Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Hartmut Döhner

Hautbefall durch diffus großzellige B-Zell-Lymphome: Klinischer Verlauf und molekulare Charakteristika im Vergleich mit dem Befall des Hals-Nasen-Ohren-Trakts

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Christoph Brey
geboren in Ludwigsburg

2024

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Viardot
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Barth
Tag der Promotion:	14.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **III**

1 Einleitung **1**

1.1 Das diffus großzellige B-Zell Lymphom *1*

1.2 Klassifikation des Hautbefalls *2*

1.3 Pathogenese des DLCBL *4*

1.4 Inhibition des BCR-Signals mit Ibrutinib *8*

1.5 DLBCL-Subtypen basierend auf Genexpression und Mutationen *9*

1.6 Der Einsatz von Ibrutinib *12*

1.7 Charakteristika extranodaler DLBCL der Haut und des HNO-Traktes *12*

1.8 Ziel der Arbeit und Hypothesen *15*

2 Material und Methoden **17**

2.1 Patienteneinschluss *17*

2.2 Erhobene Daten *19*

2.3 Berechnete / abgeleitete Werte *24*

2.4 Ethik *29*

3 Ergebnisse **30**

3.1 Zusammensetzung der Fälle *30*

3.2 Kriterien der prognostischen Scores *32*

3.3 Risiko-Scores *40*

3.4 COO-Klassifikation *43*

3.5 Molekulargenetische Daten *44*

3.6 Klinischer Verlauf *45*

3.7 Überlebenszeitanalyse im Gruppenvergleich *51*

3.8 Überlebenszeitanalyse nach Risiko-Scores 53

3.9 Überlebenszeitanalyse nach COO-Klassifikation 59

3.10 Überlebenszeitanalyse nach CD79B/MYD88-Mutationsstatus 61

4 Diskussion 63

4.1 Matching 63

4.2 Anwendung der prognostischen Scores 65

4.3 COO und Mutationsstatus 66

4.4 Vergleich des klinischen Verlaufs 68

4.5 Überlebenszeitanalysen 69

4.6 Limitationen 70

4.7 Schlussfolgerungen und Ausblick 71

5 Zusammenfassung 77

Literaturverzeichnis 79

Danksagung 92

Lebenslauf 93

Abkürzungsverzeichnis

ABC-type ..... *Activated B-cell like type*

Bcl2 ..... *B-cell-Lymphoma 2*

Bcl6 ..... *B-cell Lymphoma 6*

BCR ..... *B-Zell Rezeptor*

BLIMP1 ..... *B lymphocyte-induced maturation protein-1*

BN2-Genotyp ..... *Nach Bcl6-Translokationen und NOTCH2-Mutationen benannter Genotyp*

BTK ..... *Bruton's tyrosin kinase*

C ..... *Cluster*

CAR ..... *Chimeric antigen receptor*

CARD11 ..... *Caspase recruitment domain-containing protein 11*

CD ..... *Cluster of differentiation*

CDKN2A ..... *Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*

COO ..... *Cell of origin*, *Cell of origin*

CR ..... *Complete Remission / Vollständige Remission*

DLBCL ..... *Diffuse large B-cell lymphoma / Diffus großzeliges B-Zell Lymphom*

DLBCL, NOS ..... *Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*

DOCK8 ..... *Dedicator of cytokinesis protein 8*

ECOG-Score ..... *Eastern Cooperative Oncology Group Score*

EMA ..... *European Medicines Agency*

EORTC ..... *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

EZB-Genotyp ..... *Nach EZB-Mutationen und Bcl2-Translokationen benannter Genotyp*

EZH2 ..... *Enhancer of zeste homolog 2*

FDA ..... *Food and Drug Administration*

GCB-type ..... *Germinal-center B-cell like type*

GI ..... *Gastrointestinal*

HNO ..... *Hals-Nasen-Ohren*

ICC ..... *The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms*

IKK ..... *IκB kinase*

IPI ..... *International prognostic index*

IRAK1 ..... *Interleukin-1 receptor associated kinase 1*

IRAK4 ..... *Interleukin-1 receptor associated kinase 4*

IRF4 ..... *Interferon Regulatory Factor 4*

ITAM ..... *Immunoreceptor tyrosine-based activation motif*

JAK-STAT3 ..... *Januskinase – signal transducer and activator of transcription 3*

L265P ..... *Austausch Leucin durch Prolin an Position 265*

LDH..... *Laktatdehydrogenase*

MALT1..... *Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1*

MCD-Genotyp ..... *Nach MYD88- und CD79B-Mutationen benannter Genotyp*

MUM1..... *Multiple Myeloma Oncogene 1*

MYC..... *Myelocytomatose Gen*

MYD88 ..... *Myeloid differentiation primary response 88*

N1-Genotyp ..... *Nach NOTCH1-Mutationen benannter Genotyp*

NCCN-IPI ..... *National comprehensive cancer network international prognostic index*

NFκB..... *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*

NGS ..... *Next generation sequencing*

NOTCH1 ..... *Neurogenic locus notch homolog protein 1*

NOTCH2 ..... *Neurogenic locus notch homolog protein 2*

PC-DLBCL, NOS.. *Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*

PC-DLBCL, other..... *Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other*

PC-DLBCL-LT..... *Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type*

PCFCL ..... *Primary cutaneous follicle center lymphoma*

PCMZL..... *Primary cutaneous marginal zone lymphoma*

PD..... *Progressive disease / Progrediente Erkrankung*

PD-L..... *Programmed death-ligand*

PR ..... *Partial remission / Partielle Remission*

R/R ..... *Relapsed/Refractory / Rezidiviert/Refraktär*

R-CHOP ..... *Rituximab / Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednisolon*

R-IPI..... *Revised international prognostic index*

SD ..... *Stable disease / Stabile Erkrankung*

TLR ..... *Toll-like Rezeptor*

TNFAIP3 ..... *Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3*

TP53 ..... *Tumor protein p53*

UE..... *Untere Extremität*

WHO ..... *World Health Organization*

Y196* ..... *Austausch des Tyrosin an Position 196 durch eine andere Aminosäure*

ZNS ..... *zentrales Nervensystem*

1 Einleitung

Das diffus großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL) ist die häufigste Krebserkrankung des lymphatischen Systems. Es entsteht durch die bösartige Entartung reifer B-Zellen und äußert sich meist durch Schwellung der Lymphknoten, kann sich aber auch in jeglichem anderen, sogenannten extranodalen, Gewebe manifestieren. In Unterscheidung zu den indolenten B-Zell-Lymphomen verläuft das DLBCL im Regelfall aggressiv und führt ohne adäquate Behandlung binnen kurzer Zeit zum Tod [40, 41].

Extranodal auftretende DLBCL unterscheiden sich je nach Lokalisation teilweise erheblich hinsichtlich ihrer Biologie sowie ihres klinischen Verhaltens und Therapieansprechens. Eine Sonderstellung nehmen hierunter die kutanen DLBCL ein, die sich biologisch von anderen Formen unterscheiden und klinisch besonders herausfordernd sind [47, 57]. Neue Erkenntnisse über molekulare Mechanismen in der Entstehung und dem Überleben von Lymphomzellen deuten auf große biologische Unterschiede und Heterogenität unter den DLBCL hin und implizieren auch Konsequenzen für die Therapie. Dies trifft auch auf verschiedene Lokalisationen extranodaler DLBCL zu [57, 78].

1.1 Das diffus großzellige B-Zell Lymphom

Die 5. World Health Organization (WHO)-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien von 2022 definiert das DLBCL als eine lymphatische Neoplasie mit Zellen, welche einen reifen B-Zell-Phänotyp und eine großzellige Morphologie mit rund-ovalen Kernen aufweisen. Das mit Abstand am häufigsten diagnostizierte DLBCL ist das „DLBCL, not otherwise specified“ (DLBCL, NOS).

Es existieren aktuell 17 weitere Sub-Entitäten unter dem gemeinsamen Überbegriff „large b-cell-lymphoma“, die jeweils spezifische Charakteristika aufweisen. Diese Charakteristika können sich etwa auf zytogenetische Besonderheiten beziehen, wie z.B. Rearrangements, welche die Expression der Onkogene Myelocytomatose-Gen (MYC), b-cell-lymphoma 2 (Bcl2) oder b-cell-lymphoma 6 (Bcl6) steigern. Ein anderes Charakteristikum ist zum Beispiel die Lokalisation in immun-privilegierten anatomischen Regionen wie dem zentralen Nervensystem (ZNS) oder dem Hoden [2].

Ein weiteres Klassifizierungssystem bietet die ebenfalls 2022 zuletzt erschienene International Consensus Classification (ICC), bei der die in den vorangegangenen Versionen

der WHO-Klassifikation noch übliche Unterteilung des DLBCL nach der Cell-of-origin Klassifikation weiterhin vorgenommen wird [8]. Auf diese Unterscheidung, welche unter 1.3.1 im Detail beschrieben wird, verzichtet die 5. WHO-Klassifikation, da sie aufgrund der komplexen Genexpressionsanalyse schlecht reproduzierbar ist [2].

Beide Klassifikationen betonen stark die Heterogenität des DLBCL und die zunehmende Bedeutung molekularer Pathomechanismen bei der Klassifikation. Eine Einteilung nach diesen Mechanismen scheint eher geeignet, durch die fortschreitende Entwicklung zielgerichteter Therapien eine weitere Verbesserung der Behandlung zu unterstützen, als die Einteilung nach am Ende der Lymphom-Genese stehender, phänotypisch-morphologischer Kriterien [8]. Mittels moderner Therapieverfahren kann heutzutage in der Mehrzahl der Fälle eine vollständige und anhaltende Remission erreicht werden. Jedoch basieren diese Therapien bis heute fast immer auf nicht-selektiv wirkenden Zytostatika, welche eine oft hohe Toxizität mit sich bringen [40, 41]. Eine bedeutsame Verbesserung des Überlebens wurde um die Jahrtausendwende mit der Einführung des gegen den B-Zell-Marker CD20 (Cluster of differentiation 20) gerichteten monoklonalen Antikörpers Rituximab erreicht [16]. Auch neue, innovative Therapien abseits der Zytostatika bergen mitunter hohe Risiken, so zum Beispiel das Cytokine-Release-Syndrome oder Neurotoxizität bei Therapie mit Chimeric antigen receptor (CAR) T-Zellen. Ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten mit DLBCL verstirbt bis heute an der Erkrankung oder ihren Folgen, was die Notwendigkeit weiterer Fortschritte in der Therapie des DLBCL verdeutlicht [40, 41].

1.2 Klassifikation des Hautbefalls

DLBCL mit Beteiligung der Haut stellen hinsichtlich der Klassifikation eine Herausforderung dar. Im Folgenden soll ein Überblick über die aktuell gängigen Definitionen gegeben werden:

„Primär kutane“ Lymphome sind definiert durch einen exklusiven Hautbefall, d.h. ohne Nachweis extrakutaner, z.B. nodaler, Manifestationen zum Zeitpunkt der Diagnose [79]. Während der überwiegende Anteil dieser Lymphome der T-Zell Reihe zuzuordnen ist, entfallen 20-25% auf B-Zell-Lymphome [80]. Drei primär kutane B-Zell Lymphome werden in der WHO-, der ICC- und der sich allein mit primär kutanen Lymphomen befassenden

Klassifikation der World Health Organization und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC-Klassifikation) aufgeführt [2, 8, 79]:

1. Das **primär kutane Marginalzonenlymphom** (Primary cutaneous marginal zone lymphoma; PCMZL), in der ICC-Klassifikation auch als „Primary cutaneous marginal zone lymphoproliferative disorder“ bezeichnet, tritt hauptsächlich im jüngeren Erwachsenenalter auf und verläuft typischerweise indolent mit einer ausgesprochen guten Prognose.
2. Das **primär kutane follikuläre Lymphom** (Primary cutaneous follicle center lymphoma; PCFCL) ist typischerweise gekennzeichnet durch Lokalisation an Stamm oder Kopf und weist eine sehr gute Prognose bei lokaler Behandlung mittels Exzision oder Radiatio auf. Histologisch dominieren, typisch für follikuläre Lymphome, große Zentrozyten.
3. Das **primär kutane diffus großzellige B-Zell Lymphom vom Bein-Typ** (Primary cutaneous diffuse large b-cell lymphoma, leg type; PC-DLBCL-LT) tritt typischerweise bei Frauen im höheren Lebensalter auf und befindet sich in ca. 80% der Fälle in der namensgebenden Lokalisation an den Beinen. Histologisch zeigen sich die Tumorzellen als Immunoblasten oder Zentroblasten und weisen damit, verglichen mit den Zellen des follikulären Lymphoms, Eigenschaften früherer Stadien der B-Zell-Differenzierung auf. Hiernach ist diese Diagnose zwar nach dem häufigen Auftreten an der unteren Extremität benannt, wird aber nach histologischen Gesichtspunkten gestellt. Die Prognose ist vergleichsweise schlecht, da eine hohe Tendenz zu aggressiven Verläufen und rascher Ausbreitung auf andere extranodale Organe besteht.

In der WHO-EORTC-Klassifikation der kutanen Lymphome von 2005 wurde eine weitere Entität definiert: das primär kutane diffus großzellige B-Zell-Lymphom, andere (PC-DLBCL, other), welches Fälle einschließen sollte, die weder zum PCFCL noch zum PC-DLBCL-LT passen [80]. In die 4. WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien von 2008, wie auch in die 5. von 2022 sowie die ICC-Klassifikation von 2022, fand diese Diagnose aber keinen Eingang [2, 8, 46, 73, 74]. Möglicherweise decken die aktuellen Klassifikationen der lymphatischen Neoplasien also nicht alle primär kutanen B-Zell-Lymphome ab [46]. Die

aktualisierte WHO-EORTC-Klassifikation von 2018 führt die in Frage stehende Gruppe jedoch weiter, nun als PC-DLBCL, NOS [79].

Der Begriff „primär kutan“, der all diesen Diagnosen voransteht umfasst, wie beschrieben, nur zum Diagnosezeitpunkt exklusiv-kutane DLBCL. Hautmanifestationen durch DLBCL können jedoch auch gleichzeitig mit anderen Manifestationen, nodalen wie extranodalen, auftreten. Auch können initial nicht kutane DLBCL im Verlauf auf die Haut übergreifen. Bei der Diagnose ist diese Differenzierung mitunter schwer zu treffen: Bestand eine Lymphknotenschwellung vor einer Hautläsion oder andersherum?
In dieser Arbeit soll deshalb hauptsächlich von isoliertem oder simultanem Hautbefall die Rede sein, da der Begriff „sekundär“ das Übergreifen auf die Haut zu einem späteren Zeitpunkt einschließt [87] und diese Fälle nicht Gegenstand dieser Arbeit sind.

Aus den Besonderheiten der einzelnen Entitäten könnten Unterschiede in der optimalen Therapie resultieren, weshalb eine genaue Charakterisierung der extranodalen DLBCL in verschiedenen Lokalisationen wichtig ist. Um zu erklären, worin diese Besonderheiten bestehen könnten, soll nun zunächst auf die mittlerweile bekannten Untergruppen der DLBCL mit ihren unterschiedlichen Pathomechanismen eingegangen werden.

1.3 Pathogenese des DLCBL

Wie auch andere B-Zell Lymphome entstehen DLBCL vermutlich im Keimzentrum eines Lymphfollikels, dem Ort der B-Zell-Reifung. Nach dem Antigenkontakt tritt die B-Zelle in die dunkle Zone des Keimzentrums ein, wo Proliferation und die somatische Hypermutation stattfinden. In der hellen Zone des Keimzentrums werden diejenigen B-Zellen selektiert, welche mit hoher Affinität an das Antigen binden. Diese Zellen durchlaufen die V(D)J-Rekombination und differenzieren zu Plasma- oder B-Gedächtniszellen aus. Dieser Prozess ermöglicht eine enorme Bandbreite an möglichen Antikörpern und damit die Fähigkeit des Immunsystems auf fast jedes Antigen reagieren zu können. Jedoch bedingen die physiologischen Mutationen und Genumlagerungen, trotz enger Regulation, die Gefahr von Fehlern, welche in letzter Konsequenz zu maligner Entartung durch genetische Aberrationen führen können [35, 36].

1.3.1 Die Cell-of-Origin Klassifikation

Ein bedeutsamer Schritt in der Identifizierung von Subtypen war die Einteilung des DLBCL nach molekularen Gesichtspunkten im Jahre 2000 durch die Einführung der Cell-of-origin-Klassifikation (COO). Mittels Expressionsanalyse tausender Gene wurden Proben vieler DLBCL sowie B-Zellen in verschiedenen Differenzierungsstadien analysiert. Die DLBCL wurden Algorithmus-gestützt nach ähnlichen Expressionsmustern sortiert. Es zeigten sich zwei deutlich unterscheidbare Gruppen innerhalb der DLBCL:

Zum einen den „Germinal-center B-cell like type“ (GCB-type), dessen Expressionsmuster Zellen des Keimzentrums ähnelt. Kennzeichnend für diese Zellen sind unter anderem die Expression der Keimzentrumsmarker CD10 und Bcl6.

Die zweite abgrenzbare Gruppe war der „Activated B-cell like type“ (ABC-type). Hier ähnelt das Expressionsmuster in vitro aktivierten B-Zellen. Kennzeichnend für diese Lymphome ist u.a. die Expression des Faktors „Multiple Myeloma Oncogene 1“ (MUM1), auch bekannt als „Interferon Regulatory Factor 4“ (IRF4).

Die beiden identifizierten Gruppen ähnelten also zwei verschiedene Stadien der B-Zell Differenzierung nach Antigenkontakt, weshalb die Lymphom-Entstehung aus B-Zellen des jeweiligen Stadiums postuliert wurde („cell of origin“). Für den ABC-type wurde eine deutlich ungünstigere Prognose als für den GCB-type nachgewiesen [3].

Die von Alizadeh et al. verwendete Methode der Genexpressionsanalyse ist durch ihren Aufwand und experimentellen Charakter kaum für die klinische Anwendung geeignet. Hans et al. entwickelten einen Algorithmus, mittels welchem die Zuordnung zum GCB-type limitiert möglich ist („Hans-Classifier“). Ausgangspunkt hierfür bildet der immunhistochemische Nachweis der Expression von CD10, Bcl6 sowie MUM1. Da eine exakte Abgrenzung des ABC-Typs mit dieser Methodik nicht sicher möglich ist, wird der GCB-type von einem non-GCB-type unterschieden [32].

1.3.2 NFkB-Aktivierung bei ABC-DLBCL

Wie der Name „Cell of origin” bereits nahelegt, wird vermutet, dass die GCB- und die ABC- bzw. non-GCB-DLBCL zu verschiedenen Zeitpunkten aus B-Zellen entstehen, die das Keimzentrum durchlaufen. Die GCB-DLBCL werden dabei der hellen Zone zugeordnet, da ihr Genexpressionsprofil dem der physiologisch dort vorkommenden Zellen ähnelt. Die ABC-DLBCL werden dagegen Zellen zugeordnet, welche das Keimzentrum bereits verlassen

haben und im Begriff sind, sich zu Plasmazellen zu differenzieren [3, 5]. Zwei Mechanismen scheinen für die Entartung und das Überleben der ABC-DLBCL zentral zu sein: die konstitutive Aktivierung des Transkriptionsfaktors „Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells“ (NFκB), welcher Proliferation und Überleben der Zellen begünstigt [17, 19], sowie die Blockade der terminalen Differenzierung. Letztere ist bedingt durch die Inaktivierung von Faktoren wie „B lymphocyte-induced maturation protein-1“ (BLIMP1), welche physiologischerweise den Übergang in das Plasmazellstadium begünstigen würden [5, 50].

Sowohl positive wie auch negative Regulatoren von NFkB sind an der konstitutiven NFkB-Aktivierung beteiligt, so ist etwa der negative Regulator „Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3“ (TNFAIP3), auch „A20“, bei einem nicht unerheblichen Anteil der ABC-DLBCL durch Mutation oder Verlust inaktiviert [17]. Besonders eingegangen werden soll im Folgenden jedoch auf Veränderungen einer Auswahl von positiven Regulatoren.

1.3.2.1 CARD11

Das „Caspase recruitment domain-containing protein 11“ (CARD11) erfüllt in der B-Zelle physiologischerweise eine Funktion bei der Aktivierung von NFkB, etwa als Reaktion auf ein B-Zell-Rezeptor Signal. Dies geschieht durch die Aktivierung des NFkB positiv regulierenden Faktors IκB kinase (IKK). ABC-DLBCL hängen in ihrem Überleben von CARD11 ab [54] und einige weisen auch gain-of-function-Mutationen auf, welche unter Umständen sogar eine NFkB-Aktivierung ohne äußeren Stimulus ermöglichen. Die Mehrzahl der ABC-DLBCL weist jedoch den Wildtyp von CARD11 auf – dennoch kommt es zur NFkB-Aktivierung [42].

1.3.2.2 Chronic active BCR signalling und CD79B

Einen Erklärungsansatz für die NFkB-Aktivierung trotz CARD11-Wildtyp bietet das Konzept des „Chronic active B-cell-receptor signalling“ wie es 2010 von Davis et al. beschrieben wurde [20]. Der B-Zell-Rezeptor (BCR) besteht aus einem membranständigen Immunglobulin, welches die Spezifität des Rezeptors zu einem bestimmten Antigen vermittelt. Gebunden ist dieses an ein Heterodimer aus CD79A und CD79B, welche jeweils über ein intrazellulär liegendes ITAM („Immunoreceptor tyrosine-based activation motif“) verfügen. Dieses wird bei Antigenbindung durch Kinasen aus der Src (von „Sarcoma“) - Familie phosphoryliert, was die nachfolgende Signalkaskade auslöst. Neben vielen weiteren Molekülen ist die „Bruton’s tyrosin kinase“ (BTK) in dieser Kaskade ein zentraler Effektor, auf welchen wiederum das bereits erwähnte CARD11 folgt [18, 20]. BTK bietet

einen wichtigen therapeutischen Ansatzpunkt, welcher später noch thematisiert werden wird.

ABC-DLBCL mit CARD11-Wildtyp hängen in ihrem Überleben von einem intakten B-Zell-Rezeptor sowie einer intakten nachfolgenden Signalkaskade ab, also einem „proximalen“ (upstream) B-Zell Rezeptor Signal (in Unterscheidung zu dem hiervon gesehen „distal“ (downstream) liegenden mutierten CARD11 als Treiber). Zu diesem chronisch aktiven BCR-Signal trägt offenbar in einem nicht unerheblichen Teil der Fälle eine Mutation des ITAM-Motivs von CD79B, typischerweise durch einen Austausch der Aminosäure Tyrosin an Position 197 (Y197*), bei [20]. Diskutiert werden für das Auslösen des BCR-Signals neben der CD79B-Mutation aber auch nicht-genetische Ursachen. CD79B scheint das BCR-Signal nicht nur nicht alleine auslösen zu können, sondern ist dafür auch nicht in allen Fällen notwendig [20, 82]. Als wahrscheinlicher Ausgangspunkt des chronic-active BCR-signalling wurde die Bindung an heterogene Antigene identifiziert, welche möglicherweise von der DLBCL-Zelle selbst exprimiert werden [85].

1.3.2.3 MYD88

„Myeloid differentiation primary response 88“ (MYD88) ist ein Protein, welches in der physiologischen Immunabwehr nach Stimulation von Toll-like-Rezeptoren (TLR) oder Interleukin-Rezeptoren an der Aktivierung des NFkB-Signalwegs beteiligt ist. Diese Funktion erfüllt es im Zusammenspiel mit der „Interleukin-1 receptor associated kinase 1“ (IRAK1) und der Interleukin-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) [1, 55]. ABC-DLBCL sind in ihrem Überleben von MYD88 und IRAK1 abhängig, vermutlich aufgrund der zu Proliferation und Überleben beitragenden NFkB-Aktivierung. Mutationen von MYD88 betreffen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle den Aminosäureaustausch von Leucin zu Prolin an der Position 265 (L265P). Diese Mutation kommt nahezu ausschließlich bei ABC-DLBCL vor, während deutlich seltenere Mutationen an anderen Loci auch GCB-DLBCL betreffen. Beschrieben wird ein Anteil von ca. 29% $MYD88^{L265P}$ unter den ABC-DLBCL, was diese Mutation zu einer der Häufigsten zählen lässt. $MYD88^{L265P}$ ist eine Treibermutation, welche zu einer konstitutiven NFkB-Aktivierung beiträgt, aber auch andere, das Überleben der Zellen begünstigende Signalwege, wie JAK-STAT3 („Januskinase – Signal transducer and activator of transcription 3“), aktiviert [55].

Es ist bekannt, dass MYD88^{L265P} sowie Mutationen von CD79B synergistisch im Hinblick auf die Aktivierung von NFkB wirken können [23]. Neueste Erkenntnisse deuten dabei auf ein Zusammenwirken der BCR- und TLR-Signalwege hin. Eine physiologische Aktivierung von TL-Rezeptoren kann in DLBCL mit Wildtyp-MYD88 zum proximalen BCR-Signal beitragen. In DLBCL mit gleichzeitig vorliegender MYD88^{L265P} und CD79B-Mutation trägt MYD88^{L265P}, vermittelt durch DOCK8 („Dedicator of cytokinesis protein 8"), offenbar spontan zu einer Verstärkung des proximalen BCR-Signal bei [49].

1.4 Inhibition des BCR-Signals mit Ibrutinib

Ein für den BCR-Signalpfad entscheidendes Molekül ist die Bruton's tyrosin kinase (BTK). Aufgrund deren wichtiger biologischer Funktion für die Entstehung von Lymphomen gibt es mittlerweile mehrere, meist für andere Lymphomentitäten zugelassene, BTK-Inhibitoren der ersten und zweiten Generation. Mit Ibrutinib wurde der erste BTK-Inhibitor im November 2013 von der amerikanischen Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) und im Oktober 2014 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen [22, 24].

Eine erste klinische Studie zeigte kaum Ansprechen unter den GCB-DLBCL und ein sehr heterogenes Ansprechen unter den ABC-DLBCL, welches Anlass zur Entwicklung eines neuen Modells zur Rolle von CD79B und MYD88 gab. Demnach gibt es möglicherweise BCR-abhängige, auf Ibrutinib ansprechende, und BCR-unabhängige, auf Ibrutinib nicht ansprechende, ABC-DLBCL.

Erstere weisen typischerweise eine CD79B-Mutation, mit oder ohne MYD88-Mutation auf. Ein nicht unerheblicher Anteil verfügt aber für beide Gene über den Wildtyp und scheint die BCR-Aktivierung über andere Mechanismen, wie die bereits thematisierten Auto-Antigene [85], zu erreichen. Letztere dagegen weisen eine isolierte MYD88-Mutation auf, welche NFkB-Aktivierung unabhängig vom BCR-Signalweg und damit auch unabhängig von BTK erreichen. Ebenfalls unabhängig von BTK sind BCR-abhängige ABC-DLBCL mit Mutationen distal der BTK, also CARD11 oder TNFAIP3/A20 [20, 72, 82].

Eine detailliertere Erklärung der Ibrutinib-Wirkung auf molekularer Basis lieferte das Modell des MYD88-TLR9-BCR-Superkomplex „My-T-BCR". Dieser ist in einer Reihe von ABC-DLBCL zu identifizieren und führt zu einer NFkB-Aktivierung. Die Hemmung der BTK durch Ibrutinib verhindert in diesen Zellen unter anderem die Interaktion mit einer Reihe von

distal gelegenen Signalmolekülen wie CARD11 und damit die NFkB-Aktivierung. In einer Reihe von Biopsien der von Wilson et al. 2015 untersuchten Patienten konnte der Komplex signifikant häufiger bei Ibrutinib-Respondern nachgewiesen werden. Interessanterweise waren darunter auch Fälle, die einen CD79B- und MYD88-Wildtyp aufwiesen [63].

1.5 DLBCL-Subtypen basierend auf Genexpression und Mutationen

Ein bedeutsamer Schritt für ein tieferes Verständnis des DLBCL war die Identifizierung einer größeren Anzahl von Subtypen mit direktem Bezug zu mutmaßlichen Pathomechanismen, beschrieben in zwei im Jahr 2018 erschienenen Arbeiten [13, 66]:

1.5.1 Modell von Schmitz und Kollegen

Schmitz et al. beschrieben vier Subtypen des DLBCL, welche Algorithmus-gestützt auf Basis von Genexpressions- und Mutationsanalysen identifiziert wurden. Sie umfassten knapp die Hälfte aller untersuchten, in ihren Anteilen auf die Population korrigierten, DLBCL-Fälle. Ein auf 50 definierten Mutationen und Bcl2- sowie Bcl6-Translokation basierendes Klassifikationssystem wurde etabliert, um DLBCL-Fälle diesen sogenannten Genotypen zuordnen zu können. Die Genotypen sind zum einen der durch NOTCH1 („Neurogenic locus notch homolog protein 1“)-Mutationen gekennzeichnete und überwiegend aus ABC-type bestehende **N1**-Genotyp, sowie der sich durch EZH2 („Enhancer of zeste homolog 2“)-Mutationen und Bcl2-Translokationen auszeichnende, überwiegend aus GCB-type bestehende, **EZB**-Genotyp. Zum anderen wurden der MCD-Genotyp sowie der BN2-Genotyp beschrieben, welche für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse sind:

Der **MCD**-Genotyp macht ca. 8% aller DLBCL aus und besteht fast ausschließlich aus ABC-type Lymphomen. Genetisch ist er vorrangig gekennzeichnet durch Mutationen der Gene MYD88 und CD79B sowie einem Genexpressionsmuster, welches für eine BCR abhängige NFkB-Aktivierung spricht. Es zeigte sich ein häufigerer extranodaler Befall, sowie, gemeinsam mit dem N1-Genoyp, ein deutlich ungünstigeres Überleben verglichen mit den anderen Subtypen, selbst innerhalb der Gruppe der ABC-Lymphome.

