

# Gyermekkori non-Hodgkin-lymphoma kezelésével szerzett magyarországi tapasztalatok

Müller Judit, Csóka Monika, Jakab Zsuzsanna, Ponyi Andrea, Erlaky Hajna,  
a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat\* és Kovács Gábor

II. sz. Gyermekklinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

(\*a központok vezetői: Rényi I, Bp., SE I. Gyermekklinika; Kovács G, Bp, SE, II. Gyermekklinika, Marosi A, Bp., Heim Pál Kh.; Galántai I, Bp., Madarász u. Kh.; Békési A, Bp., Bethesda Kh.; Kajtár P, Pécs, Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinika; Kiss Cs, Debrecen, Debreceni Tudományegyetem Gyermekklinika; Nagy K, Miskolc, BAZ Megyei Kórház Gyermekosztálya; Bartyik K, Szeged, Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika; Masát P, Szombathely, Markusovszky Kórház Gyermekosztálya, Kriván G, Bp., Szent László Kórház)

A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat tíz központjában 1990 januárja és 2004 decembere között összesen 230 non-Hodgkin-lymphomás gyermek kapott a Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) német munkacsoport protokolljai (NHL-BFM-90 és -95) szerinti kezelést. Jelen munkánk célja e protokollokkal szerzett tapasztalatok összefoglalása és a hazai eredmények külföldi adatokkal való összevetése volt. A fiú-leány arány 2,59:1, az átlagéletkor 10 év 1 hó volt. Kilencvenegy gyermeknek lymphoblastos/T-sejtes (LB/T-NHL), 108-nak B-sejtes, és 31-nek anaplasztikus nagysejtes non-Hodgkin-lymphomája (ALCL) volt. Betegeink 12%-ában észleltük az alapbetegség relapszusát átlagban 13 hónappal a primer diagnózist követően. A fenti időszakban 16 autológ és két allogén őssejtátültetést végeztünk. A B-sejtes NHL-es betegeink közül 9-en részesültek immunterápiában CD20-ellenes antitesttel. Az összes beteg 5 éves össz-túlélése (OS) 77,8% ± 3%, eseménymentes túlélése (EFS) 75,1% ± 3%. Az 5 és 10 éves OS 71,6% ± 5%, 82,7% ± 4%, 80,3% ± 7% és az EFS 68,7% ± 5%, 81,1% ± 4%, 73,9% ± 8% a LB/T-NHL, B-NHL és ALCL esetében. Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a non-Hodgkin-lymphoma a jobb prognózisú malignus gyermekkori megbetegedések közé tartozik, az esetek több mint 75%-a gyógyítható. A gyógyítási eredményeink megközelítik az egyéb nemzetközi adatokat. A legutóbbi öt évben 10%-ról 2%-ra csökkent az indukciós halálozás és közel tíz százalékkal nőtt a betegek túlélése. Relapszus, illetve reziduális tumor esetében az autológ csontvelő-transzplantáció, illetve az immunterápia alkalmazása növelheti a túlélési esélyeket. *Magyar Onkológia 50:253–259, 2006*

Between 1990 and 2004, 230 children with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) were treated according to the Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protocols (NHL-BFM-90 and -95) in Hungary. The aim of the present study was to summarize our experience with these protocols, to assess the survival rates and to compare the Hungarian data with the international results. The male-to-female ratio was 2.59:1, the mean age at the time of diagnosis was 10 years and 1 month. Ninety-one children had lymphoblastic/T-NHL (LB/T-NHL), 108 B-NHL and 31 anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Twenty-eight patients had relapse after a mean time of 13 months from the time of the initial diagnosis. In the above mentioned period, 16 children underwent autologous stem-cell transplantation. Nine patients with B-NHL got anti-CD20 immunotherapy. The five-year overall survival (OS) of our patients is 77.8% ± 3%, the event-free survival (EFS) is 75.1% ± 3%. The 5-year OS and EFS rates were not statistically different in the three histology groups (OS: 71.6% ± 5%, 82.7% ± 4% and 80.3% ± 7%; EFS: 68.7% ± 5%, 81.1% ± 4% and 73.9% ± 8% in LB/T-NHL, B-NHL and ALCL, respectively). We can conclude that non-Hodgkin's lymphoma has a quite good prognosis among the malignant pediatric diseases. The cure rate is over 75%. The Hungarian results are comparable with other international data. In the last five years the mortality during induction was reduced from 10% to 2% and the OS is about 10% better than it was before. In case of relapse or residual disease, therapeutic results can be improved with stem-cell transplantation with or without immunotherapy. Müller J, Csóka M, Jakab Z, Ponyi A, Erlaky H, the Hungarian Pediatric Oncology Network and Kovács G. Hungarian experience with non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *Hungarian Oncology 50:253–259, 2006*

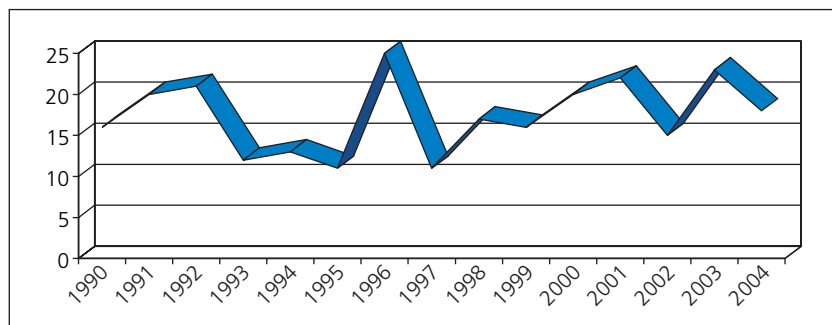
Közlésre érkezett: 2006. május 10.  
Elfogadva: 2006. augusztus 30.

