



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Λεμφώματα Hodgkin και non Hodgkin σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες.
Νεότερα δεδομένα στην ταξινόμηση και θεραπεία και αποτύπωση εμπειρίας 25 ετών
στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών ΠαΓΝΗ.»**

Κοντογιάννη Παναγιώτα

**Ειδικευόμενη Ιατρός Παιδιατρικής Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου «Βενιζέλειο-Πανάνειο»,
Ηράκλειο Κρήτης**

Ηράκλειο, Ιούνιος 2022

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

- 1. Στειακάκη Ευτυχία** - Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης (**Επιβλέπουσα**)
- 2. Καλπαδάκη Χριστίνα** - Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εργαστηριακής
Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
- 3. Δράκος Ηλίας**- Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η πρώτη μου συνάντηση με τους παιδοαιματολογικούς-παιδοογκολογικούς ασθενείς έλαβε χώρα στο πλαίσιο της φοιτητικής κλινικής άσκησης στο αντίστοιχο τμήμα του ΠαΓΝΗ το 2018. Η ιδιαιτερότητα αυτών των ασθενών ήταν φανερή από την αρχή, καθώς παρά το νεαρό της ηλικίας τους και τη φύση της πάθησής τους διέθεταν υπέρμετρη δύναμη και αντοχή για τις αντιξοότητες που καλούνταν να αντιμετωπίσουν. Η δεύτερη συνάντηση με το τμήμα έγινε στο πλαίσιο της Παιδιατρικής ειδικότητας το 2020, όπου ως ειδικευόμενη πλέον εντάχθηκα στην ιατρική ομάδα με στόχο την αντιμετώπιση και θεραπεία αυτών των παιδιών. Την περίοδο που εργάστηκα εκεί, διαπίστωνα πως το ιατρικό προσωπικό συνέβαλε έμπρακτα και ουσιαστικά στην φροντίδα των παιδιών αυτών όχι μόνο με την ιατρική γνώση αλλά και την ψυχολογική υποστήριξη αυτών και των οικογενειών τους.

Όταν λοιπόν έμαθα για το μεταπτυχιακό πρόγραμμα «Αιματολογία-Ογκολογία Παιδιών και Εφήβων» του Πανεπιστημίου Κρήτης, αποφάσισα να υποβάλω αίτηση συμμετοχής με σκοπό να καλλιεργήσω παράλληλα με την εκπαίδευση μου στη Γενική Παιδιατρική και τις γνώσεις μου πάνω στην εξειδίκευση αυτή, που χρήζει ιδιαίτερης ευαισθησίας και υψηλής υποψίας από το Γενικό Παιδίατρο. Οι προσδοκίες που είχα ανταμείφθηκαν πλήρως καθώς όλο το εκπαιδευτικό πρόγραμμα και οι ομιλητές μάς παρείχαν τις τελευταίες εξελίξεις στον τομέα αυτό με ιδιαίτερη θέληση για μεταλαμπάδευση της γνώσης τους. Αισθάνομαι πλουσιότερη ως ιατρός και ως άνθρωπος από τη συμμετοχή μου στο πρόγραμμα και προτρέπω συναδέλφους να αξιοποιήσουν και αυτοί την ευκαιρία για εμβάθυνση στα αιματολογικά νοσήματα και τον καρκίνο της παιδικής ηλικίας.

Ολοκληρώνοντας πλέον το μεταπτυχιακό πρόγραμμα και τη συγγραφή της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας με θέμα «Λεμφώματα Hodgkin και non Hodgkin σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Νεότερα δεδομένα στην ταξινόμηση και θεραπεία και αποτύπωση εμπειρίας 25 ετών στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ.», θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την Καθηγήτρια κ. Στειακάκη Ευτυχία για την υλοποίηση αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος και την έμπρακτη βοήθειά της στην διαδικασία εκπόνησης αυτής της εργασίας ως επιβλέπουσα. Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω θερμές ευχαριστίες και στα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Καλαπαδάκη Χριστίνα και τον Αναπληρωτή Καθηγητή

κ. Δράκο Ηλία. Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερος τον κ. Κατζηλάκη και κ. Πελαγιάδη, επιμελητές του τμήματος Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών ΠαΓΝΗ, για την πολύτιμη βοήθεια στη συλλογή δεδομένων από το τμήμα τους.

Θα ήθελα να αφιερώσω την μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία μου στην οικογένεια μου και τους μικρούς υπερήρωες που πολεμούν καθημερινά στις κλινικές Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών. Ευχαριστώ πολύ!

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Περίληψη	01
Abstract	05
Συντομογραφίες	08
1. Εισαγωγή / Γενικό μέρος	11
1.1. Γενικό μέρος	11
1.2. Hodgkin λεμφώματα	11
1.2.1 Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin	13
1.2.2 Οζώδης Λεμφοεπικρατούν τύπος λεμφώματος Hodgkin	20
1.3. Non Hodgkin λεμφώματα	22
1.3.1 Λέμφωμα Burkitt	30
1.3.2 Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα	31
1.3.3 Πρωτοπαθές λέμφωμα του μεσοθωρακίου από μεγάλα Β κύτταρα	32
1.3.4 Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα	33
1.3.5 Λεμφοβλαστικό λέμφωμα	34
1.3.6 Παιδιατρικού τύπου λεμφοζιδιακό λέμφωμα	35
2. Μεθοδολογία / πληθυσμός και μέθοδοι	36
2.1. Πληθυσμός και μέθοδοι	36
2.2. Σκοπός της μελέτης	37
3. Αποτελέσματα	39
4. Συζήτηση	47
4.1. Hodgkin λέμφωμα	47
4.2. Non Hodgkin λέμφωμα	49
4.3. Περιορισμοί/μειονεκτήματα μελέτης	50
4.4. Προοπτικές για το μέλλον	52
4.5. Σημαντικότερα ευρήματα - Συμπεράσματα	52
5. Χρηματοδότηση, εγκρίσεις μελέτης, συμβολή ερευνητών/ιδρυμάτων	53
6. Βιβλιογραφία	54

Περίληψη

Τίτλος εργασίας: «Λεμφώματα Hodgkin και non Hodgkin σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Νεότερα δεδομένα στην ταξινόμηση και θεραπεία και αποτύπωση εμπειρίας 25 ετών στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ.»

Της: Κοντογιάννη Παναγιώτας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. κ. Στειακάκη Ευτυχία - Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης (Επιβλέπουσα)
2. κ. Καλπαδάκη Χριστίνα - Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εργαστηριακής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης
3. κ. Δράκος Ηλίας- Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Ημερομηνία: Ιούνιος 2022

Εισαγωγή: Τα λεμφώματα αποτελούν στο σύνολο τους την 3^η κατά σειρά νεοπλασία της παιδικής ηλικίας μετά την Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και τους όγκους Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (επιπολασμός 12%-16%). Προκύπτουν από νεοπλασματική εκτροπή των κυττάρων της λεμφικής σειράς. Διακρίνονται σε 2 κύριους κλινικοπαθολογοανατομικούς τύπους, τα Hodgkin και τα non Hodgkin λεμφώματα, καθένα από τα οποία έχει διακριτούς υπότυπους. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2016) νεότερα δεδομένα στην ταξινόμηση τους αναγνωρίζοντας και το λεμφοζυδιακό λέμφωμα παιδιατρικού τύπου.

Για την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση των λεμφωμάτων, απαραίτητη είναι η σταδιοποίηση. Παλαιότερα, το ιστορικό, η κλινική εξέταση, η οστεομυελική βιοψία, ορισμένοι εργαστηριακοί δείκτες και κλασσικές απεικονιστικές μέθοδοι όπως η ακτινογραφία, το υπερηχοτομογράφημα, η αξονική τομογραφία και το

σπινθηρογράφημα οστών αποτελούσαν τα μόνα εργαλεία για την σταδιοποίηση των λεμφωμάτων. Πλέον, η χρήση ποζιτρονικής τομογραφίας- PET/CT είναι απαραίτητη τόσο για τη διάγνωση όσο και την παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Η σταδιοποίηση των Hodgkin λεμφωμάτων κατά Ann-Arbor έχει τροποποιηθεί εμπειρέχοντας και την PET/CT (σταδιοποίηση κατά Lugano) ενώ η ανταπόκριση στη θεραπεία εκτιμάται με το Deauville score μετά από 2 κύκλους χημειοθεραπείας. Ο σχηματισμός συνεργατικών ομάδων όπως το EuroNET –PHL έχει ως στόχο την μείωση ή τον αποκλεισμό της ακτινοθεραπείας από τα πρωτόκολλα, την αντικατάσταση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων από λιγότερο τοξικά σχήματα και την εντατικοποίηση ή αποκλιμάκωση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων ανάλογα την πρόωμη απάντηση στη θεραπεία. Επιπλέον, μελετώνται σε κλινικές μελέτες νέα στοχευμένα φάρμακα όπως το Brentuximab vedotin (αντι-CD30 συζευγμένο με χημειοθεραπευτικό φάρμακο) και το Nivolumab (αναστολέας PD1) τόσο για την ασφάλεια τους όσο και για την αποτελεσματικότητά τους σε παιδιατρικούς ασθενείς με πρωτοδιαγνωσμένο ή υποτροπιάζον λέμφωμα.

Η σταδιοποίηση των non Hodgkin λεμφωμάτων κατά St. Jude έχει μεταβληθεί αναγνωρίζοντας τη συχνή συμμετοχή οργάνων όπως το δέρμα, ωοθήκες, οστά και νεφροί αλλά και συμπεριλαμβάνοντας νέες πιο αξιόπιστες μεθόδους ανίχνευσης διήθησης του ΚΝΣ και του μυελού των οστών. Το ανανεωμένο διεθνές παιδιατρικό NHL σύστημα ταξινόμησης ονομάζεται IPNHLSS με σκοπό να βοηθήσει στη σύγκριση αποτελεσματικότητας διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων από διεθνή κέντρα και συνεργατικές ομάδες. Θεραπευτικά, κάθε υπότυπος NHL ακολουθεί διαφορετικό πρωτόκολλο ενώ οι ιστολογικές και κυτταρογενετικές διαφορές μεταξύ των παιδιατρικών λεμφωμάτων και των λεμφωμάτων ενηλίκων, όπως και η σπανιότητα μερικών καθιστά δύσκολη την υιοθέτηση θεραπευτικών πρακτικών από τον κόσμο των ενηλίκων στον παιδιατρικό πληθυσμό. Παρο'λα αυτά, κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για την ενσωμάτωση νεώτερων μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το obinutuzumab ή αναστολέων σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως ο αναστολέας της ALK κινάσης crizotinib. Όλα αυτά στόχο έχουν να αντικαταστήσουν κλασικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν αρκετές οξείες και απότερες επιπλοκές με κυριότερες την γοναδοτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα και την εμφάνιση δεύτερων κακοηθειών.

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας είναι η συλλογή δεδομένων από την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία για τα λεμφώματα στην παιδική, εφηβική ηλικία και νεαρή ενήλικη ζωή όσον αφορά στην ταξινόμησή τους και την θεραπεία τους. Επιπρόσθετα, σκοπός είναι η αναδρομική μελέτη παιδιατρικών ασθενών με λεμφώματα που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠΑΓΝΗ τα τελευταία 25 έτη και η σύγκριση παλαιότερων με νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Μεθοδολογία: Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία αποτελεί μελέτη ανασκόπησης βιβλιογραφίας και καταγραφής περιπτώσεων λεμφωμάτων της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠΑΓΝΗ τα τελευταία 25 χρόνια. Στο κάθε περιστατικό καταχωρήθηκαν μεταβλητές όπως δημογραφικά χαρακτηριστικά, ιστολογικός τύπος διάγνωσης, ύπαρξη ή όχι Β συμπτωματολογίας, στάδιο νόσου, απεικονιστικές εξετάσεις διάγνωσης, κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά του λεμφώματος, εργαστηριακές εξετάσεις διάγνωσης, είδος θεραπείας, πρωτόκολλο χημειοθεραπείας, ύπαρξη ή όχι υποτροπής. Όλες αυτές οι πληροφορίες συλλέχθηκαν προσεκτικά από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών και υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση.

Αποτελέσματα: Η 25ετής καταγραφή των περιστατικών, είχε ως αποτέλεσμα την συλλογή 60 ασθενών. Από αυτούς οι 38 είχαν Hodgkin λέμφωμα και οι 22 Non-Hodgkin λέμφωμα με μέσο όρο ηλικίας των παιδιών τα 13.4 (± 4.3) έτη. Όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν βάσει διεθνώς εγκεκριμένων πρωτοκόλλων. Συνολικά υποτροπίασαν 8 άτομα ενώ δεν καταγράφηκε κανένας θάνατος από τη νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς βρίσκονται υπό παρακολούθηση για απώτερες επιπλοκές είτε στο παιδιατρικό είτε στο ενήλικη τμήμα Αιματολογίας -Ογκολογίας.

Συμπεράσματα: Παρά το γεγονός ότι η εργασία αυτή προέρχεται από ένα μόνο κέντρο στην Ελλάδα με μικρό αριθμό καταγεγραμμένων ασθενών και την αδυναμία εξαγωγής στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων, διαφαίνεται η συμφωνία της με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ταξινόμησης και αντιμετώπισης των λεμφωμάτων. Η συνέχιση της καταγραφής στο μέλλον μπορεί να αποφέρει χρήσιμα συμπεράσματα καθώς θα περιλαμβάνει μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και τις φαρμακευτικές εξελίξεις που τώρα βρίσκονται υπό μελέτη.

Λέξεις κλειδιά: Λεμφώματα, Hodgkin, non Hodgkin, παιδιά, έφηβοι, νεαροί ενήλικες, ταξινόμηση, θεραπευτική αντιμετώπιση, στοχευμένες θεραπείες

Abstract

Title: «Hodgkin and non Hodgkin lymphomas in children, adolescents and young adults. Newest developments in classification and therapy and assessment of a 25-year old experience in the Pediatric Hematology-Oncology department of University General Hospital of Heraklion.»

By: Kontogianni Panagiota

Three Member Evaluating Committee

1. Steiakaki Eftichia, Professor of Pediatric Hematology & Oncology department, School of Medicine, University of Crete (Supervisor)
2. Kalpadaki Christina, Associate Professor of Laboratory Hematology department, School of Medicine, University of Crete
3. Drakos Elias, Associate Professor of Pathology department, School of Medicine, University of Crete

Date: June 2022

Introduction: Lymphomas represent the 3rd most common malignancy in childhood, after Acute lymphoblastic leukemia and tumors of the central nervous system (prevalence 12-16%). They are developed from malignant transformation of lymphoid cells. There are two main clinicopathological types of lymphomas, the Hodgkin and non Hodgkin lymphomas, each one having their one subtypes. Recently, the World Health Organization (2016) published the newest developments in classification of lymphomas, including the pediatric type of follicular lymphoma.

For the appropriate treatment of lymphomas, staging is necessary. In the past, the medical history, clinical examination, bone marrow biopsy, some laboratory markers and classic imaging techniques such as X-ray, ultrasound, computed tomography and bone scan were the only tools available for staging of lymphomas. Nowadays, the use of Positron emission tomography- PET/CT is necessary for the diagnosis and for the assessment of treatment response as well.

The Ann-Arbor staging system of Hodgkin lymphoma has been revised including the PET/CT (Lugano classification system) and the response to treatment is currently

evaluated with the Deauville score after 2 cycles of chemotherapy. The target of cooperative groups such as EuroNET-PHL is to reduce the dose or to omit radiotherapy from the therapeutic protocols, replace chemotherapy drugs with less toxic alternatives, intensify or de-escalate therapy according to the early response to treatment. Additionally, in clinical trials, new target drugs such as Brentuximab vedotin (anti-CD30 monoclonal antibody combined with chemotherapeutic drug) and Nivolumab (PD1 inhibitor) are being tested for their safety and efficacy in pediatric patients newly diagnosed or relapsed.

The Saint Jude staging system for non Hodgkin lymphomas has been updated, recognizing the often participation of organs such as the skin, the ovaries, the bones and the kidneys and including new more reliable methods for detection of CNS or bone marrow involvement. The new international revised classification system for pediatric non Hodgkin lymphomas is called IPNHLSS and its goal is to aid in comparison of efficacy between different therapeutic protocols from international centers and cooperative groups. Each subtype of NHL follows different therapeutic protocol while pathologic and genomics differences between pediatric and adult lymphomas and the rarity of some subtypes make the incorporation of evolutionary adult drugs into the pediatric population difficult. Nevertheless, clinical trials are on the way for the incorporation of new monoclonal antibodies such as obinutuzumab or inhibitors of signaling pathways such as the inhibitor of ALK tyrosine kinase, crizotinib. The goal is to replace classic chemotherapy drugs which have many acute and late adverse effects such as gonadotoxicity, cardiotoxicity and secondary malignancies.

Aim: The aim of this research is to summarize the published data on paediatric, adolescents' and young adults' lymphomas concerning their classification and treatment. Additionally, another target of this research is the retrospective study of the lymphoma cases diagnosed and treated in the Pediatric Hematology-Oncology department of University General Hospital of Heraklion in the last 25 years as well as the comparison between older and newer therapeutic approaches and the compliance with the international newest developments.

Materials and methods: This particular study consists of a bibliographic review of lymphomas and a record of the cases in the Pediatric Hematology-Oncology department of University General Hospital of Heraklion in the last 25 years. In each case parameters such as demographic information, pathologic report, existence of B

symptoms, stage, imaging studies on diagnosis, cytogenic characteristics of the lymphoma, blood results, type of treatment, protocol of chemotherapy, occurrence of relapse were obtained. All this information was carefully collected from the medical files of the patients and was submitted to statistic analysis.

Results: The 25-year old record of the lymphoma cases concluded in the collection of 60 patients. 38 of them were diagnosed with Hodgkin lymphoma and 22 with non Hodgkin lymphoma with a mean age of 13.4 years old (\pm 4.3 years). All patients were treated according to international well recognized protocols, 8 patients relapsed and none of them died. The majority of patients are being followed regularly for late adverse effects in the Pediatric or Adult department of Hematology-Oncology.

Conclusion: Despite the fact that this study derives information from one medical centre with low number of registered patients and the inability to export statistical important information, the compliance with the international guidelines of classification and treatment of lymphomas is clear. The continuation of this record in the future will extract more useful information since it will include more patients and it will take into account new target drugs in the therapy of lymphomas.

