

Intensiv kjemoterapi ved Burkitts lymfom og aggressivt non-Hodgkins lymfom



Medisin
og vitenskap

Kliniske studier de siste 20 årene viser at bruk av intensive cytostatikaregimer bedrer overlevelsen for barn og ungdom med ulike undergrupper av non-Hodgkins lymfom og for voksne pasienter med Burkitts lymfom. Vi presenterer våre erfaringer for pasienter over 15 år fra perioden 1992–99 med Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)-regimet, en behandlingsprotokoll for barn med non-Hodgkins lymfom eller akutt lymfatisk B-celleleukemi.

Av totalt 43 pasienter fikk 34 pasienter regimet som primærbehandling. Overlevelsedata for 24 pasienter i alder 15–69 år med Burkitts lymfom/akutt lymfatisk B-celleleukemi viser en estimert femårs totaloverlevelse på 70 % (75 % for Burkitts lymfom alene). Åtte av ti ungdommer i alderen 15–20 år med andre aggressive lymfomer er i live uten sykdom. Ni voksne pasienter som fikk behandlingen ved tilbakefall/progrediering døde i løpet av seks år. Den hematologiske toksisitet var betydelig, men håndterbar. Ingen pasient døde av blødning på grunn av trombopeni eller av infeksjon i nøyotropen fase.

BFM-regimet gir gode resultater som primærbehandling ved Burkitts lymfom både hos barn og voksne og ansees som standardbehandling i Norge. Det er uavklart om unge voksne pasienter med utbredt sykdom av andre typer av aggressive non-Hodgkins lymfomer også bør gis primærbehandling etter samme prinsipper.

Det mest betydelige fremskritt i lymfombehandling de siste årene er oppnådd ved å behandle Burkitts lymfom og akutt lymfatisk B-celleleukemi (B-ALL eller L3 etter FAB-klassifikasjonen) med blokker på minst fem dager med høyintensiv kjemoterapi med to til tre ukers intervall (1–10). Den tyske Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)-gruppen har gjennomført flere store kliniske studier av barn og ungdom med Burkitts lymfom/B-ALL med imponerende resultater gjennom de siste 20 år (5, 8, 9, 11). Fraksjonert cyklofosamid og ifosamid samt høydose meto-

Harald Holte

harald.holte@klinmed.uio.no

Sigbjørn Smeland

Anne Kirsti Blystad

Stein Kvaløy

Fagområde for medikamentell terapi

Det Norske Radiumhospital

0130 Oslo

Jens Hammerstrøm

Hematologisk seksjon

Medisinsk avdeling

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

Geir E. Tjønnfjord

Seksjon for blodsykdommer

Medisinsk Avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

Holte H, Smeland S, Blystad AK, Kvaløy S, Hammerstrøm J, Tjønnfjord GE.

Intensive chemotherapy in Burkitt's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 364–9.

Background. Clinical studies over the last 20 years using more intensive cytostatic regimens show improved results in children and adolescents with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and in adult patients specifically with Burkitt's lymphoma.

Material and methods. We present a retrospective analysis of the use of the Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) regimen for patients older than 15 years from three Norwegian university hospitals during the 1992–99 period.

Results. Survival data for 24 patients 15–69 years old with Burkitt's lymphoma/B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) show an estimated overall five year survival of 70 % (75 % for Burkitt's lymphoma only). Eight of ten adolescent patients 15–20 years old with other aggressive lymphomas were alive and disease free at last follow-up. All nine patients given the regimen after failure of prior therapy died of lymphoma within six years.

Interpretation. The BFM regimen yields impressive results as the primary treatment of adolescent and adult patients with Burkitt's lymphomas/B-ALL.

treksat med leukovorin redning synes å være av spesiell betydning. Behandlingsvarigheten er kort og inneholder ikke vedlikeholdsbehandling. For flere protokoller modifiseres intensiteten og varigheten av behandlin-

gen etter hvilken risikogruppe pasienten tilhører (8, 9). Fem års sykdomsfri overlevelse og totaloverlevelse på over 90 % har vært rapportert for barn og ungdom. Tilsvarende behandling gir bedret overlevelse også for voksne pasienter med Burkitts lymfom og B-ALL (3, 4, 6, 7, 12).

