

Diplomarbeit

**Laborchemische Marker als Prognosefaktoren bei
Diagnose eines Burkitt Lymphoms – eine
retrospektive Studie**

eingereicht von

Kristina Friedrich

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Hämatologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Dr.ⁱⁿ scient. med. Katharina Prochazka

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Peter Neumeister

Graz, 30.01.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30. Jänner 2024

Kristina Friedrich eh.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich gerne bei meinen beiden Betreuern Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Peter Neumeister und insbesondere bei Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Dr.ⁱⁿ scient. med. Katharina Prochazka für ihre Unterstützung und ihren Einsatz bedanken. Frau DDr. Prochazka stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite und erleichterte mir so das Verfassen dieser Arbeit sehr.

Ein großer Dank geht auch an Herrn Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Florian Posch, MSc, PhD, ohne den die statistischen Auswertungen nicht möglich gewesen wären.

Zu guter Letzt möchte ich auch meinen Eltern und meinem Partner, die mich über das ganze Studium hinweg ohne Wenn und Aber unterstützt und begleitet haben, ein riesengroßes Dankeschön aussprechen.

Zusammenfassung

Einleitung: Das Burkitt Lymphom zählt zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) der B-Zellen. Mit einem Anteil von unter 5% der NHL bei Erwachsenen ist das Burkitt Lymphom sehr selten, jedoch handelt es sich um eine aggressive Entität mit schnellem Tumorwachstum. Charakteristisch ist eine Translokation des c-MYC Gens. Außerdem konnte eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus und dem HI-Virus festgestellt werden. Behandelt wird das Burkitt Lymphom mittels Chemotherapie, wobei deren toxische Nebenwirkungen sowie ein Befall des zentralen Nervensystems und ein Relaps als besondere Herausforderungen genannt werden müssen. Aufgrund der geringen Prävalenz und der Vielzahl an Therapieprotokollen ist ein Abschätzen der Prognose schwierig. In dieser Arbeit wurden daher sowohl prognostische Marker untersucht als auch das Outcome von zwei Therapieregimen verglichen.

Material und Methoden: Es wurden Daten von 54 Personen, die zwischen den Jahren 2000 und 2022 am LKH-Universitätsklinikum Graz die Diagnose eines Burkitt Lymphoms erhielten, ausgewertet. Erhoben wurden neben den Patientencharakteristika auch laborchemische Parameter. Die deskriptive Statistik wurde mit SPSS erstellt, für die weiterführenden Analysen wurde Stata verwendet. Ein Cochran-Armitage-Trendtest wurde eingesetzt, um die Tendenzen bei der Wahl der Behandlung im Laufe der Zeit zu bewerten. Das Gesamtüberleben und das rezidiv- und progressionsfreie Überleben wurde mit Kaplan-Meier-Schätzern berechnet und mit Log-Rank-Tests zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Für die Prognosefaktoren im uni- und multivariablen Setting wurden Cox-Regressionsmodelle und Fine & Gray-Modelle erstellt.

Ergebnisse: Die Ergebnisse des Trendtests zeigten, dass vor allem in den 2000er-Jahren die Behandlung anhand des GMALL Protokolls durchgeführt wurde, ab 2014 kam das EPOCH Schema vermehrt zum Einsatz. Es konnten keine Unterschiede im Gesamtüberleben und im relaps- und progressionsfreien Überleben zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Ein Tod durch andere Ursachen als das Lymphom trat in der EPOCH Gruppe signifikant seltener auf. Alter, ECOG-Status und Krankheitsstadium zeigten in der univariablen Analyse der Prognosefaktoren statistische Signifikanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Albumin konnte als adverser prognostischer Faktor identifiziert werden.

Diskussion: Es wurde gezeigt, dass mit einem dosisangepassten Therapieprotokoll vergleichbare Überlebensraten wie mit einem Hochdosisregime erreicht werden können. Unter Berücksichtigung aktueller internationaler Studien lässt dieses Ergebnis die Schlussfolgerung zu, dass bei PatientInnen ohne Beteiligung des Zentralnervensystems das DA-EPOCH-R Schema als Standardprotokoll etabliert werden kann. In die Prognoseabschätzung sollte jedenfalls das Krankheitsstadium, ein ZNS-Befall und der ECOG-Status einfließen. Das Alter kann aufgrund der besseren Verträglichkeit bei Behandlung mit DA-EPOCH-R als sekundärer Prognosefaktor gesehen werden.

Abstract

Introduction: Burkitt's lymphoma is a type of B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Burkitt's lymphoma is very rare, accounting for less than 5% of NHL in adults, but it is an aggressive entity with rapid tumor growth. It is characterized by a translocation of the c-MYC gene. An association with the Epstein-Barr virus and the HI virus has also been identified. Burkitt's lymphoma is treated with chemotherapy. Toxic side effects, central nervous system involvement and relapses pose particular therapeutic challenges. Due to the low prevalence and the large variety of treatment protocols, estimating the prognosis is difficult. This study therefore investigated prognostic markers and compared the outcome of two treatment regimens.

Material and methods: Data from 54 people, who were diagnosed with Burkitt's lymphoma at Graz University Hospital between 2000 and 2022, were analyzed. In addition to patient characteristics, laboratory parameters were also collected. The descriptive statistics were compiled with SPSS, Stata was applied for further analysis. A Cochran-Armitage trend test was used to evaluate trends in the choice of treatment over time. Overall survival and relapse- and progression-free survival were calculated using Kaplan-Meier estimators and compared between treatment groups using log-rank tests. Cox regression models and Fine & Gray models were created for the prognostic factors in the univariable and multivariable setting.

Results: The results of the trend test showed that the GMALL protocol was mainly used for treatment in the 2000s, while the EPOCH scheme was increasingly used from 2014 onwards. No differences in overall survival and relapse- and progression-free survival were found between the treatment groups. Death from other causes than lymphoma occurred significantly less frequently in the EPOCH group. Age, ECOG status and disease stage showed statistical significance regarding overall survival in the univariable analysis of prognostic factors. Albumin was identified as an adverse prognostic factor.

Discussion: It was shown that a dose-adjusted treatment protocol can achieve survival rates comparable to those of a high-dose regimen. Taking current international studies into account, this result leads to the conclusion that the DA-EPOCH-R scheme can be established as the standard protocol for patients without central nervous system involvement. The stage of the disease, CNS involvement and ECOG status should be considered when estimating the prognosis. Age can be

seen as a secondary prognostic factor due to the better tolerability of treatment with DA-EPOCH-R.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
1 Einleitung	6
1.1 Immunsystem	6
1.2 Lymphatisches System	6
1.3 Lymphome	8
1.4 Burkitt Lymphom	9
1.4.1 Geschichte.....	9
1.4.2 Klassifikation.....	10
1.4.2.1 Endemische Variante	10
1.4.2.2 Sporadische Variante.....	10
1.4.2.3 Immundefizienz-assoziierte Variante	11
1.4.3 Pathogenese.....	11
1.4.4 Co-Faktoren.....	12
1.4.5 Diagnostik.....	13
1.4.5.1 Klinische Präsentation.....	13
1.4.5.2 Probengewinnung	14
1.4.5.3 Bildgebung	15
1.4.5.4 Laborparameter.....	15
1.4.6 Staging	15
1.4.7 Differentialdiagnosen	16
1.4.8 Therapie	17
1.4.8.1 B-NHL 83 und B-NHL 86.....	17
1.4.8.2 LMB Protokoll.....	18
1.4.8.3 Magrath Regime.....	18

1.4.8.4	Hyper-CVAD	19
1.4.8.5	DA-EPOCH-R und SC-EPOCH-RR	19
1.4.8.6	GMALL B-ALL/NHL 2002	21
1.4.9	Vergleich der Therapieregime	22
1.4.10	Herausforderungen und Problemfelder	23
1.4.10.1	ZNS-Beteiligung	23
1.4.10.2	Relaps	24
1.4.11	Tumorlyse-Syndrom	24
1.4.12	Andere Therapiemodalitäten	25
1.4.13	Prognose	26
2	Material und Methoden	31
2.1	Untersuchte Parameter	31
2.2	Statistische Analyse	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Deskriptive Analyse	33
3.1.1	Patientencharakteristika	33
3.1.1.1	Überlebensstatus	34
3.1.1.2	GMALL versus EPOCH	34
3.1.1.3	EBV- und HIV-Infektion	35
3.1.1.4	c-MYC	35
3.1.1.5	Klinisches Stadium und Performancestatus	35
3.1.2	Laborchemische Parameter	36
3.2	Outcome	37
3.2.1	Gesamte Studienpopulation	37
3.2.2	GMALL versus EPOCH	39
3.3	Univariable Analyse der Prognosefaktoren	41
3.4	Multivariable Analyse der Prognosefaktoren	43

4	Diskussion.....	44
4.1	Patientencharakteristika	44
4.2	Outcomes.....	45
4.3	GMALL versus EPOCH.....	45
4.4	Prognosefaktoren	46
4.5	Limitationen.....	48
4.6	Schlussfolgerungen und klinische Relevanz	48
	Literaturverzeichnis	51

Abkürzungsverzeichnis

AI/AN	American Indian/Alaska native
AID	Aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase
ALC	Absolute Lymphocyte Count
BiTe	Bispecific T-cell engager
BL	Burkitt Lymphom
BL-IPI	Burkitt Lymphoma International Prognostic Index
CAR-T-Zelle	Chimärer Antigenrezeptor-T-Zelle
CCND3	Cyclin D3
CI	Konfidenzintervall
CODOX-M	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Methotrexat
CR	Complete remission; Vollremission
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CVAD	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
DA-EPOCH-R	Dose-adjusted Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell Lymphom
EBNA1	Epstein-Barr-Kernantigen 1
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FDG	Fluordesoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GMALL	German Study Group for the treatment of adult ALL
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio

ID3	Bindungsprotein-Inhibitor 3
Ig	Immunglobulin
IHC	Immunhistochemie
IT	Intrathekal
IVAC	Ifosfamid, Cytarabin, Etoposid
LDH	Laktatdehydrogenase
LKH	Landeskrankenhaus
MEDOCS	Medizinisches Informations- und Dokumentationssystem
MHC	Major Histocompatibility Complex
MTX	Methotrexat
MYC	Myelocytomatosis oncogene
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
OS	Overall Survival; Gesamtüberleben
PD	Progressive disease; fortschreitende Erkrankung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI	Pacific Islander
PS	Performancestatus
PTEN	Phosphatase- und Tensinhomolog
SC-EPOCH-RR	Short-course Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Rituximab
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SHR	Subdistribution Hazard Ratio
SPSS	Statistical Package für Social Sciences
TCF3	Transkriptionsfaktor 3
TLS	Tumorlyse-Syndrom
ULN	Upper limit of normal
USA	United States of America

WHO	World-Health-Organization; Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Reifungsprozess der Lymphozyten	7
Abbildung 2: Immunglobulinaufbau (modifiziert).....	8
Abbildung 3: A-Charakteristisches Bild mit starry sky appearance, B1–Ki-67-Positivität, B2–BCL6-Positivität, B3–CD20-Positivität, B4–BCL-2-Negativität.....	14
Abbildung 4: Verabreichungsschema DA-EPOCH-R	21
Abbildung 5: Verabreichungsschema GMALL (adaptiert).....	22
Abbildung 6: Nomogramm für das Overall Survival	28
Abbildung 7: Detailscores Nomogramm	29
Abbildung 8: Trendentwicklung GMALL versus EPOCH	34
Abbildung 9: Eventraten der gesamten Studienpopulation.....	38
Abbildung 10: Time-to-event Outcomes GMALL versus EPOCH.....	40
Abbildung 11: Vorhersagen für das Gesamtüberleben GMALL versus EPOCH	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation.....	16
Tabelle 2: ECOG-Performancestatus	16
Tabelle 3: Risikogruppen DA-EPOCH-R	20
Tabelle 4: Patientencharakteristika.....	33
Tabelle 5: Laborchemische Parameter.....	36
Tabelle 6: Ereignisraten der gesamten Studienpopulation	37
Tabelle 7: Patientencharakteristika GMALL versus EPOCH	39
Tabelle 8: Eventraten GMALL versus EPOCH	40
Tabelle 9: Univariable Analyse der Prognosefaktoren.....	41
Tabelle 10: Multivariables Cox-Proportional-Hazard-Modell.....	43

1 Einleitung

1.1 Immunsystem

Das menschliche Immunsystem unterscheidet zwischen einer angeborenen und einer erworbenen Abwehr. In beiden Fällen spielen sowohl humorale als auch zelluläre Mechanismen eine Rolle (1). Für die angeborene humorale Immunabwehr sind neben dem Komplementsystem auch Interferone als Signalsubstanzen und antibakteriell wirksame Proteine wie zum Beispiel das Lysozym wichtig. Für die zelluläre Komponente der natürlichen Abwehr sind in erster Linie neutrophile Granulozyten und Monozyten beziehungsweise Makrophagen verantwortlich. Deren wichtigster Abwehrmechanismus ist die Phagozytose, die bereits ab der Geburt voll funktionstüchtig ist (2). Im Gegensatz zur erworbenen Abwehr reagieren die angeborenen Mechanismen sehr rasch und unspezifisch und führen in weiterer Folge zu einer Aktivierung des adaptiven Immunsystems. Dieses geht dann mit hoher Effektivität gegen Krankheitserreger vor. Der dafür bedeutendste Zelltyp sind die Lymphozyten. Während die B-Lymphozyten für den humoralen Teil der Abwehr zuständig sind, indem sie Immunglobuline produzieren, wird die zellvermittelte Abwehr von T-Lymphozyten getragen. Entscheidend für die Effektivität dieser Abwehrsysteme ist eine enge Kooperation der beiden Zelltypen. Ein wichtiges Charakteristikum der adaptiven Immunabwehr ist das Entstehen von B-Gedächtniszellen, die bei erneutem Kontakt mit einem Krankheitserreger eine schnelle und spezifische Immunantwort auslösen (1).

1.2 Lymphatisches System

Die lymphatischen Vorläuferzellen entstehen wie alle Blutzellen aus einer multipotenten Stammzelle im Knochenmark. Die weitere Entwicklung erfolgt dann in den primären lymphatischen Organen. Dazu zählen das Knochenmark, wo die Reifung der B-Lymphozyten stattfindet, und die Thymusdrüse, in welcher die T-Lymphozyten sowohl reifen, als auch einer positiven und negativen Selektion unterzogen werden. Aus den Progenitorzellen entwickeln sich die T- und die Pro-B-Zellen, woraus in weiterer Folge die Prä-B-Zellen entstehen (Abb. 1). Am Ende des Reifungsprozesses sind die Lymphozyten zwar immunkompetent, werden aber noch als naive Zellen bezeichnet, da noch kein Kontakt mit einem Antigen stattgefunden hat (1). In diesem Stadium werden sie in die Körperperipherie

entlassen und zirkulieren zu den sekundären lymphatischen Organen, wie den Lymphknoten, der Milz oder dem Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (3). Erfolgt dann der Kontakt mit einem Antigen, kommt es bei den T-Zellen zu einer Differenzierung in T-Effektorzellen. Dazu zählen $CD8^+$ zytotoxische Zellen und $CD4^+$ Helferzellen. Bei diesem Prozess sind auch antigenpräsentierende Zellen wie Makrophagen und dendritische Zellen von Bedeutung, da die naiven T-Zellen die freien Antigene nicht erkennen und daher auf die Präsentation angewiesen sind. Für die Proliferation der B-Lymphozyten sind die T-Helferzellen wichtig. Durch eine wechselseitige Aktivierung kommt es zur Umwandlung der B-Zellen in Immunglobulin-produzierende Plasmazellen und in die bereits erwähnten Gedächtniszellen. Diese bilden selbst keine Immunglobuline, sind jedoch sehr langlebig und differenzieren bei erneutem Kontakt mit dem Antigen in Plasmazellen (2).

