

# Dijagnostika i liječenje ne-Hodgkinovih limfoma T imunofenotipa u djece

---

Ivančić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:079929>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Ivančić**

**Dijagnostika i liječenje ne-Hodgkinovih limfoma**

**T imunofenotipa u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Petra Ivančić**

**Dijagnostika i liječenje ne-Hodgkinovih limfoma**

**T imunofenotipa u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ernesta Bilića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD .....	1
3.1. T-limfoblastični limfom .....	1
3.1.1. Definicija .....	1
3.1.2. Epidemiologija .....	3
3.1.3. Etiologija .....	4
3.1.4. Patogeneza .....	6
3.1.5. Klinička slika .....	7
3.1.6. Dijagnostika i stupnjevanje .....	8
3.1.7. Liječenje .....	16
3.1.7.1. Indukcija remisije .....	17
3.1.7.2. SŽS profilaksa .....	19
3.1.7.3. Konsolidacijska terapija .....	20
3.1.7.4. Terapija održavanja .....	21
3.1.7.5. Terapija relapsa/refraktorne bolesti .....	21
3.1.7.6. Kasni učinci liječenja limfoma .....	22
3.1.8. Prognoza .....	24
3.2. Novi lijekovi u liječenju LBL .....	25
4. CILJEVI RADA .....	28

5. ISPITANICI I METODE	28
5.1. Ispitanici	28
5.2. Metode	29
6. REZULTATI	29
7. RASPRAVA	34
8. ZAKLJUČAK	37
9. ZAHVALE	38
10. LITERATURA	39
11. ŽIVOTOPIS	45

## POPIS KRATICA

ALCL – anaplastični velikostanični limfom (*engl. anaplastic large cell lymphoma*)

ALL – akutna limfoblastična leukemija

AML – akutna mijeloična leukemija

BFM – Berlin-Frankfurt-Münster

BL – Burkittov limfom

CCSS – Childhood Cancer Survivor Study

CD30 – marker stanične površine (*engl. cluster of differentiation 30*)

CI – interval pouzdanosti (*engl. confidence interval*)

CNS – središnji živčani sustav (*engl. central nervous system*)

CT – računalna tomografija (*engl. computed tomography*)

DLBCL – difuzni B-velikostanični limfom (*engl. diffuse large B-cell lymphoma*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (*engl. deoxyribonucleic acid*)

EBV – Epstein-Barrin virus

Gy – mjerna jedinica grej (*engl. gray*)

HLA – humani leukocitni antigen

ICN – intracelularne domene NOTCH-a

LBL – limfoblastični limfom

LDH – laktat dehidrogenaza

LOH – loss of heterozygosity

KKS – kompletna krvna slika

MR – magnetna rezonanca

MTX – metotreksat

NHL – ne-Hodgkinov limfom

NHL-BFM – ne-Hodgkinov limfom Berlin-Frankfurt-Münster

PCR – lančana reakcija polimeraze (*engl. polymerase chain reaction*)

RTG – rendgenogram

TCR – T-stanični receptor (*engl. T-cell receptor*)

SŽS – središnji živčani sustav

6-MP – 6-merkaptopurin

18F-FDG PET – 18F-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija



# 1. SAŽETAK

## Dijagnostika i liječenje ne-Hodgkinovih limfoma

### T imunofenotipa u djece

Petra Ivančić

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) čine raznoliku skupinu zloćudnih novotvorina limfocitnih stanica uključujući neoplazme porijekla zrelih i nezrelih stanica (blasta), B-staničnog i T-staničnog porijekla. Limfoblastični limfom (LBL) je drugi najčešći histološki podtip NHL-a, s učestalosti od 30% NHL-a u djece.

U pedijatrijskoj populaciji imunofenotipski dominiraju limfoblastični limfomi podrijetla T limfocita (85–90%), dok su B-limfoblastični limfomi (B-LBL) znatno rjeđi.

Uporaba protokola za liječenje leukemija dovela je do znatnog porasta preživljenja u djece oboljele od LBL-a.

U ovom retrospektivnom istraživanju utvrđeno je ukupno preživljenje djece oboljele od ne-Hodgkinovog T-limfoblastičnog limfoma (T-LBL) te su analizirane i prikazane generalne karakteristike pacijenata i njihove kliničke slike pri inicijalnoj prezentaciji bolesti. U istraživanje su uključeni svi pacijenati oboljeli od T-LBL ne-Hodgkinovog limfoma liječeni na Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2002. godine do 31. prosinca 2017. godine.

Od ukupno 19 ispitanika, 14 je dječaka (73,68%) i 5 djevojčica (26,32%). Medijan dobi za ispitivanu skupinu iznosi 10 godina.

17 pacijenata (94,44%) prezentiralo se tumorskom masom u medijastinumu, a među njima 9 pacijenata (52,94%) imalo je i pleuralni izljev. Perikardijalni izljev i sindrom gornje šuplje vene rjeđe su komplikacije koje su bile prisutne u 6 (33,33%), odnosno 3 (16,67%) pacijenta prilikom postavljanja dijagnoze. Bolest se proširila na koštanu srž u 10 pacijenata (52,63%), a zahvatila je središnji živčani sustav kod jednog pacijenta (5,26%).

Od 19 ispitanika, preživjelo je njih 16 (84,21%; 95% CI 67,81–100). Uspoređujući preživljenje ovisno o spolu, utvrdili smo bolje preživljenje dječaka (85,71%) u odnosu na djevojčice (80%), ali bez statistički značajne razlike ( $p = 0,764$ ).

Ključne riječi: ne-Hodgkinovi limfomi, limfoblastični limfom, preživljenje

## 2. SUMMARY

### Diagnosis and treatment of non-Hodgkin lymphoma

#### T immunophenotype in children

Petra Ivančić

Non-Hodgkin lymphomas (NHLs) are a diverse collection of lymphoid malignancies that derive from both mature and immature (blastic) cells of both B-cell and T-cell origin.

Lymphoblastic lymphoma (LBL) is the second most common histologic subtype of NHL and accounts for approximately 30% of childhood NHL. 85% to 90% of all cases of pediatric lymphoblastic lymphoma are of T-cell lineage.

The introduction of ALL-type regimens in modern therapy led to a significant improvement of outcome results, particularly in the pediatric population.

In this retrospective study we determined overall survival of children with non-Hodgkin T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL), analysed and presented patient characteristics and initial presentation of their disease.

Our study included all patients with T-LBL non-Hodgkin lymphoma treated in Department of Pediatrics, Division of Hematology and Oncology, University Hospital Centre Zagreb between January 1, 2002 and December 31, 2017.

Overall 19 patients were included, 14 of which were male (73.68%) and 5 were female (26.32%). Median age at diagnosis was 10 years. 17 patients (94.44%) presented with mediastinal mass and 9 of them (52.94%) had pleural effusion.

At the time of diagnosis, pericardial effusion and superior vena cava syndrome were present in 6 (33.33%) and 3 (16.67%) patients, respectively.

Bone marrow involvement was detected in 10 patients (52.63%), whereas CNS involvement in only one (5.26%).

16 out of 19 patients survived (84.21%; 95% CI 67.81–100).

Survival was higher for boys (85.71%) than for girl (80%), but the difference was not statistically significant ( $p = 0.764$ ).

Key words: non-Hodgkin lymphomas, lymphoblastic lymphoma, survival

## 3. UVOD

### 3.1. T-LIMFOBLASTIČNI LIMFOM

#### 3.1.1 DEFINICIJA

Limfomi su novotvorine nastale zloćudnom preobrazbom stanica imunološkog sustava. Svi limfomi koji nisu klasificirani kao Hodgkinovi, svrstavaju se u raznoliku skupinu zloćudnih novotvorina limfocitnih stanica – ne-Hodgkinovih limfoma (NHL). Daljnja klasifikacija NHL-a u podskupine temelji se na kombinaciji morfoloških, imunofenotipskih, genetičkih i kliničkih karakteristika (1).

Pedijatrijski NHL-i uključuju neoplazme porijekla zrelih i nezrelih stanica (blasta), B-staničnog i T-staničnog porijekla i dijele se u četiri glavna podtipa: Burkittov limfom, difuzni B-velikostanični limfom, anaplatski velikostanični limfom i limfoblastični limfom (Tablica 1) (2).

Limfoblastični limfom može se manifestirati kao diseminirana bolest koštane srži (akutna limfoblastična leukemija ili ALL) ili kao ograničena tkivna masa (limfoblastični limfom ili LBL) (2). Ekstramedularne manifestacije s manje od 25% blasta u koštanoj srži svrstavaju se u skupinu LBL-a, a s više od 25%, bez obzira na postojanje ekstramedularne bolesti, u ALL (1). Limfoblastični limfom se na temelju imunofenotipizacije dijeli u dvije osnovne kategorije: novotvorine prekursorskih B limfocita (uključujući B-LBL i B-ALL) i novotvorine prekursorskih T limfocita (uključujući T-LBL i T-ALL).

Tablica 1. Morfološke, imunološke, molekularne i citogenetičke promjene u pedijatrijskim NHL-ima (2).

	<b>LBL</b>	<b>BL</b>	<b>DLBCL</b>	<b>ALCL</b>
<b>Morfologija</b>	-	-	-	-
<b>Veličina stanica</b>	Male do srednje	Srednje	Velike	Varijabilno, male, srednje ili velike, multinuklearne
<b>Nuklearni kromatin</b>	Fin	Grub	Grudast	Grudast
<b>Nukleoli</b>	Odsutni	Varijabilno, više neupadljivih	Varijabilno, jedan istaknut ili neupadljiv	Varijabilno
<b>Citoplazma</b>	Oskudna	Umjerena do oskudna s istaknutim vakuolama	Umjerena do obilna	Umjerena do obilna
<b>Imunofenotip</b>	Prekursorski T limfociti (80%), Prekursorski B limfociti (20%)	Zreli B limfociti	Zreli B limfociti	T limfociti, CD30+
<b>Molekularna genetika</b>	Promjene TCR ili Ig gena	Promjene Ig gena	Promjene Ig gena	Promjene TCR gena
<b>Citogenetika</b>	T limfociti; t(7;14), t(1;14), t(14;14), t(8;14), t(11;13), TAL-1 ili NOTCH promjene. B limfociti; hiperdiploidni, dodatni 21q materijal	t(8;14), t(8;22), t(2;8) Translokacija CMYC	Složene abnormalnosti uključujući strukturne i numeričke abnormalnosti	t(2;5), ALK translokacije s kromosoma 1, 2, 3, i 17

**LBL** = limfoblastični limfom; **BL** = Burkittov limfom; **DLBCL** = difuzni B-velikostanični limfom; **ALCL** = anaplastični velikostanični limfom; **TCR** = T-stanični receptor; **Ig** = imunoglobulin

### 3.1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Iako su zloćudne bolesti u djece rijetke, drugi su najvažniji uzrok mortaliteta te dobi. Ne-Hodgkinovi limfomi čine približno 10% zloćudnih bolesti dječje dobi (3), što ih, zajedno s Hodgkinovim limfomima, stavlja na treće mjesto po učestalosti, odmah nakon akutnih leukemija i solidnih tumora SŽS-a. U posljednja dva desetljeća primjećen je 50%-tni porast učestalosti ne-Hodgkinovih limfoma u dobi od 15 do 19 godina, dok je broj oboljele djece mlađe od 15 godina ostao nepromijenjen (4).