De samme regimer som er laget for Burkitts lymfom, har også vært gitt til pasienter yngre enn 18 år med diffuse storcellede B-cellelymfomer og storcellede anaplastiske lymfomer. Man har oppnådd en estimert femårs totaloverlevelse på henholdsvis 95 % og 85 % (9, 11). Voksne pasienter med storcellet B-cellelymfom eller storcellet anaplastisk T-cellelymfom er imidlertid ikke blitt behandlet med tilsvarende regimer, med få unntak (13).

For pasienter med aggressive non-Hodgkins lymfomer med primær behandlingssvikt eller tidlig tilbakefall etter primærbehandling er prognosen dårlig, med sykdomsfri overlevelse etter tre år på mindre enn 25 %. Bruk av høydosebehandling med autolog stamcellestøtte for kjemosensitiv sykdom synes imidlertid å bedre overlevelsen også for denne gruppen (14).

Vi presenterer her vår erfaring med BFM-basert kjemoterapi for tre pasientgrupper:

– Pasienter i alder 15–70 år med Burkitts lymfom/B-ALL

– Pasienter i alder 15–20 år med diffuse storcellede B-cellelymfomer, storcellet anaplastisk lymfom og aggressive T-cellelymfomer (T-lymfoblastiske lymfomer ekskludert)

– Pasienter i alder 15–60 år med aggressive non-Hodgkins lymfomer (lymfoblastiske lymfomer og Burkitts lymfom ekskludert) med primær behandlingssvikt eller tidlig tilbakefall (innen tre måneder) etter tidligere kjemoterapi

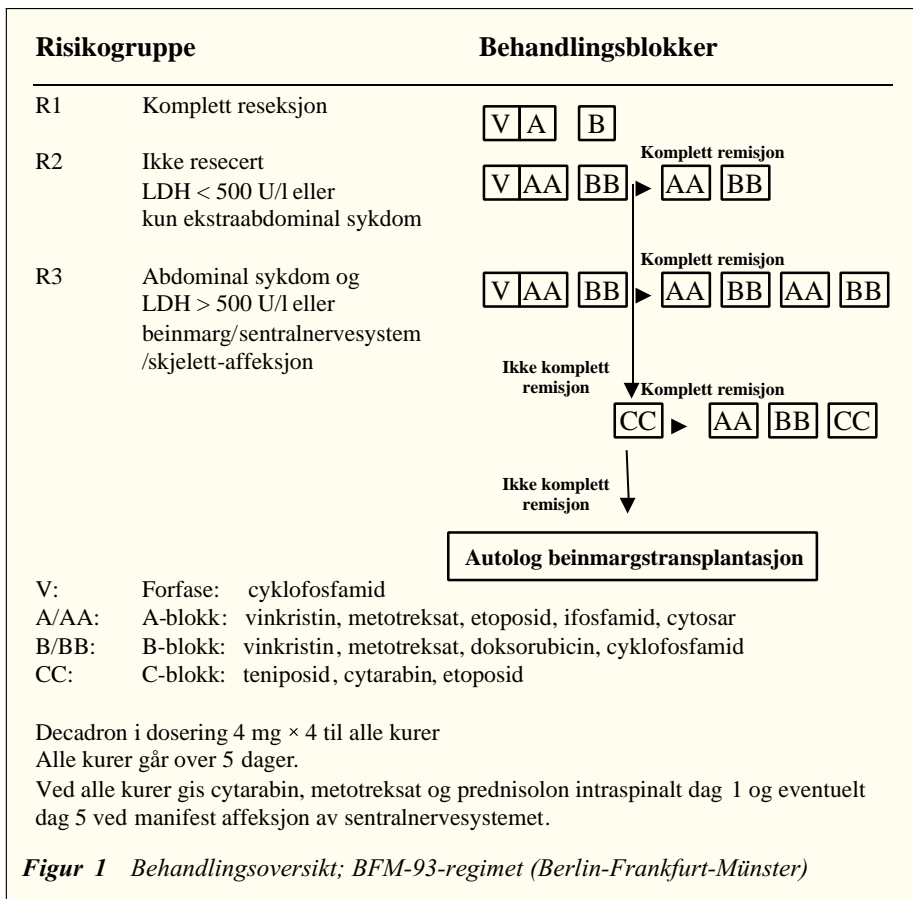
Materiale og metoder

Pasienter som oppnådde partiell eller komplett remisjon, var aktuelle for konsoliderende behandling med høydosebehandling med autolog stamcellestøtte. Til sammen 43 pasienter i alder 15–69 år gamle fra tre regionssykehus ble inkludert i en retrospektiv analyse av effekt og gjennomførbarhet.

