

MALIGNI LIMFOMI

Josip Konja¹, Mirna Aničić¹, Blanka Glavaš², Melita Nakić³, Ružica Lasan¹, Mirna Sučić¹, Petar Nola¹, Zdenko Krajina¹, Giorgie Petković³

Maligne bolesti su jedan od vodećih uzroka smrti djece u Evropi i Americi. Zadnjih desetak godina učinjen je bitan napredak kako u dijagnostici tako i njihovom liječenju, naročito 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: MALIGNI LIMFOMI, DJECA, LIJEČENJE

Nakon leukemija i tumora mozga maligni limfomi se nalaze 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 koje se normalno nalaze u limfnim čvorovima. Dijele se na Hodgkin limfom (HL) i non-Hodgkin limfome (NHL). Nešto češće se javljaju NHL (7%) dok se HL javlja nešto rjeđe (6%) (1).

HODGKINOV LIMFOM

Hodgkinov limfom je neoplastični poremećaj porijeklom iz limfatičkog tkiva, karakteriziran je prisutnošću patognomoničnih malignih tzv. Reed-Sternbergovih (RS) i Hodgkinovih stanica (HS) u limfnom čvoru ili tkivu. Radi se o relativno rijetkom oboljenju, incidencija je 3,6-5,7 na milion djece godišnje. Rijetko se javlja prije pete godine života, a krivulja učestalosti u odnosu na dob ima bimodalni karakter sa dva vrhunca

javljanja, prvi između 15. i 30., a drugi između 45. i 55. godine života. Do sedme godine života bolest se znatno češće javlja u dječaka (10:1), a nakon 12. godine učestalost je približno jednaka u dječaka i djevojčica (2).

Etiopatogeneza bolesti nije poznata. Epstein Barrov virus (EBV) povezuje se s nastankom ove bolesti. Fragmenti EBV 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 stečnim 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 Hodgkin limfoma 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 tuberkulin kao i reakcija davaoca prema primaocu GVH) zbog čega bolesnici znatno češće obolijevaju od infekcija kao što su tuberkuloza, gljivične infekcije, virusi (naročito 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 limfo proliferacije, tumorski faktor nekroze (alfa i beta) do gubitka tjelesne težine, GCSF do mijeloproliferacije.

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 pri tome bolest nakon prelaska linije dijafragme prvo infiltrira slezenu (tipično za histološke tipove miješane ce-

¹Klinika za pedijatriju KBC Zagreb

Medicinskog fakulteta u Zagrebu

²Klinička bolnica Osijek

³Klinika za pedijatriju Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Josip Konja

Klinika za pedijatriju KBC Zagreb

Medicinskog fakulteta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 3b

E-mail: josip.konja@zg.t-com.hr

lularnosti i limfocitne deplecije), o tome ovisi klinička slika (vrat, medijastinum, abdomen). Bolest se najčešće manifestira povećanjem čvora ili skupine čvorova (tvrđi, 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 dugotrajni, suh, neproduktivan kašalj koji se postepeno 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. Najčešće se bolest kod ove lokalizacije 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 prvo se radi punkcija čvora uz citomorfološku analizu nakon čega obavezno slijedi biopsija čvora uz patohistološku analizu kojom se postavlja definitivna dijagnoza. Danas su u upotrebi dvije klasifikacije, RYE klasifikacija koja dijeli bolest na četiri podtipa: limfocitnu predominaciju, nodularnu sklerozu, miješani celularitet i limfocitnu depleciju; i REAL (revidirana evropsko-američka klasifikacija) koja razlikuje nodularni oblik limfocitne predominacije i klasični Hodgkinov limfom (nodularna skleroza, miješana celularnost, limfocitna deplecija i limfocitima bogat klasični Hodgkinov limfom). Tip II nodularne skleroze, prema nekim autorima ima značajno lošiju prognozu od tipa I.