LBL je drugi najčešći histološki podtip NHL-a, s učestalošću od 30% NHL-a u djece. U pedijatrijskoj populaciji imunofenotipski dominiraju limfomi podrijetla T limfocita (85-90%), dok su B-LBL znatno rjeđi (5).

Sve limfocitne neoplazme pokazuju veću učestalost u muškog spola s ukupnim omjerom incidencija u muškaraca i žena 1,6 (1,5 za crnu rasu). Međutim, omjer incidencija znatno se razlikuje među pojedinim podtipovima limfoma i za T-LBL iznosi 2,4 (1,8 za crnu rasu) (6).

### 3.1.3. ETIOLOGIJA

Etiologija zloćudnih bolesti limfocitnih prekursorskih stanica i dalje ostaje nerazjašnjena. Nasljedne i stečene imunodeficijencije čine snažan rizični čimbenik za razvoj NHL-a, dominantno B-imunofenotipa (1).

Visokoj incidenciji B-staničnih limfoproliferativnih bolesti kod imunodeficijentnih pacijenata pridonose najmanje tri čimbenika, samostalno ili u kombinaciji:

- ubikvitarnost Epstein-Barrinog virusa,
- poremećaji imunoregulacije domaćina koji rezultiraju nebalansiranom produkcijom citokina i
- genetski defekti koji rezultiraju nepreciznom i neefikasnom preraspodjelom gena za TCR i imunoglobuline tijekom limfopoeze.

Za vrijeme primoinfekcije, EBV čini limfocite B besmrtnima, što rezultira njihovom poliklonalnom aktivacijom i proliferacijom. U zdravih se domaćina smatra da je ta limfoproliferacija uzrokovana EBV-om, kontrolirana EBV-specifičnim citotoksičnim limfocitima T. Kod imunodeficijentnih osoba, s druge strane, citotoksična i supresivna funkcija su često defektne i u takvim uvjetima limfociti B inficirani EBV-om mogu nastaviti proliferaciju.

Premda njihov broj, distribucija u podskupine i funkcionalnost nisu nužno normalni, gotovo svi imunodeficijentni pacijenti imaju limfocite B i T sposobne za aktivaciju. Upravo zbog okolnosti svojstvenih imunodeficijentnim sredinama, stimulacija limfocita može biti neuobičajeno intenzivna i/ili dugotrajna.

Većina pacijenata s primarnim imunodeficijencijama zbog defekata protektivnih protutijela nisu u mogućnosti brzo eliminirati respiratorne i gastrointestinalne patogene, zbog čega su podložni kroničnoj antigenskoj stimulaciji (7).

Rizik razvoja limfoproliferativne bolesti povezan je s tipom primarne imunodeficijencije. Budući da se radi o rijetkim bolestima, točna kvantifikacija tog rizika nije moguća i temelji se na malim studijama s ograničenim brojem pacijenata.

Primarne imunodeficijencije povezane s povećanim rizikom za razvoj limfoproliferativnih bolesti su: teška složena imunodeficijencija, hiper-IgM sindrom, obična varijabilna imunodeficijencija, ataktična teleangiektazija, Wiskott-Aldrich sindrom, X-vezani limfoproliferativni sindrom i autoimuni limfoproliferativni sindrom (8).

Ataktična teleangiektazija jedina je primarna imunodeficijencija koja se povezuje s povećanim rizikom za razvoj T-limfoblastičnih novotvorina (1).

Identificirano je i nekoliko bialelnih mutacija *mismatch repair* gena koje se javljaju u obiteljima čiji članovi imaju povećani rizik obolijevanja od hematoloških novotvorina, posebno T-NHL-a (9).

### 3.1.4. PATOGENEZA

Najkarakterističnija molekularna lezija povezana s patogeneзом T-ALL-a i T-LBL-a je aberantna aktivacija NOTCH1 signalnog puta.

NOTCH1 signalni put ima kritičnu ulogu u hematopoetskom sustavu višestruko sudjelujući u razvoju limfocita T (1). U ranoj hematopoezi, NOTCH signal je potreban za opredjeljenje hematopoetske prekursorske stanice prema T-staničnoj liniji (10).

Signalni se put normalno aktivira interakcijom NOTCH transmembranskog receptora s ligandom na površini susjedne stanice. Ta ligand-receptor interakcija inducira dva uzastopna proteolitička cijepanja koja će rezultirati otpuštanjem intracelularne domene receptora (ICN1) (11)(12). Njenim vezanjem za određene proteine u jezgri, aktivirat će se NOTCH specifična transkripcija gena. Aberantna aktivacija NOTCH1 signala u hematopoetskim prekursorskim stanicama potiče malignu transformaciju deregulacijom staničnog rasta, proliferacije i preživljenja (13).

Identifikacija aktivacijske mutacije NOTCH1 u pacijenata s T-ALL-om i T-LBL-om dovela je do velikog interesa za razvoj anti-NOTCH lijekova u terapiji ovih bolesti. Inhibitori gama sekretaze blokiraju otpuštanje ICN1 s membrane čime sprječavaju aktivaciju signalnog puta (14). Osim toga, oni mijenjaju glukokortikoidnu rezistenciju u nekih pacijenata s T-ALL-om i T-LBL-om, dok s druge strane glukokortikoidi ukidaju gastrointestinalnu toksičnost povezanu sa sistemnom inhibicijom NOTCH signalizacije, što sve govori u prilog upotrebi kombinacije anti-NOTCH1 i kortikosteroidne terapije (15).



### 3.1.5. KLINIČKA SLIKA

Djeca i adolescenti s T-LBL-om najčešće pokazuju znakove respiratorne bolesti: dugotrajni perzistirajući kašalj, dispneju te ortopneju kao posljedicu tumorske mase u prednjem medijastinumu. U težim slučajevima u kliničku sliku uklapa se i pleuralni te perikardijalni izljev. Perikardijalni izljev u manjeg broja pacijenata može dovesti do tamponade srca.

Pacijenti se mogu prezentirati i bezbolnom limfadenopatijom, najčešće na vratu ili supraklavikularno (1). Što je limfni čvor veći, veća je i šansa da je tome razlog maligna bolest, a čini se da bi za limfne čvorove na vratu, važna granica mogla biti veličina od 2 cm. Pronalazak supraklavikularnog palpabilnog limfnog čvora uvijek je zabrinjavajući, s malignitetom visoko u diferencijalnoj dijagnozi, te traži brzu evaluaciju i postavljanje dijagnoze. Povećanje ingvinalnih i aksilarnih limfnih čvorova povezano je s malim rizikom maligne bolesti (16).

U slučaju diseminacije bolesti u središnji živčani sustav, javljaju se simptomi porasta intrakranijskog tlaka poput glavobolje, mučnine, povraćanja, promjene vida i pareze kranijalnih živaca. Po definiciji, u koštanoj srži nalazi se manje od 25% blasta zbog čega izostaju simptomi i znakovi pancitopenije, a kompletna krvna slika (KKS) je obično uredna. Testisi su rijetko zahvaćeni (1).

Opći simptomi poput umora, nedostatka apetita, te B simptoma (gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, subfebrilitet, svrbež kože), prisutni su u manjem broju pacijenata (20%).

Prva manifestacija LBL-a može biti sindrom gornje šuplje vene, koji nastaje zbog kompresije gornje šuplje vene tumorskom masom. Kao posljedica povećanog venskog tlaka gornjih dijelova tijela nastaje edem glave, vrata, ruku, te moguća cijanoza ili pletora. Edem koji zahvaća larinks može se manifestirati kašljem, promuklošću i dispnejom, a edem ždrijela disfagijom. Moždani edem dovodi do glavobolje i posljedično do poremećaja stanja svijesti. Smanjeni venski priljev može uzrokovati hemodinamsku nestabilnost, koja se može razviti i kao posljedica kompresije srca velikom medijastinalnom tumorskom masom. Vratne vene mogu biti proširene, a venski crtež prsnog koša naglašen (17).

### 3.1.6. DIJAGNOSTIKA I STUPNJEVANJE

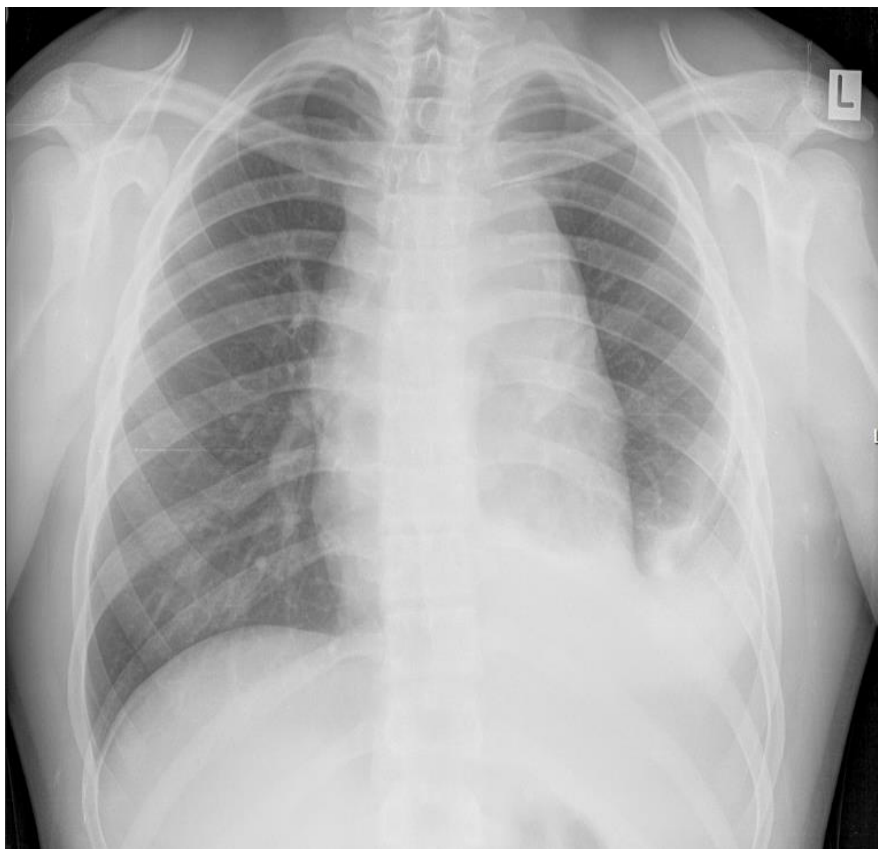
Zbog raznolikosti simptoma bolesti, važno je uzeti detaljnu anamnezu i pažljivo pregledati dijete, fokusirajući se na znakove i simptome povezane s mogućim hitnim stanjima, kao što je respiratorna insuficijencija ili sindrom gornje šuplje vene. Budući da diseminacija bolesti u SŽS kod LBL-a nije rijetka, nužan je i neurološki pregled koji će evaluirati postojanje povećanog intrakranijskog tlaka, pareze ili oštećenja kranijalnih živaca.