Pasienter

Fra 1994 (1992 for Regionsykehuset i Trondheim) til 1999 ble totalt 43 pasienter i alderen 15–69 år (median alder 25 år) med aggressive non-Hodgkins lymfomer eller B-ALL behandlet etter BFM-regimet ved tre norske regionssykehus. Alle tilfredsstilte de tidligere presenterte inklusjonskriterier.

Utredning av pasientene bestod av, foruten sykehistorie og klinisk undersøkelse, røntgen thorax, CT thorax og abdomen med bekken, ultralydundersøkelse av lever og milt, blodprøver med SR, blodtelling med differensialtelling av hvite blodceller, lever- og nyrefunksjonsprøver, elektrolytter og serumproteinelektroforese. Cerebrospinal-



væske ble rutinemessig undersøkt for maligne celler hos pasienter med Burkitts lymfom/B-ALL. Klinisk stadium ble klassifisert etter Ann Arbor-systemet (15), og for sammenlikning med resultater fra barne- og ungdomsstudier ble pasientene inndelt i terapigruppe 1–3 etter BFM-gruppens retningslinjer (9). De historiske kontrollpasientene utgjøres av pasienter behandlet ved Det Norske Radiumhospital i årene 1983–94 med kriterier som for hhv. første (29 pasienter) og annen gruppe (19 pasienter).

Histologi

Den histologiske diagnosen ble stilt på tumorvev fra lymfompatientene etter REAL-klassifikasjonen (16) og på beinmargaspirasjon/biopsi fra leukemipasientene. B-celle-neoplasier med en av de karakteristiske c-myc/IgH-translokasjonene ble klassifisert som B-ALL når ≥ 25 % blaster ble påvist på beinmargsutstryk eller ved væskestrømscytometri. Den histologiske diagnose for pasienter med Burkitts lymfom behandlet ved Det Norske Radiumhospital i perioden 1983–94 er revidert for å få en enhetlig diagnose.

Behandling

Pasientene fikk BFM-basert kjemoterapi som primærbehandling eller ved svikt ved annen kjemoterapi i henhold til ulike BFM-protokoller; BFM-81, -83, -90 (4, 5, 7–10).

Hovedmodifikasjonen ved BFM-90 sammenliknet med tidligere protokoller er stratifisering av behandlingsvarighet etter laktatdehydrogenaseverdi før behandlingsstart og at flere pasienter får høydosebehandling med metotreksat. BFM-protokollen for voksne pasienter med B-ALL har en aldersjustering av høydose metotreksat-dosen (German Adult ALL 05/93-protokoll). Pasientene ble stratifisert til terapiarm og risikogruppe i henhold til protokoll (5, 6, 8, 9) (fig 1). Pasienter med perifert T-cellelymfom ble behandlet i henhold til BFM-terapiarm for storcellede anaplastiske lymfomer (11).

Historiske kontrollpasienter med aggressivt non-Hodgkins lymfom ble behandlet med cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednison (CHOP)-basert kjemoterapi. I kontrollgruppen med Burkitts lymfom varierte behandlingen etter tidsperiode: I årene 1983–87 fikk pasientene MmCHOP; åtte kurer med CHOP supplert for de første seks kurer med metotreksat 12 mg intratekalt og metotreksat 2 g/m² intravenøst med leukovorin redning. I årene 1987–94 fikk pasientene som oppnådde komplett eller nær komplett remisjon etter MmCHOP i tillegg høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (cyklofosamid 120 mg/kg og helkroppsstråling, 13 Gy på ti fraksjoner i løpet av fem dager, etterfulgt av reinfusjon av autologe stamceller).

