Újdonságok a gyermekkori non-Hodgkin-limfóma kezelésében és kivizsgálásában. Szakirodalmi áttekintés és a debreceni gyermekhematológiai központ adatai

SZEGEDI ISTVÁN§, GÁSPÁR IMRE§, GYURINA KATALIN, ZELE ZSUZSA, KISS CSONGOR

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermekhematológiai-onkológiai nem önálló Tanszék, Debrecen

§Szegedi István és Gáspár Imre egyenlő mértékben járultak hozzá a közleményhez.

A vizsgálatokat az NKFIH K108885 pályázat finanszírozta.

Levelezési cím:
Dr. Kiss Csongor, Debreceni Egyetem ÁOK,
Gyermekgyógyászati Intézet, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.,
e-mail: kisscs@med.unideb.hu

Közlésre érkezett:
2018. augusztus 14.
Elfogadva:
2018. október 15.

A közelmúltban változott a gyermek- és serdülőkori non-Hodgkin-limfóma (NHL) klasszifikációja, módosult a stádiumbesorolás és a terápiás válaszkritériumok meghatározása. Kockázatarányos citosztatikus kezeléssel a tartós túlélés ~90%, ám jelentős az akut toxicitás. A terápiarefrakter/recidív (r/r) esetek kórlefolyása kedvezőtlen. A célzott terápiás eljárások integrálását a kis esetszámok akadályozzák. Áttekintjük a szakterület újdonságait, amelyeket retrospektív klinikai tanulmánnyal szemléltetünk. Intézményünkben 2009 és 2018 között 25 beteget (21 fiú, 4 leány; átlagéletkor: 11,9 év) kórismézтünk: 11 Burkitt-limfómát, 4 diffúz nagy B-sejtes limfómát, 5 T-sejtes limfoblasztos limfómát, 1-1 szürke zóna limfómát, anaplasztikus nagysejtes limfómát, kután T-sejtes limfómát, angioimmunoblasztos limfómát és Castleman-betegséget. A remissziós ráta 22/25, a túlélési arány 20/25 volt 3,9 éves átlagos követési idővel. NHL-BFM 95, CHOP, FAB/LMB96, Inter-B-NHL Ritux 2010, Euro-LB02 és ALCL99 kezeléseket alkalmaztunk. A citosztatikus kezelést 7 érett B-sejtes esetben rituximabbal, 2 r/r esetben obinutuzumabbal, Castleman-limfómában sziltuximabbal egészítettük ki. Következtetés: a közeljövőben célzott kezeléssel kiegészített, kockázatarányos, terápiás válaszhoz szabott kemoterápia elterjedése várható gyermekkori NHL-ben. Magy Onkol 62:204–213, 2018

Kulcsszavak: non-Hodgkin-limfóma, gyermek- és serdülőkor, rituximab, obinutuzumab, sziltuximab

Classification, staging and treatment response criteria of pediatric NHL have been revised. Long-term survival reaches ~90% at the expense of severe acute toxicities. The outcome of refractory and relapsed cases is poor. The small number of patients hinders introduction of targeted therapies. Here we summarize principles and perspectives of pediatric NHL supported by results of a retrospective clinical survey. Twenty-five patients (21 boys, 4 girls; mean age: 11.9 years) were registered between 2009 and 2018: 11 Burkitt lymphomas, 4 diffuse large B-cell lymphomas, 5 T-cell lymphoblastic lymphomas, and 1-1 grey-zone lymphoma, anaplastic large-cell lymphoma, cutaneous T-cell lymphoma, angioimmunoblastic lymphoma, and Castleman disease. Remission rate was 22/25, 20/25 patients survived (mean follow-up time: 3.9 years). Chemotherapies according to NHL-BFM 95, CHOP, FAB/LMB96, Inter-B-NHL Ritux 2010, Euro-LB02, and ALCL99 were applied. Adjuvant immunotherapy was applied in patients with mature B-cell NHL (rituximab in 7 cases, obinutuzumab in 2 relapsed cases). In Castleman disease siltuximab was applied.

Szegedi I, Gáspár I, Gyurina K, Zele Z, Kiss C. Recent advances in pediatric non-Hodgkin lymphoma. Report on a retrospective single-center cohort and review of the literature. Magy Onkol 62:204–213, 2018

Keywords: non-Hodgkin lymphoma, childhood and adolescence, rituximab, obinutuzumab, siltuximab

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

BEVEZETÉS

A non-Hodgkin-limfóma a 15 év alatti gyermekek negyedik leggyakoribb rosszindulatú daganatos elváltozása hazánkban és világszerte. Serdülőkorban (15–18 év) a gyermekkori incidencia megduplázódik és az NHL a Hodgkin-limfómával együtt a korcsoport leggyakoribb neoplasztikus betegségévé válik (1, 2). A gyermek- és serdülőkori NHL szövettani típusainak spektruma, prezentációs tünetei, biológiai viselkedése és kórlefolyása eltér a felnőttkori esetektől. Gyermekkorban csaknem kizárólag, serdülőkorban túlnyomóan a magas proliferációs rátájú, agresszív kórképek fordulnak elő. A gyermekkori (0–14 év) eseteket a Burkitt-limfóma (BL) és a limfoblasztos limfóma (LBL) uralja. Serdülőkorban a diffúz nagy B-sejtes limfóma (DLBCL) válik dominálóvá, és ezen a szövettani csoporton belül megjelenik az eltérő klinikai viselkedése miatt megkülönböztetett primer mediasztinális nagy B-sejtes limfóma (PMBL), valamint 5%-ot meghaladó gyakorisággal jelennek meg egyéb entitások, így follikuláris limfóma (FL) és nem anaplasztikus perifériás T-sejtes limfóma (PTCL) *(1. táblázat)* (3, 4).

1. TÁBLÁZAT. Non-Hodgkin-limfóma szövettani típusainak megoszlása gyermek- és serdülőkorban (0–18 év)

Szövettani típus	Relatív gyakoriság
Burkitt-limfóma	50–60%
Limfoblasztos limfóma	20–25%
Diffúz nagy B-sejtes limfóma	10–15%
Anaplasztikus nagysejtes limfóma	10–12%
Nem anaplasztikus perifériás T-sejtes limfóma	1–3%
Follikuláris limfóma	1–3%
Egyéb	1–2%

A 70-es évek második fele és a XXI. század első évtizedének közepe között a gyermek- és serdülőkori NHL tartós túlélési aránya („overall survival"; OS) megduplázódott, meghaladta a 80%-ot (5). Hasonló adatokat regisztrálhattunk hazánkban is: az 1990–1999 között kezelt betegek 5 éves túlélése 74%, a 2000–2004 között kezelt betegeké 83% volt (6). A kiváló túlélési eredmények elérését a következetes támogató kezeléssel végrehajtott, kockázatarányos kombinált kemoterápiás eljárások alkalmazása tette lehetővé. Századunk második évtizedében a továbblépés lehetőségét a kockázati csoportok finomítása és a felnőttkori NHL kezelésében rohamosan szaporodó célzott terápiás eljárások integrálása kínálja. Klinikai áttekintő közleményünkben összegezzük a gyermek- és serdülőkori NHL korszerű kivizsgálásának és gyógykezelésének gyakorlatát, valamint elemezzük a fejlesztés irányelveit és irányvonalait, amelyeket saját központunk eseteinek retrospektív vizsgálatával illusztrálunk.

ANYAGOK ÉS MÓDSZER

Irodalmi áttekintés

A „pediatric/children/adolescent/adolescence" és „non-Hodgkin lymphoma" keresőszavak használatával megkerestük, áttekintettük és összegeztük a témakör meghatározó, 2001 és 2018 között megjelent közleményeit, különös figyelemmel az utolsó öt év elektronikusan és nyomtatott formában megjelent szakirodalmi adataira.

