

# Die malignen Lymphome (Teil 1)

A. Lohri<sup>1</sup>, S. Dellas<sup>2</sup>, S. Dirnhofer<sup>3</sup>, R. Herrmann<sup>4</sup>, H. Knecht<sup>5</sup>, E. Nitzsche<sup>6</sup>, A. Tichelli<sup>7</sup>

## Einleitung

Die besondere Attraktivität der Lymphome gründet in der Vielfalt ihrer Klinik und ihrem besonderen Ansprechen auf verschiedene Therapieformen. Die Diagnostik und die Planung der Therapie erfolgt multidisziplinär. In der Regio Basel ermöglicht eine regelmässig abgehaltene Lymphomkonferenz den persönlichen Kontakt zwischen Klinikern, Lympho-Hämatopathologen, den klinik- und labororientierten Hämatologen, inkl. Transplantationsteam, medizinischen Onkologen, Radioonkologen, Radiologen und Nuklearmedizinern. Die Gesamtschau eines Falles führt nicht selten zu einer Beurteilung, welche durch das Ablesen von schriftlichen Befunden nicht ersichtlich ist.

Die folgende Übersicht gliedert sich in drei Teile: Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik werden in einem ersten, die verschiedenen Lymphomentitäten in einem zweiten und besondere Therapieaspekte in einem dritten Teil abgehandelt. Obwohl auch zu den malignen Lymphomen gehörend, werden folgende Entitäten nicht ausführlich besprochen: die akute und die chronisch lymphatische Leukämie, das multiple Myelom sowie die kutanen und die pädiatrischen Lymphome.

Bei der Terminologie wird darauf geachtet, dass die Lymphome als einzelne «Entitäten» diskutiert werden. Der noch häufig verwendete Ausdruck der «Non-Hodgkin-Lymphome» wird vermieden.

## Epidemiologie

Inzidenz und Mortalität des Hodgkin-Lymphoms nehmen tendenziell ab (Schweiz: Frauen:  $2,3 \times 10^5$ /Jahr, Männer:  $3,2/10^5$ /Jahr [1]). Nordamerikanische und europäische Register beschreiben eine Zunahme der anderen Lymphomentitäten. Der Grund ist unklar. Die HIV-Epidemie trägt prozentual nur einen kleinen Teil dazu bei, zumal seit Einführen der HAART die Lymphominzidenz bei HIV-Infizierten wieder deutlich zurückgegangen ist. Diese Inzidenzzunahme wurde bisher in der Schweiz nicht beschrieben [1] (Schweiz: Frauen  $14,1/10^5$ /Jahr, Männer  $18,3/10^5$ /Jahr). Pestizide und UV-Licht werden als Auslösemechanismen diskutiert.

## Ätiologie und Pathogenese maligner Lymphome

Die pathogenetischen Mechanismen der viralen Genese und die molekularen Veränderungen wurden in den letzten Jahren vorwiegend im Zusammenhang mit den Immunsuppressions-assoziierten Lymphomen zwar klarer beschrieben, bieten aber noch immer viele Rätsel. Das Epstein-Barr-Virus (EBV) spielt eine zentrale Rolle.

Beim EBV erfolgt die virale Infektion der Lymphozyten über den CD21-Rezeptor. Verläuft die Infektion erfolgreich, so bleibt das EBV lebenslang in «Lauerstellung» innerhalb der Wirtszellen (B- und T-Lymphozyten) nachweisbar [2]. Beim immunkompetenten Menschen wird die Wirtszelle, welche sogenannte latente Virusproteine exprimiert, durch spezifische zytotoxische T-Zellen an einer unkontrollierten Vermehrung gehindert. Ist die zelluläre Immunitätslage durch selektive Zerstörung der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten bei HIV-Infektion oder durch iatrogene Immunsuppression abgeschwächt, können sich EBV-infizierte Zellen ungestört vermehren. Eine entscheidende Rolle in der Lymphomentstehung spielt dabei das LMP1 (latent membrane protein 1), ein multi-funktionelles Onkoprotein des EBV.

Neu wurde das vorwiegend HIV-assoziierte onkogene Kaposi-Sarkom-assoziierte Herpesvirus (KSHV oder auch HHV-8) beschrieben, welches bei der Entstehung des seltenen «primary effusion lymphoma» mitbeteiligt ist. Die Pathophysiologie des humanen «T-cell-lymphotropic-virus-1» (HTLV-1) ist weitgehend aufgeklärt. Das retrovirale codierte HTLV-1-Protein-Tax kann zu einer Immortalisation der infizierten CD4<sup>+</sup>-Zellen führen. HTLV-1-assoziierte Lymphome sind sehr selten in der Schweiz (in der Regio Basel ein Fall in fünf Jahren). Sie sind endemisch in Japan, Westafrika und der Karibik. Als weiteres Lymphom-auslösendes infektiöses Agens wurde *Helicobacter pylori* identifiziert, welches für Lymphome des MALT-Typs des Magens verantwortlich ist.

