



Hochmaligne B-Zelllymphome (HGBl) mit Gen-Rearrangements

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



Stand: Oktober 2018

Hochmaligne B-Zelllymphome mit *MYC* und *BCL2* und/oder *BCL6* Rearrangements (HGBL) machen etwa 3-10% der Fälle mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) aus (Rosenthal, Younes 2016). Bei ca. 20% der Fälle entstehen sie durch Transformation aus einem follikulären Lymphom. Die Mehrheit der „double hit“ HGBL (ca. 75%) zeigt eine *MYC*- und eine *BCL2* Translokation, die Beteiligung von *BCL6* ist deutlich seltener (Haberl et al. 2016).

Klassifikation

Der Begriff HGBL (High Grade B-cell Lymphoma mit *MYC* und *BCL2* und/oder *BCL6* Rearrangements) wurde in der WHO-Klassifikation 2017 neu eingeführt (Swerdlow et al. 2017). Dabei handelt es sich um Lymphome, welche zu den reifen B-Zellneoplasien gehören und welche ein 8q24/*MYC*-Rearrangement und ein 18q21/*BCL2*- und/oder ein 3q27/*BCL6*-Rearrangement aufweisen.

HGBL WHO-Klassifikation 2017 (Swerdlow et al. 2017)

Reife B-Zell Neoplasie Hochmalignes B-Zelllymphom mit 8q24/*MYC*-Rearrangement und 18q21/*BCL2*- und/oder ein 3q27/*BCL6*-Rearrangement

Ausnahmen stellen Fälle dar, bei denen die Kriterien für ein follikuläres Lymphom oder ein lymphoblastisches Lymphom erfüllt sind. Früher wurden diese Lymphome als „double hit lymphoma“ bzw. „triple hit lymphoma“ bezeichnet. Diese Fälle zeigen eine variable Morphologie von DLBCL, Burkitt Lymphom und selten follikulären Lymphomen.

Der in der WHO Klassifikation 2008 eingeführte Begriff der BCLU Lymphome (unklassifizierbares B-Zell Lymphom), welcher den Großteil der nun zur Kategorie der HGBLs gehörenden Fälle beinhaltet, soll nach der WHO-Klassifikation 2017 dagegen nicht weiter verwendet werden (Swerdlow et al. 2008; Swerdlow et al. 2017). Selten wurden auch „quadruple hit lymphomas“ (= multiple hit lymphomas) beschrieben, bei denen neben *MYC/BCL2/BCL6* zudem ein *CCND1*-Rearrangement gefunden wird (Haberl et al. 2016). Diese werden in der WHO-Klassifikation 2017 allerdings nicht mit aufgeführt.

Diagnostik

Zytomorphologie

Die Zytomorphologie und Histologie ist für die Steuerung der nachgeordneten Diagnostik richtungsweisend. So ermöglicht die Beurteilung des Knochenmarkausstrichs eine erste wegweisende Aussage, ob eine Lymphominfiltration besteht oder möglich ist. Auch für die Beurteilung des Reifegrads der Lymphome sind Zytomorphologie und Histologie nützlich.

Double hit HGBL zeigen eine sehr variable Morphologie. Die Mehrzahl (69% bei *MYC/BCL2* und 85% bei *MYC/BCL6*) weist eine DLBCL-Morphologie auf (Li S et al. 2016).

Immunphänotypisierung

HGBL sind reife B-Zelllymphome mit Expression von CD19, CD20, CD79a und PAX5. Einige „double-hit“ HGBL zeigen in der Durchflusszytometrie keine Immunglobulin-Expression, möglicherweise aufgrund multipler Translokationen im IG-Lokus. Die Abwesenheit der IG-Expression kann nicht als Beweis für ein Vorläufer-B-Zelllymphom interpretiert werden. In den meisten Fällen (75-90%) werden CD10- und *BCL6* exprimiert, IRF4/MUM1 ist in etwa 20% der Fälle exprimiert.

Chromosomenanalyse

Zytogenetisch zeigen die HGBL – neben den definierenden *MYC*-, *BCL2*- bzw. *BCL6*- Rearrangements – meist einen komplexen Karyotyp mit zahlreichen numerischen und strukturellen Aberrationen. Häufige zytogenetische Veränderungen beinhalten Zugewinne der Chromosomen 1q, 3q, 7q, 8q, 12q, 18q sowie Verlust von 17p und 6q.

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Beim HGBL ist FISH gut geeignet, gerade auch an Interphase-Zellkernen, die bekanntermaßen betroffenen Genloci zu adressieren. Weiterhin kann FISH zur Abklärung bei komplizierten Chromosomenveränderungen in Ergänzung zur klassischen Metaphasen-Analyse mittels Painting oder 24-Farben-FISH die Ergebnisse klären und untermauern.

Molekulargenetik

Molekulargenetisch wurden Mutationen in den Genen *TP53* (21%) und *MYC* (24%) beobachtet (Haberl et al. 2016), wobei *TP53* Mutationen bei *MYC/BCL2*-rearrangierten HGBL häufiger bei denen mit *MYC/BCL6*-Rearrangement gefunden wurden (Gebauer et al. 2015).



Prognose

Beim HGBL handelt es sich meist um aggressive Lymphome mit ungünstiger Prognose. Dabei gibt es prognostisch keinen Unterschied zwischen *double hit* (*MYC/BCL2* oder *MYC/BCL6*) und *triple hit* (*MYC/BCL2/BCL6*) HGBL. Dagegen scheinen Patienten mit einer Morphologie ähnlich der DLBCL eine bessere Prognose als Patienten mit einer Burkitt-ähnlichen Morphologie zu besitzen. Intensivere Therapien (z.B. mit EPOCH-R) führen zu einem längeren Progressions-freien Überleben (Petrich et al. 2014, Dunleavy et al. 2014). Eine weitere Verbesserung der Prognose könnte durch die Verwendung von spezifischen Therapien, wie beispielsweise *BCL2*-Inhibitoren, erzielt werden.

Empfehlung

Wichtige Hinweise zum Untersuchungsmaterial

Bei Nachweis von Lymphozyten im peripheren Blut kann die Diagnostik zunächst mit großer Sicherheit ohne eine Knochenmarkbiopsie oder eine Lymphknoten-Entnahme durchgeführt werden. Stehen vergrößerte Lymphknoten klinisch im Vordergrund, sollte einer entnommen und histologisch sowie immunhistologisch aufgearbeitet werden. Von diesen Befunden ausgehend ist dann im Einzelfall und bei klinischer Relevanz eine erweiterte Materialentnahme z.B. von Knochenmark sinnvoll.

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/en/diagnostisches-angebot/mature-b-cell-neoplasms/highly-malignant-b-cell-lymphoma-with-gene-rearrangements.html#referenzen>