Levelezési cím: Dr. Müller Judit, Semmelweis Egyetem, II. sz. Gyermekklinika, 1094 Budapest, Tüzoltó utca 7-9.,  
Telefon: 1-2151380, fax: 1-2151381, e-mail: muller@gyer2.sote.hu

## Bevezetés

A malignus lymphomák gyakoriságban a harmadik helyen állnak a gyermekkori daganatos megbetegedések között a leukémiák és központi idegrendszeri daganatok után. A Hodgkin- és a non-Hodgkin-lymphoma (NHL) is 7-7%-át teszi ki a magyarországi gyermekkori malignitásoknak. A gyermekkori NHL sok szempontból – lokalizáció, klinikai lefolyás, patológiai alcsoport és terápiás válasz – különbözik a felnőttkoritól. A felnőttkorban előforduló NHL-k főként a kis és közepes malignitású alcsoportba tartoznak, míg a gyermekkoriak több mint 90%-a nagy malignitású. Magyarországon a rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő gyermekeket a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat tíz központjában kezeljük egységes protokollok és szupportációs irányelvek szerint (31). A NHL-s gyermekek az utóbbi tizenöt évben a BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) német munkacsoport protokolljainak megfelelő kezelésben részesülnek. 1990 januárjában került bevezetésre az NHL-BFM-90 protokoll, majd 1996 júliusa óta minden NHL-ban szenvedő gyermek az NHL-BFM-95 protokoll szerint kapja kezelését. Jelen munkánkban az elmúlt 15 évben e két protokollal szerzett tapasztalatokat, túlélési eredményeket foglaljuk össze, elemezzük a NHL incidenciáját, a klinikai jellemzőket, majd a hazai eredményeket külföldi adatokkal vetjük össze.

1. ábra.  
Gyermekkori (0-18 év) non-Hodgkin-lymphomás megbetegedések abszolút számának évenkénti változása 1990-2004 között Magyarországon (n = 260)



1. táblázat. Az NHL-BFM-95 protokoll szerinti terápiás csoportok besorolási kritériumai

I. terápiás csoport	II. terápiás csoport	III. terápiás csoport
<b>Lymphoblastos lymphoma (TdT-pozitív) immunfenotípus</b> T-sejt pre-B-sejt citomorfológia FAB L1, L2	<b>B-ALL, Burkitt-lymphoma, Burkitt-szerű lymphoma</b> immunfenotípus CD19+ sejtfelszíni Ig+ citomorfológia FAB L3	<b>Nagysejtes anaplasztikus lymphoma</b> független az immunfenotípustól
<b>Perifériás T-sejtes lymphoma</b> pleiomorf perifériás T-sejtes lymphoma	<b>Egyéb perifériás B-sejtes lymphoma</b> centroblastos centroblastos-centrocytás immunoblastos mediastinalis nagy B-sejtes lymphoma T-sejt-gazdag B-sejtes lymphoma	<b>Alcsoport</b> lymphohistiocytás lymphoma

## Betegek és módszerek

1990. január 1. és 2004. december 31. között 260 új, 18 év alatti gyermeket tartottunk nyilván az Országos Gyermektumor Regiszterben NHL diagnózissal. Ez évente 17-18 új beteget jelentett. A NHL incidenciája Magyarországon a fenti időszakban a 0-14 éves korcsoportban 9,31/millió gyermek. Az incidenciát a 0-14 éves korcsoportra számoltuk, mivel a 14 évnél idősebb, malignus megbetegedésben szenvedő gyermekek egy része felnőtt intézményben kerül kezelésre, így ők a felnőtt nyilvántartásban szerepelnek. A betegszám évenkénti megoszlását az 1. ábra mutatja be.

A 260 gyermekből 230-an kapták kezelésüket az NHL-BFM-90 és NHL-BFM-95 protokoll szerint, 22 gyermeket egyéb protokollnak megfelelően kezeltünk. Négy gyermeket gyors tumorprogresszió miatt elveszítettünk a szövettani diagnózis felállítása előtt. Egy gyermek korábban szövettanilag neuroblastomának tartott tumornak megfelelő kemoterápiát kapott, azonban a kezelésre nem reagált és a daganat progressziója miatt elveszítettük, NHL-ját a sectio igazolta. Egy 14 hónapos fiúgyermeknél disszeminált, teljes hasüregét kitöltő Burkitt-lymphomát diagnosztizáltunk, azonban a szülők a részletes orvosi felvilágosítás ellenére sem egyeztek bele a gyermek kezelésébe. Két gyermeknél a NHL másodlagos daganatként jelentkezett korábbi, citosztatikummal kezelt malignus megbetegedést követően.

A különböző biológiai tulajdonságú altípusok eltérően reagálnak a kemoterápiás kezelésre (25), ezért a betegeket a protokolloknak megfelelően három terápiás csoportba osztottuk be: I. lymphoblastos és T-sejtes (LB/T-NHL), II. B-sejtes (B-NHL) és III. anaplasztikus nagy sejtes (ALCL). A besorolási kritériumokat az 1. táblázat mutatja be.

A LB/T-NHL csoportba tartozó betegek kezelése az akut lymphoid leukémiák kezelésével közel azonos: a kétfázisú indukciós részt rövid terápiás szünet után konszolidációs kezelés követi. A rosszabb prognózisú betegek a konszolidációs kezelést követően reindukciós blokkot kapnak. Minden gyermek részesül per os fenntartó terápiában (24). A B-sejtes csoportba tartozó betegek terápiája egységes: rövid és intenzív kezelés (5-6 napos, több citosztatikum kombinációjából álló blokkok), melyet nem követ fenntartó kezelés. Ezen a csoporton belül négy rizikócsoportot különböztetünk meg: a tumorszövet reszekciója mértékének, a betegség stádiumbesorolásának, valamint a kezdeti LDH-szintnek megfelelően. A rizikócsoportoktól függ a blokkok száma és hossza (2-6 blokk) (26). Az ALCL-s betegeken belül a lymphoma kiterjedésének megfelelően három alcsoportot különböztetünk meg és a kezelés a B-NHL kezelésénél alkalmazott blokk-kezeléshez hasonló (27). Mindhárom terápiás csoportba tartozó beteg részesül központi idegrendszeri profilaxisban (intratekális citosztatikum és irradiációs kezelés). Az alkalmazott két protokoll (NHL-BFM-90 és -95) közötti különbség az egyes kemoterápiás gyógyszerek adagjaiban, illetve a teräpi-

