

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Einfluss des Zeitpunktes und der Genauigkeit der histopathologischen Diagnose auf die Behandlungsergebnisse von Patient:innen mit Burkitt-Lymphom und hochmalignem B-Zell- Lymphom

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Philipp Falderbaum
aus Mechernich

promoviert am 26. Januar 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2026

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. J.-M. Heger

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. D. A. Eichenauer

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Patient:innendaten wurden durch meine Mitarbeit aus dem Krankenhausinformationssystem ORBIS der Uniklinik Köln extrahiert. Zudem erfolgte unter meiner Mitwirkung die Anforderung sowie die inhaltliche Auswertung referenzpathologischer Gutachten. Die statistische Analyse wurde durch Dr. med. Jan-Hendrik Naendrup und PD Dr. med. Jan-Michel Heger unter meiner Assistenz unter Verwendung von Microsoft Excel (Version 16.35), SPSS (IBM, Version 26) sowie RStudio (Version 1.4.1103) durchgeführt. Die Erstversion des zur Publikation gehörenden Manuskripts wurde von Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow, Dr. Moritz Gräf, PD Dr. med. Dennis Eichenauer, Prof. Dr. med. Peter Borchmann sowie PD Dr. med. Jan-Michel Heger verfasst und in enger Abstimmung mit allen Autoren, u. a. mir, finalisiert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 09.05.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke besonders meinen Betreuern Herrn PD Dr. med. Heger und Herrn Prof. Dr. med. Borchmann für die fachliche Unterstützung und vertrauensvolle Begleitung meiner Promotion. Mein Dank gilt ebenso den Kolleg:innen der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln für die gute Zusammenarbeit. Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, Freund:innen und Kolleg:innen der Mechernicher Kinderklinik für ihre Geduld, Motivation und Unterstützung während dieser Zeit.

Widmung

Diese Promotionsarbeit widme ich meiner Omi,
die immer für mich da gewesen ist.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	8
2.1. Burkitt-Lymphom	8
2.1.1. Definition und Klassifikation	8
2.1.2. Epidemiologie	9
2.1.3. Ätiologie	11
2.1.4. Prognose	12
2.2. Hochmalignes B-Zell-Lymphom	13
2.2.1. Definition	13
2.2.2. Diagnostik	14
2.2.3. Therapie	17
2.2.4. Prognose	17
2.3. Differenzierung zwischen Burkitt-Lymphom und anderen hochmalignen B-NHL	18
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	20
3. MATERIAL UND METHODEN	21
3.1. Studiendesign	21
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.3. Revision der Tumorklassifizierung	21
3.4. Datenextraktion	23
3.4.1. Patient:innencharakteristika	23
3.4.2. Therapieregime	23
3.4.3. Therapieansprechen	24
3.4.4. Überleben zum letzten Follow-up-Zeitpunkt	24
3.5. Statistik	24

4.	ERGEBNISSE	25
4.1.	Patient:innencharakteristika	25
4.2.	HGBL	29
4.3.	Revidierte Diagnose	30
4.4.	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	31
5.	DISKUSSION	36
5.1.	Zusammenfassung der Ergebnisse	36
5.2.	Einordnung in die Literatur	37
5.2.1.	Burkitt-Lymphom-Diagnose vs. Revidierte Diagnose	37
5.2.2.	Hochmaligne B-Zell-Lymphome vs. Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome	41
5.3.	Limitationen	43
5.4.	Schlussfolgerung	44
6.	LITERATURVERZEICHNIS	45
7.	ANHANG	52
7.1.	Abbildungsverzeichnis	52
7.2.	Tabellenverzeichnis	52
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	53

Abkürzungsverzeichnis

aaIPI	age-adjusted International Prognostic Index
BCLU	B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar, mit Merkmalen zwischen diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom und Burkitt-Lymphom
CAR-T	CD19-gerichteten chimären Antigenrezeptor-T-Zelltherapie
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GCB	germinal center B-like
GLA	Deutsche Lymphom-Allianz
HBGL	high-grade B-cell lymphoma
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Revision
IgH	Immunglobulin H
DLBCL	diffuse B-Zell-Lymphome
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
PET	Positronenemissionstomographie
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, und Prednisolon
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Das Burkitt-Lymphom (BL) und das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) zählen zu den aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) und weisen unter immunchemotherapeutischer Behandlung in der Regel eine günstige Prognose auf. Im Rahmen der WHO-Klassifikation von 2016 wurde mit dem hochmalignen B-Zell-Lymphom (HGBL) eine neue Entität eingeführt, die morphologische, immunphänotypische und molekulare Merkmale von BL und DLBCL vereint. Die histopathologische Differenzierung zwischen diesen Subtypen gestaltet sich häufig schwierig, kann jedoch therapeutisch und prognostisch bedeutsam sein.

Methoden: In einer retrospektiven Einzelzentrumsanalyse wurden die histopathologischen Befunde und klinischen Verläufe von allen Patient:innen mit initialer ICD-10-Kodierung für BL (C83.7) oder für BL und DLBCL (C83.3) im Zeitraum von 2010 bis 2020 analysiert. Die finale Diagnosestellung erfolgte unter Einbeziehung referenzhistopathologischer Gutachten bzw. wiederholter Biopsien gemäß der WHO-Klassifikation von 2016. Die Gruppen wurden hinsichtlich Therapieansprechen, progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 66 Patient:innen identifiziert und in die Analyse einbezogen werden. Das mediane Alter der Patient:innen betrug 51 Jahre (Spanne: 19–82). In der finalen Diagnose zeigten sich 40 Fälle von BL, zwölf Fälle von DLBCL und 14 Fälle von HGBL. Patient:innen, deren Diagnose nach Beginn einer DLBCL-gerichteten Therapie revidiert und schließlich als BL klassifiziert wurde, wiesen ein signifikant schlechteres PFS auf als jene mit korrekter BL-Erstdiagnose ($p = 0,045$). Zwischen Patient:innen mit finaler Diagnose DLBCL und HGBL ergaben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede im PFS ($p = 0,38$) oder OS ($p = 0,27$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse unterstreichen die zentrale Bedeutung einer frühzeitigen und präzisen histopathologischen Diagnostik bei Verdacht auf aggressive B-Zell-Lymphome. Die Einbeziehung referenzpathologischer Zweitbegutachtungen kann wesentlich zur Vermeidung inadäquater Therapiewahlen beitragen und ist insbesondere in Fällen diagnostischer Unsicherheit empfehlenswert.

2. Einleitung

2.1. Burkitt-Lymphom

2.1.1. Definition und Klassifikation

Das Burkitt-Lymphom stellt eine hochaggressive, reifzellige B-Zell-Neoplasie dar, die 1958 erstmals von Denis Burkitt bei Kindern in Äquatorialafrika beschrieben wurde ^{1,2}. Lymphoide Neoplasien der B-Zell-Linie werden nach ihren zytomorphologischen und immunphänotypischen Merkmalen in Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) unterteilt, wobei das Burkitt-Lymphom den B-Zell-NHL zugeordnet wird.

Traditionell werden drei epidemiologische Varianten des Burkitt-Lymphoms unterschieden (Abbildung 1): das endemische Burkitt-Lymphom, das nicht-endemische oder sporadische Burkitt-Lymphom und das Immunschwäche-assoziierte Burkitt-Lymphom ³. Die endemische Variante tritt in Afrika auf und wird ursächlich auf Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und dem mit Malaria assoziierten Parasiten *Plasmodium falciparum* zurückgeführt. Das nicht-endemische oder sporadische Burkitt-Lymphom tritt in gemäßigten Klimazonen in Europa und den USA auf, die genaue Ursache für diese Variante ist allerdings bislang unklar. Bei dieser Variante ist nur in etwa 20-30 % der Fälle eine EBV-Infektion nachweisbar. Im Gegensatz zu der endemischen Variante tritt die sporadische Variante meist bei Erwachsenen auf, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 45 Jahren liegt ⁴. Die Immunschwäche-assoziierte Variante tritt bei immunkompromittierten Personen mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV) auf ^{3,5}.

Endemisch	Sporadisch	Immunschwäche-assoziiert
•Äquatorialafrika, Papua-Neuguinea •Kinder (Durchschnittsalter 6-8 Jahre) •EBV in >95 % der Fälle nachweisbar	•Weltweit, verbreitet in Europa und Nordamerika •Erwachsene (Durchschnittsalter 45 Jahre) •EBV in 20-30 % der Fälle nachweisbar	•Weltweit, überwiegend bei HIV-positiven Patienten •Erwachsene •EBV in 20-40 % der Fälle nachweisbar

Abbildung 1: Klassifikation der Burkitt-Lymphom-Varianten

(eigene Darstellung)

Neben dieser traditionellen Einteilung von Burkitt-Lymphomen wird in neueren Klassifikationen die Unterscheidung zwischen EBV-positiven und EBV-negativen Burkitt-Lymphom-Subtypen empfohlen¹. Anhand dieser Unterscheidung lassen sich molekulare Subtypen unabhängig von dem epidemiologischen und geografischen Kontext bilden und kategorisieren zwei separate Mechanismen der Pathogenese für das Burkitt-Lymphom: Virus-assoziiert vs. durch onkogene Mutationen verursacht^{6–10}.

In der International Classification of Diseases, 10. Revision (ICD-10), wird das Burkitt-Lymphom mit dem Code C83.7 „Nicht-follikuläres Lymphom – Burkitt-Lymphom (einschließlich atypisches Burkitt-Lymphom und ‚Burkitt-like‘-Lymphom)“ erfasst, die letzte Klassifikation wurde in 2022 veröffentlicht¹.

2.1.2. Epidemiologie

Bei Kindern und Jugendlichen ist das Burkitt-Lymphom mit etwa der Hälfte der Fälle der häufigste Subtyp der B-NHL¹¹. Bei Erwachsenen macht das Burkitt-Lymphom hingegen nur etwa 1 % der B-NHL aus^{12,13}. Anhand der Häufigkeitsverteilungen in Observationsstudien lässt sich eine höhere Prävalenz in bestimmten Bevölkerungsgruppen beobachten⁵. Die drei Varianten des Burkitt-Lymphoms unterscheiden sich hinsichtlich der geographischen Verteilung, der Tumorlokalisation und der EBV-Prävalenz¹⁴.

Die endemische Variante des Burkitt-Lymphoms ist die häufigste Variante und tritt in Äquatorialafrika und Papua-Neuguinea in denselben Gebieten auf, in denen auch Malaria und EBV endemisch sind^{15–17}. Die Inzidenz wird mit 3 bis 6 Fällen pro 100.000 Kinder und Jahr angegeben. Das Durchschnittsalter bei Diagnose der endemischen Variante liegt bei sechs bis acht Jahren und diese Variante kommt häufiger bei Jungen als bei Mädchen vor^{15,18}. EBV wird in nahezu allen Fällen (95 bis 98 %) der endemischen Variante nachgewiesen^{19,20}. Die endemische Variante tritt extranodal (außerhalb der Lymphknoten) auf, bei jüngeren Kindern häufig im Kiefer und bei älteren Kindern in Milz und Leber²¹.

Die sporadische Variante tritt weltweit und überwiegend bei Erwachsenen auf²². Diese Variante macht etwa 50 % der NHL im Kindesalter aus, aber weniger als 3 % aller Lymphome in Europa und Nordamerika²³. Im Gegensatz zu der endemischen Variante wird EBV nur in 10-30 % der sporadischen Fälle nachgewiesen¹⁰. Zudem ist die Erkrankung häufiger bei Personen mit kaukasischem Hintergrund als bei Personen mit afrikanischem oder asiatischem Hintergrund. Männer sind in einem Verhältnis von 3:1 häufiger von dem sporadischen Burkitt-Lymphom betroffen als Frauen. Die Inzidenz der sporadischen Variante liegt bei Erwachsenen bei 4 pro 1 Million, bei Kindern unter 16 Jahren bei 2,5 pro 1 Million. Die Lokalisation ist überwiegend in der Bauchregion und kann sowohl nodal als auch extranodal auftreten⁴.

Die dritte, HIV-assoziierte Variante des Burkitt-Lymphoms tritt in der frühen Phase der HIV-Infektion auf und zwar bevor die Anzahl der CD4-positiven T-Zellen abfällt ^{4,24}. Bei dieser Form des Burkitt-Lymphoms sind 20 bis 40 % der Fälle EBV-positiv ²⁵. Die Immundefizienz-assoziierte Variante hat in den Vereinigten Staaten eine Inzidenz von 22 pro 100.000 Personen.

Neben dieser generellen geographischen Einteilung anhand von Beobachtungsstudien zeigen epidemiologische Daten aus Krebsregistern Unterschiede zwischen den Ländern innerhalb einer Region und eine unschärfere Abgrenzung zwischen den endemischen und sporadischen Varianten. In einer Analyse der CI5(XI)-Daten, einer Datensammlung von Krebsregistern aus 65 Ländern, die 15 % der Weltbevölkerung erfassen, wurde die Prävalenz des Burkitt-Lymphoms in die Kategorien "hoch" (≥ 4 Fälle pro 1 Million Personenjahre), "mittel" (2 bis 3,9 Fälle pro 1 Million Personenjahre) und "niedrig" (< 2 Fälle pro 1 Million Personenjahre) eingeteilt ⁵. In allen analysierten Regionen befanden sich Länder mit hoher, mittlerer oder niedriger Prävalenz. Das Land mit der höchsten Burkitt-Lymphom-Prävalenz (9,28 Fälle pro 1 Million Personenjahre) war Uganda, das mit der niedrigsten Prävalenz China (0,45 Fälle pro 1 Million Personenjahre, Abbildung 2) ⁵.

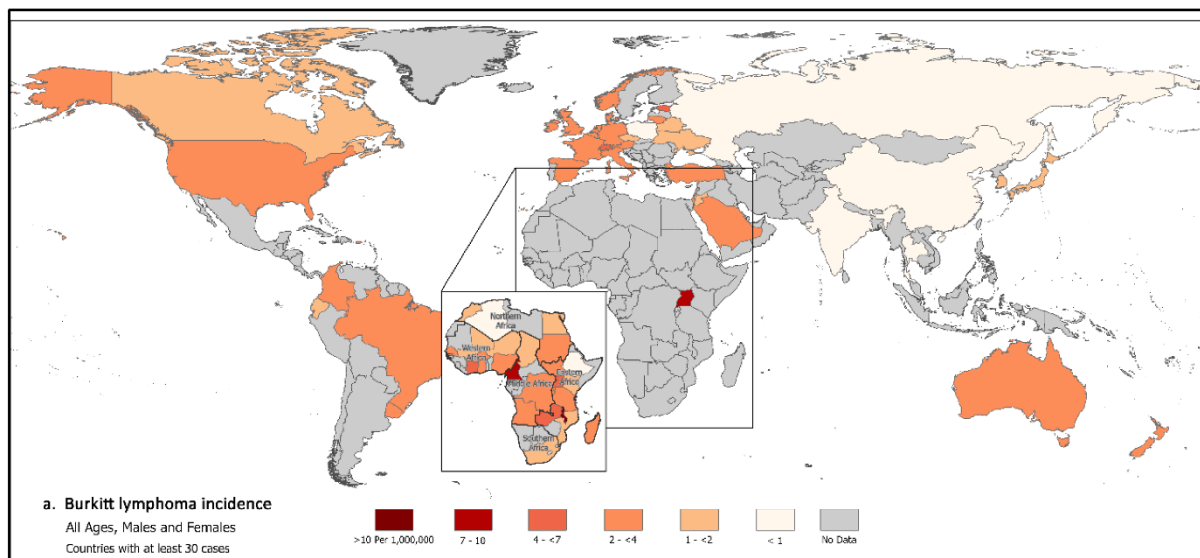


Abbildung 2 Globale Prävalenz des Burkitt-Lymphoms

angegeben als Fallzahl pro 1 Mio. Einwohner. Abbildung nach ⁵.

