

K. Hüttl, G. Ott,¹ ¹Abteilung für Klinische Pathologie und Konsultations- und Referenzzentrum für Lymphknoten- und Hämatopathologie, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart.

23. Januar 2019

Lymphatische Systemerkrankungen: Biologie bestimmt

Klassifikation

Die Aktualisierung der vierten Ausgabe der WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasien beinhaltet eine konzeptionelle Neufassung bestehender Entitäten sowie einige wenige neue provisorische Entitäten. Neuere Konzepte zur Taxonomie und Klassifikation früher lymphatischer Läsionen bzw. möglicher Vorstufen wie der monoklonalen B-Zell-Lymphozytose, der in-situ folliculären Neoplasie und der in-situ Mantelzell-Neoplasie, die Beschreibung indolenter Lymphoproliferationen wie des Brustimplantat-assoziierten anaplastischen großzelligen Lymphoms, die Beschreibung spezifischer Varianten großzelliger B-Zell-Lymphome und die indolente T-Zell-Lymphoproliferation des Gastrointestinaltrakts spiegeln die Plastizität von Lymphoproliferationen wie auch den engen Bezug der Klassifikation zur Biologie lymphoproliferativer Erkrankungen wider.

Nach nunmehr 8 Jahren liegt ein Update der vierten Ausgabe der WHO-Klassifikation der Tumoren hämatopoetischer und lymphatischer Gewebe vor (1), die eine Erweiterung und Erneuerung der vierten Ausgabe der WHO-Serie, jedoch keine fünfte Edition darstellt. Trotz dieses formalen Aspekts enthält der neue WHO-Band neben Neuerungen zur Diagnose, Prognose und Therapie insbesondere auch zahlreiche aktualisierte Erkenntnisse zur Biologie der malignen Lymphome, die in vielen Abschnitten des Bandes auch ein unmittelbares Klassifikationsprinzip darstellen. Diese wurden zwar durchaus auch in der ursprünglichen Fassung der vierten Ausgabe der Klassifikation aufgeführt (2), allerdings bedingte die große Zahl neuer Daten die Notwendigkeit eines Updates.

Ein wesentliches Klassifikationsmerkmal der WHO-Klassifikation – und auch ihrer Vorläufer, der Kiel-Klassifikation (3) und der Real-Klassifikation (4) – ist die Beschreibung von Krankheitsentitäten, die von Pathologen und Klinikern reproduzierbar diagnostiziert und erkannt werden können; dabei fließen ganz unterschiedliche Informationen – in auch durchaus unterschiedlicher Wertigkeit – über einen gegebenen Tumor ein, wie die Morphologie, der Immunphänotyp, die Genetik und das klinische Bild. Betrachtet man die Haupttumortypen der malignen Lymphome der B-Zell-Reihe, so wird ein Klassifikationsprinzip erkennbar, das auf dem Konzept der Kiel-Klassifikation mit dem Bezug bestimmter Lymphom-Entitäten auf ihre normale Ursprungszelle und Erkenntnissen der Immunologie und Genetik beruht. Über den Phänotyp und die immunologische Marker-Expression wird sowohl im B- wie auch im T-Zell-System die Differenzierung eines Lymphoms einer bestimmten Differenzierungsstufe von physiologischen lymphatischen Zellen zugeordnet. Hier wird ein biologisch begründetes Klassifikationssystem

deutlich, das von den normalen Stadien der Lymphozytenreifung ausgeht („naive“ B-Zellen – Keimzentrums-B-Zellen – Gedächtniszellen und Plasmazellen) und das die Ursprungszellen morphologisch, immunphänotypisch und klinisch ganz unterschiedlicher lymphatischer Tumoren wie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), des follikulären Lymphoms (FL), des Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms (MZL) und des Plasmozytoms/Plasmazellmyeloms diesen Zellen zuordnet. Die Zellen der CLL und des Mantelzell-Lymphoms (MCL) entsprechen so in ihrer Differenzierung zumindest zu einem großen Teil Antigen-naiven B-Zellen; das FL und etwa 50% der diffusen großzelligen B-Zell-Lymphome (DLBCL) entsprechen in ihrer Differenzierungsstufe den Keimzentrums-B-Zellen und die unterschiedlichen Varianten der MZL (MZL – MALT-Typ, splenisches MZL und nodales MZL) entsprechen in ihrer Differenzierungsstufe Post-Keimzentrums-B-Zellen bzw. Gedächtnis-B-Zellen (5).