Key words: lymphomas, Hodgkin, non Hodgkin, children, adolescents, young adults, classification, therapy, target therapies

Συντομογραφίες

ABVE-PC: doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide + prednisone, cyclophosphamide

ABVD: doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine

AKT/PI3K: protein kinase B/phosphoinositide -3-kinase

ALCL: anaplastic large cell lymphoma

ALK: anaplastic lymphoma kinase

ALL: acute lymphoblastic leukemia

APO: andiamycin, prednisone, vincristine

ARA-C: cytosine arabinoside

ASCT: autologous stem cell transplantation

BCL-2 and BCL-6: B-cell lymphoma 2, B-cell lymphoma 6

BEACOPP: bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone

BFM: Berlin-Frankfurt-Munster

BL: Burkitt lymphoma

BV: brentuximab vedotin

CART cell: Chimeric antigen receptor T cell

CD: cluster of differentiation

cHL: classic Hodgkin lymphoma

COG: Children's Oncology Group

COPDAC: cyclophosphamide, vincristine, prednisone, dacarbazine

COPP/ABV: cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin, vinblastine

CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisone

CYVE: cytarabine, etoposide, dexamethasone

DA-EPOCH-R: Dose Adjusted etoposide, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, doxorubicin, rituximab

DECOPDAC: doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, dacarbazine

DLBCL: diffuse large B cell lymphoma

EBV: Epstein-Barr virus

EFS: event free survival

EICNHL: European Inter-Group for Children Non Hodgkin Lymphoma

EMA: epithelial membrane antigen

FAB: French- American- British

FDG-PET: ¹⁸F fludeoxyglucose Positron Emission Tomography

FL: follicular lymphoma

Hgb: Hemoglobin

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HL: Hodgkin lymphoma

HR: high risk

HTLV: Human T-lymphotropic virus

ICE (R-ICE): (rituximab) ifosfamide, carboplatin, etoposide

IFRT: involved field radiation therapy

IPNHLSS: International Paediatric Non Hodgkin Lymphoma Staging System

IR: intermediate group

IRF4: interferon regulatory factor 4

IVF: in vitro fertilization

JAK/STAT: Janus kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription

LDH: γαλακτική αφυδρογονάση

LDHL: Lymphocyte-depleted Hodgkin Lymphoma

LL: Lymphoblastic Lymphoma

LR: Low risk

LRHL: Lymphocyte-rich Hodgkin Lymphoma

MCHL: Mixed Cellularity Hodgkin Lymphoma

MDD: minimal disseminated disease

MMAF: monomethyl auristatin F

MRD: minimal residual disease

MRI-DWI: magnetic resonance imaging- diffusion weighted imaging

MTX (HD-MTX): methotrexate (high dose methotrexate)

MUM1: multiple myeloma 1

NF-κB: nuclear factor kappa B

NHL: non Hodgkin lymphoma

NLPHL: Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma

NPM: nucleophosmin

NSHL: Nodular Sclerosing Hodgkin Lymphoma

OEPA: vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin

OPPA: vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin

OS: overall survival

PD1: programmed death 1

PDL1: programmed death ligand 1

PET/CT: Positron Emission Tomography/ Computed tomography

PFS: progression free survival

PMLBCL: Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma

RAS/ERK: rat sarcoma virus/extracellular signal-regulated kinases

R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone

RS cells: Reed- Sternberg cells

RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction

R-VICI: rituximab, vincristine, idarubicin, ifosfamide, carboplatin, dexamethasone

sIg: surface Immunoglobulin

SOCS1: Suppressor Of Cytokine Signaling 1

SYK: spleen tyrosine kinase

Tc99m: Technetium 99m

Tdt: Terminal deoxynucleotidyl transferase

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

VAMP: vinblastine, doxorubicin, methotrexate, prednisone

WBC: white blood cells

ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία

ΓΕΣ: γαστρεντερικό σύστημα

ΕΝΥ: εγκεφαλονωτιαίο υγρό

ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα

ΜΟ: μυελός των οστών

ΟΛΛ: οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

ΤΚΕ: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών

ΧΜΘ: χημειοθεραπεία

1. Εισαγωγή/ Γενικό μέρος

1.1 Γενικό μέρος

Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας αποτελεί το τρίτο αίτιο θανάτου σε παιδιά και εφήβους των ΗΠΑ μετά τα τροχαία ατυχήματα και τα ατυχήματα από τη χρήση πυροβόλου όπλου⁽¹⁾. Σε Ευρώπη και Αμερική, έχουν δημιουργηθεί συνεργατικές ομάδες επιστημόνων για την αντιμετώπιση του καρκίνου της παιδικής ηλικίας με σκοπό την εύρεση βέλτιστης θεραπείας, την αύξηση του προσδόκιμου ζωής, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αποφυγή απώτερων επιπλοκών από τη θεραπεία. Πλέον, οι εξελίξεις στον ιατρικό τομέα της αιματολογίας και ογκολογίας παιδιών και εφήβων είναι καταγιστικές με τη χρήση πέραν των κλασσικών μεθόδων αντιμετώπισης (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργική εξαίρεση) και νέων προσεγγίσεων όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, η CART cell θεραπεία και οι αναστολείς κυτταρικών μονοπατιών καρκινογένεσης.

Τα λεμφώματα αποτελούν την τρίτη κατά σειρά νεοπλασία στην παιδική ηλικία μετά την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και τους όγκους κεντρικού νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, η ΟΛΛ απαντάται σε ποσοστό 25%, οι όγκοι ΚΝΣ σε ποσοστό 17% ενώ τα λεμφώματα σε ποσοστό 16%⁽²⁾. Τα λεμφώματα προκύπτουν από την νεοπλασματική εκτροπή των κυττάρων της λεμφικής σειράς και διακρίνονται σε δύο κύριους κλινικοπαθολογοανατομικούς τύπους, τα Hodgkin και τα non Hodgkin λεμφώματα, καθένα από τα οποία έχει διακριτούς υπότυπους⁽⁴⁾.

1.2 Hodgkin λεμφώματα

Ξεκινώντας από τα Hodgkin λεμφώματα ή αλλιώς τη νόσο Hodgkin, σημαντικό είναι να τονιστεί πως δεν έχει βρεθεί η ακριβής αιτία ανάπτυξής τους. Αποτελούν τον πιο συχνό τύπο καρκίνου στους έφηβους 15 έως 19 ετών αντιπροσωπεύοντας το 11% όλων των καρκίνων σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Είναι εξαιρετικά σπάνια νόσος στη βρεφική ηλικία. Σε ηλικίες άνω των 10 ετών παρατηρείται υπεροχή των κοριτσιών ενώ αντίθετα σε ηλικίες <10 ετών υπερτερούν τα αγόρια. Συναντάται συχνότερα στη λευκή φυλή με ένα λόγο Καυκάσιων προς Αφροαμερικανούς 1.4:1^(2,3). Έχουν επιτευχθεί υψηλά ποσοστά ίασης στη συγκεκριμένη νόσο με τα σύγχρονα πρωτόκολλα αντιμετώπισης καθώς η 5ετής επιβίωση αγγίζει το 98%.

Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση Hodgkin λεμφώματος αποτελούν η έκθεση σε ιούς με κύριο εκπρόσωπο τον Epstein-Barr και οι ανοσοανεπάρκειες πρωτοπαθείς (π.χ. αταξία-τηλαγγειεκτασία) ή δευτεροπαθείς (π.χ. HIV). Το οικογενές λέμφωμα Hodgkin συναντάται σε ποσοστό 4,5% επί του συνόλου των Hodgkin λεμφωμάτων με τους συγγενείς πρώτου βαθμού να έχουν 3 έως 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης HL από το γενικό πληθυσμό ⁽²⁾.

Εστιάζοντας στη βιολογία της νόσου, τα καρκινικά κύτταρα του HL είναι κλωνικά κύτταρα από B λεμφοκύτταρα του βλαστικού κέντρου των λεμφαδένων που ονομάζονται Reed-Sternberg κύτταρα (RS cells). Μικροσκοπικά, περιγράφονται ως δι- ή πολυπύρηννα κύτταρα με δίλοβο πυρήνα δίνοντας έτσι το χαρακτηρισμό δίκην «ματιών κουκουβάγιας». Αναδιατάξεις των ασταθών περιοχών των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών οδηγούν στην μη αποδοτική παραγωγή αντισωμάτων με αποτέλεσμα τη δημιουργία αυτών των κυττάρων που έπειτα ξεφεύγουν από τον αποπτωτικό μηχανισμό και σχηματίζουν το HL ⁽⁴⁰⁾. Τα RS cells συνήθως αποτελούν <1% των κυττάρων στον προσβεβλημένο λεμφαδένα. Ο υπόλοιπος πληθυσμός χαρακτηρίζεται από ετερογενή κυτταρική διήθηση αποτελούμενος από λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα, μακροφάγα, πλασματοκύτταρα και ινοβλάστες. Αυτά τα κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες απαραίτητες για την επιβίωση των RS cells. Επιπλέον, το HL παρουσιάζει ένα χαρακτηριστικό τρόπο επέκτασης σε γειτονικούς λεμφαδένες ⁽²⁾.

Το HL εκδηλώνεται τυπικά με λεμφαδενοπάθεια, κυρίως στην τραχηλική χώρα, αλλά μπορεί να εντοπίζεται και σε υπερκλειδιά, μασχαλιαία ή βουβωνική περιοχή. Είναι ανώδυνη και εμμένουσα, παρότι μπορεί αρχικά να μειωθεί σε διαστάσεις από τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής. Επιπλέον, η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως μάζα μεσοθωρακίου, οπότε ο ασθενής ενδέχεται να εμφανίσει δύσπνοια, δυσφαγία, ορθόπνοια, βήχα ή σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας. Από την καταγιδα κυτταροκινών μπορούν να εκδηλωθούν συστηματικά συμπτώματα που ονομάζονται B συμπτώματα. Αυτά περιλαμβάνουν πυρετό ≥ 38 °C, νυχτερινές εφιδρώσεις και απώλεια $\geq 10\%$ του βάρους σώματος τους τελευταίους έξι μήνες ⁽⁵⁾. Τέλος έχουν περιγραφεί κνησμός, άλγος μετά την κατανάλωση αλκοόλ, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία ανοσολογικής αρχής και αυτοάνοση ουδετεροπενία.

Για τη διάγνωση απαραίτητη είναι η βιοψία του προσβεβλημένου λεμφαδένα με ολική εξαίρεση αυτού και όχι η βιοψία δια λεπτής βελόνης. Το βιοπτικό υλικό εξετάζεται παθολογοανατομικά και τίθεται η διάγνωση του HL με βάση μορφολογικά

και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά αλλά και με τη βοήθεια της κυτταρομετρίας ροής ακόμα και μοριακών τεχνικών (πίνακας 1) ⁽⁵⁾. Σύμφωνα με την αναθεωρημένη ταξινόμηση των λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 2016, τα Hodgkin λεμφώματα ταξινομούνται στο κλασσικό HL (cHL) και στο οζώδες λεμφοεπικρατές HL (NLPHL) ⁽⁴⁾.

Πίνακας 1:

	CD15	CD30	CD45	CD20	CD79a	Pax5
Classical HL	+/-	+	-	-/+	-/+	+
NLPHL	-	-	+	+	+	+

+ , all cases are positive; + / - , majority of cases positive; - / + , minority of cases positive; - , all cases are negative.

1.2.1 Κλασσικό λέμφωμα Hodgkin

Το κλασσικό λέμφωμα Hodgkin (cHL) αποτελεί το 90 με 95% των περιπτώσεων HL. Υποδιαιρείται σε τέσσερις υπότυπους: οζώδης σκλήρυνση (NSHL), μικτή κυτταροβρίθεια (MCHL), τον λεμφοπενικό τύπο (LDHL) και τον πλούσιο σε λεμφοκύτταρα τύπο (LRHL) ⁽⁴⁾. Έφηβοι και νεαροί ενήλικες είναι πιο πιθανό να έχουν NSHL (74% των περιπτώσεων) ενώ παιδιά <10 ετών είναι πιο πιθανό να έχουν MCHL (32% των περιπτώσεων). Ακόμα, ο EBV ανιχνεύεται σε ποσοστό έως και 75% στον υπότυπο MCHL ενώ έως και 20% στο NSHL.

Η σταδιοποίηση του cHL καθορίζει την εντόπιση και την έκταση της νόσου, παρέχει προγνωστικές πληροφορίες και επιτρέπει τη σύγκριση της έκβασης των ασθενών μεταξύ μελετών. Η αρχική ταξινόμηση των λεμφωμάτων Hodgkin γινόταν με βάση το σύστημα κατά Ann Arbor, το οποίο διέκρινε τους ασθενείς σε 4 στάδια με επιπρόσθετο χαρακτηριστικό την ύπαρξη ή όχι B συμπτωματολογίας (A για απουσία B συμπτωμάτων, B για παρουσία B συμπτωμάτων).

Η σύγχρονη σταδιοποίηση των κλασσικών Hodgkin λεμφωμάτων στηρίζεται στο σύστημα Ann Arbor με τις Cotswolds τροποποιήσεις του 1988. Σε αυτές επίσημα εντάχθηκε η αξονική τομογραφία (CT) και ο χαρακτηρισμός «X» για την ογκώδη νόσο. Πρόσφατα, ειδικοί πρότειναν ένα νέο σύστημα που ενσωματώνει τη χρήση της ποζιτρονικής τομογραφίας με [F-18]2-fluoro-2-deoxyglycose (FDG-PET) καθώς το HL προσλαμβάνει FDG ⁽⁵⁾. Το νέο αυτό σύστημα που ονομάζεται «Lugano staging system» διακρίνει πάλι τέσσερα στάδια ταξινόμησης. Στο στάδιο I συμμετέχει μία

λεμφαδενική ομάδα (τραχηλική, μασχαλιαία, βουβωνική, μεσοθωρακίου) ή ένα λεμφικό όργανο (σπλήνας, θύμος αδένας, δακτύλιος του Waldeyer). Στο στάδιο II προσβάλλονται δύο ή περισσότερες λεμφαδενικές ομάδες ή λεμφικά όργανα στην ίδια πλευρά του διαφράγματος. Στο στάδιο III υπάρχει συμμετοχή λεμφαδενικών ομάδων και στις δύο πλευρές του διαφράγματος. Τέλος, στο στάδιο IV υπάρχει διάσπαρτη νόσος σε εξωλεμφαδενικά όργανα όπως οι πνεύμονες, τα οστά, το ήπαρ και ο μυελός των οστών. Σε περίπτωση εντοπισμένης προσβολής εξωλεμφαδενικού οργάνου κατά συνέχεια ιστού μίας λεμφαδενικής νόσου δίνεται ο χαρακτηρισμός «E» ενώ ως ογκώδης νόσος ορίζεται ο λεμφαδένας με διάμετρο >10cm ή μάζα μεσοθωρακίου μεγαλύτερη από το 1/3 της διαθωρακικής διαμέτρου ⁽⁵⁾.

Το PET αποτελεί εξαιρετικά ευαίσθητη και ειδική εξέταση για την ανίχνευση μεταβολικά ενεργής νόσου στο HL. Έτσι, πλέον έχει αντικαταστήσει το σπινθηρογράφημα οστών με Tc 99m για τον εντοπισμό οστικής νόσου καθώς και την οστεομυελική βιοψία για τον αποκλεισμό διήθησης του μυελού των οστών ⁽⁶⁾. Η χρήση του PET-CT οδηγεί σε αλλαγή στο στάδιο της νόσου στο 10 με 30% των ασθενών βελτιώνοντας έτσι την ακρίβεια της σταδιοποίησης και εξασφαλίζοντας ότι λιγότεροι ασθενείς θα υπο- ή υπερθεραπευτούν. Επιπρόσθετα, τρέχουσες πολυκεντρικές μελέτες προσπαθούν να αντικαταστήσουν τη χρήση του PET-CT από τη ολόσωμη MRI με DWI καθώς η τελευταία δεν διαθέτει καθόλου ακτινοβολία σαν εξέταση και προσφέρει τόσο ανατομικές όσο και λειτουργικές πληροφορίες για το HL ⁽⁷⁾.

Οι παράγοντες που έχουν σχετιστεί με φτωχή πρόγνωση περιλαμβάνουν την παρουσία B συμπτωματολογίας, την ογκώδη νόσο, το στάδιο III ή IV, την εξωλεμφαδενική εντόπιση, το άρρεν φύλο, την αυξημένη ΤΚΕ, την Hgb <10 g/dl, αριθμό λευκών >11.500/μL και την ηλικία μεταξύ 5-10 ετών. Η πλευριτική και η περικαρδιακή συλλογή εντάχθηκαν προσφάτως στους φτωχούς προγνωστικούς δείκτες ⁽⁸⁾.

Στην θεραπεία του HL η χειρουργική αντιμετώπιση δεν έχει θέση. Στη φαρέτρα των ιατρών βρίσκονται χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως η vincristine, η prednisone, η doxorubicin και η dacarbazine και η περιορισμένου πεδίου ακτινοθεραπεία (IFRT) καθώς το HL αποτελεί μία εξαιρετικά ακτινοευαίσθητη νόσο. Διεθνώς γίνεται προσπάθεια κατάταξης των ασθενών με HL σε ομάδες κινδύνου με σκοπό τη μείωση της τοξικότητας από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και την ακτινοθεραπεία σε παιδιά με χαμηλού σταδίου νόσο και την εντατικοποίηση της θεραπείας σε εκείνα με

εκτεταμένη νόσο και υψηλό στάδιο. Παρότι οι ομάδες κινδύνου διαφοροποιούνται μεταξύ των κέντρων και των μελετών, θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά στη διεθνή κλινική μελέτη PHL C2 του EuroNet (NCT02684708) που βρίσκεται σε εξέλιξη στρατολογώντας ασθενείς <18 ετών. Στόχος της είναι να παραλειφθεί ή να μειωθεί η δόση της ακτινοβολίας εντατικοποιώντας τα χημειοθεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς μεσαίου ή αυξημένου κινδύνου χωρίς να υπονομευθούν τα ποσοστά επιβίωσης ⁽⁹⁾.

Σε αυτή την μελέτη ορίζονται οι εξής παράγοντες κινδύνου: τιμή ΤΚΕ ≥ 30 mm/h, ογκώδης νόσος ≥ 200 ml και ύπαρξη εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων της νόσου. Ανάλογα με το ποια από τα παραπάνω χαρακτηριστικά διαθέτει ο ασθενής σε συνδυασμό με τη σταδιοποίηση της νόσου του, εντάσσεται σε διαφορετική ομάδα κινδύνου και συνεπώς διαφορετικό θεραπευτικό πρωτόκολλο (εικόνα 1).

