

# VAIKŲ NE HODŽKINO LIMFOMA. ILGALAIKĖ 1990–2008 METŲ LAIKOTARPIO VILNIAUS UNIVERSITETO VAIKŲ LIGONINĖS ONKOHEMATOLOGIJOS SKYRIAUS PATIRTIS

Lina Ragelienė, Goda Vaitkevičienė, Inga Tamašauskaitė

Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinika, Vaikų onkohematologijos centras

## Santrauka

Vaikų ne Hodžkino limfoma (NHL) sudaro apie 6–10 proc. visų vaikų onkologinių ligų ir pagal sergamumą yra trečia didžiausia navikų grupė po leukemijų ir centrinės nervų sistemos (CNS) auglių. Vaikai, kitaip nei suaugusieji, dažniausiai serga didelio piktybiškumo limfomomis, tačiau jų išgyvenamumas taikant modernų gydymą per pastaruosius dešimtmečius labai pagerėjo. Lietuvos vaikų limfomų klinika ir gydymo rezultatai niekada nebuvo išsamiai nagrinėti.

**Tyrimo tikslas** – ištirti vaikų, gydytų dėl NHL Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Onkohematologijos skyriuje (VUVL OS), 1990–2008 m. epidemiologinius ir klinikinius požymius, gydymo ir išgyvenamumo rezultatus.

**Medžiaga ir metodai.** Retrospektyviai išanalizuotos 91 ligonio, kuriam NHL diagnozuota ir gydyta VUVL OS nuo 1990 iki 2008 m., ligos istorijos. Gauti rezultatai palyginti tarp trijų grupių ligonių, susirgusių skirtingais laikotarpiais – atitinkamai 1990–1996 m., 1997–2002 m. ir 2003–2008 m.

**Rezultatai ir išvados.** NHL diagnozė dažniausiai nustatyta 4–10 metų amžiaus vaikams. Žymiai dažniau limfoma buvo diagnozuota berniukams. Dažniausia pirminio naviko lokalizacija buvo pilvo ertmė, o histologinis NHL tipas pastaraisiais metais buvo Berkito tipo limfoma. Tiriamuoju laikotarpiu VUVL OS vaikų su NHL penkerių metų išgyvenamumo be neigiamo įvykio ir bendro išgyvenamumo tikimybė padidėjo atitinkamai nuo 42,9 proc. iki 84,8 proc. ir nuo 53,6 proc. iki 84,8 proc. Tyrimo metu patvirtintas patikimas ryšys tarp ligos stadijos diagnozuojant limfomą ir išgyvenamumo. Analizuojant mirties priežastis nustatyta, kad 31 ligonis (80,6 proc.) mirė dėl ligos ar gydymo sukeltų komplikacijų pirminio ligos gydymo metu, 6 ligoniai (19,4 proc.) mirė ligai recidyvavus dėl ligos progreso ar gydymo komplikacijų. Nustatėme, kad mirštamumas dėl NHL sumažėjo nuo 46 proc. 1990–1996 m. iki 9 proc. 2003–2008 m. ir atitinka dabartinius Europos ir JAV tyrėjų skelbiamus duomenis.

**Raktažodžiai:** ne Hodžkino limfoma, vaikai, klinika, išgyvenamumas.

## ĮVADAS

Per pastaruosius 30 metų labai pagerėjo vaikų, sirgusių onkologinėmis ligomis, išgyvenamumas. Įvairių studijų duomenimis, ilgalaikis vėžiu susirgusių vaikų išgyvenamumas siekia 70–75 proc. [1, 2]. Europoje 5 metų vaikų, sergančių onkologinėmis ligomis, išgyvenamumas padidėjo nuo 65 proc. 1985 m. iki 75 proc. 1994 m. ir iki 87 proc. 2006 m. [3]. Kai kurių vaikų, sergančių onkologinėmis ligomis, išgyvenamumas siekia 95–100 proc., kai kurių, deja, tik 50 proc. [4].

Limfomos yra heterogeninė navikų grupė. Jų patogenezės pagrindą sudaro pakitusių limfocitų kaupimasis limfiniuose mazguose ir limfiniame audinyje, dėl to padidėja limfmazgiai ir išsivysto atitinkami klinikiniai požymiai. Dažnai šios pakitusios ląstelės išplinta į kraują (leukemizacija) arba infiltruoja kitus organus. Per paskutinius 50 metų sergamumas limfomomis labai išaugo ir yra trečioje vietoje po leukemijų ir CNS navikų [4, 5]. Limfomos skirstomos į Hodžkino (HL) ir ne Hodžkino limfomas (NHL), atsižvelgiant į histologines tumoro savybes. HL būdingos Hodžkino arba gigantinės Redo–Stenbergo (*Reed–Stenberg*) ląstelės. O NHL yra didelė limfoidinių navikų grupė, dažniausiai B limfocitų kilmės, su labai skirtingais histologiniais ir klinikiniais požymiais bei ligos eiga. Dažniausia NHL etiologija lieka neaiški, bet manoma, kad infekcija atlieka didelį vaidmenį kai kurių limfomų tipams išsivystyti. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikacijoje, atsižvelgiant į histologinius,

