**

MRT zeigt unspezifische Läsionen (z. B. multiple Hirninfarkte), die oft falsch interpretiert werden
PET-CT kann hilfreich sein, aber keine Spezifität

- **Histologische Bestätigung durch Gewebsbiopsie** eines betroffenen Organs (z. B. Haut, Gehirn, Knochenmark)

Differenzialdiagnostik

- **Kutane B-Zell-Lymphome** (z. B. primäres großzelliges B-Zell-Lymphom der Haut)
- **Reaktive Angioendotheliomatose** (benigne, nicht-klonale Proliferation)
- **Intravaskuläres T-Zell-Lymphom** (selten, ähnliche Morphologie, aber T-Zell-Phänotyp)
- **Primäres Effusionslymphom**
- **Kaposi-Sarkom**

- **Vaskulitiden** (z. B. Polyarteritis nodosa)
- **Thrombotische Mikroangiopathien** (z. B. HUS/TTP)

Therapie und Prognose

- **Standardtherapie**
R-CHOP-Protokoll (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon), oft 6 Zyklen
- **Additive Therapien**
Bei ZNS-Beteiligung: **ZNS-Prophylaxe** (z. B. Methotrexat intrathekal),
möglicherweise **Rituximab-Intensivtherapie** oder **Autologe Stammzelltransplantation** bei Ansprechen
- **Prognose**
Ungünstig, insbesondere bei ZNS- oder multiorganalem Befall
Frühzeitige Diagnose und Therapie verbessern die Überlebensrate
Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 30–50 %, je nach Befallsschwere und Therapieansprechen

Hinweis: Die Erkrankung ist extrem selten und oft schwer zu diagnostizieren. Die Differenzialdiagnose muss sorgfältig erfolgen, da die klinischen und radiologischen Befunde unspezifisch sind.

Ein **multidisziplinäres Team** (Dermatologie, Hämatologie, Neurologie, Pathologie) ist entscheidend für eine korrekte Diagnose und Therapie.

Primär Effusions-Lymphom (PEL)

Primäres Effusionslymphom (PEL) ist ein seltener, aggressiver B-Zell-Lymphom-Typ, der sich typischerweise in Körperhöhlen (Pleura, Peritoneum, Perikard) als lymphomatöse Ergüsse manifestiert, ohne eine erkennbare tumoröse Masse zu bilden.

Es ist **invariabel mit dem humanen Herpesvirus 8 (HHV-8, auch KSHV)** assoziiert und tritt fast ausschließlich bei immungeschwächten Patienten auf, insbesondere bei HIV-positiven Menschen mit fortgeschrittenem AIDS.

Die Erkrankung zeigt eine **plasmablastische Differenzierung** mit Expression von Markern wie CD38, CD138, MUM1/IRF4 und LANA-1 (latent-associated nuclear antigen-1), aber fehlender Expression von Pan-B-Zell-Markern wie CD19, CD20 und CD79a.

Differenzialdiagnostik

- **Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)**
Kann ebenfalls mit Ergüssen assoziiert sein, unterscheidet sich jedoch durch die fehlende HHV-8-Assoziation und die Expression von B-Zell-Markern
DLBCL zeigt oft c-myc-Genrearrangements, die bei PEL fehlen
- **Burkitt-Lymphom**
Kann selten mit Effusionen auftreten, ist aber durch eine **MYC-Rearrangierung** charakterisiert und zeigt typischerweise ein kleinzelliges, homogenes Zytomorphologie
bei HHV-8-negativen PEL-Fällen mit Burkitt-ähnlicher Morphologie ist eine MYC-Rearrangierung häufig
- **Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL)**
Kann mit Effusionen einhergehen, ist jedoch durch die Expression von CD30 und ALK (bei ALK-positivem ALCL) gekennzeichnet
PEL ist typischerweise ALK-negativ und zeigt eine plasmablastische Differenzierung
- **Pyothorax-assoziiertes Lymphom (BAL)**
Entwickelt sich in chronischen Pleurazeiten, meist bei Patienten mit vorbestehenden Entzündungen
Es ist **nicht mit HHV-8 assoziiert**, zeigt oft eine B-Zell-Phänotypisierung und tritt in einem anderen klinischen Kontext auf
- **HHV-8-negative, PEL-ähnliche Lymphome (Typ II PEL)**
Eine seltene Untergruppe ohne HHV-8-Infektion, die bei älteren, immunokompetenten Patienten mit Grunderkrankungen (z. B. Leberzirrhose, Nierenversagen, Herzinsuffizienz) auftritt
Diese Fälle zeigen eine **B-Zell-Phänotypisierung** (CD19, CD20 positiv), **häufige MYC-Rearrangements** und eine **bessere Prognose** als klassisches PEL

Klinische und immunophänotypische Unterscheidung

Merkmal	Klassisches PEL (Typ I)	HHV-8-negative PEL-ähnliche Lymphome (Typ II)
HHV-8	Positiv (obligat)	Negativ
HIV-Status	Meist positiv (fortgeschrittenes AIDS)	Meist negativ, ältere Patienten
Immunsuppression	Stark ausgeprägt	Selten, oft durch Altersschwäche (Immunoseneszenz)

Zellmorphologie	Plasmablastisch, immunoblastisch	Plasmablastisch, immunoblastisch, auch Burkitt-ähnlich
B-Zell-Marker	Negativ (CD19, CD20, CD79a)	Positiv (CD19, CD20, CD79a)
Plasmazellmarker	Positiv (CD38, CD138, MUM1)	Negativ
MYC-Rearrangierung	Selten (3%)	Häufig (29%)
EBV-Assoziation	Hoch (65–80%)	Niedrig (13–30%)
Prognose	Sehr schlecht (Medianüberleben <6 Monate)	Besser (1-Jahres-Überlebensrate 47%)

Die **Diagnose** von PEL setzt die **Nachweisbarkeit von HHV-8 (via LANA-1-Immunohistochemie)** voraus.

Bei Verdacht auf HHV-8-negative Effusionslymphome ist eine differenzierte Analyse von Zytomorphologie, Immunphenotypisierung, Genotypisierung (MYC, BCL2, BCL6) und klinischem Hintergrund entscheidend.

Ein multidisziplinärer Ansatz mit Kombination von Zytologie, Flusszytometrie, molekularbiologischen und immunhistochemischen Methoden ist notwendig, um PEL und seine Differenzialdiagnosen korrekt zu unterscheiden.

HHV8-Assoziiertes Lymphom

HHV-8-assoziertes Lymphom ist eine seltene, durch das Humane Herpesvirus 8 (HHV-8) ausgelöste Neoplasie, die vor allem bei HIV-infizierten Patienten auftritt. Es gehört zu einer Gruppe von Lymphoproliferativen Erkrankungen, die mit HHV-8 assoziiert sind, darunter das **primäre Ergusslymphom (PEL)**, die **multizentrische Castleman-Krankheit (MCD)** und das **MCD-assozierte plasmoblastische Lymphom**.

Differenzialdiagnostik

Die differenzielle Darstellung des HHV-8-assozierten Lymphoms umfasst folgende Erkrankungen:

- **Primäres Ergusslymphom (PEL)**

Charakterisiert durch flüssigkeitsgefüllte Hohlräume (Pleura-, Peritoneal- oder Perikardergüsse) mit plasmablastischen Zellen, die HHV-8-positiv und EBV-positiv sind

Es tritt meist bei HIV-positiven Patienten auf und zeigt keine typische Lymphknotenbeteiligung

- **Multizentrische Castleman-Krankheit (MCD)**

Eine systemische Erkrankung mit multiplen Lymphknotenvergrößerungen, begleitet von Fieber, Gewichtsverlust, Hepato- und Splenomegalie sowie erhöhten Zytokinen wie IL-6

Bei HHV-8-assoziiertem MCD ist das Virus in den Plasmazellen nachweisbar, und es besteht eine enge Assoziation mit HIV-Infektion

- **MCD-assoziiertes plasmoblastisches Lymphom**

Ein hochmalignes, plasmablastisches Lymphom, das häufig in der Leber, im Bauchraum oder in Lymphknoten auftritt

Es zeigt HHV-8-positivität in den Tumorzellen und kann mit einem PEL verwandt sein

Klinische und histologische Merkmale

- **Zytologie**

Plasmablasten mit großen, unregelmäßigen Kernen, prominenten Nukleolen und basophiler Cytoplasmata

- **Immunhistochemie**

Positiv für CD45, CD79a, CD138, MUM1, λ - oder κ -Ketten, aber negativ für CD20 und CD30

- **Virusnachweis**

HHV-8 durch In-situ-Hybridisierung (EBER) und Detektion des viralen Interleukins (vIL-6) in Tumorzellen

Differenzialdiagnostik zu anderen Lymphomen

- **Nicht-Hodgkin-Lymphome (NHL)**

Besonders plasmablastische Lymphome ohne HHV-8-Assoziation

- **Kaposi-Sarkom**

Auch HHV-8-assoziiert, aber histologisch durch Spindelzellen und vaskuläre Proliferation gekennzeichnet

- **Reaktive Lymphadenopathien**

Bei infektiösen oder autoimmunen Erkrankungen, die ebenfalls Lymphknotenvergrößerung und Zytokinausschüttung verursachen können

Die differenzielle Diagnose erfordert eine Kombination aus klinischer Befundung, histologischer Analyse und molekularbiologischem Nachweis von HHV-8.

T-Zell- und NK-Zell-Lymphome

Peripheres T-Zell-Lymphom (PTCL-NOS)

Periphere T-Zell-Lymphome (PTCL-NOS) sind eine heterogene Gruppe seltener, meist aggressiv verlaufender Lymphome reifer T-Zellen, die sich aus dem Sammelbegriff „PTCL“ ergeben, wenn keine spezifische Subtypisierung möglich ist.

Die Diagnose von PTCL-NOS erfordert eine **multimodale Diagnostik** (Histologie, ICH, Genanalyse). Die Differenzialdiagnose ist komplex, insbesondere gegenüber AITL und ALCL.

Die Prognose ist schlecht, jedoch differenziert sich das Überleben stark nach molekularbiologischen Subgruppen. Therapie sollte möglichst in **klinischen Studien** erfolgen.

Klinisch-morphologische Merkmale

- **Klinische Symptome**

Häufige Manifestationen sind **schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen**, **B-Symptome** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), **Hepatosplenomegalie** und extranodale Läsionen (z. B. Haut, Gastrointestinaltrakt).

Eine **polyklonale Hypergammaglobulinämie** oder **Coombs-positiver hämolytischer Anämie** können bei AITL-ähnlichen Verläufen vorkommen.

- **Morphologie**

Histologisch zeigen PTCL-NOS eine variable Architektur:

- **Pattern 1** (partielle parakortikale Infiltration um hyperplastische Keimzentren)
- **Pattern 2** (ausgedehnte parakortikale Infiltration um regressive Keimzentren)
- **Pattern 3** (vollständig aufgehobene Architektur). Eine epitheloidzellreiche, histiozytenreiche Infiltration erfordert Differenzialdiagnose gegen granulomatöse Erkrankungen oder Lennert-Lymphom.

Differenzialdiagnostik

Die **Abgrenzung gegenüber anderen Lymphomen** ist entscheidend:

- **Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)**
PTCL-NOS kann AITL-ähnlich sein. Differenzierung durch **immunhistochemische Marker** (CD10, PD-1, BCL6, CXCL13) und **Genexpressionsanalysen**
AITL zeigt typischerweise eine starke Expression von TFH-Markern und eine klonale T-Zell-Rezeptor-Genrearrangierung
- **ALK-negatives großzelliges anaplastisches Lymphom (ALCL)**
Charakterisiert durch **starke, uniforme CD30-Expression**, **zytotoxischen Immunphänotyp** (CD8+, granzym B+, TIA-1+) und **T-Zell-Rezeptor-Genrearrangierung**
Die **t(2;5)(p23;q35)**-Translokation mit NPM-ALK-Fusionsgen ist bei ALCL typisch, nicht bei PTCL-NOS
- **Reaktive Lymphknotenveränderungen**
Kikuchi-Lymphadenitis (fleckförmige Nekrosen, fehlende Klonalität) oder chronische Entzündungen können PTCL-NOS vortäuschen
Klonalitätsnachweis (PCR für TCR-Genrearrangierung) ist entscheidend
- **Nodale periphere T-Zell-Lymphome mit T-follikulärem Helfer-Phänotyp**
Eine neu definierte Entität (WHO 2017), die früher zu PTCL-NOS gehörte
Sie weist eine **CD4+/BCL6+/PD-1+**-Expression und Mutationen in **TET2, IDH2, DNMT3A** auf.

Diagnostische Methoden

- **Immunhistochemie (ICH)**
 - Schlüsselmarker sind **CD3, CD4, CD5, CD2, CD7** (oft vermindert).
 - **CD30-Expression** ist **heterogen** (CD30+ vs. CD30–), wobei CD30+ die Gruppe mit besserer Prognose und Ähnlichkeit zu ALCL zeigt
- **Genexpressionsanalysen**
Unterscheidung in zwei Hauptgruppen:
 - **GATA3-Gruppe** (niedriges 5-Jahres-Überleben: **19 %**)
 - **TBX21-Gruppe** (höheres 5-Jahres-Überleben: **38 %**)
- **Molekulargenetik**
 - **Mutationen in epigenetischen Regulatoren** (TET2, DNMT3A, IDH2, MLL2, KDM6A) in ca. 25 %
 - **t(5;9)(q33;q22)** mit ITK/SYK-Fusionsgen (ca. 10 %)
 - **VAV1-Fusionsprodukte** (11 %)
- **Mikroarray-Technik**
Differenzierung von AITL, ALCL und PTCL-NOS mit bis zu 98 % Genauigkeit

Therapie

- **Primärtherapie**
 - **CHOP- oder CHOP-ähnliche Anthrazyklin-basierte Chemotherapie** ist Standard.
 - **Brentuximab Vedotin** (anti-CD30) wird bei CD30+ PTCL-NOS eingesetzt, auch bei CD30-negativen Fällen wurde Ansprechen beobachtet
- **Konsolidierung**
Bei guter Ansprechen auf Induktionstherapie
autologe Stammzelltransplantation (auto-SZT)
- **Rezidiv/Refraktär**
Allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT), Romidepsin, Belinostat, Pralatrexat
- **Zielgerichtete Therapien**
 - Hypomethylierende Substanzen (z. B. Azacitidin) bei TET2-Mutationen
 - **JAK/STAT-Inhibitoren** bei STAT3-aktivierenden Mutationen

Prognose

- **Medianes Gesamtüberleben**
10,5 Monate für PTL-NOS-CD30–
19–38 % 5-Jahres-Überlebensrate je nach Gensignatur (GATA3 vs. TBX21)
- **Prognostische Faktoren**
CD30-Expression, Gensignatur (GATA3/TBX21), Altersgruppe, Krankheitsstadium, Rezidivstatus
- **Therapieanspruch**
Primär kurativ, aber **kein therapeutischer Durchbruch** seit Jahren.
Klinische Studien sind empfohlen.

Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)

Das **Angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL)** ist ein seltenes, aggressives peripheres T-Zell-Lymphom, das von **follikulären T-Helferzellen (TFH)** ausgeht und etwa **1–2 % aller Non-Hodgkin-Lymphome** ausmacht. Es betrifft vorwiegend ältere Patienten im 6. bis 7. Lebensjahrzehnt und zeichnet sich durch eine komplexe, oft unspezifische klinische Symptomatik aus.

Klinische Merkmale und morphologische Zeichen

- **Häufige Symptome**
 - **B-Symptome:** Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Müdigkeit
 - **Generalisierte Lymphadenopathie** (Hals, Achsel, Leiste)
 - **Hepatosplenomegalie**
 - **Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie**
 - **Polyklonale Hypergammaglobulinämie** und **Hypereosinophilie** (in 30–40 %)
 - **Ödeme** (z. B. faciale Ödeme, Aszites, Lungenödem)
 - **Arthralgien, Infektanfälligkeit, neurologische Störungen** (z. B. Polyneuropathie)
- **Hautmanifestationen** (bei bis zu 50 % der Patienten)
 - **Makulopapulöses Exanthem** (häufig erste Symptome)
 - **Juckreiz** (Pruritus)
 - **Flecken- und Knötchenbild** mit „Deck-chair-Sign“ (Ausspartung von Hautfalten)
 - **Noduläre oder plaqueartige Läsionen**, die an **Mycosis fungoides** erinnern können
 - **Selten:** Assoziation mit **linearer IgA-Dermatose**

Differenzialdiagnose

Das AITL wird häufig fälschlicherweise als **infektiöse oder medikamentenbedingte Erkrankung** diagnostiziert, da die Symptome stark überlappen:

- **DRESS-Syndrom (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**
 - Ähnliche Symptome: Fieber, Exanthem, Lymphadenopathie, Eosinophilie, Hypergammaglobulinämie
 - Unterscheidung durch **Anamnese (Medikamenteneinnahme)**, **negativen EBV-Nachweis im Serum**, **fehlende klonale T-Zell-Proliferation**
 - **AITL: EBV-positiv, klonale T-Zell-Genom-Veränderung**
- **Infektiöse Erkrankungen**
 - **Viren** – EBV, HIV, HCV, HHV-6, Hantaviren
 - **Bakterien** – *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Borrelia*
 - **Parasiten** – Leishmanien
 - **Differenzial** – PCR, Serologie, Blutkulturen, klinische Kontextanalyse
- **Andere Lymphom**
 - **Periphere T-Zell-Lymphome, NOS** (nicht anders klassifiziert)
 - **Mycosis fungoides** (kontinuierliche Hautinfiltration, CD4+/CD8--Phänotyp)

- **Klassisches Hodgkin-Lymphom** (Reed-Sternberg-Zellen, CD15+/CD30+)
- **Lennert-Lymphom** (epitheloidzellige Infiltrate, starkes Histiozytenmuster)
- **Autoimmunerkrankungen**
 - **Still-Syndrom, SLE, Sjögren-Syndrom**
 - **Differenzial – Autoantikörper (ANA, ENA), klinische Kriterien**

Diagnostische Methodik

1. Klinische Untersuchung

- Palpation von Lymphknoten, Leber, Milz
- Beurteilung von Hautläsionen, Ödemen, Enanthenen

2. Laboruntersuchungen

- **Blutbild** – Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Hypereosinophilie
- **Entzündungsparameter** – CRP ↑, BSG ↑
- **Funktionstests** – LDH ↑, Beta-2-Mikroglobulin ↑
- **Elektrophorese** – Hypergammaglobulinämie
- **PCR** – EBV-DNA im Serum (in 80–90 % der Fälle positiv)

3. Bildgebung

- **Sonografie/CT/MRT**: Lymphknotenvergrößerung (multilokular), Hepato-/Splenomegalie, Aszites

4. Biopsie

- **Lymphknotenbiopsie** (nicht periphere Blut- oder Knochenmarkbiopsie)
- **Pathohistologie**
 - – Aufgehobene Architektur, polymorphes Infiltrat aus Lymphozyten, Histiozyten, Eosinophilen, Plasmazellen
 - – **Proliferierte, verzweigte Venolen**
 - – **Perivaskuläre und parakortikale Infiltrate**
 - – **EBV-positive B-Immunoblasten** (nicht in T-Zellen)
 - – **Reed-Sternberg-artige Zellen** möglich

5. Immunhistochemie

- **Positiv** – CD3, CD4, CD5, CD10, PD-1, ICOS, BCL6, CXCL13, CD20 (in B-Zellen)
- **Negativ**: -CD8, CD30 (nicht in typischen Hodgkin-Zellen)
- **CXCL13 und CD10** – höchste Spezifität für AITL

6. Durchflusszytometrie

- **sCD3-/CD4+** T-Zellen im peripheren Blut: hoher positiver prädiktiver Wert

7. Molekularbiologie

- **Klonales T-Zell-Rezeptor-Genrearrangement** (70–90 %)
- **Mutationen**: *RHOA* (G17V), *TET2*, *IDH2*, *DNMT3A*

- **CTLA4-/CD28-Genfusion** in 50 % der Fälle

Therapie

- **Erste Linie**
 - **Anthracyclin-basierte Chemotherapie**
 - - **CHOP** (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
 - - **R-CHOP** (mit Rituximab)
 - - **CHOEP** (mit Etoposid)
 - - **Zugabe von Pegfilgrastim** zur Granulozytenprophylaxe
- **Zweitlinie – Hochrisiko / Rezidiv**
 - **Stammzelltransplantation** (autolog oder allogene) nach Remission
 - **Neue Arzneimittel in klinischen Studien**
 - - **Brentuximab Vedotin** (CD30-targeted)
 - - **Brentuximab Vedotin** (CD30-targeted)
 - - **Lenalidomid** (immunomodulatorisch)
- **Palliative Therapie bei ungenügendem Ansprechen**
 - **Glukokortikoide** (Prednison 80–100 mg/Tag, absteigend)
 - **Zytostatika**: Chlorambucil, Cyclophosphamid
 - **Immunmodulatoren**: Cyclosporin

Prognose

Die Prognose des **Angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphoms (AITL)** ist insgesamt **ungünstig**, mit einer **5-Jahres-Überlebensrate von etwa 30–32 %** und einer **medianen Überlebenszeit von 18–29 Monaten**.

Zur Risikostratifizierung werden mehrere Prognosescores herangezogen:

- **International Prognostic Index (IPI)**
Ungünstige Faktoren:
 - Alter > 60 Jahre
 - ECOG-Performance-Status ≥ 2
 - Erhöhte LDH
 - Ann-Arbor-Stadium $\geq III$
 - 1 extranodaler Befall
- **Prognostic Index for T-cell Lymphoma (PIT)**
Berücksichtigt:
 - Alter > 60 Jahre

- ECOG-Performance-Status ≥ 2
- Erhöhte LDH
- **Knochenmarkbefall**
- **Modifizierter PIT (mPIT)**
 - Ersetzt Knochenmarkbefall durch **Ki-67-Proliferationsindex > 75 %**

Bei Anwendung des **PIT-Scores** ergeben sich für PTCL (einschließlich AITL) folgende 5-Jahres-Überlebensraten:

- **Low risk:** 75 %
- **Low-intermediate risk:** 30 %
- **High-intermediate risk:** 15 %
- **High risk:** 0 %

Ein **hochgradig ungünstiges Outcome** wird bei **Stadium IVB, Knochenmarksinfiltration** (wie im Fallbeispiel mit 10 %) und **fehlender Remission nach Ersttherapie** erwartet.

Follikuläres T-Zell-Lymphom (PTFCL)

Das **Follikuläres T-Zell-Lymphom (FTCL)** ist die selbe Entität und wird auch unter diesen Synonymen **PTFCL, F-PTCL, nTFHL** geführt, ein sehr seltener, aggressiv verlaufender T-Zell-Lymphom-Typ, der sich von **follikulären T-Helferzellen (TFH)** ableitet und in der aktuellen WHO-Klassifikation (2017) als eigenständige Entität geführt wird. Früher der Gruppe PTCL-NOS zugeordnet.

Das Follikuläre T-Zell-Lymphom ist ein Tumor mit **charakteristischem TFH-Phänotyp**, der durch **Differenzialdiagnose von AITL, Hodgkin-Lymphom und follikulärem B-Zell-Lymphom** abgegrenzt werden muss.

Die Diagnose erfordert **sorgfältige histologische und immunhistochemische Beurteilung**.

Therapie ist **symptomatisch und empirisch**, Prognose **ungünstig**.

Klinisch-morphologische Merkmale

- **Alter und Geschlecht**
Betroffen sind vorwiegend **Menschen im mittleren bis fortgeschrittenen Alter (33-88 Jahre)**, mit einer **leichten Präferenz für Männer**

- **Klinische Präsentation**

Ähnelt dem **angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphom (AITL)**

Häufige Symptome sind **generalisierte Lymphadenopathie, Splenomegalie, B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) und Hautläsionen** bei etwa **einem Drittel der Patienten**

Diese sind **nicht MF-typisch** (keine schuppigen, festen Papeln/Plaques)

- **Histologie**

Die Lymphknoten zeigen eine **noduläre/follikuläre Proliferation mittelgroßer, monomorpher lymphoider Zellen** mit **partieller oder kompletter Infiltration der Lymphfollikel**

Die **Mantelzone ist reduziert oder fehlt**

Im Gegensatz zu reaktiven Veränderungen und B-Zell-Lymphomen (z. B. follikuläres Lymphom) ist die **Abgrenzung ohne Immunhistochemie schwierig**

- **Immunphänotyp**

Neoplastische Zellen exprimieren **Pan-T-Zell-Antigene (CD2, CD3, CD5)**, sind **CD4+**, **CD8-**, zeigen **CD7-Defizienz** und einen **charakteristischen TFH-Phänotyp** mit Expression von **PD-1, CXCL13, BCL6, CD10 und ICOS**

CD20-positive Immunoblasten sind häufig **EBV-positiv** und können sogar **Hodgkin-/Reed-Sternberg-artige Zellen** bilden

Differenzialdiagnostik und -methodik

- **Wichtigste Differenzialdiagnosen**

- **Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)**

Ähnliche klinische Symptome und TFH-Phänotyp, aber FTCL fehlen typische AITL-Merkmale wie **vaskuläre Proliferate, FD-Zellen und entzündlicher Hintergrund**

- **Hodgkin-Lymphom (klassisch)**

EBV-positive, CD30+/CD15+ Zellen können den Phänotyp von Hodgkin-Zellen aufweisen. Differenzierung durch **Immunphänotyp und Zellmorphologie**

- **Follikuläres Lymphom (FL)**

Ähnliches morphologisches Bild (follikulärer Wuchs), aber FL ist ein **B-Zell-Lymphom** mit **CD20+, CD5-, BCL6+ und BCL2+** Zellen

CD4+ TFH-Phänotyp bei FTCL ist entscheidend

- **Marginalzonenlymphom oder noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom**

Differenzierung durch **Immunphänotyp und molekularbiologische Analysen**

- **Diagnostik**

- **Lymphknotenbiopsie** mit **ausgeprägter histologischer und immunhistochemischer Bewertung** durch einen erfahrenen Pathologen
- **Immunhistochemie** – Nachweis von **CD4, PD-1, CXCL13, BCL6, CD10, ICOS** und Fehlen von **CD7**
- **Molekularbiologie** – **t(5;9)(q33;q22)-Translokation** (ITK-SYK-Fusionsgen) in etwa **20 % der Fälle**. Mutationen in **RHOA, TET2, IDH2, DNMT3A** sind ebenfalls beschrieben
- **Klonalitätsanalyse** – Nachweis eines klonalen T-Zell-Rezeptor-Genoms

Therapie

- **Keine etablierte Standardtherapie** aufgrund geringer Fallzahlen
- **Erstlinientherapie**
CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder **CHEOP**
- **Zweitlinientherapie**
Bei geeigneten Patienten **autologe oder allogene Stammzelltransplantation**.
- **Klinische Studien**
Erprobung neuer Therapien (z. B. **immuntherapeutische Ansätze, Zielgerichtete Therapien**).

Prognose

- **Aggressiver klinischer Verlauf mit schlechter Prognose.**
- **Etwa 50 % der Patienten sterben innerhalb der ersten 24 Monate nach Diagnosestellung.**
- Die **Überlebensrate ist deutlich schlechter** als bei den meisten anderen PTCL-Subtypen.

Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom ($\gamma\delta$ -Typ)

Das hepatosplenische T-Zell-Lymphom (HSTCL) ist ein **sehr seltenes, klinisch aggressiv verlaufendes, systemisches T-NHL** (<1% der Non-Hodgkin-Lymphome), das meist von **$\gamma\delta$ -T-Zellen** abstammt.

Es zeichnet sich durch eine **exklusive Beteiligung von Milz, Leber und Knochenmark** aus, wobei **Lymphadenopathie oder leukämische Ausschwemmung in der Regel fehlen**.

Die Erkrankung tritt vorwiegend im **Jugend- bis jungen Erwachsenenalter** auf (Durchschnittsalter: 38 Jahre), Männer sind deutlich häufiger betroffen. Ein signifikanter Anteil der Fälle ist mit **chronischer Immunsuppression** assoziiert.

Klinische und klinisch-morphologische Merkmale

Patienten präsentieren sich typischerweise mit **B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)**, **Hepatosplenomegalie** und **Panzytopenie**, die an eine akute Leukämie erinnern können.

Ein **hämato-phagozytisches Syndrom** tritt ebenfalls auf.

