



Högintensiv behandling förbättrar överlevnaden vid Burkitts lymfom

De senaste åren har kunskapen om tumörspecifika egenskaper och det genetiska landskapet hos lymfom ökat markant. Dessa forskningsframsteg kommer förhoppningsvis att bidra till utveckling av mer målinriktad terapi och möjliggöra förbättrad, individualiserad behandling framöver. **Tove Wästerlid**, disputerad AT-läkare, redogör här för studier som ingår i en nyligen framlagd avhandling kring Burkitts lymfom och storcelligt B-cellslymfom, två aggressiva B-cells maligniteter.

Burkitts lymfom (BL) och diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är två aggressiva lymfom som utgår från mogna B-celler. De drabbar patienter av alla åldrar, men incidensen av DLBCL ökar med stigande ålder. BL finns i tre olika varianter; endemisk, sporadisk och immundefektassocierad. Den sporadiska sorten är den som oftast förekommer i Sverige medan den endemiska varian-

ten framförallt är en pediatrik sjukdom i länder kring ekvatorn. Både den endemiska och den immundefektassocierade varianten är associerade med EBV-infektion, vilket den sporadiska typen endast är i 10–20 procent av fallen. Vanliga debutsymtom vid både BL och DLBCL är snabbt förstorade lymfkörtlar, trötthet och B-symptom som ofrivillig viktnedgång, nattliga svettningar och feber. Kännetecknan-



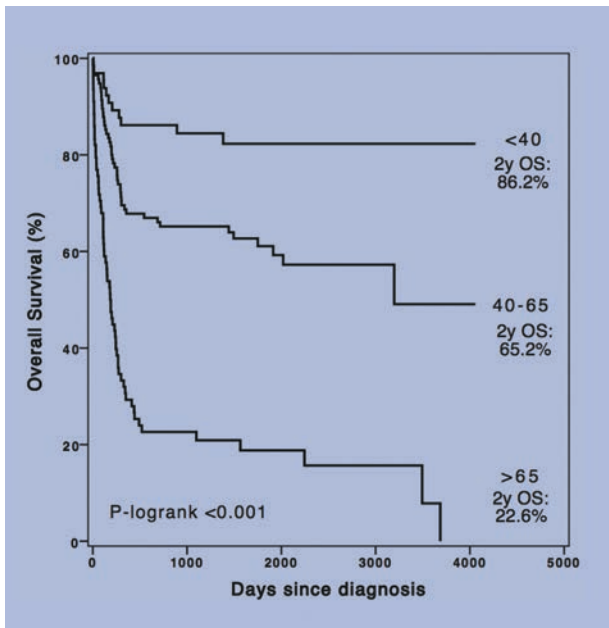
de för BL är förekomst av MYC-translokation, vilket är den lymfominitierande händelse som bidrar till att BL är en av de mest snabbväxande tumörer som finns med en dubblingshastighet på cirka 24 timmar. DLBCL växer inte lika fort men båda lymfomtyperna kräver till följd av snabb proliferationstakt skyndsamt insättning av adekvat behandling. Med högintensiva cytostatikakombinationer som angriper cellcykeln simultant via flera olika mekanismer är båda dessa lymfomtyper botbara.

BURKITT'S LYMFOM EN SÄLLSYNT SJUKDOM

Sedan 1990-talet har ett flertal olika högintensiva cytostatikakombinationer med CNS-profylax, där vissa är adapterade från pediatrika protokoll, använts för att behandla BL hos vuxna. När dessa högintensiva protokoll används botas cirka 70–90 procent av vuxna patienter med BL¹⁻³. Till följd av att BL är en sällsynt sjukdom med endast kring 15 insjuk-

nade per år i Sverige har inga randomiserade studier genomförts för att fastställa standardbehandling. I nuläget förekommer regionala skillnader i vilken behandling som används. DLBCL är betydligt mer vanligt förekommande, med 500–600 drabbade per år i Sverige. Ett flertal randomiserade studier har genomförts för att jämföra behandlingsalternativ. Sedan många år har standardbehandlingen för vuxna med DLBCL bestått av cytostatikaregimen CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). De senaste 10–15 åren har den monoklonala antikroppen rituximab (R-CHOP) adderats till regimen, och med denna behandling blir cirka 60 procent av patienterna med DLBCL botade⁴. För vissa undergrupper av patienter med DLBCL är optimal behandling dock inte heller klarlagd. Bland annat för unga högriskpatienter med DLBCL diskuteras om överlevnaden skulle kunna förbättras med hjälp av mer intensiv behandling⁵.