Osnovne laboratorijske pretrage poput KKS-a, koncentracije LDH-a, testova jetrene i bubrežne funkcije te elektrolita nužni su za inicijalnu procjenu stanja djeteta i usporedbu s budućim promjenama (1).

RTG pluća često je nalaz s kojim dijete već dolazi liječniku specijalistu, upućeno zbog pronalaska mediastinalne mase. Mediastinalna masa posljedica je difuzne infiltracije timusa, zbog čega LBL karakterizira slika difuznog zasjenjenja, za razliku od nodularne sjene koja se javlja kod Hodgkinovog limfoma (Slika 3.1., Slika 3.2.) (18).

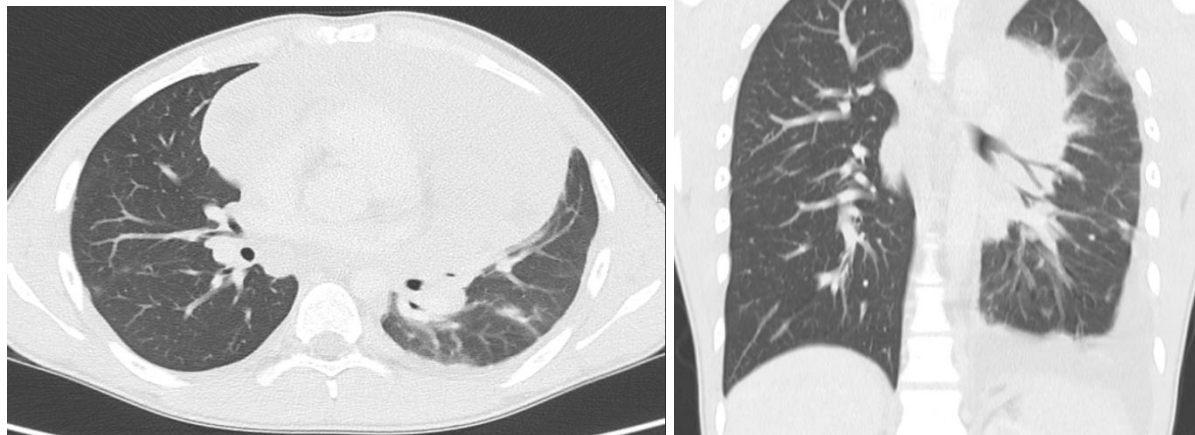


Slika 3.1. RTG Sumacijska snimka torakalnih organa stojeći u PA projekciji: Vidi se tumorski proces mediastinuma i mali pleuralni izljev u bazi lijevoga prsišta. (Iz arhive Zavoda za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb; objavljeno uz dopuštenje.)



Slika 3.2. RTG Sumacijska snimka torakalnih organa stojeći u PA projekciji: Vidi se široka sjena srednjeg medijastinuma i pleuralni izljev u bazi lijevog prsišta. (Iz arhive Zavoda za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb; objavljeno uz dopuštenje.)

Za daljnju procjenu bolesti (kemoterapijski protokol, praćenje) potreban je CT prsnog koša (Slika 3.3.).



Slika 3.3. CT prsišta: Velika tumorska masa koja se nalazi u prednjem i gornjem medijastinumu.

(Iz arhive Zavoda za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb; objavljeno uz dopuštenje.)

Konačna dijagnoza LBL-a postavlja se biopsijom i patohistološkom analizom suspektne tvorbe. Imunofenotipizacija protočnom citometrijom i citogenetička analiza razlikovat će LBL od drugih podtipova limfoma i tumora malih plavih stanica, uključujući neuroblastom, rabdiosarkom i Ewingov sarkom. Izvođenje biopsije u općoj anesteziji može biti opasno za pacijente s velikom masom u prednjem medijastinumu koja komprimira dišne puteve. Ortopneja ili CT-om verificirano suženje traheje za više od 50% za dob, značajni su rizični čimbenici za komplikacije anestezije.

U ekstremnim slučajevima respiratorne insuficijencije, dijagnostički zahvati mogu se odgoditi za 24 do 48 sati, te se primjenom kortikosteroida pokušava smanjiti tumorska masa (2). Citoredukcija prednisonom u dozi od  $60\text{g/m}^2/\text{dan}$  uz ciklofosamid u dozi od  $200\text{mg/m}^2/\text{dan}$  mogu takvom pacijentu spasiti život (1).

Kod pacijenata s pleuralnim izljevom, u većini slučajeva dijagnoza se može postaviti citološkom analizom izljeva dobivenog torakocentezom (2).

Diseminacija bolesti u SŽS ili koštanu srž utječe na liječenje svih tipova NHL-a i zato zahtijeva posebnu pozornost u dijagnostičkim postupcima.

Definicija zahvaćenosti SŽS-a uključuje pacijente s intracerebralnom masom i limfomskim stanicama u cerebrospinalnom likvoru (1).

Snimanja mozga ne rade se rutinski, osim ako klinički ne postoje znakovi pareze moždanih živaca. Analiza cerebrospinalnog likvora najbolja je dijagnostička metoda za potvrdu bolesti u SŽS-u.

Stanice dobivene aspiracijom ili biopsijom koštane srži analiziraju se morfološki i citogenetski te imunofenotipiziraju protočnom citometrijom (2).

Povijesno se zahvaćenost koštane srži dijagnosticirala ako je morfološkom analizom u reprezentativnom uzorku aspirata nađeno više od 5% blasta, međutim upotrebom protočne citometrije i PCR-a, danas se rutinski mogu odrediti puno manji postotci malignih stanica. Razvojem modernih tehnika imunofenotipizacije, aditivna vrijednost biopsije koštane srži još je nejasna (1).

Zbog zabrinutosti oko kumulativne doze ionizirajućeg zračenja, MR može se razmotriti kao alternativa CT-u. MR superioran je za evaluaciju bolesti u SŽS-u i koristan za detekciju lokalnog zahvaćanja kostiju, a inferioran je za evaluaciju bolesti u plućima u odnosu na CT. MR cijelog tijela pokazao je veću osjetljivost za evaluaciju bolesti koštane srži od scintigrafije kostiju (18).

Scintigrafija kostiju može detektirati zahvaćenost kostiju tumorskim stanicama. Međutim, proširenost bolesti na kosti nije se pokazala prognostički bitnim zbog čega scintigrafija nije potrebna za detekciju okultnih promjena na kostima. Veće lezije na

kostima gotovo su uvijek simptomatske i mogu se detektirati jednostavnijim metodama poput RTG-a uz daljnju evaluaciju MR-om, ako je potrebno (1).

18F-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija (18F-FDG-PET) važna je u određivanju proširenosti bolesti te uspješnosti liječenja.

U svim agresivnim T i B-staničnim limfomima, nakupljanje 18F-FDG je veliko, što omogućuje preciznu identifikaciju svih lokalizacija bolesti.

18F-FDG PET i 18F-FDG PET u kombinaciji s CT-om, zamijenili su galij (67Ga) i scintigrafiju kostiju u određivanju stadija bolesti.

U usporedbi s galijem, FDG-PET isporučuje nižu dozu zračenja uz bolju prostornu rezoluciju, a pretraga se može provoditi na dan primjene radiofarmaka. Nadalje, pokazalo se da primjena FDG-PET/CT u trećine pacijenata mijenja stadij bolesti, rezultirajući modifikacijom terapije (18).

Nakon potpune obrade, pacijenti se svrstavaju u jedan od četiri stadija bolesti prema St. Jude sustavu, široko prihvaćenom za procjenu stadija bolesti dječjih NHL-a (Tablica 2). On uzima u obzir drukčiji obrazac širenja bolesti u usporedbi s Hodgkinovim limfomom, a posebno česte ektranodalne lokalizacije. Stadiji su definirani brojem i anatomskom distribucijom zahvaćenih lokalizacija te širenjem u koštano srž i SŽS.

St. Jude sustav pokazao se uspješnim u stratifikaciji intenziteta terapije u liječenju ovih bolesti (1).

Tablica 2. St. Jude stratifikacijski sustav za pedijatrijske ne-Hodgkinove limfome (1).

STADIJ	KARAKTERISTIKE
I	<p>Izolirana zahvaćenost jedne ekстранodalne strukture ili jedne anatomske regije limfnih čvorova pri čemu isključujemo zahvaćenost medijastinuma ili abdomena</p>
II	<p>Zahvaćenost jedne ekстранodalne strukture s pripadajućim regionalnim limfnim čvorovima</p> <p>Dvije ili više regije limfnih čvorova s iste strane dijafragme</p> <p>Dvije ekстранodalne strukture sa ili bez regionalnih limfnih čvorova s iste strane dijafragme</p> <p>Primarni tumor probavnog trakta (obično ileocekalno) sa ili bez zahvaćanja mezenterijalnih limfnih čvorova, koji je kompletno resektabilan</p>



<p style="text-align: center;"><b>III</b></p>	<p>Dvije ekstranodalne strukture sa suprotne strane dijafragme</p> <p>Dvije ili više regije limfnim čvorova ispod i iznad dijafragme</p> <p>Bilo koji primarni intratorakalni tumor (medijastinalni, pleuralni, timični)</p> <p>Ekstenzivna primarna intraabdominalna bolest</p> <p>Bilo koji paraspinalni ili epiduralni tumor, bez obzira na zahvaćenost drugih regija</p>
<p style="text-align: center;"><b>IV</b></p>	<p>Bilo što od navedenog uz inicijalno zahvaćanje SŽS-a, koštane srži ili oboje</p>

Većina djece je pri postavljanju dijagnoze T-LBL-a u 3. ili 4. stadiju bolesti (2).