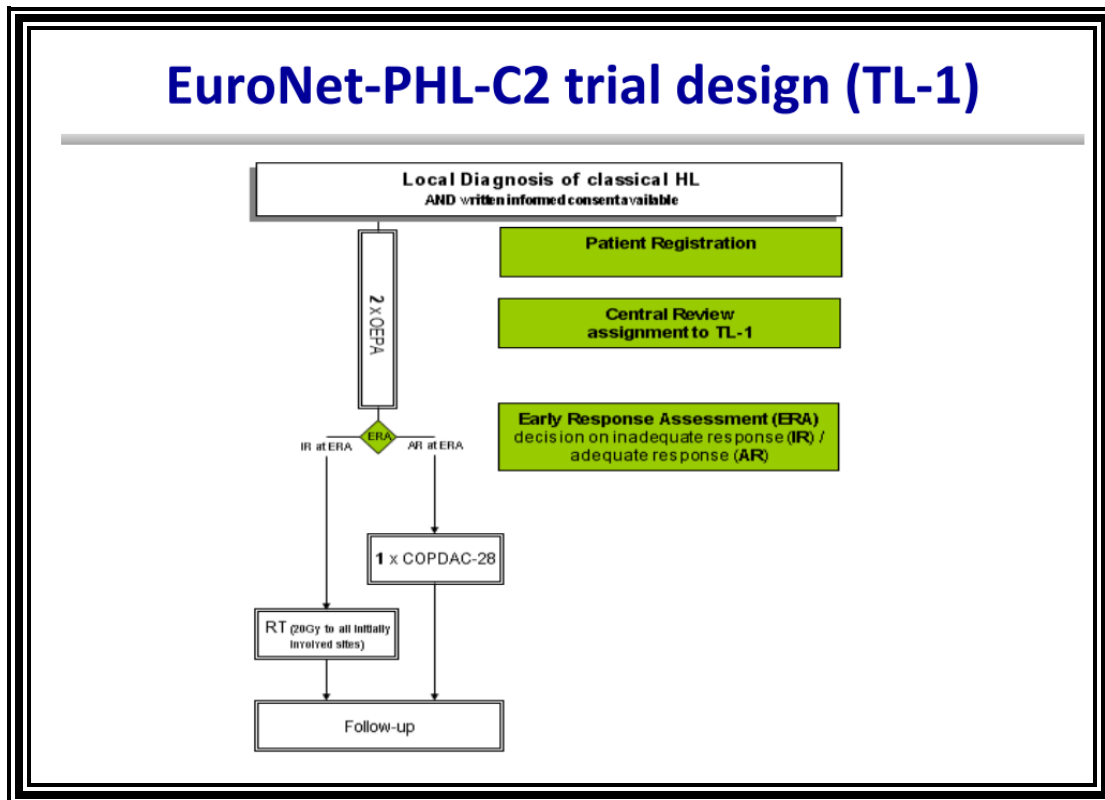
Εικόνα 1:

Risk factor	Stage (Ann Arbor)			
	I, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IV
No risk factor	TL-1	TL-2	TL-2	TL-3
ESR ≥ 30 mm/h	TL-2			
Bulk ≥ 200 ml		TL-3		
E-lesions	TL-3			

Figure 7: Treatment Stratification According to Treatment Levels (TLs) in EuroNet-PHL-C2

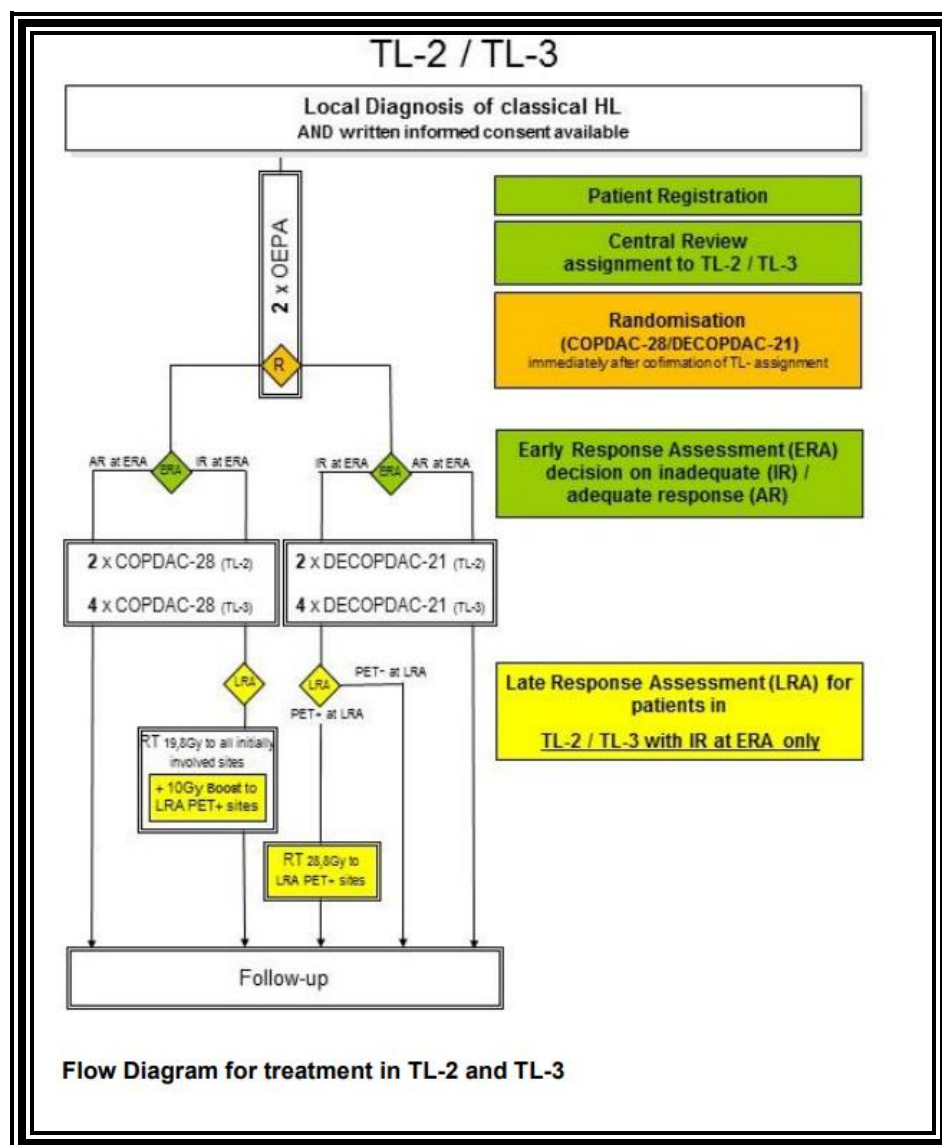
Στην ομάδα χαμηλού κινδύνου TL-1, δίνεται το σχήμα OEPA (vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin) για 2 κύκλους. Έπειτα, διενεργείται PET και αν είναι αρνητικό (Deauville score ≤ 4) παραλείπεται η ακτινοθεραπεία και δίνεται ένας κύκλος από το σχήμα COPDAC-28. Αντιθέτως σε θετικό PET, δίνεται ακτινοβολία με δόση 20 Gy (εικόνα 2).

Εικόνα 2:



Στην ομάδα ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου TL-2 και TL-3 αντίστοιχα, δίνεται το σχήμα OEPA (vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin) για 2 κύκλους. Έπειτα, οι ασθενείς τυχαιοποιούνται σε 2 κύκλους από το σχήμα COPDAC-28 ή DECOPDAC-21 (doxorubicin, etoposide, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, dacarbazine) αν είναι TL-2 και σε 4 κύκλους από το σχήμα COPDAC-28 ή DECOPDAC-21 αν είναι TL-3. Διενεργείται PET και αν είναι αρνητικό (Deauville score ≤ 4) παραλείπεται η ακτινοθεραπεία. Αντιθέτως σε θετικό PET, μετά το τυχαιοποιημένο σχήμα χημειοθεραπείας, διενεργείται νέο PET και δίνεται ακτινοβολία με δόση 30 Gy εφόσον είναι και αυτό θετικό στο σκέλος που έχει λάβει DECOPDAC-21 ή παραλείπεται η ακτινοβολία αν το τελευταίο PET είναι αρνητικό. Στο σκέλος που έλαβε COPDAC-28 θα δοθεί ακτινοβολία με δόση 20 Gy και εφόσον το 3^ο PET εξακολουθεί να είναι θετικό δίνεται επιπλέον δόση 10 Gy (εικόνα 3) ⁽⁹⁾.

Εικόνα 3:



Στη συνέχεια περιγράφονται συνοπτικά και κάποια άλλα αντιπροσωπευτικά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου γίνεται προσπάθεια αποφυγής της ακτινοθεραπείας με εφαρμογή μόνο χημειοθεραπείας. Στο κέντρο St. Jude, ακολουθούν το σχήμα VAMP (vinblastine, doxorubicin, methotrexate, prednisone) σαν θεραπεία πρώτης γραμμής για 2 κύκλους και εν συνεχεία αναλόγως την ανταπόκριση στη θεραπεία ακολουθεί εντοπισμένη ακτινοβολία μετά το 2 κύκλο είτε με δόση 15 Gy αν υπάρχει καλή ανταπόκριση ή με 25,5 Gy αν η ανταπόκριση δεν είναι πλήρης. Στο Children's Oncology Group, ακολουθούν σύμφωνα με τη μελέτη CCG5942 το σχήμα COPP/ABV (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin, vinblastine) για 4 κύκλους και ακολούθως γίνεται τυχαιοποίηση των ασθενών με καλή ανταπόκριση σε δύο σκέλη: στο ένα σκέλος παραλείπεται η ακτινοθεραπεία, ενώ στο άλλο σκέλος οι ασθενείς

λαμβάνουν ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου σε δόση 21 Gy. Σύμφωνα με τη μελέτη COG9426, ακολουθείται το σχήμα ABVE (doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide) για 2 ή 4 κύκλους ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία και στη συνέχεια ακολουθείται από ακτινοβολία προσβεβλημένου πεδίου με δόση 25,5 Gy.

Προχωρώντας, στην Ευρώπη η γερμανική ομάδα ακολουθεί το σχήμα OEPA (vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin) για τα αγόρια και OPPA (vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin) για τα κορίτσια για 2 κύκλους με παράλειψη ΑΚΘ αν έχουν καλή ανταπόκριση ή δόση 20-30 Gy αν έχουν μερική ανταπόκριση. Όλα τα παραπάνω σχήματα έχουν παρόμοια ποσοστά OS και EFS που αγγίζουν το 97-100% και 89-100% αντίστοιχα (εικόνα 4) ⁽¹⁰⁾.

Εικόνα 4:

Study		Radiation (Gy)	EFS %	OS %	Follow up (years)
Stanford, Dana Farber and St Jude Consortium					
Dana Farber and St Jude Consortium	VAMP x 4	CR after 2 cycles: 15 IFRT PR after 2 cycle 25.5 IFRT	89.4%	96.1%	9
Children's Oncology Group (COG)					
CCG5942	COPP/ABV x 4	CR after 4 cycle: randomized to 21 IFRT vs none	95%	100%	3
COG9426	ABVE x 2-4 (based on response after cycle 2)	CR after 2 cycles 25.5 IFRT PR after 4 cycles 25.5 IFRT	86%	96%	8
German Society of Pediatric Oncology					
GPOH-HD95	OEPA (Boys) x 2 OPPA (Girls) x 2	CR after 2 cycle: None PR after 2 cycle: 20-30 IFRT	93%	98%	10

VAMP, vinblastine, doxorubicin, methotrexate, prednisone; COPP/ABV, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin, vinblastine; ABVE, doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide; OEPA, vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin; OPPA, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin; CR complete remission; IFRT, involved field radiation therapy.

Συνεχίζοντας με τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, υπάρχουν αρκετά θεραπευτικά πρωτόκολλα. Στο COG, στη μελέτη CCG5942 ακολουθούν 6 κύκλους COPP/ABV και εν συνεχεία οι ασθενείς με καλή ανταπόκριση τυχαιοποιούνται είτε να υποβληθούν σε IFRT ή όχι. Στη μελέτη AHOD0031 ακολουθούν ABVE-PC για 3- 5 κύκλους ανάλογα με την ανταπόκριση και ακολούθως IFRT. Στη γερμανική μελέτη GPOH-HD-2002 ακολουθούν 2 κύκλους OEPA (για τα αγόρια) ή OPPA (για τα κορίτσια) ακολουθούμενοι από 2 κύκλους COPP (για τα κορίτσια) και COPDAC (COP με dacarbazine αντί για procarbazine, για τα αγόρια). Όλες αυτές οι προσεγγίσεις δίνουν EFS από το 78% έως το 88% και OS από 95% έως 100% ^(10,11).

Στην ομάδα υψηλού κινδύνου, πρωτόκολλα που βρίσκονται σε εξέλιξη περιλαμβάνουν τη χορήγηση 4 κύκλων BEACOPP (bleomycin, etoposide,

doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) με 4 κύκλους COPP/ABV για κορίτσια και 2 κύκλους ABVD με IFRT για αγόρια εφόσον υπάρχει γρήγορη ανταπόκριση. Σε αντίθετη περίπτωση χορηγούνται επιπλέον 4 κύκλοι BEACOPP με IFRT. Επιπλέον, υπάρχει και το πρωτόκολλο με 2 κύκλους OEPA (για τα αγόρια) ή OPBA (για τα κορίτσια) ακολουθούμενοι από 4 κύκλους COPP (για τα κορίτσια) και COPDAC (COP με dacarbazine αντί για procarbazine, για τα αγόρια) ή το πρωτόκολλο ABVE-PC (ABVE με prednisone, cyclophosphamide) σε 3 με 5 κύκλους ανάλογα την ανταπόκριση και IFRT. Όλες αυτές οι προσεγγίσεις δίνουν EFS από 85% έως 94% και OS από 95% έως 97% (εικόνα 5) ⁽¹⁰⁾.

Εικόνα 5:

Study	Rx	Radiation (Gy)	EFS %	OS %	Follow up (years)
Children's Oncology Group					
CCG5942	Intermediate: COPP/ABV x 6 High: COPP/ABV + CHOP + ARA-C + VP-16 x 2	CR: after cycle 6 randomized to 21 IFRT vs none PR: 21 IFRT	82% 83%	93% 93%	3
AHOD0031	Intermediate: RER: ABVE-PC x 4 SER: ABVE-PC ± DECA x 2	RER/CR randomized to 21 IFRT vs none RER: <CR 21 IFRT SER: 21 IFRT	85%	97%	4
CCG59704	High: BEACOPP x 4 RER/F: COPP/ABV x 4 RER/M: ABVD x 2 SER: BEACOPP x 4	RER F: None RER M: 21 IFRT SER: 21 IFRT	94%	97%	6
German Society of Pediatric Oncology					
GPOH-HD-2002	OEPA: (Boys) x 2 OPBA: (Girls) x 2 Intermediate: COPDAC x 2 High: COPDAC x 4	19–35 IFRT	88% 86%	98% 94%	5

COPP/ABV, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin, bleomycin, vinblastine; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone; ABVE-PC adriamycin, bleomycin, vincristine, etoposide, prednisone, cyclophosphamide; DECA dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine; BEACOPP bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; ABVD, adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; OEPA, vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicin; OPBA, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicin; COPDAC cyclophosphamide, vincristine, prednisone, dacarbazine; CR complete remission; PR partial response; RER rapid early responder; SER slow early responder; IFRT, involved field radiation therapy.

Ένα μικρό ποσοστό ασθενών με HL θα έχει εμμένουσα νόσο ή υποτροπή. Σε αυτούς τους ασθενείς κυριαρχεί το χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ακολουθούμενο από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT). Η επιβίωση φτάνει το 65% μετά την ASCT ⁽¹²⁾. Επομένως, αυτή η κατηγορία ασθενών θα ωφεληθεί από τη συμμετοχή σε κλινικές μελέτες που εξετάζουν την προσθήκη νέων στοχευμένων θεραπειών σε μία προσπάθεια να αυξηθεί το προσδόκιμο ζωής τους.

Στοχευμένες θεραπείες έρχονται στο προσκήνιο με στόχο τα Reed-Sternberg κύτταρα και το φλεγμονώδες περιβάλλον γύρω από αυτά. Η πλειοψηφία των κυττάρων εκφράζουν το αντιγόνο επιφανείας CD30 που αποτελεί μέλος των υποδοχέων του TNF που δεν εκφράζονται στα φυσιολογικά κύτταρα. Το Brentuximab vedotin (BV) είναι ένα αντι-CD30 αντίσωμα συνδεδεμένο με ένα κυτταροτοξικό φάρμακο το monomethyl aurostatin (MMA). Το MMA εισχωρεί

ενδοκυττάρια καταστρέφοντας τους σωληνίσκους της μιτωτικής ατράκτου στη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης οδηγώντας στην απόπτωση. Στους ενήλικες χρησιμοποιείται στην υποτροπή εφόσον έχουν αποτύχει ήδη 2 χημειοθεραπευτικά σχήματα και οι ασθενείς δεν μπορούν να υποβληθούν σε ASCT ⁽¹³⁾. Αυτή η προσέγγιση έχει αυξήσει το PFS από 41% σε 59%. Στον παιδιατρικό πληθυσμό ακόμα δεν έχει πάρει επίσημη έγκριση. Παρόλα αυτά σε αρκετές τρέχουσες κλινικές μελέτες δίνεται στην υποτροπή και στην εμμένουσα νόσο σε δόση 1,8 mg/kg/δόση είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με gemcitabine 1000mg/m² ⁽¹³⁾. Επιπλέον, εξετάζεται η χρήση του Bv σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Στην κλινική μελέτη NCT01920932 εξετάζεται η αντικατάσταση της vincristine από το Bv και η χορήγηση AKΘ ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα 3ετούς EFS στο 97.4% και OS στο 98.7% ⁽¹⁴⁾.

Είναι γνωστό ότι τα HL κύτταρα έχουν την ικανότητα να διαφεύγουν της T κυτταρικής ανοσίας μέσω του programmed cell death protein ligand 1 (PDL1) που εκφράζουν στην επιφάνεια τους. Συγκεκριμένα, υπερεκφράζουν PDL-1 και PDL-2 που αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα PD1 στην επιφάνεια των T-λεμφοκυττάρων προκαλώντας αναστολή της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων έναντι των RS cells ⁽¹⁵⁾. Οι αναστολείς του PD-1, nivolumab και pembrolizumab, έχουν θέση στην εμμένουσα νόσο ή στην υποτροπή στους ενήλικες ⁽¹⁶⁾. Αυτά τα μονοκλωνικά αντισώματα διακόπτουν την ανοσιακή διαφυγή των HL από τα T κύτταρα. Μέχρι στιγμής υπάρχουν λίγα δεδομένα και εμπειρία αυτών των φαρμάκων στα παιδιά και στους εφήβους, εγείροντας ανησυχία για την μακροπρόθεσμη ασφάλεια τους. Το pembrolizumab εγκρίθηκε τον Μάρτιο του 2017 για χρήση στα παιδιά με υποτροπή μετά την 3^η γραμμή θεραπείας. Δίνεται σε δόση 2mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες. Έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις που περιλαμβάνουν εμέτους, αδυναμία, κοιλιακό άλγος, υπονατριαιμία και τρανσαμινασαιμία ⁽¹⁰⁾.

