



Reife B-Zellneoplasien (Übersicht)

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	je nach Entität



Stand: Oktober 2018

Bei reifen B-Zellneoplasien treten charakteristischerweise Translokationen unter Involvierung von 14q32 auf, wobei ein Onkogen in die Nähe des Enhancers der schweren Kette des Immunglobulinlocus (*IGH*) gelangt und überexprimiert wird. Seltener treten auch sogenannte variante Translokationen auf, bei denen statt des *IGH*-Locus einer für eine der leichten Ketten der Immunglobuline kodierenden Loci *IGK* (2p11) bzw. *IGL* (22q11) beteiligt ist.

Die Diagnostik beruht auf einem Zusammenspiel verschiedener Methoden:

- ✓ **Zytomorphologie:** Beurteilung des Reife- und des Infiltrationsgrads im Knochenmark bzw. peripheren Blut.
- ✓ **Immunphänotypisierung:** Zuordnung zur B- oder T-Zellreihe. Viele Lymphomentitäten zeigen charakteristische Immunphänotypen (z.B. folliculäres Lymphom oder Mantelzelllymphom).
- ✓ **Chromosomenanalyse, FISH, Molekulargenetik:** Nachweis charakteristischer genetischer Aberrationen
- ✓ **Immunhistochemie:** zentrale Rolle im Rahmen der Histopathologie, speziell auch der Lymphknoten

Klassifikation

Unter dem Begriff reife B-Zellneoplasien werden biologisch und klinisch heterogene Erkrankungen des B-lymphatischen Systems zusammengefasst. Die Einteilung erfolgt anhand der Histologie und des Immunphänotyps. Reife B-Zellneoplasien weisen ein breites Spektrum an möglichen zytogenetischen Aberrationen auf. Einzelne Entitäten zeigen dabei typische Muster balancierter und/oder unbalancierter Aberrationen, jedoch sind diese für eine endgültige Diagnosestellung nicht spezifisch genug. Für eine genaue Zuordnung der Erkrankung zu einer spezifischen Entität sind stets Histologie und Immunphänotypisierung hinzuzuziehen.

Diagnostik

Zytomorphologie

In der Diagnostik der verschiedenen Lymphomentitäten ist die Zytomorphologie und Histologie für die Steuerung der nachgeordneten Diagnostik richtungsweisend. Die Beurteilung des Blut- oder Knochenmarkausstrichs ermöglicht eine erste wegweisende Aussage, ob eine Lymphominfiltration besteht oder möglich ist. Auch für die Beurteilung des Reifegrads der Lymphome sind Zytomorphologie und Histologie notwendig.

Immunphänotypisierung

Neben der CLL zeigen weitere Subtypen charakteristische Immunphänotypen: Follikuläre Lymphome weisen eine starke Oberflächenexpression von Immunglobulinen auf und exprimieren meist das Antigen CD10, wohingegen CD5 nicht exprimiert wird. Mantelzelllymphome exprimieren CD5 und sind meist negativ für CD23 im Unterschied zur B-CLL. Die Haarzelleleukämie exprimiert CD103, CD11c und CD25; dagegen wird CD25 bei der varianten Form der Haarzelleleukämie nicht exprimiert. Andere Lymphome zeigen weniger spezifische Immunphänotypen, z.B. das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder das Marginalzonenlymphom.



Tabelle 1: Charakteristische Befunde B-Zell-Lymphomen

Antigen	B-CLL	B-PLL	MZL	SMZL	HZL	FL	MCL	DLBCL
CD19	+	+	+	+	+	+	+	+
CD20	(+)	+	+	+	+	+	+	+
CD22	(+)	+	+	+	+	+	+	+
CD23	+	-	-	-/+	-/+	+/-	-/+	+/-
CD25	-	-	-	-/+	+	-	-	
FMC7	-	+	+	+	+	+	+	+/-
CD79a	+	+	+	+	+	+	+	+
CD5	+	-	-	-	-/+	-	+	-
sig	(+)	+	(+)	(+)/+	(+)	+	+	+/-
CD10	-	-	-	-/+	-/+	+/-	-/+	-/+
CD11c	-	-	+/-	-/+	+	-	-	

MZL: Marginalzonenlymphom, SMZL: splenisches Marginalzonenlymphom, HZL: Haarzelleukämie, FL: follikuläres Lymphom, MCL: Mantelzellymphom, DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom.

Chromosomenanalyse / FISH / Molekulargenetik

Übersicht zytogenetischer Aberrationen und molekularer Marker

Anhand von Chromosomenanalyse und Interphase-FISH-Analysen lassen sich bei den B-Zell-Lymphomen charakteristische Rearrangements detektieren. Einige dieser (balancierten) Rearrangements, wie t(11;14)(q13;q32) oder t(14;18)(q32;q21), können auch auf molekularer Ebene mittels PCR nachgewiesen werden. Da die Bruchpunkte auf genomischer Ebene jedoch sehr unterschiedlich sein können, liegt die Trefferquote der PCR nur bei 40-80%.