Chromosomale Aberrationen (Tab. 1) erklären zum Teil die Pathophysiologie und helfen bei der Diagnostik. Häufig erscheinen sie in Form einer Translokation, wobei beim Burkitt-Lymphom das auf Chromosom 8 lokalisierte c-myc-Gen in unmittelbare Nachbarschaft (Juxtaposition) des Immunglobulin-Gen-Promoters auf

<sup>1</sup> Medizinische Universitätsklinik, Onkologie, Kantonsspital, Liestal

<sup>2</sup> Universitätsinstitut für Diagnostische Radiologie, Kantonsspital Universitätskliniken, Basel

<sup>3</sup> Institut für Pathologie, Kantonsspital, Basel

<sup>4</sup> Abteilung Onkologie, Kantonsspital Universitätskliniken, Basel

<sup>5</sup> Institut für klinische Forschung, Schweizerisches Paraplegikerzentrum, Nottwil

<sup>6</sup> Institut für Nuklearmedizin, Kantonsspital Basel Universitätskliniken, Basel

<sup>7</sup> Abteilung Hämatologie, Kantonsspital Basel Universitätskliniken, Basel

Korrespondenz:

PD Dr. med. Andreas Lohri  
Medizinische Universitätsklinik  
Onkologie  
Kantonsspital  
CH-4410 Liestal

[andreas.lohri@ksli.ch](mailto:andreas.lohri@ksli.ch)

**Tabelle 1. Häufige Chromosomen-Anomalien bei peripheren Lymphomen.**

Gene	Chromosomen-Anomalie	Bemerkung
c-myc und Immunglobulin-Schwerketten-Gen	t(8;14)(q24;q32)	Burkitt-Lymphom
Cyclin D1 und Immunglobulin-Schwerketten-Gen (früher bcl-1)	t(11;14)(q13;q32)	Mantelzell-Lymphom
bcl-2-Gen und Immunglobulin-Schwerketten-Gen	t(14;18)(q32;q21)	Follikuläres Lymphom
bcl-2-Gen und Kappa- bzw. Lambda-Leichtketten-Gen	t(2;18)(p12;q21) t(18;22)(q21;q11)	CLL
Nucleophosmin und ALK (anaplastic lymphoma kinase)-Gen	t(2;5)(p23;q35)	Anaplastische grosszellige Lymphome (Ki-1-Lymphom)
Bcl-6-Gen und Schwerketten-Gen	t(3;14)(q27;q32) t(2;3)(p12;q27) t(3;22)(q27;q11)	Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom CLL (häufig)
Retinoblastom (?)	del (13)(q14)	

Chromosom 14 gerät. Diese als t(8;14)(q24;q32) bekannte Translokation führt zu einer dauerhaften Expression des c-myc-Gens, welches normalerweise nur während der frühen G1-Phase des Zellzyklus exprimiert wird. Beim Mantelzell-Lymphom liegt eine Translokation des Cyclin-D1-Gens von Chromosom 11 zu einer «joining» Region im Immunglobulin-Schwerketten-Gen (IGHJ-Segment) vor. Diese als t(11;14)(q13;q32) identifizierte Translokation bewirkt, dass das Cyclin-D1-Gen analog zum c-myc-Gen beim Burkitt-Lymphom überexprimiert ist, was wiederum zu einer Dysregulation des Zellzyklus führt. Beim follikulären Lymphom liegt ebenfalls eine Immunglobulin-Gen-Translokation vor. Die Juxtaposition des bcl-2-Genlocus auf Chromosom 18 zum IGHJ-Segment auf Chromosom 14, d.h. t(14;18)(q32;q21), führt zu einer Überexpression von bcl-2 mit Störung der Apoptose. Die anaplastischen Lymphome (anaplastic large cell lymphoma /ALC-Lymphom) sind mehrheitlich CD3<sup>+</sup> und CD30<sup>+</sup> und sind oft mit der Translokation t(2;5)(p23;q35) assoziiert. Das auf Chromosom 5 lokalisierte Nucleophosmin-Gen ist bei diesen Lymphomen mit dem ALK-Gen, welches eine transmembranäre Rezeptor-Tyrosin-Kinase (Anaplastic Lymphoma Kinase [ALK]) codiert, fusioniert. Das Fusionsprotein führt durch eine ständige Tyrosin-Kinase-Aktivierung schliesslich zu maligner Transformation.

