

## Burkitt Lymphoma

Burkitt lymphoma (BL) เป็น highly aggressive B-cell lymphoma ที่มี translocation และ dysregulation ของ MYC protooncogene ทำให้มีอัตราการแบ่งตัวเร็ว ระยะเวลาของการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งเป็นเท่าตัว (doubling time) สั้น<sup>1</sup> ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยต่อมน้ำเหลืองโตหรือมีก้อนโตโดยเฉพาะบริเวณช่องท้อง หรือ อาจมีอาการแสดงแบบมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิดเฉียบพลัน

### การรักษา

เนื่องจากเซลล์มะเร็งใน BL มีอัตราการแบ่งตัวที่เร็ว การรักษาจึงจำเป็นต้องให้ยาบ่อยในระยะเวลาสั้น ๆ สูตรยามักประกอบด้วยเคมีบำบัดหลายชนิดในขนาดสูง เช่น methotrexate ขนาดสูง (3–6.7 g/m<sup>2</sup>) ร่วมกับการให้ intrathecal methotrexate เพื่อทำลายเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วและเพื่อหวังผลเป็น CNS prophylaxis ด้วยเนื่องจากผู้ป่วยมี CNS involvement ได้บ่อย จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ประสิทธิภาพของการให้ intrathecal therapy นั้นสามารถลดการเกิด CNS relapse ลงจากเดิมร้อยละ 30-50 เหลือร้อยละ 6–11<sup>2-4</sup> สำหรับยาในขนาดมาตรฐานที่ใช้ในการรักษาโรค DLBCL เช่น CHOP ไม่ได้ผลในการรักษา BL<sup>5</sup> และการฉายแสงรังสีก็ไม่มียกเว้นในการรักษาแม้ว่าโรคจะเป็นเฉพาะที่ก็ตามเนื่องจาก BL ตอบสนองได้รวดเร็วต่อเคมีบำบัด เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อยและมีการดำเนินโรคเร็ว ทำให้ยากที่จะทำการศึกษาแบบ clinical trial phase 3 อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่ให้ rituximab ใน first-line chemotherapy พบว่าเพิ่ม event-free survival<sup>5</sup> ปัจจุบันการให้ยา low-intensity infusion regimen DA-EPOCH ซึ่งเปลี่ยนการออกฤทธิ์ทางเภสัชจลนศาสตร์ทำให้มีระดับยาในเลือดยาวนานขึ้น พบว่าสามารถทดแทนการให้ยาแบบ high-intensity ได้ ทำให้ลดผลข้างเคียงต่อการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคประจำตัวหรือในผู้ป่วย HIV

สิ่งที่ต้องระวังอย่างมากในการรักษา BL คือ ภาวะ tumor lysis syndrome ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่ต้องป้องกัน ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยเคมีบำบัด ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดภาวะ tumor lysis syndrome ก่อนการรักษาได้ (spontaneous tumor lysis syndrome)<sup>6</sup> ซึ่งจะพบมี hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, metabolic acidosis และ renal failure การป้องกันมิให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ การให้น้ำเกลือหยอดเข้าหลอดเลือดดำอย่างน้อยวันละ 3 ลิตร ร่วมกับการให้ยาลดระดับยูริก ได้แก่ allopurinol ก่อนการรักษาประมาณ 2-3 วัน นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มี tumor burden สูง มี organ dysfunction หรือผู้ป่วยสูงอายุ ควรเริ่มให้ยาขนาดน้อยๆก่อน (cytoreductive pre-phase therapy) ตัวอย่างเช่น cyclophosphamide 200 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup> เป็นเวลา 5 วันก่อนเริ่มการรักษา<sup>6</sup>

ก่อนเริ่มการรักษา ควรประเมินผู้ป่วยตามความเสี่ยงของโรคเป็นกลุ่ม low risk หรือ high risk โดยกลุ่ม low risk ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีลักษณะเหล่านี้ครบทุกข้อ: stage ≤2, ECOG ≤1, normal LDH และ ขนาด tumor < 7 cm ครบทั้ง 4 ข้อ นอกนั้นจัดอยู่ในกลุ่ม high risk

สูตรเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา BL ในผู้ใหญ่ ดัดแปลงมาจากการสูตรที่ใช้รักษา BL ในเด็ก จนถึงปัจจุบันยังไม่มี การศึกษาแบบ randomized trial จึงไม่สามารถจะเปรียบเทียบประสิทธิผลของสูตรเคมีบำบัดแต่ละสูตรได้ สำหรับสูตรยาที่นิยม ใช้ในการรักษา BL (ตารางที่ 1) และได้ผลดี ได้แก่

### 1. Dose-adjusted EPOCH-R<sup>7</sup>

ผู้ป่วยกลุ่ม low risk พิจารณาให้ยา rituximab\* วันที่ 1 และอาจจะพิจารณาในวันที่ 5 รวมด้วย จำนวนสองรอบ หลังจากนั้นประเมินการตอบสนองด้วย PET scan หาก PET scan negative ให้การรักษาต่อยาเคมีบำบัดสูตรเดิมอีก 1 ครั้ง แต่ถ้า PET scan positive แนะนำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร DA-EPOCH-R ร่วมกับการให้ CNS prophylaxis ด้วย intrathecal methotrexate อีกทั้งหมด 4 ครั้ง ในกลุ่ม high risk แนะนำให้ DA-EPOCH-R (rituximab day 1) ร่วมกับการให้ CNS prophylaxis ด้วย intrathecal methotrexate ทั้งหมด 6 ครั้ง จากผลการศึกษาการให้ยาเคมีบำบัดสูตรนี้พบว่า มีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อย พบ grade 3-4 thrombocytopenia ร้อยละ 17 fever with neutropenia ร้อยละ 16 ภาวะ tumor lysis syndrome ร้อยละ 5 และ grade 3-4 mucositis ร้อยละ 19 โดยมีอัตรา 4-year event-free-survival (EFS) โดยรวมร้อยละ 84 แยกเป็นกลุ่ม low risk และ high risk ร้อยละ 100 และ 82 ตามลำดับ และ 4-year overall survival (OS) ร้อยละ 87

### 2. CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate) ร่วมกับ IVAC (ifosfamide, cytarabine, etoposide และ intrathecal methotrexate)<sup>8-10</sup>

มีการจำแนกผู้ป่วยตามความเสี่ยงของโรคเป็น low risk และ high risk โดยกลุ่ม low risk มีปัจจัย ได้แก่ มี extra-abdominal mass ตำแหน่งเดียวขนาดเล็กกว่า 10 cm หรือ มีก้อนในช่องท้องที่ผ่าตัดออกหมด และค่า serum LDH ปกติ นอกนั้นจัดอยู่ในกลุ่ม high risk

สำหรับผู้ป่วย low risk จะรักษาโดยให้ CODOX-M 3 รอบ ส่วนผู้ป่วย high risk จะให้การรักษาด้วย CODOX-M สลับกับ IVAC 2 รอบ คือ CODOX-M/IVAC/CODOX-M/IVAC ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 80 สามารถรับเคมีบำบัดครบ พบภาวะ severe toxicity ได้แก่ grade 3-4 neutropenia ร้อยละ 99 เกิดเลือดต่ำ ร้อยละ 86 และ mucositis ร้อยละ 45 อัตรา 2-year OS และ PFS ร้อยละ 67 และ 64 ตามลำดับ ต่อมาได้มีการศึกษาถึงประโยชน์ของการให้ rituximab ร่วมกับ CODOX-M/IVAC พบว่าไม่ได้เพิ่ม EFS และ OS<sup>11-13</sup>

### 3. Hyper-CVAD

โดยให้ hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin และ dexamethasone สลับกับ high dose methotrexate ร่วมกับ CNS prophylaxis โดยสลับ cycle ของ intrathecal methotrexate และ cytarabine ผลแทรกซ้อนจากการรักษาพบมี grade 3-4 hematologic toxicity โดยมี febrile neutropenia ร้อยละ 86 อัตรา complete remission rate และ 3-year OS ร้อยละ 81 และร้อยละ 49 ตามลำดับ<sup>14</sup> สำหรับประโยชน์ของการให้ rituximab ร่วมด้วยนั้นพบว่า มีอัตรา CR rate, 3-year EFS, 3-year DFS และ 3-year OS ร้อยละ 86, 80, 88 และ 88 ตามลำดับ<sup>15</sup>

สำหรับการศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย relapsed/refractory จนถึงปัจจุบันยังมีค่อนข้างน้อย เนื่องจากส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาแบบย้อนหลังที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อยและผู้ป่วยเกือบทั้งหมดเคยได้รับ multiagent chemotherapy ในขนาดสูงมาแล้วทั้งสิ้น ซึ่ง National Comprehensive Cancer Network guideline (NCCN) version 2022 ได้แนะนำสูตรเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วย relapsed/refractory BL ดังนี้ dose-adjusted EPOCH, ICE, IVAC, GDP และ high-dose cytarabine โดยแนะนำให้ร่วมกับ rituximab\* และถ้าผู้ป่วยตอบสนองพิจารณาให้การรักษาต่อยด้วย high-dose chemotherapy ร่วมกับ

autologous stem cell transplant หรือ allogeneic stem cell transplant ถ้าผู้ป่วยอายุน้อยและมีสภาวะร่างกายเหมาะสม  
16-18

สำหรับโรค lymphoblastic lymphoma/leukemia แนะนำให้การรักษาตามแนวทางการรักษาโรค acute lymphoblastic leukemia ในผู้ใหญ่

## สรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วย BL

### Newly diagnosed BL

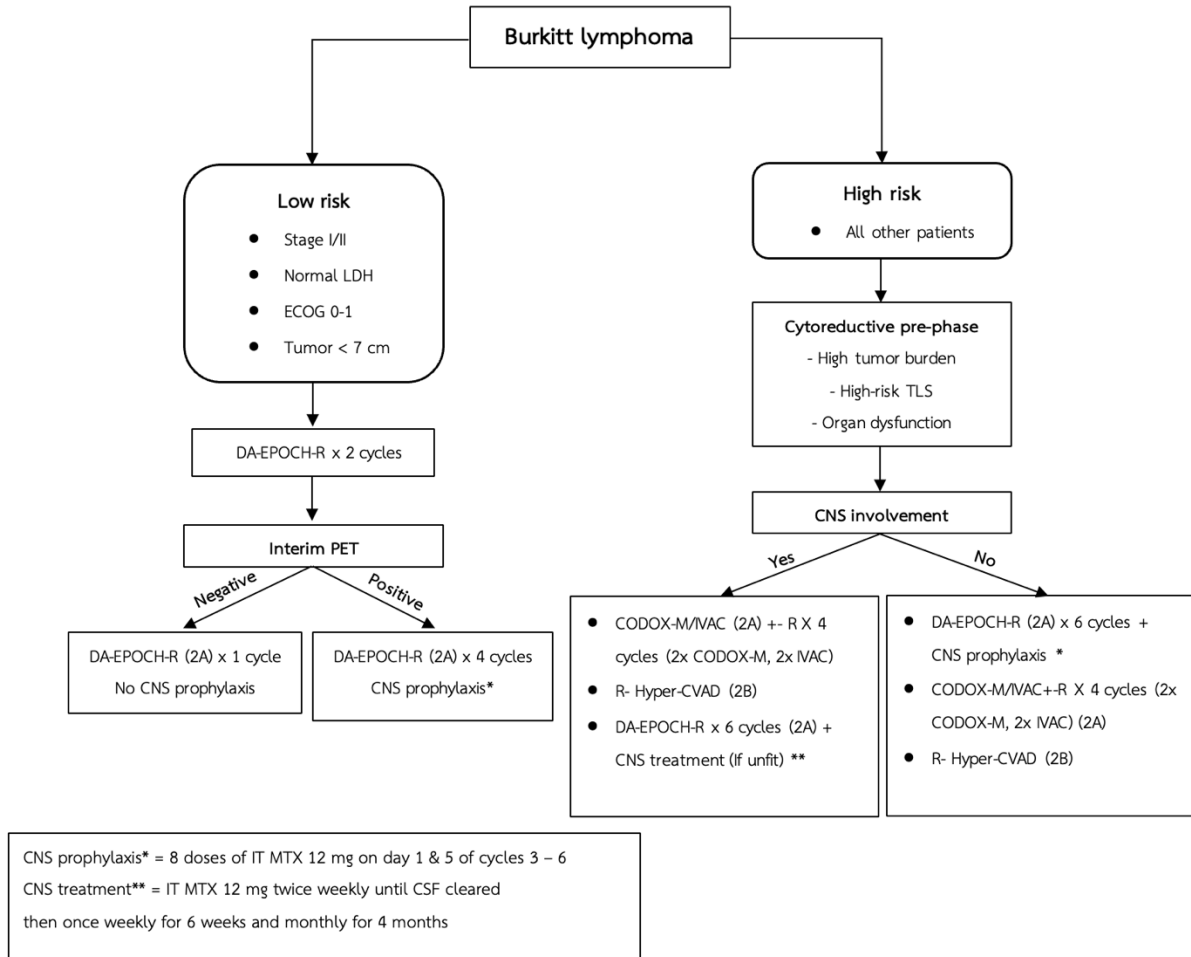
1. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin + rituximab\*) + intrathecal methotrexate (IIA)
  - Low-risk (stage  $\leq 2$ , ECOG  $\leq 1$ , normal LDH และ tumor < 7 cm)
    - DA-EPOCH -R\* และปรับการรักษาตามผล PET scan หลังการรักษาครั้งที่ 2 (IIA)
  - High-risk
    - DA-EPOCH -R\* x 6 cycles (IIA)
2. CODOX-M/IVAC+/-R
  - Low-risk (single extra-abdominal mass <10 ซม. หรือ ผ่าตัดก้อนในช่องท้องออกหมด และ normal LDH)
    - CODOX-M x 3 cycles (IIA)
  - High-risk
    - CODOX-M/IVAC/CODOX-M/IVAC (IIA)
3. HyperCVAD x 6-8 cycles (IIB)