2.1.3. Ätiologie

Neben der oben bereits beschriebenen Assoziation mit EBV weist das Burkitt-Lymphom eine charakteristische Chromosomentranslokation (Immunoglobulin/IG-MYC) auf, die für die Entstehung des Lymphoms erforderlich ist ^{5,26}. Durch die Translokation des MYC-Onkogens (Chromosom 8q24) in die schwere Kette des Immunglobulins H (IgH) (Chromosom 14q34) oder die leichten Ketten κ (Chromosom 2p12) oder λ (Chromosom 22q11) kommt es zu einer Überexpression des MYC-Onkogens und zur Tumorentstehung ^{4,27}. Die Gene der Immunglobuline weisen hochaktive Promotorregionen auf, so dass sie mit hoher Frequenz translatiert werden und es durch die Translokation des MYC-Onkogens zu einer vermehrten Expression kommt. Allein durch die IG-MYC-Chromosomentranslokation entsteht das Burkitt-Lymphom jedoch nicht, sondern es sind weitere Faktoren in der Ätiologie relevant ²⁶. Die Gene B-cell lymphoma 2 und 6 (BCL2, BCL6), die an der Regulation der Apoptose beteiligt sind, zeigen im Keimzentrum von B-Zellen beim Burkitt-Lymphom ein charakteristisches Expressionsmuster, wobei BCL6 überexprimiert und BCL2 nur schwach exprimiert ist (BCL6+, BCL2/weak) ¹. Immunphänotypisch ist außerdem die Expression des Cluster of Differentiation (CD)-Proteins CD10 charakteristisch für das Burkitt-Lymphom (CD10+-Phänotyp) ¹. Ein weiteres Merkmal ist ein hoher Ki67-Index von über 95 % als Indikator einer sehr raschen Zellteilung ¹.

Der genaue Zusammenhang zwischen einer EBV-Infektion und der Tumorentstehung in B-Zellen ist bisher unklar. Bekannt ist, dass eine chronische EBV-Aktivität NF κ B-vermittelte Signalwege aktiviert und die lymphoide Proliferation vorantreibt. Unklar ist aber, warum eine maligne Entartung nicht bei jeder EBV-Infektion auftritt. Bei EBV handelt es sich um einen doppelsträngigen DNA-Virus, der nach seinen Entdeckern, Michael Anthony Epstein und Yvonne Barr, benannt ist ²⁸. Es werden drei Typen von EBV unterschieden, Typ 1, Typ 2A und Typ 2B. Diese Klassifikation basiert auf den Allelen der EBNA-Gene, die die EBNA-Proteine 1, 2 und 3 exprimieren ²⁹. Typ 1 EBV tritt weltweit und insbesondere in Europa, Nord- und Südamerika und Asien auf, während Typ 2 EBV vornehmlich in Afrika und Papua-Neuguinea anzutreffen ist ²⁹. Klinisch lassen sich die EBV-Typen dadurch unterscheiden, dass Typ 1, das bei endemischem Burkitt-Lymphom exprimiert wird, stärker zu einer lymphoblastoiden Transformation von B-Zellen beiträgt als Typ 2 EBV ³⁰. EBNA-exprimierende Tumorzellen sind resistent gegen Apoptose, was den Zusammenhang zwischen einer EBV-Infektion und dem Tumorwachstum erklären könnte.

Ein weiterer Mikroorganismus, der an der Ätiologie des Burkitt-Lymphoms beteiligt zu sein scheint, ist *Plasmodium falciparum*. In Beobachtungsstudien in Malaria-endemischen Gebieten in Äquatorialafrika konnte ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhten

Plasmodium falciparum-Titern und der endemischen Variante des Burkitt-Lymphoms demonstriert werden ^{31–33}.

In Abhängigkeit von der EBV-Infektion kann eine virusgetriebene Pathologie bei chronischer Infektion und eine durch eine onkogene Treibermutation hervorgerufene Pathologie des Burkitt-Lymphoms unterschieden werden ⁷. Einige Signalwege, wie beispielsweise die Regulation von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und Apoptose, stimmen bei beiden Pathologien überein, während sich die Mutationslast und die Art der Mutationen zwischen den Pathologien unterscheiden kann ⁷.

2.1.4. Prognose

Das progressionsfreie Überleben liegt für Patient:innen mit Burkitt-Lymphom nach einer risikoangepassten Chemoimmuntherapie für Kinder und Jugendliche im Alter von unter 18 Jahren bei über 90 % ^{34,35}. Bei erwachsenen Burkitt-Lymphom-Patient:innen liegt das progressionsfreie Überleben nach einer Chemotherapie bei etwa 80 % ³⁶. Für die 20 % der Patient:innen, die nicht mit der Erstlinientherapie geheilt werden können, ist die Prognose deutlich ungünstiger. Ein Rezidiv tritt in der Regel kurz nach Ende der initialen Therapie auf und geht mit Überlebensraten von unter 30 % einher ^{12,37}.

In einer Analyse von 157 Kindern mit Burkitt-Lymphom oder Burkitt-Leukämie, die im Zeitraum zwischen 1986 und 2016 aufgrund einer Tumorprogression behandelt wurden, lag das Drei-Jahres-Überleben bei 18,5 %, wobei sich im Zeitverlauf die Überlebensraten von 11 % vor dem Jahr 2000 auf 27 % nach dem Jahr 2000 verbesserten ³⁷. Das Rezidiv war in dieser Kohorte im Durchschnitt bereits drei Monate nach dem Ende der Ersttherapie aufgetreten. Die höchsten Überlebensraten wurden für solche Patient:innen beobachtet, die mit einer Kombinationschemotherapie inklusive Rituximab, einem gegen das ubiquitär auf B-Zellen exprimierte CD20 Antigen gerichteten (anti-CD20) Antikörper, behandelt worden waren. Im Vergleich zu anderen Therapieansätzen vor der Einführung von Rituximab mit einer Überlebensrate von 18 % lag die Überlebensrate dieser Patient:innen mit Rezidiv bei 67 %. Auch in einer weiteren retrospektiven Studie zeigte sich ein höheres Gesamtüberleben für Patient:innen mit einer Kombinationschemotherapie inklusive Rituximab im Vergleich zu anderen Therapieregimen ³⁸. Als Risikofaktor für ein Rezidiv wurde eine hohe Tumorlast definiert ³⁷.

In einer weiteren Studie wurde das Überleben von 639 Kindern und Jugendlichen mit NHL und Rezidiv untersucht, von denen 254 mit einem Burkitt-Lymphom oder einer Burkitt-Leukämie diagnostiziert worden waren ³⁹. Die Acht-Jahres-Überlebensraten unterschieden sich deutlich zwischen den NHL, wobei die Überlebensrate von Patient:innen mit Burkitt-Lymphom oder Burkitt-Leukämie mit 28 % deutlich unter den Überlebensraten von Patient:innen mit diffusen

großzelligen B-Zell-Lymphomen (50 %) und primär mediastinalen großzelligen B-Zell Lymphomen (57 %) lag ³⁹. Das Rezidiv trat bei diesen Patient:innen im Mittel fünf Monate (Spannweite 0,4 bis 73 Monate) nach der Erstbehandlung auf. Insbesondere für Patient:innen mit einem Rezidiv bedarf es daher einer individualisierten und risikobasierten Anpassung der Behandlung.

2.2. Hochmalignes B-Zell-Lymphom

2.2.1. Definition

Das hochmaligne B-Zell-Lymphom (engl. high-grade B-cell lymphoma, HGBL) umfasst eine Gruppe aggressiver B-Zell-Neoplasien mit einem morphologischen und immunphänotypischen Erscheinungsbild, das dem Burkitt-Lymphom ähnelt, sich jedoch durch spezifische genetische Aberrationen abgrenzen lässt. In der aktuellen WHO-Klassifikation lymphoider Neoplasien (2022) wird zwischen zwei Subtypen unterschieden: dem HGBL mit Rearrangements von MYC und BCL2 und/oder BCL6 (auch als „Double-/Triple-Hit-Lymphome“ bezeichnet) sowie dem HGBL, not otherwise specified (NOS), das keine der genannten Translokationen aufweist, aber ein intermediäres Bild zwischen DLBCL und BL zeigt ^{1,40}.

Anhand der molekularen Charakteristika werden drei Subtypen von hochmalignen B-Zell-Lymphomen unterschieden: das hochmaligne B-Zell-Lymphom, nicht anderweitig spezifiziert mit erhöhter BCL6-Expression und schwacher BCL2-Expression; das hochmaligne B-Zell-Lymphom, nicht anderweitig spezifiziert mit erhöhter BCL6-Expression und erhöhter BCL2-Expression, sowie das hochmaligne B-Zell-Lymphom 11q, bei dem es zu einer Aberration auf Chromosom 11q ohne eine Translokation von IG-MYC kommt ^{1,41}. Bei Translokationen von MYC und BCL2 oder BCL6 wird das hochmaligne B-Zell-Lymphom als „Double Hit-Lymphom“ bezeichnet, bei Translokationen von MYC, BCL2 und BCL6 als „Triple Hit-Lymphom“ ⁴². Trotz eines ähnlichen Phänotyps handelt es sich beim hochmalignen B-Zell-Lymphom um eine eigene molekulare Entität, die vom Burkitt-Lymphom zytogenomisch anhand des Expressionsprofils abgrenzbar ist (Tabelle 1) ⁴².

Burkitt-Lymphom	Hochmalignes B-Zell-Lymphom		
	nicht anderweitig spezifiziert	Double oder Triple Hit	11q-Aberration
<i>BCL6+</i>	<i>BCL6+</i>	<i>BCL6+</i> oder <i>BCL6-</i>	<i>BCL6+</i>
<i>BCL2/weak</i>	<i>BCL2+</i> in 70 % der Fälle	<i>BCL2+</i> oder <i>BCL2-</i>	<i>BCL2/weak</i>
IG-MYC- Translokation	IG-MYC- Translokation in 45 % der Fälle	IG-MYC-Translokation	keine IG-MYC- Translokation, 11q gain/loss-Muster
CD10+		überwiegend CD10+, Triple Hit häufiger positiv als Double Hit	CD10+

Tabelle 1: Vergleich der molekularen Muster von Burkitt-Lymphomen und hochmalignen B-Zell-Lymphomen.

Eigene Darstellung nach ⁴² und ¹

2.2.2. Diagnostik

Patient:innen mit einem Burkitt-Lymphom präsentieren sich oft mit einer schnell wachsenden Tumormasse, die typischerweise im Abdomen auftritt, aber auch im Kopf- oder Nackenbereich erstmals auftreten kann ⁴³. Begleitsymptome sind Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, gastrointestinale Blutungen, Fieber, Gewichtsverlust und Schweißausbrüche ^{27,43}. Bei der endemischen Variante treten häufig Läsionen im Kieferbereich und Unterernährung auf ². Die Diagnostik bei Verdacht auf ein Burkitt-Lymphom umfasst zunächst bildgebende Verfahren wie sonographische, computertomographische oder magnetresonanztomographische Scans des Halses, Thorax und Abdomens, und/oder anderer Körperstellen mit tastbarem Tumorwachstum ⁴⁴.

Die S1-Leitlinie 025/013 „Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie spezifiziert die differenzialdiagnostischen Komponenten für das Burkitt-Lymphom und andere NHL ⁴⁴.

Die histologische Untersuchung einer Tumorbioptie, typischerweise aus einem befallenen Lymphknoten, stellt den Goldstandard in der Diagnostik hochmaligner B-Zell-Lymphome dar. Im Rahmen der histopathologischen Beurteilung werden die Expression von CD10, BCL2 und BCL6 analysiert sowie der Ki-67-Proliferationsindex bestimmt. Darüber hinaus erfolgt in der Regel ein Nachweis charakteristischer Translokationen (z. B. MYC, BCL2, BCL6) mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Zusätzlich können zytologische Untersuchungen von malignen Ergüssen aus Körperhöhlen sowie von Knochenmarksaspiraten durchgeführt werden. Diese werden mit einer Immunzellphänotypisierung – entweder durch

immunzytochemische Verfahren oder Durchflusszytometrie – und einer molekulargenetischen Analyse der Zellen kombiniert. Diese Materialien sind insbesondere im Rahmen des Stagings von Bedeutung. So kann ein malignitätsverdächtiger Pleuraerguss im Verlauf relevant werden, um etwa bei einem erneuten Auftreten zu evaluieren, ob eine Beteiligung durch das Lymphom vorliegt.

Die Diagnosestellung allein aus einem Erguss bleibt jedoch die Ausnahme und ist auf Situationen beschränkt, in denen keine solide Läsion vorliegt oder eine Biopsie anatomisch nicht zugänglich ist. In solchen Fällen kann die zytologische und immunphänotypische Analyse des Ergusses ausnahmsweise diagnostisch verwertet werden. Weitere essenzielle Untersuchungen im Rahmen der Primärdiagnostik umfassen die Liquoruntersuchung zum Ausschluss einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie Blutanalysen zur Bestimmung der Zellzahlen, Harnsäure, Stoffwechselenzyme und relevanter Infektionskrankheiten (z. B. HIV, Hepatitis B/C).

Die Ergebnisse der diagnostischen Analysen werden anschließend für das prätherapeutische Staging und für die Abschätzung von möglichen Therapierisiken herangezogen. Das Staging wird üblicherweise anhand der Ann-Arbor-Klassifikation vorgenommen und umfasst vier Stadien (I bis IV, Tabelle 2) ^{45,46}.