### Anamnese und klinische Befunde

Das Mimikri der Symptome und Befunde ist häufig sehr unspezifisch und die Anamnese aufgrund der heute raschen Abklärungen meist kurz. Ein echtes undulierendes Fieber (Pel-Ebstein) wird heute gelegentlich in Endstadien ge-

sehen. Klassischer Nachtschweiss (mit Wechseln der Bettwäsche) deutet eher auf ein fortgeschrittenes Leiden hin. Pruritus wird häufiger beim Morbus Hodgkin gesehen. Ein Alkoholschmerz (ziehende Schmerzen in befallenen Regionen unmittelbar nach Alkoholeinnahme) wird selten (<5%) beobachtet und ist nicht unbedingt auf den Morbus Hodgkin beschränkt. Indolente zervikale Lymphome bei jungen Patienten deuten eher auf einen Morbus Hodgkin hin, schmerzhafte Lymphome eher auf ein aggressiveres Lymphom. Etwa ein Drittel der Lymphome tritt primär extranodal auf. Ein Hodgkin-Lymphom tritt initial selten exklusiv extranodal auf. Typische extranodale Lokalisationen (E-Lokalisationen) sind der Gastrointestinaltrakt (speziell Magen), ZNS, Hoden, Skelett, jedoch auch viszerale Organe wie Lunge und Leber. Der Waldeyer-Ring inkl. die Tonsillen sowie die Milz werden zum lymphatischen System gezählt und gelten nicht als E-Läsion. Virale oder bakterielle Infekte erschweren häufig die initiale Diagnostik. Besonders komplexe Situationen entstehen bei Vaskulitiden, welche sich zum Beispiel bei T-Zell-Lymphomen auch vor Auftreten von Lymphomen manifestieren können. Lymphozytische Lymphome wie auch der IgM-produzierende Morbus Waldenström führen häufig zu Autoimmunphänomenen, welche besonders Blutbestandteile betreffen und zu hämolytischen Anämien, Immunleuko- oder Thrombopenien führen, jedoch auch gegen neurale, vaskuläre oder andere Strukturen gerichtet sein können. Die klinische Folge sind Anämien, Blutungen, Ikterus, Quincke-Ödem, Polyneuropathie oder Hautexantheme. Die von Lymphomzellen vermehrt produzierten körpereigenen Moleküle (Zytokine, Chemokine, Hormone) erklären die klinisch zu beobachtenden Symptome oder manifestieren sich laborchemisch (Eosinophilie, Hyperkalzämie, Hypo-

natriämie). Der erhöhte Tumorzellumsatz führt zu erhöhter LDH oder zu Hyperurikämie mit möglicher Uratnephropathie oder manifester Gicht.

Notfallsituationen können bei Infekten, schweren metabolischen Störungen, vorwiegend aber im Zusammenhang mit Tumorkompressionen (Hirn, Myelon, Vena cava, ableitende Harnwege) beobachtet werden.

## Pathologie der Lymphome

Die Diagnose eines Lymphoms erfolgt, wenn immer möglich, mit einer grosszügigen Biopsie. Eine Feinnadeluntersuchung kann orientierend durchgeführt werden, reicht per se aber selten zu einer Erstdiagnose. Eine Knochenmarkuntersuchung mit Knochenbiopsie gehört ebenfalls zum initialen Staging.

Mit der Einführung der neuen WHO-Klassifikation [3] ist ein Durchbruch in der Lymphom-Klassifikation erreicht worden. Die Diagnostik der Lymphome sollte heute gemäss der neuen WHO-Klassifikation erfolgen. Eine entsprechende Zuordnung einer bestimmten Entität aus der WHO-Klassifikation zu früheren Klassifikationen (Kiel, IWF, REAL) kann bei Bedarf noch in einem Kommentar erfolgen. Eine bestimmte Entität wird aufgrund aller verfügbarer Informationen, nämlich Morphologie, Immunphänotyp, genetischer Befunde sowie klinischer Merkmale erstellt. Die morphologische Untersuchung stellt jedoch nach wie vor den «Gold-Standard» dar, auf welcher additive Untersuchungen basieren.

Bei der histopathologischen Beurteilung muss zuerst geklärt werden, ob eine reaktive oder neoplastische Lymphom-Erkrankung vorliegt. Im Falle einer Neoplasie muss ein Lymphom von einer Metastase (z.B. eines Karzinoms oder eines Melanoms) unterschieden werden. Dies kann im Einzelfall rein aufgrund der Morphologie sehr schwierig bis nahezu unmöglich sein. In diesem Fall sind weiterführende immunhistochemische Spezialuntersuchungen (Lymphozytenmarker versus Keratin-Marker versus Melanom-Marker) notwendig.

Handelt es sich um ein Lymphom, ist der nächste Schritt eine Unterscheidung des Hodgkin-Lymphoms (HL) von der grossen Gruppe anderer Entitäten. Beim Hodgkin-Lymphom handelt es sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle um eine maligne, neoplastische Proliferation von Keimzentrums-B-Lymphozyten, welche jedoch keine Expression von typischen B-Zell-Oberflächen-Markern mehr aufweisen. Beim Hodgkin-Lymphom wird trotz fraglicher klinischer Konsequenz weiterhin zwischen dem klassischen Hodgkin-Lymphom mit den 4 Subtypen: noduläre Sklerose, gemischtzellig, lymphozytenreich und lymphozytenarm sowie

dem nodulären, lymphozytenprädominierenden Hodgkin-Lymphom (noduläres Paragranulom) unterschieden.