**Adresas susirašinti:** Lina Ragelienė,  
Vilniaus universiteto vaikų ligoninės  
Onkohematologijos centras,  
Santariškių g. 4, 08406 Vilnius.  
El. p. lina.rageliene@mf.vu.lt

imunologinius ir genetinius patologinės medžiagos požymius, NHL suskirstyta į maždaug 30 tipų [6, 7]. Visos limfomos pagal ligos eigą skirstomos į mažo ir didelio piktybiškumo. Mažo piktybiškumo limfomos dažniausiai yra lėtinės, gerai gydomos taikant pradinę chemoterapiją, tačiau linkusios atsinaujinti, todėl iki galo sunkiai išgydomos. O didelio piktybiškumo limfomos pasižymi agresyvia, greita eiga, reikalaujančia neatidėliotinos pagalbos, bet gali būti visiškai išgydomos. Vaikų limfomų histologija skiriasi nuo suaugusiųjų [8, 9]. Vaikai labai retai serga folikulinėmis limfomomis (2,5 proc. visų atvejų). Jiems dažniausiai diagnozuojama: limfoblastinė B ar T limfocitų kilmės limfoma (25–30 proc.), Berkito ar panaši į Berkito tipo limfoma (35–40 proc.) bei anaplastinė didelių B ląstelių limfoma (DBLL) (15–20 proc.) [10, 11]. Kiekvienas limfomos tipas susijęs su skirtingais molekuliniais pokyčiais: su translokacijomis, lemiančiomis C-MYC geno aktyvinimą esant Berkito ar panašioms į Berkito tipo limfomoms, arba su translokacijomis, dėl kurių keičiasi TAL1 ir TCR genai, lemiantys T limfoblastinės limfomos vystymąsi. DBLL atsiradimą lemia NPM genų ir 5q35 chromosomos pokyčiai [12–14]. Literatūros duomenimis, dažniausiai diagnozuojama B limfocitų kilmės limfoma, kuria dažniausia serga 5–14 metų vaikai, o DBLL dažniau diagnozuojama 15–19 metų amžiuje. NHL berniukai serga dažniau negu mergaitės. Berkito limfoma berniukai serga 20 kartų dažniau [11, 13]. JAV vaikų sergamumas NHL sudaro 7–10/100 000 vaikų, Afrikoje sergamumas siekia iki 10–15/100 000 ir dažnai susijęs su EBV ar ŽIV infekcija. Nauji vaikų vėžio gydymo laimėjimai per paskutines 3–4 dekadas labai pagerino pacientų su NHL išgyvenamumą. Dauguma šių vaikų visiškai pasveiksta. Pasaulyje atliekama daug išgyvenamumo tyrimų, kuriais nauji statistiniai modeliai, leidžiantys tiksliau įvertinti bendrą išgyvenamumą, išgyvenamumą be neigiamo įvykio bei numatyti tolimesnę išgyvenamumo bei pasveikimo tendenciją taikant vienus ar kitus gydymo metodus. JAV atlikta studija, į kurią buvo įtraukti 6957 pacientai. Pasitelkiant periodų analizės metodiką nustatyta, kad 1990–1994 m. ir 2000–2004 m. NHL išgyvenamumo tikimybė kito atitinkamai nuo 76,6 proc. iki 86,9 proc. [15, 16]. Šioje ir kitose studijose nustatyta, kad labai sumažėjo ir mirtingumas dėl NHL recidyvo, ir pats recidyvų dažnis. Atlikus išsamią ilgalaikio vaikų sergamumo ir išgyvenamumo NHL analizę, tapo įmanoma modeliuoti tolimesnius šios ligos gydymo rezultatus. Planuojama, kad 2005–2009 m. NHL susirgusių vaikų ilgalaikis išgyvenamumas bus apie

90 proc. [16, 17]. Daugelyje studijų nagrinėjama atskirų klinikinių ir histologinių kriterijų įtaka ligos prognozei. Išsiaiškinta, kad sergant NHL išgyvenamumas labai priklauso nuo ligos stadijos. 2000 m. JAV vėžio statistikos instituto (SEER) duomenimis, ankstyvos stadijos NHL diagnozuota tik 30 proc. pacientų. Kitais atvejais limfoma buvo išplitusi arba net su atokiomis metastazėmis. SEER duomenys rodo, kad lokali formos 5 metų išgyvenamumo tikimybė buvo 81 proc., o išplitusios – tik 57,4 proc. [15, 18]. Europoje ir Japonijoje vaikų NHL gydyti taikomi vokiečių Berlyno, Frankfurto ir Miunsterio (BFM) mokslininkų grupės parengti protokolai. Japonijoje atliktos NHL gydymo pagal BFM-2008 m. protokolą studijos preliminarūs rezultatai rodo, kad 84,1 proc. pacientų pasiekama stabili remisija, sumažėjo recidyvų ir su gydymu susijusio mirtingumo atvejų [18–22]. Vengrijos vaikų NHL tyrėjų grupė analizavo pacientų, gydytų pagal BFM-NHL-90 ir BFM-NHL-95 protokolus, išgyvenamumo duomenis. Analizė patvirtino, kad išgyvenamumas priklauso nuo histologinio limfomos tipo. Berkito ir į Berkitą panašių limfomų grupėje bendras išgyvenamumas sudarė 88 proc. (vidutinis stebėjimo laikotarpis 6,8 metų), o T ir B limfoblastinės NHL – tik 65 proc. Autorių duomenimis, liga atsinaujino 12,0 proc. ligonių, mirė 20,0 proc. visų diagnozuotų ligonių. Studijoje lyginti trijų laikotarpių rezultatai. Nustatyta, kad pastarojo laikotarpio išgyvenamumas padidėjo 10 proc. [23]. Daugelyje studijų, kuriose tyrinėjamos mirties priežastys, nurodoma, kad pastaraisiais metais su gydymu susijęs mirtingumas sumažėjo, nors didelės rizikos pacientų gydymui taikoma labai agresyvi chemoterapija ir kartais net kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT) [23–25].