Sedimentacija eritrocita, bakar, laktat dehidrogenaza ukazuju na aktivnost bolesti. Indicirano je učiniti serologiju na EBV, izvršiti rendgensko snimanje grudnog koša, kompjuteriziranu tomografiju vrata, grudnog koša, abdomena, zdjelice, PET (pozitronsko emisijska tomografija), scintigrafiju skeleta, punkciju i biopsiju koštane srži, scintigrafiju s galijem, scintigrafiju skeleta s tehnejem. Također je potrebno učiniti EKG, EHO, testove plućne funkcije, hormone štitnjače, LH, FSH.

Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je utvrditi stadij proširenost bolesti "An Arbor" klasifikacija - stadij I: zahvaćena 1 regija limfnih čvorova (I) ili jedan ekstralimfatični organ ili mjesto (IE), stadij II: 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 (IIE), stadij III: zahvaćene su regije limfnih čvorova na obje strane dijafragme, koje mogu biti praćene s zahvaćanjem slezene (IIIS) ili lokaliziranim zahvaćanjem jednog ekstralimfatičnog organa ili mjesta (IIIE) ili oboje (IIISE), stadij IV: difuzno ili diseminirano zahvaćanje jednog ili više ekstralimfatičnih organa ili tkiva sa ili bez zahvaćanja limfnih čvorova. Ukoliko bolesnik nema: temperaturu, noćno znojenje, svrbež kože, neobjašnjiv gubitak težine >10% u posljednjih 6 mjeseci - stadij bolesti označuje se sa A odnosno ako ima jedan ili više navedenih simptoma - stadij bolesti označuje se sa B.

Najvažniji prognostički faktor je stadij bolesti, ostali loši prognostički faktori su ekstranodalna bolest, infiltracija slezene, ubrzana sedimentacija, histološka slika miješane celularnosti, limfocitne deplecije kao i nodularne skleroze tip II (3).

U liječenju Hodgkinove bolesti primjenjuje se kemoterapija uz manje doze i manja polja zračenja (u ranim stadijima ne primjenjuje se zračenje). Isključivo se koristi polikemoterapija čija je svrha smanjenje kumulativne toksičnosti pojedinih citostatika te izbjegavanje pojave rezistencije tumora, bolesnici primaju 2, 4, 6 a ponekad i 8 ciklusa. Najčešće se primjenjuju protokoli "OPPA" (Adriamicin, Vinkristin, Prokarbazin, Prednison), "OEPA" (Adriamicin, Vinkristin, Etopozid, Prednison), "COPP" (Ciklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednison), "COPDIC" (Ciklofosamid, Vinkristin, Dacarbazin, Prednison), "IEP" (Ifosfamid, Etopozid, Prednison), "ABVD" (Adriamicin, Bleomicin, Vinblastin, Dakarbazin), "CEP" (CCNU, Etopozid, Prednimustin), "Dexa-BEAM" (Deksametazon, BCNU, Melfalan, Etopozid, Citozin-arabinozid), i radioterapija (20 Gy na područje tumora koje je ostalo

nakon provedene kemoterapije) (4-6). U stadiju I i IIA izlječenje se postiže u 95-100% bolesnika, u stadiju IIB i IIIA u 90-95% a u stadiju IIIB i IV A i B u 80-90%.

Ukoliko dođe do recidiva bolesti primjenjuje se agresivnija i toksičnija polikemoterapija uz radioterapiju (veće doze i polja zračenja).

- 6 ciklusa "MOPP" (klormetin, vinkristin, prokarbazin, prednison) "ABVD" (adriamicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin) + radioterapija
- 2 ciklusa "IEP/ABVD" + radioterapija
- 2 ciklusa "IEP/ABVD" + 2 ciklusa "Dexa-BEAM" + radioterapija
- "IEP + ABVD + COPP + IEP" + radioterapija
- 2 ciklusa "IEP/ABVD/COPP" + radioterapija-eventualno + 2 "CEP" ciklusa
- 2 ciklusa "IF+VRB" (ifosfamid + vinorelbin + G-CSF)
- 2 ciklusa "VRB + GEM" (vinorelbin + gemcitabin + G-CSF).

Ukoliko se radi o "rezistentnoj" bolesti primjenjuje se "megaterapija" (mijeloablativna terapija) + autologna transplantacija koštane srži ili perifernih matičnih stanica. Danas se još ispituje djelotvornost tzv. "eksperimentalne" terapije - imunoterapije - primjena anti CD20 monoklonskih antitijela-Rituximab (Mabthera) koja daje ohrabrujuće rezultate u slučajevima histološkog tipa limfocitne predominacije (7).

