

NOVOSTI U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU LEUKEMIJA I MALIGNIH LIMFOMA U DJECE

JOSIP KONJA, LJUBICA RAJIĆ, ERNEST BILIĆ, RANKA FEMENIĆ, MIRNA ANIČIĆ, MAJA PAVLOVIĆ, ISKRA PETKOVIĆ, RUŽICA LASAN, DRAGO BATINIĆ, IKA KARDUM*

Maligne bolesti su jedan od vodećih uzroka smrti djece u Europi i Americi. Zadnjih desetak godina učinjen je bitan napredak kako u dijagnostici tako i njihovom liječenju, naročito u liječenju leukemija i limfoma djece. Uvođenjem novih metoda liječenja (nove kombinacije citostatika, zračenja, monoklonskih antitijela te transplantacije koštane srži) i u ovih bolesnika danas je moguće postići visoki postotak dugotrajnih remisija i izlječenja.

Deskriptori: LEUKEMIJE, MALIGNI LIMFOMI, DJECA, DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE

Leukemije su najčešće zloćudne bolesti djece (25-30% svih zloćudnih bolesti); dijele se na akutne (95-97%) i kronične (3-5%) (1). Akutne leukemije se klasificiraju na osnovu morfoloških, imunoloških, citogenetskih i molekularno genetskih karakteristika. Morfološka klasifikacija akutnih limfatičnih leukemija (ALL) "FAB" /francusko-američko-britanska/ klasifikacija dijeli ALL u tri morfološka tipa: L1 (85%), L2 (14%), L3 (1%) Akutne mijeloidne leukemije (AML) morfološki se dijele na 8 tipova: od M0-M7. U subklasifikaciji akutnih leukemija pomažu nam citokemijske pretrage; ne-enzimatske su PAS i Sudan black a enzimatske peroksidaza, alkalna fosfataza, esterase, kisela fosfataza. Akutne limfatične leukemije najčešće su PAS pozitivne, rjeđe kisela fosfataza pozitivne (obično su to imunološki T-ALL) a izrazito rijetko nediferencirane. Prema imunološkoj klasifikaciji akutne limfatične leukemije dijele se na B-ALL (80%) i T-ALL (15-20%); B skupina dije-

li se na pro-B, common, pre-B i B-ALL a T skupina na nezreli T, kortikalni T te zreli T-ALL (2). Citogenetske promjene u bolesnika s ALL imaju važan prognostički značaj; tako se pet godišnje preživljenje bez povratka bolesti može očekivati u bolesnika s hiperdiploidijom >50 kromosoma od 80%, s 47-50 kromosoma od 90%, triploidija 66-73 kromosoma-vjerojatno dobro, tetraploidija 82-94 <60%, normalna diploidija 46 kromosoma-80%, hipodiploidija <71%, pseudo-diploidija-73%, t (1;19)-53%, t (4;11)-53% i t (9;22)-14%. Većina se autora danas slaže da su od "prognostičkih" faktora najvažniji životna dob, broj leukocita, imunofenotip, citogenetski nalaz, DNA indeks, organomegalija, prisutnost odnosno odsutnost bolesti u središnjem živčanom sistemu /SŽS/, odgovor na uvodnu steroidnu terapiju, % blasta u koštanoj srži 15. i 33. dan liječenja (2).

U dijagnostičkom procesu ključna je analiza punktata stanica koštane srži-citomorfološka, imunofenotipska, citogenetska te molekularno genetska, što nam omogućuje (uz neke druge pretrage npr. analiza likvora itd.) razvrstavanje bolesnika prema stupnju "rizika" na skupinu standardnog, srednjeg i visokog rizika; svaka od tih skupina zahtijeva drugačije liječenje-manje ili više intenzivno.