ás csoporton belüli rizikócsoportba való besorolásban volt. A három terápiás csoportnál alkalmazott orális és parenterális gyógyszerek kombinációit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Az össz-túlélést (overall survival, OS) a kemoterápiás kezelés első napja és a legutolsó kontroll (illetve exitus esetében a halál bekövetkeztének dátuma) között eltelt időből számoltuk. Az eseménymentes túlélést (event-free survival, EFS) a kemoterápiás kezelés első napja és valamely esemény (bármilyen okból bekövetkezett halál, az alapbetegség relapszusa, vagy második daganat megjelenése), vagy annak hiányában a 2005. július 1-ig eltelt időből kalkuláltuk. A NHL incidenciája nemzetközi összehasonlíthatósága céljából kor-standardizált incidenciát számoltunk korcsoportos standard világnépességi megoszlása alapján (5). Statisztikai számításainkat az SPSS for Windows 10.0 statisztikai program segítségével végeztük. Túlélési eredményeinket a Kaplan-Meier-módszerrel számoltuk, a szignifikancia számolásához log-rank-próbát használtunk. Szignifikancia-szintnek a  $p < 0,05$  értéket tekintettük.

## Eredmények

Az NHL-BFM protokolloknak megfelelően kezelt 230 gyermek központok szerinti megoszlása a 2. ábrán látható. A legtöbb gyermeket kezelő három központ a Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinikája, a Pécsi Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikája és a Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinikája.

A fiú-leány arány 2,59:1 volt (166 fiú és 64 leány), az átlagéletkor 10 év 1 hónapnak bizonyult; legfiatalabb betegünk 3 hónapos volt, a legidősebb 18 éves. A 230 gyermek közül I. stádiumú betegsége volt 28-nak (12%), II. stádiumú 65-nek (28%), 92 gyermeknél (40%) III. stádiumot, valamint 45-nél (20%) IV. stádiumot igazoltunk. A betegek 33%-ában (75/230) hasi, 23%-ánál (52/230) mellkasi, 23%-ánál (54/230) pedig fejnyci régióban lévő nyirokcsomóból indult ki a betegség. 10%-ban (23/230) valamely egyéb perifériás (pl: axilláris, inguinalis) nyirokcsomóból, illetve 11%-ban (26/230) egyéb lokalizációból (pl. bőr, csont) indult ki a NHL. Betegeink közül 91-en (39%) a LB/T-NHL, 108-an (47%) a B-NHL és 31-en (14%) az ALCL csoportba tartoztak. E csoportokon belüli stádiumbeosztást, a betegség kiindulását, a kezelési és a túlélési eredményeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

A 230 gyermek közül 28-nál (12%) észleltük az alapbetegség relapszusát átlagban  $12 \pm 8$  hónappal a primer diagnózis felállítását követően. E 28 gyermek közül 21-et (75%) elvesztettünk, öten komplett remisszióban vannak és további két gyermek jelenleg is aktív kemoterápiás kezelés alatt áll. A 28 beteg közül 16-an az I. (16/91, 18%), 7-en a II. (7/108, 6%) és 5-en a III. terápiás csoportba (5/31, 16%) tartoztak. Két gyermeknél másodlagos daganat (akut myeloid leukémia) megjelenését észleltük. Mindketten a leukémia progressziója miatt exitáltak.

Betegeink közül 16-an estek át autológ őssejt-átültetésre. A transzplantáció indikációja nyolc

esetben a primer kezelés befejezése után is észlelhető maradvány tumor, további nyolc esetben pedig az alapbetegség relapszusa volt. E 16 gyermek közül kettőnél a sikeres autológ átültetés után észlelt újabb relapszus miatt allogén őssejt-átültetésre került sor. Egyiküket a transzplantáció következtében elvesztettük, míg a másik gyermek újabb recidíva miatt jelenleg is aktív kemoterápiás kezelés alatt áll. A transzplantált betegek közül tízen jelenleg is élnek 2 év 5 hónap átlagos követési idő után, négyen a transzplantá-

2. táblázat.

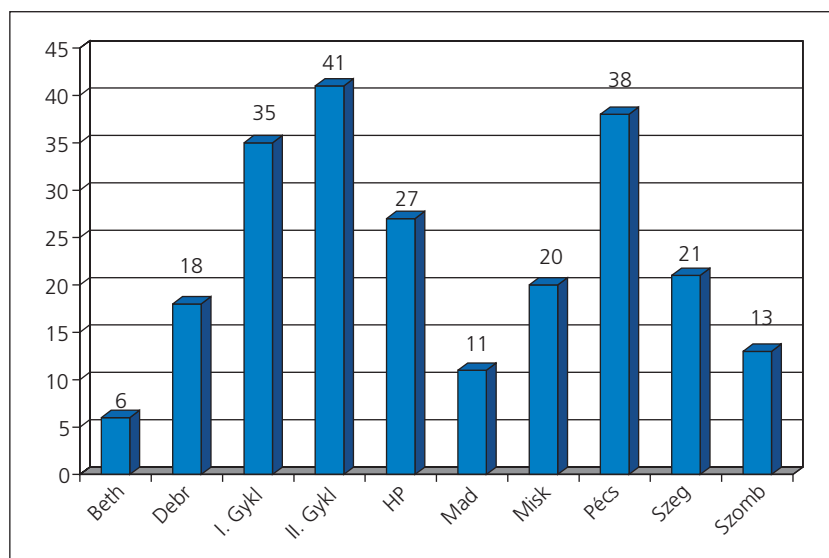
A három terápiás csoport kezelése során alkalmazott orális és parenterális gyógyszer-kombinációk