Uspješno liječenje Hodgkin limfoma praćeno je komplikacijama koje mogu biti rane i kasne. Od ranih komplikacija najčešće su: akutni radijacijski efekti koji su reverzibilni i nisu opasni (eritem, hiperpigmentacija ozračene kože, eventualno blagi gastrointestinalni poremećaji, trombocitopenija, granulocitopenija) i neposredne posljedice kemoterapije (mučnina, povraćanje, neurotoksičnost (vinkristin), kardiotoksičnost (adriamicin), pulmonarna toksičnost (bleomicin)

Tablica 1.
Najčešći "prvi" simptomi kod djece s NHL

Table 1
The most common first symptoms in children with NHL

bezbolno povećanje limfnih čvorova
dispneja, cijanoza, retrosternalna bol (medijastinalni NHL)
obstipacija, bolovi u abdomenu, dijareja, anoreksija, melena, palpatorna rezistencija (abdominalni NHL)
bolovi, pritisak u kostima (NHL kosti)
glavobolja, konvulzije (NHL CNS-a)
hepatosplenomegalija (leukemijska transformacija NHL)

te infekcije). Kasne posljedice su poremećaj rasta kosti i mekih tkiva, sterilitet (dječaci-prokarbazin, djevojčice-zračenje zdjelice), hipoparatiroidizam (zračenje vrata-tireoidni adenom, karcinom), kardiopulmonalne komplikacije (vezane uz kemo 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 kemo-terapeutici, solidni tumori-zračenje) (8).

Glavni cilj liječenja ostaje i dalje poboljšanje rezultata liječenja uz smanjenje toksičnosti te rizika ranih i kasnih posljedica. Daljnji razvoj liječenja težiti će individualizaciji tretmana kako bi se povećala vjerojatnost izlječenja uz minimalne dugotrajne nuspojave (9).

NON-HODGKIN LIMFOMI

Non-Hodgkin limfomi (NHL) su klonalne zloćudne bolesti limfocita. Radi se o heterogenoj skupini malignih proliferacija limfoidnog tkiva, karakterizirani su brzim rastom, ranom diseminacijom te visokim stupnjem malignosti. U NHL dolazi do pojave maligno promijenjenih limfocita u limfnom čvoru a rjeđe primarno u drugim organima, samo u manjeg broja tumora umnažaju se atipični histiociiti. Heterogenost bolesti manifestira se različitom kliničkom slikom, raznovrsnim laboratorijskim nalazima, histološkom nalazu, imunološkom porijeklu malignih stanica, reagiranjem na liječenje kao i prognozi bolesti.

Glavne karakteristike NHL u djece su:

- difuzna histologija;
- nediferencirana citologija;
- predominantno ekstranodalna lokalizacija;
- u više od 75% bolesnika bolest je jako proširena već u trenutku postavljanja dijagnoze (10).

Od svih malignih bolesti dječje dobi 7% otpada na NHL, u SAD se godišnje 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 postepeno učestalost povećava tijekom djetinjstva, vrhunac je između 7.-10. godine, 2-3 puta češće se javlja u dječaka nego u djevojčica (11).

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 prethodno jasnog poremećaja u limfocitnom sustavu. Povećan rizik za nastanak primijećen je u bolesnika s prirođenim (teška kombinirana imunodeficijencija-SCID, Wiskott-Aldrich sindrom) i stečenim imunodeficientnim stanjima (HIV/AIDS) ili u imunosuprimiranih bolesnika (nakon transplantacije solidnih organa ili alogene transplantacije mati-

čnih stanica), autoimunim bolestima te u osoba izloženim nekim kemijskim kancerogenim agensima. Ebstein-Barrov virus smatra se uzročnikom Burkittova limfoma ali se može povezati i sa nastankom drugih poremećaja limfatičkog sustava te limfoma nastalih u bolesnika s transplantiranim organima. Najčešći "prvi" simptomi kod djece s non-Hodgkin limfomom su prikazani u tablici 1 (12-14).

