

LIMFOMI U DJECE

Jelica PREDOJEVIĆ - SAMARDŽIĆ¹, Jelena ROGANOVIĆ²

¹Klinika za dječije bolesti
Banjaluka, Bosna i Hercegovina,
²Klinika za dječije bolesti,
Klinički bolnički centar Rijeka,
Medicinski fakultet Sveučilišta u
Rijeci, Republika Hrvatska

Limfomi se nalaze na trećem mjestu po učestalosti maligniteta dječije dobi. Zadnjih 20 godina učinjen je značajan napredak u njihovoj dijagnostici i liječenju. Iako su rezultati genetskih, imunoloških i molekularnobioloških ispitivanja donijeli značajna otkrića u pogledu nastanka limfomske ćelije, još uvijek nisu utvrđeni uzroci nastanka ovih oboljenja. Velike multicentrične studije nastoje utvrđivanjem optimalnih terapijskih režima prilagođenim stepenu rizika povećati stepen izlječenja limfoma u djece.

Ključne riječi: Limfom ▪ Dijete

Uvod

Limfomi čine 10–12% svih malignih oboljenja dječije dobi, s godišnjom incidencijom 15 na milion djece do 14 godina starosti. Nalaze se na trećem mjestu po učestalosti, iza akutnih leukemija i tumora mozga. Dvije široke kategorije limfoma, Hodgkinov limfom (HL) i non-Hodgkin limfom (NHL), imaju različite kliničke značajke i terapijski pristup (1, 2).

NON-HODGKIN LIMFOM

NHL predstavlja heterogenu skupnu malignih oboljenja limforetikularnog tkiva, nastalih usljed nekontrolisane klonalne proliferacije nezrelih limfoidnih prekursora. Za razliku od odraslih, kod djece se NHL karakteriše brzim rastom i diseminacijom, sklonošću infiltraciji koštane srži i često ekstranodalnom lokalizacijom. Diferencijacija akutne limfoblastne leukemije (ALL) i NHL s infiltracijom koštane srži utvrđuje se na osnovu procenta limfoblasta u koštanoj srži, pri čemu

Adresa za dopisivanje:
Jelica Predojević-Samardžić
Klinika za dječije bolesti
12 beba 2a
78000 Banjaluka
Bosna i Hercegovina
e-mail: jelica.predojevic@kc-bl.com

Primljeno: 31. 12. 2008.

Prihvaćeno: 25. 1. 2009.

Pedijatrija danas 2009;5(1):51-61

se infiltracija s više od 25% limfoblasta tretira kao akutna limfoblastna leukemija (ALL), a s manje od 25% blasta kao NHL.

NHL čine 6–7% svih malignih oboljenja dječje dobi u Evropi i Sjedinjenim Američkim Državama. Postoje velike geografske razlike, s godišnjom incidencom od 6.1 na milion djece u Velikoj Britaniji i Japanu, do 90.1 na milion u ekvatorijalnoj Africi, zbog endemske pojave Burkitt limfoma (BL) u ovoj regiji. NHL se rijetko javlja kod djece mlađe od 5 godina, zatim se incidenca povećava s uzrastom dostižući maksimum od sedme do desete godine života, s 3 puta većom učestalošću kod dječaka u svim dobnim skupinama (2).

Etiopatogeneza

Etiološki uzrok nastanka NHL nije tačno utvrđen. Brojni faktori dovode se u vezu s nastankom oboljenja, uključujući hemijske agense, virusne infekcije, jonizujuće zračenje, poremećaje imuniteta, hromosomske aberacije i prethodne malignitete (2). Neke epidemiološke studije su pokazale da određeni HLA antigeni i krvne grupe nose povećan ili smanjen rizik za nastanak NHL (3, 4). Djeca s urođenim i stečenim imunološkim deficitom imaju 100–10.000 puta veći rizik za nastanak NHL (2). Epstein-Barr virus (EBV) igra važnu ulogu u nastanku limfoproliferativnih oboljenja u imunodeficientnih pacijenata. U endemskim područjima ekvatorijalne Afrike kod čak 95% djece s BL može se dokazati EBV u ćelijama limfoma. Razvoj citogenetike je dao značajan doprinos razjašnjenju patogeneze NHL. Utvrđene su hromosomske aberacije karakteristične za gotovo svaki subtip NHL, a one uključuju učešće gena odgovornih za sintezu lakih ili teških lanaca imunoglobulina ili T ćelijskog receptora (TCR). Kod 80% pacijenata s BL prisutna je translokacija t(8;14)(q24;q32) kojom se c-myc onkogen s hromosoma 8 prenosi na dugi krak hromosoma 14 neposredno uz gen odgovo-

ran za sintezu teškog lanca imunoglobulina. U manjeg broja oboljelih od BL prisutne su t(2;8)(p11;q24) i t(8;22)(q24;q11), kojima se c-myc onkogen prenosi u blizinu gena odgovornih za sintezu lakih lanaca imunoglobulina. Posljedica svih ovih translokacija je dolazak c-myc onkogene pod regulatorni uticaj gena odgovornih za sintezu imunoglobulina (1, 2). T ćelijske limfome karakteriše t(1;14)(p32;q11) s posljedičnom stalnom aktivacijom TAL-1 gena koji je u normalnim ćelijama neaktivan. Anaplastični velikoćelijski limfom karakteriše t(2;5)(p23;q35) kojom dolazi do fuzije gena za nuklearni fosfoprotein s anaplastičnom limfom kinazom, što ima za posljedicu produkciju hibridnog proteina koji vodi malignoj transformaciji (5).

