

# Großzellige B-Zell-Lymphome

## Varianten und Entitäten

### Zusammenfassung

Neoplasien aus großen B-Zellen sind eine der häufigsten Gruppen der Non-Hodgkin-Lymphome (30–40%). Sie sind durch einen aggressiven klinischen Verlauf charakterisiert. Diese Lymphome entstehen de novo (meist) oder sekundär im Verlauf eines weniger aggressiven Lymphoms. Neben einer primär nodale wird auch häufig eine primär extranodale Manifestation beobachtet. Zytomorphologisch zeigen die neoplastischen Zellen ein breites Spektrum auch innerhalb desselben Lymphoms. Zahlreiche Befunde der letzten 2 Jahrzehnte haben verdeutlicht, dass die großzelligen B-Zell-Lymphome eine inhomogene Gruppe repräsentieren. Dieser Umstand spiegelt sich in der aktuellen WHO-Klassifikation der malignen Lymphome wider. Es werden 2 große Gruppen, die der Varianten und die der Subtypen, unterschieden. Die verschiedenen Varianten (zentroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch, T-Zell-/histiozytenreich) entsprechen Lymphomen, deren Unterscheidung nicht genügend reproduzierbar ist und die keine eigenständigen klinischen, immunphänotypischen und genetischen Merkmale aufweisen. Im Gegensatz hierzu sind das primär mediastinale, das intravaskuläre Lymphom, die primären Ergusslymphome und primären Lymphome des zentralen Nervensystems eigenständige Krankheitsentitäten. Bestimmte neu beschriebene Typen der großzelligen B-Zell-Lymphome, u. a. das plasmoblastische, das ALK-positive und das primär im Magen auftretende, sind in die Klassifikation integriert, werden aber noch nicht als Entitäten aufgeführt.

### Schlüsselwörter

Großzelliges B-Zell-Lymphom · Entitäten · Subtypen · Klassifikation

Die Geschichte der Klassifikation der großzelligen B-Zell-Lymphome (GBZL) ist ganz wesentlich geprägt durch zahllose Versuche, diese Tumorgruppe entsprechend ihres zellulären Ursprungs einzuteilen. Roulet trennte 1930 als Erster diese Neoplasien von den Lymphosarkomen ab, indem er sie von Retikulumzellen bzw. Sinusuferzellen ableitete und als Retikulosarkome bezeichnete [31]. Etwa 30 Jahre später sah Rappaport eine engere Beziehung zu Histiozyten und unterschied eine lokalisierte und eine systemische Form. Zu deren Bezeichnung prägte er die Begriffe histiozytisches Lymphom und maligne Histiozytose [30]. Durch den Nachweis von IgM in Extrakten dieser Tumore erkannten Stein et al. 1972/74, dass die Ursprungszellen dieser Tumorgruppe nicht Histiozyten, sondern B-Zellen sind [38, 39]. Daraufhin versuchte die Arbeitsgruppe um Lennert, diese Tumore den extrafollikulären Immunoblasten und intrafollikulären Zentroblasten zuzuordnen. Dies führte zur Unterscheidung von zentroblastischen und immunoblastischen Lymphomen. In den folgenden Jahren wurden unter den großzelligen Lymphomen weitere Formen abgegrenzt:

1985: das CD30<sup>+</sup> anaplastische großzellige Lymphom [40],

1986: das primär mediastinale B-Zell-Lymphom [21],

1986: das intravaskuläre B-Zell-Lymphom [35],

1988: das T-Zell-reiche B-Zell-Lymphom [29],

1991: das AIDS-assoziierte primäre GBZL des zentralen Nervensystems [19],

1996: das primäre Ergusslymphom [22],

1997: das ALK-Kinase positive großzellige B-Zell-Lymphom [9],

1997: das plasmoblastische Lymphom [8].

In der aktualisierten REAL-Klassifikation bzw. der neuen WHO-Klassifikation wurden bisher nur das primär mediastinale, das intravaskuläre Lymphom und die primären Erguss- und primären Lymphome des zentralen Nervensystems (ZNS) als eigene Lymphomentitäten akzeptiert. Dagegen werden die übrigen Formen als Varianten der GBZL aufgeführt, weil deren Unterscheidung nicht genügend reproduzierbar und/oder deren Eigenständigkeit nicht ausreichend abgesichert ist. Selbst ohne Unterscheidung in Varianten und Subtypen lag die Reproduzierbarkeit der histologischen Diagnose GBZL in einer internationalen Studie nur bei 73%. Die Reproduzierbarkeit ließ sich durch Immunfärbungen für B- und T-Zell-Antigene auf akzeptable 87% steigern [10]. In diesem Beitrag berichten wir über die wichtigsten Charakteristika der GBZL unter Berücksichtigung der Varianten und der anerkannten Subentitäten.

### Definition und Häufigkeit der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome

Wie in der REAL-Klassifikation, so werden auch in der WHO-Klassifikation unter der Bezeichnung diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DGBZL) sämt-

---

Gefördert von der Deutschen Krebshilfe

Prof. Dr. H. Stein  
Institut für Pathologie, Universitätsklinikum  
Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30,  
D-12200 Berlin

## Diffuse large B-cell lymphomas: Variants and entities

### Summary

Large B-cell neoplasms represent one of the most frequent groups of non-Hodgkin-lymphomas (30–40%). They are characterised by an aggressive clinical course. These lymphomas may evolve either de novo or secondary during the course of a less aggressive lymphoma. In addition to primary nodal, a primary extranodal manifestation is rather common. The neoplastic cells, even within one given case, show a broad morphological spectrum. Several findings of the last two decades have revealed that the large B-cell lymphomas represent an inhomogeneous group. This fact has been taken into account by the new WHO classification of malignant lymphomas. There are two groups identified, that of the variants and that of the subtypes. The various variants (centroblastic, immunoblastic, anaplastic, T-cell/histiocyte-rich) correspond to lymphomas without reproducible discriminating criteria lacking characteristic clinical, immunophenotypical and genetic findings. In contrast, the primary mediastinal, the intravascular, the primary effusion and primary central nervous system lymphomas represent distinct disease entities. A number of recently described large cell lymphoma types, i. e. plasmablastic, ALK-positive and primary gastric, are included in the classification, their designation as distinct entities is still under discussion.

### Key words

Large B-cell Lymphoma · Entities · Subtypes · Classification

### Steckbrief 1

## Varianten der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome

#### 1. Morphologie

- Zentroblastisch: zentroblastenartige Tumorzellen mit unterschiedlich hohem Anteil (bis zu 90%) an immunoblastenartigen Zellen
- Immunoblastisch: >90% immunoblastenartige Tumorzellen
- Anaplastisch: polymorphe oft bizarre Tumorzellen
- T-Zell-/histiozytenreich: nur 10% Tumorzellen, 90% T-Zellen mit variablem Anteil an Histiozyten

#### 2. Primäre Lokalisation

- 40% extranodal (z. B. Gastrointestinaltrakt>Haut>Weichgewebe>Zentrales Nervensystem):  
Wie weit es sich um unterschiedliche Entitäten handelt, ist noch nicht geklärt
- 60% nodal

#### 3. Immunhistologie

- Antigenprofil der Tumorzellen:  
B-Zell-Antigene: CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>  
IgM>IgG>IgA in 50–75% der Fälle  
T-Zell-Antigene: CD3<sup>-</sup>, TCRβ-Kette<sup>-</sup>, CD2<sup>-</sup>  
CD30<sup>+</sup> in Lymphomen mit anaplastischer Morphologie  
bcl-6 bis zu 70%  
Selten CD5<sup>+</sup> und/ oder CD23 (10%), CD10<sup>+</sup> (25–50%), CD21 und/oder CD24  
Die Wachstumsfraktion der Tumorzellpopulation (Ki-67) immer >40%
- Reaktive Zellen:  
Variable Beimischung von T-, B-Zellen, Plasmazellen, Histiozyten  
In der T-Zell-/histiozytenreichen Variante >90% der Gesamtpopulation

#### 4. Genetik

Klonale Umlagerungen der IgH- und IgL-Gene mit somatischen Mutationen<sup>a</sup>  
bcl-6-Genumlagerungen in bis zu 40%  
bcl-2-Genumlagerungen in 20–30%  
C-myc-Genumlagerungen äußerst selten  
REL-Gen-Amplifikation in 20% überwiegend extranodaler Lymphome  
P53-Gen-Mutationen nur in sekundären Lymphomen nach follikulärem Lymphom

#### 5. Klinik

Durchschnittsalter: 6. Lebensjahrzehnt, breite Altersspanne  
Schnell wachsender solitärer nodaler oder extranodaler Tumor  
Aggressiver klinischer Verlauf