- **Labor**
 - erhöhte Laktatdehydrogenase (71,4 %)
 - Leberfunktionsstörungen (42,9 %)
 - vermindertes Fibrinogen (35,7 %)
- **Histologie**

Morphologisch zeigt das Lymphom ein **sinusoidales, monomorphes Infiltrat aus mittelgroßen Zellen mit blassem Zytoplasma**.
- **Immunphänotyp**

Der Immunphänotyp ist charakteristisch: **CD3+, CD5-, CD8-, CD4-, CD56+, TCR $\gamma\delta$ +, Granzyme B+, meist TCR $\alpha\beta$ negativ**
- **Molekularbiologie**

Genetisch sind **Isochromosom 7q** und **Trisomie 8** die häufigsten Chromosomenaberrationen

Mutationen in **STAT3/STAT5B (JAK-STAT-Signalweg)** und **SETD2, INO80, ARID1 (Chromatinmodifikation)** sind häufig und möglicherweise therapeutisch relevant

Differenzialdiagnostik und -methodik

Die Differenzialdiagnose umfasst:

- **Akute Leukämie** (besonders bei Panzytopenie und Leukozytose im peripheren Blut)
- **Andere T-Zell-Lymphome** (z. B. T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL), Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL), NK-/T-Zell-Lymphome (ENKTL))
- **Hämophagozytisches Syndrom (HLH)** kann durch infektiöse, autoimmunologische oder maligne Ursachen ausgelöst werden

- **Andere extranodale Lymphome** mit Leber/Milz-Beteiligung

Zur sicheren Diagnose sind **obligat** folgende Methoden erforderlich:

- **Zytomorphologie** (peripheres Blut, Knochenmark, Milzbiopsie)
- **Immunphänotypisierung** (Flow-Cytometrie) mit Nachweis des $\gamma\delta$ -T-Zell-Phänotyps
- **Chromosomenanalyse** und **FISH** zur Erkennung von 7q und Trisomie 8
- **Molekulargenetik** (PCR auf TCR-Gen-Rearrangements, Sequenzierung zur Mutationserkennung in STAT3, SETD2, etc.)

Therapie

Es gibt **keinen einheitlichen Behandlungsstandard**. Aktuell ist die **allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)** der einzige Ansatz mit nachgewiesener klinischer Wirksamkeit und wird bei **erstlinientherapierten Patienten mit Remission** zur Konsolidierung empfohlen.

Chemotherapien (z. B. **CHOP, EPOCH**) zeigen nur begrenzten Erfolg, und Rezidive sind häufig.

Prognose

Die **Prognose ist schlecht**

- Die mediane Überlebenszeit liegt unter drei Jahren
- die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt weniger als 20 %

Die **Erkrankung ist mit einem hohen Rezidivrisiko und geringem Therapieansprechen** verbunden.

Hinweis: Die Diagnose erfordert eine interdisziplinäre Abklärung durch Onkologen, Hämatologen und Pathologen. Die aktuelle Datenlage ist begrenzt, da HSTCL eine sehr seltene Erkrankung ist.

Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)

Das **Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom (EATL)** ist ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom des Gastrointestinaltrakts, das sich aus intestinalen,

intraepithelialen zytotoxischen T-Zellen entwickelt.

Die aktuelle WHO-Klassifikation (2017) verwendet den Begriff **EATL** ausschließlich für den **EATL-Typ 1**, der mit einer glutenempfindlichen Enteropathie (Zöliakie) assoziiert ist.

Der $\gamma\delta$ -**Typ** ist ein seltener, aber klinisch relevanter Subtyp, der sich durch einen $\gamma\delta$ -T-Zell-Phänotyp auszeichnet und in der Differenzialdiagnostik besondere Aufmerksamkeit erfordert.

Klinisches Bild

- **Häufigster Befall:** Dünndarm (insbesondere Jejunum), Mesenterium; seltenere Lokalisationen im Gastrointestinaltrakt.
- **Klinische Symptome:** Abdominalschmerzen (häufigstes Symptom), Steatorrhö, Gewichtsabnahme, Malabsorption, gastrointestinale Blutung, Anämie, B-Symptomatik, intestinale Obstruktion oder Darmperforation.

Morphologische Merkmale

- **EATL-Typ 1 (klassisch):** Assoziiert mit Zöliakie; **CD56-negativ, CD8+, CD56-negativ**; klonale T-Zell-Proliferation mit zytotoxischer Morphologie
- **EATL-Typ 2 (neue Nomenklatur: Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom, MEITL):** **CD56-positiv, keine Assoziation mit Zöliakie**, häufiger bei älteren Patienten, aggressiver Verlauf
- **$\gamma\delta$ -T-Zell-Subtyp:** Selten, charakterisiert durch **$\gamma\delta$ -T-Zell-Rezeptor-Expression, CD3+, CD56+, CD4-, CD8-**; oft mit ausgeprägtem Epitheliotropismus und distinkter Morphologie. Die Differenzierung von **indolenten T-Zell-Lymphoproliferationen** (z. B. indolente T-Zell-lymphoproliferative Erkrankung des Gastrointestinaltrakts) ist entscheidend, da diese eine **gutartige, langsam verlaufende Erkrankung mit niedriger Proliferationsrate (10–15%)** und **oberflächlichem Infiltrat** darstellen.

Differenzialdiagnostik

- **Refraktäre Zöliakie (RCD) Typ II:** Klonale intraepitheliale T-Lymphozyten mit aberrantem Phänotyp (z. B. CD8-, CD56+, TCR $\gamma\delta$ +), hohe Transformationsrate in EATL
- **Indolente T-Zell-Lymphoproliferationen des Gastrointestinaltrakts:**

Oberflächliches, nicht destruierendes Infiltrat, geringe Proliferationsrate, **kein massiver tumoröser Prozess, blande Zytologie, persistierende Läsionen ohne Progression**

- **Indolente NK-Zell-Enteropathie/Gastropathie:** CD3+, CD56+, CD4-, CD8-, atypische mittelgroße Zellen, **keine T-Zell-Genrearrangements**
- **Extranodale NK/T-Zell-Lymphome:** Assoziiert mit Epstein-Barr-Virus (EBV), **nicht mit Zöliakie, CD56+, TIA1+, granzyme B+, EBV-LMP1+**
- **Gastrointestinale Lymphome anderer Genese:** B-Zell-Lymphome (z. B. diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom), Follikuläres Lymphom, Marginalzonen-Lymphom

Diagnostische Methodik

- **Endoskopie mit Dünndarmbiopsie**
Makroskopisch: multiple Ulzera, Perforationen möglich
- **Histologie**
Nachweis von **T-Zell-Klonalität** (PCR für TCR-Genrearrangements), **immunhistochemische Profile** (CD3, CD4, CD8, CD56, TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$, CD57, granzyme B)
- **Molekularbiologie**
Nachweis **rekurrerender Mutationen im JAK/STAT-Signalweg** (z. B. STAT3, JAK1), **chromosomale Zugewinne (9q33-q34)**.
- **DUSP22-Rearrangements**
Selten bei EATL, können in kutanen CD30+ Lymphoproliferationen auftreten, erweitern die Differentialdiagnose.

Therapie

- **Konsequente glutenfreie Diät**
Prophylaxe, kann Entwicklung verhindern.
- **Chemotherapie**
CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), ggf. mit **Etoposid** bei Patienten < 60 Jahren
- **Autologe Stammzelltransplantation**
Option bei jüngeren Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung
- **Kortikosteroide**
Bei refraktären Symptomen der Zöliakie
- **Beobachtungsstrategie (Watch & Wait)**
Nur bei indolenten Lymphoproliferationen, nicht bei EATL.

Prognose

- **Aggressiver Verlauf**, hohe Metastasierungshäufigkeit (Leber, Milz, Haut)
- **Darmperforation** als typische Komplikation
- **Mittlere Überlebenszeit ab Diagnose 10 Monate**
- **Prognosefaktoren**
Alter, Stadium, klonale T-Zell-Proliferation, Mutationen im JAK/STAT-Weg, CD56-Status, Therapieansprechen.

Zusammenfassung: Die Differenzialdiagnose des $\gamma\delta$ -T-Zell-EATL erfordert eine enge Kombination aus klinischer, endoskopischer, histologischer und molekularbiologischer Analyse.

Die **Ausschlussdiagnose indolenter Lymphoproliferationen** ist entscheidend, um eine übermäßige, schädliche Chemotherapie zu vermeiden.

Die Therapie ist aggressiv, die Prognose schlecht, frühzeitige Diagnose und Behandlung sind lebenswichtig.

Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL)

Das Anaplastische großzellige Lymphom (ALCL) ist ein seltenes, aggressives, **CD30-positive Non-Hodgkin-Lymphom**, das primär aus T-Zellen stammt und gehäuft im Kindes- und frühen Erwachsenenalter auftritt.

Es wird in zwei Hauptgruppen unterteilt: **ALK-positive (ALK+ ALCL)** und **ALK-negative (ALK- ALCL)**, wobei die ALK-Expression entscheidende klinisch-pathologische und prognostische Unterschiede bewirkt.

Klinisches Bild

- **Systemische ALCL**
Trägt typischerweise **B-Symptome** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), meist in fortgeschrittenen Stadien (III/IV)
Häufige extranodale Infiltrate betreffen Haut, Leber, Lunge, Weichteile, Knochen und Knochenmark (ca. 15 %)
- **Primär kutane ALCL (cALCL)**
Tritt meist bei älteren Männern auf, präsentiert sich als **solitäre, ulzerierte Hauttumoren** mit **günstiger Prognose** (10-Jahres-Überlebensrate >90 %)

Im Gegensatz zum systemischen ALCL ist cALCL **ALK-negativ** und **EMA-negativ**

- **Brustimplantat-assoziiertes ALCL (BIA-ALCL)**

Eine seltene, aber dokumentierte Form, die sich **nach Jahren bis Jahrzehnten nach Implantation** in der serösen Hohlraum (z. B. um Brustimplantate) manifestiert

Klinisch als **seröse Exsudate** mit lymphozytärer Infiltration. Meist **ALK-negativ, CD30-positiv, EMAsnegativ**

Morphologie

- Charakteristisch sind „**Hallmark Cells**“, große, anaplastische Zellen mit exzentrisch liegenden, hufeisenförmigen Zellkernen und **paranukleärer eosinophiler Aufhellung**.
- Morphologische Varianten: **common, lymphohistiozytäre, Hodgkin-artige, kleinzellige** (häufig fehldiagnostiziert) und **Kombinationstypen**

Differenzialdiagnostik

Die Diagnose basiert auf einer Kombination aus **morphologischer, immunhistochemischer und molekularbiologischer Analyse**:

- **Immunhistochemie (IHC)**
 - **positiv**: CD30 (konstant), CD2, CD3, CD5, CD7, CD45RO, Granzym B, Perforin, TIA-1, EMA (nur bei ALK+).
 - **ALK-Expression** – Kern-positiv bei ALK+ ALCL; **zentrale Differenzierung** von ALK- ALCL
- **Molekularbiologie**
 - **FISH und PCR**: Nachweis der **t(2;5)(p23;q35)**-Translokation (NPM-ALK) bei ALK+ ALCL
 - **NGS**: Identifiziert prognostisch relevante Rearrangements
 - **DUSP22/IRF4-Rearrangement** → bessere Prognose
 - **TP63-Rearrangement** → schlechtere Prognose
- **Differenzialdiagnosen**
 - **Hodgkin-Lymphom**: CD30+ und CD15+; aber **CD20+, CD30-** bei Reed-Sternberg-Zellen, **ALK-negativ**.
 - **Anaplastisches großzelliges B-Zell-Lymphom (ABC)**: CD20+ (gegenüber CD30+ bei ALCL), **CD30-, ALK-negativ**
 - **Primär kutane CD30-positive Lymphome**
 - **ALK-negativ, EMA-negativ, günstigere Prognose**

- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)
- - T-Follikel-Helfer-Phänotyp, TET2/RHOA/IDH2-Mutationen, Coombs-positiv, Polyklonale Hypergammaglobulinämie

Therapie

- **Systemisches ALCL (ALK+)**
 - **Standard: CHOP-Therapie** (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
 - **Kombination mit Brentuximab Vedotin (BV): hohe Ansprechrates (86 %), verbessert krankheitsfreies und Gesamtüberleben (ECHELON-2-Studie)**
- **ALK- ALCL**
 - Weniger sensibel auf CHOP; **BV-Kombination** ist zentrale Therapieoption
 - Neue Ansätze:
 - **5-Azacytidin** (Demethylierung)
 - **CAR-T-Zellen** gegen CD30
- **BIA-ALCL**
 - **Entfernung des Implantats und der Capsula; chemotherapeutische Nachbehandlung** bei Ausbreitung (z. B. CHOP + BV)

Prognose

- **ALK+ ALCL**
Günstig – 5-Jahres-Überlebensrate **70–90 %**
- **ALK- ALCL**
Ungünstiger – 5-Jahres-Überlebensrate **40–60 %**
- **cALCL**
Sehr gut – 10-Jahres-Überlebensrate **>90 %**
- **BIA-ALCL**
Günstig, wenn früh erkannt und behandelt (Implantatentfernung)

Die **molekularbiologische Subklassifikation** (ALK, DUSP22, TP63) ist entscheidend für Prognose und Therapieplanung.

Mycosis fungoides

Mycosis fungoides ist das häufigste primäre kutane T-Zell-Lymphom, eine Form des Non-Hodgkin-Lymphoms, das primär die Haut betrifft.

Es zeichnet sich durch eine klonale Proliferation atypischer T-Lymphozyten in der Haut aus und gehört zu den kutanen T-Zell-Lymphomen, die etwa 70 % aller primär kutanen Lymphome ausmachen.

Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale

Die Erkrankung verläuft typischerweise in drei Stadien:

- **Ekzemstadium**
Chronische, juckende, scharf begrenzte, erythematös-schuppige Herde (Patches), die sich über Jahre bis Jahrzehnte hinweg halten können
- **Infiltratstadium**
Einwachsen bräunlicher, erhabener Plaques in bestehende Herde, oft mit erhaltenen Bezirken gesunder Haut
- **Tumorstadium**
Ausbildung halbkugeliger, ulzerierender Tumoren, die zur Superinfektion neigen und zu einem Generalisationsprozess mit Lymphknoten- und Organbefall (Leber, Milz, Lunge, ZNS) führen können.

Varianten:

- **Follikulotrope Mycosis fungoides (FMF)**
Charakterisiert durch follikulär betonte, spitzkegelige, hautfarbene Hornpapeln, oft mit Alopezie (z. B. Augenbrauen, Haaransatz), akneartigen Läsionen und Zysten im Gesichts- und Nackenbereich. Die Epidermis bleibt meist unbeeinflusst („oberflächenglatte Epidermis“)
- **Pagetoide Retikuloze**
Lokalisierte, abgegrenzte Läsionen mit starker intraepidermaler Proliferation neoplastischer T-Zellen, meist an den Extremitäten
- **Granulomatöse schlaaffe Haut (GSS)**
Seltene Form mit schlaffer, pendelnder Haut in den großen Hautfalten, begleitet von granulomatösen Gewebsveränderungen und Verlust elastischer Fasern. Prognose schlechter als bei klassischer MF.
- **Hypopigmentierte Mycosis fungoides:** Poikilodermatische Variante mit guter Prognose.

Differenzialdiagnostik und -methodik

Die Diagnose ist herausfordernd, da das klinische Bild oft untypisch ist und die

mittlere Dauer zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung 3–4 Jahre beträgt.
Entscheidend ist der **histopathologische Nachweis**:

- **Charakteristische histologische Merkmale**
Bandförmiges Lymphozyteninfiltrat in der oberen Dermis und **Pautrier-Mikroabszesse** in der Epidermis
- **Immunhistologie**
CD3+, CD4+, CD8–, CD45Ro+, CD45Ra– (Gedächtnis-T-Helfer-Phänotyp). CD30 kann in fortgeschrittenen Stadien positiv sein
- **Molekularbiologie**
Klonale T-Zell-Rezeptor-Gene-Neuanordnung (kann in frühen Läsionen fehlen)
- **Bildgebung**
CT, MRT, PET-CT zur Staging-Untersuchung (insbesondere bei Verdacht auf extrakutane Beteiligung)

Differenzialdiagnosen:

- **Sézary-Syndrom**
Erythrodermie (>80 % Körperoberfläche), Lymphadenopathie, Sézary-Zellen im peripheren Blut.
- **Urticaria pigmentosa**
Graubraune Flecken mit urtikarieller Reaktion (fehlt bei MF)
- **Tinea corporis**
Randschwellung, Schuppung, kultureller Nachweis von Pilzen
- **Andere kutane T-Zell-Lymphome**
Kein phasenhafter Verlauf, meist primäre Knotenbildung
- **Primär kutane B-Zell-Lymphome**
Auch hier fehlt der phasenhafte Ablauf; histologisch beweisend

Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem Krankheitsstadium:

- **Frühstadium (Patches/Plaques)**
Lokaltherapie mit **PUVA**, **Schmalband-UVB**, Glukokortikoidexterna oder **aggressiver topischer Radiotherapie** (besonders bei FMF)
- **Fortgeschrittenes Stadium**
Kombination aus **PUVA + Retinoiden** (z. B. Acitretin >10 mg/Tag), **Interferon- α** , lokale Röntgenbestrahlung (3–5 Gy).

- **Stadium IIb und weiter**
Chemotherapie (CHOP, Doxorubicin, Gemcitabine)
experimentell: **allogene Stammzelltransplantation**
- **Palliative Therapie im Tumorstadium**
Chlorambucil oder Polychemotherapie

Prognose

- **Frühstadium**
Gute Prognose, Remission möglich, durchschnittliche Lebenserwartung 7-10 Jahre nach Diagnosestellung
- **Fortgeschrittenes Stadium**
Prognose deutlich schlechter; 5-Jahres-Überlebensrate bei FMF im Stadium IIA: 87 %, bei IIb: 83 %
- **GSS***
5-Jahres-Überlebensrate etwa 60 %
***Granulomatous Slack Skin** – eine sehr seltene Variante der Mycosis fungoides (MF), die als primäres kutanes T-Zell-Lymphom klassifiziert wird
- **Transformation in großzelliges Lymphom** (ca. 25 % der Fälle)
Verschlechtert die Prognose erheblich

Prognostische Faktoren

Stadium bei Diagnose, Ausmaß des Hautbefalls, Lymphknotenbeteiligung, extrakutane Manifestationen.

Eine frühzeitige und aggressive Therapie verbessert die Lebensqualität und verlangsamt das Fortschreiten der Erkrankung.

Sézary-Syndrom

Das **Sézary-Syndrom (SS)** ist eine aggressive Form eines primären kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL) und zeichnet sich durch die klassische **Trias aus Erythrodermie, generalisierter Lymphadenopathie und zirkulierenden atypischen T-Lymphozyten (Sézary-Zellen)** im peripheren Blut aus.

Es stellt die leukämische Variante der kutanen T-Zell-Lymphome dar und tritt typischerweise im 5. Lebensjahrzehnt auf, häufiger bei Männern. Die Erkrankung verläuft schneller progredient als die Mycosis fungoides und weist eine ungünstige Prognose auf.

Klinisches Bild

- **Hautmanifestationen:** Umfassen eine **schuppende, generalisierte Erythrodermie** mit starkem Juckreiz (Pruritus), oft begleitet von **Alopezie** (Haarausfall), **Nagelfehlbildungen** (Onychodystrophie), **palmoplantaren Hyperkeratose** und **Ektropion** (Augenlidverlagerung). Die Haut kann eine **Facies leontina** (löwenähnliches Gesicht) aufweisen.
- **Systemische Symptome:** Häufige Beschwerden sind **allgemeine Ermattung, Kältegefühl und Zittern**. Weitere Zeichen sind **Hepatosplenomegalie** und Lymphknotenvergrößerung.

Morphologie

Morphologische Merkmale der Sézary-Zellen

Charakterisiert durch **zerebriforme (gewundene) Kerne**, sind typischerweise **CD4-positiv, CD7- und CD26-negativ**.

Die zirkulierenden Zellen werden im Blut nachgewiesen, wobei eine **Zahl von ≥ 1000 Sézary-Zellen/mm³** als diagnostisch gilt.

Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose des Sézary-Syndroms ist entscheidend, da es klinisch und histologisch mit anderen Erkrankungen verwechselt werden kann.

Wichtige Differenzialdiagnosen:

- **Mycosis fungoides** (häufigste CTCL-Form)
Unterscheidung erfolgt primär durch die **Blutbeteiligung** (bei SS, nicht bei frühen MF-Stadien)
- **Inflammatorische Dermatosen**
 - Atopische Dermatitis (Neurodermitis),
 - Psoriasis
 - Pityriasis rubra pilaris
- **Andere kutane Lymphome**
Andere primäre CTCL-Subtypen wie Follikulotrope MF, Pagetoide Retikulose.
- **Arzneimittelnebenwirkungen** und **systemische Erkrankungen** mit erythrodermischen Manifestationen

Diagnostische Methodik

- **Klinische Untersuchung** mit Fokus auf Hautveränderungen, Lymphknoten und Blutbild.
- **Histopathologie der Hautbiopsie**
zeigt oft ein unspezifisches „Pseudo-Dermatitis“-Bild im frühen Stadium; im fortgeschrittenen Stadium sind **zerebriforme Kerne** und **bandförmige Infiltrate** sichtbar
- **Durchflusszytometrie des peripheren Blutes**
Nachweis von **CD4+/CD8--T-Zellen** mit **CD7-** und **CD26-Negativität** sowie **CD4/CD8-Verhältnis ≥ 10**
- **Molekularbiologische Analysen**
Klonalitätsnachweis (PCR des T-Zell-Rezeptor-Gens) im Blut und Haut, da **klonale T-Zell-Expansion** ein zentrales Merkmal ist
- **Bildgebende Verfahren**
Sonographie, CT, PET-CT zur Staging und Nachweis extrakutaner Beteiligung.

Therapie

Die Therapie ist **stadienabhängig und meist palliativ**, mit dem Ziel der Symptomkontrolle und Verzögerung der Progression.

- **Erste Linie**
 - **PUVA-Therapie** (Psoralen + UV-A)
 - **Extrakorporale Photopherese (ECP)** besonders wirksam bei SS
 - **Topische Steroide oder Retinoide** (z. B. Bexaroten)
 - **Kombinationstherapie** – ECP mit **niedrig dosiertem Methotrexat**, **Interferon-Alpha** oder **Bexaroten**
- **Zweite Linie (fortgeschritten / therapieresistent)**
 - **Chemotherapie** mit **liposomalem Doxorubicin**, **Gemcitabin**, **Alemtuzumab**
 - **Monoklonale Antikörper** – **Mogamulizumab** (anti-CCR4) seit 2018 in der EU zugelassen
- **Radikale Therapieoptionen**
 - **Allogene Stammzelltransplantation** bei jüngeren Patienten mit therapieresistentem Verlauf
 - **Ganzhaut-Elektronenstrahl-Therapie** bei lokaler Progression

Prognose

Die Prognose des Sézary-Syndroms ist **ungünstig**:

- **Medianes Überleben etwa 5 Jahre**
- Die Überlebenszeit wird durch **Initiale Symptomatik, Blutbeteiligung und Krankheitsprogression** beeinflusst
- Die **5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 50 %**
- Eine **schlechtere Prognose** im Vergleich zur Mycosis fungoides, insbesondere bei fortgeschrittenem Stadium und hoher Sézary-Zellzahl im Blut

Die Diagnose des Sézary-Syndroms erfordert eine **multimodale Herangehensweise** mit Klinik, Histologie, Durchflusszytometrie und molekularbiologischer Klonalitätsanalyse.

Die Therapie ist vielschichtig und stadienabhängig, wobei neue Ansätze wie Mogamulizumab und Stammzelltransplantation die Behandlungsmöglichkeiten erweitern.

Die Prognose bleibt trotz Fortschritten weiterhin begrenzt.

Primär kutanes anaplastisches großzelliges CD30-positives Lymphom (cALCL)

Das primär kutane anaplastische großzellige CD30-positive Lymphom (cALCL) ist eine seltene, aber klinisch gutartig verlaufende Form des kutanen Lymphoms, die sich deutlich vom systemischen ALCL unterscheidet.

Es tritt **überwiegend bei Männern im Alter über 60 Jahren** auf und ist durch **schnell wachsende, oft solitäre oder gruppierte Knoten oder Plaques** charakterisiert, die häufig **ulzerieren** können.

In einem Teil der Fälle ist eine **spontane Regression** möglich. Die Prognose ist **sehr gut**, mit einer **10-Jahres-Überlebensrate von über 90 %**.

Klinisches und morphologisches Bild

- **Klinisch**
Rote, bräunlich-rote oder blau-rote, glatte Knoten oder Plaques, oft an Kopf, Hals oder Körper.

- **Histologisch**

Diffuse Infiltrate in der Dermis und oberen Subkutis, Epidermis bleibt meist frei
Die Tumorzellen zeigen typische **anaplastische Merkmale**:
exzentrisch angeordneter, hufeisenförmiger Kern, eosinophile perinukleäre Zone im Zytoplasma

- **Immunphänotyp**

- **CD30-positiv** (konstant)
- **ALK-negativ**
- **EMA-negativ**
- **CD2, CD3, CD5, CD7, CD45RO** positiv (T-Zell-Phänotyp)
- Keine Expression von ALK-Protein, was den systemischen ALCL abgrenzt

Differenzialdiagnostik und -methodik

Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da klinisch und histologisch Überlappungen bestehen können.

Wichtige Differenzialdiagnosen:

- **Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)**

Unterscheidung erfolgt durch **Abwesenheit extrakutaner Manifestationen** (Knochenmark, Lymphknoten, Organe) bei cALCL
ALK-Status ist entscheidend: sALCL ist oft ALK-positiv, cALCL ALK-negativ

- **Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)**

Klinisch ähnliche Läsionen. Differenzierung durch **negativen B-Zell-Phänotyp** (CD20-, CD79a-, CD10-), **positiven CD30** bei cALCL
Molekularer Nachweis einer **klonalen Immunglobulin-Schwerketten-Umlagerung** hilft bei DLBCL

- **Reaktive B-Zell-Pseudolymphome (B-PSL)**

Histologisch ähnliche Infiltrate, aber **nicht-klonal**, **CD30-negativ**, **keine Anaplasie**

- **Mycosis fungoides (MF)**

Kann mit CD30-positiven Zellen assoziiert sein.
Differenzierung durch **T-Zell-Phänotyp** (CD4+, CD5-, CD7-)
keine CD30-Expression bei klassischem MF

- **Kutanes Lymphom mit CD30-positiven Pseudolymphomen (LPE)**

Klinisch und histologisch ähnliche Bilder.
Diagnosestellung erfordert **Kombination** aus klinischem Bild, histologischer Morphologie und Immunphänotypisierung.

Therapie

- **Primär**
Bestrahlung (einzeln oder lokalisiert) oder **Exzision** bei solitären Läsionen
- **Alternativ**
Rituximab (monoklonale Anti-CD20-Antikörper), **Interferon-alfa (low dose)**
- **Polychemotherapie (z. B. CHOP-Schema)** nur bei multiplen oder rezidivierenden Läsionen, selten erforderlich
- **Keine** systemische Chemotherapie bei isolierter kutaner Beteiligung

Prognose

- **Sehr gut** – 10-Jahres-Überlebensrate > 90 %
- **Extrakutane Metastasen sind extrem selten**
- **Rezidive** können auftreten, aber meist lokal und gut behandelbar
- **Transformation in hochmalignante Formen** ist sehr selten

Die Diagnosestellung erfordert eine **multimodale Herangehensweise**: **Klinische Beurteilung, histologische Untersuchung, Immunhistochemie (insbesondere CD30, ALK, CD20, CD3, CD45RO)** und gegebenenfalls **molekularbiologische Analysen (z. B. klonale Immunglobulin-Umlagerung)**.

Die Abgrenzung gegenüber systemischem ALCL ist entscheidend für Therapie und Prognose.

Kutanes Marginalzonen-Lymphom

Das **Primär kutane Marginalzonenlymphom (PCMZL)** ist ein niedrigmalignes B-Zell-Lymphom, das primär in der Haut auftritt und sich durch einen langsam wachsenden, gutartigen Verlauf auszeichnet.

Es stellt eine kutane Äquivalenz zu den MALT-Lymphomen (mucosa-associated lymphoid tissue) dar und wird daher gelegentlich auch als **SALT-Lymphom** (skin-associated lymphoid tissue) bezeichnet.

Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale

- **Präsentation**
Typischerweise als **multiple, einzelne oder gruppierte Papeln, Plaques oder knotige Infiltrate** an den **Extremitäten, dem Rumpf oder am Nacken**

- **Klinisches Erscheinungsbild**

Rötlich-bräunliche, scharf begrenzte, oft leicht schuppige oder indurierte Hautveränderungen mit langsamer Größenprogredienz

- **Histologische Merkmale**

Knotige bis diffuse Infiltrate aus **kleinen bis mittelgroßen Lymphozyten**, die sich vorwiegend in der Dermis befinden.

Die Tumorzellen sind **bcl-2-positiv**, zeigen keine Epidermotropismus und weisen charakteristische **Marginalzonen-ähnliche Strukturen** auf.

Im Immunhistogramm sind **CD20+**, **CD79a+**, **CD5-**, **CD10-**, **CD23-** und **membraene Immunglobuline** exprimiert

Differenzialdiagnostik und -methodik

Die Differenzialdiagnose ist aufgrund der morphologischen Ähnlichkeit mit reaktiven Prozessen und anderen kutanen Lymphomen schwierig.