Klasifikacija NHL

Tokom vremena su bile u upotrebi različite klasifikacije NHL koje su uzrokovale dosta neslaganja među patolozima, a koje su se bazirale prevashodno na citomorfološkim karakteristikama malignih ćelija. Imunofenotipizacija je unaprijedila razumijevanje NHL, omogućujući bolju identifikaciju antigenih osobina malignih ćelija, stepen sazrijevanja, a time prirodu i porijeklo dječijih limfoma (6). Ispitivanja su pokazala da 40 do 50% NHL vodi porijeklo od T ćelijske linije, isti procenat čine i B ćelijski limfomi koji izražavaju površinske imunoglobuline. Oko 10% NHL su tumori ranih prekursorskih B ćelija bez ekspresije površinskih imunoglobulina (2). Danas je prihvaćena podjela NHL limfoma na četiri glavna tipa:

1. Burkitt limfom (BL) koji uključuje BL i njemu blizak entitet Burkittu sličan limfom (engl. Burkitt like) ili visokodiferencirani B ćelijski limfom koji čine oko 40% svih NHL dječije dobi,
2. Difuzni velikoćelijski B limfom (DLBCL, engl. diffuse large B-cell lymphoma) koji je zastupljen u 20% svih slučajeva NHL,

3. Limfoblastični limfom (LL, engl. lymphoblastic lymphoma) koji se javlja u 30% oboljele djece,
4. Anaplastični velikoćelijski limfom (ALCL, engl. large cell anaplastic lymphoma) koji je rijedak kod djece i čini 10% svih slučajeva NHL dječije dobi.
5. Izražena je korelacija između histološkog podtipa, imunofenotipa, citogenetskih poremećaja i kliničkih karakteristika bolesti (1, 2).

Burkit limfom karakterišu morfološki uniformne maligne ćelije s okruglim ili ovoidnim nukleusom, prominentnim bazofilnim jedarcima i bazofilnom vakuoliziranom citoplazmom. Ovi tumori su često infiltrisani makrofazima koji na patohistološkim preparatima daju sliku zvjezdanog neba, patognomoničnu za BL. Imunološki ćelije pripadaju zrelim B ćelijama koje pokazuju pozitivnost za površinske imunoglobuline, CD19, CD20, CD22, CD38, a negativne su za terminalnu dinukleotidil transferazu (TdT). Citogenetski poremećaji karakteristični za BL su t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24) i t(8;22)(q24;q11). U područjima ekvatorijalne Afrike endemski BL se najčešće primarno lokalizuje na kostima lica (gornja i donja vilica, orbita), a u ostalim geografskim područjima je češća primarna prezentacija u području Waldeyerevog prstena i limfnog tkiva gastrointestinalnog trakta. Zahvaćenost koštane srži je tipična za kasni stadij (2).

Difuzni velikoćelijski B limfom karakteriše se heterogenošću malignih ćelija koje vode porijeklo od B ćelija. T ćelijski/histiocitima bogat subtip NHL je rijedak u djece. Morfološki se sastoji od ćelija s velikim jedrom i prominentnim jedarcem. Lokalizacija je u području abdomena, glave, vrata, kostiju, medijastinuma i centralnog nervnog sistema (CNS). Medijastinalni DLBCL potiče iz B ćelija timusa i često se klinički prezentuje znacima sindroma gornje šuplje vene (7). Patohistološki pokazuje polja skleroze u tu-

morskoj masi pa se nekad označava i kao »medijastinalni difuzni velikoćelijski limfom sa sklerozom«. Interesantno je da se DLBCL može javiti istovremeno, u zajedničkoj tumorskoj masi, s Hodgkinovim limfomom (subtip limfocitne predominacije) (8).

Limfoblastični limfom građen je od ćelija koje su morfološki identične limfoblastima kod akutne limfoblastne leukemije. Citohe-mijski i imunološki razlikuje se pre B i pre T ćelijski tip, koji je češći. Pre T ćelijski tip pokazuje pozitivnost za CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 i TdT. Najčešće se lokalizuje u prednjem medijastinumu uz pridruženu supraklavikularnu, aksilarnu ili cervikalnu limfadenopatiju. Nasuprot ovom, pre B tip se lokalizuje u perifernim limfnim čvorovima ili u vidu kutanih tumora glave (9). Ovaj podtip LL pokazuje pozitivnost za CD10, CD19, CD20 i CD22, ali bez ekspresije površinskih imunoglobulina (2).