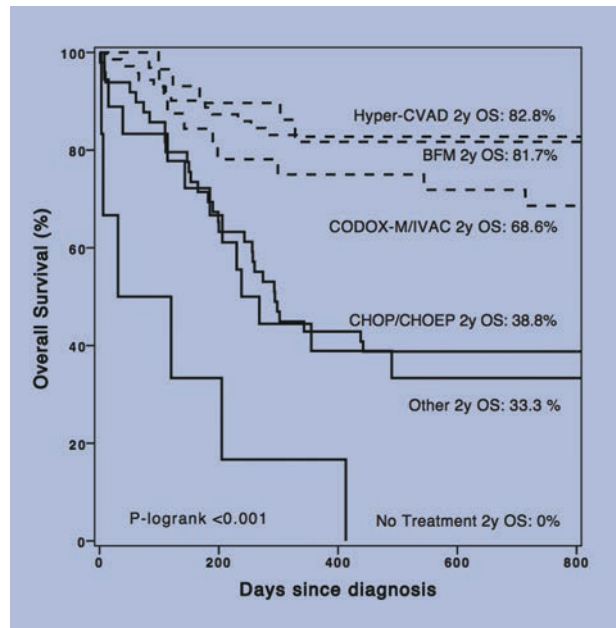
●●● lymfom



För att försöka öka kunskapen kring optimal behandling vid dessa lymfomtyper, samt för att studera prognostiska faktorer hos vuxna patienter med BL, inhämtades och studerades data från svenska och danska lymfomregistret i en nyligen framlagd avhandling. Data från Svenska lymfomregistret användes också för att studera huruvida doseringsintervall och/eller tillägg av cytotostatikasorten etoposid påverkade överlevnaden hos vuxna patienter med DLBCL. Det svenska lymfomregistret startades år 2000 för att möjliggöra registrering av mer lymfomspecifika variabler än vad som finns tillgängligt i det svenska cancerregistret. Liksom det danska lymfomregistret, som funnits sedan 1983, är det svenska lymfomregistret välfungerande med en täckningsgrad på cirka 95–97 procent.

SÄMRE ÖVERLEVNAD ÖVER 65 ÅR

Under en 10-årsperiod från 2000–2009 diagnostiserades 258 vuxna med BL i Sverige och Danmark⁶. Medianåldern var 56 år och hög ålder identifierades som den enskilt starkaste riskfaktorn för sämre överlevnad (Figur 1). Dålig funktionsförmåga enligt Världshälsoorganisationens performance statusskala, liksom förhöjda nivåer av laktatdehydrogenas, predicerade också sämre överlevnad i en ojusterad analys. Förbättrad överlevnad över tid under studieperioden sågs endast bland patienter yngre än 65 år. Den starka associationen mellan hög ålder och sämre överlevnad är sannolikt multifaktoriell. Äldre patienter bedöms i större utsträckning inte tåla de högintensiva protokollen och är därför överrepresenterade bland dem som behandlas mer lågintensivt. Likaså kan behandlingsbiverkningar i sig bidra till den sämre överlevnaden bland äldre patienter med BL. Vidare är det möjligt att det föreligger en skillnad i tumörbiologi mellan yngre och äldre patienter med BL, med exempelvis ökad genomisk komplexitet i tumören med stigande ålder. Slutligen kan den sämre överlevnaden som noterades i den aktuella studien förklaras av fler feldiagnostiserade fall bland äldre patienter. Det föreligger nämligen en



diagnostisk gråzon mellan BL och DLBCL, där de intermediära fallen är associerade med både högre ålder och sämre överlevnad⁷.

Ett flertal olika cytotostatikaregimer användes för att behandla BL hos vuxna i Sverige och Danmark under den studerade perioden. Patienter som erhöll någon av de intensiva behandlingarna med högdos-cytostatika (BFM, Hyper-CVAD och CODOX-M/IVAC) överlevde i dubbelt så stor utsträckning som de med mer lågintensiv behandling (CHOP/CHOEP eller annan behandling) (Figur 2). Skillnaden kvarstod även vid korrektion för ålder och prognostiska faktorer (Hazardkvot 2.0, 95 % konfidensintervall 1.0–4.1, $p=0.04$). Ingen inbördes skillnad i effekt mellan de högintensiva regimerna som använts i Sverige och Danmark under studieperioden sågs och inte heller vid tillägg av den monoklonala antikroppen rituximab⁶.

