

Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome

M. Kremer, S. Ihrler, H. Horny, K. Sotlar

Maligne Lymphome sind primäre Neoplasien des lymphatischen Gewebes. Unterschieden werden die verschiedenen Formen des Hodgkin-Lymphoms (HL) und der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), nach der Lokalisation primär nodale und extranodale maligne Lymphome. Die morphologische und biologische Vielfalt maligner Lymphome führte in der Vergangenheit zu international uneinheitlichen Klassifikationen (z. B. *Rappaport* 1966 [1]; *Lukes* und *Collins* 1974 [2]; Kiel-Klassifikation 1975, 1992 [3, 4]; Working Formulation 1982 [5]). Durch die 2001 und 2008 erfolgte Publikation der WHO-Klassifikation der Neoplasien hämatopoetischer und lymphatischer Gewebe [6] wurde die Grundlage für eine international einheitliche und universell anwendbare Klassifikation der Lymphome gelegt.

Die Neuauflage der WHO-Klassifikation von 2008 (Tabelle 1) beruft sich in Grundzügen auf das Konzept der Kiel-Klassifikation [3, 4], die verschiedenen Lymphomtypen den unterschiedlichen Reifungsstufen normaler Lymphozyten der B- und T-Zell-Reihe zuzuordnen (Abbildung 1). Die WHO-Klassifikation geht aber über eine rein morphologisch-immunphänotypische Einteilung hinaus und versucht Krankheitsentitäten unter Berücksichtigung klinischer, morphologischer, immunphänotypischer sowie zyto- und molekulargenetischer Befunde zu definieren. So definieren das Alter des Patienten (junges Alter oder hohes Alter) und die Lokalisation bestimmte Entitäten, wie z. B. das pädiatrische Marginalzonen-Lymphom oder das pädiatrische folliculäre Lymphom im Gegensatz zu dem senilen EBV-assoziierten diffus-

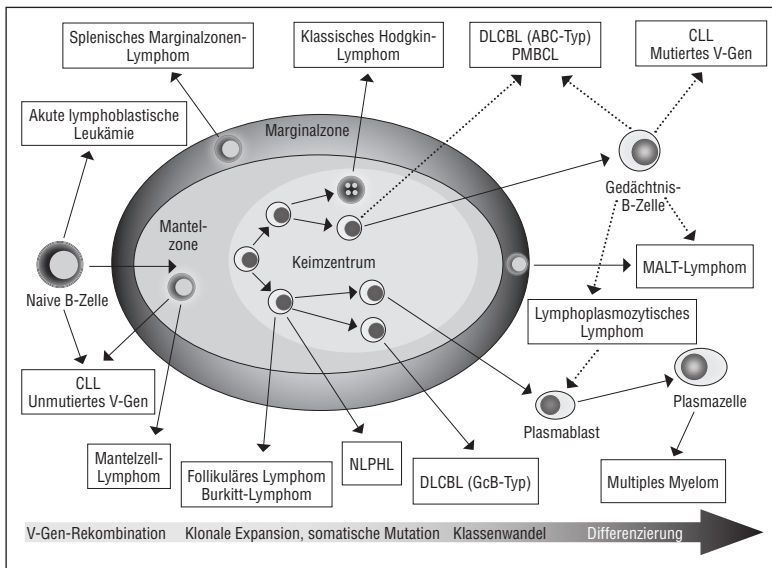


Abbildung 1. Pathoanatomische Zuordnung der Lymphome.

großzelligen Lymphom. In den letzten 20 Jahren ist man sich außerdem morphologischer und immunphänotypischer Gemeinsamkeiten einzelner Lymphome bewusst geworden, welche mit Genexpressionsprofilen belegt werden konnten. So ist z. B. in einzelnen Fällen eine klare Trennung zwischen klas-

sischem Hodgkin-Lymphom und großzelligem B-Zell-Lymphom oder zwischen diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom und Burkitt-Lymphom nicht sicher möglich. Diese Grenzfälle waren in der WHO 2008 getrennt klassifiziert; das Ziel ist es, durch neue genetische oder biologische Erkenntnisse eine kli-

Table 1. WHO-Klassifikation für Neoplasien des lymphatischen Gewebes (2008), modifiziert.

