

Zralé B-buněčné non-Hodgkinovy lymfomy dětí a mladých dospělých: stejná onemocnění jako u dospělých, nebo jiné entity?

Ludvík Kašpar, Daniela Hamaňová, Vít Campr, Josef Zámečník

Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

SOUHRN

Zralé B-buněčné non-Hodgkinovy lymfomy (B-NHL) představují významnou skupinu malignit v dětském i dospělém věku. Lymfomy zauímají třetí místo mezi nádorovými onemocněními v pediatrické populaci. Ačkoliv jsou mnohé konkrétní jednotky společné pro obě věkové skupiny, u dětských pacientů často vykazují specifické biologické, morfológické a klinické charakteristiky, které je odlišují od obdobných diagnóz u dospělých. V tomto přehledovém článku jsou diskutovány hlavní typy zralých B-NHL, se kterými se setkáváme u dětí – Burkittův lymfom, difúzní velkobuněčný B-lymfom a primární mediastinální B-lymfom – se zaměřením na jejich rozdíly v obou věkových skupinách. Cílem textu je shrnout současný stav poznání v této dynamicky se rozvíjející oblasti a nastínit možné budoucí směry výzkumu a klasifikace těchto onemocnění.

Klíčová slova: dětská onkologie – lymfom dětského věku – Burkittův lymfom – difúzní velkobuněčný B-lymfom – primární mediastinální B-lymfom

Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphomas in Children and Young Adults: The Same Diseases as in Adults or Distinct Entities?

SUMMARY

Mature B-cell non-Hodgkin lymphomas (B-NHL) represent a significant group of malignancies in both children and adults. In pediatric oncology, they rank third among the most common cancers. Although many entities occur in both age groups, pediatric cases often display distinct biological, morphological, and clinical features compared with adults. This review focuses on the major types of mature B-NHL in children – Burkitt lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, and primary mediastinal B-cell lymphoma – with particular attention to their differences between pediatric and adult patients. The aim of the article is to summarize current knowledge in this dynamically evolving field and to outline potential directions for future research and classification of these diseases.

Keywords: pediatric oncology – pediatric lymphoma – diffuse large B-cell lymphoma – Burkitt lymphoma – primary mediastinal B-cell lymphoma

Cesk Patol 2026; 62(3): 208–211

Dětské lymfomy představují jednu z nejčastějších skupin malignit v pediatrické populaci a tvoří vysoce heterogenní spektrum jednotek, zahrnující Burkittův lymfom, lymfoblastické lymfomy, anaplastický velkobuněčný lymfom, Hodgkinův lymfom a další vzácnější subtypy. Tento přehledový článek se zaměřuje na zralé B-buněčné non-Hodgkinovy lymfomy (B-NHL), které u dětí tvoří relativně homogenní diagnosticko-terapeutickou skupinu. Tyto jednotky sdílejí určité biologické a klinické charakteristiky a tato podskupina je také vymezena z pohledu pediatrické hematologicko-onkologické praxe, kde k ní bývá terapeuticky přistupováno obdobným způsobem. Hlavní tři zástupci této skupiny – Burkittův lymfom, difúzní velkobuněčný B-lymfom a primární mediastinální B-lymfom – se sice vyskytují i v dospělém věku, avšak u dětských pacientů vykazují specifické biologické, morfológické a imunofenotypové charakteristiky. Cílem tohoto článku je představit současný pohled na tyto jednotky v dětském věku se zvláštním důrazem na jejich rozdíly ve srovnání s jejich ekvivalenty v dospělé populaci. Tyto rozdíly nabývají v poslední době na významu při přesnější klasifikaci a porozumění biologii těchto nádorů.

