

Chłoniak Burkitta

Jan Walewski

Definicja

Chłoniak Burkitta (BL, *Burkitt lymphoma*) wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B ośrodków rozmnażania, charakteryzuje się blisko 100-procentową frakcją wzrostową i najkrótszym wśród nowotworów czasem podwojenia masy (ok. 24 godziny). Translokacja onkogenu *MYC* jest wysoce charakterystyczna, ale nieswoista.

Epidemiologia

Postać sporadyczna choroby (poza Afryką równikową i Papuą Nową Gwineą) występuje głównie u dzieci i młodzieży (50% chłoniaków u dzieci), u dorosłych stanowi 1–2% chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), w 15–20% jest związana z wirusem Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Zachorowalność w Europie i Stanach Zjednoczonych wynosi około 0,1–0,3/100 000 mieszkańców z 2–3-krotną przewagą mężczyzn, w Afryce równikowej — około 0,5–1,0/100 000 populacji. Stanowi około 1–5% chłoniaków NHL u dorosłych i 30–50% u dzieci w krajach zachodnich. W Polsce notuje się od 50 do 120 nowych zachorowań rocznie. Chociaż mediana wieku wynosi 30 lat, chorzy w wieku powyżej 40 lat stanowią około 60% chorych dorosłych. U nosicieli wirusa HIV (*human immunodeficiency virus*) BL jest chorobą definiującą AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), występującą 10–100 razy częściej niż przypadki sporadyczne. Związek z EBV występuje w 30–40% przypadków. Do czynników zwiększających podatność na zachorowanie na BL w obszarach endemicznych należą malaria i latencja wirusa EBV, a poza tymi obszarami — zakażenie HIV przy liczbie limfocytów CD4 powyżej 200/ μ l.

Etiopatogeneza

Chłoniak wywodzi się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania, w których doszło do charakterystycznej sekwencji zmian genetycznych związanych z deregulacją onkogenu *C-MYC* z wysoką ekspresją genów zależnych od *C-MYC* i genów ośrodka rozmnażania oraz niską ekspresją genów układu zgodności tkankowej klasy I (*MHC-I*) i genów zależnych od czynnika jądrowego κ B (NF κ B, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*).

Translokacja *MYC* i/lub nadekspresja tego białka promuje progresję z fazy G0/G1 do fazy S cyklu komórkowego poprzez indukcję ekspresji cyklin i kinaz zależnych od cyklin (cyklina-D–CDK4 i cyklina-E–CDK2) oraz zahamowanie ekspresji inhibitorów CDK (CDK, *cyclin dependent kinases*), p21 i p15. W większości przypadków BL występuje translokacja genu *MYC* (8q24) do regionu łańcucha ciężkiego immunoglobulin (14q32) lub rzadziej — do *locus* łańcucha kappa (2p12) lub lambda (22q11). Jest to często jedyne zaburzenie cytogenetyczne w kariotypie BL, chociaż mogą współwystępować nieliczne zaburzenia obejmujące 1q, 7, 12 (dodatki) i 6q, 13q32-34, 17p (ubytki).

W około 10% przypadków BL badanie metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) nie wykazuje translokacji *MYC*. Przypadki, w których obok translokacji *MYC* występuje translokacja genu *BCL2* (18q21), *BCL6* (3q27) lub *CCND1* (11q13), są obecnie zaliczane do chłoniaków z komórek B, nieklasyfikowalnych, z cechami pośrednimi pomiędzy chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) a BL (BCLU, DLBCL/BL, *B-cell lymphoma unclasiffiable, with features intermediate between DLBCL and BL*) i rzadziej do DLBCL. Chłoniaki przebiegające z podwójną translokacją genów *BCL2* i *MYC* („*double hit*”), niekiedy także z obecnością rearanżacji *BCL6* („*triple hit*”), cechuje szczególnie agresywny przebieg kliniczny i oporność na leczenie. Elementy genomu wirusa EBV występują w blisko 100% przypadków endemicznych i 10–20% sporadycznych. Frakcja proliferacyjna wynosi 100%, a czas podwojenia około 24 godzin.