Za dijagnozu važna je citološka a naročito patohistološka analiza tumorskog materijala. Prema klasifikaciji svjetske zdravstvene organizacije (WHO) NHL u djece se dijeli na 4 glavna tipa:

- B-NHL (Burkitt limfom) - 40%;
- DLBCL (difuzni veliko stanični B limfom) - 20%;
- LL (limfoblastični limfom) - 30%;
- ALCL (anaplastični velikostanični limfom) - 10% bolesnika.

Izražena je korelacija između kariotipskih abnormalnosti i bioloških značajki NHL uključujući histološki podtip, imunofenotip, histološku progresiju i kliničkih karakteristika bolesti. Multi-centričnim istraživanjima povezanosti kromosomskih abnormalnosti sa ishodom liječenja nađeno je da su sa kraćim prosječnim vremenom preživljenja bile povezane abnormalnosti kromosoma 17, trisomija 18, abnormalnosti kromosoma 5, trisomija 6 i trisomija 5, također je primijećeno da se u bolesnika koji su imali monosomiju 7 ili 17 češće javlja rezistencija na kemoterapiju (15).

Nakon što je postavljena dijagnoza (uz imunofenotipizaciju te citogenetsku analizu) potrebno je napraviti slijedeće pretrage: SE, KKS, jetrene probe, urea, kreatinin, LDH, rtg pluća, CT/NMR glave, vrata, medijastinuma, abdomena, zdjelice, PET (pozitronska emisijska tomografija), scintigrafija s Galijem, scintigrafija skeleta (suspektne lezije kosti), multiple punkcije (biopsija) kosti, pregled cerebrospinalnog likvora, kako bi se utvrdila proširenost (stadij) bolesti ("Murphy" klasifikacija) (Tablica 2).

Tablica 2.
Klinička klasifikacija NHL u djece

Table 2
Staging system for childhood non-hodgkin lymphoma

STADIJ I	jedan tumor (ekstranodalno) ili jedna anatomska regija (nodalna) isključujući medijastinum ili abdomen
STADIJ II	jedan tumor (ekstranodalno) sa regionalnim zahvaćanjem limfnih čvorova, dva ili više područja limfnih čvorova na istoj strani dijafragme, kirurški odstranjiv primarni gastrointestinalni tumor sa ili bez zahvaćanja mezenterijalnih limfnih čvorova
STADIJ 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 neodstranjivi abdominalni tumori
STADIJ IV	bilo koji od gornjih stadija sa početnim zahvaćanjem koštane srži i/ili središnjeg živčanog sistema

U liječenju NHL primjenjuje se kirurški zahvat, radioterapija, kemoterapija i imunoterapija (monoklonska antitijela). Kirurški zahvat se uglavnom koristi za dobivanje tumorskog tkiva potrebnog za patohistološku analizu, rijetko je moguće izvršiti radikalni operativni zahvat. Zračenje se primjenjuje rijetko zbog toga što djeluje lokalno a bolest je najčešće generalizirana. Kemoterapija je metoda izbora, intenzitet i dužina trajanja ovisne o tipu NHL kao i o stadiju bolesti (16).

Kod T-NHL primjenjuju se protokoli za liječenje akutne limfatične leukemije, intenzivno liječenje s 10-15 različitih citostatika uz zračenje središnjeg živčanog sistema (SZS) (kao profilaksu nastanka bolesti SZS-a) što traje 8-12 mjeseci a zatim se provodi terapija održavanja postignute remisije kroz još 12-16 mjeseci. Prva kompletna remisija postiže se u 95% bolesnika a izlječenje u 80-85% oboljele djece (17).

Kod B-NHL primjenjuju se kratkotrajni kemoterapijski ciklusi kroz 5-7 dana tijekom kojih bolesnik prima 7-8 različitih citostatika, neke od njih u visokim dozama iza čega dolazi do teške mijelosupresije praćene teškim često po život opasnim krizama. 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 (18, 19).

