

# Osobitosti non-Hodgkinových lymfómov u detí

**MUDr. Ladislav Deák**

Oddelenie detskej onkológie a hematológie DFN, Košice

Prognóza non-Hodgkinových lymfómov (NHL) u detí sa za posledné desaťročia významne zlepšila vďaka optimalizácii liečby v prospektívnych multicentrických štúdiách. Liečebné protokoly sa začali tvoriť v 70. rokoch minulého storočia na báze protokolov pre detské akútne lymfoblastové leukémie. Kľúčové bolo zistenie, že detské NHL sú heterogénnou skupinou ochorení a že rôzne biologické podtypy vyžadujú špecifickú liečebnú stratégiu.

V článku sa uvádza epidemiológia NHL, ich diagnostika, charakteristika jednotlivých podtypov, klinická manifestácia a liečba. V budúcnosti je cieľom presnejšia stratifikácia rizikovosti s využitím nových metód, akou je génová expresia a sledovanie minimálneho reziduálneho ochorenia.

**Kľúčové slová:** non-Hodgkinov lymfóm u detí, liečba, prežívanie

## Particularities of non-Hodgkin's lymphomas in children

Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas in children has significantly improved in the last decades. This was achieved as the result of treatment optimisation in multicentric prospective studies. Treatment protocols for childhood NHL were based on the protocols for acute lymphoblastic leukemias. The crucial finding was, that NHL in children is a heterogeneous group of diseases and each of them requires specific treatment strategy. This article approaches the epidemiology, diagnosis, clinical characteristics and treatment of different subgroups of children NHL. The aim in the future is more detailed risk stratification based on new methods as are gene expressing and minimal residual disease monitoring.

**Key words:** non-Hodgkin's lymphoma in children, treatment, survival

## Úvod

Non-Hodgkinove lymfómy (NHL) u detí sú heterogénna skupina malígnych ochorení odvodených od zreých alebo nezreých (blastových, prekursorových) lymfoidných buniek B alebo T pôvodu. Na rozdiel od NHL dospelého veku sú u detí takmer všetky vysoko malígne, s vysokou proliferatívnou aktivitou (s pozitívnou Ki67 až v 99 %), často diseminované už v čase diagnózy (1).

Histologicky sú difúzneho charakteru na rozdiel od dospelého veku, v ktorom dominuje folikulárny (nodulárny) charakter. Zastúpenie prekursorových (lymfoblastových) lymfómov u detí je 30 %, v dospelom veku je do 5 %, viac ako 95 % NHL v dospelom veku je zo zreých buniek (2). Prevažná väčšina NHL u detí sa dá rozdeliť do troch hlavných podskupín. Najčastejšie sa stretávame s Burkittovým lymfómom, ktorý tvorí 40 % z NHL. Do skupiny

zreých B-bunkových lymfómov patrí aj difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma) s 20 % zastúpením. Podskupinu lymfómov z prekursorových buniek reprezentuje lymfoblastový lymfóm (30 %), anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALCL – anaplastic large cell lymphoma) tvorí 10 – 15 % z NHL u detí. Ostatné typy lymfómov, časté v dospelom veku, sú u detí veľmi zriedkavé, tvoria menej ako 5 % (folikulárny – 1,3 %, lymfómy marginálnych zón, primárne kožné lymfómy) (obrázok).

Veľká časť týchto ochorení sa diagnostikuje v pokročilom štádiu, často ako akútne, život ohrozujúce ochorenie. Pre časté komplikácie by mala byť samozrejmosťou diagnostika a liečba v špecializovaných centrách. Okrem včasnej a presnej diagnostiky (fyzikálne, zobrazovacie a ďalšie potrebné vyšetrenia) je dôležité aj poznanie biológie ochorenia. Zisťuje sa prítomnosť amplifikácie protoonkogénov, respektíve aktivácia antiapoptotických mechanizmov a iné zmeny signálnych dráh (4). Presnejšia stratifikácia rizikovosti sa dosahuje aj hodnotením včasnej odpovede na liečbu, rádiologické hodnotenie sa dopĺňa funkčným (PET-CT, pozitronová emisná tomografia s CT vyšetrením). Ešte presnejšie je vyšetovanie MDD (minimal disseminated disease, minimálne diseminované ochorenie) a následne hodnotenie MRD (minimal residual disease, minimálne zvyškové ochorenie) z periférnej krvi alebo

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(1): 17–21

kostnej drene (napríklad metódou prietokovej cytometrie alebo molekulárno-geneticky) (5, 6). Poznanie biológie ochorenia, genetického profilu a alterácie signálnych dráh využíva cieleňá liečba.

