

ALICJA CHYBICKA, BERNARDA KAZANOWSKA, GRAŻYNA WRÓBEL

Nieziarnicze chłoniaki złośliwe (NHL) u dzieci

Non Hodgkin's Lymphoma (NHL) in children

Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: Prof. dr hab. med. Alicja Chybicka

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono aktualne metody diagnostyki i leczenia nieziarniczych chłoniaków złośliwych.

SŁOWA KLUCZOWE: Chłoniaki – Dzieci

SUMMARY

The data present current concept of diagnosis and therapy of non-Hodgkins lymphoma in childhood.

KEY WORDS: Lymphoma – Children

Nieziarnicze chłoniaki złośliwe (NHL) u dzieci stanowią niejednorodną grupę nowotworów wywodzących się z układu chłonnego, które powstają w następstwie proliferacji komórek układu immunologicznego należących do linii limfoidalnej B lub T. Występują w Europie i USA z częstością 7–9,1/1 milion dzieci i są trzecią pod względem częstości występowania po białaczkach i guzach OUN grupą nowotworów w populacji między 1 a 15 rokiem życia. W Polsce występują z częstością 11/1 milion dzieci/rok. Szczyt zachorowań na NHL przypada między 7 a 10 rokiem życia. Dla celów leczniczych i w oparciu o klasyfikację histopatologiczną WHO NHL u dzieci dzielimy na wywodzące się z linii B-komórkowej (NHL-B), T-komórkowej (NHL-T) i anaplastyczne wielkokomórkowe (ALCL). Do NHL-B należą: prekursorowe chłoniaki limfoblastyczne B, chłoniaki Burkitt'a oraz Burkitt-like. Do NHL-T należą: prekursorowy chłoniak limfoblastyczny z komórek T, chłoniaki z obwodowych komórek T. U dzieci dominuje chłoniak typu B (około 50%), na drugim miejscu znajduje się NHL-T (35%), pozostałe 15% stanowi chłoniak wielkokomórkowy. Chłoniaki złośliwe rozwijają się wskutek defektu genetycznego – translokacji, która dezorganizuje zaprogramowany proces rearanzacji genów immunoglobulin w komórkach B lub genów kodujących receptory w komórkach T. Czynniki inicjujące powstanie NHL nie zostały dotychczas poznane. Wiele dowodów przemawia za istotną rolą w NHL-B onkogenu c-myc znajdującego się w chromosomie 8 komórek B [1]. Specyficzną populację o wysokim ryzyku zachorowania na NHL stanowią chorzy z wrodzonymi zaburzeniami immunolo-

gicznymi np. ataksja-teleangiektazja, zespół Wiskott-Aldricha oraz z nabytymi zespołami niedoborów odporności w następstwie immunosupresji potransplantacyjnej. Do czynników ryzyka należy: leczenie dwufenylhydantoiną, napromienianie, chemioterapia stosowana w chorobie Hodgkina oraz zakażenia HIV i EBV.

Podstawą rozpoznania NHL u dzieci jest badanie histopatologiczne fragmentu tkanki nowotworowej pobranej drogą biopsji operacyjnej z guza węzłowego lub poza-węzłowego.

System klasyfikacji klinicznej nieziarniczego chłoniaka złośliwego opiera się na badaniu klinicznym, badaniach obrazowych i badaniach laboratoryjnych. Jego celem jest ocena stopnia zaawansowania nowotworu dla celów rokowniczych. Powszechnie przyjęty system klasyfikacji S. Murphy opiera się na dwóch kryteriach: miejscu pierwotnej lokalizacji guza i wielkości jego masy. Szczegóły klasyfikacji klinicznej zawarto w Tabeli 2.

W chłoniakach typu B-komórkowego wyróżniono następujące czynniki ryzyka: wstępna wartość stężenia dehydrogenazy mleczajowej (LDH), stopień zaawansowania klinicznego, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, zakres resekcji pierwotnego ogniska chorobowego.

Na tej podstawie dzieci z NHL-B kwalifikuje się do 4 ramion terapeutycznych R1, R2, R3 i R4 wg Tabeli 3.

W anaplastycznych chłoniakach wielkokomórkowych czynnikami wysokiego ryzyka są: zajęcie skóry, zmiany węzłowe w śródpiersiu, zajęcie wątroby, śledziony i/lub nacieki w tkance płucnej.

