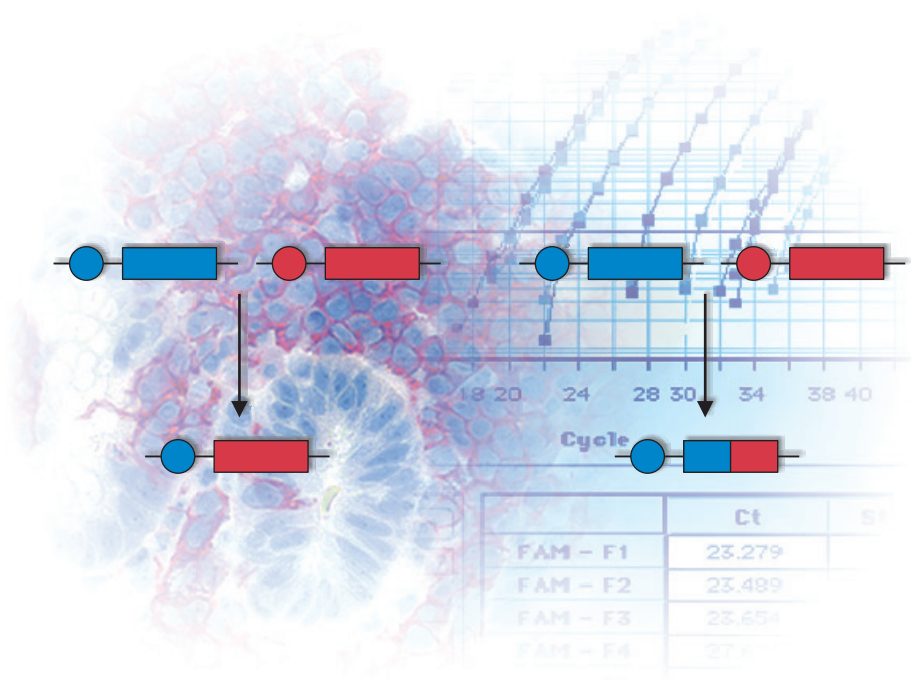


Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

Prof. Dr. Martin Dreyling

unter Mitarbeit von

Prof. Dr. Martin Bentz, Dr. Marianne Engelhard,
Prof. Dr. Andreas Engert, Prof. Dr. Rainer Haas,
Prof. Dr. Michael Herold, Priv.-Doz. Dr. Kai Hübel,
Priv.-Doz. Dr. Wolfram Klapper, Priv.-Doz. Dr. Guido Kobbe,
Dr. Peter Koch, Richard Koch, Dr. Ralf Kronenwett,
Dr. Georg Lenz, Dr. Simona Martin, Dr. Christina Nickenig,
Priv.-Doz. Dr. Christiane Pott, Prof. Dr. Christian A. Sander,
Priv.-Doz. Dr. Roland Schnell, Dr. Andreas Viardot



Indolente Non- Hodgkin-Lymphome



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Dreyling, Martin:

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome/Martin Dreyling.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2009

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-4801-6

© 2009 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Vorwort und Danksagung

Die Diagnostik und Therapie der lymphoproliferativen Erkrankungen stellt eine medizinische, aber auch menschliche Herausforderung dar, mit denen sowohl der Hausarzt in der niedergelassenen Praxis als auch der fachärztliche Kollege im Krankenhaus konfrontiert ist. Diese fachliche Herausforderung erfordert ein umfassendes Wissen über die Symptomatik der Erkrankung und die fachgerechten diagnostischen Maßnahmen sowie ein detailliertes Wissen über ein breites Spektrum therapeutischer Strategien.

Gerade auf dem Gebiet der niedrig malignen Lymphome wurden in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie erzielt. Mit der aktuellen WHO-Klassifikation, die auf der von Karl Lennert geprägten Kiel-Klassifikation aufbaut, liegt eine Charakterisierung der Lymphom-Subtypen vor, die morphologische, aber auch die zugrunde liegenden molekularen Veränderungen berücksichtigt.