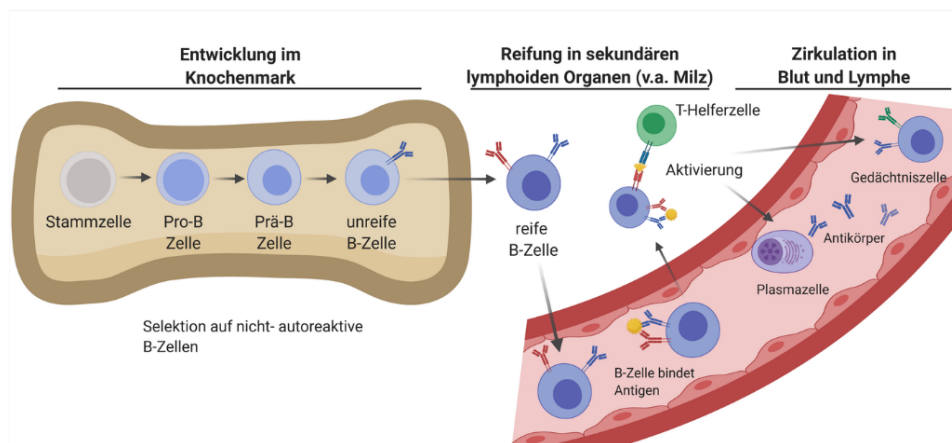


Abbildung 1: Reifungsprozess der Lymphozyten (4)

Bei den Immunglobulinen kann zwischen fünf Klassen unterschieden werden: IgG, IgM, IgA, IgD, und IgE. Jede Immunglobulinklasse besteht aus leichten und schweren Ketten. Es gibt einen F_{ab} -Teil, der von beiden Kettentypen gebildet wird und für die Antigenbindung zuständig ist, und einen nur aus schweren Ketten bestehenden F_c -Teil für die Interaktion mit anderen Effektorzellen wie den Makrophagen. Verbunden sind beide Teile durch Disulfidbrücken (Abb. 2). Des Weiteren werden variable, konstante und hypervariable Regionen unterschieden. Diese Variabilität ist wichtig, damit für das eindringende Antigen möglichst spezifische Antikörper gebildet werden können. Zu den Mechanismen für eine hohe

Antikörpervielfalt zählt demnach die Kombination der variablen Regionen von schweren und leichten Ketten, darüber hinaus führen auch die VDJ-Rekombination sowie die somatische Hypermutation im Keimzentrum der Lymphknoten zu einer hohen Diversität der Immunglobuline (3).

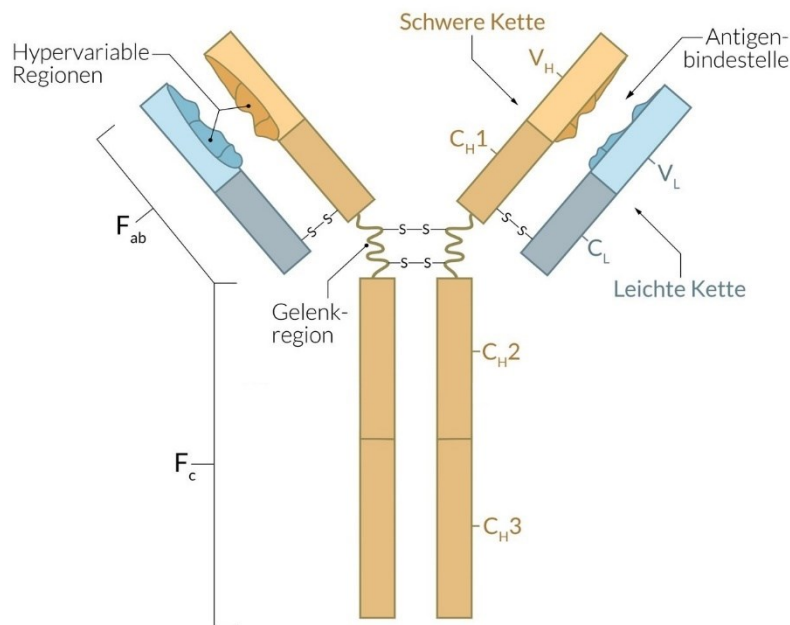


Abbildung 2: Immunglobulinaufbau (modifiziert) (5)

Ebenfalls Teil des lymphatischen Systems sind die Lymphknoten. Diese findet man verteilt im ganzen Körper. Sie dienen als Filterstation für die Lymphe. Bei Gesunden sind sie nur wenige Millimeter groß. Die histologische Gliederung unterscheidet eine Rinde mit der B-Zone von einer parakortikalen T-Zone und vom Mark. In der B-Zone befinden sich vor allem B-Lymphozyten. Diese lagern sich zusammen und bilden so Lymphfollikel. Dabei kann es sich entweder um Primärfollikel oder im Falle einer vorangegangenen T-Helferzell-abhängigen Stimulierung der B-Lymphozyten um Sekundärfollikel mit Keimzentrum handeln. Die T-Lymphozyten halten sich vor allem in der T-Zone auf und warten dort auf die Präsentation eines Antigens (1).

1.3 Lymphome

Kommt es zu einer neoplastischen Entartung und Proliferation der Lymphozyten, spricht man von malignen Lymphomen. Dabei können verschiedene Reifungsstadien der B- und T-Lymphozyten den Ausgangspunkt bilden. Prinzipiell

erfolgt eine Unterscheidung zwischen Hodgkin-Lymphomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (6). Die WHO-Klassifikation unterteilt in Hodgkin-Lymphome, reife B-Zell Neoplasien und reife T- und NK-Zell Neoplasien. Zu den B-Zell Lymphomen zählt neben dem diffus großzelligen Lymphom und dem folliculären Lymphom auch das Burkitt Lymphom (7). Die Ursache für lymphatische Neoplasien ist meist ungeklärt. In Frage kommen onkogene Viren oder Bakterien wie das Epstein-Barr-Virus und Helicobacter pylori sowie chromosomale Aberrationen. Des Weiteren kann häufig ein Zusammenhang mit einer Immundefizienz beobachtet werden (8). Man unterscheidet einen nodalen Befall, also den Befall von Lymphknoten, von einem extranodalen Befall. Hier können zum Beispiel die Haut, der Gastrointestinaltrakt, aber auch das zentrale Nervensystem oder andere Organe wie die Leber betroffen sein. Es kommt zu einer meist schmerzlosen Vergrößerung der Lymphknoten, die in Folge oft wegweisend für eine Diagnosestellung ist. Weitere Symptome, die Hinweis auf das Vorliegen eines Lymphoms geben, werden als B-Symptomatik zusammengefasst. Dazu zählen Fieber über 38°C, ein Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes und vermehrtes Schwitzen in der Nacht. Vor allem bei Non-Hodgkin-Lymphomen ist häufig eine extranodale Manifestation der Krankheit zu beobachten. Ebenso kann es zu einer Infiltration des Knochenmarks kommen (9). Bezüglich der Inzidenz dieser malignen Neoplasien ist eine geografische Heterogenität erkennbar. In Europa kommen auf 100 000 Personen etwa 6-9 Erkrankte. Mit einem Anteil von 60% sind die Non-Hodgkin-Lymphome häufiger, in etwa 80% entstammen diese der B-Zell-Reihe (6). In den USA liegt die Inzidenz bei 22 pro 100 000, wobei die Non-Hodgkin-Lymphome mit einem Anteil von 90% deutlich häufiger auftreten (10).

1.4 Burkitt Lymphom

1.4.1 Geschichte

Das Burkitt Lymphom zählt zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) der B-Zellen. Mit einem Anteil von unter 5% der NHL in Erwachsenen ist das Burkitt Lymphom sehr selten, jedoch handelt es sich um eine aggressive Entität mit einem schnellen Tumorwachstum (11). Namensgeber ist der irische Chirurg Denis Parsons Burkitt, der in den 1950er-Jahren schnell wachsende Tumore des Kiefers und des Bauchraumes bei afrikanischen Kindern beschrieb. Entgegen der ersten Annahme,

dass es sich dabei um Sarkome handeln würde, konnte bereits 1960 die Abstammung von Lymphozyten bestätigt werden. Außerdem waren dies die ersten Tumore, in welchen Viruspartikel gefunden wurden. Verantwortlich dafür waren in den 1960er-Jahren Michael Anthony Epstein, Yvonne Barr und Bert Achong, nach welchen das Virus dann auch benannt wurde (12). In den darauffolgenden Jahren konnte Burkitt bei seinen Forschungen einen Zusammenhang der Lymphome mit einer Malaria-Infektion feststellen (13). Auch erste Therapieversuche mit Methotrexat zeigten bereits gute Erfolge (14). Weitere Untersuchungen führten zur Entdeckung einer Chromosomentranslokation, die zu einer Aktivierung des Onkogens c-MYC führt. Darüber hinaus konnte in den 1980er-Jahren eine Assoziation des Lymphoms mit einer HIV-Infektion nachgewiesen werden (12).

1.4.2 Klassifikation

Drei klinische Varianten des Burkitt Lymphoms werden unterschieden: eine endemische, eine sporadische und eine Immundefizienz-assoziierte Variante (15).

1.4.2.1 Endemische Variante

Diese ist vor allem in Malariagebieten wie Zentralafrika zu finden, auch eine EBV-Positivität lässt sich zumeist nachweisen (12). Betroffen sind häufig Kinder, die Inzidenz liegt bei 3-6 Erkrankungen pro 100 000 Kinder (16). Beim endemischen Subtyp werden die Tumore in den meisten Fällen im Kieferbereich oder an den Nieren gefunden (17).

1.4.2.2 Sporadische Variante

Diese Variante ist mit einer Inzidenz von 2-3 pro Million Erwachsener und 4 pro Million Kinder unter 16 Jahren für die meisten Fälle in Europa und Nordamerika verantwortlich. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung im Erwachsenenalter beträgt 45 Jahre (18). In allen Altersgruppen sind die meisten PatientInnen männlich mit einem Verhältnis von 4:1 bis 3:1. Das Lymphom manifestiert sich beim sporadischen Typ vor allem durch abdominelle Tumore. EBV ist nur in etwa 30% der Fälle an der Tumorentstehung beteiligt (16).

1.4.2.3 Immundefizienz-assoziierte Variante

Die dritte Form tritt häufig in Zusammenhang mit einer HIV-Infektion, seltener nach Organtransplantationen auf. Gefährdet sind hauptsächlich PatientInnen mit mehr als 200 CD4⁺ T-Zellen pro μL , was gegen eine alleinige Kausalität der Immunsuppression spricht. Die Häufigkeit liegt in den USA bei 22 Fällen pro 100 000 Personenjahren (12).

Zusätzlich zum klassischen Burkitt Lymphom listet die WHO seit der Revision 2016 außerdem noch das Burkitt-like Lymphom mit einer 11q Aberration (19). Bei diesem kann die folgend beschriebene c-MYC Translokation nicht gefunden werden (20).

1.4.3 Pathogenese

Charakteristisch für alle drei Formen des Burkitt Lymphoms ist das chromosomale Rearrangement des Onkogens c-MYC. Dieses ist für die Transkription einer Vielzahl an Proteinen verantwortlich, die in weiterer Folge Einfluss auf die Regulation des Zellzyklus, auf das Zellwachstum und auf die Apoptose haben. Eine Deregulation und Überexpression von c-MYC hat demnach zahlreiche Konsequenzen, die alle zum Tumorwachstum beitragen können (17). Die Translokation des c-MYC Gens auf Chromosom 8 gilt als Charakteristikum des Burkitt Lymphoms. Die in bis zu 80% der Fälle auftretende und damit häufigste Translokation ist t(8;14)(q24;q32). Das MYC Onkogen wird hier so verlagert, dass es an die Promotorsequenz des Gens für die schwere Kette der Immunglobuline angrenzt, was folglich zu einer Aktivierung von MYC führt. Andere mögliche Translokationen sind t(2;8)(p12;q24) und t(8;22)(q24;q11). Die entstandene Anordnung des MYC Onkogens mit der schweren Kette (14q32), der leichten Kappa-Kette (2p12) oder der leichten Lambda-Kette (22q11) des Immunglobulin-Gens führt zu einer Dysregulation der c-MYC Expression (12). Des Weiteren konnten für die verschiedenen Subtypen auch Unterschiede in den exakten Bruchstellen der Chromosomen festgestellt werden. Während beispielsweise bei der endemischen Variante der Bruchpunkt meist mehr als 100 Kilobasen stromaufwärts von der ersten kodierenden Region liegt, kommt es bei den anderen beiden Varianten gehäuft zu Brüchen zwischen den Exons 1 und 2 des c-MYC Gens (17). Allerdings ist das c-MYC Gen in der Entstehung vieler verschiedener Krebserkrankungen des Menschen beteiligt und eine Mutation trägt nur einen Teil zur Tumorentstehung bei (21). Es gibt weitere genetische

Veränderungen, die zusätzlich Einfluss auf die Entwicklung eines Burkitt Lymphoms nehmen. Dazu zählen Mutationen von TCF3 oder dessen Negativ-Regulator ID3. Bei der sporadischen Form des Burkitt Lymphoms sind diese Gene bei circa 70% mutiert (15). TCF3 ist ein Transkriptionsfaktor, der über Aktivierung von Rezeptoren auf B-Zellen das Überleben der Zellen und deren Proliferation steuert (22). ID3 kodiert für ein Protein, welches die Aktivität von TCF3 herunterreguliert. Durch die Mutationen kann es zu unkontrollierter Zellproliferation und in Folge dessen zu einem Tumorwachstum kommen (15). ID3 ist bei Burkitt Lymphomen häufiger inaktiviert als bei anderen c-MYC mutierten B-Zell-Tumoren, somit kann diese Kombination ebenfalls als genetisches Charakteristikum bei Burkitt Lymphomen gesehen werden (23). In etwa einem Drittel der Fälle kommt es außerdem zu Mutationen von CCND3. Dadurch entsteht vermehrt Cyclin D3, das wiederum eine wichtige Rolle im Zellzyklus und dessen Regulation spielt (24). Die Phosphatase PTEN hat ebenfalls Einfluss auf den Zellzyklus. Eine Überexpression führt zu einer Inhibierung des Wachstums und der Proliferation von Tumorzellen, zusätzlich kommt es zur Apoptoseinduktion. PTEN agiert somit als Tumorsuppressor (25).

1.4.4 Co-Faktoren

Neben den genetischen Veränderungen spielen auch noch andere Faktoren eine entscheidende Rolle in der Krankheitsentstehung. Dazu zählen beispielsweise eine Infektion mit Plasmodium falciparum, dem Erreger von Malaria, oder das onkogene Epstein-Barr-Virus. Insbesondere bei der endemischen Form des Burkitt Lymphoms sind diese beiden Faktoren relevant. Durch die Infektion mit dem Parasiten kann es zu einer Reaktivierung der EBV-Replikation kommen. Zusätzlich kann Plasmodium falciparum über den toll-like Rezeptor 9 zu einer Aktivierung von AID führen. Eine Überexpression dieses Enzyms kann zu den bereits beschriebenen MYC Translokationen führen. Durch die vermehrte EBV-Replikation erhöht sich die Viruslast und es kommt vor allem durch das Protein EBNA1 zu einer antiapoptotischen Wirkung in B-Zellen. Ähnliche Mechanismen laufen bei einer Infektion mit HIV ab. Durch die dauerhafte Stimulation der B-Zellen wird AID induziert, wiederum mit der charakteristischen Translokation als Folge (12).

1.4.5 Diagnostik

Da es sich beim Burkitt Lymphom um eine rasch fortschreitende Erkrankung handelt, sollte bei Verdacht unverzüglich folgende Diagnostik eingeleitet werden:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Blutabnahme: Blutbild, Differentialblutbild, LDH, CRP, Albumin
EBV- und HIV-Status
- Bildgebung: CT bzw. PET/CT
- Probenentnahme: immunhistochemische und histopathologische Untersuchung
- Liquor- und Knochenmarkspunktion
- Analyse des c-MYC Gens mittels FISH (15).

1.4.5.1 Klinische Präsentation

Die klinische Präsentation unterscheidet sich je nach Variante des Burkitt Lymphoms. Das endemische Burkitt Lymphom präsentiert sich vor allem durch Schwellungen im Gesichts- und Kieferbereich, bei retroperitonealer Infiltration kann es auch zu Inkontinenz kommen. Diese Variante wird aufgrund der Prädominanz in Entwicklungsländern oftmals erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert (12).

Bei der sporadischen Form sind die vorherrschenden Symptome meist gastrointestinaler Herkunft. Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen und Blutungen können auftreten. Prädilektionsstelle für den rasch wachsenden Tumor ist vor allem der ileocaecale Übergang. Am zweithäufigsten findet sich der Tumor im Kopf- und Halsbereich, oft sind tastbare Lymphknoten vorhanden (12). Bei fortgeschrittener Erkrankung kann auch das Zentralnervensystem mitbetroffen sein. Meist findet sich ein leptomeningealer, seltener ein parenchymatöser Befall (15). Ebenso kann das Knochenmark von den Tumorzellen infiltriert werden. Das ist bei ungefähr einem Fünftel der PatientInnen der Fall. Finden sich mehr als 25% Blasten im Knochenmark, spricht man auch von einer Burkitt Leukämie beziehungsweise von einem leukämischen Verlauf (12).

Bei der Immundefizienz-abhängigen Variante sind eher die Lymphknoten, das Knochenmark und das Zentralnervensystem betroffen, begleitet von Symptomen der Immunschwäche beziehungsweise der HIV-Erkrankung (16).

