

Silja Müller  
Dr. med.

## **Immunhistologische Expressionsmuster endemischer und sporadischer Burkitt-Lymphome**

Geboren am 06.03.1970 in Buchen (Odenwald)  
Reifeprüfung am 10.05.1989 in Buchen (Odenwald)  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 bis SS 1997  
Physikum am 19.08.1992 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 05.06.1997 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Harald zur Hausen

Dem britischen Chirurgen Dennis Burkitt fielen 1957 erstmalig bei zwei afrikanischen Kindern unförmige Gesichtstumoren vor allem im Kiefernbereich auf. Er und andere Forscher stellten weitere Nachforschungen an. Aufgrund der typischen Klinik, der Morphologie und Immunhistologie konnte das Lymphom als eigenständige Lymphomentität in die Lymphomklassifikation aufgenommen werden und wird in der neuen WHO-Klassifikation der Lymphome als hochmalignes B-Zell-Lymphom geführt. Zu Ehren seines Erstbeschreibers trägt es den Namen Burkitt-Lymphom.

Die weiteren Jahre der Forschung zeigten Zusammenhänge des BL mit dem Auftreten von Malaria, dem Auftreten des Epstein-Barr-Virus (EBV) in den Tumorzellen und mit der hochcharakteristischen Chromosomentranslokation  $t(8;14)$  beziehungsweise der varianten Translokationen  $t(8;22)$  und  $t(2;8)$ .

Außerdem zeigten sich Unterschiede zwischen den BL, die Burkitt in Afrika beschrieb, und den BL, wie sie hier in Europa auftraten, in der Altersverteilung, dem Manifestationsort und vor allen in der Inzidenz. Daher wurden die afrikanischen BL als endemische (eBL) und die europäischen als sporadische BL (sBL) bezeichnet.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage gestellt, ob sich eBL und sBL hinsichtlich der Morphologie und Immunhistologie unterscheiden. Ferner sollte das Spektrum der sBL erfasst werden, um eine mögliche Heterogenität in dieser Lymphomgruppe aufzuweisen beziehungsweise eine klare Definition des Lymphoms zu schaffen.

Hierzu wurde in der Zeit von März bis August 1995 12 Gewebeproben von eBL in Dar es Salaam, Tansania, gesammelt. Die Proben wurden schockgefroren und es wurden 2-5  $\mu\text{m}$  dicke Schnitte hergestellt. Eine Enzym-vermittelte indirekte Immunhistochemie mit einer breit gefächerten Palette von 33 monoklonalen Antikörpern gegen definierte Zelloberflächenantigene und Strukturproteine, eine EBV-PCR sowie eine molekularzytogenetische Untersuchung zum Nachweis der Burkitt-typischen Translokation  $t(8;14)$  wurden durchgeführt.

Dasselbe Verfahren wurde bei 20 Gewebeproben von sBL angewandt, die im Zeitraum von 11 Jahren (1984-1995) im Pathologischen Institut der Universität Heidelberg gesammelt worden waren.

Die Unterschiede in den klinischen Daten der beiden zu vergleichenden Gruppen entsprechen in etwa denen, die in der Literatur bekannt sind. Auffallend ist, dass bei Erstdiagnose die Erkrankung bei den afrikanischen Patienten schon weiter fortgeschritten ist, was vor allem auf

die medizinische Versorgung und wirtschaftliche Lage des Landes als Entwicklungsland zurückzuführen ist.

Es zeigt sich, dass das BL auf Grund seines immunhistologischen Profils am ehesten einer reifen naiven B-Zelle Keimzentrumszelle im Übergang zu einem Lymphoblasten entspricht.

Weiterhin wird gezeigt, dass sich die eBL im Gegensatz zu den sBL sowohl im klinischen Erscheinungsbild als auch in den Ergebnissen der immunhistologischen Aufarbeitung wesentlich einheitlicher repräsentieren.

Ferner kristallisiert sich auf Grund der Zytogenetik innerhalb der sBL die Gruppe der t(8;14)-positiven sBL heraus, die im Gegensatz zu den t(8;14)-negativen sBL dem eBL sehr ähnlich ist.

Die vorgelegten Ergebnisse weisen auf eine Heterogenität der sBL hin und legen eine Klassifikation dieser Gruppe in der Zusammenführung morphologischer, immunhistologischer und zytogenetischer Parameter nahe.

Die Frage, die sich aus dieser Arbeit ergibt, ist, ob die t(8;14)-negativen sBL weiter in die Gruppe der BL gehören oder eher in die Gruppe der diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphome eingeordnet werden sollten.