นอกจากนี้ ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการป้องกัน tumor lysis syndrome ก่อนการรักษา (IIA) ผู้ป่วยที่มี high tumor burden หรือ organ dysfunction แนะนำให้ cytoreductive pre-phase โดยการให้ cyclophosphamide 200 mg/m<sup>2</sup> ร่วมกับ prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup> เป็นเวลา 5 วันก่อนให้ยาเคมีบำบัด (IIA)

### Relapsed/refractory BL

1. Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisolone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin) + rituximab + intrathecal methotrexate (IIA)
2. ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) + rituximab + intrathecal methotrexate (IIC)
3. IVAC (ifosfamide, cytarabine, etoposide) + rituximab + intrathecal methotrexate (IIB)
4. GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) (IIC)
5. High-dose cytarabine (IIC)
6. Best supportive care ในผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำหลายครั้งและหรือสภาวะร่างกายไม่พร้อมที่จะรับเคมีบำบัด (IIA)

ผู้ป่วยอายุน้อย มีสภาวะร่างกายเหมาะสม และตอบสนองต่อ salvage chemotherapy ชำรงต้น (complete or partial remission) แนะนำให้การรักษาต่อด้วย high-dose chemotherapy และ autologous stem cell transplant หรือ allogeneic stem cell transplant (IIA)



ตารางที่ 1 สูตรเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วย Burkitt lymphoma/leukemia ที่ไม่ได้ติดเชื้อ human immunodeficiency virus

<p><b>Dose-adjusted EPOCH-R(R)*</b></p> <p>Infusion agents</p> <p>Etoposide 50 mg/m<sup>2</sup> IV infusion day 1-4</p> <p>Vincristine 0.4 mg/m<sup>2</sup> (no cap) IV infusion day 1-4</p> <p>Doxorubicin 10 mg/m<sup>2</sup> IV infusion day 1-4</p> <p>Bolus agents</p> <p>Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> IV day 5</p>
---

Prednisolone 60 mg PO BID day 1–5

Biologic agents

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV infusion 6 h day 1 (and day 5 in **Dose-adjusted EPOCH-RR**)

G-CSF 5 µg/kg IV day 6 until ANC recovery

\*ศึกษารายละเอียดในการปรับระดับยาที่

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1308392/suppl\\_file/nejmoa1308392\\_appendix.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1308392/suppl_file/nejmoa1308392_appendix.pdf)