1.4.5.2 Probengewinnung

Besteht der klinische Verdacht eines Burkitt Lymphoms, ist die histopathologische und immunhistochemische Aufarbeitung einer Gewebeprobe notwendig. Die empfohlene Vorgehensweise ist die Entfernung des am besten zugänglichen Gewebematerials. Das kann zum Beispiel ein vergrößerter Lymphknoten sein. Dabei ist eine komplette Exzision der Feinnadelaspiration vorzuziehen, da mehr Material gewonnen werden kann (12). Histopathologisch charakterisiert ist das Burkitt Lymphom durch eine Aufhebung der normalen Lymphknotenstruktur mit monomorphen Zellen von mittlerer Größe. Außerdem finden sich auffällige Vakuolen und ein basophiles Zytoplasma. Im Englischen wird von „starry sky appearance“ der Tumorzellen gesprochen. Diese entsteht durch irregulär geformte und große Makrophagen mit tumoralen Zellresten im Inneren. In den immunhistochemischen Untersuchungen (IHC) sind die Tumorzellen positiv für CD20, CD10 und BCL6, und negativ für CD5, BCL2, und CD23. Durch den hohen Zellumsatz erreicht der Proliferationsmarker Ki-67 nahezu 100%. Ebenso können EBV-kodierte Proteine und damit eine EBV-Infektion mittels IHC nachgewiesen werden (22). Bei der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung wird die charakteristische Translokation des c-MYC Gens dargestellt (17).

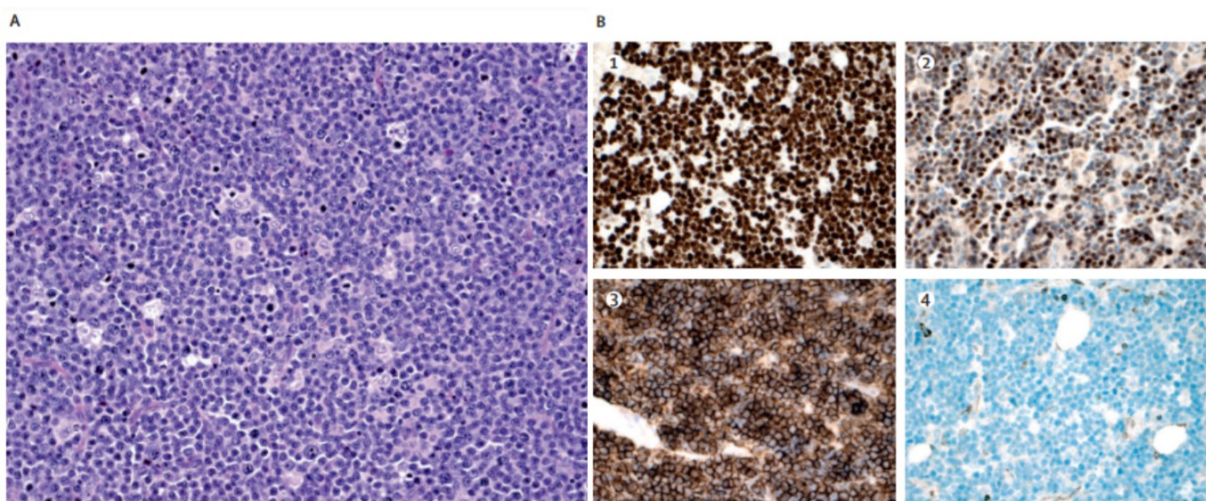


Abbildung 3: A - Charakteristisches Bild mit starry sky appearance, B1 – Ki-67-Positivität, B2 – BCL6-Positivität, B3 – CD20-Positivität, B4 – BCL-2-Negativität (12)

Sind die Ergebnisse der genannten Untersuchungen mit der Diagnose eines Burkitt Lymphoms vereinbar, müssen in weiterer Folge das Knochenmark und die Liquorflüssigkeit auf Tumorzellen getestet werden. Dafür wird eine Knochenmarks- und eine Liquorpunktion durchgeführt (16).

1.4.5.3 Bildgebung

Eine adäquate Bildgebung zur Beurteilung der Tumorausbreitung ist hinsichtlich des Stagings relevant. Standardmäßig wird eine Computertomografie des Thorax, Abdomens und Beckens, beziehungsweise bei suspeziiertem ZNS-Befall auch des Schädels angefertigt. Eine Kontrastmittelgabe ist erforderlich (26). Besteht die Möglichkeit zur Durchführung eines PET/CT, sollte diese genutzt werden, da genauere Aussagen über die Tumorausbreitung und in weiterer Folge über das Therapieansprechen getroffen werden können. Bei dieser Untersuchung wird der radioaktive Tracer ¹⁸Fluor-Desoxyglukose eingesetzt, der von malignen Zellen aufgrund des gesteigerten Zellumsatzes schneller verstoffwechselt wird. Das macht eine Unterscheidung von gesundem Gewebe möglich (27).

1.4.5.4 Laborparameter

Ein weiterer diagnostischer Schritt ist die Blutabnahme. Geachtet wird auf die Anzahl der Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten sowie auf die Neutrophilen- und Lymphozytenzahl. Auch der Hämoglobin-, LDH-, und CRP-Wert sowie die Höhe des Albumins sind relevant für die Diagnosestellung und Therapieplanung. Zusätzlich werden der EBV- und HIV-Status serologisch bestimmt.

1.4.6 Staging

Wie bei allen Lymphomen erfolgt auch beim Burkitt Lymphom ein Staging. Meist wird hierfür die Ann-Arbor-Klassifikation (Tab. 1) verwendet., bei welcher die Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen, die Lage in Bezug auf das Zwerchfell sowie das Vorliegen von B-Symptomen und extralymphatischen Herden berücksichtigt wird. Bei pädiatrischen PatientInnen und seltener auch bei Erwachsenen kommt das Murphy/St. Jude System zum Einsatz, welches den Schwerpunkt auf extranodale Manifestationen legt und eine Beteiligung des Knochenmarks und des Zentralnervensystems miteinbezieht (11).

Stadium	Beschreibung
Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder Vorliegen eines extranodalen Herdes
Stadium II	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall von extranodalen Herden und Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen bzw. extranodaler Herde beidseits des Zwerchfells
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Lymphknotenbefall
Zusatz A: Ohne B-Symptomatik B: Mit B-Symptomatik	

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation (9)

Neben dem Stadium der Erkrankung wird auch der Allgemeinzustand der PatientInnen beurteilt. Das erfolgt nach der Klassifikation der Eastern Cooperative Oncology Group, genannt ECOG-Performancestatus (28).

Score	Beschreibung
0	Aktivität ohne Einschränkungen wie vor der Erkrankung
1	Mobil, kann sich selbst versorgen, Einschränkungen bei anstrengenden körperlichen Tätigkeiten, leichte Haus- oder Büroarbeit möglich
2	Tagsüber mobil in über 50% der Zeit, kann sich selbst versorgen, nicht arbeitsfähig
3	Bettlägerig in über 50% der Zeit, pflegebedürftig
4	Bettlägerig, stationäre Behandlung erforderlich

Tabelle 2: ECOG-Performancestatus (28)

1.4.7 Differentialdiagnosen

Eine wichtige Entität, von welcher das Burkitt Lymphom abzugrenzen ist, ist das diffus großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL), das mit einem Anteil von über 30% an

den NHL deutlich häufiger vorkommt (8). Eine Unterscheidung ist vor allem hinsichtlich der Therapie relevant, da die beiden Lymphome unterschiedlichen Therapieformen zugeführt werden müssen. Da sich gewisse morphologische und immunphänotypische Merkmale überschneiden, ist die Analyse des Genexpressionsprofils wichtig zur Unterscheidung (29). Histopathologisch sind Zellen mit großem Pleomorphismus, BCL2-Positivität und ein Ki67-Proliferationsindex von weniger als 90% Hinweise für eine andere Diagnose als das Burkitt Lymphom. Allerdings gibt es auch Lymphome, die sich nicht sicher in eine der beiden Klassen einteilen lassen. Diese werden als atypische Burkitt Lymphome oder Burkitt-like Lymphome bezeichnet und stellen aus therapeutischer Sicht eine besondere Herausforderung dar (30).

1.4.8 Therapie

Die geringe Inzidenz des Burkitt Lymphoms ist ein Problem in der Therapiefindung und erschwert große klinische Studien zur Etablierung eines standardisierten Therapieprotokolls. Bei anderen NHL wie dem DLBCL erfolgreich eingesetzte Chemotherapieregime zeigten beim Burkitt Lymphom nicht die gewünschte Wirkung. Daher wurden viele Therapieschemata von pädiatrischen Protokollen zur Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie abgeleitet (15). Seit den 1980er-Jahren wurden in zahlreichen Studien aus mehreren Ländern verschiedenste Ansätze getestet, die im Folgenden beschrieben werden.

1.4.8.1 B-NHL 83 und B-NHL 86

Diese beiden Protokolle wurden von der German Study Group for the treatment of adult ALL (GMALL) in den Jahren 1983 und 1986 entwickelt und basieren auf bei Kindern zuvor erfolgreich eingesetzten Therapieregimen (17). B-NHL 83 besteht aus Cyclophosphamid, Prednison, Methotrexat, Teniposid, Cytarabin, Doxorubicin und Leucovorin, jeweils in Block A, B oder beiden. Diese werden abwechselnd in sechs 5-tägigen Zyklen intravenös verabreicht, inklusive einer intrathekalen Therapie. B-NHL 86 ist ein ähnliches Schema, bei dem jedoch in einer Phase Cyclophosphamid durch Ifosfamid und Prednison durch Dexamethason ersetzt wird. Außerdem ist eine zytoreduktive Vorphase zur Prophylaxe eines Tumorlyse-Syndroms obligat, während diese im B-NHL 83 Schema nur bei PatientInnen mit einer großen Tumormasse vorgesehen ist. In Studien konnte eine komplette

Remission in 63% (B-NHL 83) beziehungsweise 74% (B-NHL 86) erzielt werden. Das Gesamtüberleben lag bei circa 50%, was in Anbetracht früherer Ergebnisse bereits als Erfolg zu werten war (31).

1.4.8.2 LMB Protokoll

Dieses Protokoll einer französischen Forschungsgruppe teilt die PatientInnen je nach Krankheitsstadium in drei Risikogruppen ein: A (low-risk), B (intermediate-risk) und C (high-risk). Gruppe A erhält drei Behandlungen mit Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison. Gruppe B und C bekommen eine Vortherapie bestehend aus Cyclophosphamid, Vincristin und Steroiden (22). Für Gruppe B sind dann fünf Zyklen Chemotherapie, bestehend aus hochdosiertem Methotrexat, intravenösem Cytarabin und intrathekalem Methotrexat, vorgesehen. Gruppe C wird mit acht Zyklen intensiviertem hochdosiertem Methotrexat, hochdosiertem Cytarabin, Etoposid und dreifacher intrathekaler Injektion behandelt. In mehreren Studien zeigte dieses ebenfalls von pädiatrischen Protokollen adaptierte Therapieregime Erfolge bei Erwachsenen mit Burkitt Lymphom (32). Beispielsweise wurde 1995 in einer retrospektiven Studie mit 65 PatientInnen ein 3-Jahres-Überleben von 74% erzielt (33). In einer 2005 durchgeführten prospektiven Studie mit 72 PatientInnen konnte ein Gesamtüberleben von 70% mit dem LMB Protokoll erreicht werden (32).

1.4.8.3 Magrath Regime

In Amerika wurden 1996 erste Ergebnisse mit dem CODOX-M/IVAC Protokoll von Magrath und seinen Kollegen am National Cancer Institute veröffentlicht. Eingesetzt werden bei diesem Protokoll die Substanzen Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Methotrexat, Ifosfamid, Cytarabin und Etoposid. Das Regime umfasst sowohl hochdosiertes systemisch verabreichtes als auch intrathekales Methotrexat und Cytarabin zur Behandlung und Prävention eines ZNS-Befalls. PatientInnen mit einer low-risk Erkrankung, definiert entweder durch einen einzigen Tumorherd kleiner als 10cm und einen normalen LDH-Wert oder durch das Vorliegen eines ausschließlich abdominalen Befalls, werden mit drei Zyklen von CODOX-M behandelt. Alle anderen PatientInnen mit höherem Risiko erhalten alternierend jeweils zwei Zyklen von CODOX-M und IVAC. Das Event-free-survival zwei Jahre nach der Behandlung wurde in einer Studie mit 92% angegeben, allerdings muss

beachtet werden, dass sich neben Erwachsenen auch Kinder in der Kohorte befanden und so das Durchschnittsalter bei 25 Jahren lag (34). Anschließende Studien berichteten vor allem von einer hohen Toxizitätsrate dieser Therapie in erster Linie bei älteren PatientInnen (22). Diese hohe Rate an Nebenwirkungen konnte auch in einer in England durchgeführten Phase II Studie, bei der 52 Personen das beschriebene Protokoll erhielten, beobachtet werden. Mukositis und Myelosuppression traten am häufigsten auf. Das 2-Jahres-Event-free-survival lag für alle Risikogruppen bei etwa 65% (35). Das Magrath Regime wurde aus diesen Gründen oftmals mit dem Ziel modifiziert, bei gleicher Effektivität eine Reduktion der Toxizität zu erreichen. Vor allem für ältere Personen waren diese Modifikationen sinnvoll, da diese die vulnerable Gruppe für signifikante Nebenwirkungen darstellen (36). Außerdem wurde nach Erfolgen bei anderen NHL eine zusätzliche Gabe des CD20-Antikörpers Rituximab untersucht. Bei einer Studie mit 80 PatientInnen konnte durch Rituximab eine niedrigere Rate an Rückfällen erzielt werden (37).

1.4.8.4 Hyper-CVAD

In den 1990er-Jahren wurde in einer Studie in Texas das Hyper-CVAD Protokoll getestet, das hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason und eine ZNS-Prophylaxe umfasst. Es wurde eine Studie mit 26 erwachsenen Burkitt Lymphom PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren durchgeführt und die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 49% (38). Auch bei diesem Schema wurden die Auswirkungen einer zusätzlichen Verabreichung von Rituximab untersucht. Rituximab zeigte einen positiven Effekt auf das krankheitsfreie Überleben und vor allem ältere Menschen profitierten von einer Gabe (39).

1.4.8.5 DA-EPOCH-R und SC-EPOCH-RR

Die bisher beschriebenen Therapien lieferten zwar teilweise gute Behandlungserfolge, führten allerdings vor allem bei älteren oder immunsupprimierten Personen zu einer hohen Rate an Nebenwirkungen und Toxizitätserscheinungen. Das 2006 erstmals von Dunleavy erwähnte EPOCH-R Schema führte 2013 zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie des Burkitt Lymphoms (40). Es werden weiterhin die Chemotherapeutika Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, sowie Prednison und der Antikörper

Rituximab eingesetzt, jedoch in dosisangepassten oder kürzer andauernden Therapiezyklen. Bei der Studie gab es eine HIV-negative Gruppe, die nach dem dose-adjusted EPOCH-R Schema behandelt wurde, während HIV-PatientInnen eine short-course Behandlung mit EPOCH und eine doppelte Dosis Rituximab erhielten. Bei 30 behandelten Personen konnte in dieser Studie nach fünf Jahren Beobachtungszeit eine Überlebensrate von 100% in der DA-EPOCH-R Kohorte und von 90% in der SC-EPOCH-RR Kohorte beobachtet werden. In keinem Fall war das Burkitt Lymphom die Todesursache. Zusätzlich wurden weniger unerwünschte Nebenwirkungen wie Mukositis oder schwere Thrombopenien beobachtet (41). Zur Validierung dieser Ergebnisse wurde von 2010 bis 2017 eine multizentrische Studie mit 113 PatientInnen durchgeführt. Eingesetzt wurde das DA-EPOCH-R Schema bei bislang unbehandelten Burkitt Lymphomen. Abhängig von der Risikogruppe konnten neben einer akzeptablen Verträglichkeit auch Überlebensraten zwischen 82% und 87% bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von knapp fünf Jahren erzielt werden. Allerdings muss erwähnt werden, dass bei einer initialen Beteiligung des Zentralnervensystems keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden konnten (42).

Dieses Protokoll stellt das aktuell in Graz verabreichte Erstlinien-Regime dar. Vor der Behandlung erfolgt die Einteilung in eine low-risk und eine high-risk Gruppe (43).

Risikogruppe	Beschreibung
Low-risk	Ann-Arbor Stadium I/II ECOG-Status ≤1 LDH-Wert im Normbereich Tumorgroße <7cm
High-risk	Ann-Arbor Stadium III/IV ECOG-Status >1 LDH-Wert >ULN Tumorgroße ≥7cm

Tabelle 3: Risikogruppen DA-EPOCH-R (43)

Die anschließende Verabreichung der zytoreduktiven Therapie erfolgt wie angegeben (Abb. 4). Neben der intravenösen Gabe der Chemotherapeutika ist in der Hochrisiko-Gruppe auch eine intrathekale Verabreichung von Methotrexat zur Prophylaxe eines ZNS-Befalls vorgesehen (15).