I. terápiás csoport	
Indukció	prednisolon, VCR, ASP, daunorubicin, CP, Ara-C és 6-MP
Konzolidáció	MTX és 6-MP
Reindukció	DEXA, VCR, ASP, DOXO, CP, Ara-C és thioguanin
Fenntartó	6-MP és MTX
II. terápiás csoport	
A-blokk	DEXA, VCR, MTX, IFO, Ara-C, és VP-16
B-blokk	DEXA, VCR, MTX, CP és DOXO
AA-blokk	DEXA, VCR, MTX, IFO, Ara-C és VP-16
BB-blokk	DEXA, VCR, MTX, CP és DOXO
CC-blokk	DEXA, VDS, Ara-C és VP-16
III. terápiás csoport	
a-blokk	DEXA, VCR, MTX, IFO, Ara-C és VP-16
b-blokk	DEXA, VCR, MTX, CP és DOXO
AA-blokk	DEXA, VCR, MTX, IFO, Ara-C és VP-16
BB-blokk	DEXA, VCR, MTX, CP és DOXO
CC-blokk	DEXA, VDS, Ara-C és VP-16

6-MP: 6-mercaptopurin, Ara-C: cytarabin, ASP: aszparagináz, CP: cyclophosphamid, DEXA: dexametazon, DOXO: doxorubicin, IFO: ifosfamid, VCR: vincristin, VDS: vindesin, VP-16: etoposid

2. ábra. Az NHL-BFM-90 és -95 protokollok szerint kezelték száma gyermekkonkölógiai központoként ( $n = 230$ )

Beth: Bethesda Kórház, Budapest; Debr: DEOEC Gyermekgyógyászati Klinikája, Debrecen; I. Gykl: SE I. Gyermekgyógyászati Klinikája, Budapest; II. Gykl: SE II. Gyermekgyógyászati Klinikája, Budapest; HP: Heim Pál Kórház, Budapest; Mad: Madarász u. Kórház, Budapest; Misk: BAZ Megyei Kórház Gyermekgyógyászati Osztálya, Miskolc; Pécs: POTE Gyermekgyógyászati Klinikája, Pécs; Szeg: SZOTE Gyermekgyógyászati Klinikája, Szeged; Szomb: Markusovszky Kórház Gyermekgyógyászati Osztálya, Szombathely



3. táblázat.  
A terápiás csoportokon belüli stádium, lokalizáció szerinti megoszlás és a kezelési eredmények

ciót követően alapteregségük progressziója miatt haltak meg, illetve két gyermeket a transzplantációval összefüggésben lévő szövődmény következtében veszítettünk el.

A fenti időszakban a II. terápiás csoportba tartozó betegek közül 9 esetben végeztünk CD20-el-

lenes antitesttel (rituximab) immunterápiát. A kezelés indikációja négy betegnél alapteregségének relapszusa volt, 3 esetben tumorreziduum volt kimutatható a primer kemoterápiás kezelés után, illetve két gyermeknél progrediáló betegségről volt szó. A rituximabot 375 mg/m<sup>2</sup> dózisban alkalmaztuk, átlagosan betegenként 4,3-szor (3-7x). Két esetben monoterápiaként adtuk a rituximabot, míg 7 esetben kemoterápiával (CHOP, DHAP) kombinálva. Szignifikáns mellékhatást nem észleltünk. Kilenc beteg közül heten autológ csontvelőátültetésen is átesetek. E kilenc gyermek közül 7-en jelenleg is élnek (5 beteg komplett, 2 beteg pedig részleges remisszióban van), két gyermeket tumorprogresszióban elvesztettünk.

A 230 betegből jelenleg 179 komplett remisszióban van átlagosan 6 év követési idő után. Negyvenkilenc gyermeket veszítettünk el, közülük 9-et primer kezelés ellenére progrediáló betegség miatt, 15-öt relapszust követően alapteregségük progressziója miatt. Két gyermeknél másodlagos daganatként AML jelentkezett, az ismételt kemoterápiás kezelés ellenére meghaltak. Három gyermeket veszítettünk el őssejtátültetés követően (1 progresszió, 2 toxicitás). Szeptikus szövődmény miatt 17, kezeléssel egyértelműen összefüggésbe hozható toxicitás miatt 3 gyermek halt meg.

Az összes beteg 5 és 10 éves OS-e 77,8% ± 3%, EFS-e 75,1% ± 3% (3. ábra).

A vizsgált 15 éves periódust három részre bontva az összes beteg 5 és 10 éves OS-e az első öt évben 74,1% ± 6%, a középső öt évben 73,7% ± 5%, míg a legutóbbi öt évben 83,3% ± 4% (4. ábra). A primer kemoterápiás kezelés alatti halálozás az utóbbi 5 évben a korábbi 10%-ról 2%-ra csökkent.

Az I., II. és III. terápiás csoportban az 5 és 10 éves OS 71,6% ± 5%, 82,7% ± 4%, 80,3% ± 7% és az EFS 68,7% ± 5%, 81,1% ± 4%, 73,9% ± 8%. Az I. terápiás csoportban a különböző stádiumú betegek túlélése eltért, azonban ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak (OS: 62,5% ± 17%, 86,9% ± 9%, 71,4% ± 7% és 63,6% ± 10% az I., II., III. és IV. stádiumban, p=0,3817; EFS: 62,5 ± 17%, 86,9% ± 9%, 67,39% ± 10% és 58,1% ± 10% az I., II., III. és IV. stádiumban, p=0,2999, 5. ábra).

A II. terápiás csoportban az 5 és 10 éves OS és EFS a különböző stádiumú betegeknél szignifikánsan különbözőnek bizonyult (OS: 100%, 92,2% ± 4%, 75,7% ± 8% és 59,3% ± 12% az I., II., III. és IV. stádiumban, p=0,0022; EFS: 100%, 89,7% ± 5%, 73,5% ± 8% és 60,0% ± 12% az I., II., III. és IV. stádiumban, p=0,0048, 6. ábra). A III. terápiás csoportban a viszonylag alacsony betegszám miatt nem vizsgáltuk külön a stádiumok szerinti túlélést.