Wichtige Differenzialdiagnosen umfassen:

- **Reaktive B-Zell-Pseudolymphome (B-PSL)**

Klinisch und histologisch oft schwer abzugrenzen

Entscheidend ist die **klinisch-pathologische Korrelation** und der **Klonalitätsnachweis** (z. B. durch PCR für klonale Immunglobulin-Schwerkettenumlagerungen)

- **Follikuläres Lymphom (PCFCL)**

Kann morphologisch ähnlich sein

Differenzierung durch Immunhistochemie (z. B. BCL6-Expression, CD10)

- **Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)**

Zeigt aggressiveres Wachstumsmuster, größere Zellen, höheres Proliferationsindex (Ki-67), und ist **CD20+**, aber oft **BCL2-positiv** und **MYC-positiv** (Double-Hit-Lymphom)

- **Reaktive Keimzentren** in entzündlichen Erkrankungen

Durch Immunhistochemie (z. B. **CD10**, **BCL6**, **MUM1**) und **Klonalitätsanalyse** abzugrenzen

Diagnostik

- **Atraumatische, großflächige Probebiopsie** (mindestens 4–6 mm) zur ausreichenden histologischen und immunhistochemischen Beurteilung
- **Immunhistochemie**

CD20, CD79a, CD5, CD10, CD23, BCL6, MUM1, bcl-2, CD21 (für FDC-Netzwerk)

- **Molekularbiologischer Klonalitätsnachweis**

PCR oder Southern Blot für Immunglobulin-Gene

- **Staging**

Bildgebende Verfahren (CT, PET-CT) zum Ausschluss von extrakutanen Befall, da PCMZL primär kutan ist

Therapie

- **Asymptomatische, limitierte Läsionen**

„Watch-and-wait“-Strategie (beobachten, ohne sofortige Therapie)

- **Lokale Therapie**

Exzision einzelner Läsionen oder **lokale Radiotherapie** (z. B. 20–30 Gy).

- **Multifokaler Befall**

Lokale Therapie in Kombination mit systemischen Optionen

wie **Rituximab** (CD20-Antikörper), **Immunmodulatoren** (z. B. Interferon- α) oder **Oralchemotherapie** (z. B. Chlorambucil)

- **Selten** notwendig – Bei Progression oder Ausbreitung **systemische Chemotherapie** (z. B. R-CHOP)

Prognose

- **Sehr gut** – Fünf-Jahres-Überlebensraten über **90 %**

- Die Erkrankung verläuft **langsam progredient**, mit seltenen, lokal begrenzten Rezidiven

- **Metastasen in Lymphknoten oder inneren Organe sind selten**

- **Zweitlymphome** (z. B. Hodgkin-Lymphom) können in bis zu **1/3 der Fälle** auftreten und beeinflussen die Prognose indirekt

Die Diagnosestellung erfordert eine **exakte klinisch-pathologische Korrelation** und ist nicht allein auf molekularbiologische Befunde zu stützen.

Die aktuelle S2k-Leitlinie (2021) betont die zentrale Rolle der klinischen Präsentation für die Einordnung kutaner Lymphome.

Kutanes Lymphom mit körniger Mittelfingertätowierung

Das **Kutane Lymphom** ist eine heterogene Gruppe maligner Erkrankungen, die sich primär in der Haut manifestieren und aus T- oder B-Lymphozyten hervorgehen.

Die klinische Darstellung kann stark variieren und oft unspezifisch sein, was die Diagnosestellung erschwert.

Eine **körnige Mittelfingertätowierung** könnte im Kontext eines kutanen Lymphoms auf eine lokale Hautveränderung hinweisen, insbesondere wenn sie mit einer langsam wachsenden, rötlichen bis bräunlichen Plaque oder einem Knoten assoziiert ist.

Diese Veränderung kann sich im Verlauf von Monaten bis Jahren entwickeln und ist typischerweise **nicht schmerzhaft, aber oft juckend**.

Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale

- **Mycosis fungoides (MF)**
die häufigste Form kutaner T-Zell-Lymphome (ca. 75–80 %), verläuft typischerweise in drei Stadien:
 - **Patchstadium**
Flache, scharf begrenzte, erythematöse, leicht schuppende Makulä (ähnlich einem Ekzem), meist an Rumpf, Beugeseiten der Extremitäten oder Körperstellen ohne Sonneneinstrahlung
 - **Plaquestadium**
Erhöhte, rötlich-livide bis bräunliche Plaques mit Schuppen, Krusten und Lichenifikation; persistiert oft 2–5 Jahre
 - **Tumorstadium**
Halbkugelige oder gelappte Tumoren, ggf. mit Ulzeration und Superinfektion; tritt bei 10–20 % auf
- **Sézary-Syndrom (SS)**
Leukämisches Pendant der MF mit generalisierter Erythrodermie, intensivem Juckreiz, Lymphknotenvergrößerung, Nageldystrophien und Nachweis von atypischen lymphoiden Zellen (Sézary-Zellen) im Blut
- **Lymphomatöse Papulose (LyP)**
Charakterisiert durch gruppierte, spontan regressive Papeln und Knoten, die innerhalb von Wochen verschwinden
Histologisch zeigen verschiedene Typen Überschneidungen mit aggressiven CTCL, weshalb klinisch-pathologische Korrelation entscheidend ist
- **Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (cALCL)**
Einzelne, erythematöse bis bräunliche Knoten, ggf. mit Ulzeration
CD30-positiv, aber meist ALK-negativ
Spontane Rückbildung möglich (ca. 20 %)

- **Primär kutanes CD8-positive akrales T-Zell-Lymphom (CD8+ ATCL)**
Solitäre oder bilaterale Knoten an akralen Stellen (z. B. Gesicht, Ohren, Füße)
histologisch dichte Infiltrate kleiner bis mittelgroßer atypischer Lymphozyten
ohne Epidermotropie
exzellente Prognose.

Differenzialdiagnose und Diagnostik

Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da kutane Lymphome oft mit entzündlichen oder benignen Hauterkrankungen verwechselt werden können:

- **Entzündliche Hauterkrankungen**
Psoriasis, atopisches Ekzem, Kontaktdermatitis, Lichen planus
- **Benigne Lymphoproliferationen**
Pseudolymphome, lymphomatöse Papulose (LyP)
- **Andere maligne Erkrankungen**
Melanom, kutanes Merkel-Zell-Karzinom, kutanes diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (aggressiver Verlauf)
- **Infektiöse Erkrankungen**
Tuberkulose, Lepra, Pilzinfektionen

Diagnostikmethodik

- **Anamnese und klinische Untersuchung**
Langzeitverlauf, Lokalisation, Symptome (Juckreiz, Schmerz)
- **Hautbiopsie mit histologischer und immunhistochemischer Analyse**
Nachweis von Tumorzellen (CD3, CD4, CD8, CD30, TCR-Gene),
Epidermotropismus, Klonalität
- **Klonalitätsanalyse** (PCR für TCR-gamma oder IgH-Genen)
Bestätigung einer neoplastischen Proliferation
- **Bildgebende Verfahren**
CT, PET-CT, MRT zur Staging-Untersuchung (Lymphknoten, Organe)
- **Blutuntersuchung**
Nachweis von Sézary-Zellen im Blut (bei SS), LDH, Serum-SpSp

Therapie

Die Therapie ist **stadien- und entitätsabhängig**:

- **Frühstadien (Patch/Plaque)**
Topische Therapie (Glucocorticoide Klasse III–IV), **Fototherapie (UVB, PUVA)**, lokale Radiotherapie
- **Fortgeschrittene Stadien (Tumorstadium, SS)**
Systemische Therapien (Retinoide, Interferon- α , Zytostatika), **zielgerichtete Therapien** wie Mogamulizumab (CCR4), Brentuximab Vedotin (CD30), Histone-Deacetylase-Inhibitoren
- **Aggressive Formen (z. B. kutanes γ/δ -T-Zell-Lymphom)**
Polychemotherapie, hämatopoetische Stammzelltransplantation
- **CD8+ akrales T-Zell-Lymphom**
Chirurgische Exzision oder Strahlentherapie ausreichend; **keine systemische Therapie erforderlich**

Prognose

- **Mycosis fungoides**
5-Jahres-Überlebensrate 20–60 %; extrakutane Dissemination möglich
- **Sézary-Syndrom**
Schlechte Prognose, mediane Überlebenszeit unter 3 Jahren
- **Lymphomatöse Papulose**
Hervorragende Prognose, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate nahe 100 %
- **CD8+ akrales T-Zell-Lymphom**
Exzellente Prognose, keine Todesfälle durch die Erkrankung bekannt
- **Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom**: Günstige Prognose, spontane Regression möglich

Die **klinisch-pathologische Korrelation** ist entscheidend für die korrekte Diagnosestellung und Therapieplanung.

Bei therapierefraktären, ekzematösen Läsionen sollte frühzeitig an ein kutanes Lymphom gedacht werden.

B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie (B-ALL)

Das **B-lymphoblastische Lymphom/Leukämie (B-ALL)** ist eine aggressive, akute Neoplasie der B-Zell-Vorläuferzellen, die sich klinisch als Leukämie oder Lymphom manifestieren kann.

Die Differenzialdiagnose umfasst andere lymphatische Neoplasien, insbesondere

das **diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL)**, das **Burkitt-Lymphom** und **akute T-Zell-Leukämie (T-ALL)**.

Eine differenzierte Diagnostik ist entscheidend, da die Therapie und Prognose stark von der genauen Einteilung abhängen.

Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale

- **Symptome**

Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie (Müdigkeit, Dyspnoe), Neutropenie (Infektionen), Thrombopenie (Blutungen), B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust). Extramedulläre Manifestationen wie Lymphknotenvergrößerung, Hepato- und Splenomegalie, mediastinale Raumforderungen (besonders bei T-ALL) oder ZNS-Beteiligung (5–8% bei Diagnosestellung) sind möglich

- **Zytomorphologie**

Lymphoblasten mit großem Zellkern, fein verteiltem Chromatin, mehreren Nukleolen und wenig Zytoplasma. Die Zellen zeigen eine hohe Proliferationsaktivität (hoher Ki67-Index)

- **Immunphänotyp**

Positiv für **CD19, CD20, CD22, CD79a, TdT** (Terminal deoxynucleotidyl transferase), **CD34** (häufig), **HLA-DR**

Negativ für myeloische Marker (CD13, CD33) und T-Zell-Marker (CD2, CD3, CD5)

- **Genetische Marker**

Typische Translokationen wie **t(9;22)** (BCR-ABL1), **t(12;21)** (ETV6-RUNX1), **t(1;19)** (E2A-PBX1), **IGH::IL3, TCF3::PBX1**, sowie **BCR::ABL1-ähnliche** Varianten mit Aktivierung von JAK/STAT- oder ABL-Kinase-Signalwegen.

IKZF1-Deletionen sind häufig und assoziiert mit ungünstiger Prognose.

Differenzialdiagnostik

- **Differenzialdiagnose**

- **DLBCL (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)**: Zellgröße und Morphologie ähnlich, aber **TdT-negativ, CD10 positiv** (bei GCB-Typ), **BCL2 positiv, BCL6 positiv, MYC negativ**. Keine Leukämie- oder Knochenmarksinsuffizienz
- **Burkitt-Lymphom**: Ähnliche Morphologie (Blasten), **MYC-Translokation (t(8;14))**, **hoher Ki67-Index (>95%)**, **CD10 positiv, BCL2**

negativ. Meist extranodal (Bauch, ZNS)

- **T-ALL:** CD3+, CD7+, TdT+, fehlende B-Zell-Marker, oft mediastinale Lymphknotenvergrößerung
- **Lymphoblastische Lymphome (B-LBL):** Klinisch ähnlich B-ALL, aber ohne signifikante Blutbildveränderungen, primär lymphatischer Befall

Diagnostikmethoden

- **Zytomorphologie** (periphere Blut, Knochenmark, Lymphknotenbiopsie).
- **Immunphänotypisierung** (Flow Cytometrie, Immunhistochemie).
- **Zytogenetik** (Karyotypisierung).
- **FISH** (für Translokationen: t(9;22), t(12;21), t(1;19), IGH::IL3, CRLF2).
- **Molekulargenetik (NGS)** zur Identifikation von Mutationen (z. B. **IKZF1, PAX5, EBF1, JAK/STAT, RAS-Signalweg**).
- **Liquoruntersuchung** bei ZNS-Verdacht.

Therapie

- **Erstlinientherapie**
Intensive Chemotherapie-Regime, z. B. **Blinatumomab** (BiTE-Antikörper) oder **Inotuzumab ozogamicin** (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat) in Kombination mit Chemotherapie
Bei Erwachsenen: **Hyper-CVAD** (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason) oder **Blinatumomab**
- **Allogene Stammzelltransplantation**
Bei Patienten mit ungünstiger Genetik (z. B. **BCR::ABL1, IKZF1-Deletion, low white blood cell count**), hohem Risiko oder Rezidiv
- **ZNS-Prophylaxe**
Methotrexat (intrathekal), Corticosteroidtherapie, oft kombiniert mit systemischer Chemotherapie

Prognose

- **Günstig**
T-ALL mit t(12;21), BCR::ABL1-negativ, ältere Patienten mit niedrigem Risiko
- **Ungünstig**
BCR::ABL1-positive, BCR::ABL1-ähnliche Varianten, IKZF1-Deletion, low white blood cell count, ältere Patienten, ZNS-Beteiligung
Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa **60–70%** bei Kindern, bei

Erwachsenen deutlich niedriger (ca. **40–50%**), besonders bei ungünstigen genetischen Profilen

Die moderne Diagnostik mittels **NGS und FISH** ermöglicht eine präzise Risikoeinteilung und personalisierte Therapieansätze.

T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie (T-ALL)

Das **T-Zell-akute lymphatische Leukämie (T-ALL)** und **lymphoblastische T-Zell-Lymphom (T-LBL)** sind maligne Erkrankungen der lymphatischen Vorläuferzellen, die sich durch eine unkontrollierte Proliferation unreifer T-Lymphozyten (Lymphoblasten) auszeichnen.

Die Erkrankung kann primär im Knochenmark (Leukämie) oder in Lymphknoten und extranodalen Organen (Lymphom) auftreten, wobei die Unterscheidung aufgrund des Anteils an Blasten im Knochenmark (meist >20–25%) erfolgt.

T-ALL tritt bei Kindern und Jugendlichen seltener auf als B-ALL (ca. 15 % aller ALL-Fälle), ist aber bei Erwachsenen häufiger (ca. 25 %).

Die Erkrankung zeigt zwei Inzidenzgipfel: im Kindesalter (unter 5 Jahren) und im Erwachsenenalter (ab 50 Jahren).

Klinisch manifestiert sich T-ALL typischerweise mit Symptomen der Knochenmarkinsuffizienz (Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie), Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Knochenschmerzen.

Charakteristisch sind **Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie** und bei etwa 5–8 % der Patienten eine **ZNS-Beteiligung**.

Bei T-ALL vom T-Zell-Typ können **mediastinale Raumforderungen** im Thorax auftreten, die klinisch als Drucksymptome (z. B. Atemnot, Husten) oder als Strahlentherapieindikation relevant werden.

Klinisch-morphologische Merkmale

- **Zytomorphologie**
Lymphoblasten zeigen eine hohe Zellzahl, große Zellkerne mit feinem Chromatin und 1–3 Nukleolen. Die Zytoplasmamenge ist gering
- **Immunphänotypisierung (zentral für die Diagnose)**

Blasten exprimieren T-Zell-spezifische Oberflächenantigene wie **CD2, CD3, CD5, CD7** (meist stark positiv), **CD1a** (bei thymischen Subtypen), **TdT** (Terminal deoxynucleotidyl transferase) und **CD4/CD8** (abhängig vom Differenzierungsstadium: frühe unreife, thymische oder reife T-ALL) **CD7** ist in über 90 % der Fälle positiv. Eine CD4+/CD8--Phänotypisierung ist typisch für frühe unreife T-ALL

- **Zytogenetik und molekulargenetische Marker**

Häufige genetische Aberrationen

umfassen **t(14;14)(q11;q32)**, **inv(14)(q11q32)**, **t(X;14)(q11;q32)** und **del(11q)**

Weitere Risikomarker sind **ATM-Mutationen** (in 60 %), **TP53-Mutationen** (bei 20–30 %) und **IKZF1-Deletionen**

Die **Next-Generation-Sequencing (NGS)**-Analyse wird zunehmend zur Identifikation komplexer genetischer Veränderungen und zur Risikoschätzung eingesetzt

Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose umfasst andere lymphoproliferative Erkrankungen:

- **B-Zell-ALL/LBL**

Unterscheidung durch fehlende T-Zell-Antigene (CD3, CD7, CD2), positive B-Zell-Marker (CD19, CD20, CD79a)

- **T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL)**

Unterscheidung durch langsamere Progression, typische Zellmorphologie (große, zerebriforme Kerne), CD4+/CD8--Phänotyp mit **CD26+**, **CD52+**, **TCL1A+**, sowie **komplexer Karyotyp** und **inv(14)**

- **Chronische lymphatische Leukämie (CLL)**

Bei T-CLL (selten) fehlen typische CLL-Marker (CD5+, CD23+, CD79b-)

- **Sézary-Syndrom**

Eine cutane T-Zell-Lymphom-Form mit Erythrodermie, Pruritus, Alopezie und CD4+/CD8--Phänotyp mit **CD7-**, **CD26-**

- **Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (ATLL)**

Verursacht durch **HTLV-I**, tritt in Endemiegebieten (Japan, Karibik) auf zeigt **CD25++**, **CD4+/CD8-**, **CD7-**, **TP53-Mutationen** und **HTLV-I-DNA** im Blut

- **T-Lymphoblastisches Lymphom (T-LBL)**

Unterscheidung von T-ALL durch primäre extramedulläre Beteiligung (z. B. Mediastinum), ohne oder mit geringer Knochenmarkbeteiligung (<20 % Blasten)

Diagnostik

- **Blutausstrich und Knochenmarkbiopsie**
Nachweis von Lymphoblasten (>20 % im Knochenmark für ALL)
- **Immunphänotypisierung (Flow-Zytometrie)**
Obligatorisch zur Identifikation des T-Zell-Phänotyps
- **Chromosomenanalyse (Karyotyp)**
Identifikation von Translokationen wie t(14;14), inv(14)
- **FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)**
Schnelle Nachweis von kryptischen Aberrationen (z. B. **t(14;14)**)
- **Molekulargenetik (PCR, NGS)**
Nachweis von Fusionstranskripten (z. B. **TAL1**, **LYL1**, **HOXA**-Gene), Mutationen (**TP53**, **ATM**, **IKZF1**).

Therapie

- **Induktionstherapie**
Intensive Chemotherapie mit Steroiden (z. B. Dexamethason), Vincristin, Cyclophosphamid, Daunorubicin und Methotrexat (z. B. **UKALL2003-Protokoll**)
- **Konsolidierung und Erhaltung**
Phase der intensiven Therapie mit zentralnervöser Prophylaxe (z. B. intrathekale Methotrexat)
- **Allogene Stammzelltransplantation (SZT)**
Indiziert bei hohem Risiko (z. B. **TP53-Mutation**, **KMT2A-Rearrangement**, **keine Remission nach Induktion**)
- **Targeted Therapie**
Bei bestimmten Subtypen (z. B. **JAK-STAT-aktivierende Mutationen**) werden **JAK-Inhibitoren** (z. B. Ruxolitinib) untersucht
Blinatumomab (BiTE-Antikörper) wird in Einzelfällen eingesetzt

Prognose

Ungünstige Prognosefaktoren:

Alter >50 Jahre, hohe Leukozytenzahl, Knochenmarkinfiltration, ZNS-Beteiligung, TP53-Mutation, ATM-Mutation, KMT2A-Rearrangement, T-ALL mit reifem Phänotyp

Bei Kindern beträgt die Heilungsrate **85 %**

Bei Erwachsenen ist die Prognose schlechter: **50–60 %** erreichen eine langfristige Remission

NK-Zell-Lymphome

Extranodales NK-Zell-Lymphom

Das Extranodale NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ (ENKTL-NT) ist eine **ebenfalls durch EBV assoziierte**, seltene, aggressive Form des Non-Hodgkin-Lymphoms, die sich überwiegend aus **natürlichen Killerzellen (NK-Zellen)** oder T-Zellen ableitet und eng mit der **Epstein-Barr-Virus-(EBV)-Infektion** assoziiert, wie durch **CD56-Positivität, EBV-Nachweis und angiozentrisches Wachstum** charakterisiert ist.

Es tritt vorwiegend in Asien, Mittel- und Südamerika auf und betrifft hauptsächlich Erwachsene, wobei Männer häufiger betroffen sind.

Therapie ist **kombiniert** (Strahlentherapie + Chemotherapie), Prognose bleibt **relativ schlecht**, jedoch verbessert sich die Situation mit neuartigen Immuntherapien.

Klinisches Bild und morphologische Merkmale

- **Klinisch**

Typische Symptome beginnen mit chronischer Nasenverstopfung, Nasenbluten und schmerzhaften, ulzerierenden Läsionen in der Nasenhöhle
Fortgeschrittene Stadien zeigen zentrofaziale Destruktionen, Zerstörung der Schädelbasis, Nekrosen an Nasenflügeln und Septum, sowie B-Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust

- **Morphologisch**

Histologisch charakterisiert sich das Lymphom durch **angiozentrisches und angiodestruktives Wachstum** mit ausgedehnten Koagulationsnekrosen
Die Tumorzellen sind mittelgroß bis groß, mit irregulären Kernen und granulärem Chromatin. Sie sind oft von einem dichten Infiltrat reaktiver Zellen (Lymphozyten, Makrophagen, eosinophile Granulozyten) umgeben

- **Immunphänotyp**

CD56 positiv (identisch mit N-CAM), **CD4 positiv, CD8 negativ, CD20 negativ, CD30 in etwa 20% positiv.**

Die **EBV-RNA-Nachweis** mittels **EBER-in situ-Hybridisierung** ist wegweisend

Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose umfasst:

- **Granuloma gangraenescens nasi** (ältere Bezeichnung)
Entzündliche Erkrankung, die klinisch und histologisch ähnlich wirken kann, aber keine Malignität aufweist
- **Infektiöse oder granulomatöse Erkrankungen** (z. B. Tuberkulose, Leishmaniose, Sarcoidose) – durch klinische, mikrobiologische und histologische Untersuchungen abzugrenzen
- **Andere T-Zell-Lymphome**, insbesondere **cutane T-Zell-Lymphome**, **angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom** oder **enteropathieassoziierte T-Zell-Lymphome**, durch Immunphänotypisierung und molekulare Analyse (z. B. T-Zell-Rezeptorgene) abzugrenzen
- **EBV-assoziierte Neoplasien bei HIV-Infektion**, besondere Berücksichtigung bei immunsupprimierten Patienten

Die Differenzialdiagnose erfordert sorgfältige histologische und molekularbiologische Abklärung

Diagnostikmethodik

- **Biopsie** des betroffenen Gewebes (z. B. Nasenwand, Haut, Gastrointestinaltrakt), zentrale Diagnosegrundlage
- **Immunhistochemie**
Nachweis von CD56, CD4, CD3, CD30, CD20 (negativ), sowie EBV (EBER-Hybridisierung)
- **Molekularbiologische Methoden**
Nachweis klonaler T-Zell-Rezeptorgene (bei T-Zell-Abstammung), FISH zur Detektion von Genveränderungen
- **Bildgebung**
CT oder MRT zur Beurteilung der Ausdehnung (z. B. Schädelbasisbefall, extranodale Läsionen)

Therapie

- **Lokalisierte Erkrankung**
Strahlentherapie als Standardbehandlung.

- **Systemische Erkrankung oder hohe Rezidivrate**
Kombinationstherapie aus **Chemotherapie** (z. B. Asparaginase-haltige Regime wie SMILE oder DA-EPOCH-R) und **Bestrahlung**
- **Neue Ansätze**
Bei fortgeschrittenen Fällen werden **immuntherapeutische Strategien** (z. B. PD-1-Inhibitoren) und **Zelltherapien** (z. B. CAR-T-Zellen) in klinischen Studien evaluiert

Prognose

- Die Prognose ist **ungünstig**, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien
- **Mittlere Überlebenszeit** beträgt etwa **15–36 Monate**, abhängig vom Stadium und Therapieansprechen.
- **CD30-Positivität** korreliert mit einer besseren Prognose (mittlere Überlebenszeit >35 Monate vs. ca. 9,6 Monate bei CD30-negativen Fällen)
- **EBV-DNA-Menge im Serum** kann als prognostischer Marker dienen, hohe Werte assoziiert mit schlechterer Prognose

Aggressive NK-Zell-Leukämie (ANKL)

Die aggressive NK-Zell-Leukämie (ANKL) ist eine seltene, hochmaligne Erkrankung, die durch eine Proliferation von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) verursacht wird und einen raschen, aggressiven klinischen Verlauf nimmt. Sie ist mit einer starken Assoziation zum **Epstein-Barr-Virus (EBV)** verbunden, wobei jedoch auch EBV-negative Fälle bekannt sind.

Die Erkrankung ist in Asien, insbesondere in Japan und Südostasien, häufiger als in Europa oder Nordamerika.

Klinisches und morphologisches Bild

- **Klinisches Bild**
 - Schneller, aggressiver Verlauf mit **B-Symptomen** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
 - Häufige **Hepatosplenomegalie** und **Lymphadenopathie**
 - **Panzytopenie** im Blutbild (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)
 - Bei einigen Patienten **Überempfindlichkeit auf Insektenstiche** mit ausgeprägter Schwellung und Nekrose

- Häufige Komplikationen
Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Hämophagozytisches Syndrom (HPS), Multiorganversagen
- **Morphologische Merkmale (Knochenmarkbiopsie)**
 - Interstitielle oder sinusoidale Infiltration durch **mittelgroße neoplastische Zellen**
 - **Ausgeprägte Kernatypien, prominente Nucleoli**, fokale Nekrosen und apoptotische Zellen
 - **Differentialblutbild** – Atypische leukämische Zellen mit **azurophilen Granula** und kernatypischen Veränderungen

Differenzialdiagnostik und -methodik

Die Diagnose von ANKL erfordert eine Kombination aus klinischen, morphologischen, immunhistochemischen und molekularbiologischen Untersuchungen, um sie von anderen lymphatischen Malignomen abzugrenzen:

Differenzialdiagnosen

- **Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)**
 - Im Gegensatz zu ANKL sind DLBCL typischerweise **CD20-positiv, CD56-negativ** und **EBV-negativ**
 - Im Gegensatz zu ANKL zeigen DLBCL eine **günstigere Prognose** bei Therapie mit R-CHOP
- **Nasale NK/T-Zell-Lymphome (ENKTL)**
 - Ähnlich wie ANKL sind ENKTL mit EBV assoziiert und zeigen **CD56-positiv, CD2-positiv, CD3-negativ**
 - Differenzierung: ENKTL betreffen meist **Nase und Nasennebenhöhlen**, während ANKL systemisch verläuft
 - **EBER-in-situ-Hybridisierung** ist für beide positiv, aber in ANKL meist **systemisch** nachweisbar
- **Periphere T-Zell-Lymphome, NOS (PTCL, NOS)**
 - PTCL, NOS sind meist **CD56-negativ, CD2-positiv, T-Zell-Rezeptorgene klonal umgelagert**
 - ANKL zeigt **keine klonale T-Zell-Rezeptorgene**, was auf **NK-Zell-Abstammung** hindeutet
- **Hämophagozytisches Syndrom (HPS)**
 - ANKL kann als **ursächliche Erkrankung** für HPS auftreten
 - Differenzierung

HPS ist ein **Syndrom**, nicht eine Neoplasie, ANKL ist die **prädisponierende Tumorerkrankung**

- **Andere EBV-assoziierte Lymphome** (z. B. Hodgkin-Lymphom, EBV-positive DLBCL, NOS)

Unterscheidung durch **Immunhistochemie, EBER-ISH, Genexpressionsanalyse** und **Klonalitätstests**

Ihre Differenzialdiagnose erfordert eine **umfassende Diagnostik**, insbesondere **Immunhistochemie, EBER-ISH, PCR auf T-Zell-Rezeptorgene** und **molekularbiologische Analysen**.

