

NOVOSTI U LIJEČENJU MALIGNIH LIMFOMA

JOSIP KONJA¹, MIRNA ANIČIĆ¹, ISKRA PETKOVIĆ², MELITA NAKIĆ², RUŽICA LASAN¹

Maligne bolesti su jedan od vodećih uzroka smrti djece u Europi i Americi. Desetak posljednjih godina učinjen je bitan napredak, kako u dijagnostici tako i njihovom liječenju, osobito u liječenju malignih limfoma. Uvođenjem novih metoda liječenja (nove kombinacije citostatika, zračenja, kirurškog zahvata, monoklonskih antitijela te transplantacije koštane srži) i u ovih bolesnika danas je moguće postići visoki postotak dugotrajnih remisija i izlječenja.

Deskriptori: HODGKINOVA BOLEST – dijagnoza, farmakoterapija, radioterapija; NE-HODGKINOV LIMFOM – dijagnoza, farmakoterapija, radioterapija; PROTUTUMORSKI KOMBINIRANI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – terapijska upotreba

Nakon leukemija i tumora mozga maligni limfomi su na trećem mjestu prema učestalosti javljanja malignih bolesti u djece. Na njih otpada 13% dječjih tumorskih bolesti. Karakterizirani su neoplastičnom proliferacijom stanica koje su histogenetski srodne stanicama što se normalno nalaze u limfnim čvorovima. Dije-
le se na Hodgkinov limfom (HL) i na non-Hodgkinove limfome (NHL). Nešto češće se javljaju NHL-i (7%), dok se HL javlja malo rjeđe (6%) (1).

HODGKINOV LIMFOM

Hodgkinov limfom je neoplastični porijekla podrijetlom iz limfatičkog tkiva; karakteriziran je prisutnošću patognomoničnih malignih tzv. Reed-Sternbergovih (RS) i Hodgkinovih stanica (HS) u limfnom čvoru ili tkivu. Riječ je o relativno rijetkoj bolesti; incidencija je 3,6 – 5,7 na milijun djece na godinu. Rijetko se javlja prije pete godine života, a krivulja učestalosti u odnosu na dob ima bimodalni karakter s dva vrhunca javljanja, prvi između 15. i 30., a drugi – između 45. i 55. godine života. Do sedme godine živo-

ta bolest se znatno češće javlja u dječaka (10:1), a nakon 12. godine učestalost je približno jednaka u dječaka i djevojčica (2, 3).

Etiopatogeneza bolesti nije poznata. Epstein Barrov virus (EBV) povezuje se s nastankom ove bolesti. Fragmenti EBV-a nalaze se u Reed-Sternbergovim i Hodgkinovim stanicama (mononuklearna varijanta RS stanice), najčešće u histološkom podtipu "miješani celularitet", a izrazito rijetko u histološkom podtipu "limfocitnoj predominaciji". Bolest se češće javlja u osoba s prirođenim ili stečenim imunodeficijencijama, autoimunim bolestima, hipogamaglobulinemijama. Moglo bi se pretpostaviti da je Hodgkinov limfom uzrokovan još nepoznatim agensom ili agensima, a javlja se samo u "osjetljivih" osoba. O broju prisutnih RS i Hodgkinovih stanica ovisi tijek bolesti. U histološkim tipovima povoljnije prognoze nalazi se više "reaktivnih" stanica, a manje RS i Hodgkinovih stanica, dok je u malignijem histološkom tipu obrnuto. Kromosomska analiza zahvaćenog tkiva pokazuje dvije populacije stanica; jedna ima normalan kariotip, a druga često pokazuje hipotetraploidiju i pripada malignim stanicama. Molekularna biologija kod analiza stanične linije u Hodgkinovim limfomima nije razjasnila podrijetlo maligne stanice. U ove bolesti smanjena je stanična imunost; iako je broj T limfocita normalan, njihova je funkcija oštećena (izostaje kožna reakcija na tu-

berkulin kao i reakcija davatelja prema primatelju /GVH/), zbog čega bolesnici znatno češće obolijevaju od infekcija kao što su tuberkuloza, gljivične infekcije, virusi (osobito herpes zoster i varicela); humoralna imunost nije oštećena, ali u uznapredovalim stadijima, osobito nakon kemoterapije i zračenja, može doći do smanjenja stvaranja protutijela.