1.2.2 Οζώδης Λεμφοεπικρατούν τύπος λεμφώματος Hodgkin

Το οζώδες λεμφοεπικρατές HL (NLPHL) αποτελεί το 5 με 10% των HL στα παιδιά και έχει ευνοϊκότερη πρόγνωση από το cHL. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την παρουσία άτυπων λεμφικών κυττάρων, τα λεγόμενα «popcorn cells», που εκφράζουν στην επιφάνεια τους CD20, CD45, CD79a, BCL6, EMA αλλά όχι CD30 και CD15. Η

μεγαλύτερη διαφορά με το cHL, είναι ο αυξημένος κίνδυνος μετάπτωσης από NLPHL σε επιθετικό B NHL ⁽¹⁷⁾. Παρότι δεν έχουν καθιερωθεί κατευθυντήριες οδηγίες για την βέλτιστη αντιμετώπιση του, έχει άριστη πρόγνωση με την συνολική επιβίωση να φτάνει στο 100%.

Ιστορικά, οι ασθενείς με NLPHL ακολουθούσαν πρωτόκολλα cHL, όμως η ευνοϊκή πρόγνωση σε συνδυασμό με τις απώτερες επιπλοκές της χημειοθεραπείας ή/και της ακτινοθεραπείας έχουν οδηγήσει τα τελευταία χρόνια σε αποκλιμάκωση των σχημάτων που χρησιμοποιούνται. Σε στάδιο I ή II χωρίς B συμπτωματολογία έχει προταθεί η ολική χειρουργική εξαίρεση και η «watch and wait» προσέγγιση. Αντιθέτως, όταν δεν είναι εφικτή η πλήρης εκτομή του όγκου ακολουθείται χημειοθεραπεία με λιγότερη ένταση από το cHL με 3 κύκλους CVP (cyclophosphamide 500mg/m² την 1^η μέρα, vinblastine 6mg/m² την ημέρα 1 και 8, prednisolone 40mg/m² από τη μέρα 1 έως 8- EuroNET-PHL LP1). Με αυτή την προσέγγιση έχουν επιτευχθεί άριστα αποτελέσματα με επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (EFS) και συνολική επιβίωση (OS) 75,4% και 100%, αντίστοιχα στους 40 μήνες ⁽¹⁸⁾.

Σε στάδιο III ή IV ακολουθείται παρόμοια αντιμετώπιση με το cHL (σχήμα OEPA-COPDAC βασισμένο στην μελέτη GPOH-HD-2002). Δεδομένης της πιθανότητας εξέλιξης του νοσήματος σε B-λέμφωμα υψηλής κακοήθειας, κάποια κέντρα προτείνουν το σχήμα R-CHOP με το οποίο δεν έχει παρατηρηθεί καμία υποτροπή ή εξέλιξη σε επιθετικό λέμφωμα. Δυστυχώς ο χαμηλός αριθμός ασθενών στις μελέτες αυτές δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Τέλος, καθώς το NLPHL είναι CD20 θετικό, η χρήση του αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος-Rituximab θα μπορούσε να έχει θέση στην αρχική θεραπεία ή στην υποτροπή και βρίσκεται υπό μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (εικόνα 6) ⁽¹⁹⁾.

Εικόνα 6:

Published treatment approaches	Treatment	n	Stage	Median FUP, months	First relapse		Stage at relapse (n)	% EFS/PFS/FFTF/RFS	% OS (years)	Transformation into NHL	Comments		
					n	%							
Surgery alone	surgery + CTx and/or RTx	11	IA	70	2		IA, IVA	90	100				
		2	IIA										
	Pellegrino et al. 2003 [28] (retrospective)	surgery alone	1	IIIA	54	5	2	IA (3) IIA (2) IIIA	5y-EFS	42	100	1	relapse as NHL 10y after diagnosis of LPHL
			2	IIIA									
Mauz-Körholz et al. 2007 [24] (retrospective)	surgery alone	54	IA	43	18	33%	IA (11) II (7)					included 13 patients with total resection from Pellegrino et al. 2003; 26mo-PFS in patients with CR after surgery (n=51) 67% relapse as NHL 10y after diagnosis of LPHL	
		2	IIA										
Appel et al. 2012 [5] (prospective)	surgery alone	2	IIIA		2		II (1) III (1)	50mo-PFS	57	100	1	relapse as NHL 10y after diagnosis of LPHL	
Chemotherapy alone	3 cycles CVP as salvage therapy after surgery alone, n=10 and as primary therapy, n=45 *	52	IA	26	9	17%	I (8) II (1)	2y-EFS	80	100		median follow-up and EFS relating to 43 patients that did not have relapse	
		Shankar et al. 2012 [34] (retrospective)	24	I	41	0	0%				100		* 9/45 received salvage therapy due to PR after CVP; OEPA (n=5), R-ABVD (n=2), RTx (n=2)
Combined modalities	RTx (21-25Gy) alone (n=10), CTx alone (n=6), CM (n=10)	31	II	41	3	10%	II (2) IV (1)	40mo-FFTF	75	100 (3.3)			
		Karayalcin et al. 1997 [20] (retrospective)	14	I		1							
Hall et al. 2007 [14] (retrospective)	IFRT (34-40 Gy) alone (n=22)	9	II		1			5y-EFS	87		2	these 2 patients relapsed as NHLs and subsequently died	
		3	III		1								
		24	IA		4								one patient died of progressive disease after relapse
Appel et al. 2012 [4] (prospective)	CTx alone	11	IIA	106.8	2			5y-RFS 10y-RFS	87 82				
		5	IIIA/B										
Appel et al. 2012 [4] (prospective)	CTx + IFRT (21Gy)	2	IVA										
		52	I (49) II (22) III (9) IV (2)	92.4	2	4%		96					
		29	III (9) IV (2)		0			5y-EFS	100	100 (5)			

ChIVPP, chlorambucil, vincristine, procarbazine, prednisone; CM, combined modality; CTx, chemotherapy; CVP, cyclophosphamide, vinblastine, prednisone; EFS, event-free survival; FFTF, freedom from treatment failure; Gy, Gray; IFRT, involved-field radiotherapy; FUP, follow-up; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RFS, relapse-free survival; RTx, radiotherapy;

1.3 Non Hodgkin λεμφώματα

Τα μη Hodgkin λεμφώματα αποτελούν κακοήθη νεοπλασμάτα του λεμφικού ιστού που προέρχονται από B ή T προγονικά ή ώριμα κύτταρα. Στους ενήλικες απαντώνται συχνά τα λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας, ενώ στα παιδιά απαντώνται ως επί το πλείστον λεμφώματα υψηλής κακοήθειας⁽⁴⁰⁾.

Τα μη Hodgkin λεμφώματα αντιπροσωπεύουν τον 4^ο σε συχνότητα παιδιατρικό καρκίνο σε ηλικίες <15 ετών και περίπου 7% του συνόλου των παιδιατρικών νεοπλασιών. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 10 έτη με την επίπτωση να αυξάνει με την ηλικία. Κυριαρχούν τα αγόρια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και η λευκή φυλή σε σύγκριση με τους Αφροαμερικανούς. Προδιαθεσικοί παράγοντες εκδήλωσης NHL αποτελούν οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες (π.χ X-linked agammaglobulinemia), η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (π.χ infliximab) και οι ιογενείς λοιμώξεις (π.χ EBV, HIV, HTLV)^(2,3,20).

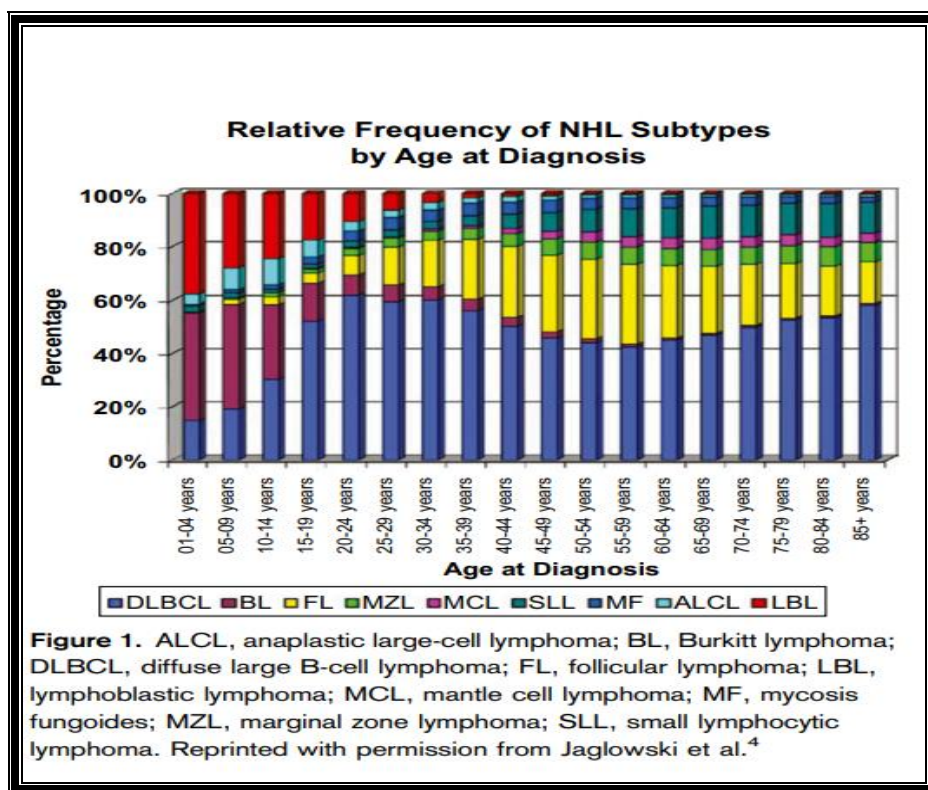
Σύμφωνα με την αναθεωρημένη ταξινόμηση των λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 2016, υπάρχουν ποικίλοι υπότυποι NHL. Οι

κατηγορίες NHL, όμως, που συναντώνται στον παιδιατρικό πληθυσμό περιλαμβάνουν τα υψηλής κακοήθειας ώριμα B- λεμφώματα [το λέμφωμα Burkitt (BL), το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα (DLBCL), το πρωτοπαθές λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα του μεσοθωρακίου (PMLBCL)], το λεμφοβλαστικό λέμφωμα (LL) και το αναπλαστικό από μεγάλα κύτταρα λέμφωμα (ALCL) ⁽⁴⁾. Το λεμφοζιδιακό λέμφωμα, το λέμφωμα οριακής ζώνης, το περιφερικό T λέμφωμα ή το εξωλεμφοαδενικό NK/T λέμφωμα είναι πιο σπάνιοι υπότυποι αντιπροσωπεύοντας το 5% των παιδιατρικών λεμφωμάτων αλλά αυξάνουν σε συχνότητα με την ηλικία. (εικόνα 7)

Το λέμφωμα Burkitt έχει 3 επιδημιολογικούς τύπους: τη σποραδική μορφή που σπάνια συσχετίζεται με τον EBV (<20% των περιστατικών), την ενδημική μορφή που συναντάται συχνά στην υποσαχάρια Αφρική και σχετίζεται με τον EBV έως και >90% και τη μορφή που σχετίζεται με ανοσοκατεσταλμένους –HIV θετικούς ασθενείς που έχει μία ενδιάμεση συσχέτιση με τον ιό (40% των περιπτώσεων) ⁽²²⁾.

Στο 25% των ασθενών, το NHL παρουσιάζεται ως μάζα πρόσθιου μεσοθωρακίου και μπορεί να εκδηλωθεί σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας με ορθόπνοια, οίδημα προσώπου και διάταση σφαγίτιδων. Στο 30% των ασθενών, η πρωτοπαθής εντόπιση είναι στο γαστρεντερικό σύστημα με εκδηλώσεις όπως απόφραξη εντέρου και εγκολεασμός. Τέλος, στο 20-30% των ασθενών η πρωτοπαθής εντόπιση είναι στο κεφάλι ή στον τράχηλο ⁽²⁰⁾.

Εικόνα 7:



Η σταδιοποίηση των παιδιατρικών NHL από το Murphy και St Jude νοσοκομείο αναπτύχθηκε πριν 35 χρόνια. Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση των λεμφωμάτων κατά Lugano επικεντρώθηκε κυρίως στα λεμφώματα των ενηλίκων ⁽⁵⁾. Έτσι υπάρχουν πολλοί περιορισμοί στην σύγχρονη ταξινόμηση των παιδιατρικών NHL που περιλαμβάνουν την απουσία ένταξης νέων διακριτών παιδιατρικών ιστολογικών οντοτήτων και την απουσία αναγνώρισης συχνής συμμετοχής οργάνων όπως δέρμα, ωοθήκες, οστά και νεφρούς. Ακόμα, δεν συμπεριλαμβάνουν νέες πιο αξιόπιστες μεθόδους ανίχνευσης συμμετοχής ΚΝΣ και μυελού των οστών και ποσοτικοποίησης ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου και εξαιρετικά ευαίσθητες απεικονιστικές εξετάσεις όπως το PET/CT ⁽²⁴⁾.

Έτσι το 2009 στην Φρανκφούρτη της Γερμανίας δημιουργήθηκε το IPNHLSS, το ανανεωμένο διεθνές παιδιατρικό NHL σύστημα ταξινόμησης με σκοπό να δημιουργήσει πιο ακριβές σύστημα ταξινόμησης και να βοηθήσει στη σύγκριση αποτελεσματικότητας διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων από διεθνή κέντρα και συνεργατικές ομάδες ⁽²¹⁾.

Το στάδιο I περιλαμβάνει μονήρη όγκο με εξαίρεση την εντόπιση στο μεσοθωράκιο και την κοιλιά. Διευκρίνιση αποτελεί η περιγραφή της εντόπισης που μπορεί να είναι πέρα από λεμφαδενική και εξωλεμφαδενική ειδικά πρωτοπαθής συμμετοχή του δέρματος ή οστού όπως συμβαίνει στο ALCL. Η εντοπισμένη οστική συμμετοχή έχει

σημασία καθώς έχει καλύτερη πρόγνωση από άλλα εξωλεμφαδενικά όργανα σε ορισμένους τύπους NHL. Το στάδιο II περιλαμβάνει μία εξωλεμφαδενική μάζα με περιοχικούς λεμφαδένες, ≥ 2 λεμφαδενικές μάζες στην ίδια πλευρά του διαφράγματος ή πρωτοπαθής μάζα του ΓΕΣ (συνήθως της ειλεοτυφλικής περιοχής) με ή χωρίς μεσεντέριους λεμφαδένες που είναι πλήρως εξαιρεσιμη ⁽²¹⁾.

Το στάδιο III περιλαμβάνει πρωτοπαθή μάζα του ΓΕΣ αν υπάρχει ασκίτης ή επέκταση νόσου στα γειτονικά όργανα. Ακόμα σε αυτό το στάδιο εντάσσονται ≥ 2 εξωλεμφαδενικές μάζες ανεξαρτήτως πλευράς διαφράγματος (πάνω ή/και κάτω από το διάφραγμα), ≥ 2 λεμφαδενικές ομάδες πάνω και κάτω από το διάφραγμα, ενδοκοιλιακή ή οπισθοπεριτοναϊκή νόσος που περιλαμβάνει το ήπαρ, το σπλήνα, τα νεφρά και/ή τις ωσθήκες ανεξαρτήτου βαθμού εξαιρεσιμότητας. Επιπλέον σε αυτό το στάδιο ανήκει οποιαδήποτε ενδοθωρακική μάζα (μεσοθωρακίου, πυλαία, πνευμονική, πλευρική ή θυμική), οποιαδήποτε παρασπονδυλική ή επισκληρίδια μάζα, μεμονωμένη οστική βλάβη με ταυτόχρονη συμμετοχή εξωλεμφαδενικής ή/και μη περιοχικής λεμφαδενικής μάζας ⁽²¹⁾.

Στο στάδιο IV, ανήκει οποιαδήποτε από τις παραπάνω εντοπίσεις με αρχική συμμετοχή του ΚΝΣ, του μυελού των οστών ή και των δύο. Άμεσα συνδεδεμένα με τον ορισμό του σταδίου IV, είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση νόσου σε ΚΝΣ ή ΜΟ καθώς υπάρχει μεγάλη διαφορά στην ευαισθησία κάθε μεθόδου. Η συμμετοχή του ΜΟ ορίζεται με την μορφολογική επιβεβαίωση $\geq 5\%$ βλαστών ή λεμφωματικών κυττάρων από αμφοτερόπλευρη αναρρόφηση μυελού των οστών και οστεομυελική βιοψία. Η ανίχνευση λεμφωματικών κυττάρων στο μυελό των οστών με άλλες μεθόδους όπως είναι ο ανοσοφαινότυπος (ανοσοιστοχημεία ή κυτταρομετρία ροής), κυτταρογενετική ή FISH ανάλυση ή μοριακές τεχνικές δεν εντάσσουν τον ασθενή σε νόσο σταδίου IV ⁽²¹⁾.

Επιπλέον, η συμμετοχή του ΚΝΣ ορίζεται είτε με την απεικονιστική επιβεβαίωση μάζας, είτε με την πάρεση κρανιακού νεύρου που δεν εξηγείται από εξωσκληρίδια βλάβη είτε με ανίχνευση λεμφωματικών κυττάρων στο ΕΝΥ με άμεση εξέταση του επιχρίσματος. Η ανίχνευση λεμφωματικών κυττάρων στο ΚΝΣ με άλλες μεθόδους όπως είναι ο ανοσοφαινότυπος, κυτταρογενετική ανάλυση με FISH ή μοριακές τεχνικές δεν εντάσσουν τον ασθενή σε νόσο σταδίου IV ⁽²¹⁾.

Το IPNHLSS διατηρεί τον ορισμό του σταδίου IV όπως στη σταδιοποίηση κατά St Jude για την αποφυγή υπερσταδιοποίησης ασθενών μόνο λόγω ανίχνευσης λεμφωματικών κυττάρων σε ΚΝΣ και ΜΟ με τις πιο ευαίσθητες μεθόδους ⁽²¹⁾.

Ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες αποτελούν το στάδιο, η αυξημένη τιμή γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH) και η συμμετοχή ΚΝΣ/ΜΟ. Η ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος (minimal disseminated disease) στη διάγνωση και (minimal residual disease) στην ανταπόκριση της θεραπείας αποτελούν προγνωστικούς δείκτες υποτροπής ⁽²³⁾.

Η ενσωμάτωση των ασθενών με non Hodgkin λέμφωμα σε ομάδες κινδύνου βάσει της σταδιοποίησης αλλά και άλλων παραγόντων, όπως ο ιστολογικός υπότυπος, η γαλακτική δεϋδρογονάση (LDH) κ.α οδηγούν στη χρήση αντίστοιχου πρωτοκόλλου θεραπείας με αποτέλεσμα τη θεαματική βελτίωση της ολικής επιβίωσης, η οποία ξεπερνά το 80-90% τα τελευταία 25-30 χρόνια. Για παράδειγμα, το PMLBCL έχει χειρότερη πρόγνωση (EFS <70%) από το BL ή το DLBCL ίδιου σταδίου αν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπισή του πρωτόκολλο για BL ⁽²²⁾. Οπότε διαφαίνεται η ανάγκη δημιουργίας ομάδων κινδύνου και τοποθέτησης των ασθενών σε διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα προκειμένου να επιτευχθεί ίαση και λιγότερες απώτερες επιπλοκές.

