

Burkittův lymfom: přehled patofyziologie, diagnostiky a terapie

Šmardová L.¹, Vášová I.¹, Navrátil M.¹, Křenová Z.², Šálek D.¹, Marečková A.¹, Křen L.³, Bolčák K.⁴, Vorlíček J.¹, Mayer J.¹

¹Interní hematoonkologická klinika Fakultní nemocnice Brno a lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno,

²Klinika dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno a lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno, ³Ústav patologie Fakultní nemocnice Brno a lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno, ⁴Oddělení nukleární medicíny a PET, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Burkittův lymfom patří mezi rychle proliferující a vysoko agresivní zralá B lymfoproliferativní onemocnění s charakteristickou chromozomální translokací *c-myc* protoonkogenu. Klinicky se projevuje většinou extranodální lokalizací, s častým postižením gastrointestinálního traktu a obvykle velkou masou tumoru. Letos uplyne 50 let od okamžiku, kdy jako první popsal endemickou variantu tohoto lymfomu irský lékař Denis Burkitt u dětí ve východní Africe a jeho spolupráce s virologem Anthony Epsteinem vedla k průkazu vírové etiologie tohoto lymfomu. Diagnostika Burkittova lymfomu vyžaduje rychlé zahájení léčby, která je v současné době založena na podávání intenzivních kombinovaných chemoterapeutických režimů. Součástí léčebných protokolů je vždy profylaxe postižení centrálního nervového systému kombinací vysokodávkovaného metotrexátu, cytosinarabinosidu a intrathekalní aplikace cytostatik. Vzhledem k pravidelné CD20 pozitivitě nádorových buněk je kombinací cytostatik s monoklonální protilátkou rituximab dosahováno lepších léčebných výsledků. Burkittův lymfom dnes patří mezi potenciálně kurabilní onemocnění.

Klíčová slova: Burkittův lymfom, virus Epstein-Barr, molekulární biologie, *c-myc*, syndrom nádorového rozpadu, chemoterapie

Summary

Šmardová L., Vášová I., Navrátil M., Křenová Z., Šálek D., Marečková A., Křen L., Bolčák K., Vorlíček J., Mayer J.: Burkitt's lymphoma: pathophysiology, diagnostics and treatment

Burkitt's lymphoma is a highly aggressive mature B-cell malignancy with a characteristic chromosomal translocation of *c-myc* proto-oncogene. Clinically, it manifests mostly by an extranodal involvement, affection of gastrointestinal system and usually by developing of a big tumor mass. Exactly 50 years ago Denis Burkitt, an Irish doctor of medicine, described as the first the endemic variant of this lymphoma in children in eastern Africa and his cooperation with virologist Anthony Epstein led to the discovery of the virus etiology of this lymphoma. Burkitt's lymphoma requires an early medical treatment that is nowadays based on intensive combined cycles of chemotherapeutic agents. A part of the therapy includes a prophylaxis of the affection of central nervous system by tumor cells, where high-dose methotrexate, cytosinarabinosid and intrathecal therapy is used. With respect to regular CD20 positivity in cancer cells, the best curative outcome is achieved by a combination of cytostatic agents therapy with a monoclonal antibody therapy rituximab. Burkitt's lymphoma is nowadays ranked among potentially curable diseases.

Key words: Burkitt's lymphoma, Epstein-Barr virus, molecular biology, *c-myc*, tumor lysis syndrom, chemotherapy

Transfuze Hematol. dnes, 14, 2008, No. 3, p. 131–139.

Historie

V roce 1958 irský lékař Denis Burkitt poprvé popsal vzácně se vyskytující bolestivý tumor čelisti u malých dětí v zemích východní Afriky, vyznačující se rychlým růstem a způsobující úmrtní během několika málo měsíců (1). O dva roky později zjistili jeho kolegové Greg O'Conor a Jack Neville Davies, že se nejedná o sarkom, jak Burkitt původně předpokládal, ale o nádor lymfatického původu. Další systematickou prací Burkitta a O'Conora na území celé Afriky se ukázalo, že se nádor vyskytuje zejména v oblastech kolem rovníku mezi 15° severní a jižní šířkou a v oblasti cípu táhnoucího se podél východního pobřeží kontinentu (tzv. lympho-

ma belt). Onemocnění popsal i u dětí bez ohledu na jejich etnický původ nebo sociální příslušnost, avšak výhradně v oblastech o nadmořské výšce nižší než 1500 metrů nad mořem s teplotami neklesajícími pod 15 °C (2). Právě tato epidemiologická souvislost je přivedla k myšlence, že hojný výskyt komáru přenášejícího v těchto oblastech malárii, pravděpodobně podporuje vznik tohoto nádoru. Spolupráce s anglickými virology Anthony Epsteinem a Yvonne Barrovou vedla nakonec k objevu nového viru, který byl označen za hlavního původce vzniku lymfomu (3).

Burkitt dlouho označoval svůj objev jako Africký lymfom, na mezinárodním setkání UNESCO v roce 1963 však padlo rozhodnutí nazvat jej Burkittův nádor po svém objeviteli (4).

Etiologie

Burkittův lymfom je považován za první lidské nádorové onemocnění, u kterého byla prokázána souvislost s virovou infekcí. Virus Epstein-Barrové (EBV), řazený mezi herpesviry, byl izolován ze vzorků tkáně u afrických pacientů poprvé v roce 1964 (3, 4). Později bylo zjištěno, že infekce EBV kausálně souvisí i s výskytem jiných typů nádorů (PTLD – lymfoproliferativní onemocnění po transplantaci, Hodgkinský lymfom nebo nasofaryngeální karcinom).

Infekce EBV hraje pravděpodobně zásadní roli v patogeneze endemické formy Burkittova lymfomu, protože virový genom byl nalezen téměř ve všech jeho nádorových buňkách. Předpokládá se přímá souvislost mezi výskytem malárie (*Plasmodium falciparum*) v endemických oblastech rovníkové Afriky a zvýšenou transformační schopností tohoto viru u infikovaných B lymfocytů.

U sporadických forem Burkittova lymfomu a forem asociovaných s imunodeficitem je frekvence souvislosti s EBV výrazně nižší (asi 30 %). Infekce EBV tedy pravděpodobně není jediným patogenetickým mechanismem vzniku při lymfomu, ale roli budou hrát i další faktory jako imunosuprese či další antigenní stimulace (5, 6).