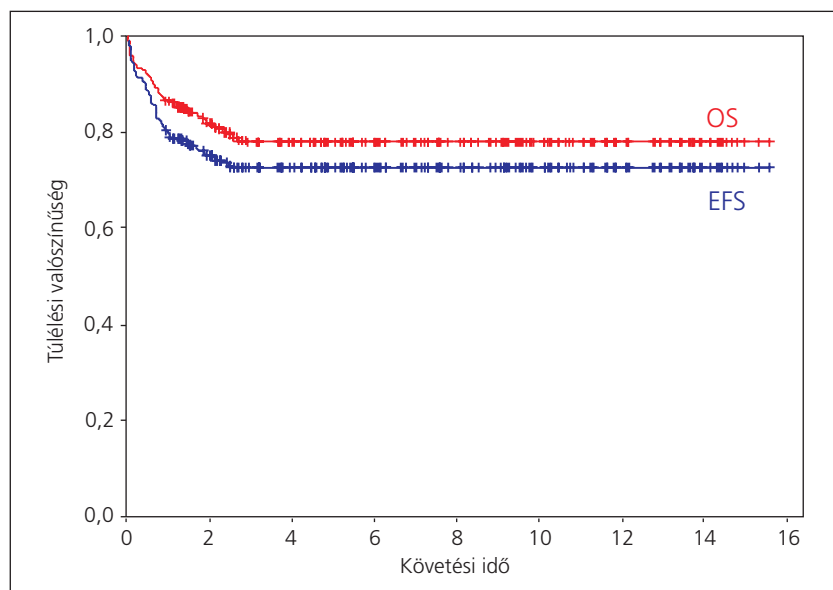
## Megbeszélés

A gyermekkorban előforduló malignus megbetegedések több szempontból is eltérnek a felnőttkoriaktól. Eltérő az egyes daganatok előfordulási gyakorisága, a növekedési sebességük, metasztatizáló képességi hajlamuk, illetve a kezelésre adott válasz-készségük. A két leggyakoribb gyermekkori

	LB/T-NHL (n=91)	B-NHL (n=108)	ALCL (n=31)	Összesen (n=230)	%
<b>Stádiumbeosztás</b>					
I. st.	8	15	5	28	12
II. st.	17	41	7	65	28
III. st.	44	34	14	92	40
IV. st.	22	18	5	45	20
<b>Betegség lokalizációja</b>					
Has	14	50	11	75	32
Mellkas	35	13	4	52	22
Fej, nyak	18	28	8	54	23
Perifériás nyirokcsomó	12	6	5	23	10
Egyéb	12	11	3	26	11
<b>Első komplett remisszió</b>					
Relapszus	63	88	23	174	76
Lokális	16	7	5	28	12
Csontvelő	6	4	4	14	6
Csontvelő+KIR	6	3	1	10	4
KIR	2	–	–	2	1
KIR	2	–	–	2	1
<b>Másodlagos daganat</b>					
Halálokok	1	–	1	2	1
Szepisz	25	18	6	49	21
Relapszus	6	9	2	17	8
Rezisztens betegség	11	2	2	15	7
Toxicitás	3	5	1	9	3
Transzplantációval összefüggő	3	–	–	3	1
Másodlagos daganat	1	2	–	3	1
Másodlagos daganat	1	–	1	2	1
<b>Túlélési eredmények (%)</b>					
5 éves OS	71,6±5	82,7±4	80,3±7	77,8±3	
5 éves EFS	68,7±5	81,1±4	73,9±8	75,1±3	

NHL: non-Hodgkin-lymphoma, ALCL: anaplasztikus nagysejtes lymphoma, KIR: központi idegrendszer, OS: össz-túlélés, EFS: eseménymentes túlélés

3. ábra. Az összes beteg össz- (OS) és eseménymentes túlélése (EFS) (n = 230, 49 esemény. Rev. K-M medián követési idő = 5,8 év)



malignitás (az akut leukémiák és a központi idegrendszeri daganatok) után a harmadik leggyakoribb a lymphoma (Hodgkin-kór és NHL). Az elmúlt évtizedekben a NHL-ra különféle felosztási rendszereket dolgoztak ki. 1974-ben jelent meg a Kiel-i (3), 1977-ben a Lukes-Collis klasszifikáció (12), 1980-ban a Rappaport-féle beosztás (6), 1982-ben az „NCI working formulation” (19), majd 1988-ban a Kiel-i beosztást megújították (32). 1994-ben a Nemzetközi Lymphoma Munkacsoport (International Lymphoma Study Group) létrehozta a közös európai és amerikai klasszifikációt, a R.E.A.L. klasszifikációt (9), mely beosztásnak az a vezérelve, hogy jól körülhatárolt „valódi” klinikai entitásokat különböztessen meg egymástól a rendelkezésre álló összes információ (morfológia, immunfenotípus, genetikai sajátosságok és klinikai tulajdonságok) alapján. A WHO által jelenleg használt malignus lymphoma-osztályozás a R.E.A.L. klasszifikációt veszi alapul (7,8).

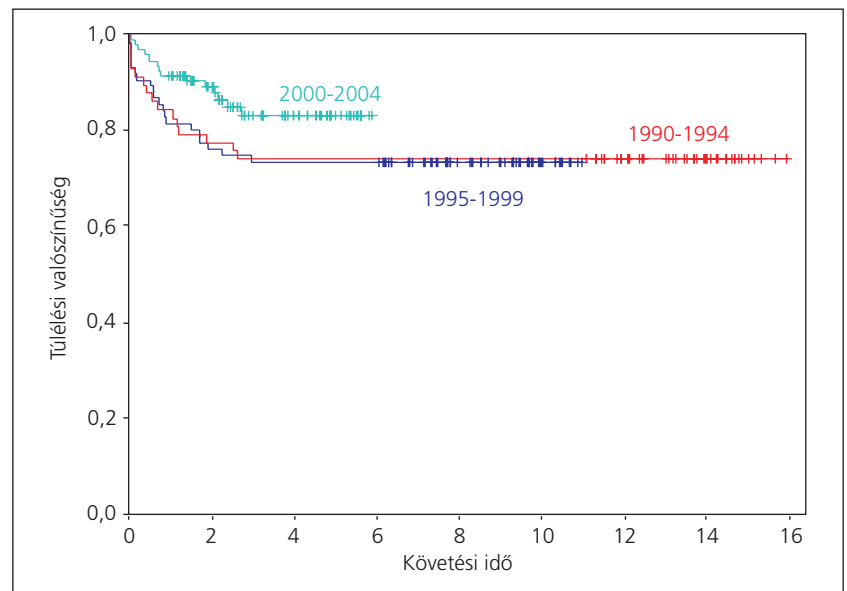
A Magyarországon is használatos BFM protokoll a stádiumbeosztásra a Murphy-féle felosztást használja (17), melyet a 4. táblázatban mutatunk be.

