



AWMF-Register Nr.	025/013	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Non-Hodgkin-Lymphome

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). Ihr Anteil 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 (Kaatsch et al., 2016). 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 erhöhte Risiko zur Entwicklung von NHL haben Kinder und Jugendliche mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten, insbesondere T-Zell-Defekten, DNA-Reparaturdefekten und Chromosomenbrüchigkeitssyndromen.

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: Querschnittssymptome.

Häufigstes Allgemeinsymptom ist Fieber unklarer Ursache.

Typische Notfallsituationen stellen Tracheakompression, 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, und ein Zytokin-Release-Syndrom, sowie 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, Zytogenetik und Molekulargenetik 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 Einflußstauung 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 immer 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%. Molekularzytogenetik und Molekulargenetik und, falls möglich, Zytogenetik, sind in jedem Fall anzustreben. Sie bieten nicht nur eine umfassende biologische Charakterisierung der Erkrankung sondern können eine therapierelevante Einordnung des NHL-Subtyps anhand spezifischer chromosomaler Aberrationen ermöglichen. 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 des 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 überhaupt 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)
FISH	Tumortupfpräparate
Falls möglich: Zytogenetik	in Kulturmedium oder sterilem NaCl 0,9%

b) Erguss oder befallenes Knochenmark (>20%)

Untersuchung	Knochenmark	Erguss
Zytomorphologie	Ausstrichpräparate	Zytozentrifugenpräparate
Immunphänotypisierung	KM mit Heparinzusatz	Erguss mit Heparinzusatz
Molekulargenetik	KM mit EDTA-Zusatz	Erguss mit Heparinzusatz
FISH	Ausstrichpräparate	Zytozentrifugenpräparate
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 (ALCL, LBL)	EDTA-KM / -Blut
Molekulargenetik (ALCL, Burkitt)	EDTA-KM / -Blut

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" (Swerdlow S.H. et al., 2008).

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 2008 trägt den neueren Erkenntnissen der Überlappung zwischen einzelnen Entitäten Rechnung, indem die

Kategorie von sogenannten „Grauzonenlymphomen“ mit aufgenommen wird. Dies ist in der pädiatrischen Population insbesondere in der Grauzone zwischen Hodgkin Lymphomen und Non-Hodgkin Lymphomen von Bedeutung.

Tabelle 2 zeigt die häufigsten im Kindes- und Jugendalter vorkommenden Non-Hodgkin-Entitäten nach der WHO-Klassifikation 2008. 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 2008. Aufgeführt sind die in dieser Altersklasse am häufigsten vorkommenden Entitäten.

Diagnosen	%*
<u>Vorläufer-Zell Lymphome = Lymphoblastische Lymphome</u>	
Vorläufer-B-Zell-lymphoblastisches Lymphom	3
Vorläufer-T-Zell-lymphoblastisches Lymphom	14
<u>Reife B-Zell-NHL</u>	
Burkitt-Lymphom/Leukämie	38
<i>B-NHL, zwischen Burkitt und DLBCL</i>	5
Diffus großzellige B-Zell-NHL, morphologische Varianten:	10
<ul style="list-style-type: none"> • Centroblastisch • Immunoblastisch • Anaplastisches B-Zell-Lymphom 	
<u>Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, Subtypen</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • T-Zell-Histiozyten-reiches-B-Zell-Lymphom 	<1
<ul style="list-style-type: none"> • Primäres DLBCL des ZNS 	<1
Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	4
<u>ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom</u>	<<1
<u>Plasmoblastisches Lymphom</u>	
MALT-Lymphome	3
Pädiatrisches Follikuläres Lymphom	2,5
Epstein-Barr-Virus assoziierte Lymphoproliferationen	
<u>Reife T-Zell NHL</u>	
Großzellig anaplastisches Lymphom (ALCL), ALK positiv	13
Großzellig anaplastisches Lymphom (ALCL), ALK negativ	<1
Primär kutanes CD30-pos T-Zell-Lymphom	<1
Periphere T-NHL	2
Aggressive NK-Zell-Leukämie	
Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom	
Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasal	
Peripheres T-Zell-Lymphom, nws	
Epstein-Barr-Virus positive T-Zell lymphoproliferative Erkrankung des Kindesalters	