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Ludvík Kašpar

Ústav patologie a molekulární medicíny 2.LF UK a FN Motol a Homolka
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 Motol

Tel.: +420 602 844 027

Fax: 224 435 620

E-mail: ludvik.kaspar@fnmotol.cz

EPIDEMIOLOGIE

V dětském a adolescentním věku zauímají lymfomy třetí místo v incidenci malignit, hned po leukemiích a nádorech centrálního nervového systému (1). Nejčastější diagnózou je Hodgkinův lymfom (HL), který v této věkové kategorii představuje přibližně 56 % všech lymfomů. Zbývajících 44 % připadá na non-Hodgkinovy lymfomy (NHL). Z této heterogenní skupiny je nejčastější Burkittův lymfom (asi 50 % všech NHL), následovaný prekursorovými lymfoblastickými lymfomy (30 %) a velkobuněčnými B-lymfomy (20 %) (1–3).

Pediatrické NHL jsou téměř výlučně agresivními formami lymfomů. Indolentní jednotky typické pro dospělou populaci, jako je folikulární lymfom, CLL nebo lymfom z marginální zóny, se u dětí vyskytují zcela výjimečně. Ojediněle však mohou být diagnostikovány jejich specifické pediatrické varianty – zejména pediatrický folikulární lymfom a pediatrický nodální lymfom z marginální zóny – které se však od dospělých protějšků v mnohém liší. Zralé B-buněčné non-Hodgkinovy lymfomy, na které se zaměřuje tento text, tvoří přibližně 60 % všech pediatrických NHL (1–4).

Epidemiologická data se obvykle reportují pro věkové skupiny 0–18 let a 19 a více let. Biologii lymfomů však lépe vystihuje členění na 0–14 let (dětské lymfomy) a 15–39 let (lymfomy adolescentů a mladých dospělých, tzv. AYA – adolescents and young adults). Typickým příkladem je poměr výskytu Burkittova a difúzního velkobuněčného B-lymfomu: do 14. roku věku výrazně převažuje Burkittův lymfom, zatímco po 15. roce se poměr

obrací. Podobně i Hodgkinův lymfom je v dětském věku vzácný, zatímco po 15. roce jeho incidence výrazně stoupá. Stejný trend vykazuje i primární mediastinální B-lymfom, který se před 14. rokem prakticky nevyskytuje a ve skupině AYA je naopak častější. Tyto věkové rozdíly se promítají i do prognózy – pacienti mladší 14 let mají zpravidla příznivější výsledky přežívání než skupina AYA (5–7).

Souhrnný přehled jednotek vyskytujících se u dětí a mladých dospělých podle frekvence jejich výskytu uvádí tabulka č. 1 (tab. 1) (7).

ETIOPATOGENEZE

Vznik lymfomů je ovlivněn řadou etiologických faktorů, přesto však ve většině případů nelze určit jednoznačnou příčinu u konkrétního pacienta. Jedním z nejlépe doložených rizik je věk – lymfomy se výrazně častěji vyskytují u starší populace, zejména nad 70 let, a často se zde kromě věku neidentifikuje žádný další přispívající vliv. U dětských pacientů je naopak výskyt lymfomů v kontextu předem existujícího rizika o něco častější. Rozdíl mezi dětskou a dospělou populací spočívá především v povaze těchto rizikových faktorů (8–10).

Jedním z nejlépe prozkoumaných faktorů podílejících se na vzniku lymfomů je infekce virem Epstein-Barrové (EBV). Mechanismus jeho působení spočívá v komplexním narušení vnitrobuněčné signalizace B-lymfocytů, což vede k jejich stimulaci, imortalizaci a senescenci a tím i k vyšší náchylnosti k maligní transformaci (9).

Pozitivita EBV se u B-NHL prokazuje především u Burkittova lymfomu a difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL). U DLBCL dokonce 5. vydání WHO klasifikace hematologických nádorů (WHO-HAEM 5) vyčleňuje samostatnou jednotku EBV⁺ DLBCL (4). Její zastoupení se mírně liší mezi věkovými skupinami – u dospělých tvoří 4–6 % všech případů DLBCL, zatímco u dětí a mladých dospělých dosahuje až 10 % DLBCL. Tento rozdíl je dáván do souvislosti s primoinfekcí EBV právě v dětském a adolescentním věku (4, 10, 11).