Tabelle 2: Übersicht zytogenetischer und molekularer Veränderungen bei B-Zellneoplasien

Erkrankung	Zytogenetische Aberrationen	Molekulare Marker
BL Burkitt-Lymphom	balancierte Translokationen: t(8;14)(q24;q32)/IGH-MYC, t(2;8)(p11;q24)/IGK-MYC, t(8;22)(q24;q11)/IGL-MYC Zugewinne: 1q, +7, +12 Verluste: 6q13q32-34, 17p	TCF3, CCDN3, TP53, RHOA, SMARCCA4, ARID1A
CLL Chronische lymphatische Leukämie	balancierte Translokationen: t(14;18)(q32;q21)/IGH/BCL2 Zugewinne: 12, 2p, 8q24 Verluste: 13q, 11q, 6q, 17p, 14q Siehe auch CLL	TP53, SF3B1, NOTCH1, ATM, BIRC3, POT1, MYD88
DLBCL Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	balancierte Translokationen: 3q27/BCL6, 8q24/MYC und 18q21/BCL2 Rearrangements: z.B.: t(14;18)(q32;q21) Zugewinne: 3q, 9q	TP53, EZH2Y64, FOXO1
FL Follikuläres Lymphom	balancierte Translokationen: t(14;18)(q32;q21)/IGH-BCL2 selten t(8;14)(q24;q32)/IGH-MYC bzw. andere 8q24/MYC- Rearrangements, 3q27/BCL6-Rearrangements Zugewinne: 1(q), 6p, 7, 8, 12(q), 17, 18/18q, 21, X Verluste: 1p, 6q, 7q, 9p, 10q, 13q, 17p Siehe auch FL	BCL2, KMT2D, TNFRSF14, EZH2Y641, EPHa7, CREBBP, BCL6,MEF2B, EP300, TNFAIP3(A20), FAS, TP53
HZL und HZL-v Haarzelleukämie und Haarzelleukämie Variante	HZL: Keine spezifischen Aberrationen HZL-v: - Zugewinn: 5 - Verluste: 7q, 17p Siehe auch HZL	BRAFV600E (nur bei HZL) TP53 (bei HZL-v)
LPL Lymphoplasmazytisches Lymphom	balancierte Translokationen: t(9;14)(p13;q32)/IGH-PAX5 Zugewinne: Trisomien 3, 4, 18 Verluste: 6q (nicht spezifisch für LPL) Siehe auch Morbus Waldenström	MYD88L265P, CXCR4S338X, ARID1A, TP53, CD79B, KMT2D
MCL Mantelzell-Lymphom	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, 12, 13q, 15q, 18q, häufig tetraploide Klone Verluste: 1p, 6q, 8p, 9p, 11q, 13q, 17p, Y Siehe auch MCL	IGH-CCND1, SOX11, UBR5, TP53, ATM, NOTCH1,NOTCH2, CCND1-Über-expression
MM/MGUS Multiples Myelom/ Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	balancierte Translokationen: t(4;14)(p16;q32), t(6;14)(p21;q32), t(11;14)(q13;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), t(12;14) (p13;q32), 8q24/MYC-Rearrangements Zugewinne: 1q, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21 Verluste: 1p, 13 Siehe auch MM	NRAS, KRAS, BRAF
MALT Extranodale Marginalzonenlymphome Mucosa assoziierter Gewebe	balancierte Translokationen: t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(p14.1;q32) Zugewinne: 3, 18 Verluste: 6q Häufigkeiten der Aberrationen variieren je nach Ort der Erkrankung	-
nod. MZL nodales Marginalzonenlymphom	Zugewinne: 3,18 Verluste: 6q	-
SMZL splenisches Marginalzonenlymphom	balancierte Translokationen: komplexe zytogenetische Aberrationen inkl. t(9;14)(p13;q32) mit PAX5 und IGH-Genen Zugewinne: 3(q), 12, 18 Verluste: 6q, 8p, 7q, 13q, 17p	NOTCH2
B-PLL Prolymphozytenleukämie	17p13/TP53-Deletionen, häufig komplexer Karyotyp, ähnliches zytogenetisches Aberrationsspektrum wie bei der CLL	TP53, JAK1, JAK3
HGBL High grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements	8q24/MYC-Rearrangement zusammen mit 18q21/BCL2- und/oder 3q27/BCL6-Rearrangement. Zugewinne: 1q, 3q, 7q, 8q, 12q, 18q Verluste: 17p und 6q 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. Siehe auch HGBL	TP53, MYC



Prognose

Aufgrund der Heterogenität und Komplexität des Aberrationsspektrums ist die prognostische Bedeutung im Einzelfall innerhalb der verschiedenen Entitäten sehr variabel. Deshalb sind neben klinischen Parametern viele Einzelbefunde aus der Diagnostik von entscheidender Bedeutung für den richtigen Zeitpunkt zwischen *watch and wait* und Therapieeinleitung. Zunehmend beeinflussen diese Befunde auch direkt die Wahl der Therapeutika (*precision medicine*) und sind bei den Zulassungen der Medikamente berücksichtigt (z.B. TP53-Alterationen bei der CLL).

Empfehlung

Die Diagnostik der reifen B-Zellneoplasien ist aktuell sehr viel umfassender als vor 5 - 10 Jahren und ihre Ergebnisse aus Blut, Knochenmark und/oder Lymphknoten haben vielfach neben diagnostischer und prognostischer Relevanz auch direkte Auswirkung auf die Wahl einer potentiellen Therapie. Verschiedene therapeutische Ansätze sind so effektiv, dass man heute die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) zum Teil mit in die Remissionskontrollen einführt. Methode der Wahl ist hier zumeist die Immunphänotypisierung.

Wichtiger Hinweis zum Untersuchungsmaterial

Bei Nachweis von Lymphomzellen im peripheren Blut kann die Diagnostik zunächst mit großer Sicherheit ohne eine Knochenmarkbiopsie oder eine Lymphknoten-Entnahme durchgeführt werden. Von diesen Befunden ausgehend ist dann im Einzelfall und bei klinischer Relevanz eine erweiterte Materialentnahme sinnvoll.

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/en/diagnostisches-angebot/mature-b-cell-neoplasms/mature-b-cell-neoplasms.html#referenzen>