

Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Federführende Autoren

Birgit Burkhardt und Wilhelm Wößmann

Beteiligte wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)

1. Definition und Basisinformation

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind maligne Erkrankungen des lymphatischen Systems mit der Tendenz zur Generalisierung in das Knochenmark (KM) und das Zentralnervensystem (ZNS). Die WHO Klassifikation hat den Begriff NHL aufgegeben und spricht statt dessen von B-Zell oder T-Zell-Lymphom. Im klinischen Alltag wird NHL als Begriff allerdings noch häufig verwendet. Der Anteil der NHL an den malignen Erkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren beträgt etwa 6,6 %, bei den 15-17-jährigen steigt der Anteil. Jährlich ist mit 9 Neuerkrankungen auf 1 Million Kinder <15 Jahren zu rechnen (). Vor dem dritten Lebensjahr ist die Erkrankung selten. Ab dem 4. Lebensjahr ist die Inzidenz gleichbleibend ohne ausgeprägten Altersgipfel, jedoch wechseln die Inzidenzen der Subentitäten mit dem Alter. Das Geschlechtsverhältnis weiblich:männlich von 1:2,7 variiert ebenfalls abhängig von der Subentität. Die häufigsten Lokalisationen sind cervikale Lymphknoten, Darm und Retroperitonealraum, Mediastinum und HNO-Bereich. NHL können sich auch in Knochen, Knochenmark (KM), Zentralnervensystem (ZNS), Epiduralraum, Hoden, Ovarien, Haut und Weichteilen manifestieren. Von den parenchymatösen Organen werden neben den Nieren auch Leber, Milz und Lunge betroffen.

2. Prävention, Früherkennung, Leitsymptome

Maßnahmen zur Prävention von NHL im Kindes- und Jugendalter sind nicht bekannt. Die Rolle des Epstein-Barr-Virus in der Pathogenese von lymphatischen Neoplasien ist weiterhin unklar. Für eine Früherkennung im Sinne eines Screenings sind keine Kriterien verfügbar. Eine signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung von NHL haben Kinder und Jugendliche mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten,

insbesondere T-Zell-Defekten, DNA-Reparaturdefekten, Chromosomenbrüchigkeitssyndromen und Mismatch-Reparatur-Defekten.

Häufigste Leitsymptome sind schmerzlose Lymphknotenschwellungen. Weitere Leitsymptome sind lokalisationsabhängig:

- abdominaler Befall: remittierende Bauchschmerzen, Invagination, Ileus
- mediastinaler Befall: chronischer Husten, Stridor, Halsvenenstauung
- ZNS-Befall: Hirnnervenlähmungen, Kopfschmerzen
- epiduraler Befall: Rückenschmerzen, Querschnittssymptome

Häufigstes Allgemeinsymptom ist Fieber unklarer Ursache. Auch Nachtschweiß und Gewichtsverlust über 10% des Körpergewichtes innerhalb des letzten 6 Monate können vorkommen.

Typische Notfallsituationen stellen eine Kompression der Trachea, Pleuraergüsse, obere Einflusstauung und tamponierende Pericardergüsse bei mediastinalen Lymphomen dar, Oligo-Anurie mit der Gefahr der Hyperkaliämie bei Niereninfiltrationen und/oder Verlegung der ableitenden Harnwege, ein Zytokin-Release-Syndrom / Makrophagenaktivierungssyndrom, sowie eine Querschnittslähmung bei epiduralen Lymphomen.

3. Diagnosestellung und Klassifizierung

Prinzipiell kann die Sicherung der Diagnose auf zwei Wegen erfolgen:

Liegen Körperhöhlenergüsse oder ein signifikanter Knochenmarkbefall (>20 % Lymphomzellen) vor, kann die Diagnose durch die Untersuchung von zytologischen Präparaten kombiniert mit Immunphänotypisierung der Lymphomzellen und Genetik (Molekulargenetik / oder molekulare Zytogenetik) gesichert werden. Auf die Histologie kann in diesen Fällen verzichtet werden, sofern die zytomorphologische Zuordnung und die immunologische Klassifikation eindeutig möglich sind und Material für Genetik vorhanden ist.

Alternativ erfolgt die Sicherung der Diagnose durch die histologische Untersuchung einer ausreichend großen Gewebebiopsie, häufig eines befallenen Lymphknotens.

Die Festlegung der NHL-Entität ist Grundvoraussetzung für die Wahl der geeigneten Therapie.

Eine Feinnadelpunktion /-zytologie stellt kein adäquates diagnostisches Vorgehen dar. Eine Stanzbiopsie reicht als Diagnosesicherung in der Regel ebenfalls nicht aus, da das so gewonnene Material die erforderliche vollständige Klassifizierung einschließlich Immunhistochemie und Genetik meist nicht ermöglicht.

Wichtige Sonderfälle beim diagnostischen Vorgehen:

- Mediastinaltumor bei klinisch beeinträchtigtem Patienten:
Bei Patienten mit kritisch großem Mediastinaltumor mit respiratorischer Beeinträchtigung und/oder oberer Einflusstauung ist Vorsicht mit jeder invasiven Diagnostik geboten. Klinisch beeinträchtigte Patienten sollten immer mit Prednison

vorbehandelt werden, nötigenfalls zusätzlich mit Cyclophosphamid. Eine invasive Diagnostik erfolgt erst nach Stabilisierung. Auch bei diesen Patienten sollte direkt nach Stabilisierung eine offene Biopsie angestrebt werden.