Strategia leczenia chłoniaków u dzieci opiera się głównie na wielolekowej chemioterapii dostosowanej do postaci histopatologicznej, immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka. Przy określaniu grupy ryzyka wykorzystuje się dotychczas poznane cechy kliniczne i biologiczne chłoniaków, np. wiek chorych, wstępna wartość LDH, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, liczbę blastów w szpiku, szybkość odpowiedzi na leczenie. Najlepsze wyniki w leczeniu NHL u dzieci uzyskuje się w chłoniakach z linii B-komórkowej, gdyż prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (EFS) szacuje się na 72–99%. W chłoniakach limfoblastycznych wartości EFS są niższe 70–80%, a główną przyczyną niepowodzeń są wczesne i lekooporne nawroty choroby.

Tabela 1. Rodzaje rekomendowanych przeciwciał monoklonalnych dla poszczególnych podtypów NHL.
Chłoniaki limfoblastyczny z linii T-komórkowej

Podtyp	Marker
Wszystkie	Cytoplazmatyczny lub błonowy CD3 (+), TdT (+), HLA-DR (-) i CD34 (-).
pro T	CD7 (+).
pre-T	CD2 (+). I/lub CD5 (+). I/lub CD8 (+).
intermediate T	CD1a (+).
dojrzały	Błonowy CD3 (+), CD1a (-).
$\alpha\beta$ + T	anti TCR $\alpha\beta$ (+).
$\delta\gamma$ + T	anti TCR $\delta\gamma$ (+).
2. Prekursorowy chłoniak limfoblastyczny z linii B	

Podtyp	Marker
<u>Wszystkie:</u>	CD19 (+). I/lub CD79a (+). I/lub CD22 (+). (co najmniej 2 z 3 +) TdT (+). i HLA-DR (+).
Pro-B	
common-ALL type	CD10 (+).
pre-B	Cytoplazmatyczne IgM (+), powierzchniowe -Ig (-)
1. Chłoniak wielkokomórkowy anaplastyczny:	
	Marker
wszystkie:	CD 30 (+), EMA (+), ALK-1 (+), CD 15 (+,-), LCA(+), LMP-1 (-) lub EBER (-) CD 79A (+/-)i CD20 (+,-), CD3 (+) i CD43 (+)
niektóre	perforin, TIA1 i granzyme B
niektóre: na linię T	CD2, CD4, CD5, CD7, CD8 i CD43/CBF78
w indywidualnych przypadkach	MIB1 lub Ki-67 przeciwciała, BNH.9 Przeciwciała przeciwko komórkom dendrytycznym (CNA 42)
1. Chłoniak z dojrzałych komórek B:	
	Marker
wszystkie:	Tdt(-), CD10(+), CD 20(+), IgM(+)
Pierwotny chłoniak śródpiersia z linii B	CD 79a (+), CD 19 (+), CD 20 (+), CD 22 (+), IgG (-), CD 5 (-), CD 10 (-), CD 21(-)
p-ciała pomocnicze:	Bcl-2, kappa, lambda, c-myc

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego NHL wg S. Murphy

Stadium	Kryteria zaawansowania choroby
I	Pojedynczy guz (pozawęzłowy) lub pojedyncza zmiana anatomiczna (węzeł) z wyłączeniem śródpiersia, jamy brzusznej lub okolicy nadtwardówkowej.
II	Pojedynczy guz (pozawęzłowy) z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych.. Dwa lub więcej ogniska chorobowe po tej samej stronie przepony. Dwa pojedyncze guzy (pozawęzłowe) z lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony. Pierwotny guz żołądkowo-jelitowy, zwykle w okolicy krętniczno-kątnicznej z lub bez zajęcia tylko okolicznych węzłów krezkowych, całkowicie usunięty
III	Dwa pojedyncze guzy (pozawęzłowe) po przeciwnych stronach przepony. Dwa lub więcej zmiany węzłowe powyżej i poniżej przepony. Wszystkie pierwotne guzy wewnątrz kl. piersiowej (śródpiersiowy, opłucnowy, grasicy). Wszystkie olbrzymie guzy jamy brzusznej. Wszystkie guzy okołordzeniowe i nadtwardówkowe bez względu na ich lokalizację. Wielogniskowe zajęcie kości.
IV	Każde powyższe z początkowym zajęciem CNS i/lub szpiku.