Badania prowadzone na podstawie wysoce wydajnego sekwencjonowania RNA umożliwiły wykrycie istotnych szlaków regulacyjnych współdziałających z *MYC* w ewolucji BL. W 70% przypadków postaci sporadycznej BL występują mutacje stymulujące czynnik transkrypcyjny TCF3, który aktywuje szlak kinazy fosfatydyloinozytolowej 3 (PI3K), częściowo przez zwiększenie tonicznej aktywności receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*). W około 40% przypadków sporadycznych występują też mutacje *CCND3* prowadzące do powstania stabilnych izoform cykliny D3, która nasila progresję cyklu komórkowego. Szlaki molekularne zależne od PI3K, BCR i cykliny D3 są potencjalnie modyfikowalne i mogą stanowić cele nowych terapii.

Obraz kliniczny

U większości chorych na postać sporadyczną BL w chwili rozpoznania występuje masywna zmiana w jamie brzusznej oraz cechy laboratoryjne i kliniczne zespołu rozpadu guza (TLS, *tumor lysis syndrome*). Zajęcie szpiku występuje w 20–40% przypadków, a ośrodkowego układu nerwowego (OUN) — w 10–20%. Do najczęstszych umiejscowień choroby należą: okolica krętniczno-krętnicza, węzły chłonne obwodowe, krezkowe i zaotrzewnowe, migdałki, jajniki i nerki. Zajęcie piersi, często obustronne, może występować w okresie dojrzewania, ciąży lub laktacji. Zmianom w jamie brzusznej często towarzyszy płyn wysiękowy, zajęcie wątroby lub śledziony jest rzadkie. U chorych ze zmianami masywnymi może występować faza

białaczkowa, ale białaczka Burkitta obecna głównie u mężczyzn i przebiegająca z pierwotnym zajęciem szpiku, krwi i OUN jest rzadka.

Świeżo rozpoznany BL jest zazwyczaj stanem nagłym ze względu na dynamikę choroby i TLS występujący nawet przed rozpoczęciem chemioterapii, zagrożenie niewydolnością nerek, niedrożnością przewodu pokarmowego, uciskiem dróg moczowych, a także uszkodzeniem rdzenia kręgowego w przypadkach zmian zaotrzewnowych.

Kryteria rozpoznania

Podstawą rozpoznania jest badanie patomorfologiczne z immunohistochemią węzła chłonnego (cały węzeł lub wycinek klinowy) lub tkanki pozawęzłowej wykonane przez specjalistę hematopatologa. Jeżeli materiał jest niediagnostyczny, należy wykonać powtórny biopsję. Punkcja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest zalecaną metodą pozyskiwania materiału do rozpoznania wyjściowego, jednak w szczególnych okolicznościach — stan nagły, brak możliwości biopsji operacyjnej, łączna ocena patomorfologiczna metodą cytometrii przepływowej aspiratu komórkowego lub płynu wysiękowego — może być wystarczająca do szybkiego ustalenia rozpoznania.

Obraz histopatologiczny wykazuje rozlany naciek monomorficznych komórek o średniej wielkości, skąpej cytoplazmie i licznych jąderkach. Występują liczne figury podziału i histiocyty z materiałem apoptotycznym, co daje obraz *starry-sky* — charakterystyczny, lecz nieswoisty. Obraz może być bardziej pleomorficzny co do wielkości i wyglądu komórek w przypadkach, które w przeszłości określano jako BL atypowy lub chłoniak podobny do BL (BLL, *Burkitt-like lymphoma*) — kategorie obecnie nieużywane.