- Knochenmarkbefall mit Vorläufer-B-Zell-Immunphänotyp:
Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern kann eine reaktive Vermehrung von B-Zellvorläuferzellen, sog. Hämatogonen, im Knochenmark eine Lymphoblasteninfiltration imitieren. Hämatogonen besitzen eine identische Zytologie und Immunphänotyp wie Vorläufer B-Lymphoblasten. Im Zweifelsfall ist die histologische Diagnosesicherung durch Biopsie eines Lymphoms erforderlich.

Die Minimalanforderung zur Klassifizierung umfaßt Morphologie mittels Histopathologie bzw. Zytomorphologie, Immunphänotypisierung und Genetik. Die Immunphänotypisierung erfolgt immunhistochemisch oder mittels Durchflusszytometrie in flüssigem Material aus malignen Ergüssen oder bei Knochenmarkbefall >20%. Eine genetische Untersuchung (vor allem Molekularzytogenetik und Molekulargenetik) ist ebenfalls obligatorisch für eine umfassende biologische Charakterisierung der Erkrankung, und therapierelevante Einordnung des NHL-Subtyps anhand spezifischer chromosomaler Aberrationen. In Grenzfällen sind sie zudem zum Nachweis der Monoklonalität der Erkrankung und/oder zur Abgrenzung von anderen malignen Erkrankungen notwendig. Aufgrund der Bedeutung der sicheren Diagnose sowie der genauen Subklassifikation der NHL für die Wahl der adäquaten Therapieform ist stets die Referenzbegutachtung durch Referenzlabore (Referenzpathologie, -immunologie, -zytomorphologie, -genetik) für Lymphomdiagnostik erforderlich.

Eine entscheidende Bedeutung kommt der sachgerechten Aufarbeitung des diagnostischen Materials zu, um die notwendigen Untersuchungen zu ermöglichen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Aufarbeitung des Untersuchungsmaterials zu Diagnosesicherung und Staging

a) Lymphombiopsie

Untersuchung	Biopsiematerial
Zytomorphologie	Tumortupfpräparate
Histologie und Immunhistologie	Fixierung in Formalin (pH 7,5)
Molekulargenetik	kryokonserviert (Flüssigstickstoff) oder formalinfixiertes Gewebe
FISH	Tumortupfpräparate oder formalinfixiertes Gewebe
Etablierung MRD-Marker	Kryokonserviertes oder formalinfixiertes Gewebe

b) Erguss oder befallenes Knochenmark (>20%)

Untersuchung	Knochenmark	Erguss
Zytomorphologie	Ausstrichpräparate	Zytozentrifugenpräparate
Immunphänotypisierung	KM mit Heparinzusatz	Erguss mit Heparinzusatz
Molekulargenetik und Etablierung MRD-Marker	KM mit EDTA-Zusatz	Erguss mit Heparinzusatz
FISH	Ausstrichpräparate	Zytozentrifugenpräparate
Evtl. Zytogenetik	KM mit Heparinzusatz	Erguss mit Heparinzusatz

c) befallener Liquor

Untersuchung	Liquor
Zytomorphologie	Zytozentrifugenpräparate
Immunphänotypisierung	Spezialmedium (Transfix®)
Molekulargenetik	Ggf. nach RS mit Referenzlabor Material asservieren
FISH	Zytozentrifugenpräparate

d) Zytologisch nicht befallenes Knochenmark und Blut zum Nachweis minimal disseminierter Erkrankung (MDD)

Untersuchung	Knochenmark und Blut
Immunphänotypisierung (LBL)	EDTA-KM / -Blut
Molekulargenetik (ALCL, Burkitt, LBL)	EDTA-KM / -Blut
„Liquid biopsy“ aus Plasma (alle NHL)	Blut in Spezialröhrchen

FISH, Fluoreszenz-in situ Hybridisierung; LBL, lymphoblastische Lymphome; ALCL, großzellig anaplastische Lymphome; KM, Knochenmark

Klassifikation

Die Klassifikation erfolgt nach der “WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues” in der aktuellen Fassung ¹, die 2022 überarbeitet wurde, online verfügbar ist (<https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>) und auch als gedrucktes Buch erscheinen wird.

Sie unterscheidet die Lymphome der Vorläuferzellen der T- und B-Zellen (lymphoblastische Lymphome), reife B-Zell Neoplasien und reife T- und NK-Zell Neoplasien sowie Hodgkin-Lymphome und seltenere Immunsuppressions-assoziierte Lymphoproliferationen. Die WHO-Klassifikation von 2022 trägt den Erkenntnissen zu neu definierten Entitäten Rechnung, von denen einige besonders bei Kindern und Adoleszenten vorkommen (z.B. High-Grade B-Zell-Lymphome mit 11q Veränderungen).

Tabelle 2 zeigt die häufigsten im Kindes- und Jugendalter vorkommenden Non-Hodgkin-Lymphomentitäten nach der WHO-Klassifikation 2022. Das Spektrum der Lymphom-Entitäten des Kindesalters unterscheidet sich stark von dem des Erwachsenenalters; vorherrschend sind in absteigender Häufigkeit Burkitt-Lymphome, lymphoblastische Lymphome (LBL) vom Vorläufer-T-Zell-Typ, diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) und großzellig anaplastische Lymphome (ALCL). Im Jugendalter wechselt das Spektrum langsam zunehmend zu den im Erwachsenenalter typischen Entitäten.