Zajęcie szpiku: obowiązkowe wykazanie w szpiku zwiększonej liczby blastów w zakresie $\geq 5\%$ i $< 25\%$. W przypadku wykrycia blastów $\geq 25\%$ należy rozpoznać ALL i zastosować odpowiedni protokół dla ALL.

Tabela 3. Podział dzieci z B-NHL i B-ALL na ramiona terapeutyczne wg protokołu BFM-04

Ramię	Resekcja	Stadium i LDH
R1	kompletna	
R2	niekompletna	Stadium I + II Stadium III i LDH < 500 U/l
R3	niekompletna	Stadium III i LDH 500 U/l do < 1.000 U/l Stadium IV/B-ALL i LDH < 1.000 U/l i bez zajęcia OUN
R4	niekompletna	Stadium III i LDH ≥ 1000 U/l Stadium IV/B-ALL i LDH ≥ 1000 U/l i/lub zajęcie OUN

Spośród wszystkich typów chłoniaków największe trudności w leczeniu sprawiają dzieci z chłoniakami anaplastycznymi, a odsetek 5 letnich przeżyć wolnych od choroby kształtuje się na poziomie 60–70%.

Przed rozpoczęciem leczenia należy podjąć postępowanie, mające na celu opanowanie stanów zagrażających życiu często występujących w zaawansowanych stadiach choroby. Wybór leczenia musi być dostosowany do podtypu histopatologicznego chłoniaka i immunofenotypu, stopnia zaawansowania klinicznego oraz grupy ryzyka.

Leczenie NHL u dzieci obejmuje 3 części składowe:

- opanowanie stanów zagrażających życiu, chemioterapię, leczenie chirurgiczne, w przypadku zajęcia OUN – napromienianie OUN.

Leczenie stanów nagłych u dzieci z NHL obejmuje

- w zespole żyły czczej górnej - terapię cytoredukcyjną: prednizon 40mg/dobę i cyklofosfamid przez 1–2 dni w dawkach wzrastających, z równoczesną profilaktyką zespołu lizy guza
- w zespole lizy guza – stosowanie rekombinowanej postaci oksydazy moczanowej (Rasburicase) 0,2 mg/kg przez 30 min 1 x dziennie przez 3–5 dni
- w oligurii lub anurii oraz hiperkaliemii, hiperfosfatemii – stosowanie hemodializy

Polska Pediatria Grupa ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków będąc członkiem Europejskiej Grupy ds. Leczenia Nieziarniczych Chłoniaków u Dzieci (EICNHL) rekomenduje leczenie poszczególnych typów chłoniaków wg następujących protokołów:

1. Chłoniaków typu B-komórkowego według niemieckiego protokołu B-NHL BFM-04,
2. Chłoniaków limfoblastycznych typu T i pre-B według protokołu EURO-LB-02 opracowanego i przyjętego przez Europejską Grupę ds. Leczenia Nieziarniczych Chłoniaków u Dzieci (EICNHL).
3. Chłoniaków wielkokomórkowych według protokołu A1CL99 opracowanego również przez Europejską Grupę ds. Leczenia Nieziarniczych Chłoniaków u Dzieci (EICNHL).

Dzieci z chłoniakami limfoblastycznymi typu T i pre-B – protokół EURO-LB-02 otrzymują profazę składającą się z prednizonu oraz dokanałowego podania Metotrekstatu w 1 i 7 dniu leczenia. Po profazie następuje indukcja faza 1/a następnie faza Ib. Po I randomizacji przeprowadzonej w czasie profazy (w czasie 7 dni od początku leczenia) pacjenci zostają losowo przydzieleni do leczenia indukującego z prednizonem lub dexametazonem – faza Ia. Dwa tygodnie po zakończeniu fazy Ib indukcji chorzy otrzymują protokół M, składający się z codziennego podawania 6-merkaptopuryny i 4 cykli z metotrekstatem $5\text{g}/\text{m}^2$. Po protokole M następuje dalsza stratyfikacja chorych w zależności od stadium klinicznego choroby. Dzieci z NHL w stadium I lub II rozpoczynają leczenie podtrzymujące remisję (codziennie 6-merkaptopuryna + metotrekstat 1 x/tydzień) trwające w zależności od wyniku II randomizacji 18 lub 24 miesiące (licząc od 1 dnia profazy). Pacjenci z NHL w stadium III lub IV w 2 tygodnie po zakończeniu protokołu M rozpoczynają 8 lekową reindukcję. Po zakończeniu reindukcji i po 2 tygodniowej przerwie rozpoczyna się leczenie podtrzymujące remisję trwające w zależności od wyniku losowania 18 lub 24 miesiące [3].

