

Masterarbeit

Genetik von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) mit und ohne Tumorpraedispositionssyndromen und deren klinisch-therapeutische Konsequenz

eingereicht von

Dr.med.univ. Leila Muriel Manuela Ronceray

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

(MSc)

Medizinische Universität Graz

Unter der Anleitung von Prof. Dr. Ellen Heitzer

Wien, 10.10.2023

Eidesstattliche Erklärung

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

Wien, 10.10.2023

Leila Ronceray

Danksagung

Vielen Dank meiner Familie für die mentale und finanzielle Unterstützung bei diesem Studium – vor allem meiner Mutter, die zum Babysitten immer mit nach Graz gereist ist.

Ich danke meinen beiden Studienkolleginnen Helena Bralo und Rueda Badar für die gute Zusammenarbeit, den Support und den fachlichen und privaten Austausch.

Danke an Ellen Heitzer für die Betreuung bei der Erstellung dieser Masterarbeit, Monika Artl für die Flexibilität und Geduld bezüglich meiner persönlichen Anliegen und den Vortragenden für deren Motivation zu lehren und das Interesse an dieser spannenden Materie zu steigern.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
TABELLENVERZEICHNIS.....	IX
ZUSAMMENFASSUNG.....	X
ABSTRACT.....	XI
1. EINLEITUNG.....	1
1.1 NON-HODGKIN-LYMPHOME IM KINDES- UND JUGENDALTER.....	1
1.1.1 <i>Burkitt Lymphom.....</i>	3
1.1.2 <i>Lymphoblastisches Lymphom.....</i>	4
1.1.3 <i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom.....</i>	5
1.1.4 <i>Anaplastisch-großzelliges Lymphom.....</i>	5
1.2 TUMORPRÄDISPOSITIONSSYNDROME.....	6
2. FRAGESTELLUNG.....	8
3. MATERIAL UND METHODEN.....	10
3.1 SUCHSTRATEGIE.....	10
3.2 LITERATURAUSWAHL.....	11
3.3 GRAPHIK.....	11
4. ERGEBNISSE.....	12
4.1 NHL- GENETIK.....	12
4.1.1 <i>Burkitt Lymphom.....</i>	12
4.1.2 <i>T-Lymphoblastisches Lymphom.....</i>	15
4.1.3 <i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom.....</i>	17
4.1.4 <i>Anaplastisch-großzelliges Lymphom.....</i>	19
4.2 TUMORPRÄDISPOSITIONSSYNDROME UND NHL.....	20
4.2.1 <i>Ataxia teleangiectasia.....</i>	20
4.2.2 <i>Nijmegen Breakage Syndrom.....</i>	21
4.2.3 <i>Konstitutionelle Mismatch Repair-Defizienz.....</i>	22
4.2.4 <i>X-linked lymphoproliferatives Syndrom.....</i>	23
4.2.5 <i>Wiskott-Aldrich Syndrom.....</i>	23
4.2.6 <i>Knorpel-Haar-Hypoplasie.....</i>	24
4.2.7 <i>Hyper-IgE-Syndrom.....</i>	25
4.2.8 <i>Andere Syndrome.....</i>	25

4.3	THERAPIEANSÄTZE	25
4.3.1	<i>Inhibition von Signaltransduktionswegen</i>	27
4.3.2	<i>Epigenetische Angriffspunkte</i>	30
4.3.3	<i>Checkpoint-Inhibitoren</i>	31
4.3.4	<i>Purinanaloga</i>	32
4.3.5	<i>ALK-Inhibitoren</i>	33
4.3.6	<i>CC-Chemokine Rezeptor 7-Inhibitor</i>	34
4.3.7	<i>Isocitrat-Dehydrogenase-Inhibitoren</i>	34
5.	DISKUSSION	36
	LITERATURVERZEICHNIS	43

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Activated B-cell-like (engl.)
AD	Autosomal dominant
AE	Adverse events (engl.)
ALCL	Anaplastisch-großzelliges Lymphom
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALPS	Autoimmun lymphoproliferatives Syndrom
AR	Autosomal rezessiv
AT	Ataxia teleangiectasia
ATM	Ataxia teleangiectasia-mutated
BCR	B-Zellrezeptor
BL	Burkitt-Lymphom
BTK	Bruton Tyrosinkinase
CAYA	Children, adolescents and young adults (engl.)
CHH	Knorpel-Haar-Hypoplasie
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMMRD	Konstitutionelles Mismatch-Repair-Defizienz-Syndrom
COG	Children's Oncology Group (engl.)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DFS	Disease Free Survival (engl.)
EBV	Epstein-Barr-Virus
EFS	Event-free Survival (engl.)
EICNHL	European Inter-Group for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (engl.)
FDA	Food and Drug Administration (engl.)
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
GCB	Germinal center B-cell-like (engl.)
HDAC	Histon Deacetylasen
HIES	Hyper-IgE Syndrom
HIV	Human immunodeficiency virus (engl.)
HNO	Hals-Nase-Ohren
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase-Inhibitoren
IGH	Schwere Immunglobulinkette
IF	Impact factor (engl.)
ITCC	Innovative Therapies for Children with Cancer (engl.)
JAK	Januskinase
LBL	Lymphoblastisches Lymphom
LOH	Loss-of-Heterozygosity (engl.)
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue (engl.)
NBS	Nijmegen-breakage Syndrom
NGS	Next-generation Sequencing
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
OS	Overall Survival (engl.)
r/r	Refractory/relapsed (engl.)

RNA	Ribonukleinsäure
TCR	T-Zellrezeptor
TdT	Terminal deoxynucleotidyl transferase (engl.)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TPS	Tumorprädispositionssyndrom
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor-Rezeptor (engl.)
WAS	Wiskott-Aldrich Syndrom
WES	Whole-Exome-Sequencing (engl.)
WGS	Whole-Genome-Sequencing (engl.)
WHO	World Health Organisation (engl.)
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der onkogenen Mechanismen, therapeutischen Targets und der in pädiatrischen Studien eingesetzten Medikamente. 35

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Klinische Charakteristika der häufigsten NHL.....</i>	<i>3</i>
<i>Tabelle 2: Klinische Studien zu zielgerichteten Therapien mit genetischen und epigenetischen Targets</i>	<i>26</i>

Zusammenfassung

Pädiatrische Non-Hodgkin Lymphome (NHL) sind sehr seltene Erkrankungen, bei denen es zu einer malignen Proliferation von lymphatischen Zellen in unterschiedlichen lymphoretikulären Geweben kommt. Abgesehen von Formen, die endemisch nach Viruskontakt oder in Zusammenhang mit Immundefekten auftreten, ist die genaue Ätiologie oftmals nicht bekannt. Die Mehrheit der NHL entsteht sporadisch, wobei Kinder mit bestimmten angeborenen Erkrankungen des Immunsystems ein höheres Risiko haben können, ein NHL zu entwickeln. Im Kindes- und Jugendalter kommen in absteigender Reihenfolge folgende pathologische Subtypen am häufigsten vor: Burkitt-Lymphome (40%), lymphoblastische Lymphome (30%), diffus großzellige B-Zell Lymphome (20%) und anaplastisch-großzellige Lymphome (10%). In dieser Arbeit werden anhand einer Literaturrecherche die häufigsten bzw. in Hinblick auf klinisch-therapeutische Konsequenz, wesentlichsten genetischen Ursachen für NHL zusammengefasst. Eine Hauptfragestellung ist, ob es Unterschiede gibt zwischen Patient*innen mit bzw. ohne Tumorprädispositionssyndromen in Bezug auf den klinischen Phänotyp, den NHL Subtyp und in Hinblick auf die Konsequenzen der genetischen Veränderungen. Therapie der Wahl ist in den meisten Fällen eine Kombinationschemotherapie. Um Toxizität und Langzeitfolgen der Behandlung einzusparen bzw. das Gesamtüberleben bei Rückfällen zu verbessern, werden zielgerichtete Therapien immer wichtiger. Bei einigen NHL-Entitäten konnten bereits klinische Studien mit Medikamenten gegen genetische bzw. epigenetische Targets durchgeführt werden. Mögliche zielgerichtete Therapieansätze für unter 18-jährige Patient*innen werden zusammenfassend dargestellt.

Abstract

Pediatric Non-Hodgkin-Lymphoma (NHL) are rare diseases of the lymphatic system with a malignant proliferation of tumor cells into different lymphoreticular tissues. Apart of an endemic development after viral contact or in combination with immunodeficiencies, the exact etiology is unknown. The majority of NHL develops sporadically, while children with congenital diseases of the immune system may have higher risks of developing NHL. The following subtypes are the most common in children and adolescents (in descending order): Burkitt lymphoma (40%), lymphoblastic lymphoma (30%), diffuse large B-cell lymphoma (20%) and anaplastic large cell lymphoma (10%). In this Master thesis the most frequent and most important genetic changes regarding the clinical-therapeutic consequences, are being summarized by literature research. NHL are the most common tumours in patients with cancer predisposition syndromes. A main question is to look for differences between NHL with or without these syndromes concerning the clinical phenotype, the NHL subtype and the consequences of the genetic aberrations. Most patients are treated by protocols with a combination of chemotherapies. Targeted therapies are becoming more and more important to reduce toxicity and long-term complications but also to ameliorate the overall survival in relapsed patients. In some NHL entities clinical trials with genetic or epigenetic directed therapies could already be performed. Possible therapy targets for patients under 18 years are presented.

1. Einleitung

1.1 Non-Hodgkin-Lymphome im Kindes- und Jugendalter

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind maligne Lymphome, die nach Leukämien und Tumoren des Zentralnervensystems die dritthäufigste bösartige Erkrankung im Kindes- und Jugendalter darstellen. (Siegel et al., 2014) Es handelt sich um genetisch wie phänotypisch heterogene Erkrankungen des lymphatischen Systems, die vor allem Lymphknoten (cervikal), den HNO-Bereich, Mediastinum, Darm, Retroperitoneum, Knochenmark, Knochen, ZNS, Haut und Gonaden betreffen. (Abla and Attarbaschi, 2019; Rosolen et al., 2015)

Die Pathogenese von NHL ist bis dato nicht vollständig geklärt. Man geht von einem Zusammenspiel von Mutationen, verminderter Immunabwehr, Virusinfektionen und chronischer Antigenstimulation aus. (Aricò et al., 2015) Mittlerweile sind eine Vielzahl von NHL-typischen genetischen Alterationen, wie z.B. Translokationen, die auch der Diagnosestellung dienen, bekannt. Der Großteil der NHL ist auf erworbene Veränderungen zurückzuführen, wobei es auch angeborene Gendefekte gibt, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Ähnlich wie bei anderen malignen Erkrankungen dürfte eine Akkumulation unterschiedlicher Mutationen in lymphatischen Zellen einen Wachstumsvorteil bringen und dadurch zur malignen Entartung führen. (Nogai et al., 2011) Weiters können Faktoren wie eine Strahlenexposition, eine zuvor erfolgte Zytostatika-Therapie, Autoimmunerkrankungen oder Infektionen mit HIV, Malaria oder Epstein-Barr-Virus die Entstehung eines NHL begünstigen.

Je nachdem von welchen lymphatischen Zellen das NHL ausgeht, unterteilt man in eine B- und eine T-Klasse. Die meisten Kinder- und Jugendliche haben B-Zell-Lymphome (ca. 80 % aller NHL). B-Zell-NHL sind in erster Linie Burkitt Lymphome, diffus großzellige B-Zell Lymphome und B-lymphoblastische Lymphome; die häufigsten T-Zell NHL sind T-lymphoblastische Lymphome und anaplastisch-großzellige Lymphome.

Auf Grund geographischer Unterschiede unterscheiden sich die Inzidenzraten und das Verteilungsmuster der histologischen Subtypen in den diversen Kontinenten. In den USA kommen Burkitt Lymphome selten vor, in südlichen Ländern Europas bzw. vor allem in Afrika deutlich häufiger. (Sandlund et al., 1996; The Spanish Childhood Cancer Epidemiology Working Group et al., 2018) Die klinischen Charakteristika (Alter,

Geschlechterverteilung und häufigste Lokalisation) und Inzidenzen nach dem SEER-Register werden in Tabelle 1 dargestellt. (Siegel et al., 2014)

Die diversen NHL-Entitäten unterscheiden sich weiters neben dem Immunphänotypen, der Genetik, der Klinik und der Morphologie (Jaffe and International Agency for Research on Cancer, 2001) auch in der Eigenschaft den Zell-Zyklus zu beeinflussen und ins Knochenmark und Zentralnervensystem (ZNS) zu metastasieren. (Salzburg et al., 2007)

Dies ist auch relevant für die Prognose, die vom Stadium, von der Lokalisation und vom pathologischen Subtyp abhängt. Jugendliches Alter geht oft mit einem schlechteren Outcome einher – vor allem bei Burkitt Lymphomen und diffus großzelligen B-Zell Lymphomen. (Burkhardt et al., 2011)

Obwohl NHL in jedem Lebensalter auftreten können, manifestiert sich die Erkrankung zumeist im höheren Alter. Infolgedessen erkranken in der Gruppe der CAYA (engl. children, adolescents, and young adults) Jugendliche deutlich häufiger an NHL; bei unter 3-jährigen sind NHL sehr selten. Nach dem US National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Programm beträgt die Inzidenz bei unter 5-jährigen 5.9/1 Million, bei 5-14-jährigen 10/1 Million und bei Jugendlichen 15/1 Million. (US Department of Health and Human Services; National Cancer Institute, 1999) Das mediane Erkrankungsalter variiert jedoch zwischen den diversen NHL-Subtypen. Ebenso ist die Geschlechterverteilung vom Subtyp abhängig, wobei insgesamt mehr männliche Patienten betroffen sind.

Die Therapie von NHL-Patient*innen besteht in den meisten Fällen aus einer Polychemotherapie mit intrathekalen Gaben, z.T. begleitet von einer Radiotherapie oder Stammzelltransplantation. Chirurgische Eingriffe sind vorwiegend zur Diagnosestellung und selten zur Behandlung notwendig. Das Gesamtüberleben bei Ersterkrankung ist gut (bis zu 95%). Rezidive haben meist eine schlechte Prognose.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der häufigsten NHL

NHL-Subtyp	Inzidenz	Durchschnittliches Alter bei Diagnose	Geschlecht	Häufigste Lokalisationen
Burkitt Lymphom	4.1/1 Mio.	5-9 Jahre	m:w=2-4:1	Abdomen, Kopf, Hals
Lymphoblastisches Lymphom	1.7/1 Mio.	5-9 Jahre	m:w=2,5:1	Mediastinum
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	6,5/1 Mio.	>15 Jahre	m:w=1,4:1	Lunge, Leber, Mediastinum oder Milz
Anaplastisch-großzelliges Lymphom	1.6/1 Mio.	>15 Jahre	m:w=1,6:1	disseminierter Lymphknotenbefall, Haut, Knochen, Lunge und Leber

1.1.1 Burkitt Lymphom

Das Burkitt Lymphom (BL) ist mit ca. 40% das häufigste NHL im Kindes- und Jugendalter. (Sandlund et al., 1996) Es ist der am schnellsten wachsende Tumor mit einer Zellverdoppelungsrate von 24-48 Stunden. (Molyneux et al., 2012)

Es werden drei Formen unterschieden: sporadisch und endemisch – wobei sich diese histologisch nicht voneinander unterscheiden (Magrath, 2012) – sowie BL im Rahmen von Immundefizienz. Alle drei Formen präsentieren sich mit der gleichen Morphologie, Immunphänotyp und typischen genetischen Veränderungen.

Die endemische Form ist vor allem in Afrika weit verbreitet, wo EBV (Epstein-Barr-Virus)- und Malariainfektionen wesentliche Risikofaktoren für die BL-Entstehung sind. (Magrath, 2012; Sandlund et al., 1996) Das durchschnittliche Alter bei Diagnose sind 4-7 Jahre und Buben sind doppelt so oft betroffen.

Die sporadische Form ist die häufigste Form in entwickelten Ländern. Auch hier sind mehr männliche Patienten betroffen mit einem durchschnittlichen Manifestationsalter von 5-14 Jahren. Die dritte Gruppe sind Kinder und Jugendliche mit einem primären oder sekundären Immundefekt, wobei vor allem Patient*innen mit HIV ein deutlich erhöhtes BL-Risiko haben.

Das BL tritt typischerweise im Abdomen (60-80%) oder im Kopf-/ Halsbereich auf und metastasiert in 20-25% ins Knochenmark und/oder ZNS. (Minard-Colin et al., 2015)

Die Diagnose wird in den meisten Fällen über befallene Lymphknoten gestellt. Patient*innen mit einem EBV-getriggerten BL haben gehäuft Tumore im Kieferbereich, Maxilla oder periorbital. (Hesseling et al., 2009) Der Geschlechterunterschied ist bei BL im Kopf-/Halsbereich am größten mit einem 25-fach erhöhtem Auftreten bei Buben. (Mbulaiteye et al., 2009)

1.1.2 Lymphoblastisches Lymphom

Die Mehrheit aller Lymphoblastischen Lymphome (LBL) (80-90%) sind T-Zell-LBL (T-LBL), die im Kindes- und Jugendalter mit 30% eines der häufigsten pädiatrischen NHL darstellen. (Sandlund et al., 1996) Das mediane Alter liegt bei 7-10,5 Jahre mit einer deutlichen Häufung bei Buben (2,5:1). In den meisten Fällen metastasieren T-LBL schnell und oft liegt bei Diagnose bereits ein fortgeschrittenes Stadium (III-IV) vor. Die häufigste Lokalisation ist das Mediastinum, oft begleitet von Pleura- oder Perikardergüssen. In 15-20% liegt ein Knochenmarkbefall vor. (Burkhardt, BJH 2016)

Auf Grund der klinischen, phänotypischen und molekularen Ähnlichkeiten, gibt es zahlreiche Studien, die sich damit befassen, ob T-ALL (akute lymphatische Leukämie) und T-LBL gleiche oder unterschiedliche Entitäten sind und welche genetischen Merkmale überlappend vorkommen. Von der WHO wurden T-LBL und T-ALL in der letzten Revision 2016 als eine Entität als T-LBLL (T-lymphoblastic leukemia/lymphoma) zusammengefasst. (Arber et al., 2016) Viele Studiengruppen unterscheiden die beiden Entitäten anhand des Ausmaßes des Knochenmarkbefalls. Bei unter 25% Blasten im Knochenmark und fehlenden Blasten in der Peripherie wird von T-LBL und bei über 25% von einer T-ALL ausgegangen. (Reiter et al., 1995)

B-Zell-LBL (B-LBL) kommen mit 10-20% deutlich seltener vor. B-LBL präsentieren sich öfter mit Haut-, Weichteil-, Lymphknoten- und Knochenbefall und bleiben oft lokalisiert. Zu B-LBL gibt es nur wenig Informationen zu den genetischen Veränderungen, da dieser Subtyp einerseits sehr selten ist und andererseits meist zu wenig Material für molekulargenetische Analysen gewonnen werden kann. (Miles et al., 2016)

Sowohl B- als auch T-LBL Blasten exprimieren auf der Oberfläche „terminal deoxynucleotidyl transferase“ (TdT), einen typischen Marker welcher – neben anderen – eine Unterscheidung zu anderen NHL ermöglicht. (Minard-Colin et al., 2015; Oschlies et al., 2011)

1.1.3 Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse large B-Cell Lymphoma – DLBCL) ist das häufigste NHL im Erwachsenenalter und entsteht bei Kindern selten vor dem 4. Lebensjahr mit in Folge steigender Inzidenz. Im Jugendalter ist das DLBCL mit ca. 20% das dritthäufigste NHL. (Sandlund et al., 1996) DLBCL ist ein NHL, welches gehäuft im Rahmen von Tumorprädispositionssyndromen auftritt. Abhängig von gewissen Genexpressionsmustern werden nach dem Zellursprung (engl. Cell of origin – COO) von der WHO 2 Typen unterschieden: „germinal center B-cell-like“ (GCB) und „activated B-cell-like“ (ABC). (Alizadeh et al., 2000; Chapuy et al., 2018)

Dies spielt vor allem bei Erwachsenen eine wesentliche Rolle, da im Alter mehr ABC-Typen auftreten und diese mit einer schlechteren Prognose einhergehen. (Nogai et al., 2011) Die Mehrheit der pädiatrischen DLBCL entstehen in Germinalzentren (GCB) in reifen B-Zellen. (Miles et al., 2008; Oschlies et al., 2006) Ca. 10-15% der Fälle sind keinem COO-Subtyp zuordenbar. Wie bei den meisten NHL, sind insgesamt etwas mehr Buben betroffen (1,4:1). Die Patient*innen haben typischerweise ein lokalisiertes Geschehen mit fokalen Läsionen in Lunge, Leber, Mediastinum oder Milz. (Reiter and Klapper, 2008)

1.1.4 Anaplastisch-großzelliges Lymphom

Zehn bis fünfzehn Prozent der NHL im Kindes- und Jugendalter sind Anaplastisch-großzellige Lymphome (engl. Anaplastic Large Cell Lymphoma – ALCL), die aus CD30-positiven T-Zell Lymphomen bestehen und nach der WHO-Klassifikation in zwei Subtypen unterteilt werden: in das systemische und in das kutane ALCL. Systemische ALCL im Kinder- und Jugendalter sind im Gegensatz zu adulten Formen fast immer ALK-positiv und weisen meistens einen extranodalen Befall auf. ALK-negative ALCL sind bei CAYA sehr selten. Das mediane Alter variiert in der Literatur und ist zwischen 12-19 Jahre. (Abla and Attarbaschi, 2019; Siegel et al., 2014) Vor dem ersten Lebensjahr treten ALCL nur sehr selten auf. Auch hier überwiegt wieder das männliche Geschlecht bei den Betroffenen. Fünfzig bis 75% der Kinder haben eine B-Symptomatik. Bei über 90% kommt es zu einem disseminierten Lymphknotenbefall. Abgesehen davon sind die Haut, Knochen, Lunge und Leber häufig betroffen. Die Mehrheit der Patient*innen hat bei Diagnose bereits eine fortgeschrittene Erkrankung mit einem Stadium III-IV. (Abla and Attarbaschi, 2019)

1.2 Tumorprädispositionssyndrome

Obwohl epidemiologische Studien darauf hinweisen, dass eine genetische Veranlagung nur einen geringen Einfluss auf die Entstehung von Lymphomen hat, gibt es zahlreiche seltene, erbliche Syndrome, die Patient*innen in hohem Maße für NHL prädisponieren. Man geht derzeit davon aus, dass etwa 8,5-10% aller Kinder und Jugendliche mit malignen Erkrankungen eine Mutation in einem Tumorprädispositionsgen aufweisen. (Maris, 2015; Mody et al., 2015; Zhang et al., 2015)

In einer gesunden Zelle schützen biologische Mechanismen vor einer Lymphom-Entstehung. Durch Mutationen in Genen, die mit primären Immundefekten, DNA-Reparaturdefekten, T-Zelldefekten und Chromosomenbrüchigkeitssyndromen in Zusammenhang stehen, kann das Risiko u.a. NHL zu entwickeln massiv ansteigen. Häufig führen Genominstabilität, Imbalance zwischen programmiertem Zelltod und Proliferation von Immunzellen, Immundefizienz und chronische Antigenstimulation zur Entstehung von NHL. (Similuk et al., 2016)

Am häufigsten sind konstitutionelle DNA-Reparaturdefekte wie Ataxia teleangiectasia, das Nijmegen Breakage Syndrom und die konstitutionelle Mismatch Repair-Defizienz, Immundefizienzen wie schwere kombinierte Immundefekte (SCID), gemeinsame variable Immundefekte (CVID) sowie immun-ossäre Dysplasien (Di George-Syndrom oder Knorpelhaarhypoplasie) mit einem erhöhten Risiko für Leukämien und Lymphome assoziiert.