Retrospektív klinikai tanulmány

Retrospektív módon áttekintettük, elemeztük a 2009–2018 között eltelt 10 éves periódusban a Debreceni Egyetem (DE) Gyermekgyógyászati Intézet, Gyermekhematológia-onkológia nem önálló Tanszékén NHL kórismével diagnosztizált betegeink adatait a Medsolution elektronikus betegdokumentációs rendszer, a papíralapú betegdokumentációk (kórlapok, lázlapok), valamint a Magyar Gyermekonkológusok és Gyermekhematológusok Társasága által működtetett Gyermekonkológiai Regiszterben általunk korábban rögzített adatok segítségével. A szövettani vizsgálatok egy kivétellel a DE Pathologiai Intézetben történtek. Egy csontra lokalizálódó szövetszaporulat biopsziája a Semmelweis Egyetem (SE) Ortopédiai Klinikán, szövettani vizsgálata és leletezése az SE I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében történt. Vizsgáltuk a betegek nemét, életkorát, szövettani diagnózisát, betegségük stádiumát, primer kezelési sémájukat, a rezisztens/relapszusos esetek mentő kezeléseit, az alkalmazott célzott terápiás eljárásokat, a klinikai prezentációs tüneteket, a súlyos szövődmények előfordulását és a betegség kimenetelét.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

Stádiumbesorolás

Az eredeti „Ann Arbor" NHL stádiumbesorolás és annak megújított változata, a „Lugano-klasszifikáció" nem veszik figyelembe a gyermekkori NHL sajátosságait. Az „Ann Arbor" besorolásnak gyermekbetegekre adaptált változata, a „St. Jude" stádiumbesorolás elsősorban a BL és az LBL klinikopatológiai sajátosságait tartotta szem előtt (7). Az eltelt több mint három évtizedben jelentősen szaporodtak a gyermek- és serdülőkori NHL-re vonatkozó ismereteink, és új entitásokkal bővült az NHL klasszifikációja (8). Javultak a funkcionális képalkotás, az immunfenotípus-meghatározás és genetikai diagnosztika eszközei. Lehetővé vált a minimális disszeminált betegség (MDD) és minimális maradék betegség (MRD) objektív mennyiségi meghatározása. Az újabb eredményeket is tekintetbe veszi a napjainkban alkalmazott nemzetközi gyermekgyógyászati non-Hodgkin-limfóma stádiumbesorolás, az IPNHLSS („International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System") *(2. táblázat)* (9). Az IPNHLSS a neoplasztikus szövetszaporulat anatómiai lokalizációja mellett, extranodális érintettség esetén, feltünteti az infiltrált szervet, szöveteket. Különösen fontos ez az adat anaplasztikus nagysejtes limfóma

2. TÁBLÁZAT. A nemzetközi gyermekgyógyászati NHL-stádiumbesorolás (IPNHLSS)

St I	Egyetlen tu (N; EN; B/S; EN-B, EN-S) kivétel: has, mediasztinum
St II	Egyetlen EN + rN;
	≥2 N a rekesz azonos oldalán;
	kimetszhető primer GI tu +/- mN
St III	≥2 EN (EN-S v. EN-B) tu a rekesz egyik v. mindkét oldalán;
	≥2 N a rekesz mindkét oldalán;
	intratorakális tu (mediasztinális, hilusi, pulmonáris, pleurális vagy timuszt érintő);
	valamennyi hasűri és retroperitoneális tu (máj, lép, vese és/vagy ovárium – az érintett zsigereket fel kell tüntetni!), kivéve kimetszhető pr. GI tu +/– mN;
	valamennyi paraspinális és epidurális tu;
	B + nem regionális EN/N tu.
St IV	St I-III NHL + kezdeti CNS-§ és/vagy BM-§§ érintettség – konvencionális módszerekkel meghatározva

Rövidítések: B: csont (bone), BM: csontvelő (bone marrow), CNS: központi idegrendszer (central nervous system), EN: extranodális, GI: gasztrointesztinális, mN: mezenteriális nyirokcsomó, N: nodális, S: bőr (skin), St: stádium, tu: tumor. §Képalkotó vizsgálattal kimutatható CNS-térfoglalás (CNS positive/mass) és/vagy extradurális lézióval nem magyarázható agyidegbénulás (CNS positive/palsy) és/vagy pozitív likvorlelet (CNS positive/blasts; ld. szöveg); §§ld. szöveg

(ALCL) esetén, amely gyakran a bőrből indul ki vagy érinti a bőrt is. Jellegzetes a bőrérintettség B-sejt-progenitor (BCP) LBL és nem anaplasztikus PTCL esetekben (4, 10). Fontos a szövettani típusra specifikus kezelésre kiválóan reagáló, csontra lokalizált gyermekkori NHL elkülönítése (11). Kedvezőtlen kórlefolyása miatt átkerültek a II-es stádiumból a III-as stádiumba a több szervet érintő esetek függetlenül a rekeszhez viszonyított elhelyezkedésüktől. Kivételt csak a teljesen reszekálható, legfeljebb mezenteriális nyirokcsomó-érintettséggel társuló, többnyire ileocökális lokalizációjú gasztrointesztinális limfómák képviselnek. III-as stádiumba soroljuk az intratorakális és a paraspinális/epidurális lokalizációjú eseteket, valamint ha a csontérintettséghez nem regionális nyirokcsomó- vagy extranodális érintettség társul. IV-es stádiumnak továbbra is a konvencionális módszerekkel igazolható központi idegrendszeri (CNS) és/vagy csontvelő- (BM) érintettséget tartjuk. Az IPNHLSS kiegészítő stádiumbesorolása tapasztalatgyűjtés céljából rögzíti és jelöli az érzékeny, immunfenotípus-meghatározási, citogenetikai, illetőleg fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH) és molekuláris genetikai módszerekkel kimutatható BM- és likvor- (CFS) érintettséget: BMi, BMc, BMmol és CSFi, CSFc, CSFmol, rendre. Megkülönböztetésként BMm és CSFm szimbólumokkal jelöljük a hagyományos morfológiai módszerrel kimutatható érintettséget: limfómasejtek százalékos aránya a csontvelőben, illetve limfómasejtek abszolút száma 1 µL CSF-ben. Hasonló szimbólumokat alkalmazunk a perifériás vér (PB) esetleges limfómakontaminációjának rögzítése céljából: PBm, PBi, PBc és PBmol.

Terápiásválasz-kritériumok

A felnőttkorban a „Lugano-klasszifikációban" rögzített, jól bevált terápiásválasz-kritériumok, hasonlóan a stádiumbesoroláshoz, nem tükrözik hűen a gyermek- és serdülőkori NHL sajátosságait. Ezért az IPNHLSS klasszifikációhoz hasonlóan, szakértői panel tett ajánlást a „Nemzetközi gyermekgyógyászati NHL terápiásválasz-kritériumok" („International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria; IPNHLRC") meghatározására és alkalmazására *(3. táblázat)* (12). A limfómás szövetszaporulat (lézió, „massza") méretét a kiinduláskor és a terápiás válasz felmérésének ideje alkalmával a legnagyobb átmérő és a perpendikuláris átmérő szorzatösszegeként határozzuk meg. Többszörös érintettség esetén a hat legnagyobb, illetőleg leginkább reprezentatív