Klasifikace a epidemiologie

Vývoj klasifikace Burkittova lymfomu následuje vývoj poznání lymfatické tkáně podobně jako u jiných lymfoproliferativních onemocnění. Jeho přehled uvádí

tab. 1. V současné době stále platí poslední vydání **WHO klasifikace z roku 2001** (6), která definuje klinické a morfologické varianty (viz. níže) Burkittova lymfomu. Z hlediska svého původu je řazen k lymfomům z buněk zárodečného (germinálního) centra společně se zralou B-akutní lymfoblastickou leukemií.

Každá z **klinických variant** Burkittova lymfomu se odlišuje od ostatních svojí morfologií, biologickým chováním a klinickou manifestací (tab. 2):

1. endemický Burkittův lymfom
2. sporadickej Burkittův lymfom
3. Burkittův lymfom asociovaný s imunodeficitem

Endemická forma související s infekcí EBV je častá v oblastech rovníkové Afriky a na Nové Guinei, kde její incidence dosahuje 5–15/100 000 dětí a kde také tvoří nejčastější dětské nádorové onemocnění. Tato forma se projevuje nejčastěji postižením čelistních kostí.

Sporadickej forma se vyskytuje nejčastěji v Evropě a Severní Americe a její incidence zde činí 0,2–0,3/100 000 obyvatel. Zatímco u dětí představuje až 30–50 % všech nehodgkinských lymfomů, u dospělých pacientů jsou to pouhá 2,5 % (medián věku je 30 let s častějším výskytem u mužů než u žen – 2–3:1). Sporadickej forma se obvykle projevuje mimouzlinovou lokalizací onemocnění. Někdy je onemocnění diagnostikováno v leukemizované formě, morfologicky shodné s L3 typem akutní lymfoblastické leukemie dle FAB klasifikace.

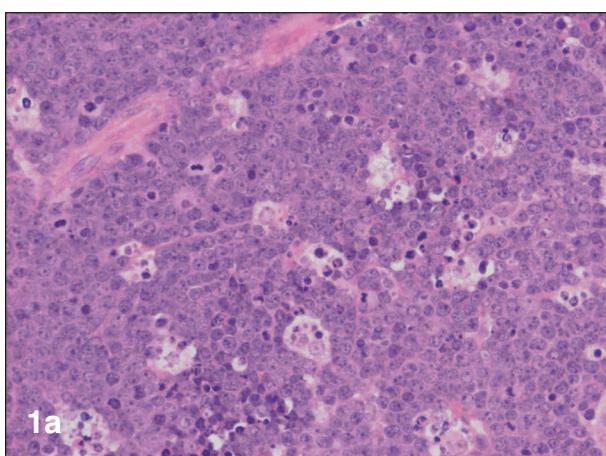
Forma Burkittova lymfomu asociovaná s imunodeficitem, nejčastěji s infekcí HIV, se objevuje často jako jeden z prvních příznaků AIDS. Časté je mimouzlinové postižení včetně infiltrace centrálního nervového systému.

Tab. 1. Vývoj klasifikace Burkittova lymfomu (synonyma).

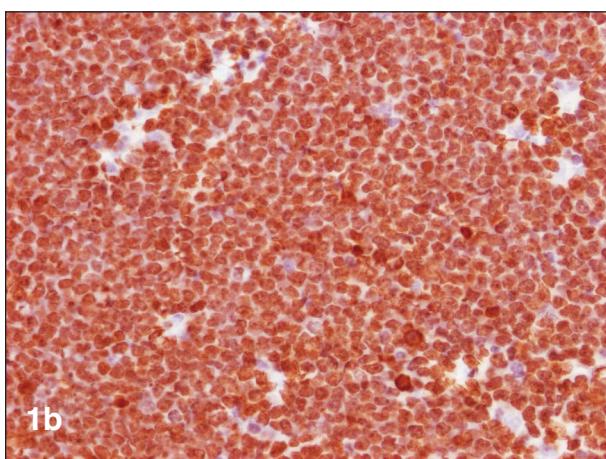
| | | |
|---------------------|------|--|
| Lukes-Collins | 1975 | lymfom z malých buněk s nerozštěpeným jádrem folikulárního centra |
| Working Formulation | 1982 | lymfom z malých buněk s nerozštěpeným jádrem Burkittova typu |
| FAB | 1990 | akutní lymfoblastická leukemie L3 (nádorové buňky Burkittova typu) |
| Kiel | 1992 | Burkittův lymfom |
| REAL | 1993 | Burkittův lymfom |
| WHO | 2001 | Burkittův lymfom, morfologické varianty: - klasický Burkittův lymfom - Burkittův lymfom s plazmocytoidní diferenciací - atypický Burkitt/Burkittoidní lymfom |

Tab. 2. Přehled charakteristik jednotlivých klinických variant Burkittova lymfomu (5, 6).

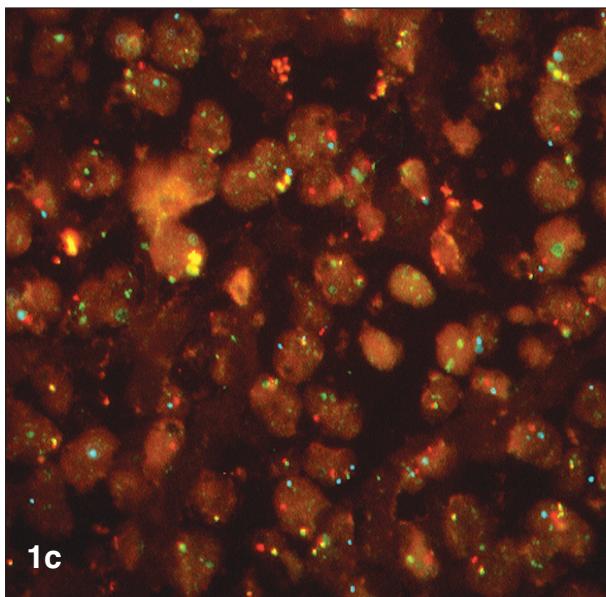
| | endemická | sporadickej | asociovaná s imunodeficitem |
|-----------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| epidemiologie | rovníková Afrika a Nová Guinea (endemické oblasti malárie) | | asociace s infekcí HIV (u 25–40 %) |
| incidence asocioace s EBV infekcí | 5–15/100 000 dětí téměř 100 % | 0,2–0,3/100 000, častěji u dětí asi 30 %, nízký socioekonomický stav | 25–40 % |
| morfologie | klasická forma | klasická forma | forma s plazmocytoidní diferenciací |
| věk | děti (4–7 let) | děti a mladiství, dospělí (medián 30 let) | |
| pohlaví (muži : ženy) | 2:1 | 2–3:1 | |
| oblasti postižení (typické) | čelisti a další obličejové kosti (v 50 %) | abdominální lokalizace (ileo-cekální přechod) | |



1a



1b



1c

Obr. 1. Histopatologická diagnostika Burkittova lymfomu (materiál Interní hematoonkologické kliniky, zpracoval L. Křen, Ústav patologie FNB): (a) základní barvení hematoxylinem-eosinem, (b) imuno-histochemický průkaz proliferacního faktoru Ki-67, (c) fluorescentní in situ hybridizace (FISH) – pozitivní translokace (8;14).