Suvremeni protokoli liječenja akutnih limfatičnih leukemija sastoje se od: a/ indukcije (uvod u remisiju/vinkristin, pronison ili dexamethason, L-asparaginaza s ili bez antraciklina/), b/ profilakse leukemije središnjeg živčanog sistema (SŽS-a) / intratekalna primjena metotreksata sa ili bez citozin arabinozida te hidrokortizona uz srednje (2 g/m²) ili visoke doze metotrexata (5 g/m²) a u T-ALL i HR-ALL još i profilaktičko zračenje SŽS-a (1200 Gy)/, c) II indukcije kojom se želi dodatno učvrstiti remisija (pokušavaju se uništiti rezidualne leukemijske stanice), te d/ terapije održavanja postignute remisije (nastavlja se supresija rasta leukemijskih stanica, daljnja redukcija leukemijske mase te pokušava spriječiti stvaranje rezistentnog klonalnih leukemijskih stanica). Liječenje traje od 24-36 mjeseci-ovisno od protokola liječenja (u dječaka češće 36 mj. zbog veće šanse za relaps bolesti) (4). U bolesnika s ALL visokog rizika /(HR):t(9;22) (BCR/ABL), t(4;11) (MLL/AF4), delecija IKZF1, hipodiploidija, remisija nije postignuta 33. dan liječenja; loš odgovor na pronison - nakon mjesec dana induksijskog liječenja primjenjuju se blokovi visokih doza citostatika (Dexamethason 20 mg/m² dnevno, Vinkristin 1,5 mg/m² ili Vindesin 3 mg/m², Daunorubicin 30 mg/m², Citozin-arabinozid 2 g/m², Meto-

*Zavod za hematologiju i onkologiju
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
Medicinski fakultet u Zagrebu

Adresa za dopisivanje:
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
Medicinski fakultet u Zagrebu
10000 Zagreb, Šalata 4
E-mail: josip.konja@htnet.hr

trexat 5 g/m², Ciklofosamid 200mg/m² ili Ifosamid 800mg/m², L-asparaginaza 25.000 IU/m², intratekalno-metotreksat, citozin-arabinozid, hidrokortizon) a zatim alogena transplantacija perifernih matičnih stanica-a ukoliko nema kompatibilnog davaoca još jedna indukcija uz profilaktičko zračenje SŽS-a a zatim terapija održavanja postignute remisije (purinetol, metotreksat) još godinu dana. (5) Danas se prva remisija postiže u 99% ALL a izlječenje u 85% bolesnika standardnog rizika s ALL, 75% srednjeg rizika te 55% visokog rizika (3-6).

Akutna limfatična leukemija T tipa javlja se u 15-20% dječjih akutnih leukemija. Anamneza je obično kratka; prvi simptomi se javljaju 10-15 dana prije postavljanja dijagnoze. Obično su to djeca "starije" (8-16 g.) dobi, češće dječaci; izražena je masivna hepatosplenomegalija, često je prisutna tumorska masa u prednjem medijastinumu, postoji povećan rizik bolesti SŽS (u trenutku dijagnosticanja ili u relapsu) te bolesti testisa. Broj leukocita je značajno povišen, hemoglobin je često >10 g/dL; morfološki obično L2 tip; kisela fosfataza je pozitivna, imunološki T tip (nezreli, kortikalni ili zreli), translokacije t(11;14), t(10;14), t(8;14), t(1;14), t(8;21), t(15;17), molekularno genetske promjene: MYC-IGH, TTG2-TCRD Bolesnici ulaze u prvu remisiju međutim imaju visoku učestalost sistemskih i ekstramedularnih relapsa. Prognoza je loša no zadnjih nekoliko godina, primjenom agresivne kemoterapije i zračenja došlo je do bitnog poboljšanja rezultata liječenja (7).

B-akutna limfatična leukemija izrazito je rijetka (1-2% ALL); morfološki se obično radi o L3 obliku; citogenetski se nalaze translokacije: t(8;14), t(8;22), t(2;8). Do nedavno im je prognoza bila izrazito loša no zadnjih se nekoliko godina poboljšala i danas je slična drugim visoko rizičnim tipovima ALL Liječi se kao Burkitt limfom (kombinacija monoklonskih antitijela (anti CD 20) i agresivne citostatske terapije. U bolesnika s ALL i prognostički izrazito lošom translokacijom t(9;22) primjenjuju se protokoli s kombinacijom citostatske terapije, Imatinib mesylata (Glivec, ST1571-inhibira ABL-tirozinkinazu) i transplantacije perifernih matičnih stanica (8).

