

Malígne lymfómy v adolescentnom veku – pohľad pediatra

MUDr. Eva Bubanská, PhD.

Klinika pediatrickej onkológie a hematológie SZU v DFNSP Banská Bystrica

Na rozdiel od detského veku, kde najčastejšia malignita sú akútne leukémie, v adolescentnom veku sú ňou malígne lymfómy, tvoria > 25 % novodiagnostikovaných malignít vo veku 15 – 19 rokov. V prevahe je Hodgkinov lymfóm (2/3), non-Hodgkinove lymfómy sú zastúpené najmä agresívnymi formami, ako sú difúzny veľkobunkový B-lymfóm, Burkittov lymfóm, primárny mediastinálny B-lymfóm, lymfoblastový lymfóm a anaplastický veľkobunkový lymfóm. Adolescenti sú súčasťou vekovej kategórie AYA – adolescenti a mladí dospelí a liečeni sú prevažne podľa pediatrických režimov. Výsledky liečby u adolescentov sú lepšie ako u dospelých. Napriek pokrokom v liečbe sa pri oboch typoch lymfómov v určitom percente vyskytnú relapsy. V manažmente relapsov má kľúčovú úlohu transplantácia kmeňových buniek krvotvorby. Nové lieky – cieľená liečba sa začínajú podávať aj vo vekovej kategórii detí a adolescentov. Zaradenie mladých ľudí do klinických štúdií dáva väčšiu nádej na prežitie aj pacientom s inak infaustným relapsom ochorenia.

Kľúčové slová: malígne lymfómy, výskyt, charakteristika, liečba, adolescenti

Malignant lymphomas in adolescents – view of pediatrics

Unlike children, where acute leukemias are the most common malignancy, lymphoma is the most common malignancy among adolescents, accounting for > 25% of newly diagnosed cancers in the 15-19 year age group. Hodgkin lymphoma accounts for the majority (two-thirds) of cases, while the rest of patients have one of four subtypes of aggressive non-Hodgkin lymphoma: Diffuse large B-cell lymphoma, including primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt lymphoma, lymphoblastic lymphoma, and anaplastic large cell lymphoma. Adolescents are part of the AYA group (adolescents and young adults) and they are treated predominantly under pediatric regimens. Treatment outcomes in adolescents are better than in adults. Despite of advances in therapy, relapses occur in a certain percentage in both types of lymphomas. Hematopoietic stem cell transplantation plays a key role in relapse management. New drugs - target therapy is also being given to children and adolescents. The inclusion of young people in clinical trials gives better chance for survival to patients with otherwise infaust disease in relapse.

Key words: malignant lymphomas, incidence, characteristic, therapy, adolescence

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(3):160-166

Úvod

Malígne lymfómy (ML) sú najčastejšia malignita v adolescentnom veku, tvoria viac ako 25 % novodiagnostikovaných zhubných ochorení vo veku 15 – 19 rokov. Hodgkinov lymfóm (HL) zodpovedá za väčšinu (2/3) prípadov, zvyšok pacientov má jeden zo štyroch podtypov non-Hodgkinovho lymfómu: difúzny veľkobunkový B-lymfóm (DLBCL), Burkittov lymfóm (BL), lymfoblastový lymfóm (LBL) a anaplastický veľkobunkový lymfóm (ALCL) (1), objavuje sa aj primárny mediastinálny B-bunkový lymfóm (PMBCL), len nízke percento tvoria lymfómy zo spektra lymfómov na rozhraní s výskytom v dospelom veku (2). Jednoznačná je teda prevaha agresívnych lymfómov.

Adolescenti sú súčasťou vekovej kategórie AYA (adolescents and young adults), ktorú NCI (National Cancer Institute) definuje ako kategóriu ľudí, u ktorých sa malignita diagnostikuje vo

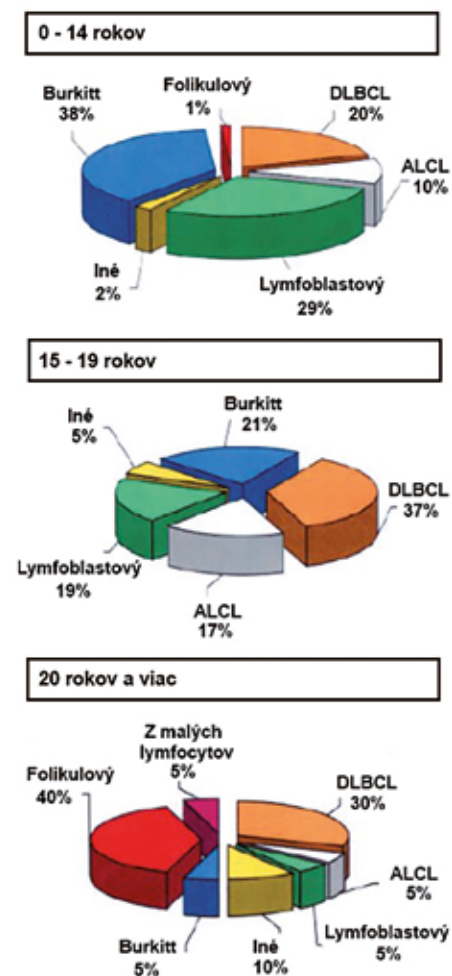
veku 15 – 39 rokov. Pokroky v liečbe v tejto vekovej kategórii sú menej výrazné ako u detí a dospelých nad 40 rokov. Dôvodom je viac, napr. rozdielna biológia lymfómov rovnakého histologického typu vzhľadom na vek, oneskorená diagnóza (pokročilé štádiá ochorenia), nižšia účasť v klinických štúdiách, nižšia adhérenca k liečbe v komplexe sociálnych faktorov (hlavne v niektorých krajinách – poistenie, dostupnosť diagnostiky a liečby) (3) a je rozhodujúce aj to, kde sa adolescenti liečia (onkologické pracoviská pre deti alebo dospelých), teda realizujú sa liečebné prístupy pre detský vek alebo dospelých (1, 4, 5).

