

# HANDBUCH DER INNEREN MEDIZIN

BEGRÜNDET VON  
L. MOHR UND R. STAEHELIN

HERAUSGEGEBEN VON  
**H. SCHWIEGK**  
MÜNCHEN

ZWEITER BAND  
BLUT UND BLUTKRANKHEITEN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG NEW YORK 1982

# BLUT UND BLUTKRANKHEITEN

FÜNFTE VOLLIG NEU BEARBEITETE  
UND ERWEITERTE AUFLAGE

TEIL 7

NON-HODGKIN-LYMPHOME

HERAUSGEGEBEN VON  
HERBERT BEGEMANN

BEARBEITET VON  
K. BREMER · S. A. BÜCHNER · J. P. OBRECHT · H. STEIN

MIT 87 ABBILDUNGEN UND 76 TABELLEN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG NEW YORK 1982

Professor Dr. Herbert Begemann  
Städtisches Krankenhaus München-Schwabing,  
I. Med. Abteilung, Kölner Platz 1, D-8000 München 40

ISBN-13: 978-3-642-67866-0      e-ISBN-13: 978-3-642-67865-3  
DOI: 10.1007/978-3-642-67865-3

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

**Handbuch der inneren Medizin**/begr. von L. Mohr u. R. Staehelin. Hrsg. von H. Schwegk. –  
Berlin; Heidelberg; New York

NE: Mohr, Leo [Begr.]; Schwegk, Herbert [Hrsg.]

Bd. 2. → Blut und Blutkrankheiten

**Blut und Blutkrankheiten.** – Berlin; Heidelberg; New York: Springer

Teil 7. Non-Hodgkin-Lymphome/hrsg. von Herbert Begemann. Bearb. von K. Bremer ... –

5., völlig neu bearb. u. erw. Aufl. – 1982.

(Handbuch der inneren Medizin; Bd. 2)

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Die Vergütungsansprüche des § 54, Abs. 2 UrhG werden durch die „Verwertungsgesellschaft Wort“, München, wahrgenommen.

© by Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1982  
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1982

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

# Mitarbeiterverzeichnis

BREMER, K., Privatdozent Dr.

Universitätsklinikum der Gesamthochschule, Medizinische Klinik und  
Poliklinik, Hämatologische Abteilung, Hufelandstraße 55, D-4300 Essen

BÜCHNER, S.A., Dr.

Kantonsspital, Dermatologische Universitätsklinik, CH-4031 Basel

OBRECHT, J.P., Professor Dr.

Departement Innere Medizin der Universität (Kantonsspital),  
Petersgraben 4, CH-4031 Basel

STEIN, H., Professor Dr.

Klinikum der Universität, Abteilung Allgemeine Pathologie und  
Pathologische Anatomie, Institut für Pathologie, Hospitalstraße 42  
D-2300 Kiel

# Vorwort

Nach mehrjähriger Vorarbeit liegt nunmehr der Teilband II/7 des Handbuchs der inneren Medizin vor. Damit ist die Darstellung der Pathophysiologie der roten und weißen Blutkörperchen abgeschlossen. Der jetzt vorliegende Band befaßt sich inhaltlich mit den sogenannten Non-Hodgkin-Lymphomen, also einer heterogenen Gruppe von Erkrankungen, die der Lymphogranulomatose als einer wohlumschriebenen Entität gegenübergestellt werden. Ohne Zweifel ergeben sich damit inhaltliche Beziehungen zwischen diesem Band und früher erschienenen Teilbänden, vor allem dem Band II/5. Überschneidungen wurden jedoch vermieden. Das war ohne größere Schwierigkeiten möglich, da die Gruppierung der einzelnen Krankheitsbilder im Konzept der Non-Hodgkin-Lymphome anderen Gesichtspunkten folgt als die dem Band II/5 zugrundeliegende „historische“ Einteilung der Lymphknotenerkrankungen. Die verschiedenen Kapitel des vorliegenden Bandes befassen sich im ersten Teil mit grundsätzlichen Fragen der hier angesprochenen Krankheitsgruppe: Einteilungsprinzipien, Pathogenese, Ätiologie, Morphologie, Immunologie und Zytogenese. Sehr ausführlich wird dabei auf die Klassifizierungsunterschiede im angloamerikanischen Schrifttum einerseits und dem deutschen andererseits eingegangen. Durch verschiedene Arbeitsgespräche wurden in den letzten Jahren die bestehenden Differenzen soweit geklärt, daß eine vergleichende Darstellung möglich ist und sogar partielle Übereinkünfte erzielt wurden. Ein Aspekt des vorliegenden Bandes ist jedenfalls der Versuch, dem Leser (auch dem Experten) zu helfen, die große und vielschichtige Krankheitsgruppe der Non-Hodgkin-Lymphome besser zu durchschauen und sicherer mit ihr umzugehen. Das letzte große klinische Kapitel befaßt sich fast ausschließlich mit den hochmalignen Krankheitsbildern unter den Lymphknotenerkrankungen. Dabei stößt der Versuch einer kritischen Literatursichtung manches Mal auf Schwierigkeiten, die vorwiegend auf den noch immer vorhandenen Differenzen ihrer Klassifizierung beruhen. Abschließend wurden in diesem klinischen Abschnitt Einzelkapitel aufgenommen, die relativ seltene, in diesem Handbuch bisher noch nicht beschriebene Lymphome behandeln. Überschneidungen mit früheren Teilbänden wurden auch hier vermieden.