Der **BN2**-Genotyp hingegen macht ca. 15% aller DLBCL aus und besteht überwiegend, jedoch nicht exklusiv aus ABC-type Lymphomen. Seine Hauptmerkmale sind Mutationen welche den NOTCH-Signalweg beeinflussen sowie Bcl6-Translokationen. Gegenüber dem

MCD-Genotyp zeichnen sich die BN2-Lymphome durch ein deutlich günstigeres Überleben aus, auch innerhalb der Gruppe der ABC-DLBCL. Auch für diesen Typ zeigten sich Hinweise auf eine B-Zell-Rezeptor abhängige NFkB-Aktivierung [66]

1.5.2 Modell von Chapuy und Kollegen

Eine etwa zeitgleich erschienene Arbeit von Chapuy et al. identifizierte ebenfalls eine Reihe von DLBCL-Subtypen anhand der Algorithmus-basierten Analyse charakteristischer Mutationen sowie struktureller genetischer Veränderungen. Die fünf sogenannten Cluster (C) umfassten, anders als die Genotypen von Schmitz, die überwiegende Mehrheit der untersuchten DLBCL. Zwei der identifizierten Cluster, **C3** und **C4,** bestanden zum Großteil aus GCB-type DLBCL und wiesen teilwiese überlappende Eigenschaften mit dem EZB-Genotyp nach Schmitz auf, so z.B. Mutationen von EZH2 und Bcl2-Translokationen sowie Mutationen, welche zu einer erhöhten Aktivität des JAK-STAT-Signalpfads führen. Das aus GCB- wie auch ABC-type bestehende Cluster **C2** zeichnete sich vor allem durch häufige TP53 („Tumor protein p53“)-Inaktivierung aus.
Für die vorliegende Arbeit interessant sind jedoch vor allem die Cluster 1 und 5:

C5 korrespondiert eng mit dem MCD-Genotyp und zeichnet sich durch 8q-Zugewinne, welche zu Bcl2- und MALT1-Überexpression führen, sowie durch häufige CD79B- und $MYD88^{L265P}$-Mutationen aus. Überexpression von Bcl2 und MALT1 („Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1“) durch 8q-Zugewinne sind bekannte Pathomechanismen der ABC-DLBCL. Während Bcl2 vor allem antiapoptotisch wirkt, trägt MALT1 zur NFkB-Aktivierung bei [21]. C5 besteht fast ausschließlich aus ABC-type Lymphomen.

C1 besteht überwiegend, jedoch nicht exklusiv, aus ABC-type Lymphomen und wies häufig Bcl6-Translokationen sowie Mutationen, welche die Aktivität des NOTCH2 („Neurogenic locus notch homolog protein 2“) Signalwegs aktivieren, auf. Insofern gibt es weitreichende Überschneidungen mit dem BN2-Genotyp. Auch fanden sich Anzeichen für ein gehäuftes Vorkommen von Immunevasionsmechanismen, wie strukturellen Varianten von PD-L1 und PD-L2 („Programmed death-ligand 1 und 2“). Mutationen von MYD88 kamen im Cluster 1 bei etwa einem Viertel der Fälle vor, jedoch handelte es sich in der überwiegenden Mehrheit um non-L265P-Mutationen. C1 und C4 wiesen ein deutlich günstigeres

Überleben auf als C5 und C3. C1 zeigte als ABC-dominierte Gruppe einen Überlebensvorteil gegenüber den durch GCB dominierten C3 Lymphomen [13].

1.5.3 Zuordnung einzelner Fälle

Eine dritte Arbeit konnte mit deutlich weniger zugrundeliegenden Daten, einem unter 300 Gene umfassenden Sequenzierungspanel, die Mehrheit der beschriebenen Subtypen in einer unabhängigen Kohorte weitgehend nachweisen, darunter der MCD/C5-Genotyp sowie der BN2/C1-Genotyp. Dies unterstreicht die Existenz dieser Untergruppen sowie ihre prognostische Bedeutung [37]. Alle drei Arbeiten verwendeten computergestütztes Clustering mit verschiedenen Methoden, welche Subtypen in einer großen Kohorte identifizieren konnten. Mit dem LymphGen-Algorithmus wurde ein erstes Tool vorgestellt, welches auch das Lymphom eines individuellen Patienten einem von sieben Subtypen zuordnen kann, darunter der MCD- wie auch der BN2-Typ. Grundlage bilden auch hier umfangreiche genetische Untersuchungen. Bislang ist dieser Algorithmus jedoch auf Forschungsfragestellungen begrenzt und lässt sich noch nicht klinisch anwenden [64, 83].

1.5.4 Konsequenz beider Arbeiten für die ABC-DLBCL

Die zitierten Arbeiten zeigen, dass unter den ABC-type Lymphomen mindestens zwei Subpopulationen existieren, welche spezifische Pathomechanismen aufweisen:

Zum einen sind die **MCD/C5-DLBCL** zu nennen, welche häufig CD79B und $MYD88^{L265P}$-Mutationen sowie 18q-Zugewinne mit in Folge überexprimiertem Bcl2 und MALT1 aufweisen. Bei Schmitz et al. zeigten diese Lymphome häufig Genexpressionsmuster einer BCR abhängigen NFkB-Aktivierung sowie zusätzliche Begleitmutationen bei Fällen mit $CD79B^{mut}$/$MYD88^{L256P}$, welche die negative Regulation des B-Zell-Rezeptor-Signals hemmten. Die MCD/C5-Lymphome treten gehäuft extranodal auf und haben eine schlechte Prognose [13, 66].

Zum anderen sind die **BN2/C1-DLBCL** zu nennen, welche häufig Bcl6-Translokationen mit erhöhter Expression von Bcl6-Zielgenen und aktivierende NOTCH2-Mutationen sowie andere, das NOTCH2-Signal verstärkende Mutationen aufweisen. Hinzu kommen verschiedene Immunevasionsmechanismen. Die Prognose dieser Lymphome ist nicht nur

besser als die der MCD/C5-Lymphome, sondern auch besser als die der durch GCB-type dominierten C3 Lymphome [13, 66].

1.6 Der Einsatz von Ibrutinib

Die klinisch-therapeutische Relevanz dieser Erkenntnis für ABC-DLBCL wird durch die PHOENIX-Studie deutlich. Die bereits zitierte Phase II Studie von Wilson et al. aus 2015 zeigte ein Ansprechen mancher rezidivierter/refraktärer non-GCB DLBCL auf Ibrutinib-Monotherapie und legte eine Abhängigkeit des Ansprechens vom MYD88/CD79B-Mutationsstatus nahe. Die Phase III Studie „PHOENIX“ prüfte die Kombination von Ibrutinib oder Placebo mit R-CHOP in der First-Line Behandlung von Patienten mit non-GCB-DLBCL. Bei Patienten über 60 Jahren zeigte sich ein durch Toxizität verschlechtertes Outcome, bei den jüngeren Patienten ergab sich ein Überlebensvorteil [84]. Eine nachträgliche Subgruppenanalyse entlang der Genotypen mittels LymphGen-Algorithmus zeigte keinen Effekt bei BN2-Patienten, jedoch verlängerte Ibrutinib das Überleben von MCD- und N1-Patienten hochgradig. Während das Ansprechen der MCD-Patienten im Einklang mit der postulierten BCR-Signal-Abhängigkeit stand, legte dieser Befund nahe, dass N1-DLBCL in ungeahntem Ausmaß ebenfalls BCR-Signal-Abhängigkeit zeigen könnten.

Die Steigerung des 3-Jahres Gesamtüberleben unter jüngeren MCD-Patienten von 69,6% auf 100% durch die Hinzunahme von Ibrutinib zu R-CHOP verdeutlicht den möglichen therapeutischen Nutzen durch die Inhibition des BCR-Signals. Das durch unerwartet hohe Toxizität verringerte Gesamtüberleben älterer Patienten ohne Genotyp-Bestimmung verdeutlicht aber auch die Relevanz der Identifikation geeigneter Patienten [81, 84].

1.7 Charakteristika extranodaler DLBCL der Haut und des HNO-Traktes

Extranodaler Befall kommt bei etwa 30-40% der DLBCL vor und betrifft häufiger ABC-type DLBCL und darunter häufiger den MCD/C5-Genotyp [11, 13, 66, 70]. DLBCL mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften und klinischen Verläufen treten jeweils an bestimmten Lokalisationen gehäuft auf [11, 57]. Diese Erkenntnis ist für einige Lokalisationen so deutlich, dass sie in der Klassifikation der WHO von 2022 als eigenständige Erkrankungen neben dem DLBCL, NOS anerkannt werden. Zu nennen ist hier auch das Hoden und ZNS betreffende „PLBCL of immune-privileged sites“ [2]. Für dieses sind Merkmale bekannt, die eine enge Beziehung zum MCD/C5-Typ nahelegen [12] .

1.7.1 PC-DLBCL-LT

Die Schwierigkeit der Klassifikation kutaner DLBCL wurde bereits eingangs besprochen. Das PC-DLBCL-LT ist demnach zwar vermutlich nicht das einzige DLBCL der Haut, ist dafür aber molekular und klinisch gut charakterisiert:
Die Diagnose erfolgt histopathologisch [2, 46]. Dies ist bedeutsam, da die namensgebende Lokalisation an der unteren Extremität, welche in 68-78% der Fälle auftritt, für die Diagnosestellung nicht zwingend erforderlich ist. Die Patienten sind überwiegend weiblich und mit einem medianen Alter wenig über 80 Jahren oft hochbetagt [51, 52].

Das Leg-Type Lymphom weist laut der Mehrheit der Literatur ganz überwiegend einen non-GCB Typ auf [30, 52, 76], wobei manche Studien diesbezüglich eine größere Heterogenität nahelegen [68].
Eine hohe Frequenz der MCD/C5-assoziierten Mutationen in CD79B, MYD88 und CARD11 wurde bei PC-DLBCL-LT beschrieben, was zusammen mit der großen Schnittmenge mit den ZNS- und Hoden-DLBCL bezüglich genetischer Veränderungen eine häufige Zugehörigkeit zum MCD/C5-Genotyp impliziert [30, 51, 60–62, 88]. Dazu kommt ein häufiger Verlust des Tumorsuppressorgens CDKN2A („Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A“), was ebenfalls ein Merkmal des MCD/C5-Genotyps darstellt. 95% der Leg-Type Lymphome weisen mindestens einen CDKN2A-Verlust oder eine CD79B- bzw. eine MYD88-Mutation auf. Weiter unterstrichen wird der Zusammenhang mit dem MCD-Typ durch die Anwendung des LymphGen-Algorithmus, welcher für etwas mehr als die Hälfte der Fälle in der Studie von Schrader et al. eine MCD-Zugehörigkeit zeigte [66, 67, 83].
Für das PC-DLBCL-LT wird in der Literatur ein aggressiver Verlauf und eine ungünstige Prognose angegeben [25, 28, 71, 79].

1.7.2 PC-DLBCL-NOS

Eine weitere Gruppe, welche zwar keinen Eingang in die WHO- und ICC-Klassifikation gefunden hat, jedoch in der WHO-EORTC-Klassifikation der kutanen Lymphome als PC-DLBCL-NOS aufgeführt ist, wird in der Literatur als eine intermediäre Gruppe zwischen PC-DLBCL-LT und PCFCL charakterisiert. Diese Patienten sind jünger, häufiger männlich und weisen eine bessere Prognose auf. Die untere Extremität ist seltener betroffen, jedoch bildet die anatomische Lokalisation offenbar kein ausreichendes Unterscheidungsmerkmal [25, 34, 47, 48].

Felcht et al. schlagen die Bcl2-Expression als Unterscheidungskriterium vor und konnten für die nach diesem System Bcl2 negativen NOS-Lymphome einen Überlebensvorteil gegenüber den Bcl2 positiven Leg-Type Lymphomen nachweisen [25]. BCL2 konnten auch Grange et al. als stärksten Risikofaktor bei PC-DLBCL identifizieren [29]. Bezüglich COO und Treibermutationen zeigen Uccella et al. eine Kohorte von NOS-Lymphomen, welche gegensätzlich zum PC-DLBCL-LT überwiegend den GCB-Typ und kaum MYD88-Mutationen aufweisen. Diese zeigten gegenüber den PC-DLBCL-LT einen Überlebensvorteil [76].

1.7.3 Kutane DLBCL

Zusammenfassend scheint es unter den primär kutanen DLBCL einerseits das PC-DLBCL-LT mit überwiegenden Charakteristika des MCD-Typs, aggressivem Verlauf und schlechter Prognose zu geben. Zum anderen scheint es aber auch ein nur unscharf charakterisiertes, häufiger GCB-zugehöriges PC-DLBCL-NOS mit günstigerer Prognose am Übergang zum PC-FLCL zu geben. Die Überlegung liegt nahe, dass letztere Gruppe möglicherweise ebenfalls einem distinkten Genotyp zuzuordnen sein könnte.

Fälle von Hautbeteiligung bei gleichzeitiger anderweitiger Manifestation eines DLBCL zeigten in mehreren Studien ein noch ungünstigeres Überleben als die PC-DLBCL-LT. Diese umfassten vornehmlich Patienten mit fortgeschrittener, systemischer Erkrankung, welche sich erst im Verlauf auf die Haut ausgebreitet hatte. [38, 76].

1.7.4 HNO-Befall

Lymphome des Hals-Nasen-Ohren-Traktes (HNO) werden häufig weiter unterteilt, etwa in Lymphome des Waldeyerschen Rachenringes, welche mitunter allerdings nicht als extranodal verstanden werden

[44, 53], in Lymphome der Nase und der Nasennebenhöhlen sowie in Lymphome der Orbita [57].

In der Literatur wird für HNO-Lymphome in populationsbasierten Studien ein mindestens nicht kürzeres oder auch vorteilhaftes Überleben verglichen mit nodalen Lymphomen und vielen anderen extranodalen Lokalisationen berichtet [11] [53]. Ein hoher Anteil von etwa 80% der kraniofazialen DLBCL, einer Untergruppe der HNO-DLBCL, zeigt nach dem Hans-Algorithmus Zugehörigkeit zum ABC-Typ [9, 57].

Für die HNO-Lymphome wurde vor dem Rituximab-Zeitalter ein hohes Risiko der ZNS-Beteiligung beschrieben, insbesondere bei Beteiligung der Nasennebenhöhlen, welches aber hauptsächlich mit der anatomischen Nähe und einer Ausbreitung per continuitatem in Zusammenhang gebracht wird und weniger mit biologischen Eigenschaften der HNO-DLBCL [26, 53, 57].

In der Zusammenschau lassen der hohe aber nicht ausschließliche Anteil an ABC-type DLBCL bei vergleichsweise guter Prognose und der seit Einführung von Rituximab selten gewordene ZNS-Befall, unter der Annahme, dass ZNS-Befall mit einer Ähnlichkeit zu den primären ZNS-Lymphomen einhergehen könnte, an eine möglicherweise häufige Zugehörigkeit zum BN2/C1-Typ denken.

Dies würde auch durch die laut Ollila et al. weitgehende Abwesenheit von MYD88-Mutationen gestützt werden, jedoch fanden Weissinger et al einen hohen Anteil von $MYD88^{L265P}$ sowie CD79B-Mutationen in jener Gruppe von HNO-DLBCL, welche auch in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurde. Diese Gruppe umfasst zwar auch Lymphome der Tonsillen und damit des Waldeyerschen Rachenringes, die ebenfalls inkludierten kraniofazialen DLBCL waren aber nach eigenem Einblick in die Daten nicht seltener von diesen Mutationen betroffen [57, 78].

1.8 Ziel der Arbeit und Hypothesen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Charakterisierung des Hautbefalls als distinkte extranodale Manifestation diffus großzelliger B-Zell Lymphome hinsichtlich des klinischen Verlaufs und des Überlebens.

Als Vergleichsgruppe wurden Patienten mit HNO-DLBCL herangezogen, die in der Datenbank des Instituts für Pathologie der Universitätsklinik Ulm die zweitgrößte Gruppe von Patienten mit primär extranodalen DLBCL ausmachen.

Des Weiteren sollten mit Hilfe des Hans-Algorithmus und molekulargenetischer Daten für Mutationen der Gene MYD88 und CD79B Anhaltspunkte für eine mögliche überwiegende Zugehörigkeit der kutanen DLBCL zum MCD/C5 Typ und der HNO-DLBCL zum BN2/C1 Typ gesammelt werden.

Außerdem wurde versucht die Vorhersagekraft der prognostischen Scores „International prognostic index“ (IPI), „Revised international prognostic index“ (R-IPI) und „National

comprehensive cancer network international prognostic index“ (NCCN-IPI) in den beiden Gruppen mit verschiedener Lokalisation zu überprüfen.
Das Phänomen „Beteiligung der unteren Extremität“ als im Zusammenhang mit der Differenzierung in PC-DLBCL-LT / PC-DLBCL, NOS bekanntes, mögliches Distinktionsmerkmal für eine aggressivere Erkrankung wurde ebenfalls in Form einer getrennten Auswertung der kutanen DLBCL betrachtet.

Zusätzlich zu den Fällen mit primärem/isoliertem Hautbefall wurden auch Fälle mit simultanem Hautbefall eingeschlossen.

Die zum Vergleich mit einer anderen Organmanifestation extranodaler DLBCL herangezogene Kohorte von HNO-DLBCL wurde im Hinblick auf die in der Literatur beschriebe unterschiedliche Biologie, v.a. der möglicherweise häufigeren Zugehörigkeit zum BN2/C1-Typ sowie der angenommenen günstigeren Prognose ausgewählt. Beiden Subgruppen gemeinsam ist jedoch das gegenüber anderen extranodalen DLBCL deutlich höhere Alter.

Die zugrundeliegenden Hypothesen waren, dass Hautlymphome mit einem ungünstigeren Verlauf als HNO-Lymphome behaftet sein könnten, insbesondere bei Beteiligung der unteren Extremität. Da es sich bei der Beteiligung der Haut und speziell der unteren Extremität um einen unabhängigen, in der Krankheitsbiologie begründeten Risikofaktor handeln könnte, wurde angenommen, dass die prognostischen Indizes das Risiko der Hautlymphome im Verhältnis zu den HNO-Lymphomen unterschätzen.
Als Erklärung für das möglicherweise erhöhte Risiko der Hautlymphome könnten sich für diese anhand der molekularen Daten Hinweise auf eine Zugehörigkeit zum MCD/C5-Typ ergeben, während sich als Erklärung für das möglicherweise niedrigere Risiko der HNO-DLBCL Hinweise auf eine Zugehörigkeit zum BN2/C1-Typ ergeben könnten.

2 Material und Methoden

2.1 Patienteneinschluss

2.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Erhebung der Patientendaten wurden folgendermaßen festgelegt:

1. Diagnose eines diffus großzelligen B-Zell Lymphoms
2. Befall der Haut durch das diffus großzellige B-Zell Lymphom, isoliert oder simultan zu anderen Manifestationen auftretend
3. Auftreten des Hautbefalls bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
4. Systemtherapie mit einem Rituximab-haltigen Regime im Verlauf der Erkrankung

2.1.2 Identifizierung der einzuschließenden Patienten

In der elektronischen Datenbank der Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikum Ulm wurde im Juni 2022 eine Suche mit den Schlagworten „DLBCL“, „Haut“ und „Kutan“ durchgeführt. Die Ausgabe auf diese Anfrage umfasste 105 Patienten. Weitere 7 Patienten, die in der Ausgabe der EDV-Abfrage nicht aufgeführt waren, wurden händisch hinzugefügt, da deren Namen erinnerlich waren.

Die resultierenden 112 digitalen Patientenakten wurden gesichtet und auf die oben aufgeführten Einschlusskriterien überprüft. Dabei wurden 102 Patienten mit diffus großzelligem B-Zell Lymphom identifiziert, bei 10 Patienten lag eine andere Diagnose vor. Bei 49 dieser Patienten mit DLBCL manifestierte sich das Lymphom in der Haut, alleine oder simultan mit anderen nodalen oder extranodalen Lokalisationen. Von diesen 49 Fällen von DLBCL mit Hautbeteiligung zeigte sich der Hautbefall bei 42 bereits zum Zeitpunkt der Diagnose. 29 Patienten mit den vorangegangenen Kriterien erhielten im Verlauf mindestens eine Systemtherapie, die den monoklonalen Antikörper Rituximab enthielt. 1 Patient hatte eine komplexe Vorgeschichte mit dem Auftreten dreier verschiedener Lymphomentitäten und wurde deshalb ausgeschlossen. Schlussendlich ergaben sich 28 Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, die Diagnosestellung bei diesen Patienten war zwischen April 2003 und November 2020 erfolgt.

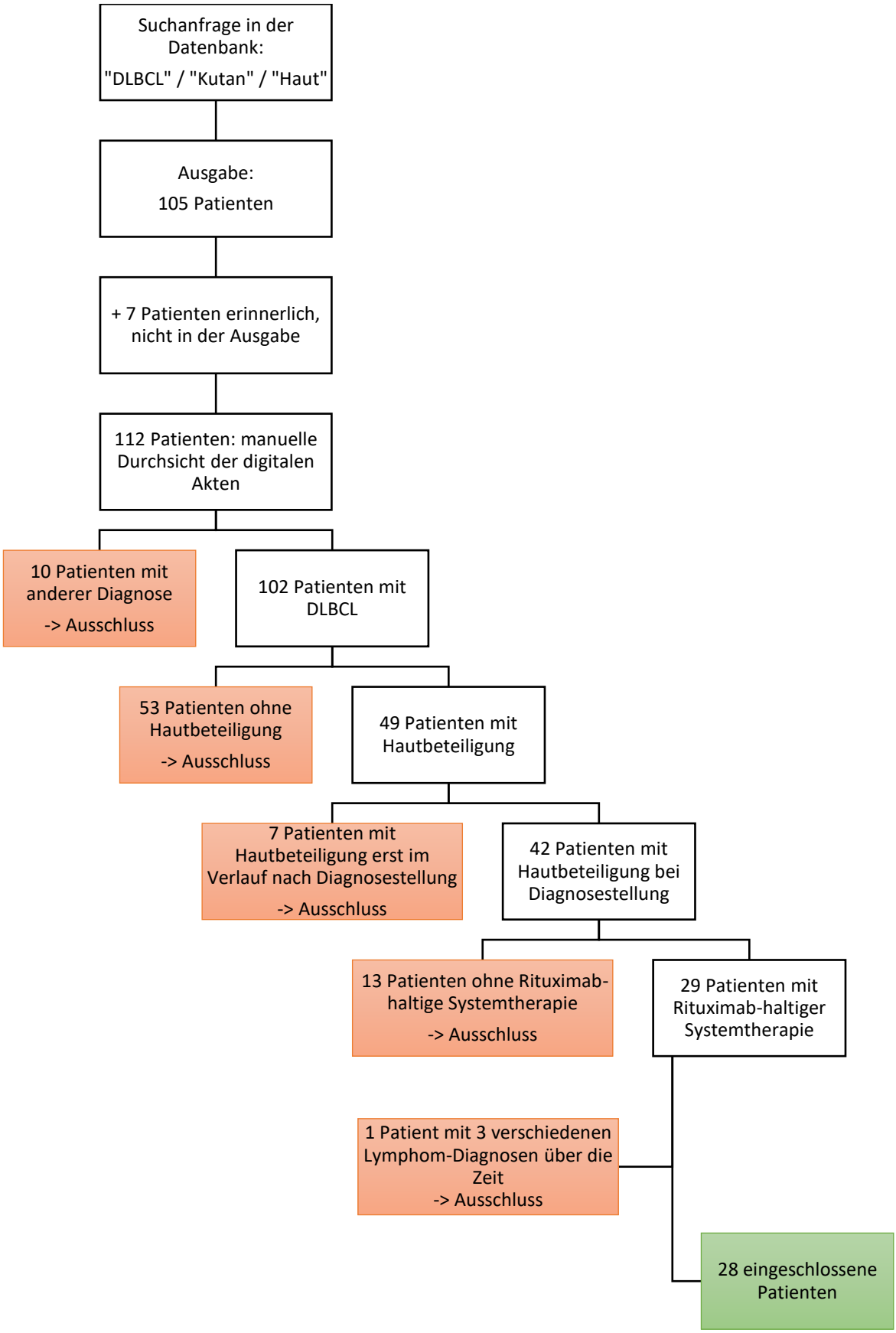

Abbildung 1 *Schema des Patienteneinschlusses*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom

2.1.3 Vergleichsgruppe

Zum Vergleich wurde eine bereits bestehende Datenbank des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikum Ulm herangezogen. Diese wurde im Rahmen einer anderen Studie erstellt und beinhaltet am Universitätsklinikum Ulm behandelte DLBCL-Patienten mit einem Befall des HNO-Traktes. Für die Verwendung dieser Daten erteilte die Abteilung freundlicherweise ihre Genehmigung. Auf die Fälle dieser Datenbank wurden die Einschlusskriterien aus 2.1.1. nach Modifikation der Lokalisation (HNO-Befall anstelle des Haut-Befalls) angewendet. So ergab sich eine Gruppe von 26 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, die Diagnosestellung bei diesen Patienten war zwischen Dezember 2006 und März 2017 erfolgt.

2.2 Erhobene Daten

Es wurden folgende Daten retrospektiv aus den vorliegenden Krankenakten der Patienten beider Gruppen erhoben:

2.2.1 Lokalisation

Anhand der in den Arztbriefen zusammengefassten Ergebnissen der Staging-Untersuchungen (Ausbreitungsdiagnostik) wurde die Lokalisation des jeweiligen Lymphoms zum Diagnosezeitpunkt erhoben.

Da die häufig verwendeten Begrifflichkeiten „primär“ und „sekundär“ missverständlich sein können, wurde in dieser Arbeit der extranodale Befall in die Kategorien „isoliert“ und „simultan“ eingeteilt. Dabei bezeichnet ein isolierter Befall einen ausschließlich in der jeweiligen extranodalen Lokalisation (Haut oder HNO) auftretenden Befund ohne Hinweise auf das gleichzeitige Auftreten anderer nodaler oder extranodaler Manifestationen. Bei einem simultanen Befall liegen gleichzeitige Manifestationen an anderen Organen jedoch vor.

2.2.2 Geschlecht

Es wurde das dokumentierte Geschlecht der Patienten erhoben.

2.2.3 Geburtsdatum und Diagnosedatum

Es wurde das Geburtsdatum erhoben, sowie das Datum der Diagnosestellung des DLBCLs. Letzteres wurde zugunsten einer einfacheren Festlegung auf den ersten Tag des jeweiligen Monats datiert. Das Alter bei Erstdiagnose wurde errechnet.

2.2.4 Krankheitsstadium und Number of extranodal sites (NES)

Anhand der erhobenen Lokalisationen wurde für jeden Fall eine Stadieneinteilung nach der aktualisierten Ann Arbor Klassifikation vorgenommen.

Diese besteht aus Ziffern von I bis IV, welche die einzelnen Ausbreitungsstadien bezeichnen sowie aus den Suffixen E (extranodal), B (B-Symptomatik), A (keine B-Symptomatik), X (bulky disease) sowie S (Befall der Milz). Die Suffixe B, A, X und S wurden in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, das Suffix E traf per Definition auf alle Fälle zu. Im Folgenden werden die Ausbreitungsstadien nach Ann Arbor erläutert:

Das Ausbreitungsstadium **I** entspricht dem Befall einer einzelnen Lymphknotenregion, das Stadium **IE** dem Befall einer einzelnen Lymphknotenregion mit Ausbreitung in umgebendes extranodales Gewebe oder einen einzelnen extranodalen Befall.

Das Ausbreitungsstadium **II** entspricht dem Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells, das Stadium **IIE** dem Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells mit Ausbreitung in umgebendes extranodales Gewebe.

Das Ausbreitungsstadium **III** entspricht dem Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells, das Stadium **IIIE** dem Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells mit Ausbreitung in umgebendes extranodales Gewebe.

Das Ausbreitungsstadium **IV** entspricht einem diffusen oder disseminierten Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder auch einem primären, also zuerst entstandenen, extranodalen Herd mit gleichzeitigen nodalen Manifestationen / Knochenmarksbefall / Leberbefall [41, 45].

Außerdem wurde die Anzahl der befallenen extranodalen Organe (number of extranodal sites, NES) erhoben.

2.2.5 Laktatdehydrogenase (LDH)

Anhand der dokumentierten Befunde der klinischen Chemie wurde die Konzentration der Laktatdehydrogenase (LDH) in U/l im Serum erhoben. Hierbei wurde der früheste Wert nach Diagnosestellung berücksichtigt, in jedem Fall aber ein Wert vor Beginn einer Systemtherapie. In allen Fällen lag der durch das jeweilige Labor, welches nur in Ausnahmefällen nicht die Abteilung für klinische Chemie des Universitätsklinikum Ulm war, angegebene Grenzwert bei max. 250 U/l. Dieser Grenzwert wurde der Definition einer erhöhten vs. normwertigen LDH zugrunde gelegt.