Hodgkinove i Reed-Sternbergove stanice stvaraju citokine koji mogu biti odgovorni za znakove i simptome bolesti: interleukin 1 (IL-1) može dovesti do limfoproliferacije, temperature, noćnog znojenja, IL-2 do T- stanične imunodeficijencije, IL-5 do eozinofilne infiltracije, IL-6 do trombocitoze, IL-9 do limfoproliferacije, tumorski faktor nekroze (alfa i beta) do gubitka tjelesne mase, GCSF do mijeloidne proliferacije.

Hodgkinova bolest najčešće počinje u jednom limfnom čvoru, a zatim se širi limfnim putem na susjedne limfne čvorove i organe; moguća je i hematogena diseminacija, pritom bolest nakon prelaska linije dijafragme najprije infiltrira slezenu (tipično za histološke tipove miješane celularnosti i limfocitne deplecije), a o tome ovisi klinička slika (vrat, medijastinum, abdomen). Bolest se najčešće manifestira povećanjem čvora ili skupine čvorova (tvrdi, bezbolni) na vratu 70%, u pazuhu 20% i u preponi u oko 10%. Medijastinalni limfni čvorovi zahvaćeni su u oko 60% bolesnika (vodeći simptom je dugotrajan, suhi, neproduktivni kašalj koji se postup-

¹ Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Medicinskog fakulteta u Zagrebu

² Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Josip Konja, Klinika za pedijatriju KBC Zagreb, Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: josip.konja@htnet.hr

no pogoršava), a retroperitonealni u 25%. Kod abdominalne lokalizacije vodeći simptom je nejasna bol u abdomenu, povremeno opstipacija, dijareja, uz "opće simptome": mršavljenje, noćno znojenje, povišenu tjelesnu temperaturu, svrbež kože. Kod ove se lokalizacije bolest najčešće otkriva pri operativnom zahvatu zbog sumnje na akutni abdomen. Dio bolesnika (40%) ima "opće simptome": povišenu temperaturu, noćno znojenje, svrbež kože, mršavljenje, što je lošiji prognostički faktor.

Kod sumnje na Hodgkinov limfom najprije se obavi punkcija čvora uz citomorfološku analizu, nakon čega obvezno slijedi biopsija čvora uz patohistološku analizu kojom se postavlja definitivna dijagnoza. Također se određuje i imunofenotip (u LPHL/limfocitima predominantnom Hodgkinovom limfomu/ je CD15-/CD30-/CD20+) a u CHL /klasičnom Hodgkinovom limfomu/ je CD15+/CD30+/CD20) zbog eventualne kasnije primjene monoklonskih antitijela. Danas su u upotrebi dvije patohistološke klasifikacije – RYE klasifikacija koja dijeli bolest na četiri podtipa: limfocitnu predominaciju, nodularnu sklerozu, miješani celularitet i limfocitnu depleciju i REAL (revidirana europsko-američka klasifikacija) koja razlikuje nodularni oblik limfocitne predominacije i klasični Hodgkinov limfom (nodularna skleroza, miješana celularnost, limfocitna deplecija i klasični Hodgkinov limfom bogat limfocitima).

Sedimentacija eritrocita, bakar, laktat dehidrogenaza, upućuju na aktivnost bolesti. Od pretraga potrebno je još obaviti serologiju na EBV, reagensko snimanje prsnoga koša, računalnu tomografiju vrata, prsnoga koša, abdomena, zdjelice, PET (pozitronsko emisijska tomografija), prema potrebi scintigrafiju kostura s tehnecijem, punkciju i biopsiju koštane srži, biopsiju jetre samo u slučaju značajno povišenih vrijednosti alkalne fosfataze, scintigrafiju s galijem, EKG, EHO, testove plućne funkcije, hormone štitnjače, LH, FSH. Eksplorativna laparotomija sa splenektomijom uglavnom se više ne radi. Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je odrediti stadij - proširenost bolesti – "An Arbor" klasifikacija. Najvažniji prognostički faktor je stadij bolesti; ostali loši prognostički faktori su ektranodalna bolest, velika medijastinalna tumorska tvorba, infiltracija slezene, ubrzana sedimentacija, histološka slika miješane celularnosti, limfocitne deplecije kao i nodularne skleroze tip II. (4, 5, 6).

Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je utvrditi stadij - proširenost bolesti – "An Arbor" klasifikacija – I. stadij: zahvaćena 1 regija limfnih čvorova (I), ili jedan ekstralimfatični organ ili mjesto (I.E), II. stadij: zahvaćene dvije ili više regija limfnih čvorova na istoj strani dijafragme (II.), ili lokalizirano zahvaćanje jednog ekstralimfatičnog organa ili mjesta i jedne ili više regija limfnih čvorova na istoj strani dijafragme (II.E), III. stadij: zahvaćene su regije limfnih čvorova na obje strane dijafragme, koje mogu biti praćene s zahvaćanjem slezene (III.S), ili lokaliziranim zahvaćanjem jednog ekstralimfatičnog organa ili mjesta (III.E) ili oboje (III.SE), IV. stadij: difuzno ili diseminirano zahvaćanje jednog ili više ekstralimfatičnih organa ili tkiva sa zahvaćanjem limfnih čvorova ili bez njega. Ako bolesnik nema: 1. temperaturu, 2. noćno znojenje, 3. svrbež kože, 4. neobjašnjiv gubitak tjelesne mase >10% u posljednjih 6 mjeseci, stadij bolesti označuje se s A, odnosno ako ima jedan ili više navedenih simptoma, stadij bolesti označuje se sa B.

U liječenju Hodgkinove bolesti primjenjuje se kemoterapija uz manje doze i polja zračenja (u ranim stadijima ne primjenjuje se zračenje). Isključivo se primjenjuje polikemoterapija radi smanjenja kumulativne toksičnosti pojedinih citostatika te izbjegavanja pojave rezistencije tumora. Bolesnici primaju 2,4,6 a katkad i 8 - 10 ciklusa kemoterapije. Najčešće se primjenjuju protokoli "OPPA!" (adriamicin, vinkristin, prokarbazin, prednison), "OEPA" (adriamicin, vinkristin, etopozid, prednison), "COPP" (ciklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison), "COPDIC" (ciklofosfamid, vinkristin, dacarbazin, prednison), "IEP" (ifosfamid, etopozid, prednison), "ABVD" (adriamicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin), "CEP" (CCNU, etopozid, prednimustin), "Dexa-BEAM" (deksametazon, BCNU, melfalan, etopozid, citozin-arabinozid), ChIVPP/EVA chlo-rambucil, vincristin, prokarbazin, prednison/ etopozid, vinblastin, doksorubicin, VAPEC-B vinkristin, doksorubicin, prednison, etopozid, ciklofosfamid, bleomicin, VBVP vinblastin, bleomicin, etopozid i prednison, VEPA vinblastin, etopozid, prednison, adriamicin i radioterapija /20 Gy-a na područje tumora koje je ostalo nakon provedene kemoterapije) (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13). U I. i II. A stadiju izlječenje se postiže u 95 -100% bolesnika, u II.B i III.A stadiju u 90 -95%, a u

III.B i IV. A i B stadiju u 80-90%. Ako dođe do recidiva bolesti, primjenjuje se agresivnija i toksičnija polikemoterapija uz radioterapiju (veće doze i polja zračenja). 1. 6 ciklusa "MOPP" (klormetin, vinkristin, prokarbazin, prednison) / "ABVD" + radioterapija, 2. 2 ciklusa "IEP/ABVD" + radioterapija, 3. 2 ciklusa "IEP/ABVD" + 2 ciklusa "Dexa-BEAM" + radioterapija, 4. "IEP + ABVD + COPP + IEP" + radioterapija, 5. 2 ciklusa "IEP/ABVD/COPP" + radioterapija – eventualno + 2 "CEP" ciklusa, 6. 2 ciklusa "IF+ VRB" (ifosfamid + vinorelbin+ G-CSF), 7. 2 ciklusa "VRB + GEM" (vinorelbin + gemcitabin + G-CSF), 8. Stanford V protokol (adriamicin, vinblastin, mustargen, etopozid, vinkristin, bleomicin) (14, 15). Ako je riječ o "rezistentnoj" bolesti, primjenjuje se "megaterapija" (mijeloablativna terapija) i transplantacija perifernih matičnih stanica, češće autologna a rjeđe alogena. Danas se još ispituje djelotvornost tzv. "eksperimentalne" terapije – imunoterapije – primjena anti CD 16, 20, 25 i 30 monoklonskih antitijela (u CD 16, 20, 25 i 30 pozitivnih Hodgkinovih limfoma) – koja daje ohrabrujuće rezultate (16).