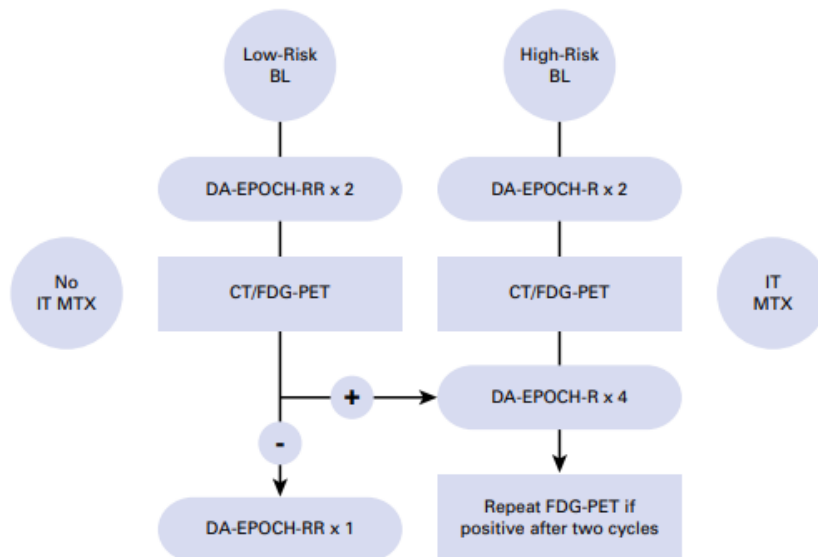


Abbildung 4: Verabreichungsschema DA-EPOCH-R (15)

1.4.8.6 GMALL B-ALL/NHL 2002

Dieses Protokoll wurde 2002 von der German Study Group for the treatment of adult ALL entwickelt und wird heute im deutschsprachigen Raum, allen voran in Deutschland, eingesetzt (44). Auch in Graz werden PatientInnen anhand dieses Schemas behandelt.

Im Gegensatz zum vorab beschriebenen Protokoll erfolgt hier die Risikostratifizierung nach dem biologischen Alter. Es werden vier bis sechs Chemotherapieblöcke (A, B und C) verabreicht. Diese Blöcke beinhalten neben Dexamethason, Vincristin, Ifosfamide, Methotrexat, Etoposid, Cytarabin, Vindesin, Adriamycin auch Cyclophosphamid sowie Rituximab und eine intrathekale Therapie. Ebenso ist für alle PatientInnen eine Präphase vorgesehen. Unter 55 Jahren werden bei einem Stadium III oder IV sechs Zyklen und zusätzlich zwei abschließende Konsolidationsgaben Rituximab gegeben, bei niedrigeren Stadien wird die Chemotherapie nach vier Zyklen beendet, sofern eine Remission sicher festgestellt werden kann. Sind die Erkrankten über 55 Jahre alt, kommt das idente Therapieschema zum Einsatz, jedoch in dosisreduzierter und leicht modifizierter Form (Abb. 5). Auf die Konsolidierung durch den Antikörper sollte in keinem Fall verzichtet werden. In einer Studie mit 28 PatientInnen konnte mit diesem Therapieregime ein 5-Jahres-Überleben von 94% in der jüngeren Kohorte und 64%

bei den über 55-Jährigen erreicht werden (44). In einer anderen Studie der Northern Italy Leukemia Group mit 105 TeilnehmerInnen wurde eine Überlebensrate von 67% nach drei Jahren beobachtet, allerdings mit einer erheblichen Schwankungsbreite von 45% bis 100% in Abhängigkeit von Alter, Krankheitsstadium und anderen Komorbiditäten (45). In einer großen prospektiven multizentrischen Studie in Deutschland mit 363 PatientInnen wurde ebenfalls das GMALL B-ALL/NHL 2002 Protokoll eingesetzt. Das 5-Jahres-Überleben war mit 80% höher, aber auch hier wurden Unterschiede zwischen den verschiedenen Alters- und Risikogruppen deutlich. Wie auch in anderen Studien war vor allem die hämatologische Toxizität der Chemotherapeutika mit der damit einhergehenden Neutropenie problematisch. Mukositis und Infektionen stellten die häufigsten Komplikation dar (46).

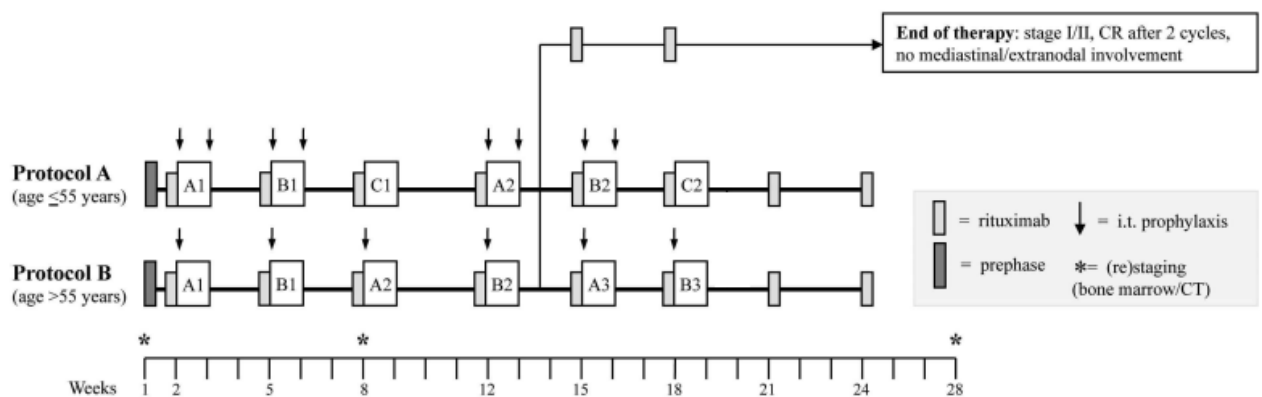


Abbildung 5: Verabreichungsschema GMALL (adaptiert) (45)

1.4.9 Vergleich der Therapieregime

In einer multizentrischen Studie mit 105 PatientInnen wurden vier Protokolle (LMB, GMALL, HOVON und CODOX-M/IVAC) verglichen, wobei keine signifikanten Unterschiede bezüglich Überlebensraten, Therapieansprechen und Relaps festgestellt werden konnten (47). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine weitere retrospektive Studie mit 264 PatientInnen aus sechs verschiedenen Ländern, die entweder mit R-CODOX-M/IVAC, R-hyper-CVAD, DA-EPOCH-R oder laut GMALL Protokoll behandelt wurden. Das 2-Jahres-Überleben lag bei 84%. Außerdem wurde beobachtet, dass nach einem Jahr ohne Relaps das Risiko für einen Rückfall sehr gering war (48). In einer dritten Studie mit 641 Burkitt Lymphom Betroffenen

war das Outcome für CODOX-M/IVAC, DA-EPOCH-R und Hyper-CVAD sehr ähnlich. Allerdings war das Gesamtergebnis mit einem progressionsfreien Überleben nach drei Jahren mit 64% schlechter als in vorangegangenen Studien. Auch von einer hohen Toxizitätsrate vor allem bei Älteren wurde berichtet, wobei hier die Dosisanpassung zu einer Verbesserung führte und somit das DA-EPOCH-R Schema speziell für diese Subgruppe gut geeignet ist. Bestätigt wurde außerdem die gute Wirksamkeit von Rituximab (49).

In einer Metaanalyse aus 17 Studien wurden vier Therapieprotokolle mit Rituximab (CODOX-M/IVAC, DA-EPOCH, GMALL-B-ALL/NHL 2002 und Hyper-CVAD) untereinander verglichen. Hier konnte bei einer Behandlung mit DA-EPOCH-R ein signifikant höheres Gesamtüberleben nach zwei Jahren festgestellt werden. Keine Unterschiede gab es im progressionsfreien Überleben und im Ansprechen auf die Therapie (50).

1.4.10 Herausforderungen und Problemfelder

1.4.10.1 ZNS-Beteiligung

Der Befall des Zentralnervensystems mit Tumorzellen stellt einen kritischen Punkt in der Behandlung des Burkitt Lymphoms dar. Dieser kommt bei 13-17% der Erkrankungen vor (17). Das Vorliegen einer HIV-Positivität gilt als Risikofaktor (51). Eine ZNS-Beteiligung kann sich durch neurologische Auffälligkeiten manifestieren, aber auch symptomlos verlaufen. Zu den neurologischen Symptomen zählen neben einer Paraplegie auch Ausfälle der Hirnnerven oder in seltenen fortgeschrittenen Fällen ein veränderter Bewusstseinszustand. Das Ausmaß der Paraplegie kann von abgeschwächten Sehnenreflexen bis hin zu einer kompletten Paraplegie reichen (52). Diagnostiziert wird eine ZNS-Beteiligung durch Analyse der Liquorflüssigkeit sowie durch eine Bildgebung des Kopfes und der Wirbelsäule mittels CT oder Magnetresonanztomographie (16). Ein Befall des Zentralnervensystems klassifiziert die Betroffenen als high-risk und führt konsekutiv zu einem schlechteren Überleben, weswegen in den meisten Protokollen eine prophylaktische intrathekale Therapie vorgesehen ist. Zur Behandlung eignen sich vor allem die hochdosierten Regime, da bei ZNS-Beteiligung mit DA-EPOCH-R ein schlechteres Outcome beobachtet wurde (22). In einer Studie mit 641 PatientInnen war das Zentralnervensystem bei 120 Personen mitbetroffen. Diese zeigten bei Behandlung mit verschiedenen

Regimen allgemein ein geringeres Therapieansprechen und in Folge auch eine höhere Mortalitätsrate. Bestätigt wurde in dieser Studie auch die besonders geringe Effektivität des dosisangepassten EPOCH-R Schemas bei einer ZNS-Beteiligung. Weiters problematisch ist die erhöhte Rate an Rückfällen, die mit einem Befall des Zentralnervensystems assoziiert ist. Die Rückfälle traten in der erwähnten Studie vor allem innerhalb des ersten Jahres und bei fortgeschrittener Erkrankung auf, in über der Hälfte der Fälle kam es nie zu einer Komplettremission (51).

1.4.10.2 Relaps

Krankheitsrückfälle stellen in der Behandlung von Burkitt Lymphomen eine besondere Herausforderung dar. Diesbezüglich gibt es kaum Leitlinien und auch valide Studiendaten sind aufgrund der kleinen Fallzahlen kaum vorhanden. Erwähnenswert ist, dass in einer Studie mit 264 PatientInnen die Rückfälle ebenfalls hauptsächlich innerhalb des ersten Jahres auftraten, das Relaps-Risiko nach diesem Zeitraum aber stark abnahm und sich die Lebenserwartung wieder an die der Normalbevölkerung annäherte (48). Ähnliche Daten konnten auch in einer anderen Studie generiert werden. Im Mittel trat hier ein Relaps nach dreieinhalb Monaten auf, nur in einem Fall dauerte es länger als neun Monate bis zu einer erneuten Tumoraktivität. Kam es jedoch zu einem Wiederauftreten der Krankheit, starben die PatientInnen entweder an der Erkrankung selbst oder durch Komplikationen der Therapie (47).

1.4.11 Tumorlyse-Syndrom

Das Tumorlyse-Syndrom stellt eine akute Komplikation vor allem zu Beginn einer zytoreduktiven Therapie dar. Es kommt zu einer Zerstörung von Tumorzellen, wodurch intrazelluläre Komponenten frei werden. Dazu zählen Nukleinsäuren, Phosphat und Kalium. Die purinhaltigen Nukleinsäuren werden zu Harnsäure abgebaut, eine Hyperurikämie ist die Folge. Diese ist wiederum ein Risikofaktor für ein akutes Nierenversagen, da die wasserunlösliche Harnsäure präzipitieren und so zu einer obstruktiven Nephropathie führen kann. Ebenfalls charakteristisch für das Tumorlyse-Syndrom sind die Hyperkaliämie und die Hyperphosphatämie mit sekundärer Hypocalcämie. Diese Elektrolytstörungen führen zu einem erhöhten Risiko für Herzrhythmusstörungen und Krampfanfälle. PatientInnen präsentieren sich je nach Schweregrad mit Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit,

Palpitationen, Hämaturie oder Krämpfen (53). Hohe Tumorproliferationsraten wirken prädisponierend, Burkitt Lymphom Betroffene zählen somit zur Hochrisikogruppe für das Auftreten eines Tumorlyse-Syndroms. Am häufigsten wird es in den ersten drei Tagen nach Therapiestart beobachtet. Aus diesem Grund sollten vor allem zu Behandlungsbeginn Gewicht, Harnmenge, Elektrolytspiegel und LDH engmaschig kontrolliert werden. Wichtig in der Behandlung des Tumorlyse-Syndroms ist eine adäquate Flüssigkeitszufuhr (54). Der erhöhte Harnsäurespiegel wird durch Allopurinol oder Rasburicase gesenkt, wobei ersteres durch eine Inhibierung der Xanthinoxidase nur eine Neubildung verhindert, während Rasburicase zu einer Umwandlung von Harnsäure in das leichter ausscheidbare Allantoin führt (55).

1.4.12 Andere Therapiemodalitäten

Während die Therapie mit hochdosierten Chemotherapeutika und zusätzlichem Rituximab unumstritten ist, gibt es hinsichtlich anderer Modalitäten keine klaren Empfehlungen. In manchen Studien erhielten PatientInnen prophylaktisch oder aufgrund einer Beteiligung des Zentralnervensystems oder des Mediastinums eine Bestrahlung der betroffenen Region, allerdings konnte kein Überlebensvorteil gegenüber einer intrathekalen Verabreichung festgestellt werden, sodass sich die Strahlentherapie nicht als Standard etablieren konnte, sondern eine palliative Option darstellt (56). Ebenfalls nur für Einzelfälle in Frage kommend ist die Stammzelltransplantation, da auch hier keine ausreichende Wirksamkeit als Konsolidierungstherapie beobachtet werden konnte. Sowohl autologe als auch allogene Transplantationen sollten daher eher bei individuellen Fällen beziehungsweise vor allem bei Krankheitsverläufen mit Relaps und unzureichendem Ansprechen auf die Chemotherapie in Erwägung gezogen werden (57).

Andere, neue Therapiemöglichkeiten befinden sich gerade in Entwicklung. Da immer mehr molekulare Mechanismen der Lymphomgenese erforscht werden, wird in Zukunft der Fokus auf einer Unterbrechung dieser pathologischen Mechanismen liegen (24). Ein Beispiel für eine Neuentwicklung in der Behandlung von B-Zell Lymphomen ist die so genannte CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy, kurz CAR-T-Zell Therapie. Hierbei werden patienteneigene T-Zellen so

verändert, dass sie chimäre Antigenrezeptoren für CD19 auf der Zelloberfläche exprimieren. Folglich kann CD19 auf Tumorzellen auch unabhängig von der Präsentation durch MHC I erkannt und die Tumorzelle zerstört werden (58). Eine erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit Burkitt Lymphom konnte mit dieser Therapie bereits publiziert werden (59). Noch einen Schritt weiter geht man mit der CAR19/22 T-cell cocktail therapy, bei der neben anti-CD19 auch anti-CD22 T-Zellen infundiert werden. Damit soll eine noch effektivere Behandlung möglich sein. Trotz guter Ergebnisse gibt es noch Herausforderungen, wie zum Beispiel eine langanhaltende Persistenz der T-Zellen nach Infusion in den menschlichen Körper zu erzielen (60). Ebenfalls in Entwicklung befinden sich monoklonale Antikörper namens BiTEs (Bispecific T- cell engagers), die B- und T-Zell Antigene gleichzeitig erkennen können und wiederum zu einer zytotoxischen Zerstörung der Tumorzellen führen sollen (40).

