

Burkitt-Lymphome und deren Behandlung im Rahmen der GMALL-B-ALL/NHL-2002-Studie

Autorin: Dr. med. Nicola Göckbuget, Koordinatorin der German Multicenter ALL Study Group (GMALL), Medizinische Klinik II, Klinikum der J.W. Goethe Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a.M., Telefon: 069-6301-6365, Fax: 069-6301-7463, E-Mail: gmall@em.uni-frankfurt.de, Homepage: www.kompetenznetz-leukaemie.de

Einleitung

Die Bezeichnung „Burkitt“ stammt von dem englischen Tropenarzt Denis Burkitt, der das nach ihm benannte Lymphom Mitte des letzten Jahrhunderts erstmals in Afrika beschrieben hat. In den Malariagebieten Zentral- und Ostafrikas ist das **Burkitt-Lymphom** die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Man spricht hier auch von der „**endemischen**“ Form, d.h. die Krankheit ist hier „heimisch“. Das in Europa und Nordamerika auftretende Burkitt-Lymphom wird im Gegensatz dazu als „**sporadisch**“ bezeichnet, d.h. es tritt in diesen Regionen nur ganz vereinzelt auf. Die Unterscheidung zwischen den Burkitt-Lymphomen und anderen aggressiven Lymphomen, insbesondere den sog. diffus großzelligen Lymphomen, ist manchmal nicht ganz klar möglich. Deshalb wurden in der Vergangenheit auch Lymphome wie ‚Burkitt-ähnliche‘ oder atypische Burkitt-Lymphome diagnostiziert und ähnlich wie Burkitt-Lymphome behandelt.

Das Burkitt-Lymphom weist ähnliche biologische Merkmale wie die reifzellige B-ALL (ALL = Akute Lymphatische Leukämie), nicht zu verwechseln mit B-Vorläufer-ALL, auf. Nach der WHO-Klassifikation 2008 wird dieser vergleichsweise seltene ALL-Subtyp (ca. 3-5% der ALL-Fälle) auch als **Burkitt-Leukämie** bezeichnet.

Diagnose

Beim **Burkitt-Lymphom** erfolgt die Diagnosestellung meist anhand der feingeweblichen Untersuchung (Histologie). Mittels Immunphänotypisierung werden die Oberflächenmerkmale der Zellen (sog. „CD“-Marker) bestimmt. Aus dem Muster der vorhandenen Merkmale lassen sich Rückschlüsse auf die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Zellreihe ziehen. Charakteristisch sind zudem bestimmte chromosomale bzw. molekulargenetische Veränderungen. Typisch für Burkitt-Lymphome/Leukämien sind Veränderungen des sog. c-myc-Gens. Die Abgrenzung von diffus großzelligen Lymphomen kann im Einzelfall schwierig sein. Daher sollte nach Möglichkeit eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen erfolgen [www.lymphome.de/Projekte/Referenzpathologie/Institute.jsp; vgl. Tab. Seite 3]. Der Therapiebeginn kann aber wegen des raschen Fortschreitens der Erkrankung meist nicht bis zum Vorliegen des Referenzbe-

fundes verschoben werden.

Die Unterscheidung zwischen Burkitt-Leukämie und Burkitt-Lymphom erfolgt - relativ willkürlich – anhand des Knochenmarkbefalls. Wenn der Knochenmarkbefall **über 25%** liegt, spricht man von einer Leukämie. Insofern ist eine Knochenmarkuntersuchung zur Abgrenzung notwendig.

Anhand der Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik (Ultraschall, Computertomografie, ggf. Magnetresonanztomografie) erfolgt die Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation [vgl. Tab.].

I	Befall einer Lymphknotenregion oder eines extralymphatischen Organs oder Gewebes
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen oder extralymphatischen Organen oder Geweben nur ober- oder unterhalb des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen oder extralymphatischen Organen oder Geweben ober- und unterhalb des Zwerchfells
IV	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall
A/B	Diagnosezusatz A ohne Vorliegen von B-Symptomen, B beim Vorliegen einer B-Symptomatik
N/E	Diagnosezusatz N bei Lymphknotenbefall, E beim Vorliegen eines Organbefalls

Stadieneinteilung nach Ann Arbor (die Bezeichnung stammt von einem kleinen Ort in der Nähe von Detroit/USA).

Zur Prüfung eines Befalls des Zentralen Nervensystems (**ZNS**) wird eine Untersuchung des Nervengewässers [Liquor] durchgeführt.

Da Burkitt-Lymphome in Zusammenhang mit einer HIV-Infektion auftreten können, sollte im Rahmen der Diagnostik eines Burkitt-Lymphoms auch ein HIV-Test durchgeführt werden.