#### 6. Ausgangszelle: reife Keimzentrums- oder Postkeimzentrums-B-Zelle

<sup>a</sup> Umlagerungen wegen somatischer Mutationen nur in 50–70% mit der PCR nachweisbar

liche B-Zell-Neoplasien zusammenfasst, die

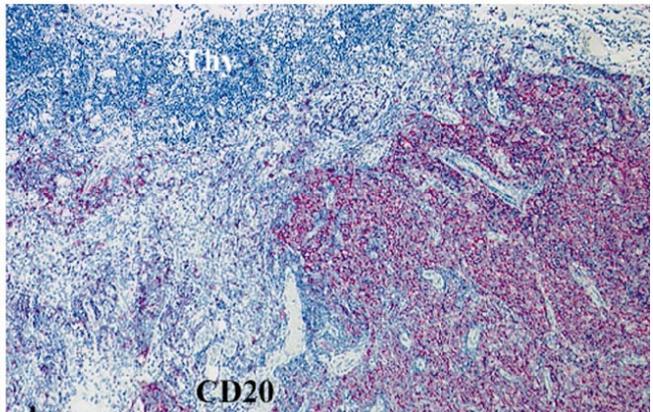
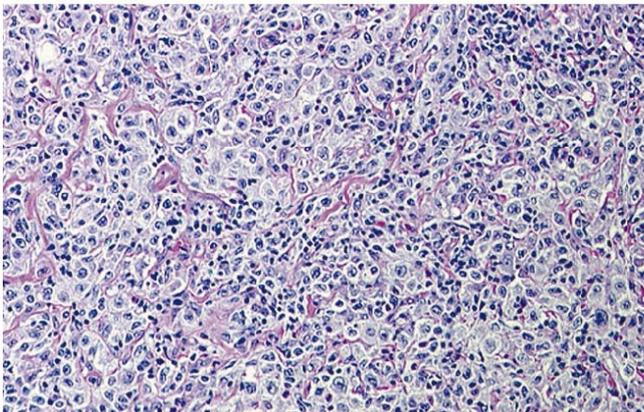
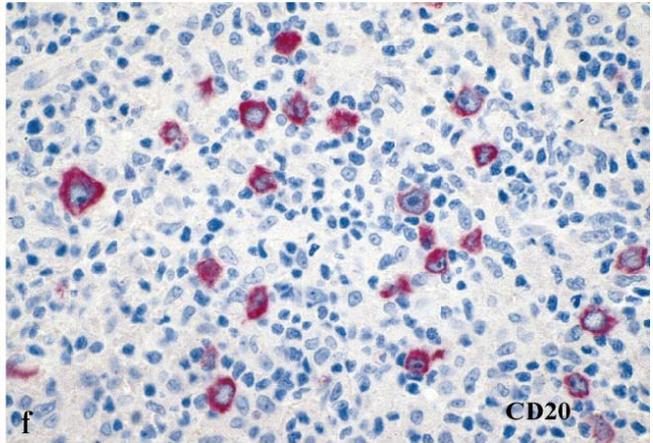
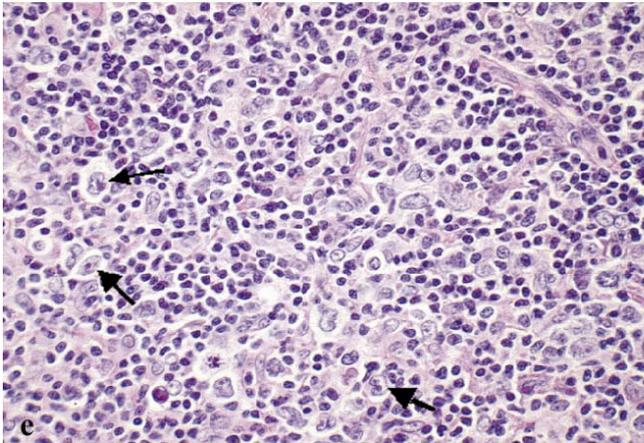
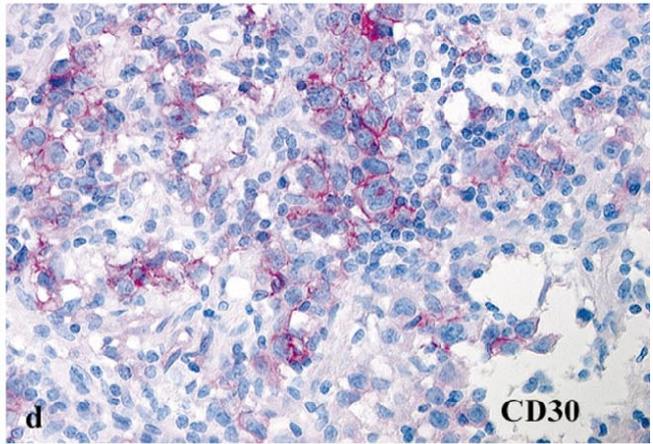
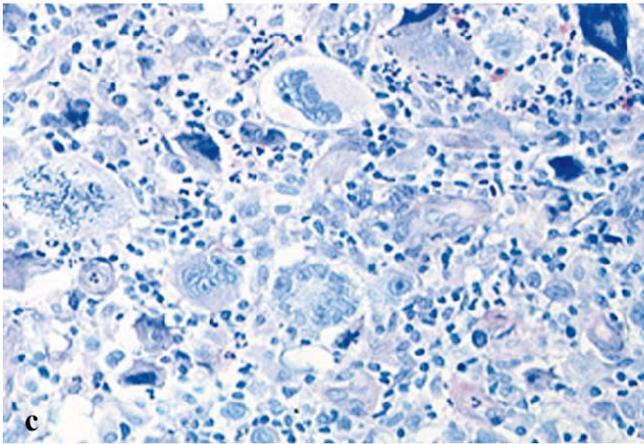
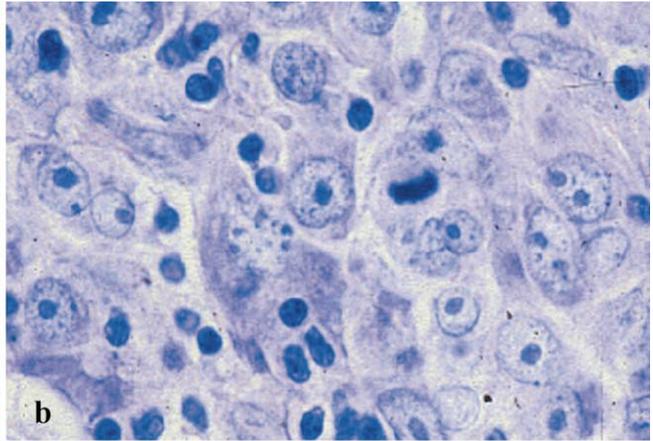
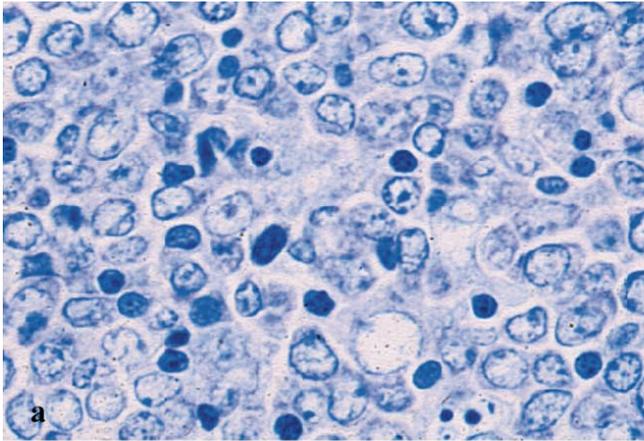
- diffus wachsen und
- deren Tumorzellkerne die Größe eines normalen Makrophagen oder den doppelten Durchmesser eines normalen Lymphozyten aufweisen.

B-Zell-Lymphome, die dieses Kriterium erfüllen, machen etwa 30–40% aller NHL aus. Aufgrund morphologischer, immunphänotypischer und klinischer Merkmale werden innerhalb der DGBZL Varianten und eigenständige Subtypen unterschieden.

## Varianten der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (Steckbrief 1)

Die DGBZL entstehen in den meisten Fällen de novo und werden deshalb als „primär“ bezeichnet. Sie können aber auch durch Transformation aus einem anderen, weniger aggressiven Lymphom hervorgegangen sein. Sie werden dann als „sekundär“ bezeichnet. Am häufigsten entwickeln sich sekundäre DGBZL aus einem follikulären Lymphom, seltener aus einer B-CLL (sog. Richter-Syndrom), einem Marginalzonenlymphom oder auch einem Hodgkin-Lymphom vom Lymphozyten-prädominanten Typ.

# Übersicht



## Morphologie der Varianten

Die *zentroblastische Variante* weist ein breites zytologisches Spektrum auf. Die monomorphe Subvariante, die fast ausschließlich aus Zentroblasten (mittelgroße bis große B-Zellen mit einem runden Kern, einem hellem Chromatin und 2–4 kernmembranständigen Nukleolen) zusammengesetzt ist, ist relativ selten (Abb. 1a). Am häufigsten ist die polymorphe Subvariante, die aus einem Gemisch von zentroblastenartigen und immunoblastenartigen (20–90% der Gesamtpopulation) Zellen besteht. Eine begrenzte Differenzierung in Richtung Plasmazellen kommt gelegentlich vor.