1.4.13 Prognose

Die erste Studie zu den Prognosefaktoren beim Burkitt Lymphom wurde 2013 veröffentlicht und untersuchte Daten aus dem Zeitraum von 1998 bis 2009. Grundlage war die Surveillance, Epidemiology and End Results database (SEER), in der Informationen über Krebserkrankungen in den Vereinigten Staaten gesammelt werden. Sie ist für etwa 30% der Bevölkerung repräsentativ. Es konnten Daten von 2284 Personen einer uni- und multivariaten Analyse zugeführt werden, mit dem Ziel, mögliche Prognosefaktoren zu evaluieren. Jedoch wurde nicht das Overall Survival als Studienendpunkt definiert, sondern das Relative Survival. Dieses ist definiert als das Verhältnis von beobachtetem Überleben geteilt durch das erwartete Überleben und spiegelt eine mögliche Übersterblichkeit durch Krebs im Vergleich zu Personen gleichen Alters, Geschlechts und gleicher Ethnizität in der Allgemeinbevölkerung in einem bestimmten Kalenderjahr wider. Das Durchschnittsalter lag bei 49 Jahren. Für die Auswertung wurden vier Alterskategorien erstellt (20-39 Jahre, 40-59 Jahre, 60-79 Jahre und ≥ 80 Jahre). Nach drei Jahren waren in der ersten Kategorie 37,4% an ihrer Grunderkrankung verstorben, in der ältesten Gruppe waren es rund 71%. Dazu passend wurde höheres Alter in einer univariaten Analyse mit einem geringeren Überleben assoziiert. Ebenso als schlechte Prognosefaktoren identifiziert wurden eine schwarze Hautfarbe und ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium. Diese Faktoren

konnten in einem multivariaten Modell bestätigt werden. Auf Basis der Auswertungen wurde anhand eines Scores eine Einteilung in vier Risikogruppen (0-1 low-risk, 2 low-intermediate-risk, 3 high-intermediate-risk, ≥ 4 high-risk) entwickelt. Dabei wurde ein Punkt für die Alterskategorie 40 bis 59 Jahre oder eine schwarze Hautfarbe vergeben, 2 Punkte für ein Alter von 60 bis 79 Jahren oder Stadium III/IV der Krankheit und 4 Punkte für ein Alter von über 80 Jahren. Das relative Überleben sank von 71% in der low-risk Gruppe über 55% und 41% bis auf 29% in der high-risk Gruppe (61). Außerdem konnte im Verlauf des Beobachtungszeitraumes allgemein eine Steigerung der Überlebensrate beobachtet werden. Davon ausgenommen waren jedoch Personen über 60 Jahre und jene mit dunkler Hautfarbe (62). Dieses verbesserte Überleben konnte eine andere amerikanische Studie, bei welcher die Zeiträume 1973 bis 2001 und 2002 bis 2008 miteinander verglichen wurden, bestätigen (63).

In einer 2021 veröffentlichten Studie mit 3094 PatientInnen wurden die Daten ebenfalls aus der SEER Datenbank bezogen, der untersuchte Zeitraum waren die Jahre von 2008 bis 2016. Die drei bereits erwähnten Faktoren (höheres Alter, dunkle Hautfarbe, fortgeschrittene Erkrankung) konnten wieder mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht werden, ebenso wurde das Ausbleiben einer chemotherapeutischen Behandlung als Risikofaktor identifiziert. Darüber hinaus wurde in dieser Studie untersucht, welche anderen Krebsformen als prädisponierende Faktoren für ein Burkitt Lymphom fungieren können. Von statistischer Signifikanz waren diesbezüglich Hodgkin-Lymphome, Kaposi Sarkome, Lebertumore und maligne Tumore in der Trachea oder im Mediastinum. In der umgekehrten Analyse agierte das Burkitt Lymphom selbst als Risikofaktor für das Auftreten von Hodgkin-Lymphomen, Kaposi Sarkomen, anorektalen Malignomen und einer akuten myeloischen Leukämie (64).

In der größten Studie wurden die Merkmale von 4600 Burkitt Lymphom PatientInnen, die zwischen 1983 und 2015 diagnostiziert wurden, untersucht. Die Daten entstammten der SEER Datenbank. Anhand von log-rank und Kaplan-Meier Tests der Risikofaktoren wurden prognostische Nomogramme entworfen (Abb. 6). Um interne und externe Validität zu gewährleisten, wurden die 2005 bis 2015 Diagnostizierten per Zufall einer Trainings- oder einer Vergleichskohorte zugeteilt.

Es wurden fünf unabhängige Variablen identifiziert, die Auswirkungen sowohl auf das Overall Survival als auch auf das Cancer-specific-survival nach drei und nach fünf Jahren hatten: Alter, Ethnizität, Einsatz einer Chemotherapie, Krankheitsstadium und Ort des Primärtumors. Andere erhobene Merkmale wie Familienstand oder medianes Haushaltseinkommen waren nicht von prognostischer Signifikanz. Darüber hinaus konnte über die Jahrzehnte eine verbesserte Heilungsrate festgestellt werden (65).

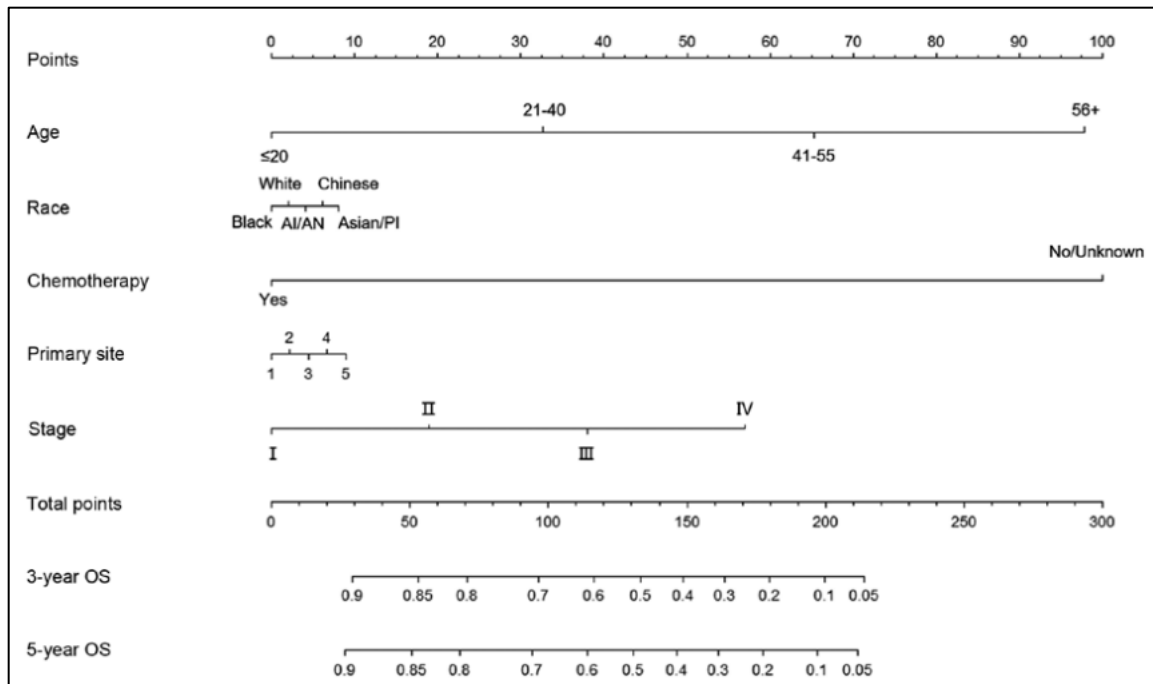


Abbildung 6: Nomogramm für das Overall Survival (65)

Anhand dieses Nomogrammes lässt sich das Gesamtüberleben nach drei und nach fünf Jahren bei Kenntnis aller relevanten Merkmale relativ einfach abschätzen. Für jedes Merkmal werden Punkte vergeben, indem vom zutreffenden Charakteristikum eine vertikale Linie zur ersten Zeile und damit zu den Punkten gezogen wird. Diese werden addiert und es ergibt sich eine Gesamtpunktzahl, die wiederum durch eine vertikale Linie nach unten die Überlebenschancen der betroffenen Person anzeigt. Diese grobe grafische Abschätzung kann durch eine exakte Berechnung mit den in der folgenden Tabelle angeführten Werten ergänzt werden (65).

Merkmale	Score
Alter	
≤20	0
20-40	33
41-56	67
≥56	100
Ethnizität	
Weiße Hautfarbe	11
Dunkelhäutig	8
UreinwohnerIn Amerikas/Alaskas	5
Chinesische Abstammung	3
Andere asiat./pazif. InselbewohnerIn	0
Lokalisation	
Lymphknoten	0
Verdauungssystem	2
Mundraum/Pharynx	3
Knochenmark/Nervensystem	6
Andere	5
Stadium	
I	0
II	19
III	39
IV	58
Chemotherapie	
Ja	0
Nein	90

Abbildung 7: Detailscores Nomogramm (65)

Ein Nachteil der SEER Datenbank sind fehlende Laborwerte. Dass diese aber relevant für die Prognose sein können, zeigte eine schwedische Studie aus dem Jahr 2011. In dieser war in der univariaten Analyse ein erhöhter LDH-Wert im Serum mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert. Ebenfalls zu beachten ist der Performancestatus, also der körperliche Zustand der PatientInnen, wobei ein höherer Performancestatus auf einen schlechteren Allgemeinzustand schließen lässt und mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (66).

Abschließend ist noch der 2021 veröffentlichte Burkitt Lymphoma International Prognostic Index (BL-IPI) anzuführen. Nach einer Analyse von 633 PatientInnendaten aus den Jahren 2009 bis 2018 wurden ein Alter über 40, ein Performancestatus von 2 oder mehr, ein LDH-Spiegel über dem dreifachen normalen oberen Limit und eine ZNS-Beteiligung als unabhängige Prognosefaktoren definiert. Anschließend erfolgte eine Klassifizierung in low-risk (kein Risikofaktor), intermediate-risk (ein Risikofaktor) und high-risk (ab zwei

Risikofaktoren). Die Schätzung für ein progressionsfreies Überleben nach drei Jahren belief sich in dieser Studie je nach Risikogruppe auf 92%, 72% beziehungsweise 53% (67).

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchte Parameter

Die Datenerfassung erfolgte im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2022. Als Grundlage diente das Krankenhausinformationssystem openMEDOCS. Mittels Freitextsuche wurden mögliche Burkitt Lymphom PatientInnen ermittelt, anschließend wurden bei genauer Durchsicht der vorhandenen Befunde und Arztbriefe jene Personen ausgeschlossen, bei welchen das Burkitt Lymphom nur als Differentialdiagnose angeführt war. Einschlusskriterien waren die Hauptdiagnose eines Burkitt Lymphoms sowie ein Alter über 18 Jahre und die Durchführung einer antineoplastischen Therapie.

Die folgenden Parameter wurden erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Behandlungsregime
- Überlebensstatus
- Progression bzw. Relaps
- HIV- und EBV-Status
- c-MYC Translokation
- Krankheitsstadium nach Ann-Arbor
- ECOG-Status.

Außerdem wurden folgende laborchemische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erfasst:

- Leukozytenzahl
- Absolute Neutrophilenzahl
- Absolute Lymphozytenzahl
- Thrombozytenzahl
- Hämoglobinwert
- Albumin
- LDH-Wert
- CRP-Wert.

Als Grenzwerte der einzelnen Laborparameter wurden jene Werte herangezogen, die vom klinischen Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik am LKH-Universitätsklinikum Graz definiert und vorgegeben werden.

2.2 Statistische Analyse

Die Speicherung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2012. Die Kennzahlen der deskriptiven Statistik wurden in SPSS (IBM SPSS Statistics 28) ermittelt. Für die weiteren Analysen wurde das Statistikprogramm Stata (Windows-Versionen 17.0 und 18.0) verwendet. Fehlende Werte sind auf Diagnosestellungen in den frühen 2000er-Jahren zurückzuführen, bei welchen das Blutbild noch nicht digital abgelegt wurde, oder PatientInnen wurden außerhalb Österreichs diagnostiziert und kamen erst für die Behandlung nach Graz. Die Prozentwerte verstehen sich als gültige Prozentwerte. Die Verteilung der Variablen zwischen PatientInnen, die entweder nach dem GMALL oder EPOCH Protokoll behandelt wurden, wurde je nach Bedarf mit Rangsummentests, Chi-Quadrat-Tests und exakten Tests nach Fisher verglichen. Ein Cochran-Armitage-Trendtest wurde eingesetzt, um die Tendenzen bei der Wahl der Behandlung (GMALL versus EPOCH) im Laufe der Zeit zu bewerten. Die Nachbeobachtungszeit wurde aufgrund der ungleichen medianen Nachbeobachtungszeit in den beiden Gruppen (GMALL>EPOCH) bei 10 Jahren nach Studienbeginn abgeschnitten. Das Gesamtüberleben und das rezidiv- und progressionsfreie Überleben wurden mit Kaplan-Meier-Schätzern berechnet und mit Log-Rank-Tests zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die Inzidenzen von Rezidiv bzw. Progression, Tod durch Lymphom und Tod durch andere Ursachen wurden mit Schätzern für die kumulative Inzidenz bei konkurrierendem Risiko berechnet und mit dem Gray-Test zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Die Modellierung der time-to-event Outcomes im uni- und multivariablen Setting wurde mit Cox-Regressionsmodellen und Fine & Gray-Modellen durchgeführt. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der geringen Anzahl von Ereignissen wurde eine multivariable Analyse nur für den Overall Survival Endpunkt mit dem Behandlungsindikator (GMALL versus EPOCH) und den beiden stärksten univariablen Prädiktoren für das Gesamtüberleben durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse

3.1.1 Patientencharakteristika

Merkmal	Anzahl	Fehlend	Gültige Prozente
Geschlecht			
Männlich	34		69,4%
Weiblich	15		30,6%
Behandlungsregime			
EPOCH	22		44,9%
GMALL	27		55,1%
Status			
Lebend	30		61,2%
Verstorben	19		38,8%
Relaps/Progression			
Ja	9	3	19,6%
Nein	37		80,4%
HIV			
Positiv	2		4,1%
Negativ	47		95,9%
EBV			
Positiv	15	6	34,9%
Negativ	28		65,1%
c-MYC			
Positiv	39	8	95,1%
Negativ	2		4,9%
Stadium			
I	7		14,3%
II	10		20,4%
III	3		6,1%
IV	29		59,2%
ECOG-Status			
<2	29	4	64,4%
≥2	16		35,6%

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Es konnten insgesamt 54 PatientInnen, die im Zeitraum von Mai 2000 bis Juli 2022 die Diagnose Burkitt Lymphom erhielten, identifiziert werden. Von diesen erhielten fünf Personen aufgrund eines palliativen Behandlungsansatzes keine antineoplastische Therapie, daher wurden sie nicht in die weiterführenden Analysen eingeschlossen. Nach der Diagnose hatte die Kohorte eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 6,3 Jahren, wobei mindestens 75% bzw. 25% der Kohorte zumindest 3,3 Jahre bzw. 13,1 Jahre nachbeobachtet wurden. Die Geschlechtsverteilung war mit einem männlichen Anteil von 69,4% (34 Patienten) versus einen weiblichen Anteil von 30,6% (15 Patientinnen) ungleichmäßig. 52,6

Jahre war das mittlere Alter bei Diagnosestellung. Das Minimum lag bei 21 Jahren, das Maximum bei 83 Jahren.

3.1.1.1 Überlebensstatus

Zum Zeitpunkt des jeweiligen Letztkontaktes waren 19 PatientInnen bereits verstorben, entsprechend einem Anteil von 38,3% der Studienpopulation. Davon waren 13 Todesfälle auf das Burkitt Lymphom zurückzuführen, sechs Personen verstarben durch andere Ursachen. 30 PatientInnen (61,2%) waren zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes am Leben. Innerhalb des Beobachtungszeitraums kam es bei 9 Personen (19,6%) zu einer Progression bzw. zu einem Relaps der Erkrankung. Davon betroffen waren ausschließlich PatientInnen mit einem Krankheitsstadium III oder IV, alle verstarben in der Folge.

3.1.1.2 GMALL versus EPOCH

27 Personen (55,1%) wurden nach dem GMALL Schema behandelt, während 22 PatientInnen (44,9%) das EPOCH Regime erhielten. Der Cochrane-Armitage-Trendtest zeigte, dass vor allem in den 2000er-Jahren die Behandlung anhand des GMALL Protokolls durchgeführt wurde, ab 2014 dann aber EPOCH vermehrt zum Einsatz kam (Abb. 8). Dieser Umbruch korreliert mit der Veröffentlichung der bereits erwähnten Studie von Dunleavy im Jahr 2013.