Tabelle 2: Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome des Kindes- und Jugendalters nach der WHO Klassifikation 2022. Aufgeführt sind die in dieser Altersklasse am häufigsten vorkommenden Entitäten.

Diagnosen	%*
<u>Vorläufer-Zell Lymphome = Lymphoblastische Lymphome</u>	
Vorläufer-B-Zell-lymphoblastisches Lymphom	5
Vorläufer-T-Zell-lymphoblastisches Lymphom	15
Vorläufer Neoplasien mit gemischtem Phänotyp	<1%
Frühe T-Vorläufer Lymphom/Leukämie	
<u>Reife B-Zell-Lymphome</u>	
Burkitt-Lymphom/Leukämie	38

Großzellige B-Zell-Lymphome	
Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom, nicht weiter spezifiziert (mit histologisch/immunphänotypischen/molekularen Varianten)	10
High-Grade B-Zell Lymphom mit 11q Veränderungen	5
T-Zell-Histiozyten-reiches-B-Zell-Lymphom	<1
Großzelliges B-Zell Lymphom der immunsupprimierten Lokalisation (ZNS)	<1
Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	4
ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom	<<1
Plasmablastisches Lymphom	<<1
Großzelliges B-Zell-Lymphom mit IRF4 Translokation	<1
Mediastinales Grauzonenlymphom	<<1
Andere reife B-Zell-Lymphome	
MALT-Lymphome, MZL	3
Nodales Marginalzonenlymphom vom pädiatrischen Typ	
Follikuläres Lymphom vom pädiatrischen Typ	2,5
Reife T-Zell-Lymphome	
Großzellig anaplastisches Lymphom (ALCL), ALK positiv	12
Großzellig anaplastisches Lymphom (ALCL), ALK negativ	<1
Primär kutane CD30-pos T-Zell-Lymphoproliferationen	<1
Periphere T-Zell Lymphome	2
Aggressive NK-Zell-Leukämie	
Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom	
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom	
Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert	
Primär kutane CD4-pos klein-/mittelzellige T-Zell-Lymphoproliferation	<<1
Epstein-Barr-Virus positive T-Zell Lymphoproliferationen und Lymphome des Kindesalters	<<1

Abkürzungen: MALT, mucosa associated lymphoid tissue

*relative Häufigkeiten im NHL-BFM Registry 2012 (06/2012-06/2019)

4. Prätherapeutisches Staging

Zum prätherapeutischen Staging gehören eine umfassende Anamnese inkl. Familienanamnese, gründliche körperliche Untersuchung, insbesondere aller Lymphknotenstationen, Haut (z.B. café-au-lait Flecken), Nasen-Rachen-Raum, Leber und Milz, neurologischer Status mit Hirnnerven, Pubertätsstadien nach Tanner und Erfassung der Hodengröße.

Laboruntersuchungen:

- Blutbild mit Differenzialblutbild, Retikulozytenzahl und Ausstrichen.
- Knochenmarkuntersuchung:
 - Zytomorphologie, bei Befall Immunologie und Genetik.
 - Knochenmarkhistologie.
- Liquoruntersuchung: Zellzahl und Zytomorphologie. Unabhängig von der Zellzahl sollen in jedem Fall Zytozentrifugenpräparate angefertigt und die Liquorzellen morphologisch beurteilt und durch die Referenzzytomorphologie mitbeurteilt werden.
Die Durchflusszytometrie zur Bestimmung des Liquorstatus wird aktuell in Studien evaluiert.
- Minimal disseminierte Erkrankung (bei Patienten mit ALCL, T-LBL, Burkitt, PTCL): EDTA-KM und -Blut (quantitative PCR für ALK-Fusionstranskripte; Durchflusszytometrie, PCR für TCR-/IG-Rearrangement, Long-distance-PCR oder digitale PCR für IG::MYC-Fusionen).

Prätherapeutische Diagnostik zur Erkennung von Therapierisiken (z.B. akutes Tumorlyse-Syndrom) und als Ausgangsbefunde zur Überwachung von potentiellen Therapiespätfolgen:

Blutgruppe. Serum-Elektrolyt-Konzentrationen einschließlich Kalzium, Phosphat, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, LDH, Leberenzyme und -funktionsparameter (GOT, GPT, gamma-GT, Cholinesterase, Bilirubin, Gesamtprotein), Blutgerinnung, Immunglobulinspiegel, Infektionsparameter, Impftiter, serologischer Status für EBV, CMV, HSV, Hepatitis A, B, C. Nach Einverständnis des Patienten/seines Erziehungsberechtigten: HIV. Bei postpubertären Jugendlichen, Basalkonzentrationen der Gonadotropine FSH und LH im Serum.

Schwangerschaftstest bei postpubertären Mädchen.

Bildgebende Diagnostik

Erforderliches Basis-Programm für alle Patienten:

- Sonographie: Abdomen, alle Lymphknotenstationen, vorderes Mediastinum, Thorax (Pleuraerguss?, Pericarderguss?), Hoden
- Röntgen-Thoraxaufnahme in 2 Ebenen

- Elektrokardiogramm, Echokardiogramm mit Bestimmung der Ventrikelfunktion, EEG.