Abkürzungen: nws, nicht weiter spezifiziert; MALT, mucosa associated lymphoid tissue

*relative Häufigkeiten im NHL-BFM Registry 2012 (06/2012-06/2015)

4. Prätherapeutisches Staging

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

Laboruntersuchungen:

- Blutbild mit Differenzialblutbild, Retikulozytenzahl und Ausstrichen.
- Knochenmarkuntersuchung:
 - Zytomorphologie, Immunologie, ggf. Zytogenetik und Molekulargenetik.
 - 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.
- Minimal disseminierte Erkrankung (bei Patienten mit ALCL, T-LBL, Burkitt): EDTA-KM und -Blut (quantitative PCR für ALK-Fusionstranskripte; Durchflusszytometrie, PCR für TCR-Rearrangement, Long-distance-PCR).

Prätherapeutische Diagnostik zu 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, ersatzweise CT mit Kontrastmittel
- HNO-Bereich: MRT, ersatzweise CT mit Kontrastmittel
- 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).

Morphologischen 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 nicht mit persistierend vitalem Tumor gleichzusetzen sind und daher zunächst eine morphologische Verlaufsuntersuchung indizieren sollten, kann PET-Positivität ansonsten als Hinweis für eine erforderliche Biopsie gewertet werden.

Stadieneinteilung

Die am weitesten verbreitete Stadieneinteilung für NHL des Kindes- und Jugendalters ist die St. Jude Stadieneinteilung (Tabelle 3).

Tabelle 3. St. Jude Stadieneinteilung (Murphy, 1980)

Stadium I:	Eine einzelne nodale oder extranodale Tumormanifestation ohne lokale Ausbreitung, mit Ausnahme von mediastinalen, abdominalen und epiduralen Lokalisationen.
Stadium II:	Mehrere nodale u./o. extranodale Manifestationen auf derselben Seite des Zwerchfells mit oder ohne lokale Ausbreitung. Nicht: Mediastinale, epidurale oder ausgedehnte nicht resektable abdominale Lokalisationen. Multilokaler Knochenbefall.
Stadium III:	Lokalisationen auf beiden Seiten des Zwerchfells, alle thorakalen Manifestationen (Mediastinum, Thymus, Pleura), alle ausgedehnten nichtresektablen abdominalen Manifestationen, Epiduralbefall.
Stadium IV:	Befall des Knochenmarks (< 25 %) und/oder des ZNS.

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 $\geq 25\%$ Lymphoblasten wird die Krankheit per Definition als ALL bezeichnet.

Die Schwäche der Murphy-Klassifikation liegt in der Einordnung von Patienten mit ausgedehntem Haut- oder Knochenbefall ohne Knochenmarkbefall und in der Erfassung mittels neuer sensitiver Methoden detektiertem minimalem Befall. Daher wurde aktuell für Studien international das neue „International Pediatric NHL Staging System“ (IPNHLSS, Tabelle 4) eingeführt (Rosolen et al., 2015).

Tabelle 4. Internationales Pädiatrisches NHL Staging System (IPNHLSS, Rosolen et al., 2015)

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 ileocoecal lokalisiert] mit oder ohne einem lokalen mesenterialen Lymphknotenbefall) Alle paraspinalen oder epiduralen Manifestationen unabhängig von anderen Lokalisationen Eine einzelne Knochenmanifestation mit begleitendem extranodalem 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 Knochenmark (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

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 3 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. Im NHL-BFM Registry 2012 finden sich auch evidenzbasierte Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen für einige spezifische Entitäten z.B.

- Primär mediastinale großzellige B-NHL (PMLBL)
- Pädiatrisch folliculäre Lymphome
- Marginalzonenlymphome
- 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 Behandlungsstrategie (Reiter et al., 2000, Burkhardt et al., 2006). Die Stratifizierung der Therapieintensität erfolgt nach dem Ausbreitungsstadium. Patienten mit Stadium III und Stadium IV erhalten eine Re-Intensivierung.