Lietuvos vaikų sergamumas limfomomis niekada nebuvo išsamiai nagrinėtas. Keletoje darbų tyrinėjama atskirų laikotarpių limfomų epidemiologija, klinika, diagnostiniai ypatumai, bet išsamių publikuotų duomenų šioje srityje nebuvo [26]. 2004–2006 m. kartu su Vilniaus universiteto Santariškių klinikų Onkologijos ir hematologijos centru bei Lietuvos registru buvo atlikta retrospektyvinė limfomų, taip pat ir vaikų, analizė. Atliekant šį tyrimą, retrospektyviai išanalizuoti duomenys 940 pacientų, kuriems 2004–2006 m. buvo diagnozuota ūminė limfoblastinė leukemija arba limfoma. Vaikai iki 18 metų sudarė apie 2,5 proc. visų ligonių. Iš Lietuvos vėžio registro gauti duomenys buvo sutikrinti su patologijos centrų bei ligoninių ligos istorijų duomenimis. Nustatyta, kad visų amžiaus grupių sergamumas NHL Lietuvoje yra

9,1/1 milijonui gyventojų per metus. Didžiausias sergamumas konstatuotas Panevėžio, Vilniaus ir Utenos apskrityse. Dažniausiai Lietuvoje (apie 50 proc.) diagnozuota DBLL. Folikulinių limfomų ir T limfoblastinių limfomų nustatoma žymiai rečiau. Labai skyrėsi vaikų ir suaugusiųjų limfomų histologija ir išgyvenamumas. Geriausias bendras išgyvenamumas (daugiau negu 80 proc.) nustatytas vaikams, kurie sirgo Berkito limfoma, blogiausias (apie 40 proc.) – suaugusiems, sirgusiems DBLL [27].

Tyrimo tikslas – atlikti išsamią trijų skirtingų laikotarpių vaikų, gydytų dėl NHL Vilniaus universiteto vaikų ligoninės Onkohematologijos skyriuje (VUVL OS), duomenų analizę, nustatyti klinikinius požymius, išanalizuoti gydymo ir išgyvenamumo rezultatus.

## TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Retrospektyviai išnagrinėti 91 NHL sirgusio vaiko (nuo 1 iki 16 metų amžiaus 1990–2002 m. laikotarpiu ir iki 18 metų amžiaus vėliau) ligos istorijų duomenys. Visi tiriamieji gydyti VUVL OS, taigi tyrimu apibendrinta vieno centro gydymo patirtis. Tyrimo metu buvo palyginti trimis skirtingais laiko periodais (atitinkamai 1990–1996, 1997–2002 ir 2003–2008 m.) diagnozuotų ligonių grupių gydymo rezultatai. Tiriamasis laikotarpis suskirstytas į 3 atskirus periodus,

nes diagnostinės ir gydymo galimybės šiais laikotarpiais buvo skirtingos, ir į tai neatsižvelgdami negalėjome vertinti gydymo rezultatų. Atskirų laikotarpių palyginimas pateiktas 1 lentelėje. Išgyvenamumo analizė atlikta naudojant statistinę SPSS programą.

## REZULTATAI

Nuo 1990 iki 2008 m. VUVL OS buvo gydyta 1020 pacientų, sergančių onkologinėmis ligomis; iš jų 67 proc. sirgo ūmine leukemija, 21 proc. – solidiniais navikais ir 13 proc. – limfomomis. Limfomos nustatytos 177 ligoniams; iš jų HL ir NHL atitinkamai 86 ir 91 pacientui. Daugiausiai NHL sirgusių vaikų VUVL OS gydyta pastaruoju laikotarpiu (1 pav.). Manome, kad tam reikšmės galėjo turėti vaikų su NHL gydymo centralizavimas didžiausiame Lietuvoje Vaikų onkohematologijos skyriuje, taip pat ir bendrai Lietuvoje priimtas įsakymas pediatrijos skyriuose gydyti paauglius iki 18 metų.

Didžiausią NHL ligonių dalį sudarė 4–10 metų amžiaus vaikai (44 proc.), kitaip nei sergančiųjų HL, kuri dažniau diagnozuojama paaugliams. Berniukų buvo gydyta du kartus daugiau negu mergaičių – atitinkamai 62 (68,9 proc.) ir 29 (31,1 proc.). Dažniausia pirminio naviko lokalizacija buvo pilvo ertmės limfmazgiai arba žarnos sienelė (2 pav.). Vaikams būdingoje vietoje Valdejerio žiedo limfiniame audinyje pirminis

**1 lentelė.** Atskirų laikotarpių palyginamoji charakteristika

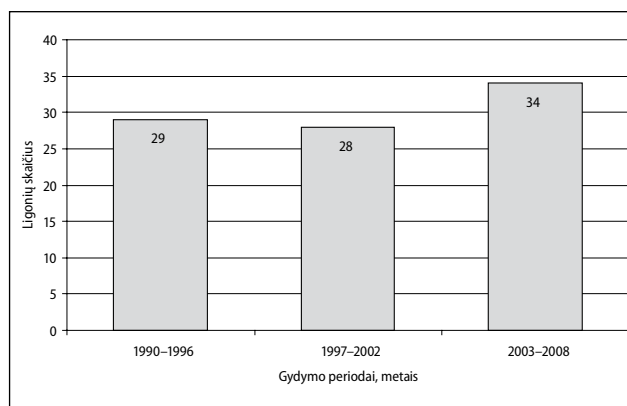
	1990–1996 m.	1997–2002 m.	2003–2008 m.
Gydymui taikyti ŪLL ir NHL chemoterapijos protokolai	ŪLL-BFM 81, 90; NHL 90	ŪLL-BFM 90, 95, 2000; NHL-BFM 90, 95	ŪLL-BFM 95, 2000; NHL 95, 2004; ADLL 99
Naviko žymenų tyrimas tėkmės citometrijos metodu	Neatliekamas	Pradėtas kai kuriems ligoniams	Atliekamas rutiniškai
Citogenetinis tyrimas	Neatliekamas	Neatliekamas	Atliekamas nuo 2004 m.
Imunohistocheminis naviko žymenų tyrimas	Neatliekamas	Pradėtas kai kuriems ligoniams	Atliekamas