Adolescencia – dospievanie

Dospievanie je kritické obdobie života, v ktorej dochádza k prechodu z detstva do dospelosti, dochádza k telesnému, sexuálnemu a psychickému dozrievaniu. Sprievodnými javmi sú

emočné zmeny, labilita, útek od autorít (revolta), snaha o nezávislosť, o zdôraznenie vlastnej osobnosti (identity). V tomto zložitom období nastávajú aj sociálne zmeny ako ukončenie povinnej školskej dochádzky, výber strednej aj vysokej školy a neskôr zamestnania (6). Malignita v tomto zraniteľnom období znamená pre chorého adolescenta zrútenie celého sveta, devastáciu predstáv o sebe, izoláciu od priateľov, rodiny, školy, stratu istôt a plánov a pocit priameho ohrozenia života (6). Adolescenti často vyžadujú zapojenie rodičov do rozhovoru s lekármi, ktorí im pomáhajú pri celkovej neskúsenosti pri vykonávaní závažných medicínskych rozhodnutí, najmä počas obdobia komplikovaného úzkosťou z liečby, komplikácií, sociálneho chaosu, telesného výzoru a predovšetkým strachu zo smrti. Ďalšie problémy súvisia s udržiavaním vzťahov a obavami o budúcu plodnosť (1).

Obrázok 1. Incidencia subtypov NHL podľa veku (1)



Non-Hodgkinove lymfómy

Epidemiológia, histopatológia a patofyziológia

Podľa údajov z amerického NCI programu SEER (National Cancer Institute program: Surveillance, Epidemiology and End Results) je stabilný nárast NHL s vekom. Ročná incidencia je 5,9 u detí pod 5 rokov, 10 u detí 6- až 14-ročných a 15 u adolescentov/na 1 milión obyvateľov (2). Celkový výskyt a frekvencia jednotlivých histologických subtypov NHL sú rozdielne vzhľadom na vek v čase diagnózy – obrázok 1 (7). Predisponujúcim faktorom vzniku malígnych lymfómov v detskom a adolescentnom veku sú vrodené poruchy imunity, niektoré združené s typickými genetickými syndrómami (ataxia teleangiectasia – AT, Nijmegen breakage syndróm – NBS), X-chromozóm viazané imunodeficity – Duncanova choroba, Wiscottov-Aldrichov syndróm a ďalšie a získané poruchy imunity, autoimunita a ich liečba (8).

Tabuľka 1. Medzinárodný štádiový systém pre detskú NHL (13)

Štádium	Kritériá pre rozsah ochorenia
I	• jeden nádor s výnimkou mediastína a brucha
II	• Jeden nádor s postihnutím regionálnych lymfatických uzlín • ≥ 2 uzlinové oblasti na tej istej strane bránice • primárny nádor GIT-u (zvyčajne v ileocekálnnej oblasti) s/alebo bez postihnúť pridružených mezenterických lymfatických uzlín, ktorý bol kompletne resekovaný (ak je prítomný malígny ascites alebo sa nádor šíri do príľahých orgánov, malo by byť štádium III)
III	• ≥ 2 extranodálne tumory (zahnuté sú aj EN-kosti a EN-koža) nad bránicou a/alebo pod ňou • ≥ 2 nodálne nádory nad bránicou a pod ňou • všetky intratorakálne nádory (mediastínium, hĺy, pľúca, pleura, týmus) • vnútrobrišné a retroperitoneálne ochorenie vrátane postihnúť pečene, sleziny, obličiek a/alebo ovárií, bez ohľadu na stupeň resekcie (s výnimkou nádoru GIT-u – zvyčajne v ileocekálnnej oblasti) s/alebo bez postihnúť pridružených mezenterických uzlín, po kompletnej resekcii • všetky paraspinálne a epidurálne nádory bez ohľadu, či sú postihnuté iné miesta • jedna kostná lézia so sprievodným extranodálnym postihnutím alebo postihnutím non-regionálnych lymfatických uzlín
IV	• všetky z doteraz uvedených postihnúť + • iničiálne postihnutie CNS (štádium IV CNS) • iničiálne postihnutie kostnej drene (štádium IV KD) • iničiálne postihnutie CNS a KD (štádium IV kombinované) zistené bežnými metódami

Vysvetlivky: EN – extranodálne

Faktory pacienta

Na výsledky liečby vplývajú aj určité s vekom asociované faktory pacienta. Vplyv na prognózu dospelých pacientov s ML má IPI (International Prognostic Index), ktorý zahŕňa aj výkonnostný stav pacientov. Výkonnostný stav sa rutinne pri plánovaní liečby u adolescenta nezahodnocuje. Liečba NHL u mladých pacientov s vrodenými imunodeficitnými stavmi však vyžaduje špecifické modifikácie, ktoré môžu vplývať na prognózu pacienta (9).

Farmakokinetika liekov vzhľadom na vek pacienta

Klírens liekov sa vekom mení, maximálna tolerovaná dávka je u mnohých cytostatík vyššia u mladých pacientov. To umožňuje u detí a adolescentov podávať liečbu s vysokou intenzitou. Klírens a metabolizmus liekov ovplyvňujú aj liekové interakcie, ktoré sú častejšie v súvislosti s užívaním liekov pri komorbidity u starších pacientov (10). Prírastok na hmotnosti a zmeny stavby tela (obézni pacienti) majú vplyv na distribučný objem, plazmatickú koncentráciu a klírens liekov (11). Metabolizmus liekov a sekretorickú kapacitu ovplyvňuje aj rast a dozrievanie pečene a obličiek vekom dieťaťa, ale aj zvýšená sekrecia rastového hormónu u adolescentov (12).

Biológia subtypov NHL

Medzi histologickými podtypmi boli opísané biologické rozdiely medzi vekovými skupinami, ktoré majú významný vplyv na

liečebný prístup a výsledky liečby. Tieto biologické rozdiely sú významné hlavne pri DLBCL a ALCL (9).