B-Zell-Neoplasien	T-Zell-Neoplasien
Vorläufer-B-Zell-Neoplasien B-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom	Vorläufer-T-Zell-Neoplasien T-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom
Reife B-Zell-Neoplasien Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ / lymphozytisches Lymphom Prolymphozytenleukämie vom B-Zell-Typ Haarzell-Leukämie Lymphoplasmozytisches Lymphom Follikuläres Lymphom Primäres kutanes Follikelzentrums-Lymphom Mantelzell-Lymphom Splenisches Marginalzonen-Lymphom Extranodales Marginalzonen-Lymphom vom Typ des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom) Nodales Marginalzonen-Lymphom Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom <i>Subtypen:</i> T-Zell-/Histiozyten-reiches großzelliges B-NHL Primäres großzelliges B-NHL des ZNS EBV+ diffus-großzelliges B-NHL vom senilen Typ Mediastinales diffus-großzelliges B-NHL Intravaskuläres diffus-großzelliges B-NHL Primäres Ergusslymphom (HHV8+) Plasmoblastisches Lymphom Burkitt-Lymphom Plasmozytom (solitär ossär, primär extraossär) Multiples Myelom (Plasmazell-Myelom)	Reife T-Zell-Neoplasien Prolymphozytenleukämie vom T-Zell-Typ T-Zell-Leukämie vom azurgranulierten Typ Aggressive NK-Zell-Leukämie Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (HTLV1+) Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht subspezifiziert Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom Anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom (ALK-positiv) Anaplastisch-großzelliges T-Zell-Lymphom (ALK-negativ) Extranodales NK/T-Zell-Lymphom Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom Mycosis fungoides Sézary-Syndrom Kutanes Gamma-Delta-T-NHL
B-Zell-Lymphoproliferationen mit variablem malignen Potenzial Lymphomatoide Granulomatose B-Zell-post-Transplant-Lymphoproliferationen	T-Zell-Lymphoproliferationen variablen malignen Potenzials Kutane CD30+ Lymphoproliferationen Lymphomatoide Papulose Primär kutanes großzellig anaplastisches T-NHL
Hodgkin-Lymphom	
Klassisches Hodgkin-Lymphom <i>Subtypen:</i> Hodgkin-Lymphom, noduläre Sklerose (Grad I und II) Hodgkin-Lymphom, Mischtyp Hodgkin-Lymphom, lymphozytenarm Klassisches Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreich (nodulärer und diffuser Subtyp) Noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (noduläres Paragranulom)	

nisch relevante Subklassifikation dieser aggressiven Lymphome zu erzielen.

Eine Neuerscheinung der WHO-Klassifikation ist zunächst nicht geplant, sie soll aber 2016 ein „Update“ erhalten (mündliche Aussage des Editorial Boards).

Lymphknotenentnahme und -aufarbeitung

Bei der Entnahme von Lymphknoten ist zur Gewährleistung einer optimalen Diagnostik zu beachten, dass immer ein vollständiger Lymphknoten ohne Quetschung entnommen wird, da in der Lymphknotendiagnostik nicht nur die zytologische Analyse, sondern auch die Beurteilung der Mikroarchitektur des Organs wichtig ist. Eine gute Fixation ist wesentliche Voraussetzung für eine optimale Diagnostik. Da in den allermeisten Fällen eine exakte Lymphomdiagnose an Paraffinschnitten von optimal Formalin-fixiertem Gewebe möglich ist, wird empfohlen, im Regelfall den Lymphknoten sofort nach Entnahme in ausreichender Menge gepufferten Formalins (4 %, entspricht einer 1 : 10 Verdünnung der 37 %igen Stammlösung) zu fixieren. An Institutionen mit der Möglichkeit der Frischgewebsasservierung (Tumorbank) sollte auf jeden Fall ein Teil des Materials kryokonserviert werden. Dabei ist dringend auf die Einhaltung kurzer Zeitspannen (unter 30 Minuten) bis zur Weiterbearbeitung des Materials durch den Pathologen zu achten.