2.2.6 Performance-Status

Der Performance-Status ist ein klinisches Tool zur einheitlichen Bewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alltagsleben der Patienten und geht in Risiko-Scores sowie in die Beurteilung der Eignung für bestimmte Therapien mit ein. Es existieren zwei gebräuchliche Systeme: Der Karnofsky-Index und der Eastern Cooperative Oncology Group Score (ECOG-Score). Der Karnofsky-Index gibt die Leistungsfähigkeit auf einer Prozent-Skala in Zehnerschritten an, dabei entsprechen 100% einer normalen und uneingeschränkten Leistungsfähigkeit und 0% einem verstorbenen Patienten [33]. Der ECOG-Score gibt die Leistungsfähigkeit auf einer Skala von 0 (normal und uneingeschränkt) bis 5 (verstorben) an [56]. Die Angabe des Performance-Status wurde aus der Dokumentation übernommen und bei Bedarf vom Karnofsky-Index gemäß der Umrechnungstabelle in den ECOG-Score übertragen [56]. Berücksichtigt wurden Angaben vom frühesten Zeitpunkt nach der Diagnosestellung, in jedem Fall lag dieser vor Beginn einer Systemtherapie.

2.2.7 Befunde der pathologischen Untersuchungen

Zur Diagnosestellung eines DLBCL ist eine histopathologische Untersuchung durch neoplastische Zellen befallenen Gewebes erforderlich. In den vorliegenden Fällen erfolgte in der Regel eine Probeentnahme aus befallenem extranodalem Gewebe oder befallenen Lymphknoten.

Aus den in den Krankenakten vorliegenden Befunden des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Ulm wurden die Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen der Marker CD10, Bcl6 sowie MUM1 übernommen. In den gesichteten Befunden wurde in keinem Fall ein System wie der H-Score genutzt, sondern die Färbungen mit „positiv“ oder „negativ“ bewertet. In Grenzfällen wurden auch Formulierungen wie „[der Marker] zeigt sich in einer kleinen Zellpopulation schwach positiv“ verwendet. In diesen Fällen diente das System des H-Scores als Entscheidungshilfe. Dieser setzt sich zusammen aus dem Prozentsatz der gefärbten Zellen multipliziert mit der Stärke der Färbung auf einer Skala von 1 (schwach) über 2 (mittelstark) bis 3 (stark). So ergibt sich ein Wert von 0 (keine Zelle gefärbt) bis 300 (alle Zellen stark gefärbt) [7]. In dieser Arbeit wurde für „positiv” ein gebräuchlicher Cut-off Wert von 50 angelegt. Sofern sich aus den verwendeten Formulierungen (wie beispielhaft oben genannt) eine schwache Färbung einer Minderheit

der Zellen ergab (<50% Zellen mit dem Färbegrad 1) wurde der Cut-off Wert als unterschritten und die Färbung damit als negativ gewertet.

Leider war für 7 Fälle aus der Gruppe der kutanen DLBCL und 15 Fälle aus der Gruppe der HNO-DLBCL kein ausreichend aussagekräftiger immunhistochemischer Befund in der Patientenakte vorhanden.

In 12 Fällen aus der Gruppe der HNO-DLBCL und einem Fall aus der Gruppe der kutanen DLBCL konnten diese fehlenden Daten dankenswerterweise aus Rohdaten einer anderen Studie des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikum Ulm übernommen werden. In drei Fällen aus der Gruppe der HNO-DLBCL und einem Fall aus der Gruppe der kutanen DLBCL konnten dankenswerterweise durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Ulm immunhistochemische Färbungen von asserviertem Gewebe nachträglich durchgeführt werden. Somit verblieben insgesamt 5 Fälle aus der Gruppe der kutanen DLBCL, für welche keine immunhistochemischen Daten vorlagen.

2.2.8 Molekulargenetische Untersuchungen

Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen zur Detektion von Mutationen in den Genen CD79B und MYD88 mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) waren für 12 Patienten aus der Gruppe der kutanen DLBCL und für alle 26 Patienten aus der Gruppe der HNO DLBCL verfügbar. Dabei stammten 4 Ergebnisse in der Gruppe der kutanen DLBCL aus im klinischen Verlauf durchgeführten Untersuchungen. Alle anderen Ergebnisse stammten aus freundlicherweise vom Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Ulm zur Verfügung gestellten Rohdaten zu der Veröffentlichung von Frau Dr. Weissinger und Kollegen [78].

2.2.9 Klinischer Verlauf

Aus den vorliegenden Unterlagen wurde der klinische Verlauf der Patienten erhoben. Dabei wurden der Beginn und das Ende einer Therapie, sowie die Art der Therapie erfasst. „Therapie“ meint hier ein zusammenhängendes Therapiekonzept wie z.B. eine Abfolge von 6 Zyklen des Schemas Rituximab / Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednisolon (R-CHOP) gefolgt von zwei Gaben Rituximab und einer gleichzeitigen Bestrahlung. Eine Bestrahlung ohne gleichzeitig durchgeführte Chemotherapie wurde ebenfalls als eigene Therapie gewertet, gleiches galt auch für eine chirurgische Exzision. Gezählt wurden

begonnene Therapieregime unabhängig davon, ob sie wie geplant verabreicht / durchgeführt wurden.

Erhoben wurde auch das Ansprechen auf jede durchgeführte Therapie, jedoch erlaubten die vorliegenden Daten keine Anwendung standardisierter Kriterien. Es wurde also die ärztliche Bewertung des Therapieansprechens übernommen, unabhängig vom Zustandekommen dieser Beurteilung z.B. durch eine Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie oder die reine klinische Beobachtung.

Das aus den Patientenakten hervorgehende Therapieansprechen wurde in Anlehnung an die Lugano-Klassifikation wie folgt kategorisiert [14]:

- Vollständige Remission / complete remission (CR): klinisch oder bildgebend keine Erkrankung mehr nachweisbar
- Partielle Remission / partial remission (PR): klinisch oder bildgebend in Summe Rückgang der Erkrankung
- Stabile Erkrankung / stable disease (SD): klinisch oder bildgebend kein Rückgang der Erkrankung aber auch kein Fortschreiten
- Progrediente Erkrankung / progressive disease (PD): klinisch oder bildgebend fortschreitende Erkrankung

Ebenfalls erhoben wurden Rezidive mit dem entsprechenden Datum und der Lokalisation sowie das Auftreten einer refraktären Erkrankung. Darunter wird eine Situation verstanden, in der es unter Therapie nicht zu einer CR kommt oder sogar zum Progress der Erkrankung. Rezidiv und Refraktäre Erkrankung wurden unter „relapsed / refractory“ (R/R) zusammengefasst.

Alle im Zusammenhang mit Therapie, Therapieansprechen oder R/R-Situation erhobenen kalendarischen Daten sind naturgemäß nicht immer auf einen genauen Tag festzulegen. Grund hierfür sind z.B. Verzögerungen bei der Verabreichung von Therapien und die Tatsache, dass etwa Progresse oder Rezidive mitunter schleichend auftreten und auffallen. Deshalb wurde hier bei Uneindeutigkeit für Berechnungen der erste Tag des jeweiligen Monats verwendet.

Errechnet wurden für jeden Patienten die Zahl der verabreichten Therapien sowie ob im gesamten Verlauf mindestens einmal CR erreicht wurde und ob im gesamten Verlauf mindestens einmal eine R/R-Situation auftrat.

Auch erhoben wurden Sterbedaten, welche entweder in Arztbriefen, Aktennotizen oder über Meldedaten im Zusammenhang mit dem Krebsregister dokumentiert worden waren. Der letzte persönliche Kontakt mit den behandelnden Ärzten der Abteilung für Innere Medizin III wurde ebenfalls bestimmt und mit Datum und dem Remissionsstatus des Patienten erhoben.

2.3 Berechnete / abgeleitete Werte

2.3.1 Prognostische Indizes

Auf jeden der Fälle wurden die drei in der klinischen Anwendung gebräuchlichsten Systeme zur Risikostratifizierung bei DLBCL-Diagnosestellung angewendet [65]: der International Prognostic Index (IPI) [75], der Revised International Prognostic Index (R-IPI) [69] sowie der National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index (NCCN-IPI) [89].

2.3.1.1 International Prognostic Index (IPI)

Der IPI weist jedem Risikofaktor einen Punkt zu, die Summe der Punkte ergibt den Scorewert. Die Risikofaktoren sind:

- Alter über 60 Jahre
- Serum-LDH über dem laborspezifischen Normwert
- Erkrankungsstadium III oder IV nach der Ann Arbor Klassifikation
- Performance Status nach dem ECOG-Score ≥2
- Anzahl der durch das Lymphom betroffenen extranodalen Organe („Number of extranodal Sites“, NES) >1

Eine Gesamtpunktzahl von 0-1 entspricht einem niedrigen Risiko, 2 Punkte entsprechen einem niedrig-intermediären Risiko, 3 Punkte entsprechen einem hoch-intermediären Risiko und 4-5 Punkte einem hohen Risiko [75].

2.3.1.2 Revised-International Prognostic Index (R-IPI)

Dem R-IPI liegen die gleichen Risikofaktoren wie dem IPI zugrunde. Verändert wurde die Risikostratifizierung, die von diesen Risikogruppen abgeleitet wird. Demnach entsprechen Punktzahlen von 0 einem sehr niedrigen Risiko („very good risk“), 1-2 einem niedrigen Risiko („good risk“) und 3-5 einem hohen Risiko („poor risk“) [69].

2.3.1.3 National Comprehensive Cancer Network-International Prognostic Index (NCCN-IPI)

Der NCCN-IPI legt der Risikostratifizierung andere Risikofaktoren zugrunde bzw. gewichtet diese anders. Das Alter wird aufgeteilt in die Gruppen: bis 40 Jahre (0 Punkte), 41-60 Jahre (1 Punkt), 61-75 Jahre (2 Punkte) und über 75 Jahre (3 Punkte). Ebenso wird die LDH in die Gruppen: in der Norm (0 Punkte), bis dreifach über der Norm (1 Punkt) sowie größer als dreifach über der Norm (2 Punkte) aufgeteilt. Ein Krankheitsstadium entsprechend Ann Arbor III oder IV sowie ein ECOG-Score über 1 ergeben jeweils einen Punkt. Ein extranodaler Befall in einem der Organe Knochenmark, ZNS, Leber, GI-Trakt oder Lunge zählt ebenfalls einen Punkt.

Eine Punktzahl von 0-1 entspricht einem niedrigen Risiko, 2-3 einem niedrig-intermediären Risiko, 4-5 einem hoch-intermediären Risiko und 6-8 einem hohen Risiko [89].

2.3.2 Hans-Algorithmus / Cell of origin

Auf die aus den Pathologiebefunden erhobenen Ergebnisse der immunhistochemischen Färbungen wurde der sogenannte Hans-Algorithmus angewendet. Es handelt sich dabei um ein von Hans et al. entwickeltes System der Zuteilung diffus großzelliger B-Zell Lymphome zu der wahrscheinlichen Ursprungszelle der Lymphom-Entstehung („cell of origin“, COO) in Anlehnung an die Einteilung nach Genexpressionsmuster [3]. Dabei kann ein Lymphom als germinal-center-b-cell-like (GCB) oder als non-germinal-center-b-cell-like (non-GCB) klassifiziert werden. Es wird folgender Entscheidungsbaum angewendet: exprimiert das Lymphom CD10, so wird es als GCB-Lymphom klassifiziert. Ist es CD10-negativ, wird die Expression von Bcl6 begutachtet. Ein CD10-negatives, Bcl6-negatives Lymphom wird als non-GCB-typ klassifiziert. Ist ein CD10-negatives Lymphom Bcl6-positiv, so wird MUM1 begutachtet. Ein CD10-negatives, Bcl6-positives Lymphom ist bei MUM1-Expression als non-GCB-typ zu werten, bei fehlender MUM1-Expression hingegen als GCB-Typ [32].

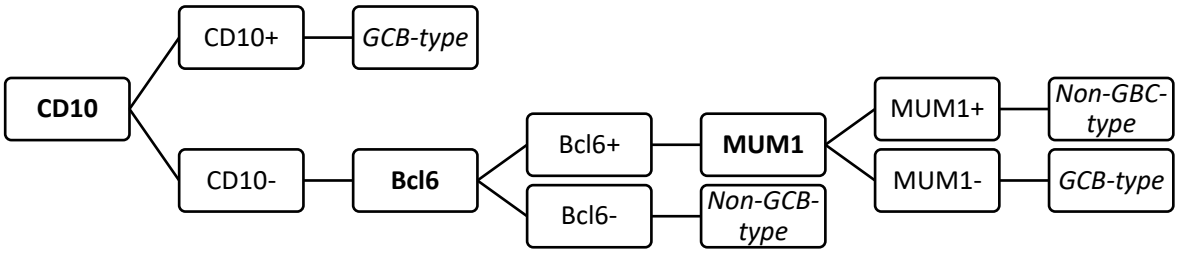

Abbildung 2 *Entscheidungsschema nach: Hans et al. (2004) Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 103:276 [32]*
CD10 = Cluster of differentiation 10, Bcl6 = B-cell Lymphoma 6, MUM1 = Multiple Myeloma Oncogene 1, GCB = Germinal center B-cell like, +/- = Expression / keine Expression

2.3.3 Überlebenszeitanalysen

2.3.3.1 Berechnung des Overall-Survival

Für die Berechnung des Overall-Survival (Gesamtüberleben) wurde für jeden Fall die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und dem Tod, bzw. dem letzten Zeitpunkt, zu dem ein Überleben gesichert dokumentiert war, berechnet. Wie bei der Berechnung des Alters bei Erstdiagnose wurde das Datum der Erstdiagnose im Zweifelsfall auf den ersten Tag des jeweiligen Monats festgelegt. Der Tod wurde unabhängig von der Ursache gewertet.

2.3.3.2 Berechnung des Event-free-Survival

Für die Berechnung des Event-free-Survival (ereignisfreies Überleben) wurde für jeden Fall die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und dem ersten Eintreten eines Ereignisses berechnet. Als Ereignisse wurden definiert:

- Tod
- Rezidiv
- Progress
- Änderung des Therapieschemas / der therapeutischen Strategie

Wie bei der Berechnung des Alters bei Erstdiagnose wurde das Datum der Erstdiagnose im Zweifelsfall auf den ersten Tag des jeweiligen Monats festgelegt. Der Tod wurde unabhängig von der Ursache gewertet.

2.3.4 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen sowie die Abbildungen wurden mit dem Programm SPSS Statics Version 29.0.0.0 (241) der Firma IBM durchgeführt.

Die unabhängigen Variablen bildeten in den meisten angestellten Vergleichen die Gruppen „kutane DLBCL insgesamt“, die beiden Untergruppen „kutane DLBCL mit Beteiligung der unteren Extremität“, „kutane DLBCL ohne Beteiligung der unteren Extremität“ sowie „HNO-DLBCL“. Auch die Zugehörigkeit zu „GCB“ / „non-GCB“ oder „kutane GCB“ / „kutane non-GCB“ / „HNO-GCB“ / „HNO-non-GCB“ fanden Verwendung.

Für Vergleiche kategorial skalierter, abhängiger Variablen (Geschlecht, Ann-Arbor-Stadium, ECOG-Status, erhöhte oder normwertige LDH, IPI / R-IPI / NCCN-IPI Zugehörigkeit, COO-zugehörigkeit, CR-Status, R/R-Status) bei jeweils unabhängigen Stichproben wurden Kreuztabellen angefertigt. Bei >5 erwarteten Fällen pro Feld der Kreuztabelle wurden Chi-Quadrat-Tests (x^2-Test) durchgeführt und die asymptotische, zweiseitige Signifikanz berichtet. Bei <5 erwarteten Fällen pro Feld der Kreuztabelle wurden exakte Tests nach Fisher gewählt und die exakte, zweiseitige Signifikanz berichtet. Für signifikante Ergebnisse wurde als Maß der Effektstärke zusätzlich der Phi-Koeffizient (φ) (für 2x2 Kreuztabellen) bzw. Cramer’s V (für alle anderen Kreuztabellen) berichtet.
Ein Betrag von φ/ Cramer’s V über 0,1 entspricht einer geringen Korrelation, ein Betrag über 0,3 einer moderaten Korrelation und ein Betrag über 0,5 einer starken Korrelation.

Da sich aus den vier unabhängigen Variablen „kutane DLBCL gesamt“ / „kutane DLBCL mit Beteiligung der unteren Extremität“ / „kutane DLBCL ohne Beteiligung der unteren Extremität“ / „HNO-DLBCL“ vier relevante Paarungen („kutane DLBCL gesamt vs. HNO“ / „kutane DLBCL mit vs. ohne Beteiligung der Extremität“ / „kutane DLBCL mit Beteiligung der Extremität vs. HNO“ / „kutane DLBCL ohne Beteiligung der Extremität vs. HNO“) ergaben, wurden vier 2x* Kreuztabellen mit jeweiliger Testung angefertigt. Bei den deutlich weniger häufig erfolgten Vergleichen der unabhängigen Variablen „kutane GCB“ / „kutane non-GCB“ / „HNO-GCB“ / „HNO-non-GCB“ ergeben sich sechs relevante Paarungen, daher wurde an diesen Stellen eine einzige 4x* Kreuztabelle verwendet.
Angegeben wurden neben statistischen Tests auch die prozentuale Zugehörigkeit der jeweiligen Gruppen zu den verschiedenen Kategorien der abhängigen Variable.

Vergleiche metrisch skalierter, abhängiger Variablen (Alter, LDH, NES, Anzahl der Therapien) zwischen den unabhängigen Variablen „kutane DLBCL gesamt“ / „kutane DLBCL

mit Beteiligung der unteren Extremität“ / „kutane DLBCL ohne Beteiligung der unteren Extremität“ / „HNO-DLBCL wurden ebenfalls in vier einzelne Vergleiche mit jeweils zwei unabhängigen Stichproben aufgeteilt.

Hier erfolgte zunächst ein Test auf Normalverteilung der Daten innerhalb der jeweils zu vergleichenden Gruppen mittels Shapiro-Wilk-Test. Bei gegebener Normalverteilung (Shapiro-Wilk Test $p>0,05$) erfolgte ein Levene-Test auf Varianzhomogenität. Bei gegebener Varianzhomogenität (Levene-Test $>0,05$) erfolgte ein ungepaarter t-Test, andernfalls (Levene-Test $<0,05$) ein ungepaarter t-Test nach Welch.

Bei nicht gegebener Normalverteilung der Daten einer der zu vergleichenden Gruppen wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test auf Gleichförmigkeit der Verteilung der Daten der beiden Gruppen und anschließend ein Man-Whitney-U-Test durchgeführt und die asymptotische, zweiseitige Signifikanz berichtet. Bei nicht gegebener Gleichförmigkeit ist dessen Aussage über den Unterschied der Mediane der Daten eingeschränkt.

Als Maß der Effektstärke wurde für signifikante Ergebnisse der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) angegeben, welcher nach der Formel $r=Z/\sqrt{n}$ berechnet wurde. Ein Betrag von $r > 0,1$ entspricht einer geringen Korrelation, ein Betrag über 0,3 einer moderaten Korrelation und ein Betrag über 0,5 einer starken Korrelation.

Angegeben wurden neben statistischen Tests auch die Mittelwerte unter Angabe der Standardabweichung (SD), des kleinsten Wertes (Min) und des größten Werts (Max) der einzelnen Gruppen.

Beim Vergleich der Anzahl der Therapien, also einer metrisch skalierten, abhängigen Variable zwischen den unabhängigen Variablen „kutane GCB“ / „kutane non-GCB“ / „HNO-GCB“ / „HNO-non-GCB“ wurde aufgrund der hohen Anzahl sinnvoller Paarungen nach Feststellung der nicht gegebenen Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test) der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt und die asymptotische Signifikanz berichtet.

Für Überlebenszeitanalysen wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet. Hierbei wurde für jeden Fall die Zeitspanne bis zum Tod / Ereignis (vgl. 2.3.3) bzw. bis zum letzten bekannten Überleben / zum letzten Klinikkontakt (vgl. 2.3.3) sowie die Zugehörigkeit zu den zu vergleichenden Gruppen einbezogen. Berichtet wurden jeweils das mittlere Überleben der zu vergleichenden Gruppen unter Angabe des 95%-Konfidenzintervalls. Um

den Fokus auf das längerfristige Überleben zu legen, wurde für die statistischen Vergleiche der Log-Rank Test herangezogen. Bei mehr als zwei zu vergleichenden Gruppen wurde nach dem Gesamtvergleich ein paarweiser Vergleich mittels Log-Rank Test durchgeführt und berichtet.

Als Signifikanzniveau wurde in der gesamten Arbeit, den verbreiteten Konventionen folgend ein $p<0,05$ angelegt, diese Werte wurden durch Fettdruck gekennzeichnet.
An mehreren Stellen wurde, wie beschrieben, mit multipler Testung gearbeitet, da häufig mehr als zwei Gruppen miteinander in einzelnen Tests miteinander verglichen wurden. Angesichts der wenigen Paarungen mit signifikantem Ergebnis bei gleichzeitig miteinander konsistenten Ergebnissen wurde das Risiko der Alphafehler-Kumulierung durch dieses multiple Testen insgesamt als eher gering eingeschätzt. Maßnahmen zur Adjustierung des Alphaniveaus wurden daher nicht durchgeführt.

Alle Werte, Prozentangaben, Streumaße usw. wurden auf eine Nachkommastelle, alle Signifikanzwerte auf drei Nachkommastellen gerundet angegeben.

Im Falle einzelner fehlender Daten wurden die betreffenden Fälle aus dem jeweiligen Vergleich ausgeschlossen. Die verbleibende Anzahl wurde als „n=“ notiert und jeweils um die Anzahl der fehlenden Fälle ergänzt.

2.4 Ethik

Das Promotionsvorhaben mit der vorliegenden Arbeit wurde der Ethikkommission der Universität Ulm nach Anmeldung im Promotionssekretariat der Universität Ulm im Voraus angekündigt. Mit Votum vom 3. November 2022 wurde das Vorhaben unter dem Geltungsbereich des Votums zum bereits vorliegenden Antrag 381/17 genehmigt.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung der Fälle

3.1.1 Lokalisation

Unter den 54 eingeschlossenen Fällen waren 28 Patienten mit kutanem DLBCL sowie 26 Patienten mit HNO-DLBCL. In 10 der kutanen Fälle betraf der Hautbefall die untere Extremität (UE), entweder ausschließlich oder parallel zu anderen Manifestationen. Die 18 übrigen Fälle betrafen andere Lokalisationen des Integuments.

Der Anteil der Fälle mit simultanem Befall, also einem Auftreten an einer weiteren extranodalen oder auch nodalen Lokalisation, belief sich auf 50% unter den kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE, 40% unter den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE sowie 30,8% unter den HNO-DLBCL. Die verbleibenden Fälle wiesen dementsprechend einen isolierten Befall der Haut oder des HNO-Traktes auf. Statistische Tests zeigten diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (vgl. Tabelle 1, Abbildung 3).

Tabelle 1 *Vergleich des isolierten oder simultanen Befalls zwischen den Gruppen „kutane DLBCL gesamt" (n=28), „kutane DLBCL mit Beteiligung der UE" (n=10), „kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE" (n=18), „HNO-DLBCL" (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL*	p=0,238
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE**	p=0,705
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO***	p=0,225
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO****	p=0,700

* x2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, x2(1)=1,391 p=0,238
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,705
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,225
**** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,700
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität

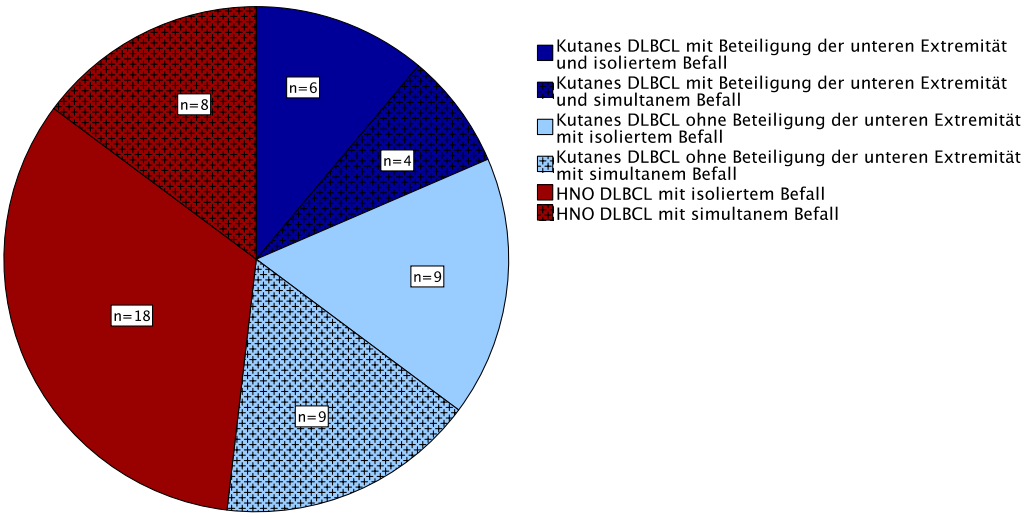

Abbildung 3 *Anteilige Darstellung der Lokalisationen (farbig) und jeweiliger Anteil an Fällen mit simultanem (schraffiert) bzw. isoliertem (nicht schraffiert) Befall unter den insgesamt eingeschlossenen Fällen. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren

3.1.2 Geschlecht

Unter den Fällen von kutanen DLBCL (n=28) waren Männer mit 67,9% gegenüber Frauen mit 32,1% in der Überzahl. Eine ähnliche Verteilung zeigte sich unter den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (Männer 60% / Frauen 40%) und ohne Beteiligung der UE (Männer 72,2% / Frauen 27,8%). Unter den Fällen von HNO-DLBCL (n=26) überwog der Anteil der Männer etwas weniger deutlich (Männer 53,8% / Frauen 46,2%) (vgl. Abbildung 4). Statistische Tests zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Geschlechterverteilung (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2 *Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen „kutane DLBCL gesamt“ (n=28), „kutane DLBCL mit Beteiligung der UE“ (n=10), „kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE“ (n=18), „HNO-DLBCL“ (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=0,291
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,677
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=1,000
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	p=0,218

* x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=1,114$ p=0,291
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,677
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=1,000
**** x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=1,515$ p=0,218
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität

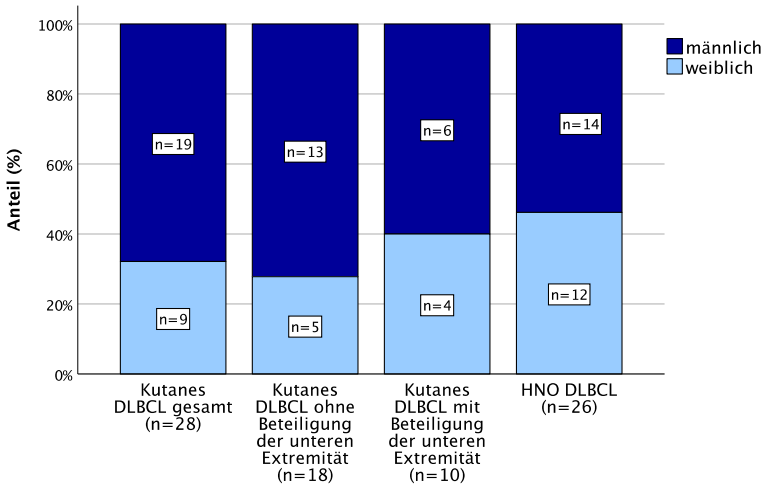

Abbildung 4 *Vergleich der Geschlechterverteilung (in %) zwischen kutanen DLBCL insgesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität

3.2 Kriterien der prognostischen Scores

3.2.1 Alter bei Erstdiagnose

In der Gruppe der kutanen DLBCL (n=28) betrug das mittlere Alter 70,8 (SD=15,0, Min=37, Max=90, Median=75) und in der Gruppe der HNO-DLBCL (n=26) 69,6 (SD=14,2, Min=37, Max=93, Median=70,5) Jahre. Die Untergruppe der kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=18) wies ein mittleres Alter von 68,7 (SD=14,9, Min=43, Max=90, Median=73,5) Jahren auf. Das höchste mittlere Alter fand sich in der Untergruppe der kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10) mit 74,7 (SD=15,0, Min=37, Max=90, Median=79,5) Jahren. Statistische Tests zeigten bezüglich des Alters bei Erstdiagnose keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (vgl. Tabelle 3, Abbildung 5).

Tabelle 3 *Statistischer Vergleich des Alters bei Erstdiagnose zwischen den Gruppen „kutane DLBCL gesamt“ (n=28), „kutane DLBCL mit Beteiligung der UE“ (n=10), „kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE“ (n=18), „HNO-DLBCL“ (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=0,556
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,270
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,216
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	p=0,832

*Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL p=0,025, HNO-DLBCL p=0,476) und gleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,928), U=330,00 Z=-0,589 p=0,556

**Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL mit UE p=0,017, Kutane DLBCL ohne UE p=0,189) und gleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,657), U=67,000 Z=-1,104 p=0,270

*** Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL mit UE p=0,017, HNO-DLBCL p=0,476) und gleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,978), U=95,00 Z=-1,238 p=0,216

****ungepaarter t-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL ohne UE p=0,189, HNO-DLBCL p=0,476) und gegebener Varianzgleichheit (Levene-Test p=0,484), t(42)=-0,213 p=0,832

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität

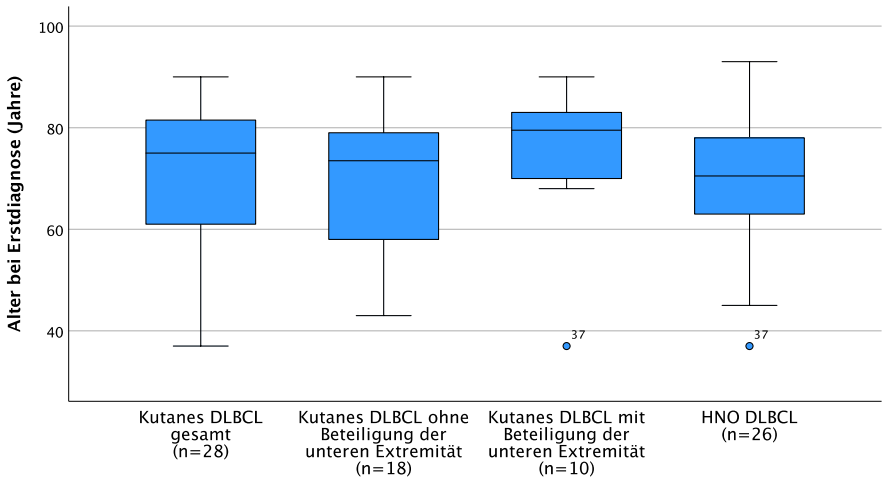

Abbildung 5 *Vergleich der Altersverteilung (in Jahren) zwischen kutanen DLBCL insgesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität

3.2.2 Ann-Arbor-Stadium

Die Kriterien der Ann-Arbor-Klassifikation wurden auf die dokumentierten Lymphom-Lokalisationen der einzelnen Fälle angewendet. Unter den kutanen DLBCL (n=28) lag in 35,7% das Stadium I und in 64,2% das Stadium IV vor, darunter waren Fälle mit Beteiligung der UE (n=10) mit 40,0% Stadium I und 60,0% Stadium IV sowie Fälle ohne Beteiligung der UE (n=18) mit 33,3% Stadium I und 66,7% Stadium IV vertreten. Bei den HNO-DLBCL (n=26) lag in 53,8% der Fälle lag das Stadium I und in 46,2% der Fälle das Stadium IV vor. Die Stadien II und III kamen in keiner Gruppe vor. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Ann Arbor Stadiums (vgl. Tabelle 4, Abbildung 6).