PET-CT oder -MRT werden zunehmend zur raschen Erfassung des initialen Lymphombefalls in einer Untersuchung verwendet, da fast alle NHL PET-avid sind. Bisher gibt es keine Daten dazu, ob der Nachweis ausschließlich metabolisch aktiver PET-positiver Läsionen ohne entsprechendes morphologisches Korrelat in der Schnittbildgebung zu einem „Upstaging“ der Patienten führt und dies prognostisch relevant ist. Daher wird empfohlen, die funktionellen Daten ohne anatomisches Korrelat außerhalb von Studien nicht zur Stadienbestimmung heranzuziehen.

Bei speziellen Lokalisationen/Entitäten erforderliche Untersuchungen:

- Craniale Magnetresonanztomographie (MRT) bei Lymphommanifestationen im Kopf-Hals-Bereich oder neurologischen Symptomen
- Mediastinalverbreiterung: Thorax-CT oder -MRT mit Kontrastmittel,
- Bei Verdacht auf Lungenbefall: Thorax CT
- Abdominaler Befall: MRT
- HNO-Bereich: MRT
- Bei lokalisierten Knochenschmerzen: Röntgen, MRT
- Bei neurologischen Ausfällen: MRT Kopf und Wirbelsäule

Bei Patienten, bei denen sich das NHL auf Basis einer strahlensensiblen immunologischen Grunderkrankung (ATM-Syndrom, Bloom-Syndrom, Nijmegen-Breakage-Syndrom, Ligasedefekte) entstanden ist, sollte die bildgebende Diagnostik mittels Ultraschall und MRT unter Vermeidung ionisierender Strahlung durchgeführt werden.

Die Bestimmung des Stadiums erfolgt nach dem Ergebnis der klinischen und bildgebenden Diagnostik. Neben der Maßnahmen zur Diagnosesicherung (s.o.) ist eine bioptische Überprüfung weiterer Manifestationen nur in Ausnahmefällen angezeigt.

Prätherapeutische Parameter der Tumormasse bei B-NHL: prätherapeutische Serumkonzentration der Lactatdehydrogenase (LDH).

Morphologische Reste nach Therapieende:

Das PET-CT /-MRT kann in dieser Situation zur Entscheidungsfindung für eine Second-Look-Operation herangezogen werden. Bei PET-Negativität eines Restes können kurzfristige bildgebende Verlaufskontrollen ohne sofortige Operation erwogen werden. Mit Ausnahme des PMLBL, bei dem PET-positive Reste mediastinal am Therapieende nur bei Deauville 4 und 5 einen Verdacht auf persistierenden vitalen Tumor begründen², kann PET-Positivität als Hinweis für eine erforderliche Biopsie gewertet werden.

Minimale Resterkrankung:

Für Kinder mit NHL kann die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) unter Therapie zur weiteren Therapiesteuerung sinnvoll sein. Bei großzellig anaplastischen Lymphomen ist die MRD ein etablierter unabhängiger starker Prognoseparameter. Sie wird vor dem zweiten Chemotherapiekurs im Blut bestimmt. MRD-positive Kinder können bei sehr hohem Rückfallrisiko in frühe klinische Studien eingeschlossen werden. Bei MRD-Positivität vor dem zweiten Kurs sind weitere MRD-Bestimmungen vor jedem Kurs indiziert.

Für Kinder mit Burkitt-Leukämien oder Hochrisiko-Burkitt-Lymphomen wurde eine persistierende MRD vor dem zweiten Kurs ebenfalls als unabhängiger Prognoseparameter bestätigt.

Bei lymphoblastischen Lymphomen kann der Tag 33 der Therapie als erster MRD-Zeitpunkt genutzt werden. Bei Positivität wird wie bei der ALL am Tag 78 gemessen. Kinder mit PTCL sollten vor dem zweiten und vor dem 4. Kurs eine MRD-Bestimmung erhalten, um eine Indikation zur allogenen Blutstammzelltransplantation zu diskutieren.

Im Rezidivfall ist eine MRD-Bestimmung individuell für Kinder mit ALCL obligat und für Kinder mit T-LBL vor jedem Block indiziert. Die Bedeutung bei Burkitt-Rezidiven ist noch nicht geklärt.

Stadieneinteilung

Die Murphy-Klassifikation von 1980 wurde 2015 zur besseren Einordnung von Patienten mit ausgedehntem Haut- oder Knochenbefall ohne Knochenmarkbefall und zur Erfassung mittels neuer sensitiver Methoden detektiertem minimalem Befall das „International Pediatric NHL Staging System“ (IPNHLSS, Tabelle 4) eingeführt³.

Tabelle 3. Internationales Pädiatrisches NHL Staging System (IPNHLSS, ³)

Stadium	Kriterium
I	<ul style="list-style-type: none"> Ein einzelner Tumor, der sich nicht im Mediastinum oder Abdomen befindet (N; EN; B oder S: EN-B, EN-S)
II	<ul style="list-style-type: none"> Ein extranodaler Tumor mit regionalem nodalem Befall Zwei oder mehr nodale Manifestationen auf derselben Seite des Zwerchfells Ein vollständig resektabler primär abdominell gastrointestinaler Tumor (üblicherweise ileocoecal lokalisiert) mit oder ohne einem lokalen mesenterialen Lymphknotenbefall (bei malignem Aszites oder Ausdehnung des Tumors bis an die benachbarten Organe sollte dies als Stadium III betrachtet werden).

