



Mantelzell-Lymphom (MCL)

Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	obligat
Chromosomenanalyse	Heparin	fakultativ
FISH	EDTA oder Heparin	obligat
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	fakultativ

Mantelzell-Lymphome (MCL) machen etwa 3-10% aller reifen B-Zellneoplasien aus. Das mittlere Alter bei Diagnose beträgt etwa 60 Jahre. Männer erkranken mehr als doppelt so häufig wie Frauen. Als klinischer Risiko-Score ist der MIPI (*MCL International Prognostic Index*) etabliert. Hier gehen als Parameter der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten sowie LDH- und Leukozytenwerte ein.

Klassifikation

Beim Mantelzell-Lymphom (MCL) handelt es sich klassischer Weise um eine aggressive, nicht kurativ behandelbare B-Zell Neoplasie, die sich linear aus naiven B-Zellen entwickelt. Jedoch werden auch indolente Varianten wie leukämische nicht-nodale MCL und in situ Mantelzell-Neoplasien (ISMCN) anerkannt. Gemäß der neuen WHO-Klassifikation 2017 (Swerdlow et al. 2017) wird das Mantel-Zelllymphom (MCL) entsprechend klinisch-pathologischer Eigenschaften und zugrundeliegender pathogener Signalwege in zwei Subtypen unterteilt:

- MCL mit unmutiertem/minimal mutiertem IGHV und SOX11-positiv
- MCL mit mutiertem IGHV und SOX11- negativ

Diagnostik

Zytomorphologie

In der Diagnostik der verschiedenen Lymphomentitäten ist die Zytomorphologie und Histologie für die Steuerung der nachgeordneten Diagnostik richtungsweisend. Zum einen ermöglicht die Beurteilung des Blut- und Knochenmarksausstrichs eine erste wegweisende Aussage, ob eine Lymphomausschwemmung besteht oder möglich ist. Auch für die Beurteilung des Reifegrads der Lymphome sind Zytomorphologie und Histologie nützlich.

Immunphänotypisierung

Die Immunphänotypisierung erlaubt bei Lymphomen eine eindeutige Festlegung der Linienzugehörigkeit zur T- oder B-Linie. Ferner ist die multiparametrische Durchflusszytometrie oftmals zur Abgrenzung einer reaktiven Veränderung von einer lymphatischen Neoplasie unverzichtbar, z.B. bei EBV-Infektionen.

Mantelzelllymphome exprimieren CD5 und sind meist negativ für CD23 im Unterschied zur B-CLL. Tabelle 1 zeigt charakteristische Befunde beim MCL.

Tabelle 1: Immunphänotypisierung beim MCL

Antigen	Befund
CD19	+
CD20	+
CD22	+
CD23	+/-
CD25	-
FMC7	+
CD79a	+
CD5	+
sig	+
CD10	+/-
CD11c	-
CD103	-



Chromosomenanalyse

Charakteristische Translokation t(11;14)(q13;q32) ist charakteristisch beim MCL

Charakteristisch beim Mantelzell-Lymphom ist die Translokation t(11;14)(q13;q32), die zu einem *IGH*-*Cyclin D1* (*CCND1*)-Rearrangement führt. Statt einem *IGH-CCND1*-Rearrangement kommen auch Varianten vor, bei denen die leichten Ketten der Immunglobuline *IGK* oder *IGL* in ein Rearrangement mit *CCND1* involviert sind. Darüber hinaus treten sehr selten Rearrangements unter Involvement von *CCND2* (12p13) bzw. *CCND3* (6p21) auf. Meist finden sich noch weitere, zum Teil komplexe zytogenetische Aberrationen (siehe Aufzählung unterhalb).

Zusätzliche zytogenetische Aberrationen bei MCL

Balancierte Translokationen:

t(11;14)(q13;q32)/*IGH-CCND1*

seltener: t(8;14)(q24;q32)/*IGH-MYC*, 3q27/*BCL6*-Rearrangements

Zugewinne:

3q, 7p, 8q, 11q, Trisomie 12, 13q, 15q, 18q, tetraploider Chromosomensatz

Verluste:

1p, 6q, 8p, 9p, 11q, 13q, 17p, Y

Molekulargenetik

CyclinD1- (*CCND1*-) Überexpression charakteristisch für MCL

Auf molekularer Ebene lässt sich das Mantelzell-Lymphom am besten durch Messung der *CyclinD1*(*CCND1*) -Überexpression bestätigen. Darüber hinaus ist ein Nachweis des *IGH-CCND1*-Rearrangements (auch *IGH-BCL1*-Rearrangement) möglich. Allerdings können aufgrund der Heterogenität der Bruchpunkte nur ca. 40 % aller *IGH-CCND1*-Rearrangements mittels PCR nachgewiesen werden. Als zusätzlicher Marker, insbesondere für *CCND1*-negative Mantelzell-Lymphome, kann die *SOX11*-Expression bestimmt werden. Die prognostische Relevanz der *SOX11*-Überexpression wird derzeit kontrovers diskutiert. Bei einigen Patienten liegen weitere klinisch relevante Mutationen in den Genen *ATM*, *TP53* oder *NOTCH1/2* vor. *ATM* (+0-75%) und *CCND1* (35%) stellen die am häufigsten betroffenen Genloci dar (Beà S et al 2013). Bei 18 % der Patienten mit Mantelzell-Lymphom wird zudem eine Mutation im Exon 58 des *UBR5*-Gens nachgewiesen. Mutationen wie diese in *NOTCH1/2* sind vor allem von prognostischer und potentieller therapeutischer Bedeutung.

Molekulare Marker beim MCL:

- *IGH-CCND1*
- *SOX11*
- *UBR5*
- *TP53*
- *ATM*
- *NOTCH1/2*
- *CCND1*-Überexpression

Prognose

Patienten mit einer *TP53*-Deletion (17p-Deletion) bzw. einer *CDKN2A*-Deletion (9p-Deletion) haben unabhängig vom Proliferationsmarker Ki-67 und dem Risiko-Score MIPI eine ungünstigere Prognose.

Beim Auftreten von beiden Deletionen ergibt sich ein additiver prognostisch ungünstiger Effekt. Die Prognose von Patienten mit heterozygoter *CDKN2A*-Deletion unterscheidet sich nicht von Patienten mit homozygoter *CDKN2A*-Deletion.

Therapie

Laut der aktuellen **Onkopedia-Leitlinie zum Mantelzell-Lymphom** sollten Patienten mit indolenten Lymphomen wenn immer möglich im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden.

Empfehlung

Gemäß der aktuellen **Onkopedia-Leitlinie zum Mantelzell-Lymphom** wird neben der Erhebung klinischer und laborchemischer Parameter aus peripherem Blut (Zellzählung, Differenzialblutbild, Retikulozyten BSG, Elektrophorese, Gesamteiweiß, GOT, GPT, AP, γ -GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker, LDH, β^2 -Mikroglobulin, Quick-Wert, PTT) eine zytologische und histologische Untersuchung des Knochenmarks, bei leukämischem Verlauf auch eine FACS-Analyse der Oberflächenmarker aus peripherem Blut empfohlen.

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/diagnostisches-angebot/reife-b-zellneoplasien/mantelzell-lymphom-mcl.html#referenzen>