### 3.1.7. LIJEČENJE

Trenutne terapijske opcije liječenja LBL-a temelje se na intenzivnoj kemoterapiji preuzetoj iz protokola za liječenje ALL-a uključujući i profilaksu širenja u SŽS, sa ili bez zračenja medijastinuma, ovisno o vrsti protokola i ranom odgovoru na terapiju. Stoga se moderni terapijski protokoli za LBL sastoje od indukcije remisije, rane SŽS profilakse, konsolidacijske terapije i završne terapije održavanja. Autologna ili alogena transplantacija matičnih stanica razmatra se kao opcija u pacijenata s visokim rizikom relapsa (19). Zbog brzog rasta i kratkog vremena podvostručenja tumora, potrebno je terapiju početi što je ranije moguće kako bi se spriječile potencijalno smrtonosne komplikacije poput opstrukcije dišnog puta, sindroma gornje šuplje vene i tamponade srca (20).

Inicijalni pristup pacijentima s velikim medijastinalnim tumorom može biti zahtjevan ako dođe do opstrukcije dišnog puta, kompresije velikih krvnih žila ili brze progresije pleuralnog ili perikardijalnog izljeva. U tim slučajevima nije opravdano odgađati terapiju s ciljem postavljanja dijagnoze, budući da primjena kortikosteroida trenutno dovodi do smanjenja tegoba (19).

Uporaba protokola za liječenje leukemija dovela je do znatnog porasta preživljenja u djece oboljele od LBL (19). Impresivne rezultate dala je njemačka grupa autora koristeći NHL-BFM 90 protokol kod pacijenata s T-LBL-om. Protokol počinje devetotjednom indukcijom s osam kemoterapeutika, praćeno s osam tjedana konsolidacije uključujući primjenu metotreksata za profilaksu širenja u SŽS.

Za pacijente u 3. i 4. stadiju slijedi sedam tjedana intenzivirane terapije i zračenje SŽS-a prije terapije održavanja. Uz medijan praćenja od 4,5 godine, procijenjeno petogodišnje preživljenje bez događaja bilo je 90%. Glavne su razlike njihove strategije u odnosu na prethodne: učestalost intenzivne terapije (uključujući antracikline i ciklofosfamid) unutar prvih sedam mjeseci, uporaba visokih doza metotreksata i primjena deksametazona. Kod svih pacijenata kod kojih je došlo do povrata bolesti, to se dogodilo unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze. Za razliku od toga, u drugim studijama, relapsi su se događali unutar petogodišnjeg razdoblja od postavljanja dijagnoze. To bi sugeriralo da je prevencija kasnih relapsa ranom intenzifikacijom terapije pridonijela povoljnim rezultatima ove studije (21).

### 3.1.7.1. Indukcija remisije

Remisija podrazumijeva odsutnost svih znakova bolesti kliničkim pregledom i analizom periferne krvi. Za indukciju remisije prema NHL-BFM 90 protokolu koristi se kombinacija vinkristina, prednizona i dodatnih citotoksičnih lijekova kao što su daunorubicin, doksorubicin i l-asparaginaza (20).

Vinkristin, antitumorski kemoterapeutik prirodnog podrijetla, inhibira polimerizaciju tubulina, čime remeti spajanje mikrotubula i prekida mitozu što rezultira staničnom smrću. Glavni mu je štetni učinak koji ograničava dozu neurotoksičnost, a uobičajeno se očituje osjetnom neuropatijom, rjeđe poremećajem autonomnog živčanog sustava (ortostatska hipotenzija, retencija urina, konstipacija, paralitički ileus) (22). Gabapentin može pomoći u kontroli ozbiljne ili refraktorne boli ili parestezija povezanih s osjetnom neuropatijom (2).

Prednizon je sintetski glukokortikoid koji se u organizmu brzo pretvara u aktivni produkt prednizolon. Za glukokortikoide se smatra da interferiraju sa staničnim ciklusom aktiviranih limfatičnih stanica. Poprilično su citotoksični za određene podskupine limfocita T, no njihov učinak na imunosti sustav vjerojatno je više posljedica sposobnosti da modificiraju staničnu funkciju nego izravne citotoksičnosti.

Daunorubicin i doksorubicin spadaju u antraciklinske antibiotike, koji svoj citotoksični učinak ostvaruju četirima glavnim mehanizmima: inhibicijom topoizomeraze II, interkalacijom (visokospecifično umetanje između parova baza nukleinskih kiselina), stvaranjem slobodnih radikala semikvinona i kisika te vezanjem za membranu stanice s posljedičnim poremećajem transporta tekućine i iona (22). Iako je akutna srčana toksičnost povezana s antraciklinima rijetka u primijenjenim dozama, preporučuju se periodični pregledi srčane funkcije nakon završetka terapije budući da i mala ozljeda srčanog mišića s godinama preživljenja može postati klinički značajna (2).

L-asparaginaza je enzim koji hidrolizira cirkulirajući L-asparagin, a njegov manjak inhibira sintezu proteina. Može uzrokovati poremećaje različitih čimbenika koagulacije pa štetni učinci uključuju i sklonost zgrušavanju krvi i sklonost krvarenju (22).

Primjena kemoterapije može dovesti do masivne lize tumorskih stanica s posljedičnim oslobađanjem kalija, fosfata i purina u krvotok. To će dovesti do odlaganja urata, ksantina i fosfata u bubrežnim tubulima što narušava bubrežnu funkciju. Ovaj metabolički poremećaj naziva se sindrom lize tumora (2).

Zato je prilikom indukcije terapije važna obilna hidracija te pažljivo praćenje diureze, vrijednosti kreatinina, elektrolita, ureje i jetrenih enzima (20).

### 3.1.7.2. SŽS profilaksa

T-LBL rijetko zahvaćaju SŽS kod inicijalne prezentacije bolesti (23).

Međutim, zbog veće učestalosti kod relapsa (19), SŽS profilaksa sastavni je dio svih LBL terapijskih protokola (21)(23). Intratekalna primjena kemoterapije dovoljna je za djecu u ranim stadijima bolesti. Primjenjuje se metotreksat, sam ili u kombinaciji s citarabinom i hidrokortizonom (20).

Metotreksat je analog folne kiseline koji ometa sintezu tetrahidrofolata, glavnog nosača ugljika u enzimskim procesima *de novo* sinteze aminokiselina metionina i serina. Inhibicijom tih metaboličkih procesa ometa sintezu DNA, RNA i ključnih staničnih proteina. Unutarstanično zadržavanje njegovih metabolita u tumorskim stanicama od ključne je važnosti za njegov terapijski učinak. Glavni štetni učinci uključuju mukozitis, proljev te mijelosupresiju s neutropenijom i trombocitopenijom (22). Sistemska primjena visokih doza metotreksata također pridonosi prevenciji SŽS relapsa (24). Kod pacijenata u 3. i 4. stadiju bolesti upitna je profilaktična radioterapija SŽS-a.

NHL-BFM 90 studija pokazala se uspješnom, budući da je uz visoke doze metotreksata smanjila dozu zračenja za djecu u 3. i 4. stadiju bolesti na 12 Gy i postigla samo jedan relaps u SŽS u skupini od 105 pacijenata (21). Zbog visokog rizika toksičnosti koja može uzrokovati neurokognitivne poremećaje ili sekundarne malignitete, krajnji je cilj izbaciti upotrebu radioterapije SŽS-a u profilaktičke svrhe (19).

U idućoj, NHL-BFM 95 studiji, testirali su mogućnost izbacivanja profilaktične kranijalne radioterapije za SŽS-negativne pacijente stadija bolesti 3 i 4.

Petogodišnje preživljenje bez događaja bilo je 88% uz tri relapsa u SŽS, za razliku od 90% i 1 relaps u SŽS u NHL-BFM 90 studiji (25).

Children's Oncology Group (COG) u svojoj studiji nije našla razliku u petogodišnjem preživljenju bez događaja za različite vrste SŽS profilakse (intratekalno metotreksat u usporedbi s visokim dozama metotreksata u terapiji održavanja) ili uz intenzifikaciju intratekalnog MTX, uz kumulativnu incidenciju SŽS relapsa od samo 1,2% (26).

### 3.1.7.3. Konsolidacijska terapija

Nakon postignute remisije i oporavka hematopoeze, važno je nastaviti s terapijom bez koje bi do povratka bolesti došlo unutar nekoliko tjedana ili mjeseci.

Kombinacije citotoksičnih lijekova smanjuju broj preostalih tumorskih stanica i sprječavaju razvoj rezistencije na jedan kemoterapeutik (20). Primjenjuju se ciklofosamid, citarabin i 6-merkaptopurine (6-MP) (27).

Ciklofosamid je alkilirajući lijek, inaktivan u svom osnovnom obliku. Njegov glavni aktivni metabolit je fosforamid iperit koji se poprijeko veže za DNA i tako priječi njezino kopiranje. Od neželjenih popratnih pojava, uzrokuje mučninu i povraćanje.

Citarabin inhibira sintezu i popravak DNA, a njegova je klinička aktivnost zbog brze razgradnje usko povezana s točnim doziranjem, te se lijek primjenjuje u kontinuiranoj infuziji.

6-MP inhibira *de novo* sintezu purinskih nukleotida, a njegovi metaboliti mogu se ugraditi u DNA i RNA što čini dodatni citotoksični učinak. Njegova primjena može dovesti do mijelosupresije, imunosupresije i hepatotoksičnosti (22).

#### 3.1.7.4. Terapija održavanja

Terapija održavanja sprječava povratak bolesti, a traje između 1,5 i 2,5 godine. Sastoji se od svakodnevne primjene 6-merkaptopurina i tjedne primjene metotreksata. Potrebno je redovito pratiti stanje djeteta i njegovu krvnu sliku te nastojati omogućiti život što sličniji onom prije bolesti (20). Daljnje usavršavanje terapije usmjerava se prema smanjenju komplikacija.