Der Dank des Herausgebers gilt auch heute zuerst den Autoren, die trotz vielfältiger beruflicher Belastungen die zeitaufwendige Ausarbeitung der einzelnen Kapitel übernahmen und sie dank fundiertem Sachverstand meisterten. Zu den Autoren im weiteren Sinne gehören auch Frau Dr. Johanna Lense und Frau Dr. Marion Hall, die wiederum ein Sachverzeichnis erstellte, das erst eine rationelle Handhabung des angebotenen Fachwissens ermöglicht. Dem Springer-Verlag, mit dem mich seit mehr als 30 Jahren eine enge Zusammenarbeit als Autor und Herausgeber verbindet, gebührt sicher die größte Anerken-

nung für die erstklassige technische Ausstattung des Buches, in erster Linie Herrn Dr. Dr. Heinz Götze, der trotz mancherlei Kritik mit der ihm eigenen Beharrlichkeit am bewährten Handbuchkonzept festhält und die ökonomischen Voraussetzungen für die Fertigstellung auch dieses Buches ermöglichte, aber auch den übrigen Mitarbeitern, Lektoren und Technikern des Verlages (pars pro toto sei Herr W. Bergstedt genannt), die ohne Ungeduld mit stets gleichbleibender Freundlichkeit Autoren und Herausgeber zum Weitermachen ermutigten. Wir alle hoffen, daß das jetzt vorgelegte Ergebnis der gemeinsamen Bemühungen den Bedürfnissen unserer Leser gerecht wird.

München

HERBERT BEGEMANN

# Inhaltsverzeichnis

<b>Systematik der Non-Hodgkin-Lymphome.</b> H. STEIN. Mit 30 Abbildungen und 8 Tabellen . . . . .	1
A. Zur Geschichte der Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome . .	1
B. Vergleich der wichtigsten Lymphomklassifikationen . . . . .	5
C. Häufigkeit der einzelnen Lymphomklassen . . . . .	7
D. Definition, Morphologie und Ableitung der einzelnen Lymphomarten	8
I. Lymphozytische Lymphome (m.L., lymphocytic) . . . . .	9
1. Chronische lymphatische Leukämie (CLL) . . . . .	9
2. Prolymphozyten-Leukämie . . . . .	16
3. Haarzellen-Leukämie (HZL) . . . . .	17
4. Mycosis fungoides . . . . .	22
5. Sézary-Syndrom . . . . .	23
6. T-Zonen-Lymphom . . . . .	25
II. Lymphome sekretorisches Ig bildender Zellen . . . . .	26
1. Plasmozytom . . . . .	27
2. Lymphoplasmozytisch/lymphoplasmozytoides (LP) Immunozy- tom (m.l., lymphoplasmocytic/lymphoplasmocytoid) . . . . .	27
III. Lymphome der Keimzentrumszellen (KZZ) . . . . .	37
1. Zentroblastisches/zentrozytisches Lymphom . . . . .	38
2. Zentrozytisches Lymphom . . . . .	42
3. Zentroblastisches Lymphom . . . . .	46
IV. Lymphoblastische Lymphome . . . . .	49
1. Burkitt-Lymphom und Lymphom vom Burkitt-Typ . . . . .	49
2. Lymphoblastisches Lymphom vom „Convolved Cell Type“ . .	52
3. Lymphoblastische Lymphome unklassifiziert . . . . .	56
V. Immunoblastisches Sarkom . . . . .	60
VI. Retikulosarkom . . . . .	66
E. Anhang . . . . .	67
Immunoblastische Lymphadenopathie . . . . .	67
Literatur . . . . .	71
<b>Ätiologie und Pathogenese der Non-Hodgkin-Lymphome.</b> K. BREMER Mit 4 Abbildungen und 5 Tabellen . . . . .	81
A. Einleitung . . . . .	81
B. Ätiologie . . . . .	81