## Epidemiológia a rizikové faktory

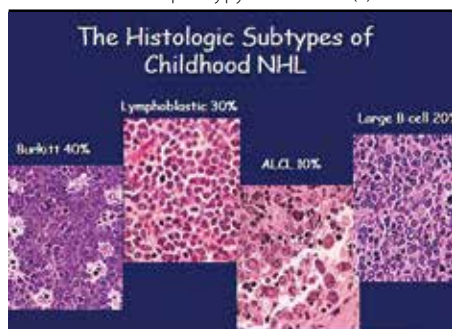
Incidencia NHL v SR je 10 – 12 prípadov na 1 milión detí 0 – 14-ročných za rok a tvoria 6,5 – 9 % z detských malignít. U detí sa incidencia nemení, v adolescentnom veku stúpa (7). Príčina NHL u detí je prevažne neznáma, väčšina detí nemá predispozíciu. Známa je asociácia lymfoidných malignít a imunodeficitných stavov, vrodených aj získaných. Známy je endemický výskyt Burkittovho lymfómu v rovníkovej Afrike (EBV – Epsteinov-Barrovej vírusová infekcia, ko-faktor je malária) a v severovýchodnej Brazílii.

## Histologická charakteristika jednotlivých podtypov NHL

### Zrelé B-bunkové lymfómy

**Burkittov lymfóm (BL)** je najčastejší malígny lymfóm u detí (40 % NHL). Okrem endemického BL sa vyskytuje celosvetovo tzv. sporadický BL, pri ktorom je asociácia s EBV infekciou 10 – 30 %. BL je v histologickom obraze charakterizovaný monomorfnými lymfoidnými bunkami s menšou časťou silne bazofilnej cytoplazmy, s nápadnými, dobre ohraničenými vakuolami a okrúhlymi jadrami (FAB L3 bunky).

**Obrázok.** Hlavné podtypy NHL u detí (3)



Typický „obraz hviezdneho neba“ je spôsobený makrofágmi disperzovanými medzi zrelými B-lymfoblastmi. BL exprimuje povrchový IgM a pan-B bunkové antigény vrátane CD19, CD20, CD22 a CD79a, koexprimuje CD10, BCL6, CD43, p53, ale neexprimuje CD5, CD23, BCL2, CD138 alebo TdT. Definujúcou charakteristikou BL je translokácia medzi c-myc (celulárny protoonkogén myc) a IgH génom, ktorej výsledkom je tzv. c-myc amplifikácia prítomná v 100 %. V 80 % ide o t(8;14). Ďalšie možné genetické zmeny sú t(2;8) a t(8;22) (8).

**Difúzny veľkobunkový lymfóm (DLBCL)** má všetky charakteristiky zrelého B-lymfómu, je CD20+. U detí prevládajú DLBCL z germinálnych centier, charakterizované ako BCL2- a BCL6+ na rozdiel od DLBCL dospelého veku (BCL2+, BCL6-) (1). Častá c-myc pozitivita (30 – 40 %) a BCL2 negativita poukazujú na to, že stimulácia proliferácie je dôležitý patogenetický mechanizmus pre vývoj detských DLBCL na rozdiel od antiapoptického BCL2 proteínu v DLBCL u dospelých (9).

**Lymfoblastový lymfóm (LBL)** vzniká z prekursorových T alebo B-buniek, v 90 % je TdT pozitívny. Najčastejšie, v 80 %, vzniká z **T-buniek**, vykazuje kortikálny tymocytárny fenotyp stredného až neskorého štádia T-bunkovej diferenciácie. Fenotypicky je charakterizovaný kombináciou CD1a, CD2, CD5 a CD7 s koexpresiou CD4/CD8. CD10 je prítomný v 15 – 40 %, častý je cytoplazmatický CD3. Aj T-bunkové malignity sú charakterizované cytogenetickými abnormalitami, najčastejšie chromozomálnymi translokáciami. Typicky ide o juxtapozíciu z TCR génov (T-cell receptor) bližšie ku génom transkripčných faktorov, ako sú HOX11, TAL1 a LYL1. Molekulovými štúdiami bolo potvrdené, že prekursorové T-LBL vykazujú včasné preskupenia TCR génov. Aberantná expresia transkripčných faktorov koreluje so štádiom lymfocytovej diferenciácie a má prognostický význam. (Najlepšia prognóza je v prítomnosti MLL/ENL, prípadne HOX11, najhoršia pri LYL1) (2).

