

LIMFOMI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Majda Benedik-Dolničar

UVOD

Limfomi so rakavi tumorji, ki nastanejo v limfnem tkivu, najpogosteje v bezgavkah. Delimo jih v Hodgkinove (HL) in ne-Hodgkinove (NHL) limfome. Obe obliki se pogosteje pojavljata v starostnem obdobju 15–19 let. Po pogostosti so pred 15. letom starosti limfomi tretja najpogostejša rakava bolezen (12 % vseh oblik raka), pri starih 15–19 let, pa so celo na prvem mestu (27 % vseh oblik raka); v starostnem obdobju 5–19 let sta obe vrsti skupaj tretja najpogostejša rakava bolezen (1).

Vsako leto v Sloveniji zbolijo za limfomom najmanj 11 otrok in mladostnikov. Do dopolnjenega 18. leta starosti so obravnavani in zdravljeni praviloma v Centru za otroško onkologijo na Pediatrični kliniki v Ljubljani, kjer so jim poleg ustreznega zdravljenja s sodelovanjem onkologov radioterapevtov zagotovljeni tudi nadaljevanje šolanja in možnosti za druge dejavnosti, ki jih potrebujejo za čim manj moten razvoj. Zdravljenje je uspešno pri več kot 80 % vseh otrok in mladostnikov, ki zbolijo za HL oz. NHL.

HODGKINOV LIMFOM

Ta vrsta limfoma je dobila ime po Thomasu Hodgkinu, ki ga je prvi opisal leta 1832.

HL je maligna bolezen limfnih celic, pretežno celic B. K nastanku HL prispeva več dejavnikov: dedno nagnjenje, okužba z Epstein-Barrovim virusom, socialno-ekonomski dejavniki (v ZDA so odkrili, da je pri nižjem dohodku in izobrazbi staršev bolezen pogostejša), nepravilnost imunskega sistema, dejavniki okolja.

Zelo redko se HL pojavi pred 5. letom starosti. V obdobju pred 10. letom starosti je približno 3-krat pogostejši pri dečkih (2), pozneje pa se pogostost pojavljanja med spoloma skoraj izenači.

Najpogosteje so prvi znak bolezn zvečane neboleče bezgavke, največkrat na eni strani vratu, kar lahko traja brez drugih težav več tednov. Če se bezgavke zvečajo v prsnem košu, lahko povzročijo kašelj in težave z dihanjem. Bolezen lahko odkrijemo tudi v pljučih, kosteh, kostnem mozgu, jetrnem tkivu in osrednjem živčevju. V zadnjih 6 mesecih pred odkritjem HL se lahko pojavijo tudi splošni oz. t.i. B-znaki: nepojasnjena povišana telesna temperatura nad 38 °C, nepojasnjena izguba telesne teže za več kot 10 %, nočno znojenje (2).

S pregledom celic pod mikroskopom, odvzetih s tanko igelno punkcijo, lahko izkušen zdravnik citolog dokaže HL. Za natančno opredelitev podtipa HL pa je potreben še odzvem tkiva s kirurško biopsijo. Zdravnik patolog nato s pregledom odstranjenega tkiva opredeli HL kot enega od 4 podtipov: podtip nodularne skleroze, mešane celičnosti, prevladovanja limfocitov oz. izpraznjenih (angl. *depleted*) limfocitov. Najpogostejši podtip HL je nodularna skleroza, izredno redka pa sta podtipa s prevladovanjem oz. izpraznjenostjo limfocitov (3).

HL z dodatnimi preiskavami uvrstimo v enega od 4 stadijev s pomočjo sistema Ann Arbor. Kadar bolezen dokažemo le v enem področju, bodisi v bezgavkah ali zunaj njih, jo uvrstimo v stadij I. Pri stadiju II dokažemo HL v dveh ali več bezgavčnih področjih na isti strani, pri stadiju III pa na obeh straneh trebušne prepone. Pri stadiju IV odkrijemo HL v enem ali več organov, ki ne pripadajo limfnemu sistemu, kot so pljuča, kostni mozeg, jetra in – lahko ali pa tudi ne – v bezgavkah oz. vranici. Dodatna oznaka A oz. B pomeni navzočnost oz. nenavzočnost t.i. B-znakov, oznaka E (iz angl. besede *extension*) pa neposredno razširitev bolezni v področja zunaj bezgavk, npr. iz velikih tumorskih mas v mediastinumu (2).