III	<ul style="list-style-type: none"> • Zwei oder mehr extranodale Manifestationen (inklusive EN-B oder EN-S) oberhalb und/oder unterhalb des Zwerchfells • Zwei oder mehr nodale Manifestationen oberhalb und/oder unterhalb des Zwerchfells • Alle intrathorakalen Manifestationen (Mediastinum, Hilus, Lunge, Pleura, Thymus) • Abdominelle oder retroperitoneale Manifestationen, inklusive Lokalisation in Leber, Milz, Niere und/oder Ovar unabhängig vom Resektionsstatus (Ausnahme: ein vollständig resektabler primär abdominell gastrointestinaler Tumor [üblicherweise ileocecal lokalisiert] mit oder ohne einem lokalen mesenterialen Lymphknotenbefall) • Alle paraspinalen oder epiduralen Manifestationen unabhängig von anderen Lokalisationen • Eine einzelne Knochenmanifestation mit begleitendem extranodalen Befall und/oder Befall von nichtregionalen Lymphknoten
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Sämtliche zuvor genannten Manifestationen mit zusätzlichem Befall des ZNS (Stadium IV ZNS), des Knochenmarks (Stadium IV BM) oder ZNS und Knochenmark (Stadium IV kombiniert) mit Diagnose basierend auf konventionellen Methoden.

B, Knochen; BM, Knochenmark; EN, extranodal; N, nodal; S, Haut

*Lymphoblastische Lymphome und die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) sind biologisch verwandte Erkrankungen unreifer Vorläufer-T- oder Vorläufer-B-Zellen. Bei einer Infiltration des Knochenmarks mit ≥ 25 % Lymphoblasten wird die Krankheit per Definition als ALL bezeichnet.

5. Therapie

5.1 Rationale

Die NHL des Kindesalters sind chemosensitiv und Chemotherapie ist die etablierte Therapieform. Mit modernen Kombinations-Chemotherapieprotokollen werden heute Überlebensraten von über 80% erzielt. Je nach Subentität sind unterschiedliche Chemotherapiestrategien erforderlich. International hat sich eine Gruppierung in drei strategische Gruppen durchgesetzt:

- Lymphoblastische Lymphome, ausgehend von den unreifen Vorläuferzellen-T- und -B-Zellen
- reife B-Zell-Lymphome (Lymphome reifer peripherer B-Zellen)
- großzellig anaplastische Lymphome

Für einige zahlenmäßig kleine Subentitäten konnte die geeignetste Therapieform international bisher nicht etabliert werden. Evidenzbasierte Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen für einige spezifische Entitäten wurden publiziert⁴, für anderen kann die Studiengruppenleitung beratend tätig werden. Dies betrifft z.B.

- Primär mediastinale großzellige B-NHL (PMLBL)
- follikuläre Lymphome vom pädiatrischen Typ
- Marginalzonenlymphome (nodale MZL vom pädiatrischen Typ und extranodale MZL)
- periphere T- und NK-Zell-Lymphome
- Lymphome bei zugrundeliegenden Immundefekten oder Chromosomenbrüchigkeitssyndromen.

5.2 Chemotherapie

Lymphoblastische Lymphome

Für Patienten mit lymphoblastischen Lymphomen ist die ALL-Therapiestrategie, bestehend aus Induktion, Re-Intensivierung, Extrakompartimenttherapie und Dauertherapie, eine erfolgreiche Behandlungsstrategie⁵⁻⁷. Die Stratifizierung der Therapieintensität erfolgt nach dem Ausbreitungsstadium. Patienten mit Stadium III und Stadium IV erhalten eine Re-Intensivierung. Für T-lymphoblastische Lymphome ist zudem eine Stratifizierung nach molekularen Markern möglich. In mehreren Studien wurden somatische Mutationen in den Genen NOTCH1 und FBXW7 analysiert. Hierbei sind Mutationen in den Genen mit einem besseren Therapieansprechen und Outcome assoziiert⁸. In der internationalen prospektiven randomisierten Studie wird aktuell die Stratifizierung der Therapieintensität entsprechend dem NOTCH1/FBXW7 Mutationsstatus durchgeführt (LBL 2018, EudraCT 2017-001691-39).

Reife B-Zell-Lymphome

Eine Therapiestrategie bestehend aus wiederholten sehr kurzen Therapiekursen hat sich in mehreren großen multizentrischen Studien als hoch effizient erwiesen⁹⁻¹².

Die eingesetzten Medikamente sind Glukokortikosteroide, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat, Cytosin-Arabinosid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid. Die Therapiekurse dauern 5 bis 7 Tage und werden in kurzen Abständen wiederholt, sobald sich die Knochenmarkfunktion erholt hat. Die Intensität der Kurse ist hoch. Durch kurze Abstände zwischen den Kursen wird die Chance für ein Wiederanwachsen der Lymphomzellen mit der Gefahr von Resistenzentwicklung auf ein Minimum reduziert. Eine beträchtliche postchemotherapeutische Knochenmarksuppression mit Absinken der Leukozyten unter 500/μL wird dabei in Kauf genommen. Von besonderer Bedeutung ist eine effiziente ZNS-wirksame Therapie zur Prophylaxe von ZNS-Rezidiven.

Kriterien zur Stratifizierung der Therapieintensität sind: das Ausbreitungsstadium, die Resektabilität und die Tumormasse. Für Patienten mit vollständig resezierten lokal begrenzten Lymphomen sind 2 Therapiekurse eine ausreichende Behandlung.