U Burkittova lymfomu je asociace s EBV ještě výraznější. Jeho role byla poprvé popsána u endemické formy, která vykazuje až 95 % EBV pozitivitu. Naproti tomu sporadická forma u dětí je EBV pozitivní přibližně v 10 % případů (12). Oproti DLBCL je zde věkový trend opačný – zastoupení EBV⁺ Burkittova lymfomu s věkem stoupá a u starších pacientů dosahuje až 30 %. Jako možné vysvětlení se uvádí kombinace chronické EBV infekce se sníženou funkcí imunitního systému u starších, často polymorbidních pacientů (13).

Dalším významným etiologickým faktorem jsou poruchy imunity – jak získané (nejčastěji iatrogenní imunosuprese), tak vrozené primární imunodeficiency či syndromy chromozomové instability. Patogeneticky se uplatňuje kombinace chronického prozánětlivého stavu, způsobeného nedostatečnou eliminací infekčních agens, a selhání imunitního dohledu nad potenciálně maligními klony. U pacientů s primárními imunodeficiency se v dětské populaci uvádí riziko rozvoje malignity mezi 4–25 %, přičemž hematologické malignity tvoří až dvě třetiny všech těchto nádorů. V dospělosti riziko vzniku malignit u imunodeficientních pacientů klesá na 3–8 %, ale lymfomy zde nadále dominují (14).

Lymfomy vznikající u primárních imunodeficitů představují velmi specifické jednotky, které se v řadě aspektů liší od běžných lymfomů, což vedlo i k jejich vyčlenění v rámci WHO-HAEM 5 (4, 15). Typickým rysem je u těchto lymfomů vysoká prevalence EBV positivity – až 40 % případů, což zdůrazňuje provázanost imunodeficitu a virové etiologie (15). V obou věkových skupinách s imunodeficity dominují DLBCL NOS a EBV⁺ DLBCL; u imu-

Tabulka 1. Nejčastější B-lymfomy u dětí a mladých dospělých.

Kategorie	Histologický podtyp
Časté	Burkittův lymfom Difuzní velkobuněčný B-lymfom, NOS Primární mediastinální B-lymfom
Méně časté a vzácné	EBV ⁺ difuzní velkobuněčný B-lymfom B-buněčné posttransplantační lymfoproliferativní onemocnění High-grade B-lymfom, NOS High-grade B-lymfom s aberací 11q High-grade B-lymfom s přestavbou MYC a BCL2 Velkobuněčný B-lymfom s přestavbou IRF4 T-cell/histiocyte-rich velkobuněčný B-lymfom Mediastinální gray-zone lymfom Pediatrický folikulární lymfom Pediatrický nodální lymfom z marginální zóny
Velmi vzácné	Extranodální lymfom z marginální zóny Lymfomatoidní granulomatóza Primární CNS lymfom Plazmablastický lymfom Primární efuční lymfom

NOS – not otherwise specified; EBV – virus Epstein-Barrové; CNS – centrální nervový systém
Převzato a upraveno z (7)

nodeficientních dětí se častěji objevuje i Burkittův lymfom, zatímco u dospělých se mohou vyskytovat také folikulární lymfom nebo lymfom z marginální zóny (15).

Známé jsou i další rizikové faktory, které však nehrají dominantní roli. Patří k nim chronické infekce a autoimunitní onemocnění, při nichž dlouhodobá stimulace imunitního systému může vést k rozvoji maligního lymfocytárního klonu. Infekce virem HCV, HHV-8 či bakterií *Helicobacter pylori*, stejně jako autoimunitní onemocnění typu Sjögrenova syndromu nebo systémového lupus erythematos, jsou potvrzeny jako možné kauzální faktory vzniku lymfomů, avšak téměř výhradně v dospělém věku (16, 17). Přestože byly zvažovány i další environmentální faktory, žádný z nich dosud nebyl v dostupných studiích potvrzen jako významný kauzální činitel (16, 17).

