

Výsledky léčby dospívajících a mladých dospělých s nehodgkinskými lymfomy na Klinice dětské hematologie a onkologie v Praze.

Kabíčková E.¹, Sumerauer D.¹, Drahokoupilová E.¹, Gajdoš P.², Čumlivská E.³, Kodetová D.⁴, Kalinová M.⁴, Kodet R.⁴, Starý J.¹

1) *Klinika dětské hematologie a onkologie UK 2. LF, Praha*

2) *Státní zdravotní Ústav, Praha*

3) *Klinika zobrazovacích metod UK 2. LF, Praha*

4) *Ústav patologie a molekulární medicíny UK 2. LF, Praha*

Úvod

Nehodgkinské lymfomy (NHL) jsou heterogenní skupinou onemocnění lymforetikulárního systému, u dětí a adolescentů patří ke skupině vysoce maligních lymfomů. Představují 8-10% nádorů dětí a dospívajících. V Evropě a USA tvoří polovinu lymfomy Burkittova typu, třetinu lymfoblastické lymfomy a zbytek lymfomy velkobuněčné. NHL jsou nejrychleji rostoucí dětské nádory, časně leukemizují, infiltrují meningy, centrální nervový systém a jiné extralymfatické tkáně. Často se manifestují pod obrazem život ohrožující příhody – obstrukcí dýchacích cest, syndromem horní duté žíly, akutním renálním selháním (nejčastě-

ji na podkladě urátové nefropatie při současné infiltraci ledvin). Nebezpečná je i rychle postupující infiltrace plicního parenchymu lymfomem (1). Staging vypracovala americká pracovní skupina v St. Jude Hospital a je používán celosvětově (2). Nejvhodnějšími zobrazovacími metodami jsou rentgenový snímek hrudníku, sonografické vyšetření břicha a malé pánve, CT vyšetření hrudníku a břicha. Při podezření na CNS infiltraci provádíme MRI vyšetření mozku a páteřního kanálu. Zrychlení a zpřesnění iniciálního stagingu nabízí i pozitronová emisní tomografie s využitím fluorodeoxyglukózy (3,4).

Hlavní léčebnou metodou je intenzivní kombinovaná chemoterapie, lokální radioterapie se používá vzácně, k ošetření přetrvávajícího residua nádoru. Součástí léčby všech typů NHL v dětském věku je podání cytostatik do páteřního kanálu jako prevence šíření onemocnění do centrálního nervového systému. Velmi intenzivní chemoterapie je spojena s řadou vedlejších účinků, nejzávažnější léčebnou komplikací jsou těžké septické stavy s multiorgánovým selháním a krvácením. Léčba T-buněčných NHL je odvozena od léčebných protokolů pro akutní lymfoblastické leukémie (5). Trvá 1-2 roky, zahrnuje intenzivní a následně udržovací fázi. Léčebná strategie dětí se zralými B-buněčnými NHL vychází ze zkušeností předchozích francouzských a německých studií (6,7,8). Chemoterapie probíhá v pětidenních blocích s 10-14 denní pauzou a trvá 2 až 6 měsíců. Infiltrace CNS, vyšší hladina laktátdehydrogenázy a primární postižení mediastina jsou indikací k intenzivnější a delší léčbě. Klíčovými léky jsou vysokodávkovaný metotrexát a cytosin-arabinosid, cyklofosamid, vepesid a antracykliny spolu s kortikoidy. Děti a dospívající s velkobuněčným anaplastickým lymfomem se ve většině evropských zemí léčí podle mezinárodní studie ALCL 99. Pacienti jsou rozděleni do 3 léčebných skupin podle klinického stadia a infiltrace rizikových orgánů (postižení kůže, mediastina, jater, sleziny a plic). Chemoterapeutické bloky jsou podobné blokům používaným pro léčbu zralých B-NHL, liší se pouze nižší dávkou metotrexátu a zařazením vinblastinu (9,10).