Diagnostische Methodik

- **Immunhistochemie**
 - **Positiv:** CD2, CD16, CD56, CD45, CD43, TIA-1, Granzym B
 - **Negativ:** CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD57, CD20, CD30
 - **CD56-positiv** ist charakteristisch, aber nicht spezifisch (auch bei ENKTL, DLBCL)
- **Molekularbiologische Untersuchungen**
 - **EBER-in-situ-Hybridisierung** (obligat positiv in den meisten Fällen)
 - **PCR auf klonale T-Zell-Rezeptorgene:** **Negativ** – spricht für NK-Zell-Abstammung
 - **Genomweite Analysen (NGS)**
 - Mutationen in **JAK/STAT-Signalweg** (JAK3, STAT3), **TP53**, **Deletionen auf Chromosom 6q**
 - Unterscheidung von anderen Lymphomen durch **molekulare Subtypisierung**
- **Bildgebung**
 - **CT/MRT** zur Beurteilung von Hepatosplenomegalie, Lymphknotenbefall und extranodalen Läsionen
 - **FDG-PET/CT** zur Staging und Therapiekontrolle (nicht Standard, aber hilfreich bei Komplikationen)

Therapie

- **Erstlinientherapie**
 - **CHOP** (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder **R-CHOP** (mit Rituximab), jedoch **geringe Wirksamkeit** bei ANKL
 - **Etoposid-basierte Regime** (z. B. **Hyper-CVAD**) werden häufiger eingesetzt, da sie aggressivere Tumoren besser ansprechen

- **Allogene Stammzelltransplantation (allo-SCT)**
 - **Goldstandard bei geeigneten Patienten**, insbesondere in Remission
 - Bietet die **beste Chance auf langfristige Remission oder Heilung**
- **Zweitlinientherapie**
 - **CAR-T-Zell-Therapie** (z. B. gegen CD19 oder CD22), in klinischen Studien, begrenzte Daten bei ANKL
 - **Immuntherapie mit anti-EBV-CTL (T-Zell-Transplantation)**, experimentell, aber vielversprechend
 - **BCL2-Inhibitoren (Venetoclax)**, in Kombination mit anderen Regimen, bei Vorliegen von BCL2-Expression

Prognose

- **Sehr ungünstig – mediane Überlebenszeit beträgt weniger als 12 Monate**
- **5-Jahres-Überlebensrate unter 20%**
- **Ungünstige Prognosefaktoren**
 - Hohe LDH, B-Symptome, Knochenmarkinfiltration, DIC, Hämophagozytose
- **Keine Ansprechen auf Standardchemotherapie** (z. B. R-CHOP)
- **Allogene Stammzelltransplantation** ist der einzige Ansatz mit **potenziell kurativer Wirkung**

Chronische NK-Zell-Leukämie

Die chronische NK-Zell-Leukämie, auch als aggressive NK-Zell-Leukämie oder aggressive NK-Zell-Lymphom bezeichnet, ist eine seltene, hochaggressive maligne Erkrankung der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen).

Sie zeigt ein charakteristisches klinisch-morphologisches und immunphänotypisches Profil, das eine differenzierte Diagnostik erfordert.

Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale

- **Altersgruppe**
Betroffen sind vor allem **Teenager und junge Erwachsene**, seltener ältere Patienten
- **Klinische Präsentation**
Typisch sind ein **systemischer Befall** mit **Hepato- und Splenomegalie, Lymphadenopathie, Knochenmarkinfiltration** und **Beteiligung**

des peripheren Blutes

- **Morphologie**

Im peripheren Blut und Knochenmark finden sich **große, atypische lymphatische Zellen** mit granulären Zytoplasma-Veränderungen, die eine hohe Proliferationsrate und eine nekrotisierende Zellzerstörung zeigen können.

Die Zellen weisen eine **pleomorphe Zellmorphologie** auf, mit häufiger Zellkernverformung und starkem chromatinreichem Kern

- **Immunphänotyp**

Die Tumorzellen exprimieren **CD56, CD2, zytoplastische CD3 ϵ , Granzym B, TIA-1, Perforin** und andere zytotoxische Moleküle. Sie sind **CD3-, CD4-, CD8- und CD5- negativ**, was von T-Zellen abweicht

Die Expression von CD56 allein ist nicht spezifisch, muss jedoch im Kontext mit anderen NK-markern interpretiert werden

- **Molekulare Pathologie**

In der **überwiegenden Mehrheit der Fälle** ist das **Epstein-Barr-Virus (EBV)** klonal **präsent**, nachweisbar mittels **EBER-in-situ-Hybridisierung**

Es finden sich **keine klonalen TCR-Gen-Umlagerungen**, was die NK-Zell-Abstammung belegt

Differenzialdiagnostik und -methodik

Die Diagnose erfordert eine **multimodale Analyse**:

- **Klinische Untersuchung**

Abgrenzung von systemischen Entzündungen, Infektionen und anderen hämatologischen Erkrankungen

- **Blutbild und Knochenmarkbiopsie**

Nachweis von atypischen lymphatischen Zellen im peripheren Blut und Knochenmark

- **Immunphänotypisierung (Flow-Cytometrie)**

Bestätigung der **CD56+, CD2+, CD3 ϵ +, zytotoxischen Moleküle+ und T-Zell-Antigen-negativ-Phänotyp**

- **Molekularpathologie: EBER-in-situ-Hybridisierung** zum Nachweis von EBV

PCR auf klonale TCR-Umlagerungen (in der Regel negativ)

- **Differenzialdiagnosen**

– **Nasales NK/T-Zell-Lymphom**

Ähnlicher Phänotyp, aber **lokale Lokalisation (Nase, Nasopharynx)**

starkes angiozentrisches Wachstum

ebenfalls EBV+

- **Aggressive B-Zell-Lymphome** (z. B. DLBCL)
CD20+, CD5-, CD10+
kein CD56+; kein EBV+
- **T-Zell-Lymphome**
CD3+, CD4+ oder CD8+
klonale TCR-Umlagerung; CD56- oder schwach
- **Reaktive Lymphadenopathien** (z. B. Kikuchi-Lymphadenitis):
Fokale Infiltrate, Massenapoptose, **junge asiatische Frauen**
kein EBV+
kein systemischer Befall
- **Myeloische Leukämien**
CD3-, CD13/CD33+, **kein CD56+**

Therapie

- **Standardtherapie**
Intensive Chemotherapie (z. B. CHOP, Hyper-CVAD) in Kombination mit **anti-CD52-Antikörpern (Alemtuzumab)** oder **anti-CD25-Antikörpern (Denileukin diftitox)**
- **Zielgerichtete Therapien**
BTK-Inhibitoren (z. B. Ibrutinib) und **PI3K-Inhibitoren** (z. B. Idelalisib) sind in Einzelfällen wirksam, insbesondere bei EBV-positiven Tumoren
- **Allogene Stammzelltransplantation (SCT)**
Die einzige potenziell kurative Therapie, besonders bei Patienten mit guter Allgemeinzustand und geeignetem Spender.
Indiziert bei **Erstlinientherapieversagen oder Rezidiv**
- **Immuntherapie**
NK-Zell-basierte Zelltherapien und **CAR-NK-Zellen** werden in klinischen Studien evaluiert

Prognose

- **Sehr ungünstig**
Die **5-Jahres-Überlebensrate** liegt unter **20 %**, insbesondere bei fortgeschrittenem Stadium.
- **Faktoren mit ungünstiger Prognose**
 - **Systemischer Befall**
 - **Knochenmarkbeteiligung**
 - **hohe Tumormasse**

- EBV-Positivität
- hohe Proliferationsrate
- **Günstige Prognosefaktoren**
 - Frühe Diagnose
 - guter Allgemeinzustand
 - Reaktion auf Chemotherapie
 - Erfolg der allogenen SCT

Die Diagnose und Therapie erfordern eine **multidisziplinäre Zusammenarbeit** zwischen Hämatologen, Onkologen, Pathologen und molekularbiologischen Laboren.

Hodgkin-Lymphom – Verwandte Erkrankungen

Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)

Das **Noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL)** ist ein seltener Subtyp des Hodgkin-Lymphoms, der etwa **5–10 %** aller Hodgkin-Lymphom-Fälle ausmacht.

Er zeichnet sich durch eine **günstige Prognose**, ein **typisches Manifestationsalter vor dem 40. Lebensjahr** und eine **männliche Prävalenz von 3:1** aus.

Klinisches und morphologisches Bild

- **Klinische Merkmale**
 - Häufig **begrenzte Erkrankung auf periphere Lymphknoten** (Hals, Axilla, Leistenregion)
 - **Selten B-Symptome** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
 - **Mediastinumbeteiligung selten**, keine räumlich kontinuierliche Ausbreitung
 - **Mehr als 80 % der Fälle im Stadium I oder II**
 - Extranodale Beteiligungen (Milz, Leber, Knochenmark, Lunge) treten nur in **10–15 % (Milz), <5 % (Leber, Knochenmark, Lunge)** auf
- **Morphologische Merkmale**
 - **Keine typischen Hodgkin- und Reed-Sternberg (HRS)-Zellen**
 - **Maligne Lymphozytenprädominante (LP)-Zellen** – monoklonale B-Zellen aus dem Keimzentrum
 - **CD20-positiv, CD15-negativ, CD30-negativ** (differenziert von klassischem HL)

- Typische Wachstumsformen
- - Knotige (noduläre) Form (Muster A) – Günstigere Prognose
- - Diffuse (atypische) Form (Muster C, E) – Häufiger fortgeschrittenes Stadium, höhere Rezidivrate
- **Angiogenese** – Niedrige Gefäßdichte (MVD), diffuse Gefäßverteilung unterscheidet sich von klassischem HL und AITL

Differenzialdiagnostik und -methodik

Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da NLPHL morphologisch und immunphänotypisch mit anderen Lymphomen überlappt:

Differenzialdiagnose	Kernmerkmale	Unterscheidungsmerkmale
Klassisches lymphozytenreiches HL (cHL)	HRS-Zellen, CD30+/CD15+, CD20-	LP-Zellen im NLPHL sind CD20+ und CD30-
Progressive Transformation der Keimzentren (PTC)	Keimzentrumproliferation, CD20+ B-Zellen	Keine strukturelle Destruktion, keine LP-Zellen; NLPHL zeigt charakteristische noduläre Strukturen
T-Zell-/Histiocyte-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (THRLBCL)	Aggressives Wachstum, hohe T-Zell-/Histiocyten-Überzahl	Ähnliche Morphologie wie diffuse NLPHL; Differenzierung nur durch Immunphänotyp (CD20+ B-Zellen) und molekulare Untersuchung (klo-nale B-Zell-Umlagerung)
Follikuläres Lymphom (FL)	CD10+, BCL2+, BCL6+	Keine LP-Zellen; keine CD20+ LP-Zellen , sondern gleichmäßige B-Zellproliferation
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)	CD4+ T-Zellen, HEV-Veränderungen, CD10+ T-Zellen	CD20- in T-Zellen, klo-nale T-Zell-Umlagerung ; im Gegensatz zu NLPHL, das klonale B-Zellen aufweist

Follikuläres T-Zell-Lymphom (FTCL)

T-Zell-basiert, CD4+

klo-nale T-Zell-Umlagerung, keine B-Zell-Abstammung

Diagnostik

- Biopsie eines Lymphknotens
- Immunhistochemie
CD20+, CD15–, CD30–, CD45+, BCL2+ (in LP-Zellen)
- Molekularbiologie
Nachweis klonaler B-Zell-Umlagerungen (Ig-Gene)
- Biopsie bei Rezidiv
Zwingend erforderlich, da bis zu 10 % der Patienten eine Transformation in ein aggressives B-Zell-Lymphom (z. B. DLBCL) erleben

Therapie

- Frühstadium (IA ohne Risikofaktoren)
 - Bestrahlung des betroffenen Bereichs (IFRT) mit 30–36 Gy
 - Rituximab allein (Anti-CD20) als alternative, strahlenfreie Option in Studien
- Frühstadium (nicht IA oder mit Risikofaktoren)
 - Therapie analog klassischem HL: Chemotherapie (z. B. ABVD-Protokoll)
 - B-Zell-NHL-Protokolle (z. B. R-CHOP) können ebenfalls wirksam sein
- Rezidiv
 - Rituximab (Anti-CD20) ist wirksam bei rezidivierendem NLPHL
 - Hochdosischemotherapie + autologe Stammzelltransplantation nur bei wenigen Patienten erforderlich
 - Salvage-Therapien wie ICE oder gemäß cHL-Protokollen

Prognose

- Sehr günstig
 - 10-Jahres-Überlebensrate >90 % (begrenzttes Stadium)
 - Erstlinienbehandlung führt in 90–100 % zu Remission
 - Rezidive in 10–15 %, meist 3–6 Jahre nach Diagnose
- Spätfolgen
 - Sekundäre Malignome (z. B. diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom – 25 % Risiko nach 20 Jahren)
 - Karzinome (Lunge, Brust, Gastrointestinaltrakt) – oft in strahlenbehandelten

Regionen

- **Langzeitüberwachung** erforderlich
 - Nachweis sekundärer Malignome
 - Screening auf Herz-Lungen-Erkrankungen (durch Strahlentherapie verursacht)

EBV-positives diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (PTLD)

Das EBV-positive diffus großzellige B-Zell-Lymphom (EBV+ DLBCL) im Kontext einer post-transplantationalen lymphoproliferativen Störung (PTLD) ist eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikation nach Organ- oder Stammzelltransplantation.

Es entsteht in der Regel bei Patienten mit immunsupprimierter Immunantwort, die nicht in der Lage sind, die Epstein-Barr-Virus (EBV)-infizierten B-Zellen zu kontrollieren.

Die Inzidenz ist höher in den ersten Jahren nach Transplantation, wobei ein zweiter Häufigkeitsgipfel fünf bis zehn Jahre später auftreten kann.

Klinisches und morphologisches Bild

- **Klinisches Bild**

Die Erkrankung manifestiert sich häufig **extranodal** (z. B. im Gastrointestinaltrakt, Lunge, Haut, ZNS), kann aber auch nodal vorkommen. Symptome sind unspezifisch und umfassen Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust (B-Symptome), sowie Organfunktionsstörungen je nach Lokalisation.

Eine systemische Beteiligung ist möglich, insbesondere bei der primär kutanen Form.

- **Morphologische Merkmale**

- **Diffuses, polymorphes lymphatisches Infiltrat** mit großen, atypischen B-Zell-Blasten
- Häufige **Hodgkin- und Reed-Sternberg-ähnliche Zellen** (HRS-ähnlich), Nekrosen und Ulzerationen
- **CD30-Positivität** bei etwa 10–20 % der Fälle, **CD138-negativ** (unterscheidet von Plasmazellneoplasien)
- **EBV-Latenztyp III** mit Expression von EBNA-2, LMP1 und LMP2 – typisch für PTLD

– **Immunhistochemie**

Positiv für **CD20, CD79a, PAX5, MUM1**

negativ für CD5, CD10 (im Gegensatz zu GCB-DLBCL)

– **Ki67-Index**

Hoch (>90 %), was auf rasche Proliferation hindeutet

Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose umfasst:

- **EBV-negative DLBCL**
meist im älteren Erwachsenenalter, ohne Immunsuppression
- **Primär kutanes DLBCL (PCDLBCL)**
lokalisiert auf Haut, selten systemisch
- **EBV-positives mukokutanes Ulkus (EBVMCU)**
selbstlimitierender Verlauf, gute Ansprechrate auf konservative Maßnahmen, kein systemisches Wachstum
- **Primär kutanes intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom (PCIVLBL)**
Intra- und perivaskuläre Infiltrate, hohe Morbidität durch Thrombose
- **Andere PTLD-Formen**
 - **Monomorphe PTLD** (EBV-negativ)
Häufiger, monoklonal, weniger auf Immunsuppressionsreduktion ansprechend
 - **Polyklonale PTLD**
Selbstlimitierend, oft auf Reduktion der Immunsuppression ansprechend

Diagnostik

- **Histologie**
Lymphknoten- oder Organbiopsie
- **Immunhistochemie**
CD20, CD79a, MUM1, CD30, CD138
- **EBV-Detektion**
In-situ-Hybridisierung (ISH) für EBV-miRNA (EBER-ISH) – zwingend notwendig zur Bestätigung.
- **FISH**
Ausschluss von MYC/BCL2/BCL6-Rearrangements (z. B. für DLBCL/HGBL-MYC/BCL2)
- **Molekulargenetik**
PCR auf EBV-DNA im Serum oder Gewebe (Quantifizierung zur Monitoring)

- **Bildgebung**
PET-CT zur Staging und Therapieplanung
- **Knochenmarkbiopsie**
Bei Verdacht auf systemische Beteiligung

Therapie

- **Erstlinie**
 - **Reduktion der Immunsuppression** (bei stabilen Organfunktionen)
 - **Rituximab** (anti-CD20-Antikörper) – **wirksam bei EBV+ PTLD**, oft allein oder in Kombination
 - Bei fortgeschrittenem Stadium: **R-CHOP** (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
- **Zweitlinie**
 - **CAR-T-Zell-Therapie** (z. B. Tisagenlecleucel, Axicabtagen-ciloleucel) bei Rezidiv oder Refraktärkeit
 - **EBV-spezifische T-Zell-Präparate** (in spezialisierten Zentren)
 - **Bispezifische Antikörper** (z. B. Epcoritamab, Glofitamab)
- **Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation**
Bei ausgewählten Patienten mit frühen Rezidiven

Prognose

- **Günstig** bei frühzeitiger Diagnose und Therapie
- **Ungünstige Faktoren**
Alter >60 Jahre, fortgeschrittenes Stadium (III/IV), multiple extranodale Lokalisationen
höheres LDH, keine Ansprechrare auf Immunsuppressionsreduktion
- **Medianes Überleben**
Nach Rituximab-Therapie liegt die mittlere Überlebenszeit bei etwa **8,7 Monaten**, mit deutlicher Verbesserung durch moderne Therapien
- **Prognose bei EBV+ PTLD**
im Allgemeinen besser als bei EBV-negativen PTLD, insbesondere bei Ansprechen auf Immunsuppressionsreduktion und Rituximab

Die Erkennung und frühzeitige Therapie sind entscheidend. Eine **interdisziplinäre Tumorkonferenz** ist empfehlenswert, insbesondere bei komplexen Fällen.

Immunproliferative Erkrankungen & Grenzfälle

MALT-Lymphome

Das **MALT-Lymphom (mucosa-associated lymphoid tissue-Lymphom)** ist eine seltene Form des malignen Non-Hodgkin-Lymphoms, das aus B-Zellen hervorgeht und sich typischerweise an Schleimhäuten entwickelt, vor allem im Magen, in den Lungen, in den Tränendrüsen, Schilddrüse oder Speicheldrüsen.

Es ist ein **indolentes (langsam fortschreitendes)** Lymphom, das in etwa **5 % der jährlich diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome** auftritt. Eine entscheidende Ätiologie ist die **chronische Immunstimulation** durch Infektionen (z. B. *Helicobacter pylori* im Magen) oder Autoimmunerkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Thyreoiditis).

Im Gegensatz dazu entsteht die **posttransplantationale lymphoproliferative Störung (PTLD)** nach solider Organ- oder allogener Stammzelltransplantation und ist eng mit einer **Epstein-Barr-Virus-(EBV)-Infektion** verbunden.

PTLD tritt bei **0,5–12 %** der Transplantationspatienten auf und zeigt ein Spektrum von frühen Läsionen bis hin zu aggressiven monomorphen Lymphomen.

Klinisches Bild und morphologische Merkmale

MALT-Lymphom

- **Klinisches Bild**

Symptome sind oft unspezifisch: **Mattigkeit, Fieber, Gewichtsverlust, Übelkeit, Anämie**

Lokalisiertes Befall verursacht Organsymptome: **Oberbauchschmerzen, Reflux, Blutungen im Magen, Sehstörungen bei**

Tränendrüsenbeteiligung, Atemwegsinfektionen bei Lungenbeteiligung

B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) sind selten

Keine Lymphadenopathie ist typisch

- **Morphologie**

Histologisch zeigt das MALT-Lymphom ein **polymorphes Infiltrat kleiner Zellen** mit reaktiven Follikeln, die die Randzone und interfollikuläre Region besiedeln

Neoplastische B-Zellen sind **CD20+, CD19+, CD22+**, aber **CD5–, CD10–, CD23–**

Häufige Translokationen wie **t(11;18)(q21;q21)** (BIRC3-MALT1-Fusion) sind prognostisch relevant

Posttransplantationale lymphoproliferative Störung (PTLD)

- **Klinisches Bild**

PTLD kann **frühzeitig** (nach 3–6 Monaten) oder **spät** (nach mehreren Jahren) auftreten

Symptome hängen vom Befall ab: **Lymphknotenvergrößerung, Hepatosplenomegalie, Organinsuffizienz** (z. B. Nierenversagen nach Nierentransplantation)

EBV-positiv bei über 90 % der frühen Läsionen, aber oft **EBV-negativ** bei monomorphen Lymphomen

- **Morphologie**

PTLD zeigt ein Spektrum: **frühe Läsionen** (polyklonal, EBV+), **polymorphe PTLD** (oligoklonal, EBV±), **monomorphe PTLD** (monoklonal, oft EBV–)

Histologisch ähnelt es oft einem **diffusen großen B-Zell-Lymphom (DLBCL)** CD20+ und CD79a+; oft **CD30+**, **CD5–**

Differenzialdiagnostik und Diagnostik

Differenzialdiagnosen für MALT-Lymphom

- Reaktive Lymphoproliferationen (z. B. bei *H. pylori*-Gastritis)
- Andere Non-Hodgkin-Lymphome (DLBCL, Follikuläres Lymphom)
- Infektionen (z. B. *H. pylori*, *Chlamydia psittaci*)
- Autoimmunerkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom, Lupus)

Differenzialdiagnosen für PTLD

- Reaktive Lymphadenopathie
- Chronische Infektionen (z. B. EBV-Infektion)
- Andere Lymphome (z. B. DLBCL, Hodgkin-Lymphom)
- Organabstoßung

Diagnostikmethodik

- **Biopsie** der betroffenen Lokalisation (Goldstandard)
- **Histologie, Immunphänotypisierung**
CD20, CD79a, CD5, CD10, CD23

- **PCR-Analyse des IgH-Rearrangements**
zur Klonalitätsanalyse
- **FISH/Genetik**
zur Nachweispflicht von Translokationen (t(11;18), t(14;18))
- **Bildgebung**
(CT, MRT, PET-CT) zur Stadieneinteilung
- **Knochenmarkpunktion**
zum Ausschluss von Knochenmarkbeteiligung
- **EBV-DNA-PCR im Serum**
zur PTLD-Diagnose und Monitoring

Therapie

MALT-Lymphom

- **H. pylori-positives Magenlymphom: Antibiotikatherapie** (Eradikation) → oft **Regression** des Lymphoms
- **H. pylori-negatives Magenlymphom oder nicht-gastrisches MALT-Lymphom**
 - **Strahlentherapie** (z. B. bei konjunktivalem Lymphom)
 - **Chemotherapie**: Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin
 - **Rituximab** (CD20-Antikörper) bei fortgeschrittenen Fällen
- **Indolentes Verlauf** → Behandlung oft **nicht notwendig**, wenn asymptomatisch („Beobachten“)

Posttransplantationale lymphoproliferative Störung (PTLD)

- **Erste Linie**
Reduktion der Immunsuppression (Kerntherapie)
- **Monoklonaler Antikörper**
Rituximab (CD20) – allein oder in Kombination
- **Chemotherapie**
bei fortgeschrittenem oder aggressivem Verlauf (z. B. CHOP)
- **Zytokine**
(z. B. Interferon- α) bei spezifischen Formen
- **Chirurgische Entfernung**
bei lokal begrenzten Läsionen

Prognose

MALT-Lymphom

- **Gute Prognose**

Die **10-Jahres-Überlebensrate** bei behandelten isolierten Lymphomen beträgt etwa **75 %**

Medianes Überleben >10 Jahre

Risiko der Transformation in ein aggressives DLBCL ist gering (ca. 5–10 %)

PTLD

- **1-Jahres-Überlebensrate** liegt bei bis zu **90 %** bei früh erkannter und behandelter PTLD, abhängig vom Stadium und der Therapie
- Monomorphe PTLD haben eine schlechtere Prognose
- Langzeitüberleben ist durch Immunsuppression und Infektionsrisiko gefährdet

Zusammenfassung

Merkmal	MALT-Lymphom	PTLD
Ätiologie	Chronische Infektion (z. B. <i>H. pylori</i>), Autoimmun	EBV-Infektion, Immunsuppression
Typische Lokalisation	Magen, Lunge, Augenadnexe, Schilddrüse	Lymphknoten, Leber, Dünndarm, Lunge
Klonalität	Monoklonal	Oligo-/polyklonal (früh), monoklonal (spät)
EBV-Status	Selten positiv	Meist positiv (früh), oft negativ (spät)

Lymphomatoide Granulomatose

Die **Lymphomatoide Granulomatose** ist eine seltene, angiozentrische und -destruktive lymphoproliferative Erkrankung, die zu den B-Zell-proliferativen Erkrankungen mit unterschiedlichem malignem Potenzial gehört.

Sie wird als **granulomatöse Systemerkrankung** mit einer **Epstein-Barr-Virus-(EBV)-Assoziation** (nachweisbar durch LMP1-Expression) klassifiziert und zeigt eine **CD20- und CD30-Expression** der Tumorzellen.

Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale

- **Hautmanifestationen** treten bei etwa **45 % der Patienten** auf und sind uncharakteristisch:
 - Schmerzlose **rötlich-braune Flecken, Papeln, Plaques oder Knoten**
 - Selten: **Erythema-nodosum-artige Knoten** mit Tendenz zur **Ulzeration**
 - Kein Epidermotropismus
- **Extrakutane Organbeteiligungen**
 - **Lunge**: Husten, Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Fieber, Gewichtsverlust
 - **Zentralnervensystem (ZNS)**: Bei ca. **26 % der Patienten** – Kopfschmerzen, Ataxie, Halbseitenlähmung, Krämpfe
 - **Leber und Niere**: Pathologische Laborwerte (z. B. erhöhte Leberwerte, Niereninsuffizienz)
- **Allgemeinsymptome**: Fieber, unspezifische Entzündungsphänomene, B-Symptome (Gewichtsverlust, Nachtschweiß)

Differenzialdiagnostik und -methodik

Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da das klinische Bild unspezifisch ist.
Hauptkandidaten:

- **Sarkoidose**
Granulomatöse Prozesse, aber **keine angiozentrische Zerstörung, keine EBV-Assoziation, keine atypischen Lymphozyten**
- **B-Zell-Lymphome (insbesondere diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)**
Monoklonale B-Zell-Proliferation, **fehlende granulomatöse Strukturen, höhere Blastenrate** (Grad III)
- **Wegener'sche Granulomatose (GPA)**
Kleinfässlgvaskulitis, positiver ANCA, nicht-EBV-assoziiert, keine CD20-Expression der Zellen
- **Kutane Lymphome**
Unterscheidung durch **Epidermotropismus** (fehlt bei Lymphomatoide Granulomatose)
- **Eosinophile Myalgie-Syndrom**
Keine granulomatöse Infiltration, meist mit Eosinophilie und Myalgie
- **Infektiöse Granulomatosen**
(z. B. Tuberkulose, Histoplasmose)
Nachweis von Erregern im Gewebe.

Diagnostikmethoden:

- **Haut- und Organbiopsie** (Lunge, Niere) mit histologischer Analyse
- **Immunhistochemie**
CD20+, CD30+, LMP1+ (EBV)
- **Molekularbiologische Untersuchung**
EBV-DNA-Nachweis im Gewebe
- **Bildgebung**
CT/MRT (Lunge, ZNS), PET-CT zur Staging und Therapiekontrolle (z. B. erhöhte FDG-Aufnahme)
- **Labor**
Erhöhte Entzündungsparameter (CRP, SED), **positiver EBV-Serologie**, erhöhte LDH

Therapie

Es existiert **kein etablierter Therapiestandard**.

Die Therapie richtet sich nach dem **Histologiestadium**:

- **Grad I (Low-Grade)**
 - **Watchful Waiting** mit Immunmodulation (z. B. Verbesserung des Immunstatus), da Spontanremissionen möglich sind.
- **Grad II und III (High-Grade) oder multipel betroffene Organe**
 - **Kombinationstherapie: CHOP-Schema** (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder **R-CHOP** (mit Rituximab)
 - **Immunsuppressive Therapie** nach **Fauci-Schema** (Prednison + Cyclophosphamid)
 - **Aggressive Therapie bei Rezidiv oder Grad III**
 - **Hochdosis-Chemotherapie** (z. B. BEAM) + **autologe Stammzelltransplantation (ASCT)**
 - **Radioimmuntherapie** mit **Y-90-Ibritumomab-Tiuxetan** in Kombination mit ASCT (belegt bei Rezidiven)
 - **Interferon- α 2b** als zusätzliche Option (nachweislich wirksam in Einzelfällen)

Prognose

- **Variabler Verlauf**
Mögliche **Spontanremissionen**, aber auch **rasante Progression**

- **Häufige Komplikation**
Entwicklung eines **aggressiven B-Zell-Lymphoms** (z. B. diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
- **Todesursache**
Meist **respiratorische Insuffizienz** oder **septische Komplikationen**
- **Langzeitüberlebensrate**
Ca. **25 %** (je nach Schweregrad und Therapieansprechen)
- **Prognosefaktoren**
Stadium, Organbeteiligung (insbesondere ZNS), EBV-Last, LDH-Werte.

Eine **frühzeitige histologische Bestätigung** und **multimodale Therapie** sind entscheidend für die Prognose.

Hautbiopsien können den entscheidenden Hinweis liefern, aber **systemische Beteiligung** muss immer abgeklärt werden.

Granulomatose mit organerhaltender Vaskulitis (GANZL)

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), früher auch Morbus Wegener genannt, ist eine seltene, systemische, nekrotisierende Kleingefäßvaskulitis, die durch eine **extravaskuläre granulomatöse Entzündung** im Atemtrakt und eine **Vaskulitis kleiner und mittlerer Gefäße** gekennzeichnet ist.