HLAVNÍ TYPY NON-HODGKINSKÝCH B-LYMFOMŮ A JEJICH POROVNÁNÍ

Burkittův lymfom

Burkittův lymfom, zejména jeho sporadická forma, představuje nejčastější B-NHL v dětském věku (pediatrický Burkittův lymfom – pBL) a tvoří přibližně 50 % všech lymfomů. Vyskytuje se převážně u chlapců, kteří tvoří zhruba 80 % případů. Prognóza je v dětském věku obecně velmi dobrá, což souvisí s vysokou chemosenzitivitou nádoru; dlouhodobé přežití dosahuje přibližně 90 %. U dospělých je incidence Burkittova lymfomu (adultní Burkittův lymfom – aBL) výrazně nižší – tvoří přibližně 1 % všech B-NHL, přičemž poměr mužů a žen zde klesá na přibližně 2:1. Absolutní počet případů je však u dospělých vyšší vzhledem k celkově vyšší incidenci B-NHL v této věkové skupině. Prognóza dospělých pacientů je vzhledem k častějším komorbiditám méně příznivá, dlouhodobé přežití dosahuje okolo 70 % (18, 19). Tradiční dělení na pBL a aBL, případně na formu sporadickou, endemickou a formu spojenou s imunodeficitem, se s postupujícím poznáním genetického pozadí BL ukazuje jako překonané a směřuje k přesnější molekulární klasifikaci (20).

Morfologicky se aBL a pBL prakticky neliší; jediným popisováním rozdílem je mírně vyšší frekvence plazmocytoidní diferenciace nádorových buněk u dospělých pacientů, zejména v kontextu imunodeficitů (4). Na rozdíl od toho imunofenotypicky

vykazuje pBL častější expresi markeru SOX11 (38 % vs 20 % u aBL), zatímco u aBL je častější pozitivita EBER, detekovaná metodou *in situ* hybridizace (30 % vs 10 % u pBL). V literatuře jsou uváděny i rozdíly v expresi dalších imunohistochemických markerů, ty však nedosahují statistické významnosti (21).

Z molekulárního hlediska lze u BL rozlišit dvě podskupiny definované svým mutačním profilem, jejichž rozdílnost je doložena také analýzou metylačního profilování. Tyto profily úzce souvisejí s EBV statusem, a proto se dnes označují jako EBV⁺ Burkittův lymfom a EBV⁻ Burkittův lymfom. Procentuální zastoupení EBV⁺ a EBV⁻ variant Burkittova lymfomu, stanovené pomocí molekulární analýzy, nepřekvapivě přímo koreluje s četností detekce EBER pomocí *in situ* hybridizace v dětské i dospělé populaci (21, 22).

Nejnovější studie založená na celogenomovém sekvenování navrhla alternativní klasifikaci BL do tří podskupin podle charakteristických mutačních vzorců, podobně jako u DLBCL. Analýza ukázala, že zastoupení věkových skupin se mezi jednotlivými podskupinami významně neliší, jejich rozdělení však do určité míry koreluje s EBV statusem. Zatím jde o pilotní výsledky, které je třeba potvrdit v dalších studiích (23).

Současné poznatky naznačují, že Burkittův lymfom nejspíš nepředstavuje dvě odlišná onemocnění u dětí a dospělých, ale spíše blízké příbuzné varianty – dva podtypy dle asociace s EBV, jak dnes již uvádí WHO-HAEM 5, nebo tři podskupiny dle mutačního profilu. Rozdíly mezi věkovými skupinami tak pravděpodobně souvisejí spíše s rozdílnou distribucí podtypů v jednotlivých populacích než se zásadní biologickou odlišností nádoru v těchto dvou věkových skupinách (21–23).

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) a ostatní velkobuněčné lymfomy

U dospělých je DLBCL nejčastějším NHL obecně, tvořícím 30–40 % případů. DLBCL spolu s ostatními velkobuněčnými B-lymfomy tvoří v pediatrické populaci přibližně 10–15 % všech non-Hodgkinových lymfomů. Zaujímají tak druhé místo z hlediska incidence mezi zralými B-NHL (1–3, 24). Výrazný nárůst podílu DLBCL oproti ostatním lymfomům nastává kolem 15. roku věku (6). V dětském věku se DLBCL vyznačuje obecně příznivější prognózou než u dospělých. Dlouhodobé přežití je vysoké, byť mírně nižší než u BL vzhledem k častějším relapsům a nižší chemosenzitivitě. Léčba vychází z obdobně intenzivních chemoterapeutických režimů (24).