Reife B-Zell-Lymphome

Eine Therapiestrategie, bestehend aus wiederholten sehr kurzen Therapiekursen, hat sich in mehreren großen multizentrischen Studien als hoch effizient erwiesen (Woessmann et al., 2005, Patte et al., 2007, Cairo et al., 2007, Gerrard et al., 2008). 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/ μ L 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. Es liegen erste vielversprechende Studienergebnisse zur Erweiterung der Chemotherapie mit monoklonale anti-CD20 Antikörper (Rituximab) vor.

Für die Therapie der PMLBL, pädiatrisch folliculäre Lymphome und Marginalzonenlymphome sind spezielle Empfehlungen über die NHL-BFM Studiengruppe verfügbar.

Großzellig anaplastische Lymphome

Die Therapiestrategie für B-Zell-Lymphome erwies sich auch in der Behandlung der Patienten mit großzellig anaplastischen Lymphomen als erfolgreich (Seidemann et al., 2001, Brugières et al., 2009, Le Deley et al., 2010). Bisher wurden klinische Kriterien wie Befall von Haut, Mediastinum, Lunge, Leber, Milz und ZNS zur Stratifizierung der Therapieintensität herangezogen. Als prognostisch bedeutsame Parameter, die in Zukunft Therapiestratifizierung erlauben, wurden die minimal disseminierte Erkrankung im KM und Blut gemessen mittels qualitativer und quantitativer PCR für NPM-ALK-Fusionstranskripte und die ALK-Antikörpertiter etabliert (Damm-Welk et al., 2007, Ait-Tahar et al., 2010, Mussolin et al., 2013).

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 Wert (Reiter et al., 1994). 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 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 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 jedoch keine Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensraten im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie, wohl aber eine Erhöhung der Therapietoxizität (Link et al., 1990). 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 (Burkhardt et al., 2006, Salzburg et al., 2007). Patienten mit Stadium III und IV sollten eine intensivierete intrathekale MTX Therapie erhalten.

Patienten mit ZNS-Befall:

Systemische Hochdosis-MTX-Therapie, intensivierete intrathekale Chemotherapie und Schädelbestrahlung sind hocheffektiv und stellen den derzeitigen Therapiestandard (Salzburg et al., 2007). Die Standarddosis der therapeutischen Schädelbestrahlung ist 24 Gy für Kinder ≥ 2 Jahre (im 2. Lebensjahr 18 Gy). Im ersten Lebensjahr wird keine Schädelbestrahlung durchgeführt.

Reife B-Zell-Lymphome

Patienten ohne manifesten ZNS-Befall

Intrathekale Chemotherapie und systemische Methotrexattherapie sind eine ausreichende ZNS-Protektion. Eine Schädelbestrahlung ist nicht erforderlich (Salzburg et al., 2007, Patte et al., 2007, Cairo et al., 2007).

Patienten mit ZNS-Befall: Diese Patienten haben eine deutlich schlechtere Prognose. Rezidive treten mehrheitlich im ZNS auf (Cairo et al., 2007, Salzburg et al., 2007). Eine Schädelbestrahlung zusätzlich zu systemischer und intrathekaler Chemotherapie ergibt keine besseren Ergebnisse (Patte et al., 2001, Cairo et al., 2007, Salzburg et al., 2007). In kontrollierten Studien wird derzeit der Wert einer intensivierten intrathekalen Dreifachtherapie in Kombination mit systemischer Hochdosis-MTX- und -Cytarabin-Therapie geprüft.

Großzellig anaplastische Lymphome.

Diese Entität hat eine sehr geringe Tendenz zur Besiedelung des ZNS (Salzburg et al., 2007). 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 (Brugières et al., 2009).