Bei der *immunoblastischen Variante* ähneln mehr als 90% der Zellen extrafollikulären Immunoblasten (große B-Zellen mit großem chromatinarmem Kern und einem zentral gelegenen prominenten Nukleolus und einem relativ breiten und unterschiedlich basophilen Zytoplasma; Abb. 1b). In manchen Fällen ist zusätzlich eine Differenzierung in Richtung Plasmazellen zu sehen.

Die *anaplastische Variante* ist charakterisiert durch ausgesprochen große runde, ovale oder polygonale Zellen mit bizarren polymorphen Zellkernen, die auch Ähnlichkeiten zu Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen des klassischen Hodgkin-Lymphoms aufweisen können (Abb. 1c).

Bei der *T-Zell- und/oder histiozytenreichen Variante* machen die neoplastischen Zellen weniger als 10% der Gesamtpopulation des Tumors aus (Abb. 1e). Die Zytologie der Tumorzellen ist recht variabel. So können die Tumorzellen Immunoblasten, Zentroblasten, oder L&H-Zellen des Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphoms ähneln. Mehrkernige Zellen

sind selten. Über 90% der Tumormasse besteht aus T-Lymphozyten; bisweilen dominieren Histiocyten das Bild.

Unabhängig von der Zytologie und der Lokalisation zeigen diese Neoplasien ein diffuses Infiltrationsmuster mit Zerstörung präexistenter Strukturen. Bei Befall von Lymphknoten kann sowohl eine komplette oder auch eine partielle Infiltration vorkommen. Bei Letzterer kann die Ausbreitung interfollikulär marginalzonenartig oder (selten) intrasinusoidal sein.

## Immunhistologie

Alle aufgeführten Varianten exprimieren recht konstant die im Paraffinschnitt darstellbaren pan-B-Zell-Antigene CD20 und CD79a. Spezifische T-Zell-Antigene wie CD3, CD2 und die T-Zell-Rezeptor- $\beta$ -Kette fehlen. Die keimzentrumszellcharakteristischen Antigene CD10 und BCL-6 sind häufiger bei der zentroblastischen als bei der immunoblastischen Variante exprimiert. Die unterschiedliche Expression ist aber zu überlappend, als dass sie für eine verlässliche Unterscheidung der beiden Varianten ausreichte. Die Immunfärbung für CD30 ist Voraussetzung für die Abgrenzung der anaplastischen Variante (Abb. 1d). Gelegentlich (ca. 10%) ist eine Expression von CD5 und/oder CD23 nachweisbar. Dies kann auf die Entwicklung aus einer B-CLL oder einem anderen CD5-positiven B-Zell-Lymphom hindeuten. Abgesehen von der konstanten Expression der pan-B-Zell-Antigene CD20 und CD79a ist der Immunphänotyp der Tumorzellen der T-Zell-/histiozytenreichen Variante recht heterogen. Die L&H-ähnlichen Tumorzellen sind oft positiv für die J-Kette und in 20–50% der Fälle positiv für das epitheliale Membrananti-

gen (EMA), während diese Antigene selten bei den Fällen mit zentroblasten- oder immunoblastenartigen Tumorzellen vorkommen [32]. Die pan-B-Zell-Markierung ist von diagnostischer Bedeutung, weil diese die Identifikation der Tumorzellen in dem T-Zell-/histiozytenreichen zellulären Hintergrund sicherstellt (Abb. 1f). Die Wachstumsfraktion, ermittelt mithilfe des Ki-67-Index, ist immer über 40% und liegt meist zwischen 60 und 90%.

## Genotyp

**Immunglobulingene:** Die Analyse der Ig-Gene der morphologischen Varianten hat zu recht einheitlichen Ergebnissen geführt: Die Ig-Gene sind klonal umgelagert und weisen eine hohe Zahl von somatischen Mutationen auf [16]. Nach dem heutigen Kenntnisstand werden somatische Mutationen in Form von Basenaustauschen in die umgelagerten Ig-Gene ausschließlich während der Keimzentrumsreaktion eingeführt. Dies erlaubt die Unterscheidung von 3 B-Zell-Populationen:

- unmutierte B-Zellen, die naiven Präkeimzentrums-B-Zellen entsprechen,
- mutierte B-Zellen mit Zeichen ablaufender Mutationen, die Keimzentrums-B-Zellen darstellen, und
- mutierte B-Zellen ohne Zeichen ablaufender Mutationen. Hierbei handelt es sich um Postkeimzentrums-B-Zellen vom Gedächtniszelltyp oder um langlebige Plasmazellen.

Der Nachweis von zahlreichen somatischen Mutationen in den umgelagerten Ig-Genen von DGBZL bedeutet also, dass diese B-Zell-Neoplasien den Keimzentrumszellen oder deren direkten Abkömmlingen, den Gedächtnis-B-Zellen entstammen.

Die Methode der Wahl, die Ig-Genumlagerungen darzustellen, ist die PCR. Allerdings vermag diese Methode eine Ig-Genumlagerung nur in 50–70% der Fälle nachzuweisen. Als ursächlich für die negativen PCR-Ergebnisse haben sich die somatischen Mutationen erwiesen. Im Falle des Vorkommens dieser Mutationen in den Zielsequenzen der Primerbindungsstellen kommt es zu einer Hemmung der Primeranlagerung und somit zu falsch-negativem PCR-Ergebnis.

Abb. 1a–h ◀ **Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome.** a **Zentroblastische Variante:** Die meisten Zellen sind mittelgroß bis groß und ähneln mit ihren kernmembranständigen Nukleolen und schmalen Zytoplasma Zentroblasten (Giemsa-Färbung). b **Immunoblastische Variante:** Die neoplastischen Zellen sind groß. Die Kerne besitzen ein helles Chromatin und enthalten solitäre, zentral gelegene Nukleolen. Das Zytoplasma ist basophil (Giemsa-Färbung). c **Anaplastische Variante:** Charakteristisch sind sehr große, oft bizarre, mehrkernige Tumorzellen (Giemsa-Färbung). d **Anaplastische Variante:** deutliche Expression des lymphatischen Aktivierungsantigens CD30 (APAAP-Färbung). e **T-Zell-reiche Variante:** Die wenigen neoplastischen Zellen (Pfeile) sind in einem zellreichen reaktiven Hintergrund eingebettet (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). f **T-Zell-reiche Variante:** Die Tumorzellen lassen sich fast selektiv nach einer Markierung für CD20 identifizieren (APAAP-Färbung). g **Primär mediastinales B-Zell-Lymphom:** Tumorzellen mit breitem, hellem Zytoplasma bedingt durch hydropische Zytoplasmaschwellung. Abgrenzung von Tumorzellgruppen durch Bänder sklerosierten Bindegewebes (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). h **Originäres Thymusgewebe (Thy) und primär mediastinales B-Zell-Lymphom mit Bezug zum Thymusmark (Markierung für CD20, APAAP-Färbung)**

## Steckbrief 2

### Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom

#### 1. Morphologie

Gemisch großer Tumorzellen variabler Morphologie  
 Blasses Zytoplasma  
 Mäßige bis ausgeprägte interstitielle Sklerose

#### 2. Immunhistologie

- Antigenprofil der Tumorzellen:  
 CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>  
 CD10<sup>-</sup>, CD5<sup>-</sup>, CD21<sup>-</sup>  
 Häufig keine Ig-Expression  
 Meist schwache Expression von CD30 in bis zu 2/3 der Fälle  
 Fehlende Expression von Haupthistokompatibilitätsantigenen  
 Mal-Protein-Expression in den wenigen bisher untersuchten Fällen

#### 3. Genetik

Ig-Gene: klonale Umlagerungen mit somatischen Mutationen<sup>a</sup>  
 bcl-2-Gen: keine Umlagerung  
 bcl-6-Gen: selten Umlagerung  
 C-myc-Gen: keine Umlagerung, keine Mutationen  
 P53-Gen: nur selten Mutationen  
 MAL-Gen: keine Umlagerungen  
 Chromosom 9p: in einigen Fällen Zugewinn an DNA  
 Chromosom 2: in einigen Fällen Zugewinn an DNA mit Amplifikation des REL-Gens

#### 4. Klinik

Vorkommen bei jungen Erwachsenen  
 Primäre Lokalisation im Mediastinum mit  
 Thoraxschmerzen, Husten, V.-cava-superior-Syndrom  
 Aggressiver Verlauf

#### 5. Ausgangszelle: Keimzentrums- oder Postkeimzentrums-B-Zelle des Thymusmarks

<sup>a</sup> Umlagerungen wegen somatischer Mutationen nur in 50–70% mit der PCR nachweisbar

