

## **How I treat Burkitt lymphoma in adults.**

Léčba Burkittova lymfomu u dospělých.

*Jacobson C, LaCasce A, Blood 2014; 124:2913-2920*

### Úvod:

Burkittův lymfom (BL) je vysoce agresivní B-neHodgkinův lymfom (NHL), který je charakterizován deregulací genu kódující MYC jako výsledek chromozomální translokace nejčastěji postihující lokus pro MYC gen na chromozomu 8 a lokus pro IgH na chromozomu 14 t(8;14). Rozlišujeme 3 subtypy Burkittova lymfomu; endemický, sporadický a asociovaný s imunodeficitem.

### Epidemiologie:

Incidence endemického (Afrického) BL, který je konstantně EBV pozitivní narůstá spolu s narůstající incidencí HIV infekce a malárie. Přestože se Plasmodium falciparum nepovažuje za onkogenní, geografický výskyt BL a malárie vede ke spekulacím, že koinfekce s P.falciparum je spojeno s onkogenním potenciálem EBV. I když HIV infekce zvyšuje riziko výskytu BL asociovaného s imunodeficitem, tyto lymfomy jsou často EBV negativní.. Sporadický BL je vzácný, sice tvoří až 30% dětských lymfomů, ale méně než 1% NHL dospělého věku. Je častější u mladších lidí s maximem výskytu kolem 11 a 30 roku života, nejčastěji u mužů bílé rasy.

### Klinická manifestace a vstupní vyšetření:

U BL je typická rychle progredující masa tumoru s nálezem spontánní tumorlýzy a vysokým LD. Sporadický BL predilekčně postihuje oblast břicha, kostní dřeň a v 15-30% CNS. U endemických forem je typické postižení čelisti nebo lící kosti. U imunodeficitních bývá lymfadenopatie, infiltrace kostné dřeně s leukemizací a taky CNS. Ze vstupních vyšetření se provádí krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, základní biochemie s jaterním souborem, LD a kyselinou močovou. Dále serologické vyšetření na HIV a hepatitidu B. Staging by měl kromě celotělového CT zahrnovat i PET sken, trepanobiopsii kostní dřeně a lumbální punkci s cytologickým a flowcytometrickým vyšetřením likvoru a často i podáním intrathékální terapie. Kvůli léčbě antracykliny se vyšetřuje funkce srdce (ECHO), při známkách tumorlýzy se před léčbou podává alopurinol, hydratace a/nebo je na zvážení podání rasburikázy. Prognóza nemocných s BL je obecně příznivá s mediánem přeživších 75-90%

### Léčba:

Intenzivní režimy složené z doxorubicinu, alkylačních cytostatik, vincristinu a etoposidu vykazují skvělou účinnost v kombinaci s léčbou či s profylaxí CNS postižení. V pozdních 80 letech Magrath et al přišli s režimem CODOX-M/IVAC. Pacienti s nízkým rizikem definovaným jako tumorózní masa menší než 10 cm, nebo kompletně resekované postižení v břiše s nízkým LD dostávali 3 cykly CODOX-M. Ostatní pacienti dostávali po 2 cyklech CODOX-M a IVAC. Toxicita byla zejména důsledkem myelosuprese, infekce včetně sepse. Léčených bylo 41 pacientů, z toho 20 dospělých, medián věku 25 let a přežití bez nemoci po dobu 2 let (2y EFS ) bylo 92%. Následující studie u dospělých prokazovali nadále dobrou účinnost této kombinace, i když ne tak výraznou jako u dětí a mladých dospělých. Zahnutí pacientů s atypickým BL se téměř jistě odrazilo na horších výsledcích celkového přežití, neboť část těchto nemocných měla určitě double-hit lymfom. U 52 dospělých s mediánem věku 35 let bylo 2-leté přežití v 82% (nízké riziko) resp. 70% (vysoké riziko). Těžká myelosuprese byla pravidlem a 20% pacientů nebylo schopných dokončit léčbu. V dalších

studiích byla proto pacientům redukována dávka methotrexátu na 1g/m<sup>2</sup> a cytarabinu na 1g/m<sup>2</sup>.

Cancer and Leukemia Group B (CALGB) vytvořila protokol s prefází cyklofosfamid + prednison s následným podáním 3 cyklů ifosfamid, methotrexát, vincristin, cytarabin, etoposid, dexamethason střídavě s 3 cykly cyklofosfamid, methotrexát, vincristin, doxorubicin, dexamethason. Pacienti dále dostali 2400 cGy iradiace na mozkovnu a 12 dávek intrathékální chemoterapie. 2y EFS bylo 74% a celkové přežití (OS) 78%. Opět byla popsána významná toxicita včetně 7 úmrtí v důsledku terapie.