Anaplastični velikoćelijski limfom se sastoji od velikih pleomorfnih ćelija s jednim ili više prominentnih jedaraca. Maligne ćelije se primarno lokalizuju u sinusima limfnih čvorova, ali i na ekstranodalnim mjestima kao npr. koža, kosti, meka tkiva. Ćelije su većinom T tipa. Imunofenotipski pokazuju pozitivnost za CD30 (Ki-1) antigen, CD25 i CD71. U serumu osoba s ALCL se detektuje solubilni oblik CD30 molekule koji proizvode CD30+ ćelije. Određivanje solubilne forme CD30 koristi se u praćenju efikasnosti terapije i ranom otkrivanju recidiva. Prema mjestu lokalizacije i stepenu proširenosti malignog procesa razlikuju se 2 oblika ALCL s vrlo različitim klinički tokom: primarno sistemski i primarno kožni oblik. Prisustvo opštih simptoma (temperatura, gubitak u tjelesnoj težini) u sistemskom obliku znak je uznapredovalog oboljenja; gotovo 2/3 pacijenata se otkriva u ovom stadiju. Osim u području kože, ALCL može primarno da se lokalizuje u limfnim čvorovima, plućima, testisima, mišićima, kostima i gastrointestinalnom traktu (2).

Klinička slika

NHL su tumori koji se mogu javiti svugdje gdje postoji limfno tkivo u organizmu, ali i na brojnim ekстранodalnim lokalizacijama. Stoga je klinička slika vrlo raznolika. U početku bolesti, simptomi kao što su kašalj, grlobolja, povraćanje, abdominalni bol ili limfadenopatija, teško se razlikuju od drugih češćih oboljenja dječije dobi. Međutim, brza progresija simptoma rano postavlja sumnju na malignitet, te se anamnestički dobija podatak o kratkom trajanju simptoma, mjesec ili kraće. Osamdeset posto djece s NHL već u vrijeme postavljanja dijagnoze ima diseminovani oblik limfoma, s otežanom identifikacijom primarne lokalizacije procesa. Opšti simptomi kao povišena tjelesna temperatura, noćno znojenje, malaksalost i gubitak u tjelesnoj težini rijetko su prisutni osim u ALCL. Trideset posto djece s NHL ima primarnu intraabdominalnu lokalizaciju tumora, 27% mediastinalnu, a 29% u području glave i vrata. Limfni čvorovi u drugim regijama primarno su mjesto lokalizacije tumora u 6% slučajeva, a ostatak oboljelih ima lokalizaciju procesa u području kože, kosti, centralnog nervnog sustava, gonada, koštane srži i paratiroidnih žlijezda (1, 2).

Abdomen najčešće primarno zahvataju B ćelijski tipovi NHL. Obično se lokalizuju u području distalnog ileuma i cekuma, a klinički se prezentuju abdominalnim bolovima, palpabilnom masom, povraćanjem, opstipacijom ili dijarejom, distenzijom, znacima ascita, ili intususcepcije. Mediastinalnu lokalizaciju karakterišu simptomi pritiska na okolne organe: kašalj, otežano disanje i/ili gutanje, znaci kompresije gornje šuplje vene (nabrekle vene vrata, edem i pletora lica, pospanost, glavobolja, vrtoglavice, nesvjestica, krvarenje iz nosa, otok gornjih ekstremiteta), pleuralni ili perikardni izliv. U području mediastinuma NHL u najvećem procentu pripadaju pre T ćelijskom tipu. Otok vilice, unilateralna hipertrofija tonzila, bezbolno i brzo povećanje

cervikalnih limfnih čvorova, zapušten nos ili rinoreja su simptomi koji prate NHL u području glave i vrata. Simptomi koji prate infiltraciju koštane srži su bolovi i osjećaj pritiska u kostima, dok se kod infiltracije centralnog nervnog sistema javljaju glavobolja, konvulzije, znaci nadražaja meninga ili paralize kranijalnih nerava (2).

S obzirom na činjenicu da NHL brzo raste i često se prezentuje velikom tumorskom masom, mogu se javiti simptomi i znaci koji zahtijevaju hitne terapijske postupke i prije postavljanja konačne dijagnoze, a posljedica su kompresije okolnih organa tumorskom masom kao što su opstrukcija disajnih puteva, gornje šuplje vene, tamponada srca, aritmije, opstrukcija mokraćne bešike, uretera, crijeva, te povećan intrakranijalni pritisak (1, 2).

Dijagnoza

Dijagnoza NHL zasniva se na dobro uzetoj anamnezi, detaljnom fizikalnom pregledu, laboratorijskim, radiološkim, patohistološkim, imunohemijskim te citogenetskim ispitivanjima (Tabela 1). Odlaganje dijagnostičkih postupaka nosi rizik pogoršanja stanja pacijenta zbog sklonosti oboljenja ka brzom diseminaciji.