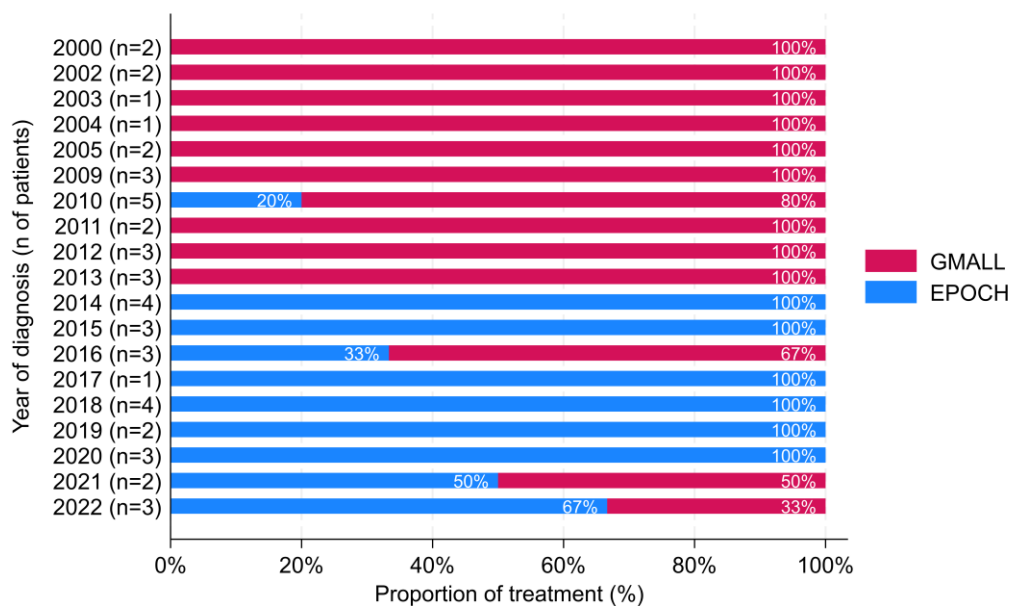


Abbildung 8: Trendentwicklung GMALL versus EPOCH

3.1.1.3 EBV- und HIV-Infektion

Zwei der 49 Betroffenen (4,1%) waren HIV-positiv, alle übrigen wurden negativ auf das HI-Virus getestet. Hinsichtlich einer Infektion mit EBV waren 15 positive Testergebnisse (34,9%) anhand der immunhistochemischen Untersuchung festzustellen, bei den übrigen 28 (65,1%) war der Test negativ (6 fehlende Werte).

3.1.1.4 c-MYC

Eine c-MYC Positivität konnte in 95,1% (39 Fälle) der untersuchten Proben beobachtet werden, bei 4,9% (2 Fälle) war die FISH-Analyse negativ (8 fehlende Werte).

3.1.1.5 Klinisches Stadium und Performancestatus

Bei den meisten Betroffenen befand sich das Burkitt Lymphom bei Diagnosestellung bereits in einem fortgeschrittenen Stadium, genauer gesagt in Stadium IV bei 59,2% (29 Personen) bzw. in Stadium III bei 6,1% (3 Personen). Bei insgesamt 17 PatientInnen (7 bzw. 10 Personen) wurde Stadium I bzw. II diagnostiziert. Der mittels ECOG-Status beurteilte Allgemeinzustand war bei der Mehrheit gut, gesamt 29 Personen (64,4%) wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf, 16 Personen (35,6%) von 2 oder mehr.

3.1.2 Laborchemische Parameter

Laborwert	Anzahl	Fehlend	Gültige Prozent
Leukozyten			
Normalbereich	34		75,6%
Leukozytose	11	4	24,4%
Neutrophile			
Normalbereich	30		69,8%
Neutrophilie	13	6	30,2%
Lymphozyten			
Normalbereich	31		72,1%
Lymphopenie	12	6	27,9%
Thrombozyten			
Normalbereich	30		66,7%
Thrombopenie	8	4	17,8%
Thrombozytose	7		15,5%
Hämoglobin			
Normalbereich	16		35,6%
Anämie	29	4	64,4%
Albumin			
Normalbereich	27		67,5%
Hypoalbuminämie	13	9	32,5%
LDH			
Normalbereich	10		23,3%
LDH bis 2x ULN	13	6	30,2%
LDH über 2x ULN	20		46,5%
CRP			
Normalbereich	6		14,0%
CRP erhöht	37	6	86,0%

Tabelle 5: Laborchemische Parameter

11 PatientInnen (24,4%) wiesen eine Leukozytose im Labor auf, bei 34 (75,5%) befanden sich die weißen Blutkörperchen im Normalbereich. Ähnlich wie bei den Leukozyten verhielt es sich auch bei den Neutrophilen: 69,8% (30 Personen) hatten normale Werte, bei 13 (30,2%) lag eine Neutrophilie vor. 12 PatientInnen (27,9%) wiesen eine Lymphopenie auf, bei 31 (72,1%) lag die Anzahl der Lymphozyten im Normbereich. Betrachtet man die Anzahl der Blutplättchen, gab es sowohl Thrombopenien (8 Personen/17,8%) als auch Thrombozytosen (7 Personen/15,5%). Bei 30 Betroffenen lag dieser Wert im Normbereich. Außerdem wiesen 29 Personen (64,4%) eine Anämie auf, der Hämoglobinwert war also zu niedrig. Bei 9 fehlenden Labordaten konnte in 32,5% der übrigen Fälle, das entspricht 13 PatientInnen, eine Hypoalbuminämie festgestellt werden, bei den restlichen 27 fanden sich keine Abweichungen vom Normbereich. In der Laboranalyse wiesen 20 Personen (46,5%) einen stark erhöhten (über 2x ULN), 13 Betroffene einen erhöhten (bis 2x ULN) und 10 einen normalen LDH-Wert auf.

Ebenfalls in einem Großteil der Fälle (27 Personen/86%) war der CRP-Wert erhöht, in 6 Fällen befand sich dieser Wert innerhalb der normalen Laborgrenzen.

3.2 Outcome

3.2.1 Gesamte Studienpopulation

Es wurden fünf verschiedene Szenarien untersucht:

- Gesamtüberleben
- Progressions- und rückfallfreies Überleben
- Inzidenz von Progression und Relaps
- Todesinzidenz durch das Burkitt Lymphom
- Todesinzidenz durch andere Ursachen.

Die Berechnung der Wahrscheinlichkeit jedes Szenarios wurde jeweils für fünf unterschiedliche Zeitpunkte durchgeführt (Tab. 6).

Outcome-Schätzung	6 Monate	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Gesamtüberleben	85%	81%	74%	65%	48%
Progr./relapsfreies Überleben	83%	74%	72%	66%	49%
Inzidenz Progression/Relaps	10%	19%	22%	22%	22%
Inzidenz Tod durch Lymphom	15%	19%	26%	29%	29%
Inzidenz andere Todesursache	0%	0%	0%	5%	23%

Tabelle 6: Ereignisraten der gesamten Studienpopulation

Die Wahrscheinlichkeit, sechs Monate nach der Diagnose noch am Leben zu sein, beläuft sich demnach auf 85%. Diese Wahrscheinlichkeit nimmt mit der Zeit ab, nach fünf Jahren beträgt sie 74%, nach zehn Jahren liegt sie bei 48%. Ähnlich verhält sich das progressions- und rückfallfreie Überleben. Liegt die Wahrscheinlichkeit dafür nach einem Jahr ab Diagnosestellung bei 74%, sind es nach fünf Jahren noch 66%. Relativ stabil hingegen bleibt die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression oder eines Relapses. Diese beträgt nach einem Jahr konstant etwa 20%. Die Chance, an der Grunderkrankung verstorben zu sein, beträgt nach einem Jahr 19%, nach fünf und zehn Jahren sind es jeweils 29%. Sehr unwahrscheinlich ist es hingegen, in den Jahren nach der Diagnose aus einem

anderen Grund als dem Lymphom zu versterben, nach zehn Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit dafür bei 23% (Abb. 9).

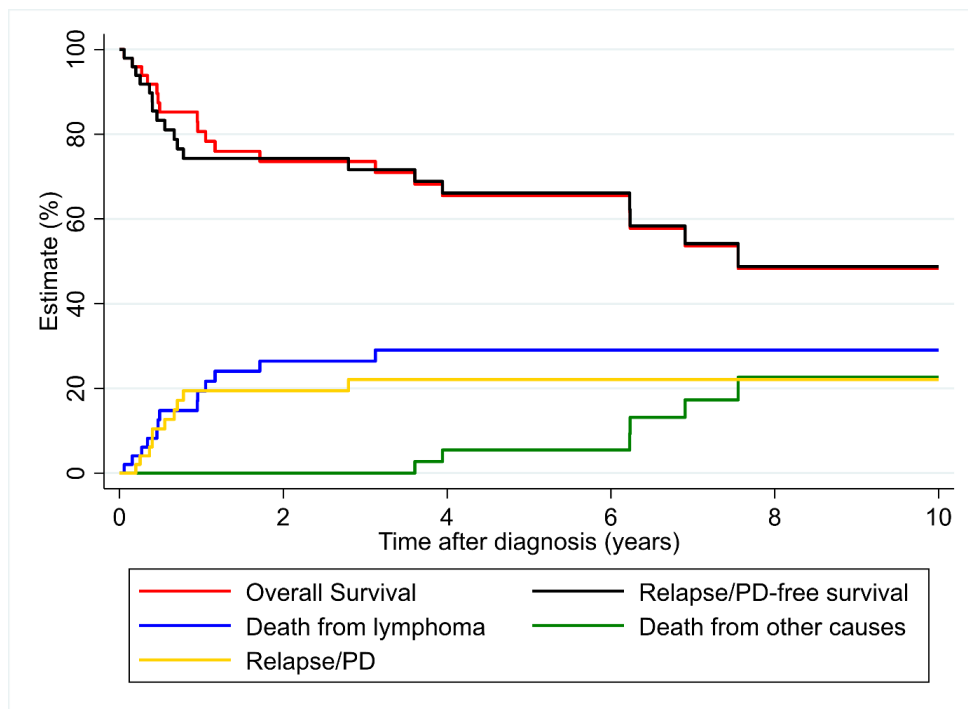


Abbildung 9: Eventraten der gesamten Studienpopulation

3.2.2 GMALL versus EPOCH

Bei Aufteilung der Studienpopulation nach eingesetzter Behandlung ergaben sich hinsichtlich der Charakteristika keine signifikanten Unterschiede (Tab. 7).

Variable	GMALL (n=27)	EPOCH (n=22)	p*
Alter	55 [38-72]	57 [43-65]	0.888
Weibl. Geschlecht	9 (33%)	6 (27%)	0.647
ECOG-PS	/	/	0.632
0 Punkte	8 (33%)	9 (43%)	/
1 Punkt	6 (25%)	6 (29%)	/
2 Punkte	3 (13%)	4 (19%)	/
3 Punkte	5 (21%)	2 (10%)	/
4 Punkte	2 (8%)	0 (0%)	/
Krankheitsstadium	/	/	0.068
Stadium I	6 (22%)	1 (5%)	/
Stadium II	4 (15%)	6 (27%)	/
Stadium III	0 (0%)	3 (14%)	/
Stadium IV	17 (63%)	12 (55%)	/
HIV-Infektion	1 (4%)	1 (5%)	0.999
EBV-Positivität	8 (36%)	7 (33%)	0.835
c-MYC Positivität	19 (95%)	20 (95%)	0.999
Leukozytenzahl (G/L)	9.1 [6.7-13.9]	7.9 [6.2-9.5]	0.219
Abs. Neutrophilenzahl (G/L)	6.5 [4.1-8.1]	6.1 [4.1-7.5]	0.601
Abs. Lymphozytenzahl (G/L)	1.4 [0.9-2.0]	1.2 [0.9-1.6]	0.283
Hämoglobin (g/dL)	11.1 [9.9-13.5]	11.7 [10.0-14.2]	0.406
Thrombozytenzahl (G/L)	231 [127-307]	257 [200-333]	0.394
CRP (mg/L)	22 [10-54]	15 [6-41]	0.356
Albumin (g/dL)	3.6 [3.2-4.2]	3.9 [3.4-4.6]	0.261
LDH (U/L)	545 [250-1325]	341 [229-740]	0.430

Tabelle 7: Patientencharakteristika GMALL versus EPOCH

Anhand dieser beiden Gruppen wurde wieder eine Analyse der bereits erwähnten fünf möglichen Szenarien durchgeführt und auf etwaige Unterschiede zwischen den Therapieregimen überprüft. Bei vier der fünf Ereignisse konnte keine statistisch signifikante Abweichung festgestellt werden. Es machte also weder für die Schätzungen des Gesamtüberlebens oder des progressions- und rückfallfreien Überlebens noch für das Auftreten derselben oder das Versterben an dem Lymphom einen Unterschied, welche Behandlung die PatientInnen erhielten. Lediglich die Wahrscheinlichkeit für einen Tod durch andere Ursachen als die

maligne Erkrankung ist in der GMALL Gruppe größer. Die Wahrscheinlichkeit dafür liegt in der EPOCH Gruppe auch nach zehn Jahren immer noch bei 0%, in der GMALL Gruppe beläuft sie sich nach fünf Jahren auf 8% und nach zehn Jahren auf 27%. Die genauen Schätzungen für beide Therapieregime und die verschiedenen Zeitpunkte sind in Tabelle 8 abgebildet. Für drei Szenarien sind die time-to-event Outcomes in Abbildung 10 grafisch dargestellt.

Outcome	Gruppe	6 Monate	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	p
Gesamt-überleben	GMALL (n=27)	89%	81%	73%	61%	42%	0.344
	EPOCH (n=22)	80%	80%	75%	75%	N/A	
Progr.-/relapstfreies Überleben	GMALL (n=27)	85%	74%	69%	61%	42%	0.312
	EPOCH (n=22)	81%	75%	75%	75%	75%	
Inzidenz Progr./ Relaps	GMALL (n=27)	7%	19%	23%	23%	23%	0.897
	EPOCH (n=22)	14%	29%	20%	20%	20%	
Inzidenz Tod durch Lymphom	GMALL (n=27)	11%	19%	27%	31%	31%	0.765
	EPOCH (n=22)	20%	20%	25%	25%	25%	
Inzidenz andere Todesursache	GMALL (n=27)	0%	0%	0%	8%	27%	<0.0001
	EPOCH (n=22)	0%	0%	0%	0%	0%	

Tabelle 8: Eventraten GMALL versus EPOCH

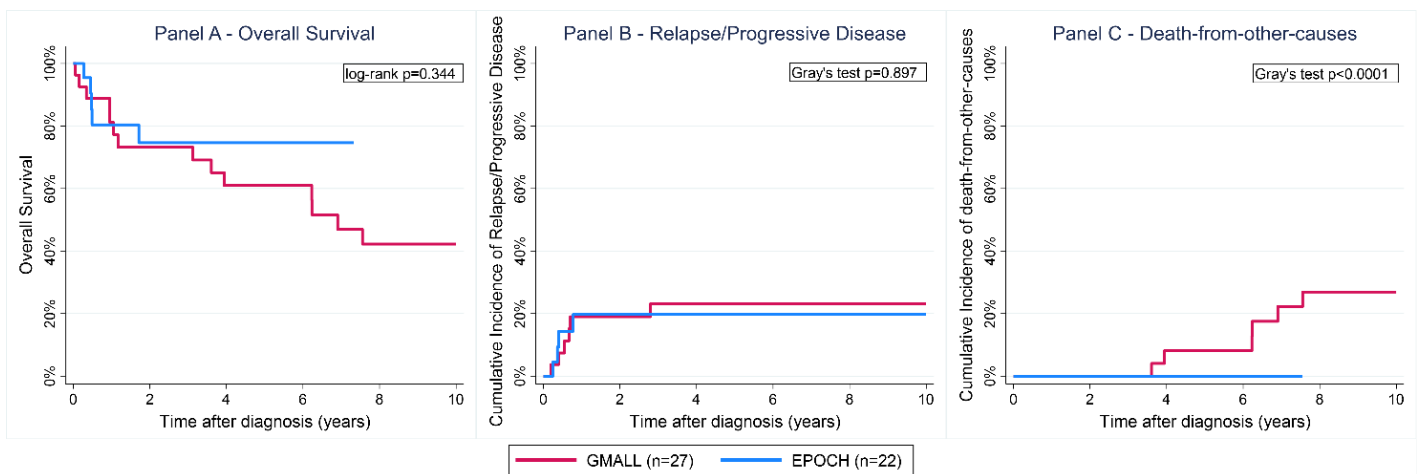


Abbildung 10: Time-to-event Outcomes GMALL versus EPOCH

3.3 Univariable Analyse der Prognosefaktoren

Für die Fragestellung, welche Faktoren Einfluss auf die Krankheitsprognose haben, wurden sowohl diverse Merkmale der PatientInnen als auch die erhobenen laborchemischen Parameter einer statistischen Analyse unterzogen. Es wurden für das Gesamtüberleben, das Auftreten eines Relapses bzw. einer Krankheitsprogression und für das Versterben aus anderer Ursache Hazard Ratios bzw. Subdistribution Hazard Ratios mit einem Konfidenzintervall von 95% erstellt und auf ihre statistische Signifikanz überprüft (Tab. 9).