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder eines einzelnen extralymphatischen Organs
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung
Zusatzziffern	
E	Extranodaler Befall (z. B. Haut, Leber, Knochenmark)
S	Milzbefall
X	Bulky Disease: Tumor > 10 cm Durchmesser oder Mediastinum > 1/3 des Thoraxdurchmessers
B	Mit B-Symptomatik (Fieber > 38 °C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten)
A	Keine B-Symptomatik

Tabelle 2 Staging von Non-Hodgkin-Lymphomen anhand der Ann-Arbor-Klassifikation ⁴⁴⁻⁴⁶

Die Differenzialdiagnose und die damit verbundene Abgrenzung des Burkitt-Lymphoms von anderen Tumorentitäten ist essenziell für die Therapiewahl. Sie erfolgt überwiegend anhand der Histopathologie und setzt sich aus der Analyse der Zellmorphologie, der Immunhistochemie von Markerproteinen und FISH zur Analyse der MYC-Translokation zusammen. Ist eine MYC-Translokation nachweisbar, erfolgt die Unterscheidung nach BCL2- und BCL6-exprimierenden Tumoren.

2.2.3. Therapie

Die Entscheidung für ein spezifisches Therapieverfahren erfolgt auf Grundlage der differenzialdiagnostischen Einordnung des Lymphomsubtyps ⁴⁴. Dies ist von zentraler Bedeutung, da die Behandlung des Burkitt-Lymphoms, das eine der aggressivsten Formen der B-Zell-Neoplasien darstellt, in Deutschland üblicherweise nach dem intensivierten GMALL-Protokoll erfolgt. Im Vergleich dazu ist die Therapie des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) weniger intensiv. Eine fälschliche Einordnung als DLBCL und die daraufhin eingeleitete Therapie mit einem Standard-DLBCL-Protokoll (z. B. R-CHOP) kann somit zu einer Unterbehandlung führen – mit potenziell negativen Auswirkungen auf die Prognose.

Die Haupttherapieform für Patient:innen mit Burkitt-Lymphom ist die Chemotherapie in Kombination mit einer Immuntherapie mit dem Antikörper Rituximab (Chemo-Immuntherapie). Rituximab bindet das Oberflächenmolekül CD20 auf den Tumorzellen und trägt somit zu einer Abtötung von B-Zellen bei, sowohl von gesunden B-Zellen als auch der Burkitt-Lymphom-Zellen. Die Behandlungsstrategie in Deutschland basiert auf der GMALL-B-ALL/NHL-Studie mit Burkitt-Lymphom- und Burkitt-Leukämie- Patient:innen (ClinicalTrials.gov-Identifizier NCT00199082) ³⁶. In dieser Studie erhielten die Patient:innen insgesamt sechs Blöcke einer Chemotherapie mit hochdosiertem Methotrexat, hochdosiertem Cytarabin, konventionell dosierter Chemotherapie und intrathekaler Chemotherapie. Ergänzt wurden die sechs Blöcke Chemotherapie durch die Verabreichung des Antikörpers Rituximab vor jedem Chemotherapie-Zyklus und als Erhaltungstherapie für insgesamt acht Dosen Rituximab. Diese Chemo-Immuntherapie resultierte bei 88 % der Patient:innen in einer kompletten Remission, einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 80 % und einem progressionsfreien Überleben von 71 % ³⁶. Bei lokalen Lymphomen im Stadium I oder II, die nur in einem einzigen Lymphknoten nachweisbar sind und somit im Rahmen der Diagnostik vollständig entfernt werden können, kann die Anzahl der Zyklen von sechs auf zwei reduziert werden ⁴⁴.

2.2.4. Prognose

Es gibt Hinweise darauf, dass die Prognose von hochmalignen B-Zell-Lymphomen im Vergleich zu anderen diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen schlechter sein könnte, insbesondere bei Vorliegen eines Double Hit- oder Triple Hit-Lymphoms. Aufgrund der Seltenheit dieser Lymphome ist die Anzahl der klinischen Studien begrenzt und die Einordnung der Prognose wird kontrovers diskutiert. In einer Studie mit 40 Triple Hit-Lymphom-Patient:innen sowie 157 Double Hit-Lymphom-Patient:innen lag die Überlebenszeit für Triple Hit-Lymphom-Patient:innen bei 18 Monaten und für Double Hit-Lymphom-

Patient:innen bei 17 Monaten (MYC/BCL6 Double Hit) bzw. 20 Monaten (MYC/BCL2 Double Hit) und es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Double Hit- und Triple Hit-Lymphom-Patient:innen⁴⁷. Innerhalb der Triple Hit-Lymphom-Gruppe wurden jedoch Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Expression von p53 festgestellt, wobei die Prognose von Triple Hit-Lymphom-Patient:innen mit einem Funktionsverlust des Tumorsuppressorgens p53 besonders schlecht war ⁴⁷.

In einer der zuvor erwähnten Studien zu der Überlebensrate von Patient:innen mit Rezidiv eines Burkitt-Lymphoms wurde auch das Überleben von Patient:innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom vergleichend untersucht. Die Acht-Jahres-Überlebensrate lag bei 50 % ³⁹. Das Rezidiv trat im Durchschnitt sechs Monate (Spannweite 0,4 bis 61 Monate) nach dem Ende der Erstbehandlung auf. Bei Auftreten eines Rezidivs steigt das Risiko für einen ungünstigen Verlauf deutlich an ³⁹.

2.3. Differenzierung zwischen Burkitt-Lymphom und anderen hochmalignen B-NHL

Die histopathologische Diagnostik umfasst verschiedene Methoden zur Detektion der relevanten Tumormarker. Für das Burkitt-Lymphom sind insbesondere die Translokation von MYC sowie die Expression von BCL2, BCL6 und CD10 relevant. Zudem wird der Ki67-Index als Indikator der Proliferation bestimmt. Hierfür kommt eine histopathologische Analyse und eine Immunphänotypisierung zum Einsatz. Zur Absicherung der Diagnose werden die Ergebnisse mit dem Expressionsprofil von EBV-mRNA und mit einer FISH-Analyse abgeglichen. In mehreren Studien konnte anhand dieser Verfahren zwischen Burkitt-Lymphomen und anderen B-Zell-Lymphomen differenziert werden.

Chuang et al. (2007) verglichen Gewebeproben von 28 Patient:innen mit Burkitt-Lymphom mit denen von 16 Patient:innen mit diffusen B-Zell-Lymphomen hinsichtlich der Translokation von MYC und der Expression der Markerproteine. Die Expression von CD10, CD20, Ki-67, BCL-2, BCL-6, sowie weiterer CD-Proteine und den schweren und leichten Immunglobulin-Ketten wurden immunhistochemisch untersucht ⁴⁸. Die beobachteten Unterschiede in der Expression von CD10, BCL2 und dem Onkogen MUM1 zwischen Proben von Burkitt-Lymphom-Patient:innen und Patient:innen mit diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen waren statistisch signifikant und stimmten überwiegend mit den Ergebnissen der EBV-mRNA-Analyse und den FISH-Ergebnissen überein.

Frost et al. (2004) untersuchten immunhistochemisch die Expression von MYC, CD10, BCL-2, BCL-6, CD138 und MIB-1 in Gewebeproben von 33 pädiatrischen Patient:innen mit Burkitt-Lymphom im Vergleich zu 20 pädiatrischen Patient:innen mit diffusen großzelligen B-Zell-

Lymphomen⁴⁹. Die Expression von c-myc, dem Protein des MYC-Gens, wurde bei 91 % der Patient:innen mit Burkitt-Lymphom nachgewiesen, während dieses Protein nur bei 25 % der Patient:innen mit diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen nachweisbar war. Umgekehrt wurde bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen häufiger (37 % der Fälle) BCL-2 nachgewiesen, während dies nur in einer/einem einzelnen Burkitt-Lymphom-Patient:in exprimiert wurde. CD10 wurde in allen Gewebeproben unabhängig von der Art des Lymphoms exprimiert. Es bestanden außerdem keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gewebeproben von Burkitt-Lymphom-Patient:innen und Patient:innen mit diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen hinsichtlich der Expression von BCL-6 (70 % vs. 75 % der Fälle).

Nakamura et al. (2002) verglichen Gewebeproben von zehn Patient:innen mit Burkitt-Lymphomen und fünf Patient:innen mit diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen. CD20 und BCL-6 wurden in allen Proben unabhängig von der Art des Lymphoms nachgewiesen⁵⁰. CD10 war in neun von zehn Burkitt-Lymphom-Fällen exprimiert, aber nur in zwei der fünf Fälle mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom. Eine BCL-2-Expression war in der Gewebeprobe von einer/einem Burkitt-Lymphom-Patient:in nachweisbar und in drei Proben von Patient:innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom.

Troxell et al. (2005) verwendeten FISH, um die Expression von c-myc in Gewebeproben von sieben Patient:innen mit Verdacht auf Burkitt-Lymphom zu analysieren⁵¹. In sechs dieser sieben Fälle wurde eine MYC-Translokation nachgewiesen, jedoch wurde in nur drei dieser Fälle letztendlich ein Burkitt-Lymphom diagnostiziert, während es sich in den übrigen vier Fällen um andere Lymphome handelte.

Zusammenfassend deuten diese Studienergebnisse darauf hin, dass eine akkurate histopathologische Analyse zu einer präzisen Abgrenzung der Burkitt-Lymphome von anderen Lymphomen beitragen kann. Da jedoch die Expressionsprofile der Burkitt-Lymphome mit denen der anderen Lymphome auch überlappen können, kann es erforderlich sein, die Diagnose im Krankheitsverlauf anzupassen und eine Re-Klassifizierung vorzunehmen. Aufgrund der Seltenheit der einzelnen Lymphom-Subtypen führt insbesondere eine Begutachtung durch Patholog:innen mit großer Expertise im Bereich der Lymphome (Referenzpatholog:innen) zu einer Reduktion von Fehldiagnosen.

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Wie oben beschrieben, lassen sich innerhalb der Gruppe der NHL zahlreiche verschiedene Subtypen unterscheiden, die mit unterschiedlichen Therapieprotokollen behandelt werden. Die genaue Charakterisierung der Zellarten und des Expressionsprofils der Tumorzellen ist somit essenziell für die Auswahl einer bestmöglich wirksamen Therapie. Nichtsdestotrotz überlappen sich die Subtypen mitunter beträchtlich hinsichtlich ihres Expressionsprofils. So kann sich beispielsweise die Unterscheidung zwischen Burkitt-Lymphomen und Lymphomen mit Burkitt-ähnlichen Phänotypen wie dem hochmalignen B-Zell-Lymphom als sehr herausfordernd erweisen. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Prognose von Patient:innen mit Burkitt-Lymphom oder hochmalignem B-Zell-Lymphom in Relation zu dem Zeitpunkt und der Sensitivität der histopathologischen Diagnose zu untersuchen.

Die zu beantwortende Forschungsfrage war wie folgt:

Wie ist die Prognose von Patient:innen mit Burkitt-Lymphom oder hochmalignem B-Zell-Lymphom in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der histopathologischen Diagnose und der Genauigkeit der Diagnose in Bezug auf eine spätere Umklassifizierung?

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Die Daten von Patient:innen, die im Universitätsklinikum Köln mit der Diagnose „Burkitt-Lymphom“ oder „diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ im Zeitraum von Dezember 2010 bis Juli 2020 behandelt worden waren, wurden für die vorliegende Studie retrospektiv evaluiert.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patient:innen des Universitätsklinikums Köln, denen basierend auf der klinischen, histopathologischen oder zytomorphologischen Untersuchung im Zeitraum zwischen Dezember 2010 und Juli 2020 eine der folgenden Diagnosen der International Classification of Diseases, Version 10 (ICD-10) zugewiesen worden war:

C83.7 Burkitt-Lymphom

C83.7 Burkitt-Lymphom und C83.3 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Die Daten aller Patient:innen wurden erneut anhand der pathologischen Berichte und der Referenzpathologie (wenn vorhanden) evaluiert und gemäß der aktualisierten Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2016 eingeordnet ⁴.

3.3. Revision der Tumorklassifizierung

Zur Revision der ICD-10-Codes wurden die histopathologischen Gutachten der Patholog:innen vor Ort retrospektiv erneut evaluiert. Bei unklarer Diagnose wurden die pathologischen Berichte und die Ergebnisse der histopathologischen Referenzuntersuchung erneut evaluiert und anhand der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2016 zugeordnet. Diese Referenzuntersuchung erfolgte durch Expert:innen für Hämatopathologie der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne NHL (DSHNHL) und/oder der Deutschen Lymphom-Allianz (GLA). Die histopathologische Referenz-Begutachtung erfolgte anhand von Paraffin-eingebetteten Gewebeschnitten auf Objektträgern. In Fällen, bei denen das Referenzgutachten von dem der/des Patholog:in vor Ort abwich, wurde das Referenzgutachten angenommen.

Anhand der histopathologischen Gutachten wurden vier Subgruppen der Diagnosen gebildet:

- A: Burkitt-Lymphom
- B: Revision von diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom zu Burkitt-Lymphom: Dieser Gruppe wurden Patient:innen zugeordnet, die zunächst mit einem diffusen großzelligen B-Zell-

Lymphom diagnostiziert worden waren (entweder am Universitätsklinikum Köln oder in der Vergangenheit in einer anderen Einrichtung) und aufgrund eines Referenzgutachtens oder einer erneuten Biopsie zu einer Burkitt-Lymphom-Diagnose revidiert wurden.

- C: Revision von akuter lymphoblastischer B-Zell-Leukämie oder Burkitt-Lymphom zu diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom
- D: Grauzone oder ungewisse Diagnose: Diese Gruppe enthielt solche Fälle, die sowohl morphologische, molekulargenetische oder immunhistochemische Merkmale des Burkitt-Lymphoms als auch solche des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms aufwiesen und gemäß der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008 nicht klassifizierbar waren ⁵².

In der neuen, aktualisierten WHO-Klassifikation wurde die Kategorie „B-Zell-Lymphom, nicht klassifizierbar, mit Merkmalen zwischen diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom und Burkitt-Lymphom“ (BCLU) entfernt und die neue Kategorie „hochmalignes B-Zell-Lymphom“ (HGBL) eingeführt ⁴. Dennoch wurden auch nach der Einführung der HGBL-Kategorie einige Fälle fälschlicherweise als diffuse großzellige B-Zell-Lymphome klassifiziert. Aus diesem Grund wurden die histopathologischen Gutachten der Subgruppen C und D erneut evaluiert und anhand der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 wie folgt neu klassifiziert:

- diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, keines der Kriterien für HGBL ist erfüllt
- HGBL Double Hit/Triple Hit oder HGBL, nicht anderweitig spezifiziert, wobei ein HGBL Double Hit/Triple Hit durch das Vorhandensein einer MYC-Translokation und einer BCL2 und/oder BCL6-Translokation definiert war und ein HGBL, nicht anderweitig spezifiziert, als ein histopathologisch blastoides Erscheinungsbild oder einem Erscheinungsbild zwischen Burkitt-Lymphom und diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom aber ohne Translokation von MYC, BCL2 oder BCL6.