**bcl-6:** Dieses Gen ist auf dem Chromosom 3 am Abschnitt q27 lokalisiert. Es ist vor wenigen Jahren im Rahmen der Analyse von reziproken Translokationen zwischen dem chromosomalen Abschnitt 3q27 und unterschiedlichen Partnerchromosomen (einschließlich der Immunglobulin-Genloci) identifiziert worden [45]. Das BCL-6-Gen kodiert für ein Transkriptions-Repressor-Protein, das eine Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung von Keimzentren spielt [11]. Das BCL-6-Protein wird überwiegend von Zellen der B-Zell-Reihe exprimiert und dort nur in reifen B-Zellen speziell innerhalb der Keimzentren, während unreife oder terminal differenzierte B-Zellen (wie Plasmazellen) BCL-6 negativ sind [3].

bcl-6-Genumlagerungen sind in bis zu 40% der diffusen großzelligen B-NHL nachgewiesen worden. Im Vergleich hierzu weisen die Follikelzentrumslymphome ein selteneres Auftreten einer bcl-6-Genumlagerung (10–20% der Fäl-

le) auf [24]. Es konnte gezeigt werden, dass durch die bcl-6-Umlagerungen die Genexpression dereguliert wird. Das bcl-6-Gen kommt dabei unter den Einfluss von heterologen regulatorischen Sequenzen [44]. Diese führen zu einem Ausbleiben der Herunterregulation des bcl-6-Gens und blockieren dadurch die Differenzierung der Tumorzellen in Richtung Plasmazellen. Allerdings korreliert der immunhistologische Nachweis des BCL-6-Proteins (in bis zu 70% der DGBZL nachweisbar) nicht mit dem Vorkommen einer bcl-6-Genumlagerung [36].

**bcl-2:** Eine Umlagerung dieses Gens ist in 20–30% der DGBZL nachweisbar [14]. Sie wird durch die t(14;18)-Translokation verursacht, die in der Mehrzahl der follikulären Lymphome vorkommt. Eine bcl-2-Translokation schließt das gleichzeitige Vorhandensein einer bcl-6-Translokation aus. Die Mehrzahl der DGBZL mit einer bcl-2-

Genumlagerung sind meistens sekundär nach Transformation eines follikulären Lymphoms entstanden. Eine Korrelation mit der Tumorzellmorphologie hat ergeben, dass die t(14;18)-Translokation insbesondere bei der zentroblastischen Variante anzutreffen ist, während diese bei der immunoblastischen Variante äußerst selten ist [34].

**C-myc:** Umlagerungen dieses Gens wurden nur selten beobachtet [17].

**Chromosomale Aberrationen:** Die DGBZL weisen oft komplexe chromosomale Aberrationen auf. Aktuelle Befunde der Kiel-Wien-Lymphomstudien-Gruppe konnten erste Hinweise liefern, dass bestimmte chromosomale Anomalien mit der Tumorzellmorphologie korrelieren können: Die immunoblastische Variante geht häufig mit Deletionen in den Chromosomen 8q und 14q, Veränderungen des Chromosoms 4q und Verlust des Chromosoms 10 einher, während diese Alterationen bei der zentroblastischen Variante praktisch nicht vorkommen [34].

Eine weitere chromosomale Alteration bei den B-NHL ist die Deletion des langen Arms des Chromosoms 6. Sie kommt in bis zu 22% der Fälle vor [12]. Detaillierte zytogenetische Studien konnten aufdecken, dass in den DGBZL speziell Deletionen des 6q21-Abschnitts auftreten. 6q-Deletionen, insbesondere bei Abwesenheit einer gleichzeitigen t(14;18)-Translokation, sind mit einem klinisch aggressiven Verlauf assoziiert [42]. Bis heute konnte keine eindeutige Korrelation zwischen der 6q-Deletion und bestimmten morphologischen Merkmalen hergestellt werden. Auch der Suche nach einem im deletierten Abschnitt vermuteten Tumor-Suppressor-Gen ist noch kein Erfolg beschieden.

### Eigenständige Subtypen der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome

#### Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom (Steckbrief 2)

Das primäre großzellige Lymphom des Mediastinums ist eine relativ häufige eigenständige Lymphomkrankheit innerhalb der DGBZL. Die ersten Be-

**Tabelle 1**  
**Hilfreiche immunhistologische Merkmale für die Abgrenzung**  
**des primär mediastinalen B-Zell-Lymphoms vom Hodgkin-Lymphom**

Antigen	Primär mediastinales B-NHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
CD20	+	-/+ (schwach, heterogene Expression <sup>a</sup> )
CD79a	+	-/+ (schwach, heterogene Expression <sup>a</sup> )
CD30	+ meist schwach oder -	+
CD15	-	80–90%+
EBV (latentes Membranprotein)	0%–5%+	45%+

<sup>a</sup> In ein und demselben Fall

schreibungen als „diffuses histiozytisches Lymphom mit Sklerose“ sind Anfang der 80er-Jahre publiziert worden [20]. Wenige Jahre später konnte der B-Zell-Ursprung immunphänotypisch und molekularbiologisch bewiesen werden [21, 33]. Leider sind viele Publikationen über diese Entität aufgrund ungenauer Definition widersprüchlich. Es wird oft nicht klar, ob es sich bei den berichteten Fällen um primäre oder um sekundäre mediastinale Lymphome handelt. Die Bezeichnung primär mediastinal sollte, wie in einer aktuellen Publikation der Nebraska Lymphoma Study Group empfohlen, für die Fälle reserviert werden, die einen Mediastinaltumor von mindestens 5 cm Durchmesser und keinen zusätzlichen größeren extramediastinalen Tumor aufweisen [1]. Dadurch sollen „Kontaminationen“ dieser Entität mit anderen, primär in Lymphknoten entstandenen Lymphomen vermieden werden.

**Morphologie:** Diese Lymphome weisen ein breites Zellspektrum auf. Die Größe der Tumorzellen reicht von mittelgroß bis sehr groß (20faches Volumen eines Lymphozyten). Typisch ist eine hydro-pische Schwellung des Zytoplasmas, die die klarzellige Morphologie der Tumorzellen verursacht (Abb. 1g). Die für diese Entität charakteristische desmoplastische Reaktion wird überwiegend bei Infiltration von mediastinalem Weichgewebe und von Lungenparenchym beobachtet [27]. Eine Infiltration des Thymus (Abb. 1h) wird meistens erst durch die immunhistologische Darstellung von Zytokeratinantigenen auffindbar.

**Immunhistologie:** Die Tumorzellen exprimieren gewöhnlich die im Paraffin-

schnitt darstellbaren B-Zell-assoziierten Antigene CD20 und CD79a. Im Gefrierschnitt lassen sich die Pan-B-Zell-Antigene CD19 und CD22 nachweisen. Sehr häufig findet man weder eine Expression von Immunglobulinen noch von HLA-Klasse-I- und -II-Molekülen [26]. Das Aktivierungsantigen CD30 wird meistens schwach in bis zu 2/3 der Fälle exprimiert [13]. Es findet sich keine Expression von CD5, CD10 sowie von CD21. Die fehlende Expression von Ig- und von CD21-Molekülen ähnelt den B-Lymphozyten der Thymusmedulla, die als Ursprungszellen dieses Lymphoms gelten.

Vor kurzem gelang der Nachweis des durch das MAL-Gen kodierten Proteins in primären mediastinalen GBZL [6]. Es handelt sich um einen ungewöhnlichen Befund, da eine Expression dieses Gens im lymphatischen System bisher nur in Zellen der T-Zell-Reihe berichtet worden ist.

**Genotyp:** Obwohl die Tumorzellen oft keine Ig-Moleküle exprimieren, sind in allen Fällen die Ig-Gene monoklonal umgelagert. In den bisher wenigen sequenzierten Fällen sind somatische Mutationen der Ig-Gene identifiziert worden, die eine Abstammung dieses Lymphoms aus Keimzentrums- oder Postkeimzentrums-B-Zellen implizieren [16]. Diese Lymphomentität unterscheidet sich von den oben beschriebenen Varianten der DGBZL dadurch, dass weder das bcl-2- noch das bcl-6-Gen umgelagert ist [41]. Zusätzlich finden sich bestimmte chromosomale Aberrationen in Form von hyperdiploiden Karyotypen, oft mit DNA-Gewinn am Chromosom 9p und einer Amplifikation des REL-Gens am Chromosom 2

[15]. Diese genotypischen Merkmale untermauern die Eigenständigkeit dieses Lymphomtyps. Als mögliche Ursprungszellen werden Keimzentrums- oder Postkeimzentrums-B-Zellen des Thymusmarks angenommen. Das kürzlich beschriebene MAL-Gen, das bei dieser Lymphomentität exprimiert wird, ist nicht umgelagert.