Bei den anderen Lymphomentitäten erfolgt dann eine Gruppierung anhand der Linienzugehörigkeit, T- oder B-Zellen, und anschliessend eine exakte Lymphomsubtypisierung mit Identifikation einer spezifischen Entität der WHO-Klassifikation. Die Molekularpathologie ermöglicht zum einen die Bestimmung der Klonalität (d.h. Neoplasiediagnose), IgH-Rearrangement für B-Zell-Proliferationen und T-Zellrezeptor (TCR)-Rearrangement für T-Zellproliferationen, zum anderen erlaubt der Nachweis von tumorspezifischen Translokationen eine exakte Lymphomsubtypisierung. Diese Spezialuntersuchungen können auch bei kleinen Gewebsproben (z.B. Stanzbiopsien) unter Umständen von entscheidender Bedeutung sein.

Eine Einteilung in hochmaligne (high grade) und niedrigmaligne (low grade) Lymphome wird heute vermieden, da dies nicht immer mit dem klinischen Verhalten korreliert. So ist z.B. das Mantelzell-Lymphom morphologisch niedrig maligne (Zentrozyten), verhält sich jedoch biologisch ausgesprochen aggressiv.

## Untersuchungen bei Diagnosestellung («Staging»)

### Staging-Systeme und prognostische Indizes

Ausserhalb von klinischen Studien sollte sich ein Staging auf Untersuchungen beschränken, welche auch klinische Konsequenzen haben. Die neueren prognostischen Modelle basieren auf dem alten Ann-Arbor-System (Tab. 2) und einigen banalen Zusatzparametern. Der Appell zu einem ökonomisch verantwortbaren Einsatz der diagnostischen Möglichkeiten richtet sich nicht nur an den Kliniker, sondern auch an den Hämatopathologen, der heute eine fast grenzenlose Vielzahl immunhistochemischer und molekularer Marker zur Verfügung hat.

Die anlässlich eines Symposiums in Ann Arbor in den 60er Jahren entwickelte Stadieneinteilung bezieht sich auf die von Kaplan [4] für die Radiotherapie des Morbus Hodgkin definierten Lymphknotenregionen. Bei anderen Lymphomentitäten, speziell extranodalen Läsionen, die beim Hodgkin-Lymphom kaum vorkommen, wird die Stadienzuteilung häufig schwierig. Spezielle Stadieneinteilungen wurden deshalb für gastrointestinale oder für kutane Lymphome vorgeschlagen.

### Prognostischer Index für das fortgeschrittene Hodgkin-Lymphom [5]

Für die Frühstadien des Hodgkin-Lymphoms spielen Blutsenkungsreaktion, Hämoglobin,

**Tabelle 2. Die Ann-Arbor-Stadieneinteilung.****Stadium I**

Befall einer einzelnen Lymphknotenregion oder lokalisierter Befall einer extranodalen Struktur ohne gleichzeitigen Lymphknoten-Befall (IE)

**Stadium II**

Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Diaphragmas oder lokalisierter Befall einer extranodalen Struktur mit Befall der benachbarten LK-Region (IIE)

**Stadium III**

Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Diaphragmas. Zusätzlich kann die Milz (IIIS) oder lokalisiert eine extranodale Struktur (IIIE) oder beides (IIISE) befallen sein. Der infradiaphragmale Anteil kann in Stadium III(1) mit Befall der portalen, zöliakalen oder perisplenischen Lymphknoten oder in Stadium III(2) mit Befall der paraaortalen, iliakalen und mesenterialen Lymphknoten aufgeteilt werden.

**Stadium IV**

Diffuser Befall eines oder mehrerer extranodaler Organe oder Strukturen mit oder ohne Lymphknotenbefall

*Zusatzbezeichnungen*

**B:** Unerklärtes Fieber über 38 Grad Celsius, Nachtschweiss, unerklärte Gewichtsabnahme von >10% des Körpergewichts innerhalb der vorangehenden sechs Monate («B-Symptome»)

**A:** Keine B-Symptome (nicht = keine Symptome)

Serumalbumin und Alter prognostisch eine Rolle. Die Datenlage ist hier kontrovers. Speziell für die fortgeschrittenen Stadien wurde ein System gesucht, das Patienten identifizieren könnte, die von einer intensivierten Initialtherapie profitieren könnten. Mitarbeiter der deutschen Hodgkin-Studiengruppe identifizierten bei der Analyse von über 5000 Patienten folgende Faktoren als ungünstig: Serum-Albumin <40 g/L, Hämoglobin <105 g/L, Alter >45 Jahre, männliches Geschlecht, Ann-Arbor-Stadium-IV, Leukozytenzahl >15,0×10<sup>9</sup>/L, Lymphozyten <0,6×10<sup>9</sup>/L. Die Prognose verschlechtert sich proportional zur Zahl der vorhandenen Risikofaktoren. Auch bei maximaler Zahl werden jedoch immer noch >40% der Patienten mit konventionellen Therapieprogrammen geheilt und es scheint auch so, dass neuere Therapie-schemata die Bedeutung dieses prognostischen Scores verwischen.

