

Burkitt-Lymphome/-Leukämien und deren Behandlung gemäß GMALL-Empfehlungen

Autorin: Dr. med. Nicola Göckbuget, Leiterin der German Multicenter ALL Study Group (GMALL), Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum, 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 nicht immer einfach. 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 der 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]. Der Therapiebeginn kann aber wegen des raschen Fortschreitens der Erkrankung meist nicht bis zum Vorliegen des Referenzbefundes 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 Nervenwassers [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 dem in Europa auftretenden sporadischen Burkitt-Lymphom kommt es meist 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.

Aktuelle Behandlung von Burkitt-Lymphomen/-Leukämien

In der bereits 2002 aktivierten und mehrfach optimierten GMALL-B-ALL/NHL-Studie für Burkitt-Lymphome/-Leukämien wurden insgesamt 6 Therapieblöcke verabreicht, die Hochdosis Me-

thotrexat, Hochdosis-Cytarabin (Block C), konventionell dosierte Chemotherapie und eine Vorbeugung von ZNS-Befall durch Verabreichung von Chemotherapie in den Nervenwasserraum (sog. intrathekale Gabe) beinhalteten. Ältere Patienten (> 55 Jahre) erhielten eine dosisreduzierte Variante dieses Therapieplans. Die Therapieblöcke wurden, sofern der Zustand der Patienten es zuließ, möglichst ohne Verzögerungen verabreicht.

Die entscheidende Änderung in diesem Therapieprotokoll im Vergleich zu den vorherigen Vorgehensweisen 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 Therapieblöcke verabreicht. Im Anschluss an die Chemotherapie wird noch zweimal 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 sowie mit komplettem Ansprechen nach 2 Blöcken 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.

Die Kombination von Rituximab mit der Chemotherapie hat zu einer deutlichen Verbesserung der Heilungschancen bei Burkitt-Lymphomen/-Leukämien 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.

Nach dem Ende der Studie wird in Deutschland in der Regel weiter die Behandlung nach diesem Protokoll durchgeführt, das in einigen Aspekten weiter optimiert wurde. An einigen Kliniken werden auch Patienten mit anderen stark fortschreitenden Lymphomen nach dem Protokoll behandelt.

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 essenzieller Bestandteil der Therapie. Dazu gehören u.a. eine angemessene Flüssigkeitszufuhr und insbesondere pflegerische Maßnahmen zur Vorbeugung einer Schleimhautentzündung (Mukositis). Die Vorbeugung der Mukositis ist wichtig, nicht nur um schmerzhaft 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 einem Register

Die Studien der GMALL-Studiengruppe haben eine erhebliche Verbesserung der Heilungschancen bei Burkitt-Lymphomen/-Leukämien ermöglicht. Dies gelang durch die konsequente Entwicklung neuer Studienkonzepte auf der Basis der Ergebnisse vorheriger Studien und unter Berücksichtigung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Aktuell steht keine Studie für die Behandlung der Patienten mit Burkitt-Lymphomen/-Leukämien zur Verfügung. Die Patienten können an das GMALL-Register gemeldet werden, wenn sie ihr Einverständnis dazu geben. Dann kann die Behandlung entsprechend dokumentiert, qualitätskontrolliert und ausgewertet werden. Dies trägt zur Verbesserung künftiger Therapieansätze bei.