Sutrumpinimai: ŪLL – ūminė limfoblastinė leukemija; NHL – ne Hodžkino limfoma, BFM – Berlyno, Frankfurto ir Mionsterio vaikų leukemijų ir limfomų studijos grupė; ADLL – anaplastinė didelių B ląstelių limfoma.

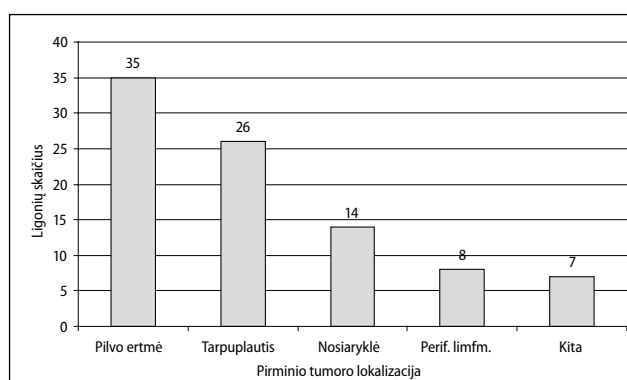
**2 lentelė.** NHL histologiniai ir imunologiniai tipai skirtingais laikotarpiais

NHL tipas	Ligonių skaičius skirtingais laikotarpiais		
	1990–1996 m.	1997–2002 m.	2003–2008 m.
T limfoblastinė NHL	6	5	6
B limfoblastinė NHL	5	14	9
DBLL	2	2	4
Berkito ir panašių į Berkito tipo	3	4	15
Nenustatyta	13	3	-
Iš viso	29	28	34

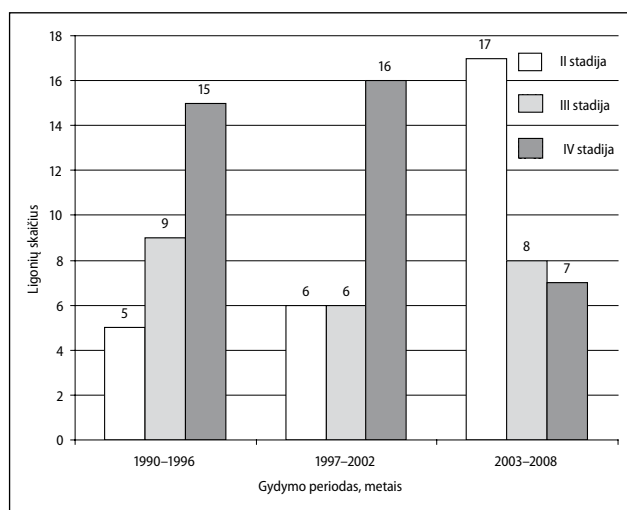
Sutrumpinimai: NHL – ne Hodžkino limfoma; DBLL – anaplastinė didelių B ląstelių limfoma.



**1 pav.** Vaikų, gydytų VUVL OS dėl NHL, skaičiaus pasiskirstymas skirtingais laikotarpiais (n = 91)



**2 pav.** Pirminė NHL lokalizacija. Sutrumpinimas: perif. limfm. – periferiniai limfmazgiai.



**3 pav.** NHL stadijų pasiskirstymas skirtingais laikotarpiais

navikas rastas keturiolikai ligonių (15,4 proc.), rečiausiai buvo įtraukti periferiniai limfmazgiai bei kiti organai.

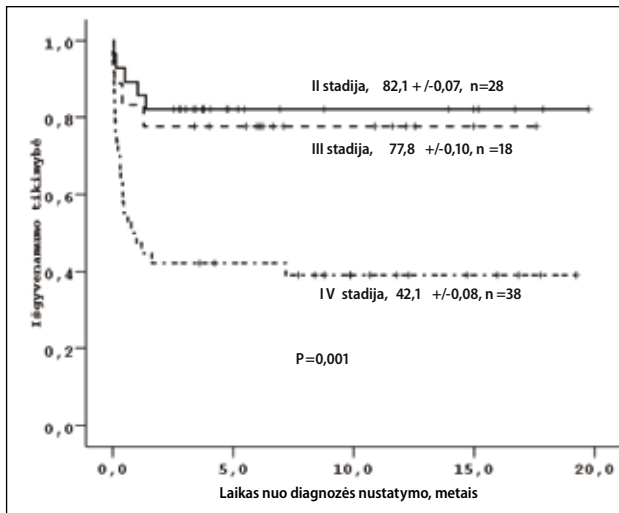
Pacientų pasiskirstymas pagal limfomų histologiją ir imunofenotipą labai skyrėsi skirtingais laikotarpiais (2 lentelė). 1990–1996 m. laikotarpiu net 13 pacientų

NHL histologinis tipas iš viso nebuvo nustatytas, o daugiausiai diagnozuota T ir B limfoblastinių limfomų. O vėlesniais periodais, gerėjant diagnostinėms galimybėms, diagnozuota daugiau B limfoblastinių limfomų. Paskutiniuoju laikotarpiu, visiems pacientams pradėjus atlikti išsamius imunohistocheminius ir citogenetinius tyrimus, nustatyta žymiai daugiau Berkito ir į Berkitą panašių limfomų, išliekant tam pačiam T limfoblastinių ir DBL limfomų kiekiui.