Biologie

Burkittův lymfom patří mezi zralé B lymfomy, je typický svým agresivním průběhem a charakteristickou

chromozomální přestavbou *c-myc* protoonkogenu. Zvýšená exprese tohoto genu, ke které dochází jeho připojením ke genům pro syntézu imunoglobulinů, přispívá k patogeneze Burkittova lymfomu narušením regulace buněčného cyklu, apoptózy a buněčné diferenciace.

1. Morfologie

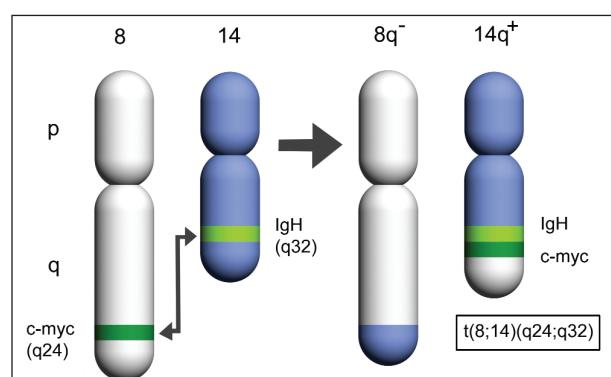
Buňky Burkittova lymfomu jsou monomorfnní, malé až středně velké, s bazofilní cytoplazmou a nápadně velkou proliferační frakcí (Ki-67 až 100 %) (6, 7). Častý je vzhled „hvězdného nebe“, který je dán přítomností velkých benigních makrofágů fagocytujících apoptotické nádorové buňky (obr. 1). Vedle této klasické formy rozeznává WHO klasifikace (2001) na základě morfologického obrazu ještě takzvaný variantní Burkittův lymfom. Tato atypická (neboli Burkitt-like) varianta se vyznačuje rovněž vysokou proliferační frakcí, vykazuje však větší pleomorfismus ve tvaru a počtu buněčných jader. Varianta Burkittova lymfomu s plazmocytoidní diferenciací se častěji nachází u dětí a je běžná u typů asociovaných s imunodeficitem.

2. Imunofenotyp

Nádorové buňky exprimují membránový IgM, panB抗原 (CD19, CD20, CD22) a CD10, naopak chybí exprese CD5, CD23 a TdT (terminální deoxyribonukleotidyl transferáza). U plazmocytoidní variantu Burkittova lymfomu detekujeme intracytoplazmatický monoklonální imunoglobulin (6).

3. Cytogenetika

Pro Burkittův lymfom je charakteristická translokace *c-myc* protoonkogenu lokalizovaném na 8. chromozomu (8q24) (8, 9). Při typické chromozomální translokaci (obr. 2) je buněčný protoonkogen *c-myc* přemístěn na 14. chromozom (14q32), kde se dostává pod vliv aktivního promotoru genu pro těžký imunoglobulinový řetězec (IgH) – **t(8;14)**. Historie objevu této translokace sahá do roku 1972 (10). O deset let později (11) byl na translokovaném lokusu 8. chromozomu nalezen protoonkogen *myc* a jeho přítomnost v místě zvýšené exprese imunoglobulinů u B lymfocytů upozornila na patogenezi nádorového zvratu (12).



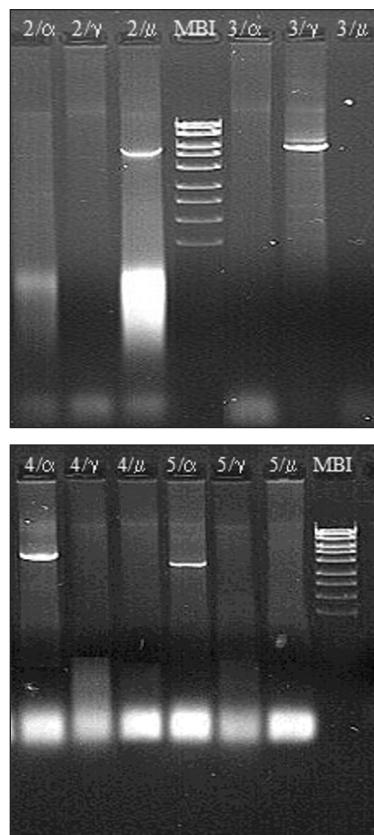
Obr. 2. Schéma charakteristické chromozomální translokace u Burkittova lymfomu.

Typická varianta chromozomální aberace se nachází přibližně v 75 % případů Burkittova lymfomu, u zbylých přestaveb nacházíme zejména translokace t(2;8)(p12;q24) a t(8;22)(q24;q11), kde je *c-myc* přemístěn k promotoru genu pro kappa (resp. lambda) lehký řetězec imunoglobulinu. Stejně translokace se mohou vyskytovat také u atypických Burkittových lymfomů a v malém procentu (do 10 %) difuzních velkobuněčných B lymfomů a folikulárních lymfomů s vyšším gradingem vzniklých trasformací jejich nízce maligních variant (7).

Až u 65 % sporadických Burkittových lymfomů nacházíme další chromozomální abnormality, které jsou spojovány s horší prognózou (u dětí na chromozomu 13 a 22, u dospělých na chromozomu 17) (13, 14). K dalším častým genetickým změnám rovněž patří aberace nádorového supresoru p53. Některé práce naznačují, že právě vyřazení signální dráhy p14^{ARF}-MDM2-p53 by mohlo představovat klíčový druhý zásah při vzniku Burkittova lymfomu a významný podíl případů skutečně nese bodovou mutaci v genu kódujícím nádorový supresor p53 nebo jiná poškození této dráhy (15).