Patienten mit nicht resezierten lokalisierten Lymphomen (Stadium I und II) und solche mit fortgeschrittenem Krankheitsstadien (Stadium III, IV und B-ALL) erhalten 4 bis 6 Therapiekurse. Für Hochrisikopatienten (entsprechend Risikogruppe R3/R4 nach BFM-Stratifizierung) wurde eine gute Wirksamkeit des monoklonalen CD20-Antikörpers Rituximab gezeigt¹³⁻¹⁵. Aktuell wird in der prospektiven randomisierten Studie B-NHL 2013 (Eudra CT 2013-003253-21) die Zahl der Rituximab-Dosen geprüft. Für Kinder mit limitierten Stadien und niedriger LDH ist die Fragestellung in der Studie ein möglicher Ersatz von Anthrazyklinen durch Rituximab.

Für die Therapie der PMLBL, follikulärer Lymphome vom pädiatrische Typ und Marginalzonenlymphome sind spezielle Empfehlungen über die NHL-BFM Studiengruppe verfügbar⁴.

Großzellig anaplastische Lymphome

Die Therapiestrategie für B-Zell-Lymphome erwies sich auch in der Behandlung der Patienten mit großzellig anaplastischen Lymphomen als erfolgreich¹⁶⁻¹⁸. Als prognostisch bedeutsame unabhängige Prognoseparameter zur Therapiestratifizierung haben die minimal disseminierte Erkrankung (MDD) im KM und Blut gemessen mittels qualitativer und quantitativer digitaler PCR für NPM-ALK-Fusionstranskripte und die minimale Resterkrankung vor dem zweiten Kurs Chemotherapie klinische Risikofaktoren abgelöst¹⁹⁻²¹. In Studien wird für Niedrig-Risikopatienten (MDD negativ) ein Paradigemenwechsel zu einer ambulanten Vinblastin-Monotherapie über zwei Jahre geprüft (EudraCT 2017-002935-40), für Kinder mit MRD-positiven Erkrankungen wird eine Studie mit ALK-Inhibitoren initiiert.

5.3 Lokoregionäre Therapie

Chirurgische Therapie

Primäre Operation

Eine primär vollständige Resektion kleiner lokalisierter Lymphome kann bei nicht-lymphoblastischen Lymphomen vorteilhaft sein. Diese Patienten haben mit einer sehr kurzen Chemotherapie eine ausgezeichnete Überlebenschance. Ist eine vollständige Resektion nicht risikolos und nicht ohne funktionellen Verlust möglich, soll die OP auf einen diagnostischen Eingriff beschränkt werden. Teilresektionen sind ohne therapeutischen Wert²². Resektionen um den Preis signifikanter funktioneller Verluste sind nicht gerechtfertigt.

Second-Look-Operation

Ein therapeutischer Wert der Second-Look-Operation bei unvollständiger Tumorrückbildung unter Chemotherapie ist nicht belegbar. Bei Patienten mit reifen B-Zell-Lymphomen kann die Second-Look-Operation aber zur Entscheidungsfindung über

eine Intensivierung der Chemotherapie beitragen, in dem sie die histologische Unterscheidung von nekrotischen und vitalen Resttumoren ermöglicht. Zur Indikationsstellung kann bei Resttumor eine PET-CT/-MRT Untersuchung hilfreich sein (s.o.)

Strahlentherapie

Obwohl die Strahlentherapie prinzipiell eine wirksame Therapiemaßnahme darstellt, bewirkte eine zusätzliche involved field Bestrahlung bei effektiver Chemotherapie in kontrollierten prospektiven Therapiestudien keine Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensraten im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie, wohl aber eine Erhöhung der Therapietoxizität ²³. Die Lokalbestrahlung ist deshalb in den meisten modernen Therapieprotokollen kein Therapiebestandteil. In Sonderfällen eines Lymphomprogresses unter Chemotherapie kann die Strahlentherapie als lokale Therapieoption erwogen werden. Dies gilt insbesondere für T-LBL und PMLBL. Auch in der Rezidivsituation kann die Strahlentherapie, z.B. als Palliativmaßnahme, in Erwägung gezogen werden.

5.4 Therapie des Zentralnervensystems

Lymphoblastische Lymphome

Patienten ohne manifesten ZNS-Befall

Mit systemischer Hochdosis MTX-Therapie und intrathekaler Chemotherapie wird eine ausreichende ZNS-Protektion erzielt. Eine Schädelbestrahlung ist nicht erforderlich ^{6, 7, 24}. Patienten mit Stadium III und IV sollten eine intensivierte intrathekale MTX Therapie erhalten.

Patienten mit ZNS-Befall:

Systemische Hochdosis-MTX-Therapie, intensivierte intrathekale Chemotherapie und Schädelbestrahlung sind hocheffektiv und stellen den derzeitigen Therapiestandard dar ²⁴. Die Standarddosis der therapeutischen Schädelbestrahlung ist 18 Gy für Kinder ≥ 2 Jahre (im 2. Lebensjahr 12 Gy). Im ersten Lebensjahr wird keine Schädelbestrahlung durchgeführt. In einigen Studien wurde die Schädelbestrahlung bei ALL und auch bei LBL durch intrathekale Methotrexat- oder intrathekale Triple-Therapie sowie Hochdosis-Methotrexatblöcke ersetzt ²⁵⁻²⁸. Dies wird aktuell in der Studie LBL 2018 (EudraCT 2017-001691-39) untersucht.