HL je ena od najbolj ozdravljivih rakavih bolezni otrok in mladostnikov, in sicer le z obsevanjem ali le s kemoterapijo ali pa z obema načinoma zdravljenja. Prizadevamo si, da bi otroka povsem pozdravili, ob tem pa bi imel čim manj dolgoročnih posledic. Zato izberemo kombinirano kemoterapijo, ki je prilagojena stadiju bolezni, in zdravljenju priključimo še obsevanje, odmerjeno glede na odziv bolezni na zdravljenje. Pri stadiju I se lahko pri dobrem odzivu bolezni na kemoterapijo obsevanju tudi izognemo. Zdravljenje traja od 2 do 8 mesecev in je uspešno vsaj v 90 %.

Preživetje otrok in mladostnikov, zdravljenih na Oddelku za onkologijo in hematologijo Pediatrične klinike v Ljubljani v obdobju 1990–2000

Za HL se je zdravilo 57 otrok in mladostnikov, in sicer 28 dečkov in 29 deklic. Starost bolnikov ob diagnozi je bila 3–17 let, povprečna 12 let in 10 mesecev. Po razširjenost bolezni je bilo 7 primerov uvrščenih v stadij I, 27 v stadij II, 18 v stadij III in 5 v stadij IV. Ob retrospektivni analizi bolnikov je bil povprečni čas opazovanja 5,8 let.

Rezultati Kaplan-Meierjeve analize preživetja so pokazali, da je bilo dveletno obdobje brez bolezni za celotno skupino bolnikov doseženo v 93 %, dveletno preživetje pa v 96 %. Dveletno preživetje bolnikov s stadijem I je znašalo 100 %, s stadijem II 96 %, s stadijem III 93 %, s stadijem IV pa 53 % (4).

NE-HODGKINOV LIMFOM

NHL, rak limfnih celic, delimo glede na tip celice, ki se spremeni v rakavo, v B-celične, ki običajno zajamejo bezgavke v področju glave, vratu, žrela ali trebuha, in T-celične, ki največkrat prizadenejo bezgavke prsnega koša. NHL v otroški dobi pri mladostnikih je skoraj vedno hudo malign.

Vzrok za nastanek NHL večinoma ni znan, znana pa je dobra povezava med pojavljanjem endemičnega, t.i. Burkittovega limfoma ter okužbo z malarijo in Epstein-Barrovim virusom v preteklosti.

NHL se pojavlja približno dva- do trikrat pogosteje pri moškem spolu, njegova pogostost rahlo narašča v prvih dveh desetletjih življenja (5).

Pri NHL se težave pojavijo akutno oz. subakutno. Odvisne so od mesta, kjer se bolezen začne, in od histološkega podtipa. Običajno trajajo največ mesec dni. Otroci se lahko slabše počutijo, izgubijo tek, shujšajo, imajo zvišano telesno temperaturo.

Za diagnozo je treba napraviti punkcijo bule s tanko iglo. Histološko NHL delimo v 4 glavne podtype: v 40 % Burkittov limfom (zrele celice B), v 30 % limfoblastni limfom (nezrele celice T, v manj kot 10 % nezrele celice B), v 20 % difuzni velikocelični B-celični limfom, v 10 % anaplastični velikocelični (T-celični) limfom (6, 7). Nato so potrebne še druge preiskave (punkcija kostnega mozga in lumbalna punkcija, rentgensko slikanje pljuč, ultrazvočni pregled področnih bezgavk in mod in včasih še druge preiskave), da bolezen uvrstimo v stadij.

Splošno je sprejet klasifikacijski sistem Saint Jude oz. razvrščanje NHL v štiri stadije po Murphyjevi. Pri stadiju I je bolezen dokazana na enem mestu bodisi v bezgavki ali zunaj nje, vendar tumor ne sme biti v mediastinumu ali v trebuhu. Stadij II je dokazan, kadar so izpolnjena merila ene od treh možnosti: (a) če je bolezen v obliki enega tumorja (zunaj bezgavk) z zajetjem področnih bezgavk; (b) kadar je tumor primarno v področju prebavil, zajema področne bezgavke ali ne in se da odstraniti z operacijo; (c) kadar je NHL na isti strani trebušne prepone, če je v dveh ali več bezgavčnih področjih oziroma sta tumorja dva, področne bezgavke pa so zajete ali ne. Stadij III je dokazan, kadar so izpolnjena merila ene od štirih možnosti: (a) če bolezen na začetku dokažemo v prsnem košu (mediastinum, poprsnica ali priželjc), (b) če gre za obsežen tumor v trebuhu, ki se ne da odstraniti z operacijo, (c) če tumor dokažemo ob hrbtenici oz. epiduralno ne glede na druga mesta bolezni, (č) če je bolezen od vsega začetka na obeh straneh trebušne prepone v dveh ali več področjih bezgavk oz. je na dveh mestih zunaj bezgavk in so področne bezgavke zajete ali pa ne. Stadij IV je dokazan vedno, ko bolezen ugotovimo od vsega začetka tudi v osrednjem živčevju ali pa v kostnem mozgu dokažemo manj kot 25 % rakavih celic (8).