Uspješno liječenje Hodgkinovih limfoma praćeno je komplikacijama, koje mogu biti rane i kasne.

Od ranih komplikacija najčešće su a) akutni radijacijski učinci koji su reverzibilni i nisu opasni (eritem, hiperpigmentacija ozračenog kože, eventualno blagi gastrointestinalni poremećaji, trombocitopenija, granulocitopenija) i b) neposredne posljedice kemoterapije (mučnina, povraćanje, neurotoksičnost /vinkristin/, kardiotoksičnost /adriamicin/, pulmonarna toksičnost /bleomicin/ te infekcije). Kasne posljedice su poremećaj rasta kosti i mekih tkiva; sterilitet (dječaci-prokarbazin; djevojčice-zračenje zdjelice), hipoparatiroidizam (zračenje vrata - tireoidni adenom, karcinom), kardiopulmonarne komplikacije (vezane za kemoterapiju i radioterapiju su pneumonitis i fibroza pluća - zračenje i/ili bleomicin te perikarditis i pankarditis - zračenje), infekcije (herpes zoster, varicele, gljivične, *Pneumocystis carini*) i sekundarne maligne bolesti (leukemije - alkilirajući kemoterapeutici, solidni tumori - zračenje).

Glavni cilj liječenja ostaje i dalje poboljšanje rezultata liječenja uz smanjenje toksičnosti te rizika ranih i kasnih posljedica (pronalaženje novih manje toksičnih, ali učinkovitih kombinacija citostatika, smanjenje doza te polja zračenja i pro-

nalaženje onih bolesnika koji se mogu liječiti bez zračenja – praćenjem odgovora na terapiju uz pomoć 18-FDG-PET-a). Daljnji razvoj liječenja težit će njegovoj individualizaciji, kako bi se povećala vjerojatnost izlječenja uz minimalne dugotrajne nuspojave.

NON-HODGKINOVI LIMFOMI

Non-Hodgkinovi limfomi (NHL) klonalne su zloćudne bolesti limfocita. Riječ je o heterogenoj skupini malignih proliferacija limfoidnog tkiva; karakterizirani su brzim rastom, ranom diseminacijom te visokim stupnjem malignosti. U NHL-u dolazi do pojave maligno promijenjenih limfocita u limfnom čvoru, a rjeđe primarno u drugim organima; samo u manjem broja tumora umnažaju se atipični histioci. Heterogenost bolesti manifestira se različitom kliničkom slikom, raznovrsnim laboratorijskim nalazima, histološkom nalazu, imunološkom podrijetlu malignih stanica, reagiranjem na liječenje kao i prognozi bolesti. Glavne karakteristike NHL-a u djece su difuzna histologija, nediferencirana citologija, predominantno ektranodalna lokalizacija. U više od 75% bolesnika bolest je jako proširena već u trenutku postavljanja dijagnoze (17).

Od svih malignih bolesti dječje dobi 7% otpada na NHL; u SAD-u se na godinu dijagnosticira približno 500 novih bolesnika dječje dobi. Bolest je prisutna u svim dijelovima svijeta. NHL se najčešće javlja u ekvatorijalnoj Africi (50% svih tumorskih bolesti dječje dobi); povećana je učestalost i u sjeveroistočnom dijelu Brazila, dok se relativno rijetko javlja u Japanu. Izrazito se rijetko javlja u djece mlađe od 2 godine, a zatim se postupno učestalost povećava tijekom djetinjstva; vrhunac je između 7. i 10. godine; 2 – 3 puta češće se javlja u dječaka nego u djevojčica (18).