Cíl studie

Cílem studie bylo zhodnotit výsledky léčby dospívajících a mladých dospělých s nehodgkinskými lymfomy (NHL) německými protokoly BFM (Berlin-Frankfurt-Münster).

Pacienti a metody

Od ledna 1998 do prosince 2005 jsme na naší kliniku přijali celkem 86 pacientů s nově diagnostikovaným NHL, z toho 30 (35%) bylo v době stanovení diagnózy starších 14 let. V hodnoceném souboru bylo 23 chlapců a 7 děvčat, medián věku v době stanovení diagnózy byl 15.9 roku (14-20.4 let). Dvacet jedna pacientů (70%) jsme klasifikovali jako zralý B-NHL, 9 jako T-buněčný NHL. Difúzní velkobuněčný B-NHL mělo 14 pacientů, Burkittův lymfom 7 pacientů, pět T lymfoblastický NHL, 2 periferní T lymfom, 2 anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL). Čtyři nemocní byli zařazeni do klinického stadia I, 5 do stadia II, 17 do stadia III a 4 do stadia IV. Deset pacientů (33%) jsme přijímali pod obrazem náhlé příhody (7x náhlá příhoda hrudní, 2x náhlá příhoda břišní, 1x akutní renální selhání při infiltraci ledvin).

Nemocné s B-NHL a ALCL jsme v závislosti na rozsahu onemocnění léčili 2-7 cykly chemoterapie (protokol BFM 95, BFM 2004). Léčba pacientů s T-NHL zahrnovala intenzivní a následně udržovací chemoterapii (protokol BFM 95, EURO-LB 02).

Výsledky

Po ukončení léčbě žije bez známek onemocnění 24 pacientů. Čtyři pacienti (13%) zemřeli na infekční komplikace v průběhu intenzivní chemoterapie. Pouze u 2 nemocných onemocnění nereagovalo na indukční chemoterapii. I přes záchrannou léčbu (včetně autologní transplantace krvetvorných buněk) oba pacienti zemřeli na další progresi onemocnění (13 a 20 měsíců od stanovení diagnózy).

S mediánem sledování 4.7 roku (0.8-8.8 let) jsme dosáhli celkového přežití i EFS 80%. Lepší prognózu měli nemocní s B NHL (87% EFS), EFS pacientů s T NHL bylo 67%.

Závěr

Léčebné protokoly BFM nabízí dospívajícím a mladým dospělým s NHL vysokou šanci na vyléčení za podmínky časně, adekvátní diagnostiky a léčby. Intenzivní kombinovaná chemoterapie je i při odpovídající podpůrné léčbě provázena život ohrožujícími infekčními komplikacemi.

Literatura

1. Sandlung JT, Marcus KJ, Behm FR. Management of lymphoma in children. In Mauch Pm, Armitage JO, Coiffier B, Dalla-Favera, Hartus NL. Non-Hodgkin's Lymphomas. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 575-599.
2. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. J Clin Oncol 1989;7: 186-93.
3. Kabickova E, Drahekoupilova E, Belohlavek O et al. The diagnostic and therapeutic impact of (18)F-FDG whole body PET on children, adolescents and young-adults with non-Hodgkin's lymphoma. Pediatric Blood & Cancer 2006; 46(7): 868-9.
4. Kabickova E, Drahekoupilova E, O, Stary J, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose ([18F] FDG) after first-line chemotherapy in childhood lymphoma. Pediatric Blood & Cancer 2006; 47(1): 357.

5. Grenzebach J, Schrappe M, Ludwig WD, et al.: Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy. *Ann Hematol* 2001; 80 (Suppl 3): B73-6.
6. Kavan P, Kabickova E, Gajdos P, et al. Treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphomas at the Motol Hospital in Prague, Czech Republic: Results based on the NHL BFM 90 protocols. *Pediatr Hemat Oncol* 1999; 16: 201-212.
7. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294-306.
8. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multi-agent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001; 97: 3370-9.
9. Sandlund JT, Pui CH, Santana VM, et al.: Clinical features and treatment outcome for children with CD30+ large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 895-8.
10. Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97: 3699-706.