



Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL)

Stand: August 2020

Durch kontinuierliche Forschung und zielgerichtete Untersuchungen von Blut und Knochenmark ergeben sich verschiedene diagnostische Empfehlungen für Patienten mit splenischem Marginalzonenlymphom (SMZL).

Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	EDTA oder Heparin	obligat
Chromosomenanalyse	Heparin	fakultativ
FISH	EDTA oder Heparin	fakultativ
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	fakultativ



Splenisches Marginalzonenlymphom - Definition und Merkmale

Das splenische Marginalzonenlymphom (SMZL) gehört zur Gruppe der Marginalzonenlymphome und ist eine seltene reife B-Zellneoplasie mit indolentem klinischem Verlauf. Die jährliche Inzidenz beträgt 0,13/100.000 Personen (Liu et al. 2013). Die Erkrankung tritt im Median in der 6. Lebensdekade auf und manifestiert sich in der Milz unter häufiger Beteiligung von Knochenmark und peripherem Blut. Das SMZL entsteht aus B-Zellen der Marginalzone der weißen Milzpulpa (Swerdlow et al. 2017).

Die Ätiologie des SMZL ist nicht aufgeklärt, jedoch scheint neben erworbenen pathogenen Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen eine immunologische Stimulation eine Rolle zu spielen. Epidemiologische Studien weisen außerdem auf einen Zusammenhang zu viralen Infekten mit dem humanen Herpesvirus 8 sowie dem Hepatitis C Virus (HCV) hin (Benavente et al. 2011, Hermine et al. 2002).

Klassifikation des splenischen Marginalzonenlymphoms

Die Gruppe der Marginalzonenlymphome macht unter den Non-Hodgkin-Lymphomen bis zu 9% aus (The non-Hodgkin's Lymphoma classification project 1997). Anhand der Lokalisation des primären Tumors werden in der WHO-Klassifikation (2017) drei Entitäten unterschieden:

- das splenische Marginalzonen-Lymphom (SMZL)
- das extranodale Marginalzonen-Lymphom des Mukosa-assoziierten Gewebes (MALT-Lymphom)
- das nodale Marginalzonen-Lymphom (NMZL) sowie der Subtyp des pädiatrischen nodalen Marginalzonen-Lymphoms

Allen drei Entitäten sind der indolente Verlauf und die damit verbundene günstige Prognose gemein.

Diagnostik beim splenischem Marginalzonenlymphom

Zytomorphologie

In der Diagnostik der verschiedenen Lymphom-Entitäten 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 Lymphomasschwemmung oder eine Lymphominfiltration bestehen oder möglich sind. Auch für die Beurteilung des Reifegrads der Lymphozyten sind Zytomorphologie und Histologie nützlich.

Zytomorphologisch können beim splenischem Marginalzonenlymphom im peripheren Blutaussstrich lymphatische Zellen mit kurzen, polar angeordneten Villi, plasmazytoide lymphatische Zellen und unauffällige Lymphozyten nachgewiesen werden. Die morphologische Differenzierung von anderen Lymphom-Entitäten ist meist nicht einfach (Haferlach 2020).

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.

Die neoplastischen Zellen exprimieren die B-Zell-Antigene CD19, CD20, CD22, CD79a und CD79b. Häufig liegt eine Expression von membranständigem Immunglobulin (meist IgM, seltener IgD) und FMC7 vor. In der Regel werden CD5, CD10 und CD103 nicht exprimiert. In seltenen Fällen kann es jedoch zu einer Expression von CD5 kommen, diese ist nicht mit einer veränderten Prognose assoziiert (Baseggio et al. 2010). Da CD5 ein wichtiger Marker zur Abgrenzung eines splenischen Marginalzonenlymphoms gegenüber anderen lymphatischen Entitäten, wie der **chronischen lymphatischen Leukämie** oder dem **Mantelzell-Lymphom** ist, muss diese auch anhand morphologischer und genetischer Parameter erfolgen. Die Antigene CD11c, CD23, CD25, CD43 und Cyclin D1 können variabel exprimiert werden. Im Gegensatz zum Mantelzell-Lymphom wird Cyclin D1 beim splenischem Marginalzonenlymphom nur schwach exprimiert und kann zur Differenzierung dienen (Arcaini et al. 2016, Piris et al. 2017).

Tabelle 1: Immunphänotypisierung beim splenischem Marginalzonenlymphom



Marker	Befund
CD19	+
CD20	+
CD22	+
CD79a	+
CD79b	+
FMC7	+
sIgM	+
CD10	-
CD103	-
CD5	+/-
CD11c	+/-
CD23	+/-
CD43	+/-
CD25	+/-
sIgD	+/-
Cyclin D1	+/-

Chromosomenanalyse

Bis zu 80% der Patienten mit splenischem Marginalzonenlymphom haben einen aberranten Karyotyp (Zinzani 2012), wobei die Hälfte dieser Patienten einen komplex aberranten Karyotyp aufweist (Salido et al. 2010). Es finden sich verschiedene numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen, von denen allerdings keine spezifisch für das SMZL ist.

Die häufigste chromosomale Veränderung beim splenischem Marginalzonenlymphom ist die 7q-Deletion, die bei 39% der Fälle mit aberrantem Karyotyp und nur selten bei anderen reifen B-Zellneoplasien vorliegt. Neben der 7q-Deletion wird in etwa 25% der Fälle eine Trisomie 3 oder ein Zugewinn von 3q beobachtet. Weitere Aberrationen sind Zugewinne von 1q, 8q, 12(q) bzw. 18 und/oder Verluste von 1p, 6q, 8p bzw. 13q. In etwa 12% der Fälle liegt eine Translokation unter Involvierung des IGH-Locus (14q32) vor (Salido et al. 2010).