**Differentialdiagnose:** Die wichtigste Differentialdiagnose ist die Abgrenzung vom klassischen Hodgkin-Lymphom. Diese Abgrenzung ist zuverlässig bei größeren Präparaten, da ein entsprechender reaktiver Zellhintergrund in Verbindung mit einer charakteristischen Morphologie der neoplastischen Zellen ein Hodgkin-Lymphom meist sicher erkennen lässt. Problematisch wird die differentialdiagnostische Entscheidung bei Begutachtung von Feinnadelbiopsaten, die bei mediastinalen Raumforderungen immer häufiger entnommen werden. Die Kleinheit der Probe und die mechanisch bedingten Artefakte durch die vorhandene Sklerose erschweren die Beurteilung oder machen die Entscheidung unmöglich. Eine Klärung mittels Immunfärbungen sollte deshalb immer angestrebt werden. Die immunphänotypischen Merkmale, die dabei behilflich sein können, sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

### Intravaskuläres B-Zell-Lymphom (Steckbrief 3)

Das intravaskuläre B-Zell-Lymphom wurde erstmals 1959 von Pfleger und Tappeneimer als „angioendotheliomatosis proliferans systemisata“ beschrieben [28]. Erst in den 80er-Jahren konnte die B-Zell-Natur der Tumorzellen mithilfe der Immunhistologie aufgedeckt werden [35]. Es handelt sich dabei um ein sehr seltenes, aggressives Non-Hodgkin-Lymphom, charakterisiert durch multifokales, ausschließliches oder vorwiegend intravaskuläres Tumorwachstum.

**Morphologie:** Das wichtigste Merkmal, unabhängig von der befallenen Region, ist das lumenfüllende Wachstum von kleinen und mittelgroßen Gefäßen durch große atypische mononukleäre Zellen (Abb. 2a). Diese Zellen weisen rundliche chromatinarme Kerne und multiple Nukleolen auf. Sie können die Gefäße wie

### Steckbrief 3

#### Intravaskuläres B-Zell-Lymphom

##### 1. Morphologie

Disseminierte intravaskuläre Proliferation von großen blastären Zellen, Befall von kleinen bis mittelgroßen Gefäßen mit Thrombenbildung und Verschluss

##### 2. Immunhistologie

- Antigenprofil der Tumorzellen  
CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>  
Selten CD10<sup>+</sup> oder CD5<sup>+</sup>

##### 3. Genetik

Klonale Umlagerungen der Ig-Gene

##### 4. Klinik

Sehr selten

Mittelalte oder alte Patienten

Variable Symptome abhängig von der Lokalisation der betroffenen Gefäße

Keine zirkulierenden Tumorzellen

Knochenmark kann Ort der primären Manifestation sein

Sehr aggressiver Verlauf

5. Ausgangszelle: proliferierende reife B-Zelle

Endothelzellen auskleiden oder auch subendothelial wachsen. Neben dem Befall der Blutgefäße zahlreicher Organe werden Tumorzellen nur ganz selten im peripheren Blut oder Liquor gefunden. Das Knochenmark kann schon im frühen Stadium befallen sein.

**Immunhistologie:** Die neoplastischen Zellen exprimieren gewöhnlich B-Zell-assoziierte Antigene (Abb. 2b,c). In einigen Fällen wurde eine Expression des CD10- oder des CD5-Antigens beschrieben. Die Relevanz dieser Befunde ist unklar. Auch der Mechanismus für die intravaskuläre Ausbreitung der neoplastischen Zellen ist nicht geklärt.

**Genetik:** In den untersuchten Fällen sind die Ig-Gene klonal umgelagert [37]. Eine Sequenzanalyse mit Bestimmung somatischer Mutationen ist unseres Wissens noch nicht durchgeführt worden.

**Klinik:** Tumorzellen und Fibrin verschließen kleine Blutgefäße und führen zu unterschiedlichen Symptomen. Meistens findet sich ein Befall der Haut (Hautplaques und Knötchen) oder des zentralen Nervensystems (progressive Demenz, fokale neurologische Ausfälle). Der häufige Befall von mehreren Organen führt zu variablen klinischen Bildern, wie z. B. nephrotisches Syndrom, Pyrexie, Hypertonie, autoimmunhämolytische Anämie, Leukopenie,

Panzytopenie und disseminierte intravaskuläre Gerinnung.

#### Primäres Ergusslymphom (PEL; Steckbrief 4)

Dieses Lymphom ist erst vor kurzer Zeit als eigenständige Entität anerkannt worden [22]. Es ist sehr selten und macht etwa 5% der AIDS-assoziierten malignen Lym-

phome aus. Klinisch manifestiert es sich als lymphomatöser Erguss ohne zusätzliches solides Tumorwachstum und bleibt auf die befallene seröse Höhle beschränkt. Nur in seltenen Fällen ist eine Streuung in regionäre Lymphknoten oder in weiter entfernt gelegene Gewebe beobachtet worden.

Zytologisch weisen die Tumorzellen Merkmale von Immunblasten und anaplastisch-großzelligen Zellformen auf. Charakteristisch ist die fehlende Expression von Immunglobulinen und B-Zell-assoziierten Antigenen bei Nachweisbarkeit von CD45- und späteren B-Zell-Differenzierungsantigenen wie CD30, CD38 oder CD138.

Abgesehen von der klonalen Ig-Genumlagerung mit somatischen Mutationen bestehen genotypisch keine Ähnlichkeiten zu den anderen großzellig B-NHL. Veränderungen der Gene bcl-6, bcl-2, c-myc, und p53 sind nicht nachweisbar [22]. Das wichtigste molekulare Merkmal ist die konstante Infektion durch das neu entdeckte humane Gamma-2-Herpesvirus (der Familie Rhabdovirus), das als Humanes Herpes-Virus-8 (HHV-8) bekannt ist [4]. Dieses Virus wurde initial als Kaposi-Sarkom-Herpes-Virus (KSHV) bezeichnet, weil es im Gewebe von Kaposi-Sarkomen von Aids-Patienten entdeckt wurde [5]. Die PEL-Fälle weisen häufig

### Steckbrief 4

#### Aids-assoziiertes primäres Ergusslymphom

##### 1. Morphologie

Immunoblastisch, großzellig-anaplastisch

##### 2. Immunzytologie

- Antigenprofil der Tumorzellen  
CD45<sup>+</sup>  
CD30<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>  
CD19, CD20, CD22 meistens negativ

##### 3. Genetik

Ig-Gene: klonale Umlagerung mit somatischen Mutationen

bcl-6-Gen: keine Umlagerungen

bcl-2-Gen: keine Umlagerungen

c-myc-Gen: keine Umlagerungen

HHV-8-Infektion in allen Fällen

EBV-Infektion in der Mehrzahl der Fälle

##### 4. Klinik

Äußerst seltene Form von AIDS-assoziierten Lymphomen (5%)

Ausschließliches oder vorwiegendes Wachstum innerhalb seröser Höhlen in Form eines lymphomatösen Ergusses ohne tumoröses Wachstum