Nalaz krvne slike uglavnom je uredan, osim ukoliko postoji infiltracija koštane srži. Povećan nivo LDH i mokraćne kiseline je rezultat spontane lize tumora. Nivo LDH na dijagnozi korelira s veličinom tumorske mase i dobar je pokazatelj uspješnosti terapije.

Adekvatno učinjena biopsija limfnog čvora je značajan segment u postavljanju tačne dijagnoze, ali uz uslov poštovanja principa izvođenja najmanje invazivne procedure. Uvođenje djeteta s velikom mediastinalnom masom u opštu anesteziju može rezultirati kardiorespiratornim zastojem zbog kolapsa već komprimiranih velikih disajnih puteva i krvnih sudova. Analizom koštane srži, ukoliko postoji infiltracija, može se postaviti

Tabela 1 Dijagnostički postupci u NHL

Table 1 Diagnostic evaluation in NHL

Detaljna anamneza i klinički pregled/Complete history and physical examination
Laboratorijske pretrage: SE, kompletna krvna slika, SE, LDH, bakar, elektroliti, testovi jetrene i bubrežne funkcije, proteinogram/Laboratory findings: sedimentation rate, complete blood count, LDH, cooper, serum electrolytes, hepatic and renal function tests, protein electrophoresis
Rtg grudnih organa u dva smjera (PA i lateralni)/Chest X-ray in two views (PA and lateral)
Ultrazvuk vrata i abdomena/Ultrasonography of the neck and abdomen
Kompjuterizovana tomografija vrata, grudnog koša, abdomena i zdjelice/Computed tomography of the neck, chest, abdomen and pelvis
Scintigrafija kostiju/Bone scintigraphy
Adekvatna hirurška biopsija tumorske mase ili limfnog čvora za histohemijska, imunološka, citogenetska i molekularna ispitivanja/Adequate surgical biopsy of tumorous mass or lymph node for histochemical, immunologic, cytogenetic and molecular studies
Aspiracija i biopsija koštane srži (bilateralna)/Bone marrow aspiration and biopsy (bilateral)

Tabela 2 St. Jude sistem za utvrđivanje stadijuma NHL kod djece*

Table 2 St. Jude staging system for NHL in childhood*

Stadijum/Stage	Definicija/Definiton
I	Jedan tumor (ekstranodalni) ili jedno anatomsko područje (nodalni), isključuju se medijastinum i abdomen/A single tumor (extranodal) or single anatomic area (nodal) with the exclusion of mediastinum or abdomen
II	Jedan tumor (ekstranodalni) sa zahvaćenim regionalnim limfnim žlijezdama/A single tumor (extranodal) with regional lymph node involvement Dvije ili više žlijezda sa iste strane dijafragme/Two or more nodal areas on the same side of the diaphragm Dva pojedinačna (ekstranodalna) tumora sa ili bez zahvaćenih regionalnih žlijezda sa iste strane dijafragme/Two single (extranodal) tumors with or without regional lymph node involvement on the same side of the diaphragm Primarni tumor gastrointestinalnog trakta (obično ili cecekalno), sa ili bez zahvatanja regionalnih mezenterijalnih žlijezda, resektabilan/A resectable primary gastrointestinal tract tumor (usually ileocecal), with or without involvement of associated mesenteric node involvement
III	Dva pojedinačna tumora (ekstranodalna) s različitih strana dijafragme/Two single tumors (extranodal) above and below the diaphragm Dva ili više nodalnih područja iznad i ispod dijafragme/Two or more nodal areas above and below the diaphragm Svi primarni intratorakalni tumori (medijastinalni, pleuralni, timusni)/All primary intrathoracic tumors (mediastinal, pleural, thymic) Svi opsežni primarni intraabdominalni oblici/All extensive primary intra-abdominal disease Svi paraspinalni ili epiduralni tumori bez obzira na druge tumorske lokalizacije/All paraspinal or epidural tumors, regardless of other tumor sites
IV	Sve gore navedene lokalizacije s inicijalnom zahvaćenošću CNS i/ili koštane srži (<25%)/ Any of the above with initial involvement of central nervous system or bone marrow (<25%)

*Iz/From: Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.

dijagnoza i bez biopsije limfnog čvora. Da bi se utvrdio tip NHL i na taj način izabrao optimalan terapijski protokol, potrebno je imunološko, citogenetsko i molekularno ispitivanje materijala dobijenog biopsijom limfnog čvora, punkcijom koštane srži, cerebrospinalnog likvora, ascita i pleuralne tečnosti.

Po postavljanju dijagnoze NHL neophodno je utvrditi obim proširenosti malignog procesa, tzv. Stadij, što je od presudnog značaja za odabir terapije i prognozu bolesti. U djece je danas široko prihvaćen tzv. St. Jude sistem (2) koji se bazira na neinvazivnim procedurama (Tabela 2).

Pacijenti svrstani u stadije I i II (lokalizovana bolest s povoljnom anatomskom lokalizacijom) čine 35–40% i imaju povoljnu prognozu. Djeca s diseminovanom bolesti ili nepovoljnom lokalizacijom (stadij III i IV) imaju lošiju prognozu.