Prekursorový **B-bunkový (BCP)** LBL sa vyskytuje asi v 20 %. Vykazuje fenotyp včasnej pre-B-diferenciácie alebo pre-B s expresiou CD19, CD10, TdT a rôznej expresie CD20, CD22, HLA-DR. Cytogenetické a molekulárne abnormality pri B-LBL sú podstatne menej objasnené ako pri T-LBL. Klasické chromozomálne translokácie pri B-ALL ako hyperdiploidia, t(12;21), t(1;19) a t(9;22) sa objavujú menej často pri B-LBL. B-LBL vykazuje monoklonálne Ig génové preskupenia.

**Anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALCL)** sa vyznačuje CD30 pozitivitou, expresiou

ALK (anaplastic lymphoma kinase) a je najčastejšie T-bunkový. Asi 80 % má t(2;5), fúziu génu pre ALK s génom NPM pre nukleofosmín. Deti s ALK pozitívnym lymfómom (ALK+) majú lepšiu prognózu než s ALK negatívnym (ALK-).

### Klinická manifestácia

**Burkittov lymfóm** – je najčastejší typ NHL u detí. Priemerný vek v čase diagnózy je 8,6 roka, najčastejšia lokalizácia je brucho. Často infiltruje parenchymatózne orgány, spôsobuje útlak čriev, ureterov a manifestuje sa ako akútne brucho. Častá je aj infiltrácia kostnej drene (25 %) a CNS (10 %). Život ohrozujúci je aj syndróm akútnej lýzy buniek (ATLS) prejavujúci sa najčastejšie akútnou renálnou insuficienciou. Po zrealizovaní základných vyšetrení je nevyhnutný neodkladný odber vzorky a cytoreduktívna liečba (kortikoidy spolu s nízkymi dávkami cyklofosfamidu) (10).

**Difúzny veľkobunkový B-lymfóm** – DLBCL, patrí k zrelým B-lymfómom, u detí tvorí 20 % NHL, u adolescentov až 27 %. Priemerný vek pri jeho vzniku je 11,4 roka. Najčastejšie je lokalizovaný v mediastíne a periférnych lymfatických uzlinách, infiltrácia kostnej drene a CNS je len v 1 % a 3 % (11).

**Primárny mediastinálny B-bunkový lymfóm** (primary mediastinal B-cell lymphoma, PMBL) – je malá skupina prognosticky nepriaznivých mediastinálnych zrelých B-lymfómov. Biologicky majú blízko ku klasickým Hodgkinovým lymfómom. Tvoria 3 – 7 % pediatrických B-lymfómov, predominantne postihujú dievčatá v adolescentnom veku a prezentujú sa veľkou mediastinálnou masou (12).

### Lymfoblastový lymfóm

Lymfoblastový lymfóm (LBL) z nezrelých T-buniek (80 % z LBL) je najčastejšie lokalizovaný v prednom mediastíne. Manifestuje sa respiračnou insuficienciou spôsobenou tlakom nádoru na dýchacie cesty, ale často aj významným malígnym výpotkom v pleurálnom priestore a perikarde. Stav komplikuje aj častá trombóza priľahlých ciev a syndróm hornej dutej žily. V takom prípade sa vykonávajú len nevyhnutné terapeutické úkony, ako napríklad drenáž pleurálneho priestoru s vyšetrením cytologie punktu a neodkladne sa začne cytoreduktívna kortikoterapia. Po stabilizácii pacienta sa indikuje biopsia tumoru otvorenou cestou, ak je vyšetrenie kostnej drene negatívne a takisto nie je možné stanoviť diagnózu na základe morfológie a prietokovej cytometrie buniek z pleurálneho punktu. LBL často infiltruje kostnú dreň (15 %), meningy a CNS.

Subklinické postihnutie KD – kostnej drene (< 5 %) má v čase diagnózy viac ako 2/3 pacientov s T-LBL. Pri jeho diagnostike, ale aj sledovaní minimálnej reziduálnej choroby môže pomôcť prietoková cytometria. Meranie disseminácie ochorenia v čase diagnózy nám môže poskytnúť užitočnú prognostickú informáciu, ktorá sa ďalej môže kombinovať monitorovaním odpovede na liečbu. V prípade menej častého B-prekursorového lymfómu (BCP), ktorý tvorí len 20 % LBL u detí, je klinická prezentácia odlišná. Môže sa vyskytovať v lymfatickom tkanive, nodálne, ale aj extranodálne, napríklad v kostiach, koži a kdekoľvek inde v organizme (5).

### Anaplastický veľkobunkový lymfóm

Anaplastický veľkobunkový lymfóm tvorí 10 – 15 % NHL, často postihuje kožu, kosti, mäkké tkanivá, menej často CNS, mediastínium, gastrointestinálny trakt. U detí je v 80 % ALK pozitívny, hlavne do 10 rokov veku. Izolované kožné postihnutie býva ALK negatívne, na rozdiel od systémového postihnutia kože, ktoré je u detí pod 10 rokov vždy ALK pozitívne (13).