Betegeink 12%-ának I. stádiumú volt a betegsége, 28%-ának II., 40%-ának III., míg a gyermekek 20%-a csontvelői és/vagy központi idegrendszeri érintettség miatt a IV. stádiumba tartozott. Az északi országok (Norvégia, Svédország, Dánia, Finnország és Izland) ugyancsak 230 NHL-es gyermek adatait foglalták össze (13). Burkhardt és munkatársai a közelmúltban publikálták az NHL-BFM-86, -90 és -95 protokollal szerzett tapasztalataikat, melyben 2084 gyermek adatait dolgozták fel (4). A betegek stádiumok szerinti megoszlása mindkét esetben hasonlított saját adatainkhoz (skandináv: I. st. 14%, II. st. 17%, III. st. 50% és IV. st. 19% (13), illetve német: I. st. 10%, II. st. 20%, III. st. 48% és IV. st. 22% (4)), azonban megjegyezzük, hogy saját anyagunkban több a II. és kevesebb a III. stádiumú beteg.

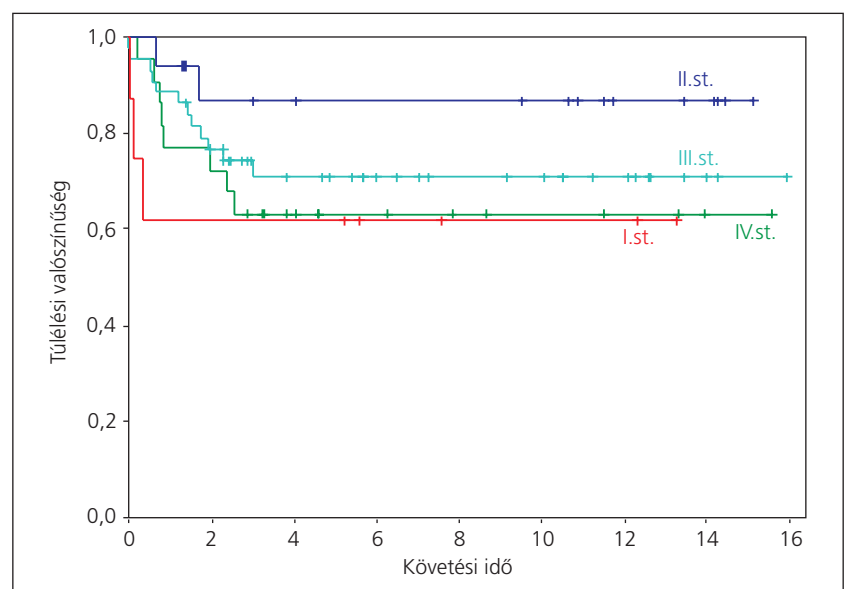
A különböző gyermekonkológiai munkacsoportok – a BFM munkacsoportéhoz hasonlóan – három főcsoportba (LB/T-sejtes, B-sejtes és anaplasztikus nagysejtes) sorolják a betegeket és egymástól eltérően kezelik őket a lymphoma-altípusok eltérő klinikai tulajdonságainak megfelelően. Saját eredményeinket nagy betegszámú nemzetközi közlemények adataival hasonlítottuk össze. Az I. terápiás csoportba tartozó betegeink 5-és 10 éves OS-e 71,6%, az EFS-e 68,7% volt. Mora és munkatársai 95 T-sejtes NHL-s gyermeket kezeltek az LSA<sub>2</sub>-L<sub>2</sub> protokollal és az OS 79%, az EFS 75% volt (14). Skandináviában a T-sejtes NHL-s gyermekek (62 beteg) 5 éves EFS-e 79%, míg a BFM munkacsoport 84%-os EFS-ről számolt be (4). Figyelemfelkeltő, hogy ebben a terápiás csoportban az I. stádiumú betegek túlélése a legrosszabb (5 éves OS: 62,5% ± 17%). Ennek oka, hogy ebbe a csoportba 8 beteg tartozott és közülük hármat elvesztettünk (egy gyermek alapbetegségének progressziója, másik kettő pedig a leukémia kezeléséhez hasonló agresszív kemoterápia következtében kialakult pancreatitis, illetve szepszis miatt exitált). Hazánkban a II. terápiás csoportban (B-sejtes NHL) az 5 éves OS 82,7%,

míg az EFS 81,1%. Ausztriában 183 NHL-ban szenvedő gyermek kapott NHL-BFM-86, -90 és -95 protokoll szerint kezelést (2), közülük 92 a II. terápiás csoportba tartozott és az 5 éves EFS 91% volt. A korábban említett skandináv vizsgálatban a B-sejtes csoportban (121 beteg) az 5 éves EFS ugyancsak 91% volt (13). Olaszországban 114 B-sejtes NHL-s gyermek adatait elemezték, mely szerint az 5 éves OS 89%, az EFS 82% volt (21). Csehországban a BFM protokoll II. terápiás csoportjába tartozó 54 gyermeknél az OS 80%, az EFS 74% volt (11). A BFM munkacsoport adatai szerint e terápiás csoportban az EFS 89% (26). A III. terápiás csoportba tartozó 31 betegünk 5 éves OS-e 80,3%, EFS-e 73,9%. Rosolen és munkatársai 34 anaplasztikus nagysejtes lymphomás (ALCL) gyermek adatait publikálták a közelmúltban, mely szerint az OS 85%, az EFS 65% volt (28). A skandináv vizsgálatban 32 ALCL-ban szenvedő gyermek 5 éves EFS-e 81% volt (13).