Pediatrické a dospělé DLBCL sdílejí řadu společných rysů, avšak zároveň vykazují rozdíly. Skupina pediatrických DLBCL je relativně homogenní – většina případů má centroblastickou morfolologii a podle imunofenotypu i expresního profilu výrazně převažuje GCB podtyp. U dospělých naopak bývá širší morfologická, imunofenotypová i expresní variabilita (25, 26). Z molekulárního hlediska se pediatrické DLBCL odlišují tím, že prakticky nikdy nenesou translokaci genu *BCL2*, častěji však vykazují translokaci genu *C-MYC*. Kromě toho byly popsány i specifické cytogenetické aberace, které se vyskytují prakticky výhradně u dětských pacientů (–4p14, –19q13.32, +16p11.2) (5, 27). Celkově se tedy dospělé DLBCL oproti dětským vyznačují vyšší komplexitou genetických změn (25–29). Nebyla identifikována žádná ostrá věková hranice, při níž by DLBCL začaly více odpovídat charakteristikám dospělých než dětských případů. Spíše se ukazuje, že výskyt jednotlivých znaků, jako například výše zmíněné translokace genů *C-MYC* a *BCL2*, se s věkem postupně mění (29).

Pozoruhodným zjištěním je, že až 30 % případů morfologicky a imunofenotypově diagnostikovaných jako DLBCL u dětí má ve skutečnosti molekulární profil charakteristický pro BL, zatímco u dospělých je tento podíl pouze 3 %. To ukazuje nejasnou

hranici mezi oběma jednotkami a v některých případech i obtížnost jejich diferenciální diagnostiky v dětském věku (6, 28).

Na základě klinicko-epidemiologických a molekulárních dat byly ve WHO-HAEM 5 z kategorie DLBCL NOS vyčleněny nové jednotky charakteristické pro pediatrickou populaci. Patří sem velkobuněčný B-lymfom (LBCL) s přestavbou genu *IRF4*, který se biologicky chová spíše indolentně, a high-grade B-lymfom (HGBCL) s aberací 11q, jenž má naopak agresivní průběh (25). Tyto vzácné jednotky se vyskytují výhradně u dětí, mají charakteristický klinický obraz (6). Vyčlenění dvou nových pediatrických jednotek, které se u dospělých prakticky nevyskytují, připouští existenci dalších dosud nepopsaných podtypů. DLBCL tedy nejspíše představují širší množinu různých jednotek s jen částečným překryvem mezi dětskými a dospělými případy.

Primární mediastinální B-lymfom (PMBCL)

PMBCL je agresivní zralý B-NHL vznikající v předním mediastinu, typicky v oblasti thymu, a představuje přibližně 2 % všech lymfomů v dětském věku. Původně byl řazen k DLBCL, avšak vzhledem ke svým specifickým vlastnostem byl později vyčleněn jako samostatná jednotka, což potvrdily i molekulárně-genetické studie (30, 31).

Z epidemiologického hlediska má PMBCL monomodální rozložení s vrcholem incidence mezi 20.–50. rokem života (medián 32 let). Přibližně 70 % případů je diagnostikováno v tomto věkovém rozmezí, zatímco 21 % připadá na starší dospělé a 9 % na dětskou populaci. Takové věkové rozložení se liší od většiny ostatních lymfomů, jež zpravidla vykazují buď vrchol incidence ve stáří, nebo dvouvrcholový průběh s výskytem v dětství a znovu ve vyšším věku (31). Epidemiologické rozložení tedy naznačuje, že PMBCL představuje jednu nozologickou jednotku s typickým výskytem u mladších dospělých, která se jen výjimečně vyskytuje v dětském nebo seniorském věku.