Akutna limfatična leukemija dojenčeta (2-3% ALL u djece) je biološki specifična i značajno se razlikuje od ALL u starije djece. Blasti imaju fetalne karakteristike; često su prisutni mijeloidni antigeni a postoji i relativno visoka rezistencija na citostatike. Obično su imunofenotipski rani pre-B, CALLA (CD10) negativni tip; najčešće imaju prognostički nepovoljnu translokaciju t(4;11)(q21;q23), s genetskom promjenom MLL-AF4. Djeca mlađa od 12 mjeseci imaju lošu, a izrazito lošu prognozu ona koja su mlađa od 6 mjeseci. Bolesnici imaju visoku učestalost loših prognostičkih faktora kao što su visok broj leukocita, masivna organomegalija, leukemija SŽS-a, izostanak kompletne remisije nakon 14 dana terapije (spori ulazak u remisiju); gotovo svi ulaze u prvu remisiju (relativno kasno) međutim imaju visoku učestalost sistemskih i ekstramedularnih relapsa. Dojenčad s ALL zahtijevaju izrazito intenzivnu terapiju. Većina centara smatra da nakon što se postigne remisija potrebno je napraviti alogenu transplantaciju perifernih matičnih stanica. Dugogodišnje preživljenje bez znakova bolesti (EFS) je približno 30-40% (9).

Kongenitalna leukemija je vrlo rijetka bolest; dijagnosticira se od trenutka rođenja do 6 tjedna života, etiologija joj je nepoznata. Obično je udružena sa: trisomijom 21, Turnerovim sindromom, mozaičnom trisomijom 9, mozaičnom monosomijom 7. Opisano je nekoliko primjera kongenitalne juvenilne mijelomonocitne leukemije. Glavne karakteristike kliničke slike su potkožni leukemijski čvorići (leucaemia cutis), hepatosplenomegalia, letargia, bljedilo, purpura (petehije), respiratorni distres. Obično se radi o monocitnom podtipu akutne mijeloične leukemije a ponekad o akutnoj limfatičnoj leukemiji (pre-B imunofenotipa). Ukoliko se radi o kongenitalnoj leukemiji u Down sindroma ili kongenitalnoj leukemiji sa normalnim kariotipom terapiju treba odložiti što je moguće duže, jer se spontane remisije mogu ponekad javiti; ukoliko se bolest pogoršava tada treba primijeniti kemoterapiju. Ako se radi o kongenitalnoj leukemiji sa kromosomskim anomalijama u tumorskim stanicama potrebno je primijeniti kemo-

terapiju jer ovaj tip leukemije brzo progredira i ima izrazito lošu prognozu.

U dijela bolesnika dolazi do povratka (relapsa) bolesti bilo kao sistemski ili izolirani relaps (središnji živčani sustav ili testisi) ili kao rani (za vrijeme citostatskog liječenja ili do 12 mjeseci po završetku liječenja) ili kasni (više od 12 mjeseci po završetku citostatske terapije) češće kod podtipa srednjeg i visokog rizika što sve ima utjecaja na izbor načina liječenja kao i na prognozu. U liječenju relapsa primjenjuju se protokoli za relaps ALL u kojima bolesnici primaju blokove visokih doza citostatika uz zračenje SŽS-a a u visoko rizičnoj grupi i transplantaciju perifernih matičnih stanica-alogenu od srodnog podudarnog davatelja a ako nema onda od nesrodnog podudarnog davatelja ili haploidentičnu.