Liječenje

Rezultati liječenja djece oboljele od NHL su se drastično poboljšali u zadnjih 20 godina (10). NHL zavisno od lokalizacije može akutno ugroziti život pacijenta. Pacijenti s uznapredovalim stadijem imaju na početku terapije velik rizik od nastanka sindroma lize tumora. Karakteriše ga akutna renalna insuficijencija s teškim metaboličkim poremećajima: hiperfosfatemijom, hipokalcemijom, hiperkalemijom i hiperurikemijom. Prevencija i terapija sindroma lize tumora provodi se postepenim uvođenjem citotoksične terapije, alkalinizacijom urina, forsiranom diurezom i primjenom urikozurika (11).

Terapijski pristup NHL se primarno bazira na imunofenotipu. Utvrđivanje velikih sličnosti između LL i ALL u djece dovelo je do primjene istih citotoksičnih agenasa u liječenju. Najčešće korišteni lijekovi su vinkristin, prednison, L-asparaginaza, metotreksat, 6-merkaptopurin, antraciklini, citarabin i ciklofosamid. Uopšte, terapija T ćelijskih NHL

je duža i manje intenzivna nego terapija B ćelijskih NHL. Stepenn preživljavanja za pacijente s uznapredovalom bolešću je za T ćelijske NHL 65-75%, a za B ćelijske NHL 80-90%. Nemogućnost postizanja kompletne remisije i relaps su loši prognostički faktori (12).

Iako radioterapija može izazvati veoma brzo smanjenje velike limfomske mase na početku liječenja, njena sama primjena nije dala dobre rezultate. Relaps se liječi kemoterapijom uz primjenu monoklonalnih antitijela i mijeloablativnom terapijom s transplantacijom koštane srži (2, 12).

HODGKIN LIMFOM

Incidencija HL se kreće od 3,6 do 5,7 na milion djece godišnje. HL se rijetko javlja prije pete godine života. Do sedme godine života bolest je 3 puta češća u dječaka, a nakon toga nema spolne predilekcije. Postoji i razlika u incidenciji prema stepenu socioekonomske razvijenosti pojedinih geografskih područja (13).

Etiopatogeneza i histopatologija

HL je B ćelijska maligna bolest koja zahvaća retikuloendotelni i limfatični sistem, ali i druge organe i tkiva kao što su pluća, koštana srž, jetra i centralni nervni sistem. Rezultati velikih epidemioloških studija sugeriraju multifaktorijalnu etiologiju. Faktori okoline, genetski i imunološki faktori imaju udio u nastanku i razvoju HL. Poznata je veća učestalost HL unutar jedne porodice, kod jednojajčanih blizanaca, kao i vertikalna transmisija roditelj-dijete. Porodična pojava HL vezana je za specifične humane leukocitne antigene. Utvrđena je povezanost između HL i EBV infekcije. Pedeset posto oboljele djece u razvijenim zemljama svijeta i čak 90% oboljelih u nerazvijenim zemljama ima pozitivan nalaz na EBV DNK (2). Postoje dva poznata imunofenotipa Hodgkin Reed Sternbergove (HRS) ćelije, patognomonične

za HL. Imunofenotip I je CD20 pozitivan, ima preuređenje J lanca, dok je imunofenotip II CD30 i CD15 pozitivan, a negativan na preuređenje J lanca. Maligna transformacija u HRS ćeliju je vezana za translokaciju nuklearnog faktora (NF- κ B) koji uzrokuje inhibiciju apoptoze, proliferaciju i sekreciju citokina (14).

Savremena histološka klasifikacija HL zasniva se na revidiranoj Evropsko-Američkoj klasifikaciji (REAL) iz 2001. god. koja podrazumijeva razlikovanje klasičnog HL od HL sa nodularnom limfocitnom predominacijom. Histološki subtipovi klasičnog HL imaju svoje karakteristike koje se reflektuju i na kliničku sliku (Tabela 3).

Histološki tip limfocitne predominacije obično se prezentuje kao lokalizovana bolest u cervikalnoj, aksilarnoj ili ingvinalno-femoralnoj regiji. Tipičan je za muški pol i mlađe pacijente, a pripada grupi najpovoljnije prog-

noze. Nodularna skleroza češće zahvata, uz cervikalne, supraklavikularne i medijastinalne limfne čvorove. Nodularna skleroza je najčešći tip HL u adolescenata. Tip miješane celularnosti se manifestuje kliničkim simptomima tek u podmaklom stadiju kao ekstranodalna bolest, jer se prvo javlja u regijama izvan grudnog koša, zbog čega »izbjegava« raniju detekciju radiološkim pregledom. Ovaj histološki tip ima najubjedljivije dokazanu etiološku povezanost s EBV infekcijom. Najčešći je kod djece do 10 godina starosti. Limfocitna deplecija je veoma rijedak histološki tip HL u dječijoj dobi. Uglavnom se javlja kod djece koja imaju stečenu imunodeficienciju (npr. HIV infekcija, hronična imunosupresija nakon transplantacije organa). Karakteriše ga brzo širenje bolesti i zahvaćanje kostiju i koštane srži. To je ujedno i najmanje povoljan histološki subtip HL (2).

