

## Hochgradig maligne B-Zell-Lymphome gemäss WHO-Klassifikation 2017 der hämatopoetischen und lymphatischen Tumore

S. Myit, P.-Y. Lovey, Ch. Girardet, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

### Einführung

Sowohl in der REAL-Klassifikation als auch in der WHO-Klassifikation 2008 enthielt die Definition und die Klassifikation der diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL) noch allzu heterogene Einheiten in Bezug auf die klinische Präsentation, den genetischen Mechanismus, die therapeutische Reaktion und die Prognose. Zudem wurde eine provisorische Kategorie der nicht klassierbaren B-Lymphome geschaffen, mit Eigenschaften zwischen einem diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom und dem Burkitt-Lymphom ("grey zone lymphoma").

Die Kliniker hatten klar ein Problem identifiziert: Patienten sprachen nicht auf die Standardtherapie an, was aggressiveren Lymphomen entsprach.

### WHO-Klassifikation 2017

Die WHO-Klassifikation 2017 [1] unterscheidet auf der Grundlage von immunphänotypischen und molekularen Markern eine neue Gruppe von Lymphomen: die hochgradig malignen B-Lymphome (high grade B cell lymphoma).

Diese neue Gruppe von Lymphomen enthält:

1. Die hochgradig malignen B-Lymphome mit Umordnung des Gens c-Myc und des Gens bcl2 und/oder des Gens bcl6, die sogenannten Lymphome mit doppelter oder dreifacher Translokation (high grade B, DH).
2. Die hochgradig malignen Lymphome ohne Spezifikation (high grade B, NOS), welche die Lymphome einschliessen, die auf morphologischer Ebene zwischen dem Burkitt-Lymphom und dem klassischen diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom liegen, die keine Umordnung der Gene c-Myc oder bcl2 enthalten (high grade B, NOS).

Auf klinischer Ebene weisen diese B-Lymphome, die 10 bis 15 % der DLBCL ausmachen, eine aggressive klinische Entwicklung mit häufiger extranodaler Schädigung auf und sind im Allgemeinen refraktär auf die Behandlung der DLBCL (R-CHOP).

### Diagnostischer Ansatz im Jahr 2017

Die Burkitt-Lymphome sind von den diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphomen, die neu hochgradig maligne genannt werden, zu unterscheiden.

- Die Morphologie bleibt entscheidend (Abb. 1).

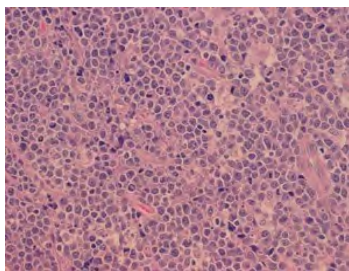


Abb. 1: hochgradig malignes Lymphom (HE 40x)

- Phänotyp: die immunhistochemische Analyse ist eine Schlüsselmetapfe (CD20, CD79a, CD5, CD10, bcl1, bcl2, bcl6, MUM1 und Verbreitungswert mit dem Marker Mib1) (Abb. 2).

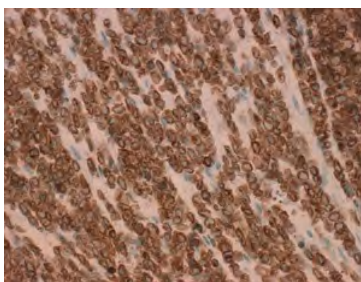


Abb. 2: Immunmarkierung mit Pan B CD79a (HE 20x)

- Genotyp: Molekularanalyse der Gene c-Myc, bcl2, bcl6 durch FISH (Abb. 3 und Abb. 4).

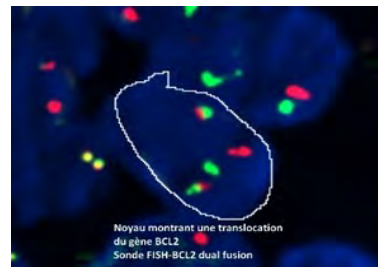


Abb. 3 : Translokation des Gens bcl2

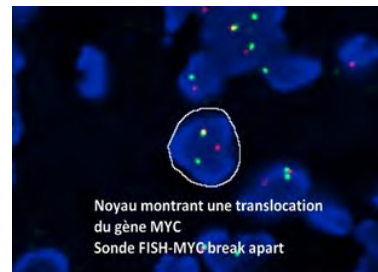


Abb. 4 : Translokation des Gens Myc

Diese Analysen werden in den Labors der Immunhistochemie und Molekularbiologie routinemässig durchgeführt und benötigen zwischen fünf und acht Tagen.

### Therapeutischer Ansatz

Trotz der Heterogenität der DLBCL in ihren pathologischen und klinischen Eigenschaften blieb das Behandlungsschema R-CHOP (Rituximab und Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) während der letzten fünfzehn Jahre immer noch der "gold standard" für die verschiedenen Unterarten.

Der Verbesserungsbedarf der Induktionsbehandlung ist besonders gross für die Gruppe der hochgradig malignen B-Lymphome mit Umordnung des c-Myc und des bcl2 und/oder des bcl6, in der die Überlebensrate ohne Progredienz innerhalb von 5 Jahren 48 % gegenüber 70 % ohne diese Umordnungen beträgt.

Intensivere Behandlungsschemata als R-CHOP, wie zum Beispiel R-DA-EPOCH (Rituximab, dose adjusted Etoposide, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin), R-HyperCVAD/MA (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason/Methotrexat, Cytarabin) und R-CODOX-M/IVAC (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Methotrexat, Ifosfamid, Etoposid, Cytarabin), haben alle eine höhere Ansprechrate und führen zu einem längeren progressionsfreien Überleben. Es besteht jedoch, allerdings in retrospektiven Studien, keine höhere Gesamt-Überlebensrate.

Die Überlebensrate wird auch nicht erhöht durch eine Intensivierung mit Transplantation in der Erstlinienbehandlung [2], einschliesslich der Patienten mit vollständiger Remission nach der Induktionsbehandlung. Für Patienten, welche auf die Erstlinienbehandlung nicht ansprechen oder welche rezidivieren, ist die Überlebensprognose mit 28 % nach 4 Jahren mässig, gegenüber 57 % für Patienten ohne doppelte Umordnung und mit einer Intensivierung der Therapie mit autologer Transplantation.

### Referenzen

- 1) WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4<sup>th</sup> edition). IARC : Lyon 2017.
- 2) A. Davies. Tailoring front-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma : who should we treat differently ? ASH 2017. Education program: 295-297.

### Kontaktpersonen

Dr. med. Samir Myit  
Dr. med. Pierre-Yves Lovey  
Dr. med. Christophe Girardet

samir.myit@hopitalvs.ch  
pyves.lovey@hopitalvs.ch  
christophe.girardet@hopitalvs.ch