Prädilektionsorte sind in erster Linie extranodal und betreffen vorwiegend das ZNS und den Gastrointestinaltrakt. (Tran et al., 2008) Die Vererbungsmuster für solche Tumorprädispositionssyndrome (TPS), die zu einem erhöhtem NHL-Risiko führen, sind vielfältig und inkludieren X-chromosomale, autosomal-rezessive (AR) und autosomal-dominante (AD) Erbgänge.

Bei immundefizienten Patient*innen ist es oft eine Interaktion unterschiedlicher Faktoren wie Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen (z.B. Ataxia teleangiectasia), chronischer Antigenstimulus und/oder onkogene Viren, die zur malignen Entartung führen. Patient*innen mit TPS neigen zu sehr schnell wachsenden und vorwiegend malignen B-Zell-Lymphomen. Insgesamt treten (vor allem bei Patient*innen mit Immundefekten) am häufigsten DLBCL auf, wobei die diversen Syndrome jeweils eine unterschiedliche Verteilung an NHL-Subtypen aufweisen. Aus histologischer Sicht unterscheiden sich die NHL nicht von jenen ohne TPS. (Tran et al., 2008)

Patient*innen mit TPS haben eine deutlich erhöhte Mortalität und Therapietoxizität. (Attarbaschi et al., 2016; Sandlund et al., 2014) Auf Grund der zugrunde liegenden Immundefekte und Begleiterkrankungen muss die Therapie oft modifiziert/reduziert werden. Immundefekte mit Fehlern in der DNA-Reparatur zeigen gehäuft eine Hypersensitivität auf anti-mitotische Medikamente, so dass die Behandlung mit Zytostatika sehr schwierig ist. (Suarez et al., 2015) Bei TPS mit verminderter Herzleistung oder eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion kann der komplette Verzicht gewisser Medikamente notwendig sein. (Aricò et al., 2015) Auch eine erhöhte Strahlensensibilität, erhöhtes Infektionsrisiko, reduzierter Ernährungsstatus oder neurologische Probleme - wie z.B. bei Ataxia teleangiectasia - erschweren den Einsatz etablierter Behandlungsprotokolle. (Sandlund et al., 2014)

Bis dato gibt es keinen fixen Konsensus wie diese Patient*innen behandelt werden sollen, so dass es oft eine Herausforderung ist, den optimalen Weg zwischen geringer Therapie-Toxizität und ausreichender Therapie-Intensität zur Heilung des NHL zu finden.

2. Fragestellung

In den letzten Jahren konnten durch den zunehmenden Einsatz von Next Generation Sequencing (NGS) zahlreiche neue molekulargenetische Auffälligkeiten in NHL beschrieben werden, welche sowohl die molekulare Pathogenese erklären als auch die Einteilung in diverse NHL-Subtypen erleichtern. Zudem spielen einige genetische Alterationen auch eine prognostische Rolle. (Miles et al., 2016) Viele dieser Mutationen betreffen Gene, die in Apoptose, Zellzyklus oder in der Regulation der Lymphozytenentstehung involviert sind. (Morton et al., 2009) In dieser Arbeit werden die frequentesten NHL-Subtypen bei Kindern und Jugendlichen und deren genetische Zusammensetzung zusammengefasst.

Durch Whole-Exome- (WES) und Whole-Genome-Sequencing (WGS) wurden in den letzten Jahren aber nicht nur im Tumormaterial neue Mutationen beschrieben, es konnten auch eine Reihe von Keimbahnmutationen in Lymphom-Patient*innen identifiziert werden. Man geht davon aus, dass konstitutionelle Mutationen auf Grund von inkompletter Penetranz, variabler Expressivität, unvollständiger oder fehlender Familienanamnese bzw. einer *de novo* Mutationsentstehung nach wie vor unterschätzt werden. (Holmfeldt et al., 2013; Similuk et al., 2016)

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit ist inwieweit sich NHL von Patient*innen mit bzw. ohne einer prädisponierenden Mutation hinsichtlich des Phänotyps, dem Geschlechterverhältnis und dem Manifestationsalter voneinander unterscheiden.

Da zur Behandlung von NHL vorwiegend Protokolle mit Polychemotherapie und Radiotherapie zum Einsatz kommen, ist das Gesamtüberleben in den letzten Jahrzehnten zwar deutlich angestiegen, es können allerdings in der Nachsorge viele Toxizitäts-bedingte Langzeitprobleme festgestellt werden. (Galardy et al., 2016) Patient*innen mit Rezidiven haben weiterhin eine sehr schlechte Prognose, so dass vor allem für diese Kohorte neue Medikamente essenziell wären. Durch das steigende Verständnis der Pathomechanismen von NHL werden zunehmend zielgerichtete Medikamente entwickelt und eingesetzt, um einerseits das Überleben noch weiter zu optimieren, andererseits Toxizität einzusparen. Die meisten neuen zielgerichteten Therapien werden bei Erwachsenen getestet und nur wenige finden auf Grund von Unterschieden in der Tumorbiologie und der genetischen Veränderungen, Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. NHL bei CAYA sind selten und durch die unterschiedlichen Subtypen sind die Patient*innenzahlen pro Entität insgesamt

gering. Die Durchführung von ausreichend großen klinischen Studien ist dadurch oft schwierig. Aktuelle Möglichkeiten einer gezielten Behandlung - im Sinne von „targeted therapy“ - in dieser Altersgruppe, die derzeit erprobt bzw. erforscht werden, werden als weitere Fragestellung ausgearbeitet.

3. Material und Methoden

Für diese Masterarbeit wurde eine systematische Literaturrecherche als Methode ausgewählt. Ziel war es sowohl die geläufigsten genetischen Veränderungen von NHL bei Patient*innen bis zum 18. Lebensjahr darzustellen, die zur NHL-Entstehung neigende Tumorprädispositionssyndrome und deren klinische Unterschiede auszuarbeiten und aktuelle zielgerichtete Therapieansätze zu eruieren. Die Zusammenfassung und Darstellung des bisher publizierten Wissens kann in Zukunft für die Planung weiterer zielgerichteter Therapien herangezogen werden.

3.1 Suchstrategie

Von März bis Juni 2023 wurde in vorwiegend englischsprachigen Datenbanken nach Literatur gesucht.

Es erfolgte initial eine sehr breite Suche auf PubMed mit folgenden Begriffen: „NHL“, „cancer predisposition“, „genetics“, „gene“, „mutation“, „pediatric“, „children“, „adolescent“ „CAYA“, „Burkitt lymphoma“, „ALCL“, „DLBCL“, „LBL“, „targeted therapy“. Die Begriffe wurden in unterschiedlichen Kombinationen mit „AND“ miteinander verbunden.

PubMed ist eine für Abstracts frei-zugängliche Datenbank mit über 35 Millionen Zitaten aus der U.S. National Library of Medicine zu biomedizinischer und gesundheitlicher Literatur und ist die derzeit wichtigste Medizindatenbank.

Von allen Ergebnissen auf PubMed wurden die Abstracts hinsichtlich der Relevanz für diese Masterarbeit überprüft. Durch den Zugewinn weiterer Informationen zu wesentlichen betroffenen Genen bzw. Tumorprädispositionssyndromen erfolgte eine weitere Suche sowohl auf PubMed als auch auf OMIM, NCBI, ClinVar, Uniprot und Genecards. Jedes Gen wurde separat eingegeben und der genaue Funktionsverlust und die diversen Mutationen erhoben. Es erfolgte auch eine weitere PubMed-Suche mit dem NHL-Subtyp AND pediatric/adolescent AND das gesuchte Gen. Die Begriffe „Ataxia teleangiectasia“, „Nijmegen breakage Syndrome“, „CMMRD“, „X-linked lymphoproliferative disease“, „Wiskott Aldrich Syndrome“, „Cartilage hair Hypoplasia Syndrome“, „Hyper-IgE-Syndrome“ wurden sowohl separat als auch in Kombination mit (AND) „NHL“ gesucht und deren Gendefekt erneut in den genetischen Datenbanken untersucht.

Weiters wurde das Literaturverzeichnis der wesentlichsten Studien nach weiteren relevanten Arbeiten nach dem Schneeballsystem analysiert.

Zur Findung von vergangenen und derzeit laufenden klinischen Studien wurden bei Clinical trials (Clinicaltrials.gov und <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) nach „NHL“ und „birth to 18 years“ gesucht. Bereits durchgeführte Studien wurden auf Pubmed ermittelt und die eingeschlossenen Patient*innen nach dem Alter (unter 18 Jahre) und der Diagnose (NHL) geprüft. Studien an anderen NHL-Subtypen als die in dieser Arbeit beschriebenen, wurden exkludiert.

3.2 Literatúrauswahl

Es wurden alle Studien inkludiert, die sich mit folgenden Themen befassen:

- Genetische Veränderungen und Klinik von NHL bei Kindern und Jugendlichen
- Tumorprädispositionssyndrome mit einem erhöhten Risiko für NHL im jungen Alter (0-18 Jahre)
- Zielgerichtete Therapieansätze bei pädiatrisch-adoleszenten NHL.

Die Publikationen wurden nicht nach dem Impact Factor (IF) der Zeitschrift ausgewählt. Ausgeschlossen wurde die Mehrheit sehr verjährteter Publikationen (vor 2000), Publikationen, die sich rein mit Chemotherapieprotokollen oder Immuntherapien befassen, Publikationen mit Schwerpunkt adulter NHL, Studien über die NHL-Subtypen „follikuläres Lymphom“, „MALT“ und „primär mediastinales B-Zell-Lymphom“, einzelne Case Reports, nicht vollständig zugängliche Artikel und Studien in anderen Sprachen als Englisch und Deutsch.

Durch Ausarbeitung und Analyse der Literatur konnten alle Forschungsfragen beantwortet werden.

3.3 Graphik

Für die Erstellung der Graphik wurde das Programm BioRender verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 NHL- Genetik

Obwohl die Klassifizierung von NHL nach wie vor auf Morphologie und Immunphänotyp basiert, hat sich seit der Einführung von NGS die molekulare Charakterisierung von NHL deutlich verbessert. Mittlerweile weiß man, dass verschiedene Translokationen und Mutationen charakteristisch für unterschiedliche NHL-Subtypen sind.

Die häufigste genetische Veränderung bei NHL sind chromosomale Translokationen. Diese variieren oft zwischen den unterschiedlichen Subtypen und entstehen meist durch DNA-Brüche, die früh während der Lymphozytenentstehung auftreten. Viele der bei NHL-betroffenen Gene regulieren den Zellzyklus, Apoptose oder die Lymphozytenbildung. (Morton et al., 2009) Im Folgenden werden die häufigsten Alterationen bei den unterschiedlichen Subtypen dargestellt.

4.1.1 Burkitt Lymphom

BL sind durch eine Überexpression des Onkogens *MYC* gekennzeichnet, die aus einer Translokation des *MYC*-Lokus mit einem Enhancer eines Immunglobulin-Gens resultiert. (Taub et al., 1982) Zudem findet man häufig Mutationen in den Genen *ID3* oder *TCF3* (zweithäufigst), *CCDN3*, *TP53*, *SMARCA4*, *ARID1A* und Translokationen auf den Chromosomen 8 und 13. Bei BL kommt es gehäuft zur Aktivierung von B-Zellrezeptor-(BCR) und Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)-Signalwegen. (Sander et al., 2012; Schmitz et al., 2012) Im Unterschied zu adulten Formen, werden bei pädiatrischen BL speziell Anomalien der Chromosomen 1, 6, 7, 13, 17 und 22 beschrieben. (Lones et al., 2004; Onciu et al., 2006; Poirel et al., 2009)

* *MYC*

In fast allen Patient*innen kommt es durch eine Translokation von *MYC* auf dem Chromosom 8q24 auf ein Immunglobulin-Gen zu einer Überexpression vom Onkogen *MYC*. In der Mehrheit der Fälle betrifft dies den Genort der schweren Immunglobulinkette (IGH), d.h. es kommt zur Translokation (8;14)(q24;q32). In selteneren Fällen kommt es auch zur Translokation zur leichten Kette (Kappa – IGK: t(2;8)(p12;q24.1), oder Lamda – IGL: t(8;22)(q24.1;q11.2)). Die Immunglobulingene dienen als Verstärker und führen zur Überexpression von *MYC*. (Miles et al., 2016)

MYC ist ein Proto-Onkogen und kodiert neben verschiedenen Transkriptionsfaktoren für einen DNA-Bindungsfaktor, welcher sowohl aktivierend als auch inhibierend Zellzyklus, Apoptose und Zelltransformation steuern kann. (Llombart and Mansour, 2022) Über diesen Mechanismus reguliert *MYC* die Expression von zahlreichen Genen, die das Zellwachstum bzw. Zellzyklus beeinflussen. Myc hat einen wesentlichen Einfluss auf die B-Zell Proliferation, so dass eine Überaktivität von *MYC* zum unkontrollierten Zellwachstum und in Folge zu B-Zell-Entartungen führen kann. (De Alboran et al., 2001)

Mutationen von *MYC* dürften allerdings nicht allein für eine BL-Entstehung verantwortlich sein. Dazu bedarf es beispielsweise weiterer Mutationen in Genen, die im PI3K Signalweg involviert sind, oder einer Deletion von 13q. Die Deletionen del(13q14.3) und del(13q34) gehen mit einer schlechten Prognose einher. (Derebas et al., 2022)

* *TCF3 und ID3*

TCF3 kodiert für Transkriptionsfaktoren, die für die Lymphozyten-Entstehung notwendig sind. Durch Regulation wesentlicher Gene im Germinalzentrum, hat *TCF3* eine wichtige Rolle in der B-Zell Differenzierung. BL entstehen typischerweise aus Zentroblasten, den Zellen, die durch *TCF3* hochreguliert werden. Durch Aktivierung des PI3K-Signalweges führt *TCF3* zur unkontrollierten BCR-Stimulation und ermöglicht so das Überleben der BL-Zellen. Zusätzlich dazu aktiviert *TCF3* auch *CCDN3* und führt dadurch zur Zellzyklusprogression. *ID3* dient als negativer Regulator von *TCF3*. Durch Mutationen von *ID3* oder dessen Bindungsstelle auf *TCF3*, kommt es zu einer durchgehenden Aktivierung von *TCF3* bzw. assoziierten Transkriptionsfaktoren. (Schmitz et al., 2014) Sowohl Deletionen als auch Translokationen können dafür verantwortlich sein.

ID3 ist an zahlreichen Prozessen wie Zellwachstum, Zellalterung, Apoptose, Zelldifferenzierung, Angiogenese und auch neoplastischer Transformation beteiligt. Love et al. (2012) haben experimentell festgestellt, dass Mutationen den Zellzyklus aktivieren und die Zell-Proliferation fördern und *ID3* erstmals als mutierten Tumorsuppressor bei BL beschrieben. (Love et al., 2012)

* *CCDN3*

CCDN3 ist ein Protein-codierendes Gen aus der hoch-konservierten Cyclin-Gruppe. Eine wesentliche Funktion ist die Regulation von Cyclin-abhängigen-Kinasen und damit der Übergang von sowohl der G1 zur S-Phase, als auch der G2-Phase in die Mitose. (Cato et al., 2011; Peled et al., 2010) Cyclin-Mutationen sind gehäuft bei B-NHL zu finden. Auf Grund

von Gain-of-function-Mutationen kommt es zu einer vermehrten Zellzyklusaktivierung (Schmitz et al., 2012) und dadurch zur BL-Entstehung.

Mutationen von *ID3-TCF3-CCND3* stehen nicht mit der Prognose in Zusammenhang.

* *TP53*

TP53 ist ein Tumorsuppressor mit – je nach physiologischen Umständen - Funktionen wie Zellzyklusarrest, DNA-Reparatur und Apoptose. Zahlreiche unterschiedliche Mutationen wie Single Nucleotide Missense Varianten, Frameshift oder premature Stop Codons führen zu einem Funktionsverlust mit unterschiedlichem Schweregrad. (Olivier et al., 2010; Yin et al., 2002) Als Regulator des Zellzykluses und der Transkription spielen *TP53*-Mutationen bei vielen Tumoren eine wichtige Rolle. Eine Inaktivierung geht unter anderem mit einem unkontrollierten Lymphozytenwachstum einher und wird gehäuft bei BL und adulten DLBCL beschrieben. (Xu-Monette et al., 2012) Welche Rolle *TP53* in Bezug auf die Prognose hat, ist unklar. In einer großen britischen Studie hatten Patient*innen mit B-NHL und *TP53*-Abnormalitäten ein signifikant schlechteres Outcome. *TP53*-Mutationen können sowohl bereits bei Diagnose vorliegen als auch z.B. im Tumor-Progress neu entstehen. (Newman et al., 2022)

* *SMARCA4* und *ARID1A*

SMARCA4 und *ARID1A* gehören zur SWI/SNF („Related Matrix-Associated Actin-Dependent Regulator Of Chromatin Subfamily A Member“)-Gruppe und zählen zu den epigenetischen Regulatoren. Durch Aktivierung von Helikasen und ATPasen wird die Transkription diverser Gene durch Änderung der Chromatinstruktur beeinflusst. *SMARCA4* ist die am häufigsten mutierte Chromatin-ATPase in Tumoren. Mutationen treten am ehesten auf Grund von Missense Varianten in hochkonservierten Genbereichen auf. Da bei dominant-negativen Mutationen oft gleichzeitig eine erhöhte *MYC*-Expression gefunden werden kann, vermutet man eine Beeinflussung von *SMARCA4* auf weitere Onkogene. (Hodges et al., 2018) *ARID1A*-Mutationen wurden neben BL ebenso in weiteren Tumoren beschrieben. Durch Wegfall der Tumorsuppressiven Wirkung wird das Zellwachstum aktiviert und die Regulation von Genexpression und Genreparatur fällt aus. Welcher Mechanismus genau zu BL-Entstehung führt ist noch ungeklärt. (Pavlidou and Balis, 2020)

4.1.2 T-Lymphoblastisches Lymphom

Zu den wichtigsten genetischen Alterationen, die zu pädiatrischen T-LBL führen, zählen Mutationen in den Genen *NOTCH1*, *FBXW7*, *PTEN*, *KRAS* und *NRAS*, T-Zellrezeptor-Deletionen/Translokationen, Verlust der Heterozygotie (engl. Loss of heterozygosity – LOH) von 6q16, Deletion oder LOH von Chromosom 9p. In einer 2015 publizierten Studie von Bonn et al. wurden noch Mutationen in weiteren Genen wie *PAPPA*, *NFIL3*, *ZNF91*, *PHF6*, *MUC4* und *PRDM2* in Verbindung mit T-LBL gebracht (Bonn et al., 2015), jedoch sind diese wesentlich seltener und spielen keine Rolle bei der Risikostratifizierung. (Balbach et al., 2016)

* *NOTCH1* und *FBXW7*

Die häufigsten genetischen Veränderungen von T-LBL sind aktivierende Mutationen von *NOTCH1* und/oder *FBXW7* (N/F pos.), die bei etwa 50% der pädiatrischen Patient*innen festgestellt werden können. Vor allem Mutationen im *NOTCH/PI3K-AKT*-Signalweg spielen eine wesentliche Rolle in der Ätiologie. (Khanam et al., 2021)

Das *NOTCH1*-Gen dient zur Bildung des Notch1 Proteins, einem Transmembranrezeptor, der wichtige Funktionen in der Zelldifferenzierung, Zellproliferation und Apoptose hat. In der Hämatopoese ist *NOTCH1* für die Entwicklung von Stammzellen zu reifen T-Zellen notwendig. (Bonn et al., 2013)

Durch Ligandenbindung kommt es zur Heterodimerisierung des Rezeptors und Abspaltung von ICN1, einem Protein, das im Zellkern die Transkription aktiviert und so zur Bildung verschiedenster Zell- bzw. Gewebetypen beiträgt. Mutationen in diesem evolutionär konservierten Signalweg treten sowohl am Rezeptor als auch an der Bindungsstelle von ICN1 auf, so dass das Notch1 Protein sowohl ein Onkogen als auch ein Tumorsuppressor darstellt. *NOTCH1* Mutationen können unter anderem auf Grund einer Translokation von 9q34 - der Region wo sich *NOTCH1* und andere bekannte Onkogene von T-Zell Erkrankungen befinden - entstehen. Aktivierende Mutationen führen durch eine gesteigerte Zellproliferation zu T-LBL. Verglichen mit anderen genetischen Veränderungen ist die Prognose gut mit niedrigen Rezidivraten. (Patel et al., 2011; Samad et al., 2022)

Etwas seltener kommt es auch zu inaktivierenden Mutationen des Tumorsuppressors *FBXW7*. *FBXW7* ist involviert in Zellproliferation, Zellzyklus, Differenzierung und Apoptose und spielt eine wichtige Rolle in der Ubiquitinierung und Abschaltung von Genen, inklusive *NOTCH1*. Die Bindung an ICN1 leitet dessen Ubiquitinierung und Abbau im

Proteasom ein. (Callens et al., 2012) Durch *FBXW7*-Mutationen wird *NOTCH1* nicht abgebaut und es kommt zur Hyperaktivität. (O’Neil et al., 2007)

Man geht davon aus, dass die Interaktion von *FBXW7*-Mutationen mit weiteren Genen wie *MYC*, *CCNE1* etc. den onkogenen Effekt noch weiter verstärkt. (Bonn et al., 2013; Elizabeth Caldon, 2020; Yeh et al., 2018)

* T-Zell-Rezeptor-Rearrangements

In 18-44% der Patient*innen kommt es zu chromosomalen Translokationen von T-Zell Rezeptoren (TCR) mit diversen Onkogenen. Eine Translokation von TCR-Genen neben normalerweise in Lymphozyten stillgelegten Transkriptionsfaktoren, kann zu einer Onkogen-Aktivierung und zur malignen Entartung führen. (Cairo et al., 2005)

Auch eine T-Rezeptor-Gen (*TRG*)-Deletion auf Chromosom 7 (7p14) oder Rearrangements in diesem Bereich bzw. Mutationen in TCR, welche zu einer Unterbrechung der Ausreifung zu reifen T-Zellen führen, können für T-LBL-Entstehung verantwortlich sein. (Miles et al., 2016)

Zusätzlich dazu können Tumor spezifische TCR-Rearrangements zur Beurteilung des Therapieerfolgs und zur Analyse messbarer Resterkrankung (MRD) im Verlauf herangezogen werden.