#### **Internationaler prognostischer Index (IPI) für andere Lymphomentitäten [6]**

Der IPI kam dem Bedürfnis nach, Ordnung in das Wirrwarr zahlreicher prognostischer Faktoren und Systeme bei den grosszelligen Lymphomen zu bringen. Die Angaben zum IPI erleichtern die Interpretation klinischer Studien und erlauben auch individuelle Prognoseangaben. Folgende Faktoren sind von Bedeutung: LDH (Norm vs über Norm), Alter (60 Jahre als cut-off), ECOG/WHO-Performance-Status (0 und 1 vs 2 und mehr), Ann-Arbor-Stadium (I/II vs III/IV), extranodale Läsionen (0–1 vs mehr als 1): Je nach Zahl der vorhandenen Risikofaktoren werden Patienten in vier Risikogruppen eingeteilt: niedrig, intermediär niedrig, intermediär hoch und hoch.

#### **Die laborchemisch-hämatologische Evaluation von Lymphomen**

Laboruntersuchungen werden gemäss Klinik und Vorgaben eines vernünftigen Stagings gewählt: ein differenziertes Blutbild, eine Senkungsreaktion (für Hodgkin-Lymphom), Elektrolyte, Transaminasen, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure, LDH, die Eiweisse mit Albumin und den Globulinen mit einer Elektrophorese und eine Immunelektrophorese falls letztere pathologisch ist, ein Urinstatus und die Bestimmung von Bence-Jones-Eiweiss, falls letzterer pathologisch ist. Eine Knochenmarksaspiration und Biopsie ist meist sinnvoll. Ausnahmen sind die lymphozytischen Lymphome mit leukämischer Ausschwemmung, die mittels einer Immunphänotypisierung des peripheren Blutes diagnostiziert werden können, oder ein Hodgkin-Lymphom mit klinisch niedrigem Stadium ohne Blutbildveränderungen. Hodgkin-Lymphome werden bevorzugt im Rahmen von Studien behandelt, bei denen die Staginguntersuchungen im Rahmen von Forschungsprojekten evaluiert werden.

Mit der Immunphänotypisierung von venös abgenommenem oder von Knochenmarksblut können Lymphome in Neoplasien der Vorläuferzellen und in periphere (reife) Lymphome eingeteilt werden. In der Immunzytologie des Knochenmarks können die akute lymphatische Leukämie und lymphoblastäre Lymphome von peripheren Lymphomen mittels der Analyse der TdT (terminale Deoxynucleotidyl-Transferase) unterschieden werden. Lymphome aus der Vorläuferzelle enthalten im Kern das TdT, ein Enzym, das für das Rearrangement des Im-

munglobulin-Gens der B-Lymphozyten und des T-Zell-Rezeptor(TCR)-Gens der T-Lymphozyten notwendig ist. Diese unreifen Lymphome exprimieren auch keine Immunglobuline oder TCR auf der Zelloberfläche der B- respektive der T-Zellen. Im Gegensatz dazu sind periphere Lymphome negativ für die TdT, exprimieren aber Immunglobuline bzw. TCR auf der Zelloberfläche.

In der Diagnostik eines peripheren B-Zell-Lymphoms spielt die Flowzytometrie eine zentrale Rolle [7]. Sie erlaubt eine reaktive Lymphozytose von einer lymphoiden Neoplasie abzugrenzen, typische Expressionsmuster verschiedener Lymphome zu unterscheiden und Lymphomzellen in Körperflüssigkeiten wie Liquor, Pleura, Perikard usw. nachzuweisen. So spricht zum Beispiel der Nachweis einer vorwiegenden B-Zell-Population im Knochenmark mit einer Leichtketten-Monoklonalität (Expression von Kappa oder Lambda auf der Zelloberfläche der B-Lymphozyten) für eine reife B-Zell-Neoplasie. Typische Expressionsmuster von verschiedenen peripheren B-Zell-Lymphomen sind in der Tabelle 3 aufgeführt. Diese Darstellung zeigt, dass ein Marker allein keine Abgrenzung zwischen den verschiedenen Lymphomen erlaubt, und dass ein ganzes Panel von monoklonalen Antikörpern für die Diagnose notwendig ist.

Die Labordiagnostik der peripheren T-Zell-Lymphome kann sich als sehr viel schwieriger erweisen. Der Grund dazu ist, dass die normalen T-Lymphozyten im Blut, Knochenmark und Lymphknoten überwiegen und dass zudem der immunphänotypische Nachweis einer T-Zell-Monoklonalität nicht standardisiert ist. Aufwendige molekulargenetische Techniken zum Nachweis der Klonalität des TCR-Gens sind notwendig.

## Bildgebung bei malignen Lymphomen

Die Computertomographie (CT) hat die Lymphographie als Stagingmethode vollständig abgelöst. Für das Primärstaging von Lymphomen ist eine CT vom Hals zum Becken mit einer intravenösen und oralen Kontrastmittelapplikation erforderlich. Aufgrund der hohen Ortsauflösung der CT wird für das Staging paraaortaler und iliakaler Lymphknoten eine Sensitivität und Spezifität von über 95% erreicht [8]. Ein Problem der CT ist die Beurteilung des Behandlungserfolges nach Abschluss der Therapie, da bei vorhandenem Resttumor die Differenzierung von Tumorfibrose und vitalem Tumorgewebe mit der CT nicht möglich ist.