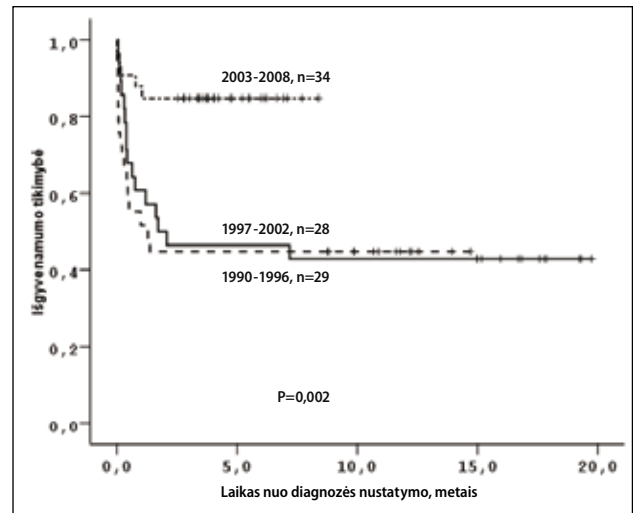
Pirmojo ir antrojo tyrimo laikotarpių metu daugiausiai ligonių diagnozuota IV stadijos NHL (3 pav.). O paskutiniuoju laikotarpiu daugiau nei pusei ligonių NHL diagnozuota ankstyvos stadijos. Laiku nustatyta diagnozė – kai liga dar yra ankstyvos stadijos – nulemia geresnį bendrą išgyvenamumą ir išgyvenamumą be neigiamo įvykio. Tarp mūsų skyriuje gydytų pacientų patikimai skyrėsi ankstyvųjų ir vėlyvųjų NHL stadijų tiek bendras, tiek be įvykio išgyvenamumas (4 ir 5 pav.). Per tiriamąjį laikotarpį iš viso recidyvavo 11 pacientų (12,2 proc.). Visiems jiems NHL diagnozė buvo nustatyta esant III–IV ligos stadijoms. Visiems ligoniams, išskyrus vieną, ligos recidyvas diagnozuotas per pirmus dvejus metus nuo diagnozės nustatymo datos. Iš vaikų, kuriems NHL diagnozė nustatyta pirmuoju ir antruoju laikotarpiais, recidyvavo po penkis ligonius. Tai sudarė atitinkamai 17,2 proc. ir 17,9 proc. visų pirmojo ir antrojo periodų ligonių. Iš paskutiniuoju laikotarpiu diagnozuotų ligonių recidyvavo tik vienas (2,9 proc.).

Per tiriamąjį laikotarpį vaikų su NHL išgyvenamumas labai pagerėjo: penkerių metų išgyvenamumo be neigiamo įvykio tikimybė nuo 1992–1996 m. iki 2002–2008 m. laikotarpio padidėjo atitinkamai nuo  $42,9 \pm 0,09$  iki  $84,8 \pm 0,06$  ( $p = 0,002$ ), o bendro išgyvenamumo tikimybė – atitinkamai nuo  $53,6 \pm 0,09$  iki  $84,8 \pm 0,06$  ( $p = 0,002$ ) (6 ir 7 pav.).

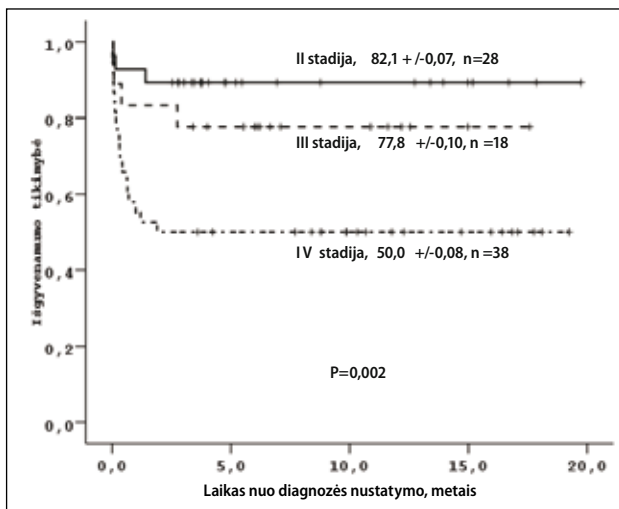
Pirmaisiais periodais (1990–1996 m. ir 1997–2002 m.) mirštamumas sergant NHL siekė atitinkamai 46 ir 45 proc. Iš tų, kuriems diagnozė nustatyta paskutiniuoju laikotarpiu, mirė tik 3 ligoniai (8,8 proc.). Trečdalis pacientų mirė gydymo pradžioje remisijos indukcijos fazėje dėl su naviku ir gydymu susijusių priežasčių: žarnų nepraeinamumo, tumoro lizės sindromo ir jo sukulto inkstų nepakankamumo bei kitų gyvybinių funkcijų pažeidimo. Visiems ligos pradžioje mirusiems pacientams buvo diagnozuota IV ligos stadija. Iš recidyvavusiųjų mirė 6 ligoniai (54,5 proc.), kitiems pavyko pasiekti ilgalaikę remisiją, jie pasveiko. Dažniausia recidyvavusių ligonių mirties priežastis buvo chemoterapijos sukeltos komplikacijos ir ligos progresavimas nepasiekus remisijos.