* *PTEN*

PTEN ist ein Tumorsuppressor, der sehr häufig bei malignen Erkrankungen mutiert ist. *PTEN* ist Teil des PI3K/AKT/mTOR-Signalweges und codiert für eine Phosphatase, welche über den Zellzyklus die Zellproliferation reguliert. Mutationen im *PTEN*-Gen können durch den Verlust der Phosphatase-Aktivität zu einem Wegfall des inhibitorischen Effektes auf die Signaltransduktion und durch Aktivierung der PI3K-SKT-Kaskade zur unkontrollierten Proliferation und Lymphomentstehung führen. (Myers et al., 1998; Wang et al., 2015) *PTEN*-Mutationen sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die schlechteste Prognose haben Patient*innen mit zusätzlich LOH6q. (Balbach et al., 2016)

* LOH6q

Ein LOH vom langen Arm von Chromosom 6 (LOH6q) geht mit einer deutlich erhöhten Rezidivrate und einer schlechten Prognose einher. (Burkhardt et al., 2008, 2006) Auf Chromosom 6 befinden sich wichtige Tumorsuppressorgene, die bei einer Deletion zur Lymphomentstehung führen. Der genaue Mechanismus ist noch nicht genau geklärt.

(Burkhardt et al., 2006) Es wurde ein Zusammenhang mit *CASP8AP2* beschrieben, welches wiederum eine wichtige regulatorische Rolle in der Fas-induzierten Apoptose spielt. (Samad et al., 2022) Weiters befinden sich auf Chromosom 6 Gene für HLA1. Durch einen partiellen oder kompletten Verlust von HLA1-Antigenen können zytotoxische T-Lymphozyten gewisse Tumorpeptide weniger gut erkennen was zu einem Tumorzellescape führen kann. (Garrido et al., 2021)

* *KRAS* und *NRAS*

Aktivierende Mutation in den Onkogenen *KRAS* oder *NRAS* werden bei fast 10 % der T-LBL-Patient*innen gefunden. (Balbach et al., 2016) *KRAS* und *NRAS* gehören beide zum *RAS-MAPK*-Pathway - einem Signalweg der über GTPasen die Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Zellen reguliert und der sehr häufig bei malignen Erkrankungen mutiert ist. *KRAS* hat eine wesentliche Rolle in der Hämatopoese und ist auch für die B-Zell-Entwicklung, B-Zell Proliferation und Überleben essenziell. (Vendramini et al., 2022) Die Mutationen betreffen zumeist einzelne Aminosäureaustausche, die zu einer konstitutiven Aktivierung führen. (Jančík et al., 2010) Neueste Erkenntnisse zeigen, dass *KRAS*-Mutationen auch durch Beeinflussung des Tumormicroenvironments und Bildung von regulatorischen T-Zellen zur Krebsentstehung beitragen. (Vendramini et al., 2022)

* LOH9p

Eine weitere häufigere beobachtete genetische Alteration ist die Deletion bzw. ein LOH des kurzen Arms von Chromosom 9. Dabei wirken sich vor allem der Verlust der Tumorsuppressorgene *CDKN2A* und *CDKN2B* aus. (Guo et al., 2016) *CDKN2A* ist ein Gen, das durch Bindung an CDK4/6 und Cyclin D den Zellzyklus in der G1- und G2-Phase pausieren kann und somit die Zellteilung reguliert. (Goel et al., 2018) Bei Mutationen kommt es zu keiner stabilen Bindung, so dass das Zellwachstum nicht adäquat unterdrückt wird. *CDKN2B* kontrolliert über einen Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitor und Bindung an CDK4 und 6, ebenso das Zellwachstum und kann den Zellzyklus in der G1-Phase stoppen. (Bonn et al., 2012; Krieger et al., 2010) Beide Mutationen werden in NHL vor allem bei T-LBL gefunden. (Guo et al., 2016; Miles et al., 2016)

4.1.3 Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Auch das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist eine genetisch sehr heterogene Erkrankung. Der bei CAYA-Patient*innen seltene ABC-Subtyp aktiviert in erster Linie den

NF-KB-Signalweg. Die, in dieser Altersgruppe wesentlich häufigeren GCB-DLBCL, gehen vor allem mit Mutationen von *MYC* (8q24), *IGH-BCL2*, *BCL6*, *IRF4*, *EZH2* und *PTEN* einher. Häufige Translokationen mit schlechter Prognose sind *MYC/BCL2*, *MYC/BCL6* und *MYC/BCL2/BCL6*. (Derebas et al., 2022; Salam et al., 2020)

* *MYC*

Wie auch beim BL treten *MYC*-Mutationen häufig auf. Patient*innen mit *MYC* Rearrangements haben die schlechteste Prognose.

* *IGH-BCL2*

IGH-BCL2-Translokationen (t(14;18)(q32;q21)) führen zur Überexpression des *BCL2* Proteins. *BCL2* reguliert den programmierten Zelltod und Apoptose. Es wird unter anderem ein mitochondriales Membranprotein gebildet, welches die Apoptose von gewissen Zellen wie den Lymphozyten, hemmt. Bei Überexpression von *BCL2* durch Tumorzellen überleben die klonal transformierten Zellen länger und werden nicht abgebaut. (Hata et al., 2015)

* *BCL6*

BCL6 befindet sich auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3q26). Zahlreiche genetische und epigenetische Veränderungen in diesem Transkriptionsfaktor können zu B-Zell Lymphomen führen. Die Interaktion von *BCL6* mit Co-Repressoren führt zur B-Zell Proliferation. Sowohl Translokationen als auch Mutationen, sowie Interaktion von *BCL6* mit anderen mutierten Proteinen können Ursache für DLBCL sein, da es zu einem unkontrollierten B-Zell Wachstum kommt. (Yang and Green, 2019) Durch *BCL6* werden sowohl die Bildung des Keimzentrums (germinal center) als auch T-Zell spezifische Immunantworten reguliert. (Morton et al., 2009)

* *IRF4*

IRF4 kodiert für einen Lymphozyten-spezifischen Transkriptionsfaktor und ist wesentlich an der Differenzierung von B- und T-Lymphozyten beteiligt. Bei adulten T-LBL ist *IRF4* durch die Koordination der Expression wichtiger Gene wie z.B. *MYC*, eines der am häufigsten mutierten Gene und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. (Wong et al., 2020) *IRF4* kann, in Abhängigkeit von der Art der Mutation, sowohl als Onkogen als auch als Tumorsuppressor agieren.

Vor allem Translokationen von *IRF4* und IgH (t(6;14)(p25;q32)) führen zur Überexpression von *IRF4* und sind typisch für den seltenen Subtyp, dem indolenten großzelligen B-Zell Lymphom mit *IRF4* Rearrangement. (Pittaluga et al., 2017)

* *EZH2*

EZH-Mutationen findet man hauptsächlich bei GCB-DLBCL. *EZH2* reguliert u.a. durch Methylierung von Lysinenden auf Histonen die Expression von Genen, die für den Zellzyklus und die Zelldifferenzierung während der Embryogenese verantwortlich sind. Da Mutationen zur Zellproliferation und vermindertem Zelltod führen und diese gehäuft in Tumoren nachweisbar sind, gilt *EZH2* als Onkogen. (Duan et al., 2020)

4.1.4 Anaplastisch-großzelliges Lymphom

In mehr als 90% der Patient*innen kommt es zu einer Translokation von *ALK*. (Minard-Colin et al., 2015) *ALK* ist eine Tyrosinkinase, die eine wichtige Aufgabe in der Zellproliferation, Zellwachstum, Apoptose und in der Gentranskription hat. *ALK* kann auf verschiedenste Weise onkogen wirken – durch zusätzliche *ALK*-Kopien, durch Translokation und Fusion mit anderen Genen oder durch Mutationen im *ALK*-Gen. (Hallberg and Palmer, 2013) In der Mehrheit der Fälle (ca. 80%) führt eine Translokation von *ALK* auf Chromosom 2 auf das *NPM*-Gen auf Chromosom 5 (t(2;5)(p23;q35)) zu einer Überaktivierung der Tyrosinkinase. (Cairo et al., 2005; Drexler et al., 2000) Diese Translokation führt dazu, dass T-Zellen außertourlich *ALK* exprimieren und *ALK* Ligandenunabhängig aktiviert wird. Durch Phosphorylierung von *ALK* werden zahlreiche wichtige Signaltransduktionswege wie RAS/ERK, PI3K/AKT, JAK/STAT3 eingeschaltet, welche mit einer gesteigerten Zellproliferation und Inhibition der Apoptose einhergehen. (Minard-Colin et al., 2015) RAS/ERK und PI3K/AKT führen (unter anderem) zur Aktivierung der mTOR-Kinase und durch Phosphorylierung weiterer Faktoren zu Zellwachstum und Zellzyklusprogression. (Gao et al., 2013; Vega et al., 2006)

Durch Aktivierung von STAT3 werden vermehrt Anti-apoptotische Faktoren (z.B. BCL2) und Zellzyklusregulatoren transkribiert, was den ALCL-Zellen einen Überlebensvorteil bringt. Weiters konnte in Läsionen mit NPM1-*ALK* Fusionsproteinen eine Downregulation von STAT1 festgestellt werden. Man geht somit davon aus, dass STAT1 eigentlich als Tumorsuppressor in diesem Regelkreis agiert und dessen Funktion durch die Translokation verloren geht. (Wu et al., 2015) Von Crockett et al. wurden 2004 weitere mit NPM-*ALK* assoziierte Proteine wie unterschiedliche Adaptormoleküle, Kinasen, Phosphatasen und

Heat-Shock-Proteine als eventuelle therapeutische Ansatzpunkte beschrieben. (Crockett et al., 2004)

4.2 Tumorprädispositionssyndrome und NHL

Das Verständnis der erblichen Prädisposition für NHL hat in den letzten Jahrzehnten rapide zugenommen. Verwandte ersten Grades von NHL-, Hodgkin Lymphomen (HL)- und CLL-Patient*innen haben ein ~1,7-faches, 3,1-faches bzw. 8,5-fach erhöhtes Risiko, an den genannten Entitäten zu erkranken. (Morton et al., 2014)

Die meisten NHL im Rahmen von seltenen TPS treten früh und mit typischen klinischen Charakteristika auf. Es sind zumeist Erkrankungen des Immunsystems oder DNA-Reparaturstörungen. Die vererbten Keimbahnmutationen zeigen einen unterschiedlichen Vererbungsweg und haben ein deutlich erhöhtes Tumorrisiko gemeinsam.

4.2.1 Ataxia teleangiectasia

Ataxia teleangiectasia (AT) ist eine sehr seltene autosomal rezessiv vererbte Krankheit, die durch biallelische Mutationen des *ATM*-Gens auf Chromosom 11q22.3-23.1 verursacht wird. (Savitsky et al., 1995) Die meisten Patient*innen sind compound heterozygot und haben eine trunkierende Mutation, wobei in ca. 20% der Fälle auch in-frame Deletionen, Insertionen oder Missense Mutationen beobachtet wurden.

ATM kodiert für ein Protein, welches zur PI3K-Familie gehört und einer der wichtigsten Checkpoints in der Zellzyklus-Signalkaskade bei DNA-Doppelstrangbrüchen ist. Durch Phosphorylierung von zahlreichen Downstream Proteinen inklusive Tumorsuppressoren, Checkpointkinasen und –proteinen und DNA-Reparaturproteinen, ist *ATM* ein wichtiger Regulator zur Reparatur von Doppelstrangbrüchen und zur Einleitung der Zellapoptose. (Shiloh, 2014; Shiloh and Ziv, 2013) Eine unzureichende oder fehlerhafte Reparatur führt über eine Anhäufung von DNA-Schäden zur Genominstabilität und in weiterer Folge zu Malignomen. Betroffene mit AT haben ein 100-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von lymphatischen Malignomen, insbesondere von NHL (Taylor et al., 1996), wobei B-Zell NHL häufiger auftreten.

Die meisten Patient*innen erkranken an DLBCL oder BL. In einer kürzlich publizierten Studie wurde gezeigt, dass männliche Patienten ein höheres Krebsrisiko aufweisen als weibliche Betroffene. (Bakhtiar et al., 2021)

Circa 10-15% entwickeln ein Lymphom im Kindes- bzw. Jugendalter. (Taylor et al., 1996)

Das durchschnittliche Alter variiert in der Literatur. Laut Tran et al. liegt es zwischen 1-5 Jahren, während das mediane Alter laut Attarbaschi et al. 9,88 Jahre beträgt. (Attarbaschi et al., 2016; Tran et al., 2008) Die Patient*innen haben neben Lymphomen auch ein lebenslang erhöhtes Risiko für Leukämien, Magenkrebs und Hirntumore. Obwohl heterozygote Keimbahnmutationen bisher nicht mit einem erhöhten Lymphomrisiko assoziiert waren, gibt es Hinweise dafür, dass Frauen, die heterozygote Mutationsträgerinnen im *ATM*-Gen sind, ein erhöhtes Brustkrebs-Risiko haben. (Bakhtiar et al., 2021; Lazzari et al., 2021)

4.2.2 Nijmegen Breakage Syndrom

Biallelische Keimbahnmutationen im *NBN*-Gen auf Chromosom 8q21 führen zum Nijmegen Breakage Syndrom (NBS), das 1981 erstmals durch C. Weemaes et al. beschrieben wurde. (Weemaes et al., 1981) NBS ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung bei der eine Chromosomeninstabilität zu Mikrozephalie, Immundefizienz, rezidivierenden respiratorischen Infekten, Wachstumsretardierung und einer Krebsprädisposition führt. (Digweed and Sperling, 2004) Das betroffene *NBN*-Gen und dessen Protein Nibrin sind Teil des MRE11/RAD50 (MRN)-Doppelstrangbruch-Reparaturkomplexes und dienen sowohl der Reparatur von Doppelstrangbrüchen als auch der Aktivierung von Checkpoints von DNA-Schäden. *NBN* dient weiters der Aufrechterhaltung von Telomerlängen. (Carney et al., 1998; Zhu et al., 2000) Eine Defizienz des MRN-Komplexes führt zu Genominstabilität, Telomerverkürzung, einer fehlerhaften Meiose sowie dem Verlust von S- und G/G-Zellzyklus Kontrollcheckpoints. (D'Amours and Jackson, 2002; Grenon et al., 2001)

In nahezu 95% der Betroffenen findet sich eine 5bp-Deletion, wodurch es statt der Bildung eines funktionellen Nibrins zu verkürzten Proteinfsegmenten kommt. Diese Mutation gilt als Foundermutation in der slawischen Bevölkerung, weshalb sie verglichen mit der weltweiten Prävalenz von ca. 1:100.000 häufiger in der slawischen Bevölkerung Osteuropas vorkommt. (Varon et al., 2000)

Die durch Inaktivierung von *NBN* resultierende Chromosomeninstabilität führt zu bestimmten chromosomalen Rearrangements, welche in den T-Lymphozyten nachgewiesen werden können. Vor allem Aberrationen auf den Chromosomen 7 und 14 sind für das Auftreten von Immundefekten und NHL von Bedeutung, da sich die Breakpoints auf den Genabschnitten für T-Zellrezeptoren und Immunglobulinketten befinden. (Weemaes et al., 1994) Doppelstrangbrüche während der B- und T-Lymphozyten-Entstehung und während des Isotypenwechsels in reifen B-Zellen könnten ebenso erklären warum vor allem das Risiko für Lymphome, insbesondere für NHL, erhöht ist. (Pan et al., 2002; Van Engelen et

al., 2001) Man geht davon aus, dass Patient*innen mit NBS insgesamt ein 250-fach erhöhtes Lymphomrisiko haben. (Filipovich et al., 1992) Es treten vor allem reife B-Zell NHL - in erster Linie DLBCL - und T-LBL auf. (Gładkowska-Dura et al., 2008; Kruger et al., 2007; Seidemann et al., 2000) Bei Jugendlichen können auch periphere T-Zell-Lymphome gehäuft vorkommen. Das mediane Manifestationsalter bei NHL beträgt 9-9,5 Jahre. Es sind gering mehr männliche Patienten betroffen. Die Patient*innen haben bei Diagnose meist ein fortgeschrittenes Stadium und präsentieren sich vor allem mit sehr unspezifischen Symptomen wie Fieber und Lymphknotenvergrößerung. (Dembowska-Baginska et al., 2009; Seidemann et al., 2000)

4.2.3 Konstitutionelle Mismatch Repair-Defizienz

Die Konstitutionelle Mismatch Repair-Defizienz (engl. Constitutional Mismatch Repair Deficiency – CMMRD) wird durch biallelische Mutationen in den Mismatch-Reparatur (MMR)-Genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* und *PMS2* verursacht und wird autosomal-rezessiv vererbt. *PMS2* und *MSH6*-Mutationen treten am häufigsten auf. *MLH1* und *MSH2*-Mutationen sind seltener, gehen jedoch mit einer schlechten Prognose einher. (Wimmer et al., 2014)

Der MMR-Reparaturmechanismus ist wesentlich für die Genomintegrität und beseitigt Schäden an der DNA, die nach der Replikation entstehen, wie Basenfehlpaarungen und kleine Insertionen-Deletionen. (Hoell et al., 2014) Eine MMR-Defizienz durch Mutationen in einem dieser Gene führt zur Akkumulation von Schäden, die bereits im frühen Kindesalter zur Entstehung von Tumoren führen kann. Nicht selten kommt es auch zu mehreren Krebserkrankungen in einem Individuum.

Etwa ein Drittel aller CMMRD Patient*innen entwickelt eine maligne hämatologische Erkrankung, wobei vorwiegend T-LBL auftreten, mit einer Häufung von männlichen Patienten und einem medianen Alter von 7,1 Jahren. (Attarbaschi et al., 2016) In einer Arbeit von Rippberger et al. (2016) wurden alle in der Literatur dokumentierten CMMRD-Familien, von denen genug Information vorhanden war, beschrieben. Von 56 Patient*innen trat bei 41 ein Lymphom auf. Davon hatten die Mehrheit (27 Patient*innen) ein T-Zell Lymphom mit einem medianen Alter von 6 Jahren (0,4-14 Jahre) und 10 ein B-Zell Lymphom (u.a. 2 BL und 2 DLBCL). Vor allem mediastinale T-Zell Lymphome wurden gehäuft diagnostiziert. (Rippberger and Schlegelberger, 2016)

Heterozygote Mutationen in den MMR-Genen sind mit einem Lynch-Syndrom assoziiert, das zwar nicht mit NHL verbunden ist, jedoch mit einem erhöhten Risiko für Kolorektal-, Endometriumkarzinomen und weiteren gastrointestinalen und gynäkologischen Tumoren in Erwachsenenalter einhergeht. (Lynch et al., 2015)

4.2.4 X-linked lymphoproliferatives Syndrom

Das X-linked lymphoproliferatives Syndrom (XLP) ist eine lymphoproliferative Erkrankung, die auf Grund des X-chromosomal rezessiven Vererbungsmusters ausschließlich bei männlichen Patienten auftritt und mit einer geschätzten Inzidenz von 1:1.000.000 vorkommt. Prinzipiell unterscheidet man 2 Arten, die XLP1 und die noch seltenere Form XLP2.