Το σύστημα French- American-British (FAB) χρησιμοποιεί το στάδιο και την έκταση της χειρουργικής εξαίρεσης για να διαμορφώσει 3 ομάδες κινδύνου. Στην ομάδα A ανήκουν όσοι έχουν πλήρη εξαίρεση λεμφώματος σταδίου I ή II. Στην ομάδα C ανήκουν όσοι έχουν συμμετοχή μυελού των οστών $\geq 25\%$ ή νόσο στο ΚΝΣ. Οι υπόλοιποι (~70% των περιστατικών) κατατάσσονται στην ενδιάμεσου κινδύνου ομάδα B ⁽²²⁾.

Αντιθέτως, η Berlin-Franklin-Muenster (BFM) ομάδα διαχωρίζει τα NHL βάσει του σταδίου, της έκτασης του χειρουργικού καθαρισμού και των επιπέδων της LDH, διαμορφώνοντας 4 ομάδες κινδύνου (R1-4). Με βάση τους παράγοντες αυτούς διαμορφώνονται τέσσερα διαφορετικά θεραπευτικά πρωτόκολλα με σταδιακά αυξανόμενης έντασης σχήματα. Το 50% των περιπτώσεων εντάσσονται στην ενδιάμεση R2 ομάδα ⁽²²⁾. Τονίζεται η ανάγκη διαμόρφωσης ενιαίου ομόφωνου συστήματος ομάδων κινδύνου ώστε να είναι εφικτή η συνεργασία διαφόρων διεθνών κέντρων μελέτης και η σύγκριση των αποτελεσμάτων τους.

Η θεραπεία των λεμφωμάτων στηρίζεται στην χρήση σύντομων κύκλων υψηλής έντασης χημειοθεραπευτικών σχημάτων που εκμεταλλεύονται το συνδυασμό αλκυλιούντων παραγόντων, αναστολέων τοποισομεράσης 2, αλκαλοειδών της vinca, στεροειδών και ανθρακυκλινών. Με την εξαίρεση της χειρουργικής εκτομής της εντοπισμένης νόσου και της βιοψίας, το χειρουργείο δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση

των NHL. Ακόμα, η ακτινοθεραπεία δεν χρησιμοποιείται στα NHL ούτε στους ασθενείς με συμμετοχή του ΚΝΣ. Στην παρακάτω εικόνα παρατίθενται τα κυριότερα σχήματα που χρησιμοποιούνται από FAB και BFM (εικόνα 8) ⁽²²⁾.

Εικόνα 8:

Group definition	BFM R1	FAB A	BFM R2	FAB B	BFM R3	FAB C (CNS-)	BFM R4	FAB C CNS+
	Resected disease	Resected disease	Stage I-III LDH <500 μ/l	Stage I-IV CNS- BM <25%	Stage III, LDH 500-999 μ/l Stage IV + B-ALL, LDH <1000 μ/l	BM >25% CNS-	Stage III/IV/B-ALL with LDH >1000 μ/l or CNS+	CNS+
Number of courses	2	2	4	4	5	8	6	8
MTX (g/m ² ; infusion time; number of doses)	1; 4 h; 2	None	1; 4 h; 4	3; 4 h; 4	5; 24 h; 4	8; 4 h; 3	5; 24 h; 4	8; 4 h; 4
Dox (mg/m ²)	50	120	100	120	100	240	100	240
CP (g/m ²)	1-4	3	2-4	3-3	2-4	6-8	2-4	6-8
Ifo (g/m ²)	4	None	8	None	8	None	8	None
Eto (g/m ²)	0-2	None	0-4	None	0-9	2-5	1-4	2-5
Ara (g/m ²)	1-2	None	2-4	1	12-6	25-5	24-6	25-5

The superior arms of therapy from the most recent published series from the Berlin-Fankfurt-Munster (BFM) and French-American-British (FAB) cooperative group trials (Woessmann *et al*, 2005; Cairo *et al*, 2012) are shown.

MTX, methotrexate; Dox, doxorubicin; CP, cyclophosphamide; Ifo, ifosfamide; Eto, etoposide; Ara, cytarabine; LDH, lactate dehydrogenase; CNS-, central nervous system negative; CNS+, central nervous system positive; BM, bone marrow involvement; B-ALL, B-cell acute lymphoblastic leukaemia.

Not shown: steroid and intrathecal therapy.

Η 5-ετής EFS των συχνών ιστολογικών τύπων NHL που ανευρίσκονται στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι εξαιρετική (>80%) και έχει βελτιωθεί δραματικά τα τελευταία 40 χρόνια. Όμως, η πρόγνωση στην υποτροπή ή στην εμμένουσα νόσο είναι δυσμενής (OS<20%) ⁽²²⁾. Ευτυχώς, η υποτροπή των B NHL είναι σπάνια. Φτωχοί προγνωστικοί δείκτες στην υποτροπή είναι η πρώιμη υποτροπή εντός 6 μηνών, οι πολλαπλές εντοπίσεις της νόσου, ο BL ιστολογικός τύπος, καθώς επίσης η αυξημένη LDH και το υψηλό στάδιο νόσου στην διάγνωση.

Η χρήση μεγαθεραπείας με το σχήμα R-ICE ή το CYVE και ακολούθως η αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών (ASCT) είναι οι τρέχουσες θεραπείες εκλογής ⁽²⁵⁾. Οι νέες θεραπευτικές προκλήσεις έχουν ως προτεραιότητα τη βελτίωση της έκβασης ασθενών που βρίσκονται σε υποτροπή αλλά και τη μείωση της τοξικότητας των ήδη καθιερωμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων που λαμβάνουν. Δυστυχώς, η μελέτη των νέων φαρμάκων είναι δύσκολη λόγω του μικρού αριθμού ατόμων σε υποτροπή ή εμμένουσα νόσο.

Στοχεύοντας αντιγόνα επιφανείας:

Για όλα τα CD20+ B λεμφώματα εξετάζεται η ένταξη του Rituximab στην θεραπεία πρώτης γραμμής καθώς από μελέτες σε ενήλικες φαίνεται ότι έχει άριστα αποτελέσματα και ανεκτή τοξικότητα. Συγκεκριμένα, σε πολυκεντρική μελέτη φάσης III (NCT03206671), ασθενείς με ώριμο B NHL τυχαιοποιούνται να λάβουν Rituximab πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου B NHL BFM 04. Στόχος της μελέτης είναι να συγκρίνει το EFS από τη ενσωμάτωση του Rituximab σε σύγκριση με την κλασσική χημειοθεραπεία προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχει όφελος στην επιβίωση. Παρόμοια μελέτη του EICNHL δημοσιοποίησε πρόσφατα τα αποτελέσματά της (NCT01516580) με τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (στάδιο III με LDH >2xULN, στάδιο IV) που έλαβαν 6 δόσεις Rituximab και εν συνεχεία το LMB πρωτόκολλο να έχουν υψηλότερο EFS (93,9% έναντι 82,3%) και OS (95% έναντι 87,3%) σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν Rituximab (εικόνα 8) ⁽²⁶⁾.

Νέας γενιάς εξανθρωποποιημένα αντι-CD20 μονοκλωνικά αντισώματα με καλύτερη αποτελεσματικότητα και μηχανισμούς αποφυγής αντίστασης στη θεραπεία μελετώνται στους ενήλικες όπως είναι το obinutuzumab (GA101), ofatumumab και veltuzumab (IMMU-106) ⁽²⁷⁾. Επιπρόσθετα, το SGN-CD19A- Denintuzumab mafodotin, που αποτελεί συνδυασμό μονοκλωνικού αντισώματος αντι-CD19 και χημειοθεραπευτικού φαρμάκου κατά των σωληνίσκων της μιτωτικής ατράκτου monomethyl auristatin F (MMAF), μελετάται στα παιδιά με B-NHL στη μελέτη NCT01786096. Άλλοι συνδυασμοί όπως το polatuzumab vedotin κατά του CD79B και τα pinatuzumab vedotin και inotuzumab ozogamacin κατά του CD22 μελετώνται μόνο σε ενήλικες ακόμα (εικόνα 9) ⁽²²⁾.

Εικόνα 9:

Study design	Disease status	Chemotherapy backbone	Patients (n)	Outcome, conclusions	Reference(s)
Phase II	Recurrent disease	ICE	20	CR/PR 60%	Griffin <i>et al</i> (2009)
Phase II window	Newly diagnosed	BFM 2004 (given after rituximab window)	87 (evaluable)	ORR 41-4%	Meinhardt <i>et al</i> (2010)
Pilot	Newly diagnosed	Modified FAB 96	85	EFS 92% at 3 years. Safe to combine rituximab with FAB 96 chemotherapy	Goldman <i>et al</i> (2013); Goldman <i>et al</i> (2014)

ICE, ifosfamide, carboplatin, etoposide; BFM 2004, unpublished Berlin-Fankfurt-Munster therapy; Modified FAB 96, superior arms of French-American-British (FAB) 96 with decreased infusion time of adriamycin; CR, complete response; PR, partial response; EFS, event-free survival.

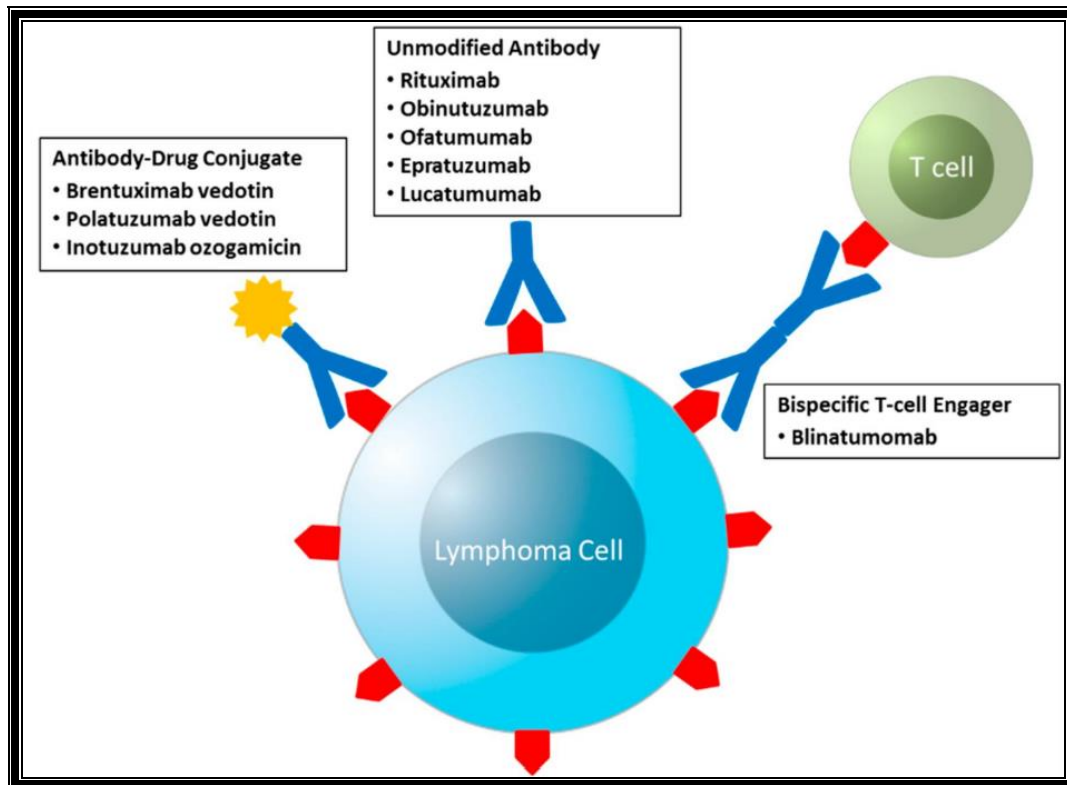
Αναστολή σηματοδοτικών μονοπατιών:

Στρατηγικές στοχευμένης θεραπείας έχουν έρθει στο προσκήνιο όπως αναστολή σηματοδοτικών μονοπατιών. Αναλυτικά, μελετώνται στους ενήλικες, ο αναστολέας της Bruton τυροσινικής κινάσης- ibrutinib που δρα τόσο στα καρκινικά κύτταρα όσο και στο μικροπεριβάλλον τους, οι αναστολείς του BCL-2- venetoclax και navitoclax, αναστολείς SYK- fostaminib, αναστολείς PI3K-idelalisib και αναστολείς Janus kinase-STAT-ruxolitinib, everolimus και temsirolimus. Πρόσφατα, ξεκίνησε μελέτη φάσης I/II με την προσθήκη του BTK αναστολέα- ibrutinib στη χημειοθεραπεία με σχήμα R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide) ή R-VICI (rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin) σε ασθενείς ηλικίας 1-30 ετών με B-NHL σε υποτροπή ή εμμένουσα νόσο (NCT02703272) ⁽²⁸⁾.

Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες και αναστολείς ανοσολογικού checkpoint:

Η lenalidomide αναστέλει το IRF4 και φαίνεται να έχει αποτελεσματικότητα στο DLBCL των ενηλίκων. Επί του παρόντος, μελετάται σε φάσης I μελέτη σε παιδιά με πρωτοπαθή όγκο ΚΝΣ. Επιπλέον, στο PMLBCL όπως και στο λέμφωμα Hodgkin υπάρχει υπερέκφραση του PDL1. Μελέτη φάσης I/II για τη χρήση του nivolumab, αναστολέα του PD-1, σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι σε εξέλιξη (NCT02304458) ⁽²²⁾. Ακόμα, εξετάζονται και άλλες ανοσοθεραπευτικές παρεμβάσεις όπως είναι το blinatumomab (AMG103) ένα δι-ειδικό CD19/CD3 αντίσωμα που δεσμεύει τα T-κύτταρα και τα στρέφει κατά των CD19(+)-B κυττάρων οδηγώντας στην λύση τους. Το αντίσωμα αυτό μελετάται σε ενήλικες με υποτροπιάζον DLBCL και σε παιδιά με B-ALL. Επιπλέον, η χρήση των CD19 CAR-T cells για τη θεραπεία των B-NHL στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι αντικείμενο τρεχουσών μελετών όπως η NCT01853631 και NCT01626495 (εικόνα 10 και 11) ⁽²⁹⁾.

Εικόνα 10:



Εικόνα 11:

Curr Hematol Malig Rep

Table 1 Contemporary initiatives with therapeutic intent for pediatric NHL

Histology	Intervention	Status	Study number or key references
BL and DLBCL	Rituximab randomization	Ongoing	NCT01595048
PMLBCL	DA-EPOCH-R (adult-based infusional regimen)	Ongoing	NCT01595048, [10, 11**]
T-LB NHL	Stratification based on MDD	Ongoing	
	Stratification based on biology (LOH6q and NOTCH1 mutations)	Ongoing	[36•]
ALCL	Incorporation of targeting agents (BV, crizotinib)	Ongoing	NCT01979536
	Stratification based on MDD, MRD, and ALK antibody titer	Planned	[28**•, 29**•]
All histologies	Refinement in measurement of response evaluation using more sensitive DI and Path technologies	Ongoing and planned	[50]

BL Burkitt lymphoma, *DLBCL* diffuse large B cell lymphoma, *PMLBCL* primary mediastinal large B cell lymphoma, *DA-EPOCH-R* dose-adjusted-EPOCH-rituximab, *T-LB NHL* T cell lymphoblastic lymphoma, *MDD* minimal disseminated disease, *BV* brentuximab vedotin, *MRD* minimal residual disease, *ALK* anaplastic lymphoma kinase, *DI* diagnostic imaging, *Path*, pathology

1.3.1 Λέμφωμα Burkitt

Το λέμφωμα Burkitt αποτελεί Β λέμφωμα πολύ υψηλής κακοήθειας και αντιπροσωπεύει το 40% των Β-NHL στα παιδιά. Ανοσοϊστοχημικά τα λεμφωματικά

κύτταρα εκφράζουν επιφανειακές ανοσοσφαιρίνες (sIg) καθώς και τους δείκτες CD19,CD20,CD10,BCL6 και CD79a. Στο BL ανευρίσκεται μία χαρακτηριστική κυτταρογενετική διαταραχή, που οφείλεται σε αμοιβαία διαμετάθεση του c-myc ογκογονιδίου με ένα από τα γονίδια των ανοσοσφαιρινών. Η διαμετάθεση t(8;14) είναι η πιο κλασσική και περιλαμβάνει το γονίδιο της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών στο χρωμόσωμα 14. Πιο σπάνιες είναι οι διαμεταθέσεις t(8;22) και t(2;8) που αφορούν τις ελαφριές αλυσίδες λ και κ αντίστοιχα. Ακόμα, συχνές είναι η προσθήκη 1q και 7q ή η έλλειψη του 13q. Οι κυτταρογενετικές αυτές ανωμαλίες εντοπίζονται τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες και έχουν προγνωστική σημασία ⁽³⁰⁾.

Τα ευρέως διαδεδομένα σχήματα για το BL είναι αυτά των ομάδων FAB και BFM με παρόμοια αποτελέσματα καθώς το EFS φτάνει το 98% στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου και το 90% στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Τα πρωτόκολλα τους στηρίζονται σε φάρμακα όπως vincristine, doxorubicin, etoposide, corticosteroids, cyclophosphamide, HDMTX, cytosine arabinoside (ARA-C) και προφύλαξη του ΚΝΣ με ενδοραχιαίες εγχύσεις MTX και ARA-C ⁽²²⁾.

1.3.2 Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα

Το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (DLBCL) είναι ένα ώριμο Β NHL (10-20% των παιδιατρικών Β-NHL) που όπως και τα άλλα Β-NHL εκφράζει επιφανειακή ανοσοσφαιρίνη και τους δείκτες των Β-κυττάρων: CD19,CD20,CD22 και CD79a. Διακρίνεται σε 2 κύριες κατηγορίες: στα DLBCL που προέρχονται από το βλαστικό κέντρο και στα DLBCL που προέρχονται μετά το βλαστικό κέντρο (activated). Νεότερα άτομα είναι πιο πιθανό να έχουν DLBCL από τα βλαστικά κέντρα σε σχέση με τους ενήλικες και αυτός ο βιολογικός διαχωρισμός φαίνεται ότι σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Ακόμα, η έκφραση BCL2 αυξάνει με την ηλικία και σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση στο DLBCL. Η έλλειψη του 13q, η προσθήκη 7q καθώς και η διαμετάθεση t(8;14) σχετίζονται με χειρότερη EFS στο DLBCL ⁽³⁰⁾.