Da mit der Magnetresonanztomographie (MRT) nur ein begrenzter Teil des Körpers in einer Untersuchung mit genügend hoher Auflösung dargestellt werden kann, hat sie kaum einen Stellenwert im Routinestaging. Sie bleibt als ergänzende Untersuchung gezielter Fragestellungen vorbehalten. Das MRT erlaubt im Unterschied zur CT die Differenzierung von vitalem Resttumor und Fibrose aufgrund von Signalintensität und Kontrastmittelaufnahme, erfordert aber den Vergleich der Untersuchung nach Behandlungsabschluss mit einer Baselineuntersuchung vor Behandlungsbeginn [9]. Ein diesbezüglicher Vergleich mit der PET hinsichtlich Sensitivität und Spezifität steht noch aus.

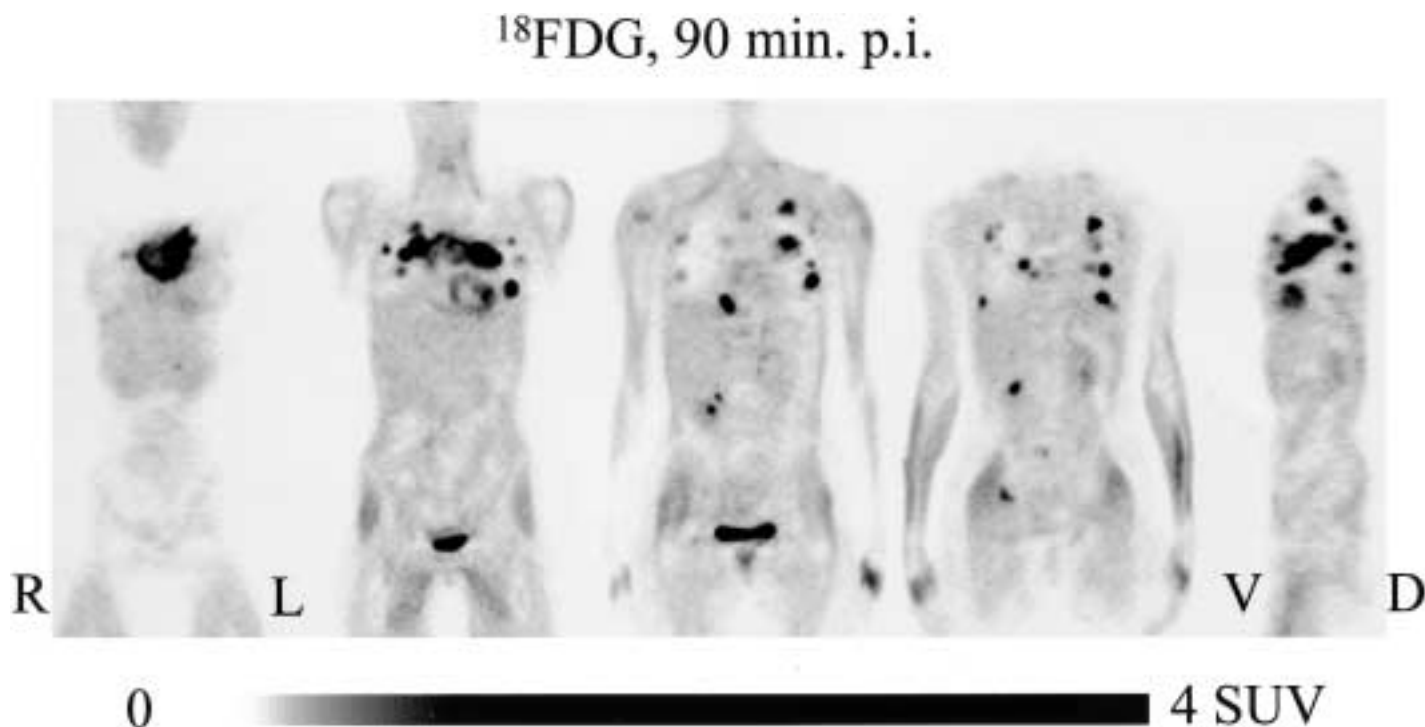
Aktuell wird die MR-Lymphangiographie in Phase-II- und Phase-III-Studien getestet. Das Verfahren beruht auf dem Speichervermögen normalen Lymphgewebes für ultrakleine superparamagnetische Eisenpartikel (USPIO). Da dieses Speichervermögen den entarteten Lymphknoten fehlt, bleibt ihre Signalintensität nach Applikation der Eisenpartikel unverändert. Ob durch seinen Einsatz eine Steigerung der Sensitivität und Spezifität des Nachweises