Ursächlich für XLP1 sind Mutationen im *SH2DIA*-Gen bei Xq25. Es wurden unterschiedliche Mutationen beschrieben, die dazu führen, dass ein Signalmolekül zur Lymphozyten-Aktivierung nicht adäquat gebildet wird. Normalerweise führt die Ligandenbindung an den Rezeptor zur Phosphorylierung von intrazytoplasmatischen Signalwegen und in Folge zur Aktivierung von Abwehrzellen. Durch Mutationen fällt die Bildung von Abwehrzellen aus und es kommt zur Zytokinüberproduktion und zum Gewebeschaden. (Pende et al., 2019)

XLP2 entsteht durch Mutationen im *XIAP*-Gen welches ebenso auf Xq25 lokalisiert ist. *XIAP* reguliert die Apoptose von Lymphozyten im Rahmen eines Immungeschehens. (Rigaud et al., 2006) Durch funktionelle Studien konnte gezeigt werden, dass T-Zellen eine erhöhte Sensitivität gegenüber Apoptose aufweisen und dass es neben einer beeinträchtigten Zytokinproduktion auch zu einer allgemeinen Dysregulation des Immunsystems kommt. (Latour and Aguilar, 2015)

In erster Linie führen beide XLP-Mutationen zu einem Immundefekt mit Schwierigkeiten gegen EBV-Infektionen anzukämpfen. In Folge können eine hämophagozytische Lymphohistiozytose oder NHL auftreten. NHL können aber auch ohne vorausgehende EBV-Infektion entstehen. Es treten ausschließlich reife B-Zell NHL auf – in erster Linie BL (Purtilo and Grierson, 1991) oder DLBCL. Das mediane Alter bei NHL-Diagnose sind 6,04 Jahre. (Attarbaschi et al., 2016)

4.2.5 Wiskott-Aldrich Syndrom

Das Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS) ist eine seltene (Inzidenzrate von 1:100.000-250.000), X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im *WASP*-

Gen auf Xp11.22-23 entsteht. Das *WASP*-Gen wird ausschließlich in hämatopoetischen Zellen exprimiert und ist für zahlreiche Lymphozyten-Funktionen wesentlich. Durch nukleäre Polymerisation von Aktinfilamenten koordiniert WasP die Signal-Übermittlung von Rezeptoren nach intrazellulär und leitet die homologe Rekombination bei DNA-Schäden ein. (Schrank et al., 2018) Weitere Funktionen sind die Bildung von Signalkomplexen und Synapsen. Durch Mutationen kommt es neben Signaltransduktions (u.a. von BCR und TCR) - und Zytoskelett-Veränderungen auch zur Beeinträchtigung in der Synapsenbildung von NK-, B- und T-Zellen. (Coccia et al., 2012; Sun et al., 2019)

Abgesehen von einer Mikrothrombozytopenie und Ekzemen, ist eine Immundysregulation mit rezidivierenden Infekten und neoplastischer Transformation typisch. Das Risiko ein Malignom zu entwickeln ist 100-fach erhöht verglichen mit gesunden Gleichaltrigen. (Coccia et al., 2012; Elenitoba-Johnson and Jaffe, 1997) Auch EBV-assoziierte Tumore werden beim WAS deutlich häufiger beschrieben. Etwa 7% aller Patient*innen entwickeln zwischen 7,5 bis 9,5 Jahren ein reifes B-Zell NHL, typischerweise DLBCL, oft mit ZNS-Beteiligung. (Attarbaschi et al., 2016; Coccia et al., 2012; Tran et al., 2008) Von immunologischer Seite sind einerseits eine zunehmende Abnahme von T-Zellen bei normalen B-Zellen und andererseits verminderte IgM-Werte typisch. (Senapati et al., 2014; Tran et al., 2008)

4.2.6 Knorpel-Haar-Hypoplasie

Die Knorpel-Haar-Hypoplasie oder Hypoplasie- Syndrom (CHH) ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen im *RMRP*-Gen auf Chromosom 9p21-p12 verursacht wird. Die Inzidenz wird auf 1:18.000-23.000 geschätzt. Typischerweise entwickeln die Patient*innen eine Skelettdysplasie mit daraus resultierendem Kleinwuchs, Hypoplasie der Haare und gelegentlich Immundefizienzen. (Mäkitie and Kaitila, 1993)

Durch Mutationen in *RMRP* kommt es zu Veränderungen in der Zytokinsignaltransduktion und in Genen, die das Zellwachstum sowie den Zellzyklus in reifen Lymphozyten kontrollieren. Da die RNA, die durch *RMRP* normalerweise gebildet wird, auch mit der Telomerase Reverse Transkriptase interagiert, führen Mutationen in *RMRP* zu einem Telomer-Funktionsverlust, was ebenso das erhöhte Malignitätsrisiko erklären könnte. Patient*innen mit einem CHH haben ein 5-fach erhöhtes Risiko einen Tumor – vor allem ein NHL - zu entwickeln. In einer Studie von Kukkola et al. (2022) wurden 160 CHH Patient*innen untersucht, von denen 16 ein Lymphom mit einem medianen Alter von 26.4 Jahren entwickelten. Der jüngste Patient in dieser Studie war 6.4 Jahre alt. Das häufigste

NHL war ein DLBCL und die Mehrheit zeigte bereits ein fortgeschrittenes Tumorwachstum. (Kukkola et al., 2022)

4.2.7 Hyper-IgE-Syndrom

Das autosomal dominant vererbte Hyper-IgE-Syndrom (AD-HIES) ist ein sehr seltener (Inzidenz 1:1.000.000) primärer Immundefekt, der durch hohes Serum-IgE (>2000 IU/ml), rezidivierende Staphylokokken-Hautabszesse und rezidivierende Pneumonien gekennzeichnet ist. Während man in 30% der Fälle keine genetische Ursache findet, können in 70% der Betroffenen heterozygote Mutationen im *STAT3*-Gen (17q21.31) nachgewiesen werden. (van der Werff ten Bosch and van den Akker, 2016a) Circa 10-30% der Betroffenen mit HIES entwickeln ein Malignom, vor allem aggressive B-NHL. Das Alter bei Malignomentstehung ist sehr variabel vom Kindesalter bis ins späte Erwachsenenalter.

4.2.8 Andere Syndrome

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Syndromen, gibt es noch eine Reihe weiterer genetischer Erkrankungen, bei denen NHL in sehr seltenen Fällen beschrieben wurden. Zu diesen zählen Down-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1, ALPS (Autoimmun-Lymphoproliferatives Syndrom) und das Hyper-IgM Syndrom. (Attarbaschi et al., 2016; Price et al., 2014)

4.3 Therapieansätze

Die vielversprechendsten Behandlungsmethoden für NHL betreffen neue Antikörpertherapien gemeinsam mit Immunmodulatoren, welche gegen Oberflächenmoleküle der Tumorzellen gerichtet sind. (Fuertes et al., 2020) Die meisten klinischen Studien mit pädiatrischen NHL befassen sich vorwiegend mit immunmodulatorischen Angriffspunkten und nur wenige sind auf genetische und epigenetische Signalwege gerichtet. Wesentliche Therapiestrategien umfassen die Inhibition von BCR-Signalwegen, SYK („Spleen Associated Tyrosine Kinase“), BCL-2 („B-Zell-Lymphom-2“), PI3K/mTOR/AKT, dem Cyclin D3/CDK6-Pathway und epigenetischen Mechanismen. (Cairo and Beishuizen, 2019)

In Tabelle 2 werden alle bei CAYA bisher durchgeführten bzw. derzeit laufenden klinischen Studien mit genetischen bzw. epigenetischen Angriffspunkten dargestellt.

Tabelle 2: Klinische Studien zu zielgerichteten Therapien mit genetischen und epigenetischen Targets

Therapie-Target	Lymphom-Subtyp	Therapie	Literatur
ALK	ALCL	Crizotinib	NCT01524926 NCT01606878 NCT00939770 ITCC053 NCT01979536 NCT02034981
		Brigatinib	NCT04260009
		Ceritinib	NCT01742286
		Alectinib	(Fukano et al., 2020) (Hare et al., 2021)
TKI: Bruton Tyrosinkinase	DLBCL	Ibrutinib	(Minard-Colin et al., 2015) NCT02703272
		Acalabrutinib	NCT03571308
JAK	LBL	Ruxolitinib	NCT03117751
Andere TKI	NHL	Erdaftinib	NCT03210714
		Surufatinib	NCT05093322
PI3K	B-NHL	Idealisib	NCT03349346 (Galardy et al., 2016)
		Copanalisib	NCT03458728
mTOR	LBL (DLBCL, ALCL)	Temsirolimus, Everolimus	NCT03328104
PI3K/mTOR	B-NHL	Samotolisib	NCT03155620
Histon-Deacetylase- Inhibitor	NHL	Vorinostat +/- Immuno- chemotherapy	NCT04220008
		Panobinostat	NCT01321346
		Chidamide	<i>NCT03602131 (über 18a)</i>
CDK 4/6	B-NHL	Palbociclib	NCT02693535
EZH2	NHL	Tazemetostat	NCT03213665
Anti-PD-1 Antikörper	NHL	Nivolumab	NCT02304458 NCT02581631 NCT05255601 NCT03703050
		Atezolizumab	EudraCT-Nr: 2014-004697-41
		Durvalumab	EudraCT-Nr.: 2018-003118-42
BCL-2	NHL	Venotoclax	NCT03236857 NCT03844048
		Navitoclax	NCT03181126

CCR7	NHL	JBH492	NCT04240704
Purinanalogon	T-LBL	Nelarabin	(Sorge et al., 2016) (Barth and Minard-Colin, 2019) NCT00408005 NCT00501826
Proteasom-Inhibitor	T-LBL	Bortezomib	NCT02112916 NCT02518750
Purin Nucleosid Phosphorylase	T-LBL	Forodesine	<i>NCT00742495 (keine Patient*innen rekrutiert)</i>
Isocitrat-Dehydrogenase-Inhibitoren	NHL	Ivosidenib	NCT04195555

4.3.1 Inhibition von Signaltransduktionswegen

* Tyrosinkinaseinhibitoren:

Die Inhibition von B-Zellrezeptor-Signalwegen erfolgt u.a. durch Hemmung der Bruton Tyrosinkinase (BTK). BTK ist ein Signalmolekül, das Signale vom BCR und Zytokinrezeptor intrazellulär weitergibt. Die Inhibition der BTK verhindert Proliferation, Chemotaxis und Zelladhäsion und führt in Folge zur Zellapoptose. (Brivio et al., 2022) BTK-Inhibitoren wirken gegen maligne B-Zellen und haben zusätzlich auch einen Einfluss auf das Tumormicroenvironment. (Minard-Colin et al., 2015) Ein entsprechendes Medikament ist der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Ibrutinib, der von 2016 bis 2021 in einer internationalen Phase III-Studie (SPARKLE, NCT02703272) bei reifen r/r (refractory/relapsed) B-Zell NHL getestet wurde. In dieser Studie wurden die Patient*innen in zwei Gruppen randomisiert: Ibrutinib mit R-ICE (Rituximab und ICE) versus R-VICI (Rituximab und VICI)-Chemotherapie. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es zu keiner Optimierung des EFS (Event Free Survival) unter Ibrutinib kam. (Burke et al., 2023)

Ein weiteres Medikament mit ähnlicher Wirkung ist Acalabrutinib. In einer kürzlich geschlossenen Phase Ib/II-Studie (REMODL-A, NCT03571308) bei über 16-jährigen Patient*innen mit DLBCL wurde die Wirksamkeit von Acalabrutinib in Kombination mit dem Chemotherapieblock R-CHOP untersucht. Bis dato wurden noch keine Studienergebnisse publiziert.

Erdaftinib führt durch Inhibition von FGFR zur Unterbrechung einer, für das Tumorzellwachstum, wichtigen Signalkaskade. Dieser Effekt wird in einer derzeit aktiven,

aktuell nicht rekrutierenden Phase II-Studie (MATCH trial, NCT03210714) bei u.a. r/r NHL getestet.

Ein gegen VEGFR und FGFR gerichteter TKI ist Surufatinib. In Kombination mit Gemcitabine gibt es derzeit eine Phase I/II-Studie für r/r Lymphome (und solide Tumore) mit bekannten Mutationen in den genannten Signalwegen. (NCT05093322) Surufatinib inhibiert die Angiogenese und wirkt immunmodulierend.

Ruxolitinib ist ein Inhibitor von JAK-Kinasen und wird derzeit in einer Phase II/III-Studie bei LBL in Kombination mit Polychemotherapie getestet. (NCT03117751) JAK-Kinasen sind intrazytoplasmatische Tyrosinkinasen und bilden mit STAT einen wichtigen und schnellen Signaltransduktionsweg, der sowohl von Zytokinen als auch z.B. von Wachstumsfaktoren aktiviert werden kann.

* PI3K/mTOR/AKT:

Ein wichtiger Signalweg mit mehreren Therapieoptionen sowohl gegen B- als auch T-Zell-Lymphome ist PI3K/mTOR/AKT. PI3K wird normalerweise von BCR und TCR aktiviert und führt zur Phosphorylierung weiterer Signalmoleküle – u.a. von AKT. AKT führt als Proto-Onkogen zur Proteinsynthese, Zellproliferation, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und Inhibition der Apoptose. Zahlreiche mit Lymphomen in Verbindung stehende Downstream-Moleküle wie BCL2, NF-KB, FOXO1 und mTOR werden durch AKT beeinflusst. (Barth and Minard-Colin, 2019; Nicholson and Anderson, 2002) In zahlreichen Maus-Modellen konnte gezeigt werden, dass eine vermehrte Aktivierung von PI3K und AKT bzw. eine Inhibition von PTEN zur Lymphomentstehung führten. PTEN antagonisiert die Phosphorylierung durch PI3K, so dass es bei PTEN-Mutationen zu einer vermehrten Aktivierung von PI3K/mTOR/AKT kommt. Es wurden bereits mehrere Medikamente entwickelt, die in den PI3K/mTOR/AKT-Signalweg eingreifen, jedoch nur wenige die bei (pädiatrischen) NHL eingesetzt werden können. Abgesehen von Idealisib sind keine weiteren PI3K-Inhibitoren zugelassen. In einer europäischen Studie sollte Idealisib in Kombination mit R-ICE in pädiatrischen Patient*innen mit r/r B-NHL getestet werden. Die Studie musste jedoch zurückgezogen werden, da die „European Medical Agency“ nach schwerwiegenden letalen Infektionen Toxizitätsbedenken hatte. (NCT03349346) Alle weiteren PI3K-Inhibitoren, wie z.B. Copanlisib (NCT03458728) zeigten bei Patient*innen mit B-NHL nur ein geringes Therapieansprechen.

Inhibitoren von mTOR sind Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus. mTOR führt über verschiedene Signalwege zur Proliferation von u.a. T-Lymphozyten. In diversen Studien wurden diese mit unterschiedlichem Erfolg bei r/r DLBCL, ALCL und LBL eingesetzt. Temsirolimus wurde in Kombination mit Etoposid und Cyclophosphamid in einer Phase I-Studie bei relapsed ALL und LBL-Patient*innen getestet. (NCT01614197) Es zeigte sich zwar bei Allen ein Therapieansprechen jedoch wurden ausschließlich ALL-Patient*innen behandelt. (Rheingold et al., 2020) In einer derzeit rekrutierenden Phase I-Studie wird die Kombination von Everolimus, Nelarabine (s.u.), Cyclophosphamid und Etoposid (ENCERT, NCT03328104) bei über 2-jährigen mit T-LBL eingesetzt.

Auch duale Inhibitoren gegen PI3K und mTOR wurden bei r/r B-Zell-Lymphomen verabreicht. (Papadopoulos et al., 2015) Prä-klinische Analysen wiesen ein gutes Ansprechen von Omipalisib bei BL auf. In klinischen Studien zeigte der duale Inhibitor Votalisib jedoch nur ein minimales Ansprechen bei B-NHL. Von der COG (Children's Oncology Group) wird derzeit im Rahmen der MATCH-Studie Samotolisib (LY3023414, NCT03155620) bei pädiatrischen Patient*innen mit Mutationen im PI3K/mTOR Signalweg eingesetzt. (Barth and Minard-Colin, 2019)

* Cyclin-Kinase-Inhibitor:

Durch Phosphorylierung von Proteinen sind Cyclin-abhängige Kinasen (CDK) an der Kontrolle von Zellteilung, Zellwachstum, Differenzierung, Migration und Zelltod beteiligt. Deregulationen in einem dieser Prozesse führen normalerweise zur Zellapoptose. Bei Mutationen und einer unkontrollierten Phosphorylierung kommt es zur ungebremsten Zellproliferation und in Folge zur malignen Entartung.

In der TAPUR-Studie (NCT02693535) wird derzeit neben weiteren Medikamenten Palbociclib bei über 12-jährigen mit fortgeschrittenen Tumoren getestet. Palbociclib inhibiert gezielt CDK 4/6, welche durch Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins normalerweise die G1/S-Transition im Zellzyklus steuern. Durch den Zellzyklusarrest wird die DNA-Replikation unterbrochen und die Tumorzellproliferation in Folge gestoppt. (Łukasik et al., 2021) Die Studie ist offen für Patient*innen mit u.a. B-NHL, die durch etablierte Standardtherapien nicht geheilt werden können.

* Apoptose-Signalweg BCL-2:

BCL-2-Inhibitoren dienen der Apoptose-Einleitung von Tumorzellen. In einer Phase I-Studie wurde Venetoclax bei u.a. r/r NHL-Patient*innen getestet. Ergebnisse der erst

kürzlich geschlossenen Studie sind noch ausständig. (NCT03236857) Eine Phase III-Studie für Patient*innen, die Venetoclax bereits erhalten und vertragen haben, ist derzeit im Gange und soll vor allem Informationen zur Langzeitverträglichkeit/-komplikationen liefern. (NCT03844048)

* **Proteasom-Inhibitor Bortezomib:**

Proteasome dienen dem Abbau von Proteinen in den Zellen und beeinflussen dadurch zahlreiche Stoffwechselprozesse und die Zellregeneration. Durch Inhibition kommt es neben einer Downregulation von Wachstumsfaktoren, einer Hemmung der Angiogenese und der Expression verschiedenster Adhäsionsmoleküle auch zur Hemmung der NF-KB und NOTCH1-Signalwege. Dieser Effekt wird in einer randomisierten Phase III-Studie bei u.a. T-LBL mit Stadium II-IV getestet. Bortezomib als Frontline-Medikament soll die Anzahl der Lymphomzellen durch Inhibition von Wachstumsfaktoren reduzieren und die Tumorzellen für Zytostatika sensibilisieren. Die Studie ist noch aktiv - derzeit werden jedoch keine Patient*innen rekrutiert. (NCT02112916)

In einer Phase II-Studie wurden Bortezomib, Panobinostat und liposomales Vincristin als Re-Induktionstherapie in Kombination mit weiteren Zytostatika bei rezidiviertem T-LBL (und ALL) eingesetzt. Panobinostat und liposomales Vincristin wurden zuvor noch nicht bei CAYA getestet. Die Studie musste wegen zu geringer Patient*innen-Rekrutierung geschlossen werden. (NCT02518750)

4.3.2 Epigenetische Angriffspunkte

Mutationen in Enzymen die für Methylierung, Acetylierung, Phosphorylierung oder Ubiquitinierung zuständig sind, können ebenfalls für eine NHL-Entstehung verantwortlich sein. Vor allem DLBCL weisen gehäuft Mutationen in Histon-modifizierenden Genen auf, die als Ziele für eine Therapie genutzt werden können

* ***EZH2*-Inhibition:**

EZH2 kodiert für eine Histon-Methyltransferase und spielt als Onkogen eine wichtige Rolle in der Proliferation und Formation von GCB-Zellen. Mutationen im *EZH2*-Gen können vor allem bei DLBCL- und BL-Fällen nachgewiesen werden. Tumorzellen mit Gain-of-function Mutationen in *EZH2* führen zu epigenetischem Silencing von Tumorsuppressorgenen, B-Zell-Proliferation und klonaler Expansion von Lymphomzellen. Wichtige Gene, die für die Zellwachstumskontrolle und B-Zell-Differenzierung zuständig sind, werden durch *EZH2*

supprimiert. (Chung, 2022) Ein *EZH2*-Inhibitor, der bei pädiatrischen r/r-NHL Anwendung findet, ist Tazemetostat. Für Patient*innen mit *EZH2*, *SMARCB1* oder *SMARCA4*-Mutationen besteht die Möglichkeit an der MATCH-Studie (NCT03213665) teilzunehmen. Die Studie ist per se aktiv, wurde derzeit allerdings von der FDA pausiert, da es bei einem behandelten Patienten zu einem sekundären T-Zell-Lymphom kam.

* HDAC-Inhibition:

Histon Deacetylasen (HDAC) entfernen Acetylgruppen auf Histonen, was zu einer vermehrten DNA-Bindung führt. Durch Blockierung der DNA an diesen Stellen können keine Transkriptionsfaktoren binden und die Genexpression wird dadurch gestoppt. Eine HDAC-Inhibition führt zum Zellzyklusstop und Tumorzellapoptose. Panobinostat, ein HDAC-Inhibitor wurde bei 8-21-jährigen mit u.a. r/r NHL in einer Phase I-Studie eingesetzt. Fünf Lymphom-Patient*innen wurden inkludiert, wobei nicht nachvollziehbar ist, ob es sich um NHL oder HD handelte und ob das Alter unter 18 Jahre war. (NCT01321346) In einer Phase II-Studie soll Vorinostat, ein weiterer HDAC-Inhibitor, bei über 12-jährigen r/r NHL-Patient*innen gemeinsam mit Gemcitabine/Clofarabine/Busulfan im Rahmen der Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation eingesetzt werden. (NCT04220008)

4.3.3 Checkpoint-Inhibitoren

Nivolumab ist ein Antikörper gegen PD-1 („Program Death“). Tumorzellen exprimieren oftmals vermehrt PD-L1 und PD-L2-Oberflächenliganden, die dazu führen, dass das Immunsystem diese nicht als maligne erkennt. (Harker-Murray et al., 2020; Hu et al., 2018) Bei Erwachsenen konnte bei der Mehrheit der Patient*innen mit Nivolumab zumindest ein „partial response“ erzielt werden, so dass eine Phase I/II- Studie (+/-Ipilimumab) bei Kindern und Jugendlichen mit u.a. DLBCL und BL-Rezidiven von der COG durchgeführt wurde. (NCT02304458) Es konnte zwar in - vor offiziellem Studienende - durchgeführten Analysen ein Ansprechen von Lymphom-Patient*innen mit PD-L1-Expression festgestellt werden, wobei dies nur auf einen von zehn an NHL-Erkrankten zutraf. (Davis et al., 2020) In einer Phase I/II-Studie wurde bis März 2023 Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin (CheckMate 436) eingesetzt. Brentuximab ist ein gegen CD30 gerichtetes Antigen. CD30 ist ein Membranprotein, welches normalerweise auf B- und T-Lymphozyten zu finden ist und von Lymphomzellen oft verstärkt exprimiert wird. Es wurden 145 Patient*innen ab dem 16. Lebensjahr eingeschlossen. Die häufigste Indikation waren DLBCL. Da die

Mehrheit der Patient*innen das Erwachsenenalter bereits erreicht hatte, werden die noch ausstehenden endgültigen Ergebnisse nur eingeschränkt für CAYA Patient*innen auswertbar sein. (NCT02581631)

Nivolumab wird aktuell in einer weiteren Phase I/II-Studie in Kombination mit Relatlimab getestet (RELATIVITY-069, NCT05255601). Relatlimab ist ebenso ein Checkpoint-Inhibitor wie ein Antikörper der an LAG-3 (Lymphozyten-Aktivierungsgen-3)-Rezeptoren auf u.a. T-Zellen bindet. Der LAG-3-Signalweg führt normalerweise zur Inhibition einer Immunantwort. Durch Blockade des Rezeptors kann eine Immunreaktion erfolgen und die Tumorzellen bestenfalls erkannt werden. Eingeschlossen werden Patient*innen mit r/r DLBCL oder ALCL. Für BL ist dieses Medikament nicht indiziert.