Η θεραπεία του παιδιατρικού DLBCL τα τελευταία 15-20 χρόνια ακολουθεί πρωτόκολλα που έχουν σχεδιαστεί για τα BL, με αποτελέσματα που είναι ανώτερα συγκριτικά με προσεγγίσεις που στηρίζονται στο CHOP σχήμα παλαιότερων εποχών. Προσπάθειες με στόχο να βελτιώσουν περαιτέρω την πρόγνωση των ασθενών με DLBCL γίνονται από μεγάλα κέντρα με την προσθήκη του Rituximab ⁽²⁶⁾.

1.3.3 Πρωτοπαθές λέμφωμα του μεσοθωρακίου από μεγάλα B κύτταρα

Προέρχεται από ώριμα B κύτταρα του θύμου. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 16 έτη με υπεροχή των γυναικών και απουσία εντόπισης σε εξωλεμφαδενικές θέσεις. Ενώ παλαιότερα θεωρούταν υποκατηγορία του DLBCL, πλέον αποτελεί ξεχωριστό ιστολογικό τύπο λόγω των μοναδικών κλινικών, ιστολογικών και μοριακών χαρακτηριστικών του. Ανοσοϊστοχημικά εκφράζει στην επιφάνεια του αντιγόνα επιφανείας όπως το CD19, CD20 και CD79a καθώς και MAL και MUM1. Έχει αναγνωριστεί το μοριακό μονοπάτι JAK/STAT και NF-kB ως απαραίτητοι ρυθμιστές αυτού του νεοπλασματικού φαινότυπου με μεταλλάξεις σε γονίδια ρυθμιστές όπως REL, JAK2, TNFA, IP3, SOCS1 και STAT6. Ακριβώς όπως και στο λέμφωμα Hodgkin το PMLBCL διαφεύγει του ανοσολογικού συστήματος με downregulation του MHCII γονιδίου και υπερέκφραση του PDL1⁽³⁰⁾.

Η βέλτιστη θεραπεία για το πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα B κύτταρα (PMLBCL), που σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση σε σχέση με τα DLBCL, στα παιδιά δεν έχει ακόμα καθοριστεί. Συγκεκριμένα, οι Seidemann και συνεργάτες κατέγραψαν 5ετή EFS 70% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία βάσει του πρωτοκόλλου BFM B-NHL και οι Gerrard και συνεργάτες 5ετή EFS 66% με το πρωτόκολλο FAB/LB 96. Μελέτη του BFM το 2010 σε παιδιά με PMLBCL εφάρμοσε το σχήμα των ενηλίκων DA-EPOCH-Rituximab με αποτέλεσμα 2ετή EFS 92%. Έτσι, το πολύ επιτυχημένο σχήμα DA-EPOCH-Rituximab που χρησιμοποιείται στους ενήλικες βρίσκεται επί του παρόντος σε διεθνή μελέτη φάσης II για την χρήση του στα παιδιά (NCT01516567) (εικόνα 12)⁽³¹⁾.

Εικόνα 12:

Drug	Route	Dose	Day of cycle
Rituximab	IV	375 mg/m ² /dose	1
PredniSONE	PO	60 mg/m ² /dose BID (120 mg/m ² /day)	1-5
Etoposide	IV over 24 h	50 mg/m ² /day as initial dose	1-4
DOXOrubicin	IV over 24 h	10 mg/m ² /day as initial dose	1-4
VinCRiStine	IV over 24 h	0.4 mg/m ² /dose	1-4
Cyclophosphamide	IV bolus	750 mg/m ² /day as initial dose	5
G-CSF	SubQ	5 g/kg/dose	

DOSE ADJUSTMENTS	
ANC nadir after previous course	Dose level for next course
0.5 × 10 ⁹ /l on all measurements	Increase 1 dose level above last course
0.5 × 10 ⁹ /l on 1 or 2 measurements	Same dose as last course
0.5 × 10 ⁹ /l on ≥3 measurements	Decrease 1 dose level below last course
Platelet nadir after previous course	Dose level for next course
25 × 10 ⁹ /l on ≥1 measurement	Decrease 1 dose level below last course

Repeat courses every 3 weeks (21 days) for a total of six courses.
 If ANC ≥1000/μl and platelets ≥100,000/μl on day 21, begin next treatment course.
 If ANC <1000/μl or platelets <100,000/μl on day 21, delay next treatment course up to 1 week. G-CSF is resumed until ANC >1000/μl and stopped 24 h before treatment. If counts still remain low after 1 week delay, reduce 1 dose level below last course.
 CSF, cerebrospinal fluid; IV, intravenous; PO, by mouth.

1.3.4 Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα

Το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ALCL) χαρακτηρίζεται από κύτταρα με πλειομορφικό πυρήνα και άφθονο κυτταρόπλασμα που εκφράζουν CD30. Το ALCL είναι κυρίως T κυτταρικής σειράς αλλά υπάρχουν και B σειράς. Αποτελεί το 10-15% των NHL στα παιδιά και στο 90% παράγει την πρωτεΐνη anaplastic lymphoma kinase (ALK). Κυτταρογενετικά η διαμετάθεση t(2;5) συναντάται συχνά σε αυτό το λέμφωμα και αποτελεί σύντηξη των γονιδίων nucleophosmin (NPM) και ALK. Το προϊόν σύντηξης μπορεί να ανιχνευθεί με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους ή FISH⁽³⁰⁾. Πολλοί από τους υποσχόμενους θεραπευτικούς στόχους αυτού του λεμφώματος στρέφονται στα RAS/ERK, AKT/PI3K, JAK/STAT3 μονοπάτια που ενεργοποιούνται από τη φωσφορυλίωση της ALK.

Δύο θεραπευτικές επιλογές κυριαρχούν στο ALCL. Η πρώτη είναι το σχήμα APO (doxorubicin, vincristine, prednisone) κάθε 21 μέρες για 1 χρόνο και η δεύτερη είναι η BFM Burkitt-like backbone προσέγγιση που χρησιμοποιείται στην ευρωπαϊκή μελέτη ALCL99⁽³⁶⁾. Σε αυτή, οι ασθενείς ακολουθούν το NHL BFM90 πρωτόκολλο με τη διαφορά ότι η MTX δίνεται σε δόση 3g/m² σε 3ωρη έγχυση και παραλείπεται η ενδοραχιαία έγχυση MTX⁽³²⁾. Και οι δύο έχουν EFS ~ 70%. Δυστυχώς περίπου ~30% των ασθενών με ALCL θα υποτροπιάσουν.

Στο συγκεκριμένο τύπο NHL, έχουν προταθεί προγνωστικοί παράγοντες από τους Mussolin και συνεργάτες. Αναλυτικά, η ποιοτική και ποσοτική μέτρηση στη

διάγνωση της ελάχιστης επεκτεινόμενης νόσου (MDD), με την μέτρηση των επιπέδων των μεταγράφων NPM-ALK με RT-PCR τόσο στο μυελό των οστών όσο και στο περιφερικό αίμα καθώς και ο προσδιορισμός των τίτλων ALK αντισωμάτων με ανοσοκυτταροχημικές μεθόδους κατηγοριοποιούν τους ασθενείς σε 3 βιολογικές ομάδες κινδύνου. Στην υψηλού κινδύνου ανήκουν όσοι έχουν MDD+ και τίτλο αντισωμάτων $<1/750$. Στην χαμηλού κινδύνου ανήκουν όσοι έχουν MDD- και τίτλο αντισωμάτων $>1/750$. Στην ενδιάμεσου κινδύνου ομάδα ανήκουν όλοι οι υπόλοιποι. Το PFS και OS σε κάθε ομάδα ήταν ως εξής: 28% και 71% για την ομάδα υψηλού κινδύνου, 68% και 83% για την ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου και 93% και 98% για την ομάδα χαμηλού κινδύνου, αντίστοιχα ⁽³³⁾. Επιπρόσθετα, οι Damm-Welk και συνεργάτες πρόσθεσαν και την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD) σαν προγνωστικό δείκτη πριν την έναρξη του 2^{ου} κύκλου χημειοθεραπείας για την ανάδειξη όσων έχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής.

Οι θεραπευτικές επιλογές σε ενήλικες σε υποτροπή του ALCL περιλαμβάνουν το brentuximab vedotin, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD30 και το crizotinib, το οποίο είναι αναστολέας τυροσινικής κινάσης (στοχεύει στην ALK). Και οι δύο αυτοί παράγοντες δοκιμάζονται σε μελέτες φάσης II του COG στη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ALCL σταδίου II-IV σε συνδυασμό με το πρωτόκολλο ALCL99 (NCT01979536) ⁽³⁴⁾. Επιπλέον, σε μελέτη από το EICNHL φάνηκε ότι η βινπλαστίνη μία φορά την εβδομάδα για 24 μήνες είναι αποτελεσματική σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου σε υποτροπή (CD30 αρνητικό ALCL και υποτροπή >12 μήνες από την διάγνωση) (NCT00317408) ⁽³⁵⁾.

1.3.5 Λεμφοβλαστικό λέμφωμα

Το λεμφοβλαστικό λέμφωμα προέρχεται από αρχέγονα T (80% των περιπτώσεων LL) ή B λεμφοκύτταρα (20% των περιπτώσεων LL). Η πλειοψηφία στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι T κυτταρικής προέλευσης και εκδηλώνεται συνήθως με διόγκωση του μεσοθωρακίου και στάδιο νόσου III ή IV. Ανοσοϊστοχημικά το LL εκφράζει TdT, το οποίο υποδηλώνει την αωρότητα του κυττάρου. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου NOTCH1 έχουν συσχετιστεί με καλύτερη πρόγνωση, ενώ οι μεταλλάξεις του PTEN και η απώλεια ετεροζυγωτίας του 6q (LOH6q) έχουν συσχετιστεί με φτωχότερη πρόγνωση ⁽³⁰⁾. Αυτές οι μοριακές διαφορές φαίνεται ότι σύντομα θα εφαρμοστούν στην ταξινόμηση των ασθενών σε ομάδες κινδύνου και λήψης διαφορετικών θεραπευτικών πρωτοκόλλων.

Προς το παρόν, οι περισσότερες στρατηγικές θεραπείας του LL βασίζονται σε πρωτόκολλα οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας που επιφέρουν υψηλά ποσοστά EFS έως και 85-90%. Τα πρωτόκολλα αυτά περιλαμβάνουν έφοδο (vincristine, daunorubicin, asparaginase, corticosteroid), εντατικοποίηση, επανέφοδο και συντήρηση όπως στις ΟΛΛ. Με τις σύγχρονες θεραπείες η 5-ετής EFS αγγίζει το 80-85% στα παιδιά με προχωρημένου σταδίου LL. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ακτινοβολήση του κρανίου μπορεί να παραληφθεί χωρίς να επηρεαστεί η πρόγνωση με τα σύγχρονα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν HDMTX για προφύλαξη του ΚΝΣ⁽³⁷⁾. Στην υποτροπή της LL, τόσο σε παιδιατρικούς όσο και ενήλικες ασθενείς μπορεί να δοθεί το αντινεοπλασματικό νουκλεοσίδιο nelarabine σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και ετοποσίδη (NCT00981799) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα⁽³⁸⁾.

1.3.6 Παιδιατρικού τύπου λεμφοζιδιακό λέμφωμα

Το λεμφοζιδιακό λέμφωμα (FL) είναι ένα B λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας που εκφράζει sIg, CD10, CD20, CD22, CD23, CD79a, BCL-6 και BCL-2. Χαρακτηρίζεται από την διαμετάθεση t(14;18). Πρόσφατα, ο παιδιατρικός υπότυπος αναγνωρίστηκε από την WHO ταξινόμηση του 2016 ως διακριτή οντότητα. Ο παιδιατρικός υπότυπος αν και εκφράζει ανοσοσφαιρίνες, δεν φέρει αναδιατάξεις του BCL-2 (δεν φέρει τη διαμετάθεση t(14;18)), του BCL-6 και του MYC⁽³⁹⁾. Γενικά είναι συνήθως περιορισμένου σταδίου και εξαιρετικής πρόγνωσης με την εφαρμογή κλασσικών θεραπευτικών στρατηγικών, όπως είναι η χειρουργική εξαίρεση και η χημειοθεραπεία χαμηλής έντασης. Κάποιες προσεγγίσεις υιοθετούν μόνο τη χειρουργική αφαίρεση με προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή, χωρίς ΑΚΘ ή ΧΜΘ καθώς σχεδόν όλα τα περιστατικά είναι εντοπισμένα σε ένα λεμφαδένα.

2 Μεθοδολογία: πληθυσμός και μέθοδοι

2.1 Πληθυσμός και μέθοδος

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία αποτελεί μελέτη ανασκόπησης βιβλιογραφίας και καταγραφής περιστατικών λεμφωμάτων στην Κλινική Αιματολογίας -Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ τα τελευταία 25 χρόνια. Αναλυτικότερα, ο πληθυσμός της μελέτης αφορά στο σύνολο των ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε διάστημα 25 ετών (από 01/01/1996 έως και 31/12/2021) στην Κλινική Αιματολογίας - Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ με διάγνωση λεμφώματος. Εξήντα ασθενείς με λέμφωμα καταγράφησαν κατά τη χρονική περίοδο αναφοράς, εκ των οποίων 38 με λέμφωμα Hodgkin και 22 με non Hodgkin λέμφωμα.

Σε κάθε ασθενή έγινε καταγραφή των ακόλουθων μεταβλητών: φύλο, φυσιολογική σύλληψη ή IVF, φυλή, ηλικία διάγνωσης, ιστολογικός τύπος διάγνωσης, ύπαρξη ή όχι Β συμπτωματολογίας, στάδιο νόσου, απεικονιστικές εξετάσεις διάγνωσης, διενέργεια PET/CT scan στη διάγνωση, διενέργεια σπινθηρογράφηματος οστών στη διάγνωση, διήθηση ή όχι μυελού των οστών, σπλήνα και ήπατος, ύπαρξη συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας, κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά του λεμφώματος, εργαστηριακές εξετάσεις διάγνωσης με έμφαση στην LDH, είδος θεραπείας, πρωτόκολλο χημειοθεραπείας, ανταπόκριση στη θεραπεία μετά από 2 κύκλους χημειοθεραπείας με το Deauville score, χρήση ή όχι μονοκλωνικών αντισωμάτων, αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, ύπαρξη ή όχι υποτροπής, πρωτόκολλο αντιμετώπισης υποτροπής, απώτερες επιπλοκές και τέλος αν ο ασθενής βρίσκεται εν ζωή ή όχι. Όλες αυτές οι πληροφορίες συλλέχθηκαν προσεκτικά από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών και αποθηκεύτηκαν ανώνυμα υπό την μορφή αριθμού πρωτοκόλλου για τον κάθε ασθενή σε υπολογιστικό φύλλο Microsoft Excel.

Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές του Γενικού Κανονισμού για τη προστασία των προσωπικών δεδομένων και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις. Τα δεδομένα, ανώνυμα και κωδικοποιημένα, παρέμειναν σε ασφαλές μέρος με εχεμύθεια και ευθύνη του κύριου ερευνητή. Η πρόσβαση σε αυτά έγινε με τρόπο που διασφάλιζε το απόρρητο και τη συμμόρφωση με τη νομοθεσία για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα. Σε κάθε περίπτωση εάν τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιευθούν δεν θα αναφέρονται προσωπικά δεδομένα. Ακολούθως, έγινε στατιστική ανάλυση των δεδομένων με χρήση περιγραφικής στατιστικής.

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ο αριθμός μετρήσεων (v) και το αντίστοιχο ποσοστό (%). Για την ηλικία υπολογίστηκε η μέση τιμή (τυπική απόκλιση), ενώ εν συνεχεία κατηγοριοποιήθηκε ως (<5 έτη, 5 έως και 9 έτη, 10 έως και 14 έτη και ≥ 15 έτη) αλλά και σε δύο κατηγορίες (<15 έτη, ≥ 15 έτη). Ο τύπος λεμφώματος (Hodgkin / non Hodgkin) ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα παρουσιάζεται με χρήση ραβδογράμματος (bar chart). Οι υπότυποι λεμφώματος παρουσιάζονται γραφικά με χρήση διαγραμμάτων πίτας (pie charts). Οι εργαστηριακές μετρήσεις παρουσιάζονται με τη χρήση της διαμέσου (median), ελάχιστης, μέγιστης τιμής (min, max) και δια-τεταρτημοριακού εύρους (inter-quartile range) καθότι δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, ενώ παρουσιάζονται γραφικά με τη χρήση box-plot. Πραγματοποιήθηκε ανάλυση επιβίωσης με τη μέθοδο Kaplan Meier. Σαν συμβάν (event) ορίστηκε η υποτροπή νόσου (ναι/όχι) ενώ σαν χρόνος ορίστηκε ο χρόνος υποτροπής νόσου. Οι συγκρίσεις μεταξύ HL και NHL πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο Log-rank test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $\alpha=0.05$. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των στατιστικών πακέτων Microsoft Excel και IBM SPSS έκδοση 24.

Για τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, έγινε αναζήτηση επιστημονικών άρθρων στην μηχανή αναζήτησης PubMed με γνώμονα τις τρέχουσες αλλαγές στην ταξινόμηση και θεραπεία των λεμφωμάτων στην παιδική, εφηβική και νεαρή ενήλικη ζωή. Χρησιμοποιήθηκαν κυρίως review των τελευταίων 6 ετών και συνολικά 39 άρθρα δημοσιευμένα σε αξιόλογα και έγκυρα επιστημονικά περιοδικά.

2.2 Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της εργασίας είναι η συλλογή δεδομένων από την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία για τα λεμφώματα στην παιδική, εφηβική ηλικία και νεαρή ενήλικη ζωή όσο αφορά στην ταξινόμηση τους και την θεραπεία τους. Επιπρόσθετα, σκοπός είναι η συλλογή και αναδρομική μελέτη των περιστατικών λεμφωμάτων που διαγνώστηκαν και αντιμετωπίστηκαν στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ τα τελευταία 25 έτη. Η πολυετής αυτή καταγραφή στο συγκεκριμένο τμήμα στόχο έχει να συγκρίνει παλαιότερες με νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις και την εναρμόνισή τους με τις διεθνείς τρέχουσες εξελίξεις στα λεμφώματα. Έτσι μπορούν να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για πώς η συμμετοχή σε διεθνή πρωτόκολλα επιφέρει επίτευξη μέγιστης επιβίωσης με τις όσο το δυνατόν λιγότερες απώτερες επιπλοκές.

Αναλυτικότερα, πέρα από την καταγραφή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών έμφαση δίνεται στην διερεύνηση της προγνωστικής σημασίας της παρουσίας Β συμπτωματολογίας καθώς και της συμβολής της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων στην διάγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία όπως και ο ρόλος των νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το Rituximab σε ασθενείς με υποτροπή της νόσου.

