

# Bedeutung der genetischen Diagnostik für die Klassifikation und Risikostratifizierung maligner Lymphome

Lana Harder, Werner Grote

Institut für Humangenetik des  
Universitätsklinikums Kiel

## Zusammenfassung

In jüngerer Zeit wurden zahlreiche wiederkehrende Chromosomenveränderungen bei malignen Lymphomen identifiziert. Der Vergleich genetischer, histopathologischer und klinischer Daten zeigte, dass bestimmte Chromosomenaberrationen mit pathologisch und klinisch definierten Lymphom-Entitäten assoziiert sind. Erkenntnisse der Tumorgenetik haben zudem ein besseres Verständnis der komplexen Mechanismen der Lymphomentstehung ermöglicht. Der Nachweis primärer und sekundärer Chromosomenveränderungen erlaubt heute vielfach konkrete Aussagen zur Diagnose und zum klinischen Verlauf und ermöglicht so eine optimale, risikoadaptierte Behandlung.

## Schlüsselwörter

maligne Lymphome, Chromosomenaberrationen

## Summary

*Lymphomagenesis is a multi-step process. Primary chromosomal abnormalities, mostly in the form of translocations, have strong associations with specific subtypes of lymphoma and are believed to be the initiating events in their pathogenesis. Some of the secondary genetic changes are random events with little functional significance, but other changes are non-random and associated with unique changes in tumor biology. Cytogenetic findings can be helpful to biological and clinicopathological subtypes of lymphoma.*

## Keywords

lymphoma, genetic changes

## Einleitung

Der Begriff „maligne Lymphome“ fasst eine histopathologisch und klinisch heterogene Gruppe von Neoplasien lymphatischen Ursprungs zusammen. Durch zytogenetische, molekularzytogenetische und molekularbiologische Untersuchungen ist es gelungen, eine Reihe charakteristischer genetischer Veränderungen bei malignen Lymphomen zu identifizieren. Es werden primäre und sekundäre Veränderungen unterschieden. Verschiedene primäre Chromosomenaberrationen sind eng mit bestimmten morphologischen Lymphomsubtypen assoziiert, so dass ihrem Nachweis eine hohe differentialdiagnostische Bedeutung zukommt. Diese primären Aberrationen, z. B. die Translokationen t(14;18)(q32;q21), t(11;14)(q13;q32) oder t(8;14)(q24;q32), treten bereits sehr früh in der Lymphompathogenese auf und werden als ein initiales Ereignis in der Entwicklung der Tumoren angesehen. Bei mehr als 80% aller Lymphome können darüber hinaus sekundäre Chromosomenveränderungen nachgewiesen werden (Johannson et al., 1995). Im Gegensatz zu den primären Aberrationen sind sekundäre Veränderungen meist nicht spezifisch für bestimmte Lymphomsubtypen. Im Rahmen der Tumorprogression nimmt die Zahl und Komplexität der sekundären Chromosomenaberrationen zu. Im Einklang mit dieser Beobachtung erlaubt ihr Nachweis häufig konkrete Aussagen zum klinischen Verlauf (Offit et al., 1994; Schlegelberger et al., 1999). Der weitestgehend größte Teil der bisher publizierten zytogenetischen Daten von malignen Lymphomen bezieht sich auf Neopla-

**Tab 1 Verteilung der Non-Hodgkin Lymphome (modifiziert nach Harris et al., 2000)**

Lymphom-Subtyp	% aller Fälle
Diffus-großzellige B-Zell-Lymphome	30,6
Follikuläre Lymphome	22,1
Marginalzonen-B-Zell-Lymphome, MALT	7,6
Periphere T-Zell-Lymphome	7,6
B-CLL	6,7
Mantelzell-Lymphome	6,0
Burkitt Lymphome	2,5
Mediastinale großzellige B-Zell-Lymphome	2,4
Anaplastische großzellige Lymphome/T-0	2,4
Lymphoplasmazytische Lymphome	1,2
Andere Subtypen	10,9