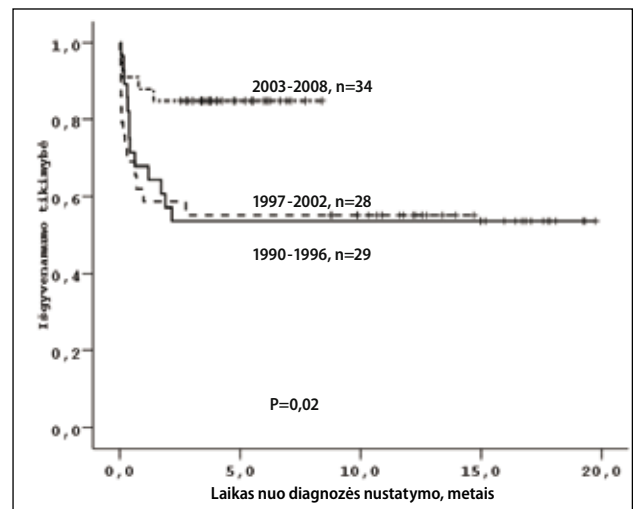
**4 pav.** Išgyvenamumas be įvykio (mėn.) atskirais laikotarpiais pagal ligos stadiją



**6 pav.** NHL sergusių ligonių išgyvenamumo be neigiamo įvykio tikimybė atskirais laikotarpiais



**5 pav.** Bendras išgyvenamumas (mėn.) atskirais laikotarpiais pagal ligos stadiją



**7 pav.** NHL sergusių ligonių bendro išgyvenamumo tikimybė atskirais laikotarpiais

**REZULTATŲ APTARIMAS**

Per pastaruosius 18 metų Lietuvoje gydyti 177 pacientai, sirgę NHL. Lietuvos sergamumo limfomomis, tarp jų ir NHL, rodikliai yra panašūs kaip ir daugelyje Europos šalių. Pacientų diagnostikos ir gydymo kokybė mūsų šalyje skirtingais laikotarpiais labai skyrėsi. Detali šiuolaikinė diagnostika tapo įmanoma tik per pastaruosius 5–6 metus, per kuriuos pasiskirstymas pagal ligos tipą, pacientų amžių, pirminę lokalizaciją nesiskiria nuo kitų Europos ir JAV autorių publikuojamų duomenų. Atlikta studija parodė, kad dauguma pacientų buvo vyriškos lyties, tai atitinka ir kitų autorių pastebėjimus [2, 5]. Mūsų tyrimo duomenimis, vėlesniais metais VUVL OS buvo diagnozuota daugiau Berkito limfomų. Tai galima sieti su gerėjančia histologinės ir imunohistocheminės diagnostikos

kokybe, taip pat ir su didėjančia infektuotumu EBV įtaka limfoproliferacinių ligų vystymuisi visame pasaulyje [8, 10, 11]. VUVL OS gydytų vaikų su NHL išgyvenamumas 1990–2002 m. laikotarpiais vidutiniškai 10–12 proc. atsiliko nuo kitų Europos šalių, gydymui naudojančių tuos pačius BFM protokolus, tačiau per tiriamąjį laikotarpį ženkliai pagerėjo ir 2003–2008 m. laikotarpiu pasiekė didelių tarptautinių tyrimo grupių skelbiamus rezultatus. Vengrijos NHL tyrimo grupės duomenimis, NHL sergančių pacientų išgyvenamumas gydant juos pagal BFM protokolus skirtingose terapinėse grupėse buvo nuo 70 iki 88 proc. Jų ilgalaikio bendro išgyvenamumo tikimybė 1990–1994 m. buvo apie 70 proc., o 2000–2005 m. – apie 85 proc. [23]. Lyginant mūsų duomenis su kitų šalių duomenimis galima teigti, kad progresas mūsų