Tabela 3 Demografske i kliničke karakteristike HL u djece*

Table 3 Demographic and clinical characteristics of pediatric HL*

Karakteristike/Characteristics		Učestalost/Frequency (%)
Dob/Age	<10 godina/years	18,1
	>10 godina/years	81,4
	>17 godina/years	0,5
Pol/Sex	Muški/Male	55,4
	Ženski/Female	44,6
Histologija/ Histology	Limfocitna predominacija/Lymphocytic predominance	9,7
	Miješana celularnost/Mixed cellularity	15,5
	Nodularna skleroza/Nodular sclerosis	72,1
	Limfocitna deplecija/Lymphocytic depletion	2,8
Stadijum/ Stage	I	11,5
	II	54,3
	III	19,7
	IV	14,5
B simptomi/ B symptoms	Prisutni/Present	28,4
	Odsutni/Absent	71,6

*Iz/From: Howard SC, Metzger ML, Hudson MM. Pediatric Hodgkin lymphoma. In: Antillon FA, Bernaola E, Sierrasesumaga L, eds. Pediatric Oncology. Pearson Education; 2006.

Klinička slika

Klinička slika varira od asimptomatske i slučajnog otkrića medijastinalne limfadenopatije preko simptoma kao što su protrahirani kašalj i svrbež, do akutno nastale opstrukcije dišnih puteva i kompresije spinalne moždine. Većina oboljele djece ima perzistentnu bezbolnu limfadenopatiju koja ne regredira na antibiotsku terapiju. Više od 70% oboljele djece ima cervikalnu limfadenopatiju. Druga po učestalosti je aksilarna limfadenopatija. Zahvaćeni limfni čvorovi su tvrdi i bezbolni na dodir, a s progresijom bolesti mogu formirati velike konglomerate fiksirane uz okolna tkiva. Prisustvo supraklavikularne limfadenopatije postavlja temeljitu sumnju na malignu etiologiju. U dvije trećine slučajeva cervikalna limfadenopatija je udružena s medijastinalnom masom. Nerijetko je prisutna i aksilarna i ingvinalna limfadenopatija. Samo 5% HL kod djece ima infradijafragmalnu lokaciju kao primarnu (2, 13).

Oko 30% pacijenata u vrijeme dijagnoze ima izražene i sistemske tzv. B simptome. To su: neobjašnjena tjelesna temperatura preko 38 stepeni, gubitak u tjelesnoj težini preko 10% unutar 6 mjeseci i noćno znojenje. Pojava temperature u početku je vezana za večernje časove, a kasnije je kontinuiranog tipa. Može biti prisutan i svrbež kože, čak do godinu dana prije limfadenopatije, obično je generaliziran i praćen sekundarnim kožnim promjenama. Smatra se da je većina ovih simptoma posljedica produkcije brojnih citokina od strane HSR ćelije.

Imunološki status oboljelih od HL karakteriše generalno deficit celularnog imuniteta kao i neadekvatan antitumorski odgovor domaćina, što izaziva smanjenu otpornost prema oportunističkim patogenima. Dokazana je smanjena kemotaksija, smanjena metabolička aktivnost polimorfonukleara, smanjena pro-

liferacija T ćelija pod uticajem mitogena, povećana senzitivnost na T supresorske ćelije i smanjen odnos CD4 : CD8 limfocita.

Dijagnoza

U dijagnostičkom postupku potrebno je ispitati hematološke i biohemijske parametre koji ukazuju na dijagnozu HL te stepen proširenosti bolesti. U krvnoj slici obično su prisutne leukocitoza s neutrofilijom, limfopenija, eozinofilija ili monocitoza. Normocitna normohromna anemija je tipična za uznapredovalu bolest. Sedimentacija eritrocita je ubrzana, a prisutno je povišenje serumskog bakra, feritina, C reaktivnog proteina, fibrinogena, LDH i hipoalbuminemija (1, 2). Povišena sedimentacija i CRP su prognostički faktori i nespecifični pokazatelji uspješnosti terapije (15). Nivo alkalne fosfataze može korelirati s prisustvom koštanih metastaza. HL je često praćen i tzv. »paraneoplastičnim fenomenima« kao što su autoimune bolesti (nefrotski sindrom, autoimuna neutropenija, imuna trombocitopenija ili hemolitička anemija (16). Biopsija limfnog čvora ima prednost u odnosu na aspiracionu punkciju i neophodna je u dijagnostici HL. Neophodno je učiniti radiološku snimku grudnog koša u dva smjera, ultrazvuk vrata i abdomena, te kompjuterizovanu tomografiju (CT) vrata, grudnog koša i abdomena. CT abdomena omogućuje procjenu zahvaćenosti abdominalnih organa, ali interpretacija zahtijeva veliko iskustvo radiologa, posebno u procjeni zahvaćenosti jetre i slezene. Inicijalna zahvaćenost koštane srži kod djece sa HL je vrlo rijetka, ali je obavezna punkcija koštane srži i biopsija kosti. U novije vrijeme sve se veća važnost pridaje pozitronoj emisijskoj tomografiji.