Da NPM1-ALK typischerweise mit einer erhöhten PD-L1-Expression einhergeht, zeigten ALK-positive ALCL in einzelnen Case Reports ein gutes Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab. (Hare et al., 2021) Nivolumab findet derzeit offiziell in einer Phase II-Studie (NIVO-ALCL, NCT03703050) bei ALK-positiven ALCL-Patient*innen Anwendung, die entweder eine progressive Erkrankung haben oder zur Konsolidierung nach erreichter Remission.

Ein weiterer in Phase I/II-befindlicher PD-L1-Inhibitor ist Durvalumab als Monotherapie bzw. in Kombination mit Tremelimumab (Checkpointinhibitor, CTLA-4-Inhibitor). (EudraCT-Nr.: 2018-003118-42)

In einer bereits beendeten klinischen Studie erfolgte die Verabreichung von Atezolizumab bei u.a. r/r NHL. (MPDL3280A) Von 3 eingeschlossenen NHL-Patient*innen war nur einer unter 18 Jahre alt und bei allen 3 war das Ansprechen schlecht, so dass Atezolizumab bei NHL nicht erneut eingesetzt wurde. (EudraCT Number: 2014-004697-41)

4.3.4 Purinanaloga

Nelarabine ist ein von der FDA für refraktäre T-LBL zugelassenes T-Zell-spezifisches Nucleosidanalogen. Von der COG wurde in einer Phase III- Studie Nelarabine gemeinsam mit der Protokollgemäß-vorgesehenen Standardchemotherapie getestet. (NCT00408005) Bei Hochrisiko-T-LBL-Patient*innen konnte keine Verbesserung des DFS (Disease Free Survival) festgestellt werden. In einer anderen Phase II-Studie erreichten 5 von 39 Patient*innen mit r/r T-LBL und ALL eine komplette Remission durch Nelarabine. (Barth and Minard-Colin, 2019) In einer weiteren derzeit offenen Phase II-Studie wird Nelarabine derzeit mit Standardchemotherapie (Cyclophosphamid, Vincristin, Cytarabin, Doxorubicin,

Dexamethason, Prednison, Mercaptopurin, PEG-Asparaginase und Venetoclax) bei T-LBL (und ALL) eingesetzt. (NCT00501826)

4.3.5 ALK-Inhibitoren

* Crizotinib:

Durch Blockade von wichtigen Enzymen für das Tumorzellwachstum (z.B. Tyrosinkinase-Rezeptor ALK) wurde Crizotinib in Phase I-Studien eingesetzt und zeigte sehr gute Ansprechraten bei r/r ALCL. (NCT01524926, NCT01606878, NCT00939770) In einer von der ITCC durchgeführten Studie wurde Crizotinib mit Vinblastin bei rezidierten ALCL Patient*innen verabreicht – die Studie musste Toxizitätsbedingt geschlossen werden. (ITCC053) Crizotinib ist nichtsdestotrotz inzwischen ein von der FDA zugelassenes Produkt zur Behandlung von über 1-jährigen r/r ALK-positiven ALCL.

In einer derzeit aktiven, jedoch - auf Grund mehrerer beschriebener Fälle mit Thrombosen - aktuell nicht rekrutierenden Studie, wird Crizotinib bei neu-diagnostizierten ALCL-Patient*innen mit Stadium II bis IV in Kombination mit dem ALCL99-Protokoll von der COG getestet. (NCT01979536)

Auch von der EICNHL-Gruppe wurde Crizotinib in einer randomisierten Studie bei Mittel- bis Hochrisiko-Patient*innen eingesetzt. (Minard-Colin et al., 2015)

In einer französischen Phase II-Studie (AcSé, NCT02034981) wurde Crizotinib bei u.a. ALK-positiven r/r ALCL verabreicht. Von 24 Patient*innen mit einem medianen Alter von 19 Jahren, haben 67% ein Ansprechen nach 8-wöchiger Behandlung gezeigt. Es wurde bei allen Patient*innen nach einer medianen Therapiedauer von 3.7 Monaten abgebrochen. Entweder auf Grund eines Progresses, AE (adverse events), geplanter Stammzelltransplantation oder aus eigenem Wunsch. (Brugières et al., 2023)

* Brigatinib:

Brigatinib hätte ebenso in einer Phase I-Studie in Kombination mit dem ALCL99- Protokoll bei CAYA Patient*innen getestet werden sollen. Noch vor Rekrutierung wurde die Studie jedoch von der Firma eingestellt. (NCT04260009)

* Alectinib:

Alectinib ist ein in Japan zugelassener ALK-Inhibitor bei rezidierten ALCL Patient*innen. (Fukano et al., 2020)

* Ceritinib:

Ceritinib bindet mit einer höheren Affinität als Crizotinib an ALK, geht jedoch mit mehr Toxizität einher. In einer Phase I-Studie wurde es bei 2 NHL Patient*innen als Single-Agent eingesetzt und führte bei Beiden zu einer kompletten Remission. (NCT01742286)

4.3.6 CC-Chemokine Rezeptor 7-Inhibitor

Es ist die erste Studie in der ein Antikörper gegen CC-Chemokine Rezeptor 7 (CCR7) in Kombination mit einem Medikament gegen DM4 (JBH492) eingesetzt wird. Zielgruppe sind über 12-jährige Patient*innen mit CLL oder B- und T-NHL. Die Studie ist derzeit aktiv, jedoch aktuell nicht-rekrutierend. CCR7 ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor, der oft von Lymphomzellen exprimiert wird. Durch Bindung des Antikörpers gegen CCR7 auf den Tumorzellen und Freisetzung des zytotoxischen, an Tubulin-bindenden DM4 kommt es zur Inhibition der Zellteilung und des Zellwachstums. Bis dato wurden nur 3 jugendliche Patient*innen eingeschlossen, die Mehrheit sind Erwachsene. (NCT04240704)

4.3.7 Isocitrat-Dehydrogenase-Inhibitoren

Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Mutationen werden immer häufiger in Tumoren gefunden. IDH spielt eine wichtige Rolle im Citratzyklus. Durch oxidative Decarboxylierung entsteht aus Isocitrat α -Ketoglutarat. Mutationen führen zur Entstehung von Metaboliten, welche die Zellteilung aktivieren und DNA-Reparaturmechanismen hemmen können. Es gibt sowohl Loss-of-function als auch Gain-of-function-Mutationen. (Derebas et al., 2022) In einer Phase II-Studie (MATCH trial, NCT04195555) wird aktuell der Einsatz von Ivosidenib bei u.a. r/r NHL mit Mutationen im IDH-Signalweg geprüft. Ivosidenib soll das Wachstum der Tumorzellen blockieren.

Derzeit mögliche Angriffspunkte bei pädiatrischen NHL sind in Abbildung 1 dargestellt.

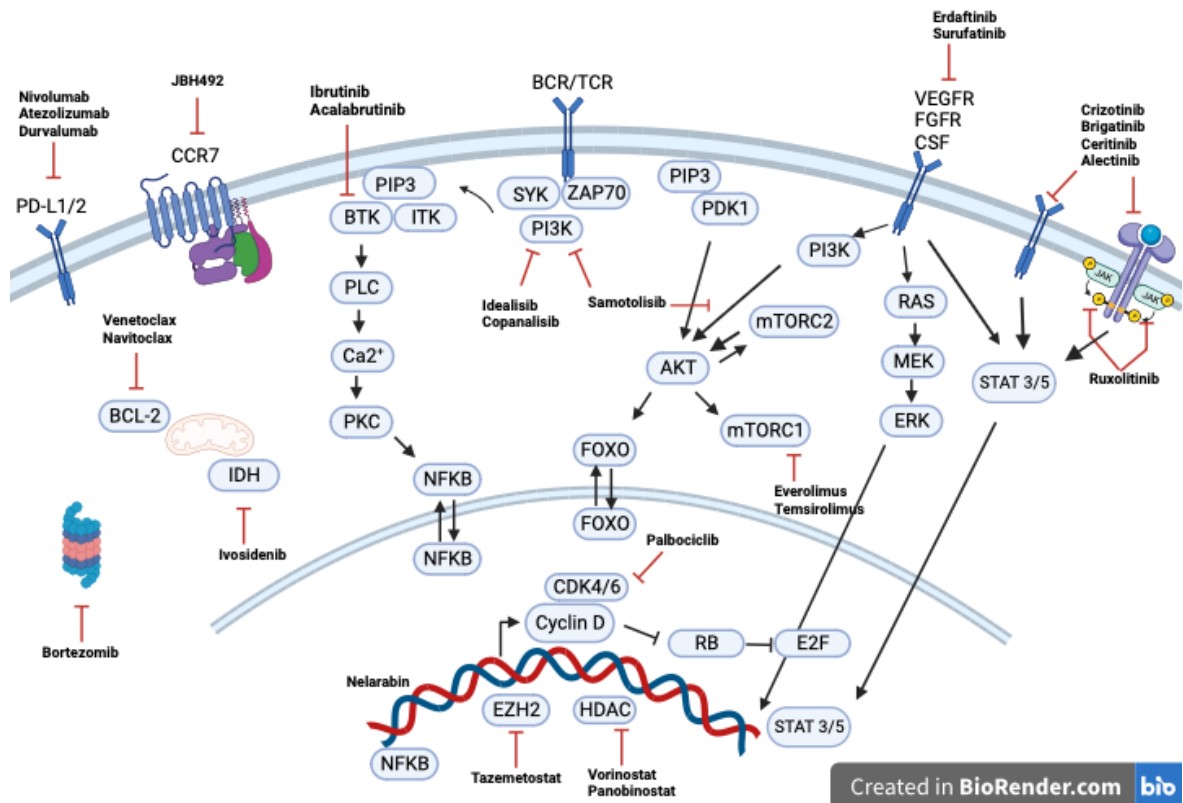


Abbildung 1: Darstellung der onkogenen Mechanismen, therapeutischen Targets und der in pädiatrischen Studien eingesetzten Medikamente.

5. Diskussion

Im Kindes- und Jugendalter führen vor allem TPS zum Auftreten von NHL. Im Gegensatz dazu kommt es bei gleichaltrigen Patient*innen mit sporadischen hämatologischen Malignitäten (Overberg-Schmidt et al., 1994) in erster Linie zu Leukämien. (Siegel et al., 2014) Obwohl TPS häufig durch Mutationen in DNA-Reparatursystemen auftreten und eine Akkumulation von schadhafte Zellen für Krebserkrankungen ursächlich ist, entstehen NHL in den meisten Fallstudien interessanterweise nicht wesentlich früher als primäre NHL. Bei der Mehrheit der Fälle ist das mediane Alter bei NHL-Diagnose vergleichbar mit primären NHL und variiert abhängig vom NHL-Subtyp. In einer Studie von Seidemann et al. war das mediane Alter von Patient*innen mit AT und NBS bei NHL Diagnose neun Jahre, verglichen mit einem durchschnittlichen Alter von 9.3 Jahren bei sporadischem Auftreten. Auch Patient*innen mit CMMRD und Prädisposition für vorwiegend T-Zell-Lymphome haben ein medianes Alter von 6.6-7.1 Jahren, was ebenso vergleichbar ist. (Attarbaschi et al., 2016; Lavoine et al., 2015) Es gibt nur wenige Patient*innen mit deutlich früherem Auftreten von NHL, d.h. in den ersten 3 Lebensjahren, so dass in diesen Fällen jedenfalls an ein TPS gedacht und im Rahmen einer genetischen Testung ausgeschlossen bzw. bestätigt werden sollte. (van der Werff ten Bosch and van den Akker, 2016b) Der jüngste Patient bei Seidemann et al. war 0.5 Jahre alt. Das frühe Erkrankungsalter führte in Folge zur genetischen Abklärung und zur Diagnose AT. (Seidemann et al., 2000) In einer größeren Studie von Attarbaschi et al. zum Thema NHL und TPS war der/die jüngste Patient*in 0.19 Jahre alt. (Attarbaschi et al., 2016)

Bei AT-Patient*innen konnte in B-Lymphomzellen wiederholt eine EBV-Positivität nachgewiesen werden, so dass vermutet wird, dass das mediane Alter bei NHL mit der Erstmanifestation von EBV zusammenhängen könnte. Ob der gehäufte EBV-Nachweis auf die bei AT auftretende Immundefizienz zurückzuführen ist, oder es durch die Mutation von *ATM* zu einer abnormen Regulation von B-Zellen kommt, ist unklar. (Kulinski et al., 2012; Suarez et al., 2015)

Beim CHH treten NHL trotz der Tumorprädisposition durchschnittlich später auf (medianes Alter 26.4 Jahre, (Kukkola et al., 2022)). Möglicherweise hat dies einen Zusammenhang mit dem *RMRP*-bedingten Telomer-Funktionsverlust, der erst im Laufe des Lebens eine Rolle spielt.

In der Literatur werden neben einem jüngeren Erkrankungsalter auch eine deutliche Häufung des männlichen Geschlechts und das Auftreten von in erster Linie reifen B-Zell-Lymphomen als wesentlichste Auffälligkeiten von NHL im Rahmen von Immundefizienzen bzw. TPS beschrieben. (Tanyildiz et al., 2016) Ebenso haben sekundäre NHL eine sehr aggressive polymorphe Histologie, einen vorwiegend extranodalen Befall und eine Oligoklonalität gemeinsam. (Canioni et al., 2001; Elenitoba-Johnson and Jaffe, 1997)

Genau wie bei primären NHL ist die Inzidenz auch bei sekundären Formen bei Buben deutlich höher, wobei sich auch da die Verteilung zwischen den Subtypen unterscheidet und dies auch auf die unterschiedlichen Vererbungswege zurückzuführen ist. XLP und WAS treten auf Grund des X-chromosomal rezessiven Vererbungsmusters ausschließlich bei männlichen Patienten auf. In einer retrospektiven Analyse von Patient*innen mit AT und NBS waren in der T-LBL-Kohorte 6 männlich und eine weiblich. In der reifen B-Zell-Lymphom-Gruppe war die Geschlechterverteilung mit 10 weiblichen und 10 männlichen Betroffenen interessanterweise ident. ALCL kam nur bei einem 15-jährigen Buben mit NBS vor. (Bienemann et al., 2011)

Die häufigsten NHL bei TPS sind sehr schnell wachsende DLBCL, gefolgt von T-Zell-Lymphomen. Die Häufung dieser beiden Subtypen stellt einen Unterschied zu sporadischen NHL dar, wo es in erster Linie zu BL kommt. (Attarbaschi et al., 2016; Bienemann et al., 2011; Gładkowska-Dura et al., 2008) Es wird somit ein unterschiedlicher NHL-Entstehungsmechanismus bei TPS vermutet. Bei AT und NBS sind Gene betroffen, die normalerweise bei DNA-Schäden zur Unterbrechung des Zellzyklus und Einleitung der Apoptose führen. Mutationen führen zur vermehrten Chromosomeninstabilität und zu Chromosomenaberrationen. Bei Patient*innen mit NBS wurden gehäuft Chromosomenbrüche bei Immunglobulin- und T-Zell-Rezeptor-Loci gefunden, welche eine wichtige Rolle in der Lymphomentstehung spielen könnten. (Gładkowska-Dura et al., 2008) Das RAD50/MRE11/NBS1-Reparatursystem ist essenziell für die Rekombination von TCR-Genen und den Immunglobulin-Klassenwechsel. Mutationen in diesem System werden oft mit Lymphomen im Zusammenhang gebracht. (Schuetz et al., 2009) Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht gänzlich geklärt. Es ist davon auszugehen, dass unterschiedlichste Faktoren in der NHL-Entstehung eine Rolle spielen dürften, da es trotz der DNA-Schäden nicht unmittelbar, sondern oft mit einer gewissen Latenzzeit zur malignen Entartung kommt. (Suarez et al., 2015)

Die Mehrheit der NHL-Diagnosen mit TPS wird erst im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium diagnostiziert. Bei NHL in Zusammenhang mit TPS kommt es ebenso häufiger zu

einer ZNS-Beteiligung. In einer Studie von Sharapova et al. wurden 62 Patient*innen mit NBS und Malignomen beschrieben. Die Mehrheit hatte ein DLBCL. Von 42 NHL-Patient*innen hatten 41 ein fortgeschrittenes Stadium mit einem Murphy-Stadium (Murphy, 1980) von III-IV. Fünfundsiebzig Prozent der DLBCL-Patient*innen hatte bereits Lungenmetastasen und neun von 13 T-LBL Patient*innen ein Stadium IV mit Knochenmarkbefall. (Sharapova et al., 2021) Auch bei Bienemann et al. hatten 70% der AT und NBS-Patient*innen ein fortgeschrittenes Stadium bei NHL-Diagnose. (Bienemann et al., 2011) Ein wesentlicher Grund für die spät-diagnostizierten NHL könnte die sehr unspezifische Erstsymptomatik wie Fieber, Husten und Abgeschlagenheit sein. Durch das häufige Vorliegen von Immundefekten bzw. einer Immundefizienz bei TPS sind unspezifische fieberhafte Infekte und respiratorische Symptome sehr gängig, was oft zu einer Verzögerung in der NHL-Diagnosestellung führt. (Gładkowska-Dura et al., 2008; Włodarczyk and Lejman, 2020) Auch primäre NHL präsentieren sich häufig mit einer respiratorischen Symptomatik, so dass sich die Klinik bei Diagnose in den meisten Fällen nicht von sekundären NHL unterscheidet. Möglicherweise wird aus diesem Grund in den publizierten TPS-Fallstudien nur selten auf die Klinik eingegangen. In einer Studie von Seidemann et al. waren in 8 von 9 Patient*innen mit AT/NBS und NHL (v.a. DLBCL) die Nasennebenhöhlen oder Hals-Weichteile (Tonsillen, Hypopharynx, Lymphknoten) betroffen. (Seidemann et al., 2000) Obwohl ein vor allem extranodaler Befall als typisches Kennzeichen von NHL im Rahmen von TPS beschrieben wird, hatten in einer Studie von 14 Patient*innen mit NBS zwölf einen (vorwiegend cervikalen) Lymphknotenbefall, der auch zur Diagnosesicherung führte. (Suarez et al., 2015)

Ein weiterer Grund, wieso im Rahmen von TPS in den meisten Fällen bereits ein fortgeschrittenes Stadium vorliegen könnte, ist der, dass durch z.B. Mutationen im *ATM*-Gen Signale im Apoptose-Signalweg nicht erfolgen oder weitergeleitet werden und es zu sehr aggressiven und schnell wachsenden NHL kommt. (Maclean et al., 2007)

Hinsichtlich dieses gehäuften Auftretens von aggressiven NHL bei TPS und der zunehmenden Annahme, dass pädiatrische Patient*innen eine genetische Prädisposition haben könnten, sollte die Frage gestellt werden, ob genetische Analysen nicht routinemäßig bei jeder Neuerkrankung durchgeführt werden sollten. Auch in Hinblick auf die rasante Entwicklung von neuen zielgerichteten Therapieoptionen, die durch die zunehmende Erkenntnis von epigenetischen und genetischen Veränderungen ermöglicht wird.

Patient*innen mit TPS entwickeln unter den etablierten Chemotherapieprotokollen oft zahlreiche Nebenwirkungen, so dass nur eine individuell angepasste Behandlung mit

reduzierten Dosierungen möglich ist. „Targeted therapies“ gegen NHL-Zellen wären gerade in dieser Kohorte eine optimale Behandlungsmöglichkeit. Aber auch bei primären NHL stellen diese neuen Medikamente eine vielversprechende Zukunftsperspektive dar, da es unter den derzeit eingesetzten Zytostatika noch oft zu Langzeitkomplikationen kommt bzw. r/r NHL nach wie vor ein schlechtes Therapieergebnis haben. Von genetischer und epigenetischer Seite spielen bei pädiatrischen NHL vor allem Inhibitoren wichtiger Signalwege wie z.B von PI3K/mTOR, von B-Zellrezeptoren, von Immuncheckpoints und PD-L1-Hemmer eine wichtige Rolle. (Cairo and Beishuizen, 2019; Derebas et al., 2022; Harker-Murray et al., 2020; Minard-Colin et al., 2015)

Obwohl die Inhibition der Bruton-Tyrosinkinase mittels Ibrutinib zwar keine Besserung des EFS bei r/r NHL zeigte, wird die Inhibition von B-Zellrezeptorwegen in zukünftigen Studien weiterhin relevant sein. Auch andere TKI werden in aktuellen Studien bei CAYA mit r/r NHL getestet. Der PI3K/mTOR/AKT-Signalweg ist sowohl bei B- als auch T-Zell-Lymphomen oft mutiert. In zahlreichen Studien werden Inhibitoren unterschiedlicher Angriffspunkte dieses Signalweges eingesetzt. Die Mehrheit der durchgeführten bzw. derzeit laufenden klinischen Studien schließt allerdings nur Patient*innen ab dem 18. Lebensjahr ein. Präklinische Daten suggerieren, dass die Inhibition von PI3K/mTOR/AKT in Kombination mit Standardchemotherapie bei CAYA erfolgreich sein könnte. (Barrett et al., 2012)

Auch für andere Signalwege wie JAK und STAT3 gibt es einige Inhibitoren, die bei über 18-jährigen Patient*innen getestet wurden, bisher aber nur mit keinem bzw. nur mäßigem Erfolg. Bei CAYA wurden, bis auf Ruxolitinib bei LBL, noch keine klinischen Studien durchgeführt.