Auch die rekurrenten genetischen Aberrationen (Translokationen oder Mutationen), die für einen Teil der B- und T-Zell-Lymphome hochcharakteristische und diese kennzeichnende genetische Alterationen darstellen, geben einen Hinweis auf die biologische Relevanz der Lymphomklassifikation. Etwa 85% der FL und 30% der DLBCL weisen die Translokation $t(14;18)(q32;q21)$ auf, bis zu 98% der Fälle des MCL sind durch die $t(11;14)(q13;q32)$ gekennzeichnet und Mutationen bestimmter Gene, die für die Homöostase der Chromatinkonfiguration im Zellkern wichtig sind, werden überzufällig häufig in peripheren T-Zell-Lymphomen angetroffen, wie TET2, RHOA, IDH2 und ähnliche (6-8). Andererseits werden genetische Aberrationen nicht als das einzige oder das entscheidende Kriterium in der Klassifikation angesehen, da eine Lymphom-Entität nahezu niemals ausschließlich durch eine rekurrente Aberration gekennzeichnet ist und selbst bei genetisch sehr eng definierten Tumorentitäten wie dem Burkitt-Lymphom (BL) und dem MCL in etwa 2-3% der Fälle beobachtet werden, die diese Translokationen nicht aufweisen (9, 10).

Großzellige und aggressive Lymphome in der WHO-Klassifikation

Die klinisch-biologische Präsentation eines lymphatischen Tumors als Klassifikationsprinzip wird ganz wesentlich in den definierenden Merkmalen großzelliger, überwiegend extranodaler Lymphome deutlich. Während die nicht weiter spezifizierten DLBCL-NOS als überwiegend in den Lymphknoten entstandene, häufig systemische Lymphome klassifiziert werden, führt die Neufassung der WHO eine Gruppe von weiteren Lymphomen auf, die ebenfalls aus peripheren B-Blasten bestehen, jedoch durch eine bestimmte Lokalisation ihrer Entstehung, durch eine Assoziation zu einem infektiösen Agens, oder durch bestimmte genetische Aberrationen definiert sind (Tab. 1). So werden als spezifische Entitäten großzellige B-Zell-Lymphome geführt, die primär im ZNS oder in der Haut des Beins („leg-type“) entstehen oder – insbesondere bei Kindern und jüngeren Frauen – im Mediastinum auftreten. Bemerkenswerterweise zeigen diese Lymphome auch, im Vergleich zu den überwiegend nodalen DLBCL-NOS, unterschiedliche – charakteristische genetische – Aberrationen, die belegen, dass es sich hier nicht nur einfach um extranodal manifestierte DLBCL handelt, sondern dass die Lokalisation auch die Biologie der Tumoren beeinflusst (11). Spezifische Entitäten von DLBCL, die eine charakteristische Assoziation mit einem definierten infektiösen Agens aufweisen, stellen das Epstein-Barr-Virus (EBV)-positive DLBCL-NOS, das Humane Herpesvirus 8 (HHV8)-positive DLBCL-NOS und das primäre Effusions-

Lymphom dar. Die beiden zuletzt genannten Tumoren zeigen regelhaft bzw. in den meisten Fällen eine Assoziation zu einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Auch die lymphomatoide Granulomatose Grad III stellt ein charakteristisches, oft in der Lunge und häufig in Assoziation mit einer prädisponierenden Grunderkrankung auftretendes Lymphom dar, das regelhaft eine EBV-Infektion der Tumorzellen aufweist. Ähnlich ist beim EBV-positiven DLBCL-NOS häufig eine (unterschiedlich bedingte) Immundefizienz nachzuweisen; häufig entstehen diese Tumoren im höheren Alter im Rahmen einer „senilen“ Immundefizienz.

Tab. 1: Großzellige B-Zell-Lymphome im Update der WHO-Klassifikation.