Za određivanje stadijuma bolesti koristi se Ann Arbor klasifikacija (Tabela 4).

Tabela 4 Ann Arbor klasifikacija HL*

Table 4 Ann Arbor staging classification for HL*

Stadijum/Stage	Definicija/Definition
I	Zahvaćenost jedne regije limfnih čvorova ili limfne strukture (slezena, timus, Waldeyerov prsten)(I) ili jednog ekstralimfatičnog organa (IE)/Involvement of a single lymph node region or lymphoid structure (e.g. spleen, thymus, Waldeyer's ring) (I), or single extralymphatic site (IE)
II	Zahvaćenost dvije ili više regija limfnih čvorova na istoj strani dijafragme (II) ili zahvaćenost jednog ektranodalnog organa sa regijom limfnih čvorova sa iste strane dijafragme (IIE)/Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm, or localized contiguous involvement of only one extranodal organ/site and lymph node region on the same side of the diaphragm (IIE)
III	Zahvaćenost regija limfnih čvorova sa obje strane dijafragme (III), koje može biti udruženo sa zahvaćenošću slezene (IIIS) ili sa lokaliziranom zahvaćenošću ektranodalnog organa (IIIE) ili oboje (IIISE)/Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), which may be accompanied by involvement of the spleen (IIIS) or by localized contiguous involvement of only one extranodal organ site (IIIE) or both (IIISE)
IV	Difuzna ili diseminovana zahvaćenost jednog ili više ektranodalnih organa ili tkiva, sa ili bez zahvaćenim limfnim čvorovima/Diffuse or disseminated involvement of one or more extranodal organs or tissues, with or without associated lymph node involvement
Oznake koje se upotrebljavaju za bilo koji stadijum/Designations applicable to any stage	
A	Nema simptoma/No symptoms
B	Povišena temperatura (>38°C), profuzno noćno znojenje, neobjašnjiv gubitak na tjelesnoj težini >10% unatrag zadnjih 6 mjeseci/Fever (temperature > 38°C), drenching night sweats, unexplained loss of > 10% of body weight within the preceeding 6 months
E	Zahvaćenost jednog ektranodalnog područja sa pripadajućom ili proksimalnom regijom limfnih čvorova/Involvement of a single extranodal site that is contiguous or proximal to the known nodal site

*Iz/From: Pizzo A, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.

Diferencijalna dijagnoza HL zavisi od lokacije limfadenopatije te prisustva ili odsustva općih simptoma. Prvenstveno se odnosi na infektivne i upalne procese koji su praćeni limfadenopatijom, kao piogeni adenitis, infektivna mononukleoza, bolest mačjeg ogreba.

Prognostički faktori

S unapredjenjem terapije HL smanjeno je značenje prognostičkih faktora mada su još uvijek korisni u procjeni ishoda bolesti (17). Dijele na faktore vezane uz pacijenta (dob, pol) i one vezane uz samu bolest

(histopatološki subtip, proširenost bolesti i dr). Studije su pokazale nespornan značaj stadija bolesti i sistemskih simptoma kao loših prediktora ishoda bolesti. Zadnjih godina otkriveni su novi parametri, kao adheziona molekula-1, transferin i kaspaza 3 u RS ćeliji koji unose novo svjetlo u biologiju ove ćelije i patofiziološki mehanizam nastanka HL (2).

Liječenje

Radioterapija je dugo vremena bila jedina terapija HL. Ona je, međutim, posebno problematična u djece zbog niza sporednih

neželjenih efekata na organizam u razvoju, kao zastoj u rastu i sekundarne malignitete (18). Unatrag 40 godina započela je primjena hemioterapije. Danas je hemoterapija HL zasnovana na kombinovanoj primjeni nekoliko citotoksičnih agenasa u okviru različitih hemoterapijskih protokola čiji su nazivi skraćenice lijekova koji se primjenjuju (MOPP, COPP, OPPA, ABVD, COPP/ABV, Stanford V, BEACOPP). Optimizirajući efekte terapije i minimizirajući toksične efekte, današnja savremena terapija HL zasniva se na terapiji prilagođenoj stepenu rizika. Uzimaju se u obzir faktori domaćina (dob, pol) i parametri bolesti (prisustvo B simptoma, stadij bolesti, histološki subtip). Rezultati multicentričnih studija definitivno daju prednost kombinaciji radio i hemioterapije (19).