3. TÁBLÁZAT. Nemzetközi gyermekgyógyászati NHL terápiásválasz-kritériumok (IPNHLRC)

CR	Képalkotó vizsgálat nem mutat ki maradék vagy új léziót, vagy az RM morfológiai vagy egyéb módszerrel negatív, nem mutatható ki új lézió, és BM és CSF negatív
CRb	RM vastagtű- (core) vagy részleges biopsziával igazolva, új lézió nem mutatható ki, BM és CSF negatív
CRu	Mint fenn, RM FDG-PET-tel negatív, szövettani vizsgálattal nincs megerősítve (unconfirmed)
PR	50% csökkenés az eredeti térfoglaló lézió méretében és a BM/CSF érintettségben (ha eredetileg volt BM/CSF érintettség) a kiindulási BM/CSF érintettséghez képest, és
	nem mutatható ki új lézió
	RM lehet FDG-PET-pozitív (Deauville 4-5), de intenzitáscsökkenés igazolható a lezionális felvételen
MR	>25%, de <50% csökkenés az RM méretében és a BM/CSF infiltráció %-os arányában (ha eredetileg volt BM/CSF érintettség), és
	nem mutatható ki új lézió
NR	A CR/PR/MR/PD kategóriáktól eltérő terápiás válasz
PD	>25% növekedés a tumor méretében,
	FDG-PET-pozitív (Deauville 4-5) és a kiinduláshoz képest fokozottabb intralezionális halmozás, és/vagy
	új lézió, újonnan megjelenő BM/KIR érintettség

Rövidítések: BM: csontvelő (bone marrow), CR: komplett remisszió, CRb: biopsziával megerősített CR, Cru: szövettani vizsgálattal meg nem erősített (unconfirmed) CR, CSF: likvor (cerebrospinal fluid), FDG-PET: fluorodezoxiglükóz-pozitronemissziós tomográfia, KIR: központi idegrendszer, MR: minimális terápiás válasz (response), NR: terápiás válasz hiánya (non-response), PD: progresszív betegség (disease), PR: parciális terápiás válasz, RM: reziduális térfoglaló lézió (massza)

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

lézió méreteivel jellemezzük a beteg állapotát. A metabolikus válasz jellemzésére szolgáló fluorodezoxiglükóz- (FDG) felvételt pozitronemissziós tomográfiával (PET) mérjük, és az FDG-felvétel intenzitását reprodukálható módszerrel, így a Deauville-kritériumokkal, vagy mennyiségileg még pontosabb eljárásokkal határozzuk meg (13). Reziduális limfómás szövetszaporulat („massza"; RM) Deauville-kritériumok szerinti 1-, 2- és 3-as pontszámértékek esetében tekinthető metabolikusan negatívnak. Deauville 3 érték esetén mérlegelni kell, hogy megfelelőnek tartható-e a terápiás válasz. Maradék limfómás szövetszaporulat, illetve kezdeti csontvelő-érintettség és pozitív likvorlelet esetén a remisszió hagyományos morfológiai módszerrel (m) történő vizsgálat alapján mondható ki (RMm). RM esetén a komplett remisszió (CR) ténye teljes bizonyossággal csak a maradék lézió teljes eltávolítása és a minta szövettani vizsgálattal igazolt negativitása esetén állapítható meg. Amennyiben a maradék lézióból vastagtűs mintavétellel vagy egyéb sebészi módszerrel elvégzett inkomplett reszekcióból származó minta szövettani vizsgálata nem mutat ki maradék limfómasejteket, az állapotot biopsziával alátámasztott CR-nek (CRb) nevezzük a mintavételi hiba lehetősége miatt. FDG-felvétel alapján negatív, szövettani módszerrel nem vizsgált maradék szövetszaporulat esetén megerősítetlen (unconfirmed) CR (CRu) állapítható meg. Érzékenyebb módszerekkel, így immunfenotípus-vizsgálattal (i), citogenetikai vagy FISH-vizsgálattal (c), illetve molekuláris biológiai módszerekkel (mol) kimutatható maradék betegség esetén a reziduális szövetszaporulat pozitivitását az elvégzett módszer szerint, kiegészítő adatkét jelöljük: RMi, RMc és RMmol, rendre. Az IPNHLSS szerint az IPNH-LRC klasszifikációban is BM/CSFm, BM/CSFi, BM/CSFc és BM/CSFmol szimbólumokkal jelöljük a terápiás válasz felmérése kapcsán hagyományos morfológiai (m) vagy annál érzékenyebb módszerekkel meghatározott csontvelői (BM), illetve likvor- (CSF) státuszt. Közülük a BM/CSFm minősíti a terápiás válasz milyenségét, a BM/CSFi, BM/CSFc és BM/CSFmol eredményeket kiegészítő adatként vesszük figyelembe.

TERÁPIÁS ELVEK ÉS CÉLOK

Érett B-sejtes NHL

A gyermekkor leggyakoribb NHL-típusa a BL. A neoplasztikus sejteken sejtfelszíni immunglobulin (sIg) és egyéb B-sejt-markerek (CD19, CD20, CD22, CD10, BCL6, CD38, CD77 és CD43) fejeződnek ki. Típusos esetben a C-MYC és az immunglobulingének reciprok transzlokációja mutatható ki: t(8;14) (klasszikus), valamint t(8;22) és t(2;8) (variáns) transzlokációk. 11q-rendellenességek *C-MYC*-negatív BL-ben észlelhetők. Társuló 22q- és 13q-rendellenességek gyermekkori BL-ben kedvezőtlen prognosztikai hatásúak. További prognosztikai tényezők a stádium, a kezdeti LDH-szérumszint és a korai terápiás válasz milyensége.

Napjaink BL-terápiás gyakorlata kockázatarányos, alkiláló ágenseket, nagy dózisú (HD) citozin-arabinozidot (ARA-C), HD metotrexátot (MTX), intratekális „tripleteket" (prednizolon, ARA-C, MTX), etopozidot tartalmazó terápiaintenzív polikemoterápiás blokkokat alkalmaz. Az ilyen elvek szerint összeállított kezelési protokollokkal gyermekkori érett B-sejtes NHL-ben már a célzott biológiai terápiás korszak előtt 80–90% közötti tartós eseménymentes túlélés (EFS) volt elérhető (3, 10). A magas rizikójú (HR) B-NHL túlélése jelentősen elmarad a teljes csoport túlélési eredményeitől, ezért nemzetközi multicentrikus klinikai tanulmány keretében alkalmazásra került a rituximab használata ebben a kockázati csoportban.

A felnőttkori NHL kezelési eredményei és kedvező, kisebb gyermekhematológiai tapasztalatok alapján, széleskörű összefogással európai–amerikai nemzetközi konzorcium klinikai tanulmány keretében kezdte el vizsgálni a CD20-ellenes monoklonális antitest (MoAb) rituximab (R) hatását. A folyamatban lévő III-as fázisú, gyermek- és serdülőkori „Inter-B-NHL Ritux 2010" a Francia Gyermekonkológiai Társaság (SFOP) és a Francia–Amerikai–Brit (FAB) munkacsoport által kifejlesztett „Lymphomes Malins B" (LMB) polikemoterápiás bázisprotokollhoz tette hozzá randomizált módon a rituximabot előrehaladott B-NHL-ben (BL-ben és DLBCL-ben, a PMBL-esetek kivételével) és Burkitt-leukémiában. A tanulmány első, 2015-ös időközi értékelése szignifikáns EFS-előnyt állapított meg a rituximabkezelési ágon. A randomizálás leállt, a klinikai tanulmány jelenleg egyágú, rituximab+polikemoterápia protokoll szerint folyik (14). Gyermek- és serdülőkori *de novo* NHL-ben várhatóan a rituximab épül be elsőként a standard kezelésbe a célzott terápiás gyógyszerek közül. Az előttünk álló évek kérdése, hogy nyílik-e lehetőség a rituximab vagy más célzott terápiás szer alkalmazásával mérsékelni a gyermek- és serdülőkori érett B-sejtes NHL egyes alcsoportjaiban a jelentős akut toxicitással terhelt elsővonalbeli kombinált kemoterápia intenzitását.