Pacjenci nie odpowiadający na leczenie, czyli chorzy z guzem, który nie uległ zadowalającej regresji w 33 dniu terapii (o mniej niż 35% wstępnej objętości guza) i/lub wykazują obecność blastów szpiku $\geq 5\%$ i/lub stwierdza się u nich obecność blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym, powinni być leczeni wg protokołu dla ALL z grupy HR-wysokiego ryzyka, a w indywidualnych przypadkach rozważa się możliwość lokalnego napromieniania guza.

Dla pacjentów z wstępnym zajęciem OUN (typ oceny 2: ≥ 5 blastów w PMR i/lub nacieki w rdzeniu lub OUN i/lub objawy porażenia nerwów czaszkowych):

dotatkowo podaje się leki cytostatyczne (metotrekstat) dokanałowo w 18 i 27 dniu protokołu I, u dzieci 1–2 r. życia naświetlania w dawce 12 Gy, ≥ 2 lat – dawką 18 Gy, u dzieci poniżej 1 roku – bez napromieniania, termin naświetlań bezpośrednio po zakończeniu reindukcji, przy dobrym stanie ogólnym.

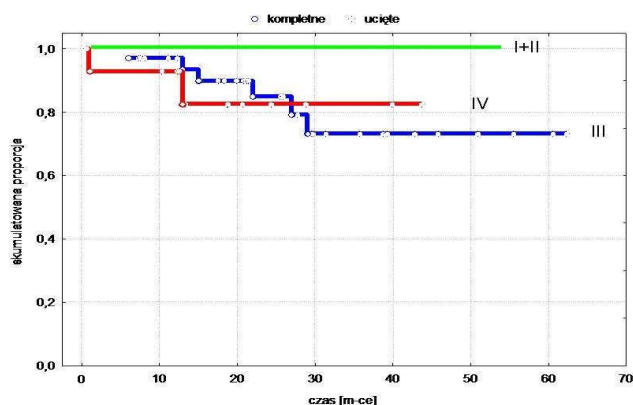
Ocena odpowiedzi na leczenie w protokole EURO-LB-02: przeprowadzana jest w 33 dniu od 1 dnia leczenia.

W przypadku obecności guza resztkowego w śródpiersiu w 33 dniu terapii w ocenie reakcji na leczenie stosuje się następujące kryteria:

- a. Redukcja wyjściowej objętości guza o $<$ niż 35% – brak odpowiedzi (non-responder), choroba stabilna.
- b. Redukcja wyjściowej objętości guza o 35–65% – efekt obiektywny.
- c. Redukcja o 65–85% – odpowiedź częściowa.
- d. Redukcja o $>$ niż 85% – bardzo dobra odpowiedź częściowa.

Postępowanie terapeutyczne przy braku odpowiedzi na leczenie w protokole EURO-LB-02: obejmuje weryfikację chirurgiczną guza resztkowego jedynie przy redukcji guza o $<$ niż 35% (non-responder) wtedy konieczne jest potwierdzenie braku odpowiedzi badaniem histopatologicznym, z weryfikacją w ośrodku referencyjnym. W przypadku obecności komórek żywych przechodzi się na leczenie jak dla ALL grupa HR. W pozostałych przypadkach obowiązuje kontynuacja protokołu i rozpoczęcie fazy Ib [4]. Analiza zróżnicowania klinicznego chłoniaków u dzieci przy zastosowaniu straty-

fikacji wg Murphy wykazuje, że w przeciwieństwie do referencyjnych grup onkologicznych przeważająca liczba zachorowań jest wykrywana w Polsce zbyt późno w III i IV stadium klinicznym.



St.I + II (n = 4) 100,0
 St.III (n = 34) 73,1 +/-9,9 4)
 St. IV (n = 15) 82,5 +/- 11,5

Ryc. 1. EFS po 5 latach w grupie 53 dzieci leczonych wg EURO-LB (PP+IT) w zależności od stadium klinicznego

Na podstawie stopnia zaawansowania klinicznego i ww. czynników ryzyka dzieci z anaplastycznym chłoniakiem wielkokomórkowym kwalifikowane są do 4 grup terapeutycznych (protokół ALCL 99):

Grupa A. Stadium I, z całkowitą resekcją: Pacjenci z izolowanym ogniskiem pierwotnym w skórze, które zostało w całości usunięte.