### Liečba

Liečba NHL vychádza z protokolov pre liečbu akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) a aj úspešnosť je obdobná (7). Celkové prežívanie je vo väčšine veľkých štúdií nad 90 % (14). Adekvátne liečba je najdôležitejší prognostický faktor. Liečba sa rozdeľuje na tri hlavné liečebné podskupiny, a to: zrelé B-malignity, LBL, ALCL.

### História liečby

Do 70. rokov minulého storočia boli detské NHL nevyliciteľné ochorenia, hlavne pokročilé štádiá. V súčasnosti dlhodobo prežíva takmer 90 % detí a adolescentov. Toto pozoruhodné zlepšenie výsledkov liečby nebolo závislé od vývoja nových liekov, ale bolo výsledkom systematickej optimalizácie liečby v prospektívnych terapeutických štúdiách. V rámci BFM skupiny (Berlin-Frankfurt-Münster) inicioval v roku 1975 Hansjörg Riehm prvú multicentrickú štúdiu NHL u detí a adolescentov. Vzhľadom na spoločný lymfoidný pôvod sa podkladom stal protokol pre akútnu lymfoblastovú leukémiu (ALL). Pacientov stratifikovali na T-typ (mediastinálne tumory) a B-typ (brušné tumory), podkladom sa stala Kielska klasifikácia. Pri nízkych štádiách (I., II.) boli výsledky veľmi dobré, nezávisle od typu ochorenia. Ale pri pokročilých štádiách sa zistilo významne odlišné prežívanie v závislosti od typu ochorenia. Kým pre pacientov s T-typom bola pravdepodobnosť 5-ročného prežitia 71 %,

**Tabuľka 1.** Schéma liečby podľa protokolu FAB (French-American-British) – LMB-96 (20)

Riziková skupina	Definícia	% pacientov	Liečba	MTX g/m <sup>2</sup>	Dĺžka infúzie
A	resekované	12 %	COPAD COPAD	0	-
B	I resekované, abdominálne II, III, IV, CNS negat.	67 %	COP-COPAMTX-COPADMTX-CYMTX-CYMTX	3	3 hod.
C	≥ 25 % KD a/alebo CNS pozit.	21 %	COP-COPAMTX-COPADMTX-CYVE-CYVE-m1-4	8	4 hod.

Vysvetlivky: COP – cyklofosfamid, onkovin, vinkristín, prednizón, COPAD – cyklofosfamid, vinkristín, prednizón, adriamycín, MTX – vysokodávkovaný metotrexát 3 g/8 g/m<sup>2</sup>, CY – vysokodávkovaný cytarabín, E – etopozid, m – maintenance – udržiavacia liečba

**Tabuľka 2.** Schéma liečby B-NHL/B-ALL v protokole NHL-BFM 95 (23), modifikácia podľa Manuál 2012, B-NHL

Riziková skupina	Definícia	% pacientov	Liečba	MTX g/m <sup>2</sup>	Dĺžka infúzie
R1	kompletná resekcia	10 %	A-B	1	4 hod.
R2	nekompletná resekcia, št. I, II, III a LDH < 2 x ULN (8,3 ukat/l)	46 %	V-A-B-A-B	1	4 hod.
R3	št. III., št. IV./B-AL a LDH > 2 x ULN, < 4 x ULN (8,3 –16,6 ukat/l), CNS negat.	16 %	V-AA-BB-CC-AA-BB	5	24 hod.
R4	št. III., št. IV./B-AL a LDH ≥ 4 x ULN (16,6 ukat/l)	28 %	V-AA-BB-CC-AA-BB-CC	5	24 hod.
R4 CNS+	CNS pozitívne		VZ-AAZ1-BBZ1-CC-AAZ2-BBZ2-CC	5	24 hod.

Vysvetlivky: ULN – horná hranica referenčnej hodnoty (4,15 ukat/l), V – vorfa – predfáza (dexametazón, cyklofosfamid, i. th. MTX/ARA-C/PRED), A-blok – dexametazón, vinkristín, cytarabín, etopozid, metotrexát 1 g/m<sup>2</sup>, ifosfamid, intratekálna aplikácia MTX, cytarabínu, prednizolónu, AA-blok – ako A blok, ale metotrexát 5 g/m<sup>2</sup>, B-blok – dexametazón, vinkristín, doxorubicín, metotrexát 1 g/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid, intratekálna aplikácia metotrexátu, cytarabínu, prednizolónu, BB-blok – ako B blok, ale metotrexát 5 g/m<sup>2</sup>, CC-blok – dexametazón, vindezin, cytarabín, etopozid, intratekálna aplikácia metotrexátu, cytarabínu, prednizolónu, B-AL – zrelá B-ALL, VZ – vorfa – predfáza (dexametazón, cyklofosfamid, 2 x i. th. MTX (cytarabínu/prednizolónu), AAZ1, BBZ1, AAZ2, BBZ2 – ako AA, BB blok, ale 3-krát, respektíve 2-krát i. th. aplikácia MTX/cytarabín/prednizolón