**Tab 2 Primäre und sekundäre Chromosomenaberrationen bei follikulären Lymphomen (nach Katzenberger et al., 2000).**

Aberration	FL1	FL2	FL3a	FL 3b / DLBCL
t(14;18)(q32;q21)	86%	85%	73%	22%
der(3)(q27)	3%	3%	18%	39%
+1/dup(1)(q)	15%	12,5%	0%	92%
del(6)(q)	22%	22%	29%	66%
+7	21%	34%	14%	58%
+12/dup(12)(q)	11%	16%	0%	8%
+18	22%	13%	14%	25%
+X	19%	9%	29%	25%

sien der B-Zell-Reihe, die in Europa und in den USA deutlich häufiger sind als T-Zell-Lymphome (Tabelle 1). Im folgenden sollen die häufigsten klinisch relevanten Chromosomenaberrationen bei B-Zell-Lymphomen dargestellt werden. Dabei wird die neueste WHO-Klassifikation der malignen Lymphome zugrundegelegt, die neben morphologischen, klinischen und immunologischen Kriterien erstmalig auch zytogenetische und molekularbiologische Befunde zur Diagnostik heranzieht (Harris et al., 2000).

#### Translokation t(14;18)(q32;q21)

Das follikuläre Lymphom (FL) ist mit 22% aller Non-Hodgkin Lymphome die zweithäufigste Entität dieser Lymphome. Es muss von einer zunehmenden Inzidenz an Neuerkrankungen ausgegangen werden (Landis et al., 1999). Die Erkrankung ist durch einen zumeist indolenten Verlauf gekennzeichnet. Die Translokation t(14;18)(q32;q21) stellt die für FL charakteristische Chromosomenveränderung dar. Sie ist zytogenetisch bei 70-85% der niedrigmalignen FL der Grade 1, 2 und 3a, aber lediglich bei etwa 20% der FL Grad 3b nachweisbar (Katzenberger et al., 2000). Ca. 40% der FL gehen im Verlauf der Erkrankung in ein sekundär hochmalignes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL) über. Die t(14;18)(q32;q21) ist bei etwa 1/3 aller DLBCL nachweisbar, die dann in Genexpressionsanalysen in der Regel die für die aus dem Keimzentrum abstammenden DLBCL typische „Signatur“ zeigen (Huang et al., 2002). FL der Grade 1-3a weisen bezüglich sekun-

därer Chromosomenaberrationen (Tabelle 2) ein in Verteilung und Häufigkeit ähnliches Spektrum auf, während bei FL Grad 3b und bei DLBCL signifikant häufiger Verluste im langen Arm von Chromosom 6 und Zugewinne im langen Arm von Chromosom 1 sowie überzählige Chromosomen 7 auftreten (Katzenberger et al., 2000, Horsman et al., 2001). Deletionen in 6q sind bei FL mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Bei Patienten mit t(14;18)(q32;q21)-negativen FL findet man überzufällig häufig eine Trisomie 3, eine Trisomie 18, eine Translokation t(3;14)(q27;q32) sowie andere strukturelle Veränderungen mit Bruchereignissen in den Chromosomenregionen 3q27 (BCL6-Gen) und 14q32 (IGH-Genlocus).

#### Translokation t(11;14)(q13;q32)

Die Translokation t(11;14)(q13;q32) ist charakteristisch für Mantelzell-Lymphome. Diese Lymphom-Entität ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das Mantelzell-Lymphom wird zumeist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Es ist durch einen aggressiven, letztendlich therapierefraktären Verlauf gekennzeichnet und hat die schlechteste Prognose aller malignen Lymphome. Die Translokation t(11;14)(q13;q32) kommt sowohl bei der klassischen als auch bei der blastären Variante des Mantelzell-Lymphoms vor. Außerdem kann diese Translokation bei ca. 14% der Patienten mit Plasmazytom und sehr selten auch bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie nachgewiesen werden. Bei all diesen Entitäten ist die Translokation t(11;14)(q13;q32) mit ei-

ner ungünstigen Prognose verbunden. Da die konventionelle zytogenetische Diagnostik aufgrund der oft geringen Zahl und schlechten Qualität der Metaphasen bei Mantelzell-Lymphomen häufiger nicht zu einem verwertbaren Befund führt, bietet die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zum Nachweis der Translokation t(11;14)(q13;q32) eine diagnostisch wichtige Ergänzung. Die häufigsten sekundären Chromosomenaberrationen bei Lymphomen mit einer t(11;14)(q13;q32) sind Verluste der Chromosomen Y, 9 und 13 sowie eine Trisomie 3. Überzufällig häufig treten auch Verluste von chromosomalem Material aus 1p, 1q, 6q, 9p und 17p auf. Nicht selten findet man Duplikationen in 3q.