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS

Keimzentrums-B-Zell-Typ

Aktivierter B-Zell-Typ

Spezifische Subtypen/Varianten

T-Zell/Histiocytenreiches B-Zell-Lymphom

Primäres DLBCL des ZNS

Primär kutanes B-Zell-Lymphom, leg-type

EBV-positives DLBCL-NOS

EBV-positives mukokutanes Ulkus

DLBCL-assoziiert mit chronischer Entzündung

Fibrin-assoziiertes DLBCL

Lymphomatoide Granulomatose

Primär mediastinales (thymisches) B-Zell-Lymphom

Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom

ALK-positives großzelliges B-Zell-Lymphom

Plasmoblastisches Lymphom

Primäres Effusions-Lymphom

Multizentrische Castleman-Erkrankung

HHV8-positives DLBCL-NOS

HHV8-positive germinotrope lymphoproliferative Erkrankung

Aggressive Lymphome, die sich aus großen B-Zellen zusammensetzen und durch eine charakteristische chromosomale bzw. genetische Aberration gekennzeichnet sind, stellen das großzellige B-Zell-Lymphom mit IRF4-Rearrangement und das ALK-positive großzellige B-Zell-

Lymphom dar. Blastäre Lymphome mit einem IRF4-Rearrangement werden formal in der Kategorie der FL geführt, weil sie häufiger auch ein (partiell) folliculäres Wachstumsmuster aufweisen können. Diese Lymphome treten primär bei Kindern und jungen Erwachsenen im Bereich des Waldeyer'schen Rachenrings oder in Halslymphknoten auf und zeigen neben der Umlagerung von IRF4 auch einen relativ typischen Immunphänotyp (12). Sie weisen nach entsprechender Therapie zumeist eine gute Prognose auf. Die in ALK-positiven großzelligen B-Zell-Lymphomen nachweisbare Überexpression des ALK-Proteins ist durch eine Translokation des ALK-Gens mit unterschiedlichen Partnern bedingt, zumeist CLTC oder NPM1. ALK-positive großzellige Lymphome zeigen eine weitere Besonderheit ihrer Biologie: ähnlich wie bei plasmoblastischen Lymphomen lässt sich auch bei diesen eine morphologisch und immunphänotypisch erkennbare, terminale plasmazelluläre Differenzierung mit einer regelhaften Expression entsprechender Marker, nicht aber typischer B-Zell-Marker, nachweisen.

Ein weiteres Lymphom, das offenbar auch aufgrund einer charakteristischen chromosomalen Aberration eine bestimmte Morphologie und einen Immunphänotyp aufweist, stellt das BL dar. BL zeigen in > 98% der Fälle eine Translokation unter Einbeziehung des MYC-Gens in 8q24, die zu einer Überexpression des Proteins führt, die Apoptose verhindert und die Zellen im Zellzyklus hält. Wie auch bei anderen Lymphomen tritt diese Translokation nicht als alleinige genomische Aberration auf, bzw. ist für die Tumorentstehung nicht ausreichend. In jüngerer Zeit konnten beim BL in 40-70% der Fälle nachweisbare Mutationen des Transkriptionsfaktors TCF3 oder seines negativen Regulators ID3 identifiziert werden (13, 14), die zu einer zusätzlichen Aktivierung des für die Tumorentstehung wichtigen PI3K-Signalwegs führen. Das BL belegt modellhaft auch das Konzept, dass primäre chromosomale Alterationen als Klassifikationsprinzip nicht ausreichen. Auch 10% der DLBCL-NOS sind durch eine MYC-Translokation gekennzeichnet, jedoch zeigen DLBCL üblicherweise nicht die zusätzlichen Mutationen in ID3 oder TCF3. Ein Lymphom, das morphologisch und auch seitens des Immunphänotyps dem BL ähnlich ist und eine neue provisorische Entität der WHO-Klassifikation darstellt, ist das Burkitt-ähnliche Lymphom mit rekurrenter 11q-Aberration (9). Jüngere Berichte zeigen, dass sich dieses Lymphom auch im Hinblick auf sein Mutationsspektrum grundlegend vom klassischen BL unterscheidet (15).