In sehr seltenen Fällen liegt beim splenischem Marginalzonenlymphom die Translokation t(2;7)(p12;q21); CDK6/IGK vor, die zu einer Aktivierung des CDK6-Gens führt (Brito-Babapulle et al. 2002).

Zytogenetische Aberrationen beim splenischem Marginalzonenlymphom

Zugewinne:

1q, 3(q), 8q, 12(q), 18

Verluste:

1p, 6q, 7q, 8p, 13q

Balancierte Translokationen:

t(14)(q32)

t(2;7)(p12;q21)/CDK6-IGK

Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)

Da sich das splenische Marginalzonenlymphom gerade durch das Fehlen charakteristischer Translokationen auszeichnet, wie sie beispielsweise bei dem **follikulären Lymphom** (t(14;18); IGH-BCL2), dem **Mantelzell-Lymphom** (t(11;14); IGH-CCND1) und dem MALT-Lymphom (t(11;18); BIRC3/MALT1, t(14;18); IGH/MALT1 oder t(1;14); IGH/BCL10) vorkommen, kann die Chromosomenanalyse wie auch die Fluoreszenz in situ Hybridisierung wesentlich dazu beitragen, das Vorliegen phänotypisch ähnlicher Lymphomentitäten abzugrenzen. Auch das Vorhandensein einer 7q-Deletion kann auf das Vorliegen eines SMZL hindeuten.

Molekulargenetik

Bei einem SMZL sind die am häufigsten mutierten Gene *KLF2* (21%), *NOTCH2* (20%), *TP53* (15%) und *IGLL5* (14%). Mutationen in den drei Genpaaren *KLF2* und *IGLL5*, *TP53* und *NOTCH2* sowie *TP53* und *KLF2* treten nur sehr selten gemeinsam auf, was auf das mögliche Vorliegen von genetischen Subtypen des SMZL hindeutet (Oquendo et al. 2019). Insbesondere treten bei Patienten mit SMZL häufig Mutationen des NFκB-Signalweges auf. Neben dem Transkriptionsfaktor *KLF2* sind weitere rekurrent mutierte Gene des NFκB-Signalwegs: *TNFAIP3* (13%), *MYD88* (8%), *TRAF3* (8%),



CARD11 (5%), IKBKB (4%) und BIRC3 (4%) (Oquendo et al. 2019, Parry et al. 2015, Clipson et al. 2015). Ferner zeigen etwa 30% der Patienten Rearrangements der variablen Region (V) der schweren Kette (H) der Immunglobuline (IG), die dasIGHV1-2*04-Allel betreffen. Seltener liegen Rearrangements der Allele IGHV4-34 (~12%) und IGHV3-23 (~9%) vor (Salido et al. 2010, Bikos et al. 2010).

Prognose beim splenischen Marginalzonenlymphom

Beim splenischen Marginalzonenlymphom handelt es sich um eine indolente Erkrankung. Die Prognose ist meist sehr gut und das mediane Überleben beträgt 10 Jahre. Allerdings findet bei 5-10% der Patienten eine Transformation in ein großzelliges B-Zelllymphom, v. a. in ein **diffus großzelliges B-Zelllymphom** statt (Xing et al. 2015). Die Prognose für Patienten mit einem transformierten SMZL ist ungünstig (Florindez et al. 2019).

Beim splenischen Marginalzonenlymphom hat sich noch kein prognostischer Score fest etabliert. Bestrebungen zur Risikostratifizierung gibt es seitens der SMZL study group, deren prognostischer Index folgende Parameter berücksichtigt: Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Lactatdehydrogenase, extrahilare Lymphadenopathie (Kalpadakis et al. 2014). Auch der Intergruppo Italiano Linformi Index (IIL) schließt die klinischen Parameter des Hämoglobin-Wertes und des Lactatdehydrogenase-Wertes mit ein, ebenfalls in den IIL geht darüber hinaus der Serum Albumin Wert ein (Arcaini et al. 2006). Mutationen des TP53-Gens sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert und für Patienten mit Mutationen von NOTCH2 und KLF2 wurde eine frühere Behandlungsbedürftigkeit beobachtet (Parry et al. 2015).

Splenisches Marginalzonenlymphom - Empfehlung

Gemäß der aktuellen **Leitlinie der „European Society for Medical Oncology“ (ESMO) zu Marginalzonenlymphomen** erfordert die Diagnosestellung eines splenischen Marginalzonenlymphoms neben der Erhebung von klinischen und laborchemischen Parametern eine zytomorphologische und immunphänotypische Analyse von peripherem Blut und Knochenmarkaspirat sowie eine histologische und immunhistochemische Untersuchung des Knochenmarks. In einem kleinen Teil der Fälle ist für die Diagnosestellung oder für den Ausschluss eines splenischen diffus kleinzelligen B-Zell-Lymphoms der roten Pulpa (SDRPL) eine Milzentfernung notwendig (Zucca et al. 2020).

In der Regel wird eine Therapie initiiert, wenn eine fortschreitende oder symptomatische Splenomegalie vorliegt und/oder jegliche progressive Zytopenie nachweisbar ist (Hämoglobin <10 g/dl, Thrombozyten <80.000/ μ l, Neutrophile <1000/ μ l) (Zucca et al. 2020). Die Beurteilung des Therapieansprechens erfordert, wie die Diagnosestellung, das Zusammenspiel der Methoden der Zytomorphologie, Immunphänotypisierung sowie Histologie und Immunhistochemie. So wird neben dem klinischen Parameter der Milzgröße auch die hämatologische Erholung, der Anteil zirkulierender klonaler Zellen im Blut und das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration beurteilt (Zucca et al. 2020).

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/reife-b-zellneoplasien/splenisches-marginalzonenlymphom-smzl.html#referenzen>