A BL-hez hasonlóan érett B-sejtes immunfenotípus (sIg-, CD19-, CD20- és CD79a-pozitivitás) jellemzi a DLBCL-t. Génexpressziós profilja (GEP) megkülönbözteti a BL-től. A molekuláris mintázat alapján germinális centrum (GCB) és aktivált B-sejtes (ABC) altípusokat különböztetünk meg. Gyermekkorban a GCB típus dominál: 0–9 év között 95%, 10–19 év között 80%. Felnőttkori DLBCL-ben az ABC altípus kórlefolyása kedvezőtlenebb, mint a GCB altípusé. A fokozott kockázat összefügg az NF-κB útvonal disztális jelátviteli molekulák génjeinek, így a *BCL-2* és a *CCND2* gének fokozott kifejeződésével. A gyermekkori DLBCL kedvező kórlefolyását összefüggésbe hozzák a GCB altípus prevalenciájával, noha az ABC mintázat kedvezőtlen prognosztikai szerepét nem igazolták gyermek- és serdülőkori DLBCL-ben. Járulékos genetikai eltérések, így a *BCL-2* mellett a *BCL-6* érintettsége gyermekkorban ritkák, különösen a *MYC/BCL2, MYC/BCL6* és *MYC/BCL2/BCL6*

transzlokációk közül egyidejűleg kettővel jellemezhető, úgynevezett „double-hit" GCB-DLBCL-esetek. Sajátságos, gyermekkorban halmozódó entitás az *IRF4* onkogén átrendeződésével társuló DLBCL, amelynek immunfenotípusa eltér a GCB és ABC altípusokétól (3, 15).

Az utóbbi másfél-két évtizedben a gyermek- és serdülőkori DLBCL-t érett B-sejtes NHL protokollok szerint kezeljük, mivel ezek a terápiás eljárások kedvezőbb, 90% fölötti gyógyulási arányokat biztosítanak, mint a megelőzőleg használt CHOP-alapú kezelések. A rituximab alkalmazása az Inter-B-NHL Ritux 2010 klinikai tanulmány keretében előrehaladott gyermek- és serdülőkori DLBCL-ben is eredményesnek mutatkozik. Kivételt képez a DLBCL egy jellegzetes altípusa, a PMBL. Ebben az alcsoportban a BL-típusú kezelési eljárásokkal is csupán a felnőttkorban alkalmazott DLBCL-protokollokhoz hasonló, kedvezőtlen (~70%) tartós EFS érhető el a főként serdülő korcsoportba tartozó gyermekgyógyászati betegekben (3, 10, 16). Ellentétben a felnőttkori tapasztalatokkal, a rituximab hozzáadása a DA-EPOCH polikemoterápiához – DA-EPOCH-R – nem javította fázis II-es klinikai tanulmányba bevont gyermekgyógyászati betegek 2 éves EFS-ét a historikus kontrollhoz képest (17). Mivel a gyermekgyógyászati PMBL ritka kórforma – az Inter-B-NHL Ritux 2010 – Fázis II DA-EPOCH-R vizsgálatba négy év alatt 47 beteget vont be az amerikai–európai összefogással létesített együttműködés –, és a gyermekgyógyászati PMBL nem tér el lényegesen a felnőttkori kórformától, a továbblépés lehetőségét közös, gyermekgyógyászati és felnőttkorú betegeket bevonó klinikai tanulmány kínálhatja új terápiás ágens(ek) alkalmazásával.

Az indolens érett B-sejtes FL gyermekkorban ritka. A betegek többsége serdülőkorú. Jellegzetes a fiúk dominanciája. A gyermekgyógyászati „pFL" önálló altípusként szerepel a WHO-klasszifikációban (8). A betegség morfológiailag többnyire magas (3-as) grádusú. Nem mutatható ki fokozott BCL-2-kifejeződés, sem t(14;18) átrendeződés. Gyakori az *IRF4*-transzlokáció. A „klasszikus", felnőttkori típusú FL gyermek- és serdülőkorban extrém ritka (15, 18). A legnagyobb beteglétszámú, 63 főt számláló retrospektív tanulmány a két vezető gyermekgyógyászati NHL-konzorcium, a „European Intergroup for Childhood NHL" (EICNHL) és a nemzetközi Berlin–Frankfurt–Münster munkacsoport (i-BFM SG) közös elemzéséből származik. A betegek többsége I-II-es stádiumban került felismerésre. A kezelés nem volt egységes. A betegek többsége érett B-sejtes NHL polikemoterápiás blokkokból vagy CHOP-szerű blokkokból álló kezelést kapott rituximabbal vagy anélkül. A teljesen reszekálható lézióval rendelkező betegek többségében nem történt további kezelés. A teljes vizsgálati kohorsz tartós túlélése 100% volt (19). A „várakozva megfigyelés" stratégiáját reszekálható pFL-esetekben más vizsgálatok is támogatják. A kedvező kórlefolyás akkor is jellemzi a pFL-t, ha felnőttkorban lép fel (3, 18).

Gyermek- és serdülőkori agresszív érett B-sejtes NHL-ben a terápiás kihívást a viszonylag ritka, de igen kedvezőtlen kórlefolyással (tartós OS ~30%) terhelt recidív és terápiarefrakter (r/r-B-NHL) esetek képviselik. Jelen terápiás gyakorlatunkban autológ (a), esetleg allogén (allo) vérképzőssejt-transzplantációval (HSCT) próbálkozunk. A HSCT-vel elérhető eredmények kemoszenzitív betegségben kedvezőek (6, 20). Dózisintenzív polikemoterápia (így az LMB protokollok „CYVE" blokkja), vagy rituximabtartalmú kemo-immunterápia („R-ICE") mintegy 35–45%-ban eredményez második CR-t r/r-B-NHL-ben. A remisszióba nem kerülő betegek sorsa kilátástalan (10, 21).

4. TÁBLÁZAT. Új gyógyszerek és gyógyeljárások gyermekgyógyászati NHL-ben

Monoklonális antitestek (natívak, gyógyszerrel vagy radioaktív izotóppal konjugáltak)
T-sejt-kötő, daganatsejt-ellenes (bispecifikus) monoklonális antitestek (bispecific T cell engager, BiTE)
Kiméra antigénreceptor (CAR) T-sejtek
Immunellenőrzőpont-gátlók
Kis molekulaméretű szignálútvonal-gátlók
IMiD-k és CELMoD-ok (immunmodulátorok, cereblonmodulátorok)
Új citosztatikumok

A felnőttkori onkohematológia rohamosan szaporodó számban alkalmaz sikerrel célzott terápiás gyógyszereket. Gyermekhematológiai elterjedésüket a gyermek- és serdülőkori érett B-sejtes NHL, különösen az r/r-B-NHL alacsony incidenciája akadályozza. Európában és az Egyesült Államokban évente mintegy 1680 új gyermek- és serdülőkorú, *de novo* érett B-sejtes NHL-es beteget regisztrálhatunk, míg a felnőttkorú új betegek létszáma évente mintegy 200 000. Ezzel szemben a gyermek- és serdülőkorú r/r-B-NHL-es betegek éves száma <100. Széleskörű szakmai összefogással, biostatisztikailag értékelhető, gyakorlati szempontból releváns klinikai tanulmányok keretében kell meghatároznunk a rendelkezésre álló számos innovatív gyógyszer és gyógyeljárás közül a leghatékonyabbak gyermekhematológiai alkalmazási lehetőségeit *(4. táblázat)* (22–24). Az európai és amerikai gyógyszerügyi hatóságok, betegszervezetek, gyógyszergyártók és gyermekhematológus, hematopatológus szakértők 2017 őszén az „ACCELERATE" Gyermekgyógyászati Stratégiai Fórumon vitatták meg az érett B-sejtes gyermek- és serdülőkori NHL fejlesztési lehetőségeit. Cél a napjainkban alkalmazott terápiás eljárások akut toxicitásának mérséklése és a jelenleg inkurábilis kórformák gyógyítása (25).