Bolesnici s akutnom mijeloičnom leukemijom svrstavaju se u skupinu standardnoga odnosno visokoga rizika prema citomorfološkom te citogenetskom podtipu kao i prema odgovoru na terapiju (smanjenje broja blasta u koštanoj srži nakon 15 dana liječenja). U liječenju AML najčešće se primjenjuju citostatici citozin arabinozid (AraC), idarubicin (Ida), mitoksantron, etoposid (VP), tiogvanin. Protokol za liječenje akutnih mijeloičnih leukemija sastoji se od 2 indukcije, konsolidacije, intenzifikacije, profilaktičkog zračenja SŽS-a te terapije "održavanja" postignute remisije. U AML visokog rizika, nakon uvoda u remisiju te konsolidacije primjenjuje se alogena transplantacija perifernih matičnih stanica a ukoliko nema kompatibilnog davaoca nastavlja se intenzivna citostatska terapija uz profilaktičko zračenje SŽS-a te terapiju održavanja postignute remisije još godinu dana (tiogvanin uz periodične mjesečne reindukcije s citozin-arabinozidom). Liječenje traje od 18-24 mjeseca (ovisno od protokola liječenja). Danas se prva remisija postiže u 95% AML a izlječenje u oko 55% oboljele djece; u 65% bolesnika standardnog rizika te 40% bolesnika visokog rizika (6). Ukoliko dođe do povratka bolesti primjenjuju se protokoli za relaps bolesti (kombinacije visokih doza citostatika / Mitoksantron/AraC/ ili HD AraC/Lasp, Ida/AraC, FLAG, Ida/FLAG / i transplantacija perifernih matičnih stanica,

najčešće alogena od srodnog podudarnog davatelja a ako nema onda od nesrodnog podudarnog davatelja ili haploidentična), a ukoliko se radi o rezistentnoj bolesti-primjenjuje se eksperimentalna terapija-novi citostatici uz monoklonska antitijela / Lestaurtinib/Ida-AraC; HiDAC ili Clofarabine/AraC ili Bortezomib/Ida-AraC; Bortezomib/AraC-Etoposide).

Kronična mijeloična leukemija (CML) rijetka je bolest dječje dobi; od 100 djece s leukemijom 3-5% oboli od kronične leukemije koja je po tipu gotovo uvijek mijeloična. U djece se pojavljuje u dva oblika-juvenilni i adultni tip koji je učestaliji i sličan je CML-u u odraslih. Adultni oblik prolazi kroz 3 faze: kroničnu, fazu akceleracije i blastnu krizu. U kroničnoj fazi CML-a za citoredukciju uglavnom se primjenjuje Imatinib mesylat (Glivec, ST1571) (inhibira ABL-tirozinkinazu) s kojim se postižu najbolji rezultati (ranije su se primjenjivali hidroksiurea i interferon) međutim nakon što je postignuta stabilna remisija potrebno je izvršiti transplantaciju perifernih matičnih stanica. U djece s juvenilnim oblikom primjenjuju se protokoli za akutnu mijeloičnu leukemiju u kombinaciji sa transplantacijom perifernih matičnih stanica, međutim sa skromnim rezultatima (10).

Sekundarne tumorske bolesti u djece liječene zbog leukemija relativno su rijetke. U djece koja su liječena samo s citostatskom terapijom vjerojatnost je 0,9% a u djece koja su uz citostatsku terapiju imala i profilaktičko zračenje SŽS-a do 4%.

Maligni limfomi se nalaze na trećem mjestu prema učestalosti javljanja malignih bolesti u djece. Na njih otpada 13% dječjih tumorskih bolesti. Karakterizirani su neoplastičnom proliferacijom stanica koje su histogenetski srodne stanicama koje se normalno nalaze u limfnim čvorovima. Dije se na Hodgkin limfom (HL) i non-Hodgkin limfome (NHL). Nešto češće se javljaju NHL (7%) dok se HL javlja nešto rjeđe (6%) (11).

Kod sumnje na Hodgkinov limfom-prvo se radi punkcija čvora uz citomorfološku analizu nakon čega obavezno slijedi biopsija čvora uz patohistološku

analizu kojom se postavlja definitivna dijagnoza; također se određuje i imunofenotip (u LPHL /limfocitima predominantnom Hodgkin limfomu/ je CD15-/CD30-/CD20+) a u cHL /klasičnom Hodgkin limfomu/ je CD15+/CD30+/CD20-) zbog eventualne kasnije primjene monoklonskih antitijela. Danas je u upotrebi REAL patohistološka klasifikacija.