Tabell 1 Karakteristika for pasienter i de ulike gruppene

	Burkitt/ B-ALL BFM- behandling	Burkitt 1983–87 MmCHOP	Burkitt 1987–94 MmCHOP + HMAS	Aggressive lymfomer, < 20 år 1994–99 BFM- behandling	Aggressive lymfomer < 20 år 1983–94 CHOP	Tidligere behandlings- svikt BFM- behandling
Antall pasienter	24 (20) ¹	12	17	10	19	9
Kjønn ²						
Kvinner	5 (4) ¹	3	9	3	11	3
Menn	19 (16) ¹	9	8	7	8	6
Alder (år), median (spredning)	32 (15–69) (27 (15–69)) ¹	29 (15–44)	40 (15–66)	17 (15–20)	18 (15–19)	26 (15–56)
Observasjon (md.)	36 (16–100) (33 (16–92)) ¹	–	89 (52–142)	27 (18–68)	99 (43–143)	–
Stadium 1	8	4	5	2	0	1
Stadium 2	3	1	2	3	6	1
Stadium 3	1	1	0	0	2	0
Stadium 4	12 (8) ¹	6	10	5	11	7
LDH > 450	13 (9) ¹	8	11	7	12	4
ECOG ³ > 1	11 (9) ¹	3	5	3	2 ⁴	3
Ekstranodal sykdom, > 1 lokalisasjon	7 (6) ¹	5	9	2	5	5
IPI-skåre ⁵ ≤ 1	11	6	9	5	8 ⁴	4
IPI-skåre > 1	13 (9) ¹	6	8	5	5 ⁴	5
Risikogruppe ⁶ 1	2	–	–	0	–	0
Risikogruppe 2	10	–	–	6	–	3
Risikogruppe 3	12	–	–	4	–	6

¹ Tall i parentes gjelder pasienter med Burkitts lymfom² Khikvadrat p = 0,036 BFM versus MmCHOP + HMAS for Burkitts lymfom
p = 0,153 BFM versus CHOP for pasienter under 20 år³ ECOG representerer pasientens allmenntilstand (skåre 0–4), 0 tilsvarer pasienter med normal allmenntilstand, 4 sengebundne pasienter⁴ Data mangler for 6 pasienter⁵ International prognostic index (IPI). Risikofaktorer for overlevelse. Hver av faktorene LDH > 450, stadium 3–4 og ECOG-status > 1 gir ett poeng⁶ Som definert i Materiale og metoder

Responskriterier og statistikk

Behandlingens effekt ble vurdert ut fra hendelsesfritt forløp og total- overlevelse. Hendelser ble definert som tidlig død, initial behandlingssvikt, tilbakefall, sekundær malignitet og død av annen årsak (8). Tidlig død ble definert som død uavhengig av årsak innen første uke etter innleggelse i sykehus. Kaplan-Meier-metoden ble brukt for overlevelsesanalyser (17) og overlevelseskurvene ble sammenliknet ved hjelp av logrank-testen (18). $P < 0,05$ ble ansett som statistisk signifikant.

Resultater

43 pasienter ble behandlet med BFM-basert kjemoterapi. 34 var tidligere ubehandlet. 20 pasienter hadde Burkitts lymfom og fire B-ALL og ti ungdommer aggressivt non-Hodgkins lymfom (Burkitts lymfom og lymfoblastlymfom ekskludert). Gjennomsnittlig oppfølgingstid for overlevende pasienter var 31 måneder. Tab 1 viser fordelingen av pasienter på alder, stadium, International Prognostic Index (IPI) (19), antall ekstranodale lokalisasjoner (≤ 1 mot > 1) og risikogrupper. Pasientene som fikk BFM-basert behandling var sammenliknbare med kontroll-

gruppene med hensyn til disse prognostiske faktorene. Flere menn fikk BFM-basert behandling i både Burkitts lymfom- og ungdomsgruppen. For pasientene med Burkitts lymfom er forskjellen signifikant i forhold til de pasientene som har fått MmCHOP + høydosebehandling med stamcellestøtte (tab 1). Histologi er vist i tabell 2. Immunfenotyping viste B-cellefenotype hos 37 pasienter (86%), T-cellefenotype hos fem (12%) og non-T, non-B hos en pasient. Alle tre pasienter med T-cellefenotype som fikk behandling for svikt under eller etter tidligere kje-

moterapi, hadde perifert T-cellelymfom. Antall pasienter som fikk behandling etter de ulike protokoller var: BFM-81/83: to, BFM-86: tre, BFM-90: 38.

Overlevelse

Burkitts lymfom/B-ALL. Estimert femårs-overlevelse, dødsårsak og status ved siste observasjon er vist i tabell 3. Med en median oppfølgingstid på 36 måneder var den estimerte femårs-overlevelsen 70% for pasienter med Burkitts lymfom/B-ALL. To pasienter døde innen en uke (tidlig død), en grunnet akutt tumorlysesyndrom og en av bakteriell septikemi. Av de fire pasientene som ikke oppnådde komplett remisjon etter BFM-behandling, gjennomgikk to pasienter høydosebehandling med stamcellestøtte, men døde senere av lymfom. En pasient som oppnådde en forsinket komplett respons, gjennomgikk konsoliderende høydosebehandling, og en annen pasient gjennomgikk høydosebehandling i annen komplett remisjon (tab 2), begge i henhold til protokoll. Begge er i live i komplett remisjon etter oppfølging i henholdsvis 53 og 30 måneder.