Grundlage jeder Lymphomdiagnostik bleiben der strukturelle Lymphknotenbefund und die Beurteilung der Zytomorphologie mit Standardfärbungen an optimalem Paraffinmaterial (HE, Giemsa, PAS und Gomori). Für die Subtypisierung der NHL ist eine grundlegende immunhistochemische Charakterisierung heute als Standard zu betrachten und sollte im Bedarfsfall durch Übersendung an Institutionen mit entsprechender Erfahrung in der hämatopathologischen Diagnostik gewährleistet werden. Molekularpathologische Techniken stellen für einen Teil der Fälle eine hilfreiche Ergänzung dar, in einigen Fällen ist sie zur Subcharakterisierung mittlerweile zwingend.

Eine Beckenkammbiopsie mit Knochenmarkaspiration ist im Rahmen der Staging-Untersuchung notwendig. Die Biopsie sollte idealerweise eine Länge von 2 cm nicht unterschreiten. Auch sollte sie, ähnlich der Lymphknotenbiopsie, unmittelbar nach Ent-

nahme mit gepuffertem Formalin (4 %, entspricht einer 1 : 10 Verdünnung der 37 %igen Stammlösung) fixiert werden und schnellstmöglich in die Pathologie übersendet werden. Nach EDTA-Entkalkung und Paraffineinbettung steht das Material so für gezielte Zusatzuntersuchungen wie Histochemie, Immunhistochemie und molekulare Studien zur Verfügung. Alternative Fixantien liefern z. T. zwar bessere morphologische Details, schränken aber die Möglichkeiten von Zusatzuntersuchungen ein. Eine sog. Plastikeinbettung der Beckenkammpreparate wird heute wegen der eingeschränkten immunphänotypischen und molekularen Analyse nicht mehr durchgeführt.

Non-Hodgkin-Lymphome

Die verschiedenen Lymphomtypen lassen sich aus der B- und T-Lymphozyten-Reihe bzw. aus den Populationen des Lymphfollikels und des Parakortex und den damit eng assoziierten Strukturen ableiten.

B-Zell-Neoplasien

Alle Lymphome der B-Zell-Reihe zeigen eine (zumindest inkomplette) Umlagerung der Immunglobulin-Gene und sind grundsätzlich in der Lage, Immunglobuline zu bilden, durch deren Nachweis an der Zellmembran (verlässlich nur am Gefrierschnitt) oder im Zytoplasma (auch am Paraffinschnitt) sie mit immunhistochemischen Methoden charakterisiert werden können.

Vorläufer-B-Zell-lymphoblastische(s)
Leukämie/Lymphom

(Siehe auch Manual „Leukämien“.)

Definition: Eine Neoplasie aus Lymphoblasten der B-Zell-Reihe, die meist primär als akute lymphatische Leukämie (ALL) das Knochenmark betrifft und sich selten primär als lokaler Tumor in Lymphknoten oder extranodal manifestiert. 75 % der Fälle bei Kindern unter sechs Jahren. Die Genetik ist prognostisch wichtig und beeinflusst die Therapie.

Inzidenz: 80 % der Leukämien im Kindesalter, 20 % der Leukämien der Erwachsenen.

Ursprungszelle: Naive B-Zelle.

Morphologie: Lymphoblasten sind etwas größer als normale Lymphozyten und zeigen runde Kerne mit

fein granulärem Chromatin und unauffälligen Nucleolen sowie einem sehr schmalen Zytoplasmasaum. Es finden sich zahlreiche Mitosen – hohe Proliferationsrate.

Immunphänotyp: TdT⁺, CD19⁺, CD79a⁺, CD22⁺, CD20^{-/+}, CD10 (CALLA)^{+/-}, HLA-Dr⁺, sIg⁻, cMu^{-/+}, Pax 5⁺, CD34^{+/-}.