**Tabelle 3. Expressionsmuster von peripheren lymphoiden Neoplasien in der Flowzytometrie.**

Antikörper	chronisch lymphatische Leukämie	Mantelzell-Lymphom	Follikuläres Lymphom	Haarzell-Leukämie
CD20	schwach	++	++	++
CD5	+	+	-	-
CD23	+	-	-	-
CD10	-	-/+	+/-	-
CD79a	schwach	+	+	-
CD103	-	-	-	+
FMC7/CD22	schwach	+	+	+
slg	schwach	+	+	+

**Abbildung 1.**

PET-Ganzkörper-Staging-Untersuchung bei grosszelligem Lymphom: koronales und sagittales Schnittbild mit nodalen und extranodalen Lymphom-Manifestationen.



maligner Lymphknoten erreicht werden kann, muss mit weiteren Studien belegt werden.

Die Sonographie ist das kostengünstigste und am wenigsten invasive bildgebende Verfahren, hat aber den Nachteil einer hohen Untersuchungsabhängigkeit. Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität des Nachweises abdominalen und retroperitonealen Lymphome ist der Ultraschall der CT deutlich unterlegen und deshalb für das Primärstaging ungeeignet. Bei nachgewiesenem Lymphombefall des Abdomens ist eine ergänzende Sonographie jedoch sinnvoll, da sie die Verlaufskontrollen nach Therapieabschluss vereinfacht.

Die Thoraxübersichtsaufnahme ist als ergänzendes bildgebendes Verfahren im Rahmen des Primärstagings sinnvoll, da sie die Verlaufskontrollen im Rahmen der Tumornachsorge vereinfacht.

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) handelt es sich um eine Funktionsuntersuchung mit verschiedenen Tracern, die mit kurzlebigen Positronenstrahlern markiert sind (Beispiel Abb. 1). Am häufigsten wird  $^{18}\text{F}$ Fluor-Desoxyglucose (FDG) als Marker für den Glukosestoffwechsel eingesetzt, weil maligne Tumoren im Vergleich zu normalem Gewebe einen höheren Glukoseumsatz haben. Die FDG-PET ist nicht spezifisch für Tumor- oder Lymphomgewebe, hat aber vor allem beim Hodgkin-Lymphom und den grosszelligen Lymphomen eine hohe Sensitivität. Es lassen sich bereits sehr

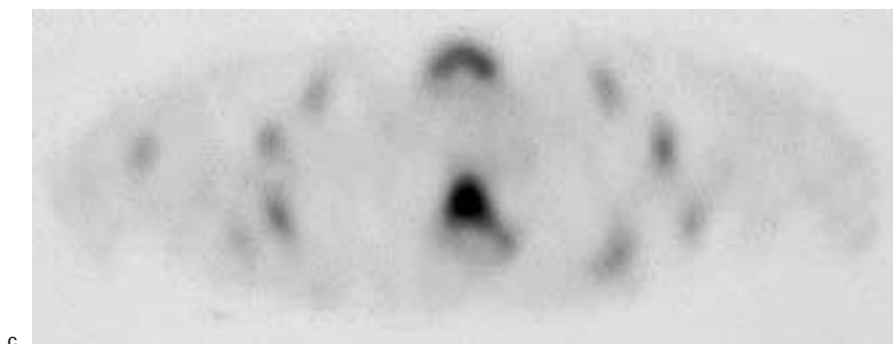
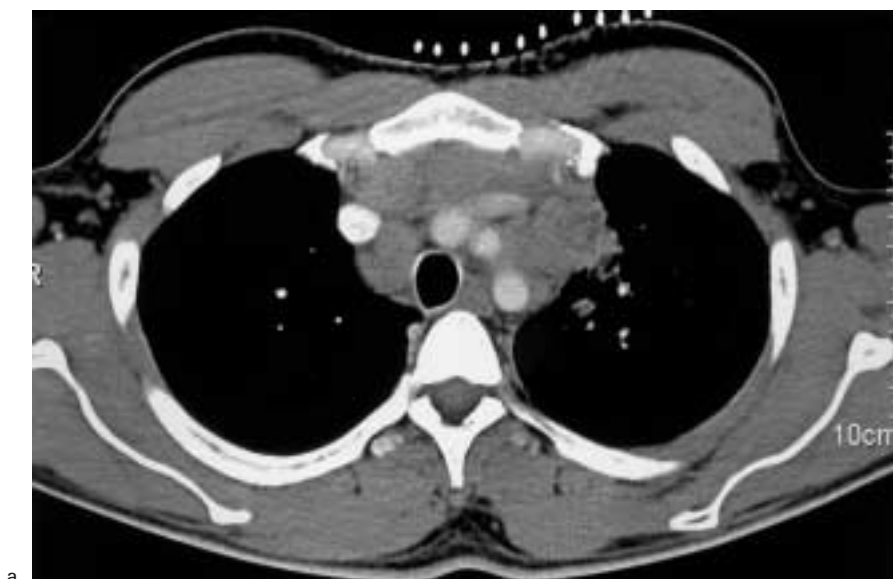
kleine Lymphome nachweisen, welche in der CT aufgrund ihrer normalen Grösse als nicht pathologisch beurteilt werden. Hinsichtlich des Vorhandenseins eines extranodalen Lymphombefalles von Knochenmark und/oder parenchymatösen Organen kann die FDG-PET zusätzliche Informationen liefern [9]. PET-Untersuchungen eröffnen sowohl beim Primärstaging wie auch während des weiteren Verlaufs wertvolle Zusatzinformationen. Aufgrund ökonomischer Überlegungen (Fr 1800.– pro Untersuchung) sollte die Zahl der Untersuchungen auf ein Minimum reduziert werden. Ein Beispiel für den möglichen zukünftigen Einsatz des PET beim Hodgkin-Lymphom ist in Abbildung 2 dargestellt. Abbildung 2A zeigt die initiale CT mit einem massiv vergrösserten Mediastinum. Ein PET wird hier wohl weggelassen werden können, da es mit hochgradiger Wahrscheinlichkeit positiv wäre. Nach Ende der Chemotherapie zeigt sich in der CT ein Residuum (Abb. 2B). Das zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte PET zeigt keine Signale im Bereich des Mediastinums. Im Rahmen von Studien wird zur Zeit geprüft, ob eine Bestrahlung in dieser Situation überhaupt noch notwendig wäre. Eine unnötige Therapie könnte damit vermieden und die Inzidenz von Sekundärtumoren gesenkt werden. Ein PET hätte damit für die Patienten klare Vorteile.