5. Ausgangszelle: reife Keimzentrums- oder Postkeimzentrums-B-Zelle

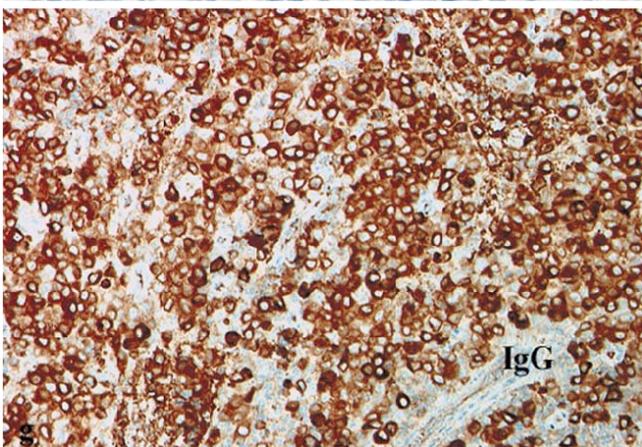
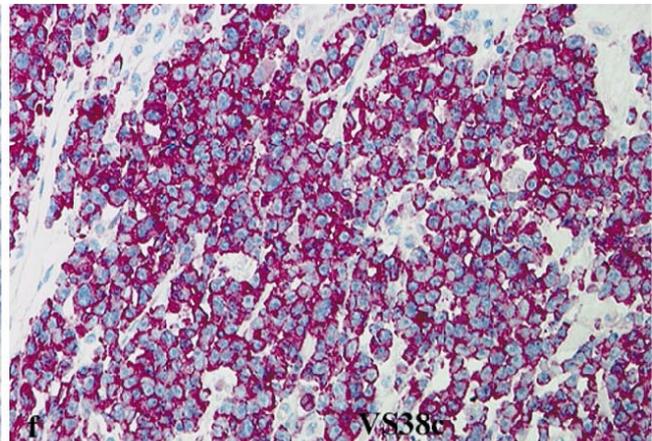
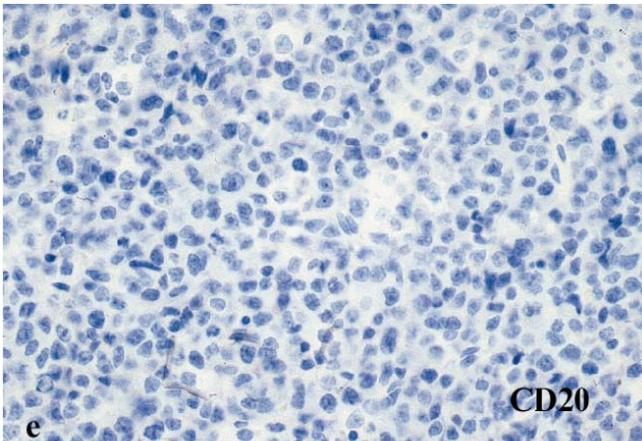
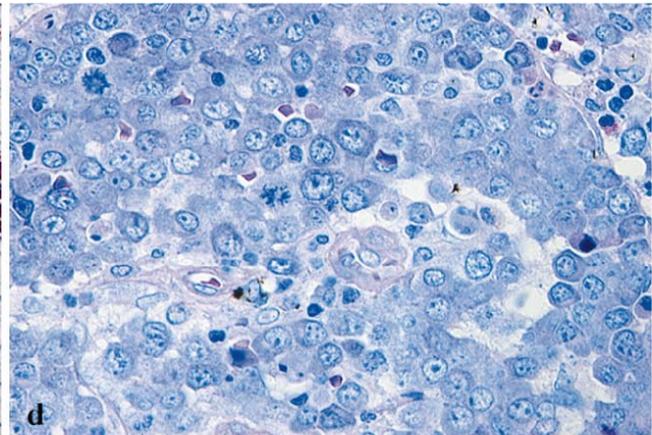
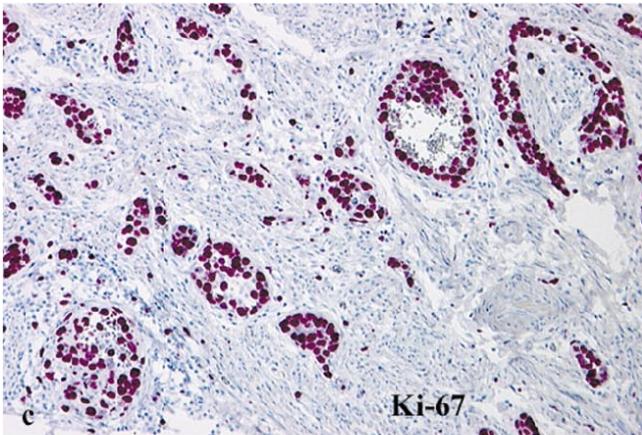
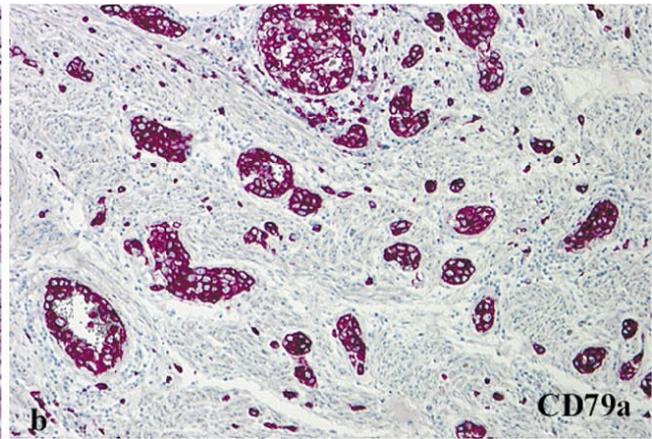
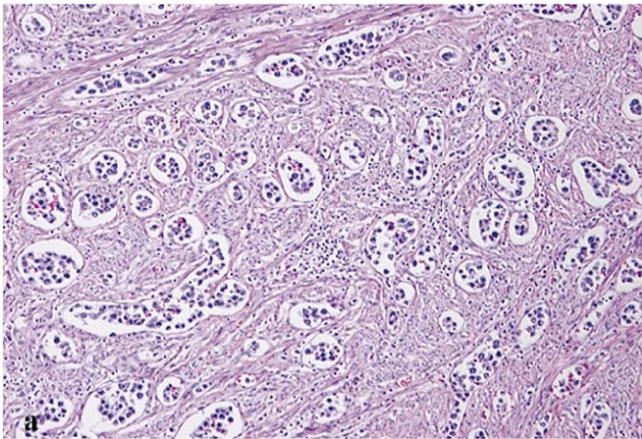


Abb. 2a-g ◀ Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome. a Intravaskuläres B-Zell-Lymphom: lumenfüllendes Wachstum der Tumorzellen in Blutgefäßen des Myometriums (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). b Intravaskuläres B-Zell-Lymphom: Nachweis der B-Zell-Natur der intravaskulären Tumorzellen (Markierung für CD79a, APAAP-Färbung). c Intravaskuläres B-Zell-Lymphom: Die intravaskulären B-Zellen zeigen eine große Wachstumsfraktion (Markierung für das Ki-67-Antigen, APAAP-Färbung). d Plasmoblastisches Lymphom: kohäsives Wachstum. Die Tumorzellen sind groß, besitzen große, teils exzentrisch gelegene Zellkerne mit einem oder mehreren Nukleolen. Das Zytoplasma ist breit, basophil und zeigt oft eine perinukleäre Aufhellung (Giemsa-Färbung). e Plasmoblastisches Lymphom: fehlende Expression des CD20-Antigens (APAAP-Färbung). f Plasmoblastisches Lymphom: deutliche Markierung der Tumorzellen für das plasmazellcharakteristische Antigen VS38C (APAAP-Färbung). g Plasmoblastisches Lymphom: zytoplasmatische Expression der Immunglobulinschwerkette IgG (Streptavidin-Biotin-Peroxidase-Färbung)

### Steckbrief 5

#### Aids-assoziierte primäre B-Zell-Lymphome des zentralen Nervensystems

##### 1. Morphologie

Gemisch aus Immunoblasten, Zentroblasten, Plasmoblasten  
Ausgedehnte Nekrosen

##### 2. Immunhistologie

- Antigenprofil der Tumorzellen:  
CD20<sup>+</sup>, CD79a<sup>+</sup>  
CD30<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD70<sup>+</sup>

##### 3. Genetik

Ig-Gene: klonal umgelagert mit somatischen Mutationen  
Identische Klone auch bei Multizentrität  
bcl-6, bcl-2, c-myc-Gene: keine Umlagerungen  
EBV-Infektion: in allen Fällen (LMP-1<sup>+</sup>, EBNA-2<sup>+</sup>)

##### 4. Klinik

1000fach häufiger als bei nicht HIV-positiven Individuen  
20% der AIDS-assoziierten B-NHL  
Spätes Stadium von AIDS mit fortgeschrittener Immundefizienz  
Meist supratentorielle Tumore; in 40% der Fälle multifokal

##### 5. Ausgangszelle: reife Keimzentrums- oder Postkeimzentrums-B-Zelle

zusätzlich noch eine Infektion durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) auf.

#### AIDS-assoziierte primäre Lymphome des zentralen Nervensystems (Steckbrief 5)

Es handelt sich um eine besondere Entität der DGBZL, die im ZNS von HIV-infizierten Individuen entsteht. Die HIV-Infektion stellt offenbar einen Risikofaktor dar, weil HIV<sup>+</sup>-Patienten solche Lymphome 1000fach häufiger als die HIV-Normalbevölkerung entwickeln [7]. Die Patienten sind in der Mehrzahl älter und befinden sich meist im fortgeschrittenen Stadium des AIDS mit zusätzlichen Veränderungen wie opportunistischen Infektionen und anderen malignen Tumoren. Die Zahl der peripheren CD4<sup>+</sup>-T-Zellen ist deutlich erniedrigt. Die Lymphome entstehen meist supratentoriell und können häufig multifokal auftreten.

**Morphologie:** Typisch für diese Lymphome ist das Vorkommen von ausgedehnten Nekrosen, die auch makroskopisch sichtbar sein können. Zytomorphologisch ähneln die Tumorzellen Immunoblasten, Zentroblasten und Plasmoblasten.

**Immunhistologie:** Neben einer konstanten Expression von B-Zell-assoziierten

Antigenen findet sich eine Expression von Aktivierungsantigenen wie CD30, CD38, CD23, CD70.

**Genetik:** Die Analyse der Konfiguration der Ig-Gene ergibt immer monoklonale Umlagerungen auch bei multiplen Herden [23]. Letzterer Befund könnte ein Hinweis darauf sein, dass der ursprüngliche maligne Klon sich extrazerebral entwickelt und über den Blutkreislauf zu multiplen Absiedlungen im Zentralnervensystem führt.