4. Analýza genomu a DNA čipy (microarrays)

V posledním desetiletí se rychle rozvíjí technologie DNA čipů, která umožňuje současně studovat aktivitu tisíců různých genů a jejich produktů a může tak pomoci odlišit různé podtypy nádorových onemocnění s rozdílnou prognózou a odpověď na léčbu. Na základě genové exprese byla též stanovena molekulární charakteristika („signatura“) Burkittova lymfomu (16). Charakteristický genový profil dále jednoznačně odlišuje Burkittův lymfom od difuzního velkobuněčného B lymfomu. Rozlišení těchto dvou typů lymfomů pomocí klinických, morfologických či cytogenetických hodnoce-



Obr. 3a a 3b. Molekulárně biologická diagnostika Burkittova lymfomu – metoda long distance PCR (materiál Centra molekulární biologie a genové terapie Interní hematoonkologické kliniky, zpracovala A. Marečková).

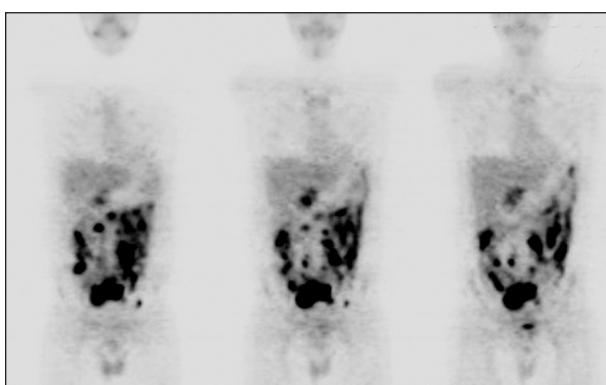
Metoda umožňuje detekovat nejčastější translokaci u Burkittova lymfomu t(8;14)(q24;q32). Diagnostika je založena na třech nezávislých PCR reakcích s jedním společným primerem navrženým do 2. exonu genu *c-myc* a třemi primery navrženými do konstantních oblastí Cα, Cμ a Cγ genu pro *IgH*.

Tab. 3. Klasifikace maligních lymfomů dle Sharon B. Murphyové (1980) (20).

| | |
|------------|---|
| I | postižení jedné uzliny (nebo extranodální manifestace), s výjimkou mediastinální, abdominální nebo epidurální lokalizace |
| II | postižení více uzlin (a/nebo extranodální manifestace) na stejné straně bránice, s výjimkou mediastinální, abdominální nebo epidurální lokalizace; kompletně resekovatelný primární abdominální tumor (II R) |
| III | jakákoliv lokalizace na obou stranách bránice, epidurální postižení, mnoholožiskové postižení skeletu bez infiltrace kostní dřeně; lokalizovaný ale nerezekovatelný (III A) nebo extenzivní (III B) abdominální tumor |
| IV | jakákoliv lokalizace s infiltrací kostní dřeně nebo CNS |

Tab. 4. Diagnostická doporučení pro Burkittův lymfom podle National Comprehensive Cancer Network (verze 1.2007) (21).

| |
|---|
| 1. stanovení diagnózy: |
| - histologické vyšetření uzliny či tkáně |
| - imunofenotypizace a cytogenetika/FISH |
| - fakultativně – molekulárně genetická analýza - detekce t(8;14) (obr. 3) |
| 2. stanovení rozsahu onemocnění – určení klinického stadia (dle Ann Arbor a v pediatrii též dle Murphyové) a stupně rizika: |
| - anamnéza a objektivní vyšetření s popisem všech uzlinových lokalit, velikosti jater a sleziny, performance status (Karnofsky nebo ECOG) |
| - laboratorní vyšetření: krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, základní biochemické vyšetření vč. laktátdehydrogenázy a kyseliny močové, beta2 mikroglobulin, sérologické vyšetření hepatitid, EBV a HIV |
| - zobrazovací vyšetření – CT vyšetření hrudníku a břicha a pánve; fakultativně - FDG-PET (obr. 4) |
| - vyšetření mozkomíšního moku - cytologie a imunofenotypizace |
| - vyšetření kostní dřeně (trepanobiopsie): cytologie, imunofenotypizace, histologie a cytogenetika |



Obr. 4. Diagnostika Burkittova lymfomu pomocí celotělové FDG-PET (materiál Oddělení nukleární medicíny a PET, MOÚ, Brno, zpracoval K. Bolčák).

Mnohočetná ložiska s enormě vysokým metabolismem glukózy (SUV 16-22) odpovídající vitální nádorové tkáni v dutině břišní, s maximem ventrálně (pravděpodobně na peritoneu) a ve středním hypogastriu, u pacienta s nově diagnostikovaným Burkittovým lymfomem.

ní může být mnohdy obtížné a genová analýza může vést k přehodnocení konečné diagnózy až ve 30 % případů (17).

Diagnostika a určení klinického stadia

Diagnózu Burkittova lymfomu stanovíme na základě korelace histologického obrazu (typické morfologie s vysokou proliferační frakcí nádoru), imunofenotypizace a cytogenetického průkazu translokace t(8;14). Její pozitivita k definitivnímu uzavření diagnózy nestačí. Jak jsme již uvedli, může se vyskytovat také u jiných vysoce agresivních typů lymfomů.

Endemická forma Burkittova lymfomu se projevuje ve více než 50 % případů postižením čelistí nebo jiných obličejo-vých kostí dětí. Sporadicke forma tohoto lymfomu obvykle postihuje gastrointestinální trakt, nejčastěji terminální ileum a cékum, dále mesenterium či omentum a asi u 1/4 pacientů vytváří tumor hmatný v pravé jámě kyčelní. V této případech vyvolává různé symptomy jako jsou bolesti břicha, poruchy pasáže, nevolnost nebo zvracení. Nezřídka se onemocnění poprvé projeví známkami náhlé příhody břišní např. perforací tenkého nebo tlustého střeva či krvácením do záživacího traktu. Vzácné nejsou ani další pro lymfomy méně typické lokality postižení jako jsou ledviny, va-ječníky, děloha nebo prsy (18). Generalizovaná lymfadenopatie nebývá u tohoto typu lymfomu obvyklá. Postižení centrálního nervového systému je poměrně časté a nejčastěji se manifestuje ve formě leptomeningeální infiltrace, dále poškozením mozkových nervů nebo paraspinalní infiltrací (19).

Kromě určení klinického stadia dle kritérií Ann Arbor uvádějí někteří autoři klasifikaci systém užívaný pro maligní lymfomy v pediatrii – **klasifikaci dle Murphyové** (tab. 3) (20). Oba systémy se poněkud od-

lišují v hodnocení pokročilých stadií onemocnění. Doprovození diagnostických a stážovacích vyšetření pro Burkittův lymfom jsou uvedena v tabulce 4.