Overlevelsesdata for pasienter med Burkitts lymfom etter BFM-behandling ble

Tabell 2 Histologisk diagnose. Tallet i parentes angir antall pasienter som fikk BFM-behandling primært

Diffust storcellet B-celle-lymfom	13 (8)
Storcellet anaplastisk lymfom	2 (1)
Perifert T-cellelymfom	4 (1)
Burkitts lymfom	20 (20)
B-ALL	4 (4)
Totalt	43 (34)

sammenliknet med historiske kontrollpasienter behandlet med andre regimer (fig 2). Overlevelsen er signifikant bedre for BFM-gruppen enn for gruppen av pasienter behandlet med MmCHOP i perioden 1983–94 ved Radiumhospitalet ($p < 0,003$). Det var ingen signifikant forskjell mellom BFM-gruppen sammenliknet med pasientene som fikk behandling i perioden 1987–94. Den estimerte femårs totaloverlevelsen er 75 % for BFM-gruppen og 65 % for MmCHOP-gruppen konsolidert med høydosebehandling ($p = 0,67$). I MmCHOP-gruppen er alle ti pasienter som oppnådde en god remisjon (av totalt 17) og som fikk høydosebehandling, i live i første komplette remisjon.

Ungdomsgruppen. Estimert femårsoverlevelse, dødsårsak og status ved siste observasjon er vist i tabell 3. To pasienter som ikke var i komplett remisjon etter kjemoterapi alene, ble sykdomsfrie etter lokal strålebehandling og er fortsatt i live i komplett remisjon etter henholdsvis 68 og 31 måneders oppfølgingstid. Overlevelsen til ungdomspasientgruppen som fikk BFM-basert behandling ble sammenliknet med en historisk kontrollgruppe av ungdomspasienter (fig 2). Den estimerte femårs totaloverlevelsen er 80 % for pasientene som fikk primær BFM-basert kjemoterapi og 63 % for pasientene som fikk CHOP.

Behandling med BFM-regimet ved svikt under/etter tidligere kjemoterapi. Etter oppfølging seks år er alle pasientene i denne gruppen døde. Ingen av pasientene oppnådde komplett remisjon ved BFM-regi-

Tabell 3 Primær BFM-behandling. Overlevelse, dødsårsak og status ved siste observasjon

	Burkitt/B-ALL		Ungdomsgruppen	
	Antall n = 24	(%)	Antall n = 10	(%)
Estimert totaloverlevelse etter fem år		(71)		(80)
Estimert hendelsesfri overlevelse etter fem år		(67)		(60)
Tidlig død	2	(8)	1	(10)
Primær behandlingssvikt	4	(17)	2	(20)
Tilbakefall	2	(4)	1	(10)
I live i første komplette remisjon	16	(67)	8 ¹	(80) ¹
I live i andre komplette remisjon	1	(4)	0	(0)
I live med sykdom	0	(0)	0	(0)
Død uten relasjon til lymfom	0	(0)	0	(0)

¹To pasienter oppnådde første komplette remisjon etter strålebehandling i tillegg til kjemoterapi

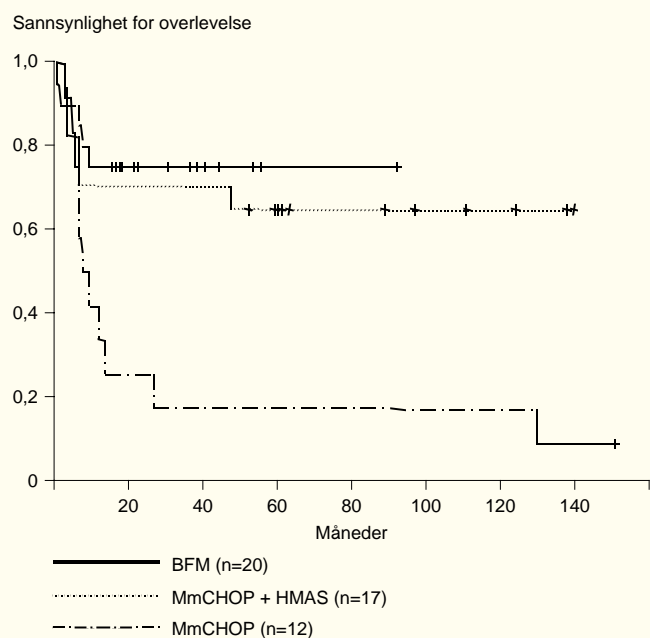
met. Fem av seks pasienter som oppnådde partiell respons, gjennomgikk høydosebehandling med stamcellestøtte.