Klinische Merkmale

Das Burkitt-Lymphom schreitet sehr schnell fort. Die bösartigen Zellen teilen sich mit rasanter Geschwindigkeit - die Zellteilungsrate im Tumor liegt bei nahezu 100 %. Aufgrund dieser Tatsache ist das Burkitt-Lymphom sehr chemo- und strahlensensibel, denn die Chemo- und Strahlentherapie schädigt in besonderem Maße Zellen, die sich gerade teilen. Das führt dazu, dass sich auch sehr große Lymphome unter Chemotherapie meist rasch zurückbilden.

Bei der endemischen Form ist ein Befall des Ober- und Unterkieferknochens typisch mit Schwellungen im Gesicht, am Kiefer und am Hals. Beim sporadischen Burkitt-Lymphom kommt es eher zu einem Befall der Lymphknoten. Häufig sind aber auch Organe, z.B. der Darm, von dem Lymphom betroffen. Entsprechend vielfältig können die Symptome sein. Als Befall des Zentralen Nervensystems wird z.B. der Nachweis von Burkitt-Zellen im Nervenwasser angesehen. Ein ZNS-Befall kann mit neurologischen Symptomen, wie Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen und Lähmungen einhergehen.

Erfolgreiche Änderung der Therapiestrategie Ende der 90er Jahre

Die Deutsche ALL-Studiengruppe (GMALL) berichtete 1996 erstmals über eine deutliche Verbesserung der Therapieergebnisse bei Burkitt-Leukämie mit einem aus der Kinderheilkunde übernommenen, angepassten Protokoll. Wegen der ähnlichen biologischen Merkmale wurde in der Folge dieses Regime mit guten Ergebnissen auch beim Burkitt-Lymphom eingesetzt und erzielte sogar bessere Ergebnisse als bei Burkitt-Leukämie. Die Studie zeigte weiterhin, dass auf eine vorbeugende Schädelbestrahlung zur Verhinderung eines ZNS-Befalls verzichtet werden konnte. Schließlich wurde deutlich, dass eine Erhöhung der Methotrexat-Dosis von 1,5 g/m² in der Vorgängerstudie auf 3 g/m² zu mehr Nebenwirkungen, aber nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse führte. Rückfälle nach mehr als 12 Monaten traten selten auf.

Behandlung des Burkitt-Lymphoms im Rahmen der GMALL-B-ALL/NHL-2002-Studie

In der bereits 2002 aktivierten und mehrfach optimierten GMALL-B-ALL/NHL-Studie für Burkitt-Leukämie, Burkitt-Lymphome und bestimmte andere schnell fortschreitende Lymphome (B-lymphoblastisches Lymphom, anaplastisches großzelliges Lymphom sowie primär mediastinales Lymphom) werden insgesamt 6 Therapieblöcke verabreicht, die Hochdosis-Methotrexat, Hochdosis-Cytarabin (Block C), konventionell dosierte Chemotherapie und eine Vorbeugung von ZNS-Befall durch Verabreichung von Chemotherapie in den Nervenwasserraum (sog. intrathekale Gabe) beinhalten. Ältere Patienten (> 55 Jahre) erhalten eine dosisreduzierte Variante dieses Therapieplans. Die Therapieblöcke werden, sofern der Zustand der Patienten es zulässt, möglichst ohne Verzögerungen verabreicht.

Die entscheidende Änderung in diesem Therapieprotokoll war der Einsatz des Antikörpers Rituximab in Kombination mit der Chemotherapie. Rituximab richtet sich gegen das Oberflächenmerkmal CD20 auf den Burkitt-Zellen und trägt so zu der gezielten Abtötung bei. Rituximab wird vor jedem der 6 Chemothe-

rapieblöcke verabreicht. Im Anschluss an die Chemotherapie wird noch zwei Mal Rituximab gegeben. Bei allen Patienten wird zur schonenden Reduktion der Tumorzellmasse eine Vorphase-Therapie mit Cyclophosphamid und Prednison verabreicht.

Bei Patienten im Stadium I/II ohne Befall außerhalb der Lymphknoten oder im Brustkorb (im sog. Mediastinum) sowie mit komplettem Ansprechen kann die Therapie nach 4 Blöcken beendet werden.

Sehr wichtig ist, dass regelmäßig eine Bewertung des Ansprechens stattfindet. Nach Beendigung von 6 Blöcken wird darüber entschieden, ob noch zusätzlich eine Strahlentherapie notwendig ist.