Morfologicky sdílí PMBCL některé znaky s DLBCL – difuzní růst, středně velké až velké atypické buňky a zachovaný B-buněčný imunofenotyp. Zároveň však vykazuje i podobnosti s klasickým Hodgkinovým lymfomem, a to jak morfologické (např. přítomnost buněk obdobného vzhledu jako jsou buňky Hodgkinovy-Reedovy-Sternbergovy, fibrotizace stromatu), tak klinicko-epidemiologické (mediastinální lokalizace, věkový vrchol) (4, 6, 32). Tyto paralely se odrážejí i na molekulární úrovni: pro obě jednotky je typická aktivace drah *NF-κB* a *JAK/STAT* i přítomnost specifických mechanismů imunitního úniku, například downregulace MHC II (30).

Prognóza PMBCL je u dětských pacientů překvapivě horší než u mladých dospělých. Vzhledem k velmi nízkému počtu pediatrických případů PMBCL je dostupné pouze omezené množství dat, nicméně komparativní studie neprokázala významné rozdíly v morfolologii, imunofenotypu ani genetických změnách mezi věkovými skupinami, které by mohly vysvětlit rozdílnou prognózu (32).

ZÁVĚR

Rostoucí poznatky o biologii zralých B-NHL napříč věkovým spektrem od dětství po dospělost ukazují, že zařazení lymfomů dětí a dospělých se shodnou morfolologií do stejné jednotky nemusí plně reflektovat specifické rozdíly mezi věkovými skupinami. Na druhé straně i samotné dělení lymfomů podle věku pacientů může být do určité míry zavádějící. K základním klasifikačním kritériím, jako jsou morfologie, imunofenotyp a do jisté míry i věk, se stále častěji přidávají i další faktory – především molekulární charakteristiky a vztah k etiologickým faktorům, jako je infekce EBV nebo imunodeficitní stav. Právě komplexní