Immunofenotyp w badaniach immunohistochemicznych obejmuje: CD20+/CD10+ /IgM+/MYC+/BCL-6+/Tcl1+/CD44-/Mum1-/CD138-/BCL-2-. Blisko 100% komórek jest Ki67+ i CD71+++ . W cytometrii przepływowej (krew obwodowa w przypadkach białaczki Burkitta, płyn wysiękowy, płyn mózgowo-rdzeniowy lub zawiesina komórek z aspiratu/biopsji cienkoigłowej zmiany litej) komórki BL wykazują ekspresję CD45^{bright}, CD19, CD20, CD22 i CD79a (antygeny limfocytów B), HLADR, CD77 i ko-ekspresję CD43 oraz wykazują nagromadzenie monoklonalnego łańcucha ciężkiego klasy IgM, a także jednego z łańcuchów lekkich (kappa lub lambda). Komórki BL są negatywne w zakresie: CD5, CD11c, CD23, CD25, TdT. W części przypadków może występować różnicowanie plazmocytoide: CD16+, CD56+, CD138+. Cechą charakterystyczną jest hiperprolifracja Ki67 (MIB-1) 100% (> 95%) oraz obecność t(8;14) lub t(8;22) lub t(2;8) (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Różnicowanie

Chłoniak Burkitta wymaga różnicowania przede wszystkim z BCLU, DLBCL/BL oraz DLBCL. W różnicowaniu decydują parametry immunofenotypowe, cytogenetyczne i molekularne (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3B).

Ocena stopnia zaawansowania

Ocena chorego i ustalenie zaawansowania BL powinny być wykonane w trybie pilnym, optymalnie w ciągu 24–48 godzin (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 34).

Zasadniczym krokiem jest uzyskanie miarodajnego materiału diagnostycznego i przeprowadzenie wszystkich badań (histopatologia, immunohistochemia, cytometria przepływowa, FISH), które są w danym przypadku (często wszystkie wymienione) niezbędne do ustalenia wiarygodnego rozpoznania. Umiejscowienie choroby określa się na podstawie tomografii komputerowej (KT) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, rezonansu magnetycznego (MR) w razie zajęcia OUN, biopsji szpiku i nakłucia łędźwiowego. Płyn mózgowo-rdzeniowy powinien być zbadany metodą cytometrii przepływowej ze względu na jej większą czułość od badania cytologicznego. Konieczna jest ocena czynności nerek (filtracja kłębkowa) i wątroby oraz badanie w kierunku wirusa HIV.

Czynniki rokownicze

Czynniki ryzyka Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*): 1) wiek; 2) stan sprawności; 3) stopień zaawansowania klinicznego według Ann Arbor; 4) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*); 5) liczba umiejscowień pozawęzłowych (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 35), a także obecność zmiany masywnej (> 10 cm), mają istotne znaczenie także w BL.

Oprócz systemu z Ann Arbor w klasyfikacji zaawansowania BL często stosowany jest system *St. Jude Children's Research Hospital* uwzględniający ewentualną resekcję zmiany w jamie brzusznej i konkretne umiejscowienie choroby (wewnątrz klatki piersiowej, okołordzeniowe, w szpiku, OUN, nieoperacyjne w jamie brzusznej — jako niepomysłne), jednak obecnie traci on na znaczeniu ze względu na odejście od zabiegów redukujących masę nowotworu i mniejszą rolę niektórych czynników rokowniczych (umiejscowienie choroby) dzięki wdrożeniu wysoce aktywnych programów leczenia systemowego.