Neue Erkenntnisse der Epidemiologie, revolutionäre Techniken der Diagnostik (molekulares

**Abbildung 2.**

Hodgkin-Lymphom: mediastinaler Bulk.

- a: Erstdiagnostik: In der CT mediastinaler Bulk im oberen Mediastinum.
- b: Verlaufsdagnostik: In der CT Residuen im oberen Mediastinum.
- c:  $^{18}\text{F}$ FDG-PET: Keine Signale im Bereiche des Mediastinums, jedoch Signale von Knochenmark in Wirbelsäule und Rippen (reaktiv nach Chemotherapie).



## Quintessenz

- Die Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms nimmt ab, während andere Lymphome in den letzten Jahren in ähnlichem Ausmass wie die Melanome zugenommen haben.
- Die virale Ätiologie bestimmter Lymphomtypen ist weitgehend aufgeklärt. Häufig bleibt die Ursache der Tumorentstehung auch heute unklar.
- Zur Diagnose eines Lymphoms gehört die Morphologie (Histopathologie), der Immunphänotyp, die molekularpathologischen Untersuchungen und die Klinik.
- Eine Lymphomkonferenz ermöglicht ein optimales «Management» dieser komplexen Tumoren.
- Die Lymphome werden heute als einzelne spezifische Erkrankungstypen, sogenannte «Entitäten» diskutiert (Beispiele: Hodgkin-Lymphom, follikuläres Lymphom, Mantelzell-Lymphom usw.). Der Begriff «Non-Hodgkin-Lymphom» wird verschwinden.
- Die Begriffe «Low-grade-Lymphome» und «High-grade-Lymphome» werden vom Pathologen mit der neuen WHO-Klassifikation nicht mehr verwendet und sind vom Kliniker durch prognostische Indizes ersetzt worden.
- Die CT und in Zukunft die PET bekommen einen wichtigen Stellenwert beim Staging der Lymphome. Staging-Laparatomie und konventionelle Lymphangiographie sind obsolet.

Profil mit Chip-Technologie) und erweiterte Möglichkeiten der Bildgebung erfordern eine permanente Anpassung der Diagnostikkonzepte. Diese Entwicklung erfordert eine hochmotivierte Teamarbeit.

## Literatur

- 1 www.siak.ch – Inzidenzliste der VSKR.
- 2 Knecht H, Berger C, Rothenberger S, Brousset P. The role of Epstein-Barr virus in neoplastic transformation. *Oncology* 2001;60:289–302.
- 3 Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*: World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press: Lyon; 2001.
- 4 Kaplan HS. *Hodgkin's disease*. Cambridge, Massachusetts, London, England, Harvard: University Press; 1980.
- 5 Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 1998;339:1506–14.
- 6 The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (anonym). A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *New Engl J Med* 1993;329:987–94.
- 7 Stetler-Stevenson M, Braylan RC. Flow cytometric analysis of lymphomas and lymphoproliferative disorders. *Sem Hematol* 2001;38:111–23.
- 8 Munker R, Stengel A, Stabler A, Hiller E, Brehm G. Diagnostic Accuracy of Ultrasound and Computed Tomography in the Staging of Hodgkin's Disease – Verification by Laparotomy in 100 cases. *Cancer* 1995;76:1460–6.
- 9 Talbot JN, Haioun C, Rain JD, Meignan M, Wioland M, Misset JL, et al. [18]-FDG positron imaging in clinical management of lymphoma patients. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2001;38:193–221.