Die typische molekulare Veränderung ist der konstante Nachweis einer Infektion durch das EBV [18]. Diese führt zu einer Expression des latenten Membranproteins des EBV- (LMP)-1. In vielen Fällen findet sich auch das Epstein-Barr-kodierte-Kernantigen-(EBNA)-2 [2]. Gelegentlich beobachtet man auch das ZEBRA-Protein des EBV, das einen Übergang der latenten in die lytische Infektionsphase signalisiert. Als Folge dieser viralen Infektion ist die Expression von zahlreichen Aktivierungsantigenen zu interpretieren. Der Nachweis des LMP-1, das transformierende Eigenschaften innehat, sowie auch von EBNA-2, das virale und zelluläre Gene transaktivieren kann, deutet auf eine direkte Rolle des EBV in der Genese und Unterhaltung des neoplastischen Prozesses hin. Es ist anzunehm-

men, dass diese Lymphome EBV-induzierte Lymphoproliferationen repräsentieren, die sich in der geschützten Umgebung des Zentralnervensystems und auf dem Boden einer ausgeprägten Immundefizienz entwickeln.

#### Vorläufige Subtypen der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome

Unter den DGBZL werden noch weitere klinikopathologische Entitäten diskutiert. Es handelt sich in erster Linie um primär extranodale Lymphome. Es gibt hierzu eine Reihe klinischer und/oder molekularer Daten, die für Eigenständigkeit sprechen. Diese haben bisher nicht für eine weitgehende Akzeptanz ausgereicht.

#### Plasmoblastisches Lymphom (Steckbrief 6)

Dieser Lymphomtyp ist erstmals vom Berliner Konsultations- und Referenzzentrum für maligne Lymphome Anfang der 90er-Jahre beschrieben worden [8]. Es handelt sich überwiegend um extranodale Lymphome, die meist bei HIV-positiven und selten bei HIV-negativen Patienten beobachtet werden. Die tatsächliche Inzidenz ist nicht bekannt. In dem Untersuchungsgut der Autoren macht das plasmoblastische Lymphom etwa 4% der diffusen großzelligen B-NHL aus.

**Morphologie:** Die neoplastischen Zellen weisen Merkmale von Plasmoblasten auf (Abb. 2d). Sie ähneln morphologisch Immunoblasten, aber immunphänotypisch Plasmazellen.

**Immunphänotyp:** Das CD20- und das CD45-Antigen werden kaum oder nur sehr schwach exprimiert (Abb. 2e). Dagegen besteht eine starke Anfärbbarkeit für die Plasmazellmarker VS38C (Abb. 2f), CD138 und Mum-1. Zytoplasmatische Immunglobuline (Abb. 2g) und CD79a sind in 50% der Fälle nachweisbar.

**Genotyp:** Die Ig-Gene sind klonal umgelagert. Die genetischen Veränderungen dieses Lymphoms sind noch nicht an größeren Fallserien untersucht worden.

**Differentialdiagnose:** Probleme gegenüber nichtlymphatischen Tumoren

## Steckbrief 6

### Plasmoblastisches Lymphom

#### 1. Morphologie

Große Tumorzellen mit einem breiten basophilen Zytoplasma und hellem perinukleären Hof  
Die großen Kerne sind zentral oder leicht exzentrisch lokalisiert und enthalten entweder einen oder mehrere Nukleolen  
Keine Beimischung von Plasmazellen oder Proplasmazellen

#### 2. Immunhistologie

- Antigenprofil der Tumorzellen  
B-Zellmarker CD20<sup>-</sup> oder sehr schwach<sup>+</sup>, CD79a<sup>-</sup> oder<sup>+</sup> (50%)  
CD45<sup>-</sup> oder sehr schwach<sup>+</sup>  
Plasmazellmarker (VS38C, CD138, Mum1)<sup>+</sup>, zytoplasmatisches Ig in 50%<sup>+</sup>

#### 3. Genetik

Ig-Gene: klonale Umlagerung  
bcl-2-Gen: keine Umlagerung  
EBV-Infektion in 60% der Fälle

#### 4. Klinik

Überwiegend extranodale Manifestation (oft in Mundhöhle, abdominal)  
Stark gehäuft bei HIV-positiven Individuen  
Keine Paraproteinämie  
Aggressiver Verlauf

#### 5. Ausgangszelle: Plasmoblast

können dadurch entstehen, dass der routinemäßig verwendete Lymphozytenmarker CD45 und die B- und T-Zell-Marker (CD20 und CD3) negativ sind. In diesen Fällen führt der negative Befund von Zytokeratin- und melanozytären Antigenen zum Verdacht auf ein Lymphom. Die Kenntnis einer extranodalen Manifestation und die Anamnese einer HIV-Positivität sollten dann zu einer erweiterten immunhistologischen Untersuchung führen. Schwierig kann die Abgrenzung zu einem sekundär blastisch verwilderten Plasmozytom sein. Im Gegensatz zum plasmoblastischen Lymphom findet man immer Proplasmazellen und reifere Plasmazellen. Die in Tabelle 2 aufgeführten Merkmale können bei dieser Differentialdiagnose behilflich sein.

### Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome des Magens

Die Trennung von primär im Magen auftretenden DGBZL als eine eigenständige Entität ist Gegenstand intensiver Forschung. Es scheint, dass solche Lymphome, die ohne vorausgegangenes niedrig malignes Marginalzonenlymphom auftreten, besondere genetische Veränderungen aufweisen, speziell Trisomien der Chromosomen 7 und 12 [25].

### ALK-positives DGBZL

Dieser Subtyp konnte vor kurzem im Rahmen der Untersuchung von Lymphomen auf Expression der ALK-Kinase aufgedeckt werden [9]. Es handelt sich dabei um Lymphome mit einer immunoblastenartigen Zellmorphologie. Oft zeigen sie eine Ausbreitung in Lymphknotensinus. Auffällig ist der Immunphänotyp: fehlende Expression von Pan-B- und T-Zell- (mit Ausnahme

von CD4-) assoziierten Antigenen, aber vorhandene zytoplasmatische Expression von Ig-Molekülen. Der interessanteste Aspekt ist die Expression des Wildtyp-ALK-Proteins. Es handelt sich sicher um einen sehr seltenen Subtyp der DGBZL, bisher sind nur 7 Fälle beschrieben worden. Aufgrund der immunphänotypischen Besonderheiten ist es anzunehmen, dass in der Vergangenheit solche Lymphome als anaplastische großzellige oder immunoblastische DGBZL oder sogar als undifferenzierte Karzinome irrtümlich klassifiziert worden sind.

### Primäre kutane B-Zell-Lymphome

In Jahr 1997 hat die Europäische Organisation für Forschung und Therapie von Malignomen (EORTC) versucht, unter den kutanen Lymphomen Krankheitsentitäten zu definieren [43]. Diese Klassifikation jedoch ist nicht auf breite Akzeptanz gestoßen, da oft nur das klinische Bild die Basis der Abgrenzung der verschiedenen Entitäten darstellt. Die vorgeschlagene Entität der „kutanen Follikelzentrumslymphome“ umschließt beispielsweise nicht nur folliculäre, sondern auch diffuse Lymphome mit einer Population aus zentroblasten-, zentrozyten- und immunoblastenartigen Zellen. Gemeinsam für diese Lymphomgruppe ist nur die klinische Beobachtung, dass die Lokalisation auf die Kopffregion und den Rumpf beschränkt ist und dass diese Lymphome auf eine lokale Exzision

Tabelle 2

Hilfreiche histologische und immunhistologische Merkmale für die Abgrenzung des plasmoblastischen Lymphoms von den anderen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen (DGBZL) und dem Plasmozytom

Merkmal	DGBZL	Plasmoblastisches Lymphom	Plasmozytom
Größe der Tumorzellen	Mittelgroß bis groß	Groß	Mittelgroß
Plasmoblasten	-	+	-/+
Proplasmazellen	-	-	+
Plasmazellen	-	-	+
CD20	+	- oder schwach +	-
CD79a	+	- oder +	+(50%)
CD45	+	- oder schwach +	-
VS38C	-	+	+
Wachstumsfraktion (Ki-67-Index)	>40%	>90%	50-60%
Immunglobulinschwerkette		IgG	IgG, A, M, D, E
EBV		(60%)+	(7%)+

## Literatur

oder Bestrahlung gut ansprechen. Allerdings sind die genetischen Charakteristika dieser „Lymphomgruppe“ noch nicht genau definiert; es fehlen zudem reproduzierbare morphologische und immunhistologische diagnostische Kriterien.

Eine mögliche weitere Entität, die vom klinischen Bild allein bestimmt wird, ist das großzellige B-Zell-Lymphom des Beins. Diese Lymphome manifestieren sich bei alten Patienten und weisen einen aggressiven klinischen Verlauf auf. Die genetischen Charakteristika dieser Lymphome sind noch unbekannt.

## Fazit für die Praxis

Die DGBZL stellen eine morphologisch, immunhistologisch und genetisch heterogene Lymphomgruppe dar. Diagnostisch bereiten sie i. Allg. kein Problem, da sie sich in Form diffuser Verbände aus großen Tumorzellen manifestieren und immunhistologisch leicht nachzuweisende B-Zell-Antigene (CD20 und CD79a) exprimieren.