Reife B-Zell-Lymphome

Patienten ohne manifesten ZNS-Befall

Intrathekale Chemotherapie und systemische Methotrexattherapie sind eine ausreichende ZNS-Protektion. Eine Schädelbestrahlung ist nicht erforderlich ^{10, 11, 24}.

Patienten mit ZNS-Befall: Diese Patienten haben eine deutlich schlechtere Prognose. Rezidive treten mehrheitlich im ZNS auf ^{11, 24}. Eine Schädelbestrahlung zusätzlich zu

systemischer und intrathekaler Chemotherapie ergibt keine besseren Ergebnisse^{10, 11, 24}.

Großzellig anaplastische Lymphome.

Diese Entität hat eine sehr geringe Tendenz zur Besiedelung des ZNS^{24, 29}. Eine prophylaktische Schädelbestrahlung ist nicht erforderlich. Auch auf eine intrathekale Chemotherapie kann verzichtet werden, wenn die Patienten in Rahmen der Chemotherapie MTX in einer Dosis von 3 g/m² als i.v. Infusion über 3 Stunden erhalten^{17, 18}. Bei ZNS-Befall ist eine intensive ZNS-gerichtete Therapie entsprechend der Behandlung für ZNS-positive reife B-NHL indiziert, die häufig mit einer ZNS-Bestrahlung konsolidiert wird³⁰.

5.5 Knochenmarktransplantation

Die allogene Blutstammzelltransplantation ist eine Option für:

- Patienten mit lymphoblastischem Lymphom und fehlendem Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie³¹
- Rezidivpatienten mit lymphoblastischem Lymphom in 2. Remission³¹
- Rezidivpatienten mit B-Zell-Lymphom in 2. Remission^{31, 32}
- Rezidivpatienten mit großzellig anaplastischem Lymphom³³

Die autologe Blutstammzelltransplantation ist eine Option für:

- Rezidivpatienten mit reifem B-Zell-Lymphom in 2. Remission
- Patienten mit reifen B-Zell-Lymphomen und vitalem Resttumor am Therapieende

Eine autologe Blutstammzelltransplantation spielt für Patienten mit Rezidiv oder Progress eines lymphoblastischen Lymphoms oder eines ALCL derzeit keine Rolle mehr^{31, 33}. Ob eine Konsolidierung mittels autologer oder allogener SZT für Patienten mit Rezidiv eines reifzelligen B-NHL gewählt werden sollte, ist entitätenspezifisch unterschiedlich und bisher nicht geklärt^{31, 32}.

5.6 Besonderheiten der Begleittherapie

Die Therapie ist mit einer beträchtlichen Morbidität belastet und sollte ausschließlich in kideronkologischen Zentren mit entsprechender Infrastruktur erfolgen. Die bedeutsamsten Therapierisiken sind die orointestinale Mukosatoxizität und die gravierende Knochenmarksuppression mit der Folge eines hohen Infektionsrisikos. Bei Beginn der Therapie besteht das Risiko des akuten Zellzerfallsyndroms mit Hyperurikämie und bedrohlichen Elektrolyt-Imbalancen. Der Einsatz von Zytokinen bzw. hämatopoetischen Wachstumsfaktoren sollte nur im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

5.7 Aktuelles Therapieprotokoll

Nach den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Kinderhämato-/onkologie sollen Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis einschließlich 17 Jahren ausschließlich in GBA-konformen kideronkologischen Zentren behandelt und soweit wie möglich in kontrollierte multizentrische Therapiestudien eingebracht werden.

Folgende Studien sind derzeit für den Einschluss der Kinder und Jugendliche mit NHL in Deutschland geöffnet:

LBL 2018: lymphoblastische Lymphome (EudraCT 2017-001691-39)

B-NHL 2013: reifzellige B-NHL (EudraCT 2013-003253-21)

ALCL-VBL: ALK-positive ALCL Stadium I-III, MDD negativ (EudraCT 2017-002935-40)

Für evidenzbasierte Therapieempfehlungen für seltene Entitäten und Patienten, die nicht in die Studien eingeschlossen werden können werden, kann die NHL-BFM Studiengruppenleitung beratend tätig werden.

Allen Kinder und Jugendliche mit NHL wird zudem eine Teilnahme am NHL-BFM Registry angeboten.

5.8 Zukünftige Entwicklung

Vorrangige Ziele der Weiterentwicklung der Therapie sind:

- Reduzierung der akuten Morbidität der Therapie (insbesondere reife B-NHL) und des Risikos von Therapiespätfolgen.
- Ermittlung von Prognoseparametern mit hohem prädiktiven Wert zur Stratifizierung der Therapieintensität.
- Optimierung der Anpassung der Therapieintensität an das Rückfallrisiko des individuellen Patienten.
- Identifikation und Definition biologischer Subgruppen und spezifischere Anpassung der Therapiemodalitäten an biologische Subtypen.
- Entwicklung suffizienter Rezidivtherapien.
- Einführung sogenannter gezielter Therapieansätze für biologische definierte Subgruppen.
- Evaluation der Nebenwirkungen und Spätfolgen neuer / gezielter Therapieansätze

Konkret werden für Patienten mit refraktären oder rezidierten NHL aktuell mehrere entitätenspezifische frühe klinische Studien mit neuen Therapieansätzen und Substanzen in Deutschland initiiert. Die NHL-BFM Studienzentrale kann über aktuell offene Studien informieren (nhl-studien@uke.de oder 0251/83-55696).