#### 3.1.7.5. Terapija relapsa/refraktorne bolesti

U liječenju relapsa ili refraktornog LBL-a koriste se isti principi kao i kod relapsa ili refraktornog ALL-a, uz manje razlike kao što je mogućnost dodatne radioterapije lokalne bolesti. Strategija se temelji na indukciji nove remisije uz alogeničnu transplataciju matičnih stanica, što je često neuspješno zbog brze progresije bolesti, toksičnosti terapije ili nedostatka HLA kompatibilnog donora.

U Njemačkoj BFM studiji u kojoj je postotak refraktornih bolesti i relapsa bio 10%, terapija spašavanja bila je uspješna u njih samo 14%, a dugogodišnje preživljenje postignuto je u samo nekoliko pacijenata nakon alogene transplatacije matičnih stanica (19).

Uz transplataciju matičnih stanica, nekoliko je novijih terapijskih opcija kojima se nastoji poboljšati preživljenje u slučaju relapsa ili refraktornog LBL. Nelarabin, purinski nukleozidni antimetabolit, 2005. godine je odobren za liječenje T-ALL/LBL-a u pacijenata svih dobnih skupina (28).

Nelarabin nije citotoksični lijek, nego predlijek koji se nakon intravenske primjene brzo demetoksilira u aktivni metabolit ara-G (9-b-d-arabinofuranosilgvanin).

Jednom kad uđe u stanicu, ara-G je fosforiliran djelovanjem enzima deoksicitidin kinaze i deoksivanin kinaze, a posljedična akumulacija unutarstaničnog ara-GTP-a inhibira sintezu DNA. Ara-G je značajno toksičniji za T limfoblaste u odnosu na druge tipove leukemijskih stanica, vjerojatno zbog povećane akumulacije ara-GTP-a u T limfocitima u odnosu na limfocite B. Osim toga, deoksivanin značajnije inhibira proliferaciju T limfoblasta nego zrelih T stanica (29).

Uporaba nelarabina u liječenju pedijatrijskih refraktornih T staničnih maligniteta dovela je do odgovora u 55% slučajeva u skupini pacijenata s prvim relapsom (29). Međutim, zbog toksičnosti pri primjenjenoj dozi, novije studije ispitivale su njegovu djelotvornost u kombinaciji s drugim kemoterapeutičima (28). *Forodesine*, oralno bioraspoloživi inhibitor nukleozidne fosforilaze, drugi je lijek čija se uloga razmatra u liječenju refraktornih T-LBL-a (19).

### 3.1.7.6. Kasni učinci liječenja limfoma

Kasni učinci mogu se manifestirati mjesecima ili godinama nakon završetka liječenja. Uključuju sekundarne malignitete, organske disfunkcije i psihosocijalne posljedice, koji mogu biti rezultat kirurških zahvata, kemoterapije, zračenja ili njihove kombinacije. Rizik za razvoj sekundarnih maligniteta u preživjelih od NHL-a je, čini se, znatno niži u usporedbi s Hodgkinovim limfomom (1). Prema podacima CCSS-a kumulativni rizik nakon 20 godina iznosi 1,9% i najniži je u usporedbi s djecom preživjelom nakon liječenja drugih malignih bolesti.



Međutim, u analizu podataka uključene su samo bolesti koje su se razvile pet ili više godina od dijagnoze NHL-a, zbog čega je rizik sekundarnog AML-a vjerojatno podcijenjen, budući da on obično ima kraće vrijeme latencije (30).

U istraživanju izoliranog centra s 497 pacijenata koji su preživjeli pedijatrijski NHL, najčešća sekundarna maligna bolest bila je AML. U toj je studiji kumulativna incidencija sekundarnih maligniteta nakon 20 godina bila 4,8% (31).

Zbog heterogenosti podtipova NHL-a, neurokognitivni kasni učinci kod preživjele djece nisu dobro istraženi. Međutim, zbog sličnosti terapije LBL-a i ALL-a, posebno intratekalne primjene MTX-a i zračenja mozga koji su glavni rizični čimbenici, može se pretpostaviti da su i posljedice slične, a one su kod preživjelih od ALL-a dobro poznate. Toksičnost terapije za mozak može se manifestirati poteškoćama u školovanju, poremećajem pažnje i neverbalnih kognitivnih vještina (2). U usporedbi sa svojom braćom i sestrama, djeca koja su preživjela NHL-e, imaju statistički značajno povećan rizik za nezavršavanje školovanja (OR = 1,8; 95% CI 1,15 – 2,78) (32).

Dobro je poznata kardiomiopatija povezana s primjenom doksorubicina u pacijenata preživjelih od NHL-a, koja se može manifestirati puno godina nakon završenog liječenja. Pritom je rizik povećan kod djevojčica, kumulativne doze veće od 200–300 mg/m<sup>2</sup> i mlađe dobi u vrijeme ekspozicije (2).

Osobe koje su preživjele pedijatrijske limfome pod povećanim su rizikom za smanjenje mineralne gustoće kostiju povezane s primjenom kortikosteroida i zračenjem mozga. Ženski spol, manjak estrogena i hormona rasta dodatni su čimbenici rizika. Međutim, učestalost i težina ovog kasnog učinka razlikuju se među studijama, pa je ukupan rizik još uvijek nedefiniran (2).

### 3.1.8. PROGNOZA

Uz današnje terapijske protokole, petogodišnje preživljenje bez događaja moguće je postići u 75 – 85% pacijenata (33)(34)(35).

Bez obzira na prihvatljive stope preživljenja, zbog nedostatka prognostičkih čimbenika, nije moguće realizirati koncept terapije prilagođene riziku (36).

Budući da je preživljenje nakon relapsa T-LBL-a samo 14% (37), važno je identificirati pacijente s povećanim rizikom kako bi se intenzifikacijom terapije prevenirao relaps.

Suvremeni terapijski protokoli povezani su sa znatnim kratkoročnim i dugoročnim nuspojavama koje se mogu izbjeći smanjenjem intenziteta terapije u pacijenata s niskim rizikom, bez utjecaja na konačni ishod liječenja (36).

Dob i spol nisu pokazali prognostičku vrijednost kod pacijenta oboljelih od T-LBL.

U petogodišnjem razdoblju praćenja, bez relapsa znatno je više dječaka u odnosu na djevojčice oboljele od T-LBL-a. Zbog takve razlike među spolovima, utjecaj dobi analiziran je posebno za dječake, a posebno za djevojčice.

U muških pacijenata s T-LBL-om nije bilo značajne razlike u petogodišnjem razdoblju bez događaja među različitim dobnim skupinama. S druge strane, u djevojčica se petogodišnje razdoblje bez događaja smanjuje s dobi starijom od 9 godina i značajno je lošije u adolescentica u odnosu na djevojčice između 5 i 9 godina (38).

Prisutnost medijastinalne mase, diseminacija u SŽS i splenomegalija ne utječu na prognozu pacijenata s T-LBL limfomom ( $p = 0,08$ ).

Značajne razlike u ishodu liječenja nema ni između pacijenata u 3. i 4. stadiju bolesti ( $p = 0,43$ ) (24).

Malo se zna o genetskim promjenama pedijatrijskih T-LBL-a, prvenstveno zbog manjka adekvatnih uzoraka za analizu. NHL-BFM studija ispitala je nekoliko genetskih promjena i njihov prognostički značaj na uzorku od 217 pacijenata s T-LBL-om između 1995. i 2012. godine. Najvažnijom se pokazala LOH (loss of heterozygosity) mutacija na 6. kromosomu koja je detektirana u 12% pacijenata i statistički značajno povezana s lošijih ishodom. Preživljenje bez događaja u skupini s pozitivnom LOH mutacijom bila je 27%, za razliku od one bez mutacije u kojoj je bila 86% (36).

### 3.2. NOVI LIJEKOVI U LIJEČENJU LBL

Nekoliko je novijih lijekova za koje se vjeruje da će poboljšati ishode liječenja ALL-a i LBL-a. Najveće otkriće predstavljaju citotoksična monoklonska protutijela (rituksimab, inotuzumab ozogamicin, blinatumomab) koja su učinkovita kod akutne limfoblastične leukemije, kronične limfocitne leukemije i ne-Hodkinovog limfoma B-imunofenotipa, ali se zbog manje učestalosti B-LBL-a u pedijatrijskoj dobi manje upotrebljavaju (19). Novije terapijske opcije relapsa ili refraktornih novotvorina T imunofenotipa znatno su skromnije (39).

Između nekoliko potencijalnih aktivnih molekula, NOTCH1 inhibitori najzanimljiviji su zbog centralne uloge aktivacijske NOTCH1 mutacije u patogenezi T-ALL/LBL-a. Blokirajući NOTCH1 aktivaciju, inhibitori gama sekretaze mogli bi imati terapijsku vrijednost, ali gastrointestinalna toksičnost i nemogućnost postizanja adekvatne doze kompliciraju njihov razvoj (19).

NOTCH mutacije pojavljuju se u širokom spektru limfocitnih malignih bolesti i intenzivno se razmatraju kao moguća meta ciljane terapije.

U T-ALL-u NOTCH1 mutacije zahvaćaju izvanstaničnu negativnu regulatornu regiju što dovodi do konstitutivne aktivacije receptora (40). Konstitutivna aktivacija tog signalnog puta povezana je s ekscesivnom proliferacijom i zaustavljenom diferencijacijom što pridonosi razvoju zloćudne bolesti (41). Ostale NOTCH1 mutacije u T-ALL dovode do smanjene razgradnje NOTCH-a nakon ligandom posredovane aktivnosti.

Zaključno, djelovanje na NOTCH ligand-receptor interakcije moglo bi imati terapijske benefite (40). 2004. godine opisane su NOTCH1 mutacije u više od polovice pacijenata s T-ALL-om, što NOTCH1 čini najčešćim onkogenom te bolesti (42).

Iako mutacije NOTCH receptora nisu jedinstvene za T-stanične malignitete, privlačna su meta za liječenje bolesnika s relapsom/refraktornim T-LBL-om, kod kojih nema puno drugih terapijskih opcija, ili kao potencijalna prva linija terapije s ciljem reduciranja toksičnosti kemoterapije (39).

Trenutno je u prvoj fazi istraživanja studija koja ispituje učinkovitost i toksičnost inhibitora gama sekretaze novije generacije, BMS-906024 (NCT01363817), u liječenju pacijenata s T-ALL-om i T-LBL-om. Rani rezultati pokazuju kompletnu remisiju u jednog pacijenta s leukemijom i najmanje 50%-tno smanjenje udjela blasta u koštanoj srži u njih još sedam. Najčešće zabilježena nuspojava je dijareja, koja se dobro tolerira uz primjenu kortikosteroida. Za sada, nijedan pedijatrijski pacijent nije liječen s BMS-906024 (43).