Da sich die Tumorbiologie bei Tumoren im Erwachsenenalter in den meisten Fällen von jenen im Kindes- und Jugendalter unterscheidet, lässt sich ein Therapieerfolg/-versagen nicht für alle Altersgruppen verallgemeinern bzw. können die Medikamente in Folge nicht immer in pädiatrischen Studien eingesetzt werden. (Brivio et al., 2022; Minard-Colin et al., 2015) Gerade bei DLBCL handelt es sich oft um einen unterschiedlichen histologischen Subtyp (CAYA: GCB, Erwachsene: ABC) mit Differenzen in der Art der auslösenden Mutationen, der betroffenen Signalwege und der Methoden wie sich die Tumorzellen der Immunabwehr entziehen.

Eine Methode wie Tumorzellen auch bei pädiatrischen NHL Immuncheckpoints blockieren, ist durch eine vermehrte Expression von PD-L1. Der gezielte Einsatz von PD-L1-Inhibitoren kann dazu beitragen diese Immunsuppression aufzuheben und die T-Zellfunktion zu

aktivieren. Vor allem genetische Veränderungen und der Copy Number Zugewinn von 9p24.1 in Tumorzellen führen zu einer PD-L1-Aktivierung und einer verminderten T-Zellantwort. (Cairo and Beishuizen, 2019; Roemer et al., 2016)

Ein anderer Mechanismus wird bei *BCL-2*- und *SYK*-Inhibitoren ausgenutzt, welche beide in DLBCL- und BL-Zellen zur Apoptoseeinleitung führen. Die Entdeckung von *BCL-2*-Inhibitoren gilt als ein großer Schritt in der zielgerichteten Behandlung von Tumoren. Sobald die optimale Dosis gefunden und Nebenwirkungen reduziert werden konnten, geht man davon aus, dass *BCL-2*-Inhibitoren zukünftig eine vielversprechende Behandlungsmethode darstellen werden. (Derebas et al., 2022)

Eine andere Zukunftsperspektive ist die Inhibition von CCR7 und Freisetzung des Mikrotubuli-schädigenden DM4. Bei T-Zell-Leukämie-Xenografts konnte ein vielversprechender Erfolg gezeigt werden. Die erste Studie bei Jugendlichen mit r/r B- und T-NHL ist derzeit aktiv. Auch durch das Purinanalogon Nelarabin konnten einige Patient*innen mit T-Zell Lymphomen in Remission gebracht werden.

Bei ALCL-Patient*innen haben ALK-Inhibitoren einen hohen Stellenwert in der zielgerichteten Behandlung. Diese werden nicht nur bei Rezidiven, sondern auch in der Erstbehandlung in Kombination mit der protokollgemäß, vorgesehenen Chemotherapie eingesetzt. Ein weiterer möglicher Angriffspunkt für zukünftige klinische Studien bei ALK+-ALCL ist der Cyclin D3-Pathway. (Thompson et al., 2005)

Vor allem für DLBCL und BL mit vorwiegend *MYC*-Mutationen, wäre eine gezielte Inhibition von *MYC* eine interessante Behandlungsmethode. Die Schwierigkeit bei *MYC* ist die sehr komplexe Proteinstruktur, so dass *MYC* lange als „undruggable“ galt. Durch in-Silico-Vorhersageprogramme konnte die Proteinstruktur besser dargestellt und erste *MYC*-Inhibitoren für Clinical Trials entworfen werden. In in vivo Studien konnte durch eine *MYC*-Inhibition ein anti-proliferativer Effekt und ein Tumorrückgang gezeigt werden. Da Begleitveränderungen am gesunden Gewebe reversibel waren, stellen *MYC*-Inhibitoren jedenfalls eine der interessantesten zukünftigen Methoden in der Tumorbehandlung dar. Für CAYA spielen *MYC*-Inhibitoren derzeit allerdings noch keine Rolle. (Llombart and Mansour, 2022)

Abgesehen von der Inhibition wichtiger Signalwege für Zellwachstum und -proliferation, der Einleitung von Apoptosewegen und dem gezielten Angriff von Oberflächenmarkern auf Tumorzellen, haben inzwischen auch epigenetische Angriffspunkte einen großen Stellenwert. Von *EZH2*-Inhibitoren in Kombination mit Zytostatika erhofft man sich eine deutliche Besserung des OS. (Derebas et al., 2022) In einer Phase II-Studie wurde der Histon

Deacetylase-Inhibitor Chidamide in der Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation bei u.a. r/r DLBCL und T-Zell-Lymphomen eingesetzt. Obwohl das Einschlussalter ab dem 16. Lebensjahr war, wurden nur über 18-jährige Patient*innen rekrutiert. (NCT03602131) Es zeigte sich vor allem bei T-Zell-Lymphomen ein gutes Ansprechen, so dass zukünftig mehr Studien – auch bei CAYA – erwartet werden. Andere epigenetische Angriffspunkte von zielgerichteten Therapien sind BET (Bromodomain and extra-terminal)-Proteine, wobei bis dato keine Studien bei CAYA erfolgten. (Barth and Minard-Colin, 2019; Chapuy et al., 2013)

Von Robaina et al. wurde neben einer vermehrten Methylierung des *CDKN2A*-Tumorsuppressors auch eine Überexpression von *SMARCA4* in BL festgestellt. Man geht davon aus, dass diese Auffälligkeiten der DNA-Methylierung sekundäre Events in der BL-Entstehung darstellen und in Zukunft interessante Therapietargets sein könnten. (Cairo and Beishuizen, 2019; Robaina et al., 2015)

Da pädiatrische NHL mit dem Einsatz von etablierten Chemotherapieprotokollen meistens ein gutes EFS/OS haben, werden die meisten zielgerichteten Phase I/II-Studien infolgedessen bei Patient*innen mit refraktären oder rezidierten Erkrankungen durchgeführt. Da die NHL-Subtypen eine unterschiedliche Biologie haben und es per se nur wenige Patient*innen mit einem Rückfall oder refraktären Erkrankungen gibt, handelt es sich um sehr geringe Patient*innenzahlen. Diese Medikamente können somit oft nur in international durchgeführten Studien getestet werden (Cairo and Beishuizen, 2019; Harker-Murray et al., 2020). Nichtsdestotrotz besteht manchmal weiterhin die Schwierigkeit ausreichend viele Patient*innen, die alle Einschlusskriterien erfüllen, zu rekrutieren, so dass Studien auch wieder geschlossen werden müssen. So z.B. eine Phase I/II-Studie (BCX1777-108, NCT00742495) mit Forodesine, einem Inhibitor der Purin Nucleosid Phosphorylase, welcher bei r/r T-LBL (und ALL) eingesetzt werden sollte.

Obwohl inzwischen schon viele Studien durchgeführt bzw. in Planung sind, werden noch viele Jahre vergehen, bis man wirkungsvolle Medikamente in der richtigen Dosierung und mit einem niedrigen Nebenwirkungsprofil bei CAYA einsetzen wird können. Da Ersterkrankungen durch bewährte Chemotherapieprotokolle oft ein gutes Ansprechen und Gesamtüberleben haben, ist in den meisten Fällen auch unklar in welcher Form die Medikamente in Zukunft Anwendung finden sollen – als alleiniges Medikament oder in Kombination zur Chemotherapie. Derzeit gibt es nur wenig Substanzen, die in der Frontline-Behandlung Anwendung finden – eine ist der Proteosomeninhibitor Bortezomib, welcher inzwischen einen wichtigen Therapiebaustein bei T-LBL darstellt.

In Hinblick auf die unterschiedlichen histologischen Subtypen, werden viele zukünftige zielgerichtete Therapien vorwiegend auf Oberflächenmarker-Targets abzielen welche NHL-Zellen oft gemeinsam haben, anstatt auf intrazelluläre Signalwege, die für jeden Subtyp sehr spezifisch sind. (Harker-Murray et al., 2020) In dieser Arbeit wurde nur auf genetische und epigenetische Therapieoptionen eingegangen. In einer weiteren Arbeit könnte der Schwerpunkt auf immunmodulatorische Medikamente gelegt werden. Auch wenn sich zusammenfassend die Entwicklung neuer Studien für junge Patient*innen oft als schwierig herausstellt (Harker-Murray et al., 2020), geben viele der neuen Medikamente Hoffnung in Zukunft das OS von r/r-NHL bei CAYA deutlich zu verbessern. (Derebas et al., 2022) Die zunehmenden Erkenntnisse über NHL und deren genetische und epigenetische Mechanismen, das Wissen darüber welche Auswirkungen Interaktionen zwischen unterschiedlichen genetischen Faktoren, inklusive Umwelteinflüsse und dem lebenslangen Risiko weiterer Mutationen spielen, erlaubt auch Patient*innen mit TPS und deren Familien besser zu betreuen eine optimale Tumervorsorge anzubieten. (Maris, 2015)

Literaturverzeichnis

- Abla, O., Attarbaschi, A. (Eds.), 2019. *Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence*. Springer International Publishing, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-11769-6>
- Alizadeh, A.A., Eisen, M.B., Davis, R.E., Ma, C., Lossos, I.S., Rosenwald, A., Boldrick, J.C., Sabet, H., Tran, T., Yu, X., Powell, J.I., Yang, L., Marti, G.E., Moore, T., Hudson, J., Lu, L., Lewis, D.B., Tibshirani, R., Sherlock, G., Chan, W.C., Greiner, T.C., Weisenburger, D.D., Armitage, J.O., Warnke, R., Levy, R., Wilson, W., Grever, M.R., Byrd, J.C., Botstein, D., Brown, P.O., Staudt, L.M., 2000. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403, 503–511. <https://doi.org/10.1038/35000501>
- Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M., Vardiman, J.W., 2016. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Aricò, M., Mussolin, L., Carraro, E., Buffardi, S., Santoro, N., D'Angelo, P., Lombardi, A., Pierani, P., Giraldi, E., Mura, R., Sala, A., Garaventa, A., Tondo, A., Piglione, M., Lo Nigro, L., Cesaro, S., Perruccio, K., Rosolen, A., Basso, G., Pillon, M., On behalf of the NHL-Committee of the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP), 2015. Non-Hodgkin lymphoma in children with an associated inherited condition: A retrospective analysis of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP): Childhood NHL With Associated Condition. *Pediatr. Blood Cancer* 62, 1782–1789. <https://doi.org/10.1002/psc.25565>
- Attarbaschi, A., Carraro, E., Abla, O., Barzilay-Birenboim, S., Bomken, S., Brugieres, L., Bubanska, E., Burkhardt, B., Chiang, A.K.S., Csoka, M., Fedorova, A., Jazbec, J., Kabickova, E., Krenova, Z., Ladic, J., Loeffen, J., Mann, G., Niggli, F., Miakova, N., Osumi, T., Ronceray, L., Uyttebroeck, A., Williams, D., Woessmann, W., Wrobel, G., Pillon, M., European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the International Berlin-Frankfurt-Münster (i-BFM) Study Group, 2016. Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents. *Haematologica* 101, 1581–1591. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147116>
- Bakhtiar, S., Salzmann-Manrique, E., Donath, H., Woelke, S., Duecker, R.P., Fritzemeyer, S., Schubert, R., Huenecke, S., Kieslich, M., Klingebiel, T., Bader, P., Zielen, S., 2021. The incidence and type of cancer in patients with ataxia-telangiectasia via a retrospective single-centre study. *Br. J. Haematol.* 194, 879–887. <https://doi.org/10.1111/bjh.17736>
- Balbach, S.T., Makarova, O., Bonn, B.R., Zimmermann, M., Rohde, M., Oschlies, I., Klapper, W., Rössig, C., Burkhardt, B., 2016. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 30, 970–973. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.203>
- Barrett, D., Brown, V.I., Grupp, S.A., Teachey, D.T., 2012. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Signaling Axis in Children with Hematologic Malignancies: *Pediatr. Drugs* 14, 299–316. <https://doi.org/10.2165/11594740-000000000-00000>
- Barth, M.J., Minard-Colin, V., 2019. Novel targeted therapeutic agents for the treatment of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 185, 1111–1124. <https://doi.org/10.1111/bjh.15783>
- Bienemann, Klaus, Burkhardt, B., Modlich, S., Meyer, U., Mörnicke, A., Bienemann, Kirsten, Mauz-Körholz, C., Escherich, G., Zimmermann, M., Körholz, D., Janka-Schaub, G., Schrappe, M., Reiter, A., Borkhardt, A., 2011. Promising therapy results for lymphoid malignancies in children with chromosomal breakage syndromes (Ataxia telangiectasia or Nijmegen-breakage syndrome): a retrospective survey: Lymphoid malignancies in children with AT or NBS. *Br. J. Haematol.* 155, 468–476. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08863.x>

- Bonn, B.R., Hüge, A., Rohde, M., Oschlies, I., Klapper, W., Voss, R., Makarova, O., Rossig, C., Jürgens, H., Seggewiss, J., Burkhardt, B., 2015. Whole exome sequencing hints at a unique mutational profile of paediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. *Br. J. Haematol.* 168, 308–313. <https://doi.org/10.1111/bjh.13105>
- Bonn, B.R., Krieger, D., Burkhardt, B., 2012. Cell cycle regulatory molecular profiles of pediatric T-cell lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 53, 557–568. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.616614>
- Bonn, B.R., Rohde, M., Zimmermann, M., Krieger, D., Oschlies, I., Niggli, F., Wrobel, G., Attarbaschi, A., Escherich, G., Klapper, W., Reiter, A., Burkhardt, B., 2013. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood* 121, 3153–3160. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-474148>
- Brivio, E., Baruchel, A., Beishuizen, A., Bourquin, J.-P., Brown, P.A., Cooper, T., Gore, L., Kolb, E.A., Locatelli, F., Maude, S.L., Mussai, F.J., Vormoor-Bürger, B., Vormoor, J., Von Stackelberg, A., Zwaan, C.M., 2022. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: Novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma. *Eur. J. Cancer* 164, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.029>
- Brugières, L., Cozic, N., Houot, R., Rigaud, C., Sibon, D., Arfi-Rouche, J., Bories, P., Cottreau, A.S., Delmer, A., Ducassou, S., Garnier, N., Lamant, L., Leruste, A., Millot, F., Moalla, S., Morschhauser, F., Nolla, M., Pagnier, A., Reguerre, Y., Renaud, L., Schmitt, A., Simonin, M., Verschuur, A., Hoog Labouret, N., Mahier Ait Oukhatar, C., Vassal, G., 2023. Efficacy and safety of crizotinib in ALK-positive systemic anaplastic large-cell lymphoma in children, adolescents, and adult patients: results of the French AcSé-crizotinib trial. *Eur. J. Cancer* 112984. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.112984>
- Burke, G.A.A., Vinti, L., Kabickova, E., Beishuizen, A., Tacyildiz, N., Uyttebroeck, A., Kang, H.J., Luisi, F., Minard-Colin, V., Burkhardt, B., Tamegnon, M., Sun, S., Curtis, M., Deshpande, S., Nottage, K., Howes, A., Srinivasan, S., Bhojwani, D., Norris, R., Cairo, M., 2023. Ibrutinib plus RICE or RVICI for relapsed/refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and young adults: SPARKLE trial. *Blood Adv.* 7, 602–610. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008802>
- Burkhardt, B., Bruch, J., Zimmermann, M., Strauch, K., Parwaresch, R., Ludwig, W.-D., Harder, L., Schlegelberger, B., Mueller, F., Harbott, J., Reiter, A., 2006. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14–q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 20, 1422–1429. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404275>
- Burkhardt, B., Moericke, A., Klapper, W., Greene, F., Salzburg, J., Damm-Welk, C., Zimmermann, M., Strauch, K., Ludwig, W.-D., Schrappe, M., Reiter, A., 2008. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk. Lymphoma* 49, 451–461. <https://doi.org/10.1080/10428190701824551>
- Burkhardt, B., Oschlies, I., Klapper, W., Zimmermann, M., Woessmann, W., Meinhardt, A., Landmann, E., Attarbaschi, A., Niggli, F., Schrappe, M., Reiter, A., 2011. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia* 25, 153–160. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.245>
- Cairo, M.S., Beishuizen, A., 2019. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *Br. J. Haematol.* 185, 1021–1042. <https://doi.org/10.1111/bjh.15764>
- Cairo, M.S., Raetz, E., Lim, M.S., Davenport, V., Perkins, S.L., 2005. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: New insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr. Blood Cancer* 45, 753–769. <https://doi.org/10.1002/pbc.20342>
- Callens, C., Baleyrier, F., Lengline, E., Ben Abdelali, R., Petit, A., Villarese, P., Cieslak, A., Minard-Colin, V., Rullier, A., Moreau, A., Baruchel, A., Schmitt, C., Asnafi, V., Bertrand, Y., Macintyre, E., 2012. Clinical Impact of *NOTCH1* and/or *FBXW7* Mutations, *FLASH* Deletion, and *TCR* Status

in Pediatric T-Cell Lymphoblastic Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 30, 1966–1973. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.7661>

Canioni, D., Jabado, N., MacIntyre, E., Patey, N., Emile, J.F., Brousse, N., 2001. Lymphoproliferative disorders in children with primary immunodeficiencies: immunological status may be more predictive of the outcome than other criteria: Lymphoproliferative disorders in immunodeficient children. *Histopathology* 38, 146–159. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2001.01039.x>

Carney, J.P., Maser, R.S., Olivares, H., Davis, E.M., Le Beau, M., Yates, J.R., Hays, L., Morgan, W.F., Petrini, J.H.J., 1998. The hMre11/hRad50 Protein Complex and Nijmegen Breakage Syndrome: Linkage of Double-Strand Break Repair to the Cellular DNA Damage Response. *Cell* 93, 477–486. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81175-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81175-7)

Cato, M.H., Chintalapati, S.K., Yau, I.W., Omori, S.A., Rickert, R.C., 2011. Cyclin D3 Is Selectively Required for Proliferative Expansion of Germinal Center B Cells. *Mol. Cell. Biol.* 31, 127–137. <https://doi.org/10.1128/MCB.00650-10>

Chapuy, B., McKeown, M.R., Lin, C.Y., Monti, S., Roemer, M.G.M., Qi, J., Rahl, P.B., Sun, H.H., Yeda, K.T., Doench, J.G., Reichert, E., Kung, A.L., Rodig, S.J., Young, R.A., Shipp, M.A., Bradner, J.E., 2013. Discovery and Characterization of Super-Enhancer-Associated Dependencies in Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancer Cell* 24, 777–790. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.11.003>

Chapuy, B., Stewart, C., Dunford, A.J., Kim, J., Kamburov, A., Redd, R.A., Lawrence, M.S., Roemer, M.G.M., Li, A.J., Ziepert, M., Staiger, A.M., Wala, J.A., Ducar, M.D., Leshchiner, I., Rheinbay, E., Taylor-Weiner, A., Coughlin, C.A., Hess, J.M., Pedomallu, C.S., Livitz, D., Rosebrock, D., Rosenberg, M., Tracy, A.A., Horn, H., Van Hummelen, P., Feldman, A.L., Link, B.K., Novak, A.J., Cerhan, J.R., Habermann, T.M., Siebert, R., Rosenwald, A., Thorner, A.R., Meyerson, M.L., Golub, T.R., Beroukhi, R., Wulf, G.G., Ott, G., Rodig, S.J., Monti, S., Neuber, D.S., Loeffler, M., Pfreundschuh, M., Trümper, L., Getz, G., Shipp, M.A., 2018. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat. Med.* 24, 679–690. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0016-8>

Chung, C., 2022. A Promising Future for Precision Epigenetic Therapy for Follicular and Diffuse Large B-Cell Lymphoma? *Blood Lymphat. Cancer Targets Ther.* Volume 12, 99–106. <https://doi.org/10.2147/BLCTT.S282247>

Coccia, P., Mastrangelo, S., Ruggiero, A., Scalzone, M., Rosolen, A., Maurizi, P., Riccardi, R., 2012. Treatment of pharyngeal non-Hodgkin lymphoma in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome: Non-Hodgkin Lymphoma in Wiskott-Aldrich. *Pediatr. Blood Cancer* 59, 318–319. <https://doi.org/10.1002/pbc.23393>

Crockett, D.K., Lin, Z., Elenitoba-Johnson, K.S., Lim, M.S., 2004. Identification of NPM-ALK interacting proteins by tandem mass spectrometry. *Oncogene* 23, 2617–2629. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207398>

D'Amours, D., Jackson, S.P., 2002. The MRE11 complex: at the crossroads of DNA repair and checkpoint signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 317–327. <https://doi.org/10.1038/nrm805>

Davis, K.L., Fox, E., Merchant, M.S., Reid, J.M., Kudgus, R.A., Liu, X., Minard, C.G., Voss, S., Berg, S.L., Weigel, B.J., Mackall, C.L., 2020. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVIL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 21, 541–550. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30023-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30023-1)

De Alboran, I.M., O'Hagan, R.C., Gärtner, F., Malynn, B., Davidson, L., Rickert, R., Rajewsky, K., DePinho, R.A., Alt, F.W., 2001. Analysis of C-MYC Function in Normal Cells via Conditional Gene-Targeted Mutation. *Immunity* 14, 45–55. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00088-7)

Dembowska-Baginska, B., Perek, D., Brozyna, A., Wakulinska, A., Olczak-Kowalczyk, D., Gladkowska-Dura, M., Grajkowska, W., Chrzanowska, K.H., 2009. Non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr. Blood Cancer* 52, 186–190.