Die molekulargenetischen Veränderungen wurden mittels FISH evaluiert.

3.4. Datenextraktion

3.4.1. Patient:innencharakteristika

Die folgenden Daten wurden aus den Patient:innenakten extrahiert:

- Alter
- Geschlecht
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status
- Tumorstadium
- Beteiligung des Knochenmarks
- Extranodale Erkrankung
- Bulky disease
- Age-adjusted International Prognostic Index (aalPI)
- Histologischer Bericht
- Referenzpathologischer Bericht
- Tage bis zu Therapiebeginn
- Rezidiv
- Progress
- Tod
- Therapieansprechen (PET und/oder CT)
- Zeit bis zur letzten Nachbeobachtung und Überleben
- Salvage-Therapie/neue Lymphomtherapie

3.4.2. Therapieregime

Informationen zu dem eingesetzten Therapieregime wurden aus den Patient:innenakten extrahiert. Das Standardbehandlungsprotokoll für das Burkitt-Lymphom bestand aus acht Zyklen des GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokolls mit einer Dauer zwischen zwölf (vier Blöcke) und 16 (sechs Blöcke) Wochen. Die Hauptbestandteile dieses Protokolls sind die hyperfraktionierten Alkylierungsmittel Cyclophosphamid und Ifosfamid, die hochdosierten Antimetaboliten Methotrexat und Cytarabin, das Anthrazyklin Doxorubicin, der Topoisomerase-II-Hemmer Etoposid und der anti-CD20-Antikörper Rituximab ⁵³.

Das Standardbehandlungsprotokoll für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom und das HGBL bestand aus einer Kombinationschemotherapie der fünf Medikamente Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin (Vincaalkaloid), und Prednisolon (R-CHOP) oder der sechs Medikamente Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid und

Prednisolon (R-CHOEP) mit sechs bis acht Zyklen. Die Dauer von R-CHOP betrug zwölf (sechs Zyklen alle 14 Tage) bis 18 (sechs Zyklen alle 21 Tage) Wochen, die von R-CHOEP 16 Wochen (acht Zyklen alle 14 Tage).

3.4.3. Therapieansprechen

Das Therapieansprechen wurde basierend auf computertomographischen Daten und/oder Positronenemissionstomographie (PET) evaluiert. Die Kategorien des Therapieansprechens umfassten ein vollständiges Ansprechen, teilweises Ansprechen oder Progression gemäß der Lugano-Kriterien ⁵⁴. Die Gesamtansprechrate wurde als der Anteil der Patient:innen mit vollständigem Ansprechen oder teilweisen Ansprechen am Ende der Therapie ermittelt. Eine refraktäre Erkrankung wurde als Progression innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung definiert. Ein frühes Rezidiv wurde als Progression innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach Diagnosestellung definiert.

3.4.4. Überleben zum letzten Follow-up-Zeitpunkt

Das progressionsfreie Überleben wurde als die Zeit von der Diagnose bis zur Progression oder bis zum Tod jedweder Ursache definiert. Patient:innen, die zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung am Leben und frei von Progression waren, wurden zensiert. Das Gesamtüberleben wurde als die Zeit von der Diagnose bis zum Tod jedweder Ursache definiert. Die überlebenden Patient:innen wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert.

3.5. Statistik

Die statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel (Version 16.35), SPSS (IBM, Version 26) und RStudio (Version 1.4.1103) Software für Mac durchgeführt. Der Einfluss der histopathologischen Diagnose und des Therapieregimes auf das progressionsfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben wurde mit Hilfe des Log-Rank (Mantel-Cox)-Tests verglichen. Die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ (zweiseitig) festgelegt. Die Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt.

4. Ergebnisse

4.1. Patient:innencharakteristika

Insgesamt wurden 66 Patient:innen identifiziert, bei denen die Diagnose Burkitt-Lymphom gestellt worden war. Die Einteilung in die Subgruppen nach Revision der Diagnose war wie folgt (Abbildung 3):

- Gruppe A: n = 31
- Gruppe B: n = 9
- Gruppe C: n = 3
- Gruppe D: n = 23

Auf der Grundlage des endgültigen histopathologischen Berichts (entweder vor Ort oder als Referenzbericht) hatten somit 31 Patient:innen zweifelsfrei ein Burkitt-Lymphom (Gruppe A), während aufgrund der endgültigen Diagnose durch die Referenzhistopathologie (n = 8) oder bei wiederholter Biopsie aufgrund einer Progression (n = 3 mit und n = 1 ohne zusätzliche histopathologische Überprüfung) neun Patient:innen von der Diagnose diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom zu Burkitt-Lymphom und drei Patient:innen von Burkitt-Lymphom bzw. B-ALL zu der Diagnose diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom revidiert wurden (Abbildung 3). Von den 66 Patient:innen mit einer Burkitt-Lymphom-Diagnose wiesen 23 Patient:innen sowohl Merkmale eines Burkitt-Lymphoms als auch eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms auf und wurden somit der Gruppe D zugeordnet (Abbildung 3). Bei 38 der 66 Patient:innen mit einer initialen Burkitt-Lymphom-Diagnose wurde die Diagnose vor dem Jahr 2016 gestellt und orientierte sich somit an der WHO-Klassifikation für lymphatische Neoplasien aus dem Jahr 2008. Um eine Kategorisierung dieser Patient:innen anhand der neuen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 vorzunehmen, wurden die morphologischen, immunhistochemischen, und/oder genetischen Merkmale der Patient:innen in den Gruppen C und D retrospektiv überprüft. Von diesen Patient:innen, die ursprünglich die Diagnose großzelliges B-Zell-Lymphom erhalten hatten, wurden nach der Expert:innenprüfung zwölf Patient:innen als diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und 14 Patient:innen als hochmalignes B-Zell-Lymphom klassifiziert (Abbildung 3).

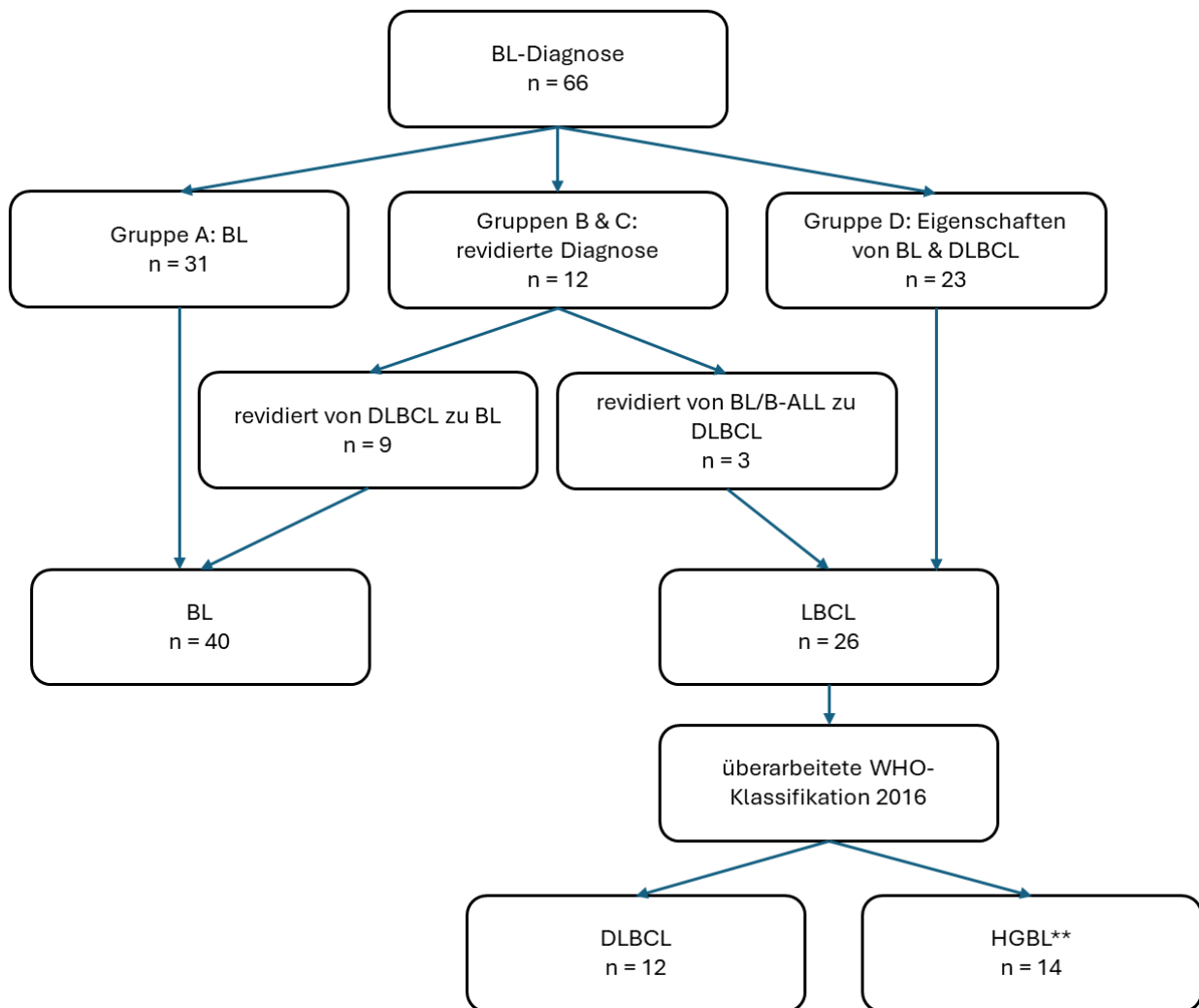


Abbildung 3 Flussdiagramm zur Verteilung der histopathologisch definierten Gruppen ⁷⁶

BL = Burkitt-Lymphom; DLBCL = diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; B-ALL = akute lymphatische Leukämie; HGBL = hochgradiges B-Zell-Lymphom; LBCL = großzelliges B-Zell-Lymphom *Revidiert durch Expert:innenprüfung (n = 8); revidiert durch wiederholte Biopsie bei fortschreitender Erkrankung (n = 4) **HGBL, nicht anderweitig spezifiziert (n = 10); HGBL, Double Hit (n = 4)

In den Tabellen 3 und 4 sind die Charakteristika der Patient:innen in den vier Subgruppen und nach Neuklassifizierung der Patient:innen in den Gruppen C und D aufgeführt. Die 66 Patient:innen in den vier Gruppen hatten im Median jeweils ein Alter zwischen 51 und 53 Jahren, waren überwiegend männlich und wiesen meist einen ECOG-Score von 0 oder 1 auf. Die meisten Patient:innen befanden sich in einem fortgeschrittenen Ann-Arbor-Stadium von III oder IV, und bei fast allen Patient:innen lag ein extranodaler Befall vor. Im Median betrug die Zeit von der Diagnose bis zum Therapiebeginn neun Tage, mit Ausnahme der Gruppe C mit einem Median von drei Tagen.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Klassifizierung nach 2016 WHO Update (Gruppen C&D)	
Charakteristika	BL	Revidiert zu BL	Revidiert zu DLBCL	Ungewiss/ Grauzone	DLBCL	HGBL
Gesamt (n = 66), n (%)	31 (47)	9 (13,6)	3 (4,5)	23 (34,8)	12 (18,2)	14 (21,2)
Histopathologisches Referenzgutachten, n (%)	-	8 (88,9)	-	-	10 (83,3)	9 (64,3)
Alter, Median (Spanne)	51 (19-79)	51 (20-65)	53 (32-59)	52 (23-82)	57 (24-82)	63 (23-80)
Weibliches Geschlecht	3 (9,7)	2 (22,2)	0 (0)	10 (43,5)	4 (33,3)	6 (42,9)
ECOG						
0-1, n (%)	27 (87,1)	8 (88,9)	2 (66,7)	19 (82,6)	8 (66,7)	13 (92,9)
≥2, n (%)	4 (12,9)	1 (11,1)	1 (33,3)	4 (17,4)	4 (33,3)	1 (7,1)
Stadium						
I/II, n (%)	8 (25,8)	1 (11,1)	1 (33,3)	5 (21,7)	3 (25)	3 (21,4)
III/IV, n (%)	23 (74,2)	8 (88,9)	2 (66,7)	18 (78,3)	9 (75)	11 (78,6)
Beteiligung des Knochenmarks, n (%)	5 (16,1)	3 (33,3)	2 (66,7)	7 (30,4)	3 (25)	6 (42,9)
Extranodale Erkrankung, n (%)	20 (64,5)	9 (100)	3 (100)	19 (82,6)	11 (91,7)	11 (78,6)
Bulky disease, n (%)	7 (22,6)	4 (44,4)	1 (33,3)	11 (47,8)	7 (58,3)	5 (35,7)
aalPI, Median (Spanne)	-	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (1-3)	2,5 (0-3)	2,5 (1-3)
Tage bis zu Therapiebeginn, Median (Spanne)	9 (6-50)	9 (3-23)	3 (1-5)	9 (2-26)	9 (1-20)	9,5 (2-26)
Therapieansprechen						
ORR, n (%)	28 (90,3)	6 (66,7)	3 (100)	18 (78,3)	9 (75)	12 (85,7)
Vollständiges Ansprechen, n (%)	17 (54,8)	5 (55,6)	2 (66,7)	7 (30,4)	4 (33,3)	5 (35,7)
Teilweises Ansprechen, n (%)	11 (35,5)	1 (11,1)	1 (33,3)	11 (47,8)	5 (41,7)	7 (50)
Progression, n (%)	2 (6,5)	3 (33,3)	0 (0)	4 (17,4)	2 (16,7)	2 (14,3)
Unbekannt, n (%)	1 (3,2) *	0 (0)	0 (0)	1 (4,3) **	1 (8,3) **	0 (0)

*früh verstorben

**lost to follow-up

Tabelle 3 Merkmale in den einzelnen Patient:innengruppen⁷⁶

Merkmale von n = 66 Patient:innen mit Burkitt-Lymphom (Gruppe A), diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom revidiert zu Burkitt-Lymphom (Gruppe B), Burkitt-Lymphom oder B-ALL revidiert zu diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom (Gruppe C) oder B-NHL mit Merkmale von BL und DLBCL (Gruppe D). Gemäß der aktualisierten Klassifikation der WHO für lymphatische Neoplasmen aus dem Jahr 2016 ⁴ wurden die Gruppen C und D in DLBCL und HGBL umstrukturiert.

In Tabelle 4 sind die Rezidive, die Anzahl der Todesfälle mit Todesursachen für die vier Gruppen A bis D und die beiden nach der WHO-Klassifikation 2016 revidierten Gruppen aufgelistet. Zudem ist die Art und Häufigkeit einer Salvage-Therapie gelistet, also einer Therapieumstellung im Falle eines Progresses unter der initial eingeleiteten Therapie.