Klinická prezentácia a staging

Klinická prezentácia NHL je u adolescentov rôzna a závisí od primárneho miesta postihnúť, histologického subtypu a rozsahu ochorenia. Klinické symptómy sú typicky spojené s útlakom a narušením okolitých štruktúr, ako aj s klinickými prejavmi syndrómu lýzy tumoru (ATLS – acute tumour lysis syndrome). Prípady s ALCL sa prezentujú jedinečnými nálezi aj s prítomnosťou B-symptómov (13).

Vzhľadom na prevažne extranodálne postihnutie bol pre detský vek vytvorený špecifický štádiový systém St. Jude (Murphy), v súčasnosti už ako revidovaný medzinárodný štádiový systém pre detskú NHL a kritériá odpovede na liečbu (International pediatric NHL staging system and response criteria) tabuľka 1 (14, 15). Rozdiel v stagingových systémoch sťažuje analýzu výsledkov liečby v AYA populácii (5). Výsledky liečby s novodiagnostikovaným NHL u detí sú všeobecne lepšie ako vo vekovej skupine AYA a v staršom veku (9). V súčasnosti sa adolescenti vo veku 15 – 18 rokov liečia podľa pediatrických liečebných režimov – protokoly onkologických skupín ako COG (Children's Oncology Group), FAB/LMB (French-American-British/Lymphoma Mature-B), BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), ktoré sú určené pre deti a adolescentov do 18 rokov. V literatúre je množstvo článkov, ktoré

majú za cieľ sumarizovať súčasné poznatky a perspektívy u AYA pacientov s NHL, so zameraním na biológiu, klinické charakteristiky, liečbu, prognózu a dobrý stav prežívajúcich v jedinečnej AYA populácii a upozorňujúcich aj na potrebu komunikácie a vzájomného učenia sa medzi odborníkmi pre pediatrický a dospelý vek (13, 16, 17, 18, 19, 20).

Zrelé B-non-Hodgkinove lymfómy

Incidencia a klinická prezentácia

Zrelé B-non-Hodgkinove lymfómy (B-NHL) tvoria väčšinu NHL u AYA skupiny (vek 15 – 39 rokov). Táto skupina zahŕňa DLBCL, BL, PMBCL a ďalšie menej časté B-NHL. BL tvorí väčšinu NHL u detí pod 15 rokov (38 %), DLBCL je v prevahe u AYA (55 – 70 %) a incidencia stúpa s vekom (21). DLBCL a BL sa prezentujú ako agresívne nádory vychádzajúce z Waldayerovho okruhu a/alebo brucha. Väčšina DLBCL u adolescentov sa prezentuje ako lokalizované štádium I/II, na rozdiel od BL, ktorý sa najčastejšie vyskytuje v III/IV štádiu a častejšie je prítomná infiltrácia kostnej drene a CNS.

Biológia a patológia DLBCL a BL v adolescentnom veku

Morfologické, imunofenotypové a molekulové rozdiely odlišujú subtypy DLBCL od BL. DLBCL charakterizuje prítomnosť infiltrácie veľkými B-lymfocytmi s expresiou CD19, CD20, CD22 a CD79a. 5 – 10 % z nich môže mať expresiu MYC, ako vídať pri BL. Na základe imunofenotypu a expresie genómového profilu sa rozlíši germinal center (GC)-like a activated B-cell-like (ABC) DLBCL. Fenotypicky sa GC DLBCL identifikuje prítomnosťou CD10 a BCL-6, ABC DLBCL je často asociovaný s prítomnosťou post-GC markera MUM1. Na základe genómového profilu sa pri GC DLBCL identifikuje vysoká incidencia translokácií BCL2 a REL amplifikácie. U dospelých má GC DLBCL priaznivú prognózu. Na rozdiel od DLBCL dospelých u pacientov vo veku 18 – 21 rokov je DLBCL asociovaný so stúpajúcou frekvenciou GC fenotypu, vysokou incidenciou C-MYC translokácie a C-MYC expresie, vysokým proliferáčnym indexom a chýbaním BCL2 translokácie (22). DLBCL v detskom a adolescentnom veku majú takmer výlučne

Tabuľka 2. Vybrané terapeutické štúdie pre pediatrické agresívne B-lymfómy (18)

Štúdia	Počet pac.	Histológia	Vek (roky)	Štádium	Protokol	EFS (%)	
Woessmann NHL BFM 95	505	BL/DLBCL	medián 9,3	všetky	BFM 95	89	3-ročný
Gerrard FAB/LMB96	132	BL/DLBCL	medián 10	I – II	COPAD	98,3	4-ročný
Minard-Colin Inter-B-NHL	310	BL/DLBCL (aj B-ALL)	všetky deti < 18	III – IV	LMB-96 + R LMB-96	94,2 81,5	1-ročný 1-ročný
Gerrard FAB/LMB96	42	PMBCL	medián 16	III	FAB LMB 96	66	5-ročný

Vysvetlivky: B-ALL – ALL zo zrelých B buniek, EFS – event free survival, R – rituximab

centroblastový podtyp, GC fenotyp, chromozómová translokácia t(14;18) postihujúca BCL2 gén, ktorá sa nachádza u 20 – 30 % dospelých pacientov s DLBCL (vzniknutých transformáciou z FL) sa u pacientov do 18. roku prakticky nevyskytuje a expresia BCL2 alebo IRF4/MUM1 proteínu je u detí menej častá (23). U pacientov mladších ako 20 rokov sa takisto našli jedinečné cytogenetické abnormality (–p14, –19q13.32, +16p11.2), kde sa predpokladá iný mechanizmus B-bunkovej lymfómogenézy (24). Hlavným znakom BL je prítomnosť translokácie MYC onkogénu na chromozóme 8 do blízkosti génov pre imunoglobulíny na chromozóme 2, 14 alebo 22. BL má vysoký proliferáčny index a chýbajú BCL2 translokácie. Prekrývajúce nálezy pri GC DLBCL a BL sú expresia CD10 a Bcl-6 a chýbanie expresie TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase) (25). Na základe genómového expresného profilu sa zistilo, že približne 31 % DLBCL u AYA môže byť molekulárne klasifikované ako BL (26).