Sie gehört zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) und ist typischerweise mit **PR3-ANCA** assoziiert.

Klinisches Bild und klinisch-morphologische Merkmale

Das klinische Bild variiert je nach Beteiligung der Organe, wobei das **pulmonale-renal-Syndrom** (alveoläre Hämorrhagie, rapidly progressive Glomerulonephritis) und die **Beteiligung des oberen Atemtrakts** typisch sind.

- **Obere Atemwege**
Rezidivierender blutiger Schnupfen, Nasenbluten, Nasenkrusten, granuliert erscheinende Schleimhaut, **Sattelnase** (Nasenrückenkollaps), Nasennebenhöhlenentzündung, subglottische Stenose
- **Untere Atemwege**
Husten, Hämoptysen, Lungenknoten mit Kavitation, interstitielle Lungenveränderungen, alveoläre Hämorrhagie (akute Dyspnoe, Blut im

Sputum)

- **Nieren**

Glomerulonephritis mit fokaler nekrotisierender Glomerulonephritis, oft mit Halbmondbildung, Hypertonie, Ödeme, erhöhtes Serumkreatinin

- **Haut**

Tastbare Purpura, subkutane Knötchen, Pyoderma gangraenosum

- **Nervensystem**

Mononeuritis multiplex, Hirnnervenlähmungen

- **Augen**

Konjunktivitis, Skleritis, Uveitis, retro-orbitale Infiltrate (Exophthalmus, Sehstörungen)

- **Andere Organe**

Herz (selten koronare Beteiligung), Gelenke (nicht-erosive Arthritis), Leber, Milz

Histologisch zeigt die Biopsie eine **nekrotisierende Vaskulitis kleiner und mittlerer Gefäße**, granulomatöse Entzündung mit Epitheloidzellen, Riesenzellen und **geografischer Nekrose**.

Die klassische Trias (granulomatöse Entzündung, nekrotisierende Vaskulitis, geografische Nekrose) ist jedoch bei der **lokalisierten GPA** selten nachweisbar.

Differenzialdiagnose und -methodik

Die Diagnose erfordert eine differenzierte Abklärung, da viele Erkrankungen ähnliche Symptome aufweisen.

- **Klinische Symptome**

(z. B. Nasenbluten, Lungenknoten, Glomerulonephritis) müssen von anderen Ursachen abgegrenzt werden

- **Serologische Untersuchungen:** Nachweis von **PR3-ANCA** (spezifisch für GPA) oder MPO-ANCA (bei MPA/EGPA)

Eine ANCA-positivität ist nicht 100 % sicher, da auch ANCA-negative Fälle vorkommen

- **Biopsie**

Gewebeproben aus betroffenen Organen (z.B. Nase, Lunge, Niere) sind goldstandardmäßig zur Bestätigung der Diagnose

Histologisch nachweisbar: nekrotisierende Vaskulitis, granulomatöse Entzündung

- **Bildgebende Verfahren**

CT des Thorax (Lungenknoten, Kavitation), MRT (z.B. Hirn, Nerven), Ultraschall (Nieren)

- **Liquoruntersuchung**

Bei neurologischen Symptomen: erhöhte Zellzahl und Eiweiß (entzündlicher Liquor), aber keine oligoklonalen Banden

Differenzialdiagnosen

- **Infektionen**

Tuberkulose, Pilzinfektionen (z. B. Aspergillose), bakterielle Endokarditis

- **Andere Vaskulitiden**

Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis, Polyarteritis nodosa

- **Autoimmunerkrankungen**

Systemischer Lupus erythematodes (SLE), Sjögren-Syndrom

- **Tumoren**

Lymphom, Karzinom (insbesondere pulmonal)

- **Infektionsbedingte Granulome**

Tuberkulose, Sarkoidose

Therapie

Die Therapie ist abhängig von der Schwere und Organbeteiligung und gliedert sich in **Remissionsinduktion** und **Remissionserhaltung**.

- **Remissionsinduktion** (bei schwerer Krankheit)

- **Rituximab** (anti-CD20-Antikörper) oder **Cyclophosphamid** (in Kombination mit **Glukokortikoiden**, z. B. Prednison)

- Bei schwerer alveolärer Hämorrhagie oder rapid progressiver Glomerulonephritis: **Plasmaaustausch**

- **Remissionserhaltung**

- **Azathioprin** oder **Methotrexat** (wirksam)

- **Mycophenolat-Mofetil** (weniger wirksam)

- **Rituximab** auch zur Erhaltungstherapie (bei PR3-ANCA-positiven Patienten)

Prognose

- Mit modernen Therapien erreicht man bei **mehr als 80 % der Patienten eine Remission**

- **Rezidive sind häufig**, besonders bei PR3-ANCA-Positivität, pulmonaler Beteiligung oder Beteiligung des oberen Atemtrakts
- **Prognosefaktoren für schlechte Outcome**
 - Schlechte Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnose (z. B. Dialysepflichtigkeit)
 - Hohe Krankheitsaktivität (Birmingham Vaskulitis Activity Score)
 - Kardiale oder gastrointestinale Manifestationen
 - Alter >65 Jahre
 - Sklerosierende Glomerulonephritis in der Biopsie
- **Mortalität**
ist erhöht, insbesondere bei schwerer Nierenbeteiligung oder Infektionen (Therapie-assoziiert)

Die GPA ist eine komplexe, multiorganbeteiligende Erkrankung, deren Diagnose auf einer Kombination aus klinischem Bild, ANCA-Serologie und **biopsiebestätigter histologischer Veränderung** beruht.

Eine frühzeitige, zentrale Therapie mit Immunsuppressiva ist entscheidend für eine günstige Prognose.

EBV-assoziierte B-Zell-Lymphoproliferationen

Die Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierten B-Zell-Lymphoproliferationen umfassen ein Spektrum von Erkrankungen, die sich in ihrer Biologie, klinischen Manifestation und Prognose unterscheiden.

Eine differenzierte Abgrenzung ist entscheidend für die Therapieentscheidung.

Klinisches Bild und morphologische Merkmale

- **Posttransplantationslymphoproliferative Erkrankungen (PTLD)**
Treten nach solider Organ- oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation auf. Das klinische Bild ist abhängig vom Krankheitsstadium:
 - **Frühe Läsionen (ca. 5%)**
Oligo- oder polyklonal, **nahezu immer EBV-positiv**, oft mit monoklonaler B-Zell-Expansion. Morphologisch zeigen sie eine diffus-infiltrative Lymphozytenproliferation mit zellulärer Atypie
 - **Poly- und monomorphe PTLD**
 - *Polyklonale PTLD: EBV-positiv oder -negativ*, oft mit polyklonaler B-Zell-

Proliferation

- - *Monomorphe PTLD*: häufig **EBV-negativ** (bis zu 50%), monoklonal, morphologisch ähnlich einem **diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)**, oft mit immunoblastischer oder anaplastischer Morphologie
- **Epstein-Barr-Virus-positives DLBCL des älteren Menschen**
 - Trifft vorwiegend **ältere Erwachsene** (meist >60 Jahre), oft **nicht immunsupprimiert**
 - Klinisch
 - - **Extranodale Manifestationen** (z. B. Haut, Magen-Darm-Trakt, ZNS)
 - - **B-Symptome** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)
 - - **rasche Progression**
 - Morphologie
 - - **Diffus großzellige Zellpopulation** mit zentroblastischer oder immunoblastischer Atypie
 - - **hohe Proliferationsrate** (Ki67 >90%)
- **Aggressives primär kutanes B-Zell-Lymphom (primär kutanes DLBCL, untere Extremität)**
 - **Extralymphatischer Befall** (Haut, vor allem Beine), meist **nicht systemisch**, oft **nur ein einzelner Herd**
 - **EBV-positiv** bei älteren Patienten, **EBV-negativ** bei jüngeren
 - Morphologie
 - - **diffus großzellige B-Zell-Proliferation** mit Ausprägung von Zellatypen (z. B. immunoblastisch)

Differenzialdiagnostik und Methodik

- **Zytomorphologie**
 - **DLBCL, NOS vs. EBV+ DLBCL**
Morphologie allein reicht nicht zur Differenzierung
 - **PTLD vs. DLBCL**
Klinik (Transplantationsanamnese), klonalität (PCR), EBV-Status (EBER-ISH) sind entscheidend
- **Immunphänotypisierung**
 - **Alle EBV-assoziierten Lymphome**
 - - **CD20+, CD79a+, PAX5+, CD45+, CD10+** (bei GCB-Subtyp)
 - - **BCL6+, CD30+** (bei 10–20% der Fälle)
 - **EBV+ DLBCL des älteren Menschen**
 - - **CD30+** in bis zu 70% der Fälle

- - CD5-, CD138-, MYC- (nicht double-expresser)
- **Genetische und molekularbiologische Methoden**
 - EBER-ISH (Epstein-Barr-Virus-encoded RNA In-situ-Hybridisierung), EBV-Nachweis in Zellen
 - FISH
- Ausschluss von MYC/BCL2-Translokationen (dann: Double-hit Lymphom)
 - PCR für EBV-DNA
- Quantifizierung im Serum/Plasma (nicht für Diagnose allein, aber für Monitoring)
 - Genexpressionsanalyse (COO-Subtyp)
 - - GCB-Subtyp (germinal center B-cell) – häufiger bei EBV+ DLBCL des älteren Menschen
 - - ABC-Subtyp (activated B-cell) – häufiger bei PTLD
- **Differenzialdiagnose**
 - DLBCL, NOS: Ohne EBV-Assoziation, oft mit MYC/BCL2-Translokationen
 - Burkitt-Lymphom
 - - Extrem hohe Proliferationsrate (Ki67 >95%), MYC-Translokation, „starry-sky“-Muster, CD10+, BCL6+, CD5-
 - Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL)
 - - CD30+, ALK+ (bei ALK-positivem ALCL), CD15+, T-Zell-Phänotyp
 - Hodgkin-Lymphom
 - - CD15+, CD30+, CD20-, CD45-, Reed-Sternberg-Zellen

Therapie

- **PTLD**
 - Erstlinie
 - - Reduktion der Immunsuppression (wenn möglich)
 - - Rituximab (monoklonal), erste Wahl bei EBV+ PTLD
 - - Fortgeschrittenes Stadium
 - - - R-CHOP oder R-CHOP-ähnliche Regime
 - - Bei nicht-ansprechenden Fällen
 - - - Chemotherapie, Zelltherapie (z. B. CAR-T-Zellen).
- **EBV+ DLBCL des älteren Menschen**
 - R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)
 - Bei Patienten mit hohem Risiko (z. B. IPI hoch) Intensivierte Therapie (z. B. DA-EPOCH-R)
 - CAR-T-Zellen bei Rezidiv/Refraktärkeit

- **Primär kutanes DLBCL, untere Extremität**
 - **Lokale Therapie (Bestrahlung)** bei eingeschränktem Befall
 - **Systemische Therapie (R-CHOP)** bei multiplen oder systemischen Läsionen

Prognose

PTLD

- **Günstig** bei früher Diagnose und Reduktion der Immunsuppression
- **5-Jahres-Überlebensrate:** ca. **60–70%**, abhängig vom Stadium und Therapieansprechen

EBV+ DLBCL des älteren Menschen

- **Schlechtere Prognose** im Vergleich zu EBV-negativem DLBCL (insbesondere bei älteren Patienten).
- **5-Jahres-Überlebensrate:** ca. **40–50%**.

Primär kutanes DLBCL, untere Extremität

- **Günstigere Prognose**, wenn lokal begrenzt
- **5-Jahres-Überlebensrate:** >80% bei lokaler Therapie

Die Differenzialdiagnose EBV-assoziiertes B-Zell-Lymphom erfordert eine multimodale Diagnostik (Histologie, Immunphänotyp, EBER-ISH, FISH, Genexpressionsanalyse).

Die Therapie richtet sich nach Klinik, Stadieneinteilung und Risikoprofil, wobei Rituximab und R-CHOP zentrale Therapiebausteine sind.

Die Prognose variiert stark je nach Subtyp und ist insgesamt ungünstiger im Vergleich zu EBV-negativen DLBCL, insbesondere bei älteren Patienten.

Hodgkin-Lymphom

Klassisches Hodgkin-Lymphom, noduläre Sklerose (cHL, NS)

Das klassische Hodgkin-Lymphom (cHL) mit nodulärer Sklerose ist der **häufigste Subtyp** des cHL, mit einer Prävalenz von etwa **70 %** in westlichen Ländern.

Es zeigt eine **bimodale Altersverteilung** mit einem Spitzenauftreten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und einem zweiten Gipfel nach dem 65. Lebensjahr.

Klinisches Bild

- **Symptomatik**

Schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen, häufig im Hals- und Halsbereich, supraklavikulär und im Mediastinum.

Eine **B-Symptomatik** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10 %) ist bei etwa 50 % der Patienten vorhanden.

- **Lokalisation**

Präferenziell Befall von **mediastinalen Lymphknoten**, was zu einer typischen mediastinalen Tumormasse führt (bei ca. 80 % der Fälle).

- **Laborbefunde**

Anämie und/oder Pruritus treten bei etwa einem Viertel der Patienten auf.

Klinisch-morphologische Merkmale

- **Histologie**

Charakterisiert durch ein **noduläres Wachstumsmuster**, **ausgeprägte Sklerose** (kollagenöse Bindegewebsstränge) und **Lakunarzellen** (eine Sonderform der Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen, die bei Formalinfixierung ein optisch leeres Zytoplasma zeigen)

- **Zellpopulation**

Nur etwa **1 % der Zellen** sind maligne Tumorzellen (Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen). Der Rest besteht aus einem **gemischten Infiltrat** reaktiver Zellen: Lymphozyten, Plasmazellen, eosinophile Granulozyten und Histiozyten

- **Immunphänotyp der Tumorzellen**

- CD30+, CD15+, PD-L1+, MUM1+
- CD20-/± (in ca. 20 % positiv), CD45–
- EBV- oder EBV+ (in variabler Anzahl)
- J-Kette–

Differenzialdiagnostik

Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da die klinische und histologische Ähnlichkeit mit anderen Erkrankungen besteht:

- **Infektiöse Mononukleose** (EBV-assoziiert)

Unterscheidung durch klinisches Bild, serologische Befunde (Heterophile Antikörper), und fehlende klonale Zellpopulation

- **Follikuläres Lymphom**

Unterscheidung durch fehlende Reed-Sternberg-Zellen, typisches folliculäres Wachstumsmuster und CD10+/CD20+/BCL2+ Immunphänotyp

- **Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)**

Unterscheidung durch fehlende CD30/CD15-Expression, positive CD20-/CD45-/J-Kette-Expression und typische L&H-Zellen (Lymphozyten- und Histiozytenreiche Zellen)

- **Aggressives T-Zell-histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom (TCHRBCL)**

Differenzierung durch fehlende CD30/CD15-Expression bei Tumorzellen und andere Immunphänotypen (z. B. CD5+, CD10-)

- **Reaktive Keimzentrenprogression (PTKZ)**

Unterscheidung durch fehlende klonale Zellpopulation und fehlende typische HRS-Zellen

- **EBV-assoziierte Erkrankungen** (z. B. EBV-positives mukokutanes Ulkus)

Differenzierung durch klinisches Bild, Lokalisation und EBV-DNA-Nachweis

- **Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALK-negativ)**

Bei lymphozytenarmem cHL, besonders bei HIV-positiven Patienten, ist eine Differenzierung notwendig

Diagnostik

- **Biopsie**

Primäre Diagnose durch Lymphknotenbiopsie (meist mediastinal oder zervikal)

- **Immunhistochemie**

Entscheidend zur Bestätigung des Immunphänotyps (CD30, CD15, CD20, CD45, PD-L1).

- **Bildgebung**

Computertomografie (CT) von Thorax, Hals, Abdomen und Becken; Positronen-Emissions-Tomografie (PET) zur Staging und Therapiekontrolle

- **Knochenmarkbiopsie**

Nur bei B-Symptomen oder abnormalen Laborwerten indiziert

Therapie

Stadienadaptierte Therapie

- **Stadium I/II ohne Risikofaktoren**

Kombinierte Radio- und Chemotherapie (z. B. ABVD + Involved-Field-Radiotherapie)

- **Stadium I/II mit Risikofaktoren oder Stadium III/IV**
Chemotherapie (z. B. ABVD) mit oder ohne Radiotherapie
- **Neue Therapien**
Anti-CD30-Antikörper-Zytostatikum-Konjugate (z. B. Brentuximab Vedotin) in der Salvage-Therapie
- **Ziel**
Langzeitüberleben von **80–90 %** bei adäquater Therapie

Prognose

- Ohne Behandlung **mässig aggressiv**
- Mit Behandlung **äußerst günstig**, über **80 % der Patienten** werden langfristig geheilt
- Die **histologische Subklassifikation** (z. B. **noduläre Sklerose**) hat **keine therapeutische Relevanz** mehr, da die Therapie heute stadien- und risikoadaptiert erfolgt.

Hinweis: Die Differenzialdiagnose erfordert eine **multidisziplinäre Abklärung** durch Pathologie, Hämatologie und Onkologie. Die **frühe und korrekte Diagnose** ist entscheidend für eine erfolgreiche Therapie.

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL) – gemischte Zellularität (MC)

Das **klassische Hodgkin-Lymphom (cHL), gemischte Zellularität (MC)**, ist ein histologischer Subtyp des cHL, der etwa **25 % der Fälle** ausmacht und besonders bei Patienten über 50 Jahren sowie bei HIV-positiven Personen häufiger vorkommt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Klinisches Bild und morphologische Merkmale

- **Klinisch**
Befall bevorzugt **zervikale und abdominale Lymphknotenregionen**
Im Vergleich zu anderen cHL-Subtypen wird der Mischtyp bei Diagnosestellung häufiger in einem **fortgeschrittenen Stadium** entdeckt und zeigt gehäuft **B-Symptomatik** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10 % innerhalb von 6

Monaten)

- **Morphologisch**

- Charakteristisch ist ein **gemischtzelliges Infiltrat** aus Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS-Zellen), Lymphozyten, Histiozyten, Granulozyten (insbesondere Eosinophile) und fein-fibrillärer Fibrose
- H-RS-Zellen sind **mehrkernig (Reed-Sternberg-Zellen)** oder einkernig, mit **prominenten Nukleolen („Eulenaugen-Zellen“)** und basophiles Zytoplasma
- Die Tumorzellen machen nur etwa **0,1-10 %** der Gesamtzellmasse aus; der Rest besteht aus reaktivem Entzündungsinfiltrat

Differenzialdiagnose und -methodik

Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da das cHL durch sein charakteristisches biphasisches Muster (wenige Tumorzellen, starkes reaktives Infiltrat) und spezifische Immunphänotypen abgegrenzt werden muss.

- **Wichtige Differenzialdiagnosen**

- **Follikuläres Lymphom (FL)**

Neoplastische Proliferation von Zentrozyten/Zentroblasten mit typischer Keimzentrenarchitektur, CD10+, bcl-2+, t(14;18)

- **Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL):** Diffuse Infiltration großer, transformierter B-Zellen, CD20+, BCL6+, MUM1+, häufiger mit B-Symptomen und schnellem Wachstum

- **Chronische lymphatische Leukämie (CLL):** Periphere Lymphadenopathie, Knochenmarkbefall, CD5+, CD23+, CD20 (schwach), CD10–

- **Mantelzell-Lymphom (MCL):** CD5+, CD23–, CD10–, t(11;14), meist fortgeschritten bei Diagnose, schlechte Prognose

- **Multiples Myelom:** Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Plasmazellinfiltration im Knochenmark, Anämie, hyperkalzämie

- **Reaktive Lymphadenopathie:** Keine klonale Proliferation, typischerweise nach Infektionen, mit normaler Architektur und fehlender H-RS-Zellen

- **Diagnostische Methodik**

- **Histologie**

Mikroskopische Untersuchung des Lymphknotenpräparats mit Nachweis von H-RS-Zellen und reaktivem Infiltrat

- **Immunhistochemie**

H-RS-Zellen sind positiv für CD30, CD15, MUM1, PD-L1 und meist negativ für CD45, CD20 (in ca. 20 % positiv), J-chain, und BOB.1/Oct2 (bei klassischem HL negativ)

- **Molekularpathologie**

Nachweis klonaler B-Zell-Neoplasie (z. B. durch Immunoglobulinen-PCR, Mutationen)

- **Bildgebung**

CT/MRT zur Stadieneinteilung (Ann-Arbor-Klassifikation), PET-CT zur Therapieplanung und -kontrolle

- **Knochenmarkbiopsie**

Bei B-Symptomen oder fortgeschrittenem Stadium zur Ausschluss von Knochenmarkbefall

Therapie und Prognose

- **Therapieprinzip**

Stadienadaptierte Polychemotherapie (z.B. ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) kombiniert mit **Strahlentherapie** bei lokalem Befall (Stadien I-II)

- **Prognose**

Mit modernen Therapien erreichen **über 80 % der Patienten eine langfristige Heilung**

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen **75 % und 99 %**, je nach Stadium und Risikofaktoren

- **Prognostische Faktoren**

B-Symptomatik, hohe LDH, Alter >50 Jahre, Ausdehnung des Befalls (Stadium IV), Anzahl betroffener Lymphknotenregionen

Das klassische Hodgkin-Lymphom, gemischte Zellularität, ist eine **gut behandelbare, aber komplexe Erkrankung**, deren Diagnose und Therapie auf einer **multimodalen, individualisierten Vorgehensweise** basiert.

Klassisches Hodgkin-Lymphom – lymphozytenreicher Typ (cHL, LR)

Das **lymphozytenreiche klassische Hodgkin-Lymphom (cHL, LR)** ist eine seltene histologische Variante des klassischen Hodgkin-Lymphoms, die etwa **4 %** aller Fälle ausmacht.

Durch eine **dominierende lymphozytenreiche Umgebung** mit nur wenigen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS-Zellen) gekennzeichnet, die typischerweise **CD30- und CD15-positiv** sind.

Die Tumorzellen tragen häufig auch **CD20** und **CD23**, sind aber **CD30-negativ**.

Die Krankheit tritt gehäuft bei **männlichen Patienten um das 30. Lebensjahr** auf und weist eine **sehr gute Prognose** auf.

Klinisches Bild und morphologische Merkmale

- **Klinisches Bild**

Der LR-Typ manifestiert sich meistens als **Befall peripherer Lymphknoten**, häufig in der **Zervikal- oder Axillarregion**

Patienten zeigen oft **schmerzlose Lymphknotenschwellungen**, die über Wochen bis Monate bestehen.

B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme) sind weniger häufig als bei anderen Subtypen.

- **Morphologisch**

Das histologische Bild zeigt ein **lymphozytenreiches Infiltrat** (vorwiegend T-Lymphozyten) in den Marginal- und Mantelzonen der Lymphfollikel

Es ist charakterisiert durch eine **diffuse Fibrose** und eine geringe Zahl von H-RS-Zellen

Die Umgebung besteht aus einer Mischung aus Lymphozyten, Histiozyten und Granulozyten

Differenzialdiagnostik und -methodik

Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da der LR-Typ morphologisch und immunphänotypisch mit anderen Lymphomen verwechselt werden kann:

- **Aggressives T-Zell-histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom (TCHRBCL)**

Dieses aggressive Non-Hodgkin-Lymphom kann ähnliche morphologische Merkmale aufweisen, insbesondere eine reichhaltige lymphozytäre Umgebung
Differenzialdiagnostisch ist entscheidend, dass TCHRBCL **CD20-positiv** ist, aber **CD30-negativ** und **CD15-negativ**

Die Tumorzellen sind **MUM1-positiv** und zeigen eine hohe Proliferationsrate

- **Reaktive Proliferationen von Keimzentren (PTKZ)**

Diese können durch eine lymphozytenreiche Umgebung und gelegentliche H-RS-ähnliche Zellen irritieren

Kriterien zur Unterscheidung sind die **Abwesenheit von CD30- und CD15-positiven H-RS-Zellen** und die **positiven B-Zell-Marker** (CD20, CD79a, CD45) bei den reaktiven Zellen

Die **EBV-Negativität** ist ebenfalls typisch

- **Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)**
Obwohl NLPHL ebenfalls eine lymphozytenreiche Umgebung zeigt, sind die Tumorzellen **CD20-positiv, CD30-negativ** und **CD15-negativ**
Die Zellen sind **EBV-negativ** und zeigen eine charakteristische **Lymphozytenprädominanz** mit kleinen Lymphozyten und Epitheloidzellen

Die Differenzialdiagnose erfordert eine **sorgfältige histologische und immunphänotypische Analyse**, um mit aggressiven Lymphomen wie TCHRBCL oder reaktiven Proliferationen zu differenzieren.

Therapie

Da der LR-Typ eine **sehr gute Prognose** aufweist, wird eine **risikoadaptierte Therapie** angewandt.

Patienten mit frühen Stadien (I-II) erhalten oft **kurze Chemotherapien** (z.B. ABVD) in Kombination mit **bestimmter Bestrahlung**

Bei fortgeschrittenen Stadien (III-IV) wird eine **intensivere Chemotherapie** (z.B. BEACOPP) eingesetzt, jedoch mit geringerem Bestrahlungsbedarf

Prognose

Die **5-Jahres-Überlebensrate** liegt über **90 %**.

Die günstige Prognose ist auf die **hohe Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapie und Bestrahlung** zurückzuführen.

Spätkomplikationen (z.B. sekundäre Tumoren, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) sind jedoch bei jüngeren Patienten möglich und erfordern eine sorgfältige Nachsorge.

Klassisches lymphozytenarmes Hodgkin-Lymphom (cHL)

Das **Klassische lymphozytenarme Hodgkin-Lymphom (cHL)** ist eine seltene Form des Hodgkin-Lymphoms, die etwa **1 % der Fälle** ausmacht und vor allem bei **älteren Patienten** auftritt.

Es zeichnet sich durch ein **diffuses, blastäres Infiltrat** mit **wenigen Lymphozyten** und **atypischen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS-Zellen)** aus, die oft mit Mitosen und Nekrosen einhergehen.

Histologisch zeigt sich eine **diffuse HRS-Zellinfiltration** mit nur spärlicher nicht-neoplastischer Begleitreaktion, was zu einem **sarkomatösen Bild** führen kann.

Klinisches Bild und morphologische Merkmale

- **Primäre Lokalisation**
Häufig **abdominale Lymphknotenbefall**, insbesondere im Bereich des Mesenteriums oder retroperitoneal
- **Symptome**
Typischerweise **B-Symptome** (Fieber, Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust >10 % in 6 Monaten), die bei diesem Subtyp häufiger auftreten
- **Alter**
Präferiert Patienten im **höheren Lebensalter** (meist >60 Jahre), mit einer **Männerpräferenz**
- **Morphologie**
H-RS-Zellen sind **pleomorph**, mit großen, granulären Kernen und prominenten Nukleoli; Lymphozyten sind minimal vorhanden

Differenzialdiagnostik und -methodik

Das **lymphozytenarme klassische Hodgkin-Lymphom (cHL)** muss vor allem von folgenden Erkrankungen abgegrenzt werden:

- **Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALK-negativ)**
Diese Differenzialdiagnose ist besonders wichtig, da beide Erkrankungen ähnliche morphologische und immunphänotypische Merkmale aufweisen (z. B. CD30+, CD15+)
Immunhistochemie (CD20–, CD30+, CD15+, ALK–) und **molekularbiologische Analysen** (z. B. *ALK*-Genrearrangements) sind entscheidend zur Abgrenzung
- **Reaktive Lymphknotenveränderungen** (z. B. bei Infektionen oder Autoimmunerkrankungen)
Durch fehlende klonale Zellpopulation und fehlende H-RS-Zellen
- **Aggressives B-Zell-Lymphom (z. B. T-Zell-histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom, TCHRBCL)**
Differenzierung durch **CD20-Positivität** (bei TCHRBCL), **CD30-Positivität** und **CD15-Negativität** bei TCHRBCL
Im Gegensatz zu cHL ist bei TCHRBCL die H-RS-Zell-Struktur nicht typisch
- **EBV-assoziierte Erkrankungen**, insbesondere **EBV-positives mukokutanes**

Ulkus, da auch hier CD30+ und CD15+ Zellen vorkommen können

Diagnostik

- **Histologische Diagnose**
Erst durch **Lymphknotenbiopsie** mit **ganzem Lymphknoten** möglich
Feinnadelaspiration (Zytologie) ist unzureichend!
- **Immunhistochemie**
CD30+, CD15+, CD20-/±, CD45-, PD-L1+, MUM1+
EBV-positivität kann variabel sein
- **Bildgebung**
PET-CT zur Stadieneinteilung und Therapieplanung
CT Thorax/Abdomen mit Kontrastmittel
- **Staging**
Nach **modifizierter Ann-Arbor-Klassifikation** (Stadium I-IV)

Therapie

- **Therapieprinzip**
Polychemotherapie (z. B. **BEACOPP**-Protokoll) mit oder ohne **Bestrahlung**.
- **Risikoadaptierte Therapie**
Aufgrund der schlechten Prognose wird bei diesem Subtyp oft eine **intensive Chemotherapie** empfohlen
- **Neue Therapien**
Bei Rezidiv oder Therapieversagen: **Antikörpertherapien** (z. B. **Brentuximab vedotin**, ein Anti-CD30-Antikörper), **Checkpoint-Inhibitoren** (z. B. **Pembrolizumab**, Anti-PD-1)

Prognose

- **Schlechteste Prognose** aller Hodgkin-Lymphom-Subtypen
- **5-Jahres-Überlebensrate**
Signifikant niedriger im Vergleich zu anderen Subtypen (unter 75 %, abhängig von Stadieneinteilung und Therapie)
- **Rezidivrisiko**
ist hoch, daher **intensive Nachsorge** mit regelmäßigen PET-CT- und klinischen Kontrollen erforderlich

Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)

Das **Noduläre lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL)** ist ein seltener Subtyp des Hodgkin-Lymphoms, der etwa **5–10 % aller Hodgkin-Lymphom-Fälle** ausmacht.