Im Bereich der Therapie der niedrig malignen Lymphome wurden wichtige Fortschritte erzielt. Durch den Einsatz von Purinanaloga und Bendamustin wurde das Spektrum der wirksamen Zytostatika deutlich erweitert. Seit diesem Jahr steht auch eine randomisierte Untersuchung zur Wirksamkeit der Radioimmunotherapie (^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan) in der Therapie follikulärer Lymphome zur Verfügung. Bei der allogenen Transplantation steht die dosisreduzierte Konditionierung im Mittelpunkt des Interesses. Aktuell werden neue Antikörper und andere spezifische molekulare Strategien (z.B. Proteasom-Inhibitoren, IMiDs, Proteinkinase-Inhibitoren) geprüft, die eine weitere Verbesserung der Lymphomtherapie in Aussicht stellen.

Das vorliegende Kurzlehrbuch gibt einen kurzen und prägnanten Überblick über die aktuelle Behandlung niedrig maligner Lymphome für den Allgemein-Internisten und den erfahrenen Hämatonkologen. Neben den empfohlenen Standardtherapien sind die aktuellen klinischen Studienkonzepte aufgeführt; die Teilnahme an diesen Therapieoptimierungsstudien stellt in unseren Augen die beste Qualitätssicherungsmaßnahme im Sinne der klinischen Versorgungsforschung dar und wird generell empfohlen.

Trotz der Bemühungen aller Autoren, den neuesten Kenntnisstand zu vermitteln - alle Kapitel sind in den letzten Monaten komplett überarbeitet worden - ist es für den Leser der einzelnen Kapitel gerade auf einem so rasch entwickelnden Fachgebiet notwendig, sich auch weiterhin kontinuierlich über den aktuellen Wissensstand zu informieren.

Wir hoffen, dass diese klinisch orientierte Übersicht zur erfolgreichen Behandlung maligner Lymphome zum Wohle unsere Patienten beiträgt.

München, im April 2009

Martin Dreyling

Autoren

Prof. Dr. med. Martin Bentz
II. Medizinische Klinik
Städtisches Klinikum Karlsruhe
Moltkestr. 90
76133 Karlsruhe
Kap. 2.

Prof. Dr. med. Martin Dreyling
Klinikum der Universität München-Großhadern
Medizinische Klinik III
Marchioninistr. 15
81377 München
Kap. 8., 9.

Dr. med. Marianne Engelhard
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Kap. 4.

Prof. Dr. med. Andreas Engert
Klinik I für Innere Medizin
Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Kap. 5., 7.

Prof. Dr. med. Rainer Haas
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische
Immunologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Kap. 6.

Prof. Dr. med. Michael Herold
Abt. Hämatologie/Onkologie, 2. Med. Klinik
Helios Klinikum Erfurt GmbH
Nordhäuser Str. 74
99089 Erfurt
Kap. 10., 11.

Priv.-Doz. Dr. med. Kai Hübel
Klinik I für Innere Medizin
Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Kap. 7.

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfram Klapper
Institut für Hämatopathologie und
Lymphknotenregister Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Niemannsweg 11
24105 Kiel
Kap. 1.

Priv.-Doz. Dr. med. Guido Kobbe
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
Klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Kap. 6.

Dr. med. Peter Koch
Medizinische Klinik A
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33
48149 Münster
Kap. 13.

Richard Koch
Eduard-Arning-Klinik für Dermatologie und
Allergologie
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg
Kap. 12.

Dr. med. Ralf Kronenwett
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische
Immunologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Kap. 6.

Dr. med. Georg Lenz
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
TumorImmunologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Molekulares Krebsforschungszentrum (MKFZ)
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Kap. 9.

Dr. med. Simona Martin
Klinik für Hämatologie, Onkologie und
Klinische Immunologie
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Kap. 6.

Dr. med. Christina Nickenig
Klinikum der Universität München-Großhadern
Medizinische Klinik III
Marchioninistr. 15
81377 München
Kap. 8.

Priv.-Doz. Dr. med. Christiane Pott
Abt. Hämatologie/Onkologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel
Kap. 3.

Prof. Dr. med. Christian A. Sander
Eduard-Arning-Klinik für Dermatologie und
Allergologie
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstr. 5
20099 Hamburg
Kap. 12.

Priv.-Doz. Dr. med. Roland Schnell
Praxis für Allgemeinmedizin
Nordring 56
50259 Pulheim
Kap. 5.

Dr. med. Andreas Viardot
Abt. Innere Medizin III
Universitätsklinikum Ulm
Robert-Koch-Str. 8
89081 Ulm
Kap. 2.