Tabelle 4 *Vergleich des Ann-Arbor Stadium zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=28), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=18), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=0,180
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=1,000
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,457
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	p=0,179

* x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=1,795$ p=0,180
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=1,000
*** x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=0,554$ p=0,457
**** x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=1,805$ p=0,179
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität

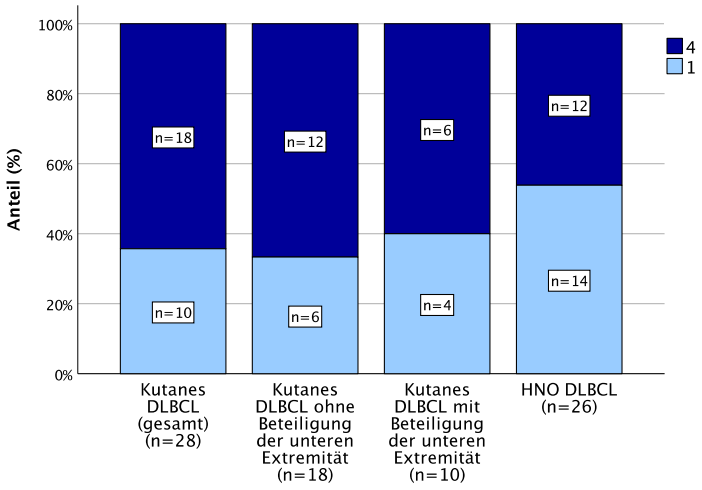

Abbildung 6 *Vergleich der Anteile (in %) der Ann-Arbor Stadien zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL.* Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität

3.2.3 Number of extranodal sites

Die Anzahl der durch das Lymphom betroffenen extranodalen Organe bei Diagnosestellung betrug im Mittel 1,6 (SD=0,9, Min=1, Max=3) in der Gruppe der kutanen DLBCL (n=28), 1,3 (SD=0,7, Min=1, Max=3) in der Gruppe der kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10), 1,8 (SD=0,9, Min=1, Max=3) in der Gruppe der kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=18) und 1,1 (SD=0,3, Min=1, Max=2) in der Gruppe der HNO-DLBCL (n=26). Es zeigte sich eine signifikant höhere NES unter den kutanen DLBCL verglichen mit den HNO-DLBCL. Dieser Unterschied ging ganz überwiegend auf die hohe NES unter den Fällen ohne Beteiligung der UE zurück. Zwischen den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE und den HNO-DLBCL zeigte sich kein signifikanter Unterschied (vgl. Tabelle 5, Abbildung 7).

Tabelle 5 *Vergleich der NES zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=28), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=18), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	**p=0,005**
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,117
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,271
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	**p<0,001**

*Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL p<0,001, HNO-DLBCL p<0,001) und ungleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p<0,001), U=242,000, Z=-2,825, p=0,005, Pearsons Korrelationskoeffizient r=-0,384 entspricht einer moderaten Korrelation

**Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL mit UE p<0,001, Kutane DLBCL ohne UE p<0,001) und gleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,080), U=61,500 Z=-1,569 p=0,117

*** Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL mit UE p<0,001, HNO-DLBCL p<0,001) und ungleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p<0,001), U=113,000 Z=-1,101 p=0,271

**** Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL ohne UE p<0,001, HNO-DLBCL p<0,001) und ungleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,010), U=129,000 Z=-3,307 p<0,001 Pearsons Korrelationskoeffizient r=-0,499 entspricht einer moderaten Korrelation

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, NES = Number of extranodal sites

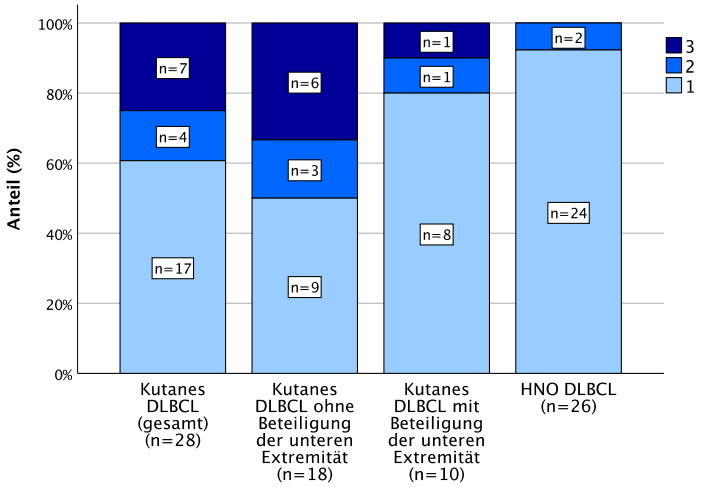

Abbildung 7 *Vergleich der Anteile (%) der Anzahl betroffener extranodaler Organe (NES) zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, NES = Number of extranodal sites

Während für die Risikostratifizierung mittels des IPI und des R-IPI die Anzahl der betroffenen extranodalen Organe entscheidend ist, liegt dem NCCN-IPI eine Auswahl von Organen zugrunde, deren Befall als ungünstig gewertet wird. Zu diesen gehören das Knochenmark, das ZNS, die Lunge, die Leber und der GI-Trakt. Daher erfolgte an dieser Stelle noch die Auswertung nach dem System des NCCN-IPI. Alle Fälle, die einen Befall der fraglichen Organe aufwiesen, gehörten den kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=18) an, in dieser Gruppe machten die Fälle 27,8% aus. Daraus resultiert in der gemeinsamen Betrachtung der kutanen DLBCL (n=28) ein Anteil von 17,9%. Die kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10) sowie die HNO-DLBCL (n=26) wiesen keinen Fall mit Befall der

fraglichen Organe auf. Der Unterschied der kutanen DLCBL ohne Beteiligung der UE zu den HNO-DLBCL war statistisch signifikant (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6 *Vergleich der NES-Kategorien nach NCCN-IPI zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=28), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=18), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=0,052
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,128
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO	gleiche Verteilung
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ***	**p=0,008**

* Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,052
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,128
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,008 ϕ=-0,430 entspricht einem moderaten Effekt
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, NES = Number of extranodal sites, NCCN-IPI = National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index

3.2.4 LDH bei Erstdiagnose

Die LDH im Serum betrug bei Erstdiagnose im Mittel 277,0 U/l (SD=136,1, Min=127, Max=673) unter den kutanen DLBCL (n=23, 5 fehlend), 242,9 U/l (SD=78,7, Min=155, Max=357) unter den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (n=8, 2 fehlend), 295,2 U/l (SD=158,0, Min=127, Max=673) unter den kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=15, 3 fehlend) und 197,7 U/l (SD=61,7, Min=95, Max=372) in der Gruppe der HNO-DLBCL (n=26). Ein signifikanter Unterschied in der Höhe der LDH zeigte sich zwischen den kutanen DLBCL und den HNO-DLBCL, dieser ging zurück auf die hohen Werte der Fälle ohne Beteiligung der UE. Kutane DLBCL mit Beteiligung der UE unterschieden sich in der Höhe der LDH nicht signifikant von den HNO-DLBCL (vgl. Tabelle 7, Abbildung 8).

Tabelle 7 *Vergleich der LDH bei Erstdiagnose zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=23, 5 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=8, 2 fehlend), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=15, 3 fehlend), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	**p=0,024**
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,392
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,099
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	**p=0,035**

*Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL p=0,007, HNO-DLBCL p=0,147) und ungleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,794), U=186,500, Z=-2,254, p=0,024, Pearsons Korrelationskoeffizient r=-0,322 entspricht einer moderaten Korrelation
** ungepaarter t-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL mit UE p=0,233, Kutane DLBCL ohne UE p=0,052) und gegebener Varianzgleichheit (Levene-Test p=0,101), t(21)=0,874 p=0,392
*** ungepaarter t-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL mit UE p=0,233, HNO p=0,147) und gegebener Varianzgleichheit (Levene-Test p=0,318), t(32)=1,699 p=0,099
**** ungepaarter t-Test (Welch) bei zwei unabhängigen Stichproben, durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL ohne UE p=0,052, HNO p=0,147) und nicht gegebener Varianzgleichheit (Levene-Test p<0,001), t(16,496)=2,291 p=0,035 Cohen's D=0,913 entsprechend r=0,411 entspricht einer moderaten Korrelation
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, LDH = Laktatdehydrogenase

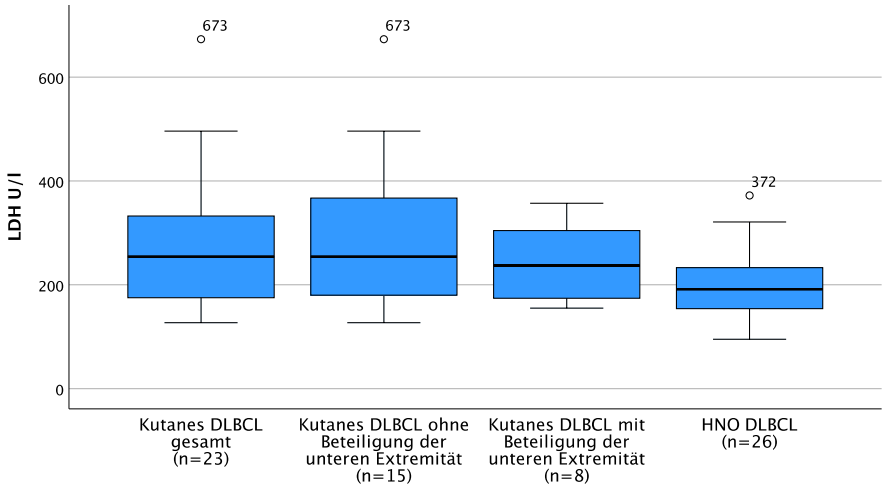

Abbildung 8 *Vergleich der LDH (in U/l) bei Erstdiagnose zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, LDH = Laktatdehydrogenase, U/l = Units per liter

Um den Effekt von Ausreißern zu eliminieren, wurden die LDH-Werte den Gruppen „LDH normwertig" und „LDH erhöht" zugeordnet. Hier galt der Normwert des jeweiligen Labors, dieser lag in allen Fällen bei 250 U/l. Bei den kutanen DLBCL (n=24, 4 fehlend) war der LDH-Wert in 45,8% normwertig und in 54,2% erhöht, darunter waren die Fälle mit Beteiligung der UE (n=8, 2 fehlend) mit jeweils 50,0% normwertiger bzw. erhöhter LDH sowie die Fälle ohne Beteiligung der UE mit 43,8% normwertiger und 56,3% erhöhter LDH. Unter den HNO-DLBCL lag in 84,6% eine normwertige und in 15,4% der Fälle eine erhöhte LDH vor. Ein signifikanter Unterschied im Anteil der Fälle mit erhöhter LDH zeigte sich zwischen den kutanen DLBCL und den HNO-DLBCL, dieser ging zurück auf die hohen Werte der Fälle ohne

Beteiligung der UE. Kutane DLBCL mit Beteiligung der UE unterschieden sich in der Höhe der LDH nicht signifikant von den HNO-DLBCL (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8 *Vergleich der LDH bei Erstdiagnose nach Kategorien des (R-)IPI zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=24, 4 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=8, 2 fehlend), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	**p=0,004**
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=1,000
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,066
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	**p=0,014**

* x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)$=8,365 p=0,004 ϕ=-0,409 entspricht einem moderaten Effekt
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=1,000
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,066
**** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,014 ϕ=-0,429 entspricht einem moderaten Effekt
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, LDH = Laktatdehydrogenase, (R-)IPI = International Prognostic Index und Revised International Prognostic Index

3.2.5 Performancescores

Die Auswertung der Werte des ECOG-Scores ergab die in Abbildung 9 dargestellten Zugehörigkeiten zu den einzelnen Score-Werten der Gruppen der kutanen DLBCL (n=24, 4 fehlend), der kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (n=8, 2 fehlend), der kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend) sowie der HNO-DLBCL (n=26). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Score-Werte zwischen den einzelnen Gruppen (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9 *Prozentuale Zugehörigkeit zu den ECOG-Score-Werten und Vergleich der Score-Werte zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=24, 4 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=8, 2 fehlend), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=0,923
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,484
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=1,000
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	p=0,615

* Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,923
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,484
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=1,000
**** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,615
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

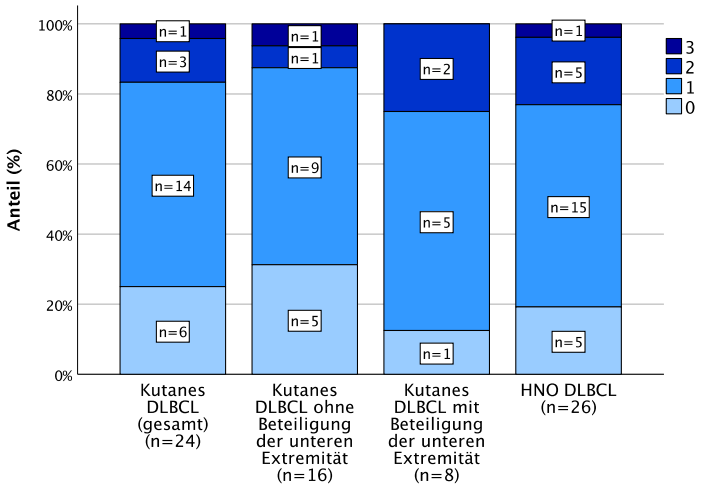

Abbildung 9 *Vergleich der Verteilung (in %) des ECOG-Performancescores zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

3.2.6 Matching

Zusammenfassend konnten im Sinne eines Matching zwischen den kutanen DLBCL und der Vergleichsgruppe, den HNO-DLBCL, entlang der Kriterien der prognostischen Indices weitgehende Übereinstimmung in Alter, Ann-Arbor-Stadium und ECOG-Score festgestellt werden. Diese Übereinstimmung betraf nicht nur die beiden Untergruppen der kutanen DLBCL untereinander, sondern bestand auch jeweils gegenüber den HNO-DLBCL.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten für die Höhe der LDH sowie für die NES nachgewiesen werden.

Die signifikant höheren LDH-Werte der kutanen DLBCL gingen bei genauerer Betrachtung auf die Fälle ohne Beteiligung der UE zurück, nur diese Untergruppe unterschied sich diesbezüglich signifikant von den HNO-DLBCL. Eine gegenüber Ausreißern neutrale Betrachtung nach erhöhten bzw. nicht erhöhten Werten erbrachte gleichartige Ergebnisse.

In gleicher Weise gingen auch die höheren NES der kutanen DLBCL auf Fälle ohne Beteiligung der UE zurück, dies bestätigte sich auch unter Verwendung der Kriterien des NCCN-IPI.

Insgesamt kann zwischen den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE und den HNO-DLBCL bezogen auf die Kriterien Alter, Ann-Arbor Stadium, NES, LDH und Performance von ähnlichen Ausgangsbedingungen gesprochen werden. Für die kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE lagen hinsichtlich LDH und NES ungünstigere Bedingungen vor.

3.3 Risiko-Scores

3.3.1 International Prognostic Index (IPI)

Die Kriterien des IPI wurden auf die Fälle der kutanen DLBCL (n=24, 4 fehlend) bzw. die kutanen DLBCL mit (n=8, 2 fehlend) und ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend) sowie die HNO-DLBCL angewendet. Dabei zeigte sich die in Abbildung 10 dargestellte Verteilung, welche eine für die kutanen DLBCL signifikant häufigere Zuordnung zu höheren Risikogruppen gegenüber den HNO-DLBCL ergab. Dieser signifikante Unterschied betraf im Einzelnen jedoch nur diejenigen Fälle ohne Beteiligung der UE (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10 *Vergleich der Zuordnung zu Risikogruppen durch den IPI zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=24, 4 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=8, 2 fehlend), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	**p=0,044**
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,406
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,449
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	**p=0,020**

* Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,044 Cramers V =0,401 entspricht einem moderaten Effekt
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,406
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,449
**** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,020 Cramers V = 0,496 entspricht einem moderaten Effekt
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, IPI = International Prognostic Index

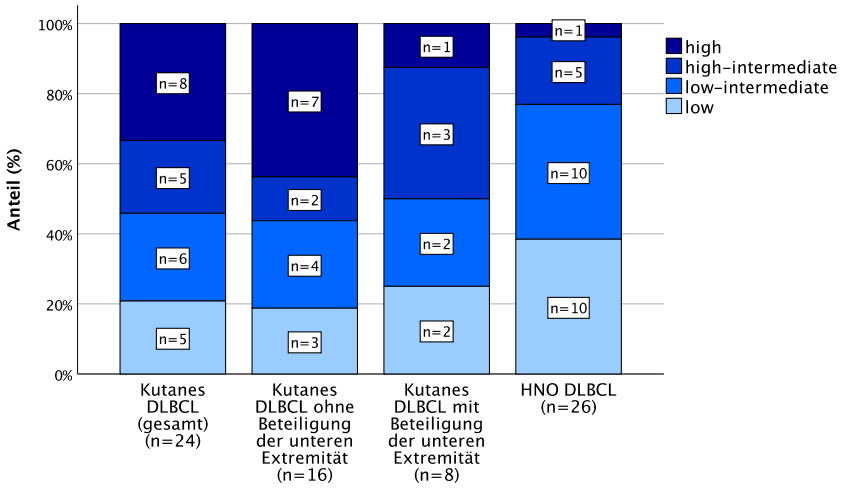

Abbildung 10 *Vergleich der Zuordnung zu Risikogruppen (in %) durch den IPI zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, IPI = International Prognostic Index

3.3.2 Revised International Prognostic Index (R-IPI)

Ein sehr ähnliches Ergebnis ergab die Anwendung des R-IPI auf die gleichen Fälle mit dem in Abbildung 11 dargestellten Ergebnis. Auch hier zeigte sich eine signifikant häufigere Zuordnung kutaner DLBCL ohne Beteiligung der UE zu der risikoreicheren Gruppe gegenüber den HNO-DLBCL (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11 *Vergleich der Zuordnung zu Risikogruppen durch den R-IPI zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=24, 4 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=8, 2 fehlend), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	**p=0,024**
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=1,000
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,195
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	**p=0,029**

* Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,024 ϕ=-0,320 entspricht einem moderaten Effekt
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=1,000
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,195
**** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,029 ϕ=-0,336 entspricht einem moderaten Effekt
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, R-IPI =Revised International Prognostic Index

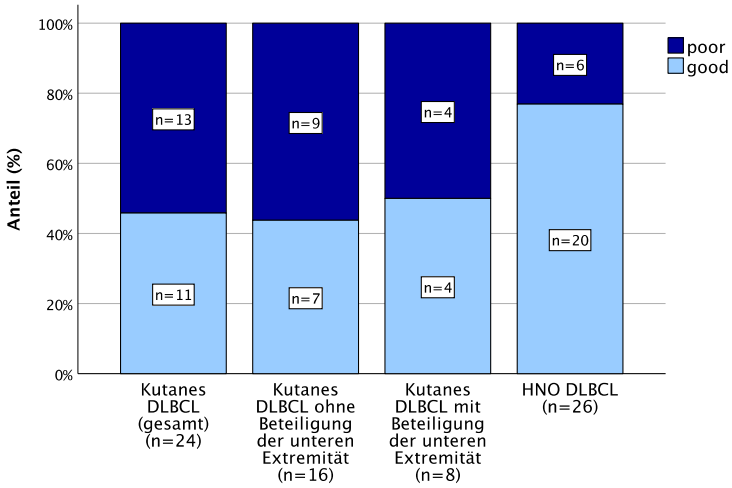

Abbildung 11 *Vergleich der Zuordnung zu Risikogruppen (in %) durch den R-IPI zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, R-IPI= Revised International Prognostic Index

3.3.3 National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index

Die Anwendung des NCCN-IPI auf die gleichen Fälle ergab das in Abbildung 12 dargestellte Ergebnis. Erneut zeigte sich eine signifikant häufigere Zuordnung kutaner DLBCL ohne Beteiligung der UE zu der risikoreicheren Gruppe gegenüber den HNO-DLBCL (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12 *Vergleich der Zuordnung zu Risikogruppen durch den NCCN-IPI zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=24, 4 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=8, 2 fehlend), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=0,071
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,641
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,331
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	**p=0,031**

* Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,071
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,641
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,331
**** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,031 Cramers V = 0,446 entspricht einem moderaten Effekt
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, NCCN-IPI = National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index

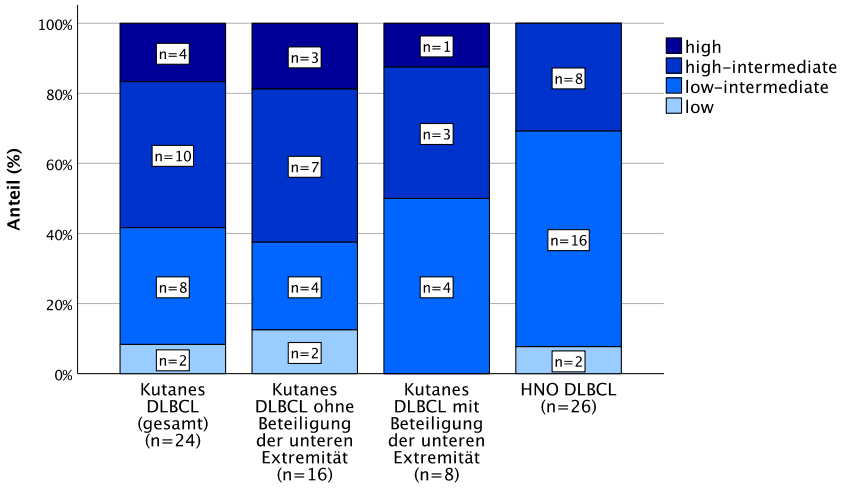

Abbildung 12 *Vergleich der Zuordnung zu Risikogruppen (in %) durch den R-IPI zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, NCCN-IPI = National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index

3.4 COO-Klassifikation

Die Zuordnung der Fälle zu den Gruppen der COO-Klassifikation unter Verwendung des Hans-Algorithmus ergab unter den kutanen DLBCL (n=23, 5 fehlend) 43,5% GCB- und 56,5% non-GCB-Lymphome. Darunter waren Fälle mit Beteiligung der UE (n=7, 3 fehlend) mit 14,3% GCB- und 85,7% non-GCB-Lymphomen, sowie ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend) mit 56,3% GCB- und 43,8% non-GCB-Lymphomen. Die HNO-DLBCL (n=26) setzten sich aus 30,8% GCB- und 69,2% non-GCB-Lymphomen zusammen. Diesbezüglich zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (vgl. Tabelle 13, Abbildung 13).

Tabelle 13 *Vergleich der Häufigkeit von GCB- und non-GCB-type DLBCL zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=23, 5 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=7, 3 fehlend), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=0,357
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,089
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,102
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	p=0,642

* x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=0,848$ p=0,357
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,089
*** x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=2,669$ p=0,102
**** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,642
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, COO = Cell Of Origin Klassifikation, GCB = Germinal Center like B-cell like DLBCL, non-GCB = non Germinal Center like B-cell type DLBCL

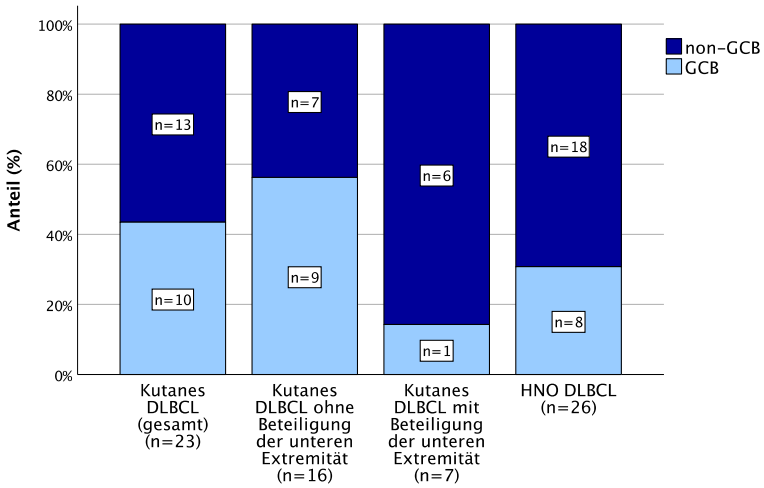

Abbildung 13 *Vergleich der Verteilung der COO-Gruppen (in %) zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, COO = Cell Of Origin Klassifikation, GCB = Germinal Center like B-cell like DLBCL, non-GCB = non Germinal Center like B-cell type DLBCL

3.5 Molekulargenetische Daten

Sequenzierungsdaten der Gene CD79B und MYD88 lagen für alle HNO-DLBCL (n=26), jedoch für nur 12 kutane DLBCL vollständig und für ein kutanes DLBCL betreffend MYD88, vor. CD79B war bei 3 (25%) der kutanen DLBCL mutiert, bei 2 (16,7%) handelte es sich um eine p.Y197*-Mutation. Bei 13 (50%) der HNO-DLBCL war CD79B mutiert, bei 11 (42,3%) handelte es sich um eine p.Y197*-Mutation. MYD88 war bei 3 (23,1%) der kutanen DLBCL mutiert, bei allen handelte es sich um eine p.L265P-Mutation. Bei 11 (42,4%) der HNO-DLBCL war MYD88 mutiert, bei 10 (38,4%) handelte es sich um eine p.L265P-Mutation. Gleichzeitige Mutationen von CD79B und MYD88 traten bei einem (8,3%) Fall der kutanen DLBCL und bei 9 (34,6%) Fällen der HNO-DLBCL auf. Eine isolierte CD79B Mutation trat bei 2 (16,7%) Fällen der kutanen DLBCL und bei 4 (15,4%) Fällen der HNO-DLBCL auf. Eine isolierte MYD88-Mutation trat bei einem (8,3%) Fall der kutanen DLBCL und 2 (7,7%) Fällen der HNO-DLBCL auf. Gleichzeitige CD79B-p.Y197*- und MYD88-p.L265P-Mutationen traten bei einem (8,3%) Fall der kutanen DLBCL und bei 8 (30,8%) Fällen der HNO-DLBCL auf (vgl. Abbildung 14).

Auffällig war, dass alle drei identifizierten kutanen DLBCL mit den beschriebenen Mutationen eine Beteiligung der unteren Extremität aufwiesen. Auf eine vergleichende statistische Testung wurde angesichts der vielen fehlenden Fälle in der Gruppe der kutanen DLBCL und der damit einhergehend sehr kleinen Fallzahl verzichtet.

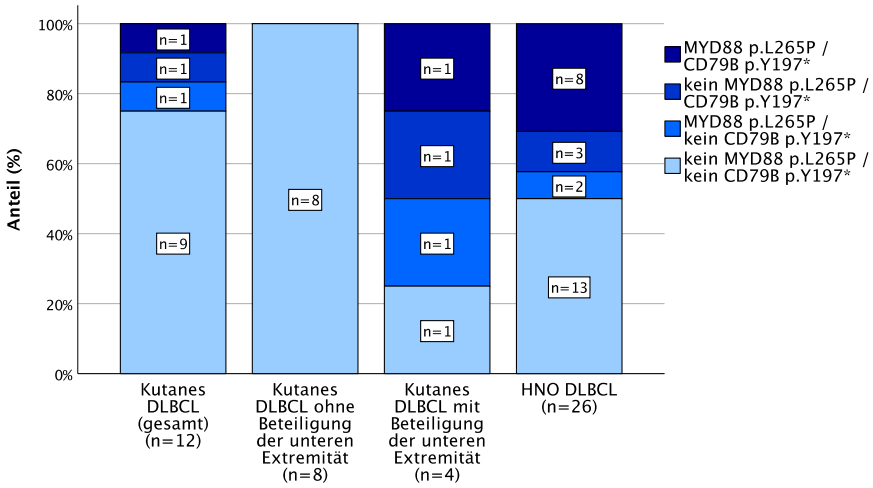

Abbildung 14 *Vergleich der Verteilung des Mutationsstatus (in %) bezüglich MYD88 p.L265P und CD79B p.Y197* zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, CD79B = Cluster of Differentiation 79B, MYD88 = Myeloid differentiation primary response 88

3.6 Klinischer Verlauf

3.6.1 Anzahl Therapieregime

Die Auswertung der Anzahl der begonnen Therapieregime ergab für die kutanen DLBCL (n=26, 2 fehlend) einen Mittelwert von 2,1 (SD=1,4, Min=1, Max=5), für die kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10) 3,0 (SD=1,7, Min=1, Max=5), für die kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend) 1,5 (SD=0,9, Min=1, Max=4) und für die HNO-DLBCL (n=25, 1 fehlend) 1,5 (SD=1,3, Min=1, Max=7). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der Therapien zwischen den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE gegenüber denjenigen ohne Beteiligung der UE sowie gegenüber den HNO-DLBCL (vgl. Tabelle 14, Abbildung 15).