pre pacientov s pokročilým B-typom NHL bola len 32 %. Dôležité zistenie bolo, že relapsy v skupine B-lymfómov sa objavovali veľmi skoro, v priebehu niekoľkých mesiacov od diagnózy. Tieto závery zhrnuli Riehm et al. takto: 1. ALL BFM typ liečby je veľmi účinný pre deti s T-typom NHL, ale nie pre pokročilé B-bunkové lymfómy. 2. B-bunkové lymfómy majú extrémne vysokú proliferáciu. 3. Vzhľadom na rezistenciu na liečbu je štádium ochorenia podstatne dôležitejšie pri B-lymfómoch (15).

Veľmi podobné skúsenosti referovala aj severoamerická Children's Cancer Group, ktorá porovnávala leukemický protokol LSA2L2- (metotrexát – MTX, daunorubicín, vinkristín, prednizón, L-asparagináza, cytarabín, cyklofosfamid, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín) s pulzným typom COMP liečby (cyklofosfamid, vinkristín, MTX, prednizón) v randomizovanej štúdií. Výsledky liečby u pacientov s disemináciou záviseli od

histologického typu. Lymfoblastové lymfómy (z prekursorových B-buniek a T-buniek) profitovali z LSA2L2 (5-ročné EFS – event free survival – prežívanie bez udalosti 64 % verzus 35 % s COMP), zrelé B-bunkové lymfómy (Burkittov lymfóm) naopak, z COMP (50 % verzus 29 %). Výsledky liečby veľkobunkových lymfómov boli podobné bez ohľadu na typ liečby (52 % COMP verzus 43 % LSA2L2). Tento poznatok sa prejavil vo výsledkoch liečby (obdobie do roku 1975 a po 1978) s pozoruhodným rozdielom prežívania (35 % verzus 75 %) v St. Jude Children's Research Hospital (16).

Nepotvrdil sa význam lokálnej rádioterapie, ponechala sa len CNS profylaxia rádioterapiou, respektíve intratekálnou aplikáciou cytostatík (17).

Tieto poznatky sa stali podkladom na blokujú, relatívne krátkodobú, ale veľmi intenzívnu liečbu pre Burkittov lymfóm a difúzny veľko-

bunkový B-lymfóm. Pre lymfoblastové lymfómy sa stala základom intenzívna chemoterapia (indukcia, konsolidácia, prípadne aj reindukcia, udržiavacia liečba) pre akútnu lymfoblastovú leukémiu (T-ALL, BCP-ALL) ako ich ekvivalent. Pre veľkobunkový lymfóm typu ALCL (prvý raz opísaný ako odlišný podtyp NHL v roku 1985) sa časom vyčlenila pulzná, bloková liečba podobná liečbe BL (18, 19).

## Liečba zrelých B-bunkových lymfómov

### Burkittov lymfóm

Základom na liečbu zrelých B-lymfómov je v súčasnosti protokol **LMB 96** francúzskej skupiny SFOP (Societe Francaise d'Oncologie Pédiatrique) (tabuľka 1) a **NHL-BFM 95** skupiny BFM- Berlin-Frankfurt-Münster (tabuľka 2).

Výsledkom liečby FAB – LMB 96 a LMB 2001 bolo 2-ročné EFS (event free survival, prežívanie bez udalosti) 90,2 % (21).

BFM skupina v **NHL BFM 95** referovala o 3-ročné EFS 93 % pre Burkittov lymfóm a DLBCL (22). V nižších štádiách podávala len redukovaný MTX 1 g/m<sup>2</sup> v 4-hodinovej infúzii, vo vyšších rizikových skupinách (R3, 4) vysokodávkovaný MTX 5 g/m<sup>2</sup> v 24-hodinovej infúzii vrátane vysokodávkovaného cytarabínu (ara-c) s intratekálnou aplikáciou cytostatík.

Pre stratifikáciu do rizikových skupín bola v oboch protokoloch okrem štádia rozhodujúca hodnota LDH – laktátdehydrogenáza (< alebo > ako 2-krát horná hranica normy (ULN), respektíve 4-krát ULN) a včasná odpoveď na liečbu (po podaní predfázy a prvých dvoch indukčných cyklov).