5.5 Knochenmarktransplantation

Die allogene Knochenmarktransplantation ist eine Option für:

- Patienten mit lymphoblastischem Lymphom und fehlendem Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie
- Rezidivpatienten mit lymphoblastischem Lymphom in 2. Remission
- Rezidivpatienten mit B-Zell-Lymphom in 2. Remission
- Rezidivpatienten mit großzellig anaplastischem Lymphom

Eine autologe Knochenmarktransplantation bzw. Hochdosischemotherapie mit peripherem Blutstammzellrescue spielt für Patienten mit Rezidiv oder Progress eines lymphoblastischen Lymphoms oder eines ALCL derzeit keine Rolle mehr. Für Patienten mit ALCL wurde dies in einer prospektiven Studie geprüft (Abstract: Ruf et al., 2015). Der Stellenwert der Hochdosischemotherapie für die Konsolidierung von Patienten mit Rezidiv eines reifzelligen B-NHL, die eine 2. Remission erreichen, ist nicht abschließend geklärt und abhängig von der Subentität. Für Patienten mit DLBCL-Rezidiven ist sie nach retrospektiven Auswertungen derzeit indiziert (abs: Woessmann et al., 2014). Eine Hochdosischemotherapie kann für Patienten mit reifen B-NHL und Resttumor am Therapieende eine Intensivierungsoption darstellen.

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.

Aktuell sind die evidenzbasierten Therapieempfehlungen im Manual zum NHL-BFM Registry 2012 zusammengefasst.

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.

6. Nachsorge

Überwachung der Remission nach Therapieende:

Zeit ab Diagnose*	Interval	Untersuchung
Erstes Jahr	Monatlich	Klinische Untersuchung, Blutbild, bildgebende Kontrolle des Lokalbefundes; LDH etc. bei unklaren Befunden
Zweites Jahr	Alle 2 Monate	Klinische Untersuchung, Blutbild, bildgebende Kontrolle des Lokalbefundes; LDH etc. bei unklaren Befunden. Echo jährlich
Drittes Jahr	Alle 4 Monate	Klinische Untersuchung, Blutbild, bildgebende Kontrolle des Lokalbefundes; LDH 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. Spätfolgennachsorge nach lokalen oder nationalen Standards.**

* bzw. Ende der Erhaltungstherapie bei LBL.

****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.

Therapie des Rezidivs

Die Überlebenschance nach Eintreten eines Rezidivs ist sehr unterschiedlich nach NHL-Entität. Aufgrund der geringen Zahl an Rezidiven ist die Entwicklung erfolversprechender 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.

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. Neue Re-Induktionsansätze sollten in Phase I/II Studien geprüft werden. 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 sinnvoll. Für Patienten mit einem Progress ist eine intensive, in Studien auch experimentelle Re-Induktion mit z.B. Brentuximab Vedotin oder ALK-Inhibitoren gefolgt von einer allogenen Blutstammzelltransplantation indiziert. Patienten mit späten Rezidiven haben mit einer Vinblastin-Dauertherapie eine gute Heilungschance. Eine Hochdosisschemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation hat derzeit keinen Stellenwert in der Therapie der ALCL-Rezidive (Abstract: Ruf et al., 2015)

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 neuen Substanzen in Phase I/II Studien verabreichen zu können, ist die Verlegung in entsprechend qualifizierte Zentren zu prüfen.

Literatur

1. Ait-Tahar K, Damm-Welk C, Burkhardt B, Zimmermann M, Klapper W, Reiter A, Pulford K, Woessmann W. Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood* 2010;115:3314-9.
2. Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, Mann G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Reiter A. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol* 2009;27:897-903.
3. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Doerffel W, Mann G, Henze G, Niggli F, Ludwig WD, Janssen D, Riehm H, Schrappe M, Reiter A. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:491-9.
4. Cairo MS, Gerrard M, Spoto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, Weston C, Perkins SL, Raphael M, McCarthy K, Patte C. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007;109:2736-43.
5. Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B, Schieferstein J, Viehmann S, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Harbott J, Reiter A, Woessmann W. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007;110:670-7.