Genetik: Mehrere prognostisch relevante Subgruppen:

1. t(9;22)(q34;q11.2); BCR/ABL-Rearrangement
2. 11q23 (MLL)-Rearrangements
3. IKZF1-Deletionen
4. JAK(1,2,3)-Mutationen
5. CRLF2-Translokationen
6. t(12;21)(p13;q22) (TEL/AML1)
7. t(1;19)(q23;p13.3) (PBX/E2A)
8. hypodiploid
9. hyperdiploid

Die Subgruppen 6 und 9 nehmen 50 % der Fälle ein und sind prognostisch günstiger.

Die Subgruppen 3–5 können in Kombination vorliegen und zeigen eine ungünstige Prognose.

Periphere „reife“ B-Zell-Neoplasien

Chronische lymphozytische Leukämie/
lymphozytisches B-Zell-Lymphom (CLL)

Definition: Eine Neoplasie aus kleinen runden B-Lymphozyten mit Beteiligung von peripherem Blut, Knochenmark, Lymphknoten sowie variabler Beteiligung von Milz und Leber. 90 % der Fälle entsprechen der chronischen lymphatischen Leukämie; Fälle des lymphozytischen B-Zell-Lymphoms mit extramedullärer Beteiligung und nur wenigen leukämischen Zellen im Blut ($< 5,0 \times 10^9/l$) sind selten.

Inzidenz: 20/100 000, Altersgipfel 65 Jahre, häufigste familiäre Leukämie.

Mögliche Ursprungszelle: Post-Keimzentrumszelle, Antigen-gereift (experienced).

Morphologie:

- Lymphknoten: Monotone, diffuse Infiltration durch vorherrschend kleine, „reife“ Lymphozyten. Cluster von größeren Zellen (Paraimunoblasten), welche als Proliferationszentren bezeichnet werden.

- Knochenmark: Die Infiltration des Knochenmarks, die definitionsgemäß zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem Großteil der CLL vorhanden ist, zeigt ein noduläres oder interstitielles, seltener diffuses Infiltrationsmuster.

Immunphänotyp: sIgM⁺ (schwach), sIgD^{+/-}, CD19⁺, CD20⁺ (schwach), CD79a⁺, CD22^{+/-}, CD23⁺, CD43⁺, CD5⁺, CD200⁺, CD49d, CD10⁻, CD11c^{-/+} (schwach), ZAP-70^{+/-}, Cyclin D1⁻.

Genetik: Klonale IgH-Umlagerung, Trisomie 12 (15 %), Del 13q14 (50 %), 11q- (14 %), 6q-, 17q- (10 %). Notch1/2-Mutationen.

Prognostische Faktoren: Von prognostischer Relevanz ist neben dem klinischen Stadium nach *Rai* und *Binet* der Mutationsstatus der Immunglobulin-Gene. Fälle mit unmutierten IgVH-Genen, meist assoziiert mit Expression des ZAP-70-Proteins, zeigen eine ungünstigere Prognose als Fälle mit abgelaufener somatischer Hypermutation. Ebenso weisen Fälle mit hoher Expression von CD38 (> 30 % der Zellen positiv) ein schlechteres Ansprechen auf die Therapie und einen schlechteren Krankheitsverlauf auf.

Besonderheiten: In circa 3–5 % der Fälle geht die CLL in ein großzelliges B-Zell-Lymphom über (sog. Richter-Transformation). Morphologisch entspricht dieses Lymphom meist einem diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom, teils mit Immunoblasten, teils auch mit Hodgkin-ähnlichen Zellen. Die Richter-Transformation entspricht klonal mehrheitlich einer echten Transformation, seltener einer klonal unverwandten Zweitneoplasie.