Variable	Gesamtüberleben HR (95%CI, p)	Inzidenz Progression/Relaps SHR (95%CI, p)	Risiko andere Todesursache (SHR, 95%CI, p)
Behandlung mit EPOCH	0.61 (0.21-1.72, p=0.349)	0.88 (0.25-3.12, p=0.839)	N/E
Alter (pro 5 Jahre Anstieg)	1.20 (1.03-1.39, p=0.020)	1.19 (0.96-1.46, p=0.112)	1.35 (1.04-1.75, p=0.023)
Weibliches Geschlecht	0.86 (0.31-2.39, p=0.774)	0.63 (0.13-2.95, p=0.553)	1.38 (0.28-6.66, p=0.692)
ECOG PS: 0 Punkte	Ref.	Ref.	Ref.
1 Punkt	2.43 (0.54-10.92, p=0.248)	5.50 (0.57-52.96, p=0.140)	N/E
≥2 Punkte	4.70 (1.31-16.88, p=0.018)	8.36 (1.01-69.57, p=0.049)	1.51 (0.30-7.67, p=0.618)
Krankheitsstadium III/IV	4.36 (1.26-15.06, p=0.020)	N/E	0.57 (0.12-2.61, p=0.467)
EBV-Positivität	1.43 (0.52-3.95, p=0.490)	1.37 (0.37-5.11, p=0.637)	2.14 (0.39-11.86, p=0.384)
Leukozytenzahl (pro 1 G/L Anstieg)	1.00 (0.98-1.03, p=0.946)	0.98 (0.93-1.04, p=0.572)	1.02 (1.00-1.04, p=0.037)
Abs. Neutrophilenzahl (pro G/L Anstieg)	1.01 (0.90-1.14, p=0.852)	1.09 (0.95-1.26, p=0.214)	0.91 (0.78-1.06, p=0.209)
Abs. Lymphozytenzahl (pro G/L Anstieg)	1.45 (0.73-2.88, p=0.290)	1.17 (0.42-3.23, p=0.769)	1.34 (0.66-2.72, p=0.422)
Hämoglobin (pro 1g/dL Anstieg)	0.92 (0.78-1.09, p=0.348)	0.92 (0.73-1.17, p=0.508)	0.89 (0.65-1.23, p=0.485)
Thrombozytenzahl (pro 100 G/L Anstieg)	1.01 (0.77-1.32, p=0.962)	1.13 (0.82-1.56, p=0.458)	0.93 (0.67-1.30, p=0.675)
CRP (pro 10mg/L Anstieg)	1.02 (0.91-1.14, p=0.780)	1.05 (0.91-1.22, p=0.490)	0.91 (0.69-1.18, p=0.469)
Albumin (pro 1g/dL Anstieg)	0.42 (0.19-0.92, p=0.030)	0.33 (0.11-0.98, p=0.046)	1.18 (0.34-4.19, p=0.792)
LDH (pro 100 U/L Anstieg)	1.00 (0.97-1.03, p=0.969)	1.00 (0.96-1.04, p=0.951)	0.98 (0.87-1.10, p=0.680)

Tabelle 9: Univariable Analyse der Prognosefaktoren

Vier Variablen zeigten hinsichtlich der Analyse des Gesamtüberlebens statistische Signifikanz:

- Alter: Pro Altersanstieg um fünf Jahre erhöht sich das Risiko zu versterben um 20%, also um den relativen Faktor 1,20.
- ECOG-Status: Eine Punktezahl ≥ 2 erhöht das Todesrisiko um den relativen Faktor 4,70, also um 370%.
- Krankheitsstadium: Bei Stadium III oder IV steigt die Wahrscheinlichkeit zu versterben um den Faktor 4,3.
- Albumin: Pro g/L Erhöhung des Albumins sinkt die Wahrscheinlichkeit zu versterben um den relativen Faktor 0,42, also relativ um 58%.

Zwei dieser Variablen nahmen ebenfalls Einfluss auf das krankheits- bzw. progressionsfreie Überleben:

- ECOG-Status: Bei einer Punktezahl ≥ 2 steigt das Risiko für einen Relaps oder ein Fortschreiten der Erkrankung um den Faktor 8,36.
- Albumin: Pro g/L Erhöhung des Albumins sinkt die Wahrscheinlichkeit einen Relaps zu erleiden um den relativen Faktor 0,33, also relativ um 67%.

Bei der Analyse des Todes durch andere Ursachen waren zwei Merkmale statistisch signifikant:

- Alter: Ein Altersanstieg von 5 Jahren erhöht das Risiko um 35%, also um den Faktor 1,35.
- Leukozytenzahl: Die Todeswahrscheinlichkeit durch andere Ursachen wird pro 1 G/L Anstieg im Laborbefund um 2% erhöht.

3.4 Multivariable Analyse der Prognosefaktoren

Unter Berücksichtigung von Alter und klinischem Stadium wurde in Abhängigkeit der Behandlung (GMALL oder EPOCH) ein multivariables Cox-Proportional-Hazard-Modell für das Gesamtüberleben erstellt (Tab. 10 und Abb. 11).

Variable	Multivariable HR	95%CI	p
Behandlung mit EPOCH	0.50	0.18-1.41	0.191
Alter (pro 5 Jahre Anstieg)	1.22	1.04-1.42	0.012
Krankheitsstadium III/IV	4.67	1.34-16.27	0.016

Tabelle 10: Multivariables Cox-Proportional-Hazard-Modell

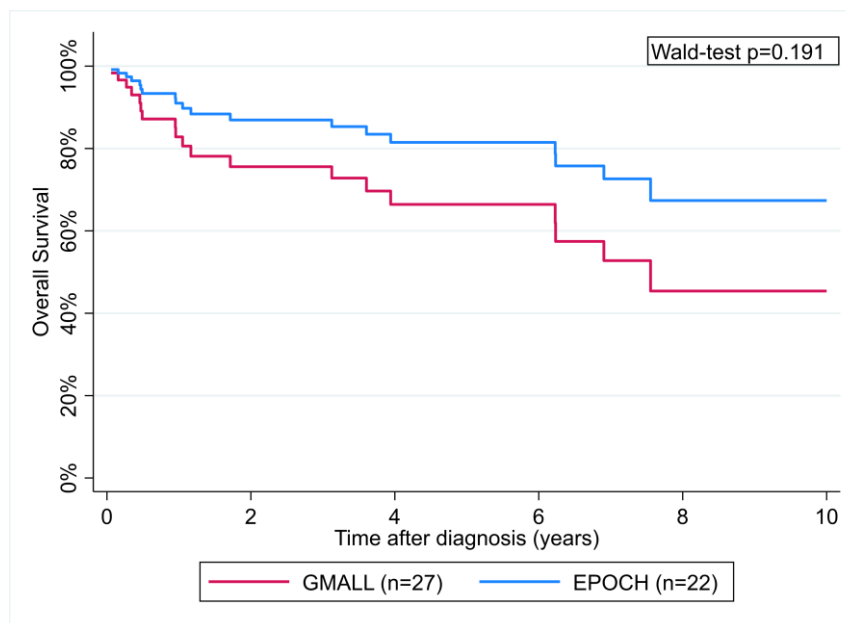


Abbildung 11: Vorhersagen für das Gesamtüberleben GMALL versus EPOCH

Ein Altersanstieg um fünf Jahre und eine fortgeschrittene Erkrankung (Stadium III oder IV) waren statistisch signifikant, mit Hazard Ratios von 1,22 bzw. 4,67. Eine Behandlung mit dem EPOCH Schema war allerdings nicht mit einem besseren Gesamtüberleben assoziiert.

4 Diskussion

Das Burkitt Lymphom ist ein Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe, weist ein rasches Tumorwachstum auf und zählt zu einer der aggressivsten Krebsentitäten (11). Je nach Variante kann es mit einer HIV-, EBV- oder einer Malariainfektion assoziiert sein (12). Gemeinsam haben die drei Varianten die für das Burkitt Lymphom charakteristische Translokation des c-MYC Gens, daneben beeinflussen auch andere Aberrationen das Tumorwachstum (17).

Seit der Entdeckung des Burkitt Lymphoms wurden verschiedene Behandlungen eingesetzt. Durchgesetzt hat sich eine antineoplastische Therapie mit einer Kombination verschiedener Chemotherapeutika inklusive der Gabe des Antikörpers Rituximab (49). In Graz diagnostizierte PatientInnen werden entweder nach dem GMALL oder dem DA-EPOCH-R Schema behandelt. Die Daten dieser Personen vom Zeitraum Mai 2000 bis Juli 2022 wurden im Rahmen dieser Arbeit gesammelt und ausgewertet.

4.1 Patientencharakteristika

Mit einem durchschnittlichen Alter von 52,6 Jahren lag das Alter in der Grazer Kohorte etwas über dem in der Literatur beschriebenen Durchschnitt von 45 Jahren. Die männliche Prädominanz bei NHL-Erkrankungen konnte bestätigt werden, fast 70% der Betroffenen waren männlich.

Die EBV-Positivität in 15 von 49 Fällen stimmt mit der Tatsache überein, dass in Europa die sporadische Variante die vorherrschende ist und EBV seltener an der Entstehung beteiligt ist als bei der endemischen Variante. Zwei Personen mit einer HIV-Infektion wurden identifiziert, übereinstimmend mit der Immundefizienz-assoziierten Variante des Burkitt Lymphoms. In circa 95% der Fälle konnte auch die charakteristische Translokation von c-MYC nachgewiesen werden.

Obwohl der Performancestatus der Betroffenen in 64,4% unter 2 lag, wurde bei knapp 60% die Erkrankung erst im Stadium IV festgestellt, korrelierend mit der schnellen Wachstumsrate. Ebenfalls für die hohe Aggressivität der Erkrankung spricht, dass von den 54 Personen, die mit Burkitt Lymphom diagnostiziert wurden, fünf wegen eines primär palliativen Ansatzes nicht in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Das entspricht fast 10% aller in diesem Zeitraum diagnostizierten

Personen. Der gesteigerte Zellumsatz bei Burkitt Lymphomen führt im Laborbefund zu erhöhten LDH-Werten (68). Diese Erhöhung konnte auch in der Grazer Kohorte bei 76,7% gefunden werden. Der CRP-Wert war bei 86,0% erhöht, was bei Krebserkrankungen ebenfalls häufig zu beobachten ist (69).

4.2 Outcomes

Die Outcomes der Grazer Gesamtkohorte waren im Vergleich mit jenen der bereits erwähnten internationalen Studien ähnlich. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben lag über alle Altersgruppen verteilt bei 81%, nach fünf Jahren bei 65%. Interessant ist, dass sich die Relaps-Problematik auch in unserer Analyse zeigte. Wie Abbildung 9 veranschaulicht, traten Relaps- und Progressionsereignisse wie auch in vorangegangenen Studien (46, 48) vor allem im ersten Jahr nach der Diagnose auf und führten immer zum Tod.

4.3 GMALL versus EPOCH

Ein Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der in Graz eingesetzten Therapieregime. Hinsichtlich der Patientencharakteristika konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen GMALL und DA-EPOCH-R festgestellt werden. Das ist ein Vorteil für die Vergleichsanalyse, da man ähnliche Gruppen haben möchte, um statistische Bias möglichst auszuschließen.

Der Cochrane-Armitage-Trendtest zeigte, dass das GMALL Protokoll hauptsächlich im Zeitraum von 2000 bis 2013 eingesetzt wurde und ab 2014 dann ein Wechsel zum EPOCH Regime erfolgte. Erklärbar ist das, wie bereits erwähnt, durch die Veröffentlichung der Studie von Dunleavy, die zeigte, dass auch mit einer dosisangepassten Herangehensweise die Behandlung des Burkitt Lymphoms erfolgreich ist.

Es sollte analysiert werden, ob dieser Umbruch in der Grazer Therapieentscheidung Einfluss auf das Überleben der PatientInnen hatte. In der Outcome-Analyse ergab sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des relaps- bzw. progressionsfreien Überlebens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings trat in der GMALL Gruppe der Tod durch andere Ursachen signifikant häufiger auf. Erklärbar könnte das durch die Toxizitätserscheinungen sein, die bei den Hochdosis-Protokollen im Vergleich zum

dosisangepassten EPOCH Schema vermehrt auftreten und zu einer höheren Rate an Komplikationen führen. Es ist also möglich, dass eine Behandlung nach dem DA-EPOCH-R Protokoll zum gleichen Überleben bei weniger Nebenwirkungen führt.

Unterstützt wird diese Hypothese durch eine 2023 veröffentlichte multizentrische Phase 3 Studie mit 84 Burkitt Lymphom PatientInnen ohne ZNS-Beteiligung. Verglichen wurde das Hochdosis-Schema R-CODOX-M/R-IVAC mit dem DA-EPOCH-R Protokoll. Als Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben festgelegt. Diesbezüglich konnte auch in dieser Analyse keine Überlegenheit der dosisangepassten Therapie festgestellt werden. Allerdings traten weniger toxische Nebenwirkungen auf. Folglich waren keine Abweichungen vom Therapieprotokoll und weniger Aufnahmen zur stationären Behandlung im Krankenhaus notwendig. Das 1-Jahres-Gesamtüberleben von 80% in der DA-EPOCH-R Gruppe ist nahezu ident mit dem Ergebnis der Grazer Kohorte (70). Die Plausibilität der Ergebnisse unserer Analyse wird durch diese aktuelle Studie somit unterstrichen.

4.4 Prognosefaktoren

Die Analyse der möglichen Prognosefaktoren bei der Diagnose eines Burkitt Lymphoms war die zentrale Fragestellung dieser Arbeit. Wie in Kapitel 1 dargelegt, konnten in mehreren Studien höheres Alter, fortgeschrittene Krankheit und schwarze Hautfarbe als negative prognostische Marker identifiziert werden. Auch ein erhöhter LDH-Wert im Serum und ein schlechter Performancestatus führten zu einem geringeren Gesamtüberleben. Bezüglich des Gesamtüberlebens ließen sich Alter, Krankheitsstadium und ECOG-Status in der univariablen Analyse als relevante Prognosefaktoren bestätigen. Eine Überprüfung, ob die Hautfarbe Einfluss auf die Prognose nimmt, war in der Grazer Kohorte aufgrund fehlender Fälle nicht möglich. Darüber hinaus konnte Albumin als adverser prognostischer Faktor identifiziert werden. Bei Erhöhung des Albuminspiegels im Blut sinkt demnach die Wahrscheinlichkeit zu versterben. Dieser protektive Effekt konnte bereits bei anderen malignen Erkrankungen, beispielsweise bei Brustkrebs, nachgewiesen werden (71). Der Albuminspiegel und der ECOG-Status beeinflussten auch das krankheits- bzw. progressionsfreie Überleben.

Für alle anderen untersuchten laborchemischen Marker konnte keine statistische Signifikanz in Bezug auf das Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Obwohl der

CRP- und der LDH-Wert bei einem Großteil der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhöht war, konnte kein Einfluss auf eines der fünf untersuchten Szenarien nachgewiesen werden. Bei anderen Malignomen, zum Beispiel bei metastasierten Pankreaskarzinomen, konnte dieser Zusammenhang bereits festgestellt werden (72). Ebenso führt bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs ein hoher prätherapeutischer LDH- und CRP-Wert zu einem schlechteren Gesamtüberleben (73).

Eine Veränderung der Zellzahlen im Blut zeigte in unserer Analyse mit einer Ausnahme keine Auswirkungen auf das Outcome. Lediglich eine um 2% erhöhte Todeswahrscheinlichkeit durch andere Ursachen als das Lymphom pro 1 G/L Anstieg der Leukozyten im Blut konnte festgestellt werden. Diese Wahrscheinlichkeit wurde auch durch ein fortgeschrittenes Alter erhöht. Dass die Leukozyten- und Thrombozytenzahl bei malignen Erkrankungen von prognostischem Wert sein kann, wurde ebenfalls bereits im Rahmen von anderen Studien erwiesen, beispielsweise bei Mammakarzinomen (74).

Die beiden stärksten Prädiktoren in der univariablen Analyse des Gesamtüberlebens waren Alter und Krankheitsstadium. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend und kann auf eine Vielzahl von Erkrankungen umgelegt werden. Alter und Stadium waren auch im multivariaten Setting statistisch signifikante Prognosefaktoren und es erfolgte eine Anpassung der Vorhersage des Gesamtüberlebens in den Behandlungsgruppen anhand dieser beiden Punkte (Abb. 11).