#### **CODOX-M regimen, with further modification for age > 65 years**

Cyclophosphamide 800 mg/m<sup>2</sup> IV day 1

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> (max 2 mg) IV day 1

Doxorubicin 40 mg/m<sup>2</sup> IV day 1

Cytarabine 70 mg IT day 1

Cyclophosphamide 200 mg/m<sup>2</sup> IV day 2–5 daily

Cytarabine 70 mg IT day 3

Vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV day 8

Age ≤ 65 years day 10

Methotrexate 300 mg/m<sup>2</sup> IV 1 h

Methotrexate 2700 mg/m<sup>2</sup> IV given over next 23 h

Age > 65 y day 10

Methotrexate 100 mg/m<sup>2</sup> IV 1 h

Methotrexate 900 mg/m<sup>2</sup> IV given over next 23 h

Leucovorin Day 11

15 mg/m<sup>2</sup> IV at h 36 from start of IV methotrexate

15 mg/m<sup>2</sup> IV every 3 h between 36–48 h

15 mg/m<sup>2</sup> IV then every 6 h until methotrexate level is < 5x10<sup>-8</sup> M

G-CSF 5 µg/kg SC Day 13 daily until granulocyte count >1x10<sup>9</sup>/L

Methotrexate 12 mg IT day 15

Leucovorin 15 mg PO day 15 24 h after IT methotrexate

Next cycle on the day that the unsupported absolute granulocyte count is more than 1.0x10<sup>9</sup>/L, with an unsupported platelet count of more than 75 x 10<sup>9</sup>/L.

#### **Hyper-CVAD**

Course A:

Cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> IV over 3 h q 12 h x 6 doses day 1, 2, and 3

Methotrexate 12 mg IT day 2

Doxorubicin 50 mg/ m<sup>2</sup> IV day 4

Vincristine 2 mg IV day 4 and 11

Dexamethasone 40 mg/day IV or PO day 1–4 day 11–14

Cytarabine 70 mg IT day 7

Course B:

Methotrexate 1000 mg/ m<sup>2</sup> IV over 24 h day 1

Leucovorin 25 mg/ m<sup>2</sup> IV 24 h after starting methotrexate infusion q 6 h X 6 doses

Sodium bicarbonate 600 mg PO (starting day before methotrexate) TID X 4 days

Cytarabine 3000 mg/ m<sup>2</sup> IV over 2 h q 12 h X 4 doses day 2–3

### เอกสารอ้างอิง

1. Leoncini L, Campo E, Stein H, et al. Burkitt lymphoma In Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer. Lyon 4th ed. 2017;330–4.
2. Hill QA, Owen RG. CNS prophylaxis in lymphoma: who to target and what therapy to use. *Blood Rev.* 2006;20:319-32.
3. Sariban E, Edwards B, Janus C, Magrath I. Central nervous system involvement in American Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1983;1:677-81.
4. Bernstein, JI, Coleman, CN, Strickler, JG, et al. Combined modality therapy for adults with small noncleaved cell lymphoma (Burkitt's and non-Burkitt's types). *J Clin Oncol.* 1986;4:847-58.
5. Smeland S, Blystad AK, Kvaloy SO, et al. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Ann Oncol.* 2004;15:1072-8.
6. Hsu HH, Chan YL, Huang CC: Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: Clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol.* 2004;17:50-6.
7. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson J, et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma [published online May 26, 2020]. *J Clin Oncol.* doi: 10.1200/JCO.20.00303
8. 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; 14:925-34.
9. Adde M, Shad A, Venzon D, et al. Additional chemotherapy agents improve treatment outcome for children and adults with advanced B-cell lymphomas. *Semin Oncol.* 1998;25:33-9.
10. Wasterlid 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;24:1879-66.

11. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol.* 2011;22:1859-64.
12. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC I adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002;13:1264-74.
13. Mead GM, Barrans SL, Qian W, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood.* 2008;112:2248-60.
14. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1999; 17:2461-70.
15. Thomas DA, Faderi 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;106:1569-80.
16. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369:1915-25.
17. National Comprehensive Cancer Network. B-cell Lymphoma (Version 2.2017). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell\\_lymphoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_lymphoma.pdf). Accessed February 20, 2017.
18. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:177-81.