Brentuksimab vedotin (anti-CD30 monoklonsko protutijelo) moguća je imunoterapija relapsa ili refraktornih T-LBL-a. Ekspresija CD30 antigena detektirana je u 38% slučajeva T-ALL-a u studiji koja je evaluirala 34, pretežno odrasla bolesnika (44).

Kod T-ALL-a, CD30 ekspresija se povećava za vrijeme primjene visokih doza kemoterapije što sugerira da bi anti-CD30 ciljana terapija mogla biti dobra opcija za pacijente s refraktornom bolesti ili relapsom (44).

## **4. CILJEVI RADA**

Cilj je ovog rada analizirati i prikazati karakteristike pacijenata i njihove kliničke slike pri inicijalnoj prezentaciji ne-Hodgkinovog T-LBL-a. Osim toga, cilj nam je utvrditi ukupno preživljenje djece oboljele od ne-Hodgkinovog T-LBL-a, liječene u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2002. godine do 31. prosinca 2017. godine.

## **5. ISPITANICI I METODE**

### **5.1. ISPITANICI**

U ovo istraživanje uključeni su svi pacijenti oboljeli od T-LBL ne-Hodgkinovog limfoma liječeni u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2002. godine do 31. prosinca 2017. godine. Ispitivanu skupinu čini 19 pacijenata.

## 5.2. METODE

Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su opći podatci o pacijentima (spol i dob pri postavljanju dijagnoze), podatci o inicijalnoj prezentaciji bolesti (prisutnosti medijastinalne mase, perikardijalnog i pleuralnog izljeva, prisutnosti bolesti u koštanoj srži i središnjem živčanom sustavu, laboratorijske vrijednosti leukocita, hemoglobina, trombocita i laktat dehidrogenaze), te podatci o liječenju (korišteni terapijski protokoli i eventualni smrtni ishod).

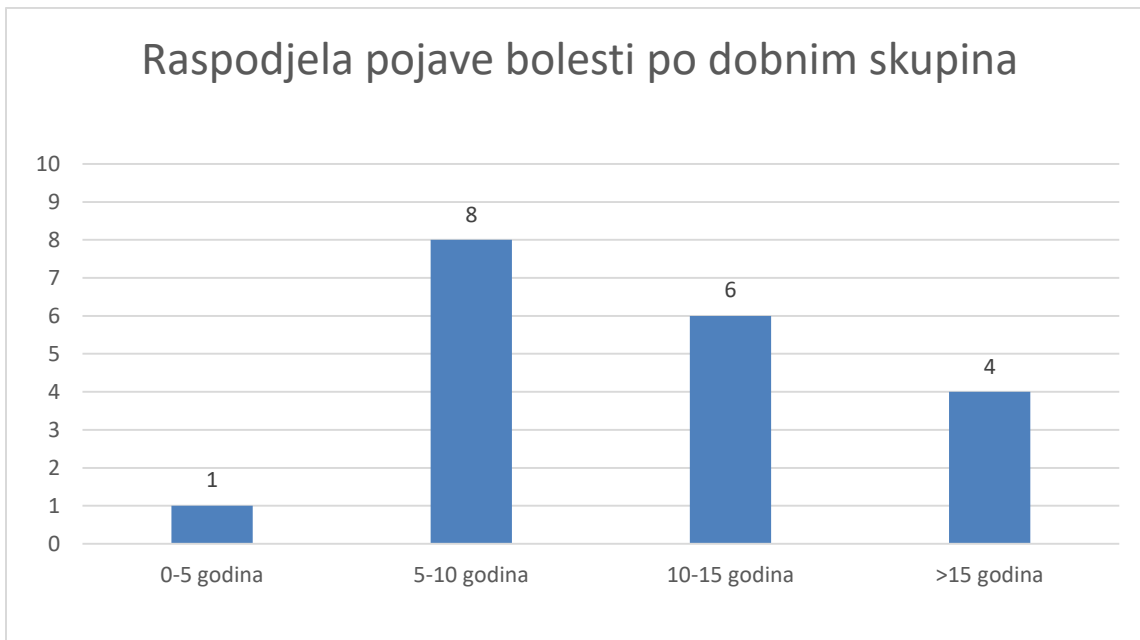
Preživljenje bolesnika prikazano je Kaplan-Meierovom metodom.

## 6. REZULTATI

Od ukupno 19 pacijenata, 14 je dječaka (73,68%) i 5 djevojčica (26,32%).

Uspoređujući dob pri postavljanju dijagnoze, pacijente smo podijelili u 4 skupine: mlađi od 5 godina, između 5 i 10 godina, između 10 i 15 godina, te stariji od 15 godina.

Samo je jedno dijete mlađe od 5 godina, stoga na prvu skupinu otpada 5,26%, na drugu, najbrojniju 42,11%, u trećoj se nalazi 31,58%, a preostalih 21,05% čine stariji od 15 godina (slika 6.1.).

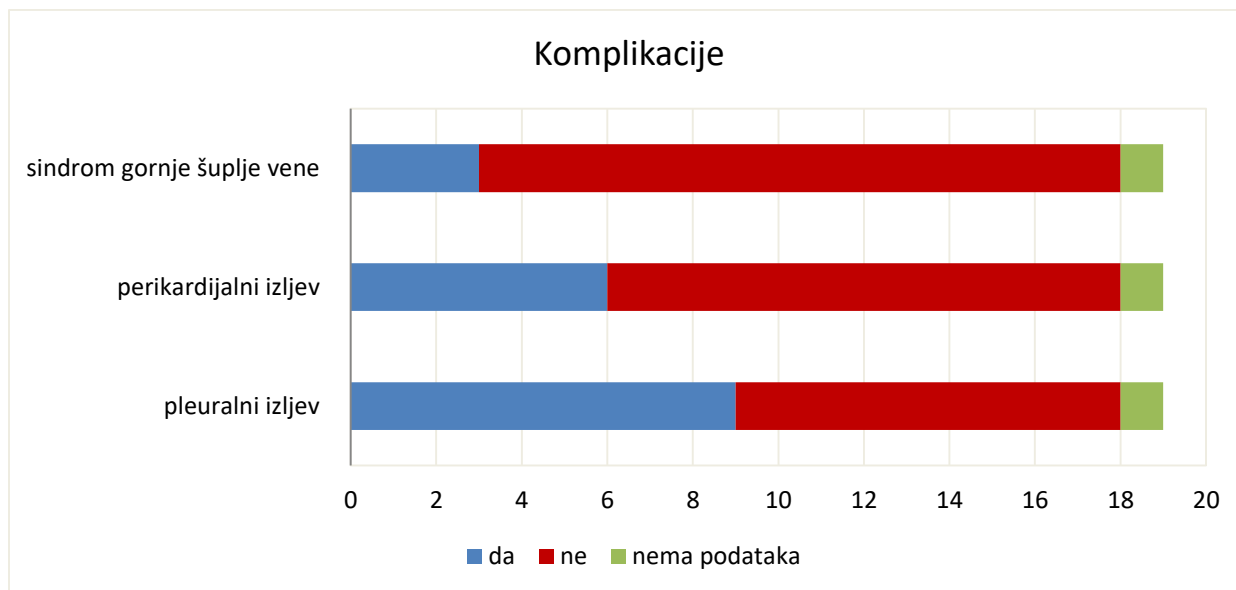


Slika 6.1. Raspodjela pojave bolesti po dobnim skupinama

17 pacijenta prezentiralo se tumorskom masom u medijastinumu (94,44%), a od njih, u 9 pacijenata (52,94%) ona je bila praćena pleuralnim izljevom.

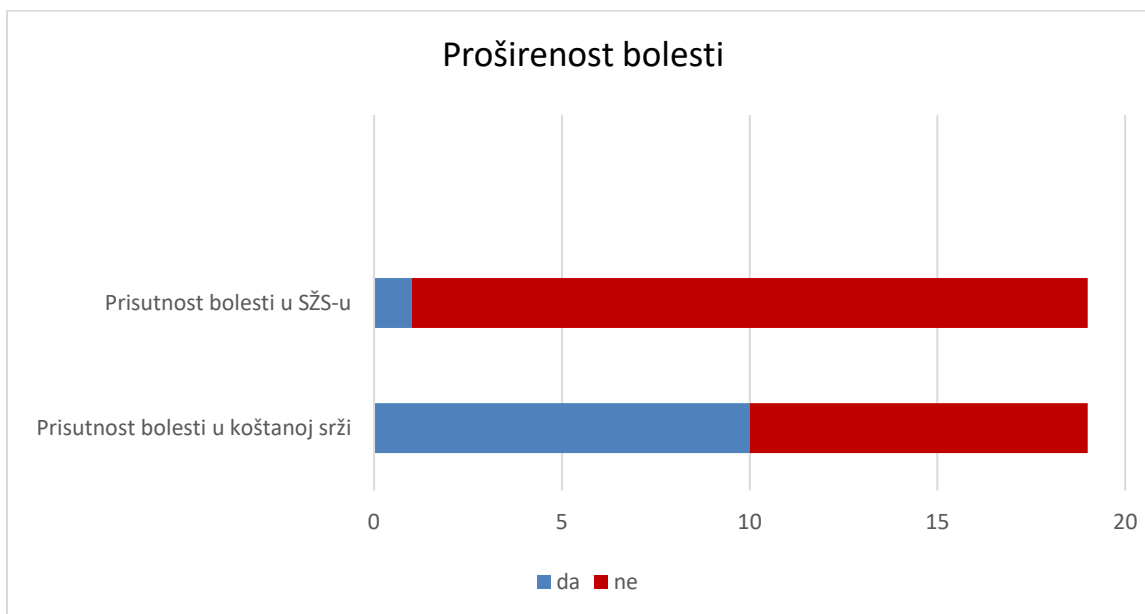
Perikardijalni izljev i sindrom gornje šuplje vene rjeđe su komplikacije koje su bile prisutne u 6 (33,33%) odnosno 3 (16,67%) (slika 6.2.) pacijenta prilikom postavljanja dijagnoze T-LBL-a.