Za dijagnozu važna je citološka, a osobito patohistološka analiza tumorskog materijala. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) NHL-i u djece se dijele na 4 glavna tipa: B-NHL / Burkitt limfom/ 40%, DLBCL /difuzni velikostanični B limfom/ 20%, LL / limfoblastični limfom/ 30%, i ALCL / anaplastični velikostanični limfom/ 10% bolesnika. Izražena je korelacija između kariotipskih abnormalnosti i bioloških značajki NHL-a, uključujući histološki podtip, imunofenotip, histološku progresiju i kliničkih karakteristika bolesti. Multicentričnim istraživanjima poveza-

Tablica 1. *Klinička klasifikacija NHL-a u djece*

Table 1. *Clinical classification of NHL in children*

Stadij I Stage I	jedan tumor (ekstranodalno) ili jedna anatomska regija (nodalna) isključujući medijastinum ili abdomen one tumor (extranodal) or one anatomical region (nodal) excluding mediastinum or abdomen
Stadij II Stage II	jedan tumor (ekstranodalno) s regionalnim zahvaćanjem limfnih čvorova, dva ili više područja limfnih čvorova na istoj strani dijafragme, kirurški uklonjiv primarni gastrointestinalni tumor sa zahvaćanjem mezenterijalnih limfnih čvorova ili bez njega one tumor (extranodal) with affection of regional lymph nodes, two or more regions of lymph nodes on the same side of diaphragm, surgically treatable primary gastrointestinal tumor with affection of mesenterial lymph nodes or without it
Stadij III Stage III	dva pojedinačna tumora na suprotnim stranama dijafragme, dvije ili više regija limfnih čvorova iznad ili ispod dijafragme, svi primarni intratorakalni tumori, svi ekstenzivni kirurški neuklonjivi abdominalni tumori two single tumors on the opposite site of diaphragm, two or more regions of lymph nodes over or under diaphragm, all primary intrathoracic tumors, all extensive surgically untreatable abdominal tumors
Stadij IV Stage IV	bilo koji od gornjih stadija s početnim zahvaćanjem koštane srži i/ili središnjeg živčanog sustava any of the above stages with initial involvement of the bone marrow and/or CNS

nosti kromosomskih abnormalnosti s ishodom liječenja nađeno je da su s kraćim prosječnim vremenom preživljenja bile povezane abnormalnosti kromosoma 17, trisomija 18, abnormalnosti kromosoma 5, trisomija 6 i trisomija 5. Također je zapaženo da se u bolesnika koji su imali monosomiju 7 ili 17 češće javlja rezistencija na kemoterapiju (20, 21).

Etiopatogeneza nije još u potpunosti razjašnjena; u njoj sudjeluju razni faktori kao što su poremećaji regulacije imunološkog sustava, genske abnormalnosti i drugi. U većini slučajeva pojavljuje se bez prije toga jasnog poremećaja u limfocitnom sustavu. Povećan rizik za nastanak zamijećen je u bolesnika s prirođenim (teška kombinirana imunodeficijencija – SCID, Wiskott-Aldrichov sindrom) i stečenim imunodeficijentnim stanjima (HIV/AIDS), ili u imunosuprimiranih bolesnika (nakon transplantacije solidnih organa ili alogene transplantacije matičnih stanica), autoimunim bolestima te u osoba izloženim nekim kemijskim kancerogenim agensima. Epstein-Barrov virus smatra se uzročnikom Burkittova limfoma, ali se može povezati i s nastankom drugih poremećaja limfatičkog sustava te limfoma nastalih u bolesnika s transplantiranim organima.

Najčešći “prvi” simptomi kod djece s non-Hodgkinovim limfomom su bezbolno povećanje limfnih čvorova, dispneja, cijanoza, retrosternalna bol (medijastinalni NHL), opstipacija, bolovi u abdomenu, dijareja, anoreksija, melena, palpatorna rezistencija (abdominalni NHL), bolovi, pritisak u kostima (NHL kosti), glavobolja, konvulzije (NHL SŽS-a), hepatosplenomegalija (leukemijska transformacija NHL-a) (19).

Pošto je postavljena dijagnoza (uz imunofenotipizaciju te citogenetsku analizu), potrebno je obaviti ove pretrage: SE, KKS, jetrene probe, urea, kreatinin, LDH, rtg pluća, CT/NMR glave, vrata, medijastinuma, abdomena, zdjelice, PET (pozitronska emisijska tomografija), scintigrafija galijem, scintigrafija kostura /suspektne lezije kosti/, multiple punkcije (biopsija) kosti, pregled cerebrospinalnog likvora, kako bi se utvrdila proširenost (stadij) bolesti (“Murphy” klasifikacija) (tablica 1.)