Sedimentacija eritrocita, bakar, laktat dehidrogenaza ukazuju na aktivnost bolesti. Potrebno je učiniti serologiju na EBV, izvršiti rendgensko snimanje grudnog koša, kompjuteriziranu tomografiju vrata, grudnog koša, abdomena, zdjelice, PET (pozitronsko emisijska tomografija), a po potrebi scintigrafiju skeleta, punkciju i biopsiju koštane srži, scintigrafiju s galijem, scintigrafiju skeleta s tehncijem. Također je potrebno učiniti EKG, EHO, testove plućne funkcije, hormone štitnjače, LH, FSH. Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je utvrditi stadij - proširenost bolesti - "An Arbor" klasifikacija (12).

Najvažniji prognostički faktor je stadij bolesti; ostali loši prognostički faktori su ektranodalna bolest, velika medijastinalna tumorska tvorba, infiltracija slezene, ubrzana sedimentacija, TNF (tumor necrosis factor), CD30 antigen, beta 2 makroglobulin, IL-10, histološka slika miješane celularnosti, limfocitne deplecije kao i nodularne skleroze tip II, prisutnost B simptoma, a povoljni su visoki nivoi caspase 3 u Reed-Sternbergovim stanicama, značajno smanjenje tumorske mase i PET negativnost nakon 2 ciklusa kemoterapije (13).

U liječenju "klasičnog" Hodgkinovog limfoma primjenjuje se kemoterapija uz manje doze i polja zračenja (u ranim stadijima ne primjenjuje se zračenje). Isključivo se koristi polikemoterapija čija je svrha smanjenje kumulativne toksičnosti pojedinih citostatika te izbjegavanje pojave rezistencije tumora-bolesnici primaju 2, 4, 6 a ponekad i 8-10 ciklusa kemoterapije. Najčešće se primjenjuju protokoli "OPPA" (adriamicin, vinkristin, prokarbazin, prednison), "OEPA" (adriamicin, vinkristin, etopozid, prednison), "COPP" (ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednison), "CO-

PDIC" (ciklofosamid, vinkristin, dacarbazin, prednison), "IEP (ifosamid, etopozid, prednison), "ABVD" (adriamicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin), "CEP" (CCNU, etopozid, prednimustin), "Dexa-BEAM" (deksametazon, BCNU, melfalan, etopozid, citozin-arabinozid), ChIVPP/EVA chlorambucil, vincristin, prokarbazin, prednisolon/ etopozid, vinblastin, doksorubicin, VAPEC-B vinkristin, doksorubicin, prednisolon, etopozid, ciklofosamid, bleomicin, VBVP vinblastin, bleomicin, etoposid i prednison, VEPA vinblastin, etopozid, prednison, adriamicin i radioterapija /20 Gy na područje tumora koje je ostalo nakon provedene kemoterapije). Ukoliko se radi o NLPHL (nodularni limfocitima predominantnom Hodgkinovom limfomu) u I stadiju (prognostički povoljan tip Hodgkinova limfoma) dovoljan je samo kirurški zahvat na neki autori ipak primjenjuju samo kemoterapiju (14).

U stadiju I i IIA izlječenje se postiže u 95 -100% bolesnika, u stadiju IIB i IIIA-u 90-95% a u stadiju IIIB i IV A i B u 80-90%.

Ukoliko dođe do recidiva bolesti primjenjuje se agresivnija i toksičnija polikemoterapija uz radioterapiju (veće doze i polja zračenja). 1.) 6 ciklusa "MOPP" (klormetin, vinkristin, prokarbazin, prednison) / "ABVD" + radioterapija, 2.) 2 ciklusa "IEP/ABVD" + radioterapija, 3.) 2 ciklusa "IEP/ABVD" + 2 ciklusa "Dexa-BEAM" + radioterapija, 4.) "IEP + ABVD + COPP + IEP" + radioterapija, 5.) 2 ciklusa "IEP/ABVD/COPP" + radioterapija-eventualno + 2 "CEP" ciklusa, 6.) 2 ciklusa "IF+ VRB" (ifosamid + vinorelbin+ G-CSF), 7.) 2 ciklusa "VRB + GEM" (vinorelbin + gemcitabin + G-CSF), 8.) Stanford V protokol (adriamicin, vinblastin, mustargen, etopozid, vinkristin, bleomicin), 9.) DBVE-PC (doksorubicin, bleomicin, vinkristin, etopozid, prednison, ciklofosamid, 10.) BEACOPP (bleomicin, etopozid, adriamicin, ciklofosamid, vinkristin, prednison, prokarbazin) (15, 16).