### Difúzny veľkobunkový B-lymfóm – DLBCL

DLBCL patrí do skupiny zrelých B-lymfómov, ale odlišuje sa od Burkittovho lymfómu tak patogeneticky, ako aj klinicky. Detské DLBCL sa liečia ako BL, intenzívnou chemoterapiou založenou na alkylačných látkach a antimetabolitoch (MTX, cytarabín), výsledky liečby sú porovnateľné s výsledkami liečby BL.

### Primárne mediastinálne B-lymfómy – PMBL

Tvorí podtyp so zlou prognózou, EFS je nižšie ako pre ostatné B-lymfómy. Potvrdzuje sa význam použitia anti-CD20 monoklonálnych protilátok. Na zváženie je aj podanie lokálnej rádioterapie a hodnotenie odpovede podľa PET-CT.

**Význam cielenej liečby anti-CD20** monoklonálnou protilátkou rituximab pre zrelé B-lymfómy sa zistoval vo fáze II štúdie B-NHL BFM Rituximab, ktorá bola ukončená v marci 2011. Očakávaná odpoveď 65 % po 5-dňovom okne po monoterapii rituximabom nebola dosiahnutá ani štandardnou dávkou 375 mg/m<sup>2</sup>, ale ani eskalovanou dávkou 700 mg/m<sup>2</sup> (24). V súčasnosti sa uskutočňuje pediatricka štúdia Inter B-NHL Ritux 2010 pre deti s pokročilým B-NHL (III. štádium a súčasne LDH > 2-krát ULN, IV. štádium) s pridaním 2 dávok rituximabu na začiatku 1. a 2. cyklu a 1 dávky na začiatku 3. a 4. cyklu k LMB liečbe. Záverom možno zhrnúť, že úloha rituximabu v liečbe pediatrických zrelých agresívnych NHL/B-ALL si vyžaduje ďalšie vyhodnotenia.

### Liečba lymfoblastových lymfómov

Už v roku 1983 Anderson et al. v rámci severoamerickej CCG potvrdili, že LBL sa správajú ako akútne lymfoblastové leukémie, keďže LSA2L2 protokol pre ALL bol výrazne účinnejší ako pulzná liečba COMP.

Aj BFM stratégia pre liečbu LBL vychádza z protokolu pre ALL. Pozostáva z 9-týždňovej indukcie, 8-týždňovej konsolidácie a 7-týždňovej reindukcie, po ktorej nasleduje udržiavacia liečba v dĺžke dvoch rokov. V indukcii sa podávajú kortikosteroidy, vinkristín, L-asparagináza, antracyklíny, cyklofosamid, cytarabín, 6-merkaptopurín, v konsolidačnej fáze vysokodávkovaný MTX (tabuľka 3).

Dlhodobé výsledky liečby T-LBL udáva francúzska skupina podľa protokolu SFOP LMB 96 ako 5-ročné EFS 85 %, OS (overall survival – celkové prežívanie) 89 % (25).

V rámci BFM boli najlepšie výsledky dosiahnuté v NHL-BFM 90 s EFS 90 %. Aj pre súčasný protokol NHL-BFM 2012 sa stala základom modifikovaná BFM 90 štúdia.

Nedávno ukončená štúdia COG A5971 nepotvrdila význam vysokodávkovaného MTX pre CNS negatívnych pacientov v zmysle CNS profylaxie oproti nízкодávkovanému MTX (tzv. Capizziho režim) (26). Genetické štúdie potvrdili odlišnosť T-LBL od prekursorovej T-ALL (akútne lymfoblastová leukémia). Známy je negatívny prognostický význam LOH 6q (Loss Of Heterozygosity) pri pediatrických T-LBL, ale nie pri T-ALL (27). Štúdie genetického profilu T-LBL zas potvrdili prognostický význam rôznej exprese génových preskupení T-bunkových receptorov (TCR, T-cell receptor), čo by sa mohlo využiť na stratifikáciu liečby (2). Ďalšej stratifikácii liečby má pomôcť hodnotenie tzv. včasnej odpovede,

**Tabuľka 3.** Schéma liečby LBL podľa BFM protokolu

I., II. štádium	Indukcia	Protokol M	Udržiavacia	liečba
III., IV. štádium	Indukcia	Protokol M	Re-indukcia	Udržiavacia liečba
Týždeň	1 – 9	11 – 19	21 – 28	30 – 104

a to rádiologické hodnotenie na konci 7-dňovej kortikoidnej predfázy a na konci indukcie vrátane PET-CT.