Grupa B. Niskie ryzyko:

- Brak zajęcia skóry potwierdzony biopsją (za wyjątkiem zmian skórnych nad węzłem chłonny)
- Brak zajęcia śródpiersia
- Brak zajęcia wątroby, śledziony lub tkanki płucnej

Grupa C. Wysokie ryzyko. Obejmuje dzieci, z jednym lub więcej z wymienionych kryteriów:

- ognisko chłoniaka w skórze potwierdzone biopsją
- zajęcie śródpiersia

– zajęcie wątroby (powiększona wątroba z lub bez zmian guzowatych lub wątroba prawidłowej wielkości ze zmianami naciekowymi), zajęcie śledziony lub płuc (biopsja nie jest konieczna dla potwierdzenia ognisk chorobowych).

Grupa D. Pacjenci z zajęciem centralnego systemu nerwowego.

Protokół opiera się na naprzemiennym podawaniu bloków A i B z dodatkiem lub bez dodatku vinblastyny. Wg powyższego schematu leczenie prowadzone jest w sposób randomizowany w dwóch grupach: standardowego i wysokiego ryzyka:

W protokole ALCL99 przewiduje się podwójną randomizację pacjentów. W pierwszej randomizacji uwzględnia się różne sposoby podawania metotreksatu, w drugiej włączenie do leczenia vinblastyny. W wyniku podwójnej randomizacji występują 4 grupy terapeutyczne określone ramionami:

Ramię 1: zgodne z protokołem BFM dla grupy K2 (z Mtx w dawce $1.0\text{g}/\text{m}^2$ w 24 godz. wlewie + terapią dokanałową)

Ramię 2: zgodne z protokołem BFM dla grupy K2 i z vinblastyną w dawce $6\text{ mg}/\text{m}^2$ przez okres 1 roku, w odstępach cotygodniowych

Ramię 3: zgodne z protokołem BFM dla grupy K2, ale z Mtx w dawce $3\text{ g}/\text{m}^2$ podanym w 3 godz. wlewie, bez leczenia dokanałowego

Ramię 4: zgodne z protokołem BFM dla grupy K2, z Mtx w dawce $3\text{ g}/\text{m}^2$ w 3 godz. wlewie, bez leczenia dokanałowego oraz z vinblastyną w dawce $6\text{ mg}/\text{m}^2$ przez okres 1 roku.

Leczenie pacjentów z ALCL z grupy standardowego ryzyka (SR): Grupa SR (ryzyko standardowe – bez zmian w skórze, w śródpiersiu, bez zajęcia wątroby, śledziony lub płuc): Leczenie obejmuje: Profazę, 6 cykli 5-dniowych – na przemian A i B, łączny czas leczenia około 4-5 miesięcy. Pacjenci z grupy standardowego ryzyka podlegają tylko I randomizacji i połowa z nich otrzymuje metotreksat w dawce $1\text{ g}/\text{m}^2$ w 24 godz. wlewie, a połowa metotreksat w dawce $3\text{g}/\text{m}^2$ w 3 godz. wlewie.

Grupa HR (ryzyko wysokie – z ogniskami w skórze lub w śródpiersiu lub wątrobie, śledzionie lub w płucach). Leczenie (ryc. 3) obejmuje profazę, 6 cykli 5 – dniowych – na przemian A i B, łączny czas leczenia około 4–5 miesięcy. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka podlegają I i II drugiej randomizacji: połowa z nich kończy leczenie po 6 cyklach chemioterapii, a połowa ma dodatkowo leczenie podtrzymujące remisję polegające na podawaniu vinblastyny $6\text{ mg}/\text{m}^2$ 1 x w tygodniu przez 12 miesięcy licząc od 1 dnia terapii [5].

Z dojrzałym B-komórkowym chłoniakiem nieziarniczym dobrze pacjenci na podstawie stratyfikacji (ryc. 4) według stadium i początkowej wartości LDH otrzymują łącznie od 2 do 7 pięciodniowych kursów terapii opierających się o deksametazon, metotreksat, ifosfamid, cyklofosfamid, cytarabinę, etopozyd, doksorubicynę, winkrystynę i terapię dokanałową.(B-NHL-BFo4).