Leczenie

Celem leczenia jest uzyskanie całkowitej remisji (CR) choroby w pierwszym podejściu i wyleczenia. Nie ma skutecznego leczenia choroby nawrotowej i opornej. Leczeniem z wyboru jest intensywne immunochemioterapie z zastosowaniem dużych dawek leków alkilujących i antymetabolitów oraz leczenia dokanałowego. Radioterapia nie ma zastosowania w leczeniu chorych na BL. Interwencje chirurgiczne mają uzasadnienie jedynie w celu ustalenia rozpoznania i/lub leczenia powikłań, na przykład perforacji przewodu pokarmowego. Konieczna jest dostępność oznaczania stężenia metotreksatu (Mtx) w surowicy w ciągu tego samego dnia roboczego. Ze względu na zagrożenie niewydolnością nerek zarówno przed, jak i bezpośrednio po rozpoczęciu leczenia, wskazane jest ustalenie dostępności hemodializy lub hemofiltracji.

Przed rozpoczęciem chemioterapii (także prefazy) należy ustalić monitorowanie metaboliczne, w tym oznaczenia w surowicy: kwasu moczowego, wapnia, fosforu, potasu, magnezu, sodu, chlorków, mocznika, kreatyniny, wskaźników wątrobowych (1–6 × dziennie), oraz przeciwdziałania TLS poprzez: prowadzenie bilansu płynów, nawodnienie 150–320 ml/godz. (suplementacja sodu 75 mEq/l płynu), alkalizację moczu (pH ≥ 7,0) w przypadku podwyższenia stężenia kwasu moczowego (dwuwęglan sodu 50–100 mEq/l płynu), podanie allopurinolu (3 × 200 mg *p.o.* przez 2 dni, następnie 3 × 100 mg przez 5 dni) lub oksydazy moczanowej (rasburykazy) w dawce 0,2 mg/kg *i.v.* (30 min) 1 × dziennie przed chemioterapią przez 5–7 dni. Nie należy dodawać potasu do płynów *i.v.*, o ile jego stężenie w surowicy wynosi 3,0 mEq/l lub więcej.

Dwuwęglan sodu należy odstawić z płynów podawanych dożylnie, jeżeli stężenie kwasu moczowego powróci do normy lub stężenie dwuwęglanów w surowicy wyniesie powyżej 30 mEq/l oraz bezpośrednio przed rozpoczęciem chemioterapii. W chwili rozpoczynania chemioterapii stężenie kwasu moczowego powinno być prawidłowe. Alkalicację moczu należy wznowić bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania Mtx i utrzymywać przez czas podawania Mtx, a następnie kwasu folinowego. Przed rozpoczęciem podawania Mtx należy oznaczyć klirens kreatyniny na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu. Podawanie leku można rozpocząć, jeżeli stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy jest prawidłowe, a klirens kreatyniny ma wartość powyżej 50 ml/min. Oznaczanie stężenia Mtx w surowicy należy rozpocząć 48 godzin po rozpoczęciu podawania leku, następnie codziennie do obniżenia stężenia poniżej 5×10^{-8} M.

W przypadkach występowania zmian masywnych (≥ 10 cm) lub upośledzonego stanu ogólnego (PS ≥ 2) z powodu zaawansowania choroby leczenie cytoredukcyjne należy rozpocząć od prefazy z zastosowaniem cyklofosfamid 200 mg/m² *i.v.* dziennie przez 3–5 dni lub winkrystyny 1–2 mg *i.v.* jednorazowo + prednison 40–60 mg/m² *p.o.* lub *i.v.* dziennie przez 5 dni w celu zmniejszenia masy choroby, objawów i poprawy stanu ogólnego. Po 1–2 dniach przerwy rozpoczyna się właściwe leczenie indukujące remisję.

Pierwszym wysoce aktywnym programem wprowadzonym do leczenia BL u dorosłych jest program CODOX-M/IVAC [cyklofosfamid, winkrystyna (onkowina), doksorubicyna, Mtx, ifosfamid, etopozyd (wepezyd), cytarabina (Ara-C)], ostatnio stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, składający się z 2 kursów R-CODOX-M podawanych naprzemiennie z 2 kursami R-IVAC. Plan leczenia według tego programu przedstawiono w tabelach 38 i 39.