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

Ukoliko dođe do relapsa bolesti primjenjuju se protokoli za relaps NHL u kojima se daju visoke doze citostatika nakon čega, ukoliko se postigne 2. remisija primjenjuje se transplantacija koštane srži ili perifernih matičnih stanica.

U bolesnika s NHL refrakternih na standardnu kemoterapiju primjenjuje se ciljana terapija s monoklonskim antitijelima: antiCD 20-Rituximab (Mabthera), antiCD22-Epratuzumab u BL i DLBCL, antiHLA-DR-Apolizumab, antiCD52-ampath1-Alemtuzumab u ALCL. Najbolji odgovor postignut je primjenom antiCD20 antitijela u B-NHL tako da se danas vrše istraživanja s njihovom primjenom u uvodnoj fazi (indukciji) B-NHL s ciljem da se smanji toksičnost standardne kemoterapije, također se ispituje da li ciljana terapija s antitijelima uz standardnu kemoterapiju može poboljšati ishod prognostički loših B-NHL, preliminarni rezultati su vrlo dobri. Čini se da će u skoroj budućnosti dominantno liječenje NHL biti kombinacija ciljane terapije s monoklonskim antitijelima i kemoterapije (20, 21).

LITERATURA

- Konja J. Maligni limfomi u djece. *Pediatrica Croatica*. 1999; 43 (1): 11-5.
- Schwartz CL. The management of Hodgkin disease in the young child. *Cur. Opin. Pediatr* 2003; 15: 105-8.
- Smith RS, Chen Q, Hudson MM et al. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2026-33.
- 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.
- Konja J. Suvremeno liječenje Hodgkin limfoma. *Liječnički Vjesnik* 1999; 121: 159.
- Nachman JB et al. 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.
- Hainsworth JD. Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignancies. *Oncologist* 2000; 5: 376-84.
- H. van den Berg, F. Furstner, C. van den Bos, H. Behrendt. Decreasing the number of MOPP courses reduces gonadal damage in survivors of childhood Hodgkin disease. *Pediatric Blood Cancer* 2005; 42 (3): 210-5.
- Donaldson SS. A discourse: The 2002 Wataru Sutow lecture Hodgkin's disease-perspectives and progress. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 73-81.
- Perkins SL et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Clin. Adv Hematol Oncol* 2003; 1: 314-7.
- Cairo MS et al. Non-Hodgkin lymphoma in children. In Kufe DW. *Cancer medicine E*. 6. London: BC Decker Inc, 2003; 374-87.
- Kai Y, Kuratsu J, Ushio Y. Primary malignant lymphoma of the brain in childhood *Neurologia Medico-Chirurgica*. Apr., 1998; 38 (4): 232-7.
- Zhang SJ, Endo S, Saito T, Kouno M, Kuroiwa T, Washiyama K, Kumanishi T. Primary malignant lymphoma of the brain. *Cancer Sci*. 2005; 96 (1): 38-41.
- Kitagawa Y, Hanada T, Matsuoka Y, Harada K, Irimajiri S, Fukuda J. Primary malignant lymphoma of the brain-clinical and pathological investigations. *Japanese Journal of Medicine* 1989; 28 (1): 2-7.
- Nakić M, Konja J, Petković G. Cytogenetic Characteristics of Childhood Lymphoma *J Pediatric Hematology Oncology* 2003; 5 (4): 15.
- 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.

17. Konja J, Aničić M, Rajić Lj, Femenić R, Dominis M, Batinić D. Rezultati liječenja T non-Hodgkin limfoma u djece. *Pediatrics Croatica* 2004; 18: 37.
18. Konja J, Aničić M, Rajić Lj, Femenić R. B non-Hodgkin limfomi u djece. *Liječnički vjesnik* 2003; 125: 107.
19. Cairo M, Gerraerd M, Sposto 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.
20. 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.
21. 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.

Summary

MALIGNANT LYMPHOMA

J. Konja, M. Aničić, B. Glavaš, M. Nakić, R. Lasan, M. Sučić, P. Nola, Z. Krajina, G. Petković

Malignant diseases are one of the most common causes of children death in Europe and America. In the past ten years a great success has been accomplished 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: MALIGNANT LYMPHOMA, CHILDREN, TREATMENT