Če pri limfoblastnem podtipu NHL v kostnem mozgu dokažemo $\geq 25\%$ malignih celic, bolezen uvrstimo v skupino akutnih limfoblastnih levkemij (9).

V zadnjih 30 letih se je izid tako lokaliziranega kot napredovelega NHL otrok in mladostnikov pri vseh štirih histoloških podtipih dramatično izboljšal. Bistvo sodobnega zdravljenja je kombinirana kemoterapija, prilagojena histološkemu podtipu in kliničnemu stadiju bolezni. Otroci in mladostniki z lokalizirano boleznijo, to pomeni, da je bolezen uvrščena v stadij I oz. II, imajo več kot 95 % možnosti preživetja s 6- do 12-tedensko kombinirano kemoterapijo brez obsevalnega zdravljenja (10). Otroci in mladostniki z napredovalim NHL (stadij III, IV) imajo 80–90 % možnosti preživetja s kombiniranim kemoterapevtskim zdravljenjem in brez obsevalnega zdravljenja (11, 12). Nekatere podskupine otrok in mladostnikov z NHL pa imajo le 50–70-odstotno preživetje. Sem sodijo NHL Burkittovega podtipa z istočasno boleznijo v kostnem mozgu in osrednjem živčevju, podtip difuznega velikoceličnega limfoma v mediastinumu ter podskupina bolnikov s sistemskim anaplastičnim velikoceličnim limfomom (9).

Preživetje otrok in mladostnikov, zdravljenih na Oddelku za onkologijo in hematologijo Pediatrične klinike v Ljubljani, v obdobju 1990–1999

Za NHL se je zdravilo 49 otrok in mladostnikov, in sicer 38 dečkov in 11 deklic. Starost bolnikov ob diagnozi je bila 11,9 meseca do 16,8 let, povprečna starost pa 9,8 let.

Rezultati Kaplan-Meierjeve analize preživetja so pokazali, da je bilo celokupno preživetje bolnikov z NHL 77,3-odstotno. Preživetje bolnikov z B-celičnim NHL je bilo 88-odstotno in Burkittovim NHL 87-odstotno, medtem ko je bilo preživetje bolnikov s T-celičnim NHL le 67-odstotno. Bolniki z lokalizirano boleznijo (9 bolnikov s stadijem I in II) so imeli 100-odstotno preživetje. Bolniki z bolj razširjeno boleznijo ne glede na histološko vrsto NHL pa so imeli slabše preživetje, in sicer 82,6-odstotno s stadijem III (23 bolnikov) in 58,2-odstotno s stadijem IV (17 bolnikov) (13).

ZAKLJUČEK

Uspeh zdravljenja otrok in mladostnikov s HL in NHL je zelo dober. Intenzivnost zdravljenja je prilagojena stadiju bolezni in histološkemu podtipu. Otroci in mladostniki, zdravljeni zaradi limfoma, so zaradi potencialno dolgega pričakovanega življenja ogrožena populacija za pojavljanje dolgoročnih posledic zdravljenja. Zato je pomembno, da otroka oz. mladostnika spremljamo takoj po končanem zdravljenju kot tudi pozneje, v odrasli dobi.

LITERATURA

1. Percy CL, Smith MA, Linet M, Lynn A, Ries G, Friedman DL. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al., editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999; 35–50.
2. Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin's disease. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1997: 523–43.
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International lymphoma study group. *Blood* 1994; 84: 1361–92.
4. Velenšek-Prestor V, Jazbec J. Preživetje otrok in mladostnikov s solidnimi tumorji v Sloveniji v obdobju 1990–2000. *Slov Pediatr* 2002; 9: 94–9.
5. Shad A, Magrath I. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1997: 545–87.
6. Cairo MS, Raetz E, Perkins SL. Non-Hodgkin lymphoma in children. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, et al., editors. *Cancer Medicina E.6*. London: B C Decker, 2003.
7. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334: 1238–48.
8. Murphy SB: Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980; 7: 332–9.
9. Cairo MS, Raetz E, Lim MS et al. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45 (6): 753–69.
10. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, Berard CW, Murphy SB. Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1259–66.
11. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster group trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 94: 3294–306.
12. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM groupe report. *Blood* 2000; 95: 416–21.
13. Mali P, Jazbec J. Preživetje otrok in mladostnikov z ne-Hodgkinovim limfomom v Sloveniji v obdobju 1990–1999. *Slov Pediatr* 2002; 9: 90–3.