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Klassifizierung nach 2016 WHO Update (Gruppen C&D)	
Charakteristika	BL	Revidiert zu BL	Revidiert zu DLBCL	Unsicher/ Grauzone	DLBCL	HGBL
Rezidiv						
Gesamt (n = 19), n (%)	3 (9,7)	3 (33,3)	1 (33,3)	12 (52,2)	5 (41,7)	8 (57,1)
Refraktär (6 Monate nach Diagnose), n (%)	2 (66,7)	3 (100)	0 (0)	3 (25)	1 (20)	2 (25)
Frühes Rezidiv (6-12 Monate nach Diagnose), n (%)	1 (33,3)	0 (0)	1 (100)	6 (50)	2 (40)	5 (62,5)
Salvage therapy, n (%)	3 (100)	3 (100)	1 (100)	11 (91,7)	4 (80)	7 (87,5)
ASCT, n (%)	2 (66,7)	2 (66,7)	1 (100)	2 (16,7)	0 (0)	3 (37,5)
AlloSCT, n (%)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	1 (8,3)	0 (0)	1 (12,5)
CAR-T, n (%)	0 (0)	1 (33,3)	1 (100)	2 (16,7)	1 (20)	2 (25)
Überleben beim letzten Follow-up, n (%)	1 (33,3)	0 (0)	1 (100)	5 (41,7)	3 (60)	3 (37,5)
Todesfälle, n (%)	4 (12,9)	3 (33,3)	0 (0)	8 (34,8)	2 (16,7)	6 (42,9)
Progression, n (%)	2 (6,5)	3 (33,3)		5 (21,7)	2 (16,7)	3 (21,4)
Toxizität/Infektion, n (%)	1 (3,2)			3 (13)		3 (21,4) *
Unbekannt, n (%)	1 (3,2)					

*ein Patient nach AlloSCT; ein Patient mit spontan bakterieller Peritonitis, ein Patient mit septischem Schock

Tabelle 4 Rezidive, Salvage-Therapie und Todesfälle⁷⁶

Insgesamt wurde bei 19 der 66 Patient:innen ein Rezidiv festgestellt und bei acht Patient:innen eine refraktäre Erkrankung (n = 2/66,7 % in Gruppe A, n = 3/100 % in Gruppe B, n = 0 in Gruppe C und n = 3/25 % in Gruppe D, Tabelle 4). Ein frühes Rezidiv trat bei insgesamt acht der 66 Patient:innen auf (n = 1/33,3 % in Gruppe A, n = 0 in Gruppe B, n = 1/33,3 % in Gruppe C und n = 6/50 % in Gruppe D).

Eine Salvage-Therapie wurde bei allen Patient:innen mit einem Rezidiv in den Gruppen A (n = 3), B (n = 3) und C (n = 1) eingeleitet und bei elf der zwölf Patient:innen in Gruppe D. Die Salvage-Therapie bestand entweder aus einer Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (HCT-ASCT), einer allogenen Stammzelltransplantation

(AlloSCT) oder aus einer gegen CD19-gerichteten chimären Antigenrezeptor-T-Zelltherapie (CAR-T).

Auf eine Progression waren zehn der insgesamt 15 Todesfälle zurückzuführen, vier auf eine Infektion oder Toxizität und in einem Fall war die Todesursache nicht bekannt.

4.2. HGBL

Insgesamt ergab das endgültige histopathologische Ergebnis bei 26 der 66 Patient:innen, die ursprünglich mit einem Burkitt-Lymphom diagnostiziert worden waren, kein Burkitt-Lymphom und diese Patient:innen wurden den Gruppen C und D zugeordnet. Bei 19 dieser 26 Patient:innen (73,1 %) erfolgte ein histopathologisches Referenzgutachten durch eine/einen Expert:in. Gemäß der neuesten WHO-Klassifikation lymphatischer Neoplasien aus dem Jahr 2016 wurden diese Patient:innen als diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (n = 12 mit n = 2 und n = 10 der früheren Gruppen C und D) und hochmalignes B-Zell-Lymphom (n = 14 mit n = 1 und n = 13 der früheren Gruppen C und D) kategorisiert (Abbildung 3, Tabellen 3 und 4).

Die histopathologischen Charakteristika dieser 26 umklassifizierten Fälle aus den Gruppen C und D sowie die bei diesen Patient:innen eingesetzten Therapien sind in Tabelle 5 aufgelistet. Von den zwölf Patient:innen, die anhand der neuen Klassifikation als diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom kategorisiert wurden, wurden n = 9 (75 %) dem germinal center B-like (GCB)-Typ zugeordnet. In der Gruppe der 14 Patient:innen, die anhand der neuen Klassifikation als hochmalignes B-Zell-Lymphom kategorisiert wurden, erfolgte die GCB-Typ-Zuordnung in n = 10 Fällen (71,4 %).

Die Doppel-Expression von MYC und BCL2 (Immunhistochemie) und der MYC-Translokation-Status (FISH) wurden in einer Untergruppe von Fällen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom untersucht, wobei in einem von sechs Fällen (16,7 %) eine Doppel-Expression und in zwei von zehn Fällen (20 %) eine MYC-Translokation festgestellt wurde. Von den 14 Fällen mit hochmalignem B-Zell-Lymphom wurden vier als Double-Hit und zehn als Burkitt-like, nicht anderweitig spezifiziert, kategorisiert.

Während die meisten DLBCL-Fälle (83,3 %) mit R-CHO(E)P therapiert wurden, so wurden Fälle mit hochmalignem B-Zell-Lymphom häufiger (64,3 %) nach dem GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokoll therapiert.

Characteristic	DLBCL	HGBL
Gesamt, n (%)	12 (46,2)	14 (53,8)
Ursprungszelle (Immunhistochemie)		
GCB, n (%)	9 (75)	10 (71,4)
nicht-GCB, n (%)	2 (16,7)	1 (7,1)
unbekannt, n (%)	1 (8,3)	3 (21,4)
Double expressor, ja/evaluiert, n (%)	1/6 (16,7)	1/4 (25)
MYC-Translokation, ja/evaluiert, n (%)	2/10 (20)	-
Double Hit, ja/evaluiert, n (%)	-	4/8 (50)
Burkitt-like, nicht anderweitig spezifiziert, n (%)	-	10 (71,4)
Behandlungsprotokoll		
R-CHO(E)P, n (%)	10 (83,3)	5 (35,7)
GMALL-B-ALL/NHL 2002, n (%)	2 (16,7)	9 (64,3)
<i>GCB, germinal center B-like</i>		

Tabelle 5 Histopathologische Charakteristika (n=26) aus den Gruppen C und D⁷⁶

4.3. Revidierte Diagnose

Bei zwölf Patient:innen wurde die histopathologische Diagnose final von diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom zu einem Burkitt-Lymphom revidiert (Gruppe B, n = 9) oder von einem Burkitt-Lymphom bzw. einer B-ALL zu einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (Gruppe C, n = 3). Darüber hinaus wurde bei einem Patienten (Gruppe D) mit einem Progress eine Revision der Diagnose von einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zu einem Burkitt-Lymphom in Betracht gezogen. Die endgültige histopathologische Referenzuntersuchung in diesem Fall bestätigte jedoch die Diagnose diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.

Die ursprünglichen Diagnosen wurden entweder nach Erhalt des histopathologischen Referenzgutachtens (n = 8) oder nach erneuter Biopsie bei Progression unter der zunächst eingeleiteten Therapie (n = 4) revidiert. Von den vier Wiederholungsbiopsien bei Progression erfolgten drei auf der Grundlage des histopathologischen Referenzgutachtens. Der Krankheitsverlauf, der Grund für die Revision der Diagnose und das Patient:innenergebnis, definiert als Tod oder anhaltendes Ansprechen, sind in Abbildung 4 dargestellt.

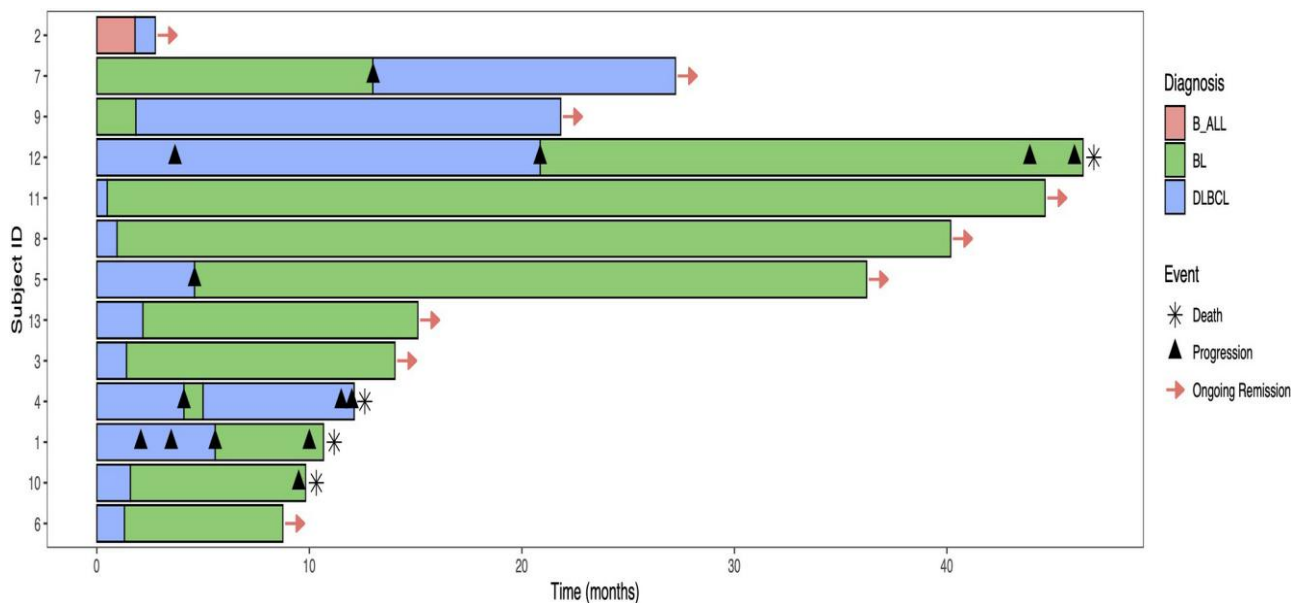


Abbildung 3 Swimmer-Diagramm ⁷⁶

Ergebnisse von Patient:innen, bei denen die endgültige histopathologische Diagnose entweder nach einer erneuten Biopsie aufgrund einer Progression oder nach Erhalt eines histopathologischen Referenzgutachtens erfolgte. Eingeschlossen sind hier sowohl die Revision von DLBCL zu BL als auch die Revision von BL/B-ALL zu DL

Beim Vergleich einer fortschreitenden Erkrankung mit dem histopathologischen Referenzgutachten als Grund für die Revision der Diagnose wurden im Median sechs (Spanne vier bis acht) und zwei (Spanne eins bis zwei) Zyklen der systemischen Therapie vor der Revision durchgeführt.

Zwei von fünf Patient:innen (40 %) mit revidierter Diagnose bei Progression und sieben von acht Patient:innen (87,5 %) mit revidierter Diagnose aufgrund des histopathologischen Referenzgutachtens waren zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung am Leben (mediane Zeit bis zur letzten Nachuntersuchung = 15,1 Monate).

4.4. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Patient:innen mit Burkitt-Lymphom (Gruppe A) wiesen im Vergleich zu den anderen histologischen Subtypen ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben auf ($p = 0.034$). Solche Patient:innen mit der initialen Diagnose diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, bei denen die Diagnose nach Beginn einer auf ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom ausgerichteten Behandlung zu Burkitt-Lymphom revidiert wurde (Gruppe B), wiesen ein progressionsfreies Überleben auf, das mit dem von Patient:innen mit der finalen Diagnose diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom oder hochmalignes B-Zell-Lymphom vergleichbar war (Abbildung 5A).

Im Vergleich zu Patient:innen mit der initial korrekten Diagnose Burkitt-Lymphom (Gruppe A) zeigten sich für Patient:innen mit einer Revision der initialen Diagnose diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom zu Burkitt-Lymphom nach Einleitung einer entsprechenden Therapie (Gruppe B) ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben ($p = 0,045$, Abbildung 5B).

In Abbildung 5C ist das progressionsfreie Überleben im Vergleich des Grundes für die Revision (Progression oder histopathologisches Referenzgutachten) für solche Patient:innen dargestellt, die von einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zu einem Burkitt-Lymphom oder umgekehrt revidiert wurden.

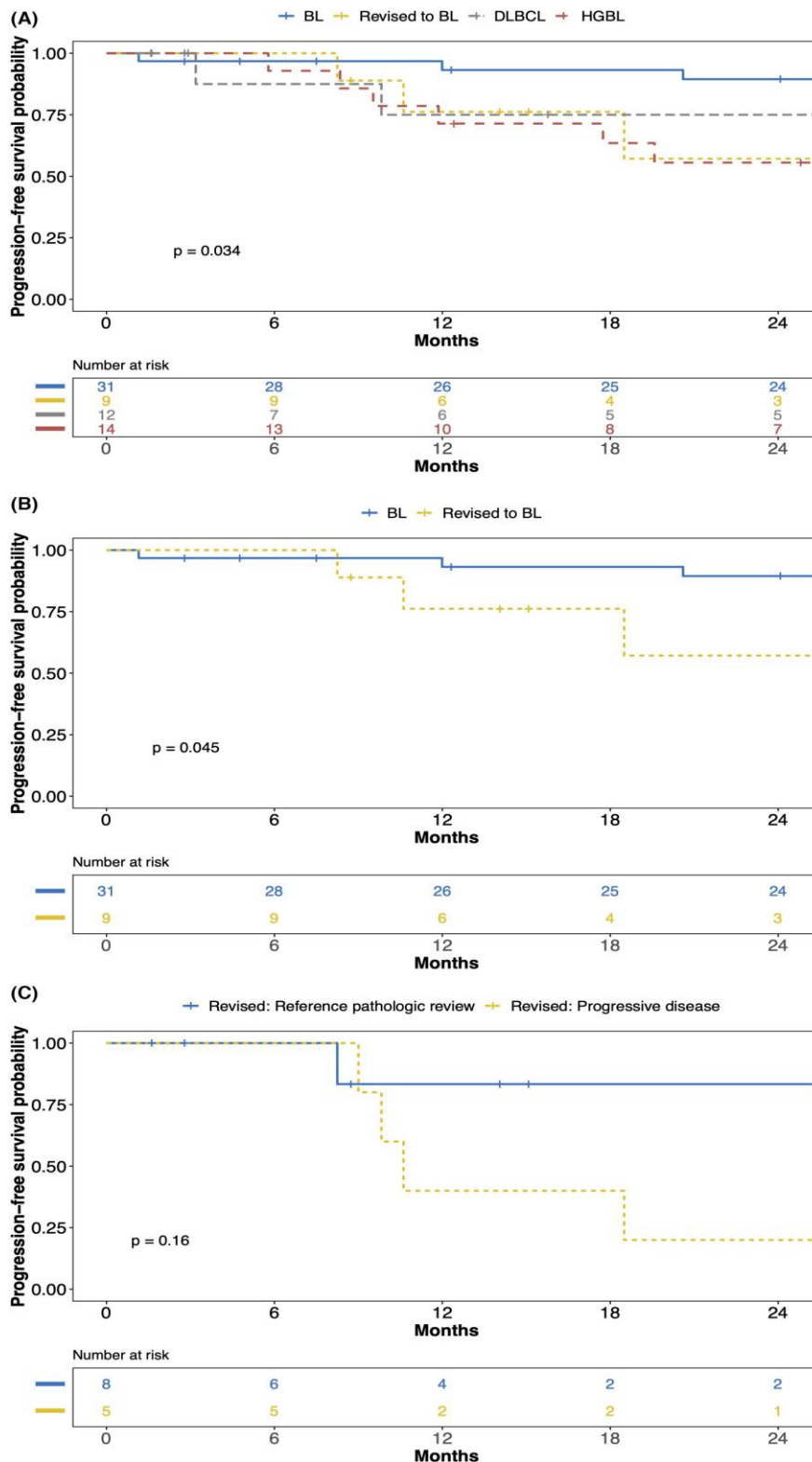


Abbildung 4 Darstellung des progressionsfreien Überlebens⁷⁶

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit (Monate) von der Diagnose bis zur Feststellung einer Progression oder Tod mit jeglicher Ursache. Patient:innen, die progressionsfrei bleiben, werden zensiert zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. A: Alle Patient:innen ($n = 66$) entsprechend der endgültigen histopathologischen Diagnose. B: Vergleich von Patient:innen mit der Erstdiagnose mit BL ($n = 31$) und Patient:innen, bei denen die Diagnose von DLBCL zu BL revidiert wurde ($n = 9$). C: Vergleich aller Patient:innen

mit revidierter Diagnose nach dem Grund für die Revision: Histopathologisches Referenzgutachten (n = 8) vs. Wiederholung der Biopsie bei Progression (n = 5)