Ungefähr 3 % gesunder Erwachsener über 40 Jahre weisen eine CD5⁺ monoklonale B-Zell-Population ($< 5,0 \times 10^9/l$) im Blut auf. Häufig weisen diese Zellen dieselben genetischen Aberrationen (z. B. Del 13q14) wie eine sporadische CLL auf, jedoch zeigen nur ca. 2 % der Fälle einen Progress zu einer CLL. Man hat sich geeinigt, diese Fälle als monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) zu klassifizieren; noch ist nicht bekannt, welche Faktoren zu einem Progress zu einer CLL beitragen und als Frühform der CLL gewertet werden können. MBL ohne einen B-CLL-Phänotyp werden zukünftig in die Gruppe der lymphoplasmazytischen Lymphome aufgenommen.

Prolymphozytische Leukämie

Siehe Kapitel „Immunzytologische Untersuchungen bei malignen Lymphomen“ und Kapitel „CLL und andere lymphozytische Lymphome“.

Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)/Morbus Waldenström

Definition: Eine klinisch indolente Neoplasie aus kleinen B-Lymphozyten, plasmazytoiden Lymphozyten und Plasmazellen. Hauptsächlich sind das Knochenmark, eventuell auch die Milz und Lymphknoten infiltriert. Morbus Waldenström ist definiert als LPL mit Assoziation mit einem monoklonalen Serumprotein (IgM-Gammopathie) mit Hyperviskosität oder Kryoglobulinämie. Da eine Reihe von reifzelligem B-NHL eine partielle bis ausgedehnte plasmazelluläre bzw. sekretorische Differenzierung aufweisen können (häufig bei Marginalzonen-Lymphom und CLL, seltener bei Mantelzell-Lymphom), müssen diese ausgeschlossen werden.

Inzidenz: 1,5 % der nodalen Lymphome, Altersgipfel 63 Jahre.

Ursprungszelle: Post-Keimzentrums-Zelle, Antigen-gereift.

Morphologie:

- Lymphknoten: Das morphologische Bild wird beherrscht von kleinen Lymphozyten, wobei hier aber zusätzlich plasmazytoide Zellen und Plasmazellen samt ihren Vorläufern, den Immunoblasten, erkennbar sind. Die plasmazytoiden Zellen besitzen basophiles Zytoplasma, aber lymphozytenartige Kerne. Typisch sind zytoplasmatische oder intranukleäre Einschlüsse, meist von IgM (sog. Dutcher-Bodies). Proliferationszentren wie bei der CLL fehlen.
- Knochenmark: Neben der eher diffusen Infiltration kleiner reifer Lymphozyten mit der oben angegebenen plasmazytoiden Differenzierung sind Mastzellen im neoplastischen Infiltrat typisch.

Immunphänotyp: sIg meist IgM⁺⁺, cIg⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD79a⁺, CD 103⁻, LEF1⁻, CD43^{+/-}; meist IgD⁻, CD5^{-/+}, CD10⁻.

Genetik: Neben der klonalen IgH-Umlagerung ist der Nachweis der MYD88 L265P-Mutation in mehr als 80 % der LPL beschrieben und mittlerweile als diagnostisch für diese Entität anzusehen. Del 6q

und Zugewinn von Chromosom 6p ist in über 40 % bzw. 15 % nachweisbar. Notch2- und CXCR4-Mutationen sind selten nachweisbar und hinsichtlich Ihrer prognostischen Aussagekraft noch nicht abschließend bewertet. Translokationen t(9;4) (p13;q32) sind selten.

Prognostische Faktoren: Klinisches Stadium nach dem kürzlich entwickelten internationalen prognostischen „Scoring“-System. Sichere genetische oder molekularpathologische Marker konnten bisher nicht identifiziert werden. Eine Progression in ein high-grade NHL ist eher selten.

Besonderheiten: Autoimmunphänomene (z. B. Hämolyse) sind häufig; bei IgM-Ablagerung kann es zu peripheren Neuropathien und Nierenversagen kommen.