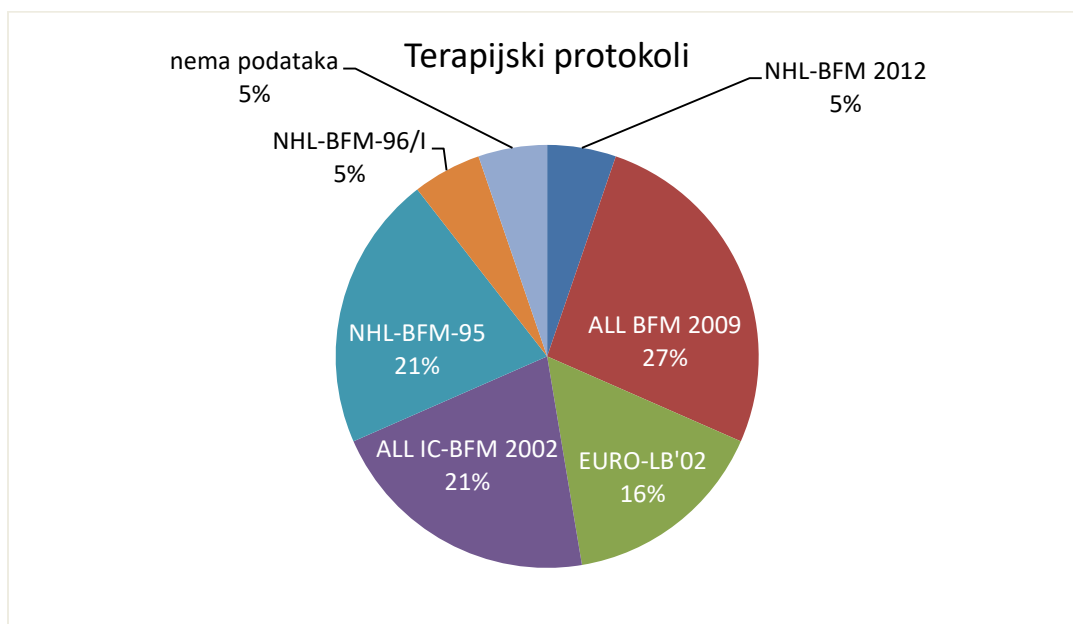
Slika 6.2. Komplikacije

Bolest se proširila na koštanu srž u 10 pacijenata (52,63%), a zahvatila je SŽS kod samo jednog pacijenta (5,26%) (slika 6.3.).



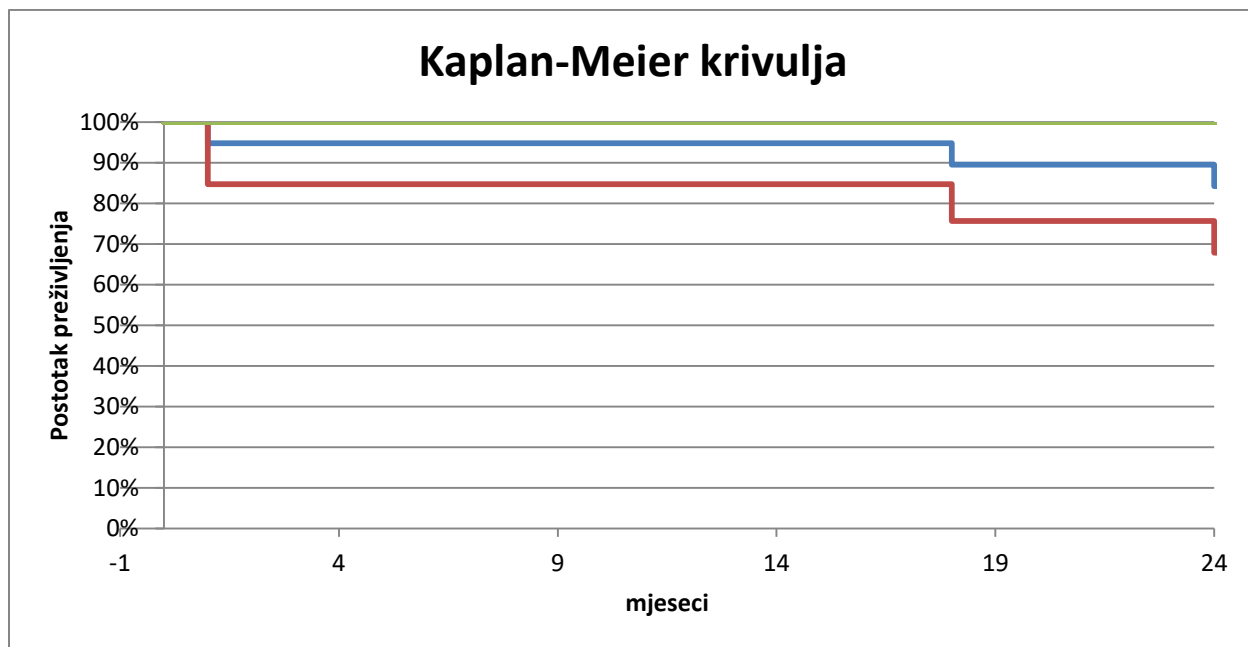
Slika 6.3. Proširenost bolesti

Za liječenje su korišteni različiti terapijski protokoli (slika 6.4.), ali zbog malog broja pacijenata nije moguće analizirati utjecaj različitih terapijskih protokola na ishod liječenja.



Slika 6.4. Terapijski protokoli

Na slici 6.5. prikazano je ukupno preživljenje djece oboljele od T-LBL-a uključene u ovo istraživanje. Od 19 praćene djece, preživjelo je njih 16 (84,21%; 95% CI 67,81–100).



Slika 6.5. Grafički prikaz ukupnog preživljenja djece oboljele od T-LBL

Uspoređujući ovisnost preživljenja o spolu, utvrdili smo bolje preživljenje dječaka (85,71%) u odnosu na djevojčice (80%), ali bez statistički značajne razlike ( $p = 0,764$ ) (slika 6.6.)



Slika 6.6. Preživljenje po spolu

## 7. RASPRAVA

U ovom radu donosimo pregled podataka pacijenata oboljelih od ne-Hodgkinovog T-LBL, liječenih u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2002. godine do 31. prosinca 2017. godine. Prikazali smo podatke za sve oboljele u tom razdoblju, što je ukupno 19 pacijenata u dobi od 4 do 17 godina.

Osnovne epidemiološke podatke usporedili smo s podacima dostupnim u literaturi. U istraživanju BFM grupe o utjecaju dobi i spola na kliničke karakteristike i ishode liječenja, T-LBL 2,5 puta češće se pojavljuje u dječaka (38), a u istraživanju EURO-LB02 grupe, čak tri puta češće (23). 73,68% naših ispitanika bili su dječaci, što bi odgovaralo 2,8 puta većoj učestalosti bolesti u muškog spola.

Medijan dobi u oba je istraživanja bio 8,8, dok za našu ispitivanu skupinu iznosi 10 godina.

EURO-LB02 istraživanje analiziralo je karakteristike kliničke slike kod inicijalne prezentacije bolesti i postavljanja dijagnoze s ciljem pronalaska eventualnih rizičnih čimbenika povezanih s lošijim ishodom. U navedenom je istraživanju medijastinalna tumorska masa bila prisutna u 93% pacijenata s T-LBL-om, diseminacija bolesti u koštanu srž u 19%, a diseminaciju u SŽS u 4% (23). Prisutnost bolesti u koštanoj srži od 18% i u SŽS-u od 3% pacijenata oboljelih od T-LBL-a navode i autori BFM grupe u svom istraživanju (38). Tumorska masa u medijastinumu vodeća je karakteristika i naše skupine pacijenata, prisutna u 94% slučajeva.

Međutim, u naših je pacijenata puno veća učestalost diseminacije bolesti u koštanu srž (53%), dok je diseminacija u SŽS bila prisutna samo u jednog pacijenta (5%).

Budući da smo istraživanjem obuhvatili pacijente u petnaestogodišnjem razdoblju, u njihovu su liječenju korišteni različiti terapijski protokoli. Najzastupljeniji od njih je ALL BFM 2009 s 27%, a zatim ALL BFM 2002 i NHL-BFM-95, oba s po 21%. U skupinama pacijenata liječenih ALL BFM 2009 i ALL BFM 2002 protokolom, po jedan je pacijent preminuo. Međutim, zbog malog ukupnog broja pacijenata, ne možemo analizirati značajnost korištenog terapijskog protokola na ishod liječenja.

Nevjerojatan rezultat 90%-tnog petogodišnjeg preživljenja djece oboljele od T-LBL u istraživanju BFM grupe (21), u kasnijim istraživanjima nije ponovljen (23)(38).

U navedenom istraživanju, nijedan od istraživanih prognostičkih čimbenika (spol, dob, stadij bolesti, vrijednosti LDH-a, kompletna redukcija tumora 33. dan kemoterapije, imunofenotip, rezidualni tumor na kraju indukcijske faze) nije doveo do statistički značajne razlike u preživljenju (21).

EURO-LB02 istraživanje započeto je s ciljem evaluacije utjecaja zamjene prednizona deksametazonom u indukcijskoj fazi kemoterapije na preživljenje oboljelih o T-LBL, ali ono je ranije zatvoreno te na ta pitanja nije odgovorilo. Međutim, autori su iznijeli rezultate petogodišnjeg preživljenja od 82%. Lošiji rezultat u odnosu na prethodno navedeno istraživanje posljedica je većeg broja toksičnih smrti i SŽS relapsa. Pritom je deksametazon bio učinkovitiji u prevenciji SŽS relapsa, ali uz veću toksičnost. U pacijenata koji su primali deksametazon u fazi indukcije značajno su češće bile hematološke toksičnosti, infekcije, stomatitis, tromboza, aritmije i periferna neurotoksičnost.

Te su nuspojave bile povezane sa značajnim kašnjenjem u inicijaciji indukcijske faze Ib (medijan od 4 dana za pacijente koji su primali deksametazon, medijan od jednog dana za pacijente koji su primali prednizon) (23).

Rezultati istraživanja BFM grupe o utjecaju dobi i spola na kliničke karakteristike i ishode liječenja svih podtipova NHL-a, pokazali su statistički značajnu razliku u preživljenju između djevojčica i dječaka samo za T-LBL. Petogodišnje preživljenje djevojčica bilo je 77%, a dječaka 87% ( $p = 0,029$ ). Zbog takve razlike među spolovima, utjecaj dobi analiziran je posebno za dječake i djevojčice. U muških pacijenata oboljelih od T-LBL-a nije bilo značajne razlike među dobnim kategorijama. Međutim, u djevojčica se petogodišnje preživljenje smanjuje u dobi starijoj od 9 godina i značajno je lošije u adolescentica nego u dobnoj skupini od 5 do 9 godina. Također, evaluiran je utjecaj spola u svakoj pojedinoj dobnoj kategoriji. Petogodišnje preživljenje bilo je značajno lošije za ženske pacijentice u dobnim kategorijama od 10 do 14 godina i od 15 do 18 godina (38).