Es zeichnet sich durch eine **günstige Prognose**, eine **Tendenz zur begrenzten Lymphknotenbeteiligung** (vor allem Hals-, Axilla- und Leistenregion) und eine **geringe Häufigkeit von B-Symptomen** (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) aus.

Klinisches Bild und morphologische Merkmale

- **Alter**
Beginnt typischerweise vor dem 40. Lebensjahr, mit einem männlichen Anteil von etwa **3:1**
- **Klinisches Bild**
Meist **begrenzte Erkrankung im Stadium I oder II (>80 % der Fälle)**.
Mediastinale Beteiligung ist selten
Extranodale Manifestationen treten nur in **10–15 % der Fälle in der Milz**, seltener in Leber, Knochenmark oder Lunge auf
- **Morphologie**
Histologisch charakterisiert durch **lymphozytenprädominante (LP)-Zellen**, die **CD20-positiv, CD15-negativ und CD30-negativ** sind.
Diese Zellen sind monoklonale, aus dem Keimzentrum stammende B-Zellen.
Im Gegensatz zum klassischen Hodgkin-Lymphom fehlen typische Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen.
Die Tumorzellen liegen in **nodulären Strukturen**, oft umgeben von einer dichten Lymphozytenhülle, vor

Differenzialdiagnosen und Differenzialmethodik

Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da NLPHL morphologisch und immunphänotypisch mit anderen Lymphomen überlappt.

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind:

- **Klassisches lymphozytenreiches Hodgkin-Lymphom (cHL, lymphozytenreiches Typ)**

- **Unterschied:** Obwohl beide eine lymphozytenreiche Umgebung aufweisen, sind die Tumorzellen beim cHL **CD20-negativ**, **CD15-positiv** und **CD30-positiv**, im Gegensatz zu NLPHL
- **Differenzierung:** Immunphänotyp ist entscheidend
- **Progressive Transformation der Keimzentren (PTC)**
 - **Unterschied:** PTC ist eine **prämaligne, nicht-klonale** Veränderung, die histologisch sehr ähnlich erscheint
 - **Differenzierung:** Klonalität (z.B. durch **PCR auf Immunglobulin-Gene**) zeigt bei NLPHL eine monoklonale B-Zell-Proliferation, bei PTC jedoch eine polyclonale
- **T-Zell-/Histiocyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (THRLBCL)**
 - **Unterschied:** THRLBCL zeigt **aggressives klinisches Verhalten**, fortgeschrittenes Stadium und schlechte Prognose
 - **Differenzierung:** Histologisch ähnliche Muster (diffus, atypisch), aber **T-Zellen dominieren**, **CD20-positiv bei B-Zellen**, keine LP-Zellen
 - **Molekular:** THRLBCL zeigt **klonale T-Zell-Rezeptor-Umlagerung** – im Gegensatz zu NLPHL, das **B-Zell-klonale Umlagerung** aufweist
- **Follikuläres Lymphom (FL)**
 - **Unterschied:** FL ist ein **Non-Hodgkin-Lymphom**, mit **follikulärer Proliferation** und **B-Zellen**, die **CD20-positiv**, **CD10-positiv** sind
 - **Differenzierung:** Keine LP-Zellen, keine T-Zell-Histiozyten-Überlagerung. **CD21-positiv** in Follikeln (im Gegensatz zu NLPHL)
- **Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)**
 - **Unterschied:** Zeigt **T-Zell-klonale Umlagerung**, **CD4-positiv**, **CD10-negativ**, **CD21-negativ**
 - **Differenzierung:** **Gefäßdichte** und **T-Zell-Infiltrat** (hoch bei AITL, niedrig bei NLPHL) sowie **CD20-positiv bei T-Zellen** im AITL
- **Follikuläres T-Zell-Lymphom (FTCL)**
 - **Unterschied:** **T-Zell-klonale Umlagerung**, **CD4-positiv**, **CD8-negativ**, **CD20-negativ**
 - **Differenzierung:** Molekularer Nachweis einer **T-Zell-Rezeptor-Umlagerung**

Diagnostik

- **Lymphknotenbiopsie** mit histologischer und immunphänotypischer Analyse
- **Zentrale Marker**
CD20+, **CD15-**, **CD30-**, **PAX5+**, **BCL6+**, **CD45+**.
- **Molekularbiologie**
PCR auf Immunglobulin-Gene zur Sicherung der B-Zell-Klonalität

- **Staging**
Cotswold-Staging-System zur Bestimmung des Schweregrades und der Ausbreitung
- **Biopsie bei Rezidiv**
Zwingend erforderlich, da Transformation in diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) in etwa 10 % der Fälle innerhalb von 10 Jahren auftritt

Therapie

- **Stadium IA ohne Risikofaktoren**
 - Bestrahlung des betroffenen Bereichs (IFRT) mit 30–36 Gy
- **Stadium IA mit Risikofaktoren oder höheres Stadium (II–IV)**
 - Ähnlich wie klassisches HL: Chemotherapie (z. B. ABVD) oder kombinierte Therapie
 - Protokolle aus der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom-Therapie (B-NHL) sind ebenfalls wirksam
- **Rezidiv**
 - Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist sehr wirksam
 - Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation nur bei wenigen Fällen erforderlich
- **Neue Ansätze**
Klinische Studien prüfen Rituximab + Chemotherapie in Erstlinie, insbesondere bei höheren Stadien

Prognose

- **Sehr gut**
 - 10-Jahres-Überlebensrate >90 % bei begrenzter Erkrankung
 - Erstlinientherapie führt in 90–100 % zu Remission
- **Rezidivrate**
10–15 %, meist 3–6 Jahre nach Diagnose
- **Spätfolgen**
 - Sekundäre Malignome
 - Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL): 25 % Risiko nach 20 Jahren
 - Karzinome (Lunge, Brust, Gastrointestinaltrakt) oft in bestrahlten Regionen
 - Herz-Lungen-Erkrankungen als Folge von Strahlentherapie

Die Differenzialdiagnose ist kritisch, insbesondere mit THRLBCL, PTC, FL und AITL.

Die Therapie ist **stadienadaptiert**, mit **Bestrahlung bei frühen Stadien** und **Chemotherapie bei fortgeschrittenen Fällen**. **Rituximab** ist die Therapie der Wahl.

Standard-Therapeutika (Chemo)

Die Chemotherapie bei Lymphomen richtet sich nach der Art (Hodgkin- vs. Non-Hodgkin-Lymphom), dem Stadium und dem Risikoprofil.

Gemeinsame, unerwünschte Nebenwirkungen sind (spezifische Nebenwirkungen s.u.):

- Myelosuppression (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)
- Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit (Fatigue)
- Haarausfall
- Immunsuppression
- Fruchtbarkeitsbeeinträchtigung (bei Männern und Frauen)
- Sekundärtumore (langfristig, besonders bei Alkylanzien und Topoisomerase-II-Hemmern wie Etoposid)

Hodgkin-Lymphom

ABVD

Standard in frühen und fortgeschrittenen Stadien:

- **Bleomycin**
Lungenfibrose (dosisabhängig), Pneumonitis (selten, aber schwerwiegend)
- **Doxorubicin**
Kardiotoxizität (dosisabhängig), Haarausfall, Übelkeit
- **Vinblastin**
Neuropathie (Gefühlsstörungen), Obstipation
- **Dacarbazin**

Übelkeit, Müdigkeit, myelo-suppressiv.

→ Geringere Hämatotoxizität als BEACOPP, aber Lungen- und Herzrisiko

BEACOPP

Bei mittlerem bis hohem Risiko:

- **Bleomycin**
Lungenfibrose (dosisabhängig), Pneumonitis (selten, aber schwerwiegend)
- **Adriamycin**
- **Vincristin (Oncovin)**
Neuropathie (Kribbeln, Pelzigkeit), Obstipation
→ **Höhere akute Toxizität**, insbesondere hämatologisch; erhöhtes Risiko für Sekundärtumoren langfristig
- **Prednisolon**
Häufig: Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Wassereinlagerungen (Ödeme), Umverteilung des Fettgewebes (Stammfettsucht, Mondgesicht, Stiernacken), erhöhter Blutzucker (Risiko für Diabetes), Immunsuppression (erhöhte Infektanfälligkeit), Osteoporose, Muskelabbau, Schlafstörungen.
Gelegentlich: Hautveränderungen (dünne Haut, Dehnungsstreifen, Akne), Augenprobleme (Katarakt, Glaukom), Bluthochdruck, Magen-Darm-Beschwerden (Geschwüre).
Seltener: Stimmungsschwankungen, Depressionen, Euphorie, psychotische Zustände, Kopfschmerzen, Menstruationsstörungen, Impotenz.
Langzeitanwendung: Risiko für Nierenschädigung, vorzeitige Arterienverkalkung, Nebennierenfunktionsstörung.
- **Etoposid**
Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie), erhöhte Infektionsgefahr
- **Cyclophosphamid**
Blasenschädigung (Hämorrhagische Zystitis), myelosuppressiv
- **Procarbazin**
Myelosuppression, gastrointestinale Toxizität, Interaktion mit MAO-Hemmern
- **Vincristin**
Neuropathie (Kribbeln, Pelzigkeit), Obstipation
→ **Höhere akute Toxizität**, insbesondere hämatologisch; erhöhtes Risiko für Sekundärtumoren langfristig

BrECADD

Neuer Standard in fortgeschrittenen Stadien (18–60 Jahre)

- **Brentuximab Vedotin**
Periphere Neuropathie (sensorisch/motorisch), häufigste spezifische Nebenwirkung, bei bis zu 50 % der Patienten, führt in 23 % zur Therapieeinstellung
Demyelinisierende Polyneuropathie, selten, aber schwerwiegend (z. B. Guillain-Barré-ähnlich).
Infusionsreaktionen und anaphylaktische Reaktionen aufgrund der Antikörperkomponente.
!- Pulmonale Toxizität, absolute Kontraindikation mit **Bleomycin** – **lebensbedrohliche Lungenfibrose möglich** – !
Seltene, aber schwere Hautreaktionen – **Stevens-Johnson-Syndrom** und toxische epidermale Nekrolyse
Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) durch JC-Virus-Reaktivierung, **potenziell tödlich**
Tumorlyse-Syndrom bei hoher Tumorlast
Fertilitätseinschränkung, mögliche Beeinträchtigung der männlichen Fertilität – Einfrieren von Spermien vor Therapiebeginn empfohlen
- **Etoposid**
Myelosuppression (Neutropenie, Thrombozytopenie), erhöhte Infektionsgefahr
- **Cyclophosphamid**
Blasenschädigung (Hämorrhagische Zystitis), myelosuppressiv
- **Doxorubicin**
Kardiotoxizität (dosisabhängig), Haarausfall, Übelkeit
- **Dacarbazin**
Übelkeit, Müdigkeit, myelo-suppressiv.
→ Geringere Hämatotoxizität als BEACOPP, aber Lungen- und Herzrisiko

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

CHOP

Basisregime, oft kombiniert mit **Rituximab (R-CHOP)**

- **Cyclophosphamid**
Blasenschädigung (Hämorrhagische Zystitis), myelosuppressiv

- **Vincristin** (Oncovin)
Neuropathie (Kribbeln, Pelzigkeit), Obstipation
→ **Höhere akute Toxizität**, insbesondere hämatologisch; erhöhtes Risiko für Sekundärtumoren langfristig
- **Doxorubicin**
Kardiotoxizität (dosisabhängig), Haarausfall, Übelkeit
- **Prednison** – Prednison ist eine **Prodrug** und muss über die Leber aktiviert werden → bei Leberfunktionsstörung ist Prednisolon vorzuziehen.
Häufig: Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Wassereinlagerungen (Ödeme), Umverteilung des Fettgewebes (Stammfettsucht, Mondgesicht, Stiernacken), erhöhter Blutzucker (Risiko für Diabetes), Immunsuppression (erhöhte Infektanfälligkeit), Osteoporose, Muskelabbau, Schlafstörungen.
Gelegentlich: Hautveränderungen (dünne Haut, Dehnungstreifen, Akne), Augenprobleme (Katarakt, Glaukom), Bluthochdruck, Magen-Darm-Beschwerden (Geschwüre).
Seltener: Stimmungsschwankungen, Depressionen, Euphorie, psychotische Zustände, Kopfschmerzen, Menstruationsstörungen, Impotenz.
Langzeitanwendung: Risiko für Nierenschädigung, vorzeitige Arterienverkalkung, Nebennierenfunktionsstörung.

R-Bendamustin

Alternative zu R-CHOP, besonders bei älteren Patienten

- **Rituximab**
Infusionsreaktionen.
→ Starke Nieren- und Nervenschäden möglich
- **Bendamustin**
Myelosuppression, Infektanfälligkeit, Hautreaktionen
Geringeres Risiko für Haarausfall und Neuropathie

R-DHAP / R-ICE

Intensivtherapien bei Rezidiv, vor Stammzelltransplantation

- **Rituximab**
Infusionsreaktionen.
→ Starke Nieren- und Nervenschäden möglich
- **Dexamethason**

Höheres Osteoporoserisiko im Vergleich zu anderen Glukokortikoiden, besonders durch Kalziumverluste.

Phäochromozytom-Krise selten, aber lebensbedrohlich, mit Symptomen wie Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Schweißausbrüchen und Herzrasen bei unbekanntem Tumor der Nebenniere

Schwere anaphylaktische Reaktionen: Selten, aber möglich, bis hin zu Kreislaufversagen, Herzstillstand oder Bronchospasmus

Zentrale Nebenwirkungen psychische Störungen (Euphorie, Rauschgefühl, Depression), Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, selten epileptische Anfälle oder Pseudotumor cerebri (Hirndrucksteigerung)

Zu schnelle intravenöse Gabe kann zu kurzzeitigen Parästhesien (Kribbeln, Brennen), Flush oder Venenreizung führen, daher langsames Einlaufen (2–3 Minuten)

Kontraindikation bei bestimmten Infektionen wegen Risiko der Aktivierung von latenten Infektionen (z. B. Windpocken, Masern, Zwergfadenwurm)

Augen Risiko für Glaukom und Katarakt, besonders bei okulärer oder längerer Anwendung.

Gelenkinjektion selten Sehnenriss oder Wirbelkörperfraktur

- **Hochdosiscytarabin** (Cytarabin)
Ataxie, Konjunktivitis, myelosuppressiv
- **Platin** (Cisplatin)

R-ICE

Intensivtherapien bei Rezidiv, vor Stammzelltransplantation

- **Rituximab**
Infusionsreaktionen.
→ Starke Nieren- und Nervenschäden möglich
- **Ifosfamid**
Neurotoxizität (Enzephalopathie), Harnblasenschädigung (Mesna-Schutz nötig)
- **Carboplatin**
Myelosuppression (starker Abfall der Blutwerte)
- **Etoposid**
Myelosuppression, sekundäre Leukämie-Risiko.
→ Weniger Nephro- und Ototoxizität als Cisplatin, aber höhere Neuro- und Blasentoxizität

CVP

Bei indolenten Formen wie follikulärem Lymphom

- **Cyclophosphamid**
Blasenschädigung (Hämorrhagische Zystitis), myelosuppressiv
- **Vincristin** (Oncovin)
Neuropathie (Kribbeln, Pelzigkeit), Obstipation
→ **Höhere akute Toxizität**, insbesondere hämatologisch; erhöhtes Risiko für Sekundärtumoren langfristig
- **Prednison** – Prednison ist eine **Prodrug** und muss über die Leber aktiviert werden → bei Leberfunktionsstörung ist Prednisolon vorzuziehen.
Häufig: Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Wassereinlagerungen (Ödeme), Umverteilung des Fettgewebes (Stammfettsucht, Mondgesicht, Stiernacken), erhöhter Blutzucker (Risiko für Diabetes), Immunsuppression (erhöhte Infektanfälligkeit), Osteoporose, Muskelabbau, Schlafstörungen.
Gelegentlich: Hautveränderungen (dünne Haut, Dehnungsstreifen, Akne), Augenprobleme (Katarakt, Glaukom), Bluthochdruck, Magen-Darm-Beschwerden (Geschwüre).
Seltener: Stimmungsschwankungen, Depressionen, Euphorie, psychotische Zustände, Kopfschmerzen, Menstruationsstörungen, Impotenz.
Langzeitanwendung: Risiko für Nierenschädigung, vorzeitige Arterienverkalkung, Nebennierenfunktionsstörung.

Spezielle Formen

- **Mantelzell-Lymphom**
Oft intensiv mit R-DHAP oder R-CHOP, gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie + Stammzelltransplantation
- **T-Zell-Lymphome**
CHOP-basierte Regime, gegebenenfalls mit Etoposid (CHOEP)

Standard-Therapeutika – Signalwege

Bendamustin

- **Alkylierung der DNA:** Bendamustin ist ein **bifunktionelles Alkylans** (Stickstofflost-Derivat), das elektrophile Alkylgruppen bildet. Diese binden kovalent an die **N7-Position von Guanin** in der DNA → führt zu **intra- und intersträngigen DNA-Quervernetzungen**
- Die Quervernetzungen stören **DNA-Replikation, Transkription und Reparatur** → DNA-Strangbrüche (besonders Doppelstrangbrüche)
- Aktivierung von **p53** und **DNA-Schadensantwort** → Zellzyklusarrest und **Apoptose**
- Hemmt den **Alkyltransferase-Reparaturweg** und begünstigt stattdessen den **Nukleotid-Exzisions-Reparaturpfad**, was die Reparatur erschwert

Zusätzliche Wirkung: Purinanaloge Struktur → **hemmt die Purinsynthese** (antimetabolitische Eigenschaften).

Wirkt **zyklusunspezifisch**, auch gegen ruhende Zellen.

Zeigt Aktivität bei Alkylansien-resistenten Tumoren, da die Reparatur der DNA-Schäden langsamer und ineffizienter ist.

Bleomycin

- Bindet an **Eisen(II)** (Fe^{2+}) und bildet einen **Bleomycin-Fe(II)-Komplex**
- Dieser Komplex reagiert mit **Sauerstoff** und bildet **reaktive Sauerstoffspezies (ROS)** wie Superoxid und Hydroxylradikale
- Die ROS verursachen **DNA-Strangbrüche** (Einzel- und Doppelstrangbrüche), insbesondere an **G-C-reichen Sequenzen**
- Spezifische Schädigung durch **Abstraktion des 4'-H-Atoms** an der Desoxyribose → Bruch der DNA-Backbone
- Resultierende **freie Base-Propenale** (z. B. von Thymin) tragen zur Zytotoxizität bei
- DNA-Schäden führen zu **Zellzyklusarrest in der G₂-Phase** → Hemmung der Mitose → **Apoptose**
- Bleomycin wirkt als **Pseudoenzym**, das mehrfach DNA-Schäden katalysieren kann.
- Zusätzlich Hemmung der **DNA-abhängigen DNA-Polymerase**.

Cisplatin / Carboplatin

Beide wirken als **Platin-basierte Alkylans**, bilden nach intrazellulärer Aktivierung **elektrophile Aquo-Komplexe**. Diese binden bevorzugt an **N7-Position von Guanin und Adenin** in der DNA.

Entstehen **DNA-Quervernetzungen**:

- **Intrastrang-Quervernetzungen** (innerhalb eines Strangs)
- **Interstrang-Quervernetzungen** (zwischen beiden Strängen)

DNA-Verformung blockiert **Replikation und Transkription**.

Aktivierung von **DNA-Schadensantworten**:

- **p53-Aktivierung** → Zellzyklusarrest (meist in G2/M-Phase)
- Induktion von **Apoptose** über mitochondriale und caspaseabhängige Wege

Zusätzliche Effekte:

- Hemmung der **DNA-Reparatur**
- Hemmung der **Telomeraseaktivität**
- Induktion von **Punktmutationen**
- Bei hohen Konzentrationen: **PARP-Hyperaktivierung** → NAD⁺/ATP-Abbau → Nekrose

Carboplatin wirkt langsamer, hat aber denselben Wirkmechanismus wie Cisplatin
→ **Kreuzresistenz** möglich.

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist ein **Prodrug**, das in der Leber durch **CYP2B6** zu **4-Hydroxy-Cyclophosphamid** umgewandelt wird.

- Dieses zerfällt zu **Aldophosphamid** und weiter zu **Phosphoramid-Mustard** (aktiv) und **Acrolein**
- **Phosphoramid-Mustard** wirkt als **bifunktionelles Alkylans**: Es überträgt Alkylgruppen auf die **N7-Position von Guanin** in der DNA
- Dadurch entstehen **DNA-DNA-Quervernetzungen (cross-links)** und **DNA-Protein-Vernetzungen**, die die DNA-Stränge fixieren
- Die Quervernetzungen blockieren **DNA-Replikation und Transkription**, führen

zu **Strangbrüchen** und aktivieren **p53-abhängige Apoptose**

Wirkung ist **zyklusunspezifisch**, aber besonders effektiv in proliferierenden Zellen.

Acrolein verursacht dabei die **Blasenschädigung** (Hämorrhagische Zystitis).

Cytarabin (Ara-C)

- Cytarabin wird intrazellulär zu **Ara-CTP** phosphoryliert, dem aktiven Metaboliten
- Ara-CTP **hemmt die DNA-Polymerase** und wird fälschlicherweise in die DNA eingebaut → **Abbruch der DNA-Kette**
- Blockade der **DNA-Replikation und -Reparatur** → Zellzyklusarrest in der **S-Phase**
- Induktion von **Apoptose** über DNA-Schädigungsantwort (z. B. p53-Aktivierung)

Wirkung ist **zyklusphasenspezifisch** (nur in proliferierenden Zellen)

Dacarbacin

Dacarbazin ist ein **Prodrug**, das in der Leber durch **Cytochrom P450** zu **Monomethyltriazenylimidazolcarboxamid (MTIC)** metabolisiert wird. MTIC zerfällt spontan zu einem reaktiven **Methylokation**, das als **Alkylans** wirkt.

- **Alkylierung der DNA**: Das Methylokation bindet vor allem an die **O-6- und N-7-Position von Guanin** in der DNA
- Dies führt zu **DNA-Strangbrüchen, Fehlpaarungen** während der Replikation und **Blockade der DNA-Synthese**
- Die Schäden aktivieren **DNA-Reparatursysteme**, doch bei Überlastung oder ineffizienter Reparatur (z. B. bei niedriger MGMT-Aktivität) kommt es zur **Apoptose**

Wirkung ist **zyklusunabhängig**, aber besonders effektiv in proliferierenden Zellen

Dexamethason

Bindet an intrazelluläre **Glukokortikoidrezeptoren** → Komplex wandert in den Zellkern.

- **Transrepression**: Hemmt die Transkriptionsfaktoren **NF-κB** und **AP-1** → reduziert Expression proinflammatorischer Gene (Zytokine wie IL-1, IL-6, TNF-α; Enzyme)

wie Phospholipase A2, COX-2)

- **Transaktivierung:** Aktiviert antiinflammatorische Gene (z. B. für I κ B, das NF- κ B inhibiert)
- **In lymphatischen Zellen**
aktiviert den **intrinsischen Apoptoseweg** → Mitochondrienpermeabilisierung, Cytochrom-c-Freisetzung, Caspase-9-Aktivierung
- **In Fibroblasten**
zeigt **anti-apoptotische Wirkung** über:
 - Induktion der **Sphingosinkinase 1** → erhöhte Produktion von **Sphingosin-1-Phosphat (S1P)**
 - Aktivierung des **PI3K/Akt-Signalwegs**
 - Hochregulation des anti-apoptotischen Proteins **Bcl-xL**
 - Erhaltung des mitochondrialen Membranpotentials
- Hemmt **Phospholipase A2** → reduzierte Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren

Doxorubicin

- **DNA-Interkalation:** Das planare Molekül interkaliert sequenzspezifisch zwischen DNA-Basenpaare → stört Helikasen, blockiert **DNA-Replikation** und **Transkription**
- **Topoisomerase-II-Hemmung:** Doxorubicin stabilisiert den **Topoisomerase-II-DNA-Cleavage-Komplex** → verhindert Wiedervereinigung der DNA-Stränge → führt zu **Doppelstrangbrüchen**
- **ROS-Bildung:** Die Chinon-Struktur wird zu einem Semichinon-Radikal reduziert → generiert **reaktive Sauerstoffspezies (ROS)** → oxidative Schäden an DNA, Lipiden und Proteinen → DNA-Strangbrüche
- **Chromatin-Dynamik:** Erhöht die **Torsionsspannung** in der DNA und fördert **Nukleosom-Umschaltung** → exponiert DNA für weitere Schäden
- **Zellzyklusarrest und Apoptose:** DNA-Schäden aktivieren **p53** und **DNA-Reparatursysteme** → bei Überlastung: Zellzyklusarrest (G2/M) und **Apoptose**

Wirkung ist **zyklusunspezifisch**, aber besonders effektiv in proliferierenden Zellen.

Etoposid

- Hemmt **Topoisomerase II**, ein Enzym, das die DNA während Replikation und Transkription entspiralisiert
- Bindet an den **Topoisomerase-II-DNA-Komplex** und stabilisiert ihn → verhindert

- die **Re-ligation (Wiederverbindung)** der DNA-Stränge nach Spaltung
- Führt zu **persistierenden Doppelstrangbrüchen** in der DNA
- DNA-Schäden aktivieren **p53** und andere Reparaturmechanismen → bei Überlastung: **Zellzyklusarrest in der G2-Phase**
- Induktion der **Apoptose** über mitochondrielle und caspaseabhängige Signalwege

Wirkung ist **zyklusphasenspezifisch**, vor allem in der **späten S- und G2-Phase**.

Glukokortikoide (Prednison / Prednisolon)

- **Genomischer Effekt**
Prednison wird in der Leber zu **Prednisolon** (aktiv) umgewandelt. Beide binden an zytoplasmatische **Glukokortikoidrezeptoren (GKR)**. Der Komplex transloziert in den Zellkern und moduliert die Genexpression über:
 - **Transaktivierung**: Bindung an **Glukokortikoid-Response-Elemente (GRE)** → erhöhte Expression antiinflammatorischer Gene (z. B. *Lipocortin*, das Phospholipase A2 hemmt)
 - **Transrepression**: Hemmung der Transkriptionsfaktoren **NF-κB** und **AP-1** → verminderte Produktion proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α, IFN-γ), Enzyme (COX-2, Phospholipase A2) und Leukotriene
- **Nicht-genomischer Effekt**
 - Bei hohen Dosen (z. B. i.v.) rasche Wirkung über membranständige Rezeptoren → verbesserte Mikrozirkulation im Schock, verstärkte Wirkung von Katecholaminen
- **Weitere Effekte**
 - Hemmung der Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese (antiproliferativ)
 - Immunsuppression durch Proliferationshemmung von T-Lymphozyten
 - Stoffwechselwirkungen: Gluconeogenese, Lipolyse, Proteolyse → erhöhter Blutzucker

Ifosfamid

Prodrug: Wird in der Leber durch **CYP450-Enzyme** (z. B. CYP3A4) zu **4-Hydroxy-Ifosfamid** aktiviert.

- Spontane Umwandlung zu **Isoaldophosphamid**, das in **Isophosphamid-Lost** (alkylierend) und **Acrolein** zerfällt

- **Isophosphamid-Lost** überträgt Alkylgruppen auf die **N7-Position von Guanin** in der DNA → verursacht **DNA-Strangbrüche** und **inter- sowie intrasträngige Quervernetzungen**
- Diese DNA-Schäden blockieren **Replikation** und **Transkription** → führen zu **Zellzyklusarrest in der G2-Phase**
- Bei Überlastung der Reparaturmechanismen (z. B. durch MGMT) → **Apoptose**
- **Acrolein** verursacht die **urotoxischen Effekte** (z. B. hämorrhagische Zystitis)

Wirkung ist **zyklusunspezifisch**, aber besonders effektiv in proliferierenden Zellen.

Kreuzresistenz mit Cyclophosphamid möglich, aber auch Aktivität bei Cyclophosphamid-resistenten Tumoren.

Procarbazin

Wird in der Leber (via CYP450) und spontan oxidiert zu **Azo-Procarbazin**, dann weiter zu **Methylazoxy-** und **Benzylazoxyverbindungen**.