Eine interessante Frage, die sich in diesem Zusammenhang stellt, ist, inwieweit der prognostische Effekt des fortgeschrittenen Alters auf die schlechtere Toleranz der Hochdosis-Chemotherapie zurückzuführen ist oder ob dieser Effekt von altersbedingten biologischen Faktoren abhängt. Stehen nämlich die toxischen Therapienebenwirkungen im Vordergrund, könnte bei einem Einsatz des dosisadaptierten EPOCH-R Schemas das Alter weniger prognostisch sein als bisher angenommen. Mit dieser Fragestellung beschäftigte sich auch eine aktuelle Studie, bei der prognostische Faktoren bei Behandlung eines Burkitt Lymphoms mit dem DA-EPOCH-R Protokoll untersucht wurden. In der prospektiven Studie mit 113 Personen wurden der BL-IPI beziehungsweise seine vier Komponenten (Alter, LDH-

Spiegel, ECOG-Status und ZNS-Beteiligung) auf deren prognostische Aussagekraft bei Einsatz von DA-EPOCH-R überprüft. Interessanterweise konnte die Relevanz der drei letztgenannten Faktoren zwar bestätigt werden, ein Alter über 40 Jahre war aber nicht von prognostischem Wert. Das deutet darauf hin, dass ein schlechteres Überleben bei älteren Personen vor allem mit der verminderten Behandlungstoleranz, nicht aber mit biologischen Faktoren an sich zusammenhängt, und das Alter somit vor allem bei Hochdosis-Regimen von prognostischer Relevanz ist. Darüber hinaus konnte für die low- und intermediate-risk Gruppe ein kombiniertes progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 90,3% und für die high-risk Gruppe von 66,7% berechnet werden (75).

4.5 Limitationen

Mit 49 PatientInnen ist die Größe der Studienpopulation als Limitierung der statistischen Analyse zu nennen. Jedoch konnten trotz der vergleichsweise geringen Anzahl an PatientInnen ähnliche Beobachtungen wie in großen Studien gemacht werden und die Relevanz und Aussagekraft der Ergebnisse somit unterstrichen werden.

Außerdem erfolgte keine separate Analyse der Outcomes bei einem Befall des Zentralnervensystems, da es in der Kohorte nur einen Fall mit ZNS-Beteiligung gab. Wie in Kapitel 1.4 dargelegt, zeigt eine Behandlung mit DA-EPOCH-R in diesem Fall weniger Effektivität, eine weiterführende Analyse diesbezüglich wäre also sinnvoll.

4.6 Schlussfolgerungen und klinische Relevanz

Im Verlauf dieser Arbeit wurden neben vielen verschiedenen Studien zu diversen Therapieansätzen auch einige Analysen zu den möglichen Prognosefaktoren erwähnt. Im Ergebnisteil wurden die Analysen, die anhand der Grazer Burkitt Lymphom PatientInnen durchgeführt wurden, präsentiert und anschließend diskutiert und verglichen. Abschließend sollen nun die wichtigsten Schlüsse aus diesen Kapiteln gezogen werden.

Um eine adäquate Therapieentscheidung treffen zu können, ist zunächst eine umfassende Diagnostik wichtig. Neben einer Probengewinnung sowohl vom Tumor selbst als auch von Knochenmark und Liquor mit den dazugehörigen

histopathologischen und immunhistochemischen Untersuchungen ist eine Blutuntersuchung sowie ein PET/CT durchzuführen. Nur durch eine vollständige Diagnostik kann die Zuteilung zu einem Krankheitsstadium und einer Risikogruppe, und in weiterer Folge auch die Auswahl des passenden Therapieschemas erfolgen. Trotz der vielen diagnostischen Schritte ist eine rasche Abwicklung dieser vonnöten, da aufgrund des raschen Tumorwachstums der Therapiebeginn so früh als möglich erfolgen sollte.

Hinsichtlich der besten Therapie bei Diagnose eines Burkitt Lymphoms ist zu sagen, dass eine Vielzahl an Chemotherapie-Regimen als Behandlungsmöglichkeit zur Auswahl steht. In jedem Fall sollte der Antikörper Rituximab zusätzlich zur Chemotherapie eingesetzt werden. Bei älteren und multimorbiden Personen bringt das dosisangepasste EPOCH-R Schema Vorteile, da mit weniger Toxizitätserscheinungen zu rechnen ist. Diese bessere Verträglichkeit von DA-EPOCH-R bei vergleichbaren Überlebensraten ist ein großer Vorteil. In Zusammenschau der erwähnten Studien und unserer Ergebnisse kann gesagt werden, dass dieses Protokoll als Standardtherapie bei Neudiagnose eines Burkitt Lymphoms etabliert werden kann. Allerdings weist das Schema einen geringeren Behandlungserfolg bei einem initialen Mitbefall des zentralen Nervensystems auf, weshalb in diesem Fall eine Hochdosis-Therapie zu bevorzugen ist. Außerdem sollte bei Hochrisiko-PatientInnen eine prophylaktische intrathekale Methotrexatgabe erfolgen.

Bezüglich der Prognosefaktoren ist es sinnvoll, zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisiko-PatientInnen zu unterscheiden. Unter Berücksichtigung der besprochenen Studien und unserer eigenen Analyse sind als Hauptfaktoren das Krankheitsstadium, der Befall des Zentralnervensystems und der ECOG-Status zur Beurteilung der Prognose heranzuziehen. Krankheitsstadium und ZNS-Befall gehen zwar gewissermaßen Hand in Hand, da eine solche Ausbreitung der Erkrankung zu einer fortgeschritteneren Ann-Arbor-Klassifikation führt, diese aber dennoch keine detaillierten Angaben zur Tumorlokalisierung enthält. Bei anderen Therapieregimen als dem DA-EPOCH-R Schema sollte das Alter ebenfalls in die Risikostratifizierung miteinbezogen werden. Bei jenem Protokoll kann das Alter aufgrund der besseren Verträglichkeit als sekundärer Faktor in die Prognoseabschätzung einfließen.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist eine Krankheitsprogression beziehungsweise das Auftreten eines Relapses. Sowohl in Studien als auch in unserer Analyse führten diese in den meisten Fällen zum Tod. Wichtig ist eine engmaschige Kontrolle des Remissionsstatus, um möglichst früh in den fortschreitenden Krankheitsprozess eingreifen zu können. Wie diese Adaptierung der Therapie erfolgen sollte, konnte bisher noch nicht abschließend geklärt werden und sollte für jede Patientin und jeden Patienten individuell erfolgen. Neue Therapiemodalitäten wie die CAR-T-Zell Therapie oder der Einsatz von BiTcs könnten hier in Zukunft relevant werden.

Literaturverzeichnis

1. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
2. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 8th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018.
3. Soldini D, Mazzucchelli L, Fridrik M. Lymphomas. 2nd ed. Ghilmini M, Montoto S, editors. Switzerland: European Society for Medical Oncology; 2015.
4. OpenScience. Reifungsprozess der Lymphozyten: Open Science - Lebenswissenschaften im Dialog; Last updated 10.12.2021 [Cited 29.08.2023]. Available from: <https://www.openscience.or.at/de/wissen/medizin-mensch-ernaehrung/2021-12-10-antikoerper-abwehrmechanismen-der-b-zellen/>.
5. Amboss. Allgemeiner Aufbau der Immunglobuline am Beispiel des IgG: Amboss GmbH; Last updated 03.07.2023 [Cited 28.08.2023]. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/p60LNS?q=immunglobuline&m=80YO3n#references>.
6. Böcker W, Denk H, Heitz P, Höfler G, Kreipe H, Moch H. Pathologie. 5th ed. München: Urban & Fischer Verlag; 2012.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
8. John PG, Daniel AA, Bertil EG, Alan FL, Robert MM, George MR. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2018.
9. Braun J, Müller-Wieland D. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2018.
10. Jamil A, Mukkamalla SKR. *Lymphoma*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2024.
11. Linch DC. Burkitt lymphoma in adults. *Br J Haematol*. 2012;156(6):693-703.
12. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1234-44.
13. Schmitz R, Ceribelli M, Pittaluga S, Wright G, Staudt LM. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(2).
14. Burkitt DP. Classics in oncology. A sarcoma involving the jaws in African children. *CA Cancer J Clin*. 1972;22(6):345-55.
15. Dunleavy K. Approach to the Diagnosis and Treatment of Adult Burkitt's Lymphoma. *J Oncol Pract*. 2018;14(11):665-71.

16. Dozzo M, Carobolante F, Donisi PM, Scattolin A, Maino E, Sancetta R, et al. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. *Adolesc Health Med Ther.* 2017;8:11-29.
17. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood.* 2004;104(10):3009-20.
18. Graham BS, Lynch DT. Burkitt Lymphoma. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2023.
19. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBD, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.
20. Salaverria I, Martin-Guerrero I, Wagener R, Kreuz M, Kohler CW, Richter J, et al. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. *Blood.* 2014;123(8):1187-98.
21. Dang CV. MYC on the path to cancer. *Cell.* 2012;149(1):22-35.
22. Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood.* 2021;137(6):743-50.
23. Richter J, Schlesner M, Hoffmann S, Kreuz M, Leich E, Burkhardt B, et al. Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nat Genet.* 2012;44(12):1316-20.
24. Schmitz R, Young RM, Ceribelli M, Jhavar S, Xiao W, Zhang M, et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature.* 2012;490(7418):116-20.
25. Li C, Xu Y, Xin P, Zheng Y, Zhu X. Role and mechanism of PTEN in Burkitt's lymphoma. *Oncol Rep.* 2020;43(2):481-90.
26. Kwee TC, Kwee RM, Nievelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood.* 2008;111(2):504-16.
27. Carrillo-Cruz E, Marín-Oyaga VA, Solé Rodríguez M, Borrego-Dorado I, de la Cruz Vicente F, Quiroga Cantero E, et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of Burkitt lymphoma. *Eur J Haematol.* 2015;94(1):23-30.
28. Sok M, Zavrl M, Greif B, Srpčič M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3793-8.
29. Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Klun P, Boerma EJ, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2431-42.
30. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Manning JT, Jr., Romaguera J, Fayad L, et al. Burkitt lymphoma and atypical Burkitt or Burkitt-like lymphoma: should these be treated as different diseases? *Curr Hematol Malig Rep.* 2011;6(1):58-66.

31. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassmann W, Löffler H, Fonatsch C, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1996;87(2):495-508.
32. Diviné M, Casassus P, Koscielny S, Bosq J, Sebban C, Le Maignan C, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol*. 2005;16(12):1928-35.
33. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, Delmer A, Rigal-Huguet F, Cambier N, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood*. 1995;85(3):664-74.
34. Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(3):925-34.
35. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, Grigg A, Hatton CS, Pescosta N, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol*. 2002;13(8):1264-74.
36. Lacasce A, Howard O, Li S, Fisher D, Weng A, Neuberg D, et al. Modified Magrath Regimens for Adults with Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: Preserved Efficacy with Decreased Toxicity. *Leukemia & Lymphoma*. 2004;45(4):761-7.
37. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, Toomey CE, Neuberg D, Michaelson JS, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1859-64.
38. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2461-70.
39. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(7):1569-80.
40. Zayac AS, Olszewski AJ. Burkitt lymphoma: bridging the gap between advances in molecular biology and therapy. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(8):1784-96.
41. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, Steinberg SM, Cole D, Grant C, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1915-25.
42. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EPOCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2519-29.
43. Dunleavy K, Roschewski M, Abramson JS, Link B, Parekh S, Jagadeesh D, et al. Risk-adapted therapy in adults with burkitt lymphoma: updated results of a

multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R. *Hematological Oncology*. 2017;35:133-4.

44. Pohlen M, Gerth HU, Liersch R, Koschmieder S, Mesters RM, Kessler T, et al. Efficacy and toxicity of a rituximab and methotrexate based regimen (GMALL B-ALL/NHL 2002 protocol) in Burkitt's and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2011;86(12):E61-4.

45. Intermesoli T, Rambaldi A, Rossi G, Delaini F, Romani C, Pogliani E, et al. High cure rates in Burkitt lymphoma and leukemia: NILG study of the German short intensive rituximab-chemotherapy program. *Haematologica*. 2013;98.

46. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870-9.

47. Oosten LEM, Chamuleau MED, Thielen FW, de Wreede LC, Siemes C, Doorduyn JK, et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol*. 2018;97(2):255-66.

48. Jakobsen LH, Ellin F, Smeland KB, Wästerlid T, Christensen JH, Jørgensen JM, 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(4):661-71.

49. Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D, Sperling A, Kim SH, Vaca R, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood*. 2021;137(3):374-86.

50. Lu X, Liu Y, Liu R, Liu J, Yan X, Qian L. Comparison of chemotherapy regimens plus rituximab in adult Burkitt lymphoma: A single-arm meta-analysis. *Front Oncol*. 2022;12:1063689.

51. Zayac AS, Evens AM, Danilov A, Smith SD, Jagadeesh D, Leslie LA, et al. Outcomes of Burkitt lymphoma with central nervous system involvement: evidence from a large multicenter cohort study. *Haematologica*. 2021;106(7):1932-42.

52. Ziegler JL, Bluming AZ, Morrow RH, Fass L, Carbone PP. Central nervous system involvement in Burkitt's lymphoma. *Blood*. 1970;36(6):718-28.

53. Williams SM, Killeen AA. Tumor Lysis Syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(3):386-93.

54. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(2):164-76.

55. McBride A, Trifilio S, Baxter N, Gregory TK, Howard SC. Managing Tumor Lysis Syndrome in the Era of Novel Cancer Therapies. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(7):705-20.

56. Rizzieri DA, Johnson JL, Niedzwiecki D, Lee EJ, Vardiman JW, Powell BL, et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer*. 2004;100(7):1438-48.
57. Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ, Carreras J, Arcese W, Cairo MS, et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(2):173-9.
58. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2545-54.
59. Ye M, Gao L, Wang T, Yu J, Gui J, Yang J. CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy following autologous stem cell transplantation against relapsed or refractory Burkitt lymphoma/leukemia: A case report and literature review. *Front Oncol*. 2022;12:932254.
60. Wang N, Hu X, Cao W, Li C, Xiao Y, Cao Y, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies. *Blood*. 2020;135(1):17-27.
61. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Population-based prognostic factors for survival in patients with Burkitt lymphoma: an analysis from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2013;119(20):3672-9.
62. Castillo JJ, Nadeem O. Improving the accuracy in prognosis for Burkitt lymphoma patients. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(2):125-7.
63. Costa LJ, Xavier AC, Wahlquist AE, Hill EG. Trends in survival of patients with Burkitt lymphoma/leukemia in the USA: an analysis of 3691 cases. *Blood*. 2013;121(24):4861-6.
64. Della Rocca AM, Tonin FS, Fachi MM, Cobre AF, Ferreira VL, Leonart LP, et al. Prognostic Factors, Survival Analyses and the Risk of Second Primary Cancer: A Population-Based Study on Burkitt Lymphoma/Leukemia. *Diseases*. 2021;9(2).
65. Lu J, Tan H, Li B, Chen S, Xu L, Zou Y. Status and prognostic nomogram of patients with Burkitt lymphoma. *Oncol Lett*. 2020;19(1):972-84.
66. Wästerlid T, Jonsson B, Hagberg H, Jerkeman M. Population based study of prognostic factors and treatment in adult Burkitt lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(11):2090-6.
67. Olszewski AJ, Jakobsen LH, Collins GP, Cwynarski K, Bachanova V, Blum KA, et al. Burkitt Lymphoma International Prognostic Index. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1129-38.
68. Michl M. *Basics Hämatologie*. 6th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2023.

69. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. Physiologie Das Lehrbuch. 7th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2019.
70. Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA, Novak U, Minnema MC, Geerts P, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* 2023.
71. Fujii T, Tokuda S, Nakazawa Y, Kurozumi S, Obayashi S, Yajima R, et al. Implications of Low Serum Albumin as a Prognostic Factor of Long-term Outcomes in Patients With Breast Cancer. *In Vivo.* 2020;34(4):2033-6.
72. Haas M, Heinemann V, Kullmann F, Laubender RP, Klose C, Bruns CJ, et al. Prognostic value of CA 19-9, CEA, CRP, LDH and bilirubin levels in locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results from a multicenter, pooled analysis of patients receiving palliative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(4):681-9.
73. Wang H, Wang MS, Zhou YH, Shi JP, Wang WJ. Prognostic Values of LDH and CRP in Cervical Cancer. *Onco Targets Ther.* 2020;13:1255-63.
74. Li L, Wang J, Meng S, Li Z, Huang Z, Sun J, et al. Peripheral Blood Leukocytes and Platelets Serve as Prognostic Factors in Breast Cancer. *Cancer Biother Radiopharm.* 2021;36(2):167-73.
75. Lakhotia R, Dunleavy K, Abramson JS, Link BK, Powell BL, Melani C, et al. Prognostic factors for adult patients with Burkitt lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Blood Adv.* 2023;7(18):5320-4.