Transkriptionsfaktorn SOX11 spelar en viktig roll under embryogenesen och bidrar då till vävnadsremodellering samt neuronal utveckling. Däremot ska SOX11 normalt inte finnas i mogna, friska celler. I vissa tumörer ses dock avvikande SOX11-uttryck, och dess förekomst verkar då påverka prognos. Frekvens och inverkan av SOX11 är mest extensivt studerat för mantelcellslymfom, där majoriteten av fall uttrycker SOX11 till skillnad från de flesta andra B-cellslymfom⁸. I tidigare studier inkluderande enstaka BL-fall har dock SOX11-uttryck noterats även i vissa BL-tumörer. I en delstudie i den aktuella avhandlingen undersöktes därför frekvens och potentiell klinisk inverkan av SOX11 vid BL. Uttryck av SOX11 hittades i 14 av 45 undersökta tumörer, men förekomsten påverkade inte överlevnad. I en BL-cellinje ledde dock nedreglering av SOX11 till ökad proliferationstakt, varför SOX11 skulle kunna ha en tillväxtreglerande roll i BL⁹.

RANDOMISERADE STUDIER BEHÖVS

Ytterligare en delstudie i den aktuella avhandlingen var en populationsbaserad kohortstudie med 3 443 vuxna patienter

med DLBCL, identifierade via Svenska lymfomregistret¹⁰. Bakgrunden till studien var att tidigare data från prirituximaberan visat att kortare intervall mellan behandlingarna för patienter äldre än 60, respektive tillägg av etoposid för yngre patienter, förbättrade överlevnaden vid DLBCL^{11,12}. Med R-CHOP var dock dessa effekter mer otydliga varför syftet med den aktuella studien var att undersöka ifall kortare doseringsintervall och/eller tillägg av etoposid till R-CHOP var associerat med bättre överlevnad för patienter med DLBCL. Majoriteten av patienterna i den här studien behandlades med antingen R-CHOP givet var 14:e eller var 21:a dag. 158 patienter fick tillägg av etoposid (R-CHOEP). I en behandlingsjämförelse sågs ingen skillnad i överlevnad avseende 14- eller 21-dagars doseringsintervall av R-CHOP. Det här resultatet överensstämmer med två samtidiga randomiserade studier som jämförde R-CHOP-14 och R-CHOP-21 utan att se någon skillnad i effekt^{13,14}. I en analys som endast inkluderade patienter som var 65 år eller yngre var dock tillägg av etoposid associerat med bättre överlevnad, vilket kan tala för att unga högriskpatienter med DLBCL skulle kunna gagnas av mer intensiv behandling. I framtiden vore det intressant att studera huruvida tillägg av etoposid är mer effektivt i kombination med vissa subtyper av DLBCL.

Sammanfattningsvis har den aktuella avhandlingen studerat relativt stora populationsbaserade kohorter av vuxna patienter med BL och DLBCL. Vi kan konstatera att standardbehandling för vuxna med BL behöver fastställas i randomiserade kontrollerade studier. Nyligen har den första randomiserade studien för behandling av vuxna patienter med BL börjat rekrytera patienter. Det är en internationell randomiserad fas III-studie som kommer att jämföra den högintensiva cytostatikaregimen CODOX-M/IVAC med den nyare, dosjusterade regimen, DA-EPOCH-R. I avsaknad av resultat från randomiserade studier belyser den aktuella avhandlingen tills vidare vikten av högintensiv cytostatikabehandling samt att nya behandlingsalternativ behövs framförallt för äldre patienter. Vidare kan intensifierad behandling eventuellt förbättra överlevnaden för DLBCL-patienter under 65 år.

De senaste åren har kunskapen kring det genetiska landskapet och tumorspecifika egenskaper hos lymfom ökat markant. Dessa forskningsframsteg kommer förhoppningsvis att bidra till utveckling av mer målinriktad terapi och möjliggöra förbättrad, individualiserad behandling framöver.

REFERENSER

1. Evens AM, Carson KR, Kolesar J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. *Ann Oncol.* 2013;24(12):3076-81.

2. 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):1569-80.

3. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood.* 2014;124(26):3870-9.

4. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42.

5. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii78-82.

6. Wåsterlid T, Brown PN, Hagberg O, et al. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Ann Oncol.* 2013;24(7):1879-86.

7. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):90-9.

8. Ek S, Dictor M, Jerkeman M, et al. Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008;111(2):800-5.

9. Wåsterlid T, Nordstrom L, Freiburghaus C, et al. Frequency and clinical implications of SOX11 expression in Burkitt lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2016:1-4.

10. Wåsterlid T, Hartman L, Szekely E, et al. Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Hematol Oncol.* 2015.

11. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104(3):626-33.

12. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004;104(3):634-41.

13. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet.* 2013;381(9880):1817-26.

14. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):525-33.

TOVE WÅSTERLID, MED DR & AT-LÄKARE, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET I SOLNA. F.D. DOKTORAND VID AVDELNINGEN FÖR ONKOLOGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET, TOVE.WASTERLID@GMAIL.COM