- **Alkylierung der DNA:** – aktive Metabolite (z. B. **Methyl-diazonium-Ion**) alkylieren die **N7-Position von Guanin** → führt zu **DNA-Einzelstrangbrüchen, Quervernetzungen** und **Fehlpaarungen**
- **Hemmung der Proteinsynthese** hemmt die **Transmethylierung von Methionin in t-RNA** → defekte t-RNA → Abbruch der Proteinsynthese → sekundär auch Hemmung von DNA- und RNA-Synthese
- **ROS-Bildung** – bei Autooxidation entsteht **Wasserstoffperoxid** → oxidative Schäden an Proteinen (z. B. Sulfhydrylgruppen)
- **Zellzyklusarrest** – Schäden aktivieren DNA-Reparaturmechanismen → **Zellzyklusarrest** → bei Überlastung **Apoptose**
- **Weitere Wirkung** ist eine schwache **MAO-Hemmung** (zentralnervös)

Rituximab

Die Namensgebung resultiert aus

- **RI** – Variable (vom Hersteller festgelegt)
- **tu** – für „Tumor“
- **xi** – für „chimeric“ (die variable Region ist murin, die konstante Region human)
- **mab** – für „monoclonal antibody“

Rituximab bindet an das **CD20-Antigen** auf B-Zellen und aktiviert mehrere Wirkmechanismen:

- **Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC):** Fc-Bereich des Antikörpers aktiviert natürliche Killerzellen, die die Zielzelle zerstören
- **Komplementabhängige Zytotoxizität (CDC):** Aktivierung des Komplementsystems (über C1q) → Bildung des Membranangriffskomplexes → Zellyse
- **Direkte Apoptoseinduktion:** CD20-vermittelter Signalweg → Aktivierung von **p38 MAP-Kinase** → programmierter Zelltod (Apoptose), besonders nach Quervernetzung des Antikörpers
- **Phagozytose:** Makrophagen erkennen und phagozytieren markierte B-Zellen

Diese Mechanismen führen zur **selektiven Eliminierung von CD20-positiven B-Zellen, ohne Stammzellen im Knochenmark zu beeinträchtigen.**

Rituximab ist ein *chimärer monoklonaler Antikörper*, der aus *murinen* (Maus) Variablen-Domänen und humanen (menschlichen) Konstanten-Domänen besteht, interagiert optimal mit *Fc-Rezeptoren* (fragment crystallizable / kristallisierbares Fragment) auf Effektorzellen (*NK-Zellen, Monozyten, Makrophagen*) und dem Komplementsystem.

- **Fc-Rezeptoren** sind **Membranproteine auf der Oberfläche von Immunzellen**, die den konstanten Fc-Teil von Antikörpern erkennen und binden.
Sie kombinieren die humorale Immunität (Antikörper) mit der zellvermittelten Abwehr, indem sie Immunzellen aktivieren, sobald diese an mit Antikörpern markierte Zielzellen wie z. B. Bakterien, Tumorzellen, Viren binden.
- **NK-Zellen** sind eine **Lymphozyten-Art des angeborenen Immunsystems**, erkennen und zerstören infizierte und Tumorzellen, ohne dass sie spezifische Antigene erkennen müssen.
Sobald eine Zelle weniger *MHC-I-Moleküle* (Oberflächenproteine für die Präsentation von Peptiden aus dem Zellinneren, z.B. bei Virusinfektionen oder Tumorbildung) als üblich präsentiert, wird sie als fremd erkannt und abgetötet.
- **Monozyten** entstehen, wie B-Zellen (*B-Lymphozyten*), im Knochenmark und zirkulieren im Blut als **Teil der unspezifischen Immunabwehr**. Eingewandert in Gewebe differenzieren sie zu Makrophagen.
- **Makrophagen** gehen aus Monozyten als **reife Fresszellen** hervor: Alle

Makrophagen zusammen bewältigen etwa eine Million Zellen pro Sekunde! Sie entsorgen abgestorbene, zerstörte Zellen und Zelltrümmer. Ein Makrophage kann am Tag einige hundert bis tausend Zellen phagozytieren.

- **Komplementsystem** ist **wesentlicher Bestandteil des angeborenen Immunsystems**, bestehend aus 30 Proteinen, die in der Leber produziert werden und im Plasma zirkulieren, um die Wirkung von Antikörpern zu ergänzen.

Das bedeutet:

Die Rituximab-Struktur:

- └ Variable Domänen (Fab-Teil): MURINE (Maus-Sequenz)
 - └ Diese Teil erkennt CD20
- └ Konstante Domänen (Fc-Teil): HUMAN (menschliche Sequenz)
 - └ Diese Teil aktiviert ADCC, CDC

Das Wie und Warum der Entstehungsgeschichte zu erfahren, ist ein sehr spannender Werdegang, der [hier](#) weiter unten näher beschrieben wird ...!

Vincristin / Vinblastin

- Binden an β -Tubulin und hemmen die **Polymerisation von Mikrotubuli**.
- Stören den Aufbau der **mitotischen Spindel** während der Metaphase → **Mitosearrest**.
- Führen zu **Zellzyklusarrest in der M-Phase** und letztlich zu **Apoptose**.
- Wirken **zyklusphasenspezifisch** gegen schnell teilende Zellen (z. B. Tumorzellen).
- Vinblastin kann zudem **Tubulin kristallisieren** lassen.
- Beide Substanzen beeinträchtigen den axonalen Transport → tragen zur **neurotoxischen Nebenwirkung** bei.
- Zusätzlich Hemmung von **DNA- und RNA-Synthese** (sekundärer Effekt).

Phyto-Therapiemöglichkeiten

Alle Quellenangaben stammen aus NIH National Library of Medicine des National Center of Biotechnology Information, [8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894](#), bzw. anerkannten Publishern. Es wurde weitgehend auf Nichtvorliegen von

Interessenskonflikten geachtet, um ein weitgehend objektiv wissenschaftlich fundiertes Niveau zu gewährleisten.

Die Artikel können u.U. nur Abstracts enthalten. Volltexte sind aber i.d.R. oben rechts verlinkt, entweder als kostenfreie oder kostenpflichtige Veröffentlichung.

Allgemein bekannte strahlenprotektive Wirkstoffe sind u.a.:

Huaier-Pilz (*Trametes robiniophila* Murr.)

Der Huaier-Pilz wird in der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) seit Jahrhunderten verwendet und gewinnt zunehmend an Aufmerksamkeit in der komplementären Krebstherapie. Studien deuten darauf hin, dass Huaier-Extrakte die **Immunfunktion unterstützen**, **Nebenwirkungen der Strahlentherapie verringern** und das **Rezidivrisiko senken** können.

Besonders relevant ist seine Wirkung auf die **Schutzfunktion des Knochenmarks** und die **Stimulation von Immunzellen**, was bei der Strahlentherapie von großer Bedeutung ist, da Strahlung das Knochenmark schädigen und die Blutbildung beeinträchtigen kann.

Der Pilz enthält bioaktive Polysaccharide und Peptidoglykane, die immunmodulierend und antitumoraktiv wirken.

Zu beachten ist, dass der Prozentsatz der [Polysaccharide 32%](#) beträgt, auch der Gehalt an β -Glucan-Fractionen sollte mittels [Labor-Analyse](#) nachgewiesen bei etwa 47% liegen, da beides die hauptsächlichen Wirkstoffe darstellen, auf die die durch Studien nachgewiesenen Wirkungen auch gegeben sind!

Quellenangaben

–

Hong Tang, Yujuan Yi, Yuru Yang, Qi Dai, Ziyang Zhao, Ning Jiang, Han Wang, Kangzi Li, Jianing Liu, Jia Li,

Zheng – Sun 3 June 2024 – [The potential therapeutic benefits of Huaier in digestive system cancer: Its chemical components, pharmacological applications and future direction](#)

– Hongrong Long, Zhngcai Wu – Front Immunol. 2023 Jun 28 – [Immunoregulatory effects of Huaier \(*Trametes robiniophila* Murr\) and relevant clinical applications](#)

– Qu P, Han J, Qiu Y, Yu H, Hao J, Jin R, Zhou F. – Biomed Pharmacother. 2019 Sep – [Huaier extract enhances the treatment efficacy of imatinib in Ik6\(+\) Ph\(+\) acute lymphoblastic leukemia.](#)

Reishi (*Ganoderma lucidum*)

Bekannt als „Pilz der Unsterblichkeit“ wirkt

Reishi **immunmodulierend, entzündungshemmend** und **schützt die Leber**.

Er kann die Stressresistenz erhöhen und die Regeneration nach Strahlenschäden unterstützen.

Triterpene und Beta-Glucane fördern die Aktivität von Makrophagen und NK-Zellen.

Quellenangaben

– Jiao C, Chen W, Tan X, Liang H, Li J, Yun H, He C, Chen J, Ma X, Xie Y, Yang BB. – J Ethnopharmacol. 2020 Jan 30 – [Ganoderma lucidum spore oil induces apoptosis of breast cancer cells in vitro and in vivo by activating caspase-3 and caspase-9](#)

– Lihua Chen, Abudumijiti Abulizi, Min Li – 28 November 2019 – [Protective Effect of Ganoderma \(Lingzhi\) on Radiation and Chemotherapy](#)

– Xirui He,

Xiaoxiao Wang, Jiacheng Fang, Yu Chang, Ning Ning, Hao Guo, Linhong Huang, Xiao qiang Huang,

Zefeng Zhao – 06 April 2017 – [Ganoderma lucidum \(Reishi mushroom\) for cancer treatment](#)

– Calviño E, Pajuelo L, Casas JA, Manjón JL, Tejedor MC, Herráez A, Alonso MD, Díez JC. – Phytother Res. 2011 Jan – [Cytotoxic action of Ganoderma lucidum on interleukin-3 dependent lymphoma DA-1 cells: involvement of apoptosis proteins](#)

– Müller CI, Kumagai T, O’Kelly J, Seeram NP, Heber D, Koeffler HP. – Leuk Res. 2006 Jul – [Ganoderma lucidum causes apoptosis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells.](#)

– Dr. med. Silke Fischer – 11. Dezember 2025 – [Der Heilpilz Ganoderma lucidum \(Reishi\) in der modernen Medizin: Ein evidenzbasierter Übersichtsartikel für das Fachpublikum](#)

Shiitake (*Lentinula edodes*)

Enthält Lentinan und Beta-Glucane, die die **Aktivität von Immunzelle** wie NK-Zellen und Makrophagen steigern.

Studien zeigen eine **antimikrobielle und antivirale Wirkung**, was bei infektiösen Risiken nach Strahlentherapie hilfreich ist.

Quellenangaben

- Egilius L.H. Spierings, Hajime Fujii, Buxiang Sun, Thomas Walshe – March 14, 2007 – [A Phase I study of the safety of the nutritional supplement, active hexose correlated compound, AHCC, in healthy volunteers](#)
- Joichi Matsui, Juna Uhara, Sohei Satoi, Masaki Kaibori, Hitoshi Yamada, Hiroaki Kitade, Atsusi Imamura, Soichiro Takai, Yusai Kawaguchi, A-Hon Kwon, Yasuo Kamiyama – March 18, 2002 – [Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study](#)
- Kyoku Shimizu, Shinya Watanabe, Seiji Watanabe, Kenji Matsuda, Tetsuya Suga, Sabburo Nakazawa, Keiko Shiratori – Hepatogastroenterology 2009 Jan-Feb – [Efficacy of oral administered superfine dispersed lentinan for advanced pancreatic cancer](#) Quelle 4
- [Clinical application of a combination therapy of lentinan, multi-electrode RFA and TACE in HCC](#) Quelle 5

Maitake (Grifola frondosa)

Reich an Beta-Glucane, die die **Immunabwehr stärken** und die **Zellregeneration fördern**.

Studien deuten auf eine Rolle bei der **Blutzuckerregulation** und **Gewichtsmanagement** hin, wichtige Aspekte bei der Ernährung während und nach Strahlentherapie.

Quellenangaben

- Yanli He, Lijuan Zhang, Hua Wang – 2019 Mar 25 – [The biological activities of the antitumor drug Grifola frondosa polysaccharide](#)
- Xirui He, Xiaoxiao Wang, Jiacheng Fang, Yu Chang, Ning Ning, Hao Guo, Linhong Huang, Xiao qiang Huang, Zefeng Zhao – 6 April 2017 – International Journal of Biological Macromolecules – [Polysaccharides in Grifola frondosa mushroom and their health promoting properties: A review.](#)

Coriolus (Trametes versicolor / Polyporus umbellatus)

Wird häufig als **Begleittherapie** bei Chemo- und Strahlentherapie eingesetzt. Er **verbessert die Lebensqualität**, **stärkt das Immunsystem** und erhöht

die **Radiosensitivität von Krebszellen** (das Ansprechen auf Bestrahlung, – **Radiosensitivität variiert jedoch stark zwischen verschiedenen Tumortypen und sogar innerhalb eines Tumors.**

Der Inhaltsstoff **PSK (Polysaccharide-Krestin)** ist klinisch gut untersucht.

Quellenangaben

- Habtemariam S. Biomedicines. – 2020 May 25 – [Trametes versicolor \(Synn. Coriolus versicolor\) Polysaccharides in Cancer Therapy: Targets and Efficacy](#)
- Yang CL, Chik SC, Lau AS, Chan GC.J Ethnopharmacol. – 2023 Jan 30 – [Coriolus versicolor and its bioactive molecule are potential immunomodulators against cancer cell metastasis via inactivation of MAPK pathway](#)
- Pilkington K, Wieland LS, Teng L, Jin XY, Storey D, Liu JP. – Cochrane Database Syst Rev. – 2022 Nov 29 – [Coriolus \(Trametes\) versicolor mushroom to reduce adverse effects from chemotherapy or radiotherapy in people with colorectal cancer](#)
- Lau CB, Ho CY, Kim CF, Leung KN, Fung KP, Tse TF, Chan HH, Chow MS. – Life Sci. 2004 Jul 2 – [Cytotoxic activities of Coriolus versicolor \(Yunzhi\) extract on human leukemia and lymphoma cells by induction of apoptosis](#)

Berberin (Berberis vulgaris)

- **Strahlentherapieschäden:** Präklinische und erste klinische Studien deuten darauf hin, dass Berberin strahlenschützende Eigenschaften besitzt, insbesondere durch antioxidative und entzündungshemmende Wirkungen. Eine Pilotstudie zeigte eine Reduktion strahlenbedingter Nebenwirkungen bei Krebspatienten.
- **Lymphome:** In-vitro- und Tierversuche zeigen, dass Berberin das Wachstum von Lymphomzellen hemmen kann, z. B. durch Unterdrückung des Immun-Escape-Mechanismus CD47 beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom. Auch synergistische Effekte mit Chemotherapeutika wurden beobachtet.

Quellenangaben

- Mohammadian Haftcheshmeh S, Musavi M, Lotfi S, Soleimani A, Dodangeh M, Mohammadi A, Momtazi-Borojeni AA. – Inflammopharmacology. 2025 Aug – [Berberine as a natural immunomodulator of B lymphocytes](#)
- Cao YQ, Sun C, Li JY, Zhou X. – Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2024 Apr –

Research Progress on the Role of **Berberine** in Hematologic Malignancies and Its Related Mechanisms –Review

- Chang S, Li B, Xie Y, Wang Y, Xu Z, Jin S, Yu D, Wang H, Lu Y, Zhang Y, Ma R, Huang C, Lai W, Wu X, Zhu W, Shi J. – Neoplasia. 2022 Jan – [DCZ0014, a novel compound in the therapy of diffuse large B-cell lymphoma via the B cell receptor signaling pathway](#)
- Ren S, Cai Y, Hu S, Liu J, Zhao Y, Ding M, Chen X, Zhan L, Zhou X, Wang X. – Biochem Pharmacol. 2021 Jun – [Berberine exerts anti-tumor activity in diffuse large B-cell lymphoma by modulating c-myc/CD47 axis](#)

Echinacea (Sonnenhut)

Stärkt die **angeborene Immunität** durch Anregung von Phagozyten und NK-Zellen. Wird häufig bei Erkältungen und im Rahmen von Therapien zur **Abwehr von Infektionen** eingesetzt.

Quellenangaben

- Salama AAA, Elgohary R, Elwahab SA, Mostafa RE. – Sci Rep. 2025 Sep 2 – [Echinacea purpurea ameliorates Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats through modulating NADPH oxidase-4 and endothelin-1/connective tissue growth factor/matrix metalloproteinases signalling axis.](#)
- Mishima S, Saito K, Maruyama H, Inoue M, Yamashita T, Ishida T, Gu Y. – Biol Pharm Bull. 2004 Jul – [Antioxidant and immuno-enhancing effects of Echinacea purpurea](#)
- Hussien SM, Rashed ER – Dose Response 2023 Jun 21 – [Immuno-Biochemical Impacts of Gamma Irradiation in Male Rats: A Dose-Response Study](#)
- Joksić G, Petrović S, Joksić I, Leskovac A. – Arh Hig Rada Toksikol. 2009 Jun – [Biological effects of Echinacea purpurea on human blood cells](#)

Kurkuma (Curcumin)

Wirkt **entzündungshemmend**, **antioxidativ** und **schützt Zellen vor oxidativem Stress**, der durch Strahlung entsteht.

Curcumin kann die **Zellregeneration unterstützen** und die **Wirkung von Strahlentherapien verstärken**, ohne gesunde Zellen zu schädigen.

Quellenangaben

- Zhang X, Cui Q, Yin L, Zhu J, Mao Y, Yin R, Shao H, Wang W, Sun X, Zhang Z, Gu C, Zhang M, Zhang R, Lu H, Cai Z, Li H, Yang Z. – Gut Microbes. 2025 Dec – [Ginger-derived vesicle-like nanoparticles loaded with curcumin to alleviate ionizing radiation-induced intestinal damage via gut microbiota regulation](#)
- Xiu Z, Sun T, Yang Y, He Y, Yang S, Xue X, Yang W. – Oxid Med Cell Longev. 2022 Oct 4 – [Curcumin Enhanced Ionizing Radiation-Induced Immunogenic Cell Death in Glioma Cells through Endoplasmic Reticulum Stress Signaling Pathways](#)
- Jagetia GC. – int J Radiat Biol. 2021 – [Antioxidant activity of curcumin protects against the radiation-induced micronuclei formation in cultured human peripheral blood lymphocytes exposed to various doses of gamma-Radiation](#)

Ingwer (Gingerole)

Hat **antimikrobielle und entzündungshemmende Eigenschaften**.

Unterstützt die Verdauung und kann die **Nebenwirkungen von Therapien mildern**.

Quellenangaben

- Zhang L, Hu R, Zhang J, Zhang H. – Colloids Surf B Biointerfaces. 2026 Feb – [Dual-targeted exosome nanoplatform co-delivering doxorubicin and Fuzi Lizhong Tang bioactives for synergistic DLBCL therapy and chemotherapy-induced diarrhea management.](#)
- Nafees S, Zafaryab M, Mehdi SH, Zia B, Rizvi MA, Khan MA. – Anticancer Agents Med Chem. 2021 – [Anti-Cancer Effect of Gingerol in Cancer Prevention and Treatment](#)

Zitrusfrüchte & Quercetin

Quercetin aus Zwiebeln und Zitrusfrüchten zeigt **antivirale und immunmodulierende Wirkung**.

Studien untersuchen seine Rolle bei der **Stärkung der Immunabwehr** (auch im Kontext von **COVID-19**).

Quellenangaben

- Han P, Chu S, Shen J, Li L, Zhang Y, Wang S, Chen Y, Ma Y, Tang X, Gao C, Zheng X, Xu B, Wang Q, Yuan D, Li S. – Cell Metab. 2025 Dec 2 – [Quercetin-derived](#)

[microbial metabolite DOPAC potentiates CD8\(+\) T cell anti-tumor immunity via NRF2-mediated mitophagy](#)

– Soofiyan SR, Hosseini K, Forouhandeh H, Ghasemnejad T, Tarhriz V, Asgharian P, Reiner Ž, Sharifi-Rad J, Cho WC. – Oxid Med Cell Longev. 2021 Aug 2 – [Quercetin as a Novel Therapeutic Approach for Lymphoma](#)

– Granato M, Rizzello C, Gilardini Montani MS, Cuomo L, Vitillo M, Santarelli R, Gonnella R, D’Orazi G, Faggioni A, Cirone M. – J Nutr Biochem. 2017 Mar – [Quercetin induces apoptosis and autophagy in primary effusion lymphoma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and STAT3 signaling pathways](#)

– Li X, Wang X, Zhang M, Li A, Sun Z, Yu Q. – Cell Biochem Biophys. 2014 Nov – [Quercetin potentiates the antitumor activity of rituximab in diffuse large B-cell lymphoma by inhibiting STAT3 pathway](#)

Schwarzkümmelöl (Nigella sativa)

Wird seit alters her als Immunstärker verwendet.

Die enthaltenen **Thymoquinone** wirken **antioxidativ, entzündungshemmend und immunmodulierend**.

Zeigt positive Effekte auf Blutzucker, Blutfettwerte und das Immunsystem.

Quellenangaben

– Arslan BA, Isik FB, Gur H, Ozen F, Catal T. – Pharmacogn Mag. 2017 Oct – [Apoptotic Effect of Nigella sativa on Human Lymphoma U937 Cells](#)

– Salomi NJ, Nair SC, Jayawardhanan KK, Varghese CD, Panikkar KR. – Cancer Lett. 1992 Mar 31 – [Antitumour principles from Nigella sativa seeds](#)

Ginseng (Panax ginseng)

Wirkt als **Adaptogen**, verbessert die **Stressresistenz** und unterstützt die **Energiegewinnung** nach Therapien.

Kann die **Immunfunktion stabilisieren** und die **Regeneration fördern**.

Quellenangaben

– Li Q, Chen Y, Zhao X, Lu B, Qu T, Tang L, Zheng Q. – PLoS One. 2023 May 19 – [Ginsenoside 24-OH-PD from red ginseng inhibits acute T-lymphocytic leukaemia by activating the mitochondrial pathway](#)

– Pradhan P, Wen W, Cai H, Gao YT, Shu XO, Zheng W. – J Nutr. 2023 Apr –

[Prospective Cohort Study of Ginseng Consumption in Association with Cancer Risk: Shanghai Women's Health Study](#)

– Lee SY, Shin YW, Hahm KB. – J Dig Dis. 2008 Aug – [Phytoceuticals: mighty but ignored weapons against Helicobacter pylori infection](#)

Phyto-Therapeutika – Signalwege

Huaier (*Trametes robiniophila* Murr.)

Die Wirkstoffe des Huaier-Pilzes – insbesondere Polysaccharide, Proteoglykane und Flavonoide – greifen in mehrere zentrale Signalwege ein:

- **PI3K/Akt/mTOR**
Hemmung dieses Wachstums- und Überlebenswegs → reduziert Proliferation und Induktion von Apoptose in Krebszellen
- **MAPK/ERK und p38**
Modulation dieser Wege → beeinflusst Zellproliferation, Differenzierung und Stressantwort
- **TLR4/NF-κB**
Aktivierung über Polysaccharide → stimuliert Immunzellen (z. B. dendritische Zellen, Makrophagen) → verbessert Immunantwort
- **AMPK**
Aktivierung → fördert zelluläres Energiegleichgewicht und hemmt anabole Prozesse
- **YAP1 und Wnt/β-Catenin**
Hemmung onkogener Signalwege → reduziert Tumorwachstum und -stammzeleigenschaften
- **TGF-β/Smad**
Modulation → hemmt fibrotische Prozesse in Organen
- **Apoptose–**
Induktion über **Caspase-3/9, ROS-Anstieg** und **mTOR-Inhibition**
- **Autophagie**
Förderung über mTOR-Hemmung und ROS → trägt zur Entgiftung (z. B. von

Spike-Proteinen) bei

- **EMT (Epithelial-Mesenchymale Transition)**
Hemmung über **Snail- und MMP-9-Downregulation** → reduziert Metastasierung

Reishi (*Ganoderma lucidum*)

- **Immunmodulation**
Polysaccharide (z. B. β -Glucane) binden an **Dectin-1**, **TLRs** und **Komplementrezeptor 3** → aktivieren **NF- κ B** und **MAPK** → fördern Differenzierung und Aktivierung von Makrophagen, dendritischen Zellen und NK-Zellen
- **Entzündungshemmung**
Triterpene hemmen **NF- κ B** und das **NLRP3-Inflammasom** → reduzieren Produktion proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-1 β , IL-6)
- **Neuroprotektion**
Hemmung der Neuroinflammation, Modulation der Mikroglia, Hochregulation von **BDNF** → fördert Neuroplastizität; Aktivierung des **FGFR1-Signalwegs** → steigert Neurogenese im Hippocampus
- **Darm-Hirn-Achse**
Reishi moduliert das Mikrobiom → erhöht **Bifidobacterium** → verbessert Tryptophan-Metabolismus → steigert **Serotonin (5-HT)** im Hypothalamus → schlaffördernd und stimmungsregulierend
- **AMPK-Aktivierung**
Reguliert Energiestoffwechsel, fördert Glukoseaufnahme, verbessert Insulinsensitivität (analog zu Metformin)
- **Antihypertensiv**
Peptide hemmen **ACE** und aktivieren den **eNOS/NO/cGMP-Signalweg** → führt zu Vasodilatation
- **Antidiabetisch**
Aktiviert **AMPK**, verbessert Phosphorylierung von **IR**, **IRS1** und **Akt** → steigert Insulinsensitivität; hemmt **SREBP1c**, **FAS**, **SCD1** → unterdrückt Lipogenese
- **Antioxidativ**
Reduziert ROS über Aktivierung endogener antioxidativer Systeme

Shiitake (*Lentinula edodes*)

- **Immunmodulation**
Das Polysaccharid **Lentinan** bindet an **Dectin-1**, **TLRs** und **Komplementrezeptor 3** → aktiviert **NF- κ B** und **MAPK** → stimuliert Makrophagen, dendritische Zellen

und NK-Zellen

- **Zytokinproduktion**

Lentinan induziert **Interleukin-1 (IL-1)**, **Interleukin-2 (IL-2)**, **Interferon- γ** und **TNF- α** → verstärkt zelluläre Immunantwort und Apoptose von Tumorzellen

- **Antitumorwirkung**

Lentinan hat **keine direkte Zytotoxizität**, sondern verstärkt indirekt die Tumorbekämpfung über Immunaktivierung → erhöht **Antikörperproduktion** und **körpereigenes Interferon**

- **Apoptoseinduktion**

Fördert die Apoptose von Krebszellen über **Caspase-3/8/9**-Aktivierung und mitochondriale Signalwege

- **Antiviral**

Steigert die Widerstandskraft gegen Viren (z. B. Influenza) über Interferoninduktion

- **Lipidstoffwechsel**

Der Inhaltsstoff **Eritadenin** aktiviert **Lipoproteinrezeptoren in der Leber** → erhöht LDL-Aufnahme → senkt LDL- und VLDL-Cholesterin

- **Antiinflammatorisch**

Hemmt **NF- κ B** und **NLRP3-Inflammasom** → reduziert Entzündung

- **Mikrobiommodulation**

Fördert das Wachstum von **Bifidobakterien** und **Laktobakterien** → verbessert Darmbarriere und immunologische Regulation

Maitake (*Grifola frondosa*)

- **Immunmodulation**

Polysaccharide (z. B. D-Fraktion, Grifolan) binden an **TLR4**, **Dectin-1** und **Komplementrezeptor 3** → aktivieren **TLR4-MyD88-IKK β -NF- κ B p65-Signalweg** → stimulieren Makrophagen, dendritische Zellen, NK-Zellen und zytotoxische T-Zellen

- **TH1/TH2-Balance**

Verschiebung von TH2- zu TH1-Antwort → erhöhte Produktion von **Interferon- γ** , **IL-12**, **IL-18** → stärkt zelluläre Immunabwehr

- **Antitumorwirkung**

Induktion von **Apoptose** über den **mitochondrialen Signalweg** (Caspase-3/9-Aktivierung) → Tumorzelltod

- **MAPK-Signalweg**

Maitake-Polysaccharide aktivieren **p38 MAPK** und **JNK** → fördern Immunantwort

und schützen vor Immunsuppression

- **Blutzuckerregulation**
Hemmung der **Alpha-Glukosidase** → verlangsamt Glukosefreisetzung;
Steigerung der **Insulinsensitivität** über F2/F3-Polysaccharide und SX-Glykoprotein.
- **Stoffwechsel**
Aktivierung von **PPAR δ** und insulinunabhängige Signalwege → verbessern Glukosetoleranz, senken Triglyzeride und Cholesterin
- **Blutdruckregulation**
Einfluss auf das **Renin-Angiotensin-System** → Senkung des systolischen Blutdrucks
- **Darmgesundheit**
Modulation der **Darmmikrobiota** → Erhöhung von **Bifidobakterien** und **kurzkettigen Fettsäuren** → entzündungshemmend und metabolisch stabilisierend
- **Antioxidativ**
Aktivierung endogener Enzyme (SOD, Glutathionperoxidase) → reduziert oxidativen Stress