Mantelzell-Lymphom

Definition: Das Mantelzell-Lymphom (MCL) ist durch die konstante (> 95 %) Expression von Cyclin D1 charakterisiert. Betroffen sind vorwiegend ältere Patienten mit einer auffälligen männlichen Präponderanz (3–7 : 1). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt meist eine disseminierte Erkrankung mit Splenomegalie und Knochenmarkbefall vor. Die Prognose ist schlecht (5-Jahres-Überlebensrate: 11 %).

Inzidenz: 0,42/100 000, Altersgipfel: 60 Jahre.

Ursprungszelle: Prä-Keimzentrums-Zelle, naive Follikelmantelzelle.

Morphologie:

- Lymphknoten: Diffuse, teils noduläre oder perifollikuläre Infiltration. Das Infiltrationsmuster hat keinen Einfluss auf die Prognose. Das Infiltrat besteht aus kleinen bis mittelgroßen Lymphozyten mit kaum erkennbarem Zytoplasmasaum und unregelmäßiger Kernmembran („Zentrozyt“). Größere Zellformen fehlen, eingestreut findet man manchmal typischerweise „nackte“ Keimzentren. Die intranodalen Blutgefäße zeigen oft eine auffällige Hyalinisierung. Die blastoide Variante des Mantelzell-Lymphoms ist durch eine höhere Proliferationsrate und aggressiveres Verhalten ausgezeichnet. Sie ist morphologisch durch mehr blastenartig anmutende Zellen mit offenem Chromatin charakterisiert.

- Knochenmark: Das Infiltrationsmuster zeigt eine mehr „landkartenartige“ Verteilung und unterscheidet sich hierdurch von der eher nodulären Infiltration bei der CLL, zumindest in frühen Stadien. Es findet sich eine intraläsionale Fibrose.

Immunphänotyp: sIgM⁺, sIgD⁺, I>k, Cyclin D1⁺⁺⁺, CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD79a⁺, CD43⁺, p27⁻ (Ausnahme: blastoide Variante p27⁺), CD10^{-/+}, BCL-6⁻, CD23⁻, CD11c⁻.

Genetik: Klonale IgH-Umlagerung. Somatische Hypermutationen sind selten. Die Translokation t(11;14)(q13;q32) oder das sogenannte BCL-1-Rearrangement bringt den CCND1/PRAD1-Lokus in die Nähe des IgH-Rezeptors und führt zu einer Überexpression von Cyclin D1, die in nahezu allen Mantelzell-Lymphomen auf mRNA-Ebene und immunhistochemisch nachweisbar ist. Alterationen des p53- und p16-Gens sind beim klassischen Mantelzell-Lymphom selten, wurden aber bei der blastoiden Variante beschrieben.

Prognostische Faktoren: Ein geringer Teil der Mantelzell-Lymphome zeigt einen eher indolenten Verlauf. Die Proliferationsaktivität und die immunhistochemische Expression von p53 sind die wichtigsten prognostischen Faktoren in Mantelzell-Lymphomen, sie können durch den Mitoseindex, den Proliferationsindex (Ki67) oder durch die Proliferations-signatur (DNA-Mikroarrays) bestimmt werden. Blastoide Mantelzell-Lymphome sind mit einer signifikant kürzeren Überlebenszeit assoziiert.

Besonderheiten: Etwa 40 % der Fälle manifestieren sich primär extranodal, häufig als disseminierter gastrointestinaler Befall unter dem Bild einer sogenannten lymphomatösen Polypose (insbesondere Magen, Darm, Waldeyer'scher Rachenring). In Genexpressionsstudien wurden Lymphome mit einer Mantelzell-Lymphom-Signatur identifiziert, welche keine t(11;14)-Translokation oder Cyclin-D1-Überexpression aufweisen. Diese Cyclin-D1-negativen Mantelzell-Lymphome verhalten sich wie die typischen Mantelzell-Lymphome, lassen sich jedoch immunhistochemisch durch die Expression von SOX 11, bzw. molekulargenetisch durch den Nachweis einer Cyclin-D2-Translokation von anderen Lymphomen abgrenzen.