Ein neues Konzept in der Neufassung der vierten Ausgabe der WHO-Klassifikation stellen die High-grade B-Zell-Lymphome (HGBL) dar. Ihre größere Gruppe, das HGBL double- und triple-hit (HGBL-DH/TH) ist dabei ausschließlich biologisch-genetisch definiert; als biologisches Klassifikationsmerkmal ist eine gleichzeitige Translokation des MYC-Gens und von BCL2 und/oder BCL6 nachzuweisen. In die-ser rein genetisch definierten Kategorie können aggressive Lymphome ganz unterschiedlicher Morphologie auftreten (DLBCL, blastoide B-Zell-Lymphome, Grauzonenlymphome). Im Gegensatz hierzu ist die Kategorie des HGBL-NOS ausschließlich über die Morphologie definiert: Fälle in dieser Gruppe lassen eine blastoide oder eine intermediäre Zytologie zwischen DLBCL und BL erkennen und können auch durchaus MYC oder BCL2 oder BCL6 rearrangiert sein. Eine gleichzeitige Translokation von MYC mit BCL2 und/oder BCL6 kann hier aber definitionsgemäß nicht auftreten (1).

Großzellige/aggressive Lymphome mit indolentem klinischen Verlauf

Lymphome mit einer blastären Zytomorphologie, beispielsweise unter dem Bild eines DLBCL, zeigen i.d.R. einen aggressiven klinischen Verlauf mit der Erfordernis einer unmittelbaren Therapieeinleitung. Trotz dieser grundsätzlichen Eigenschaft sind in den letzten Jahren vielfach blastäre Lymphoproliferationen mit einem indolenten klinischen Verlauf beschrieben worden (16). Solche Fälle wurden in den Herzhöhlen oder in Zusammenhang mit Herzklappenprothesen, Gefäßprothesen oder um implantierte Gelenkprothesen beobachtet. Im Herzen wurden sie insbesondere in Assoziation zu Myxomen oder – wie oben beschrieben – zu Herzklappen beobachtet, wobei ein Kennzeichen eine Einbettung der blastären Proliferate in Fibrin- oder Thrombusmaterial ohne Infiltration eigentlicher myokardialer Strukturen ist.

Bemerkenswerterweise sind ihre Tumorzellen häufig mit einer EBV-Infektion assoziiert. Konzeptionell geht man von einer lokalen Abschwächung der Immunüberwachung aus, die das „Auswachsen“ EBV-assoziierter Blastenproliferate begünstigt. Auch das häufigere Auftreten bei älteren Patienten ist ein Argument für eine Rolle einer Immunreduktion in der Entstehung dieser Lymphoproliferationen. Die Bedeutung der Diagnose liegt darin, dass ein reines Entfernen des Thrombus oder der Prothese für die Heilung häufig ausreicht. Ähnliche Mechanismen mögen bei den seltenen, nicht HHV8-assozierten Effusions-Lymphomen mit erhaltenem B-Zell-Phänotyp auftreten, die im Rahmen einer Volumenüberlastung beobachtet werden können und klinisch als Pleura- oder Perikarderguss mit einem zytologischen Nachweis blastärer Zellproliferate, auch ohne EBV-Nachweis, auftreten können. Großzellige indolente Lymphome bzw. Lymphoproliferationen wurden auch im Rahmen von Brustimplantaten beschrieben. Dabei handelt es sich um Lymphome, die zytomorphologisch und immunphänotypisch einem anaplastischen großzelligen Lymphom und nur sehr selten einem DLBCL (Abb. 1) entsprechen und Jahre nach Implantation der Prothese auftreten (17). Sie zeigen insbesondere dann einen indolenten klinischen Verlauf, wenn sie lediglich in der fibrinösen Exsudation um die Prothese manifestiert sind und nicht das angrenzende Gewebe infiltrieren. Auch bei diesen Fällen ist eine Entfernung der Prothese i.d.R. kurativ.

Diese konzeptionell immer noch wenig verstandenen großzelligen Lymphoproliferationen belegen eindrucksvoll, dass konventionell-morphologisch aggressiv imponierende Tumoren in Abhängigkeit von einer besonderen Biologie auch einen indolenten klinischen Verlauf zeigen können, auch mit der Möglichkeit einer nur lokalen Therapie.