Liečba – pediatrický verus dospelý prístup

Liečba DLBCL u detí a adolescentov sa líši od liečby u dospelých. Napriek rozdielnej biológii sa BL aj DLBCL liečia podľa rovnakých protokolov. Výsledky liečby podľa intenzívnych protokolov sú výborné (okrem PMBCL) – tabuľka 2 (19). Súčasný štandardné postupy sú založené na modifikáciách protokolov dvoch kooperujúcich pracovných skupín (LMB 96 a BFM 95), s dosiahnutím výborných výsledkov – 4-ročný EFS a OS > 90 % u pacientov vo včasných štádiách I/II a > 80 % u pacientov v pokročilých štádiách III/IV. Výsledky liečby adolescentov podľa NHL-BFM protokolov boli horšie u adolescentov s 5-ročným EFS 82 % verus 88 % u detí (27). Pri liečbe podľa protokolu FAB/LMB 96 však nebol adolescentný vek rizikovým faktorom zlyhania oproti deťom (28). Vo fáze 3 randomizovanej štúdie Inter-B-NHL Ritux 2010 mali pacienti

k chemoterapii (CHT) FAB/LMB96 v III/IV štádiu v jednom ramene pridaný rituximab (R). Už v prvej analýze po roku bol zistený prínos pridania anti-CD20 protilátky (1-ročný EFS 94 % verus 81 % v skupine bez R), čo viedlo k predčasnému ukončeniu randomizácie a naznačuje, že všetci pacienti s agresívnymi B-lymfómami by mali dostávať anti-CD20 protilátku (29). Relapsy B-NHL sú bez úspešne realizovanej transplantácie kmeňových buniek (TKB) prakticky neliečiteľné. Pre prognózu v relapse je rozhodujúci typ B-NHL (DLBCL – prežité až 50 %, BL – len 30 %), intenzita liečby 1. línie, čas vzniku relapsu. Nevyhnutnou súčasťou CHT režimov pred transplantáciou je rituximab (30). Na rozdiel od LBL údaje z CIBMTR (Center for International Blood and Marrow transplant researche) analýzy nepreukázali väčší benefit alogénnej oproti autológnej TKB (31).

Primárny mediastinálny B-bunkový lymfóm

PMBCL patrí medzi vzácne B-lymfómy a vyskytuje sa najmä u AYA pacientov, častejšie u žien. Klinicky sa prezentuje ako mediastinálna masa so zavzatím priľahlých štruktúr s/alebo bez pleurálneho/perikardiálneho výpotku, časté sú B-symptómy a vysoká LDH (laktát dehydrogenáza). Vychádza zo zrelých B-lymfocytov v týmuse a vykazuje morfológické, fenotypové a molekulové znaky prekrývajúce sa s klasickým HL, hlavne expresiu CD30 antigénu.

Liečba

Na rozdiel od BL a DLBCL adolescenti liečení podľa pediatrických protokolov LMB a BFM majú významne horší 5-ročný EFS – len 66 %, resp. 70 %. Dospelí pacienti liečení podľa schémy DA-EPOCH-R majú EFS až 93 %. Výrazné zlepšenie výsledkov sa touto liečbou dosiahlo aj u detí a adolescentov: 3-ročný EFS 85,9 % a OS 95,4 % (32). BFM skupina začlenila liečbu

DA-EPOCH-R pre liečbu PMBCL do protokolu B-cell NHL-BFM 04 v roku 2010 (33).

Lymfoblastový lymfóm

Incidencia a klinická prezentácia

LBL sa najčastejšie vyskytuje u detí a AYA pacientov. V adolescentnom veku tvorí LBL asi 15 – 20 % NHL. T-LBL sa prezentuje najčastejšie ako tumor mediastína alebo postihnutie lymfatických uzlín (≥ 90 %), ďalej postihuje KD (25 %) a menej CNS často CNS (5 %), väčšina pacientov sa diagnostikuje v pokročilom III/IV štádiu (≥ 75 %). B-LBL je častejší v mladšom veku, je viac lokalizovaný, často postihuje abdominálne lymfatické uzliny (34).

Biológia a patológia

Morfologické obrazy LBL sú neodlíšiteľné od prekursorovej B-ALL a T-ALL (akútna lymfoblastová leukémia). Na základe génu expresného profilu je však významný rozdiel medzi T-LBL a T-ALL. Nedávne analýzy T-LBL u detí poukazujú na skupinu včasného T-bunkového fenotypu asi u 14 % prípadov. Tento fenotyp je častejší v AYA vekovej skupine. Tým sa môže vysvetliť trend k zníženiu EFS aj OS u AYA pacientov s LBL v porovnaní s mladšími deťmi (35).

Pacienti s NOTCH1 a FBXW7 mutáciami majú najlepšiu prognózu, vyskytujú sa častejšie u mladších detí a menej v skupine AYA. Strata heterozygoty 6q- je združená s významne vyšším výskytom relapsu u detí aj AYA (36).

Liečba

Deti a adolescenti s LBL sa liečia podľa modifikovaných ALL protokolov, 5-ročný EFS sa pohybuje medzi 80 – 85 % v závislosti od klinického štádia. Prakticky sa eliminovala potreba lokálnej rádioterapie. Aplikácia intratekálnej CNS profylaxie a systémovo podávaného HD-MTX (vysokodávkovaného metotrexátu) sú rovnako efektívne, dá sa vyhnúť aj potrebe ožiarenia lebky. Od marca 2019 beží multicentrická randomizovaná štúdia LBL 2018. Pacienti sa stratifikujú do rizikových skupín na základe CNS statusu, imunofenotypu, genetických markerov (mutácie NOTCH1 a/alebo FBXW7) a štádia ochorenia v čase diagnózy.

Relaps LBL má veľmi zlú prognózu, bez úspešnej alogénnej TKB je prakticky neliečiteľný, transplantáciou sa zachráni

40 – 47 % detí a adolescentov, podmienkou je dosiahnutie 2. kompletnej remisie pred TKB (37).