#### Burkitt-Translokationen und andere strukturelle Veränderungen des MYC-Gens

Nach den Richtlinien des Clinical Advisory Committee für die WHO-Klassifikation hämatologischer Neoplasien (Harris et al., 2000) ist der Nachweis einer Burkitt-Translokation oder eines Bruchereignisses im MYC-Gen in der Chromosomenregion 8q24 der „Goldstandard“ für die Diagnose eines Burkitt-Lymphoms bzw. einer B-ALL. Die typische Burkitt-Translokation t(8;14)(q24;q32) oder ihre Varianten t(2;8)(p11;q24) und t(8;22)(q24;q11) treten sowohl bei EBV-positiven als auch bei EBV-negativen Burkitt-Lymphomen auf, wobei allerdings die molekularen Bruchpunkte variieren (Siebert et al., 1998). Bei ca. 70% der Patienten mit einem Burkitt-Lymphom können neben einer Burkitt-Translokation sekundäre

**Tab 3 Wiederkehrende Translokationen bei B-Zell Lymphomen mit Bruchpunkt im *IGH*-Gen-Locus (modifiziert nach Siebert et al., 2001)**

Translokation	Lymphom-Subtyp	Translokations-partner
t(1;14)(p22;q32)	MALT	<i>BCL10</i>
t(1;14)(q21;q32)	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom / Myelom	<i>MUC1, BCL9, IRTA</i>
t(2;14)(p13;q32)	B-CLL	<i>BCL11A</i>
t(3;14)(q27;q32) und Varianten	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom / FL	<i>BCL6</i>
t(4;14)(p16;q32)	Myelom	<i>FGFR 3/ MMSET</i>
t(6;14)(p25;q32)	Myelom	<i>IRF 4</i>
t(6;14)(p21;q32)	Marginalzonen Lymphom / Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom / Myelom	<i>CCND3</i>
t(7;14)(q21;q32)	Marginalzonen Lymphom	<i>CDK6</i>
t(8;14)(q24;q32) und Varianten	Burkitt Lymphom/ Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	<i>MYC</i>
t(9;14)(p13;q32)	B-CLL	<i>PAX5</i>
t(10;14)(q24;q32)	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	<i>NFKB2</i>
t(11;14)(q13;q32)	Mantelzell-Lymphom	<i>CCND1 (BCL1)</i>
t(11;14)(q23;q32)	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom	<i>PAFAH1</i>
t(14;16)(q32;q23)	Myelom	<i>MAF</i>
t(14;18)(q32;q21)	FL / Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	<i>BCL2</i>
t(14;19)(q32;q13)	B-CLL	<i>BCL3</i>
t(14;20)(q32;q12)	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom	<i>MAF B</i>