Das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben wies eine Spanne von 57,1 % (hochmaligne B-Zell-Lymphom) bis 86,2 % (Burkitt-Lymphom) auf. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den vier Subgruppen (p = 0,2; Abbildung 6).

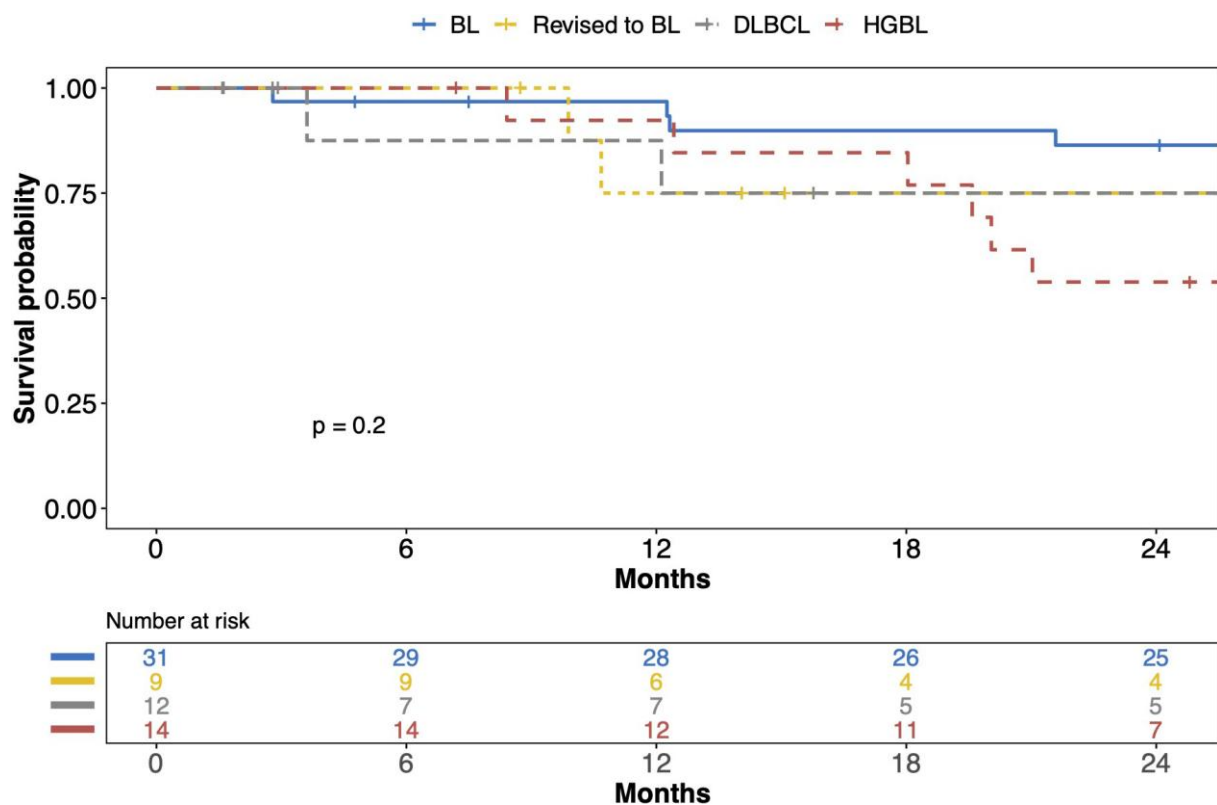


Abbildung 5 Gesamtüberleben (n=66)⁷⁶

Dargestellt ist das Gesamtüberleben von n = 66 Patient:innen, definiert als die Zeit (Monate) von der Diagnose bis zum Tod aus beliebiger Ursache. Die Patient:innen wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zensiert und nach ihrer endgültigen histopathologischen Diagnose gruppiert.

Beim Vergleich von Patient:innen mit hochmalignem B-Zell-Lymphom mit einer Burkitt-Lymphom-Behandlung mit solchen Patient:innen mit hochmalignem B-Zell-Lymphom, die eine auf ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom ausgerichtete Behandlung erhalten hatten, zeigten sich weder hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ($p = 0,27$) noch des Gesamtüberlebens ($p = 0,12$) statistisch signifikante Unterschiede.

Zwei Patient:innen mit DLBCL und sechs Patient:innen mit HGBL verstarben während des Beobachtungszeitraums (Tabelle 4). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Todesfällen in Abhängigkeit der Therapie (entweder auf Burkitt-Lymphom oder auf das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ausgerichtet), unabhängig von der Diagnose (diffuses großzellige B-Zell-Lymphom oder HGBL).

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Behandlungsstrategien für zuvor unbehandelte Patient:innen mit Burkitt-Lymphom (BL) und diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) sind gut etabliert und führten in den letzten Jahren sowohl in klinischen Studien als auch in der klinischen Routine zu signifikanten Verbesserungen der Patient:innenergebnisse ^{36,55–57}. Unklarer gestalten sich die Behandlungsstrategien für solche Lymphome, die sowohl Merkmale von BL als auch von DLBCL aufweisen. In der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008 betraf dies insbesondere solche Lymphome, die als „Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, unklassifizierbar, mit Merkmalen von diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und Burkitt-Lymphom“ bezeichnet werden ⁵². Die Diskussion über die beste Behandlungsstrategie setzt sich jedoch auch nach Einführung der neuen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 mit HGBL und anderen unklaren Fällen fort ⁴. Es ergibt sich hieraus eine Wissenslücke in Bezug auf die beste Behandlungsstrategie für nicht eindeutig klassifizierbare Fälle.

Aufgrund der weiterhin bestehenden Wissenslücken hinsichtlich optimaler Behandlungsstrategien bei Lymphomen mit überlappenden Merkmalen von BL und DLBCL führten wir eine retrospektive Analyse von 66 Patient:innen durch, bei denen entweder eine ICD-10-Kodierung für Burkitt-Lymphom (C83.7), diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (C83.3) oder beide vorlagen. Durch die Einbeziehung von Fällen mit beiden Kodierungen konnten gezielt Patient:innen identifiziert werden, bei denen offensichtlich diagnostische Unsicherheiten bestanden und im Verlauf eine Revision oder Differenzierung der histopathologischen Diagnose erforderlich war. Patient:innen, die mit der Erstdiagnose BL diagnostiziert wurden, wurden hauptsächlich nach dem GMALL-B- ALL/NHL 2002-Protokoll behandelt, während Patient:innen mit DLBCL meist R-CHO(E)P erhielten ⁵⁸. Die wichtigsten Ergebnisse waren wie folgt:

- 1) Die Ergebnisse von Patient:innen, bei denen final ein Burkitt-Lymphom diagnostiziert wurde, waren im Allgemeinen günstig.
- 2) Patient:innen, bei denen die Diagnose von einem diffusen B-Zell-Lymphom nach dem Beginn einer darauf ausgerichteten Therapie zu Burkitt-Lymphom geändert wurde, zeigten schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu Patient:innen, die initial mit dem GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokoll behandelt worden waren.
- 3) Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patient:innen mit hochmalignem B-Zell-Lymphom, die mit dem GMALL-B- ALL/NHL 2002-Protokoll behandelt

worden waren, unterschieden sich nicht signifikant von den Überlebensraten von Patient:innen, die mit R-CHO(E)P therapiert wurden.

Diese Ergebnisse werden im Folgenden in die Fachliteratur eingeordnet.

5.2. Einordnung in die Literatur

5.2.1. Burkitt-Lymphom-Diagnose vs. Revidierte Diagnose

In Übereinstimmung mit früheren Veröffentlichungen waren die Patient:innen mit Burkitt-Lymphom in der vorliegenden Studie jung, männlich, hatten einen guten ECOG-Leistungsstatus und ein meist fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit häufiger extranodaler Beteiligung ^{36,55}.

Hoelzer et al. (2014) untersuchten im Rahmen einer prospektiven multizentrischen Studie die Wirksamkeit einer Chemotherapie in Kombination mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab bei Patient:innen mit Burkitt-Lymphom oder Burkitt-Leukämie ³⁶. Von den insgesamt 363 Patient:innen waren 265 (73%) unter 55 Jahre alt und 70% waren männlich. 86% wiesen eine extranodale Beteiligung auf. Jakobsen et al. (2020) analysierten retrospektiv die Ergebnisse von 264 Patient:innen mit Burkitt-Lymphom nach einer Immunchemotherapie ⁵⁵. Die Patient:innen waren im Median 47 Jahre alt, 76% waren männlich und 91% hatten einen ECOG-Score von über 1. Bei 86% lag eine extranodale Beteiligung vor und bei 78% ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium.

Die Beobachtung der vorliegenden Studie, dass die Ergebnisse von Patient:innen mit Burkitt-Lymphom in Bezug auf das Therapieansprechen, das progressionsfreien Überleben und das Gesamtüberleben im Allgemeinen günstig waren, ist ebenfalls im Einklang mit vorherigen Untersuchungen ^{36,55}. In der vorgenannten Studie von Hoelzer et al. (2014) wurde bei 88% der Patient:innen eine komplette Remission erzielt. Das progressionsfreie Überleben lag nach fünf Jahren bei 71 % und das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben bei 80 %. Die Gesamtüberlebensrate nahm mit zunehmendem Alter ab ³⁶. In der Studie von Jakobsen et al. (2020) lag das Therapieansprechen bei 89%, das progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren bei 80 % und das Gesamtüberleben bei 84 % ⁵⁵.

Patient:innen, bei denen die Diagnose initial als DLBCL gestellt und entsprechend eine DLBCL-gerichtete Therapie begonnen wurde, die jedoch im weiteren Verlauf revidiert und als Burkitt-Lymphom klassifiziert wurden, zeigten ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patient:innen, die von Beginn an korrekt als BL diagnostiziert und

intensiv behandelt worden waren. Diese Gruppe spiegelte im Outcome eher das von DLBCL- oder HGBL-Patient:innen wider, was auf eine Unterbehandlung zu Beginn der Therapie hindeutet. Diese Beobachtung unterstreicht die klinische Relevanz einer frühzeitigen und präzisen Diagnostik. Insbesondere im Fall einer initialen diagnostischen Unsicherheit scheint es risikobehaftet, bei möglicherweise vorliegendem BL mit einer zu wenig intensiven Therapie (z. B. R-CHOP) zu beginnen, da ein späteres Umschwenken auf ein BL-Protokoll das initiale Defizit nicht mehr vollständig ausgleichen kann.

Im Gegensatz dazu zeigten sich bei Patient:innen, die letztlich die Diagnose eines DLBCL erhielten, jedoch initial mit dem intensiveren GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokoll behandelt worden waren, keine signifikanten Nachteile im Gesamtüberleben im Vergleich zu jenen, die wie vorgesehen eine DLBCL-gerichtete Therapie erhielten. Diese Daten legen nahe, dass eine initial intensivere Behandlung im Zweifelsfall zumindest keine nachteiligen Auswirkungen hat. Zwar könnte die fehlende Signifikanz teilweise auf die begrenzte Nachbeobachtungszeit zurückzuführen sein – ein Übergang von reduziertem PFS zu reduziertem OS ist möglicherweise noch nicht abbildbar –, dennoch ergibt sich daraus eine klinisch relevante Schlussfolgerung: Im Falle diagnostischer Unsicherheit sollte zugunsten einer intensiveren Therapie entschieden werden.

Bei allen Patient:innen mit Ausnahme eines Falles wurde die systemische Therapie nach Diagnoserevision von R-CHO(E)P auf das GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokoll umgestellt. Der eine Patient, bei dem das GMALL-Protokoll nicht eingesetzt wurde, erhielt stattdessen eine Sequenz aus R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin), einer hochdosierten Chemotherapie nach dem BEAM-Protokoll (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan) und eine autologe Stammzelltransplantation.

Das progressionsfreie Überleben der Patient:innen, deren Diagnose revidiert wurde, war kürzer im Vergleich zu solchen Patient:innen, deren initiale Diagnose korrekt gestellt worden war. Das progressionsfreie Überleben von initial korrekt als Burkitt-Lymphom diagnostizierten Patient:innen lag bei 90,3 %, während es für Patient:innen mit zu Burkitt-Lymphom revidierter Diagnose 66,7 % betrug. Dies scheint auf ein niedrigeres Therapieansprechen der Patient:innen zurückzuführen zu sein, die initial mit einem Protokoll für das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom behandelt worden waren. Dies galt insbesondere für Patient:innen, bei denen die Diagnose nach einer erneuten Biopsie aufgrund einer Progression revidiert worden war.