Léčba

Burkittův lymfom se od ostatních lymfomů odlišuje extrémně rychlým růstem a často velkou nádorovou masou, na druhou stranu však vysokou citlivostí k protinádorové léčbě. Právě vysoká chemosenzitivita je příčinou zvýšeného rizika vzniku **syndromu nádorového rozpadu**, který se typicky rozvíjí v prvních dnech zahájení protinádorové léčby, ale vyjímceně k němu může dojít i spontánně. Může provázet léčbu všech lymfomů s vysokou proliferační frakcí, poprvé však byl popsán Cohenem v roce 1980 právě u nemocných s Burkittovým lymfomem (22). Syndrom nádorového rozpadu vede často k akutnímu (oligoanurickému) ledvinnému selhání, které může vyústit v oběhový kolaps a poruchu vědomí, o to významnější je jeho včasná a důsledně prováděná prevence. Jejím základem je intenzivní intravenózní hydratace (podává se 4–6 litrů roztoků/24 hod.) s podporou diurezy a zamezení krytalizace kyseliny močové alkalicací moči a podáním allopurinolu či rasburikázy (rekombinantní urát-oxidázový enzym). Ve snaze o maximální odstranění uvolněných mediátorů z rozpadlých nádorových buněk jsou někdy vhodné kontinuální eliminační techniky (CVVH). Dalším preventivním opatřením je zahájení léčby podáním prefáze kortikosteroidů nebo jejich kombinace s cyklofosfamidem a to zvláště při vstupném velkém rozsahu nádoru.

Vzhledem k vysoké proliferační aktivitě Burkittova lymfomu by měla být léčba zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy. Je diskutována také úvodní operace mající za cíl odstranit velkou část nádorových mas. Pokud je možné při diagnostickém zátku odstranit současně větší masu tumoru („debulking“), je vhodné to provést. Operační výkon však nesmí svým rozsahem způsobit odklad zahájení léčby.

Léčba pacientů s Burkittovým lymfomem vyžaduje zcela odlišný přístup než u jiných zralých B lymfoproliferací nebo nádorů z prekurzorových buněk. Podobně jako u zralé B-akutní lymfoblastické leukemie (se společným původem z buněk zárodečného centra) je nutné podání vícedenních intenzivních kombinovaných režimů chemoterapie (23, 24, 25). Před zavedením intenzivních léčebných protokolů byly léčebné výsledky špatné a nemocní časně relabovali zejména v CNS. Nemocní s Burkittovým lymfomem mají až 30 % riziko postižení CNS kdykoliv v průběhu onemocnění, proto je nedílnou součástí indukční chemoterapie intrathekální profylaxe a většina léčebných protokolů zahrnuje vysokodávkovaný metotrexát a cytosinarabinosid (26).

V polovině 90. let byly publikovány výsledky několika studií, užívajících s úspěchem pro léčbu dospělých pacientů s Burkittovým lymfomem dětské terapeutické protokoly (27, 28, 29). Tyto režimy jsou založeny na intenzivním podání kombinace cytostatik v poměrně krátkých

Tab. 5. Literární přehled chemoterapeutických protokolů používaných při léčbě dospělých pacientů s Burkittovým lymfomem (27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36).

| | léčebný protokol | N | věk | CR (%) | OS % (roky) |
|--|-------------------------|----------|------------|---------------|--------------------|
| Longo, JCO, 1994 | ProMACE | 33 | 19-80 | 82 | 60 (15) |
| Soussain, Blood 1995 | LMB 81, 84, 86, 89 | 65 | 17-65 | 89 | 72 (3) |
| Diviné, Ann Oncol, 2005 | LMB 95 | 72 | 18-76 | 72 | 70 (2) |
| Hoelzer, Blood, 1996 | B-NHL 83 | 24 | 15-65 | 63 | 49 (8) |
| | B-NHL 86 | 35 | | 74 | 51 (4) |
| Hoelzer, EHA 2007 (abstrakt 410) | GMALL-B-ALL/NHL 2002 | 115 | 16-78 | 90 | 91 (3) |
| Magrath, JCO, 1996 (National Cancer Institute) | CODOX-M/ IVAC | 59 | 18-59 | 89 | 74 (4) |
| Mead, Ann Oncol, 2002 (National Cancer Institute) | | 52 | 15-60 | 76 | 73 (2) |
| Thomas, JCO, 1999 (M.D. Anderson Cancer C.) | hyper-CVAD | 26 | 17-79 | 81 | 49 (3) |
| Thomas, Cancer, 2006 (M.D. Anderson Cancer C.) | R-hyper-CVAD | 31 | 27-77 | 86 | 89 (3) |

Tab. 6. Léčebná doporučení pro Burkittův lymfom podle National Comprehensive Cancer Network (verze 1.2007) (21).

| Léčba pro skupinu pacientů s nízkým rizikem | |
|---|---|
| (R)-CODOX-M + i.t. | (rituximab), cyklofosfamid, vincristin, doxorubicin, vysokodávkovaný metotrexát + intratekální aplikace (cytosinarabinosid, metotrexát) |
| (R)-HyperCVAD/ MTX-AraC + i.t. | (rituximab), cyklofosfamid, vincristin, doxorubicin, dexametazon/ metotrexát, cytosinarabinosid + intratekální aplikace (cytosinarabinosid, methotrexát) |
| Léčba pro skupinu pacientů s vysokým rizikem | |
| (R)-CODOX-M/ IVAC + i.t. | (rituximab), cyklofosfamid, vincristin, doxorubicin, vysokodávkovaný metotrexát/ ifosfamid, etoposid, vysokodávkovaný cytosinarabinosid + intratekální aplikace (cytosinarabinosid, metotrexát) |
| (R)-HyperCVAD/ MTX-AraC + i.t. | (rituximab), cyklofosfamid, vincristin, doxorubicin, dexametazon/ metotrexát, cytosinarabinosid + intratekální aplikace (cytosinarabinosid, metotrexát) |

časových intervalech se snahou minimalizovat odklady léčby aplikací G-CSF a profylaxí postižení CNS (tab. 5).