Programem o wysokiej aktywności udokumentowanej na podstawie największej jak dotąd liczby chorych dorosłych (n = 363) jest GMALL (*German Multicenter Adult ALL Study Group*) B-ALL/NHL 2002 (tab. 40), który obejmuje 6 bloków 5-dniowej chemioterapii zawierającej Mtx (1500 mg/m²), cytarabinę (4000 mg/m²), cyklofosfamid, ifosfamid, windezynę, doksorubicynę i deksametazon. Każdy blok chemioterapii jest poprzedzony podaniem rytuksymabu. Ponadto stosuje się trójlekowe leczenie dokanałowe. Leczenie rozpoczyna się od prefazy zawierającej cyklofosfamid w dawkach frakcjonowanych i deksametazon. Chorzy w wieku powyżej 55 lat otrzymują zredukowane dawki Mtx (500 mg/m²) i nie otrzymują cytarabiny w wysokich dawkach lub otrzymują dawki zredukowane (2000 mg/m²), o ile są w dobrym stanie biologicznym.

Leczenie mieloablacyjne wspomagane autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) w zasadzie nie ma zastosowania w leczeniu BL. W pierwszej linii leczenia skuteczność intensywnej naprzemiennej immunochemioterapii jest zadowalająca i nie ma wskazań do procedur transplantacyjnych. W przypadku nawrotu skuteczne leczenie nie jest znane. Szansę dla chorego mógłby stanowić udział w badaniu klinicznym nowego leku. Chociaż w tej sytuacji klinicznej rozważanie przeprowadzenia auto- lub/i allo-HSCT byłoby uzasadnione, uprzednio konieczne byłoby uzyskanie ponownej remisji, co jest istotą problemu klinicznego. Ograniczone doświadczenia transplantacyjne w BL wskazują, że długotrwałe remisje są możliwe zarówno po auto-, jak i allo-HSCT u około 20–30% chorych, pod warunkiem że w chwili przeszczepienia choroba jest w fazie CR.

Tabela 38. Plan leczenia według programu R-CODOX-M

Dzień	Lek	Dawka	Droga	Czas podania
1.	Rytuksymab	375 mg/m ²	i.v.	Według ChPL
1.	Cyklofosfamid Winkrystyna Doksorubicyna Cytarabina	800 mg/m ² 1,5 mg/m ² (maks. 2 mg) 40 mg/m ² 70 mg	i.v. i.v. i.v. i.v.	
2.–5.	Cyklofosfamid	200 mg/m ²	i.v.	Dziennie
3.	Cytarabina	70 mg	i.t.	
8.	Winkrystyna	1,5 mg/m ² (maks. 2 mg)	i.v.	
10.	Mtx Wiek ≤ 65 Wiek > 65	300 mg/m ² 2700 mg/m ² 100 mg/m ² 900 mg/m ²	i.v. i.v. i.v. i.v.	1 godz. przez następne 23 godz. 1 godz. przez następne 23 godz.
11.	Rytuksymab	375 mg/m ²	i.v.	Według ChPL lub 90 min
11.	Folinian wapnia	15 mg/m ² 15 mg/m ² 15 mg/m ²	i.v. i.v. i.v.	W 36. godz. od początku Mtx, co 3 godz. do 48 godz. po Mtx, a następnie co 6 godz. do stężenia Mtx < 5 × 10 ⁻⁸ M
13.	G-CSF	5 µg/kg	s.c.	Dziennie do liczby granulocytów > 1 × 10 ⁹ /l
15	Mtx	12 mg	i.t.	
16.	Folinian wapnia	15 mg	p.o.	24 godz. po Mtx i.t.
Następny kurs zaczynać w dniu, w którym liczba granulocytów > 1,0 × 10 ⁹ /l bez G-CSF, a płytki > 75 × 10 ⁹ /l bez przetoczeń				

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; G-CSF — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; i.t. — dokałowo; i.v. — dożylnie; Mtx — metotreksat; p.o. — doustnie; s.c. — podskórnie