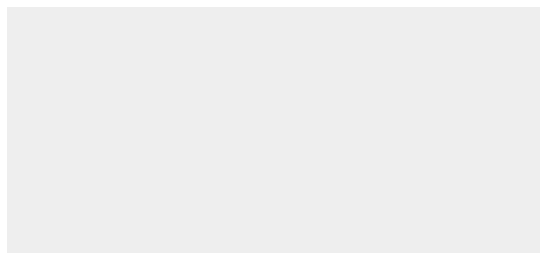
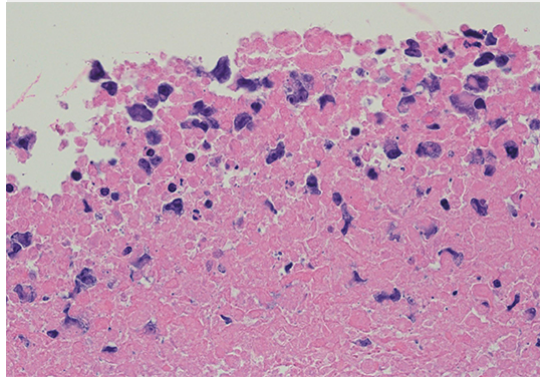


Abb. 1: Fibrin-assoziiertes DLBCL. Man erkennt große, pleomorphe Tumorzellen, die in Fibrin „schwimmen“. Klinisch lag ein Zustand nach Jahre zuvor stattgehabter Prothesenimplantation vor. Die Tumorzellen waren in der EBV-in-situ-Hybridisierung stark positiv.



Indolente Lymphome und „frühe“ Lymphoproliferationen

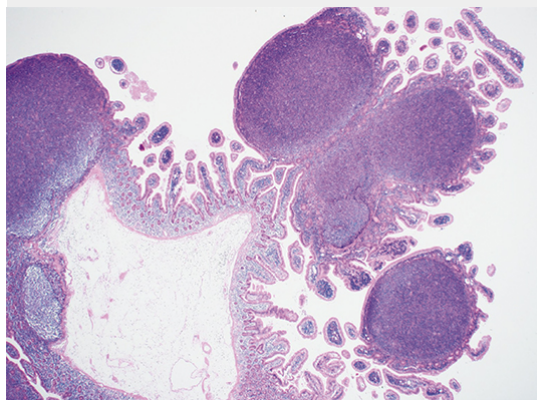
In der neu gefassten WHO-Klassifikation wird insbesondere auch die biologische Bedeutung „früher“ Lymphome/Lymphoproliferationen bzw. charakteristischer Vorläuferläsionen hervorgehoben. So wurde insbesondere auch durch den Wechsel der Bezeichnung „Lymphom“ zu „Lymphoproliferation“ der Tatsache Rechnung getragen, dass es klonale Lymphoproliferationen gibt, die in der Frühphase eines manifesten Lymphoms beobachtet werden bzw. einem manifesten Lymphom vorausgehen können (18). Die monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) ist per definitionem kein Lymphom, sondern eine klonale B-Zell-Population $< 5 \times 10^9$ Zellen/l im Blut, überwiegend mit dem Phänotyp einer CLL. Diese MBL stellt eine charakteristische Vorläuferläsion praktisch aller Fälle einer CLL dar, jedoch ist das Risiko, an einem manifesten Lymphom zu erkranken, von der Zahl der zirkulierenden klonalen B-Zellen abhängig. Bei der „low-count“ MBL ($< 0,5 \times 10^9$ Zellen/l) ist die Wahrscheinlichkeit einer Progression sehr viel niedriger als bei einer „high-count“ MBL ($> 0,5 < 5 \times 10^9$ Zellen/l). Die praktische Konsequenz ist, dass bei Patienten mit einer low-count MBL eine klinische Überwachung nicht als erforderlich angesehen wird.