Tabelle 14 *Vergleich der Anzahl der Therapieregime zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=26, 2 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend), HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=0,068
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	**p=0,027**
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	**p=0,004**
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	p=0,606
*Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL p<0,001, HNO-DLBCL p<0,001) und gleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,523), U=242,500, Z=-1,826, p=0,068 **Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL mit UE p=0,066, Kutane DLBCL ohne UE p<0,001) und gleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,278), U=38,500 Z=-2,389 p=0,027, Pearsons Korrelationskoeffizient r=-0,469 entspricht einer moderaten Korrelation *** Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL mit UE p=0,066, HNO-DLBCL p<0,001) und gleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,203), U=57,500 Z=-2,850 p=0,004, Pearsons Korrelationskoeffizient r=-0,482 entspricht einer moderaten Korrelation **** Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test Kutane DLBCL ohne UE p<0,001, HNO-DLBCL p<0,001) und gleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,001), U=185,000 Z=-0,516 p=0,606 *DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität*	

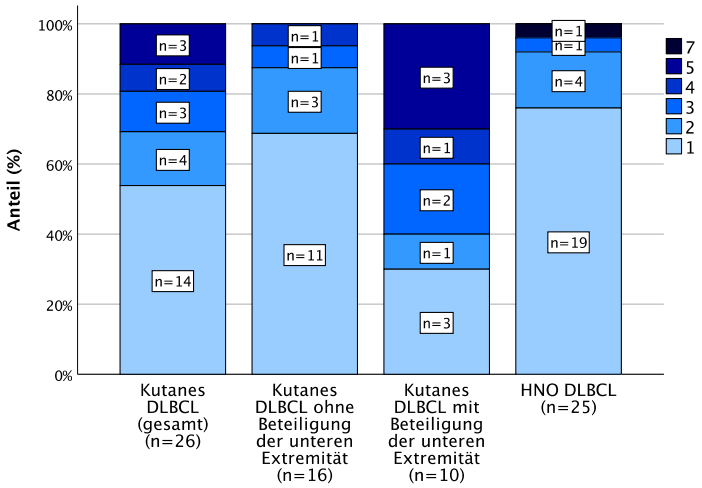

Abbildung 15 *Vergleich der Anteile (in %) der Anzahlen begonnener Therapieregime (Legende) zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität

Die Aufteilung aller Fälle lokalisationsübergreifend nach der COO-Klassifikation ergab für die GCB-Lymphome (n=18) einen Mittelwert von 1,6 begonnenen Therapien (SD=0,8, Min=1, Max=3) und für die non-GCB-Lymphome (n=28) einen Mittelwert von 1,9 Therapien (SD=1,7, Min=1, Max=7). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl der Therapien (p=0,797[1]), jedoch vereinte die non-GCB Gruppe alle Fälle mit >3 Therapien auf sich (vgl. Abbildung 16).

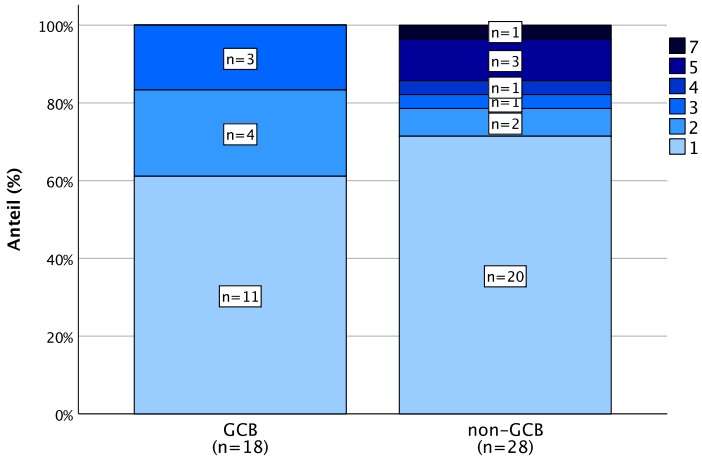

Abbildung 16 *Vergleich der Anteile (in %) der Anzahlen begonnener Therapieregime (Legende) zwischen den Gruppen der COO-Klassifikation. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, COO = Cell Of Origin Klassifikation, GCB = Germinal Center like B-cell like DLBCL, non-GCB = non Germinal Center like B-cell type DLBCL

[1] Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben, nicht durchgängig normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test GCB p<0,001, non-GCB p<0,001) und gleicher Verteilungsform der Daten (Kolmogorov-Smirnov Test p=0,876), U=242,500, Z=-0,257, p=0,797

Sowohl nach Lokalisation als auch nach COO-Klassifikation aufgeteilt ergaben sich für die kutanen GCB-DLBCL (n=10) im Mittel 1,6 Therapien (SD=0,8, Min=1, Max=3), für die kutanen non-GCB-DLBCL (n=11) 2,6 Therapien (SD=1,9, Min=1, Max=5), für die HNO-GCB-DLBCL (n=8) 1,5 Therapien (SD=0,8, Min=1, Max=3) und für die HNO-non-GCB-DLBCL (n=17) 1,5 Therapien (SD=1,5, Min=1, Max=7). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen bezüglich der Anzahl der Therapien (p=0,297[2]) (vgl. Abbildung 17).

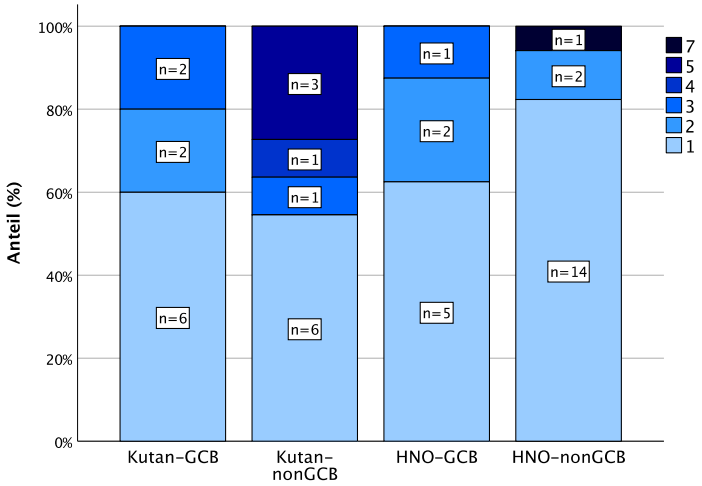

Abbildung 17 *Vergleich der Anteile (in %) der Anzahlen begonnener Therapieregime (Legende) zwischen jeweils nach der COO-Klassifikation aufgeteilten kutanen DLBCL und HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, COO = Cell Of Origin Klassifikation, GCB = Germinal Center like B-cell like DLBCL, non-GCB = non Germinal Center like B-cell type DLBCL

3.6.2 Erreichen einer vollständigen Remission

Ein Vergleich der Häufigkeit des Erreichens einer vollständigen Remission im Verlauf zeigte unter den kutanen DLBCL (n=27, 1 fehlend) einen Anteil von 85,2% an Fällen, die eine CR erreichten, während dies bei 14,8% nicht zutraf. Darunter waren Fälle mit Beteiligung der UE (n=10) von denen 80,0% eine CR erreichten, 20,0% erreichten keine CR. Fälle ohne Beteiligung der UE (n=17, 1 fehlend) erreichten in 88,2% eine CR, in 11,8% erreichten sie diese nicht. Unter den HNO-DLBCL (n=24, 2 fehlend) wurde eine CR in 87,5% der Fälle erreicht, in 12,5% der Fälle hingegen nicht.

Es ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (vgl. Tabelle 15, Abbildung 18).

[2] Kruskal-Wallis-Test bei vier unabhängigen Stichproben, nicht normalverteilten Daten (Shapiro-Wilk-Test kutane GCB p=0,001, kutane non-GCB p=0,001, HNO-GCB p=0,004, HNO-non-GCB p<0,001), H(3)=3,694, p=0,297

Tabelle 15 *Vergleich der Häufigkeit des Erreichens einer CR im Verlauf zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=27, 1 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=17, 1 fehlend), HNO-DLBCL (n=24, 2 fehlend). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=1,000
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,613
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	p=0,618
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	p=1,000

* Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=1,00
** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,613
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,618
**** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=1,000
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, CR = Complete Remission

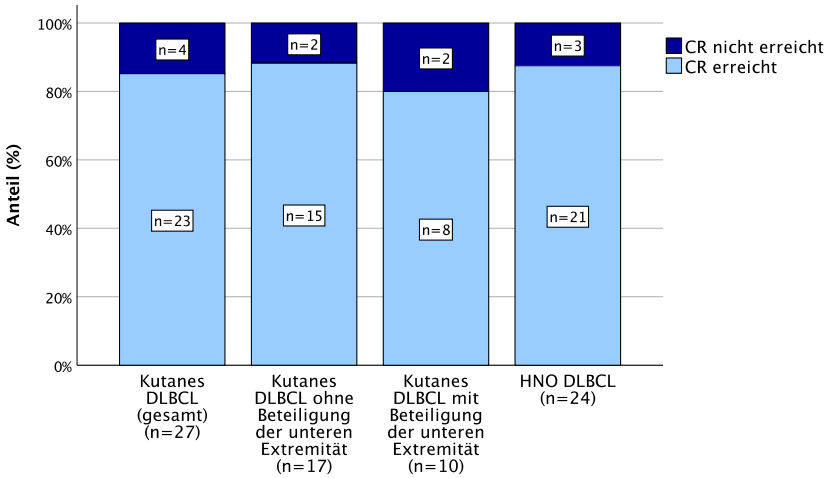

Abbildung 18 *Vergleich der Häufigkeit des Erreichens einer CR (in %) im Verlauf zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, CR = vollständige Remission

Die Aufteilung aller Fälle nach der COO-Klassifikation in die Gruppen GCB-DLBCL (n=18) und non-GCB-DLBCL (n=28) zeigte, dass 88,9% der GCB- und 82,1% der non-GCB-DLBCL eine CR erreichten. Umgekehrt erreichten 11,1% der GCB- und 17,9% der non-GCB-DLBCL keine CR. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Erreichens einer CR (p=0,688[3]).

Sowohl nach Lokalisation als auch nach COO-Klassifikation aufgeteilt erreichte ein Anteil von 80% der kutanen GCB-DLBCL (n=10), 83,3% der kutanen non-GCB-DLBCL (n=11), 100% der HNO-GCB-DLBCL (n=8) und 81,3% der HNO-non-GCB-DLBCL (n=17) eine vollständige Remission. Umgekehrt erreichten 20% der kutanen GCB-DLBCL, 16,7% der kutanen non-GCB-DLBCL, 0% der HNO-GCB-DLBCL und 18,8% der HNO-non-GCB-DLBCL keine

[3] Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,688

vollständige Remission. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Erreichens einer CR (p=0,664[4]).

3.6.3 Rezidiv und therapierefraktäre Erkrankung

Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens einer R/R-Situation im beobachteten Zeitraum zeigte unter den kutanen DLBCL (n=26, 2 fehlend) in jeweils 50,0% der Fälle eine R/R-Situation bzw. keine R/R-Situation. Darunter waren Fälle mit Beteiligung der UE (n=10) mit 70,0% R/R-Situationen bzw. 30,0% ohne R/R-Situationen, sowie Fälle ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend) mit 37,5% R/R-Situationen bzw. 62,5% ohne R/R-Situationen. Unter den HNO-DLBCL (n=25, 1 fehlend) betrug der Anteil der Fälle mit R/R-Situation 24,0% und umgekehrt ohne R/R-Situation 76,0%. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE und den HNO-DLBCL bezüglich des Auftretens einer R/R-Situation (vgl. Tabelle 16, Abbildung 19).

Tabelle 16 *Vergleich der Häufigkeit des Eintretens einer R/R-Situation zwischen den Gruppen kutane DLBCL gesamt (n=26, 2 fehlend), kutane DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10), kutane DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend), HNO-DLBCL (n=25, 1 fehlend). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Untersuchte Paarung	Testbericht
kutanes DLBCL (gesamt) vs. HNO DLBCL *	p=0,055
kutanes DLBCL mit UE vs. kutanes DLBCL ohne UE **	p=0,107
kutanes DLBCL mit UE vs. HNO ***	**p=0,020**
kutanes DLBCL ohne UE vs. HNO ****	p=0,485

* x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=3,686$ p=0,055
** x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=2,600$ p=0,107
*** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,020 ϕ=-0,430 entspricht einem moderaten Effekt
**** Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,485
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, UE = untere Extremität, R/R = Rezidivierte/Refraktäre Erkrankung

[4] Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,664

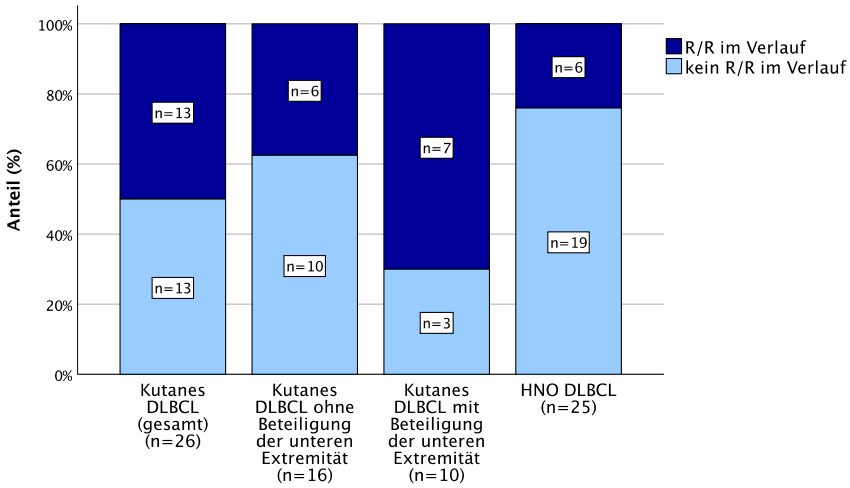

Abbildung 19 *Vergleich der Häufigkeit des Eintretens einer R/R-Situation (in %) im Verlauf zwischen kutanen DLBCL gesamt, kutanen DLBCL mit und ohne Beteiligung der UE sowie HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, R/R = Rezidivierte/Refraktäre Erkrankung

Die Aufteilung aller Fälle nach der COO-Klassifikation in die Gruppen GCB-DLBCL (n=18) und non-GCB-DLBCL (n=28) zeigte, dass bei 33,3% der GCB- und 35,7% der non-GCB-DLBCL eine R/R Situation eintrat. Umgekehrt trat diese bei 66,7% der GCB und 64,3% der non-GCB-DLBCL nicht ein. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Auftretens einer R/R-Situation (p=0,869[5]).

Sowohl nach Lokalisation als auch nach COO-Klassifikation aufgeteilt traten bei einem Anteil von 30,0% der kutanen GCB-DLBCL (n=10), 63,3% der kutanen non-GCB-DLBCL (n=11), 37,5% der HNO-GCB-DLBCL (n=8) und 42,9% der HNO-non-GCB-DLBCL (n=17) eine R/R-Situation ein. Umgekehrt traten R/R-Situationen bei 70,0% der kutanen GCB-DLBCL, 36,4% der kutanen-non-GCB-DLBCL, 62,5%% der HNO-GCB-DLBCL und 57,1% der HNO-non-GCB-DLBCL nicht auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer R/R-Situation zwischen den vier Gruppen (p=0,099[6]) (vgl. Abbildung 20).

[5] x^2-Test, erwartete Häufigkeit in keiner Zelle der Kreuztabelle <5, $x^2(1)=0,027$ p=0,869

[6] Exakter Test nach Fisher, erwartete Häufigkeit in min. einer Zelle der Kreuztabelle <5, p=0,099

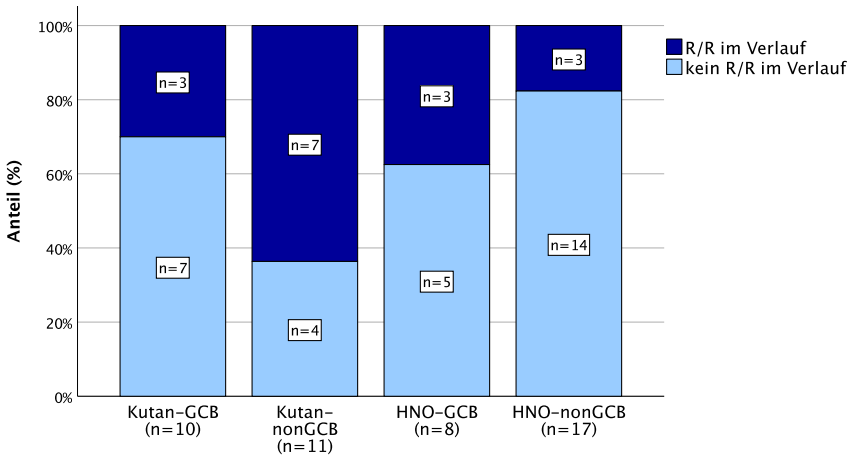

Abbildung 20 Vergleich der Häufigkeit des Eintretens einer R/R-Situation (in %) im Verlauf zwischen nach den Gruppen der COO-Klassifikation aufgeteilten kutanen DLBCL und HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, R/R = Rezidivierte/Refraktäre Erkrankung, COO = Cell Of Origin Klassifikation, GCB = Germinal Center like B-cell like DLBCL, non-GCB = non Germinal Center like B-cell type DLBCL

3.7 Überlebenszeitanalyse im Gruppenvergleich

Das mittlere Gesamtüberleben betrug unter den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10) 42,6 (95%KI [15,9-69,3]), unter den kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=18) 118,1 (95% KI [86,1-150,0] und unter den HNO DLBCL (n=26) 106,5 (95%KI [75,8-137,3]) Monate. Es zeige sich ein signifikanter Unterschied des Überlebens im Gesamtvergleich (**p=0,048**[7]), der in der paarweisen Testung auf den Unterschied zwischen kutanen DLBCL mit vs. ohne Beteiligung der UE zurückgeführt werden konnte (**p=0,006**[8]). Ein Vergleich zwischen den kutanen DLBCL insgesamt mit einer Überlebenszeit von 93,2 Monaten (95%KI [66,2-120,2]) und den HNO-DLBCL zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied (p=0,797[9]) (vgl. Abbildung 21).

[7] Log-Rang Test $x^2(2)=6,064$ p=0,048 (Auswertung ohne die kutanen DLBCL gesamt)

[8] Log-Rank Test $x^2(1)=7,455$ p=0,006

[9] Log-Rang Test $x^2(1)=0,066$ p=0,797

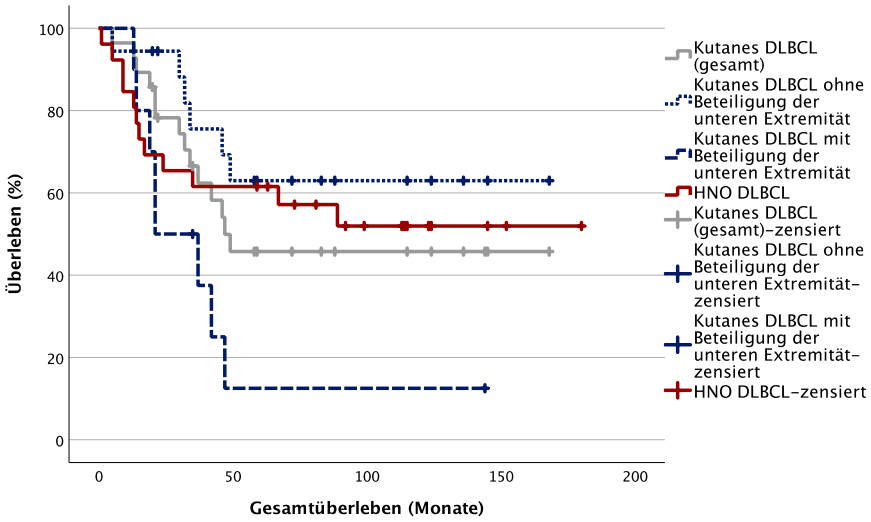

Abbildung 21 *Vergleich des Gesamtüberlebens (in Monaten) zwischen kutanen DLBCL gesamt (n=28), kutanen DLBCL mit (n=10) und ohne (n=18) Beteiligung der unteren Extremität sowie HNO-DLBCL (n=26). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren

Das mittlere ereignisfreie Überleben betrug unter den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (n=10) 30,7 (95%KI [5,9-55,5]), unter den kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE (n=16, 2 fehlend) 69,7 (95%KI [41,1-98,3] und unter den HNO DLBCL (n=25, 1 fehlend) 96,1 (95%KI [64,3-127,9]) Monate. Im Gesamtvergleich zeigte sich zwischen diesen Gruppen kein signifikant unterschiedliches Überleben (p=0,078[10]). Das mittlere ereignisfreie Überleben der kutanen DLBCL insgesamt (n=26, 2 fehlend) betrug 56,5 (95%KI [34,1-79,0]) Monate und unterschied sich nicht signifikant von dem der HNO-DLBCL (p=0,256[11]) (vgl. Abbildung 22).

[10] Log-Rang Test $x^2(2)=5,104$ p=0,078

[11] Log-Rang Test $x^2(1)=1,288$ p=0,256

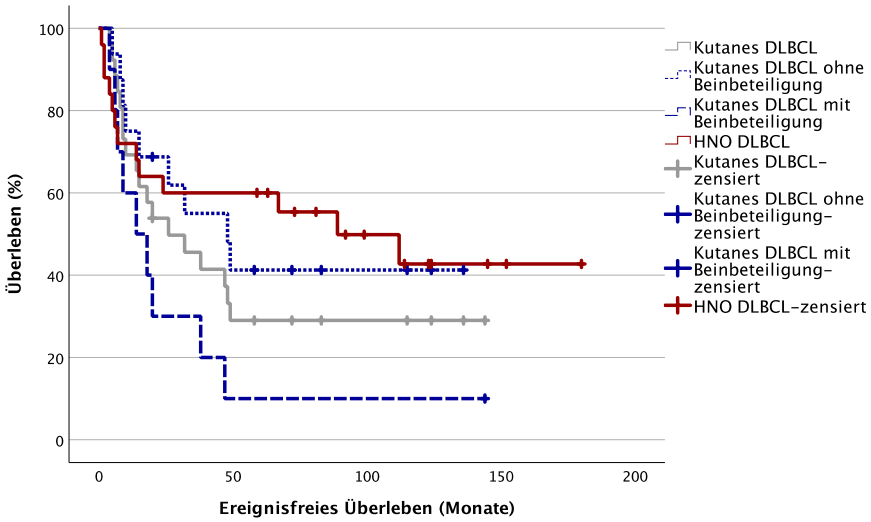

Abbildung 22 *Vergleich des ereignisfreien Überlebens (in Monaten) zwischen kutanen DLBCL gesamt (n=26), kutanen DLBCL mit (n=10) und ohne (n=16) Beteiligung der unteren Extremität sowie HNO-DLBCL (n=25). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren

3.8 Überlebenszeitanalyse nach Risiko-Scores

3.8.1 International Prognostic Index

Die Fälle der kutanen DLBCL (n=24) wurden für eine Analyse des Gesamtüberlebens in die vier Risikogruppen des IPI aufgeteilt. Die Mittelwerte des Überlebens waren erwartungsgemäß in den Gruppen mit niedrigem prognostiziertem Risiko höher, die „high-risk“ Gruppe erfüllte die Erwartung jedoch nicht, da sie das zweitlängste Überleben aufwies. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den vier Gruppen festgestellt (p=0,138[12]) (vgl. Tabelle 17, Abbildung 23). Eine weitere Aufteilung in kutane DLBCL mit und ohne Beteiligung der unteren Extremität war angesichts der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll möglich.

Tabelle 17 *Mittleres Gesamtüberleben der kutanen DLBCL aufgeteilt nach den IPI-Risikogruppen. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

IPI-Risikogruppe	n=	Mittleres Überleben (Monate)	95%-Konfidenzintervall
low-risk	5	124,6	90,6-158,6
low-intermediate-risk	6	64,5	25,3-103,7
high-intermediate-risk	5	35,4	25,3-45,5
high-risk	8	75,2	34,1-116,2
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, IPI = International Prognostic Index			

[12] Log-Rang Test $x^2(3)=5,512$ p=0,138

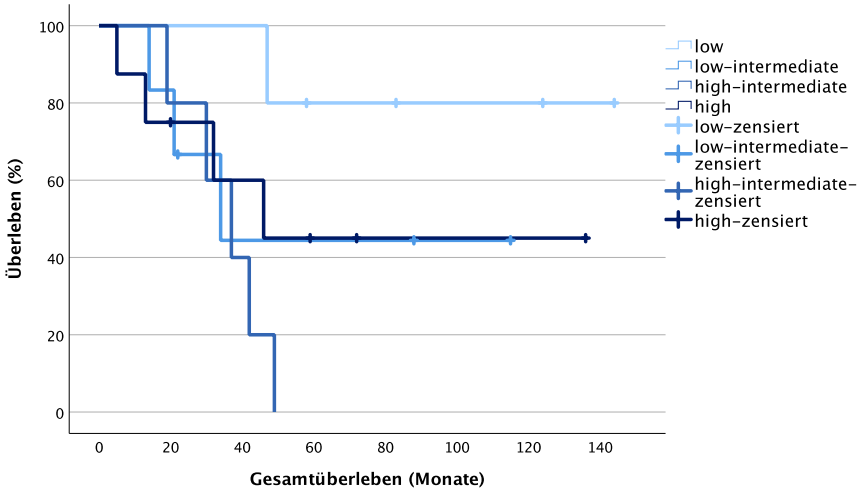

Abbildung 23 *Vergleich des Gesamtüberlebens (in Monaten) zwischen den Risikogruppen des IPI („low" n=5, „low-intermediate" n=6, „high-intermediate" n=5, „high" n=8) unter den kutanen DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, IPI = International Prognostic Index

Auch die Fälle der HNO-DLBCL (n=26) wurden für eine Analyse des Gesamtüberlebens in die vier Risikogruppen des IPI aufgeteilt. Hier zeigte sich das mittlere Überleben durchgehend mit der Höhe des prognostizierten Risikos sinkend. Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den vier Gruppen festgestellt (**p<0,001**[13]). Ein paarweiser Vergleich post-hoc erbrachte signifikante Unterschiede in der Hälfte der Paare (vgl. Tabelle 18, Abbildung 24).

Tabelle 18 *Mittleres Gesamtüberleben der HNO-DLBCL aufgeteilt nach den IPI-Risikogruppen. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

IPI-Risikogruppe	n=	Mittleres Überleben (Monate)	95%-Konfidenzintervall
low-risk	10	133,3	88,7-177,9
low-intermediate-risk	10	92,8	53,1-132,5
high-intermediate-risk	5	48,4	17,4-79,4
high-risk	1	1,0	1,0-1,0
Post-Hoc-Test (paarweiser Log-Rank):			
	low-intermediate-risk	high-intermediate-risk	high-risk
low-risk	p=0,642 *	p=0,101 **	**p=0,002** #
low-intermediate-risk		p=0,342 ***	**p=0,002** ##
high-intermediate-risk			**p=0,025** ###

* Log-Rang Test $x^2(1)=0,216$, p=0,642
** Log-Rang Test $x^2(1)=2,696$, p=0,101
*** Log-Rang Test $x^2(1)=0,903$, p=0,342
# Log-Rang Test $x^2(1)=10,000$, p=0,002
Log-Rang Test $x^2(1)=10,000$, p=0,002
Log-Rang Test $x^2(1)=5,000$, p=0,025
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, IPI = International Prognostic Index

[13] Log-Rang Test $x^2(3)=27,312$ p<0,001

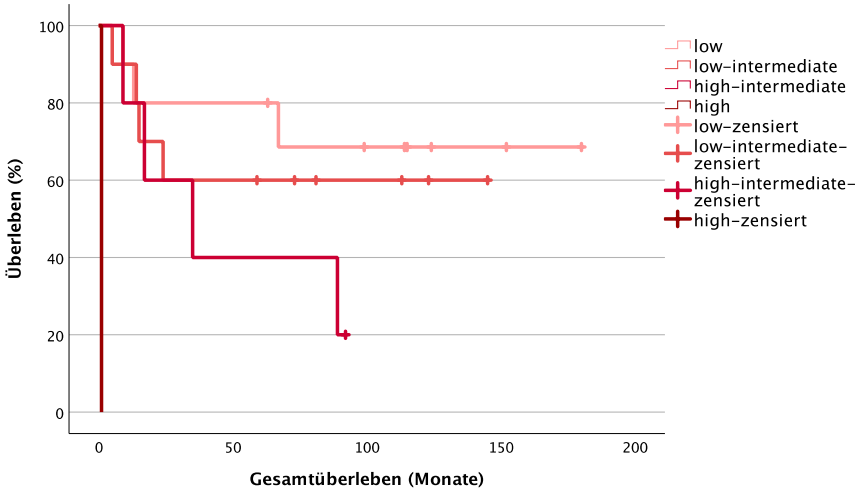

Abbildung 24 *Vergleich des Gesamtüberlebens (in Monaten) zwischen den Risikogruppen des IPI („low" n=10, „low-intermediate" n=10, „high-intermediate" n=5, „high" n=1) unter den HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, IPI = International Prognostic Index

3.8.2 Revised International Prognostic Index

Die Fälle der kutanen DLBCL (n=24) wurden für eine Analyse des Gesamtüberlebens in die drei Risikogruppen des R-IPI aufgeteilt. Die Gruppe „very good" war im untersuchten Kollektiv jedoch nicht vertreten. Die Mittelwerte des Überlebens waren erwartungsgemäß in der Gruppe mit niedrigem prognostiziertem Risiko höher, als in der Gruppe der Patienten, die als „poor" eingestuft wurden. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den zwei Gruppen festgestellt (p=0,118[14]). Eine weitere Aufteilung in kutane DLBCL mit und ohne Beteiligung der unteren Extremität war angesichts der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll möglich (vgl. Tabelle 19, Abbildung 25).