Anaplastický veľkobunkový lymfóm

ALCL predstavuje zriedkavú podskupinu NHL z periférnych T-buniek, o ktorej sa predpokladá, že pochádza z cytotoxických T buniek. V detskom a adolescentnom veku sa vyskytuje v troch typoch: ALK+ (anaplastic lymphoma kinase), ALK- a primárny kožný ALCL (38). Najčastejší je primárny systémový ALK+ ALCL vyplývajúci z chromozómových translokácií postihujúcich ALK gén a rozličné partnerské gény, najčastejšie nukleophosminový (NPM) gén, čo je združené s t(2;5)(p23;q35). Tieto translokácie majú za následok konštitutívnu fosforyláciu ALK združenú s aktiváciou mnohých dráh – JAK/STAT3, AKT/PI3K a RAS/ERK, čo vedie k bunkovej proliferácii a inhibícii apoptózy. ALK- ALCL sa u detí a adolescentov vyskytuje v menej ako 5 % a je asociovaný aj s aktiváciou JAK/STAT dráhy. Nedávno sa ukázalo, že ALK+ aj ALK- ALCL majú spoločný profil metylácie v génoch zahŕňajúcich diferenciáciu T-buniek a imunitnú reakciu (39).

Biológia a patológia

ALCL charakterizuje proliferácia veľkých pleiomorfných lymfoidných buniek so silnou expresiou CD30 („hallmark cells“), pozitívny býva aj epiteliálny membránový antigén (EMA). Väčšina prípadov exprimuje s cytotoxickými granulami asociované proteíny (TIA1, granzým B a perforín) a nemá expresiu jedného alebo viacerých pan-T antigénov ako CD3, CD5, CD7 alebo CD8. Je päť morfologických typov ALCL: common, malobunkový, lymfohistiocytový, Hodgkin-like a zložený z viacerých znakov (40).

Klinická prezentácia

ALCL sa u väčšiny pacientov prezentuje v III-IV klinickom štádiu s postihnutím lymfatických uzlín, mediastína, časté sú B-symptómy, a tiež extranodálne postihnutie – koža, pečeň, pľúca, mäkké tkanivá a kosti. Menej ako 15 % pacientov má postihnutie kostnej drene (KD) morfologicky, ale až 50 % má minimálne diseminované ochorenie (Minimal disseminated disease – MDD) detekciou ALK pomocou PCR (po-

lymerázová reťazová reakcia). Postihnutie CNS je < 5 %.

Liečba

ALK+ ALCL je ochorenie s dobrou odpoveďou na liečbu s rozličnými chemoterapeutickými režimami v rámci liečby 1. línie aj v relapse. Koncom 90. rokov sa pri použití rôznych terapeutických režimov – čo sa týka kombinácie cytostatík, ich dávok a trvania liečby pri väčšine režimov dosiahol dlhodobý EFS 65 – 75 %. EICNHL skupina (European Intergroup for Childhood NHL) spustila veľkú štúdiu ALCL99, kedy sa dosiahol 2-ročný EFS 73 % a OS 92 % s terapeutickým režimom odvodeným z BFM B-NHL protokolu. ALCL99 je v súčasnosti referenčnou chemoterapiou pre deti a adolescentov vo väčšine liečebných skupín na základe dobrých výsledkov v EFS a OS, ale aj pre nízku kumulatívnu dávku cytostatík s neskorou toxicitou. Faktory asociované s vysokým rizikom zlyhania sú prítomnosť malobunkovej alebo histiocytovej komponenty, MDD v kostnej dreni v čase diagnózy a po prvom cykle CHT (MRD – minimálna reziduálna choroba) a nízky titer anti-ALK protilátok v čase diagnózy (tabuľka 3) (5, 41).

Relapsy ALCL sú častejšie (25 – 35 %), ale 30 – 60 % detí odpovedá na liečbu 2., resp. ďalšej línie, ktorej súčasťou je autológna alebo alogénna TKB. Rizikové faktory pri relapse sú čas vzniku relapsu (progresie) do jedného roka od diagnózy ALCL a pozitivita CD3 (42).

Hodgkinov lymfóm

Epidemiológia a histopatológia

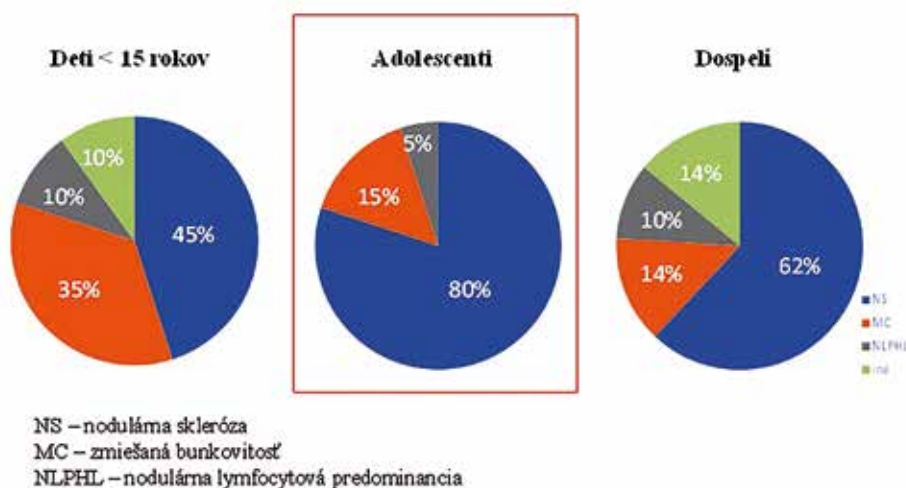
HL je najčastejšia malignita v adolescentnom veku a spolu s jeho výskytom v mladom dospelom veku (AYA) tvorí prvý vrchol pri bimodálnej vekovej prezentácii tohto ochorenia (43, 44). Incidencia vo veku 15 – 19 rokov je 3,1 u chlapcov a 3,0 u dievčat/100 000/rok (45). Predpokladá sa, že HL aspoň sčasti vzniká z neurčitej subpopulácie B-buniek pochádzajúcej z drene týmusu. Maligne HRS (Hodgkin-Reed-Sternberg) bunky tvoria asi 1 – 2 % buniek tkaniva HL, zvyšok tvorí zmes reaktívnych imunitných buniek B a T pôvodu, makrofágov, často sú prítomné eozinofily, tkanivové bazofily. WHO klasifikácia rozdeľuje HL na 2 typy: NLPHL – nodulárny HL bohatý na lymfocyty