Weitere frühe Lymphomformen bzw. Vorläuferläsionen stellen die in-situ folliculäre Neoplasie (ISFN) und die in-situ Mantelzell-Neoplasie dar (19). Bei diesen Präneoplasien wird das Konzept der WHO-Klassifikation deutlich, biologische Unterschiede in unterschiedlichen Entwicklungsstadien maligner Lymphome hervorzuheben. So wird das frühere folliculäre Lymphom in-situ in der Neuausgabe der Klassifikation als Neoplasie bezeichnet, das MCL in-situ dementsprechend als in-situ Mantelzell-Neoplasie. Durch diesen Wandel des Terminus soll die Abgrenzung zu manifesten Lymphomen verdeutlicht werden. In beiden Fällen handelt es sich nicht nur um ein Gewebeäquivalent zirkulierender t(14;18)- oder t(11;14)-positiver FL-ähnlicher oder MCL-ähnlicher B-Zellen; im Gegensatz zu den zirkulierenden t(14;18)-positiven FL-ähnlichen Zellen des peripheren Blutes, weisen die Zellen der ISFN bereits weitere genetische Aberrationen auf, z.B. Mutationen in CREBBP, MLL2 oder EZH2, d.h. in Chromatin-modifizierenden Genen (20). In beiden Fällen handelt es sich um die früheste morphologisch erkennbare Manifestation von Neoplasien, die noch in ihren physiologischen Kompartimenten – also im Keimzentrum oder in der perifollikulären Mantelzone – gelegen sind, also kein „invasives“ Wachstum aufweisen. Der

klinisch benigne Verlauf dieser in-situ Neoplasien lässt sich auch daran ermessen, dass nach retrospektiven Untersuchungen weniger als 10% solcher in-situ Neoplasien in ein manifestes FL oder MCL übergehen.

Von diesen frühen und frühesten Manifestationen maligner Lymphome streng abzugrenzen sind bestimmte Lymphomformen, die in der WHO-Klassifikation durchaus als manifestes Lymphom geführt werden, jedoch einen reproduzierbar indolenten klinischen Verlauf – nach adäquater Therapie – aufweisen. Hierzu gehört z.B. das FL vom pädiatrischen Typ (21), das vorwiegend bei Kindern, aber auch jüngeren Erwachsenen beobachtet wird. Im Gegensatz zu typischen systemischen FL, die in ihrem Verlauf auch meistens einer Therapie bedürfen, liegt bei diesem Lymphom eine Proliferation auffällig vergrößerter und entrundeter Keimzentren mit einer Dominanz mittelgroßer Blasten vor, in denen aber die t(14;18) nicht gefunden wird. Trotz eines für die Diagnose erforderlichen Nachweises einer klonalen Expansion von B-Zellen, handelt es sich hier um eine stets lokalisierte Lymphknotenvergrößerung, die nach Exzision offenbar keiner weiteren Therapie bedarf. Ein anderes Beispiel ist das FL vom duodenalen Typ (22), das im Gegensatz zum pädiatrischen FL i.d.R. t(14;18)-positiv ist und am häufigsten im Duodenum, aber auch in anderen Teilen des Gastrointestinaltraktes auftreten kann (Abb. 2) und bei dem eine Progression bzw. Generalisierung nur sehr selten zu beobachten ist. Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass sich das Mutationsspektrum dieser Lymphome von dem lokalisierter, jedoch nodaler FL, durch eine häufigere Alteration von Genen mit Bedeutung für das Microenvironment unterscheidet (23). Auch unter den MCL ist eine „indolente“ t(11;14)-positive Variante beschrieben worden, das nicht-nodale MCL, das häufig mit einer Leukämie und Splenomegalie einhergeht, jedoch keine signifikante Lymphadenopathie erkennen lässt. Im Gegensatz zum klassischen Typ des MCL liegen hier häufiger mutierte Immunglobulin-Schwerketten vor und das in der Pathogenese des klassischen MCL wichtige SOX11-Protein ist i.d.R. nicht exprimiert (24).

Abb. 2: FL vom duodenalen Typ. Die neoplastischen Follikel liegen als knotige Infiltrate ausschließlich in der Schleimhaut des Duodenums vor.