I. Hinweise auf eine Virusätiologie . . . . .	82
1. Zytogenetische Untersuchungen . . . . .	82
2. Epidemiologische Untersuchungen . . . . .	82
3. Onkogene Viren . . . . .	83
II. Genetische Faktoren . . . . .	89
III. Störungen des Immunsystems . . . . .	90
1. Angeborene Immundefekte . . . . .	90
2. Autoimmunerkrankungen . . . . .	91
3. Chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion . . . . .	94
4. Medikamente und andere chemische Agenzien . . . . .	95
IV. Strahlenexposition . . . . .	96
V. Karzinogenese verhindernde Systeme . . . . .	97
C. Pathogenese . . . . .	103
I. Struktur und Funktion des menschlichen lymphatischen Zellsystems. K. BREMER und H. STEIN . . . . .	103
II. Oberflächencharakteristika menschlicher T- und B-Lymphozyten. K. BREMER und H. STEIN . . . . .	108
III. Korrelation der NHL-Entitäten zur B- und T-Zell- entwicklungsreihe . . . . .	113
1. Lymphoblastische Lymphome . . . . .	113
2. Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom . . . . .	115
3. Weitere lymphozytische T-Zell-Lymphome . . . . .	116
4. Lymphozytische B-Zell-Lymphome . . . . .	116
5. B-immunoblastische Lymphome . . . . .	118
6. Lymphome der Keimzentrumszellen . . . . .	118
7. Lymphome der sekretorischen Immunoglobulin bildenden Zellen . . . . .	119
IV. Regulation des lymphatischen Systems . . . . .	120
V. Kinetik der Lymphomzellen . . . . .	122
1. Wachstum von malignen Lymphomen . . . . .	123
2. Zellzykluszeiten . . . . .	123
3. Wachstumsfraktion . . . . .	125
4. Lymphknotenzellpopulationen . . . . .	127
5. Zellneubildung . . . . .	128
6. Beziehungen zwischen Zellproduktion und Zelluntergang bei NHL . . . . .	129
7. Zirkulation und Rezirkulation . . . . .	132
Literatur . . . . .	133
<b>Klinik der malignen Lymphome. J.P. OBRECHT. Mit 53 Abbildungen und 63 Tabellen . . . . .</b>	<b>159</b>
A. Retikulo- und Lymphosarkome . . . . .	159
I. Epidemiologie . . . . .	159
1. Vorkommen (Inzidenz) . . . . .	159
2. Alter . . . . .	160
3. Geschlecht . . . . .	162
II. Klinisch-histopathologische Korrelationen . . . . .	162
1. Beschwerden inkl. Allgemeinsymptome . . . . .	162
2. Initiale Manifestationen . . . . .	164