Tabela 4. Stratyfikacja chorych do 4 ramion terapeutycznych wg protokołu B-NHL BFM-04
Table 4. Patients stratification according to B-NHL BFM-04 protocol

Ramię	Resekcja	Stadium i LDH
R1	kompletna	
R2	niekompletna	Stadium I + II Stadium III i LDH < 500 U/l
R3	niekompletna	Stadium III i LDH 500 U/l do < 1.000 U/l Stadium IV/B-ALL i LDH < 1.000 U/l i bez zajęcia OUN
R4	niekompletna	Stadium III i LDH ≥ 1000 U/l Stadium IV/B-ALL i LDH ≥ 1000 U/l i/lub zajęcie OUN

Pacjenci z pierwotnym zajęciem OUN będą leczeni według wyszczególnionego planu terapii. Dotychczas stosowana terapia dokomorowa została zastąpiona zintensyfikowanym leczeniem dokanałowym.

U pacjentów z pierwotnym śródpiersiowym chłoniakiem B-NHL, LDH okazało się być najważniejszym czynnikiem rokowniczym. W przedłożonym protokole pacjenci z pierwotnym śródpiersiowym chłoniakiem B-NHL i początkowym LDH < 500 U/L otrzymują cytoredukcję i łącznie 6 kursów leczenia z MTX 1 g/m² w 24 godzinnym wlewie. Pacjenci z początkowym LDH ≥ 500 otrzymują łącznie 7 kursów leczenia z MTX 5 g/m² w 24 godzinnym wlewie w blokach AA i BB.

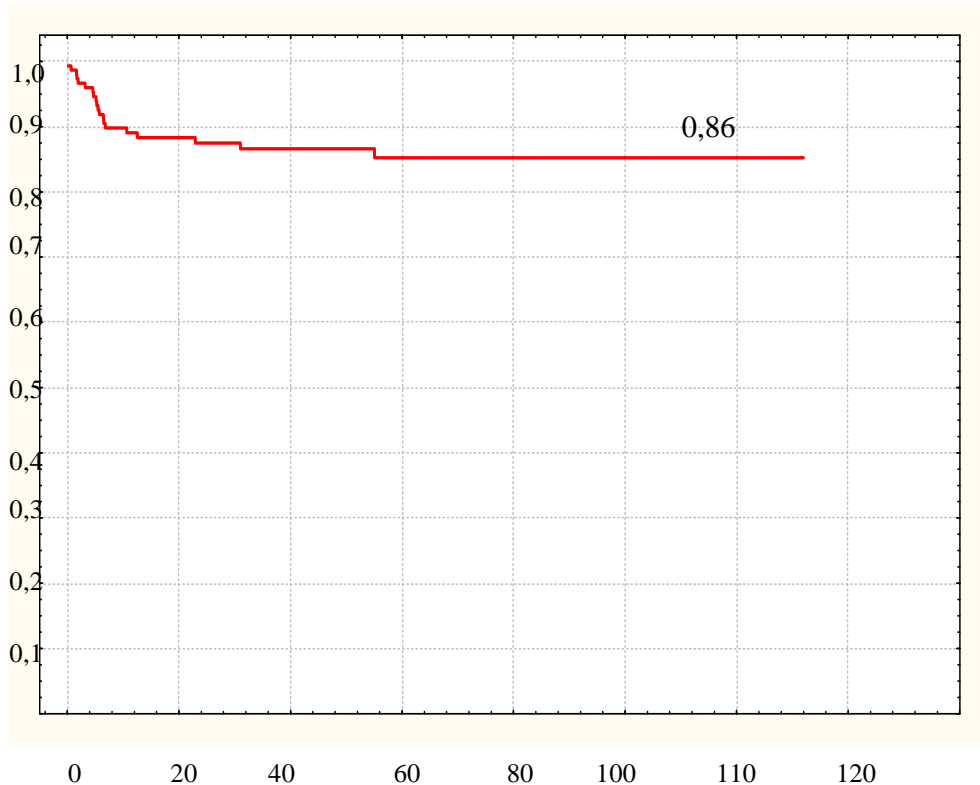
Plan leczenia u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia i pacjentów z pierwotnym zajęciem OUN jest zmodyfikowany i obejmuje dokanałowe leczenie przez zbiornik Ommaya zastąpiono zintensyfikowaną terapią podawaną przez nakłucia lędźwiowe.