4. ábra.  
A betegek össz-túlélése (OS) öt éves periódusok szerint  
( $n=230$ , 49 esemény,  $p=0,1825$ )



5. ábra. A LB/T-sejtes csoportba tartozó betegek össz-túlélése (OS)  
( $n=91$ , 25 esemény,  $p=0,3817$ )



Reiter és munkatársai a BFM protokollokkal elért 81%-os EFS-ről számolnak be (27). Saját betegek túlélési adatai 5-12%-kal maradnak el a legjobb nemzetközi adatoktól. Ennek hátterében egyrészt az állhat, hogy a myeloablatív kemoterápiát követően gyakran kialakuló szeptikus állapotban több gyermeket veszítettünk el, mint külföldön. Az utóbbi években a jobb szupportív kezelésnek, a széles spektrumú antibiotikumok korai adagolásának köszönhetően csökkent az infekciós komplikáció miatti mortalitás (16). Azonban feltétlenül megemlítjük, hogy a legutóbbi öt évben közel tíz százalékkal nőtt a betegek össz-túlélése a korábbi évekhez viszonyítva.

Azon betegeknek, akiknek a primer kezelést követően reziduális daganatuk van, vagy onkológiai remissziót követően alapbetegségük kiújul, igen rosszak az esélyeik a végleges gyógyulásra. Az onko-hematológus számára az egyik legnagyobb kihívás e betegek kezelése (1). A malignus megbetegedések nagy részénél, így a NHL esetében már évtizedek óta sikeresen alkalmazzák a nagy-dózisú kemoterápiát követően (korábbi években csontvelői, majd az utóbbi időben döntően perifériás) őssejtek átültetését (10, 18, 20). Betegeink közül 16 esetben

végeztünk autológ őssejtátültetést, illetve ketten közülük ismételt relapszus miatt allogén átültetésen is átesetek. A transzplantált betegek közül tízen (10/16, 63%) jelenleg is élnek 2 év 5 hónap átlagos követési idő után.

Az immunterápia mint célzott daganatterápia az elmúlt évtizedek legfontosabb előrelépése a rák elleni harcban. Az immunterápia talán eddigi legnagyobb sikertörténete a CD20 elleni antitest (23, 29). A CD20 ellen 10 évvel ezelőtt sikerült előállítani antitesteket rituximab hatóanyag névvel, melyet Magyarországon 2002 első negyedévében törzskönyveztek. A Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság 2003-ban ennek a non-Hodgkin-lymphoma kezelésére szolgáló immunterápiás készítménynek ítélte „Az év gyógyszere” díjat. A hazai terápiás eredmények – a nemzetközi tapasztalatokhoz hasonlóan – vitathatatlan javulást mutatnak, különösen a hagyományos kemoterápiával kombinálva (30). Saját betegek közül 9 esetben alkalmaztunk CD20-ellenes antitesttel immunterápiát (két esetben monoterápiában, hét esetben kemoterápiával kombinálva).

Az új képalkotó eljárások (pl. pozitronemisziós tomográfia), és az igen alacsony arányú csontvelői érintettség kimutató molekuláris biológiai módszerek elterjedésével a betegek, illetve betegségek még jobb csoportosítása valósulhat meg. A magas gyógyulási arány mellett kimondottan fontos, hogy a kezelések akut és késői mellékhatásait is csökkentjük. A monoklonális antitest-terápia szélesebb körű bevezetése kemoterápiás kezeléssel kombinálva a reziduális betegségben szenvedők, illetve relabáltak egy részének hozhat végleges gyógyulást, illetve az alacsony rizikójú betegekben esetleg a hagyományos kemoterápia adagját lehetne csökkenteni a túlélési arányok romlása nélkül (15, 22).

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a non-Hodgkin-lymphoma a kedvezőbb prognózisú malignus gyermekkori megbetegedések közé tartozik, az esetek több mint 75%-a gyógyítható. Saját eredményeink megközelítik a nemzetközi adatokat. Az utóbbi öt évben a túlélési eredmények közel 10%-kal meghaladják a korábbi éveket. Relapszus, illetve reziduális tumor esetében az autológ csontvelő-transzplantáció, illetve az immunterápia növelheti a túlélési esélyeket.

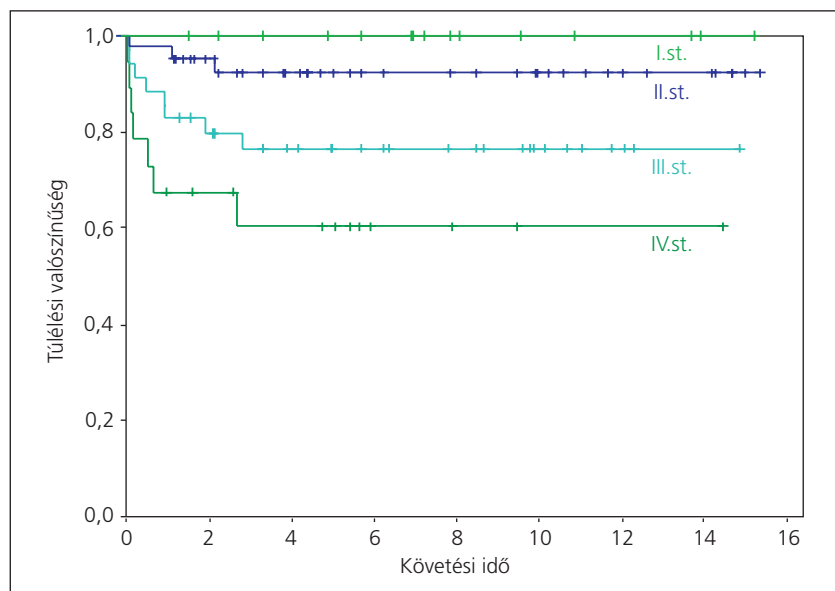
### Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk köszönetet mondani Nyári Tibornak (SZTE Orvosi Informatikai Intézet) az incidenciaszámoláshoz nyújtott segítségért, illetve a Magyar Gyermekonkológiai Hálózat munkatársainak az aktív együttműködésért.