Tabuľka 3. Hlavné referencie o prognostických faktoroch (40)

Prognostický faktor	Autor/rok publikácie	Študijná skupina	Počet pac.	Riziková skupina	Počet	5-roč. EFS	HR
Klinické	Ledeley Blood 2008	EICNHL	235	mediastinum a/alebo koža alebo viscerálne orgány	144	61 %	4,4 (2,2 – 8,9)
				žiadny z týchto faktorov	81	79 %	
Histologický subtyp	Lamant JCO 2011	EICNHL	375	malobunkový alebo lymfohistiocytový	247	55 %	2 (1,3 – 3)
				žiadny z nich	114	80 %	
MDD	Damm-Welk Blood 2007	BFM	80	MDD pozit.	38	38 %	5,7 (2,0 – 15,7)
				MDD negat.	42	82 %	
MRD	Damm-Welk Blood 2014	BFM/ AIEOP	180	MDD pozit MRD pozit	26	19 %	6 (2 – 17,9)
				MDD pozit MRD negat.	26	69 %	
				MRD negat.	77	82 %	
Anti ALK titer	Mussolin Leukemia 2013	BFM/ AIEOP	128	nízky titer AB (< 1/750)	39	42 %	3,8 (2,0 – 7,1)
				vysoký titer AB (> 1/750)	89	79 %	
Kombinácia MDD/ AB titer				nízky titer AB a MDD pozit.	28	26 %	4,9 (2,4 – 9,8)
				nízky titer AB alebo MDD poz.	62	68 %	
				vysoký titer AB a MDD negat.	40	93 %	

Vysvetlivky: AB – antibody; protilátka, EICNHL – European Intergroup for Childhood non-Hodgkin Lymphoma, HR – hazard ratio, MDD – minimal disseminated disease; minimálne diseminálne ochorenie, MRD – minimal residual disease; minimálne reziduálne ochorenie, EFS – event free survival; prežívanie bez udalosti

Obrázok 2. Distribúcia typov Hodgkinovho lymfómu podľa veku (7)



a cHL-klasický HL, s podtypmi nodulárna skleróza (NS), zmiešaná bunkovitosť (MC), s prevahou lymfocytov (LP) a s depléciou lymfocytov (LD). Distribúcia jednotlivých podtypov HL varíruje v závislosti od veku, u adolescentov je najčastejšia NS (1) (obrázok 2).

Liečba a prognóza

HL je ochorenie vysokosenzitívne na chemoterapiu aj rádioterapiu a v súčasnosti sa u detí a adolescentov dosahuje dlhodobé prežívanie u viac ako 90 % pacientov. Vzhľadom na riziko neskorých následkov liečby vrátane sekundárnych malignít sa stratégia liečby HL u detí a adolescentov výrazne zmenila. Popri zachovaní vysokej efektivity liečby s dlhodobým prežívaním je potrebné nájsť liečebné postupy s nízkym rizikom neskorých následkov. Vynechávajú sa lieky s vysokou toxicitou, resp. redukuje sa ich kumulatívna dávka,

významne sa redukuje zastúpenie rádioterapie (dávka, veľkosť ožarovaných polí), resp. sa úplne vynecháva u pacientov v nízkom riziku a dobrou odpoveďou na liečbu. S týmto cieľom sa zhodnocuje včasná odpoveď na liečbu, zvyčajne po jednom alebo dvoch cykloch CHT (v súčasnosti interim PET-CT) (46, 47, 48). Adolescenti ako súčasť AYA kategórie sa liečia prevažne podľa pediatrických protokolov, napr. COG: režim ABVE-PC (doxorubicín, bleomycín, vinkristín, etopozid, prednizón, cyklofosamid) v jednotlivých rizikových skupinách a GPOH (German Society of Pediatric Oncology and Hematology) a Európska pracovná skupina pre liečbu HL u detí a adolescentov (Euronet-HD) používa režim OEPA (vinkristín, etopozid, prednizón, doxorubicín) pre pacientov s nízkym rizikom, OEPA a DOPDAC (cyklofosamid, vinkristín, prednizón, dakarbazín) pre pacientov v strednom a vysokom riziku (tabuľka 4) (49).

Relaps alebo refraktérne ochorenie sa vyskytuje u 10 – 15 % detí a adolescentov. Pri multivariačnej analýze v GPOH-HL štúdií sa ako jediný významný prognostický faktor pri relapse zistil čas prvého zlyhania. Pacienti s neskorým relapsom HL iniciálne v nízkom štádiu dosahujú výborné výsledky po samotnej CHT alebo CHT+RT. Pacienti s včasným relapsom a vo vyšších štádiách, resp. s refraktérnym ochorením sa liečia intenzívnou CHT a následnou autológou TKB. Prognostickým faktorom je stav ochorenia (PET negat) pred TKB. Celkové prežitie po relapse je 43 – 95 % v závislosti od liečebného režimu (50).