Limfoblasztos limfóma (LBL)

A gyermekkor második leggyakoribb NHL-típusa. A neoplasztikus sejtek T-sejt-prekurzor (T-LBL) vagy B-sejt-prekurzor (B-LBL) immunfenotípusúak. A WHO-klasszifikáció az LBL-t a B- vagy T-sejt-prekurzor akut limfoblasztos leukémiával (ALL) közös entitásként sorolja be, egyedül a csontvelői

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

érintettség aránya alapján tesz különbséget (26). A T- és B-sejt-prekurzor LBL-esetek aránya fordított, mint gyermekkori T- és B-sejt-prekurzor ALL-ben: az esetek 80–90%-a T-LBL. A T- és B-sejtes immunfenotípus-jegyek mellett jellegzetes az LBL-sejtek TdT-pozitivitása, amely jól elkülöníthetővé teszi az LBL-t az érett B- és T-sejtes NHL-től. Az LBL genetikai tulajdonságai sokkal kevésbé ismertek, mint az ALL-é. A citogenetikai és molekuláris genetikai eltérések alapvetően hasonlítanak a kétféle kórformában, de újgenerációs genomszekvenálással és a génexpressziós profil vizsgálatával LBL-ben a gyermekkori ALL-től eltérő rendellenességek is kimutathatók. A közeljövő feladata gyermekkori LBL-re specifikus, a kezelési tervet módosító molekuláris genetikai kockázatbecslő pontrendszer kialakítása (15, 27). Klinikailag a T-LBL általában előrehaladott betegségként (III-as, IV-es stádium), nagy mediasztinális masszával manifesztálódik. A B-LBL gyakran a bőrből, a csontból, a lágyrészekből indul ki. Nyirokcsomó-érintettség esetén gyakran I-es, II-es stádiumban fedezik fel.

A gyermek- és serdülőkori LBL-t világszerte gyermekkori ALL-szerű protokollokkal kezelik. A központi idegrendszer besugárzása szisztémás HD-MTX és intratekális kezeléssel kiváltható. A szisztémás HD-MTX-kezelés kevésbé kulcsfontosságú kezelési elem, mint T-ALL-ben, BL-ben és gyermekkori DLBCL-ben. Amerikai munkacsoportok eredményei szerint a központi idegrendszeri relapszus éppoly sikeresen kivédhető megfelelő gyakoriságú és összetételű intratekális profilaxis alkalmazásával, mint HD-MTX-kezeléssel (28, 29). A kezelési eredmények jók, az egyes munkacsoportok alapvetően hasonló terápiás protokolljaival 75–85%-os EFS érhető el, azonban az eredmények nem javultak a XX. század 80-as évei óta. A kihívást, az agresszív érett B-sejtes NHL-hez hasonlóan, a jelentős akut toxicitás és a ritka (~10%) r/r-LBL-esetek igen kedvezőtlen kórlefolyása (túlélési arány <30%) jelenti (30). A jelenleg alkalmazott klinikai kockázatbecslő faktorok prognosztikai értéke nem eléggé erős megfelelő kockázatarányos kezelési terv kialakítására. Áramlási citometriával és PCR-módszerrel a T-LBL többségében hagyományos morfológiai módszerekkel nem észlelhető minimális disszeminált betegség (MDD) mutatható ki a csontvelőben és a perifériás vérben. A kezdeti MDD a kezelés alatt az egyes betegekben eltérő kinetikával változik, minimális maradék betegség (MRD) formájában kimutatható maradhat. Az MDD és az MRD értékes prognosztikai tényezővé válhat T-LBL-ben, amely alkalmassá válhat a kezelés intenzitásának finomra hangolására, ezáltal a toxicitás mérséklésére a kisebb kockázatú, valamint a visszaesések megelőzésére a nagyobb kockázatú betegekben (31, 32).

A visszaesett kemoszenzitív betegek kezelésének standard módszere a HSCT. LBL-ben allogén donoros átültetés a választandó módszer (20, 30). A remisszióindukció ebben a betegcsoportban nehéz feladat, nincs általánosan javasolt egységes reindukciós kezelési séma, a választandó kezelés minden egyes esetben egyénre szabott. Az új típusú nukleozidanalóg nelarabin kismértékben javította a hagyományos kemoterápiás gyógyszerekkel elérhető remisszióarányt r/r T-LBL-ben. Egy fázis IV-es vizsgálat szerint a teljes válaszarány megközelíti a 40%-ot (33). A távolról sem kielégítő eredmények miatt az r/r LBL gyógykezelésének optimalizálása a vizsgálatok homlokterében áll. Ígéretes lehetőség a mitoxantron-klofarabin kombináció és a nem szelektív hisztondeacetiláz-gátló panobinosztát bortezomibbal és liposzomális vinkrisztinnel együtt adagolva (24, 34). r/r B-LBL-ben immunterápiás eljárások (B-sejt-antigén elleni monoklonális antitestek, bispecifikus T-sejt-kötő monoklonális antitestek [BiTE], kiméra antigénreceptor [CAR] T-sejt terápia) lehetnek sikeresek (23).

Anaplasztikus nagysejtes limfóma

A gyermek- és serdülőkor negyedik leggyakoribb NHL-típusa. Az anaplasztikus morfológiájú, CD30-pozitív NHL-féleség első leírása viszonylag újkeletű, 1985-ből származik (35). A CD30 antigén mellett az esetek többségében T-sejt-vonalra jellemző markerek fejeződnek ki. A pan-T antigének vesztése következtében néhány eset „nullsejtes" immunfenotípusú, de molekuláris genetikai módszerekkel ezekben az esetekben is igazolható a T-sejtes eredet (36). A jellegzetes t(2;5)(p23;q35) transzlokációt az első leírást követően alig egy évtizeddel karakterizálták és klónozták. A transzlokáció következtében fúziós gén, az *NPM1-ALK* keletkezik (37). Ezekben az esetekben a kóros sejtek erős neukleáris és citoplazmatikus ALK-pozitivitást mutatnak. Variáns *ALK*-transzlokációk esetében a citoplazmában mutatható ki immunhisztokémiai módszerrel ALK-festődés. Jellegzetes ALCL-morfológia és immunfenotípus ALK kifejeződése nélkül is előfordul. Az ALK-kifejeződés és a klinikai manifesztáció alapján három alcsoportot különböztet meg a WHO-klasszifikáció: (szisztémás) ALK-pozitív és -negatív ALCL-t, valamint primer kután ALCL-t (8). Az esetek mintegy fele felnőttkorban ALK-negatív. Gyermek- és serdülőkorban az ALK-pozitív esetek dominálnak (>90%, a szisztémás ALK-pozitív ALCL gyakorisága ~98%). A szisztémás ALCL többnyire előrehaladott stádiumú (III-IV). A gyermek- és serdülőkori esetek ~90%-ában mutatható ki nyirokcsomó-érintettség, gyakori az extranodális érintettség (bőr 25%, csont 17%, tüdő 10%, máj 8%), valamint B-tünetek jelenléte (3, 36, 38). A gyermek- és serdülőkori ALK-pozitív ALCL 10%-ához hemofagocitás limfohisztiocitózis társul (39). A primer kután ALCL többnyire a bőrre lokalizált, CD30-pozitív, ALK-negatív, gyakran szoliter, kifekélyesedő lézióként jelenik meg és a gyermekkori ALK-negatív ALCL-esetek többségét képviseli (10, 36). A különböző tanulmányok szerint eltérő a kórjósló szerepe az egyes kockázati tényezőknek (mediasztinális, zsigeri érintettség, bőrléziók, magas LDH-aktivitás, hisztiocitás és kissejtes szövettani típus stb.). Legerősebb prognosztikai faktor a csontvelő-érintettség, akár hagyományos morfológiai módszerrel (<15%), akár *NPM-ALK* PCR-vizsgálattal (MDD; ~50%) kimutatva (10, 36, 38). Multicentrikus, prospektív klinikai tanulmányokban történő megerősítésre vár a négy héten túl perzisztáló MRD

és az alacsony titerű ALK-ellenes antitest-koncentráció prognosztikai szerepe (40, 41).