**Tab 4 Molekularzytogenetisch nachweisbare Aberrationen bei der B-CLL (nach Döhner et al., 2000)**

	A	H	GÜ
del(11)(q)+12		18%	79
del(13)(q)		16%	114
del(17)(p)		55%	133
		7%	32

**A = Aberration**  
**H = Häufigkeit**  
**GÜ = Medianes Gesamtüberleben (Monaten)**

Chromosomenveränderungen, am häufigsten Zugewinne in 1q und 7q sowie Verluste in 6q, 11q, 13q und 17p, nachgewiesen werden. Bei pädiatrischen Patienten mit t(8;14)(q24;q32)-positivem Burkitt-Lymphom sind sekundäre Chromosomenveränderungen mit zunehmender Anzahl mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert (Harder et al., Manuskript in Vorbereitung). Es gilt als erwiesen, dass eine Burkitt-Translokation eine primäre Veränderung bei Burkitt-Lymphomen darstellt und deshalb Voraussetzung für die Diagnose eines Burkitt-Lymphoms bzw. einer B-ALL ist. Eine Burkitt-Translokation oder eine Veränderung mit Bruchpunkt im *MYC*-Gen ist allerdings nicht spezifisch für das Burkitt-Lymphom bzw. eine B-ALL, sondern kann auch sekundär bei anderen Lymphomen auftreten. Veränderungen im *MYC*-Gen fördern in der Regel die Progression bzw. Transformation der Erkrankung und sind häufig mit einer L3-Morphologie der Blasten im Knochenmark assoziiert, wie sie auch für die B-ALL typisch ist.

### Strukturelle Veränderungen in der Chromosomenregion 3q27

Die Translokation t(3;14)(q27;q32) mit Bruchpunkt im *BCL6*-Gen in der Chromosomenregion 3q27 wurde ursprünglich als primäre Chromosomenveränderung bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen beschrieben (Offit et al., 1994). Inzwischen konnte gezeigt werden, dass das *BCL6*-Gen bei B-Zell-Lymphomen nicht nur an IG-Loci verlagert sein kann, sondern auch durch viele andere Translokationspart-

ner aktiviert wird. Strukturelle Veränderungen in der Chromosomenregion 3q27 kommen auch als sekundäre Aberrationen vor, z. B. bei Lymphomen mit einer t(14;18)(q32;q21). Zur klinisch-prognostischen Bedeutung von *BCL6*-Rearrangements existieren widersprüchliche Daten. Nach Offit et al. (1994) sind *BCL6*-Veränderungen bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen häufig mit einem extranodalen Befall und einer guten Prognose assoziiert. Andere Studien konnten dies allerdings nicht bestätigen (Bastard et al., 1994, Jerkeman et al., 2002).

### Bruchereignisse im *IGH*-Locus

Bei den Translokationen t(3;14)(q27;q32), t(8;14)(q24;q32), t(11;14)(q13;q32) und t(14;18)(q32;q21) gelangen die Onkogene *BCL6*, *MYC*, *BCL1/CCND1* und *BCL2* unter den Einfluss des *IGH*-Locus in der Chromosomenregion 14q32. Dies führt zur Deregulation der genannten Gene und kann z.B. eine Inhibition der Apoptose oder eine Beschleunigung des Zellzyklus zur Folge haben. Neben den genannten Translokationen wurden bei B-Zell-Lymphomen zahlreiche weitere wiederkehrende Translokationen mit Bruchpunkt im *IGH*-Locus oder einem anderen Immunglobulinen beschrieben. Allerdings treten diese Translokationen deutlich seltener auf, als die t(8;14)(q24;q32), t(11;14)(q13;q32) oder t(14;18)(q32;q21). Die Mehrzahl der Translokationen mit Beteiligung des *IGH*-Locus scheint charakteristisch für bestimmte Lymphomsubtypen zu sein. So ist die Translokation t(14;19)(q32;q13) eng mit der B-CLL, die t(7;14)(q21;q32) mit dem splenischen Margi-

nalzonenlymphom und die t(11;14)(q23;q32) mit dem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom assoziiert. Mehrere Translokationen mit einem Bruchereignis im *IGH*-Locus wurden inzwischen molekulargenetisch charakterisiert (Tabelle 3, Siebert et al., 2001).

### Charakteristische Chromosomenveränderungen bei chronisch lymphatischer Leukämien der B-Zell-Reihe

Die chronisch lymphatische Leukämie der B-Zell-Reihe (CLL) ist in der westlichen Welt die häufigste leukämische Erkrankung (31% aller Leukämien). In den USA werden jährlich mehr als 7000 Neuerkrankungen beobachtet. Die Inzidenz der CLL steigt mit höherem Alter rasch an, scheint aber im Gegensatz zu anderen Lymphomen insgesamt nicht zuzunehmen (Herrinton et al., 1998, Landis et al., 1999). Wie viele andere maligne Erkrankungen kann auch die CLL zum Zeitpunkt der Diagnose mit einem weiten Spektrum klinischer Symptome und pathologischer Laborwerte einhergehen. Mit molekularzytogenetischen Methoden sind Chromosomenveränderungen in bis zu 90% aller CLL nachweisbar. Die Detektion charakteristischer Chromosomenaberrationen hat in jüngerer Zeit eine wesentliche Bedeutung für die Abschätzung der Prognose der CLL erlangt. Die häufigsten Chromosomenaberrationen sind Deletionen in 11q, 13q und 17p sowie eine Trisomie 12 (Tabelle 4). Diese Aberrationen kommen sowohl isoliert als auch in Kombination vor.