Diseminácia ochorenia do kostnej drene/periférnej krvi, tzv. MDD, bola v čase diagnózy potvrdená u 2/3 pacientov metódou prietokovej cytometrie, aj keď klinickú infiltráciu kostnej drene  $\geq 5\%$  detegujeme len asi u 10 – 15 %. Preto má význam aj vyšetrovanie MRD touto metódou (5). Negatívne MRD na konci indukcie znamená kumulatívnu incidenciu relapsu 10 %, kým MRD  $\geq 1\%$  takmer 80 % riziko relapsu (5).

Základné charakteristiky liečby LBL môžeme zhrnúť takto: podkladom je liečba pre T-ALL, ale kľúčové postupy platné pre T-ALL, ako je vysokodávkovaný MTX, oneskorená intenzifikácia a profylaktická kraniálna iradiácia, neplatia pre T-LBL. V budúcnosti bude potrebná adresnejšia prognostická stratifikácia liečby založená na génovej expresii, ale aj monitorovanie MRD.

### Liečba anaplastického lymfoblastového lymfómu

Výsledky liečby ALCL sú horšie ako v prípade LBL a BL, s prežívaním 60 – 80 %. Základom na liečbu sú protokoly pre B-NHL (28). Nedávno ukončená multicentrická štúdia ALCL 99 ukázala, že MTX 3 g/m<sup>2</sup> v 3-hodinovej infúzii bol účinnejší a menej toxický ako MTX 1g/m<sup>2</sup> v 24-hodinovej infúzii. Mediastinálne, viscerálne a kožné postihnutie boli rizikové faktory. Randomizovane podávaný vinblastín (účinný ako „single agent“, v monoterapii) v udržiavacej ročnej liečbe nepreukázal zlepšenie celkového prežívania, len EFS. Dvojročné EFS bolo v štúdii 70 – 75 %, ale je možná záchranná liečba aj po relapse.

T(2;5), fúzia génu pre ALK s génom NPM pre nukleofozmín vyšetrená metódou RT-PCR (real-time PCR) v krvi/kostnej dreni (nepriaznivý prognostický faktor), a súčasne prítomnosť vysokých protilátok proti ALK (priaznivý faktor) sa ukázala ako najvýznamnejší prognostický ukazovateľ (29).

### Cielená liečba

Vzhľadom na vysokú efektívnosť štandardnej liečby je postavenie cielenej liečby okrajové. Jej použitie sa ponúka v prípade nedostatočnej včasnej odpovede alebo relapsu. Otáznou je jej kombinácia so štandardnou liečbou. Okrem už spomenutej anti-CD20 monoklonálnej protilátky

rituximab sa v liečbe B-NHL skúma aj anti-CD22 protilátka epratuzumab. Príkladom cielenej liečby T-lymfómov je inhibícia aktivovaných signálnych dráh NOTCH1, mutácie ktorej sú časté v prípade T-lymfómov, enzýmom gama sekretáz. Pri ALCL je to anti-CD 30, protilátka konjugovaná s toxínom ako „brentuximab vedotín“. Príkladom cielenej liečby ALK pozitívnych lymfómov typu ALCL je aj inhibítor kinázy anaplastického lymfómu – krizotinib.

### Liečba relapsu

Cieľom primárnej liečby NHL je zamedziť relapsu, keďže relapsy (okrem ALCL) sú takmer neliečiteľné.

Pri relapse **B-NHL** sa podáva RICE (rituximab, ifosfamid, karboplatina, etopozid) s odpoveďou v 60 %, ale remisie sú krátkodobé. Lepšie výsledky sa dosahujú autológnu alebo alogénnou transplantáciou kmeňových krvotvorných buniek (SCT). Dostupnejšia je autotransplantácia u pacientov, ktorí nemajú infiltrovanú kostnú dreň s 27 % OS v limitovanom počte pacientov.

Relaps **T-LBL** sa v ostatných rokoch lieči kombináciou nelarabín, cyklofosamid a etopozid, ale výsledky bez alogénnej SCT sú veľmi zlé.

Záchranná liečba **ALCL** je na rozdiel od predchádzajúcich účinná. Reindukčná chemoterapia nasledovaná autológnu SCT je efektívna pre relapsy CD3 negatívneho ALCL. Pacienti, ktorí progredujú v priebehu prvej línie liečby, alebo relapsy CD3 pozitívneho ALCL, môžu profitovať z alogénnej SCT (30).