Nové lieky pri liečbe malígných lymfómov u detí a adolescentov

Použitie nových cielených liekov je vo vekovej kategórii detí a adolescentov pod 18 rokov obmedzené (51). Väčšina klinických štúdií s novými liekmi na úrovni fázy 2 a 3 je limitovaná vekom 18 rokov a viac, používajú sa najmä pri liečbe relapsov a refraktérnych ochorení (10). Pri B-NHL sa podáva cielená imunoterapia s použitím „naked“ – čistých monoklonových protilátok (epratuzumab – anti CD22 MoAb), konjugát protilátky + liečiva (ADC) – imunokonjugát (inotuzumab ozogamycín – anti CD22 MoAb konjugovaná s toxínom kalichecimicínom) alebo bišpecifická protilátka anti CD19 a anti CD3 (BiTe-blinatumomab), CAR-T cell – chimérické antigénové receptory (anti CD19 protilátka na T bunkách). Ďalšia z možností je ovplyvnenie programovanej smrti buniek PD-1 (programmed death -1) – checkpoint inhibitory (nivolumab, pembrolizumab)

Tabuľka 4. Porovnanie štandardných terapeutických prístupov pri Hodgkinovom lymfóme u dospelých a detí (48)

	Dospelí	Deti a adolescenti
Štádium I – IIA priaznivé	2-krát ABVD + 20 Gy IFRT 3 – 6 cyklov ABVD	2-krát OEPA ± ISRT podľa odpovede na liečbu *ak bez RT, 1 x COPDAC
Štádium I – II nepriaznivé	4- až 6-krát ABVD ± 30 Gy IFRT 4- až 6-krát ABVD + 30 Gy IFRT (pre „bulky“ chorobu) 2-krát escBEACOPP + 2-krát ABVD + ISRT	4-krát ABVE-PC ± ISRT podľa odpovede na liečbu 2-krát OEPA + 2-krát COPDAC ± ISRT podľa odpovede na liečbu
Pokročilé štádiá	6-krát ABVD 6-krát ABVD + 30 Gy IFRT (pre „bulky“ chorobu) 6-krát escBEACOPP + ISRT (pri PET+ rezíduu)	5-krát ABVE-PC + RT na miesta pomalej odpovede (slow responding sites) 2-krát OEPA + 4-krát COPDAC ± ISRT podľa odpovede na liečbu

Vysvetlivky: IFRT – involved field radiation therapy; RT na postihnuté polia, ISRT – involved site radiation therapy; RT na postihnuté miesto; „bulky“ – objemná choroba

* po priebežnom prehodnotení – ak nie je RT, podá sa 1-krát COPDAC

pri liečbe relabovaných DLBCL, ale aj Hodgkinovho lymfómu ako liečba 3. línie (52). Ako premostujúca liečba v relapse HL po CHT do realizácie transplantácie sa podáva BV (brentuximab vedotín), ktorý sa môže použiť aj pri relapse po autológnej TKB (53).

Pre deti a adolescentov s ALCL je aktívna štúdia COG, podanie inhibítora ALK kinázy (krirotinib) a imunokonjugátu anti CD30 + cytotoxickéj látky monometyl auristatínu (brentuximab vedotín) v liečbe 1. línie (NCT01979536) (8). Brentuximab v liečbe 1. línie sa pri Hodgkinovom lymfóme podáva vo fáze 2 štúdie St. Jude Children's Research Hospital, kde v schémach CHT brentuximab nahrádza vinkristín (54), COG v štúdiu fázy 3 v schéme ABVE-PC týmto liekom nahrádza bleomycín (NCT021664463) (55). Cieľom náhrady liekov v liečbe 1. línie je okrem zlepšenia prežívania aj redukcia neskorej toxicity.

Záver

Malígne lymfómy sú najčastejšia malignita v adolescentnom veku. Pri liečbe malignity v období dospievania je potrebné zohľadniť somatické a psychosociálne aspekty spojené s dospievaním v celej komplexnosti. Adolescenti tvoria 1/5 populácie AYA, ML sa u nich liečia prevažne podľa pediatrických režimov s dobrými výsledkami liečby. Pri zlepšovaní výsledkov liečby je potrebná multidisciplinárna spolupráca a vzájomná komunikácia pracovníkov pediatrickej a dospeljej onkológie. Poznanie biológie lymfómov a genetickej podstaty

procesov umožní lepšie uplatnenie vekovo špecifických liečených prístupov a zaradenie nových, cielených liekov. Do klinických štúdií by mali byť zaraďované aj mladšie vekové kategórie. Súčasné vedomosti o závažnej neskorej toxicite niektorých cytostatik a sekundárnych malignitách vedú k minimalizácii použitia týchto liekov a RT. Neskoré komplikácie prinášajú u dlhodobu prežívajúcich riziko pre zhoršenie HRQoL (health – related quality of life) v ďalšom živote v mnohých oblastiach.