In jüngeren Publikationen wurde ganz ähnlich den follikulären Lymphomen, das In-situ-Mantelzell-Lymphom beschrieben. Es handelt sich um klonale

lymphatische Populationen, die in einem Teil eines Lymphknotens nachweisbar sind und deren klinische Bedeutung derzeit noch nicht ganz klar ist. Eine Evolution in ein Mantelzell-Lymphom kann, muss aber nicht auftreten. Allerdings zeigte eine retrospektive Analyse bei Patienten mit Mantelzell-Lymphomen, dass fast in einem Drittel der Patienten ein In-situ-MCL zwischen 2 und 86 Monaten vor Diagnosestellung des Mantelzell-Lymphoms aufwiesen (Adam P et al., Mod Pathol 2012).

Follikuläres Lymphom (FL)

Definition: Das follikuläre Lymphom ist das häufigste nodale B-Zell-Lymphom und macht etwa 25–30 % aller NHL aus. Es tritt vorwiegend im mittleren bis höheren Lebensalter auf und liegt meist in einem fortgeschrittenen Stadium vor. Das FL spricht gut auf eine Therapie an, rezidiert jedoch häufig.

Inzidenz: 1,7–3/100 000, Altersgipfel: 57 Jahre.

Ursprungszelle: Keimzentrumszelle.

Morphologie:

- Lymphknoten: Das FL besteht aus einer gemischten Population von Zentroblasten und Zentrozyten in follikulärer Anordnung. Ein zumindest herdförmig diffuses Wachstumsmuster kann vorkommen. In bis zu 10 % der Fälle kann auch ein Marginalzonen-Wachstumsmuster beobachtet werden. FL wurden nach WHO in drei Grade unterteilt, die den Zentroblastenanteil innerhalb von 10 HPF zufällig ausgesuchter neoplastischer Keimzentren widerspiegeln. Diese Graduierung wird in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation trotz der schwierigen Reproduzierbarkeit beibehalten, wobei Grad I und II zusammengefasst und dem Grad III gegenübergestellt werden. Grad III wird in Grad IIIa und IIIb unterteilt. Grad IIIb entspricht biologisch einem high-grade Lymphom.
- Knochenmark: Bei etwa 50 % der Patienten liegt initial ein Knochenmarkbefall vor, der eine charakteristische Verteilung zeigt: Die neoplastischen Infiltrate schmiegen sich meist tapetenartig an die Knochen trabekel an und zeigen eine auffällige Fibrose des Retikulinfasernetzes. Diese verhindert oft die Aspiration bei der zytologischen Untersuchung. Eine Staging-Untersuchung beim FL sollte daher immer auch eine Stanzbiopsie beinhalten.

Immunphänotyp: sIg⁺ (IgM^{+/-} > IgD > IgG > IgA), CD79a⁺, CD20⁺, CD10⁺, BCL-2⁺, BCL-6⁺, CD5⁻, Cyclin D1⁻, CD43⁻; CD23 oder CD21 zeigen die follikulär dendritischen Zellen der Keimzentren.

Genetik: Klonale IgH-Umlagerung mit weitergehender somatischer Hypermutation der Immunglobulin-Gene als Ausdruck des Keimzentrumsstatus. Nahezu in allen Fällen (70–90 %) besteht die Translokation t(14;18)(q32;q21), die sogenannte BCL-2-Umlagerung, die den BCL-2-Lokus auf Chromosom 18 in den IgH-Lokus auf Chromosom 14 transloziert. Als Konsequenz daraus ergibt sich eine Apoptoseresistenz durch die Überexpression von BCL-2. Weiter finden sich häufig Zugewinne auf Chromosom 7 und 18 sowie Alterationen auf Chromosom 17p (p53-Lokus) und Chromosom 9p (p15-, p16-Lokus).

Kürzlich wurden auch wie bei anderen niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen Notch1/2-Mutationen in bis zu 7 % der FL beschrieben. Notch1/2-mutierte FL zeigen häufiger eine Milzbeteiligung und häufiger einen Progress in ein DLBCL.