III. Klinisch-pathologische Korrelationen . . . . .	171
1. Noduläre (follikuläre) Lymphome . . . . .	172
2. Diffuse Lymphome . . . . .	174
IV. Diagnostik . . . . .	184
1. Morphologische Untersuchung des Knochenmarks . . . . .	186
2. Radiologische Untersuchungen . . . . .	191
3. Lymphographie . . . . .	195
4. Szintigraphische Diagnostik . . . . .	201
5. Bioptische Untersuchungen von Organen des Abdomens . . . . .	207
6. Ultraschalldiagnostik . . . . .	216
7. Die computerisierte Tomographie (CT) . . . . .	217
V. Die Stadieneinteilung – das sog. „Staging“ . . . . .	219
1. Das Vorgehen in der Praxis . . . . .	219
2. Das „Re-Staging“ . . . . .	222
3. Die Ann-Arbor-Klassifikation . . . . .	223
4. Kritik an der Ann-Arbor-Klassifikation – Vorschläge für neue Einteilungsprinzipien . . . . .	225
5. Zusammenfassung . . . . .	229
VI. Organmanifestationen . . . . .	230
1. Kopf und Hals . . . . .	230
2. Thorax und intrathorakale Manifestationen . . . . .	240
3. Maligne Lymphome des Gastrointestinaltraktes . . . . .	251
4. Nicht-gastrointestinale, abdominale Lymphome . . . . .	275
5. Andere extranodale maligne Lymphome . . . . .	287
VII. Immunologie . . . . .	300
1. Molekulare Mediatoren und ihre klinische Bedeutung . . . . .	301
2. Tumorassoziierte Antigene . . . . .	301
3. Antigene des Histokompatibilitätssystems (HL-A) . . . . .	302
4. Die zellständige Immunität . . . . .	303
5. Die humorale Immunität . . . . .	305
6. Antikörper (AK) gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) . . . . .	309
7. Das Komplementsystem . . . . .	310
8. Lymphozytäre Oberflächenmarker . . . . .	311
9. Infektionen . . . . .	316
10. Autoimmunopathien . . . . .	317
11. Zusammenfassung . . . . .	318
VIII. Zytogenetik . . . . .	319
IX. Andere Laborbefunde . . . . .	321
1. Blutbild . . . . .	321
2. Knochenmark . . . . .	326
3. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) . . . . .	329
4. Plasma-Proteine . . . . .	329
5. Enzyme im Serum . . . . .	330
6. Harnsäure . . . . .	331
7. Serum-Kupfer . . . . .	332
8. Serum-Eisen . . . . .	332
9. Spurenelemente (Zn, Mg) . . . . .	333
10. Paraneoplastische Syndrome . . . . .	333
X. Therapie . . . . .	336
1. Chirurgie . . . . .	337
2. Radiotherapie . . . . .	341

3. Chemotherapie . . . . .	402
4. Immunotherapie . . . . .	459
5. Kombination von Strahlen- und Chemotherapie . . . . .	463
6. Besondere Indikationen zur Therapie . . . . .	474
7. Therapeutische Schlußbemerkungen . . . . .	494
8. Sind NHL heilbar? . . . . .	497
B. Mycosis fungoides. S.A. BÜCHNER und J.P. OBRECHT . . . . .	502
I. Definition . . . . .	502
II. Historische Aspekte . . . . .	502
III. Häufigkeit, Geschlechts- und Altersverteilung . . . . .	503
IV. Klinisches Bild . . . . .	503
1. Innenorganbeteiligung . . . . .	507
2. Laborbefunde . . . . .	508
V. Histologie . . . . .	508
VI. Elektronenmikroskopie . . . . .	510
VII. Immunzytologische und enzymzytologische Befunde in Haut und Blut bei Mycosis fungoides . . . . .	511
VIII. Prognose . . . . .	511
IX. Pathogenese . . . . .	513
X. Ätiologie . . . . .	514
XI. Therapie . . . . .	515
1. Röntgen-Weichstrahltherapie . . . . .	516
2. Hochvolttherapie . . . . .	516
3. Chemotherapie . . . . .	516
4. Immunotherapie . . . . .	517
C. Sézary-Syndrom. S.A. BÜCHNER und J.P. OBRECHT . . . . .	517
I. Definition . . . . .	517
II. Historische Aspekte . . . . .	517
III. Klinisches Bild . . . . .	519
1. Beteiligung innerer Organe . . . . .	520
2. Verlauf und Prognose . . . . .	522
3. Laborbefunde . . . . .	523
IV. Histologie der Haut . . . . .	526
V. Elektronenmikroskopische Befunde . . . . .	526
VI. Ätiologie und Pathogenese . . . . .	528
VII. Therapie . . . . .	529
D. Haarzell-Leukämie (Hairy Cell Leukemia; HCL) . . . . .	531
I. Definition . . . . .	531
II. Historisches . . . . .	531
III. Nomenklatur und Synonyma . . . . .	531
IV. Epidemiologie . . . . .	532
V. Klinisches Bild . . . . .	532
1. Beschwerden . . . . .	532
2. Klinische Befunde . . . . .	533
3. Laborbefunde . . . . .	534
VI. Zytochemie . . . . .	536
1. Die unspezifische Esterase . . . . .	536
2. Die saure Tartrat-resistente Phosphatase (TRAP) . . . . .	538
3. Alkalische Phosphatase (ALP) . . . . .	540
4. Peroxidase (POX) . . . . .	540
5. Die $\alpha$ -Naphthol-AS-D-chloracetat-Esterase . . . . .	541