### Záver

Vzhľadom na rozdielnú liečbu jednotlivých podskupín NHL je nevyhnutná presná diagnostika. Histopatologická diagnostika sa v súčasnosti dopĺňa nielen o imunofenotypové vyšetrenia, ale aj o genetické a biologické vyšetrenie vzorky. Výzvou do budúcnosti ostáva výpovedná hodnota prognostických faktorov, akými sú stanovenie včasnej odpovede pomocou PET-CT a minimálneho diseminovaného, respektíve reziduálneho ochorenia. Môže to pomôcť zlepšeniu stratifikácie rizika a vývoju nových liečebných stratégií tak v prvej línii liečby, ako aj v relapse (31). Celkové zlepšenie diagnostiky a liečby vrátane podpornej liečby a aktívna účasť v multicentrických štúdiách by mohli pomôcť ďalšiemu zlepšeniu výsledkov liečby NHL u detí.



## Literatúra

1. Burkhardt B, Lenz G, et al. XI. Management of paediatric and adult non-Hodgkin lymphoma: What lessons can each teach the other? *Hematol. Oncol.* 2015;33(Suppl 1):62–6.
2. Gross TG, Perkins SL. Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in Children. In: Pizzo AP, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams and Wilkins; 2011:664–675.
3. Link M. Three Decades of Research in the Non-Hodgkin lymphomas of Childhood: Progress and Prospects. *43rd Conference of the SIOP Neuroendocrine*. 26 – 30 October 2011.
4. Kabičková E. Nehodgkinovské lymfomy detí a dospívajúcich. *Zdn.* 6. 6. 2013.
5. Sandlund JT, et al. International Pediatric Non-Hodgkin lymphoma Response Criteria. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(18):2106–11.
6. Bubanská E. Stratégia liečby Nehodgkinovských lymfómov v detskom veku. *Onkológia (Bratisl.)*. 2008;3(2):93–98.
7. Kaiserová E, et al. Incidencia a kurabilita nádorov v detskom veku v SR. *Onkológia*. 2006;1(3):180–186.
8. Ferry JA. Burkitt's lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Oncologist*. 2006;1:375–383.
9. Plank L. Biológia maligných lymfómov. *Onkológia*. 2014;9(2):68–72.
10. Miles RR, Arnold S, Cairo MS. Risk factors and treatment of childhood and adolescent Burkitt's lymphoma/leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2012;156:730–43.
11. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br. J. Haematol.* 2008;142:329–47.
12. Attias D, Hodgson D, Weitzman S. Primary mediastinal B-cell lymphoma in the pediatric patient: Can a rational approach to therapy be based on adult studies? *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:566–70.
13. Han JY, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of children with anaplastic large cell lymphoma: a single center experience. *Blood Res.* 2014;49(4):246–52.
14. Reiter A. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Klin. Padiatr.* 2013;225(Suppl 1):S87–93.
15. Muller-Wehrich S, et al. BFM study 1975/81 for Treatment of Non-Hodgkin lymphoma of high malignancy in children and adolescents. *Klin. Padiatr.* 1982;194:219–225.
16. Murphy SB, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J. Clin. Oncol.* 1989;7(2):186–93.
17. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90 % event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000;95:416–421.
18. Seidemann K, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin- Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 2001;97:3699–706.
19. Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Hematology Am. Soc. Hematol Educ Program*. 2007:285–96.
20. Gerrard M, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB96 international study. *Br. J. Haematol.* 2008;141:840–7.
21. Patte C, et al. Current management of B-cell NHL in children and adolescents. *MASP, Kuala Lumpur*. Sept 2013 (abstrakt).
22. Worch J, Rohde M, Burkhardt B. Mature B-cell lymphoma and leukemia in children and adolescents – review of standard chemotherapy regimen and perspectives. *Pediatr. Hematol Oncol.* 2013;30(6):465–84.
23. Woessmann W, et al. The impact of methotrexat administration Schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM 95. *Blood*. 2005;105(3):948–958.
24. Meinhardt A, et al. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell Non-Hodgkin lymphoma and Burkitt leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(19):3115–21.
25. Bergeron C, et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma – long term results of the SFOP LMT 96 trial. *Pediatr. Blood Cancer*. 2015;62:2150–6.
26. Termuhlen AM, Smith LM. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. *Br. J. Hematol.* 2013;162:792–801.
27. Burkhardt B, Moericke A, Klapper W, et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(3):451–461.
28. Kolenová A, et al. Difficulties in diagnosis of anaplastic large cell lymphoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2009;49(4):579–580.
29. Danm-Welk C. Prognostic factors in paediatric anaplastic large cell lymphoma: role of ALK. *Front. Biosci (Schol Ed)*. 2015;7:205–216.
30. Woessmann W. Relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescence after BFM-type first-line therapy – a BFM group report. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:3065–3071.
31. Minard-Colin V, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: Progress through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(27):2963–74.

**MUDr. Ladislav Deák**  
 Oddelenie detskej onkológie  
 a hematológie DFN  
 Trieda SNP 1, 040 66 Košice  
 deak@dfnkosice.sk