Coriolus (Trametes versicolor / Polyporus umbellatus)

- **Immunmodulation**
Polysaccharid-Peptide (PSP, PSK) binden an **TLRs** (z. B. TLR2, TLR4), **Dectin-1** und **Komplementrezeptor 3** → aktivieren **NF- κ B** und **p38 MAPK** → stimulieren Makrophagen, dendritische Zellen, NK-Zellen und T-Zellen
- **Zytokinproduktion**
Induktion von **IL-2**, **IFN- γ** , **TNF- α** und **IL-6** → verstärkt zelluläre Immunantwort
- **Antitumorwirkung**
Indirekt über Immunaktivierung; direkt durch **Zellzyklusarrest** und **Apoptoseinduktion** in Tumorzellen (z. B. über Caspase-Aktivierung)
- **Antiinflammatorisch**
Modulation des **TLR4-MyD88-NF- κ B-Signalwegs** → reguliert Entzündungsantwort
- **Hemmung von Metastasen**
PSK hemmt **Metalloproteinasen (MMPs)** → reduziert Tumordinvasion
- **Leberschutz**
PSP erhöht **GSH/GSSG-Verhältnis** → antioxidativer Schutz hepatotoxischer

Schäden

Berberin (Berberis vulgaris)

- **Apoptoseinduktion**
Aktiviert **p53**, **Caspase-3/9**, **Cytochrom c**; hemmt antiapoptotische Proteine wie **Bcl-2** und **Mcl-1**
- **Zellzyklusarrest**
Blockiert G1- und G2/M-Phase durch Hochregulation von **p21** und **GADD153**
- **Hemmung von Wachstumswegen**
Inhibiert **PI3K/Akt/mTOR**, **MAPK**, **NF-κB**, **STAT3** und **Wnt/β-Catenin**
- **Mitochondriale Wirkung**
Stört Membranpotential → **ROS-Anstieg** → Energiekrise in Tumorzellen
- **DNA-Interaktion**
Bindet direkt an DNA und hemmt **Topoisomerase I**
- **Entzündungshemmung**
Hemmt **NF-κB** und proinflammatorische Zytokine (TNF-α, IL-6)
- **Antioxidativ**
Aktiviert **Nrf2/HO-1**- und **AMPK**-Signalwege → schützt gesunde Zellen
- **Immunmodulation**
Unterdrückt **CD47** („Don't-eat-me“-Signal) → fördert Phagozytose von Tumorzellen

Echinacea (Sonnenhut)

- **CB2-Rezeptor-Aktivierung**
Alkylamide binden an Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB2) auf Immunzellen → modulieren Immunantwort ohne psychoaktive Effekte
- **cAMP-PKA-Signalweg**
CB2-Aktivierung erhöht cAMP → aktiviert PKA → reguliert NF-κB und Zytokinproduktion
- **MAPK-Signalwege**
Aktivierung von **p38/MAPK**, **JNK** und **ERK1** → beeinflusst Zellproliferation, Differenzierung und Entzündungsantwort
- **NF-κB-Hemmung**
Durch CB2- und TLR4-Modulation → reduziert proinflammatorische Zytokine (TNF-α, IL-1β, IL-6)
- **TLR4-Antagonismus**
Unterdrückt MyD88/TRIF-abhängige Signalwege → verringert Entzündung

- **JAK1/STAT1-Signalweg**
Induktion interferonabhängiger Gene → verstärkt antivirale Abwehr
- **Cytokinmodulation**
Steigerung von IL-10 (antiinflammatorisch), Hemmung von IL-12 (proinflammatorisch) → fördert TH1/TH2-Balance
- **T-Zell-Regulation**
Promotiert **Foxp3-Expression** in regulatorischen T-Zellen → immunmodulatorische Wirkung

Kurkuma (Curcumin)

- **Hemmung von NF-κB**
Unterdrückt diesen zentralen Transkriptionsfaktor → reduziert Entzündung, Zellproliferation und Apoptosehemmung → senkt Expression von COX-2, TNF-α, IL-6, IL-8, MMP-9
- **Aktivierung von p53**
Steigert den Tumorsuppressor p53 → fördert DNA-Reparatur und Apoptose
- **Regulation des Bax/Bcl-2-Verhältnisses**
Erhöht pro-apoptotisches Bax, senkt anti-apoptotisches Bcl-2 → fördert Mitochondrien-vermittelte Apoptose
- **Hemmung von mTOR**
Inhibiert Wachstum und Proliferation → antikanzerogene Wirkung
- **Antiangiogenese**
Hemmt VEGF → verhindert Neubildung von Tumorgefäßen
- **Hemmung von MMP-9**
Reduziert Gewebeabbau → hemmt Invasion und Metastasierung
- **Inhibition von Adhäsionsmolekülen (z. B. CD44)**
Beeinträchtigt Tumorzelladhäsion und -invasion
- **Aktivierung des Nrf2-Signalwegs**
Steigert körpereigene Antioxidantien → schützt vor oxidativem Stress
- **Modulation von Zellzyklusproteinen**
Hemmt Cyclin D1, p16, CDK-Inhibitoren → Arretierung im Zellzyklus

Ingwer (Gingerole)

- **TRPV1-Rezeptor-Aktivierung**
Gingerole binden an den TRPV1-Ionenkanal auf Immunzellen → versetzen neutrophile Granulozyten in erhöhte Alarmbereitschaft → verstärkte ROS-Produktion und CXCL8-Sekretion bei bakterieller Stimulierung

- **Entzündungshemmung**
Hemmung von **NF-κB**, **p38 MAPK** und **JNK** → reduziert Expression proinflammatorischer Zytokine (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8), COX-2 und PGE2
- **Antioxidativ**
Steigerung antioxidativer Enzyme (z. B. SOD), Schutz vor mitochondrialen Schäden
- **Antiemetisch**
Wirkung über serotonerge und cholinerge Signalwege im Brechzentrum → lindert Übelkeit
- **Metabolische Wirkung**
Verbessert Insulinsensitivität, fördert GLUT4-vermittelte Glukoseaufnahme → hilfreich bei Diabetes
- **Knorpelschutz**
Hemmung des p38/JNK-Signalwegs → reduziert Knorpelabbau bei Arthrose
- **Apoptoseinduktion**
6-Shogaol induziert Apoptose in entzündeten Synovialzellen → antientzündliche Wirkung

Zitrusfrüchte & Quercetin

- **NF-κB-Hemmung**
Blockiert diesen zentralen Entzündungsschalter → reduziert TNF-α, IL-6, IL-1β, COX-2 und iNOS
- **Nrf2-Aktivierung**
Bindet an Antioxidant Response Elements (ARE) → steigert Expression von HO-1, NQO1, GCLC → stärkt endogene antioxidative Abwehr
- **MAPK-Modulation**
Hemmt p38, JNK und ERK → reguliert Entzündung, Proliferation und Apoptose
- **JAK/STAT-Hemmung**
Unterdrückt proinflammatorische Signalübertragung
- **COX-1/2- und LOX-Hemmung**
Reduziert Prostaglandin- und Leukotrienbildung → entzündungshemmend
- **AMPK/SIRT1-Aktivierung**
Verbessert mitochondrialen Stoffwechsel, fördert Autophagie, schützt vor oxidativem Stress
- **Mastzellenstabilisierung**
Hemmt Histamin- und Zytokinfreisetzung (z. B. IL-8, TNF) → antiallergisch
- **NLRP3-Inflammasom-Dämpfung**

Unterdrückt IL-1 β -Produktion

- **Senolytische Wirkung**

Fördert Eliminierung alter, dysfunktionaler Zellen (Seneszenz)

Schwarzkümmelöl (*Nigella sativa*)

- **Nrf2/ARE-Aktivierung**

Steigert antioxidative Enzyme (HO-1, SOD, CAT) → schützt vor oxidativem Stress

- **NF- κ B-Hemmung**

Unterdrückt Entzündung → reduziert TNF- α , IL-6, IL-1 β , COX-2, iNOS

- **PI3K/Akt/mTOR-Inhibition**

Hemmt Wachstum und Proliferation → antikanzerogene Wirkung

- **MAPK-Modulation**

Hemmt p38, JNK und ERK → reguliert Entzündung und Apoptose

- **AMPK/SIRT1-Aktivierung**

Verbessert mitochondrialen Stoffwechsel, fördert Autophagie

- **Apoptoseinduktion**

Aktiviert p53, Bax/Bcl-2-Verhältnis, Caspasen → zellulärer Tumortod

- **COX-2-Hemmung**

Reduziert Entzündungsmediatoren

- **JAK/STAT-Hemmung**

Unterdrückt proinflammatorische Signalübertragung

- **GABA-Erhöhung**

Steigert zerebralen GABA-Spiegel → antikonvulsiv, neuroprotektiv

Ginseng (*Panax ginseng*)

- **HPA-Achse-Modulation**

Ginsenoside (z. B. **Rd**) dämpfen die stressinduzierte **Cortisolproduktion** → adaptogene Wirkung bei Erschöpfung und Stress

- **Neurotransmitter-Systeme**

Aktivieren **cholinerge** und **dopaminerge Signalwege** → verbessern kognitive Leistung, Konzentration und Stimmung (z. B. durch Ginsenosid **Rg1**)

- **Entzündungshemmung**

Hemmen **NF- κ B** und proinflammatorische Zytokine → reduzieren neuroinflammatorische Prozesse

- **Antioxidative Wirkung**

Aktivieren **Nrf2**-Signalweg → steigern endogene Antioxidantien (HO-1, SOD) →

schützen vor oxidativem Stress

- **Neuroprotektion**
Fördern **BDNF** (brain-derived neurotrophic factor) → unterstützen neuronale Regeneration und synaptische Plastizität
- **Amyloid- β -Hemmung**
Unterdrücken die Bildung von **Amyloid- β -Plaques** → potenziell neuroprotektiv bei Alzheimer
- **Durchblutungsförderung**
Steigern die Produktion von **Stickstoffmonoxid (NO)** → Vasodilatation, verbesserte zerebrale und periphere Perfusion
- **Immunmodulation**
Regulieren Makrophagen- und NK-Zell-Aktivität über **TLR4** und **MAPK** → stärken Immunabwehr

Rituximab – die Entwicklungsgeschichte

1975 – Entwicklung der Hybridoma-Technologie

Vor 1975 konnten Forscher keine großen Mengen **identischer Antikörper** herstellen. Wenn sie eine Maus mit einem Antigen immunisierten, produzierte die Maus begrenzt verschiedene Antikörper gegen verschiedene Teile des Antigens (polyklonal).

Georges Köhler und **César Milstein** entwickelten die **Hybridoma-Technologie** indem sie

- B-Lymphozyten aus der Milz einer immunisierten Maus nahmen
- diese mit **unsterblichen Myelomzellen** (Krebszellen, die unbegrenzt teilen können) immunisierten

Das war revolutionär, weshalb beide 1984 den **Nobelpreis für Physiologie oder Medizin** erhielten.

Wie können Zellen unsterblich sein?

Tumorzellen sind immer unsterblich, weil sie mit einem Trick die Zelle immer wieder zur erneuten Teilung anregen und diese Teilungsfähigkeit aufrecht erhalten. Normale Zellen hingegen sterben automatisch, wie weiter unten erklärt.

Plasmozytom bei Mäusen – die ursprüngliche Quelle

Die unsterblichen Myelomzellen stammen von natürlichen Plasmozytomen (Lymphom-Tumoren) bei Inzucht-Mäusen, insbesondere aus BALB/c-Mäusestämmen. Diese Tumoren entstanden spontan oder wurden durch Öl-Injektionen induziert.

Die erste gängige Zelllinie – SP2/0

Die erste gängige Zelllinie war SP2/0 und wurde 1979 etabliert. Diese Zellen wurden von Köhler und Milstein verwendet, um die erste Hybridoma-Technologie zu entwickeln.

Andere wichtige Zelllinien sind:

- NSO (NSO/U Maus-Myelom)
- Ag8 (ein Maus-Myelom)
- P3/NS1/1-Ag4-1 (auch Maus-Myelom)

Warum sind Myelomzellen unsterblich?

Normale Zellen – Das Hayflick-Limit

Normale Zellen können sich nur 50-70 mal teilen (Hayflick-Limit, entdeckt 1961). Dann stoppt die Teilung und die Zelle stirbt. Der Grund dafür ist, dass die Telomere (Enden der Chromosomen) mit jeder Teilung kürzer werden und ab einer bestimmten Kürze stirbt die Zelle (Seneszenz), bzw. apoptotisiert.

Visuell:

Normale Zelle (jung)

└ Telomere lang

└ Zelle teilt sich 1x → Telomere kürzer

- |— Zelle teilt sich 2x → noch kürzer
- |— ...
- |— Zelle teilt sich 50x → Telomere KRITISCH kurz
- |— STOPP: Zelle stirbt (Seneszenz)

Krebszellen sind erfinderisch – aktivieren Telomerase

Krebszellen (wie Myelomzellen) reißen sich aus diesem System los durch:

1. Aktivierung von Telomerase, die Telomere wieder aufbaut
2. TP53-Mutationen (p53-Inaktivierung), die den Tumor-Suppressor ausschalten
3. andere Überlebenssignale.

Myelomzelle (Tumor)

- |— Telomerase aktiviert ← (das ist der Schlüssel!)
- |— Zelle teilt sich 1x → Telomere werden REPARIERT
- |— Zelle teilt sich 2x → Telomere wieder repariert
- |— Zelle teilt sich 50x → Telomere sind immer noch lang
- |— Zelle teilt sich 1000x → immer noch am Leben
- |— UNBEGRENZTE Teilungen möglich

Warum Telomerase?

Telomerase ist ein Ribonukleoprotein-Enzym (bestehend aus TERT = Telomerase Reverse Transcriptase und TERC = Telomerase RNA Component). Es fügt wiederholt die Sequenz TTAGGG an die Telomer-Enden an und repariert so die durch den Teilungsvorgang entstehende Verkürzung, was somit zur Unsterblichkeit der Zelle führt.

Normal:

- Telomerase ist in normalen Zellen **OFF**
- Nur in germ cells (Spermien, Eizellen) und Stammzellen schwach an
- Deswegen: Normale Zellen altern und sterben

Bei Krebs:

- Telomerase ist **AN** (85-95% aller Krebszellen)
- Ständige Reparatur der Telomere
- Zelle wird „unsterblich“

TP53-Mutation – das andere Puzzle-Teil

Aber Telomerase allein reicht nicht, die Zelle würde trotzdem einen Seneszenz-Checkpoint auslösen:

Wenn Telomere kritisch kurz werden, wird normalerweise TP53 (der „Wächter des Genoms“) aktiviert, der sagt: „Stopp, die Zelle ist beschädigt, sterben wir“. Bei Krebszellen ist TP53 **mutiert oder inaktiviert**, also ignoriert die Zelle diesen Befehl.

Das bedeutet:

- Kurze Telomere → normalerweise: p53 aktiviert → Zelltod
- Myelomzelle: Kurze Telomere → p53 ist INAKTIV → Zelle sagt: „Egal“ → weitermachen

Wie Myelomzellen unsterblich wurden

Die Myelomzellen in Mäusen entstanden durch mehrere Schritte über Jahrzehnte:

1. Eine normale Plasma-Zelle erlitt eine t(12;15)-Translokation oder andere genetische Fehler
2. Das MYC-Gen wurde überexprimiert (Krebstreiber)
3. p53 mutierte
4. Telomerase wurde aktiviert,
5. Nach vielen Zyklen selektiven Drucks entstanden echte unsterbliche Zellen.

Die erste SP2/0 Hybridoma-Zelle

SP2/0 stammt von einem Maus-Myelom. Das Myelom wurde aus einer BALB/c-Maus isoliert (wahrscheinlich nach Öl-Injektion). Die Zellen wurden dann in Kultur genommen und etabliert. Sie haben TELOMERASE aktiv und defekte p53.

Die Namensgebung erklärt sich aus:

- **SP** steht für *Spleen* (Milz), da die Zellen aus Milzzellen stammen.
- **2** bezieht sich auf die zweite Generation der Zelllinie.
- **0** symbolisiert den **Verlust der HGPRT-Funktion** („Null“-Aktivität), was die HAT-Sensitivität* verursacht.
 - * Empfindlichkeit von Zellen gegenüber einem **HAT-Medium** (Hypoxanthin-Aminopterin-Thymidin), das zur Selektion von Hybridomen verwendet wird

Die Kritik damals:

- Diese Zellen sind selbst Krebszellen!
- Man fusioniert also „Tumor-Zellen“ mit normalen B-Zellen
- Das war ethisch/praktisch bedenkenswert

Die Lösung:

- Die Zellen wurden **bewusst ausgemerzt** zur Antikörper-Produktion
- Sie produzieren zwar Immunglobuline (weil ein Teil der B-Zelle drin ist), aber keine anderen „schädlichen“ Gene

Warum keine normale B-Zellen?

B-Zellen aus der Milz (oder Blut) können sich nur begrenzt teilen (Hayflick-Limit). Nachdem man sie mit Myelomzellen fusioniert hat, müssen die neuen „Hybridomas“ auch unbegrenzt teilen können, sonst sind sie nutzlos.

Das bedeutet:

Versuch 1: Nur B-Zellen aus Milz

- └ Produzieren Antikörper (+)
- └ Teilen sich nur 50x, dann tot (-)

Versuch 2: Nur Myelomzellen

- └ Teilen sich unbegrenzt (+)
- └ Produzieren keine spezifischen Antikörper (-)

Versuch 3: HYBRIDOMA (Fusion)

- └ Teilen sich unbegrenzt (+) (vom Myelom)
- └ Produzieren Antikörper (+) (von der B-Zelle)
- └ Perfekt! (+)

Die Fusion – der Hybridoma-Prozess

Die Fusion passiert mit Polyethylenglycol (PEG) oder elektrischen Pulsen (Elektrofusion). PEG verstärkt die Membran-Adhäsion: Zwei Zellen verschmelzen zu einer Zelle mit zwei Kernen. Nach Zytokinese (Die Zytokinese sorgt dafür, dass jede Tochterzelle Organellen und Zytoplasma erhält und als eigenständige Zelle

funktionieren kann): Eine Zelle mit genetischem Material beider Elternzellen.

Visuell:

B-Zelle (Antikörper-Produzent)

+

Myelomzelle (Unsterblich)

↓ (PEG oder Elektrofusion)

Hybridoma (Beides!)

└ Unsterblich (vom Myelom)

└ Produziert Antikörper (von B-Zelle)

Warum Zellen eines Myeloms und nicht anderer Tumore?

Myelomzellen (Plasma-Zell-Lymphome) wurden gewählt, weil sie:

- sich schnell teilen (hohe Proliferationsrate)
- genetisch stabil sind (nicht zu viele andere Mutationen)
- können nicht-produktive Antikörper abstoßen (Selektionsdruck)
- sind bereits spezialisiert auf Protein-Sekretion (produzieren Antikörper)

Andere Krebsarten hätten nicht funktioniert, z.B.:

- Prostatakrebs – Nicht spezialisiert auf Protein-Sekretion
- Melanom – zu viele andere Mutationen
- Hepatozelluläres Karzinom – keine Antikörper-Produktion

Das Paradoxe – Krebszellen als Mittel gegen Krebs

Das Schöne und Paradoxe der Hybridoma-Technologie: **Man nutzt Krebszellen (Myelom), um Medikamente gegen Krebs (Lymphom) herzustellen!**

Myelomzellen sind selbst eine Krebsart, doch durch die Fusion mit B-Zellen werden sie zur therapeutischen Produktionsstätte für monoklonale Antikörper.

Neuere Alternativen

Heute nutzt man weniger häufig Myelomzellen, sondern

- Humanisierte Zelllinien (z.B. CHO = Chinese Hamster Ovary Zellen)

- Display-Technologien (Phage Display, Yeast Display)
- In-vitro-Mutagenese statt Tier-Immunisierung.

Warum der Wechsel?

- (+) Keine Myelomzellen-Kontamination
- (+) Direkter als chimäre Antikörper
- (+) Ethisch sauberer
- (+) Schneller

1990 war die Hybridoma-Technologie mit Myelomzellen für Rituximab die **einzig verfügbare praktische Lösung**.

Zusammenfassung

Frage	Antwort
Woher kamen Myelomzellen?	Spontane oder Öl-induzierte Lymphome in Mäusen
Welche Linie?	SP2/0, NSO, Ag8 (alle Maus-Myelom-Zelllinien)
Warum unsterblich?	Telomerase aktiv + p53 mutiert = Hayflick-Limit überwunden
Wie funktioniert Telomerase?	TERT + TERC Enzyme reparieren Telomere endlos
Warum nicht nur B-Zellen?	Würden nach 50 Teilungen sterben (Hayflick-Limit)
Warum nicht nur Myelom?	Würde keine Antikörper produzieren
Warum Fusion?	Best of both worlds: Unsterblichkeit + Antikörper-Produktion

1980 – Entdeckung des Oberflächenproteins CD20

Lee Nadler vom **Dana Farber Cancer Institute** in Boston entdeckte das Oberflächenprotein CD20 als Oberflächenmarker auf B-Lymphozyten. Er nutzte die neue Hybridoma-Technologie, um Antikörper gegen B-Zellmarker zu machen. Dabei identifizierte er CD20 als:

- Ein Protein auf der Oberfläche aller B-Zellen
- Auch auf B-Zell-Lymphomzellen vorhanden
- Ein potenzielles therapeutisches Ziel

Erstes Experiment

Er testete einen murinen (Maus-)Anti-CD20-Antikörper an Lymphom-Patienten. Das Ergebnis war schwach, aber es war das erste Proof-of-Concept, dass CD20-Targeting möglich ist.

Das chimäre Antikörper-Problem

Nadlers Antikörper und andere Forschungsteams hatten murine (Maus-)Antikörper gegen CD20, aber es gab zwei kritische Probleme:

Problem 1: HAMA (Human Anti-Mouse Antibodies)

- Der menschliche Körper erkannte den Maus-Antikörper als „fremd“
- Der Patient bildete Antikörper gegen den Antikörper
- Nach wenigen Infusionen wurde der Maus-Antikörper neutralisiert

Problem 2: Schlechte Effektivität

- Der Maus-Fc-Teil (konstante Region) aktivierte das menschliche Immunsystem unzureichend
- Maus-IgG bindet nicht optimal an menschliche Fc-Rezeptoren
- Maus-IgG aktiviert menschliches Komplement nicht optimal

Die Lösung

Genetiker kamen auf die Idee **den Maus-Teil (Variable Region) mit der menschlichen Region (Konstante Region) zu kombinieren:**

- **Variable Region (Fab-Teil) – Maus**
Das ist der Teil, der CD20 erkennt
Maus-Antikörper haben besondere Gensegmente, die CD20 sehr spezifisch erkennen können
- **Konstante Region (Fc-Teil) – Mensch**
Das ist der Teil, der das Immunsystem aktiviert
Menschliche Fc-Regionen binden perfekt an menschliche Fc-Rezeptoren

Ergebnis: der chimäre monoklonalerAntikörper

- Spezifisch genug (wegen Maus-Erkennungsteil)

- Wirksam genug (wegen menschlicher Effektorfunktion)
- Weniger HAMA-Probleme (weil mehr menschlich)

1990-1992 – Rituximab-Entwicklung

Das IDEC-Team

Ein Biotech-Unternehmen namens **IDEC Pharmaceuticals** (gegründet 1990) begann, an CD20-Antikörpern zu arbeiten. Sie wollten

- Murine Antikörper gegen CD20 finden
- in chimäre Antikörper umwandeln
- testen, ob sie besser als Nadlers frühere Versuche funktionieren

Entwicklung

1. Immunisierung von Mäusen

- Mäuse wurden mit menschlichen B-Zelllinien immunisiert
- Das Maus-Immunsystem erkannte: „Das sind fremde Zellen, mach‘ Antikörper dagegen!“
- Aus den Maus-Spleenzellen wurden durch Fusion mit den Myelomzellen Hybridomas gewonnen

2. Screening

- Aus Tausenden von Hybridomas wurde die beste ausgewählt
- Welche erkennt CD20 sehr selektiv?
- Sie sollte ein starkes IgG1-Antikörper sein (der beste Isotyp für ADCC und CDC)

3. Chimärisierung

- Das beste murine Antikörper-Gen wurde genommen
- Die Variable Region (Antigen-erkennend) blieb murine
- Die Konstante Region (IgG1-Fc) wurde durch menschliche ersetzt
- Ergebnis: **C2B8** (chimärer Antikörper #2, B-Zell-Antigen #8)

4. Produktion

- Das Rituximab-Gen wurde in **CHO-Zellen** (Chinese Hamster Ovary) eingefügt

- Diese Zellen produzierten Rituximab in Bioreaktoren
- Chargen konnten auf medizinische Qualität gereinigt werden

1993-1997 – Klinische Tests

1994 – Phase-I-Studie

Das erste Paper zur klinischen Testung von Rituximab:

- **Reff, M. E., et al. (1994).** „[Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20](#)„

Diese Studie zeigte:

- 15 Patienten mit refraktärem B-Zell-Lymphom (nicht auf Standard-Chemo ansprechend)
- Rituximab wurde in Dosen von 10 bis 500 mg/m² infundiert
- **Ergebnis:** 6 von 15 Patienten (40%) hatten objektive Remissionen
- **Nebenwirkungen:** Überraschend mild für eine so wirksame Therapie

Das war sensationell – ein Antikörper ALLEIN (ohne Chemotherapie!) wirkte gegen Lymphom!

1997 – Phase-II-Studie

Eine größere Studie an 166 Patienten mit refraktärem Lymphom:

- **McLaughlin, P., et al. (1998).** „[Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphomas: half of patients respond to a four-dose treatment program](#)„

Ergebnis:

- 48% der Patienten hatten objektive Remission
- Einige hatten komplette Remissionen, die lange anhielten
- Die Ansprechrate war höher als bei historischen Daten mit Chemotherapie allein

1997 – FDA-Zulassung (November)

Basierend auf den Phase-I- und Phase-II-Daten reichte IDEC einen **Biologics License Application (BLA)** bei der FDA ein. Am **26. November 1997** wurde Rituximab (unter dem Namen **Rituxan**) von der FDA zugelassen.

Das war ein Meilenstein:

- **Erster monoklonaler Antikörper für Onkologie**
- Erst später kamen andere (Trastuzumab für Brustkrebs 1998, etc.)

Warum genau dieser Maus-Antikörper?

CD20 ist ein Oberflächenprotein mit einer 3D-Struktur, die der IDEC-Hybridoma-Antikörper erkannte. Maus-Immunsysteme haben andere V-Gene (Variable-Region-Gene) als Menschen. Das bedeutet, dass Maus-Antikörper manchmal Strukturen erkennen können, die menschliche Antikörper nicht erkennen.

Warum wurde nicht direkt ein humanisierter Antikörper entwickelt?

Das war 1990 technisch sehr schwierig:

- Humanisierung erfordert, murine CDRs (Complementarity-Determining Regions) in menschliche Framework-Regionen zu transplantieren
- Das war möglich, aber komplex
- Chimäre Antikörper waren schneller und praktikabler

Die Fusion kombiniert das Beste:

- Von der B-Zelle: Fähigkeit, spezifische Antikörper zu produzieren
- Vom Myelom: Unbegrenzte Teilungsfähigkeit

Seit 1997

- Rituximab wurde Standard-Therapie für Non-Hodgkin-Lymphom
- Später zugelassen für Rheumatoide Arthritis und andere Indikationen
- Biologen nannten es „**Das erste Antikörper-Wunder der modernen Medizin**,“

Dosierungsempfehlungen

Alle Empfehlungen sind ausschließlich als Gesprächsgrundlage mit den Behandlern, insbesondere Onkologen zu betrachten und stellen keine allgemeingültige Dosierungsangabe dar.

Für ABC-DLBCL

Dosierungen von Huaier sind NICHT grundsätzlich abhängig vom Körpergewicht und bedürfen somit i.d.R. auch keiner Anpassung, da die Wirkung nicht von der Konzentration im Blut (wie z.B. Antibiotika) abhängig ist, sondern Signalwege adressiert und darüber die beabsichtigten Wirkungen induziert werden.

- **FL mit t(14;18)**
PI3K/AKT-dominant → Huaier ideal
- **DLBCL-ABC**
NF-κB-dominant → Huaier + Kurkumin ideal
- **DLBCL-GCB**
BCL2-dominant → ähnlich FL
- **Burkitt**
MYC-getrieben → mTOR-Hemmer (Sulforaphan, Berberin)

Phase	Huaier	Sulforaphan	Kurkumin
Während R-CHOP	NICHT	NICHT	NICHT (Toxizität/Wechselwirkung)
Zwischen Zyklen (Tag 8-21)	JA: 30g/Tag	JA: 50-90mg/Tag	JA: 400-450mg/Tag
Nach R-CHOP (Erhaltung)	JA: 30g/Tag	JA: 50-90mg/Tag	JA: 400-450mg/Tag
Dauer	12-24 Monate	12-24 Monate	12-24 Monate

.. wird fortgesetzt ...