Ocena odpowiedzi na leczenie

W celu oceny skuteczności leczenia BL stosuje się kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 roku. Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą KT i zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji. Całkowita remisja oznacza prawidłowy wynik badania fizykalnego, całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii w badaniu KT, brak nacieku chłoniaka w szpiku kostnym w badaniu histopatologicznym. Rola badania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) nie jest ustalona. W przypadku obecności zmian aktywnych metabolicznie po leczeniu może być wskazana ich weryfikacja histopatologiczna lub z zastosowaniem cytometrii przepływowego materiału uzyskanego metodą punkcji aspiracyjnej.

Tabela 39. Plan leczenia według programu R-IVAC

Dzień	Lek	Dawka	Droga	Czas podania
Rozpocząć w 1. dniu po CODOX-M, w którym liczba granulocytów $> 1,0 \times 10^9/l$, bez G-CSF, a płytki $> 75 \times 10^9/l$ bez przetoczeń				
1.	Rytuksymab	375 mg/m ²	i.v.	Według ChPL lub 90 min
1.–5.	Etopozyd	60 mg/m ² (w 500 ml 0,9% NaCl lub 5% glukozy)	i.v.	Dziennie przez 1 godz.
	Ifosfamid Wiek ≤ 65 Wiek > 65	1,5 g/m ² 1 g/m ²	i.v.	Dziennie przez 1 godz.
	Mesna	300 mg/m ² (razem z ifosfamidem) Następnie 300 mg/m ²	i.v. i.v.	Przez 1 godz. Co 4 godz. $\times 2$
1. i 2.	Cytarabina Wiek ≤ 65 Wiek > 65	2 g/m ² 1 g/m ²	i.v.	Przez 3 godz., co 12 godz., razem 4 dawki
5.	Mtx	12 mg	i.t.	
6.	Folinian wapnia	15 mg	p.o.	24 godz. po Mtx i.t.
7.	G-CSF	5 μ g/kg	s.c.	Dziennie do liczby granulocytów $> 1,0 \times 10^9/l$
Następny kurs (CODOX-M) zaczynać w dniu, w którym liczba granulocytów $> 1,0 \times 10^9/l$ bez G-CSF, a płytki $> 75 \times 10^9/l$ bez przetoczeń				

ChPL — charakterystyka produktu leczniczego; G-CSF — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; i.t. — dokałowo; i.v. — dożylnie; Mtx — metotreksat; p.o. — doustnie; s.c. — podskórnice

Rokowanie

Postępy w leczeniu BL w okresie minionych 40 lat wyrażają się poprawą częstości wyleczeń z 10–20% do 70–90%. Ten postęp był możliwy dzięki stwierdzeniu odrębności BL od chłoniaków/białaczek limfoblastycznych i wdrożeniu u dorosłych intensywnych programów chemioterapii sprawdzonych uprzednio u dzieci, obejmujących skojarzenie antymetabolitów z lekami alkilującymi w odpowiednich dawkach, a także profilaktykę zajęcia OUN oraz profilaktykę TLS. Krytycznym elementem programu GMALL jest cytarabina w wysokich dawkach, ponieważ redukcja lub ich pominięcie u chorych starszych lub z małopłytkowością spowodowaną zajęciem szpiku wiąże się z wyraźnie gorszym przeżyciem. W przypadku zastosowania optymalnego leczenia program ten umożliwi uzyskanie CR u około 90% chorych i długotrwałego przeżycia całkowitego wynoszącego 88%. Prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia po zastosowaniu programu CODOX-M/IVAC, które jest w przypadku BL równoznaczne z uzyskaniem wyleczenia, wynosi około 80%. Po upływie 1 roku od zakończenia leczenia nawroty BL zdarzają się wyjątkowo. Monitorowanie remisji powyżej 2 lat od zakończenia leczenia nie jest konieczne.