Inhaltsverzeichnis

1.	Pathologie und Diagnose indolenter Non-Hodgkin-Lymphome	11
1.1.	Klassifikation maligner Lymphome	11
1.2.	B-Zell-Entwicklung und B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome.....	11
1.3.	T-Zell-Entwicklung und T-Zell-Lymphome	13
1.4.	Diagnostik maligner Lymphome	14
1.5.	B-Zell-Lymphome.....	15
1.5.1.	Chronisch-Lymphatische B-Zell-Leukämie (B-CLL) / B-Zell-lymphozytisches Lymphom.....	15
1.5.2.	Prolymphozyten-Leukämie	16
1.5.3.	Lymphoplasmozytisches Lymphom (Morbus Waldenström, Immunozytom)	17
1.5.4.	Splenisches Marginalzellen-Lymphom	17
1.5.5.	Haarzell-Leukämie.....	18
1.5.6.	Plasmazellmyelome (Plasmozytome, Multiple Myelome).....	19
1.5.7.	Extranodales Marginalzonen-Lymphom des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)	20
1.5.8.	Nodales Marginalzonen-Lymphom	22
1.5.9.	Follikuläres Lymphom	22
1.5.10.	Mantelzell-Lymphom.....	24
1.6.	T-Zell-Lymphome.....	25
1.6.1.	Mykosis fungoides / Sézary-Syndrom	25
1.6.2.	Leukämie der Großen Granulierten Lymphozyten	26
1.7.	Literatur	26
2.	Zytogenetik und Molekularzytogenetik bei indolenten Lymphomen	27
2.1.	Methoden	27
2.2.	Primäre Veränderungen bei indolenten Lymphomen	28
2.3.	Sekundäre Veränderungen bei indolenten Lymphomen	29
2.4.	t(14;18)(q32;q21) beim follikulären Lymphom	30
2.5.	t(11;14)(q13;q32) beim Mantelzell-Lymphom	31
2.6.	t(9;14)(p13;q32) beim lymphoplasmozytoiden Immunozytom.....	32
2.7.	t(11;18)(q21;q21) beim Marginalzonen-Lymphom	32
2.8.	7q-Veränderungen beim splenischen Marginalzonen-Lymphom und der Haarzell-Leukämie	33
2.9.	Veränderungen bei indolenten T-Zell-Lymphomen	33
2.10.	Prognostische Bedeutung von chromosomalen Veränderungen.....	34
2.11.	Ausblick	35
2.12.	Literatur	35
3.	Nachweis und Bedeutung der minimalen Resterkrankung bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen	38
3.1.	Methoden zum Nachweis von MRD.....	38
3.1.1.	Zytogenetik und Molekularzytogenetik	38
3.1.2.	Multiparameter-Durchflusszytometrie	39

3.1.3.	Molekulargenetik	39
3.1.3.1.	Ziel-Gene und Methoden zum MRD-Nachweis bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen	40
3.1.3.1.1.	Immunglobulin-Gen-Rearrangements	40
3.1.3.1.2.	Chromosomale Translokationen	40
3.1.3.2.	PCR-Verfahren	41
3.1.3.2.1.	Konsensus-PCR	41
3.1.3.2.2.	Quantitative PCR	42
3.1.4.	Probleme von PCR-Verfahren zum Nachweis von MRD	42
3.2.	Klinische Bedeutung von residuellen Tumorzellen	43
3.3.	MRD-Nachweis im Stammzelltransplantat	46
3.4.	Fazit	46
3.5.	Literatur	47

4. Strahlentherapie der niedrig-malignen / indolenten Lymphome 49

4.1.	Frühstadien	49
4.1.1.	Lymphoplasmazytisches Lymphom / Immunozytom (IC)	49
4.1.2.	Follikuläre Lymphome Grad I und II (FL)	49
4.1.3.	Indolente Lymphome primär extranodalen Ursprungs	52
4.2.	Fortgeschrittene Stadien III-IV	52
4.3.	Literatur	52