Die Entscheidung, ob ein Patient der Therapiegruppe über oder unter 55 Jahren zugeordnet wird, hängt vom sog. biologischen Alter ab. Das bedeutet, dass der Allgemeinzustand und andere Erkrankungen berücksichtigt werden. Der behandelnde Arzt kann bei Patienten > 55 Jahren entscheiden, ob ein guter Allgemeinzustand vorliegt und eine Behandlung nach dem intensiveren Therapieplan für jüngere Patienten durchführbar erscheint.

Zwischenergebnisse der Studie

Die Kombination von Rituximab mit der Chemotherapie hat zu einer deutlichen Verbesserung der Heilungschancen bei Burkitt-Leukämien/Lymphomen geführt. Zusätzliche Nebenwirkungen durch den Einsatz von Rituximab wurden nicht beobachtet. Insbesondere für ältere Patienten könnte die Immuntherapie mit diesem Antikörper die Nachteile einer niedriger dosierten Methotrexat-Gabe ausgleichen.

Therapie bei Rückfällen oder Restbefällen

Rückfälle treten unter der oben beschriebenen Therapie beim Burkitt-Lymphom nur selten und meistens innerhalb von 12 Monaten nach der Diagnosestellung auf. Hier gibt es keine Standardbehandlung. Bestrahlung, Chemotherapie und/oder Stammzelltransplantation können erwogen werden. Wegen des konkreten Therapievorgehens im Einzelfall kann mit der GMALL-Studienzentrale Rücksprache gehalten werden.

Supportivtherapie

Intensive therapiebegleitende (supportive) Maßnahmen sind essentieller Bestandteil der Therapie. Dazu gehören u.a. eine angemessene Flüssigkeitszufuhr und insbesondere pflegerische Maßnahmen zur Vorbeugung einer Schleimhautentzündung (Mukositis). Hier werden in der Studie verschiedene Konzepte z.B. mit dem Keratinozyten-Wachstumsfaktor (KGF) oder auch Mundspülungen geprüft. Die Vorbeugung der Mukositis ist wichtig, nicht nur um schmerzhafte Entzündungen zu vermeiden, sondern auch das Risiko von Infektionen und Therapieverzögerungen zu reduzieren. Auch die Gabe eines Wachstumsfaktors für bestimmte weiße Abwehrzellen (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, kurz G-CSF) im Anschluss an die Blöcke sollte durchgeführt werden.

Teilnahme an einer Studie

Die Studien der GMALL-Studiengruppe haben eine erhebliche Verbesserung der Heilungschancen bei Burkitt-Leukämien und -Lymphomen ermöglicht. Dies gelang durch die konsequente Entwicklung

neuer Studienkonzepte auf der Basis der Ergebnisse vorheriger Studien und unter Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Studien werden von Experten intensiv diskutiert und von einer Ethik-Kommission bewertet. Bei einer Studienteilnahme wird der Patient vollständig und schriftlich über das Therapiekonzept aufgeklärt. Die behandelnden Ärzte haben die Möglichkeit, im Hinblick auf die Therapie-durchführung eine Beratung durch die Studienzentrale einzuholen. Die Behandlungsdaten können für Auswertungen berücksichtigt werden und so für eine künftige weitere Optimierung der Therapie genutzt werden. Auch die konkrete Mitarbeit der Patienten ist erbeten, z.B. bei der Vorbeugung von Mundschleimhautentzündungen mit dem Führen von Patiententagebüchern.

Studien definieren ganz klar Merkmale von Patienten, die eingeschlossen werden können. Es ist aber möglich, dass auch bei Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, eine Therapie analog zu dem Studienprotokoll durchgeführt wird. In diesem Fall werden die Patienten gebeten, ihr Einverständnis zu geben, dass die Behandlungsdaten im GMALL-Register erfasst werden.

Prof. Dr. Alfred Feller
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
(UKSH, Campus Lübeck)
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. Andreas Rosenwald
Universität Würzburg
Institut für Pathologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Prof. Dr. Martin-Leo Hansmann
Universität Frankfurt
Senckenbergisches Institut für Pathologie
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt

Prof. Dr. Harald Stein
Charité - Universitätsmedizin Berlin
(Campus Benjamin Franklin)
Institut für Pathologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Prof. Dr. Peter Möller
Universitätsklinikum Ulm
Institut für Pathologie und Rechtsmedizin
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm

Priv.-Doz. Dr. Wolfram Klapper
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
(UKSH, Campus Kiel)
Institut für Hämatopathologie und
Lymphknotenregister Kiel
Niemannsweg 11
24105 Kiel

Referenzpathologen für Lymphome