T-Zell-Lymphome des Gastrointestinaltrakts

Eine wichtige Neuerung in der WHO-Klassifikation von 2017 ist die Unterteilung primär

intestinaler T-Zell-Lymphome in das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom (EATL), das typischerweise vor dem Hintergrund einer Zöliakie entsteht und mit bestimmten HLA-Determinanten einhergeht, und das monomorphe epitheliotrope intestinale T-Zell-Lymphom (MEITL), das nicht mit einer Sprue einhergeht bzw. assoziiert ist und sich auch zytomorphologisch und im Immunphänotyp (mit einer überwiegenden Expression von CD8 und CD56) von ersterem unterscheidet (1). Biologisch zeigen EATL und MEITL neben identischen genetischen Auffälligkeiten durchaus auch Unterschiede (25). Auch unter den peripheren T-Zell-Lymphomen des Gastrointestinaltrakts wurde kürzlich eine indolente Variante abgegrenzt, die indolente T-Zell-Lymphoproliferation des GIT, die eine klonale Expansion von T-Zellen aufweist und trotz einer häufig ausgedehnten Mitbeteiligung des manchmal gesamten Gastrointestinaltrakts durch CD8-positive Zellen auf die Schleimhaut begrenzt bleibt und somit nicht invasiv wächst (26). Die Erkennung dieser T-Zell-Lymphoproliferation ist klinisch-therapeutisch bedeutsam, da sie keine aggressive Therapie benötigt bzw. auf eine solche aggressive Therapie auch gar nicht reagiert.

Ausblick

Die weitere Unterteilung der Hauptgruppen maligner Lymphome in Untergruppen mit unterschiedlichem Erscheinungsbild und Aggressivität wird auch zukünftig weiter zunehmen. So wie sich in den letzten 3 Jahrzehnten durch die Entwicklung einer immer größeren Palette an verfügbaren immunohistochemischen Färbungen eine Diversifizierung von Lymphomgruppen und Lymphoproliferationen ergab, zeigt sich heute eine ähnliche Entwicklung in Bezug auf die molekulare Untersuchung dieser Tumoren. Eine große Rolle spielt hierbei die immer weiter fortschreitende und kostengünstigere Möglichkeit, Tumoren im Allgemeinen und Lymphome genetisch zu charakterisieren. Die so mögliche Aufdeckung der zugrundeliegenden Biologie lymphatischer Erkrankungen führt jedoch nicht nur zur Definition neuer Entitäten und Untergruppen, sondern eröffnet insbesondere auch neue Therapiestrategien bzw. Möglichkeiten zur Entwicklung von gezielten Therapien. Auch weiterhin ist aber eine diesen molekularen Charakterisierungen vorangestellte, profunde Tumordiagnostik und Definition der Entität notwendig.

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Lesen Sie dazu auch:

„DLBCL: Aggressive NHL bei älteren Patienten - Heilung oder Palliation?“

unter www.med4u.org/14441

„Periphere T-Zell-Lymphome“

unter www.med4u.org/14442

„Das primär kutane anaplastische großzellige T-Zell-Lymphom“

unter www.med4u.org/14443

„Epstein-Barr Virus (EBV)-assoziierte Erkrankungen“

unter www.med4u.org/14444

Dr. med. Katrin Hüttl



Abteilung für Klinische Pathologie und Konsultations-
und Referenzzentrum für Lymphknoten- und
Hämatopathologie
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart

E-Mail: katrin.huettl@rbk.de

Prof. Dr. med. German Ott



Abteilung für Klinische Pathologie und Konsultations-
und Referenzzentrum für Lymphknoten- und
Hämatopathologie
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart

E-Mail: german.ott@rbk.de

ABSTRACT

K. Hüttl, G. Ott.¹ ¹Abteilung für Klinische Pathologie und Konsultations- und Referenzzentrum für Lymphknoten- und Hämatopathologie, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart.

The update of the 4th edition of the WHO classification of lymphoid tumors provides new concepts of existing entities as well as some new provisional categories. New concepts concerning the taxonomy and classification of early lymphoid lesions or precursor lesions such as the monoclonal B-cell lymphocytosis, the in-situ follicular neoplasia or the in-situ mantle cell neoplasia, the concept of indolent lymphoproliferations such as breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma, the description of specific diffuse large B-cell lymphoma variants and the indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract reflect the plasticity of the lymphoid system and stress the close association of the classification to the underlying biology of lymphoproliferative disorders.

Keywords: *Lymphoma, biology, WHO classification of tumors*