Tabelle 19 *Mittleres Gesamtüberleben der kutanen DLBCL aufgeteilt nach den R-IPI Risikogruppen. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

R-IPI-Risikogruppe	n=	Mittleres Überleben (Monate)	95%-Konfidenzintervall
very good	0		
good	11	99,8	65,5-134,1
poor	13	57,9	31,1-84,7

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, R-IPI = Revised International Prognostic Index

[14] Log-Rang Test $x^2(1)=2,446$ p=0,118

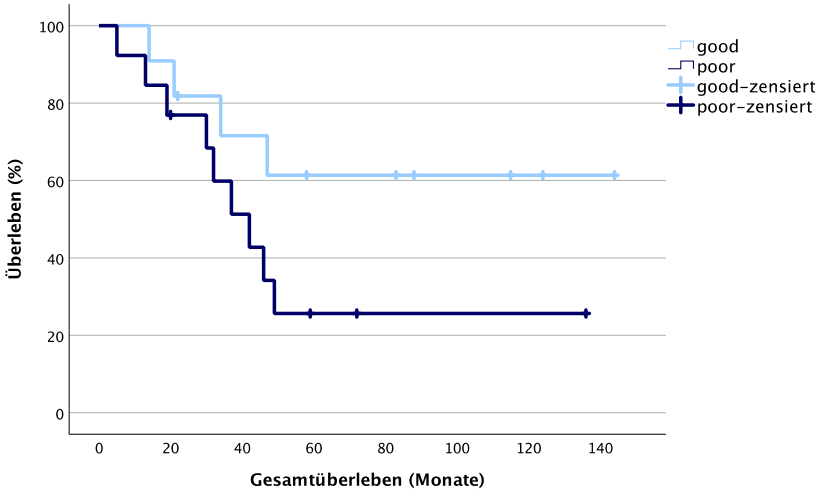

Abbildung 25 *Vergleich des Gesamtüberlebens (in Monaten) zwischen den Risikogruppen des R-IPI („very good" n=0, „good" n=11, „poor" n=13) unter den kutanen DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, R-IPI = Revised International Prognostic Index

Auch die Fälle der HNO-DLBCL (n=26) wurden für eine Analyse des Gesamtüberlebens in die drei Risikogruppen des R-IPI aufgeteilt. Die Gruppe „very good" war im untersuchten Kollektiv jedoch nicht vertreten. Hier zeigte sich das mittlere Überleben ebenfalls mit der Höhe des prognostizierten Risikos sinkend. Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den zwei Gruppen („good" vs. „poor") festgestellt (**p=0,046**[15]) (vgl. Tabelle 20, Abbildung 26).

Tabelle 20 *Mittleres Gesamtüberleben der HNO-DLBCL aufgeteilt nach den R-IPI-Risikogruppen. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

R-IPI-Risikogruppe	n=	Mittleres Überleben (Monate)	95%-Konfidenzintervall
very good	0		
good	20	123,4	89,5-157,4
poor	6	40,5	11,0-70,0
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, R-IPI = Revised International Prognostic Index			

[15] Log-Rang Test $x^2(1)=3,973$ p=0,046

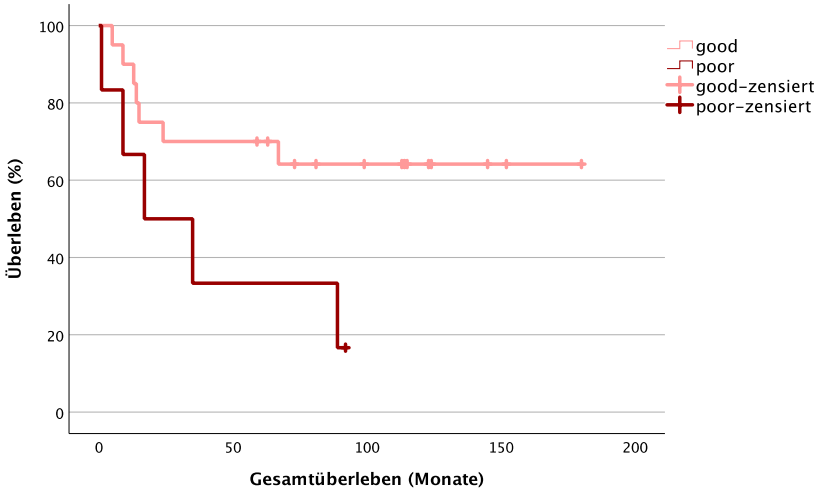

Abbildung 26 *Vergleich des Gesamtüberlebens (in Monaten) zwischen den Risikogruppen des R-IPI („very good“ n=0, „good“ n=20, „poor“ n=6) unter den HNO-DLBCL, p=0,046. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, R-IPI = Revised International Prognostic Index

3.8.3 National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index

Die Fälle der kutanen DLBCL (n=24) wurden für eine Analyse des Gesamtüberlebens in die vier Risikogruppen des NCCN-IPI aufgeteilt. Da nur zwei Fälle die Bedingungen der Gruppe „low-risk“ erfüllten und diese beide den Beobachtungszeitraum überlebten, wurden sie mit der Gruppe „low-intermediate-risk“ kombiniert ausgewertet. Die Mittelwerte des Überlebens waren erwartungsgemäß in den Gruppen mit niedrigem prognostiziertem Risiko höher. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den drei Gruppen festgestellt (p=0,053[16]) (vgl. Tabelle 21, Abbildung 27).

Tabelle 21 *Mittleres Gesamtüberleben der kutanen DLBCL aufgeteilt nach den NCCN-IPI Risikogruppen. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

NCCN-IPI-Risikogruppe	n=	Mittleres Überleben (Monate)	95%-Konfidenzintervall
low-risk und low-intermediate-risk	10	110,0	78,6-141,5
high-intermediate-risk	10	55,0	25,2-84,7
high-risk	4	27,3	6,9-47,6

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, NCCN-IPI = National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index

[16] Log-Rang Test $x^2(2)=5,863$ p=0,053

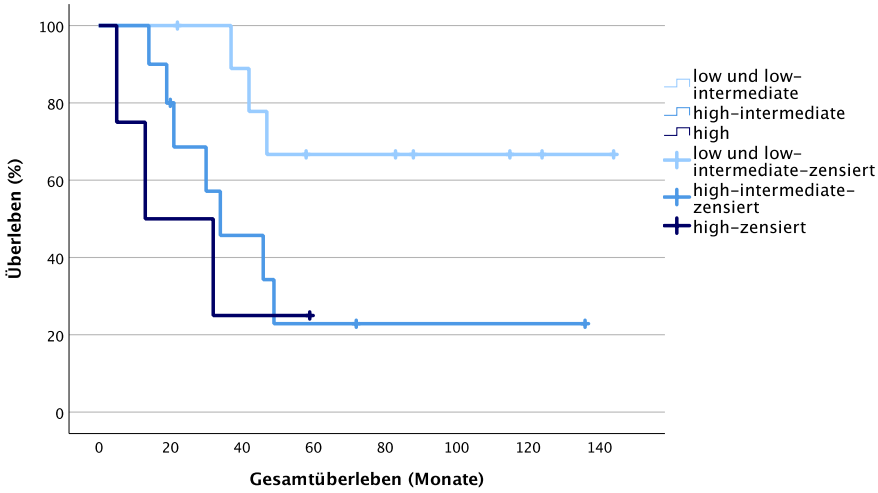

Abbildung 27 *Vergleich des Gesamtüberlebens (in Monaten) zwischen den Risikogruppen des NCCN-IPI („low und low-intermediate" n=10, „high-intermediate" n=10, „high" n=4) unter den kutanen DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, NCCN-IPI = National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index

Auch die Fälle der HNO-DLBCL (n=26) wurden für eine Analyse des Gesamtüberlebens in die vier Risikogruppen des NCCN-IPI aufgeteilt. Da nur zwei Fälle die Bedingungen der Gruppe „low-risk" erfüllten und diese beide den Beobachtungszeitraum überlebten wurden sie mit der Gruppe „low-intermediate-risk" kombiniert ausgewertet. Kein Fall erfüllte die Bedingungen der Gruppe „high-risk". Hier zeigte sich das mittlere Überleben mit der Höhe des prognostizierten Risikos sinkend. Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den beiden Gruppen festgestellt (**p=0,046**[17]) (vgl. Tabelle 22, Abbildung 28).

Tabelle 22 *Mittleres Gesamtüberleben der HNO-DLBCL aufgeteilt nach den NCCN-IPI-Risikogruppen. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

NCCN-IPI-Risikogruppe	n=	Mittleres Überleben (Monate)	95%-Konfidenzintervall
low-risk und low-intermediate-risk	18	126,9	91,9-161,9
high-intermediate-risk	8	47,4	17,3-77,5
high-risk	0		

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, NCCN-IPI = National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index

[17] Log-Rang $x^2(1)=3,991$ p=0,046

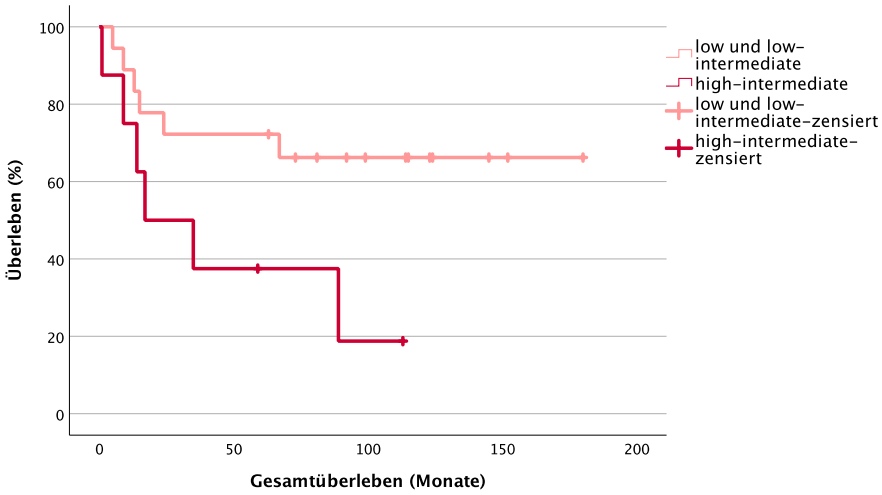

Abbildung 28 *Vergleich des Gesamtüberlebens (in Monaten) zwischen den Risikogruppen des NCCN-IPI („low und low-intermediate" n=18, „high-intermediate" n=8, „high" n=0) unter den HNO-DLBCL, p=0,046. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, NCCN-IPI = National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index

3.9 Überlebenszeitanalyse nach COO-Klassifikation

Aufgeteilt in die COO-Klassifikation wurde eine Überlebenszeitanalyse aller Fälle durchgeführt. Im Gesamtüberleben (n=49) zeigte sich für GCB-Fälle (n=18) ein mittleres Überleben von 109,2 Monaten (95%KI [82,5-136,0]) und für non-GCB-Fälle (n=31) von 78,7 Monaten (95%KI [51,8-105,7]). Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den beiden Gruppen festgestellt (**p=0,031**[18]) (vgl. Abbildung 29).

[18] Log-Rang Test $x^2(1)=4,638$ p=0,031

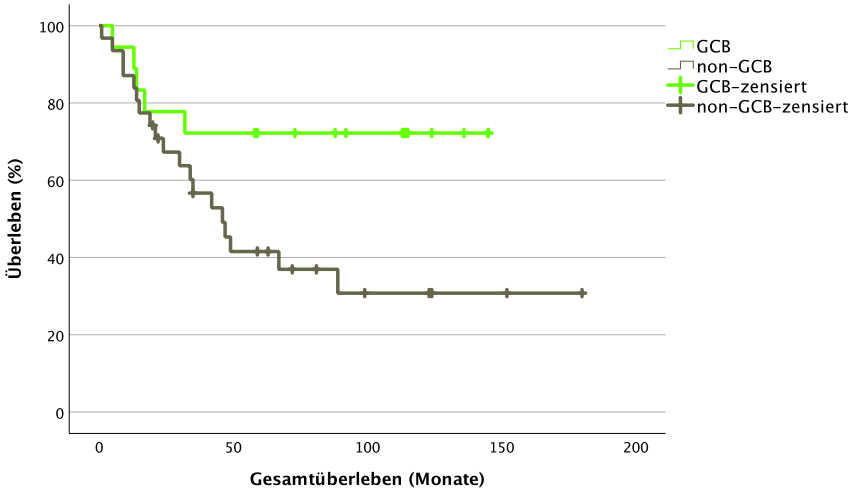

Abbildung 29 *Vergleich des Gesamtüberlebens (in Monaten) zwischen den Gruppen der COO-Klassifikation GCB (n=18) und non-GCB (n=31). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, COO = Cell Of Origin Klassifikation, GCB = Germinal Center like B-cell like DLBCL, non-GCB = non Germinal Center like B-cell type DLBCL

Unter den kutanen DLBCL fand sich im Gesamtüberleben (n=23, 5 fehlend) für GCB-Fälle (n=10) ein mittleres Überleben von 106,5 Monaten (95%KI [69,9-143,2]) und für non-GCB-Fälle (n=13) von 39,7 Monaten (95%KI [30,0-49,3]). Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung festgestellt (**p=0,049**[19]) (vgl. Abbildung 30).

Unter den HNO-DLBCL fand sich im Gesamtüberleben (n=26) für GCB-Fälle (n=8) ein mittleres Überleben von 112,6 Monaten (95%KI [73,8-151,5]) und für non-GCB-Fälle (n=18) von 91,0 Monaten (95%KI [54,2-127,7]). Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung festgestellt (p=0,159[20]) (vgl. Abbildung 30).

[19] Log-Rang Test $x^2(1)=3,867$ p=0,049

[20] Log-Rang Test $x^2(1)=1,986$ p=0,159

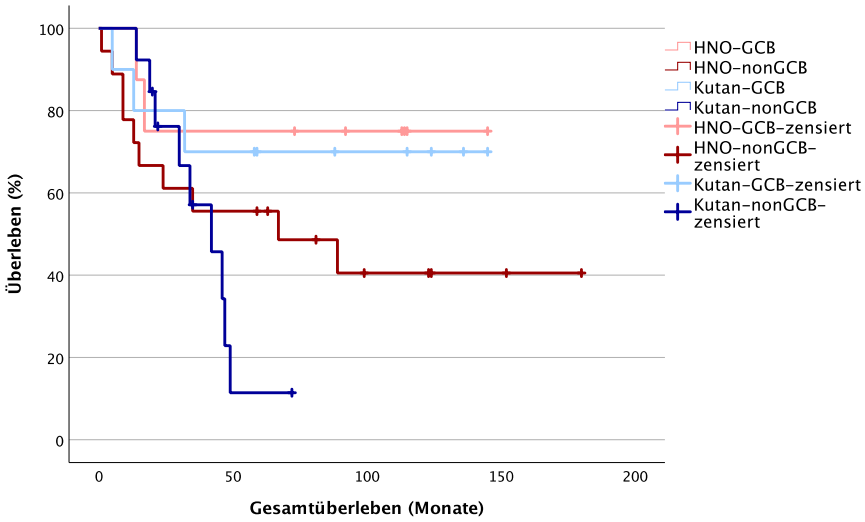

Abbildung 30 *Vergleich des Gesamtüberleben (in Monaten) zwischen HNO-GCB (n=8), HNO-non-GCB (n=18), kutanen GCB (n=10) und kutanen non-GCB (n=13). Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, COO = Cell Of Origin Klassifikation, GCB = Germinal Center like B-cell like DLBCL, non-GCB = non Germinal Center like B-cell type DLBCL

3.10 Überlebenszeitanalyse nach CD79B/MYD88-Mutationsstatus

Eine getrennte Analyse des Überlebens schien aufgrund zu vieler fehlender Werte in der Gruppe der kutanen Lymphome nicht sinnvoll. Um zumindest den Einfluss auf das Überleben insgesamt zu beschreiben, wurden die Gruppen zusammen nach dem Einfluss des Mutationsstatus ausgewertet.

Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens beider Gruppen (n=38) sind unten aufgeführt. Es wurde ein signifikanter Unterschied in der Überlebensverteilung zwischen den vier Gruppen festgestellt (**p=0,007**[21]). Ein paarweiser Vergleich post-hoc erbrachte signifikante Unterschiede bei drei der sechs Paare (Tabelle 23). Insgesamt zeigte sich ein negativer Einfluss der MYD88 p.L265P Mutation auf das Überleben. Am stärksten war dieser bei einer isolierten Mutation, jedoch war der negative Einfluss auch in Kombination mit CD79B p.Y197* noch signifikant gegenüber dem Wildtyp nachweisbar (vgl. Tabelle 23, Abbildung 31).

[21] Log-Rang Test $x^2(3)=12,048$ p=0,007

Tabelle 23 *Gesamtüberleben nach MYD88 p.L256P und CD79B p.Y197* Mutationsstatus der kutanen und HNO-DLBCL kombiniert. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*

Mutationsstatus	n=	Mittleres Überleben (Monate)	95%-Konfidenzintervall
MYD88wt/CD79Bwt	22	134,7	104,0-165,4
MYD88mut/CD79Bwt	3	16,3	12,9-19,8
MYD88wt/CD79Bmut	4	93,8	36,1-151,4
MYD88mut/CD79Bmut	9	51,5	22,0-81,1
Post-Hoc-Test (paarweiser Log-Rank):			
vs.	MYD88mut/ CD79Bwt	MYD88wt/ CD79Bmut	MYD88mut/ CD79Bmut
MYD88wt/CD79Bwt	**p=0,001** *	p=0,511 **	**p=0,036** #
MYD88mut/CD79Bwt		**p= 0,010** ***	p=0,305 ##
MYD88wt/CD79Bmut			p=0,419 ###

* Log-Rang Test $x^2(1)=10,789$, p=0,001
** Log-Rang Test $x^2(1)=0,432$, p=0,511
*** Log-Rang Test $x^2(1)=6,624$,p= 0,010
# Log-Rang Test $x^2(1)=4,416$, p=0,036
Log-Rang Test $x^2(1)=1,053$, p=0,305
Log-Rang Test $x^2(1)=0,654$, p=0,419
DLBCL= Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, CD79B = Cluster of Differentiation 79B, MYD88 = Myeloid differentiation primary response 88, mut= p.L265P / p.Y197, wt= Wildtyp oder andere Mutation*

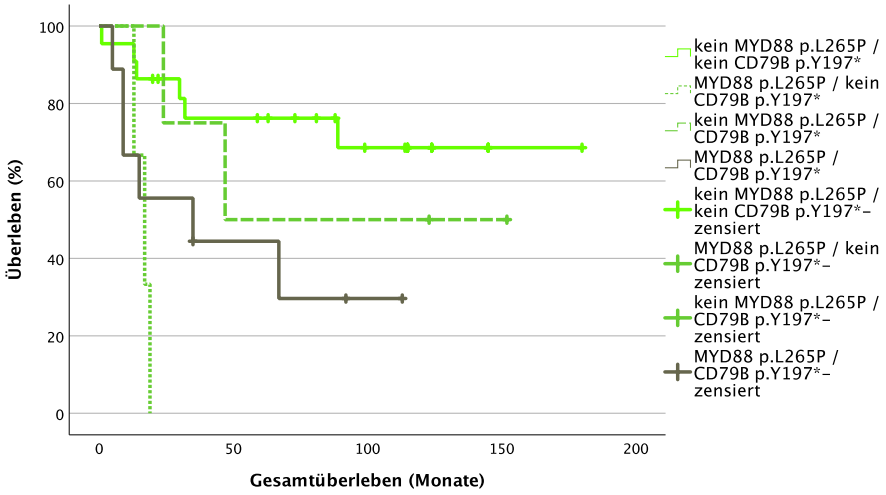

Abbildung 31 *Vergleich des Gesamtüberlebens (in Monaten) der nach dem Mutationsstatus MYD88 kein p.L265P/kein CD79B p.Y197* (n=22), MYD88 p.L265P/kein CD79B p.Y197* (n=3), kein MYD88 p.L265P/CD79B p.Y197* (n=4), MYD88 p.L265P/CD79B p.Y197* (n=9) aufgeteilten Gruppe aus kutanen DLBCL wie auch HNO-DLBCL. Patienten behandelt am Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III von April 2003 bis Juni 2022.*
DLBCL= Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, HNO = Hals-Nasen-Ohren, CD79B = Cluster of Differentiation 79B, MYD88 = Myeloid differentiation primary response 88

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die biologische, klinische und prognostische Heterogenität kutaner, extranodaler DLBCL darzustellen, von welchen in der Literatur lange Zeit oftmals angenommen wurde, es handele sich um eine relativ einheitliche Subgruppe. Unter den primär kutanen DLBCL ist das PC-DLBCL-LT eine klar definierte Entität, während die Eigenschaften anderer kutaner DLBCL weniger präzise beschrieben sind. Als Vergleichsgruppe wurden HNO-DLBCL gewählt, welche, ähnlich wie bei den primär kutanen DLBCL, häufig bei sehr alten Patienten vorkommen, primär extranodal und lokalisiert auftreten und einen ähnlichen IPI aufweisen.

Da das PC-DLBCL-LT eine histopathologische Diagnose ist und einen isolierten Befall der Haut voraussetzt [2, 46], können die Fälle mit Beteiligung der UE in dieser Arbeit nicht als PC-DLBCL-LT benannt werden.

Da der klinische Verlauf und das Überleben auch von Faktoren abhängen, die nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Erkrankung selbst stehen, wurden die Gruppen zunächst im Sinne eines Matching in Bezug auf solche verglichen, um sie bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigen zu können. Hierzu wurden diejenigen Faktoren ausgewählt, welche in die prognostischen Indices eingehen. Diese sind Alter, ECOG, Stadium, NES und LDH, da deren Einfluss auf den Verlauf und das Überleben gesichert ist [65, 69, 75, 89].

4.1 Matching

Das **Alter** der beobachteten Patienten war insgesamt hoch, die überwiegende Mehrheit der Patienten in allen Gruppen hatte das 60. Lebensjahr überschritten. Dies steht in Einklang mit einer hier nicht gezeigten größeren Datenbank der Inneren Medizin III des Universitätsklinikum Ulm mit Daten primär extranodaler Lymphome, in welcher HNO-, Haut- sowie Magenbefall mit dem höchsten Alter assoziiert sind. Mit einem mittleren Alter von 74,4 Jahren waren die Patienten mit kutanem DLBCL und Beteiligung der unteren Extremität am ältesten, nur ein Patient war jünger als 68 Jahre. Das höhere Alter bei Lokalisation an der unteren Extremität passt zu den in der Literatur beschriebenen Erkenntnissen über das PC-DLBCL-LT [25, 34, 47, 48, 51, 52]. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Beide Gruppen der kutanen DLBCL (mit und ohne Beteiligung der UE) wiesen etwas höhere Anteile an Patienten mit **Ann-Arbor Stadium** 4 (=disseminierter Organbefall) als die Gruppe der HNO-DLBCL auf, jedoch war der Unterschied nicht signifikant.
Bei einem Hautbefall wurde das Stadium IV gewählt, wenn multiple Hautherde vorlagen. Dies galt auch für den Befall multipler Regionen im HNO-Bereich.
Die völlige Abwesenheit der Stadien 2 und 3 spricht dafür, dass es sich hier wirklich um primär extranodale Lymphome handelt, da z.B. bei einem Stadium II (=Befall einer extranodalen Lokalisation und eines angrenzenden Lymphknotens) diese Abgrenzung nicht sicher möglich ist.

Die auf der **ECOG**-Performanceskala erreichten Werte waren unter den Gruppen recht homogen verteilt und unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Die Gruppe der kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE wies die höchste number of extranodal sites (**NES)** auf. Die Hälfte der Patienten dieser Gruppe hatte eine weitere extranodale Lokalisation. Bei den HNO-DLBCL und kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE stellte dies dagegen eine Ausnahme dar. Der Unterschied der NES zwischen kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE und den HNO-DLBCL war signifikant.

Die **LDH** der kutanen DLBCL war höher und häufiger erhöht als die der HNO-DLBCL. Besonders betraf dies die kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE, für diese war der Unterschied zu den HNO-DLBCL signifikant.

Für Alter, Ann-Arbor Stadium und Performance ergibt sich damit ein für alle Gruppen ähnlicher Befund ohne statistisch greifbare Unterschiede. NES und LDH zeigen sich für die kutanen DLBCL höher als für die HNO-DLBCL was mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert ist [65]. Dieser Unterschied ist für die kutanen Fälle ohne Beteiligung der UE deutlicher. Die Tatsache, dass die statistischen Tests nur für diese Fälle, nicht aber für die Fälle mit Beteiligung der UE Signifikanz zeigen, ist im Kontext der geringeren Fallzahl zu sehen.

Auffällig ist, dass die beschriebenen Unterschiede Faktoren betreffen, bei welchen ein direkter Krankheitszusammenhang unterstellt werden kann. Eine hohe LDH weist als Zellzerfallsmarker auf eine hohe Tumorzelllast hin, eine hohe NES impliziert eine fortgeschrittene Erkrankung mit klinisch manifester Infiltration mehrerer Organsysteme. Hohe Proliferationsraten und schnelles Fortschreiten kennzeichnen hochaggressive Lymphome in Unterscheidung zu indolenten Lymphomen, die Ursachen würden also eher in der Tumorbiologie als in der Konstitution oder dem Alter der Patienten vermutet. Dies spricht möglicherweise dafür, dass die Bedeutung dieser Unterschiede als Störfaktoren beim Vergleich des klinischen Verlaufs und des Überlebens als weniger bedeutsam einzuschätzen sind, da sie selbst direkt mit der Krankheitsbiologie zusammenhängen. Die patientenbezogenen Faktoren Alter und Performance, welche die Prognose der Patienten vornehmlich durch den Einfluss auf den therapeutischen Spielraum im Sinne der Verträglichkeit hochtoxischer Medikation beeinflussen und somit Störfaktoren darstellen würden, zeigten sich in den Gruppen hingegen ähnlich. Nichtsdestotrotz kann zwischen dem typischen Manifestationsalter und der Krankheitsbiologie ein Zusammenhang bestehen und der Performancestatus wiederum vom Alter abhängen, jedoch ist dieser Zusammenhang eher als mittelbar zu sehen.

4.2 Anwendung der prognostischen Scores

Die Befunde der einzelnen Faktoren spiegeln sich erwartungsgemäß in der Risikostratifizierung gemäß der prognostischen Scores wider. In allen drei Scoring-Systemen wiesen die HNO-DLBCL eine häufigere Zugehörigkeit zu den niedrig-Risiko Gruppen auf. Besonders deutlich war der Unterschied zwischen den HNO-DLBCL und den kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE, dieser war signifikant.

Während das höhere prognostizierte Risiko für kutane DLBCL den Erwartungen an eine schlechtere Prognose dieser Patienten im Vergleich zu den HNO-DLBCL-Patienten [11, 53] entspricht, überrascht der Unterschied zwischen den Fällen mit und ohne Beteiligung der unteren Extremität. In der Literatur wird für das PC-DLBCL-LT als besonderes Charakteristikum eine ungünstige Prognose und ein häufiger Befall der unteren Extremität genannt [25, 28, 71, 79], das PC-DLBCL-NOS wird hingegen mit einer selteneren Beteiligung der UE und einer besseren Prognose beschrieben [25, 47, 48]. Dieser Zusammenhang wird hier in der Risikostratifizierung nicht deutlich.

4.3 COO und Mutationsstatus

Die Auswertung der immunhistochemischen Färbungen nach dem Hans-Algorithmus ergab den höchsten Anteil an non-GCB Lymphomen mit 85,7% bei den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE, hier war unter 7 Fällen nur ein einziger dem GCB-Typ zugehörig. Den mit 43,8% geringsten Anteil an non-GCB Lymphomen hatten die kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE. Ein signifikanter Unterschied ließ sich jedoch nicht nachweisen. Dies entspricht dem in der Literatur angegebenen hohen Anteil von non-GCB-Fällen unter den PC-DLBCL-LT [30, 52, 76] und dem heterogeneren Bild unter den PC-DLBCL-NOS [76]. Der Anteil von 69,2% non-GCB unter den HNO-DLBCL ist etwas niedriger als der in der Literatur beschriebene Anteil von 80% [9, 57].
Der deutliche Unterschied könnte als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Trennung nach dem Befall der UE durchaus unterschiedliche Charakteristika zu Tage bringt, die zumindest im Hinblick auf die COO-Zugehörigkeit mit den Entitäten PC-DLBCL-LT und PC-DLBCL-NOS assoziiert sind, auch wenn nicht nur primär kutane Lymphome eingeschlossen sind.