<https://doi.org/10.1002/pbc.21789>

Derebas, J., Panuciak, K., Margas, M., Zawitkowska, J., Lejman, M., 2022. The New Treatment Methods for Non-Hodgkin Lymphoma in Pediatric Patients. *Cancers* 14, 1569. <https://doi.org/10.3390/cancers14061569>

Digweed, M., Sperling, K., 2004. Nijmegen breakage syndrome: clinical manifestation of defective response to DNA double-strand breaks. *DNA Repair* 3, 1207–1217. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.03.004>

Drexler, H., Gignac, S., Von Wasielewski, R., Werner, M., Dirks, W., 2000. Pathobiology of NPM-ALK and variant fusion genes in anaplastic large cell lymphoma and other lymphomas. *Leukemia* 14, 1533–1559. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401878>

Duan, R., Du, W., Guo, W., 2020. EZH2: a novel target for cancer treatment. *J. Hematol. Oncol.* *J Hematol Oncol* 13, 104. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00937-8>

Elenitoba-Johnson, K.S., Jaffe, E.S., 1997. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin. Diagn. Pathol.* 14, 35–47.

Elizabeth Caldon, C., 2020. Friends and foes: Our evolving understanding of the link between Fbxw7 and p53 in cancer. *Neoplasia* 22, 659–660. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.07.007>

Filipovich, A.H., Mathur, A., Kamat, D., Shapiro, R.S., 1992. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res.* 52, 5465s–5467s.

Fuertes, T., Ramiro, A.R., de Yébenes, V.G., 2020. miRNA-Based Therapies in B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Trends Immunol.* 41, 932–947. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.08.006>

Fukano, R., Mori, T., Sekimizu, M., Choi, I., Kada, A., Saito, A.M., Asada, R., Takeuchi, K., Terauchi, T., Tateishi, U., Horibe, K., Nagai, H., 2020. Alectinib for relapsed or refractory anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: An open-label phase II trial. *Cancer Sci.* 111, 4540–4547. <https://doi.org/10.1111/cas.14671>

Galary, P.J., Bedekovics, T., Hermiston, M.L., 2016. Targeting childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: therapeutic horizons. *Br. J. Haematol.* 173, 625–636. <https://doi.org/10.1111/bjh.14016>

Gao, J., Yin, M., Zhu, Y., Gu, L., Zhang, Y., Li, Q., Jia, C., Ma, Z., 2013. Prognostic significance and therapeutic potential of the activation of anaplastic lymphoma kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathway in anaplastic large cell lymphoma. *BMC Cancer* 13, 471. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-471>

Garrido, M.A., Perea, F., Vilchez, J.R., Rodríguez, T., Anderson, P., Garrido, F., Ruiz-Cabello, F., Aptsiauri, N., 2021. Copy Neutral LOH Affecting the Entire Chromosome 6 Is a Frequent Mechanism of HLA Class I Alterations in Cancer. *Cancers* 13, 5046. <https://doi.org/10.3390/cancers13205046>

Gładkowska-Dura, M., Dzierżanowska-Fangrat, K., Dura, W., van Krieken, J., Chrzanowska, K., van Dongen, J., Langerak, A., 2008. Unique morphological spectrum of lymphomas in Nijmegen breakage syndrome (NBS) patients with high frequency of consecutive lymphoma formation. *J. Pathol.* 216, 337–344. <https://doi.org/10.1002/path.2418>

Goel, S., DeCristo, M.J., McAllister, S.S., Zhao, J.J., 2018. CDK4/6 Inhibition in Cancer: Beyond Cell Cycle Arrest. *Trends Cell Biol.* 28, 911–925. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.07.002>

Grenon, M., Gilbert, C., Lowndes, N.F., 2001. Checkpoint activation in response to double-strand breaks requires the Mre11/Rad50/Xrs2 complex. *Nat. Cell Biol.* 3, 844–847. <https://doi.org/10.1038/ncb0901-844>

Guo, M., Mao, X., Ding, X., 2016. Molecular genetics related to non-Hodgkin lymphoma. *Open Life Sci.* 11, 86–90. <https://doi.org/10.1515/biol-2016-0011>

Hallberg, B., Palmer, R.H., 2013. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human

- cancer biology. *Nat. Rev. Cancer* 13, 685–700. <https://doi.org/10.1038/nrc3580>
- Hare, L., Burke, G.A.A., Turner, S.D., 2021. Resistance to Targeted Agents Used to Treat Paediatric ALK-Positive ALCL. *Cancers* 13, 6003. <https://doi.org/10.3390/cancers13236003>
- Harker-Murray, P.D., Pommert, L., Barth, M.J., 2020. Novel Therapies Potentially Available for Pediatric B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 18, 1125–1134. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7608>
- Hata, A.N., Engelman, J.A., Faber, A.C., 2015. The BCL2 Family: Key Mediators of the Apoptotic Response to Targeted Anticancer Therapeutics. *Cancer Discov.* 5, 475–487. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0011>
- Hesseling, P., Molyneux, E., Kamiza, S., Israels, T., Broadhead, R., 2009. Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate. *Ann. Trop. Paediatr.* 29, 29–34. <https://doi.org/10.1179/146532809X402006>
- Hodges, H.C., Stanton, B.Z., Cermakova, K., Chang, C.-Y., Miller, E.L., Kirkland, J.G., Ku, W.L., Veverka, V., Zhao, K., Crabtree, G.R., 2018. Dominant-negative SMARCA4 mutants alter the accessibility landscape of tissue-unrestricted enhancers. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 25, 61–72. <https://doi.org/10.1038/s41594-017-0007-3>
- Hoell, J., Gombert, M., Ginzler, S., Loth, S., Landgraf, P., Käfer, V., Streiter, M., Prokop, A., Weiss, M., Thiele, R., Borkhardt, A., 2014. Constitutional Mismatch Repair-deficiency and Whole-exome Sequencing as the Means of the Rapid Detection of the Causative MSH6 Defect. *Klin. Pädiatr.* 226, 357–361. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1389905>
- Holmfeldt, L., Wei, L., Diaz-Flores, E., Walsh, M., Zhang, J., Ding, L., Payne-Turner, D., Churchman, M., Andersson, A., Chen, S.-C., McCastlain, K., Becksfort, J., Ma, J., Wu, G., Patel, S.N., Heatley, S.L., Phillips, L.A., Song, G., Easton, J., Parker, M., Chen, X., Rusch, M., Boggs, K., Vadodaria, B., Hedlund, E., Drenberg, C., Baker, S., Pei, D., Cheng, C., Huether, R., Lu, C., Fulton, R.S., Fulton, L.L., Tabib, Y., Dooling, D.J., Ochoa, K., Minden, M., Lewis, I.D., To, L.B., Marlton, P., Roberts, A.W., Raca, G., Stock, W., Neale, G., Drexler, H.G., Dickins, R.A., Ellison, D.W., Shurtleff, S.A., Pui, C.-H., Ribeiro, R.C., Devidas, M., Carroll, A.J., Heerema, N.A., Wood, B., Borowitz, M.J., Gastier-Foster, J.M., Raimondi, S.C., Mardis, E.R., Wilson, R.K., Downing, J.R., Hunger, S.P., Loh, M.L., Mullighan, C.G., 2013. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 45, 242–252. <https://doi.org/10.1038/ng.2532>
- Hu, B., Jacobs, R., Ghosh, N., 2018. Checkpoint Inhibitors Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 13, 543–554. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0484-4>
- Jaffe, E.S., International Agency for Research on Cancer (Eds.), 2001. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon.
- Jančík, S., Drábek, J., Radzioch, D., Hajdúch, M., 2010. Clinical Relevance of KRAS in Human Cancers. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2010/150960>
- Khanam, T., Sandmann, S., Seggewiss, J., Ruether, C., Zimmermann, M., Norvil, A.B., Bartenhagen, C., Randau, G., Mueller, S., Herbrueggen, H., Hoffmann, P., Herms, S., Wei, L., Woeste, M., Wuensch, C., Gowher, H., Oschlies, I., Klapper, W., Woessmann, W., Dugas, M., Burkhardt, B., 2021. Integrative genomic analysis of pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals candidates of clinical significance. *Blood* 137, 2347–2359. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005381>
- Krieger, D., Moericke, A., Oschlies, I., Zimmermann, M., Schrappe, M., Reiter, A., Burkhardt, B., 2010. Frequency and clinical relevance of DNA microsatellite alterations of the CDKN2A/B, ATM and p53 gene loci: a comparison between pediatric precursor T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 95, 158–162. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.007526>
- Kruger, L., Demuth, I., Neitzel, H., Varon, R., Sperling, K., Chrzanowska, K.H., Seemanova, E., Digweed, M., 2007. Cancer incidence in Nijmegen breakage syndrome is modulated by the amount

of a variant NBS protein. *Carcinogenesis* 28, 107–111. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl126>

Kukkola, H.-L., Utriainen, P., Huttunen, P., Taskinen, M., Mäkitie, O., Vakkilainen, S., 2022. Lymphomas in cartilage-hair hypoplasia – A case series of 16 patients reveals advanced stage DLBCL as the most common form. *Front. Immunol.* 13, 1004694. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1004694>

Kulinski, J.M., Leonardo, S.M., Mounce, B.C., Malherbe, L., Gauld, S.B., Tarakanova, V.L., 2012. Ataxia Telangiectasia Mutated Kinase Controls Chronic Gammaherpesvirus Infection. *J. Virol.* 86, 12826–12837. <https://doi.org/10.1128/JVI.00917-12>

Latour, S., Aguilar, C., 2015. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin. Cell Dev. Biol.* 39, 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.01.015>

Lavoine, N., Colas, C., Muleris, M., Bodo, S., Duval, A., Entz-Werle, N., Coulet, F., Cabaret, O., Andreiuolo, F., Charpy, C., Sebille, G., Wang, Q., Lejeune, S., Buisine, M.P., Leroux, D., Couillaud, G., Leverger, G., Fricker, J.P., Guimbaud, R., Mathieu-Dramard, M., Jedraszak, G., Cohen-Hagenauer, O., Guerrini-Rousseau, L., Bourdeaut, F., Grill, J., Caron, O., Baert-Dusermont, S., Tinat, J., Bougeard, G., Frébourg, T., Brugières, L., 2015. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J. Med. Genet.* 52, 770–778. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103299>

Lazzari, G., Buono, G., Zannino, B., Silvano, G., 2021. Breast Cancer Adjuvant Radiotherapy in BRCA1/2, TP53, ATM Genes Mutations: Are There Solved Issues? *Breast Cancer Targets Ther.* Volume 13, 299–310. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S306075>

Llombart, V., Mansour, M.R., 2022. Therapeutic targeting of “undruggable” MYC. *eBioMedicine* 75, 103756. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103756>

Lones, M.A., Sanger, W.G., Le Beau, M.M., Heerema, N.A., Sposto, R., Perkins, S.L., Buckley, J., Kadin, M.E., Kjeldsberg, C.R., Meadows, A., Siegel, S., Finlay, J., Bergeron, S., Cairo, M.S., 2004. Chromosome Abnormalities May Correlate With Prognosis in Burkitt/Burkitt-Like Lymphomas of Children and Adolescents: A Report From Children’s Cancer Group Study CCG-E08. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 26, 169–178. <https://doi.org/10.1097/00043426-200403000-00006>

Love, C., Sun, Z., Jima, D., Li, G., Zhang, J., Miles, R., Richards, K.L., Dunphy, C.H., Choi, W.W.L., Srivastava, G., Lugar, P.L., Rizzieri, D.A., Lagoo, A.S., Bernal-Mizrachi, L., Mann, K.P., Flowers, C.R., Naresh, K.N., Evens, A.M., Chadburn, A., Gordon, L.I., Czader, M.B., Gill, J.I., Hsi, E.D., Greenough, A., Moffitt, A.B., McKinney, M., Banerjee, A., Grubor, V., Levy, S., Dunson, D.B., Dave, S.S., 2012. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat. Genet.* 44, 1321–1325. <https://doi.org/10.1038/ng.2468>

Łukasik, P., Baranowska-Bosiacka, I., Kulczycka, K., Gutowska, I., 2021. Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases: Types and Their Mechanism of Action. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 2806. <https://doi.org/10.3390/ijms22062806>

Lynch, H.T., Snyder, C.L., Shaw, T.G., Heinen, C.D., Hitchins, M.P., 2015. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat. Rev. Cancer* 15, 181–194. <https://doi.org/10.1038/nrc3878>

Maclea, K.H., Kastan, M.B., Cleveland, J.L., 2007. *Atm* Deficiency Affects Both Apoptosis and Proliferation to Augment Myc-Induced Lymphomagenesis. *Mol. Cancer Res.* 5, 705–711. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-07-0058>

Magrath, I., 2012. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma: Review. *Br. J. Haematol.* 156, 744–756. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09013.x>

Mäkitie, O., Kaitila, I., 1993. Cartilage-hair hypoplasia — clinical manifestations in 108 Finnish patients. *Eur. J. Pediatr.* 152, 211–217. <https://doi.org/10.1007/BF01956147>

Maris, J.M., 2015. Defining Why Cancer Develops in Children. *N. Engl. J. Med.* 373, 2373–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1513921>

Mbulaiteye, S.M., Biggar, R.J., Bhatia, K., Linet, M.S., Devesa, S.S., 2009. Sporadic childhood

Burkitt lymphoma incidence in the United States during 1992-2005: Sporadic Childhood Burkitt Lymphoma. *Pediatr. Blood Cancer* 53, 366–370. <https://doi.org/10.1002/psc.22047>

Miles, R.R., Raphael, M., McCarthy, K., Wotherspoon, A., Lones, M.A., Terrier-Lacombe, M.J., Patte, C., Gerrard, M., Auperin, A., Sposto, R., Davenport, V., Cairo, M.S., Perkins, S.L., From the SFOP/LMB96/CCG5961/UKCCSG/NHL 9600 Study Group, 2008. Pediatric diffuse large B-cell lymphoma demonstrates a high proliferation index, frequent c-Myc protein expression, and a high incidence of germinal center subtype: Report of the French-American-British (FAB) international study group. *Pediatr. Blood Cancer* 51, 369–374. <https://doi.org/10.1002/psc.21619>

Miles, R.R., Shah, R.K., Frazer, J.K., 2016. Molecular genetics of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol.* 173, 582–596. <https://doi.org/10.1111/bjh.14011>

Minard-Colin, V., Brugières, L., Reiter, A., Cairo, M.S., Gross, T.G., Woessmann, W., Burkhardt, B., Sandlund, J.T., Williams, D., Pillon, M., Horibe, K., Auperin, A., Le Deley, M.-C., Zimmerman, M., Perkins, S.L., Raphael, M., Lamant, L., Klapper, W., Mussolin, L., Poirel, H.A., Macintyre, E., Damm-Welk, C., Rosolen, A., Patte, C., 2015. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J. Clin. Oncol.* 33, 2963–2974. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5827>

Mody, R.J., Wu, Y.-M., Lonigro, R.J., Cao, X., Roychowdhury, S., Vats, P., Frank, K.M., Prensner, J.R., Asangani, I., Palanisamy, N., Dillman, J.R., Rabah, R.M., Kunju, L.P., Everett, J., Raymond, V.M., Ning, Y., Su, F., Wang, R., Stoffel, E.M., Innis, J.W., Roberts, J.S., Robertson, P.L., Yanik, G., Chamdin, A., Connelly, J.A., Choi, S., Harris, A.C., Kitko, C., Rao, R.J., Levine, J.E., Castle, V.P., Hutchinson, R.J., Talpaz, M., Robinson, D.R., Chinnaiyan, A.M., 2015. Integrative Clinical Sequencing in the Management of Refractory or Relapsed Cancer in Youth. *JAMA* 314, 913. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10080>

Molyneux, E.M., Rochford, R., Griffin, B., Newton, R., Jackson, G., Menon, G., Harrison, C.J., Israels, T., Bailey, S., 2012. Burkitt's lymphoma. *The Lancet* 379, 1234–1244. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61177-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61177-X)

Morton, L.M., Purdue, M.P., Zheng, T., Wang, S.S., Armstrong, B., Zhang, Y., Menashe, I., Chatterjee, N., Davis, S., Lan, Q., Vajdic, C.M., Severson, R.K., Holford, T.R., Krickler, A., Cerhan, J.R., Leaderer, B., Grulich, A., Yeager, M., Cozen, W., Hoar Zahm, S., Chanock, S.J., Rothman, N., Hartge, P., 2009. Risk of Non-Hodgkin Lymphoma Associated with Germline Variation in Genes that Regulate the Cell Cycle, Apoptosis, and Lymphocyte Development. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18, 1259–1270. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1037>

Morton, L.M., Slager, S.L., Cerhan, J.R., Wang, S.S., Vajdic, C.M., Skibola, C.F., Bracci, P.M., De Sanjose, S., Smedby, K.E., Chiu, B.C.H., Zhang, Y., Mbulaiteye, S.M., Monnereau, A., Turner, J.J., Clavel, J., Adami, H.-O., Chang, E.T., Glimelius, B., Hjalgrim, H., Melbye, M., Crosignani, P., Di Lollo, S., Miligi, L., Nanni, O., Ramazzotti, V., Rodella, S., Costantini, A.S., Stagnaro, E., Tumino, R., Vindigni, C., Vineis, P., Becker, N., Benavente, Y., Boffetta, P., Brennan, P., Cocco, P., Foretova, L., Maynadie, M., Nieters, A., Staines, A., Colt, J.S., Cozen, W., Davis, S., De Roos, A.J., Hartge, P., Rothman, N., Severson, R.K., Holly, E.A., Call, T.G., Feldman, A.L., Habermann, T.M., Liebow, M., Blair, A., Cantor, K.P., Kane, E.V., Lightfoot, T., Roman, E., Smith, A., Brooks-Wilson, A., Connors, J.M., Gascoyne, R.D., Spinelli, J.J., Armstrong, B.K., Krickler, A., Holford, T.R., Lan, Q., Zheng, T., Orsi, L., Dal Maso, L., Franceschi, S., La Vecchia, C., Negri, E., Serraino, D., Bernstein, L., Levine, A., Friedberg, J.W., Kelly, J.L., Berndt, S.I., Birmann, B.M., Clarke, C.A., Flowers, C.R., Foran, J.M., Kadin, M.E., Paltiel, O., Weisenburger, D.D., Linet, M.S., Sampson, J.N., 2014. Etiologic Heterogeneity Among Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *JNCI Monogr.* 2014, 130–144. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu013>

Murphy, S.B., 1980. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin. Oncol.* 7, 332–339.