Solche Patient:innen, bei denen die Diagnose aufgrund einer erneuten Biopsie bei Progression revidiert wurde, erhielten im Median sechs Behandlungszyklen einer auf das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ausgerichteten Therapie, während solche Patient:innen, deren Diagnose aufgrund eines histopathologischen Referenzgutachtens revidiert wurde, im Median

zwei Behandlungszyklen erhielten. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens wurde in der vorliegenden Studie ein Trend zu schlechteren Ergebnissen von solchen Patient:innen beobachtet, deren Diagnose aufgrund einer erneuten Biopsie bei Progression revidiert worden war, im Vergleich zu Patient:innen, deren revidierte Diagnose auf eine erneute histopathologische Überprüfung erfolgte. Diese Unterschiede waren nicht statistisch signifikant, möglicherweise aufgrund der kleinen Gruppengröße.

Insgesamt waren die Ergebnisse von Patient:innen, bei denen die Diagnose von einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom nach Einleitung einer auf dieses Lymphom ausgerichteten Behandlung zu Burkitt-Lymphom geändert wurde, eher typisch für ein diffuses großzelliges B-zell-Lymphom als für ein Burkitt-Lymphom.

Im Nachbeobachtungszeitraum der vorliegenden Studie starben vier der Patient:innen, die mit einem Burkitt-Lymphom diagnostiziert worden waren, und drei der Patient:innen, deren Diagnose von einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zum Burkitt-Lymphom revidiert worden war. In der Gruppe der Patient:innen mit einer zu Burkitt-Lymphom revidierten Diagnose waren alle Todesfälle mit einer Progression assoziiert, während die Hälfte der Todesfälle in der Gruppe mit initialer-Burkitt-Lymphom-Diagnose in der Remission auftraten. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich ableiten, dass Patient:innen, bei denen die endgültige Diagnose Burkitt-Lymphom zunächst nicht gestellt wurde, unzureichend behandelt zu sein schienen. Diese Unterbehandlung konnte auch nach der Anpassung der systemischen Therapie nicht vollständig kompensiert werden.

Die Definition von Hochrisiko-Patient:innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom wurde in den letzten Jahrzehnten kontrovers diskutiert. Seit der Einführung des anti-CD20-Antikörpers Rituximab konnte basierend auf den hierzu durchgeführten klinischen Studien kein Paradigmenwechsel in der Erstlinientherapie von Lymphom-Patient:innen vollzogen werden^{56,57}. Aktuelle Ergebnisse belegen einen Vorteil für die Hinzunahme des anti-CD79b Antikörper-Drug-Konjugats Polatuzumab-vedotin in bestimmten Subgruppen⁵⁹. Obwohl histopathologische und genetische Klassifikationen eine Möglichkeit zu einer verbesserten Risikostratifizierung zu bieten scheinen, bleibt der Internationale Prognostische Index (IPI) nach wie vor das Standardinstrument für die Abschätzung der Prognose ohne relevanten Einfluss auf die Wahl der systemischen Therapie^{60–64}.

Zusätzlich konnte für die PET-gestützte Intensivierung der systemischen Therapie von R-CHO(E)P zu dem GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokoll in der PETAL („Positron Emission Tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin-Lymphomas“)-Studie kein Nutzen nachgewiesen werden⁶⁵. In der PETAL-Studie wurden neudiagnostizierte Patient:innen mit aggressivem, CD20-positiven Non-Hodgkin-Lymphom mit einer Kombinationstherapie aus

zwei Zyklen Chemotherapie und Rituximab therapiert und mittels PET-Scan untersucht. Für den PET-Scan wurde der radioaktiv markierte Tracer [18F]-Fluorodeoxyglukose verwendet, und die Patient:innen basierend auf dem Scan in PET-positive und PET-negative Patient:innen eingeteilt. PET-positive Patient:innen erhielten zusätzliche sechs Zyklen R-CHOP oder sechs Blöcke eines GMALL. Das progressionsfreie Überleben von Patient:innen mit R-CHOP unterschied sich nicht signifikant von dem der Patient:innen mit dem Burkitt-Lymphom-Protokoll. PET-negative Patient:innen wurden mit vier weiteren Zyklen R-CHOP oder zusätzlichen zwei Dosen Rituximab therapiert. Es zeigte sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens kein signifikanter Unterschied zwischen Patient:innen mit und ohne zwei zusätzlichen Dosen Rituximab.

Dementsprechend sollte und wird eine mögliche Rolle der PET bei der Therapieführung weiter untersucht werden. Was die histopathologischen und genetischen Merkmale betrifft, so beeinflussen mehrere Faktoren das Ergebnis von Patient:innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom negativ. Hierzu zählen eine hohe Expression von BCL2 und MYC (Doppelexpression) und Translokation von MYC allein sowie von MYC und BCL2 und/oder BCL6 (Double Hit/Triple Hit) ^{66–71}.

Bei alleinigen MYC-Rearrangements scheint das Vorhandensein eines Immunglobulin-Genpartners diese negativen Auswirkungen zu verursachen, obwohl dies nur bei 50 % der MYC-Rearrangements der Fall ist ⁷². Daher sollte nicht jedes diffuse großzellige B-Zell-Lymphom mit einem MYC-Rearrangement automatisch als Hochrisiko-Krankheit eingestuft werden.

Eine negative Auswirkung von MYC-Rearrangements und einem Double Hit oder Triple Hit auf die Behandlungsergebnisse wurde auch in der zuvor erwähnten PETAL-Studie demonstriert. Basierend auf den Ergebnissen der PETAL-Studie konnte allerdings kein potenzieller Nutzen einer intensivierten systemischen Therapie bei diesen Patient:innen abgeleitet werden, da nur drei Patient:innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, die einen Double Hit oder Triple Hit-Status hatten, mit dem GMALL-B- ALL/NHL 2002-Protokoll behandelt worden waren ⁶⁶.

5.2.2. Hochmaligne B-Zell-Lymphome vs. Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome

In der vorliegenden Studie erfolgte eine Neuklassifizierung zuvor diagnostizierter Lymphome, die ursprünglich auf Grundlage der WHO-Klassifikation von 2008 als diffuse B-Zell-Lymphome (LBCL) eingestuft worden waren. Diese Neueinstufung basierte auf der revidierten WHO-Klassifikation von 2016, in der die zuvor als „BCLU“ bezeichnete Grauzonenentität durch die klar definierte Entität der hochmalignen B-Zell-Lymphome (HGBL) ersetzt wurde. Entsprechend wurden die Fälle nun entweder als diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder als hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL) reklassifiziert und anschließend hinsichtlich ihres progressionsfreien Überlebens (PFS) und Gesamtüberlebens (OS) miteinander verglichen ^{4,52}. Diese Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben zwischen beiden Entitäten.

Für diese fehlenden Unterschiede könnte es verschiedene Gründe geben. Zum einen muss in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass beide Patient:innengruppen sehr klein waren, und somit mögliche Unterschiede zwischen diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom und dem hochmalignen B-Zell-Lymphom schlichtweg übersehen worden sein könnten.

Zum anderen könnten anhand der molekularen Charakteristika der Tumore manche als diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom klassifizierten Fälle auf molekularer Ebene eher einem hochmalignen B-Zell-Lymphom ähneln. So war beispielsweise nur ein diffuser großzelliger B-Zell-Lymphom-Fall ein Doppel-Expressor von MYC und BCL2 und der MYC-Rearrangement-Status wurde nur in zwei Fällen festgestellt. Dementsprechend könnten einige der Fälle von diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom in der vorliegenden Studie durch ein hohes Risiko gekennzeichnet sein und histopathologische und/oder zytogenetische Konstellationen aufweisen, die eher einem hochmalignen B-Zell-Lymphom ähneln. Interessanterweise deuten neuere Berichte darauf hin, dass die Diagnose eines hochmalignen B-Zell-Lymphoms, wie die frühere Kategorie BCLU, nicht reproduzierbar ist, da 53 % der 64 als hochmalignes B-Zell-Lymphom klassifizierten Fälle letztendlich als Burkitt-Lymphom oder diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom reklassifiziert wurden ⁷³. Wie bereits berichtet, waren die meisten der in der vorliegenden Studie identifizierten hochmalignen B-Zell-Lymphome vom GCB-Typ. Da ein hochmalignes B-Zell-Lymphom, nicht anderweitig spezifiziert jedoch selten ist, ist es sehr wahrscheinlich, dass eine Teilmenge der Fälle, die in der vorliegenden Studie als solche klassifiziert wurden, von anderen Patholog:innen als diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom eingestuft werden könnten ⁴².

Daher scheint eine echte Unterscheidung zwischen dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und dem hochmalignen B-Zell-Lymphom nach wie vor eine große Herausforderung in der histopathologischen Diagnostik darzustellen. Folglich könnte es daher sinnvoller sein, wie von Olszewski et al. (2021) vorgeschlagen, das hochmaligne B-Zell-Lymphom als "molekular" zu definieren ⁴². Eine verbesserte Klassifizierung basierend auf Genexpressionsprofilen und/oder genom-basierten, pathologischen Studien zu dem hochmalignen B-Zell-Lymphom sind erforderlich, um die Behandlungsergebnisse dieser Patient:innen zu verbessern.

Fünf der 14 Patient:innen, die anhand der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 als hochmalignes B-Zell-Lymphom klassifiziert wurden, wurden mit R-CHO(E)P therapiert und neun dieser 14 Patient:innen mit dem GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokoll. Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben dieser 14 Patient:innen unterschied sich nicht signifikant in Abhängigkeit von dem Behandlungsprotokoll. Es wurde jedoch ein leichter Trend für ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach Anwendung des GMALL-B-ALL/NHL2002-Protokolls beobachtet. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass hier eine sehr geringe Anzahl von Patient:innen verglichen wurde.

Die optimale Therapie für Patient:innen mit HGBL ist bislang nicht abschließend geklärt. Frühere Studien zeigten heterogene Ergebnisse und auch in der vorliegenden Untersuchung war das progressionsfreie Überleben von HGBL-Patient:innen, die mit einer intensiven BL-orientierten Therapie behandelt wurden, nicht signifikant besser als das von Patient:innen, die eine DLBCL-gerichtete Behandlung erhielten.

Ein wichtiger Aspekt, der gegen eine pauschale Intensivierung der Therapie allein basierend auf dem histopathologischen Befund spricht, ist der Befund der FLYER-Studie: Diese untersuchte eine Subgruppe von Patient:innen mit niedrigem Risiko (gemäß IPI) und zeigte, dass sich eine Reduktion von sechs auf vier Zyklen R-CHOP plus Rituximab nicht negativ auf das PFS auswirkte – dieses lag bei 96 % vs. 93 % (kein signifikanter Unterschied) ⁷⁴. Interessanterweise waren auch in dieser Studie einzelne Patient:innen mit HGBL eingeschlossen, deren Verläufe vergleichbar mit denen von Niedrigrisiko-DLBCL-Patient:innen waren. Außerdem zeigte eine kürzlich durchgeführte retrospektive Analyse von Magnusson et al. (2021) keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen von 218 Patient:innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom, die entweder MYC-Rearrangements oder einen Double Hit/Triple Hit-Status aufwiesen, nach einer Behandlung mit R-CHOP oder DA-EPOCH-R ⁷⁵. In der vorliegenden Analyse wurden jedoch bei einer Erstlinienbehandlung mit dem GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokoll keine tödlichen Toxizitäten beobachtet, zumindest nicht bei jüngeren Patient:innen mit hochmalignem B-Zell-Lymphom im fortgeschrittenen

Stadium, so dass diese Therapie möglicherweise für diese Patient:innengruppe in Frage kommen könnte. Diese Daten legen nahe, dass eine differenzierte Therapiewahl unter Berücksichtigung klinischer Risikofaktoren essenziell ist. Eine kategorisch andere Therapieentscheidung allein aufgrund der Diagnose HGBL, ohne Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, erscheint jedoch nicht zielführend.

5.3. Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Praxis einschränken. Als erste Limitation ist der monozentrische Charakter der Studie zu nennen. Jede Klinik folgt eigenen klinikinternen Handlungsanweisungen und Protokollen, so dass sich die Ergebnisse von Patient:innen mit derselben Erkrankung zwischen verschiedenen Kliniken unterscheiden können. Allerdings besteht der Vorteil einer monozentrischen Untersuchung in der umfassenden Datenqualität durch die Dokumentation aller relevanten Patient:innenmerkmale und der Gründe für Änderungen der Therapieschemata. Außerdem wurden im Rahmen der histopathologischen Diagnose in vielen Fällen Referenzgutachten eingeholt. Diese scheinen kritisch für die Unterscheidung zwischen dem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, dem hochmalignen B-Zell-Lymphom und dem Burkitt-Lymphom zu sein, und ermöglichen so eine Absicherung bzw. Anpassung der Diagnose durch mehrere Expert:innen. Außerdem war die Nachbeobachtungszeit im Median lang genug, um zuverlässige Trends im progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben aufzuzeigen.

Eine zweite Limitation ist der retrospektive Charakter der Studie. Bei einer derartigen rückwirkenden Datenauswertung von in der Vergangenheit erhobenen Daten besteht nicht die Möglichkeit, die Vollständigkeit oder Genauigkeit der Daten zu überprüfen, fehlende Daten zu ergänzen oder zusätzliche Patient:inneninformationen einzuholen. Darüber hinaus sind die Ergebnisse von retrospektiven Studien in Hinblick auf das Evidenzniveau nicht mit prospektiven Studien gleichzusetzen.

Drittens haben aufgrund des langen Untersuchungszeitraums einige Änderungen in den Techniken der histopathologischen Diagnostik stattgefunden.

Als vierte Limitation ist die vergleichsweise kleine Studienkohorte zu nennen, durch die die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt wird.

5.4. Schlussfolgerung

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass eine rechtzeitige und präzise histopathologische Diagnose eine entscheidende Rolle bei der Optimierung der Erstlinienbehandlung des Burkitt-Lymphoms, des hochmalignen B-Zell-Lymphoms und des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms mit hohem Risiko zu spielen scheint. Diese Ergebnisse sollten vor allem Kliniker:innen und Patholog:innen dazu ermutigen, die Zusammenarbeit zu intensivieren, wenn die Diagnose nicht eindeutig gestellt werden kann.