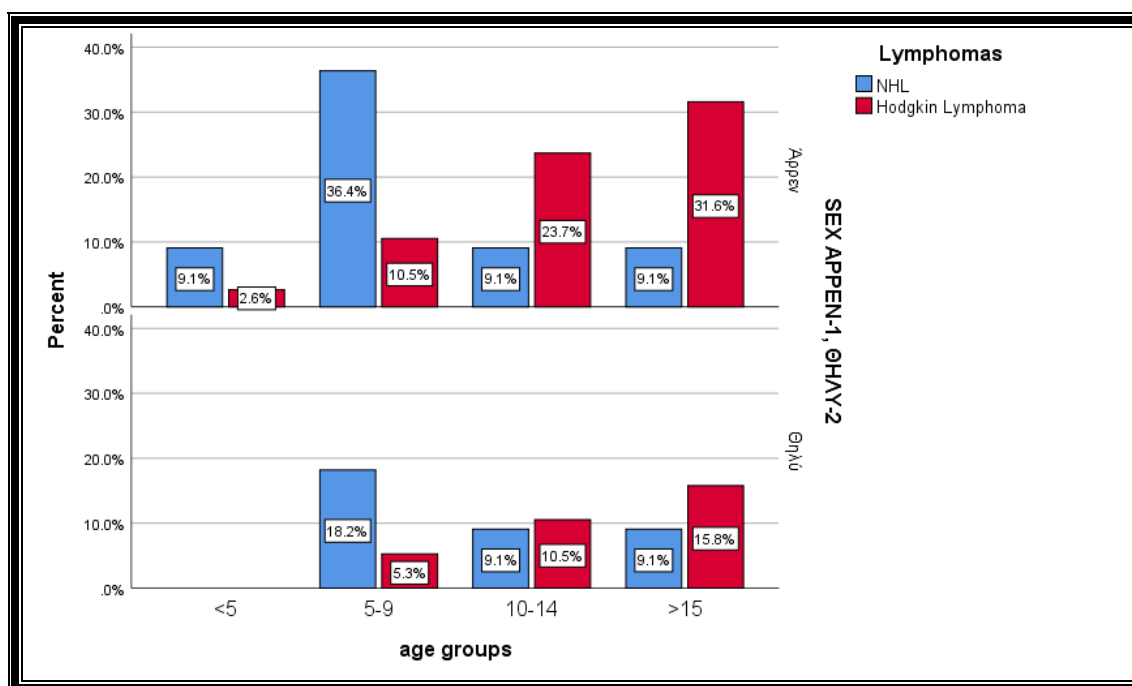
3 Αποτελέσματα

Η 25ετής καταγραφή των περιστατικών με διάγνωση λεμφώματος στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών ΠαΓΝΗ, είχε ως αποτέλεσμα τη συλλογή 60 ασθενών. Από αυτούς οι 38 είχαν Hodgkin λέμφωμα (26 αγόρια και 12 κορίτσια) και οι 22 Non-Hodgkin λέμφωμα (15 αγόρια και 7 κορίτσια). Διαφαίνεται μία υπεροχή των αγοριών και στους δύο τύπους λεμφωμάτων με τα αγόρια να αποτελούν το 68,3% και τα κορίτσια το 31,6% επί του συνόλου. (πίνακας 1 και 2). Ο μέσος όρος ηλικίας των παιδιών με λέμφωμα ήταν: 13.4 (\pm 4.3) έτη.

Πίνακας 1: Φύλο ασθενών

Φύλο ασθενών	Απόλυτος αριθμός ατόμων	Ποσοστιαία αναλογία (%)
Αγόρια	41	68,3
Κορίτσια	19	31,6
Σύνολο	60	100

Πίνακας 2:

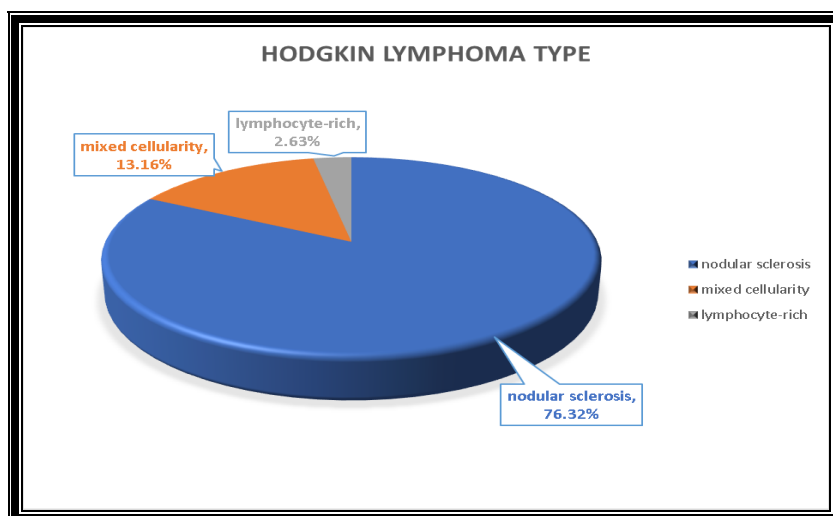


Από τα 38 άτομα με λέμφωμα Hodgkin, το 76% (N: 29) είχε κλασσικό λέμφωμα Hodgkin τύπου οζώδους σκλήρυνσης (nodular sclerosis), το 13% (N: 5) είχε

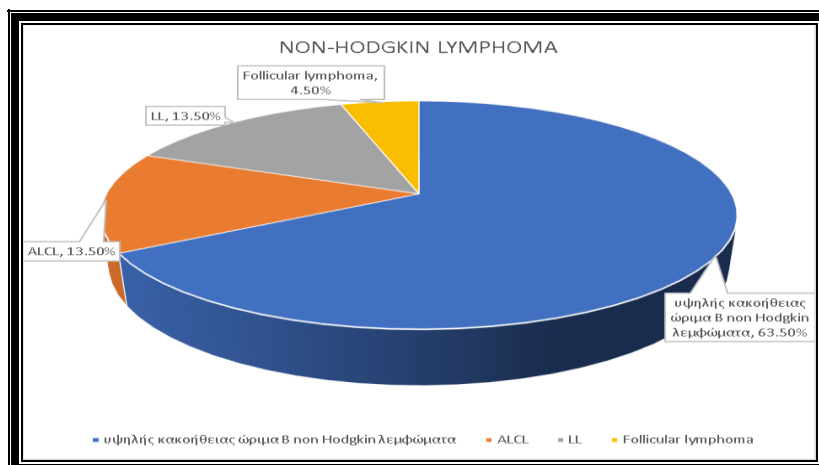
κλασσικό λέμφωμα Hodgkin τύπου μικτής κυτταροβρίθειας (mixed cellularity) και το 2,6% (N: 1) είχε κλασσικό λέμφωμα Hodgkin τύπου πλούσιο σε λεμφοκύτταρα (lymphocyte-rich). Τέλος, μόνο το 7,9% είχε μη κλασσικό Hodgkin λέμφωμα δηλαδή οζώδη λεμφοεπικρατούντα τύπο (N: 3). Έτσι, το 92% των ασθενών είχε κλασσικό και το 7,9% είχε μη κλασσικό λέμφωμα Hodgkin. (πίνακας 3)

Όσο αφορά στους 22 ασθενείς με non Hodgkin λέμφωμα, το 63,5% των ασθενών είχαν υψηλής κακοήθειας B non Hodgkin λεμφώματα: 45,5% λέμφωμα Burkitt (BL, N:10), 9% διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα (DLBCL, N:2) και 9% πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα B κύτταρα (PMBCL, N:2). Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ALCL, N: 3) και λεμφοβλαστικό λέμφωμα (LL, N: 3) διαπιστώθηκε στο 13,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Τέλος, το 4,5% των ασθενών είχαν λεμφοζυδιακό λέμφωμα (Follicular lymphoma, N: 1). (πίνακας 4)

Πίνακας 3:

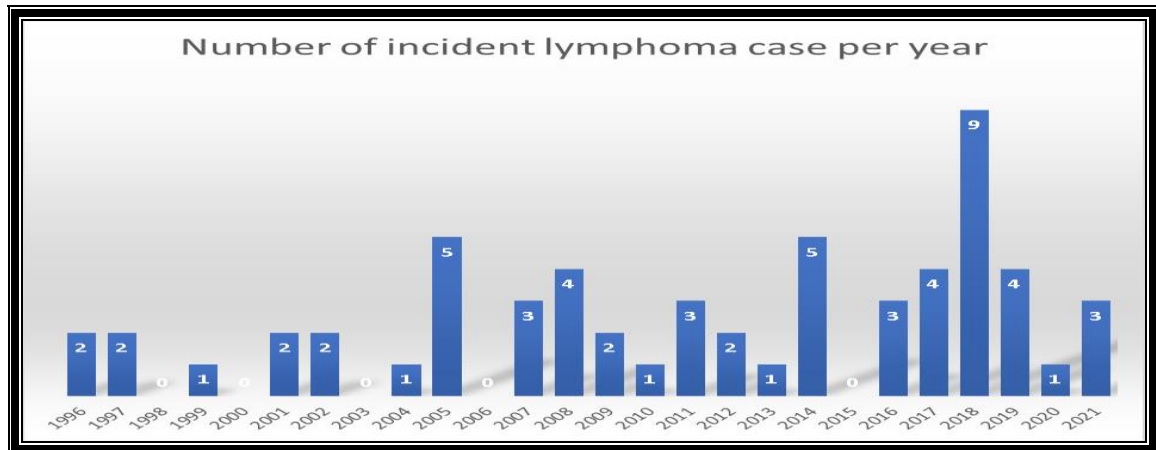


Πίνακας 4:



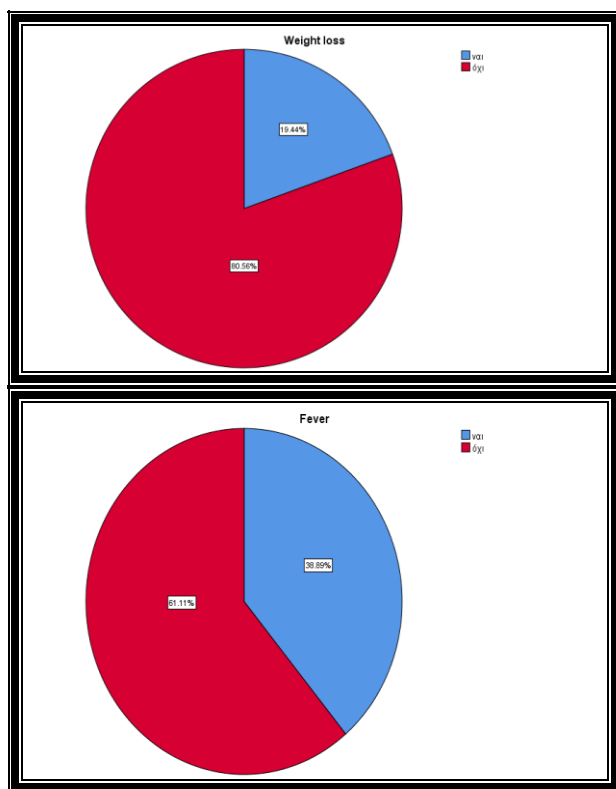
Στη διάρκεια της 25ετούς καταγραφής οι νέες διαγνώσεις λεμφώματος ανά έτος κυμαίνονταν κατά μέσο όρο σε 2/έτος εκτός από το 2018 οπότε και παρατηρείται μία εκτόξευση των διαγνώσεων με την καταγραφή 9 περιστατικών το έτος αυτό. (πίνακας 5)

Πίνακας 5:



Από τους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, Β συμπτωματολογία στην διάγνωση είχε το 45% με κυριότερο σύμπτωμα αυτό του διαλείποντος πυρετού και της απώλειας βάρους. Από τους ασθενείς με non Hodgkin λέμφωμα, μόνο το 9% παρουσίαζε Β συμπτωματολογία αλλά παρουσίαζαν σε ποσοστό 32% ογκολογικά επεισόδια όπως σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας και απόφραξη εντέρου- εγχολεασμό. (πίνακας 6 και 7)

Πίνακας 6 και 7:



Όσο αφορά στην εντόπιση, το 84% των ασθενών με λέμφωμα Hodgkin παρουσίαζαν τραχηλική λεμφαδενοπάθεια κατά τη διάγνωση και το 47% είχαν εντόπιση στο μεσοθωράκιο. Στα non Hodgkin λεμφώματα, σε ποσοστό 32% η πρωτοπαθής εντόπιση ήταν στο γαστρεντερικό σύστημα ενώ η εντόπιση σε τράχηλο ή μεσοθωράκιο διαπιστώθηκε στο 18%.

Για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση χρησιμοποιήθηκαν απεικονιστικές μέθοδοι όπως υπερηχοτομογραφία, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία και ακτινογραφία θώρακος σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Κατά την διάγνωση PET/CT σταδιοποίηση διενεργήθηκε στο 70% των ασθενών. Στους υπόλοιπους η εξέταση αυτή δεν διενεργήθηκε κυρίως λόγω της σχετικά πρόσφατης ένταξης της στον έλεγχο σταδιοποίησης. Επιπλέον, σε οστεομυελική βιοψία και μυελόγραμμα υπεβλήθησαν 37 από τους 38 ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin και 19 από τους 22 με non-Hodgkin λέμφωμα.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο διάγνωσης, τα λευκά αιμοσφαίρια ήταν σε φυσιολογικές τιμές με μέσο όρο τα 9.150/μL ενώ μόνο ένας ασθενής παρουσίασε λευκοκυττάρωση με τιμή λευκών αιμοσφαιρίων 63.500/μL. Η αιμοσφαιρίνη και τα αιμοπετάλια δεν είχαν αποκλίσεις από το φυσιολογικό εύρος. Η ταχύτητα καθίζησης είχε μέση τιμή 49 mm/h και η CRP 2,9 mg/dl. Η μέση τιμή της αλβουμίνης ήταν 4,1

mg/dl και της LDH 284 U/L με τέσσερις μόνο ασθενείς να παρουσιάζουν αυξημένες τιμές >1000 U/L.

Η σταδιοποίηση των λεμφωμάτων φαίνεται στον πίνακα 8. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε στάδιο II-A (N:15) και III-A (N:14), ενώ τα στάδια I και III-B ήταν τα επόμενα συχνότερα (N: 8 και στα δύο στάδια).

Πίνακας 8: Σταδιοποίηση των λεμφωμάτων

Στάδιο	Απόλυτος αριθμός ατόμων	Ποσοστιαία αναλογία (%)
Στάδιο I	8	13,3
Στάδιο II-A	15	25
Στάδιο II-B	5	8,3
Στάδιο III-A	14	23,3
Στάδιο III-B	8	13,3
Στάδιο IV-A	7	11,7
Στάδιο IV-B	3	5
Σύνολο	60	100

Από την καταγραφή των ανοσοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών, διαπιστώθηκε ότι όλοι οι ιστολογικοί υπότυποι του κλασσικού λεμφώματος Hodgkin εξέφραζαν CD30(+) και CD15(+), ενώ η πλειοψηφία εξέφραζε και PAX5(+). Στο μη κλασσικό λέμφωμα Hodgkin τα παθολογικά κύτταρα εξέφραζαν CD20(+), CD19(+) και CD79a(+). Παρόμοια ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά καταγράφησαν και στους 2 ασθενείς με PMBCL καθώς εκφράζουν CD20(+), CD30(+), CD15(+) και CD79a(+).

Ακολούθως, στα δέκα λεμφώματα Burkitt αξίζει να σημειωθεί η απουσία BCL2 (-), η ύπαρξη CD20(+), CD10(+), η απουσία ανίχνευσης του ιού EBV, ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός και από κυτταρογενετικής πλευράς η ανίχνευση με FISH της διαμετάθεσης t-(8;14) σε έναν ασθενή. Στον μοναδικό ασθενή που διαγνώστηκε με λεμφοζιδιακό λέμφωμα διαπιστώθηκε ανοσοφαινοτυπική έκφραση της πρωτεΐνης BCL2 (+) γεγονός το οποίο δεν είναι συμβατό με το λεμφοζιδιακό λέμφωμα παιδιατρικού τύπου που είναι BCL2 (-). Συμπεραίνουμε ότι στον συγκεκριμένο ασθενή επρόκειτο για λεμφοζιδιακό λέμφωμα ενήλικου τύπου. Τέλος, από τα τρία ALCL όλα ήταν CD30 (+), τα δύο ALK (+) και το ένα ALK (-), ενώ το ένα είχε και προσθήκη 1q+ στον καρυότυπο.

Σχετικά με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που εφαρμόστηκαν με βάση τον ιστολογικό υπότυπο των λεμφωμάτων τα αποτελέσματα είχαν ως ακολούθως. Αρχίζοντας από τα λεμφώματα Hodgkin, 26 από τα 38 παιδιά ακολούθησαν χημειοθεραπεία σε

συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με κλασσικό λέμφωμα Hodgkin που ακολούθησαν χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα χωρίζονται σε 2 μεγάλες κατηγορίες. Από το 1996 έως το 2009 ακολουθούν το πρωτόκολλο του COG (είτε από τη μελέτη CCG5942 είτε από τη μελέτη AHOD0031). Όμως από το 2011 έως και το 2021 ακολουθείται το πρωτόκολλο EURONET-Paediatric Hodgkin Lymphoma Group. Rituximab έλαβαν μόνο δύο ασθενείς με διάγνωση μη κλασσικού λεμφώματος Hodgkin- οζώδους λεμφοεπικρατούν τύπου και συγκεκριμένα ακολούθησαν το σχήμα R-CHOP21.

Από τους ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, υποτροπίασαν 4 άτομα με μέσο χρόνο υποτροπής τους 7,5 μήνες από τη διάγνωση. Ο πρώτος ασθενής είχε λέμφωμα Hodgkin τύπου μικτής κυτταροβρίθειας σταδίου IIIB και υποτροπίασε 10 μήνες μετά τη διάγνωση. Στην υποτροπή έλαβε χημειοθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ο δεύτερος ασθενής είχε λέμφωμα Hodgkin τύπου οζώδους σκλήρυνσης σταδίου IIIB και υποτροπίασε 9 μήνες μετά τη διάγνωση. Στην υποτροπή έλαβε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία ενώ ακολούθησε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ο τρίτος ασθενής είχε λέμφωμα Hodgkin τύπου οζώδους σκλήρυνσης σταδίου IIIA και υποτροπίασε 20 μήνες μετά τη διάγνωση. Στην υποτροπή έλαβε μόνο χημειοθεραπεία. Τέλος, ο τέταρτος ασθενής είχε λέμφωμα Hodgkin τύπου οζώδους σκλήρυνσης σταδίου IIA και υποτροπίασε 10 μήνες μετά τη διάγνωση. Σε αυτή την περίπτωση πέρα της χημειοθεραπείας αναμένεται να γίνει και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Όλοι οι ασθενείς με διάγνωση λεμφώματος Hodgkin βρίσκονται εν ζωή και παρακολουθούνται στο τακτικό ιατρείο της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ είτε σε αντίστοιχα τμήματα ενηλίκων. Από τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών έχουν καταγραφεί απώτερες επιπλοκές σε ποσοστό 26,3 % με κυριότερες την καρδιοτοξικότητα από τις ανθρακυκλίνες, την οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής από τα κορτικοστεροειδή, την καθυστέρηση της ήβης από τους αλκυλιούντες παράγοντες, την πνευμονική ίνωση από την ακτινοθεραπεία και τη μπλεομυκίνη, τις ψυχιατρικές διαταραχές και την 2^η κακοήθεια κυρίως με καρκίνο θυρεοειδή από την ακτινοθεραπεία.