A gyermek- és serdülőkori ALCL kezelése nem egységes. Alapvetően két terápiás stratégia terjedt el: a rövid, ismétlődő, intenzív kemoterápiás blokkokat alkalmazó eljárások és a folyamatosabb, elhúzódóbb, ALL-szerű kezelés. Mindkét módszerrel ~70% EFS érhető el. A hazai munkacsoport az EICNHL hálózattal együttműködve BL-szerű kezelési blokkokat alkalmaz. Elsősorban észak-amerikai munkacsoportok antraciklin-intenzív APO (doxorubicin, prednizon, vinkrisztin) kezelési protokollt használnak, többnyire intermedier dózisú MTX-szel és HD-ARA-C-vel kiegészítve (10, 36, 38, 39). Az egygócú primer kután ALCL prognózisa kiváló sebészi kimetszést vagy radioterápiát követően. Multifokális bőrléziók esetén kemoterápia vagy immunterápia jön szóba (42).

A relapszusarány gyermek- és serdülőkori ALCL-ben gyakoribb (25–30%), mint érett B-sejtes NHL-ben és LBL-ben, de a kórlefolyás kevésbé kedvezőtlen. A recidív esetek 30–60%-a ismét remisszióba hozható. Az egyik leginkább elfogadott kezelési stratégia a mentő reindukciós kemoterápiát követő autológ HSCT. CD30-pozitív relapszusban és autológ HSCT-t követő második relapszust követően allogén HSCT a választható módszer (41, 43). Kiemelkedő (>80%) remisszióarányt ért el a Francia Gyermekonkológiai Társaság (SFOP) munkacsoportja vinblasztin- (VBL) monoterápiával r/r ALCL-ben (44). Tekintetbe véve a VBL kedvező mellékhatásprofilját és árát, jelenleg több klinikai tanulmány vizsgálja alkalmazásának optimális lehetőségét *de novo* ALCL-ben (36). Az ALK-pozitív ALCL két molekuláris kezelési célpontot is kínál. A brentuximab vedotin (BV) CD30-ellenes MoAb-gyógyszerkonjugátum, amely mikrotubulus-ellenes monometil aurisztatin E-t juttat a CD30-pozitív patológiás sejtekbe. A gyógyszert az Egyesült Államokban és az Európai Unióban felnőttkori r/r ALCL és Hodgkin-limfóma (HL) harmadvonalbeli kezelésére törzskönyvezték. A kedvező felnőttkori tapasztalatok alapján gyermekhematológiai kipróbálása folyamatban van r/r esetekben és elsővonalbeli kezelési protokollok részeként (10, 45). Hasonló az ALK-pozitív nem kissejtes tüdőrákban törzskönyvezett ALK-inhibitor krizotinib gyermekhematológiai pozíciója. Ígéretes kezdeti tapasztalatok alapján folyamatban van optimális alkalmazásának megállapítása r/r és *de novo* ALCL-ben (39, 46). Terápiarezisztens, progresszív és korán recidiváló ALCL-ben a HSCT-ig áthidaló kezelésként alkalmazott VBL-, BV- és krizotinibkezelések mellett több esetben lépett fel *de novo* ALCL-ben ritka (~1%) központi idegrendszeri érintettség. A megfigyelés alapján felmerül, hogy az ALCL reindukciós kezelései részeként központi idegrendszeri profilaxis alkalmazása válhat szükségessé (47).

Nem anaplasztikus perifériás T-sejtes limfóma (NA-PTCL)

A WHO-klasszifikáció 2016-os módosítása 29 entitást (21 végleg és 8 provizórikusan besorolt típust) tart nyilván az érett T- és NK-sejtes neopláziák csoportjában. Négy ALCL-kategóriába sorolt betegség (ld. fentebb, továbbá a gyermekkorban kivételes, emlőimplantátumhoz társuló ALCL) mellett 25 nem anaplasztikus T/NK-sejtes malignitás ismeretes (8). Az NA-PTCL a gyermek- és serdülőkori NHL ~2%-a. A heterogén csoport kórjóslata alcsoportonként eltérő, összességében kedvezőtlenebb, mint az egyéb NHL-típusoké. A tartós túlélés aránya nem éri el a 60%-ot. Az NA-PTCL spektruma kismértékben eltér a felnőttekétől *(5. táblázat)*. A klinikai megjelenés változatos. A betegek többsége előrehaladott stádiumban kerül felismerésre. Jellegzetes az NK/T-sejtes limfóma nazális, paranazális szinusz lokalizációja. A szubkután pannikulitisz-szerű TCL és a mycosis fungoides többnyire alacsony stádiumban manifesztálódik. Ezekben az esetekben a kórlefolyás lényegesen kedvezőbb, mint a csaknem kivétel nélkül előrehaladott stádiumban kórismézett, agresszív hepatoszplenikus és angioimmunoblasztos TCL-esetekben. A gyermek- és serdülőkori PTCL-esetek mintegy negyede ismert daganatmegelőző genetikai betegséghez, egyéb örökletes kórképhez vagy fejlődési rendellenességekhez, illetőleg immunpatomechanizmusú betegséghez társul. Ezeket az eseteket különösen kedvezőtlen kórlefolyás jellemzi (4, 48).

Az egyes PTLC-alcsoportok ritka jellege miatt ritkák és kis esetszámot ölelnek fel a típus- és életkor-specifikus klinikai tanulmányok. A kezelési eljárások nem egységesek. Alacsony stádiumú, sebészileg megoldható esetekben találkozunk „várakozni és megfigyelni" stratégiával. Magas kockázatú vagy recidív esetekben gyakori eljárás a HSTC – többnyire allograft, ritkábban autograft alkalmazásával. A kemoterápiás próbálkozások között egyaránt előfordul érett B-sejtes NHL kezelésében elterjedt intenzív blokkok, valamint a T-LBL ALL-szerű terápiás protokollok alkalmazása. Innovatív terápiás lehetőséget képvisel a BV CD30-pozitív, a vorinosztát *STAT3*-mutációt hordozó esetekben. Kedvező terápiás célpontot kínál az EBV latens membránfehérje (LMP1 és 2) kifejeződése EBV-pozitív PTCL-ben „edukált" citotoxikus T-limfocita kezelés számára. A programozott

5. TÁBLÁZAT. Nem anaplasztikus perifériás T-sejtes limfómák megoszlása gyermek- és serdülőkorban

Másként nem specifikálható PTCL	42%
Extranodális NK/T-sejtes limfóma	15%
Hepatoszplenikus TCL	14%
Szubkután pannikulitisz-szerű TCL	14%
Mycosis fungoides	5%
EBV-pozitív limfoproliferatív betegség	4%
Angioimmunoblasztos T-sejtes limfóma	3%
EBV-negatív limfoproliferatív betegség	2%
Primer kután gamma-delta TCL	<1%
Hydroa vacciniforme-szerű EBV-hez kötött TCL	<1%

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

sejthalál ligandum 1 (PD-L1) kifejeződése a gyermek- és serdülőkori NK/T-sejtes limfómák 80%-ában immunellenőrzőpont-gátlók alkalmazásának lehetőségét veti fel (4, 24, 48).