5. Monoklonale Antikörper in der Therapie von niedrig-malignen Lymphomen 55

5.1.	Grundlagen	55
5.1.1.	Physiologische Struktur und Funktion humaner Immunglobuline	55
5.1.2.	Produktion, Struktur und Funktion therapeutischer Antikörper	56
5.1.3.	Identifikation geeigneter Antigene	56
5.2.	Wirkmechanismen von MoAk	57
5.2.1.	Naive MoAk ("naked antibodies")	57
5.2.2.	Konjugierte Antikörper	57
5.2.2.1.	Radioimmunkonjugate	57
5.2.2.2.	Immuntoxine	57
5.2.2.3.	Zytostatikaimmunkonjugate	57
5.2.2.4.	Bispezifische Antikörper	58
5.3.	MoAk in der Therapie niedrig-maligner Lymphome	58
5.3.1.	Anti-CD20-Therapie	58
5.3.1.1.	Weitere Anti-CD20-Antikörper	60
5.3.2.	Campath-1H	60
5.3.3.	Anti-CD22-Antikörper	62
5.3.4.	Weitere Antikörper	62
5.4.	Radioimmunkonstrukte in der Therapie niedrig-maligner NHL	63
5.4.1.	Myeloablative RIT mit ¹³¹ Iod-Tositumomab	63
5.4.2.	Nicht-myeloablative RIT mit ¹³¹ Iod-Tositumomab	64
5.4.3.	Nicht-myeloablative RIT mit ⁹⁰ Yttrium Ibritumomab-Tiuxetan	65
5.5.	Fazit und Ausblick	66
5.6.	Literatur	66

6.	Autologe und allogene Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom	72
6.1.	Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation bei Patienten mit follikulärem Lymphom	72
6.2.	Rolle der myeloablativen Hochdosistherapie und allogenen Knochenmarktransplantation	77
6.3.	Fazit	78
6.4.	Literatur	79
7.	Zytokine und experimentelle Therapieverfahren bei indolenten Lymphomen	81
7.1.	Interferon und Interleukine	81
7.2.	Wachstumsfaktoren	83
7.3.	Vakzine	83
7.4.	Antisense-Oligonukleotide	84
7.5.	Angiogenese-Inhibitoren	85
7.6.	Zusammenfassung	86
7.7.	Literatur	86
8.	Follikuläres Lymphom	88
8.1.	Epidemiologie	88
8.2.	Morphologie	88
8.3.	Immunphänotyp	88
8.4.	Genetik	88
8.5.	Prognosefaktoren	89
8.6.	Diagnostik	89
8.7.	Klinik	90
8.8.	Therapie	90
8.8.1.	Therapie im Stadium I und II	90
8.8.2.	Therapie im Stadium III-IV	90
8.8.2.1.	Induktionstherapie	90
8.9.	Literatur	96
9.	Mantelzell-Lymphom	99
9.1.	Therapie im Stadium I und II	99
9.2.	Therapie im Stadium III und IV	99
9.2.1.	Induktionstherapie	99
9.2.1.1.	Konventionelle Chemotherapie	99
9.2.1.2.	Antikörpertherapie	100
9.2.1.3.	Radioimmunotherapie	101
9.2.2.	Konsolidierung	101
9.2.2.1.	Interferon- α -Erhaltung	101
9.2.2.2.	Rituximab-Erhaltung	101
9.2.2.3.	Autologe Stammzelltransplantation	102
9.2.2.4.	Allogene Knochenmarktransplantation	102
9.3.	Neue therapeutische Ansätze	102
9.4.	Zusammenfassung	103
9.5.	Literatur	103

10.	Lymphoplasmozytisches Lymphom (Immunozytom, einschließlich M. Waldenström)	106
10.1.	Definition / Pathologie / Genetik	106
10.2.	Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild.	106
10.3.	Therapie	107
10.3.1.	Strahlentherapie	107
10.3.2.	Chemotherapie	107
10.4.	Literatur.....	109
11.	Haarzell-Leukämie	111
11.1.	Definition / Morphologie / Genetik	111
11.2.	Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild.	111
11.3.	Therapie	112
11.4.	Literatur.....	113
12.	Niedrig-maligne kutane Lymphome	115
12.1.	B-Zell-Lymphome	116
12.1.1.	Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ (<i>Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma</i>)	116
12.1.2.	Kutanes follikuläres Lymphom (<i>Primary cutaneous follicle center lymphoma</i>)	116
12.1.3.	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (<i>Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type</i>) .	116
12.2.	T-Zell-Lymphome.....	117
12.2.1.	Mycosis fungoides	117
12.2.2.	Primär kutanes großzellig- anaplastisches Lymphom / DD Lymphomatoide Papulose	117
12.3.	Literatur.....	118
13.	Marginalzonenzell-Lymphome	119
13.1.	Klinisches Bild	119
13.2.	Therapie	121
13.2.1.	Splenisches Marginalzonen-Lymphom.....	121
13.2.2.	Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom.....	121
13.2.3.	Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom	121
13.2.3.1.	Lokalisierter Befall (Stadien I und II)	121
13.2.3.2.	Fortgeschrittener Befall (Stadien III und IV)	123
13.2.3.3.	Rezidive	123
13.2.3.4.	Experimentelle Ansätze	123
13.3.	Literatur.....	123
	Index	125