šalyje buvo spartesnis. Gana blogus išgyvenamumo rodiklius pirmaisiais laikotarpiais galima paaikškinti tuo, kad mūsų šalyje daugeliui ligonių liga diagnozės nustatymo metu buvo išplitusi iki IV stadijos, nebuvo diagnostinių galimybių tiksliai nustatyti ligos histologinio varianto, citogenetinių pokyčių ir kitų rizikos kriterijų. Neturint galimybės atlikti imunohistocheminį ir citogenetinį tyrimą ligonių skirstymas į rizikos grupes buvo netikslus. Skirstant tik pagal klininius ir radiologinius požymius, pacientai dažnai būdavo klasifikuojami į klaidingas rizikos grupes, todėl gaudavo nepakankamą gydymą ir recidyvuodavo arba, atvirkščiai, jiems buvo skiriamas per daug intensyvus gydymas, dėl ko galėjo išsivystyti sunkios komplikacijos. Praktikoje įdiegus tėkmės citometrijos, imunohistocheminius, citogenetinius tyrimus, limfomų diagnostika labai pagerėjo, tapo įmanoma tiksliai nustatyti ne tik histologinį limfomos tipą, bet ir atskiras citogenetines aberacijas, nulemiančias ligos rizikos grupę, ir tuo remiantis parinkti tinkamą gydymą. Progresuojant mokslui savo praktikoje įdiegėme vis naujesnius pažangesnius NHL BFM protokolus, įgijome patirties gydyti šiuos ligonius. Dauguma pirmojo ir antrojo periodo pacientų mirė pirminio gydymo metu dėl su naviku susijusio toksiškumo arba dėl infekcijos esant citostatinei mielosupresijai. Nebuvo galimybės ne tik atlikti kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos ar dializuoti ligonio, bet stokojome ir plataus veikimo spektro antibakterinių, priešgrybinių preparatų, imunoglobulinų, kolonijas stimuliuojančių faktorių. Atsiradus galimybei modernizuoti diagnostiką ir gydymą, rezultatai žymiai pagerėjo. Pastarojo periodo metu mirė tik trys pacientai. Vienas iš jų sirgo įgimtu Wiskott–Aldrich'o sindromu su išreikštu imunodeficitu ir hemoraginiu sindromu. Padidėjus limfmazgiams diagnozuota Berkito tipo NHL. Diagnozės metu liga buvo išplitusi, tačiau taikyti labai agresyvios terapijos nebuvo galima dėl esančios gretutinės ligos, todėl atsakas į gydymą buvo trumpalaikis, pacientas mirė dėl ligos progresavimo. Kitas pacientas turėjo kitą sunkią gretutinę patologiją – sirgo sunkia vaikų cerebrinio paralyžiaus forma. Diagnozuojant liga buvo išplitusi iki IV ligos stadijos. Vaikas mirė dėl tumoro lizės sindromo ir jo sukulto progresuojančio inkstų nepakankamumo. Trečias pacientas sirgo B limfoblastine limfoma, buvo operuotas dėl žarnų nepraeinamumo ir mirė dėl staiga išsivysčiusio tumoro lizės sindromo ir sepsio.

Tyrimo metu išnagrinėti tik vieno centro gydymo rezultatai, tačiau, mūsų žiniomis, dauguma vaikų su NHL pastaraisiais metais gydomi VUVL OS, todėl

įvertinus šio tyrimo rezultatus galima teigti, kad vaikų, sergančių NHL, diagnostika ir gydymo rezultatai Lietuvoje gerėja. Labai svarbu, kad vaikų navikų gydymas būtų koncentruojamas ten, kur yra visos galimybės ligonius gerai iširti, taip pat yra suteikiama kvalifikuotų vaikų onkohematologų ir chirurgų, turinčių patirties gydyti vaikų NHL, pagalba. Limfmazgių biopsijų tyrimai turėtų būti atliekami Valstybiname patologijos centre, turinčiame visas diagnostines galimybes ir patirties vaikų limfomų diagnostikoje. Neanalizavome atskirų histologinių tipų gydymo rezultatų, nes pirmaisiais laikotarpiais diagnostika nebuvo patikima, o paskutinio laikotarpio atvejų ne tiek daug, kad galėtume daryti pagrįstus apibendrinimus. Pastebėjome, kad pastaraisiais metais pagerėjo ir ankstyvoji NHL diagnostika – vis daugiau pacientų kreipiasi į gydytojus esant ankstyvajai ligos stadijai. Manome, kad tai susiję tiek su tėvų bei pirminės grandies gydytojų švietimu, tiek su prieinamesnėmis tapusiomis vaikų hematologų konsultacijomis. Lietuvoje šiuo metu dirba 20 vaikų hematologų, jų konsultacijos galimos visuose didžiuosiuose miestuose. O 1990 m. šalyje dirbo tik 4 vaikų hematologai. Siekiant toliau gerinti limfomų gydymo rezultatus, būtina toliau modernizuoti diagnostiką, pasitelkiant išsamesnius citogenetinius bei molekulinis tyrimus, leidžiančius tiksliau skirstyti ligonius į rizikos grupes ir individualizuoti gydymą. Būtina modernizuoti radiologines technologijas, kurias taikant įmanoma anksti ir patikimai nustatyti ligos recidyvą ir anksti pradėti jį gydyti. Manoma, kad tikslinga toliau tęsti visuomenės švietimą apie limfoproliferacines ligas nurodant, kad ankstyva ligos diagnostika lemia ne tik didesnę išgyjimo tikimybę, bet ir mažiau intensyvų gydymą bei geresnę gyvenimo kokybę pasveikus.

## IŠVADOS

1. Daugiausiai vaikų, gydytų VUVL OS dėl NHL, buvo 4–10 metų amžiaus.
2. Dažniausias histologinis vaikų NHL pastaraisiais metais buvo Berkito limfoma.
3. Išgyvenamumas sergant vaikų NHL patikimai priklauso nuo ligos stadijos.
4. Atlikus tyrimo pagal periodus analizę nustatyta, kad vaikų su NHL bendro ir be neigiamo įvykio išgyvenamumo tikimybė padidėjo atitinkamai nuo 53,6 proc. iki 84,8 proc. ir nuo 42,9 proc. iki 84,8 proc. ir atitinka dabartinius Europos ir JAV tyrėjų duomenis.