Aufgrund der lückenhaften Daten bei den kutanen DLBCL ließen sich die molekulargenetischen Daten nur sehr eingeschränkt auswerten. Die MYD88 p.L265P- und CD79B p.Y197*-Mutation zeigte sich in verschiedenen Kombinationen bei 50% der HNO-DLBCL, in keinem einzigen der 8 Fälle mit kutanem DLBCL ohne Beteiligung der UE, aber bei 3 von 4 Fällen der kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE (soweit die entsprechenden Daten vorlagen).

Für die kutanen DLBCL ist der Unterschied trotz der nur exemplarischen Daten bemerkenswert. Dies gilt insbesondere für die völlige Abwesenheit dieser Mutationen bei den 8 Fällen ohne Beteiligung der UE. Im Kontext der hohen GCB-Frequenz könnten diese Ergebnisse andeuten, dass es sich um Fälle handelt, die nicht dem MCD/C5-Genotyp angehören. Dies unterstützt die These, allein anhand der Beteiligung der UE unter den kutanen DLBCL Subgruppen mit unterschiedlichen Charakteristika und Verläufen ausmachen zu können.

Für die HNO-DLBCL konstatierten Weissinger et al. anhand der auch hier gezeigten Daten den Befund einer überraschend hohen Frequenz an Mutationen der Gene MYD88 und CD79B, welcher so nicht vorbeschrieben war [57, 78]. Dies könnte ein Hinweis auf eine MCD/C5-Zugehörigkeit eines großen Anteils dieser Lymphome sein, was auch im Hinblick auf die laut Literatur vorteilhafte Prognose überrascht [11]. Unterstützend kann hier der Befund eines, im Vergleich zum DLBCL-NOS, beim primär nasalen / sinusoidalen DLBCL häufigeren CDKN2A-Verlust angeführt werden [9]. Dieser ist für den MCD-Typ charakteristisch [66, 83], wenngleich nicht für den C5-Typ [13].

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass diese Befunde für eine definitive Einordnung zu einem bestimmten Genotyp nicht ausreichen, zum einen aufgrund der Sequenzierung lediglich zweier Gene, zum anderen da der Hans-Algorithmus mit einer Reihe von Unsicherheiten belegt ist [15]. Hierzu bedürfte es weitaus umfangreicherer Analysen [83]. Speziell die Mutationen der Gene MYD88 und CD79B sind jedoch so charakteristisch für den MCD/C5-Typ, dass es gerechtfertigt erscheint, diesbezüglich eine begründete Vermutung anzustellen [13, 66, 78, 83].

Es wurden Überlebenszeitanalysen anhand der Ergebnisse des Hans-Algorithmus durchgeführt, um die Daten auf Plausibilität zu prüfen. Es zeigte sich sowohl unter den kutanen wie auch den HNO-DLBCL ein Überlebensvorteil für die GCB-Fälle, jedoch war der Unterschied nur unter den kutanen DLBCL signifikant. Zumindest das Ergebnis der kutanen DLBCL steht im Einklang mit dem von Hans et al. festgestellten prognostischen Wert des Algorithmus [32], wenngleich dieser von anderen Autoren in Frage gestellt wurde [6, 10]. Der deutlichere Unterschied unter den kutanen DLBCL könnte Ausdruck einer größeren Heterogenität sein, passend zu der bereits diskutierten häufigeren non-GCB-Zugehörigkeit der Fälle mit Beteiligung der UE.

Eine weitere Überlebenszeitanalyse wurde im Hinblick auf den Mutationsstatus durchgeführt. Da die Daten unter den kutanen DLBCL sehr lückenhaft waren, wurden kutane und HNO-DLBCL hier gemeinsam ausgewertet, um die Plausibilität der Mutationsdaten zu prüfen. Dabei trugen die kutanen DLBCL mit n=12 etwa ein Drittel der

Daten bei. Wie erwartet zeigten die Patienten mit MYD88^{wt}/CD79B^{wt} [a] das längste Überleben, welches sich signifikant von dem der Fälle mit MYD88^{L265P}/CD79B^{Y197*} und dem der Fälle mit MYD88^{L265P}/CD79B^{wt} unterschied. Letztere wiesen das kürzeste Überleben auf. Fälle mit MYD88^{wt}/CD79B^{Y197*} zeigten das zweitlängste Überleben.
Dies stand in Einklang mit dem bei Weissinger et al. festgestellten Überlebensnachteil für beide Mutationen, allerdings bei bestehender größerer Überschneidung der Datengrundlage. Diesen Überlebensnachteil zeigten auch Vermaat et al. für MYD88^{L256P}. Dieser steht letztlich in Einklang mit der schlechteren Prognose des MCD/C5-Genotyps [13, 66, 77, 78, 83].

4.4 Vergleich des klinischen Verlaufs

Um den klinischen Verlauf der Patienten zu vergleichen, wurden die drei quantifizierbaren Parameter „Anzahl der Therapieregime“, „Erreichen vollständiger Remission“ sowie „Eintreten einer R/R-Situation“ gewählt.

Die Gruppe der kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE wies eine etwa zweifach höhere mittlere Anzahl an begonnenen Therapieregimen auf, als die Gruppen der kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE und der HNO-DLBCL. Auch der Anteil der Fälle mit mehr als einem Therapieregime war mehr als doppelt so hoch. Dieser Unterschied in der Verteilung war gegenüber beiden Gruppen signifikant. Auch bei Patienten fortgeschrittenen Alters wurden teilweise mehrere Therapien begonnen.
Weniger deutlich zeigten sich Unterschiede in der Anzahl der Therapien, wenn die COO-Gruppen getrennt betrachtet wurden. Den größten Anteil an Patienten mit mehr als einer Therapie und die höchste mittlere Therapieanzahl wiesen die kutanen non-GCB-Fälle auf.

Der Anteil der Fälle, in denen eine CR erreicht wurde, war in den drei Gruppen annähernd gleich. Hingegen zeigten sich in der Auswertung von R/R-Situationen ein deutlicher Unterschied. Mit 70% war der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf ihrer Erkrankung eine R/R-Situation auftrat, unter den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE am höchsten.

[a] Wildtyp (wt) bezeichnet in diesem Kontext nur die Abwesenheit der L265P bzw. Y197*-Variante

Gegenüber den HNO-DLBCL war dieser Unterschied signifikant. Unter den COO-Gruppen wiesen die kutanen non-GCB-Fälle den höchsten R/R-Anteil auf, dieser Unterschiede war jedoch nicht signifikant.

Insgesamt wiesen die kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE in diesen Vergleichen konstant die ungünstigsten Verläufe auf. Auch für die kutanen non-GCB, die ja große Überschneidungen mit den Fällen mit Beteiligung der UE zeigen, traf dies zu. Die HNO-DLBCL zeigten die vorteilhaftesten Verläufe, ähnlich den kutanen Fällen ohne Beteiligung der UE.

4.5 Überlebenszeitanalysen

Die kutanen DLBC zeigten mit 93,16 Monaten ein geringeres mittleres Gesamtüberleben als die HNO-DLBCL mit 106,54 Monaten, was keinen signifikanten Unterschied darstellt. Auch aufgeteilt nach der Beteiligung der UE ergab sich kein jeweils signifikanter Unterschied zu den HNO-DLBCL. Jedoch unterschieden sich die beiden Gruppen untereinander signifikant, mit einem mittleren Überleben von 42,55 Monaten (mit Beteiligung der UE) vs. 118,08 Monaten (ohne Beteiligung der UE) sogar um ein Mehrfaches. Ähnlich verhielt sich das ereignisfreie Überleben.
Dieser Befund bestätigt nicht einen generell ungünstigeren Verlauf aller kutanen DLBCL, zeigt aber sehr deutliche Unterschiede einzig anhand der Lokalisation der Hautbefunde.

4.5.1 Überlebenszeitanalysen nach Risikogruppen der prognostischen Scores

Es wurden sowohl für die kutanen als auch die HNO-DLBCL Überlebenszeitanalysen, jeweils aufgetrennt nach der Risikostratifizierung, durchgeführt. Im Interesse stand dabei in erster Linie die Frage, ob sich die Überlebensverteilung der einzelnen Risikogruppen voneinander signifikant unterschied und ob die Rangfolge logisch mit dem zugesprochenen Risiko korrespondierte („low risk“ = längstes Überleben, „high risk“ = kürzestes Überleben, etc.). Die geringen Fallzahlen erlaubten dabei keine weitere Unterscheidung der kutanen DLBCL nach der Beteiligung der UE.

4.5.1.1 IPI

Im Fall der kutanen DLBCL konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben der einzelnen IPI-Risikogruppen ausgemacht werden und deren Rangfolge im mittleren Überleben entsprach auch nicht der Risikostratifizierung.

Unter den HNO-DLBCL ließen sich hingegen, teilweise mit signifikantem Unterschied, Risikogruppen abgrenzen, deren Rangfolge im mittleren Überleben der Risikostratifizierung entsprach.

4.5.1.2 R-IPI

Da kein Fall die Kriterien der „very good risk“ Gruppe erfüllte, wurden hier jeweils nur zwei Risikogruppen verglichen. Diese entsprachen in der Rangfolge ihres mittleren Überlebens der Risikostratifizierung, jedoch zeigte sich nur für die HNO-DLBCL ein signifikanter Unterschied.

4.5.1.3 NCCN-IPI

Aufgrund geringer Fallzahlen wurden die Risikogruppen „low“ und „low-intermediate“ gemeinsam ausgewertet. Unter den kutanen DLBCL ließen sich drei Gruppen abgrenzen, deren mittleres Gesamtüberleben in der Rangfolge der Risikostratifizierung entsprach, sich jedoch nicht signifikant unterschied. Unter den HNO-DLBCL wurden nur zwei Gruppen mit signifikantem Unterschied und einem dem Risiko entsprechenden mittleren Überleben abgegrenzt, da kein Fall die Kriterien der Gruppe „high“ erfüllte.

4.6 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist eine Reihe von Einschränkungen auf. Die untersuchten Gruppen waren mit n=26 und n=28 Patienten relativ klein. Dazu lagen, insbesondere in der Gruppe der kutanen DLBCL, bei einer Reihe der Fälle nur unvollständige Daten vor. Die Teilung der kutanen DLBCL in solche mit und solche ohne Beteiligung der UE verkleinerte die Gruppen weiter. Weitere Vergleiche von Interesse, wie etwa zwischen isoliertem und simultanem Befall, waren deshalb nicht sinnvoll möglich.

Kritischer als die klinischen Daten sind jedoch die molekularen Daten zu sehen.
Hier sind zum einen die COO-Daten zu nennen: der Hans-Algorithmus steht auf wesentlich dünnerer Datengrundlage als Genexpressionsanalysen. Mit dem Lymph2Cx-Assay steht heutzutage eine Methode zur COO-Klassifizierung zur Verfügung, die zumindest grundsätzlich auch für eine nicht-experimentelle Anwendung geeignet ist. Mit diesem Assay als Referenz fanden Cho et al. sowie Zamo et al. eine Übereinstimmung des Hans-Algorithmus von 86% bzw. 82%. Damit bietet der Hans-Algorithmus mit vergleichsweise wenig Aufwand einen Hinweis, immerhin jeder 5. Fall wird jedoch falsch bewertet. Dazu

kommt das Fehlen der Kategorie „unklassifizierbar“. In der 5. WHO-Klassifikation der lymphoiden Neoplasien wird die Unterscheidung von non-GCB und GCB empfohlen und die Anwendung des Hans-Algorithmus trotz Verweis auf dessen Schwächen als mögliche Methode erwähnt, wenn auch nicht direkt empfohlen. Die in dieser Arbeit verwendeten COO-Daten sind demnach mit einer zu berücksichtigenden Unsicherheit belegt [2, 3, 15, 32, 86].

Zum anderen sind die Mutationsdaten zu erwähnen: während diese für die HNO-Kohorte vollständig waren, lagen sie für die kutanen DLBCL nur in 8 Fällen (ohne Beteiligung der UE) und 4 Fällen (mit Beteiligung der UE) vor. Der untersuchte Mutationsstatus wurde im Kontext der Genotypen nach Schmitz, Chapuy und Wright interpretiert. Jedoch kann der Mutationsstatus zweier Gene nur einen Hinweis auf eine bestimmte Genotyp-Zugehörigkeit geben und keinesfalls einen Beweis liefern [13, 66, 83].

Bezüglich der statistischen Auswertung ist die Bewertung des Befalls der UE als möglicher unabhängiger Risikofaktor kritisch zu sehen. Die Ergebnisse der Anwendung der prognostischen Scores im Kontext der tatsächlichen Überlebensdaten legen diesen Schluss zwar nahe, die hier angewendete Methodik kann dies jedoch nicht beweisen.

Weiterhin wurden in der Auswertung der Daten häufig aufgrund des Vergleichs von drei bzw. vier Gruppen untereinander multiple Testungen durchgeführt. Da nur wenige Vergleiche signifikant waren und diese alle miteinander in Einklang standen, wurde hier auf eine Korrektur des Signifikanzniveaus zum Ausgleich einer möglichen Alphafehler-Kumulation verzichtet.

4.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

4.7.1 Die Beinbeteiligung verhält sich möglicherweise als unabhängiger Risikofaktor beim kutanen DLBCL

Während die Auswertung des NCCN-IPI durch sich ungleichmäßig auf die vier Risikogruppen verteilende Fälle sehr eingeschränkt war, zeigte die Auswertung von IPI und R-IPI eine vorhandene, wenngleich in diesem Rahmen nicht quantifizierbare, Vorhersagekraft für das Gesamtüberleben der HNO-DLBCL. Für die kutanen DLBCL galt dies

nur eingeschränkt, die Unterschiede im Überleben der einzelnen Gruppen waren nicht signifikant und Gruppen mit höherem Risiko zeigten teilweise ein längeres Überleben.
Die Risikostratifizierung anhand der Scores konnte unter den HNO-DLBCL Gruppen identifizieren, die sich in ihrem Gesamtüberleben der Prognose entsprechend verhielten. Für die kutanen DLBCL war dies nur eingeschränkt der Fall.

Besonders auffällig ist die Diskrepanz zwischen dem hohen prognostizierten Risiko für die kutanen DLBCL ohne Beteiligung der UE und dem niedrigen prognostizierten Risiko für die HNO-DLBCL bei letztlich sehr ähnlichem Überleben. Die kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE wiesen ein niedrigeres prognostiziertes Risiko auf als diejenigen ohne Beteiligung der UE, zeigten aber einen signifikanten Überlebensnachteil.
Dies deutet darauf hin, dass die Manifestation an der unteren Extremität ein unabhängiger Risikofaktor ist, der demnach nicht von den gängigen prognostischen Scores erkannt wird. Dieser Umstand erklärt möglicherweise, dass diese Scores auch innerhalb der kutanen DLBCL keine Gruppen mit signifikant unterschiedlichem Verlauf abgrenzen konnten.
Der Befall der UE wurde schon von Grange et al. 2004 als unabhängiger Risikofaktor beschrieben. Hier wurde jedoch eine Kohorte von primär kutanen B-Zell Lymphomen, also Patienten mit ausschließlich isoliertem Hautbefund, inklusive PCFCL und noch vor der Rituximab-Ära, untersucht [29].
In der vorliegenden Arbeit deuten die Ergebnisse auf die Beteiligung der UE als unabhängigen Risikofaktor in einer Kohorte von DLBCL mit isolierter oder simultaner Hautmanifestation bei Diagnosestellung und Rituximab-haltiger Therapie hin.

Der Grund für offenbar aggressivere und therapieresistentere Eigenschaften von kutanen DLBCL mit Manifestation an der UE, oder vermutlich präziser, die häufigere Manifestation aggressiverer und therapieresistenterer kutaner DLBCL an der UE, ist unklar. Bemerkenswert ist ein ähnliches Phänomen beim PCFCL, hier ist die Beteiligung der UE sehr selten, geht dann aber häufiger mit aggressiven Verläufen und einem kürzeren Überleben einher [71]. Dass extranodale Lymphome mit unterschiedlicher Lokalisation unterschiedliche Eigenschaften aufweisen [57] legt generell den Verdacht nahe, dass der Manifestationsort keineswegs dem Zufall unterliegt. Lokalisation und Ausbreitungsmuster von B-Zell Lymphomen werden auch mit gewebsspezifischem Tropismus in Zusammenhang

gebracht, welcher ein Residuum der physiologischen Eigenschaften der Lymphozyten, dem sog. Homing, sein könnte [58]. Dies ist möglicherweise auch bei der Manifestation an verschiedenen Hautarealen der Fall.

4.7.2 Die Beinbeteiligung grenzt unter den kutanen DLBCL eine „Leg-type-ähnliche“ von einer „Not otherwise specified-ähnlichen“ Gruppe ab

Sowohl bezüglich des klinischen Verlaufs, des Überlebens sowie der Ergebnisse zu COO und MYD88/CD79B-Mutationsstatus ergibt sich das Bild zweier anhand der Lokalisation gebildeter Gruppen, die den beiden Entitäten PC-DLBCL-LT sowie PC-DLBCL-NOS ähneln. Dies passt dazu, dass das PC-DLBCL-LT ja sogar nach dem häufigen Befall der UE benannt ist. Jedoch wurden hier nicht nur isolierte Fälle an den Beinen betrachtet, sondern ohne Einbeziehung histopathologischer Kriterien „primär kutane“ und systemische DLBCL mit kutanem Befall untersucht. Einen isolierten Hautbefall (primär kutan) wiesen nur etwa die Hälfte der eingeschlossenen Fälle auf. Ausgeschlossen waren lediglich Fälle, in denen der Hautbefall zu einem späteren Zeitpunkt als der Diagnose auftrat. Insofern ist die deutliche Aufteilung in zwei Gruppen mit so charakteristischen Merkmalen interessant, da sie möglicherweise auch eine Aussage über extranodale DLBCL erlaubt, die von der Klassifikation der primär kutanen DLBCL nicht erfasst werden. Eine isolierte Betrachtung dieser Lymphome mit simultanem Befall wäre möglicherweise lohnenswert, jedoch wäre dafür die Untersuchung einer größeren Anzahl an Patienten notwendig.

Etwas überraschend ist der mit 60% hohe Anteil an Männern unter den kutanen DLBCL mit Beteiligung der UE, da für das PC-DLBCL-LT ein hoher Anteil von Frauen beschrieben ist [51, 52]. Möglicherweise spricht dies für einen geringen Anteil an tatsächlichen PC-DLBCL-LT.

4.7.3 Viele HNO-DLBCL weisen MCD/C5-typische Mutationen auf, insgesamt ist das Überleben dennoch vorteilhaft

Wie bereits erläutert, legten bisherige Erkenntnisse über das HNO-DLBCL die Vermutung nahe, es könne eine größere Schnittmenge mit dem BN2-Genotyp aufweisen [57, 78]. Castillo et al. zeigten an über 1000 Fällen von Kopf-Hals-DLBCL unter Einschluss des Waldeyer-Rachenrings ein 5-Jahres Überleben von etwas über 60% ab 2004, also ab Beginn der Rituximab-Ära. Dies bedeutete einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber den fast 25.000 nodalen und in anderen Lokalisationen extranodalen Fällen, die in dieser Publikation untersucht wurden. Ein 5-Jahres Überleben von etwas über 60% konnte auch

in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden, was demnach einem vorteilhaften Überleben entspricht [11]. Dieser Befund steht dem hohen Anteil an Mutationen gegenüber, welche für den mit einem Überlebensnachteil verbundenen MCD/C5-Typ charakteristisch sind. Diese Mutationen hatten innerhalb der HNO-Kohorte einen deutlichen Zusammenhang mit einem kürzeren Gesamtüberleben. Möglicherweise gehören viele HNO-DLBCL zum MCD/C5-Genotyp und nehmen innerhalb dieses eine Sonderstellung ein. Die Auswirkungen der MYD88/CD79B-Mutationen auf das Überleben innerhalb der HNO-Kohorte lässt ein Nebeneinander unterschiedlicher Genotypen innerhalb der HNO-DLBCL aber naheliegender erscheinen.

4.7.4 Ibrutinib könnte eine Therapieoption für aggressive kutane DLBC sein und der MCD/C5-Typ dabei das Ansprechen vorhersagen

Eine mögliche therapeutische Option, die sich aus der Einteilung der DLBCL nach Genotypen ergeben könnte, ist der Einsatz von Ibrutinib beim MCD/C5-Genotyp. Wilson et al. konnten mit der Kombination Ibrutinib-R-CHOP eine bemerkenswerte Steigerung des 3-Jahres Überlebens von knapp 70% auf 100% bei Patienten unter 60 Jahren mit therapienaivem MCD-DLBCL erreichen [81].

Für rezidivierte oder refraktäre MCD/C5-Fälle könnte Ibrutinib möglicherweise eine Therapieoption darstellen. Die Arbeit von Wilson 2015 zeigte den in der Einleitung beschriebenen Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf Ibrutinib als Einzelsubstanz in R/R-Situationen und dem MYD88/CD79B-Mutationsstatus [82]. In der Zusammenschau lassen beide Studien eine Wirksamkeit als Einzelsubstanz in R/R-Situationen bei MCD/C5-DLBCL vermuten, bewiesen werden könnte dies aber nur durch entsprechende Studien.

Der Einsatz von Ibrutinib bei Fällen von PC-DLBCL-LT wurde bislang nur in Form von Fallberichten publiziert. Darunter gab es anhaltende Remissionen unter andauernder Ibrutinib-Therapie, aber auch einen Fall, in dem eine neuerworbene CARD11-Mutation zum Therapieversagen führte [4, 27, 31, 59].

Aktuell bleibt der Einsatz von Ibrutinib beim DLBCL schon allein aufgrund der fehlenden Zulassung individuellen Heilversuchen in R/R-Situationen vorbehalten und stellt immer eine Einzelfallentscheidung dar. Eine Prognose bezüglich des Ansprechens lässt sich aktuell nur auf Basis des MYD88/CD79B/CARD11-Mutationsstatus und der COO-Klassifikation treffen. Dabei sprechen GCB-type, $MYD88^{L265P}$/$CD79B^{wt}$ und aktivierende CARD11-

Mutationen für eine Resistenz, gegenteilige Befunde beweisen aber keineswegs Sensitivität [82]. Das Konzept des „My-T-BCR-Superkomplex“ von Phelan et al. trägt zum Verständnis des Wirkmechanismus von Ibrutinib bei, ist aber schon aufgrund des experimentellen Charakters nicht direkt zum klinischen Einsatz geeignet [63]. Die Zuordnung einzelner Patienten zu den verschiedenen Genotypen mittels Algorithmus auf Basis umfangreicher genetischer Untersuchungen ist noch nicht für den klinischen Einsatz geeignet [40] und es gibt auch noch keine Evidenz für den MCD/C5-Genotyp als Indikation für eine Ibrutinib-Monotherapie in der R/R-Situation. Eines Tages wäre die Auswahl geeigneter Patienten für den Einsatz von Ibrutinib mittels „Genotypisierung“ denkbar, falls sich die in diesen Fällen vermutete Wirksamkeit von Ibrutinib weiter bestätigen sollte [43].

Relevant sind diese Überlegungen zum einen für die aggressiv verlaufenden kutanen DLBCL, die hier anhand der Beteiligung der UE abgegrenzt wurden, von denen immerhin 70% in eine R/R-Situation kamen und bei denen die gezeigten Daten für einen hohen MCD/C5-Anteil sprechen. Zum anderen sind diese möglicherweise auch für die HNO-DLBCL relevant, die ebenfalls einen hohen Anteil an MCD/C5-typischen Mutationen zeigen, wenngleich hier der Bedarf für R/R-Therapieansätze niedriger erscheint.

4.7.5 In der Zukunft könnten DLBCL-Fälle mit therapeutischer Konsequenz umfangreich molekular charakterisiert werden

Einige neue, aber teilweise bereits etablierte Ansätze, wie der monoklonale anti-CD79B Antikörper Polatuzumab, gegen CD19 gerichtete CART-Cells oder andere Biologika wirken gegen im Regelfall auf allen DLBCL-Zellen exprimierte Strukturen [40]. Small-molecules wie Ibrutinib wirken hingegen meist durch spezifische Enzyminhibition auf Signalwege in den DLBCL-Zellen, welche für diese nicht immer überlebenswichtig sind. Ihr Einsatz muss aus diesem Grund stärker personalisiert werden und auf einem größeren diagnostischen Fundament stehen [39]. Der künftige Einsatz solcher Medikamente wird deshalb möglicherweise auch von einer umfangreicheren molekularen Charakterisierung des Einzelfalls abhängen, als bisher üblich und möglich.

Die Erkenntnisse der letzten Jahre zu den verschiedenen Genotypen mit abgrenzbaren Pathomechanismen könnte nicht nur zu einem therapeutischen Nutzen dieser Mechanismen führen, sondern auch die Klassifikation der DLBCL verändern. Dabei dürften

Algorithmus-gestützte Einteilungen auf Basis genetischer Untersuchungen an Bedeutung zunehmen [43].

4.7.6 Ansätze zur weiteren Charakterisierung

Einer weitergehenden Charakterisierung des Phänomens „Hautbeteiligung bei DLBCL“ müsste eine größere Kohorte zugrunde liegen um auch Vergleiche zwischen isoliertem und simultanem Befall sinnvoll anstellen zu können. Dies könnte es ermöglichen, den primär kutanen Lymphomen ähnliche Charakteristika bei systemischen DLBCL mit Hautbeteiligung zu identifizieren.

Weiter müssten zur Überwindung einiger der bereits aufgeführten Limitationen bezüglich molekularer Daten modernere Verfahren wie der LymphGen Algorithmus verwendet und die dafür benötigten genetischen Untersuchungen durchgeführt werden. Dies würde eine fundiertere Zuordnung der einzelnen Fälle zu den Genotypen ermöglichen [83].

5 Zusammenfassung

Das diffus großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL) ist eine klinisch und molekular heterogene Erkrankung, welche sich meist in den Lymphknoten, seltener aber auch an extranodalen Lokalisationen manifestieren kann. Unterschiedliche Lokalisationen weisen dabei oft distinkte Charakteristika auf.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kohorte beinhaltete Patienten mit DLBCL, welche zum Diagnosezeitpunkt einen nicht notwendigerweise isolierten Befall der Haut aufwiesen und eine Rituximab-haltige Therapie erhielten. Anhand einer retrospektiven Datenanalyse konnte gezeigt werden, dass diese Patienten ein signifikant geringeres Gesamtüberleben bei gleichzeitig günstigerer Risikoeinschätzung gemäß den gängigen Prognosescores zeigten, wenn mindestens eine Manifestation der Haut die untere Extremität betraf. Der Befall der Beine könnte also ein von den etablierten prognostischen Faktoren unabhängiger Risikofaktor sein. Der Vergleich mit einer Kohorte von DLBCL des Hals-Nasen-Ohren-Traktes (HNO), welche laut Literaturangaben ein günstiges Überleben aufweisen, zeigte ein ähnliches Überleben der HNO- und der kutanen DLBCL ohne Beteiligung der unteren Extremität.

Die anhand der Unterscheidung nach „Beinbeteiligung“ gebildeten Gruppen kutaner DLBCL ähnelten zwei Entitäten der primär kutanen B-Zell Lymphome. Allerdings waren sie diesen schon deshalb nicht direkt zuzuordnen, weil es sich bei den hier untersuchten Patienten in etwa der Hälfte der Fälle nicht um „primär“ kutane DLBCL handelte.

Die kutanen DLBCL mit Beteiligung der unteren Extremität ähnelten dem Leg-Type Lymphom, welches jedoch eine histopathologische Diagnose beschreibt und nicht immer an den Beinen auftritt.

Die kutanen DLBCL ohne Beteiligung der unteren Extremität zeichneten sich durch Charakteristika des sogenannten primary cutaneous DLBCL, not otherwise specified (PC-DLBCL, NOS) aus, einer kontroversen Subgruppe der primär kutanen B-Zell Lymphome.

Die „Leg-Type“-Untergruppe der primär kutanen B-Zell Lymphome ist gemäß der Literatur mit dem erst kürzlich beschriebenen MCD/C5-Genotyp (nach MYD88- und CD79B-Mutationen benannter Genotyp / Cluster 5 Genotyp) assoziiert, während für HNO-DLBCL Hinweise auf eine Assoziation mit dem BN2/C1-Genotyp (nach Bcl6-Translokationen und NOTCH2-Mutationen benannter Genotyp / Cluster 1 Genotyp) vorliegen. Die Ergebnisse dieser Arbeit, unter Einbeziehung von durch Dr. Weissinger und Kollegen erarbeitete und

publizierte Daten, deuten darauf hin, dass diejenigen kutanen DLBCL mit Beteiligung der unteren Extremität, sowie ein überraschend großer Teil der HNO-DLBCL dem MCD/C5-Genotyp zugehörig sein könnten, nicht jedoch die kutanen DLBCL ohne Beteiligung der unteren Extremität. Für den MCD/C5-Genotyp wird in der Literatur eine ungünstige Prognose berichtet. Dazu passen die Überlebensdaten der kutanen DLBCL mit Beteiligung der unteren Extremität, die sehr vorteilhaften Überlebensdaten der HNO-DLBCL überraschen in diesem Zusammenhang jedoch. Möglicherweise ist das HNO-DLBCL in der Zugehörigkeit zu einem Genotyp heterogener als vermutet.

Die Fälle der kutanen DLBCL ohne Beteiligung der unteren Extremität gehören vermutlich anderen Genotypen als dem MCD/C5-Typ an.

Wichtig ist die Zugehörigkeit zu diesen Genotypen aufgrund der Implikationen für einen möglichen therapeutischen Einsatz des Tyrosinkinase-Inhibitors Ibrutinib. In dieser Arbeit konnten aufgrund der vorliegenden Daten nur Hinweise auf eine Zugehörigkeit zu bestimmten Genotypen gesammelt werden, diese könnten nur durch umfangreiche genetische Untersuchungen bestätigt werden.