Pierwotny zabieg chirurgiczny ma w pierwszej linii zadanie diagnostyczne. W programach leczniczych dla dzieci z nieziarniczymi chłoniakami złośliwymi rolę radioterapii ograniczono do napromieniania leczniczego ośrodkowego układu nerwowego wyłącznie w przypadkach wstępnego zajęcia centralnego układu nerwowego. Szczegółowe wytyczne do napromieniania opracowano dla każdego z podtypów NHL i włączono do odpowiedniego programu terapeutycznego:

W protokole ALCL99: w przypadku wstępnego zajęcia OUN należy rozważyć protokół leczenia jak dla NHL-B z zajęciem OUN z intensywnym leczeniem dokanałowym i bez napromieniania na OUN [6].

W protokole B-NHL BFM-04: przy zajęciu OUN nie przewiduje się napromieniania na OUN.

Wśród dzieci leczonych z powodu NHL około 70–90% zostaje trwale wyleczonych za pomocą konwencjonalnej wielolekowej chemioterapii. Jednak u 15–30% dochodzi w różnym czasie do nawrotu choroby. Najczęściej są to dzieci, u których obserwowano trudności w uzyskaniu CR lub miały one modyfikowane leczenie z powodu dużego stopnia powikłań toksycznych [7, 8].



Ryc. 2. EFS – B- NHL

1. W chłoniakach limfoblastycznych typu T lub pre-B chorzy Ci powinni być leczeni wg protokołu dla ALL z grupy HR-wysokiego ryzyka w indywidualnych przypadkach rozważyć możliwość lokalnego napromieniania guza. Ponadto u pacjentów tych istnieją wskazania do megachemioterapii z następowym przeszczepem autologicznym lub allogenicznym w stadium IV.

2. W chłoniakach nieziarniczych z dojrzałych komórek B – w przypadku braku pełnej odpowiedzi na chemioterapię – obecność żywego guza resztkowego po 5 cyklu leczniczym wykonać aferezę po bloku CC i megachemioterapię z auto-HSCT.

W przypadku nawrotu B-NHL zastosować program terapii ocalającej z rituximabem i cyklami ICE jak opisano poniżej.

3. W anaplastycznych chłoniakach wielkokomórkowych – w przypadku progresji lub nawrotu choroby zastosować odrębny protokół dla leczenia nawrotów ALCL opracowany przez Europejską Grupę ds. Leczenia Nieziarniczych Chłoniaków Złośliwych u Dzieci (EICNHL) z wykorzystaniem auto- i allo-HSCT.

Schemat postępowania terapeutycznego w nawrotach ALCL przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Grupy terapeutyczne i zasady leczenia w przypadku nawrotu chłoniaka typu ALCL

	Czas wystąpienia wznowy	immuno-fenotyp	Dostęp. dawcy	VBL w I linii chemioterapii	Terapia ratująca	SCT
Ramię 1	Wczesna progresja w czasie intensyw. chemioter.	CD3 pozytywny CD3 negatywny	Każdy dawca		ICM, ICI	Allo SCT
Ramię 2a	Wznowa po zakońc. intensyw. fazy	CD3 pozytywny	MSD or 10/10 MUD		CC, CC	allo SCT
Ramię 2b	Wznowa po zakońc. intensyw. fazy	CD3 pozytywny	brak MSD 10/10 MUD		CC, CC, CVA	auto SCT
Ramię 3	Wznowa po zakońc. intensyw. fazy	CD3 negatywny		VBL w I linii chemioterapii, wznowa ≤ 12 mies. od rozpoznania ALCL	CC, CC, CVA	auto SCT
Ramię 4	Wznowa >12 mies. od rozpoznania ALCL	CD3 negatywny		bez VBL w I linii CHT	24 miesiące VBL	nie

Szczegółowe wskazania do zabiegów transplantacji w NHL

Ogólnie u dzieci z NHL w I CR rekomendowany jest autoprzeszczep obwodowych komórek macierzystych, u dzieci w II i III CR allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, ewentualnie transplantacja autologiczna, jeśli nie znajduje się odpowiedniego dawcy allogenicznego komórek krwiotwórczych [9].

Wskazania do transplantacji i rodzaj transplantacji komórek krwiotwórczych u dzieci z niezróżniczonymi chłoniakami złośliwymi.