Terapija HL niskog rizika (IA ili IIA) uključuje 2 do 4 ciklusa hemoterapije bez alkilizirajućih citostatika (OEPA ili ABVE) uz radioterapiju 15 do 30 Gy ili 4 ciklusa COPP-ABVD bez radioterapije. Petogodišnje pre-

življavanje bez simptoma bolesti za ove pacijente iznosi od 90 do 95%. Pacijenti s intermedijarnim rizikom HL liječe se sa 4 do 6 ciklusa hemoterapije i radioterapijom, ili sa 6 hemoterapijskih ciklusa COPP-ABVD. Postotak izlječenja u ovoj grupi je oko 85%. Uznapredovali HL (stadij IIB, IIIB i IV) se liječi s 6 do 8 ciklusa hemoterapije (OPPA, BEACOPP) i radioterapijom, ili s 6 do 8 ciklusa COPP-ABVD bez ili s radioterapijom. Rezultati petogodišnjeg preživljavanja u ovoj grupi oboljelih iznose oko 70% (2).

Terapija pacijenata s relapsom ili refrakternim oblikom HL podrazumijeva visokodozažnu mijeloablativnu hemoterapiju i autolognu transplantaciju koštane srži. Ohrabrujući su i rezultati primjene anti CD20 monoklonskog antitijela kod histološkog tipa limfocitne predominacije. Novi modaliteti terapije koji su još u eksperimentalnoj fazi su imunomodulacija, terapija direktno usmjerena na EBV i primjena novih monoklonalnih antitijela (20).

Literatura

1. Cairo MS, Bradley MB. Lymphoma. In: Kliegman BM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2123-2128.
2. Pizzo A, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.
3. Al-Tonbary Y, Abdel-Razek N, Zaghoul H, Metwaly S, El-Deek B, El-Shawaf R. HLA class II polymorphism in Egyptian children with lymphomas. *Hematology* 2004;9(2):139-45.
4. Vadivelu MK, Damodaran S, Solomon J, Rajaseharan A. Distribution of ABO blood groups in acute leukaemias and lymphomas. *Ann Hematol.* 2004;83(9):584-7.
5. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994;263:1281-84.
6. Foon KA, Todd DFR. Immunologic classification of leukemia and lymphoma. *Blood* 1986; 68:1-31.
7. Van Besien K, Kelt M, Bahaguna P. Primary mediastinal B-cell lymphoma. A review of pathology and management. *J Clin Oncol.* 2001;19:1855-64.
8. Greiner TC, Gascoyne RD, Andreson ME, Kingma DW, Adomat SA, Said J et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease associated with large cell lymphoma. Analysis of Ig gene rearrangements by V-J polymerase chain reaction. *Blood* 1996;88:657-66.
9. Millot F, Robert A, Bertrand Y, Mechinaud F, Laureys G, Ferster A, et al. Cutaneous involvement in children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. The Children's Leukemia Cooperative Group of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Pediatrics* 1997;100:60-64.

10. Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003;98(6):1283-91.
11. Hochberg J, Cairo MS. Rasburicase: Future directions in tumor lysis management. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(10):1595-604.
12. Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, Urban C, Fink FM, Reiter A. Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44(1):70-6.
13. Howard SC, Metzger ML, Hudson MM. Pediatric Hodgkin lymphoma. In: Antillon FA, Bernaola E, Sierrasesumaga L, eds. *Pediatric Oncology*. Pearson Education; 2006.
14. Rue D, Thomas RK, Behringer K, Diehl V. From Hodgkin disease to Hodgkin lymphoma: biologic insights and therapeutic potential. *Blood*.2005;105(12):4553-60.
15. Wieland A, Kerbl R, Berghold A, Schwinger W, Mann G, Urban C. C reactive protein as tumor marker in pediatric and adolescent patients with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(1):21-5.
16. Soonenblick M, Kramer R. Corticosteroid responsive thrombocytopenia in Hodgkin disease. *Oncology.* 2003;43(6):349-53.
17. Hudson MM, Schwartz C, Constine LS. Treatment of Pediatric Hodgkin Lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, editors. *Pediatric Lymphomas*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2007.
18. Constine LS. Cured of Hodgkin lymphoma, but suffering a broken heart. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(8):1433-5.
19. Arya LS, Dinand V. Current strategies in the treatment of childhood Hodgkin's disease. *Indian Pediatr.* 2005;42(11):1115-28.
20. Kuppers R, Yahalom J, Josting A. Advances in biology, diagnostics, and treatment of Hodgkin's disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(Suppl 1):66-76.

Summary

LYMPHOMAS IN CHILDREN

Jelica PREDOJEVIĆ – SAMARDŽIĆ¹, Jelena ROGANOVIĆ²

¹Children's Hospital, Banjaluka, Bosnia and Herzegovina,

²Children's Hospital, Clinical Hospital Center and Medical School University of Rijeka, Croatia

Lymphoma is the third most common cancer in children. In the past twenty years, considerable progress has been made in diagnosis and treatment options. Although genetic, immunological and molecular biological studies have resulted in significant understanding of neoplastic cells, the origin of the disease is still to be established. Large multicentric studies are being carried out with the aim of determining the optimal risk-adapted therapeutic strategies and thus increase the cure rate of pediatric lymphoma.

Key words: Lymphoma ■ Child

Received: December 31, 2008.

Accepted: January 25, 2009.