Myers, M.P., Pass, I., Batty, I.H., Van Der Kaay, J., Stolarov, J.P., Hemmings, B.A., Wigler, M.H., Downes, C.P., Tonks, N.K., 1998. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor

suppressor function. Proc. Natl. Acad. Sci. 95, 13513–13518. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13513>

Newman, A.M., Zaka, M., Zhou, P., Blain, A.E., Erhorn, A., Barnard, A., Crossland, R.E., Wilkinson, S., Enshaei, A., De Zordi, J., Harding, F., Taj, M., Wood, K.M., Televantou, D., Turner, S.D., Burke, G.A.A., Harrison, C.J., Bomken, S., Bacon, C.M., Rand, V., 2022. Genomic abnormalities of TP53 define distinct risk groups of paediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia* 36, 781–789. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01444-6>

Nicholson, K.M., Anderson, N.G., 2002. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cell. Signal.* 14, 381–395. [https://doi.org/10.1016/S0898-6568\(01\)00271-6](https://doi.org/10.1016/S0898-6568(01)00271-6)

Nogai, H., Dörken, B., Lenz, G., 2011. Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 29, 1803–1811. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.3252>

Olivier, M., Hollstein, M., Hainaut, P., 2010. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2, a001008–a001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008>

Onciu, M., Schlette, E., Zhou, Y., Raimondi, S.C., Giles, F.J., Kantarjian, H.M., Medeiros, L.J., Ribeiro, R.C., Pui, C.-H., Sandlund, J.T., 2006. Secondary chromosomal abnormalities predict outcome in pediatric and adult high-stage Burkitt lymphoma. *Cancer* 107, 1084–1092. <https://doi.org/10.1002/cncr.22089>

O'Neil, J., Grim, J., Strack, P., Rao, S., Tibbitts, D., Winter, C., Hardwick, J., Welcker, M., Meijerink, J.P., Pieters, R., Draetta, G., Sears, R., Clurman, B.E., Look, A.T., 2007. *FBW7* mutations in leukemic cells mediate NOTCH pathway activation and resistance to γ -secretase inhibitors. *J. Exp. Med.* 204, 1813–1824. <https://doi.org/10.1084/jem.20070876>

Oschlies, I., Burkhardt, B., Chassagne-Clement, C., d'Amore, E.S., Hansson, U., Hebeda, K., Mc Carthy, K., Kodet, R., Maladyk, J., Müllauer, L., Porwit, A., Schmatz, A.-I., Tinguely, M., Abramov, D., Wotherspoon, A., Zimmermann, M., Reiter, A., Klapper, W., 2011. Diagnosis and Immunophenotype of 188 Pediatric Lymphoblastic Lymphomas Treated Within a Randomized Prospective Trial: Experiences and Preliminary Recommendations From the European Childhood Lymphoma Pathology Panel. *Am. J. Surg. Pathol.* 35, 836–844. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318213e90e>

Oschlies, I., Klapper, W., Zimmermann, M., Krams, M., Wacker, H.-H., Burkhardt, B., Harder, L., Siebert, R., Reiter, A., Parwaresch, R., 2006. Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Multicenter Trial. *Blood* 107, 4047–4052. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4213>

Overberg-Schmidt, U.S., Baumgarten, E., Henze, G., Wegner, R.-D., Günther, A., Ebell, W., Stein, H., Vogel, M., 1994. Low-grade non-hodgkin's lymphoma after high-grade non-hodgkin's lymphoma in a child with ataxia teleangiectasia. *Cancer* 73, 1522–1525. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940301\)73:5<1522::AID-CNCR2820730533>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1522::AID-CNCR2820730533>3.0.CO;2-T)

Pan, Q., Petit-Frère, C., Lähdesmäki, A., Gregorek, H., Chrzanowska, K.H., Hammarström, L., 2002. Alternative end joining during switch recombination in patients with Ataxia-Telangiectasia. *Eur. J. Immunol.* 32, 1300. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200205\)32:5<1300::AID-IMMU1300>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200205)32:5<1300::AID-IMMU1300>3.0.CO;2-L)

Papadopoulos, K.P., Egile, C., Ruiz-Soto, R., Jiang, J., Shi, W., Bentzien, F., Rasco, D., Abrisqueta, P., Vose, J.M., Tabernero, J., 2015. Efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SAR245409 (voxtalisib, XL765), an orally administered phosphoinositide 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor: a phase 1 expansion cohort in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 56, 1763–1770. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.974040>

Patel, C., Cooper-Charles, L., McMullan, D.J., Walker, J.M., Davison, V., Morton, J., 2011. Translocation breakpoint at 7q31 associated with tics: further evidence for *IMMP2L* as a candidate

- gene for Tourette syndrome. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 19, 634–639. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.238>
- Pavlidou, E., Balis, V., 2020. Diagnostic significance and prognostic role of the ARID1A gene in cancer outcomes (Review). *World Acad. Sci. J.* <https://doi.org/10.3892/wasj.2020.37>
- Peled, J.U., Yu, J.J., Venkatesh, J., Bi, E., Ding, B.B., Krupski-Downs, M., Shakhovich, R., Sicinski, P., Diamond, B., Scharff, M.D., Ye, B.H., 2010. Requirement for cyclin D3 in germinal center formation and function. *Cell Res.* 20, 631–646. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.55>
- Pende, D., Meazza, R., Marcenaro, S., Aricò, M., Bottino, C., 2019. 2B4 dysfunction in XLP1 NK cells: More than inability to control EBV infection. *Clin. Immunol.* 204, 31–36. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.10.022>
- Pittaluga S, Harris NL, Siebert R, n.d. Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement, in: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL (Eds.), *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. pp. 280–281.
- Poirel, H.A., Cairo, M.S., Heerema, N.A., Swansbury, J., Aupérin, A., Launay, E., Sanger, W.G., Talley, P., Perkins, S.L., Raphaël, M., McCarthy, K., Sposto, R., Gerrard, M., Bernheim, A., Patte, C., on behalf of the FAB/LMB 96 International Study Committee, 2009. Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly inferior outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Leukemia* 23, 323–331. <https://doi.org/10.1038/leu.2008.312>
- Price, S., Shaw, P.A., Seitz, A., Joshi, G., Davis, J., Niemela, J.E., Perkins, K., Hornung, R.L., Folio, L., Rosenberg, P.S., Puck, J.M., Hsu, A.P., Lo, B., Pittaluga, S., Jaffe, E.S., Fleisher, T.A., Rao, V.K., Lenardo, M.J., 2014. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood* 123, 1989–1999. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-535393>
- Purtilo, D.T., Grierson, H.L., 1991. Methods of detection of new families with X-linked lymphoproliferative disease. *Cancer Genet. Cytogenet.* 51, 143–153. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(91\)90127-G](https://doi.org/10.1016/0165-4608(91)90127-G)
- Reiter, A., Klapper, W., 2008. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br. J. Haematol.* 142, 329–347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.06988.x>
- Reiter, A., Schrappe, M., Parwaresch, R., Henze, G., Müller-Wehrich, S., Sauter, S., Sykora, K.W., Ludwig, W.D., Gadner, H., Riehm, H., 1995. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage--a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J. Clin. Oncol.* 13, 359–372. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.2.359>
- Rheingold, S.R., Silverman, L.B., Whitlock, J.A., Sposto, R., Schafer, E.S., Schultz, K.R., Hutchinson, R.J., Gaynon, P.S., Bateman, C., Cooper, T.M., Laetsch, T.W., Sulis, M.L., Wayne, A.S., Tasian, S.K., 2020. Temsirolimus combined with etoposide and cyclophosphamide for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic advances in Childhood Leukemia Consortium (TACL 2014-001) trial. *J. Clin. Oncol.* 38, 10512–10512. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10512
- Rigaud, S., Fondanèche, M.-C., Lambert, N., Pasquier, B., Mateo, V., Soulas, P., Galicier, L., Le Deist, F., Rieux-Laucat, F., Revy, P., Fischer, A., de Saint Basile, G., Latour, S., 2006. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 444, 110–114. <https://doi.org/10.1038/nature05257>
- Ripperger, T., Schlegelberger, B., 2016. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 59, 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.12.014>
- Robaina, M.C.S., Faccion, R.S., Arruda, V.O., De Rezende, L.M.M., Vasconcelos, G.M., Apa, A.G., Bacchi, C.E., Klumb, C.E., 2015. Quantitative analysis of CDKN2A methylation, mRNA, and p16INK4a protein expression in children and adolescents with Burkitt lymphoma: Biological and

clinical implications. *Leuk. Res.* 39, 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.11.023>

Roemer, M.G.M., Advani, R.H., Ligon, A.H., Natkunam, Y., Redd, R.A., Homer, H., Connelly, C.F., Sun, H.H., Daadi, S.E., Freeman, G.J., Armand, P., Chapuy, B., De Jong, D., Hoppe, R.T., Neubergh, D.S., Rodig, S.J., Shipp, M.A., 2016. *PD-L1* and *PD-L2* Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome. *J. Clin. Oncol.* 34, 2690–2697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.4482>

Rosolen, A., Perkins, S.L., Pinkerton, C.R., Guillerman, R.P., Sandlund, J.T., Patte, C., Reiter, A., Cairo, M.S., 2015. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J. Clin. Oncol.* 33, 2112–2118. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.7203>

Salam, D.S.D.A., Thit, E.E., Teoh, S.H., Tan, S.Y., Peh, S.C., Cheah, S.-C., 2020. *C-MYC*, *BCL2* and *BCL6* Translocation in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Cases. *J. Cancer* 11, 190–198. <https://doi.org/10.7150/jca.36954>

Salzburg, J., Burkhardt, B., Zimmermann, M., Wachowski, O., Woessmann, W., Oschlies, I., Klapper, W., Wacker, H.-H., Ludwig, W.-D., Niggli, F., Mann, G., Gadner, H., Riehm, H., Schrappe, M., Reiter, A., 2007. Prevalence, Clinical Pattern, and Outcome of CNS Involvement in Childhood and Adolescent Non-Hodgkin's Lymphoma Differ by Non-Hodgkin's Lymphoma Subtype: A Berlin-Frankfurt-Münster Group Report. *J. Clin. Oncol.* 25, 3915–3922. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.0700>

Samad, M.A., Mahboob, E., Shafiq, A., Ur Rehman, M.H., Sheikh, A., Tharwani, Z.H., 2022. Types of T-cell lymphoma—a cytogenetic perspective. *Ann. Med. Surg.* 84. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104844>

Sander, S., Calado, D.P., Srinivasan, L., Köchert, K., Zhang, B., Rosolowski, M., Rodig, S.J., Holzmann, K., Stilgenbauer, S., Siebert, R., Bullinger, L., Rajewsky, K., 2012. Synergy between PI3K Signaling and MYC in Burkitt Lymphomagenesis. *Cancer Cell* 22, 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.06.012>

Sandlund, J.T., Downing, J.R., Crist, W.M., 1996. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood. *N. Engl. J. Med.* 334, 1238–1248. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605093341906>

Sandlund, J.T., Hudson, M.M., Kennedy, W., Onciu, M., Kastan, M.B., 2014. Pilot study of modified LMB-based therapy for children with ataxia-telangiectasia and advanced stage high grade mature B-cell malignancies: Pilot Study for Children With A-T and Cancer. *Pediatr. Blood Cancer* 61, 360–362. <https://doi.org/10.1002/psc.24696>

Savitsky, K., Bar-Shira, A., Gilad, S., Rotman, G., Ziv, Y., Vanagaite, L., Tagle, D.A., Smith, S., Uziel, T., Sfez, S., Ashkenazi, M., Pecker, I., Frydman, M., Harnik, R., Patanjali, S.R., Simmons, A., Clines, G.A., Sarti, A., Gatti, R.A., Chessa, L., Sanal, O., Lavin, M.F., Jaspers, N.G.J., Taylor, A.M.R., Arlett, C.F., Miki, T., Weissman, S.M., Lovett, M., Collins, F.S., Shiloh, Y., 1995. A Single Ataxia Telangiectasia Gene with a Product Similar to PI-3 Kinase. *Science* 268, 1749–1753. <https://doi.org/10.1126/science.7792600>

Schmitz, R., Ceribelli, M., Pittaluga, S., Wright, G., Staudt, L.M., 2014. Oncogenic Mechanisms in Burkitt Lymphoma. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 4, a014282–a014282. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a014282>

Schmitz, R., Young, R.M., Ceribelli, M., Jhavar, S., Xiao, W., Zhang, M., Wright, G., Shaffer, A.L., Hodson, D.J., Buras, E., Liu, X., Powell, J., Yang, Y., Xu, W., Zhao, H., Kohlhammer, H., Rosenwald, A., Klün, P., Müller-Hermelink, H.K., Ott, G., Gascoyne, R.D., Connors, J.M., Rimsza, L.M., Campo, E., Jaffe, E.S., Delabie, J., Smeland, E.B., Olgwang, M.D., Reynolds, S.J., Fisher, R.I., Braziel, R.M., Tubbs, R.R., Cook, J.R., Weisenburger, D.D., Chan, W.C., Pittaluga, S., Wilson, W., Waldmann, T.A., Rowe, M., Mbulaiteye, S.M., Rickinson, A.B., Staudt, L.M., 2012. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature* 490, 116–120. <https://doi.org/10.1038/nature11378>

Schrank, B.R., Aparicio, T., Li, Y., Chang, W., Chait, B.T., Gundersen, G.G., Gottesman, M.E.,

- Gautier, J., 2018. Nuclear ARP2/3 drives DNA break clustering for homology-directed repair. *Nature* 559, 61–66. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0237-5>
- Schuetz, J.M., MacArthur, A.C., Leach, S., Lai, A.S., Gallagher, R.P., Connors, J.M., Gascoyne, R.D., Spinelli, J.J., Brooks-Wilson, A.R., 2009. Genetic variation in the NBS1, MRE11, RAD50 and BLM genes and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *BMC Med. Genet.* 10, 117. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-117>
- Seidemann, K., Henze, G., Beck, J.D., Sauerbrey, A., Kühl, J., Mann, G., Reiter, A., 2000. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 11 Suppl 1, 141–145.
- Senapati, J., Devasia, A.J., David, S., Manipadam, M.T., Nair, S., Jayandharan, G.R., George, B., 2014. Diffuse Large B Cell Lymphoma in Wiskott-Aldrich Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 30, 309–313. <https://doi.org/10.1007/s12288-014-0377-1>
- Sharapova, S.O., Pashchenko, O.E., Bondarenko, A.V., Vakhlyarskaya, S.S., Prokofjeva, T., Fedorova, A.S., Savchak, I., Mareika, Y., Valiev, T.T., Popa, A., Tuzankina, I.A., Vlasova, E.V., Sakovich, I.S., Polyakova, E.A., Rumiantseva, N.V., Naumchik, I.V., Kulyova, S.A., Aleshkevich, S.N., Golovataya, E.I., Minakovskaya, N.V., Belevtsev, M.V., Latysheva, E.A., Latysheva, T.V., Beznoshchenko, A.G., Akopyan, H., Makukh, H., Kozlova, O., Varabyou, D.S., Ballow, M., Ong, M.-S., Walter, J.E., Kondratenko, I.V., Kostyuchenko, L.V., Aleinikova, O.V., 2021. Geographical Distribution, Incidence, Malignancies, and Outcome of 136 Eastern Slavic Patients With Nijmegen Breakage Syndrome and NBN Founder Variant c.657_661del5. *Front. Immunol.* 11, 602482. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.602482>
- Shiloh, Y., 2014. ATM: Expanding roles as a chief guardian of genome stability. *Exp. Cell Res.* 329, 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.09.002>
- Shiloh, Y., Ziv, Y., 2013. The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 14, 197–210. <https://doi.org/10.1038/nrm3546>
- Siegel, D.A., King, J., Tai, E., Buchanan, N., Ajani, U.A., Li, J., 2014. Cancer Incidence Rates and Trends Among Children and Adolescents in the United States, 2001–2009. *Pediatrics* 134, e945–e955. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3926>
- Similuk, M., Rao, V.K., Churpek, J., Lenardo, M., 2016. Predispositions to Lymphoma: A Practical Review for Genetic Counselors. *J. Genet. Couns.* 25, 1157–1170. <https://doi.org/10.1007/s10897-016-9979-0>
- Sorge, C., McDaniel, J., Xavier, A., 2016. Targeted Therapies for the Treatment of Pediatric Non-Hodgkin Lymphomas: Present and Future. *Pharmaceuticals* 9, 28. <https://doi.org/10.3390/ph9020028>
- Suarez, F., Mahlaoui, N., Canioni, D., Andriamanga, C., Dubois d'Enghien, C., Brousse, N., Jais, J.-P., Fischer, A., Hermine, O., Stoppa-Lyonnet, D., 2015. Incidence, Presentation, and Prognosis of Malignancies in Ataxia-Telangiectasia: A Report From the French National Registry of Primary Immune Deficiencies. *J. Clin. Oncol.* 33, 202–208. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.5101>
- Sun, X., Wei, Y., Lee, P.P., Ren, B., Liu, C., 2019. The role of WASp in T cells and B cells. *Cell. Immunol.* 341, 103919. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.04.007>
- Tanyildiz, H.G., Dincaslan, H., Yavuz, G., Unal, E., Ikinciogulları, A., Dogu, F., Tacyildiz, N., 2016. Lymphoma Secondary to Congenital and Acquired Immunodeficiency Syndromes at a Turkish Pediatric Oncology Center. *J. Clin. Immunol.* 36, 667–676. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0324-z>
- Taub, R., Kirsch, I., Morton, C., Lenoir, G., Swan, D., Tronick, S., Aaronson, S., Leder, P., 1982. Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 79, 7837–7841. <https://doi.org/10.1073/pnas.79.24.7837>

- Taylor, A.M., Metcalfe, J.A., Thick, J., Mak, Y.F., 1996. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87, 423–438.
- The Spanish Childhood Cancer Epidemiology Working Group, Marcos-Gragera, R., Solans, M., Galceran, J., Fernández-Delgado, R., Fernández-Teijeiro, A., Mateos, A., Quirós-García, J.R., Fuster-Camarena, N., De Castro, V., Sánchez, M.J., Franch, P., Chirlaque, M.D., Ardanaz, E., Martos, C., Salmerón, D., Peris-Bonet, R., 2018. Childhood and adolescent lymphoma in Spain: incidence and survival trends over 20 years. *Clin. Transl. Oncol.* 20, 1289–1301. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1860-1>
- Thompson, M.A., Stumph, J., Henrickson, S.E., Rosenwald, A., Wang, Q., Olson, S., Brandt, S.J., Roberts, J., Zhang, X., Shyr, Y., Kinney, M.C., 2005. Differential gene expression in anaplastic lymphoma kinase-positive and anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphomas. *Hum. Pathol.* 36, 494–504. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2005.03.004>
- Tran, H., Nourse, J., Hall, S., Green, M., Griffiths, L., Gandhi, M.K., 2008. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev.* 22, 261–281. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2008.03.009>
- US Department of Health and Human Services; National Cancer Institute, 1999. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. <https://doi.org/10.1037/e407432005-001>
- van der Werff ten Bosch, J., van den Akker, M., 2016a. Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency. *Eur. J. Med. Genet.* 59, 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.03.001>
- van der Werff ten Bosch, J., van den Akker, M., 2016b. Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency. *Eur. J. Med. Genet.* 59, 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.03.001>
- Van Engelen, B.G.M., Hiel, J.A.P., Gabreëls, F.J.M., Van Den Heuvel, L.P.W.J., Van Gent, D.C., Weemaes, C.M.R., 2001. Decreased immunoglobulin class switching in nijmegen breakage syndrome due to the DNA repair defect. *Hum. Immunol.* 62, 1324–1327. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(01\)00345-7](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(01)00345-7)
- Varon, R., Seemanova, E., Chrzanowska, K., Hnateyko, O., Piekutowska-Abramczuk, D., Krajewska-Walasek, M., Sykut-Cegielska, J., Sperling, K., Reis, A., 2000. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur. J. Hum. Genet.* 8, 900–902. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200554>
- Vega, F., Medeiros, L.J., Leventaki, V., Atwell, C., Cho-Vega, J.H., Tian, L., Claret, F.-X., Rassidakis, G.Z., 2006. Activation of Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway Contributes to Tumor Cell Survival in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Cancer Res.* 66, 6589–6597. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3018>
- Vendramini, E., Bomben, R., Pozzo, F., Bittolo, T., Tissino, E., Gattei, V., Zucchetto, A., 2022. KRAS and RAS-MAPK Pathway Deregulation in Mature B Cell Lymphoproliferative Disorders. *Cancers* 14, 666. <https://doi.org/10.3390/cancers14030666>
- Wang, X., Huang, H., Young, K.H., 2015. The PTEN tumor suppressor gene and its role in lymphoma pathogenesis. *Aging* 7, 1032–1049. <https://doi.org/10.18632/aging.100855>
- Weemaes, C.M., Smeets, D.F., van der Burgt, C.J., 1994. Nijmegen Breakage syndrome: a progress report. *Int. J. Radiat. Biol.* 66, S185-188.
- Weemaes, C.M.R., Hustinx, T.W.J., Scheres, J.M.J.C., Munster, P.J.J.V., Bakkeren, J.A.J.M., Taalman, R.D.F.M., 1981. A NEW CHROMOSOMAL INSTABILITY DISORDER: THE NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME. *Acta Paediatr.* 70, 557–564. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1981.tb05740.x>
- Wimmer, K., Kratz, C.P., Vasen, H.F.A., Caron, O., Colas, C., Entz-Werle, N., Gerdes, A.-M., Goldberg, Y., Ilencikova, D., Muleris, M., Duval, A., Lavoine, N., Ruiz-Ponte, C., Slavc, I.,

- Burkhardt, B., Brugieres, L., on behalf of the EU-Consortium Care for CMMRD (C4CMMRD), 2014. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'Care for CMMRD' (C4CMMRD). *J. Med. Genet.* 51, 355–365. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102284>
- Włodarczyk, M., Lejman, M., 2020. Chromosomal instability associated with adverse outcome: a case report of patient with Nijmegen breakage syndrome and rapidly developed T-NHL with complex karyotype. *Mol. Cytogenet.* 13, 35. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00505-2>
- Wong, R.W.J., Tan, T.K., Amanda, S., Ngoc, P.C.T., Leong, W.Z., Tan, S.H., Asamitsu, K., Hibi, Y., Ueda, R., Okamoto, T., Ishida, T., Iida, S., Sanda, T., 2020. Feed-forward regulatory loop driven by IRF4 and NF- κ B in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 135, 934–947. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002639>
- Wu, C., Molavi, O., Zhang, H., Gupta, N., Alshareef, A., Bone, K.M., Gopal, K., Wu, F., Lewis, J.T., Douglas, D.N., Kneteman, N.M., Lai, R., 2015. STAT1 is phosphorylated and downregulated by the oncogenic tyrosine kinase NPM-ALK in ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 126, 336–345. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-603738>
- Xu-Monette, Z.Y., Medeiros, L.J., Li, Y., Orlowski, R.Z., Andreeff, M., Bueso-Ramos, C.E., Greiner, T.C., McDonnell, T.J., Young, K.H., 2012. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood* 119, 3668–3683. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-366062>
- Yang, H., Green, M.R., 2019. Epigenetic Programming of B-Cell Lymphoma by BCL6 and Its Genetic Deregulation. *Front. Cell Dev. Biol.* 7, 272. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00272>
- Yeh, C.-H., Bellon, M., Nicot, C., 2018. FBXW7: a critical tumor suppressor of human cancers. *Mol. Cancer* 17, 115. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0857-2>
- Yin, Y., Stephen, C.W., Luciani, M.G., Fähræus, R., 2002. p53 stability and activity is regulated by Mdm2-mediated induction of alternative p53 translation products. *Nat. Cell Biol.* 4, 462–467. <https://doi.org/10.1038/ncb801>
- Zhang, J., Walsh, M.F., Wu, G., Edmonson, M.N., Gruber, T.A., Easton, J., Hedges, D., Ma, X., Zhou, X., Yergeau, D.A., Wilkinson, M.R., Vadodaria, B., Chen, X., McGee, R.B., Hines-Dowell, S., Nuccio, R., Quinn, E., Shurtleff, S.A., Rusch, M., Patel, A., Becksfors, J.B., Wang, S., Weaver, M.S., Ding, L., Mardis, E.R., Wilson, R.K., Gajjar, A., Ellison, D.W., Pappo, A.S., Pui, C.-H., Nichols, K.E., Downing, J.R., 2015. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N. Engl. J. Med.* 373, 2336–2346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>
- Zhu, X.-D., Küster, B., Mann, M., Petrini, J.H.J., Lange, T.D., 2000. Cell-cycle-regulated association of RAD50/MRE11/NBS1 with TRF2 and human telomeres. *Nat. Genet.* 25, 347–352. <https://doi.org/10.1038/77139>