5.9 Therapie des Rezidivs

Die Überlebenschance nach Eintreten eines Rezidivs ist sehr unterschiedlich nach NHL-Entität. Aufgrund der geringen Zahl an Rezidiven ist die Entwicklung erfolgversprechender Therapiestrategien zur Behandlung von Rezidivpatienten sehr limitiert.

Patienten mit Rezidiv eines lymphoblastischen Lymphoms werden mit ALL-Hochrisikoblöcken oder anderen intensiven Chemotherapieblöcken re-induziert. Bei Erreichen einer Remission ist eine allogene Blutstammzelltransplantation indiziert ^{31, 34}.

Für die seltenen Patienten mit Progress oder Rezidiv eines Burkitt-Lymphoms/einer B-AL, die eine Primärtherapie nach oben beschriebenem Standard erhalten haben (<5 Patienten pro Jahr in Deutschland), sind die Überlebenschancen bisher sehr limitiert ^{31, 32}. Neue Re-Induktionsansätze sollten in Phase I/II Studien geprüft werden ³⁵. Eine Verlegung dieser seltenen Patienten in speziell qualifizierte Zentren sollte geprüft werden. Eine Konsolidierung mit Blutstammzelltransplantation ist indiziert (s.o.).

Die Re-Induktion für Patienten mit Rezidiv eines DLBCL kann mit verschiedenen intensiven Blockchemotherapien erfolgen und sollte einen CD20-Antikörper beinhalten. Die Konsolidierung kann mittels autologer Blutstammzelltransplantation erfolgen.

Die Überlebenschance von Patienten mit Rezidiv eines großzellig anaplastischen Lymphoms ist deutlich höher als für Patienten mit anderen NHL-Subtypen. Nach derzeitigem Stand ist eine Stratifizierung abhängig vom Rezidivzeitpunkt, ZNS- und Knochenmarkbefall sinnvoll ^{33, 36}. Für Patienten mit einem Progress unter Ersttherapie oder frühem Rezidiv ist eine intensive, in Studien auch experimentelle Re-Induktion mit z.B. Brentuximab Vedotin oder ALK-Inhibitoren inklusive ZNS-Prophylaxe gefolgt von einer allogenen Blutstammzelltransplantation indiziert. In Studien werden auch Ansätze ohne allogene SZT geprüft. Patienten mit späten Rezidiven >6 Monate nach Ersttherapie haben mit einer Vinblastin-Dauertherapie eine gute Heilungschance.

Für alle NHL-Rezidive gilt, dass zur Entwicklung suffizienter Therapiestrategien eine einheitliche und systematische Therapie der Patienten mit entsprechender Dokumentation und Auswertung der Verläufe erforderlich ist. Um den Patienten die Teilnahme an Phase I/II Studien mit neuen, teils zielgerichteten Substanzen zur ermöglichen, ist die Verlegung in entsprechend qualifizierte Zentren sinnvoll.

6. Nachsorge

Überwachung der Remission nach Therapieende:

Die Nachsorge bei NHL-Patienten ist entitätenspezifisch und teils individuell je nach Lokalisation, Rückfallrisiko und Verlauf anzupassen.

Zeit ab Diagnose*	Interval	Untersuchung
Erstes Jahr	Monatlich	Klinische Untersuchung, Blutbild, bildgebende Kontrolle des Lokalbefundes**; Serumchemie etc. bei unklaren Befunden
Zweites Jahr	Alle 2 Monate	Klinische Untersuchung, Blutbild, bildgebende Kontrolle des Lokalbefundes**; Serumchemie etc. bei unklaren Befunden. Echo jährlich
Drittes Jahr	Alle 4 Monate	Klinische Untersuchung, Blutbild, bildgebende Kontrolle des Lokalbefundes**; Serumchemie etc. bei unklaren Befunden. Echo jährlich
4. und 5. Jahr	Halbjährlich	Klinische Untersuchung, ggf. Blutbild, bildgebende Kontrolle des Lokalbefundes nur bei Verdacht. Echo jährlich
>5. Jahr	Jährlich	Klinische Untersuchung, ggf. Blutbild, Echo. Spätfolgenachsorge nach lokalen oder nationalen Standards.***

*bzw. Ende der Erhaltungstherapie bei LBL.

**je nach klinischem Verlauf und vorhergehendem bildgebenden Befund

***Überwachung von Spätfolgen: Die Risiken für potenzielle Spätfolgen der Therapie können noch nicht abschließend bewertet werden. Erforderlich sind Nachuntersuchungen hinsichtlich Osteonekrosen, Spermiogenesestörungen bei Jungen, Anthrazyklin-bedingter Kardiomyopathie und sekundärer Neoplasien.

Literatur

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022 Jul; **36**(7): 1720-1748.
2. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2018 Aug 23; **132**(8): 782-790.
3. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, *et al.* Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol* 2015 Jun 20; **33**(18): 2112-2118.
4. Attarbaschi A, Abl O, Arias Padilla L, Beishuizen A, Burke GAA, Brugieres L, *et al.* Rare non-Hodgkin lymphoma of childhood and adolescence: A consensus diagnostic and therapeutic approach to pediatric-type follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, and nonanaplastic peripheral T-cell lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2020 Aug; **67**(8): e28416.
5. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, *et al.* Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000 Jan 15; **95**(2): 416-421.