Gjennomførbarhet og toksisitet av behandlingen

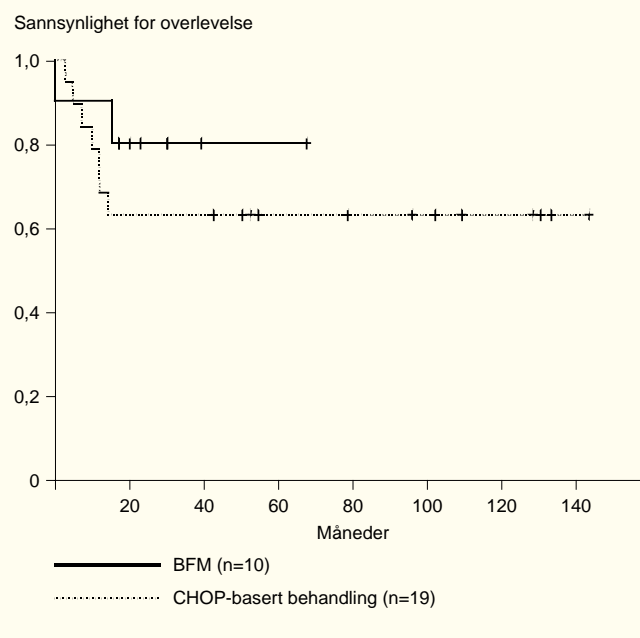
Totalt ble det gitt 167 kurer til 43 pasienter. 38 pasienter fikk mer enn én kur. For de fem pasientene som kun fikk én kur, var årsakene til at pasientene ikke gjennomførte videre behandling tidlig død (tre pasienter) og initial behandlingssvikt (to pasienter). Hos en pasient med perifert T-cellelymfom ble BFM-behandling stoppet etter to kurer på grunn av metotreksatbetinget nyretoksitet,

og hos en pasient ble dosen redusert med 25 % på grunn av multiorgantoksitet, inkludert mukositt/kolitt. Hos den førstnevnte pasienten ble behandlingen endret til standard CHOP-kjemoterapi, og pasienten er i komplett remisjon med normal nyrefunksjon. Av de gjenværende 36 pasientene, fikk 29 pasienter doser som foreskrevet i protokoll, og 14 av disse pasientene fikk behandling uten utsettelse av noe slag. Hovedårsaken til de mindre dosereduksjoner (5–10 %) som ble foretatt for de gjenværende sju pasienter, var mukositt.

Beinmargstoksitet var hovedårsaken til behandlingsutsettelse. Hematologisk toksi-



Figur 2 Burkitts lymfom. Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse etter behandlingsregime. HMAS = høydosebehandling med stamcellestøtte



Figur 3 Aggressive lymfomer (diffust storcellet B, storcellet anaplastisk og perifer T-celletepe) hos ungdom i aldersgruppen 15–20 år. Kaplan-Meier-kurver for totaloverlevelse etter behandlingsregime

sitet var betydelig, men håndterbar. Febril nøytropeni forekom i 55 % av kurene. Bakterievekst i blodkulturer ble påvist under 9,6 % av kurene. Det var behov for plate-transfusjon etter 30 % av kurene. Hele 95 % av pasientene opplevde febril nøytropeni, og 55 % hadde behov for platetransfusjon minst én gang under behandlingen, men ingen dødsfall som skyldtes infeksjon eller blødning i aplasifase ble observert. Basert på interimdata som viste en 53 % risiko for å utvikle febril nøytropeni etter en vilkårlig kur, ble filgrastim (G-CSF) gitt profylaktisk til alle pasienter ved Radiumhospitalet fra 1.12.1998 i henhold til retningslinjene til American Society for Clinical Oncology (ASCO) for bruk av vekstfaktorstøtte (20). Dette syntes ikke å influere på hyppigheten av febril nøytropeni (86 % for de følgende 21 kurer).

