



## 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



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:**

- ④ **Zytomorphologie:** Beurteilung des Reife- und des Infiltrationsgrads im Knochenmark bzw. peripheren Blut.
- ④ **Immunphänotypisierung:** Zuordnung zur B- oder T-Zellreihe. Viele Lymphomentitäten zeigen charakteristische Immunphänotypen (z.B. folliculäres Lymphom oder Mantelzelllymphom).
- ④ **Chromosomenanalyse, FISH, Molekulargenetik:** Nachweis charakteristischer genetischer Aberrationen
- ④ **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 Knochenmarksausstrichs 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 Haarzelleukämie exprimiert CD103, CD11c und CD25; dagegen wird CD25 bei der varianten Form der Haarzelleukämie 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
<b>BL</b> Burkitt-Lymphom	<b>balancierte Translokationen:</b> t(8;14)(q24;q32)/IGH-MYC, t(2;8)(p11;q24)/IGK-MYC, t(8;22)(q24;q11)/IGL-MYC <b>Zugewinne:</b> 1q, +7, +12 <b>Verluste:</b> 6q13q32-34, 17p	TCF3, CCDN3, TP53, RHOA, SMARCCA4, ARID1A
<b>CLL</b> Chronische lymphatische Leukämie	<b>balancierte Translokationen:</b> t(14;18)(q32;q21)/IGH/BCL2 <b>Zugewinne:</b> 12, 2p, 8q24 <b>Verluste:</b> 13q, 11q, 6q, 17p, 14q Siehe auch <b>CLL</b>	TP53, SF3B1, NOTCH1, ATM, BIRC3, POT1, MYD88
<b>DLBCL</b> Diffus großzelliges  B-Zell-Lymphom	<b>balancierte Translokationen:</b> 3q27/BCL6, 8q24/MYC und 18q21/BCL2 Rearrangements: z.B.: t(14;18)(q32;q21) <b>Zugewinne:</b> 3q, 9q	TP53, EZH2Y64, FOXO1
<b>FL</b> Follikuläres Lymphom	<b>balancierte Translokationen:</b> t(14;18)(q32;q21)/IGH-BCL2 selten t(8;14)(q24;q32)/IGH-MYC bzw. andere 8q24/MYC- Rearrangements, 3q27/BCL6-Rearrangements <b>Zugewinne:</b> 1(q), 6p, 7, 8, 12(q), 17, 18/18q, 21, X <b>Verluste:</b> 1p, 6q, 7q, 9p, 10q, 13q, 17p Siehe auch <b>FL</b>	BCL2, KMT2D, TNFRSF14, EZH2Y641, EPHa7, CREBBP, BCL6, MEF2B, EP300, TNFAIP3(A20), FAS, TP53
<b>HZL und HZL-v</b> Haarzelleukämie und Haarzelleukämie Variante	<b>HZL:</b> Keine spezifischen Aberrationen <b>HZL-v:</b> - <b>Zugewinn:</b> 5 - <b>Verluste:</b> 7q, 17p Siehe auch <b>HZL</b>	BRAFV600E (nur bei HZL)  TP53 (bei HZL-v)
<b>LPL</b> Lymphoplasmazytisches Lymphom	<b>balancierte Translokationen:</b> t(9;14)(p13;q32)/IGH-PAX5 <b>Zugewinne:</b> Trisomien 3, 4, 18 <b>Verluste:</b> 6q (nicht spezifisch für LPL) Siehe auch <b>Morbus Waldenström</b>	MYD88L265P, CXCR4S338X, ARID1A, TP53, CD79B, KMT2D
<b>MCL</b> Mantelzell-Lymphom	<b>balancierte Translokationen:</b> t(11;14)(q13;q32)/IGH-CCND1, seltener: t(8;14)(q24;q32)/IGH-MYC, 3q27/BCL6- Rearrangements <b>Zugewinne:</b> 3q, 7p, 8q, 11q, 12, 13q, 15q, 18q, häufig tetraploide Klone <b>Verluste:</b> 1p, 6q, 8p, 9p, 11q, 13q, 17p, Y Siehe auch <b>MCL</b>	IGH-CCND1, SOX11, UBR5, TP53, ATM, NOTCH1, NOTCH2, CCND1-Über-expression
<b>MM/MGUS</b> Multiples Myelom/  Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	<b>balancierte Translokationen:</b> t(+;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 <b>Zugewinne:</b> 1q, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19, 21 <b>Verluste:</b> 1p, 13 Siehe auch <b>MM</b>	NRAS, KRAS, BRAF
<b>MALT</b> Extranodale Marginalzonenlymphome Mucosa assoziierter Gewebe	<b>balancierte Translokationen:</b> t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(p14.1;q32) <b>Zugewinne:</b> 3, 18 <b>Verluste:</b> 6q Häufigkeiten der Aberrationen variieren je nach Ort der Erkrankung	-
<b>nod. MZL</b> nodales Marginalzonenlymphom	<b>Zugewinne:</b> 3, 18 <b>Verluste:</b> 6q	-
<b>SMZL</b> splenisches Marginalzonenlymphom	<b>balancierte Translokationen:</b> komplexe zytogenetische Aberrationen inkl. t(9;14)(p13;q32) mit PAX5 und IGH-Genen <b>Zugewinne:</b> 3(q), 12, 18 <b>Verluste:</b> 6q, 8p, 7q, 13q, 17p	NOTCH2
<b>B-PLL</b> Prolymphozytenleukämie	17p13/TP53-Deletionen, häufig komplexer Karyotyp, ähnliches zytogenetisches Aberrationsspektrum wie bei der CLL	TP53, JAK1, JAK3
<b>HGBL</b> <b>High grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements</b>	8q24/MYC-Rearrangement zusammen mit 18q21/BCL2- und/oder 3q27/BCL6-Rearrangement. <b>Zugewinne:</b> 1q, 3q, 7q, 8q, 12q, 18q <b>Verluste:</b> 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.	TP53, MYC



---

Siehe auch **HGBL**

---



### 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/erkrankungendiagnostik/reife-b-zellneoplasien/reife-b-zellneoplasien-uebersicht.html#referenzen>