



## 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



## Stand: Oktober 2018

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 (ISMEN) 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 Lymphomasschwemmung 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 IGH 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,  $\gamma$ -GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker, LDH,  $\beta^2$ -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/en/diagnostisches-angebot/mature-b-cell-neoplasms/mantle-cell-lymphoma.html#referenzen>