



IGVH-Status als Prognosemarker der CLL

IgVH-Mutationsstatus:

B-CLL Patienten mit hohem Progressionsrisiko sind definiert durch mindestens zwei der folgenden Faktoren: Serumthymidinkinase > 10 U/l; Lymphozytenverdopplungszeit < 1 Jahr, ungünstige Zytogenetik (17p-, 11q-) oder ungünstiger IgVH Status.

B-CLL lassen sich hinsichtlich des IgVH-Status in eine Entität mit und eine Entität ohne somatische Mutationen der Genrearrangements, die die variable Region der Immunglobulin-Schwerkette codieren, einteilen. Der für das Genrearrangement verantwortliche Hypermutationsprozess findet in den Zentroblasten während der Keimzentrumsreaktion statt und läuft mit einer 10⁷-fach erhöhten Mutationsrate ab. Eine B-CLL mit mehr als 98% Identität in IgVH zur entsprechenden Keimbahnsequenz gilt nach verbreitetem Konsensus als unmutiert und weist – ohne gleichzeitig vorliegende 17p- oder 11q-Deletion – eine vergleichsweise schlechtere Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von 89 Monaten auf.

Eine B-CLL mit weniger als 98% derartiger Identität in IgVH gilt nach verbreitetem Konsensus als hypermutiert und weist – ohne gleichzeitig vorliegende 17p- oder 11q-Deletion – eine vergleichsweise bessere Prognose mit einer mittleren Überlebenszeit von ≥ 152 Monaten auf. Die Untersuchung der VDJ-Immunglobulinrearrangements für die schwere Kette korreliert somit mit der mittleren Überlebenszeit ab dem Diagnosezeitpunkt und erlaubt Rückschlüsse auf das Entwicklungsstadium der Zelle zum Zeitpunkt der malignen Transformation. Hypermutierte „post-germinal center cells“ stehen im Gegensatz zu weniger differenzierten, unmutierten, d.h. nicht-affinitätsgereiften „pre-germinal center cells“.

Der IgVH-Status besteht bereits zu Beginn der Erkrankung und verändert sich während des weiteren Verlaufs nicht mehr. Als Surrogatmarker des IgVH-Mutationsstatus hat sich in den letzten Jahren auch die durchflusszytometrische Bestimmung von ZAP-70 bewährt. Eine ZAP70-Expression von mehr als 30% findet sich vorzugsweise in B-CLL-Zellen mit unmutierten IgVH Genen. Jedoch existiert hier – nach unseren bisherigen Ergebnissen – ein Graubereich von 15-35% Positivität für ZAP-70. In diesem Bereich kann der Mutationsgrad von IgVH nicht exakt vorhergesagt werden, und es ergibt sich eine Indikation zur molekulargenetischen Analyse des IgVH-Mutationsstatus.

Hinweise

Der Nachweis eines klonalen PCR-Amplifikates ist keinesfalls alleine zur Diagnose eines malignen Lymphoms heranzuziehen, sondern ausschließlich zur Prognose einer B-CLL verwendbar. Auch besteht für andere B-Zell-Erkrankungen als die B-CLL (z.B. B-PLL oder das Mantelzelllymphom) kein Zusammenhang zwischen der Prognose und der ZAP70 Expression oder dem IGVH Status.

Der Nachweis eines VH3-21 rearrangierten VH-Gens gilt immer unabhängig vom IGVH Status 1-6 als eigene Entität der B-CLL und mit vergleichsweise ungünstiger Prognose assoziiert.⁷⁻⁹

Literatur:

- ¹ Michael Hallek et al., Blood, Jun 2008; 111: 5446 - 5456.
- ² Emanuela M. Ghia et al., Blood, May 2008; 111: 5101 - 5108.
- ³ Susann Fält et al., Blood, Jul 2005; 106: 681 - 689
- ⁴ Gerard Tobin et al., Blood, Jun 2003; 101: 4952 - 4957.
- ⁵ Mia Thorsélius et al., Blood, Apr 2006; 107: 2889 - 2894.
- ⁶ Gerard Tobin et al., Blood, Mar 2002; 99: 2262 - 2264
- ⁷ Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94:1848-1854.
- ⁸ Kröber A, Seiler T, Benner A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2002;100:1410-1416.
- ⁹ Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. Blood. 2002;100:1177-1184.
- ¹⁰ Tam et al., 2009, prepublished online DOI 10.1182/blood-2009-03-210591

Ansprechpartner:

Dr. rer. nat. Thomas Haverkamp, Tel.: 0231 · 9572 - 7332