Literaturverzeichnis

1. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O (2006) Pathogen Recognition and Innate Immunity. Cell 124:783–801. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015

2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng W-J, Choi JK, Chuang S-S, Coupland SE, Czader M, Dave SS, de Jong D, Du M-Q, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klapper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li X-Q, Lim MS, Liu W-P, Louissaint A, Marcogliese A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng S-B, Oschlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L, Xiao W (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36:1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2

3. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 403:503–511. doi: 10.1038/35000501

4. Al-Obaidi A, Parker NA, Choucair K, Lalich D, Truong P (2020) Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type: A Case Report. Cureus 12:e8651. doi: 10.7759/cureus.8651

5. Basso K, Dalla-Favera R (2015) Germinal centres and B cell lymphomagenesis. Nat Rev Immunol 15:172–184. doi: 10.1038/nri3814

6. Benesova K, Forsterova K, Votavova H, Campr V, Stritesky J, Velenska Z, Prochazka B, Pytlik R, Trneny M (2013) The Hans algorithm failed to predict outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. Neoplasma 60:68–73. doi: 10.4149/neo_2013_010

7. Budwit-Novotny DA, McCarty KS, Cox EB, Soper JT, Mutch DG, Creasman WT,

Flowers JL, McCarty KS Jr (1986) Immunohistochemical Analyses of Estrogen Receptor in Endometrial Adenocarcinoma Using a Monoclonal Antibody1. Cancer Res 46:5419–5425

8. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, Brousset P, Cerroni L, de Leval L, Dirnhofer S, Dogan A, Feldman AL, Fend F, Friedberg JW, Gaulard P, Ghia P, Horwitz SM, King RL, Salles G, San-Miguel J, Seymour JF, Treon SP, Vose JM, Zucca E, Advani R, Ansell S, Au W-Y, Barrionuevo C, Bergsagel L, Chan WC, Cohen JI, d'Amore F, Davies A, Falini B, Ghobrial IM, Goodlad JR, Gribben JG, Hsi ED, Kahl BS, Kim W-S, Kumar S, LaCasce AS, Laurent C, Lenz G, Leonard JP, Link MP, Lopez-Guillermo A, Mateos MV, Macintyre E, Melnick AM, Morschhauser F, Nakamura S, Narbaitz M, Pavlovsky A, Pileri SA, Piris M, Pro B, Rajkumar V, Rosen ST, Sander B, Sehn L, Shipp MA, Smith SM, Staudt LM, Thieblemont C, Tousseyn T, Wilson WH, Yoshino T, Zinzani P-L, Dreyling M, Scott DW, Winter JN, Zelenetz AD (2022) The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood 140:1229–1253. doi: 10.1182/blood.2022015851

9. Carreras J, Kikuti YY, Beà S, Miyaoka M, Hiraiwa S, Ikoma H, Nagao R, Tomita S, Martin-Garcia D, Salaverria I, Sato A, Ichiki A, Roncador G, Garcia JF, Ando K, Campo E, Nakamura N (2017) Clinicopathological characteristics and genomic profile of primary sinonasal tract diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) reveals gain at 1q31 and RGS1 encoding protein; high RGS1 immunohistochemical expression associates with poor overall survival in DLBCL not otherwise specified (NOS). Histopathology 70:595–621. doi: 10.1111/his.13106

10. Castillo JJ, Beltran BE, Song M-K, Ilic I, Leppa S, Nurmi H, Seki R, Uccella S, Li J-M, Treaba DO, Stachurski D, Butera JN (2012) The Hans algorithm is not prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Leuk Res 36:413–417. doi: 10.1016/j.leukres.2011.12.012

11. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ (2014) Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. Am J Hematol 89:310–314. doi: 10.1002/ajh.23638

12. Chapuy B, Roemer MGM, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, Dunford AJ, Meredith DM, Thorner AR, Jordanova ES, Liu G, Feuerhake F, Ducar MD, Illerhaus G, Gusenleitner D, Linden EA, Sun HH, Homer H, Aono M, Pinkus GS, Ligon AH, Ligon KL, Ferry JA, Freeman GJ,

van Hummelen P, Golub TR, Getz G, Rodig SJ, de Jong D, Monti S, Shipp MA (2016) Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. Blood 127:869–881. doi: 10.1182/blood-2015-10-673236

13. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, Lawrence MS, Roemer MGM, Li AJ, Ziepert M, Staiger AM, Wala JA, Ducar MD, Leshchiner I, Rheinbay E, Taylor-Weiner A, Coughlin CA, Hess JM, Pedamallu CS, Livitz D, Rosebrock D, Rosenberg M, Tracy AA, Horn H, van Hummelen P, Feldman AL, Link BK, Novak AJ, Cerhan JR, Habermann TM, Siebert R, Rosenwald A, Thorner AR, Meyerson ML, Golub TR, Beroukhim R, Wulf GG, Ott G, Rodig SJ, Monti S, Neuberg DS, Loeffler M, Pfreundschuh M, Trümper L, Getz G, Shipp MA (2018) Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. Nat Med 24:679–690. doi: 10.1038/s41591-018-0016-8

14. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA (2014) Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol 32:3059–3067. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800

15. Cho I, Yoon N, Hyeon J, Sim J, Yoo HY, Kim SJ, Kim WS, Ko YH (2020) Comparison of the Lymph2Cx Assay and Hans Algorithm in Determining the Cell-of-Origin of Diffuse Large B-Cell Lymphomas, Not Otherwise Specified. Appl Immunohistochem Mol Morphol 28:731–740. doi: 10.1097/PAI.0000000000000843

16. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C (2002) CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 346:235–242. doi: 10.1056/NEJMoa011795

17. Compagno M, Lim WK, Grunn A, Nandula SV, Brahmachary M, Shen Q, Bertoni F, Ponzoni M, Scandurra M, Califano A, Bhagat G, Chadburn A, Dalla-Favera R, Pasqualucci L (2009) Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-κB in diffuse large B-cell lymphoma. Nature 459:717–721. doi: 10.1038/nature07968

18. Dal Porto JM, Gauld SB, Merrell KT, Mills D, Pugh-Bernard AE, Cambier J (2004) B cell antigen receptor signaling 101. Mol Immunol 41:599–613. doi: 10.1016/j.molimm.2004.04.008

19. Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM (2001) Constitutive Nuclear Factor κB

Activity Is Required for Survival of Activated B Cell–like Diffuse Large B Cell Lymphoma Cells. J Exp Med 194:1861–1874. doi: 10.1084/jem.194.12.1861

20. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, Kohlhammer H, Lamy L, Zhao H, Yang Y, Xu W, Shaffer AL, Wright G, Xiao W, Powell J, Jiang J, Thomas CJ, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Gascoyne RD, Connors JM, Johnson NA, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Wilson WH, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Braziel RM, Tubbs RR, Cook JR, Weisenburger DD, Chan WC, Pierce SK, Staudt LM (2010) Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. Nature 463:88–92. doi: 10.1038/nature08638

21. Dierlamm J, Penas EMM, Bentink S, Wessendorf S, Berger H, Hummel M, Klapper W, Lenze D, Rosenwald A, Haralambieva E, Ott G, Cogliatti SB, Möller P, Schwaenen C, Stein H, Löffler M, Spang R, Trümper L, Siebert R (2008) Gain of chromosome region 18q21 including the MALT1 gene is associated with the activated B-cell-like gene expression subtype and increased BCL2 gene dosage and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 93:688–696. doi: 10.3324/haematol.12057

22. Drugs.com (2023) Imbruvica (ibrutinib) FDA Approval History. In: Drugs.com. https://www.drugs.com/history/imbruvica.html. Accessed 18 Jan 2024

23. Dubois S, Viailly P-J, Bohers E, Bertrand P, Ruminy P, Marchand V, Maingonnat C, Mareschal S, Picquenot J-M, Penther D, Jais J-P, Tesson B, Peyrouze P, Figeac M, Desmots F, Fest T, Haioun C, Lamy T, Copie-Bergman C, Fabiani B, Delarue R, Peyrade F, André M, Ketterer N, Leroy K, Salles G, Molina TJ, Tilly H, Jardin F (2017) Biological and Clinical Relevance of Associated Genomic Alterations in MYD88 L265P and non-L265P–Mutated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Analysis of 361 Cases. Clin Cancer Res 23:2232–2244. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1922

24. European Medicines Agency (2022) Imbruvica. In: European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica. Accessed 16 Jan 2024

25. Felcht M, Klemke C-D, Nicolay JP, Weiss C, Assaf C, Wobser M, Schlaak M, Hillen U, Moritz R, Tantcheva-Poor I, Nashan D, Beyer M, Dippel E, Müller CSL, Sachse MM, Meiss F, Géraud C, Marx A, Goerdt S, Geissinger E, Kempf W (2019) Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, NOS and leg type: Clinical, morphologic and prognostic differences. J Dtsch Dermatol Ges 17:275–285. doi: 10.1111/ddg.13773

26. Ferreri AJM (2014) Risk of CNS dissemination in extranodal lymphomas. Lancet

Oncol 15:e159–e169. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70568-0

27. Fox LC, Yannakou CK, Ryland G, Lade S, Dickinson M, Campbell BA, Prince HM (2018) Molecular Mechanisms of Disease Progression in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type during Ibrutinib Therapy. Int J Mol Sci 19:1758. doi: 10.3390/ijms19061758

28. Grange F, Joly P, Barbe C, Bagot M, Dalle S, Ingen-Housz-Oro S, Maubec E, D'Incan M, Ram-Wolff C, Dalac S, Templier I, Esteve E, Quereux G, Machet L, Leduc M, Dereure O, Laroche L, Saiag P, Vergier B, Beylot-Barry M (2014) Improvement of Survival in Patients With Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type, in France. JAMA Dermatol 150:535–541. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.7452

29. Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, Joly P, D'Incan M, Delaunay M, Machet L, Avril M-F, Dalac S, Bernard P, Carlotti A, Esteve E, Vergier B, Dechelotte P, Cassagnau E, Courville P, Saiag P, Laroche L, Bagot M, Wechsler J, for the French Study Group on Cutaneous Lymphomas (2004) Bcl-2 protein expression is the strongest independent prognostic factor of survival in primary cutaneous large B-cell lymphomas. Blood 103:3662–3668. doi: 10.1182/blood-2003-08-2726

30. Gros A, Menguy S, Bobée V, Ducharme O, Cassaigne IC, Vergier B, Parrens M, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Ruminy P, Jardin F, Merlio J-P (2022) Integrative diagnosis of primary cutaneous large B-cell lymphomas supports the relevance of cell of origin profiling. PLoS One 17:e0266978. doi: 10.1371/journal.pone.0266978

31. Gupta E, Accurso J, Sluzevich J, Menke DM, Tun HW (2015) Excellent Outcome of Immunomodulation or Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Highly Refractory Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. Rare Tumors 7:164–166. doi: 10.4081/rt.2015.6067

32. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, Müller-Hermelink HK, Campo E, Braziel RM, Jaffe ES, Pan Z, Farinha P, Smith LM, Falini B, Banham AH, Rosenwald A, Staudt LM, Connors JM, Armitage JO, Chan WC (2004) Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 103:275–282. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545

33. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH (1948) The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. Cancer 1:634–656. doi: 10.1002/1097-

0142(194811)1:4<634::AID-CNCR2820010410>3.0.CO;2-L

34. Kodama K, Massone C, Chott A, Metze D, Kerl H, Cerroni L (2005) Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. Blood 106:2491–2497. doi: 10.1182/blood-2005-03-1175

35. Küppers R (2005) Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. Nat Rev Cancer 5:251–262. doi: 10.1038/nrc1589

36. Küppers R, Klein U, Hansmann M-L, Rajewsky K (1999) Cellular Origin of Human B-Cell Lymphomas. N Engl J Med 341:1520–1529. doi: 10.1056/NEJM199911113412007

37. Lacy SE, Barrans SL, Beer PA, Painter D, Smith AG, Roman E, Cooke SL, Ruiz C, Glover P, Van Hoppe SJL, Webster N, Campbell PJ, Tooze RM, Patmore R, Burton C, Crouch S, Hodson DJ (2020) Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. Blood 135:1759–1771. doi: 10.1182/blood.2019003535

38. Lee WJ, Won KH, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, Park C-S, Huh J, Suh C, Lee MW (2016) Secondary Cutaneous Diffuse Large B-cell Lymphoma has a Higher International Prognostic Index Score and Worse Prognosis Than Diffuse Large B-cell Lymphoma, Leg Type. Acta Derm Venereol 96:245–250. doi: 10.2340/00015555-2139

39. Lee YT, Tan YJ, Oon CE (2018) Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. Eur J Pharmacol 834:188–196. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.034

40. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2022) Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0 – Oktober 2022 AWMF-Registernummer: 018/038OL. In: Leitlinienprogramm Onkologie. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. Accessed 21 Aug 2023

41. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, Schmidberger H, Schmitt C, Urban N (2022) Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zu Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. In: Onkopedia. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom. Accessed 22 Oct 2022

42. Lenz G, Davis RE, Ngo VN, Lam L, George TC, Wright GW, Dave SS, Zhao H, Xu W, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Chan WC, Staudt LM (2008) Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. Science 319:1676–1679. doi: 10.1126/science.1153629

43. de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, Campo E, Davies A, Dogan A, Fitzgibbon J, Horwitz SM, Melnick AM, Morice WG, Morin RD, Nadel B, Pileri SA, Rosenquist R, Rossi D, Salaverria I, Steidl C, Treon SP, Zelenetz AD, Advani RH, Allen CE, Ansell SM, Chan WC, Cook JR, Cook LB, d'Amore F, Dirnhofer S, Dreyling M, Dunleavy K, Feldman AL, Fend F, Gaulard P, Ghia P, Gribben JG, Hermine O, Hodson DJ, Hsi ED, Inghirami G, Jaffe ES, Karube K, Kataoka K, Klapper W, Kim WS, King RL, Ko YH, LaCasce AS, Lenz G, Martin-Subero JI, Piris MA, Pittaluga S, Pasqualucci L, Quintanilla-Martinez L, Rodig SJ, Rosenwald A, Salles GA, San-Miguel J, Savage KJ, Sehn LH, Semenzato G, Staudt LM, Swerdlow SH, Tam CS, Trotman J, Vose JM, Weigert O, Wilson WH, Winter JN, Wu CJ, Zinzani PL, Zucca E, Bagg A, Scott DW (2022) Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. Blood 140:2193–2227. doi: 10.1182/blood.2022015854

44. de Leval L, Bonnet C, Copie-Bergman C, Seidel L, Baia M, Brière J, Molina TJ, Fabiani B, Petrella T, Bosq J, Gisselbrecht C, Siebert R, Tilly H, Haioun C, Fillet G, Gaulard P (2012) Diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring has distinct clinicopathologic features: a GELA study. Ann Oncol 23:3143–3151. doi: 10.1093/annonc/mds150

45. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos G, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 7:1630–1636. doi: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630

46. Lucioni M, Berti E, Arcaini L, Croci GA, Maffi A, Klersy C, Goteri G, Tomasini C, Quaglino P, Riboni R, Arra M, Dallera E, Grandi V, Alaibac M, Ramponi A, Rattotti S, Cabras MG, Franceschetti S, Fraternali-Orcioni G, Zerbinati N, Onida F, Ascani S, Fierro MT, Rupoli S, Gambacorta M, Zinzani PL, Pimpinelli N, Santucci M, Paulli M (2016) Primary cutaneous B-cell lymphoma other than marginal zone: clinicopathologic analysis of 161 cases: Comparison with current classification and definition of prognostic markers. Cancer Med 5:2740–2755. doi: 10.1002/cam4.865

47. Lucioni M, Fraticelli S, Neri G, Feltri M, Ferrario G, Riboni R, Paulli M (2022) Primary

Cutaneous B-Cell Lymphoma: An Update on Pathologic and Molecular Features. Hemato 3:318–340. doi: 10.3390/hemato3020023

48. Lucioni M, Pescia C, Bonometti A, Fraticelli S, Moltrasio C, Ramponi A, Riboni R, Roccio S, Ferrario G, Arcaini L, Goteri G, Berti E, Paulli M (2021) Double expressor and double/triple hit status among primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: a comparison between leg type and not otherwise specified subtypes. Hum Pathol 111:1–9. doi: 10.1016/j.humpath.2021.01.006

49. Mandato E, Yan Q, Ouyang J, Paczkowska J, Qin Y, Hao Y, Bojarczuk K, Hansen J, Chapuy B, Rodig SJ, Khan SJ, Redd RA, Shipp MA (2023) MYD88L265P Augments Proximal B-Cell Receptor Signaling in Large B-Cell Lymphomas Via an Interaction with DOCK8. Blood 142:1219–1232. doi: 10.1182/blood.2023019865

50. Mandelbaum J, Bhagat G, Tang H, Mo T, Brahmachary M, Shen Q, Chadburn A, Rajewsky K, Tarakhovsky A, Pasqualucci L, Dalla-Favera R (2010) BLIMP1 Is a Tumor Suppressor Gene Frequently Disrupted in Activated B Cell-like Diffuse Large B Cell Lymphoma. Cancer Cell 18:568–579. doi: 10.1016/j.ccr.2010.10.030

51. Mareschal S, Pham-Ledard A, Viailly PJ, Dubois S, Bertrand P, Maingonnat C, Fontanilles M, Bohers E, Ruminy P, Tournier I, Courville P, Lenormand B, Duval AB, Andrieu E, Verneuil L, Vergier B, Tilly H, Joly P, Frebourg T, Beylot-Barry M, Merlio J-P, Jardin F (2017) Identification of Somatic Mutations in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type by Massive Parallel Sequencing. J Invest Dermatol 137:1984–1994. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.010

52. Menguy S, Beylot-Barry M, Parrens M, Ledard A-P, Frison E, Comoz F, Battistella M, Szablewski V, Balme B, Croue A, Franck F, Ortonne N, Tournier E, Lamant L, Carlotti A, De Muret A, Le Gall F, Lorton M-H, Merlio J-P, Vergier B (2019) Primary cutaneous large B-cell lymphomas: relevance of the 2017 World Health Organization classification: clinicopathological and molecular analyses of 64 cases. Histopathology 74:1067–1080. doi: 10.1111/his.13832

53. Murawski N, Held G, Ziepert M, Kempf B, Viardot A, Hänel M, Witzens-Harig M, Mahlberg R, Rübe C, Fleckenstein J, Zwick C, Glass B, Schmitz N, Zeynalova S, Pfreundschuh M (2014) The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. Blood 124:720–728. doi: 10.1182/blood-2013-10-535021

54. Ngo VN, Davis RE, Lamy L, Yu X, Zhao H, Lenz G, Lam LT, Dave S, Yang L, Powell J, Staudt LM (2006) A loss-of-function RNA interference screen for molecular targets in cancer. Nature 441:106–110. doi: 10.1038/nature04687

55. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, Jhavar S, Xiao W, Lim K-H, Kohlhammer H, Xu W, Yang Y, Zhao H, Shaffer AL, Romesser P, Wright G, Powell J, Rosenwald A, Muller-Hermelink HK, Ott G, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Braziel RM, Tubbs RR, Cook JR, Weisenburger DD, Chan WC, Staudt LM (2011) Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. Nature 470:115–119. doi: 10.1038/nature09671

56. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649–656

57. Ollila TA, Olszewski AJ (2018) Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. Curr Treat Options Oncol 19:38. doi: 10.1007/s11864-018-0555-8

58. Pals ST, de Gorter DJJ, Spaargaren M (2007) Lymphoma dissemination: the other face of lymphocyte homing. Blood 110:3102–3111. doi: 10.1182/blood-2007-05-075176

59. Pang A, Au-Yeung R, Leung RYY, Kwong Y-L (2019) Addictive response of primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma leg type to low-dose ibrutinib. Ann Hematol 98:2433–2436. doi: 10.1007/s00277-019-03787-8

60. Pham-Ledard A, Beylot-Barry M, Barbe C, Leduc M, Petrella T, Vergier B, Martinez F, Cappellen D, Merlio J-P, Grange F (2014) High Frequency and Clinical Prognostic Value of MYD88 L265P Mutation in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg-Type. JAMA Dermatol 150:1173–1179. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.821

61. Pham-Ledard A, Cappellen D, Martinez F, Vergier B, Beylot-Barry M, Merlio J-P (2012) MYD88 Somatic Mutation Is a Genetic Feature of Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. J Invest Dermatol 132:2118–2120. doi: 10.1038/jid.2012.102

62. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Andrique L, Cappellen D, Vergier B, Martinez F, Grange F, Petrella T, Beylot-Barry M, Merlio J-P (2014) Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. Mod Pathol 27:402–411. doi: 10.1038/modpathol.2013.156

63. Phelan JD, Young RM, Webster DE, Roulland S, Wright GW, Kasbekar M, Shaffer AL, Ceribelli M, Wang JQ, Schmitz R, Nakagawa M, Bachy E, Huang DW, Ji Y, Chen L, Yang Y, Zhao H, Yu X, Xu W, Palisoc MM, Valadez RR, Davies-Hill T, Wilson WH, Chan WC, Jaffe ES, Gascoyne RD, Campo E, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Rimsza LM, Rodriguez FJ, Estephan F, Holdhoff M, Kruhlak MJ, Hewitt SM, Thomas CJ, Pittaluga S, Oellerich T, Staudt LM (2018) A multiprotein supercomplex controlling oncogenic signalling in lymphoma. Nature 560:387–391. doi: 10.1038/s41586-018-0290-0

64. Runge HFP, Lacy S, Barrans S, Beer PA, Painter D, Smith A, Roman E, Burton C, Crouch S, Tooze R, Hodson DJ (2021) Application of the LymphGen classification tool to 928 clinically and genetically-characterised cases of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). Br J Haematol 192:216–220. doi: 10.1111/bjh.17132

65. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, Haioun C, Tilly H, Ghesquieres H, Ziepert M, Flament J, Flowers C, Shi Q, Schmitz N (2020) International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. Blood 135:2041–2048. doi: 10.1182/blood.2019002729

66. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, Roulland S, Kasbekar M, Young RM, Shaffer AL, Hodson DJ, Xiao W, Yu X, Yang Y, Zhao H, Xu W, Liu X, Zhou B, Du W, Chan WC, Jaffe ES, Gascoyne RD, Connors JM, Campo E, Lopez-Guillermo A, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Rimsza LM, Tay Kuang Wei K, Zelenetz AD, Leonard JP, Bartlett NL, Tran B, Shetty J, Zhao Y, Soppet DR, Pittaluga S, Wilson WH, Staudt LM (2018) Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 378:1396–1407. doi: 10.1056/NEJMoa1801445

67. Schrader AMR, de Groen RAL, Willemze R, Jansen PM, Quint KD, Cleven AHG, van Wezel T, van Eijk R, Ruano D, Veelken JH, Tensen CP, Neelis KJ, Daniels LA, Hauben E, Woei-A-Jin FJSH, Busschots A-M, Vermeer MH, Vermaat JSP (2022) Genetic Stability of Driver Alterations in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type and Their Relapses: A Rationale for the Use of Molecular-Based Methods for More Effective Disease Monitoring. Cancers 14:5152. doi: 10.3390/cancers14205152

68. Schrader AMR, de Groen RAL, Willemze R, Jansen PM, Quint KD, van Wezel T, van Eijk R, Ruano D, Tensen CP, Hauben E, Woei-A-Jin FJSH, Busschots AM, van den Berg A, Diepstra A, Vermeer MH, Vermaat JSP (2022) Cell-of-origin classification using the Hans and Lymph2Cx algorithms in primary cutaneous large B-cell lymphomas. Virchows Arch

480:667–675. doi: 10.1007/s00428-021-03265-5

69. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM (2006) The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 109:1857–1861. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257

70. Sehn LH, Salles G (2021) Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 384:842–858. doi: 10.1056/NEJMra2027612

71. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokx WA, Canninga-van Dijk MR, Geerts M-L, Hebeda KM, Kluin PM, Lam KH, Meijer CJLM, Willemze R (2007) Reclassification of 300 Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas According to the New WHO–EORTC Classification for Cutaneous Lymphomas: Comparison With Previous Classifications and Identification of Prognostic Markers. J Clin Oncol 25:1581–1587. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6396

72. Staudt LM (2013) II. Therapy of DLBCL based on genomics. Hematol Oncol 31:26–28. doi: 10.1002/hon.2062

73. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Vardiman J (2008). In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Internat. Agency for Research on Cancer, Lyon, pp 179–268

74. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127:2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569

75. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, Shipp MA, Harrington D, Anderson J, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, Cabanillas F, Canellos G, Coiffier B, Connors JM, Cowan RA, Crowther D, Engelhard M, Fisher RI, Gisselbrecht C, Horning SJ, Lepage E, Lister TA, Meerwaldt JH, Montserrat E, Nissen NI, Oken MM, Peterson BA, Tondini CA, Velasquez W, Yeap BY (1993) A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 329:987–994. doi: 10.1056/NEJM199309303291402

76. Uccella S, Goteri G, Maiorana A, Donati V, Tibiletti MG, Magnoli F, Facchi S, Merchiori D, Morsia E, Papotti R, Bettelli S, Forti E, Galimberti S, Rupoli S, Filosa A, Dardanis D, Bomben R, Braglia L, Pozzi S, Sacchi S (2023) Clinicopathological, cytogenetic, and

molecular profiles of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas. Hum Pathol 136:44–55. doi: 10.1016/j.humpath.2023.03.012

77. Vermaat JS, Somers SF, Wreede LC de, Kraan W, Groen RAL de, Schrader AMR, Kerver ED, Scheepstra CG, Berenschot H, Deenik W, Wegman J, Broers R, Boer J-PD de, Nijland M, Wezel T van, Veelken H, Spaargaren M, Cleven AH, Kersten MJ, Pals ST (2020) MYD88 mutations identify a molecular subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with an unfavorable prognosis. Haematologica 105:424–434. doi: 10.3324/haematol.2018.214122

78. Weissinger SE, Dugge R, Disch M, Barth TF, Bloehdorn J, Zahn M, Marienfeld R, Viardot A, Möller P (2022) Targetable alterations in primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma. EJHaem 3:688–697. doi: 10.1002/jha2.428

79. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, Jaffe ES (2019) The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 133:1703–1714. doi: 10.1182/blood-2018-11-881268

80. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, Knobler R, Pimpinelli N, Sander C, Santucci M, Sterry W, Vermeer MH, Wechsler J, Whittaker S, Meijer CJLM (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 105:3768–3785. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502

81. Wilson WH, Wright GW, Huang DW, Hodkinson B, Balasubramanian S, Fan Y, Vermeulen J, Shreeve M, Staudt LM (2021) Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. Cancer Cell 39:1643-1653.e3. doi: 10.1016/j.ccell.2021.10.006

82. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, Lih C-J, Williams PM, Shaffer AL, Gerecitano J, de Vos S, Goy A, Kenkre VP, Barr PM, Blum KA, Shustov A, Advani R, Fowler NH, Vose JM, Elstrom RL, Habermann TM, Barrientos JC, McGreivy J, Fardis M, Chang BY, Clow F, Munneke B, Moussa D, Beaupre DM, Staudt LM (2015) Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. Nat Med 21:922–926. doi: 10.1038/nm.3884

83. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulibaly ZA, Roulland S, Young RM, Wang JQ, Schmitz R, Morin RD, Tang J, Jiang A, Bagaev A, Plotnikova O, Kotlov N, Johnson CA, Wilson WH, Scott DW, Staudt LM (2020) A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. Cancer Cell 37:551-568.e14.

doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.015

84. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, Patti C, Belada D, Samoilova O, Suh C, Leppä S, Rai S, Turgut M, Jurczak W, Cheung MC, Gurion R, Yeh S-P, Lopez-Hernandez A, Dührsen U, Thieblemont C, Chiattone CS, Balasubramanian S, Carey J, Liu G, Shreeve SM, Sun S, Zhuang SH, Vermeulen J, Staudt LM, Wilson W (2019) Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non–Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 37:1285–1295. doi: 10.1200/JCO.18.02403

85. Young RM, Wu T, Schmitz R, Dawood M, Xiao W, Phelan JD, Xu W, Menard L, Meffre E, Chan W-CC, Jaffe ES, Gascoyne RD, Campo E, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Rimsza LM, Staudt LM (2015) Survival of human lymphoma cells requires B-cell receptor engagement by self-antigens. Proc Natl Acad Sci U S A 112:13447–13454. doi: 10.1073/pnas.1514944112

86. Zamò A, Gerhard-Hartmann E, Ott G, Anagnostopoulos I, Scott DW, Rosenwald A, Rauert-Wunderlich H (2022) Routine application of the Lymph2Cx assay for the subclassification of aggressive B-cell lymphoma: report of a prospective real-world series. Virchows Arch 481:935–943. doi: 10.1007/s00428-022-03420-6

87. Zhang Y, LeWitt TM, Louissaint A, Guitart J, Zhou XA, Choi J (2023) Disease-Defining Molecular Features of Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: Implications for Classification and Treatment. J Invest Dermatol 143:189–196. doi: 10.1016/j.jid.2022.07.027

88. Zhou XA, Louissaint A, Wenzel A, Yang J, Martinez-Escala ME, Moy AP, Morgan EA, Paxton CN, Hong B, Andersen EF, Guitart J, Behdad A, Cerroni L, Weinstock DM, Choi J (2018) Genomic Analyses Identify Recurrent Alterations in Immune Evasion Genes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. J Invest Dermatol 138:2365–2376. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.038

89. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A, Kaminski MS, Czuczman MS, Millenson M, Niland J, Gascoyne RD, Connors JM, Friedberg JW, Winter JN (2014) An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 123:837–842. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108

Danksagung

Aus Datenschutzgründen entfernt.

Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen entfernt.