Deletionen im langen Arm des Chromosoms 11 führen häufig zum Verlust des *ATM*-Gens in der Chromosomenregion 11q22~23. Sie treten gehäuft bei jüngeren Patienten mit Lymphknotenbefall und einem aggressiveren Erkrankungsverlauf auf. Bei etwa 16% der Patienten mit einer CLL kann eine Trisomie 12 nachgewiesen werden. Die prognostische Relevanz der isolierten Trisomie 12 ist noch nicht eindeutig geklärt. Bei über 50% der CLL können Deletionen der Chromosomenregion 13q14 nachgewiesen werden. Trotz intensiver Bemühungen konnte ein durch die Deletionen in 13q betroffenes Gen bisher nicht identifiziert werden. Patienten mit einer isolierten Deletion in 13q zeigen eine längere Überlebenszeit als Patienten mit anderen Chromosomenveränderungen. Bei ca. 7% der CLL kann eine Deletion des *TP53*-Gens in der Chromosomenregion 17p13 nachgewiesen werden. Es besteht dann häufig eine Therapieresistenz mit entsprechend ungünstiger Prognose und kurzem Gesamtüberleben.

### Genetische Veränderungen bei Hodgkin-Lymphomen

Im Gegensatz zu den Non-Hodgkin-Lymphomen sind die genetischen Grundlagen der Hodgkin-Lymphome noch weitgehend ungeklärt. Die zytogenetische Analyse dieser Tumoren ist dadurch erschwert, dass die Lymphom-Zellen im Vergleich zu den sie begleitenden reaktiven Zellen eine Minderheit darstellen. Der Nachweis einer klonalen Population von Tumorzellen gelang bei Hodgkin-Lymphomen erst mit Hilfe spezieller Methoden wie der FICTION-Technik (Kombination von Immunfluoreszenz und FISH) und der vergleichenden Genomhybridisierung (Comparative Genomic Hybridization – CGH). Auch die molekulargenetische Analyse von Einzelzellen, die durch Mikromanipulation gewonnenen wurden, hat zu neuen Erkenntnissen geführt. Kürzlich konnten verschiedene Arbeitsgruppen zeigen, dass in Tumorzellen von Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom gehäuft Amplifikationen und strukturelle Veränderungen im kurzen Arm des Chromosoms 2 (*2p13-REL/BCL11A*-Gen) sowie strukturelle Veränderungen in der

Chromosomenregion 9p24~25 (*JAK2*-Gen) auftreten (Joos et al., 2002, Martin-Subero et al., 2002). Die klinische Bedeutung dieser Chromosomenaberrationen ist derzeit noch unklar. Im Gegensatz zu Non-Hodgkin Lymphomen scheinen Veränderungen des *TP53*-Gens bei Hodgkin-Lymphomen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen.

### Ausblick

Der Nachweis wiederkehrender Chromosomenveränderungen ist für die Differentialdiagnose, die Therapieplanung und die Verlaufskontrolle maligner Lymphome von erheblicher Bedeutung. Darüber hinaus erlauben spezielle zytogenetische Befunde Aussagen über die Prognose der Erkrankung. Die Kombination der klassischen Chromosomenanalyse mit Methoden der Molekularzytogenetik (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung an Metaphasen und Interphasen) ermöglicht eine sichere Identifizierung numerischer, grobstruktureller und auch kryptischer Chromosomenveränderungen. Durch die Klonierung der Bruchpunkte können neue Gene identifiziert werden, die eine Rolle bei der Entstehung lymphatischer Neoplasien spielen.