Ako se radi o "rezistentnoj" bolesti primjenjuje se "megaterapija" (mijeloblativna terapija) i transplantacija perifernih matičnih stanica češće autologna a rjeđe alogena. Danas se još ispituje

djelotvornost tzv. "eksperimentalne" terapije-imunoterapije-primjena anti CD 16, 20, 25 i 30 monoklonskih antitijela (u CD 16, 20, 25 i 30 pozitivnih Hodgkin limfoma) - koja daje ohrabrujuće rezultate.

Uspješno liječenje Hodgkin limfoma praćeno je komplikacijama koje mogu biti rane i kasne. Od ranih komplikacija najčešće su a) akutni radijacijski efekti koji su reverzibilni i nisu opasni (eritem, hiperpigmentacija ozraćene kože, eventualno blagi gastrointestinalni poremećaji, trombocitopenija, granulocitopenija) i b) neposredne posljedice kemoterapije (mučnina, povraćanje, neurotoksičnost /vinkristin/, kardiotskičnost /adriamycin/, pulmonarna toksičnost /bleomicin/ te infekcije). Kasne posljedice su poremećaj rasta kosti i mekih tkiva; sterilitet (dječaci-prokarbazin; djevojčice-zračenje zdjelice), hipoparatiroidizam (zračenje vrata-tireoidni adenom, karcinom), kardiopulmonalne komplikacije (vezane uz kemo i radioterapiju su pneumonitis i fibroza pluća-zračenje i/ili bleomicin, te perikarditis i pankarditis-zračenje), infekcije (herpes zoster, varicele, gljivične, pneumocystis carini) i sekundarne maligne bolesti (leukemije-alkilirajući kemo-terapeutici, solidni tumori-zračenje).

Glavni cilj liječenja ostaje i dalje poboljšanje rezultata liječenja uz smanjenje toksičnosti te rizika ranih i kasnih posljedica (pronalaženje novih manje toksičnih ali efikasnih kombinacija citostatika, smanjenje doza te polja zračenja i pronalaženje onih bolesnika koji se mogu liječiti bez zračenja-praćenjem odgovora na terapiju uz pomoć 18-FDG-PET-a). Daljnji razvoj liječenja težiti će individualizaciji tretmana kako bi se povećala vjerojatnost izlječenja uz minimalne dugotrajne nuspojave (11).

Non-Hodgkin limfomi (NHL) su klonalne zloćudne bolesti limfocita; na njih otpada 7% malignih bolesti djece dobi. Radi se o heterogenoj skupini malignih proliferacija limfoidnog tkiva; karakterizirani su brzim rastom, ranom diseminacijom te visokim stupnjem malignosti (11, 17).

Za dijagnozu važna je citološka a naročito patohistološka analiza tumorskog materijala. Prema klasifikaciji svjetske

zdravstvene organizacije (WHO) NHL u djece se dijeli na 4 glavna tipa: a) B-NHL /Burkitt limfom/-40%, b) DLBCL /difuzni veliko stanični B limfom/-20%, c) LL /limfoblastični limfom/-30%, d) ALCL / anaplastični velikostanični limfom/-10% bolesnika. Izražena je korelacija između kariotipskih abnormalnosti i bioloških značajki NHL uključujući histološki podtip, imunofenotip, histološku progresiju i kliničkih karakteristika bolesti. Multicentričnim istraživanjima povezanosti kromosomskih abnormalnosti sa ishodom liječenja nađeno je da su sa kraćim prosječnim vremenom preživljenja bile povezane abnormalnosti kromosoma 17, trisomija 18, abnormalnosti kromosoma 5, trisomija 6 i trisomija 5; također je primijećeno da se u bolesnika koji su imali monosomiju 7 ili 17 češće javlja rezistencija na kemoterapiju.