V současné době je jedním z nejpoužívanějších režimů pro léčbu dospělých nemocných protokol pocházející z National Cancer Instituce v Bethesda (Magrath et al, 1996) (28), který je založen na stratifikaci nemocných do dvou skupin s nízkým a vysokým rizikem. Pacienti s kompletně resekovaným abdominálním tumorem nebo pouze jednou extraabdominální lokalizací postižení a současně normální hodnotu laktátdehydrogenázy byli zařazeni do **nízce rizikové** skupiny, všichni ostatní pacienti jsou považováni za **vysoce rizikové**. Nemocný s nízkým rizikem jsou podávány celkem 3 cykly kombinované chemoterapie modifikovaného režimu CODOX-M, zatímco vysoce riziková skupina nemocných je léčena celkem 4 cykly alternující chemoterapie CODOX-M a IVAC (schéma režimů v tab. 6), u všech pacientů je součástí léčby intratekální aplikace cytosinarabinisu a metotrexátu. EFS takto léčených dětských i dospělých pacientů dosahoval v původní studii 92 % ve 2letém mediánu sledování, bohužel však s vyšším výskytem hematologické, gastrointestinální a neurologické toxicity.

Nadějně léčebné výsledky s tolerovatelnou toxicitou byly nedávno publikovány německými autory (Hoelzer et al., 2007) (33), kteří modifikovali původní protokol pro

léčbu zralé B-akutní lymfoblastické leukemie (protokol B-NHL 90). Součástí léčebného protokolu je prefáze a dále 3 alternující bloky kombinované intenzivní chemoterapie, zahrnující vysokodávkovaný cytosinarabinosid a rituximab před každým léčebným blokem a v rámci udržovací léčby. Celkový počet kompletérních remisí dosahoval 90 % a celkové přežití pro nemocné do 55 let je 91 % ve 3letém mediánu sledování. Významného snížení toxicity ve srovnání s jinými intenzivními režimy (zejména gastrointestinální) bylo dosaženo redukcí vysokodávkovaného methotrexátu.

Vzhledem k pravidelné CD20 pozitivitě nádorových buněk Burkittova lymfomu je monoklonální protilátku anti CD20 (rituximab) v současné době již pravidelnou součástí léčebných protokolů. Chemoimunoterapie zlepšuje léčebné výsledky zejména u starších nemocných, u kterých je obvykle intenzivní léčba hůře tolerována (36) a nemocných s imunodeficitem (HIV) (37).

V léčbě progrese nebo relapsů je používána vysokodávkovaná chemoterapie s autologní nebo alogenní transplantací krvetvorných buněk (38). Dat o této problematice je však omezené množství a publikované soubory nemocných jsou velmi malé (39, 40). Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk je na některých pracovištích používána jako konsolidace první remise, při použití intenzivních pediatrických protokolů se však její použití nezdá být přínosné.

Prognóza a prediktivní faktory

Burkittův lymfom je i přes dramatický začátek, projevující se velmi rychle rostoucí masou nádoru, potenciálně kurabilním onemocněním. Zahájení léčby může být spojeno s rozvojem již zmíněného syndromu nádorového rozpadu, který může nemocného ohrožovat na životě. Diagnostika tohoto onemocnění a jeho včasná léčba by proto měla být soustředěna do center intenzivní hematologické péče, která jsou schopna zajistit veškerou podpůrnou péči.

Většina relapsů Burkittova lymfomu proběhne v 1. roce od stanovení diagnózy a nemocní v kompletní remisi, kteří do 2 let nezrelabují, mají velmi vysokou pravděpodobnost úplného vyléčení. Nepříznivými prognostickými faktory jsou podle většiny publikovaných souborů pokročilé klinické stadium (infiltrace kostní dřeně nebo CNS, neresekovatelný abdominální tumor větší než 10 cm) a zvýšená hodnota laktátdehydrogenázy. Intenzivní kombinované režimy chemoterapie dosahují léčebné odpovědi u více než 90 % pacientů v počátečním a u 60–80 % pacientů v pokročilém stadiu onemocnění (28, 29). Léčebné výsledky jsou lepší u dětských pacientů než u doospělých.

U nemocných, kteří dosáhli kompletní remise onemocnění, je doporučeno naplánovat dispenzární ambulantní kontroly první rok jednou za 2 měsíce, druhý rok jednou za 3 měsíce a poté každého půl roku (21).

Na závěr přehledu uvádíme případy pacientů léčených na Interní hematoonkologické klinice a Klinice dětské onkologie Fakultní nemocnice Brno, dokumentující některá úskalí diagnostiky a léčby Burkittova lymfomu.

Kazuistika č. 1

22letý mladý muž byl asi 4 měsíce ambulantně vyšetřován na okresním pracovišti pro zažívací obtíže. Pro výrazný hmotnostní úbytek a melénu byl nakonec hospitalizován na chirurgickém oddělení a zobrazovacími vyšetřeními zjištěn rozsáhlý tumor v dutině břišní s infiltrací žaludku, tenkého střeva a retroperitoneálních uzlin. Z biopsie získané probatorní laparoskopí byla stanovena diagnóza Burkittova lymfomu a byla zahájena kortikoterapie. Vzhledem k extrémnímu rozsahu onemocnění a vysoké proliferaci frakci nádoru došlo po podání kortikosteroidů k rozvoji syndromu nádorového rozpadu s akutním renálním selháním, metabolickou acidózou a rozvratem vnitřního prostředí. Rychle následovala porucha vědomí s Kussmaulovým dýcháním vyžadující napojení pacienta na řízenou ventilaci.

Pacient byl v kritickém stavu převezen na oddělení JIP naší kliniky, kde byla zahájena plná léčba akutního renálního selhání včetně kontinuální eliminační metody (CVVH). Po jeho zvládnutí jsme přikročili k zahájení léčby podáním chemoterapie CODOX-M v redukovaných dávkách vzhledem ke kritickému stavu pacienta s extrémní nádorovou kachexií. Zavedena kombinovaná nutriční podpora enterálně nasogastrickou sondou i parenterálně

do centrální žíly, ale výrazná malnutrice znemožňuje pokus o odpojení z řízené ventilace. Období dřeňového útlumu po chemoterapii bylo dále komplikováno rozvojem těžké oboustranné mykotické bronchopneumonie. Postupně se však stav pacienta zlepšuje, daří se zrušit tracheostomii a pacient začíná rehabilitovat chůzí v chodítce.

Během pokračující antimikrobiální léčby a nezbytné nutriční podpory však dochází k rychlé progresi základního onemocnění, objevují se nové infiltráty na hrudní stěně a opět i v dutině břišní. I přes komplikovaný dosavadní průběh onemocnění byla podána chemoterapie IVAC v plných dávkách, kterou pacient toleruje bez obtíží a vzhledem k rodinnému zázemí je možné propuštění do domácího ošetřování.