6. Die $\beta$ -Glucuronidase . . . . .	541
7. Die PAS-Reaktion (Periodic Acid-Schiff Reaction) . . . . .	541
8. Sudan-black B . . . . .	542
9. Andere . . . . .	542
VII. Pathologie . . . . .	542
1. Lichtmikroskopie der HC . . . . .	542
2. Ultrastruktur der HC . . . . .	542
3. Knochenmark . . . . .	546
4. Milz . . . . .	550
5. Leber . . . . .	552
6. Lymphknoten . . . . .	554
VIII. Zytogenetik . . . . .	555
IX. Pathophysiologie . . . . .	555
X. Immunologie . . . . .	560
XI. Biochemie . . . . .	563
XII. Diagnose und Differentialdiagnose . . . . .	565
XIII. Verlauf und Komplikationen . . . . .	566
XIV. Therapie . . . . .	569
1. Splenektomie . . . . .	570
2. Radiotherapie . . . . .	572
3. Chemotherapie . . . . .	572
4. Leukophorese . . . . .	574
XV. Pathogenese . . . . .	575
1. Membranrezeptoren . . . . .	575
2. Membranglobuline (SIg) . . . . .	577
3. Phagozytäre Aspekte . . . . .	581
4. Herkunft der HC . . . . .	584
Literatur . . . . .	585
<b>Sachverzeichnis . . . . .</b>	<b>673</b>

# Abkürzungen

AK	Antikörper
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALP	Alkalische Leukozytenphosphatase
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
BL	Burkitt-Lymphom
CAT	Computerisierte axiale Tomographie
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CNI	Totalnodale Bestrahlung
CR	Komplette Remission
CS	Klinische Stadieneinteilung
CT	Computerisierte Tomographie
D	Diffus
DH	Diffus histiozytär
DHL	Diffuses histiozytäres Lymphom
DL	Diffuses Lymphom
DML	Diffuses gemischtzelliges lymphozytär-histiozytäres Lymphom
DPDHL	Diffuses wenig differenziertes histiozytäres Lymphom
DPDLL	Diffuses wenig differenziertes lymphozytäres Lymphom
DPDM	Diffus wenig differenziert gemischtzellig
DU	Diffus undifferenziert
DUL	Diffuses undifferenziertes Lymphom
DWDLL	Diffuses gut differenziertes lymphozytäres Lymphom
EBV	Epstein-Barr-Virus
HC	Hairy cells
HCL	Hairy cell leukemia
HL	Histiozytäres Lymphom
HL-A	Antigene des Histokompatibilitätssystems
ITP	Idiopathische Thrombopenie
KZZ	Keimzentrumzellen
LDH	Laktatdehydrogenase
LSA	Lymphosarkom
MI	Malignes Immunozytom
MH	Morbus Hodgkin
ML	Malignes Lymphom
ML	Gemischtzelliges lymphozytär-histiozytäres Lymphom
N	Nodulär

NC	Keine Veränderung („no change“)
NCI	National Cancer Institute
NH	Nodulär histiozytär
NHL	Noduläres histiozytäres Lymphom
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NLL	Noduläres lymphozytäres Lymphom
NML	Noduläres gemischtzelliges lymphozytär-histiozytäres Lymphom
NPDLL	Noduläres wenig differenziertes lymphozytäres Lymphom
NUL	Noduläres undifferenziertes Lymphom
NWDLL	Noduläres gut differenziertes lymphozytäres Lymphom
P	Progression
PDLL	Wenig differenziertes lymphozytäres Lymphom
PDML	Wenig differenziertes gemischtzelliges Lymphom
PHA	Phythämagglutinin
POX	Peroxidase
PR	Partielle Remission
PS	Pathologische Stadieneinteilung
RSA	Retikulumzellsarkom
TBI	Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation)
TLI	Totallymphatische Bestrahlung
TRAP	Tartrat-resistente Phosphatase
UL	Undifferenzierte Lymphome
WDLL	Gut differenziertes lymphozytäres Lymphom