Nakon što je postavljena dijagnoza (uz imunofenotipizaciju te citogenetsku analizu) potrebno je napraviti slijedeće pretrage: SE, KKS, jetrene probe, urea, kreatinin, LDH, RTG pluća, CT/NMR glave, vrata, medijastinuma, abdomena, zdjelice, PET (pozitronska emisijska tomografija), scintigrafija s Galijem, scintigrafija skeleta /suspektne lezije kosti/, multiple punkcije (biopsija) kosti, pregled cerebrospinalnog likvora, kako bi se utvrdila proširenost (stadij) bolesti ("Murphy" klasifikacija).

U liječenju NHL primjenjuje se kirurški zahvat, radioterapija, kemoterapija i imunoterapija (monoklonska antitijela). Kirurški zahvat se uglavnom koristi za dobivanje tumorskog tkiva potrebnog za patohistološku analizu; rijetko je moguće izvršiti radikalni operativni zahvat. Zračenje se primjenjuje rijetko zbog toga što djeluje lokalno a bolest je najčešće generalizirana. Kemoterapija je metoda izbora; intenzitet i dužina trajanja ovise o tipu NHL kao i o stadiju bolesti. Kod T-NHL primjenjuju se protokoli za liječenje akutne limfatične leukemije; intenzivno liječenje s 10-15 različitih citostatika uz zračenje središnjeg živčanog sistema (SŽS) (kao profilaksu nastanka bolesti SŽS-a) što traje 8-12 mjeseci a zatim se provodi terapija održavanja postignute remisije kroz još 12-16 mjeseci. Prva kompletna remisija postiže se u 95% bolesnika a izlječenje u 80-85%

oboljele djece. Kod B-NHL primjenjuju se kratkotrajni kemoterapijski ciklusi kroz 5-7 dana tijekom kojih bolesnik prima 7-8 različitih citostatika; neke od njih u visokim dozama iza čega dolazi do teške mijelosupresije praćene teškim često po život opasnim krizama. Ovisno o stadiju bolesti primjenjuje se 2,4 ili 6 ciklusa što traje 2,4 ili 6 mjeseci nakon čega se liječenje završava. Prva kompletna remisija postiže se u 90-95% bolesnika a izlječenje u 85-90% oboljele djece. Ukoliko se radi o anaplastičnom velikostaničnom limfomu "Ki-1" bolesnici ovisno o stadiju primaju 3 ili 6 ciklusa kemoterapije (slično terapiji B-NHL). Prva kompletna remisija postiže se u 90-95% bolesnika a izlječenje u 75-80% bolesnika (ovisno o stadiju od 60-100%) (18, 19).

Ukoliko dođe do relapsa bolesti primjenjuju se protokoli za relaps NHL u kojima se daju visoke doze citostatika nakon čega, ukoliko se postigne 2. remisija primjenjuje se transplantacija koštane srži ili perifernih matičnih stanica.

U bolesnika s NHL refrakternih na standardnu kemoterapiju primjenjuje se ciljana terapija s monoklonskim antitijelima: antiCD 20-Rituximab (Mabthera), antiCD22-Epratuzumab u BL i DLBCL, antiHLA-DR-Apolizumab, antiCD52-ampath1-Alemtuzumab u ALCL. Najbolji odgovor postignut je primjenom antiCD20 antitijela u B-NHL tako da se danas vrše istraživanja s njihovom primjenom u uvodnoj fazi (indukciji) B-NHL s ciljem da se smanji toksičnost standardne kemoterapije; također se ispituje da li ciljana terapija s antitijelima uz standardnu kemoterapiju može poboljšati ishod prognostički loših B-NHL, još uvijek je sporno da li je u NHL djece potrebna terapija održavanja postignute remisije i da li bi to bila terapija s monoklonskim antitijelima. Čini se da će u skoroj budućnosti dominantno liječenje NHL biti kombinacija ciljane terapije s monoklonskim antitijelima i kemoterapije (11).