Az autológ és allogén csontvelő-transzplantáció hatékonyságának igazolásáról rendelkezésre álló adatok korlátozottak relabált vagy refrakter limfómák esetén. Az elmúlt évek során bátorító közlemények jelentek meg HSCT mentő terápiaként (salvage treatment) való alkalmazására olyan limfómás gyermekeknél, akiknél az elsővonalbeli kezelés eredménytelen volt, de a második vonalbeli terápia során kemoszenzitivitást mutattak. Olyan agresszív NHL-ekben, mint a primer CNS-limfóma, a BCNU-val (vagy buszulfánnal) és tiotepával kiegészített, HCT-ASCT-vel folytatott konszolidációs kezelés előnyösebb és hatékonyabb a hagyományos kemoterápiával összehasonlítva. Saját, alábbiakban bemutatott betegeink esetén a primer kezelések eredményessége, illetőleg a relapszusok gyors progressziója, kemorezisztens volta miatt egy esetben sem történt transzplantáció.

KEZELÉSI EREDMÉNYEK A DEBRECENI GYERMEKHEMATOLÓGIAI KÖZPONT BETEGEI KÖRÉBEN

A retrospektíven vizsgált 10 éves időszakban összesen 48 beteget kórisméztünk limfómával. Közülük 25 NHL és 23 HL volt. A 25 NHL-es beteg közül 21 volt fiú és 4 leány; átlagéletkor 11,6 év (1–17 év). A HL-NHL megoszlási arány és az NHL-es betegek életkora megfelel az irodalmi adatoknak, a ~2:1 arányt meghaladó férfitúlsúly valószínűleg a kis esetszám következménye (2, 10). Tizenhat betegben érett B-sejtes NHL (11 BL, 4 DLBCL és egy szürke zóna limfóma), öt betegben T-sejtes LBL, egy-egy esetben csontra lokalizált ALCL, kután T-sejtes limfóma, angioimmunoblasztos limfóma, illetőleg Castleman-betegség fordult elő. A betegek közül 22/24 (91,7%) került remisszióba (CR1). Egy beteg (ALCL) indukciós kezelése folyamatban van, a terápiás válasz milyensége nem ítélhető meg. A túlélő betegek aránya 20/25 (80%), az átlagos követési idő 3,9 év (3 hónap–10 év) volt.

A BL-csoportban 9/11 esetben típusos hasi lokalizációt észleltünk. Egy esetben tonzillitiszként kezelt, nem javuló, az aszimmetrikus tonzillák szövettani vizsgálatával igazolható tonzilláris lokalizációjú BL volt a diagnózis. Súlyos tumorlízis-szindrómát 5 betegben észleltünk, két esetben volt szükség hemodialízisre akut veseelégtelenség miatt. A betegek többsége remisszóba került (10/11), 8/11 beteg életben van. A BL-es betegek a megfigyelési periódus első időszakában NHL-BFM 95 protokoll szerinti (4/11), később, kórjóslatuknak megfelelően, Inter-B-NHL 2010 low/intermediate (l/i) (5/11) és Inter-B-NHL Ritux 2010 (2/11) szerinti kezelést kaptak (49–51). 3/11 beteget veszítettünk el. Közülük két beteg kezelését az Inter-B-NHL Ritux 2010 tanulmány szerinti terápiás protokollal kezdtük meg. Egy további beteget a BFM 95 protokoll jelentősen mieloszuppresszív kezelése mellett szeptikus szövődményben, remisszióban veszítettünk el. Egy betegnél az Inter-B-NHL Ritux 2010 kezelés súlyos toxicitása miatt R-CHOP-kezelésre váltottunk, azonban a beteg nem került remisszióba. Egy betegben Inter-B-NHL 2010 kezelés mellett korai recidíva lépett fel, amely harmadik generációs, II-es típusú, humanizált CD20-ellenes MoAb-tartalmú (obinutuzumab; OB) – ICE mentő kezelés ellenére nem került remisszióba és a beteget progresszióban elvesztettük (52). A négy DLBCL-es beteg közül egy I/A stádiumú, nyaki lokalizációjú esetben R-CHOP-kezeléssel értünk el tartós remissziót. Másik esetben egy III/A stádiumú betegnél az eredetileg megkezdett NHL-BFM 95 protokoll szerinti kezelés toxicitása miatt, mintegy áthidaló kezelésként R-CHOP, majd az állapot stabilizálódása után Inter-B-NHL Ritux 2010 protokoll szerint folytattuk a kezelést, amellyel tartós teljes remissziót értünk el. Harmadik, III/A stádiumú esetünkben Inter-B-NHL 2010 l/i protokoll szerinti kezelés után bekövetkező korai relapszust R-CHOP, majd OB-ICE mentő terápiával kezeltük, azonban parciális válasz után a beteget progresszió miatt elveszítettük. A szürke zóna limfómás beteg NHL-BFM 95 protokoll szerinti kezelését progresszió miatt R-CHOP-kezeléssel folytattuk, mely tartós, 87 hónapja fennálló remissziót eredményezett.

Az öt T-LBL-es beteg közül valamennyi tartós remisszióba került. A betegség kórismézésekor egy betegben észleltünk súlyos vena cava superior szindrómát. Egy betegben kétoldali jelentős vesenagyobbodás miatt elvégzett vesebiopszia igazolta a limfómás veseinfiltrációt. 1/5 beteg NHL-BFM 95, 4/5 beteg Euro-LB02 protokoll standard ága szerinti kezelésben részesült (53).

Az izolált csontlokalizációjú ALCL-es beteg kezelése az ALCL 99 protokoll standard ága szerint kezdődött (54). A limfómás infiltrátum területén és környezetében purulens oszteomielitisz lépett fel, amely miatt citosztatikus kezelését átmenetileg felfüggesztettük, antibiotikum-kezelést kezdtünk és ortopédiai kezelésre irányítottuk. A kután T-sejtes limfómás beteget BFM-alapú kezelés mellett fellépő, progressziót kísérő infekciós szövődmény miatt veszítettük el. Az angioimmunoblasztos limfóma miatt kezelt beteg 4 CHOP-blokkot követő 6-merkaptopurin-MTX fenntartó kezelés mellett 68 hónapja komplett remisszióban van. A Castleman-limfómás beteg 6 R-CHOP-kezelést követően IL-6-ellenes MoAb sziltuximab alkalmazásával került tartós, jelenleg 41 hónapja fennálló remisszióba (55). Betegeink jelentős része előrehaladott stádiumban (III-IV. std.) került felismerésre, mely hozzájárulhatott a halálozás emelkedéséhez, tekintve, hogy az 5 elveszített esetből 4 előrehaladott stádiumú volt.

KONKLÚZIÓ

A kockázatalapú kombinált kemoterápia kiemelkedően eredményesnek bizonyult gyermek- és serdülőkori NHL-ben, és várhatóan a közeljövő kezelési stratégiájának is gerincét fogja képezni. A gyermekkori NHL klinikai megjelenéséhez jobban alkalmazkodó stádiumbesorolás, az új funkcionális képalkotó eljárások és az MDD/MRD kimutatására alkalmas, érzékeny molekuláris módsze-

rek elterjedése még pontosabb kockázatbecslést tesz lehetővé, amelyek alkalmazásával mérsékelhető mind az alul-, mind a túlkezelés kockázata. Az intenzív kemoterápia akut toxicitásának mérséklése és a kimondottan rossz prognózisú r/r-NHL kórlefolyásának javítása érdekében a közeljövőben várhatóan egyre inkább alkalmazásra kerülnek a felnőttkori onkohematológiai kórképek gyógykezelésébe már integrálódott, illetőleg bevezetés előtt álló célzott terápiás gyógyszerek és eljárások. Optimális alkalmazásukat, a szerencsésen alacsony esetszám miatt, igen átgondoltan tervezett, széles körű összefogással megszervezett multicentrikus klinikai tanulmányok fogják tudni megállapítani. A célzott terápiás eljárások közül a rituximabtartalmú kombinált kemoterápia áll legközelebb ahhoz, hogy bizonyítékokon alapuló, törzskönyvezett, első- és másodvonalbeli kezelésként alkalmazzuk a gyermek- és serdülőkori érett B-sejtes NHL-ben. Saját gondozási tapasztalataink tükrözik a nemzetközi trendeket, köztük a célzott kezelési eljárások alkalmazásának lehetőségeit, szerepét gyermek- és serdülőkori NHL-ben.