Unter den DGBZL sind distinkte Lymphomkrankheiten definiert worden, die durch eine besondere Lokalisation, Symptomatik und/oder genetische Veränderungen charakterisiert sind. Diese Entitäten sollten explizit diagnostiziert werden. Die Lokalisation der jeweiligen Lymphomanifestation soll fester Bestandteil der Diagnose sein.

Unbefriedigend bleibt das Problem der Subtypisierung in morphologische Varianten. Die bisherigen molekulargenetischen Untersuchungen haben nur wenige Hinweise dafür geliefert, dass die morphologischen Varianten eigenständige Krankheitsentitäten repräsentieren. Für die hämatopathologisch orientierten Referenzzentren ist es eine vordringliche Aufgabe, präzise und reproduzierbare Kriterien für eine Subklassifikation dieser Lymphome zu entwickeln und deren Relevanz in zukünftigen klinischen Studien zu überprüfen.

1. Abou-Elella AA, Weisenburger DD, Vose JM et al. (1999) **Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group.** *J Clin Oncol* 17:784–790
2. Camilleri-Broet S, Davi F, Feuillard J et al. (1997) **AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. The French Study Group for HIV-Associated Tumors.** *Hum Pathol* 28:367–374
3. Cattoretti G, Chang CC, Cechova K et al. (1995) **BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells.** *Blood* 86:45–53
4. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM (1995) **Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas.** *N Engl J Med* 332:1186–1191
5. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS (1994) **Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma.** *Science* 266:1865–1869
6. Copie-Bergman C, Gaulard P, Maouche-Chretien L et al. (1999) **The MAL gene is expressed in primary mediastinal large B-cell lymphoma.** *Blood* 94:3567–3575
7. Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P (1996) **Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group.** *J Natl Cancer Inst* 88:675–679
8. Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F et al. (1997) **Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection.** *Blood* 89:1413–1420
9. Delsol G, Lamant L, Mariame B et al. (1997) **A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2;5 translocation.** *Blood* 89:1483–1490
10. Diebold J, Weisenburger D, MacLennan KA et al. (1998) **Reproducibility and prognostic value of histopathological classifications of malignant lymphomas. Prolegomena for the 1<sup>st</sup> international classification proposed by WHO. Group of the non-Hodgkin's Malignant Lymphoma Classification Project.** *Bull Acad Natl Med* 182:1537–1548
11. Fukuda T, Yoshida T, Okada S et al. (1997) **Disruption of the Bcl6 gene results in an impaired germinal center formation.** *J Exp Med* 186:439–448
12. Gaidano G, Hauptschein RS, Parsa NZ et al. (1992) **Deletions involving two distinct regions of 6q in B-cell non-Hodgkin lymphoma.** *Blood* 80:1781–1787
13. Higgins JP, Warnke RA (1999) **CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma [see comments].** *Am J Clin Pathol* 112:241–247
14. Hill ME, MacLennan KA, Cunningham DC et al. (1996) **Prognostic significance of BCL-2 expression and bcl-2 major breakpoint region rearrangement in diffuse large cell non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma Investigation Study.** *Blood* 88:1046–1051
15. Joos S, Otano-Joos M, Ziegler S et al. (1996) **Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma is characterized by gains of chromosomal material including 9p and amplification of the REL gene.** *Blood* 87:1571–1578
16. Küppers R, Rajewsky K, Hansmann ML (1997) **Diffuse large cell lymphomas are derived from mature B cells carrying V region genes with a high load of somatic mutation and evidence of selection for antibody expression.** *Eur J Immunol* 27:1398–1405
17. Ladanyi M, Offit K, Jhanwar SC, Filipa DA, Chaganti RS (1991) **MYC rearrangement and translocations involving band 8q24 in diffuse large cell lymphomas.** *Blood* 77:1057–1063
18. MacMahon EM, Glass JD, Hayward SD et al. (1991) **Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma.** *Lancet* 338:969–973
19. Meeker TC, Shiramizu B, Kaplan L et al. (1991) **Evidence for molecular subtypes of HIV-associated lymphoma: division into peripheral monoclonal, polyclonal and central nervous system lymphoma.** *AIDS* 5:669–674
20. Miller JB, Variakojis D, Bitran JDU, Sweet DL, Kinzie JJ, Golomb HM, Ulmann JE (1981) **Diffuse histiocytic lymphoma with sclerosis: a clinicopathologic entity frequently causing superior venacaval obstruction.** *Cancer* 47:748–756
21. Möller P, Lammler B, Eberlein-Gonska M, Feichter GE, Hofmann WJ, Schmitteckert H, Otto HF (1986) **Primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type.** *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 409:79–92
22. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Said J, Knowles DM (1996) **Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus.** *Blood* 88:645–656
23. Ng VL, McGrath MS (1998) **The immunology of AIDS-associated lymphomas.** *Immunol Rev* 162:293–298
24. Otsuki T, Yano T, Clark HM, Bastard C, Kerckaert JP, Jaffe ES, Raffeld M (1995) **Analysis of LAZ3 (BCL-6) status in B-cell non-Hodgkin's lymphomas: results of rearrangement and gene expression studies and a mutational analysis of coding region sequences.** *Blood* 85:2877–2884

25. Ott G, Kalla J, Steinhoff A et al. (1998) **Trisomy 3 is not a common feature in malignant lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type.** *Am J Pathol* 153:689–694
26. Paulli M, Lazzarino M, Gianelli U et al. (1997) **Primary mediastinal B-cell lymphoma: update of its clinicopathologic features.** *Leuk Lymphoma* 26 [Suppl 1]:115–23
27. Paulli M, Strater J, Gianelli U et al. (1999) **Mediastinal B-cell lymphoma: a study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases.** *Hum Pathol* 30:178–187
28. Pfleger L, Tappeiner J (1959) **Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der kutanen Blutgefäße (Reticuloendotheliose).** *Hautarzt* 10:359–363
29. Ramsay AD, Smith WJ, Isaacson PG (1988) **T-cell-rich B-cell lymphoma.** *Am J Surg Pathol* 12:433–443
30. Rappaport H (1966) **Tumors of the hematopoietic system.** Armed Forces Institute of Pathology. Atlas of Tumor Pathology, Section 3, Fascicle 8
31. Roulet F (1930) **Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten.** *Virchows Arch* 277:15–47
32. Rüdiger T, Ott G, Ott MM, Müller-Deubert SM, Müller-Hermelink HK (1998) **Differential diagnosis between classic Hodgkin's lymphoma, T-cell-rich B-cell lymphoma, and paraganuloma by paraffin immunohistochemistry.** *Am J Surg Pathol* 22:1184–1191
33. Scarpa A, Bonetti F, Menestrina F et al. (1987) **Mediastinal large-cell lymphoma with sclerosis. Genotypic analysis establishes its B nature.** *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 412:17–21
34. Schlegelberger B, Zwingers T, Harder L et al. (1999) **Clinicopathogenetic significance of chromosomal abnormalities in patients with blastic peripheral B-cell lymphoma. Kiel-Wien-Lymphoma Study Group.** *Blood* 94:3114–3120
35. Sheibani K, Battifora H, Winberg CD et al. (1986) **Further evidence that „malignant angioendotheliomatosis“ is an angiotropic large-cell lymphoma.** *N Engl J Med* 314:943–948
36. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, Gascoyne RD (1999) **Bcl-6 and Bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities.** *Hum Pathol* 30:803–808
37. Sleater JP, Segal GH, Scott MD, Masih AS (1994) **Intravascular (angiotropic) large cell lymphoma: determination of monoclonality by polymerase chain reaction on paraffin-embedded tissues [published erratum appears in Mod Pathol (1995) 3:259].** *Mod Pathol* 7:593–598
38. Stein H, Kaiserling E, Lennert K (1974) **Evidence for B-cell origin of reticulum cell sarcoma.** *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 364:51–67
39. Stein H, Lennert K, Parwaresch MR (1972) **Malignant lymphomas of B-cell type.** *Lancet* 2:855–857
40. Stein H, Mason DY, Gerdes J et al. (1985) **The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells.** *Blood* 66:848–858
41. Tsang P, Cesarman E, Chadburn A, Liu YF, Knowles DM (1996) **Molecular characterization of primary mediastinal B cell lymphoma.** *Am J Pathol* 148:2017–2025
42. Whang-Peng J, Knutsen T, Jaffe ES et al. (1995) **Sequential analysis of 43 patients with non-Hodgkin's lymphoma: clinical correlations with cytogenetic, histologic, immunophenotyping, and molecular studies.** *Blood* 85:203–216
43. Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. (1997) **EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer.** *Blood* 90:354–371
44. Ye BH, Chaganti S, Chang CC, Niu H, Corradini P, Chaganti RS, Dalla-Favera R (1995) **Chromosomal translocations cause deregulated BCL6 expression by promoter substitution in B cell lymphoma.** *EMBO J* 14:6209–6217
45. Ye BH, Rao PH, Chaganti RS, Dalla-Favera R (1993) **Cloning of bcl-6, the locus involved in chromosome translocations affecting band 3q27 in B-cell lymphoma.** *Cancer Res* 53:2732–2735