



Follikuläres Lymphom (FL)

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



Das folliculäre Lymphom (FL) zählt zu den häufigsten indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen in Westeuropa und den USA. Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose liegt zwischen 60 und 65 Jahren, wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind als Männer. Das FL entsteht aus den B-Zellen des Follikelzentrums (Zentroblasten).

Klassifikation

Das FL zählt laut WHO-Klassifikation 2017 zu den reifen B-Zellneoplasien. Aktuell werden zusätzlich zum klassischen Follikulären Lymphom vier variante Formen des FL unterschieden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: FL WHO-Klassifikation 2017 (Swerdlow et al., 2017)

Variante Formen des FL	
In situ FL	Infiltration einzelner Keimzentren mit <i>IGH-BCL2</i> t(14;18)-positiven Zellen; geringes Progressionspotential
Primär intestinales FL	<i>IGH/BCL2</i> t(14;18) positiv, meist auf Darmmukosa beschränkt, geringes Progressionsrisiko
Testikuläres FL	Keine <i>BCL2</i> -Translokation
Diffuse Variante des FL	Keine <i>IGH-BCL2</i> t(14;18) Translokation, ähnliches Expressionsprofil wie typisches FL

Die Stadieneinteilung des FL erfolgt nach der Ann Arbor-Klassifikation und wird anhand des Zentroblastenanteils in die Grade 1, 2, 3A und 3B und 4 unterteilt (siehe Tabelle 2). Die Grade 1-3A zählen zu den indolenten Lymphomen, wohingegen der Grad 3B den aggressiven Lymphomen zugeordnet wird. Nur ein Drittel der Patienten weisen zur Zeit der Erstdiagnose ein Grad 1 oder 2 FL auf.

Tabelle 2: Stadieneinteilung des FL nach der Ann-Arbor-Klassifikation (Onkopedia-Leitlinie FL 2017)

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
III ₁	subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III ₂	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von

- nicht erklärbares Fieber >38°C
- nicht erklärbares Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

Diagnostik

Zytomorphologie

In der Diagnostik der verschiedenen Lymphomentitäten ist die Zytomorphologie und Histologie von Blut, Knochenmark und Lymphknoten für die Steuerung der nachgeordneten Diagnostik richtungweisend. Zum einen ermöglicht die Beurteilung des Knochenmarkausstrichs eine erste wegweisende Aussage, ob eine Lymphomauschwemmung 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.

Follikuläre Lymphome weisen eine starke Oberflächenexpression von Immunglobulinen auf und exprimieren meist das Antigen CD10, wohingegen CD5 nicht exprimiert wird.

Tabelle 3: Charakteristische Befunde bei FL



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

Chromosomenanalyse

Translokation t(14;18)(q32;q21) ist charakteristisch beim FL

Die häufigste zytogenetische Veränderung beim FL stellt die balancierte Translokation t(14;18)(q32;q21) dar. Diese Aberration tritt bei ca. 90% der Patienten mit Grad I und II FL auf und geht einher mit einem Rearrangement zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Locus *IGH* und dem *BCL2*-Gen, was zu einer Überexpression von *BCL2* und somit zur Hemmung des programmierten Zelltods führt (Horsman et al., 1995; Rowley et al., 1988). Variante *BCL2* Translokationen, die ein Rearrangement mit den Immunglobulin-Leichtketten-Loci eingehen, treten eher selten auf. Ebenso lassen sich *BCL2* Rearrangements bei Grad 3B FL seltener beobachten (Ott et al., 2002). *BCL2* Translokationen stellen eine charakteristische genetische Veränderung dar, sind aber nicht spezifisch für das FL, da sie auch bei anderen reifen B-Zellneoplasien – wenn auch mit geringerer Häufigkeit – vorkommen.

Da das *IGH-BCL2*-Rearrangement mittels nested-PCR oder RT-PCR auch im peripheren Blut oder in reaktiven Lymphknoten von gesunden Individuen nachgewiesen werden konnte (Roulland et al., 2003; Schmitt et al., 2006; Summers et al., 2001), scheint diese genetische Veränderung nicht allein für die Entwicklung eines FL verantwortlich zu sein.

Zytogenetische Aberrationen beim FL

Balancierte Translokationen:

t(14;18)(q32;q21)/*IGH-BCL2*

seltene 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

Die meisten FL-Patienten haben zusätzliche Aberrationen

Bei ca. 90% der Patienten treten zusätzliche genetische Aberrationen auf. Bei 5-15% der Fälle werden Aberrationen des langen Arms von Chromosom 3 (3q27) und/oder *BCL6*-Rearrangements bei Grad 3B FL beobachtet (Katzenberger et al., 2004; Ott et al., 2002). Außerdem kann es zu weiteren unbalancierten Ereignissen kommen. Häufig kommt es zum Verlust von 1p, 6q, 7q, 9p, 10q, 13q und 17p und/oder zu Zugewinnen von Chromosom 1(q), 6p, 7, 8, 12q, 18/18q, 21 oder zu einem zusätzlichem X-Chromosom (Mamessier et al., 2014; Höglund et al., 2004; Offit et al., 1993; Tilly et al., 1994).