Diskusjon

Den estimerte femårs totaloverlevelsen for pasienter med Burkitts lymfom/B-ALL var 70 %. Dette er i samsvar med publiserte data for voksne pasienter med B-ALL behandlet med BFM-regimer (71 % leukemifri overlevelse) (6) og for voksne pasienter behandlet for Burkitts og burkittliknende lymfom med liknende protokoller (3, 4, 10). Resultatene kan synes dårligere enn for barn med Burkitts lymfom eller B-ALL (89 % hendelsesfri overlevelse etter seks år) (8). I overensstemmelse med publiserte data var overlevelsen for pasienter som oppnådde en komplett remisjon utmerket med 17 av 18 pasienter i live i komplett remisjon (en pasient i annen komplett remisjon) etter en median oppfølgingstid på 31 måneder. Vi observert til tilbakefall innen tre måneder etter avsluttet behandling og ingen tilbakefall etter denne tidsperioden, noe som er i overensstemmelse med resultatene til Reiter og medarbeidere (5, 9). Konsoliderende høydosebehandling for pasienter med Burkitts lymfom i første komplette remisjon eller vedlikeholdskjemoterapi for B-ALL-pasienter er derfor ikke indisert etter BFM-behandling. Overlevelsen for pasienter som fikk BFM-behandling, var signifikant bedre enn for pasienter behandlet med MmCHOP fra 1983–87 og tilsvarende overlevelsen til pasienter behandlet i perioden 1987–94 (MmCHOP konsolidert med høydosebehandling med stamcellestøtte). Materialet er imidlertid lite, og generelt bør man utvise forsiktighet i sammenlikning med historiske kontrollmaterialer. Høydosebehandling medfører langtidsbivirkninger som infertilitet i større grad enn annen behandling. Behandlingen er dessuten ressurskrevende. Siden BFM-regimet fører til minst like gode resultater uten myeloablative behandling (høydosebehandling med stamcellestøtte), ansees BFM-liknende kjemoterapi som standardbehandling for Burkitts lymfom og B-ALL i Norge. Det er verdt å merke seg at også eldre pasienter (over 50 år) hadde nytte av denne meget aggressive kjemoterapi,

med fire av seks pasienter i live i komplett remisjon. Med den aldersjusterte dosen av metotreksat er BFM-behandling gjennomførbar for pasienter opptil 70 år.

Den estimerte femårs totaloverlevelsen var 80 % for ungdomsgruppen (15–20 år) med diffust storcellet B-celle-, anaplastisk storcellet- og perifert T-cellelymfom. Disse resultater er i overensstemmelse med publiserte resultater for pediatriske pasienter (4, 9, 10) og er minst like gode som for vår historiske kontrollgruppe (fig 3). Langtidstoksisitet er viet stor oppmerksomhet hos pasienter som helbredes for malignt lymfom, og det er betydelige forskjeller i doser av de ulike cytostatika mellom BFM-regimet og standard antracyklinbasert kjemoterapi som CHOP-regimet. Potensielt kardiotoxiske antracyklindoser over 250 mg/m² bør unngås i pediatriske cytostatikaregimer (21). Den kumulative dosen av antracykliner for de fleste pasienter med BFM-behandling er 100–150 mg/m², mot 400 mg/m² ved åtte CHOP-kurer. Forskjellen kan potensielt influere på risikoen for å utvikle senere hjertesvikt, spesielt for pasienter som i tillegg får strålebehandling mot mediastinum. I motsetning til CHOP inneholder BFM-regimet ifosamid som er potensielt nefrotoksisk. Den kumulative dosen, så vel som enkelt-dosene, er imidlertid langt lavere enn det som forventes å kunne gi langtidsnefrotoksisitet. Selv om det ikke foreligger randomiserte studier, anser vi, basert på publiserte data (9), regimet for å være bedre enn CHOP-regimet for disse histologiske gruppene for pasienter opptil 18 år. Et viktig spørsmål for fremtidige studier er hvorvidt eldre aldersgrupper også vil profittere på BFM-regimet, som har en styrket behandling mot lymfom i sentralnervesystemet, sammenliknet med CHOP-regimet. Et liknende regime, LMB-regimet (lymphoma Malin type B), har vært brukt i en prospektiv studie på voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom. Man oppnådde en åtteårs totaloverlevelse på 73 % etter en median oppfølgingstid på 94 måneder (12).