IRODALOM

1. Kiss Cs, Jakab Zs, Bakos-Tóth M, et al. Rosszindulatú daganatos megbetegedésekben szenvedő gyermekbetegek komplex kivizsgálása, gyógykezelése és gondozása Magyarországon. Gyermekgyógy 59:137–142, 2008
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 64:83–103, 2014
3. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. Hematology 2016:589–597, 2016
4. Mellgren K, Attarbashi A, Abla O, et al. On behalf of the European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) and the international Berlin-Frankfurt-Münster (I-BFM) Group. Non-anaplastic peripheral T cell lymphoma in children and adolescents – an international review of 143 cases. Ann Hematol 95:1295–1305, 2016
5. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. Cancer 120:2497–2506, 2014
6. Müller J, Csóka M, Jakab Z, et al. Treatment of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Hungary: 15 years experience with NHL-BFM 90 and 95 protocols. Pediatr Blood Cancer 50:633–635, 2008
7. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: Dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol 7:332–339, 1980
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127:2375–2390, 2016
9. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al. Revised international pediatric non-Hodgkin lymphoma staging system. J Clin Oncol 33:2112–2118, 2015
10. Minard-Colin V, Brugieres L, Reiter A, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: progress through effective collaboration, current knowledge, and challenges ahead. J Clin Oncol 33:2963–2974, 2015
11. Lones MA, Perkins SL, Sposto L, et al. Non-Hodgkin's lymphoma arising in the bone in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group report. J Clin Oncol 20:2293–2301, 2002
12. Sandlund JT, Guillerman RP, Perkins SL, et al. International pediatric non-Hodgkin lymphoma response criteria. J Clin Oncol 33:2106–2111, 2015
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 32:3059–3067, 2014
14. Minard-Colin V, Auperin A, Pillon 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 (R) efficacy in addition to standard chemotherapy (CT) regimen. J Clin Oncol 34(15 Suppl):10507, 2016
15. Miles RR, Shah RK, Frazer JK. Molecular genetics of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 173:582–596, 2016
16. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 7:379–391, 2006
17. Burke GAA, Gross TG, Pillon M, et al. Results of Inter-B-NHL Ritux 2010 – Phase II study of DA-EPOCH-R for children and adolescents with primary mediastinal large B-Cell lymphoma (PMLBL) on behalf of European Intergroup for Childhood Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL) and Children's Oncology Group (COG). Blood 130(Suppl 1):4124, 2017
18. Louissaint A Jr, Ackerman AM, Dias-Santagata D, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement. Blood 120:2395–2404, 2012
19. Attarbeschi A, Beishuizen A, Mann G, et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a „watch and wait" strategy after complete resection. Ann Hematol 92:1537–1541, 2013
20. Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Biol Blood Marrow Transplant 16:223–230, 2010
21. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 52:177–181, 2009
22. Sorge CE, McDaniel JK, Xavier AC. Targeted therapies for the treatment of pediatric non-Hodgkin lymphomas: present and future. Pharmaceuticals 9:28, 2016
23. Barth MJ, Chu Y, Hanley PJ, et al. Immunotherapeutic approaches for the treatment of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol 173:597–616, 2016
24. Mauz-Körholz C, Ströter N, Baumann J, et al. Pharmacotherapeutic management of pediatric lymphoma. Pediatr Drugs 20:43–57, 2018
25.http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/06/WC500228941.pdf)
26. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 127:2391–2405, 2016
27. Shiramizu B, Mussolin L, Woessmann W, et al. Paediatric non-Hodgkin lymphoma – perspectives in translational biology. Br J Haematol 173: 617–624, 2016
28. Asselin BL, Devidas M, Wang C, et al. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9409). Blood 118:874–883, 2011
29. Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A5971 trial: a report from the Children's Oncology Group. Br J Haematol 162:792–801, 2013
30. Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Muenster group. J Clin Oncol 27:3363–3369, 2009
31. Coustan-Smith E, Sandlund JT, Perkins SL, et al. Minimal disseminated disease in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 27:3533–3539, 2009
32. Stark B, Avigad S, Luria D, et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). Pediatr Blood Cancer 52:20–25, 2009

© PROFESSIONAL PUBLISHING HUNGARY

33. Zwaan CM, Kowalczyk J, Schmitt C, et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study. Br J Haematol 179:284–293, 2017
34. Hochberg J, Oesterheld J, Militano O, et al. A pilot study of mitoxantrone in combination with clofarabine (MITCL) in children, adolescents and young adults (CAYA) with refractory/relapsed acute leukemia or high grade non-Hodgkin lympoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 14(Suppl):S115, 2014
35. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 66:848–858, 1985
36. Turner SD, Lamant L, Kenner L, et al. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. Br J Haematol 173:560–572, 2016
37. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nuclear protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. Science 263:1281–1284, 1994
38. Lowe EJ, Sposto R, Perkins SL, et al. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. Pediatr Blood Cancer 52:335–339, 2009
39. Eyre TA, Khan D, Hall GW, Collins GP. Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lyphoma: current and future perspectives of adult and pediatric disease. Eur J Haematol 93:455–468, 2014
40. Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, et al. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. Leukemia 27:416–422, 2013
41. Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. Blood 123:334–337, 2014
42. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood 118:4024–4035, 2011
43. Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or 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 29:3065–3071, 2011
44. Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 27:5056–5061, 2009
45. Locatelli F, Mauz-Koerholz C, Neville K, et al. A phase 1/2 study of brentuximab vedotin in pediatric patients with relapsed/refractory (r/r) systemic anaplastic large-cell lymphoma (SALCL) or r/r Hodgkin lymphoma (HL). Hematol Oncol 35(S2):248–249, 2017
46. Mosse YP, Lim MS, Voss SD, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. Lancet Oncol 14:472–490, 2013
47. Ruf S, Hebart H, Hjalgrim LL, et al. CNS progression during vinblastine or targeted therapies for high-risk relapsed ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: a case series. Pediatr Blood Cancer e27003, 2018
48. Termuhlen AM. Natural killer/T-cell lymphomas in pediatric and adolescent patients. Clin Adv Hematol Oncol 15:200–209, 2017
49. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood 105:948–958, 2005
50. Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. Blood 109:2773–2780, 2007
51. https://www.docvadis.fr/files/all/IZL_M-FmDYfPo7wRpHgA2A/lymphome_b_mature_et_burkitt_interbnhl_ritux_2010_v1.1_9_sep_2011_signed.pdf)
52. Falchi L, Ferrajoli A, Jacobs I, Nava-Parada P. An evidence-based review of anti-CD20 antibody-containing regimens for the treatment of patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia, diffuse large B-cell lymphoma, or follicular lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 18:508–518, 2018
53. 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 102: 2086–2096, 2017
54. Wrobel G, Mauguen A, Rosolen A, et al. Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. Pediatr Blood Cancer 56:1071–1077, 2011
55. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 15:966–974, 2014