NHL-B	1. Auto-HSCT - obecność żywych komórek w guzie resztkowym po 5 cyklu chemioterapii 2. Allo-HSCT: - stadium IV i B-ALL jeśli brak remisji w szpiku po 3 cyklu CHT
NHL-T	1. Auto-HSCT Brak prawidłowej odpowiedzi w 33 dniu leczenia (brak redukcji guza o < niż 35% masy wstępnej) 2. Allo-HSCT II lub III CR w stadium IV
ALCL	Auto-HSCT: brak całkowitej remisji oraz II lub III CR Allo-SCT: chłoniaka CD3(+) progresja lub wznowa do 12 miesięcy od rozpoznania

Rituximab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko antygenowi CD20, który występuje na powierzchni komórek limfoidalnych linii B powyżej pro-B oraz u dzieci i młodzieży na prawie wszystkich dojrzałych komórkach B-NHL i B-ALL. Połączenie rituximabu z CD20 uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Wykazano, że rituximab jest skuteczny w monoterapii chorych z nawrotowymi i opornymi na leczenie standardowe chłoniakami grudkowymi z dużych komórek, ale wywiera również istotny wpływ na przeżycie pacjentów z rozlanymi chłoniakami nieziarniczymi z dużych komórek B. Wobec korzystnego profilu toksyczności i ukierunkowanego działania na CD20 dodatnie nowotwory, Rituximab jest kandydatem do poszerzenia opcji leczniczych w chłoniakach u dzieci. Z tego powodu można go rekomendować w terapii ratującej w skojarzeniu z chemioterapią II linii w przypadku niepowodzeń leczniczych [10].

PODSUMOWANIE

W ostatnich 20 latach osiągnięto znacząca poprawę w leczeniu dzieci z NHL w Polsce. W celu optymalizacji leczenia NHL u dzieci należy dążyć do zwiększenia wykrywalności tej grupy nowotworów dziecięcych (szkolenie lekarzy rodzinnych, badania profilaktyczne, łatwy dostęp do specjalisty onkologa dziecięcego), ograniczenia do minimum interwencji chirurgicznej i zarezerwowania jej do koniecznych przypadków biopsji diagnostycznych, resekcji guzów resztkowych lub zlokalizowanych oraz zabiegów wynikających ze stanu zagrożenia życia (niedrożność lub perforacja jelit), unikania wszelkich możliwych modyfikacji protokołów leczniczych.

PIŚMIENNICTWO

1. Kornacker M, Kornacker B, Schmitt C, Leo E, Ho A, D Hensel M, Commercial Light Cycler quantitative real time PCR compared to nested PCR for monitoring of BCL-2 /IgH rearrangement in patients with follicular lymphoma. *Ann Hematol*, 2009; **88**: 43-50
2. Segel G. B., Halterman M. D.: Neutropenia in pediatric practice 2008, *Pediatrics in Review* 2008, 29, 1, 23.
3. Guven G.S, O. Uzun, B. Cakir "Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the infectious diseases team: a retrospective cohort study (1997–2001) *Support Care Cancer* 2006 14: 52-55
4. Magrath IT: Malignant non-Hodgkin's Lymphomas in Children Ed. Ph. A. Pizzo, D.G.Poplack," *Principles practice of pediatric oncology*". 5th ed. Philadelphia 2005: 661-705
5. M.A. Lichtman, E. Beuter, T. J. Kipps, U.Seligson, K. Kaushansky, J.T. Prchal, Williams *Hematology*" 7th ed. New York 2006
6. L. Degos, D.C. Linch, B. Löwenberg "Textbook of Malignant Hematology" 2nd ed. London 2005
7. Krawczuk Rybak M., Powikłania narządowe leczenia skojarzonego wczesne i odległe. *Onkologia i Hematologia Dziecięca* 2008. PZW red, Chybicka A, Sawicz-Birkowska K, 1042-1063
8. D.M Neutropenia w onkologii- profilaktyka i leczenie. *Leczenie wspomagające w onkologii* pod red. Krzemieniecki K., wyd. Termedia 2008, 42-51

9. Miano M, Dini G HSCT for lymphomas In children, The EBMT handbook 5th edition Edd. Apperley J, Carreras E Gluckman A, Gratwohl A, Masszi T, 2008, chpt. 39, 530-536
10. Chybicka A. postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w nieziarniczych chłoniakach złośliwych u dzieci-2009, Edd. Krzakowski M, Herman K, Jassem J, Jędrzejczak W, Kowalczyk JR, Podolak- Dawidziak M, Reinfuss M., cz. II, 666-681

Praca wpłynęła do Redakcji 20.04.2009 r. i została zakwalifikowana do druku 30.04.2009 r.

Adres do korespondencji:

Alicja Chybicka
Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej
ul. Bujwida 44
50-345 Wrocław