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Konja J. Leukemije u djece, Pedijatrijska onkologija, Medicinska naklada Zagreb, 2009; 12-35.

2. Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Treatment Rev 2003; 29: 31-44.

3. Clark JJ, Smith FO, Arceci RJ. Update in childhood acute myeloid leukemia: recent developments in the molecular basis of disease and novel therapies. Curr Opin Hematol 2003; 10: 31-9.

4. Margolin JF. Leukemia in children, in: Pizzo PA, Poplack DG. Pediatric oncology, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia 2011; 518-610.

5. Owen PS, Hann IM. Clinical features and therapy of leukemia, in Arceci RJ, Hann IM and Smith OP. Pediatric Hematology, Blackwell 2006; 450-81.

6. Konja J. Liječenje leukemija u djece. Liječnički vjesnik 1999; 121 (3): 68-9.

7. Konja J, Petković I, Kaštelan M, Hitrec V, Kardum I, Glavaš B. ALL-BFM 90 protocol in the treatment of childhood acute lymphatic leukemia. Abstract book of XIV Meeting of the International Society of Haematology /Gahrton, Gosta ur, Stockholm: Stockholm International Press, 1997; 31.

8. Konja J, Petković I, Femenić R, Hitrec V, Kardum I, Glavaš B. Successful treatment of childhood acute lymphatic leukemia. Annals of Oncology 1998; 9: 82-3.

9. Konja J, Rajić Lj, Aničić M, Hajnžić F, Čulić S, Smokvina M, Batinić D. Treatment results of children's acute lymphatic leukemia in Croatia with protocol ALL-BFM 95. Pediatric Blood & Cancer 2004; 43 (4): 432.

10. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanisms of disease: acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004; 350: 1535-48.

11. Konja J. Maligni limfomi u djece, Pedijatrijska onkologija, Medicinska naklada Zagreb, 2009; 43-68.

12. Metzger M. Hodgkin, Lymphoma, in: Pizzo PA, Poplack DG. Pediatric oncology, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia 2011; 638-62.

13. Smith RS, Chen Q, Hudson MM et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. J Clin Oncol 2003; 21: 2026-33.

14. Eden OB, Pinkerton R. Lymphomas, in Arceci RJ, Hann IM and Smith OP. Pediatric Hematology, Blackwell 2006; 482-506.

15. Schwartz CL. The management of Hodgkin disease in the young child. Cur. Opin. Pediatr 2003; 15: 105-8.

16. Konja J, Femenić R, Rajić Lj, Aničić M, Dominis M, Kardum I. Treatment results of Hodgkin's lymphoma in children in Croatia. Pediatric Blood & Cancer 2004; 4: 446.

17. Gross TG. Malignant non-Hodgkin Lymphomas in Children, in Pizzo PA, Poplack DG. Pediatric oncology, Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia 2011; 663-82.

18. Konja J, Aničić M, Rajić Lj, Femenić R, Dominis M, Batinić D. Rezultati liječenja T non-Hodgkin limfoma u djece. Pediatra Croatia 2004; 18: 37.

19. Konja J, Aničić M, Rajić Lj, Femenić R. B non-Hodgkin limfomi u djece. Liječnički vjesnik 2003; 125: 107.

Summary

INNOVATIONS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LEUKEMIA AND MALIGNANT LYMPHOMA IN CHILDREN

J. Konja, Lj. Rajić, E. Bilić, R. Femenić, M. Aničić, M. Pavlović, I. Petković, R. Lasan, D. Batinić, I. Kardum

Malignant diseases are one of the most common causes of children death in Europe and America. In the past ten years a great success has been accomplished in diagnostics and in treatment especially children's leukemia and malignant lymphoma. New methods in treatment (new combinations of cytostatics, irradiation, monoclonal antibody and bone marrow transplantation) have made it possible to accomplish long term remission and cure.

Descriptors: LEUKEMIA, MALIGNANT LYMPHOMA, CHILDREN, DIAGNOSTICS, TREATMENT

Primljeno/Received: 4. 3. 2013.

Prihvaćeno/Accepted: 29. 3. 2013.