U liječenju NHL-a primjenjuje se kirurški zahvat, radioterapija, kemoterapija i imunoterapija (monoklonska antitijela). Kirurški zahvat se uglavnom primjenjuje za dobivanje tumorskog tkiva potrebnog za patohistološku analizu; rijetko je moguće obaviti radikalni operativni zahvat. Zračenje se primjenjuje rijetko, zbog toga što ono djeluje lokalno, a bolest je najčešće generalizirana. Kemoterapija je metoda izbora; intenzitet i dužina trajanja ovise o tipu NHL-a kao i o stadiju bolesti (22, 23, 24).

Kod T-NHL-a primjenjuju se protokoli za liječenje akutne limfatične leukemije; intenzivno liječenje s 10-15 različitih citostatika uz zračenje središnjeg živčanog sustava (SŽS) (kao profilaksu nastanka bolesti SŽS-a), što traje 8-12 mjeseci, a zatim se daljnjih 12-16 mjeseci provodi terapija održavanja postignute remisije. Prva kompletna remisija postiže se u 95% bolesnika, a izlječenje u 80-85% oboljele djece.

Kod B-NHL-a primjenjuju se kratkotrajni kemoterapijski ciklusi kroz 5-7 dana, tijekom kojih bolesnik prima 7-8 različitih citostatika; neke od njih u visokim doza-

ma, nakon čega dolazi do teške mijelosupresije praćene teškim krizama često opasnim za život. Ovisno o stadiju bolesti, primjenjuje se 2, 4 ili 6 ciklusa, što traje 2, 4 ili 6 mjeseci, nakon čega se liječenje završava. Prva kompletna remisija postiže se u 90-95% bolesnika, a izlječenje u 85-90% oboljele djece (25, 26).

Ako je riječ o anaplastičnom velikostaničnom limfomu "Ki-1", bolesnici, ovisno o stadiju, primaju 3 ili 6 ciklusa kemoterapije (slično terapiji B-NHL-a). Prva kompletna remisija postiže se u 90-95%, a izlječenje u 75-80% bolesnika (ovisno o stadiju od 60-100%).

Ako dođe do relapsa bolesti, primjenjuju se protokoli za relaps NHL-a, u kojima se daju visoke doze citostatika, nakon čega se, postigne li se 2. remisija, primjenjuje transplantacija perifernih matičnih stanica.

U bolesnika s NHL-om refrakternih na standardnu kemoterapiju primjenjuje se ciljana terapija monoklonskim antitijelima: antiCD 20-rituximab (Mabthera), antiCD22 – epratuzumab u BL-u i DLBCL-u, antiHLA-DR – apolizumab, antiCD52 – ampath1 – alemtuzumab i antiCD30 –SGN30 u ALCL-u. Najbolji odgovor postignut je primjenom antiCD20 antitijela u B-NHL-u, tako da se danas obavljaju istraživanja s njihovom primjenom u uvodnoj fazi (indukciji) B-NHL-a radi smanjenja toksičnosti standardne kemoterapije. Također se ispituje može li ciljana terapija antitijelima, uz standardnu kemoterapiju, poboljšati ishod prognostički loših B-NHL-a. Preliminarni rezultati su vrlo dobri. Čini se da će u skoroj budućnosti dominatno liječenje NHL-a biti kombinacija ciljane terapije monoklonskim antitijelima i kemoterapije (27, 28, 29).