### Rövidítések

6-MP: 6-mercaptopurin, ALCL: anaplasztikus nagy sejt lymphoma, Ara-C: cytarabin, ASP: aszparagináz, BFM: Berlin-Frankfurt-Münster, CHOP: cyclophosphamid, adriamycin, vincristin, prednisolon, CP: cyclophosphamid, DEXA: dexamethason, DHAP: dexamethason, cytarabin, cisplatin, DOXO: doxorubicin, EFS: eseménymen-

6. ábra. A B-sejtes csoportba tartozó betegek össz-túlélése (OS) ( $n = 108$ , 18 esemény,  $p = 0,0022$ )



4. táblázat. A BFM protokollok által is használt stádiumbeosztás Murphy szerint (17)

I. stádium	Egy nyirokcsomó-régió vagy egy extranodális tumor, kivétel a mediastinalis, hasüregi és epiduralis kiindulás
II. stádium	Kettő vagy több nyirokcsomó-régió érintettsége és/vagy extranodális tumor a rekesz azonos oldalán. Kivétel: mediastinalis, epiduralis és kiterjedt, nem reszekálható hasüregi kiindulás
III. stádium	Kettő vagy több nyirokcsomó-régió érintettsége és/vagy extranodális tumor a rekesz mindkét oldalán. Az összes primer intrathoracalis tumor (mediastinalis, pleuralis, thymusból kiinduló). Az összes kiterjedt intraabdominalis tumor. Az összes paraspinális vagy epiduralis tumor más lokalizációtól függetlenül
IV. stádium	Csontvelői (>25%) és/vagy központi idegrendszeri érintettség

tes túlélés, IFO: ifosfamid, KIR: központi idegrendszer, LB/T: lymphoblastos/T-sejtes, LDH: tejsav-dehidrogenáz, NHL: non-Hodgkin-lymphoma, OS: össz-túlélés, REAL: revised European-American classification of lymphoid neoplasms, VCR: vincristin, VDS: vindesin, VP-16: etoposid

## Irodalom

- Attarbaschi A, Dworzak M, Steiner M, et al. Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 44:70-76, 2005
- Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, et al. Malignant non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence in Austria – therapy results between 1986 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 114:978-286, 2002
- Bennett MH, Farrer-Brown G, Henry K, et al. Classification of non-Hodgkin lymphomas. *Lancet* 304:405-408, 1974
- Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 131:39-49, 2005
- Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI. Eds: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. IARC Scientific Publications No. 20, Lyon, 1992
- Garvin AJ, Simon R, Young RC, et al. The Rappaport classification of non-Hodgkin's lymphomas: a closer look using other proposed classifications. *Semin Oncol* 7:234-243, 1980
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Lymphoma classification—from controversy to consensus: the R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol* 11(suppl 1):3-10, 2000
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *J Clin Oncol* 17:3835-3849, 1999
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361-1392, 1994
- Haynes AP. What is the role of high-dose therapy in the management of lymphoma? *Clin Oncol* 12:87-92, 2001
- Kavan P, Kabickova E, Gajdos P, et al. Treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin's lymphomas at the Motol Hospital in Prague, Czech Republic: results based on the NHL BFM 90 protocols. *Pediatr Hematol Oncol* 16:201-212, 1999
- Lukes RJ, Collins RD. Lukes-Collins classification and its significance. *Cancer Treat Rep* 61:971-979, 1977
- Marky I, Bjork O, Forestier E, et al. Intensive chemotherapy without radiotherapy gives more than 85% event-free survival for non-Hodgkin lymphoma without central nervous involvement: a 6-year population-based study from the nordic society of pediatric hematology and oncology. *J Pediatr Hematol Oncol* 26:555-560, 2004
- Mora J, Filippa DA, Qin J, et al. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol. *Cancer* 98:1283-1291, 2003
- Muller AM, Rawluk J, Thierry V, et al. Novel antibody-therapies for malignant lymphomas. 130:2783-2788, 2005
- Müller J, Kovács G, Garami M, et al. Meropenem in the treatment of febrile neutropenic children. *Ped Hematol Oncol* 22:277-284, 2005
- Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 7:332-329, 1980
- Nademanee A, Molina A, Dagens A, et al. Autologous stem-cell transplantation for poor-risk and relapsed intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 1:46-54, 2000
- National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 49:2112-2135, 1982
- Philip T, Biron P, Maraninchi D, et al. Massive chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 50 cases of bad prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 60:599-609, 1985
- Pillon M, Di Tullio MT, Garaventa A, et al. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92). *Cancer* 101:385-394, 2004
- Pinkerton CR. Continuing challenges in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 130:480-488, 2005
- Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 63:803-843, 2003
- Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 95:416-421, 2000
- Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage. *J Clin Oncol* 13:359-372, 1995
- Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy. *Blood* 94:3294-3306, 1999
- Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster group studies. *J Clin Oncol* 12:899-908, 1994
- Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, et al. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy. *Cancer* 104:2133-2140, 2005
- Sacchi S, Federico M, Dastoli G, et al. Treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma with anti CD 20 monoclonal antibody Rituximab. *Crit Rev Oncol Hematol* 37:13-25, 2001
- Schneider T, Tóth E, Molnár Z, et al. Treatment of primary mediastinal large B-cell lymphomas. *Orvosi Hetilap* 145:2531-2537, 2004
- Schuler D. A magyar gyermekonkológia helyzete, eredményei és nemzetközi kapcsolatai. *Magyar Onkológia* 11:165-172, 1994
- Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 331:292-293, 1988