### Literatur

- Bastard C, Deweindt C, Kerckaert JP, Lenormand B, Rossi A, Pezzella F, Fruchart C, Duval C, Monconduit M, Tilly H (1994) LAZ3 rearrangements in non-Hodgkin's lymphoma: correlation with histology, immunophenotype, karyotype, and clinical outcome in 217 patients. *Blood* 83: 2423-2427.
- Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, Dohner K, Bentz M, Lichter P. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia (2000) *N Engl J Med* 343: 1910-1916.
- Jerkeman M, Aman P, Cavallin-Stahl E, Torlakovic E, Akerman M, Mitelman F, Fioretos T (2002) Prognostic implications of BCL6 rearrangement in uniformly treated patients with diffuse large B-cell lymphoma Nordic Lymphoma Group study. *Int J Oncol* 20: 161-165.
- Johansson B, Mertens F, Mitelman F (1995) Cytogenetic evolution patterns in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 86: 3905-3914.
- Joos S, Menz CK, Wrobel G, Siebert R, Gesk S, Ohl S, Mechttersheimer G, Trumper L, Moller P, Lichter P, Barth TF (2002) Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2. *Blood* 99: 1381-1387.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD (2000) The World Health Organization classi-

fication of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November. *Hematol J* 1: 53-66.

Herrinton LJ (1998) Epidemiology of the Revised European-American Lymphoma Classification subtypes. *Epidemiol Rev* 20: 187-203

Horsman DE, Connors JM, Pantzar T, Gascoyne RD (2001) Analysis of secondary chromosomal alterations in 165 cases of follicular lymphoma with t(14;18). *Genes Chromosomes Cancer* 30: 375-382.

Huang JZ, Sanger WG, Greiner TC, Staudt LM, Weisenburger DD, Pickering DL, Lynch JC, Armitage JO, Warnke RA, Alizadeh AA, Lossos IS, Levy R, Chan WC (2002) The t(14;18) defines a unique subset of diffuse large B-cell lymphoma with a germinal center B-cell gene expression profile. *Blood* 99: 2285-2290.

Katzenberger T, Lohr A, Ott MM, Kalla J, Rosenwald A, Muller-Hermelink HK, Ott G (2000)

Genetic and biological features define two types of follicular non-Hodgkin grade 3 lymphoma. *Verh Dtsch Ges Pathol* 84: 153-161.

Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA (1999) Cancer statistics CA Cancer J Clin 49: 8-31.

Martin-Subero JI, Gesk S, Harder L, Sonoki T, Tucker PW, Schlegelberger B, Grote W, Novo FJ, Calasanz MJ, Hansmann ML, Dyer MJ, Siebert R (2002) Recurrent involvement of the *REL* and *BCL11A* loci in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 99: 1474-1477.

Offit K, Lo Coco F, Louie DC, Parsa NZ, Leung D, Portlock C, Ye BH, Lista F, Filippa DA, Rosenbaum A (1994) Rearrangement of the *bcl-6* gene as a prognostic marker in diffuse large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 331: 74-80.

Schlegelberger B, Zwingers T, Harder L, Nowotny H, Siebert R, Vesely M, Bartels H, Sonnen R, Hopfinger G, Nader A, Ott G, Muller-Hermelink K, Feller A, Heinz R (1999) Clinicopathogenetic significance of chromosomal abnormalities in patients with blastic peripheral B-cell lymphoma. Kiel-Wien-Lymphoma Study Group. *Blood* 94: 3114-3120.

Siebert R, Matthiesen P, Harder L, Zhang Y, Borowski A, Zuhlke-Jenisch R, Metzke S, Joos S, Weber-Matthiesen K, Grote W, Schlegelberger B (1998) Application of interphase fluorescence in situ Hybridization for the detection of the Burkitt translocation t(8;14)(q24;q32) in B-cell lymphomas. *Blood* 91: 984-990.

Siebert R, Rosenwald A, Staudt LM, Morris SW (2001) Molecular features of B-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 13: 316-324

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Lana Harder  
Institut für Humangenetik  
Universitätsklinikum Kiel  
Schwanenweg 24  
24105 Kiel  
Tel. 0431-597-1787/1784  
Fax 0431-597-1880  
sharder@medgen.uni-kiel.de