LITERATURA

1. Konja J. Maligni limfomi u djece. Paediatr Croat 1999;43:11-5.
2. Stefan DC, Stones D, Dippenaar A, Kidd M. Ethnicity and characteristics of Hodgkin lymphoma in children. Pediatr Blood Cancer 2009;52:182-5.
3. Hochberg J, Cairo MS. Insight into the biology and treatment of pediatric lymphomas. Pediatr Blood Cancer 2009;52:153-4.
4. Hutchings M, Eigtved AI, Specht L. FDG-PET in the clinical management of Hodgkin lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2004;52:19-32.
5. Schwartz CL. The management of Hodgkin disease in the young child. Cur Opin Pediatr 2003;15:105-8.
6. Smith RS, Chen Q, Hudson MM. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. J Clin Oncol 2003;21:2026-33.
7. Konja J, Femenić R, Rajić LJ, Aničić M, Dominis M, Kardum I. Treatment results of Hodgkin's lymphoma in children in Croatia. Pediatric Blood & Cancer 2004;4:446.
8. Konja J. Suvremeno liječenje Hodgkin limfoma. Liječ Vjesn 1999;121:159.
9. Dorffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: analysis and outlook. Klin Pediatr 2003;215:139-45.
10. Nachman JB. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. J Clin Oncol 2002;20:3765.
11. Hainsworth JD. Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignancies. Oncologist 2000;5:376-84.
12. van den Berg H, Furstner F, van den Bos C, Behrendt H. Decreasing the number of MOPP courses reduces gonadal damage in survivors of childhood Hodgkin disease. Pediatr Blood Cancer 2005;42:210-5.
13. Donaldson SS. A discourse: The 2002 Wataru Sutow lecture Hodgkin's disease – perspectives and progress. Med Pediatr Oncol 2003;40:73-81.
14. Schellong G, Dorffel W, Claviez A, Korholz D. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's lymphoma: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH study group. J Clin Oncol 2005;23:6181-9.
15. Saunders C, Metzger ML, Hudson M, Pedrosa F. Comparison of treatment outcomes of childhood Hodgkin lymphoma in two US centers and center in Recife, Brasil. Pediatr Blood Cancer 2007;49:139-44.
16. Sandlund JT. The combination of monoclonal antibodies and conventional chemotherapy for children with malignant lymphoma: opportunities and challenges. Pediatr Blood Cancer 2009;52:150-2.
17. Perkins SL. B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. Clin Adv Hematol Oncol 2003;1:314-7.
18. Cairo MS. Non-Hodgkin lymphoma in children. In: Kufe DW. Cancer medicine. 6th ed., London: BC Decker Inc, 2003;374-87.
19. Zhang SJ, Endo S, Saito T, Kouno M, Kuroiwa T, Washiyama K, Kumanishi T. Primary malignant lymphoma of the brain. Cancer Sci 2005;96:38-41.
20. Nakić M, Konja J, Petković G. Cytogenetic characteristics of childhood lymphoma. J Pediatric Hematology Oncology 2003;5:15.
21. Neth O. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment and results in trials NHL-BFM 86 and 90. Med Pediatr Oncol 2000;35:20-7.
22. Konja J, Aničić M, Rajić LJ, Femenić R, Dominis M, Batinić D. Rezultati liječenja T non-Hodgkin limfoma u djece. Paediatr Croat 2004;18:37.
23. Konja J, Aničić M, Rajić LJ, Femenić R. B non-Hodgkin limfomi u djece. Liječ Vjesn 2003;125:107.
24. Cairo M, Gerraerd M, Spoto R, Auperin A, Pinkerton R, Michon J, Weston C, Davenport V, Patte C. Results of a randomized FAB LMB96 international study in children and adolescents (C+A) with advanced (bone marrow and/or CNS) B-NHL (large cell, Burkitt's and Burkitt-like; Pts with L3 leukemia/CNS- have an excellent prognosis. ASCO 2003;22:75-81.
25. Kewalramani T. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 2000;96:2399-404.
26. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, Chang M, Cairo M, Hutchison R, Shiramizu B. 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 2009;52:177-81.
27. Rubenstein JL, Combs D, Rosenberg J. Rituximab (anti CD 20 monoclonal antibody) therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment. Blood 2003;101:466-8.
28. Bay A, Dogan M, Acikgoz M. Rituximab in a child with relapsed burkitt lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2007;49:218.
29. Burke MJ, Dayton V. Treatment of a CNS relapse while on therapy for Burkitt lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2009;52:290-2.

Summary

NEWS IN THE TREATMENT OF MALIGNANT LYMPHOMA

J. Konja, M. Aničić, I. Petković, M. Nakić, R. Lasan

Malignant diseases are one of the most common causes of child death in Europe and America. In the past ten years great success has been achieved in diagnostics and in treatment, especially of malignant lymphoma. New methods in treatment (new combinations of cytostatics, irradiation, surgery, monoclonal antibody and bone marrow transplantation) have made it possible to accomplish long term remission and cure.

Descriptors: HODGKIN DISEASE – diagnosis, drug therapy, radiotherapy; LYMPHOMA, NON-HODGKIN - diagnosis, drug therapy, radiotherapy; ANTI-NEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – therapeutic use

Primljeno/Received: 9. 10. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 11. 2009.