1. Pathologie und Diagnose indolenter Non-Hodgkin-Lymphome

1.1. Klassifikation maligner Lymphome

Maligne Lymphome sind Neoplasien der B- oder T-Zellen, wobei B-Zell-Lymphome mit nahezu 90 % den weitaus größten Teil aller Lymphome ausmachen. Entsprechend der natürlichen Verteilung der Zellen des lymphatischen Systems im menschlichen Körper können maligne Lymphome Lymphknoten befallen (*nodale Lymphome*), in extralymphatischen Geweben auftreten (*extranodale Lymphome*) oder einen leukämischen Verlauf zeigen (*leukämische Lymphome*). Die verschiedenen Lymphomentitäten weisen häufig ein charakteristisches Muster des Lymphombefalls auf, z.B. sind follikuläre Lymphome überwiegend nodal und selten leukämisch, grundsätzlich kann jedoch jedes Lymphom nodal und/oder extranodal und/oder leukämisch auftreten.

Maligne Lymphome werden aus historischen Gründen und aufgrund der klinischen Erfahrung in Hodgkin-Lymphome (Morbus Hodgkin) und Non-Hodgkin-Lymphome unterteilt. Das vorliegende Buch befasst sich nur mit einem Teil der Non-Hodgkin-Lymphome, speziell den "indolenten" Non-Hodgkin-Lymphomen. Die Hodgkin-Lymphome und die hochmalignen Lymphome wurden bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben (z.B. aus der UNI-MED Science-Reihe: "Therapiefortschritte beim Hodgkin Lymphom", Hrsg. Prof. V. Diehl und "Therapiefortschritte bei aggressiven Lymphomen", Hrsg. Prof. M. Pfreundschuh). Der Begriff "indolentes" Lymphom ist historisch bedingt, und auf das geringe Ansprechen dieser Lymphome unter Chemotherapie zurückzuführen. Obwohl dieser Begriff der WHO-Klassifikation nicht auftritt, ist er im klinischen Gebrauch noch weit verbreitet. Als indolente Lymphome werden überwiegend die Lymphome bezeichnet, die in der Kiel-Klassifikation als niedrigmaligne Lymphome eingeordnet wurden.

Die Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome wurde bis in die 90er Jahre im europäischen Raum nach der Kiel-Klassifikation und im anglo-amerikanischen Raum nach der Working Formulation durchgeführt. Durch diese unterschiedlichen

Klassifikationen mit z.T. unterschiedlichen Krankheitsdefinitionen ergaben sich erhebliche Schwierigkeiten im Vergleich klinischer und wissenschaftlicher Studien. Die Harmonisierung der Klassifikationssysteme wurde 1994 in der REAL-Klassifikation (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms) und 2001 in der aktuellen WHO-Klassifikation verwirklicht. Die WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome ist weltweit akzeptiert und basiert auf histopathologischen, klinischen und genetischen Charakteristika der einzelnen Entitäten und soll auch Grundlage dieses Kapitels sein. Da die Kiel-Klassifikation in Deutschland noch weit verbreitet ist, sind beide Klassifikationen in Tab. 1.1 nochmals gegenübergestellt.