Za několik dní po propuštění byl pacient přivezen rodinou pro zjevnou další progresi základního onemocnění, s oboustrannými pleurálními výpotky, rozsáhlým kožním postižením a hmatným tumorem v dutině břišní. Nepríznivý průběh chemorezistentního Burkittova lymfomu u mladého muže se již nepodařilo zvrátit a pacient na progresi onemocnění bohužel umírá.

I přes léčbu intenzivními kombinovanými režimy chemoterapie je prognóza primárně rezistentního Burkittova lymfomu bohužel infaustní. Podcení-li se nezbytná podpůrná opatření v úvodu léčby, může dojít k syndromu nádorového rozpadu se závažnými následky pro pacienta, které vyžadují intenzivní metabolickou péči a které mohou negativně ovlivnit i jeho další léčebný průběh. Na léčebném výsledku se jistě spolupodílel i pokročilý rozsah onemocnění, ke kterému přispěla pomalá diagnostika v úvodu pacientových obtíží a odklady léčebných cyklů s redukcí dávek cytostatik vynucené infekčními komplikacemi.

Kazuistika č. 2

53letý pacient se dostavil ke své praktické lékařce s asi dvouměsíční anamnézou zažívacích obtíží, zejména neruchenství a tlaku v oblasti žaludku. Byl odeslán ke gastroskopickému vyšetření, kde byla nalezena rozsáhlá infiltrace žaludku, ale opakován provedené biopsie byly bohužel histologicky nevýtěžné. Na CT vyšetření břicha byly kromě infiltrované stěny žaludku prokázány zvětšené perigastrické a paraaortální lymfatické uzliny a i přes pokročilý nález byla indikovaná diagnostická laparotomie. Ze vzorku paragastrické tumorozní tkáně byla překvapivě stanovena diagnóza difuzního velkobuněčného B lymfomu s výraznou mitotickou aktivitou (Ki-67 pozitivní u více než 90 % buněk).

V pooperačním období dochází u pacienta k náhlému rozvoji spontánního tumor lysis syndromu, proto bylo přikročeno za zvýšené podpůrné péče k zahájení léčby chemoterapí CHOP (cyklofosfamid, adriamycin, vincristin a prednison). Pacient se po jeho podání klinicky zlepší, došlo k postupné normalizaci renálních funkcí, zhojila se pooperační rána na břiše a pacient mohl být propuštěn do domácí péče.

V termínu podání dalšího cyklu chemoterapie však přichází s asymetrickým poklesem ústního koutku a očního

víčka vlevo, vyšetřením mozkomíšního moku byla prokázána leptomeningeální infiltrace CNS maligními lymfomovými buňkami. Vzhledem ke klinickému průběhu, zejména rozsáhlé lokalizaci nádorové masy v dutině břišní, infiltraci CNS a vysoké proliferační frakci nádoru se vstupní spontánní tumorlýzou, bylo zažádáno o přehodnocení imunohistochemie a doplnění FISH na translokaci t(8;14) ze vstupního vzorku tkáně. Pozitivní výsledek translokace ve všech vyšetřovaných buňkách podporuje diagnózu Burkittova lymfomu.

Pacient s ohledem na přehodnocení diagnózy a klinické stadium dokončil léčbu celkem 2 cykly chemoterapie CODOX-M a 2 cykly chemoterapie IVAC (alternativně) společně s rituximabem a včetně intrathekální aplikace cytostatik. Průběh léčby byl komplikován opakoványmi závažnými infekčními epizodami během těžkých dřeňových útlumů po chemoterapii (bakteriální grammnegativní sepse a invazivní plicní aspergilóza) vyžadující odklad podání dalšího léčebného cyklu a těžkou malnutriční hmotnostní úbytek více než 20 kg). Klinický stav pacienta se po ukončení léčby postupně opět zcela upravil, zlepšila se fyzická výkonnost i nutriční stav. Kontrolní CT vyšetření včetně FDG-PET dokumentují dosažení kompletní remise onemocnění, která nyní trvá déle než 1 rok.

V uvedené kazuistice jsme chtěli poukázat na obtížnou diagnostiku Burkittova lymfomu postihujícího gastrointestinální trakt, která si mnohdy vyžaduje provedení operačního výkonu. Odlišení pokročilého difuzního velkobuněčného B lymfomu a Burkittova lymfomu nemusí být na základě našich klinických zkušeností vždy jednoznačné. Nezbytnou součástí diagnostiky je proto cytogenetické a molekulární genetické vyšetření, slibnou metodou do budoucna je analýza genomu technologií DNA čipů.

Kazuistika č. 3

4letý chlapec s asi týdenní anamnézou postupně narůstající spavosti a otoků výček byl zprvu vyšetřován pro tyto potíže v okresní nemocnici a pro nález edému papil +2D na očním pozadí byl indikován k provedení CT mozku. Výsledek vyšetření popisuje tumor selly a peri-sellárních struktur se známkami osteolýzy kosti klínové a vyslovuje podezření na kraniopharyngeom. Chlapec je převezen na Kliniku dětské onkologie v Brně. Doplňné NMR vyšetření upřesňuje rozsah tumorózního postižení o nález intranazálního šíření tumoru a infiltraci oro- a nasopharyngu. Indikována je endonazálně vedená operační biopsie, jejíž součástí je předoperační substituce narušené sekrece kortizolu a substituce centrální hypothyreózy. Histologické vyšetření nakonec stanovuje diagnózu Burkittova lymfomu, s pozitivní translokací t(8;14) a stoprocentní mitotickou buněčnou aktivitou (Ki-67 100 %).

Léčba je zahájena dle německého pediatrického protokolu NHL BFM-95 (Non-Hodgkin Lymphoma, Berlín – Frankfurt - Münster) (41). Sestává z prefáze a celkem 6 bloků intenzivní chemoterapie kombinující dexametazon, vincristin/vindesin, vysokodávkovaný cytosinarnabinosid, vepesid, doxorubicin, cyklofosfamid/ ifosfamid,

a vysokodávkovaný metotrexát. Vzhledem k množství plánovaných intratekálních aplikací cytostatik byl pacientovi zaveden do levé postranní mozkové komory Ommaya reservoár. Průběh léčby je po každém bloku chemoterapie komplikován febrilní neutropenií, z nichž poslední vyžaduje extrakci infikovaného Ommaya reservoáru.