6. Gerrard M, Cairo MS, Weston C, Auperin A, Pinkerton R, Lambilliotte A, Sposto R, McCarthy K, Lacombe MJ, Perkins SL, Patte C. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol* 2008;141:840-7.
7. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2016 (1980-2015). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2016.
8. Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky IM, Lamant L, Woessmann W, Pillon M, Hobson R, Mauguén A, Reiter A, Brugières L. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3987-93.
9. Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med* 1990;322:1169-74.
10. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment in childhood non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980;7:332-339.
11. Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, Zimmermann M, Franceschetto G, Pulford K, Reiter A, Rosolen A, Woessmann W. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia* 2013;27:416-22.
12. Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, Lutz P, Coze C, Perel Y, Raphaël M, Terrier-Lacombe MJ. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-9.
13. Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R, Weston C, Raphael M, Perkins SL, McCarthy K, Cairo MS; FAB/LMB96 International Study Committee. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109:2773-80.
14. Reiter A, Zimmermann W, Zimmermann M, von Schweinitz D, Riehm H, Mildemberger H. The role of initial laparotomy and second-look surgery in the treatment of abdominal B-cell non-Hodgkin's lymphoma of childhood. A report of the BFM Group. *Eur J Pediatr Surg* 1994;4:74-81.

15. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Schirg E, Henze G, Schellong G, Gadner H, Riehm H. 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;95:416-421.
16. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, Guillerman RP, Sandlund JT, Patte C, Reiter A, Cairo MS. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol* 2015;33:2112-8.
17. Ruf S, Brugieres L, Pillon M, Zimmermann M, Attarbaschi A, Melgrenn K, Williams D, Uyttebroeck A, Wrobel G, Reiter A, Woessman W. Risk-adapted therapy for patients with relapsed or refractory ALCL – final report of the prospective ALCL-Relapse Trial of the EICNHL. *Br J Haematol* 2015;171:45-45.
18. Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I, Klapper W, Wacker HH, Ludwig WD, Niggli F, Mann G, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *J Clin Oncol* 2007;25:3915-22.
19. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G, Dorffel W, Zimmermann M, Mann G, Gadner H, Parwaresch R, Riehm H, Reiter A. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001;97:3699-3706.
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. IARC; 2008.
21. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, Ludwig WD, Klingebiel T, Graf N, Gruhn B, Juergens H, Niggli F, Parwaresch R, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105:948-958.
22. Woessmann W, Zimmermann M, Burkhardt B, Meinhardt A, Rosenbusch C, Vaillant V, Oschlies I, Klapper W, Niggli F, Kabickova E, Attarbaschi A, Mann G, Schrappe M, Reiter A. Relapsed or Refractory Burkitt Lymphoma in Children and Adolescents after BFM-type First-line Therapy - A BFM Group Report. *Blood* 2014;124:1738.

Autoren

Birgit Burkhardt und Wilhelm Wößmann

Verfahren der Konsensbildung

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

Aktualisierung 2017

Die Leitlinie wurde entsprechend der Methodischen Empfehlungen (Informeller Konsensus) der AWMF als Leitlinie der Entwicklungsstufe 1 erstellt. Die Autoren haben die Leitlinie verfasst und den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt. Änderungen und Ergänzungen wurden eingearbeitet.

Erklärung über Interessenkonflikte

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Bei dieser Leitlinie hat keiner der beteiligten Experten oder Autoren einen Interessenskonflikt, insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Angaben zu den Interessenkonflikten wurden von Wilhelm Wößmann bewertet. Die Bewertung der eigenen Angaben ist eine Selbstbewertung.

Autoren und Mitglieder der Expertengruppe

Birgit Burkhardt, Münster, (GPOH); Wolfram Klapper, Kiel, (BDP/DGP); Udo Kontny, Aachen, (GPOH), Britta Maecker-Kolhoff, Hannover, (GPOH); Lorenz Trümper, Göttingen, (DGHO); Wilhelm Wößmann, Gießen, (GPOH)

Beteiligte wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

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)

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Ursula Creutzig, Hannover
Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

1. Fassung von 1997, Überarbeitung 05/2017,
Geplante nächste Überarbeitung: 05/ 2022

Erstellungsdatum:	01/1997
Überarbeitung von:	05/2017
Nächste Überprüfung geplant:	05/2022

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online