Prognostische Faktoren: Neben klinischen Faktoren (FLIPI) ist vor allem der histologische Grad prognostisch entscheidend. FL Grad III sind durch einen klinisch aggressiveren Verlauf gekennzeichnet. Histologische Infiltrationsmuster, insbesondere diffuse Areale, scheinen nur prognostisch ungünstig in FL Grad III, nicht aber in FL Grad I oder II.

Besonderheiten/Varianten:

- FL des Kindesalters: Selten tritt ein FL im Kindesalter unter 20 Jahren auf. Es zeigt dann eine männliche Präponderanz mit meist lokalisiertem Befall und trotz großzelliger Zytologie eine günstige Prognose. Charakteristischerweise fehlt meist die Translokation t(14;18)(q32;q21).
- Kutanes FL: Dieses häufige B-NHL der Haut zeigt ebenfalls selten die BCL-2-Translokation t(14;18)(q32;q21), ist meist auf die Haut beschränkt und spricht gut auf eine lokale Therapie an.
- Primär intestinales FL: Die häufigste extranodale Manifestation ist der Gastrointestinaltrakt. Die meisten Patienten mit duodenalem FL weisen ein lokalisiertes Stadium auf und zeigen ein exzellentes Überleben auch ohne Therapie.
- Intrafollikuläre Neoplasie (FL in situ): Gruppen intrafollikulärer B-Zellen mit kräftiger BCL-

2-Expression und BCL-2-Translokation, werden als intrafollikuläre Neoplasie bezeichnet, wenn nicht gleichzeitig ein FL in anderer Lokalisation vorliegt. Intrafollikuläre Neoplasien zeigen eine kleinere Anzahl genetischen Aberrationen und gehen in ca. 10 % in ein FL über. FL in situ werden auch in Assoziation mit anderen Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet.

- Transformation: Etwa 25–40 % der Patienten mit FL machen im Laufe der Erkrankung eine Aggressivitätssteigerung durch, morphologisch meist gekennzeichnet durch eine Transformation in ein diffus-großzelliges B-NHL.
- Gewisse molekulare Alterationen sind mit einem erhöhten Risiko für eine Transformation eines FL in ein DLBCL vergesellschaftet: Del 1p, Del 6q, Zugewinne auf Chromosom 7 und 12, Mutationen in CD79b, MYD88, CARD11, SOCS1, BCL2, MLL2.

Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ

Definition: Klassisches Beispiel eines primär extranodalen NHL. Ausgangspunkt ist selten physiologisch vorhandenes (Tonsillen, Dünndarm etc.), meist dagegen durch chronische, häufig autoimmun bedingte Entzündung erworbenes lymphatisches Gewebe (MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue) des Gastrointestinaltrakts, der Schilddrüse und anderer Drüsen. Knapp 50 % manifestieren sich im Magen (in über 90 % der Fälle mit Assoziation zu einer chronischen *Helicobacter-pylori*-Gastritis), etwa jeweils gut 10 % in Speicheldrüsen (bei Morbus Sjögren) und Schilddrüse (bei Hashimoto-Thyreoiditis), weniger in Lunge, Orbita sowie weiteren extranodalen Lokalisationen. Die häufige Entstehung nicht aus physiologischem lymphatischem Gewebe, sondern aus pathologischem antibakteriellem (Magen) oder autoimmunem (Speicheldrüsen oder Schilddrüse) lymphatischem Gewebe bedingt eine Reihe von klinischen, pathohistologischen und therapeutischen Besonderheiten.

Inzidenz: 7–8 % aller B-Zell-Lymphome, Altersgipfel: 61 Jahre.

Ursprungszelle: Post-Keimzentrums-Zelle, Marginalzonen-B-Zelle (Gedächtniszelle).

Morphologie: Relativ monomorphe Zellpopulation aus Zentrozyten-ähnlichen bzw. monozytoiden B-Zellen mit variabler plasmazellulärer Differen-