Pasienter med progrediering under eller tidlig etter behandling har dårlig prognose. Alle pasienter døde innen seks år i denne studien. Tre av ni pasienter i denne gruppen hadde perifert T-cellelymfom, som medfører en dårlig prognose. Ingen pasienter oppnådde komplett remisjon, og konsoliderende høydosebehandling for pasienter som bare delvis responderte influerte ikke på overlevelsen. Kjemoresistens for denne selekterte gruppen kan ikke overvinnes med denne typen av doseintensifikasjon, og denne gruppen har behov for nye behandlingsstrategier.

Vår konklusjon er at intensiv BFM-basert kjemoterapi er gjennomførbart for pasienter opptil 70 år. Overlevelsesdataene bekrefter at denne typen behandling bør være standardbehandling for voksne pasienter med Burkitts lymfom/B-ALL. Behandlingsresultatene for ungdomsgruppen med andre aggressive non-Hodgkins lymfomer enn Burkitts lymfom og lymfoblastlymfom synes minst å være likeverdige med dagens standardregime (CHOP), og er å foretrekke vurdert ut fra forventet langtidstoksisitet av behandlingen. Konsolidering med høydosebehandling med stamcellestøtte er unødvendig for pasienter i komplett remisjon etter BFM-basert behandling. Våre data tyder på at heller ikke BFM-basert behandling kan helbrede pasienter med aggressivt lymfom og tidlig progrediering på annen kjemoterapi.

tatene for ungdomsgruppen med andre aggressive non-Hodgkins lymfomer enn Burkitts lymfom og lymfoblastlymfom synes minst å være likeverdige med dagens standardregime (CHOP), og er å foretrekke vurdert ut fra forventet langtidstoksisitet av behandlingen. Konsolidering med høydosebehandling med stamcellestøtte er unødvendig for pasienter i komplett remisjon etter BFM-basert behandling. Våre data tyder på at heller ikke BFM-basert behandling kan helbrede pasienter med aggressivt lymfom og tidlig progrediering på annen kjemoterapi.

Litteratur

1. Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, Mirro J, Ochs J, Rivera G et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (Sig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and co-ordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1732–9.
2. Patte C, Philip T, Rodary C, Zucker JM, Behrendt H, Gentet JC et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991; 9: 123–32.
3. Soussain C, Patte C, Ostronoff M, Delmer A, Rigal-Huguet F, Cambier N et al. Small non-cleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995; 85: 664–74.
4. Magrath I, Adde M, Shad A, Venzon D, Seibel N, Gootenberg J 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.
5. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Lampert F, Harbott J, Henze G et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992; 80: 2471–8.
6. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gassmann W, Löffler H, Fonatsch C et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Blood* 1996; 87: 495–508.
7. Thomas DA, Cortes J, O'Brian S, Pierce S, Faderl S, Albitar M et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2461–70.
8. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Müller-Weihrich S, Sauter S et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 359–72.
9. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294–306.
10. Adde M, Shad A, Venzon D, Arndt C, Gootenberg J, Neely J et al. Additional chemotherapy agents improve treatment outcome for children and adults with advanced B-cell lymphomas. *Sem Oncol* 1998; 25 (2 suppl 4): 33–9.
11. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Yakisan E et al. Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Münster group studies. *J Clin Oncol* 1994; 12: 899–908.
12. Pees HW, Radtke H, Schwamborn J, Graf N. →

- The BFM-protocol for HIV-negative Burkitt's lymphomas and L3 ALL in adults patients: a high chance for cure. *Ann Hematol* 1992; 65: 201–5.
13. Voog E, Sebban C, Biron P, Philip T, Blay JY. A prospective study of the LMB regimen for diffuse large cell non Hodgkin's lymphoma in adults. *Leuk Lymphoma* 2000; 36: 525–32.
 14. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE, Donnelly GB, Untch S, Priovolos AC et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood* 2000; 96: 2399–404.
 15. Carbone PP, Kaplan HS, Mushoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971; 31: 1860–1.
 16. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.
 17. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
 18. Peto R, Pike MD. Conservatism of the approximation $(O-E) \pm 2\sqrt{E}$ in the log-rank test for survival data or tumor incidence data. *Biometrics* 1973; 29: 579–84.
 19. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
 20. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2471–508.
 21. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998; 25: 72–85.

○

Annonsen

Annonsen