Tabela 40. Plan leczenia GMALL B-ALL/NHL 2002; Amendment VII; 21.12.2007

Sekwencja: Prefaza/A1/B1/C1/A2/B2/C2			
Prefaza			
Cyklofosfamid	200 mg/m ²	<i>i.v.</i> (1 godz.)	Dzień 1.–5.
Prednizon	60 mg/m ²	<i>p.o.</i>	Dzień 1.–5.
Cykl A			
Rytuksymab	375 mg/m ²	<i>i.v.</i>	Dzień 7.
Deksametazon	10 mg/m ²	<i>p.o.</i>	Dzień 8.–12.
Winkrystyna	2 mg	<i>i.v.</i>	Dzień 8.
Ifosfamid	800 mg/m ²	<i>i.v.</i> (1 godz.)	Dzień 8.–12.
Mtx	1500 mg/m ²	<i>i.v.</i> (24 godz.)	Dzień 8.
(wiek > 55 lat)	500 mg/m ²	1/10 dawki <i>i.v.</i> 30 min, 9/10 dawki <i>i.v.</i> przez 23 godz. 30 min	
Leukoworyna	30 mg/m ²	<i>i.v.</i> , 42 godz. od początku Mtx	
	15 mg/m ²	<i>i.v.</i> , co 6 godz. do stężenia Mtx < 5 × 10 ⁻⁸ M	
Etopozyd	100 mg/m ²	<i>i.v.</i> (1 godz.)	Dzień 11.–12.
Cytarabina	150 mg/m ²	<i>i.v.</i> (1 godz.) × 2 co 12 godz.	Dzień 11.–12.
Profilaktyka dokanałowa			
Cytarabina	40 mg	<i>i.t.</i>	Dzień 8., 12.
Mtx	15 mg	<i>i.t.</i>	Dzień 8., 12.
Deksametazon	4 mg	<i>i.t.</i>	Dzień 8., 12.
Profilaktyka gorączki w czasie neutropenii			
G-CSF lub Peg-filgrastim	5 µg/kg	<i>s.c.</i>	Od dnia 14.
	6 mg	<i>s.c.</i>	Dzień 14. × 1
Cykl B			
Rytuksymab	375 mg/m ²	<i>i.v.</i>	Dzień 28.
Deksametazon	10 mg/m ²	<i>p.o.</i>	Dzień 29.–33.
Winkrystyna	2 mg	<i>i.v.</i>	Dzień 29.
Cyklofosfamid	200 mg/m ²	<i>i.v.</i> (1 godz.)	Dzień 29.–33.
Mtx	1500 mg/m ²	<i>i.v.</i> (24 godz.)	Dzień 29.
(wiek > 55 lat)	500 mg/m ²	1/10 dawki <i>i.v.</i> 30 min, 9/10 dawki <i>i.v.</i> przez 23 godz. 30 min	
Leukoworyna	30 mg/m ²	<i>i.v.</i> , 42 godz. od początku Mtx	
	15 mg/m ²	<i>i.v.</i> , co 6 godz. do stężenia Mtx < 5 × 10 ⁻⁸ M	
Doksorubicyna	25 mg/m ²	<i>i.v.</i> (15 min)	Dzień 32.–33.

→

Tabela 40. Plan leczenia GMALL B-ALL/NHL 2002; Amendment VII; 21.12.2007 (cd.)