kombinace těchto přístupů by mohla být klíčem k přesnější klasifikaci a individualizaci terapie. Výzkum v této oblasti má potenciál redefinovat naše chápání lymfomů – nikoliv jako dětských či dospělých nemocí, ale jako dynamického spektra entit s proměnlivou biologickou podstatou.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. Czech Childhood Cancer Information System (CCCIS). Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Dostupné z: <https://ccc-is.uzis.cz>.
2. Krejčí D, Zdražilová Dubská L, Vrtěl R, a kol. Nádory lymfatického systému u dětí a mladistvých v České republice 1994–2016. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR; 2019. Dostupné z: <https://ccc-is.uzis.cz/res/file/analyzy/cccc-ii.pdf>.
3. Kooperativní lymfomová skupina (Czech Lymphoma Study Group). Léčebná doporučení pro diagnostiku a terapii lymfomů. Praha: KLS; 2022. Dostupné z: https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/Lecebna_doporučení_06-JAN-2022.pdf.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO Classification of Tumours series, 5th ed., vol. 11). Dostupné z: <https://publications.iarc.who.int/637>
5. Xavier AC, Attarbaschi A, Gratzinger D, Balagué O. Dedicated diagnostic approaches for mature B-cell non-Hodgkin lymphomas occurring in children, adolescents, and young adults. *Histopathology* 2025;86:17–37.
6. Hochberg J, Flower A, Brugieres L, Cairo MS. NHL in adolescents and young adults: a unique population. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65:e27073.
7. El-Mallawany NK, Giulino-Roth L, Burke JM, Hermiston M, Allen CE. Mature B-cell lymphomas in adolescents and young adults. *eJHaem* 2023;4:912–920.
8. Dilmurat D, Wang X, Gao L, Jiao T, Ai J, Li Z, et al. Clinical epidemiology of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in hospitalized children: a six-year multi-institutional study in China. *Ital J Pediatr* 2024;50(1).
9. Clybourn C, Mchichi B, Mouhamad S, Auffredou M, Bourgeade M, Sharma S, et al. EBV infection of human B lymphocytes leads to down-regulation of BIM expression: relationship to resistance to apoptosis. *J Immunol* 2005;175(5):2968–2973.
10. Ok CY, Li L, Xu-Monette ZY, et al. Prevalence and clinical implications of Epstein-Barr virus infection in de novo diffuse large B-cell lymphoma in Western countries. *Clin Cancer Res* 2014;20(9):2338–2349.
11. Bourbon E, Maucourt-Boulch D, Fontaine J, et al. Clinicopathological features and survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. *Blood Adv* 2021;5(16):3227–3239.
12. Shannon-Lowe C, Rickinson A. The global landscape of EBV-associated tumors. *Front Oncol* 2019;9:713.
13. Hashemieh M, Shirvani F. Epstein-Barr virus-associated pediatric neoplasms. *Arch Pediatr Infect Dis* 2020;8(1).
14. Herber M, Mertz P, Dieudonné Y, Guffroy B, Jung S, Gies V, et al. Primary immunodeficiencies and lymphoma: a systematic review of literature. *Leuk Lymphoma* 2020;61(2):274–284.
15. Costagliola G, Marco E, Massei F, Roberti G, Catena F, Casazza G, et al. The etiologic landscape of lymphoproliferation in childhood: proposal for a diagnostic approach. *Ther Clin Risk Manag* 2024;20:261–274.
16. Smedby KE, Ponzoni M. The aetiology of B-cell lymphoid malignancies with a focus on chronic inflammation and infections. *J Intern Med* 2017;282(5):360–370.
17. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014(48):130–144.
18. Al-Khreisat MJ, Ismail NH, Tabnjh A, Hussain FA, Mohamed Yusoff AA, Johan MF, et al. Worldwide prevalence of Epstein-Barr virus in patients with Burkitt lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics* 2023;13(12):2068.
19. Linch DC. Burkitt lymphoma in adults. *Br J Haematol* 2012;156(6):693–703.
20. Grande BM, Gerhard DS, Jiang A, et al. Genome-wide discovery of somatic coding and noncoding mutations in pediatric endemic and sporadic Burkitt lymphoma. *Blood* 2019;133(12):1313–1324.
21. Richter J, John K, Staiger AM, Rosenwald A, Kurz K, Michgehl U, et al. Epstein-Barr virus status of sporadic Burkitt lymphoma is associated with patient age and mutational features. *Br J Haematol* 2022;196(3):681–689.
22. Rochford R. Reframing Burkitt lymphoma: virology not epidemiology defines clinical variants. *Ann Lymphoma* 2021;5:22.
23. Thomas N, Dreval K, Gerhard DS, Morin RD, et al. Genetic subgroups inform on pathobiology in adult and pediatric Burkitt lymphoma. *Blood* 2023;141(8):904–916.
24. Lange J, Lenz G, Burkhardt B. Mature aggressive B-cell lymphoma across age groups: molecular advances and therapeutic implications. *Expert Rev Hematol* 2017;10(2):123–135.
25. Choi JK, Quintanilla-Martinez L. Pediatric lymphomas: overview and diagnostic challenges. *Virchows Arch* 2025;486:81–100.
26. Szczepanowski M, Lange J, Kohler CW, Masque-Soler N, Zimmermann M, Aukema SM, et al. Cell-of-origin classification by gene expression and MYC-rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma of children and adolescents. *Br J Haematol* 2017;179:116–119.
27. Poirol H, Cairo MS, Heerema NA, et al. Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly inferior outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Leukemia* 2009;23(2):323–331.
28. Klapper W, Szczepanowski M, Siebert R; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. Molecular profiling of pediatric mature B-cell lymphoma treated in population-based prospective clinical trials. *Blood* 2008;112(4):1374–1381.
29. Klapper W, Kreuz M, Siebert R; Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2012;119(8):1882–1887.
30. Savage KJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2022;140(9):955–970.
31. Zhou H, Liu Q, Zou L, et al. Primary mediastinal/thymic diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on incidence and survival. *Ann Hematol* 2023;102(7):1879–1886.
32. Oschlies I, Burkhardt B, Klapper W, et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica* 2011;96(2):262–268.