Přešetření po ukončení terapie konstatuje dosažení kompletní remise onemocnění, kontrolní NMR vyšetření popisuje normální morfologii mozku i mozečku. Při poslední plánované kontrole na ambulanci Kliniky dětské onkologie je dnes 7letý chlapec subjektivně bez potíží, vstupní lokalizace onemocnění si však vyžaduje doživotní substituci hormonů štítné žlázy a hydrokortizonu.

Literatura

- Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children. *Br J Surg* 1958; 46(197): 218–223.
- Burkitt D. Determining the climatic limitations of a children's cancer common in Africa. *Br Med J* 1962; 2(5311): 1019–1023.
- Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702–703.
- Coakley D. Denis Burkitt and his contribution to haematology/oncology. *Br J Haematol* 2006; 135: 17–25.
- Kelly GL, Rickinson AB. Burkitt lymphoma: revisiting the pathogenesis of a virus-associated malignancy. *Haematol* 2007; 2007: 277–284.
- Diebold J, Jaffe ES, Raphael M. Burkitt lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001; 181–184.
- Troxell ML, Bangs CD, Cherry AM, et al. Cytologic diagnosis of Burkitt lymphoma. *Cancer* 2005; 105(5): 310–318.
- Stein H, Hummel M. Burkitt's and Burkitt-like lymphoma. Molecular definition and value of the World Health Organisation's diagnostic criteria. *Pathologe* 2007; 28(1): 41–45.
- Cogliatti SB, Novak U, Henz S, et al. Diagnosis of Burkitt lymphoma in due time: a practical approach. *Br J Haematol* 2006; 134: 294–301.
- Manolov G, Manolova Y. Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas. *Nature* 1972; 237(5349): 33–44.
- Zech L, Haglund U, Nilsson K, et al. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *Int J Cancer* 1976; 17(1): 47–56.
- Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, et al. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79(24): 7824–7827.
- Onciu M, Schlette E, Zhou Y, et al. Secondary chromosomal abnormalities predict outcome in pediatric and adult high-stage Burkitt lymphoma. *Cancer* 2006; 107(5): 1084–1092.
- Macpherson N, Lesack D, Klasa R, et al. Small noncleaved, non-Burkitt's (Burkitt like) lymphoma: Cytogenetics predicts outcome and reflect clinical presentation. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1558–1567.
- Wilda M, Bruch J, Nardet L, et al. Inactivation of the ARF-MDM2-p53 pathway in sporadic Burkitt's lymphoma in children. *Leukemia* 2004; 18: 584–588.
- Hummel M, Bentink S, Berger H, et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006; 354(23): 2419–2430.
- Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006; 354(23): 2431–2442.
- Keller C, Savage DG, Rusta-Villa M, et al. Primary Burkitt lymph-

- homa of the uterine corpus. Leuk Lymphoma 2006; 47(1): 141–5.
19. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. Oncologist 2006; 11(4): 375–383.
 20. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphoma in adults. Semin Oncol 1980; 7: 322–329.
 21. National Comprehensive Cancer Network, Practice guidelines in Oncology, version 3.2007.
 22. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. Am J Med 1980; 68: 486–491.
 23. Belada D, Trněný M, et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy II. 3. vyd. Praha, 2007; 33–35.
 24. Yustein JT, Dang V. Biology and treatment of Burkitt's lymphoma. Curr Opin Hematol 2007; 14: 375–381.
 25. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood 2004; 104(10): 3009–3020.
 26. Magrath IT, Haddy TB, Adde MA. Treatment of patients with high grade non-Hodgkin's lymphomas and central nervous system involvement: is radiation an essential component of therapy? Leuk Lymphoma 1996; 21(1–2): 99–105.
 27. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults: a retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. Blood 1995; 85(3): 664–674.
 28. Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J Clin Oncol 1996; 14(3): 925–934.
 29. Todeschini G, Tecchio C, Degani D, et al. Eighty-one percent event-free survival in advanced Burkitt's lymphoma/leukemia: no differences in outcome between pediatric and adult patients treated with the same intensive pediatric protocol. Ann Oncol 1997; 8 (Suppl 1): 77–81.
 30. Longo DL, Duffey PL, Jaffe ES, et al. Diffuse small noncleaved-cell, non-Burkitt's lymphoma in adults: a high-grade lymphoma responsive to ProMACE-based combination chemotherapy. J Clin Oncol 1994; 12(10): 2153–2159.
 31. Diviné M, Casassus P, Koscielny S, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. Ann Oncol 2005; 16(12): 1928–1935.
 32. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 1996; 87(2): 495–508.
 33. Hoelzer D, Hiddemann W, Baumann A, et al. High cure rate of adult Burkitt's and other high grade NHL by the combination of short intensive chemotherapy cycles with rituximab. Haematologica 2007; 92(S1): 151.
 34. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. Ann Oncol 2002; 13(8): 1264–1274.
 35. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1999; 17(8): 2461–2470.
 36. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2006; 106(7): 1569–1580.
 37. Boué F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24(25): 4123–4128.
 38. Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G, et al. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma - outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 1996; 14(9): 2465–2474.
 39. Imhoff GW, Holt B, MacKenzie MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. Leukemia 2005; 19(6): 945–952.
 40. Song KW, Barnett MJ, Gascogne RD, et al. Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. Br J Haematol 2006; 133(6): 634–637.
 41. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood 2005; 105(3): 948–958.

MUDr. Lenka Šmardová
 Interní hematologická klinika
 Fakultní nemocnice Brno
 Jihlavská 20
 625 00 Brno
 e-mail: lsmardova@fnbrno.cz

Došlo do redakce: 11. 3. 2008

Přijato: 6. 5. 2008

VZDĚLÁVACÍ AKCE IPVZ

Subkatedra hematologie a transfuzního lékařství

ÚHKT, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Vedoucí: doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc., tel. 224 962 839, fax 224 962 857, e-mail: jaroslav.cermak@uhkt.cz

Subkatedra hematologie a transfuzního lékařství

209282102 Kurz - Novinky v hematologii a transfuzním lékařství – 2. část

*Určeno zejména pro lékaře hematologických, interních a transfuzních oddělení.

Program: Myeloproliferativní choroby, akutní leukemie, poruchy destičkové řady, poruchy metabolismu železa.

Novinky v diagnostice a léčbě jednotlivých chorob, novinky v transfuzním lékařství.

Vedoucí: doc. MUDr. J. Čermák, CSc.

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15, Hotel ILF

Předpokládaná cena: 1000 Kč

13. 11. 2008 – 14. 11. 2008