Profilaktyka dokanałowa			
Cytarabina	40 mg	<i>i.t.</i>	Dzień 29., 33.
Mtx	15 mg	<i>i.t.</i>	Dzień 29., 33.
Deksametazon	4 mg	<i>i.t.</i>	Dzień 29., 33.
Profilaktyka gorączki w czasie neutropenii			
G-CSF lub Peg-filgrastim	5 µg/kg	<i>s.c.</i>	Od dnia 35.
	6 mg	<i>s.c.</i>	Dzień 35. × 1
Cykl C			
Ocena odpowiedzi na leczenie po cyklu A i B — dzień 49.			
Rytuksymab	375 mg/m ²	<i>i.v.</i>	Dzień 49.
Deksametazon	10 mg/m ²	<i>p.o.</i>	Dzień 50.–54.
Windezyna	3 mg/m ² (maks. 5 mg)	<i>i.v.</i>	Dzień 50.
Mtx (wiek > 55 lat)	1500 mg/m ² 500 mg/m ²	<i>i.v.</i> (24 godz.) 1/10 dawki <i>i.v.</i> 30 min, 9/10 dawki <i>i.v.</i> przez 23 godz. 30 min	Dzień 50.
Leukoworyna	30 mg/m ²	<i>i.v.</i> , 42 godz. od początku Mtx	
	15 mg/m ²	<i>i.v.</i> , co 6 godz. do stężenia Mtx < 5 × 10 ⁻⁸ M	
Etopozyd	250 mg/m ²	<i>i.v.</i> (1 godz.)	Dzień 53.–54.
Cytarabina (wiek > 55 lat)	2000 mg/m ² 1000 mg/m ²	<i>i.v.</i> (3 godz.) × 2, co 12 godz. <i>i.v.</i> (3 godz.) × 2, co 12 godz.	Dzień 54.
Profilaktyka gorączki w czasie neutropenii			
G-CSF lub Peg-filgrastim	5 µg/kg	<i>s.c.</i>	Od dnia 56.
	6 mg	<i>s.c.</i>	Dzień 56. × 1
Afereza komórkowa opcjonalni			
Zakończenie leczenia po cyklu 4 (A2), jeżeli wyjściowo CS I–II, bez zajęcia śródpiersia, bez zmian pozawązłowych, jeżeli CR po 2 cyklach			

CR — całkowita remisja; G-CSF — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; *i.t.* — dokanałowo; *i.v.* — dożylnie; Mtx — metoteksat; *p.o.* — doustnie; *s.c.* — podskórnice

Zalecane piśmiennictwo

- Barnes J.A., LaCasce A.S., Feng Y. i wsp. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1859–1864.
- Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. i wsp. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 579–586.
- Corazzelli G., Frigeri F., Russo F. i wsp. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2012; 156: 234–244.

- Mead G.M., Barrans S.L., Qian W. i wsp. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY 10 trial). *Blood* 2008; 112: 2248–2260.
- Mead G.M., Sydes M.R., Walewski J. i wsp. An international evaluation of CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY 06 study. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1264–1274.
- Peniket A.J., Ruiz de Elvira M.C., Taghipour G. i wsp. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplantats for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 667–678.
- Perkins A.S., Friedberg J.W. Burkitt Lymphoma in Adults. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2008; 2008: 341–348.
- Schmitz R., Young R.M., Ceribelli M. i wsp. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature* 2012; 490: 116–120.
- Sewastianik T., Prochorec-Sobieszek M., Juszczyński P. Rola deregulacji czynnika transkrypcyjnego MYC w nowotworach układu chłonnego — konsekwencje molekularne, patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne. *Hematologia* 2012; 4: 313–326.
- Song K.W., Barnett M.J., Gascoyne R.D. i wsp. Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 634–637.
- Sweetenham J.W., Pearce R., Taghipour G. i wsp. Adult Burkitt' 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: 2465–2472.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N., Jaffe E., Pileri S., Stein H., Thiele J, Vardiman J. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon 2008.
- van Imhoff G.W., van der Holt B., MacKenzie M.A. i wsp. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 945–952.
- Walewski J., Domańska-Czyż K., Rymkiewicz G. Burkitt lymphoma and leukemia. Patients without HIV infection. W: Gökbuget N., Bassan R. Dombret H. i wsp. (red.). Recommendations of the European Working Group for Adult ALL. *European Leukemia Net. Uni-Med Science* 2011; 129–140.