U našoj je skupini ispitanika ukupno preživljenje 84%, što je u skladu s rezultatima navedenim u dostupnoj literaturi.

## 8. ZAKLJUČAK

Iako se uporabom terapijskih protokola za ALL preživljenje LBL-a znatno poboljšalo, poseban izazov predstavljaju pacijenti kod kojih dolazi do povrata bolesti. U toj skupini pacijenata preživljenje dramatično pada, a terapijske opcije se znatno smanjuju. Kemoterapeutici, s druge strane, nose veliki rizik kratkoročnih i dugoročnih posljedica zbog čega intenzifikacija terapije za prevenciju relapsa nije prihvatljiva za sve pacijente. U literaturi postoje podatci o lošijem preživljenju djevojčica, posebno starije dobi, međutim pravi prognostički čimbenici još uvijek nisu identificirani.

U ovom istraživanju utvrđeno preživljenje od 84% u skupini pacijenata oboljelih od T-LBL ne-Hodgkinovog limfoma liječenih u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2002. godine do 31. prosinca 2017. u skladu je s rezultatima dobivenim u drugim inozemnim centrima. Budući da je riječ o rijetkim bolestima, potrebna su dodatna istraživanja koja će dovesti do razvoja novih, ciljanih i manje toksičnih terapijskih opcija.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Ernestu Biliću na trudu, angažmanu i pomoći oko izrade ovog rada.

Hvala mojim roditeljima što su mi osigurali sve preduvjete za bezbrižno djetinjstvo i nesmetano obrazovanje. Svojim ste me primjerom naučili što znači predan, marljiv i pošten rad. Hvala i na svemu onome što se podrazumijeva: nesebičnoj ljubavi i podršci koju često nisam dovoljno cijenila.

Hvala mami koja je često svoje želje i obaveze podređivala mojima. Bez tvoje ogromne podrške moje dosadašnje školovanje ne bi bilo moguće.

Hvala Tati, mom najvećem uzoru, na ljubavi prema znanju koju je usadio u mene.

Hvala mojoj sestri Nini na gramatičko-pravopisnim korekcijama ovog rada te na nesebičnom dijeljenju svojih iskustava, savjeta i knjiga koji su mi olakšali cjelokupni studij.

I na kraju, hvala Luki, na nepresušnoj ljubavi, razumijevanju i podršci. Uz tebe je sve izgledalo manje strašno.



## 10. LITERATURA

1. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8. izd. Philadelphia: Elsevier; 2015.
2. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP. Pediatric Lymphomas. Berlin: Springer; 2007.
3. Perkins SL. Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Dev Pathol.* 2000; 3(4): 374-390.
4. Lanzkowsky, P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5 izd. USA: Elsevier; 2005.
5. You MJ, Medeiros LJ, Hsi ED. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(3):411-22.
6. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006;107(1):265-76.
7. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res.* 1992;52(19):5465-5467.
8. Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev.* 2008;22(5):261-281.
9. Ripperger T, Beger C, Rahner N, Sykora KW, Bockmeyer CL, Lehmann U, Kreipe HH, Schlegelberger B. Constitutional mismatch repair deficiency and childhood leukemia/lymphoma—report on a novel biallelic MSH6 mutation. *Haematol Hematol*

- J. 2010;95(5):841-4.
10. Jaleco AC, Neves H, Hooijberg E, Gameiro P, Clode N, Haury M, i sur. Differential effects of Notch ligands Delta-1 and Jagged-1 in human lymphoid differentiation. *J Exp Med.* 2001;194(7):991-1002.
  11. Brou C, Logeat F, Gupta N, Bessia C, LeBail O, Doedens JR, i sur. A novel proteolytic cleavage involved in NOTCH signaling: the role of the disintegrin metalloprotease TACE. *Mol Cell.* 2000;5(2):207–216.
  12. Mumm JS, Schroeter EH, Saxena MT, Griesemer A, Tian X, Pan DJ, i sur. A ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of NOTCH1. *Mol Cell.* 2000;5(2):197–206.
  13. Palomero T, Lim WK, Odom DT, Sulis ML, Real PJ, Margolin A, i sur. NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(48):18261–18266.
  14. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, Morris JP 4<sup>th</sup>, i sur. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science.* 2004;306(5694):269–271.
  15. Samon JB, Castillo-Martin M, Hadler M, Ambesi-Impioabato A, Paietta E, Racevskis J, i sur. Preclinical analysis of the gamma-secretase inhibitor PF-03084014 in combination with glucocorticoids in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(7):1565–1575.
  16. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev.* 2008;29(2);53-60.
  17. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with

- malignant causes. *New Engl J Med.* 2007;356(18):1862-9.
18. Chung EM, Pavio M. Pediatric extranodal lymphoma. *Radiol Clin North Am.* 2016;54(4):727-746.
  19. Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: An updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol.* 2016;96(5):447-60.
  20. Imbach P, Kuhne T, Arceci RJ. *Pediatric Oncology.* 2.izd. Berlin: Springer; 2011.
  21. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, i sur. 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.* 2000;95(2):416-21.
  22. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
  23. Landmann E, Burkhardt B, Zimmermann M, Meyer U, Woessmann W, Klapper W, i sur. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. *Haematol Hematol J.* 2017;102(12):2086-96.
  24. Asselin BL, Devidas M, Wang C, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchison R, i sur. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood.* 2011;118(4):874-83.
  25. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Doerffel W, i sur. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system–negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):491-9.

26. Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, Lones M, Finlay JL, Weinstein H, i sur. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: results of the COG A 5971 trial: a report from the C hildren's O ncology G roup. *Brit J Haematol.* 2013;162(6):792-801.
27. McNeer, JL, Bleyer, A. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(6):e26989
28. Commander LA, Seif AE, Insogna IG, Rheingold SR. Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. *Brit J Haematol.* 2010;150(3):345-51.
29. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, Lampkin TA, Murgu A, Bernstein M, i sur. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3376-82.
30. Robison LL. The Childhood Cancer Survivor Study: a resource for research of long-term outcomes among adult survivors of childhood cancer. *Minn Med.* 2005; 88(4):45–49.
31. Leung W, Sandlund JT, Hudson MM, Zhou Y, Hancock ML, Zhu Y , i sur. Second malignancy after treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2001; 92(7):1959–1966.
32. Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, Zevon MA, Gibbs IC, Tersak JM, i sur. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2003;97:1115–1126

33. Asselin BL, Devidas M, Wang C, Pullen J, Borowitz MJ, Hutchison R, i sur. Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG 9404). *Blood*. 2011;118(4):874-83.
34. Angelini P, Rodriguez L, Zolaly M, Naqvi A, Weitzman S, Ablu O, i sur. Outcome and toxicity patterns in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma: a single institution experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1) e2018020.
35. Sandlund JT, Pui CH, Zhou Y, Behm FG, Onciu M, Razzouk BI, i sur. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia*. 2009;23(6):1127.
36. Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, Krieger D, Oschlies I, Niggli F, i sur. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood*. 2013;121(16):3153-60.
37. Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, Lang P, Lassay I, Dickerhoff R, i sur. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3363-3369.
38. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, i sur. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Brit J Haematol*. 2005; 131(1):39-49.
39. Kobos R, Terry W. Advances in therapies for non-Hodgkin lymphoma in children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):522-8.

40. Chiang MY, Radojcic V, Maillard I. Oncogenic Notch signaling in T and B cell lymphoproliferative disorders. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(4):362.
41. Suresh S, Irvine AE. The NOTCH signaling pathway in normal and malignant blood cell production. *J Cell Commun Signal*. 2015;9(1):5-13.
42. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JP, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science*. 2004;306(5694):269–271.
43. Zweidler-McKay PA, DeAngelo DJ, Douer D, Dombret H, Ottmann OG, Vey N, et al. The Safety and Activity of BMS-906024, a Gamma Secretase Inhibitor (GSI) with Anti-Notch Activity, in Patients with Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL): Initial Results of a Phase 1 Trial. *Blood*. 2014;124(21):968-968;
44. Zheng W, Medeiros LJ, Young KH, Goswami M, Powers L, Kantarjian HH, Thomas DA, Cortes JE, Wang SA. CD30 expression in acute lymphoblastic leukemia as assessed by flow cytometry analysis. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(3):624-7.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11. rujna 1995. godine u Zagrebu.

Nakon završene osnovne škole paralelno sam pohađala i s izvrsnim uspjehom završila prirodoslovno-matematičku, XV. gimnaziju u Zagrebu i srednju plesnu školu, Umjetničku školu Franje Lučića (smjer scenski plesač) u Velikoj Gorici.

2014. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Nagrađena sam Dekanovom nagradom za najboljeg studenta druge godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u akad. god. 2015./2016.

Tijekom studija bila sam demonstrator na Katedri za internu medicinu – predmet Klinička propedeutika u akad. god. 2018./2019. i na Katedri za pedijatriju – odjel hematologija i onkologija u akad. god. 2019./2020.

2018. godine postala sam članica studentske udruge StEPP (Studentska Ekipe Prve Pomoći) te sam sudjelovala u nekoliko edukacija iz područja hitne medicine koje udruga organizira za studente medicinskog i stomatološkog fakulteta. Sudjelovala sam i u javnozdravstvenoj nacionalnoj kampanji *Oživi me* s ciljem educiranja laika o postupku kardiopulmonalne reanimacije.

U akad. god. 2019./2020. postala sam dio vodstva Studentske sekcije za pedijatriju, u kojoj sam i ranijih godina bila aktivni član. Za sekciju sam organizirala niz predavanja i radionica te sudjelovala kao pasivni sudionik na tečajevima trajne izobrazbe *6. Novi izazovi u pedijatriji* i *Hrvatska proljetna pedijatrijska škola*.

2019. godine sudjelovala sam u dvotjednom projektu organizacije američkih veterana, Team5, pružajući medicinsku skrb stanovništvu ruralnih dijelova Perua, a iste sam godine provela tri tjedna volontirajući u medicinskom centru u Ugandi.

Intenzivno se bavim humanitarnim radom u udruzi *Kolajna ljubavi* od 2016. godine.

S navršenih sedam godina počinjem plesati u plesnom studiju *Step by step*, gdje danas radim kao plesni pedagog i koreograf.