1.2. B-Zell-Entwicklung und B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome

In der Entwicklung der B-Zelle von der unreifen Vorläuferzelle im Knochenmark zur naiven B-Zelle, Keimzentrumszelle, Gedächtniszelle und Plasmazelle unterlaufen die Immunglobulingene eine Reihe von Veränderungen. Nachdem die unreife Vorläuferzelle im Knochenmark den variablen Bereich des Schwer- und Leichtketten-Gens umgelagert (rearrangiert) hat (sogenannte VDJ-Rekombination), verlässt sie als IgM-exprimierende naive B-Zelle das Knochenmark. Der auf der Membran der naiven B-Zelle gebundene IgM-Antikörper und seine Spezifität für ein möglicherweise existierendes Antigen ist dabei wahrscheinlich ein reines Zufallsprodukt der VDJ-Rekombination. Nachdem die naive B-Zelle mit antigenpräsentierenden Zellen in Kontakt getreten ist und sofern der IgM-Antikörper, den die Zelle auf der Membranoberfläche exprimiert das Antigen binden kann, entwickeln sich kurzlebige IgM-bildende Plasmazellen (primäre humorale Immunantwort) und erste Gedächtnis-B-Zellen, die in das Keimzentrum peripherer lymphatischer Organe eintreten. Im Keimzentrum proliferieren die antigenspezifischen B-Zellen und wandeln sich zunächst in Zentroblasten und später in Zentrozyten um. In dieser Keimzentrumsreaktion wird durch

Kiel-Klassifikation 1988	WHO-Klassifikation 2001
	Unreife B-Zell-Neoplasie/Precursor-Lymphome
Lymphoblastisches Lymphom	Precursor B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
	Reife B-Zell-Neoplasien
Lymphozytisches Lymphom, chronische lymphatische Leukämie, Prolymphozyten-Leukämie	Chronische lymphatische Leukämie/ lymphozytisches Lymphom
Lymphoplasmozytoides Immunozytom	
Prolymphozyten-Leukämie	B-Zell-Prolymphozyten-Leukämie
Lymphoplasmozytisches Immunozytom	Lymphoplasmozytisches Lymphom
	Splenisches Marginalzonen-Lymphom
Haarzell-Leukämie	Haarzell-Leukämie
Plasmozytome	Plasmazell-Myelom
	Solitäres Plasmozytom des Knochens
	Extraossäres Plasmozytom
	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)
	Extranodale Marginalzonen-Lymphome des MALT
Monozytoides B-Zell Lymphom, Marginalzonen-B-Zell-Lymphom	Nodale Marginalzonen-Lymphome
Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom	Follikuläres Lymphom (Grad I-III)
Zentrozytisches (Mantelzell-) Lymphom	Mantelzell-Lymphom
Zentroblastisches Lymphom, Immunoblastisches Lymphom	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
Burkitt-Lymphom	Burkitt Lymphom/Leukämie
	Mediastinales (thymisches) B-Zell-Lymphom
	Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
	Primäres Körperhöhlen-Lymphom

Tab. 1.1: Vergleich der wichtigsten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome in der Kiel- und WHO-Klassifikation. Das lymphoplasmozytoide Immunozytom aus der Kiel-Klassifikation tritt in der WHO-Klassifikation nicht mehr auf und fällt in die Gruppe der chronische lymphatischen Leukämie/lymphozytisches Lymphom. Neue Entitäten der WHO-Klassifikation, wie das intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphom, kamen in der Kiel-Klassifikation nicht vor.

zwei Veränderungen der Immunglobulin-Gene das Antikörper-Repertoire in seiner Spezifität und Funktion weiter verbessert. Durch das Einfügen von Mutationen im variablen Bereich der Schwerketten- und Leichtkettengene entstehen veränderte Antikörper nach dem Zufallsprinzip. Diejenigen Zellen, deren Antikörper durch das Einfügen von Mutationen eine stärkere Bindung (Affinität) an das Antigen zeigen, werden durch Zellteilungen weiter vermehrt. Zellen, in denen die somatische Hypermutation zu einem Antikörper mit geringerer Antigenaffinität führt, werden durch ein kompliziertes Wechselspiel mit den antigenpräsentie-

renden Zellen des Keimzentrums (follikuläre dendritische Retikulumzellen) in den programmierten Zelltod (Apoptose) getrieben und auf diese Weise "ausortiert". Zusätzlich zur somatischen Hypermutation, die sich auf den variablen, antigenbindenden Teil des Immunglobulins konzentriert, wird im Keimzentrum auch der konstante Bereich des Immunglobulin-Schwerketten-Gens verändert. Um IgG-, IgA- oder IgE-Antikörper gegen das selbe Antigen zu produzieren, findet in der Keimzentrumsreaktion der Klassenwechsel (*Class-switch*) statt. Beim Klassenwechsel gehen durch DNA-Rekombination große Gensegmente verloren, so dass der variable Bereich des Schwer-