Zusatzaberrationen sind mit ungünstiger Prognose assoziiert

In seltenen Fällen tritt neben der t(14;18) die Translokation t(8;14)(q24;q32)/*IGH-MYC* auf, was mit einer ungünstigen Prognose einhergeht. Ein komplexer Karyotyp, Deletionen im langen Arm von Chromosom 6 (6q23-26), 17p-Deletionen, Mutationen im *TP53*-Gen, Verluste des kurzen Arms von Chromosom 1, Trisomie 12, Zugewinne des kurzen Arms von Chromosom 18 und des X-Chromosoms sind ebenfalls mit einer ungünstigeren Prognose und einer kurzen Transformationszeit in ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) assoziiert (Levine et al., 1998; Tilly et al., 1994). Bei 30-40% der Patienten mit FL kommt es zur Progression und Transformation in high-grade Lymphome wie dem DLBCL oder dem hochmalignen B-Zell-Lymphom mit *MYC*- und *BCL2*- und/oder *BCL6*-Rearrangement (HGBL). Bei einer solchen Transformation sind meistens zusätzliche genetische Aberrationen, insbesondere *BCL2* und *MYC* Rearrangements, involviert (Fiedler et al., 1991; Lee et al., 1989). Mutationsanalysen zeigen außerdem, dass bei transformierten FL vermehrt Mutationen in den Genen *KMT2D* (*MLL2*), *CREBBP*, *EZH2*, *BCL2* und *MEF2B* vorkommen (Bouska et al., 2017).



Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH)

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) stellt bei nachweisbaren Lymphomzellen im Blut oder Knochenmark eine informative Untersuchung zum Nachweis einer t(14;18) im Rahmen der FL-Diagnostik dar. Gerade auch bei unklarem Befund kann eine Differenzierung zu anderen indolenten Lymphomen erfolgen.

Molekulargenetik

BCL2-Rearrangement ist charakteristisch für FL

In 80-90% der Fälle kann ein BCL2-Rearrangement (IGH-BCL2) nachgewiesen werden. Durch die Translokation t(14;18)(q32;q21) kommt es zu einem BCL2-Rearrangement in 18q in den Bereich des Immunglobulinschwerkettenlocus 14q32. Da dieses Rearrangement allerdings auch bei 20% aller großzelligen B-Zelllymphome auftritt, ist es nicht ganz spezifisch für das FL. Unabhängig vom Bruchpunkt führt das BCL2-Rearrangement zu einer Überexpression des BCL2-Gens, das unter die Kontrolle des Promotors des Immunglobulinschwerketten-Gens gelangt. In den meisten Fällen ist das Rearrangement mittels PCR nachweisbar, die ergänzend zur FISH-Analyse durchgeführt werden kann.

Darüber hinaus kommt bei einer Transformation des FL in ein high-grade Lymphom wie dem DLBCL vermehrt zu Mutationen in den Genen KMT2D (MLL2), CREBBP, EZH2, BCL2 und MEF2B.

Tabelle 4: Häufigkeit der Mutationen beim FL zum Zeitpunkt der Diagnose (Swerdlow et al. 2017)

Gen	Häufigkeit	Art der Veränderung
BCL2	85-90%	Translokation, Mutation
KMT2D (MLL2)	85%	Mutation
TNFRSF14	45-65%	Deletion, Mutation
EZH2	60%	Mutation (Y64I)
EPHA7	70%	Mutation
CREBBP	33%	Deletion, Mutation
BCL6	45%	Translokation, Mutation
MEF2B	15%	Mutation
EP300	10%	Deletion, Mutation
TNFAIP3 (A20)	20%	Deletion, Mutation
FAS	5%	Mutation
TP53	<5%	Deletion, Mutation
MYC	<5%	Translokation, Zugewinn

Prognose

Internationaler Prognostik Index (FLIPI) dient der Risikoklassifikation beim FL

Zur Risikoeinschätzung des FL wird der International Prognostic Index (FLIPI) verwendet. Dieser klinische Risikoscore berücksichtigt folgende Parameter:

Risikofaktoren der FL:

- Alter >60 Jahre
- <4 befallene Lymphknotenregionen
- LDH -Erhöhung
- Ann-Arbor Stadium III oder IV
- Hämoglobin <12 g/dl

Tabelle 5: FLIPI-Risikoscore bei FL (Onkopedia-Leitlinie FL 2017)

Anzahl Risikofaktoren	Rezidivrisiko	10-Jahreüberlebensrate (%)
0-1	niedrig	62-71
2	intermediär	48-51
3-5	hoch	34-36

Empfehlung

Wichtige Hinweise zum Untersuchungsmaterial

Die Diagnose sollte möglichst auf Basis einer operativen Lymphknotenexstirpation sowie vorab bzw. parallel auch aus peripheren Blut und Knochenmark angestrebt werden. Zum ersten Screening bei nicht zugängigen, z. B. retroperitonealen Lymphknoten kann alternativ eine Lymphknotenbiopsie vorgenommen werden. Eine reine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist aufgrund möglicher fokaler Heterogenität des Lymphomgewebes und der eventuellen Notwendigkeit weiterer immunologischer und molekulargenetischer Untersuchungen nicht ausreichend. Bei Nachweis von Lymphomzellen 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 eine Lymphknoten 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.ml.com/erkrankungendiagnostik/reife-b-zellneoplasien/folikulaeres-lymphom-fl.html#referenzen>