Literatúra

- Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, et al. Adolescent non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol.* 2008;144(1):24-40.
- Colin VM., Brugier L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin Lymphoma in children and adolescents: Progress through effective collaboration, current knowledge and challenges ahead. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):2963-2974.
- Wood WA, Lee SJ. Malignant hematologic diseases in adolescents and young adults. *Blood.* 2011;117(22):5803-5815.
- Place AE, Frederick NN, Sallan SE. Therapeutic approaches to hematological malignancies in adolescents and young adults. *Br J Haematol.* 2014;164(1):3-14.
- Hochberg J, Flower A, Brugier L. NHL in adolescents and young adults: A unique population. *Paediatr Blood Cancer.* 2018;65:e27073. Dostupné na: <https://doi.org/10.1002/pbc.27073> Accessed March 4, 2018
- Bajčiová V. Úvod. Definícia adolescentného veku. In: Bajčiová V, Tomášek J, Štěrba J. a kol. *Nádory adolescentov a mladých dospelých.* Praha, Czech Republic: Grada Publishing, a.s., 2011. 1-2 s.
- Bleyer WA, O'Leary M, Barr R., et al. Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15-29 years of age, including SEER incidence and survival, 1975-2000. *National Cancer Institute, NIH 2006; Pub.No. 06-5767 Bethesda, MD*
- Alexander S, Ferrando AA. Pediatric lymphoma. In: Orkin SH, et al., eds. *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. 1648 – 1668. ISBN 978-1-4557-5414-4.
- Sandlund JT, Hudson MM, Kennedy W, et al. Pilot study of modified LMB-based therapy for children with ataxia-teleangiectasia and advanced stage high grade mature B-cell malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(2):360-365.
- Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016(1):589-597.
- Loomba-Albrecht LA, Styne DM. Effect of puberty on body composition. *Curr Opin Endocrinol Diabetes obes.* 2009;16(1):10-15.
- Veal GJ, Hartford CM, Stewart CF. Clinical pharmacology in the adolescent oncology patient. *J Clin Oncol.* 2010;28(32):4790-4799.
- Hochberg J, El-Mallawany NK, Oussama A. Adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;173(4):637-650.
- Rosolen A, Perkins LS, Pinkerton CR, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2112-2118.
- Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2106-2111.
- Kahn JM, Ozuah NW, Dunleavy K, et al. Adolescent and young adult lymphoma: collaborative efforts toward optimizing care and improving outcomes. *Blood advances.* 2017;1(22):1945-1958.
- Hochberg J, Cairo MS. Lymphoma in adolescents and young adults. *Current perspectives.* *The Cancer Journal.* 2018;24(6):285-300.
- Burkhardt B, Lenz G. Management of paediatric and adult non-Hodgkin lymphoma: what lessons can each teach the other. *Hematol Oncol.* 2015;33(S1):62-66.
- Dunleavy K, Gross TG. Management of aggressive B-cell NHLs in the AYA population: an adult vs pediatric perspective. *Blood.* 2018;132(4):369-375.
- Brugieres L, Bruneau J. Anaplastic large-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: What can pediatricians and adult oncologists learn from each other. *Hematological Oncology.* 2017;35(S1):70-75.
- Cairo MS, Pinkerton R. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol.* 2016;173:507-530.
- Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belong predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) multicenter trial. *Blood.* 2006;107(10):4047-4052.
- Klapper W, Kreuz M, Kohler Ch, W, et al. Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2012;119(8):1882-1887.
- Deffenbacher KE, Iqbal J, Heerema NA, et al. Molecular distinction between pediatric and adult mature B-cell non-Hodgkin lymphomas identified through genomic profiling. *Blood.* 2012;119(16):3757-3766.
- Miles RR, Arnold S, Cairo MS. Risk factors and treatment of childhood and adolescent Burkitt lymphoma/leukaemia. *Br J Haematol.* 2012;156(6):730-743.
- Klapper W, Szczepanowski M, Burkhardt B, et al. Molecular profiling of pediatric mature B-cell lymphoma treated in population-based prospective clinical trials. *Blood.* 2008;112(4):1374-1381.
- Burkhardt B, Ochlies I, Klapper W, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia.* 2011;25(1):153-160.
- Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age (>= 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 study. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):387-393.
- Colin VM, Auperin A, Pignon M, et al. Results of the randomized intergroup trial Inter-B-NHL Ritux 2010 for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and mature acute leukemia (B-AL): Evaluation of rituximab efficacy in addition to standard LMB chemotherapy regimen. *J Clin Oncol.* 2016;34(15) abstrakt 10507.

30. Woessmann W. How to treat children and adolescents with relapsed non-Hodgkin lymphoma? *Hematol Oncol*. 2013;31(Suppl.1):64-68.
31. Gross TG, et al. Hemopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:223-230.
32. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *BJH*. 2017;179(5):739-747.
33. Woessmann W, Lisfeld J, Burkhardt B. Therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(3):282-284.
34. Landmann E, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. *Haematologica*. 2017;102(12):2086-2096.
35. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Nature*. 2012;481(7380):157-163.
36. Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, et al. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood*. 2013;121(16):3153-3160.
37. Woessmann W. How to treat children and adolescents with relapsed non-Hodgkin lymphoma? *Hematol Oncol*. 2013;31(Suppl.1):64-68.
38. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organisation classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
39. Turner SD, Lamant L, Kenner L, et al. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol*. 2016;173(4):560-572.
40. Brugieres L, Bruneau J. Anaplastic large-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma: What can pediatricians and adult oncologists learn from each other. *Hematological Oncology*. 2017;35(S1):70-75.
41. Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, et al. Use of minimal disseminated disease and imunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia*. 2013;27(2):416-422.
42. Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed od refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: A BFM group study. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):3065-3071.
43. Jaglowski SM, Linden E, Termuhlen AM, et al. Lymphoma in adolescents and young adults. *Semin Oncol*. 2009;36(5):381-418.
44. Ladická M. Hodgkinov lymfóm – výstupy z registra Lymfómovej skupiny Slovenska v roku 2018. *Onkológia (Bratisl.)*. 2019;14(1):29-32.
45. Howlader N, Noone AM, Krapchoi M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Dostupné na: <https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014>. Based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017; Accessed December, 2017.
46. Mauz-Körholz Ch, Metzger ML, Kelly KM, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2975-2985.
47. Flerlage JE, Metzger ML, Bhakta N. The management of Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults: burden of disease or budren of choice? *Blood*. 2018;132(4):376-384.
48. Fernández KS, Schwartz CL, Chen L, et al. Outcome of adolescents and young adults compared to children with Hodgkin lymphoma treated with response-based chemotherapy on pediatric protocols: A Children's Oncology Group report. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:26681. Dostupné na: <<https://doi.org/10.1002/pbc.26681>>.
49. Kahn JM, Kelly KM. Adolescent and young adult Hodgkin lymphoma: Raising the bar through collaborative science and multidisciplinary care. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e27033. Dostupné na: <<https://doi.org/10.1002/pbc.27033>>.
50. Garfin PM, Link MP, Donaldson SS, et al. Improved outcomes after autologous bone marrow transplantation for children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Twenty years experience at a single institution. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):326-334.
51. Hrašková A, Kolenová A. Hodgkinov lymfóm u detí a adolescentov – optimalizácia liečby. *Onkológia (Bratisl.)*. 2016;11(1):13-16.
52. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantatio: extedned follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428-1439.
53. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantatio: extedned follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428-1439.
54. Flerlage JE, Metzger ML, Wu J, et al. Pharmacokinetics, immunogenicity, and safety of weekly dosing of brentuximab vedotin in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(6):1217-1223.
55. Castellino SM. Children's Oncology Group: Brentuximab vedotin and combination chemotherapy in testing younger patients with newly diagnosed Hodgkin lymphoma NCT021664463. Dostupné na: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT021664463>>.

MUDr. Eva Bubanská, PhD.

Klinika pediatrickej onkológie a hematológie SZU v DFNB Banská Bystrica
 Nám. L. Svobodu 4, 974 09
 Banská Bystrica
 eva.bubanska@dfnbb.sk