Skupina z MD Anderson vytvořila protokol hyperCVAD. Pacienti dostali 4 cykly frakcionovaně cyklofosfamid s doxorubicinem, vincristinem a dexamethazonem střídavě s 4 cykly methotrexátu a vysokodávkovaného cytarabinu. Z 26 dospělých pacientů 5 zemřelo během indukce. 3 leté přežití bylo 49%, z toho 77% u mladších 60 let a 17% starších 60 let. V další studii s 31 pacienty léčených tímto režimem s přidaným rituximabem se OS signifikantně zlepšilo na 89%.

Dunleavy et al sledovali zachování vysoké účinnosti při nižší toxicitě s použitím infuzního režimu DA-EPOCH (etoposid, prednison, vincristin, cyklofosfamid, adriamycin) s rituximabem (DA-REPOCH). CNS profylaxe spočívala v podání 8 dávek methotrexátu intrathékálně s přídavkem pro pacienty s prokázaným CNS postižením. HIV pozitivní pacienti dostali 1 cyklus navíc po dosažení remise a dávky se u nich nenavyšovaly. Ostatní pacienti dostali 2 cykly po dosažení remise (6-8 cyklů). Léčených bylo 30 pacientů, z toho 11 HIV pozitivních. S mediánem sledování přes 6 let bylo přežití bez progresu (PFS) 95% a OS 100%. Výskyt febrilní neutropenie byl nízký a žádný z pacientů v souvislosti s léčbou nezemřel. I když jsou výsledky léčby režimem DA-REPOCH úchvatné, pacienti byli vesměs v dobré kondici, pouze jeden měl i postižení CNS.

Evropská skupina HOVON nyní vede randomizovanou studii se srovnáním režimů DA-REPOCH a CODOX-M/IVAC.

Některé skupiny v Evropě využívají pro léčbu Burkittova lymfomu protokoly pro ALL. Roli rituximabu na jasném zlepšení PFS i celkového přežití dokazuje několik dalších studií. U pacientů, kteří absolvovali v první linii autologní transplantaci, bylo PFS srovnatelné s těmi, kteří měli intenzivní chemoterapii samotnou. Pacienti, u kterých selhala indukční chemoterapie, mají typicky progresi nemoci během léčby, nebo krátce po jejím ukončení a jejich prognóza je obecně velmi špatná. Při srovnání výsledků léčby u HIV pozitivních a HIV negativních pacientů s BL nejsou signifikantní rozdíly v DFS a OS při současné účinné antiretrovirové terapii.

#### Doporučení:

Pro pacienty mladší 60 let obecně doporučujeme modifikovaný Magrathův protokol. Pacientům ve vysokém riziku podávat po 2 cyklech R-CODOX-M a R-IVAC, pro pacienty v nízkém riziku 3 cykly R-CODOX-M. Pacienti musí mít profylaxi tumorlýzy. U pacientů v horší kondici nebo starších 60 let preferujeme DA-REPOCH, pokud mají leptomeningeální postižení, nebo jsou ve vysokém riziku CNS relapsu zvážit začlenění HD methotrexátu. Jinou možností je intrathékální chemoterapie během DA-REPOCH a HD methotrexát podat až po 6. cyklu. U pacientů s hyperbilirubinemií v důsledku infiltrace jater doporučujeme prefázi cyklofosfamid 200mg/m<sup>2</sup> na 5 dní + prednison 7 dní dle CALGB protokolu. Prefázi rovněž doporučujeme při leukemizaci. Při 1. cyklu zvážit odložit rituximab aspoň do dne +3, nebo až do 2. cyklu kvůli časté nežádoucí reakci na jeho infuzi při velké masě nádoru.

#### Závěr:

BL je vysoce agresivní lymfom, který má dobrou prognózu pokud se léčí agresivní chemoterapií a rituximabem. Léčba je toxická, významně myelosupresivní s potenciálně život

ohrožujícími komplikacemi. Studie probíhající v současnosti budou srovnávat méně intenzivní léčbu s tradičními postupy. Nové léky se zaměřením na MYC a zúčastněné signální dráhy, včetně inhibitorů BET bromodomainu a PI3 kinázy jsou příslibem ve zlepšení prognózy u nemocných s BL.

Zpracoval: MUDr. Jozef Michalka, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a Lékařská Fakulta Masarykovy Univerzity Brno