Die Anwendung des GMALL-B-ALL/NHL 2002-Protokolls ist in der klinischen Routine durchführbar und resultiert sowohl beim Burkitt-Lymphom als auch beim hochmalignen B-Zell-Lymphom in günstigen Patient:innenergebnissen. Dies deutet darauf hin, dass in Zweifelsfällen der histopathologischen Diagnose zu einem vorzeitigen Einsatz dieses Protokolls ermutigt werden könnte. Da jedoch in der vorliegenden Analyse nur eine sehr kleine Anzahl von Patient:innen ausgewertet werden konnte, sind kontrollierte klinische Studien erforderlich, um diese Trends zu bestätigen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; **36**: 1720–48. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- 2 BURKITT D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958; **46**: 218–23. <https://doi.org/10.1002/bjs.18004619704>
- 3 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000; **36**: 69–86. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2000.00895.x>
- 4 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; **127**: 2375–90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- 5 Mbulaiteye SM, Devesa SS. Burkitt Lymphoma Incidence in Five Continents. *Hemato* 2022; **3**: 434–53. <https://doi.org/10.3390/hemato3030030>
- 6 Bellan C, Lazzi S, Hummel M, et al. Immunoglobulin gene analysis reveals 2 distinct cells of origin for EBV-positive and EBV-negative Burkitt lymphomas. *Blood* 2005; **106**: 1031–36. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0168>
- 7 Abate F, Ambrosio MR, Mundo L, et al. Distinct Viral and Mutational Spectrum of Endemic Burkitt Lymphoma. *PLoS Pathog* 2015; **11**: e1005158. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005158>
- 8 Kaymaz Y, Oduor CI, Yu H, et al. Comprehensive Transcriptome and Mutational Profiling of Endemic Burkitt Lymphoma Reveals EBV Type–Specific Differences. *Mol Cancer Res* 2017; **15**: 563–76. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-16-0305-t>
- 9 Grande BM, Gerhard DS, Jiang A, et al. Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma. *Blood* 2019; **133**: 1313–24. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-871418>
- 10 Leoncini L. Epstein-Barr virus positivity as a defining pathogenetic feature of Burkitt lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2022; **196**: 468–70. <https://doi.org/10.1111/bjh.17922>
- 11 Burkhardt B, Michgehl U, Rohde J, et al. Clinical relevance of molecular characteristics in Burkitt lymphoma differs according to age. *Nat Commun* 2022; **13**: 3881. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31355-8>
- 12 Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and

- adolescence. *Br J Haematol* 2005; **131**: 39–49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x>
- 13 Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016; **66**: 443–59. <https://doi.org/10.3322/caac.21357>
 - 14 Rochford R. Reframing Burkitt lymphoma: virology not epidemiology defines clinical variants. *Ann Lymphoma* 2021; **5**. <https://doi.org/10.21037/aol-21-18>
 - 15 Hämmerl L, Colombet M, Rochford R, Ogwang DM, Parkin DM. The burden of Burkitt lymphoma in Africa. *Infect Agent Cancer* 2019; **14**: 17. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0236-7>
 - 16 Rainey JJ, Mwanda WO, Wairiumu P, Moormann AM, Wilson ML, Rochford R. Spatial distribution of Burkitt's lymphoma in Kenya and association with malaria risk. *Trop Med Int Health* 2007; **12**: 936–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2007.01875.x>
 - 17 Moss DJ, Sculley TB, Pope JH. Induction of Epstein-Barr virus nuclear antigens. *J Virol* 1986; **58**: 988–90. <https://doi.org/10.1128/jvi.58.3.988-990.1986>
 - 18 HADDOW AJ. AGE INCIDENCE IN BURKITT'S LYMPHOMA SYNDROME. *East Afr Med J* 1964; **41**: 1–6.
 - 19 zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, et al. EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 1970; **228**: 1056–58. <https://doi.org/10.1038/2281056a0>
 - 20 Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017; **372**. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0271>
 - 21 Mwanda OW. Clinical characteristics of Burkitt's lymphoma seen in Kenyan patients. *East Afr Med J* 2004; **81**: S78–89. <https://doi.org/10.4314/eamj.v81i8.9211>
 - 22 Satou A, Asano N, Nakazawa A, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-positive sporadic burkitt lymphoma: an age-related lymphoproliferative disorder? *Am J Surg Pathol* 2015; **39**: 227–35. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000332>
 - 23 Mbulaiteye SM, Anderson WF, Ferlay J, et al. Pediatric, elderly, and emerging adult-onset peaks in Burkitt's lymphoma incidence diagnosed in four continents, excluding Africa. *Am J Hematol* 2012; **87**: 573–78. <https://doi.org/10.1002/ajh.23187>
 - 24 Guech-Ongey M, Simard EP, Anderson WF, et al. AIDS-related Burkitt lymphoma in the United States: what do age and CD4 lymphocyte patterns tell us about etiology and/or biology? *Blood* 2010; **116**: 5600–04. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-275917>
 - 25 Mbulaiteye SM, Pullarkat ST, Nathwani BN, et al. Epstein-Barr virus patterns in US Burkitt lymphoma tumors from the SEER residual tissue repository during 1979-2009. *APMIS* 2014; **122**: 5–15. <https://doi.org/10.1111/apm.12078>

- 26 López C, Kleinheinz K, Aukema SM, et al. Genomic and transcriptomic changes complement each other in the pathogenesis of sporadic Burkitt lymphoma. *Nat Commun* 2019; **10**: 1459. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08578-3>
- 27 Ott G, Rosenwald A, Campo E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; **2013**: 575–83. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.575>
- 28 Bauer M, Jasinski-Bergner S, Mandelboim O, Wickenhauser C, Seliger B. Epstein-Barr Virus-Associated Malignancies and Immune Escape: The Role of the Tumor Microenvironment and Tumor Cell Evasion Strategies. *Cancers (Basel)* 2021; **13**. <https://doi.org/10.3390/cancers13205189>
- 29 Zanella L, Riquelme I, Buchegger K, Abanto M, Ili C, Brebi P. A reliable Epstein-Barr Virus classification based on phylogenomic and population analyses. *Sci Rep* 2019; **9**: 9829. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45986-3>
- 30 Lucchesi W, Brady G, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Russ R, Farrell PJ. Differential gene regulation by Epstein-Barr virus type 1 and type 2 EBNA2. *J Virol* 2008; **82**: 7456–66. <https://doi.org/10.1128/jvi.00223-08>
- 31 Legason ID, Pfeiffer RM, Udquim K-I, et al. Evaluating the Causal Link Between Malaria Infection and Endemic Burkitt Lymphoma in Northern Uganda: A Mendelian Randomization Study. *EBioMedicine* 2017; **25**: 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.037>
- 32 Broen K, Dickens J, Trangucci R, et al. Burkitt lymphoma risk shows geographic and temporal associations with Plasmodium falciparum infections in Uganda, Tanzania, and Kenya. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023; **120**: e2211055120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2211055120>
- 33 Arisue N, Chagaluka G, Palacpac NMQ, et al. Assessment of Mixed Plasmodium falciparum sera5 Infection in Endemic Burkitt Lymphoma: A Case-Control Study in Malawi. *Cancers (Basel)* 2021; **13**. <https://doi.org/10.3390/cancers13071692>
- 34 Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3115–21. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.6791>
- 35 Minard-Colin V, Aupérin A, Pilon M, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *N Engl J Med* 2020; **382**: 2207–19. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915315>
- 36 Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014; **124**: 3870–79. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563627>

- 37 Woessmann W, Zimmermann M, Meinhardt A, et al. Progressive or relapsed Burkitt lymphoma or leukemia in children and adolescents after BFM-type first-line therapy. *Blood* 2020; **135**: 1124–32. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003591>
- 38 Kim H, Park ES, Lee SH, et al. Clinical outcome of relapsed or refractory burkitt lymphoma and mature B-cell lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Cancer Res Treat* 2014; **46**: 358–65. <https://doi.org/10.4143/crt.2013.047>
- 39 Burkhardt B, Taj M, Garnier N, et al. Treatment and Outcome Analysis of 639 Relapsed Non-Hodgkin Lymphomas in Children and Adolescents and Resulting Treatment Recommendations. *Cancers (Basel)* 2021; **13**. <https://doi.org/10.3390/cancers13092075>
- 40 Sha C, Barrans S, Cucco F, et al. Molecular High-Grade B-Cell Lymphoma: Defining a Poor-Risk Group That Requires Different Approaches to Therapy. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 202–12. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01314>
- 41 Wagener R, Seufert J, Raimondi F, et al. The mutational landscape of Burkitt-like lymphoma with 11q aberration is distinct from that of Burkitt lymphoma. *Blood* 2019; **133**: 962–66. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-864025>
- 42 Olszewski AJ, Kurt H, Evens AM. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS. *Blood* 2022; **140**: 943–54. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008374>
- 43 Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet* 2012; **379**: 1234–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61177-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61177-X)
- 44 AWMF online. S1-Leitlinie Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/025-013> (accessed Mai 05, 2025).
- 45 Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *JCO* 1989; **7**: 1630–36. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.11.1630>
- 46 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *JCO* 2014; **32**: 3059–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
- 47 Huang W, Medeiros LJ, Lin P, et al. MYC/BCL2/BCL6 triple hit lymphoma: a study of 40 patients with a comparison to MYC/BCL2 and MYC/BCL6 double hit lymphomas. *Mod Pathol* 2018; **31**: 1470–78. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0067-x>
- 48 Chuang S-S, Ye H, Du M-Q, et al. Histopathology and immunohistochemistry in distinguishing Burkitt lymphoma from diffuse large B-cell lymphoma with very high proliferation index and with or without a starry-sky pattern: a comparative study with EBER and FISH. *Am J Clin Pathol* 2007; **128**: 558–64. <https://doi.org/10.1309/eqjr3d3v0ccqgp04>
- 49 Frost M, Newell J, Lones MA, Tripp SR, Cairo MS, Perkins SL. Comparative Immunohistochemical Analysis of Pediatric Burkitt Lymphoma and Diffuse Large B-Cell

- Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2004; **121**: 384–92.
<https://doi.org/10.1309/8wynvutgv9rphuqh>
- 50 Nakamura N, Nakamine H, Tamaru J-I, et al. The distinction between Burkitt lymphoma and diffuse large B-Cell lymphoma with c-myc rearrangement. *Mod Pathol* 2002; **15**: 771–76. <https://doi.org/10.1097/01.mp.0000019577.73786.64>
 - 51 Troxell ML, Bangs CD, Cherry AM, Natkunam Y, Kong CS. Cytologic diagnosis of Burkitt lymphoma. *Cancer* 2005; **105**: 310–18. <https://doi.org/10.1002/cncr.21307>
 - 52 Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; **117**: 5019–32. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>
 - 53 Sakarou M, Eisele L, Dührsen U, Hüttmann A. Efficacy of the GMALL-B-ALL/NHL2002 protocol in Burkitt leukemia/lymphoma and aggressive non-Hodgkin-lymphomas with or without CNS involvement. *Eur J Haematol* 2019; **102**: 241–50.
<https://doi.org/10.1111/ejh.13199>
 - 54 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 3059–68. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
 - 55 Jakobsen LH, Ellin F, Smeland KB, et al. Minimal relapse risk and early normalization of survival for patients with Burkitt lymphoma treated with intensive immunochemotherapy: an international study of 264 real-world patients. *Br J Haematol* 2020; **189**: 661–71.
<https://doi.org/10.1111/bjh.16425>
 - 56 Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; **12**: 1013–22. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70235-2)
 - 57 Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; **346**: 235–42. <https://doi.org/10.1056/nejmoa011795>
 - 58 Ferrari S, Barbui AM, Giuseppe G, et al. GMALL B ALL/NHL 2002 Protocol Yields High Response Rates and Durable Responses in High-Grade B Cell Lymphoma: A Retrospective, Single-Center Study. *Blood* 2024; **144**: 3114.
<https://doi.org/10.1182/blood-2024-208027>
 - 59 Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; **386**: 351–63.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304>

- 60 Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; **103**: 275–82. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1545>
- 61 Schmitz R, Wright GW, Da Huang W, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1396–407. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801445>
- 62 Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med* 2018; **24**: 679–90. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0016-8>
- 63 Wright GW, Da Huang W, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell* 2020; **37**: 551-568.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.015>
- 64 A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; **329**: 987–94. <https://doi.org/10.1056/nejm199309303291402>
- 65 Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 2024–34. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.8093>
- 66 Richter J, Hüttmann A, Rekowski J, et al. Molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in the Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin lymphomas (PETAL) trial: correlation with interim PET and outcome. *Blood Cancer J* 2019; **9**: 67. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0230-8>
- 67 Obermann EC, Csato M, Dirnhofer S, Tzankov A. Aberrations of the MYC gene in unselected cases of diffuse large B-cell lymphoma are rare and unpredictable by morphological or immunohistochemical assessment. *J Clin Pathol* 2009; **62**: 754–56. <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.065227>
- 68 Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* 2016; **7**: 2401–16. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6262>
- 69 Pedersen MØ, Gang AO, Poulsen TS, et al. MYC translocation partner gene determines survival of patients with large B-cell lymphoma with MYC- or double-hit MYC/BCL2 translocations. *Eur J Haematol* 2014; **92**: 42–48. <https://doi.org/10.1111/ejh.12212>
- 70 Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood* 2015; **126**: 2466–74. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-647602>

- 71 Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3360–65. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.3947>
- 72 Campo E. MYC in DLBCL: partners matter. *Blood* 2015; **126**: 2439–40. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-671362>
- 73 Collinge BJ, Hilton LK, Wong J, et al. CHARACTERIZATION OF THE GENETIC LANDSCAPE OF HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA, NOS – AN LLMPP PROJECT. *Hematological Oncology* 2021; **39**. https://doi.org/10.1002/hon.13_2880
- 74 Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2019; **394**: 2271–81. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)33008-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33008-9)
- 75 Magnusson T, Narkhede M, Mehta A. No difference in overall survival between R-CHOP and R-EPOCH among patients with advanced stage MYC-rearranged, double hit, or triple hit diffuse large B-cell lymphoma. Abstract #S224. In: EHA2021 Virtual Congress, June 9-17, 2021.
- 76 Graef CM, Gödel P, Falderbaum P, et al. Impact of timing and precision of histopathological diagnosis on outcomes of patients with Burkitt lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2022; **108**: 403–12. <https://doi.org/10.1111/ejh.13747>

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der Burkitt-Lymphom-Varianten.....	8
Abbildung 2 Globale Prävalenz des Burkitt-Lymphoms	10
Abbildung 3 Swimmer-Diagramm	31
Abbildung 4 Darstellung des progressionsfreien Überlebens.....	33
Abbildung 5 Gesamtüberleben (n=66)	34

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der molekularen Muster von Burkitt-Lymphomen und hochmalignen B-Zell-Lymphomen.....	14
Tabelle 2 Staging von Non-Hodgkin-Lymphomen.....	16
Tabelle 3 Merkmale in den einzelnen Patient:innengruppen.....	27
Tabelle 4 Rezidive, Salvage-Therapie und Todesfälle	28
Tabelle 5 Histopathologische Charakteristika (n=26) aus den Gruppen C und D.....	30

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in folgender Publikation vorab veröffentlicht:

Graef CM, Gödel P, **Falderbaum P**, et al. Impact of timing and precision of histopathological diagnosis on outcomes of patients with Burkitt lymphoma and high-grade B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2022; **108**: 403–12. <https://doi.org/10.1111/ejh.13747>