*Straipsnis gautas 2011-04-19, priimtas 2011-06-30*

## Literatūra

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. (eds): Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001. World Health Organization Classification of Tumours.
2. Constance LP, Malcolm AS, Martha L et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms ICCC II. National Cancer Institute SEER Pediatric Monograph. 2008;35-44.
3. Lynn A. Gloeckler Ries. Childhood Cancer mortality. National Cancer Institute 167, SEER Pediatric Monograph, p. 165-169. Prieiga per internetą: <http://www.SEER.ims.nci.nih.gov>.
4. Nelson R. Cancer Incidence and Mortality Rates Declining in US. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(2):186-192.
5. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586.
6. Hummel M, Bentink S, Berger H et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med.* 2006;354:2419-2430.
7. Cogliatti SB, Novak U, Henz S et al. Diagnosis of Burkitt lymphoma in due time: a practical approach. *Br J Haematol.* 2006;134:294-301.
8. Raetz E, Perkins S, Davenport G et al. B large-cell lymphoma in children and adolescents. *Cancer Treat Rev.* 2003;29:91-98.
9. Perkins SL. Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3:374-390.
10. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol.* 2007;38:1293-1304.
11. Brazier RM, Arber DA, Slovak ML et al. The Burkitt-like lymphomas: a Southwest Oncology Group study delineating phenotypic, genotypic, and clinical features. *Blood.* 2001;97:3713-3720.
12. Dogan A, Bagdi E, Munson P et al. CD10 and bcl-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:846-852.
13. Cairo MS, Raetz E, Lim MS et al. Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(6):753-769.
14. Bush K, Keler T, Fuchs U et al. Identification of 2 distinct MYC breakpoint clusters and their association with various IGH breakpoint regions in the t(8:14) translocations in sporadic Burkitt's lymphoma. *Leukemia.* 2007;21(8):1739-51.
15. Pulte D, Gonds A, Brenner H. Trends in 5- and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States, 1990-2004. Published: 10/29/2008 Medscape.
16. Brenner H, Hakulinen T. Up-to-date and precise estimates of cancer patient survival: model-based period analysis. *Am J Epidemiol.* 2006;164(7):689-696.
17. Coebergh JW, Reedijk AM, de Vries E et al. Leukaemia and lymphoma incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006;42(13):2019-2036.
18. Yaniv I, Fischer S, Mor C et al. Improved outcome in childhood B-cell lymphoma with the intensified French LMB protocol. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35:8-12.
19. Chustecka Z. Non-Hodgkin lymphoma survival has increased over past decade. *Arch Intern Med.* 2008;168:469-476.
20. Robison LL, Green DM, Hudson M et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer.* 2005;104(suppl. 1):2557-2564.
21. Izarzugaza MI, Steliarova-Foucher E, Martos MC, Zivkovic S. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006;42(13):2050-63.
22. Kikuchi A, Mori T, Fujimoto J et al. Outcome of childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with Tokyo children's Cancer group NHL B9604 protocol. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:757-62.
23. Muller J, Csoka M, Jakab Z et al. Treatment of pediatric non-Hodgkin's lymphoma in Hungary: 15 years experience with NHL-BFM 90 and 95 protocols. *Pediatric Blood Cancer.* 2008;50(3):633-635.
24. Maan G, Attarbaschi A, Burkhardt B et al. Clinical characteristics and treatment outcome of infants with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2007;139(3):443-9.
25. Le Dely MC, Reiter A, Williams D et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of large European Inter-group study. *Blood.* 2008;111(3):1560-6.
26. Ragelienė L, Žukauskaitė R, Satkutė Š, Kurtinaitis J. Vaikų piktybiniai navikai Lietuvoje 1988-2002 metais. *Sveikatos mokslai.* 2005;15:8-11.
27. Griskevicius L, Daubariene J, Griniute R et al. Lymphoma in Lithuania. Retrospective analysis 2004-2006. 2007; *Baltijos onkologijos iniciatyva.*

# Childhood non-Hodgkin lymphoma. Long-term (1990–2008) experience of Vilnius University Children Hospital, Department of Oncology and Hematology

Lina Ragelienė, Goda Vaitkevičienė, Inga Tamašauskaitė

Vilnius University Clinics of Pediatrics, Center of Oncology and Hematology

## Summary

Childhood non-Hodgkin lymphoma (NHL) consists of about 6–10 percent of all childhood malignant diseases and is the third most common group after acute leukemia and tumors of central nervous diseases. Unlike adults, the course of childhood lymphomas is usually very aggressive, although due to the advances in therapy survival rates in children have increased considerably during the recent decades. Clinical picture and treatment results of childhood lymphoma in Lithuania was never thoroughly investigated.

**The aim of the study** was to analyze the incidence, clinical picture and survival rates of childhood NHL treated at Vilnius University Children Hospital, Department of Oncology and Hematology (VUCH DOH) during the time period of 1990–2008.

**Materials and methods.** The data of 91 NHL patients that were treated at VUCH DOH from 1990 to 2008 were retrospectively analyzed. Results were compared among the groups of patients treated during the three different time periods: 1990–1996, 1997–2002 and 2003–2008.

**Results and conclusions.** The incidence peak of NHL was in the 4–10 years age group. There were considerably more boys with NHL. Most frequent localization was abdominal cavity, and Burkitt lymphoma was the most common histological subtype during the recent year time period.

The probability of 5 year event free and overall survival rate increased from 42,9 to 84,8 percent and from 53,6 to 84,8 percent, respectively. There was clear relationship between survival rate and stage of the disease at diagnosis. Analysis of the causes of death showed that 31 patient died due to the primary disease or therapy related complications (80,6 percent) and 6 patients died due to the disease progression or therapy complications after relapse (19,4 percent).

Mortality rate reduced from 46 percent in the period 1990–1997 to 9 percent in 2003–2008 that corresponds well to the published data of international European and USA groups.

**Keywords:** non-Hodgkin lymphoma, children, clinical presentation, survival rate.

**Correspondence to** Lina Ragelienė,  
Vilnius University Children Hospital,  
Centre of Hematology and Oncology,  
Santariškių 4, LT-08406 Vilnius, Lithuania.  
E-mail: lina.rageliene@mf.vu.lt

*Received 19 April 2011, accepted 30 June 2011*