Όσο αφορά στην θεραπεία των non Hodgkin λεμφωμάτων όλοι οι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία, κανένας δεν έλαβε ακτινοθεραπεία και 5 ασθενείς από το 2012 και μετά έλαβαν και Rituximab στο πρωτόκολλο τους. Ξεκινώντας από τα λεμφώματα Burkitt οι 7 από τους 11 ασθενείς ακολούθησαν το πρωτόκολλο BFM NHL 2004 ενώ

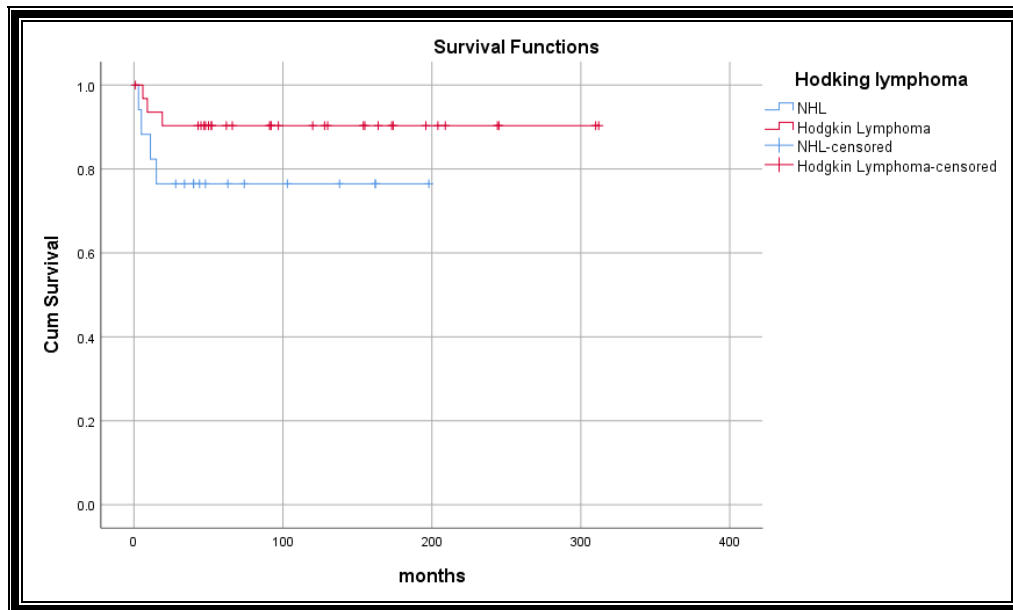
1 έλαβε χημειοθεραπεία βάση πρωτοκόλλου BFM NHL 2012 και 1 το πρωτόκολλο POG9317. Για 2 ασθενείς δεν ήταν εφικτή η ανεύρεση του ιατρικού τους φακέλου και συνεπώς του χημειοθεραπευτικού πρωτοκόλλου που ακολούθησαν (διάγνωση τα έτη 1999 και 2002 αντίστοιχα). Οι 2 από τους 3 ασθενείς με ALCL έλαβαν το πρωτόκολλο ALCL 99 ενώ 1 ασθενής που είχε διαγνωστεί το 2002 έλαβε το πρωτόκολλο του COG CCG5941 Anaplastic large cell lymphoma. Επιπλέον, από τα 2 παιδιά με DLBCL, ο πρώτος με διάγνωση το 2005 έλαβε το πρωτόκολλο BFM NHL 95, ενώ ο δεύτερος με διάγνωση το 2019 έλαβε το πρωτόκολλο B_NHL 2013. Αξιοσημείωτη είναι η αναφορά στους 2 ασθενείς με διάγνωση PMBLCL καθώς ο πρώτος, ο οποίος διεγνώσθη το 2005 ακολούθησε το πρωτόκολλο BFM NHL 2004 καθώς την περίοδο εκείνη το PMBLCL αντιμετωπιζόταν όπως τα υπόλοιπα B NHL, ενώ ο δεύτερος ασθενής με διάγνωση το 2018 έλαβε το σχήμα των ενηλίκων DA-EPOCH-R. Τέλος, και οι 3 ασθενείς με λεμφοβλαστικό λέμφωμα έλαβαν το πρωτόκολλο EURO-LB2, ενώ ένας ασθενής με λεμφοζιδιακό λέμφωμα έλαβε το σχήμα R-CHOP21.

Από τους 22 ασθενείς με non Hodgkin λέμφωμα, υποτροπίασαν 4 άτομα με μέσο χρόνο υποτροπής τους 8 μήνες από τη διάγνωση. Οι τρεις ασθενείς είχαν ALCL. Ο πρώτος ασθενής είχε ALCL σταδίου ΙΙΑ και υποτροπίασε 3 μήνες μετά τη διάγνωση. Στην υποτροπή έλαβε χημειοθεραπεία. Ο δεύτερος ασθενής είχε ALCL σταδίου ΙΙΑ και υποτροπίασε 16 μήνες μετά τη διάγνωση. Στην υποτροπή έλαβε χημειοθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ο τρίτος ασθενής είχε ALCL σταδίου ΙΙΑ και υποτροπίασε 17 μήνες μετά τη διάγνωση. Στην υποτροπή έλαβε μόνο χημειοθεραπεία. Αυτός ο ασθενής 12 μήνες μετά τη διάγνωση εμφάνισε και δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο. Τέλος, ο τέταρτος ασθενής με υποτροπή είχε λέμφωμα Burkitt σταδίου Ι και υποτροπίασε 6 μήνες μετά τη διάγνωση. Σε αυτή την περίπτωση πέρα της χημειοθεραπείας έγινε και αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. (πίνακας 9)

Όλοι οι ασθενείς με διάγνωση non Hodgkin λεμφώματος βρίσκονται εν ζωή και παρακολουθούνται στο τακτικό ιατρείο της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ είτε σε αντίστοιχα τμήματα ενηλίκων. Από τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών έχουν καταγραφεί απώτερες επιπλοκές σε ποσοστό 32% με κυριότερες την καρδιοτοξικότητα από τις ανθρακυκλίνες, τις ορθοπεδικές επιπλοκές από τα κορτικοστεροειδή, την στειρότητα από αλκυλιούντες παράγοντες, τις ψυχιατρικές διαταραχές και επιληπτικές κρίσεις και την 2^η κακοήθεια.

Πίνακας 9:

Ανάλυση Kaplan Meier: Πιθανότητα μη υποτροπής στο χρόνο



4 Συζήτηση

Η αναζήτηση των ασθενών με διάγνωση λεμφώματος στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ τα τελευταία 25 χρόνια είχε ως αποτέλεσμα την καταγραφή 60 περιστατικών με πλήρη πρόσβαση στους ιατρικούς φακέλους 58 εξ' αυτών. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συλλογή δεδομένων και η μετέπειτα στατιστική τους ανάλυση οδήγησαν σε ορισμένα συμπεράσματα, τα οποία ως επί το πλείστον είναι σε συμφωνία με την διεθνή βιβλιογραφία.

Αναλυτικότερα, όπως προαναφέρθηκε από το σύνολο των ασθενών, τα αγόρια αποτέλεσαν το 68,3% και τα κορίτσια το 31,6%. Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε ομοφωνία με τα διεθνή επιδημιολογικά στοιχεία που αναφέρουν υπεροχή των αγοριών στα non Hodgkin λεμφώματα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και στα Hodgkin λεμφώματα σε ηλικίες <15 ετών. Επιπλέον, ο μέσος όρος ηλικίας των παιδιών στη διάγνωση ήταν τα 13,5 έτη ζωής επιβεβαιώνοντας το γεγονός ότι αποτελεί τον συνηθέστερο καρκίνο στην εφηβική ηλικία.

Συνεχίζοντας με τους ιστολογικούς τύπους των λεμφωμάτων, στα Hodgkin λεμφώματα διαφαίνεται η συμφωνία με τα διεθνή δεδομένα καθώς το 92% των ασθενών είχε κλασσικό Hodgkin λέμφωμα (διεθνώς 90-95% των παιδιών) και το 7,9% είχε μη κλασσικό Hodgkin λέμφωμα (διεθνώς 5-10% των παιδιών με λέμφωμα Hodgkin). Από τα non Hodgkin λεμφώματα, όπως και διεθνώς έτσι και στα περιστατικά που καταγράφηκαν το συχνότερο ήταν το λέμφωμα Burkitt σε ποσοστό 45,5% (διεθνώς 40%) ενώ πιο σπάνια λεμφώματα όπως το λεμφοζιδιακό λέμφωμα βρέθηκε σε ποσοστό 4,5% (διεθνώς ~5%).

Όσο αφορά στην εντόπιση, το 84% των ασθενών με λέμφωμα Hodgkin παρουσίαζαν τραχηλική λεμφαδενοπάθεια στη διάγνωση (διεθνώς 90%) και το 47% είχαν εντόπιση στο μεσοθωράκιο (διεθνώς 50%). Στα non Hodgkin λεμφώματα, σε ποσοστό 32% η πρωτοπαθής εντόπιση ήταν στο γαστρεντερικό σύστημα (διεθνώς 30%), ενώ η εντόπιση σε τράχηλο ή μεσοθωράκιο ανευρέθηκε στο 18% (διεθνώς 20-30% και 25%, αντίστοιχα).

4.1 Hodgkin λεμφώματα

Σχετικά με τη θεραπεία των HL, 26 από τους 38 ασθενείς έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Όπως έχει επισημανθεί παραπάνω το HL αποτελεί ακτινοευαίσθητη κακοήθεια και η IFRT έχει θέση στην αντιμετώπισή του. Στα περιστατικά που συλλέχτηκαν, τα κλασσικά HL από το 1996 έως το 2009

αντιμετωπίζονταν με πρωτόκολλα του COG (είτε βάση της κλινικής μελέτης CCG5942 με έναρξη το 1995 είτε βάση της AHOD0031 με έναρξη το 2003). Και στις 2 κλινικές μελέτες οι ασθενείς μεσαίου κινδύνου τυχαιοποιούνταν εάν είχαν καλή ανταπόκριση μετά την λήψη χημειοθεραπείας (COPP/ABV και ABVE-PC αντίστοιχα) για την αντιμετώπιση τους με ή χωρίς IFRT. Οι δύο μελέτες έφεραν παρόμοια αποτελέσματα με EFS 82% και 85% και OS 93% και 95% αντίστοιχα. 13 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ με αυτά τα πρωτόκολλα, όλοι εν ζωή μέχρι σήμερα, με καμία καταγραφή υποτροπής αλλά αντιθέτως αρκετές απώτερες επιπλοκές αφού 6 στους 13 έχουν αναπτύξει είτε θυρεοειδοπάθεια, είτε καρδιοπάθεια με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης, είτε πνευμονική ίνωση.

Από το 2011 έως το 2021 οπότε και ολοκληρώθηκε η καταγραφή των cHL, οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με βάση το πρωτόκολλο EuroNET-PHL. Από τα 22 άτομα που έλαβαν το πρωτόκολλο αυτό μόνο 3 δεν έλαβαν ακτινοθεραπεία καθώς ήταν σταδίου I και ΙΑ και κατατάσσονταν στη TL-1 ομάδα κινδύνου ενώ είχαν καλή ανταπόκριση στους πρώτους δύο κύκλους χημειοθεραπείας με OEPA και Deauville score 1. Οι υπόλοιποι 19 ασθενείς ανήκαν στις ομάδες κινδύνου TL-2 και TL-3 και έλαβαν ακτινοθεραπεία καθώς δεν είχαν καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με OEPA/COPDAC και Deauville score ≥ 3 . Στο πρωτόκολλο αυτό που διατηρεί τα υψηλά ποσοστά EFS ~90% των προηγούμενων σχημάτων γίνεται προσπάθεια από τις διεθνείς συνεργατικές ομάδες να μειώσουν τις απώτερες επιπλοκές των ασθενών με χρήση λιγότερων γοναδοτοξικών φαρμάκων (dacarbazine αντί για procarbazine) και αποφυγή ακτινοβολίας όπου υπάρχει καλή ανταπόκριση⁽⁹⁾. Από τους ασθενείς αυτούς 4 άτομα υποτροπίασαν αλλά όλοι βρίσκονται εν ζωή. Απώτερες επιπλοκές παρουσίασαν 5 ασθενείς με κύρια επιπλοκή την οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής.

Συνεχίζοντας, με τα περιστατικά με διάγνωση μη κλασσικού λεμφώματος Hodgkin (NLPHL) αυτά ήταν 3 σε βάθος 25 ετών. Το 1 διαγνώστηκε το 2008 οπότε και ακολουθούνταν διεθνώς πρωτόκολλα κλασσικού HL και έτσι έλαβε το σχήμα ABVE-PC. Αντιθέτως, τα 2 άλλα περιστατικά διαγνώστηκαν το 2020 και 2021 αντίστοιχα οπότε και διεθνώς είχε φανεί πως η χρήση του λιγότερο τοξικού σχήματος R-CHOP και ειδικά της ανοσοθεραπείας με τη χρήση του Rituximab είχε εξαιρετικά αποτελέσματα σε αυτόν τον ιστολογικό τύπο HL (διεθνώς EFS 89% OS 100%)⁽¹⁹⁾. Κανένας από αυτούς τους ασθενείς δεν έλαβε ακτινοβολία και όλοι βρίσκονται εν ζωή.

4.2 Non Hodgkin λεμφώματα

Από τους 22 ασθενείς με λέμφωμα non Hodgkin, όλοι έλαβαν χημειοθεραπεία χωρίς ακτινοθεραπεία καθώς όπως τονίζεται και βιβλιογραφικά είναι μια εξαιρετικά χημειοευαίσθητη κακοήθεια που δεν απαιτεί ακτινοβολία. Αποφεύγονται έτσι και οι απώτερες επιπλοκές που συνοδεύουν την χρήση ακτινοβολίας. Ξεκινώντας από το πιο συχνό NHL, στα 11 παιδιά που διαγνώστηκαν με λέμφωμα Burkitt κανένα δεν ήταν ανοσοκατεσταλμένο και σε κανένα δεν ανιχνεύτηκε ο ιός EBV στα κύτταρα του όγκου. Οπότε συμπεραίνουμε ότι και οι 11 ασθενείς είχαν σποραδικού τύπου BL με 0% ανίχνευση του ιού (διεθνώς <20% ανίχνευση του EBV στον σποραδικό τύπο).

Εστιάζοντας στη θεραπεία που έλαβαν, η πλειοψηφία (7 στους 11 ασθενείς) ακολούθησαν το πρωτόκολλο B NHL BFM 04 ενώ 1 έλαβε χημειοθεραπεία βάσει πρωτοκόλλου B NHL BFM 2013 και 1 βάση του POG9317. Για 2 ασθενείς όπως έγινε αναφορά δεν ήταν δυνατή η ανεύρεση ιατρικού φακέλου. Ο ασθενής που έλαβε το πρωτόκολλο POG9317 διαγνώστηκε το 2005 προτού ξεκινήσει η Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών ΠαΓΝΗ να εγγράφει ασθενείς στην μελέτη του BFM B NHL BFM 04. Από το 2008 έως και το 2018 οι ασθενείς αντιμετώπιζονταν με το B NHL BFM 04 πρωτόκολλο ενώ ο ασθενής που διαγνώστηκε το 2019 ξεκίνησε το νεότερο B NHL BFM 2013 όπου τυχαιοποιημένα οι ασθενείς λαμβάνουν Rituximab. Τα διαδεδομένα σχήματα για το BL της BFM ομάδας έχουν EFS που αγγίζει έως και το 98% στα χαμηλού σταδίου και 90% στα υψηλού σταδίου BL. Όλα τα άτομα που συλλέχτηκαν βρίσκονται εν ζωή ενώ μόνο ένας ασθενής υποτροπίασε οπότε και έλαβε το σχήμα R-ICE και ASCT. Τέλος, ένας ασθενής είχε ως απώτερη επιπλοκή τη φλεβοθρόμβωση και ως αποτέλεσμα την λήψη αντιπηκτικής αγωγής.

Από τα 3 άτομα με ALCL, 1 ασθενής που είχε διαγνωστεί το 2002 έλαβε το πρωτόκολλο του COG CCG5941 Anaplastic large cell lymphoma με EFS 68% και OS 80% . Το πρωτόκολλο ALCL 99 έλαβαν 2 ασθενείς που διεθνώς έχει EFS 75% και OS 95% . Και οι 3 ασθενείς με ALCL υποτροπίασαν δεδομένο που έρχεται σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ 1 εκ των 3 εμφάνισε δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο γεγονός που περιγράφεται και βιβλιογραφικά ότι πυροδοτείται από ALCL. Στην υποτροπή οι ασθενείς έλαβαν κλασσικά σχήματα χημειοθεραπείας ενώ 1 με στάδιο IIIA στη διάγνωση προχώρησε και σε ASCT. Όλοι βρίσκονται εν ζωή με 1 ασθενή να παρουσιάζει επιληπτικές κρίσεις στην πορεία ⁽³⁶⁾.

Επιπλέον, από τα 2 παιδιά με DLBCL, το ένα με διάγνωση το 2005 έλαβε το πρωτόκολλο BFM NHL 95, ενώ το δεύτερο με διάγνωση το 2019 έλαβε το πρωτόκολλο B NHL 2013. Στην κλινική μελέτη B NHL 2013 τυχαιοποιημένα οι ασθενείς λαμβάνουν Rituximab. Στη περίπτωση από το κέντρο καταγραφής στο ΠαΓΝΗ, ο ασθενής έλαβε Rituximab. Διαφαίνεται από τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται ότι όπως και βιβλιογραφικά έτσι και εδώ οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία ίδια με τα BL. Κανένας ασθενής δεν υποτροπίασε ούτε κατέληξε ενώ και οι 2 είχαν απότερες καρδιολογικές και ψυχιατρικές επιπλοκές αντίστοιχα.

Προχωρώντας στο PMBLCL, οι 2 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με διαφορετικά πρωτόκολλα. Ο πρώτος με διάγνωση το 2005 ακολούθησε το πρωτόκολλο B NHL BFM 04 διότι παλαιότερα το PMBLCL αντιμετωπιζόνταν όπως τα υπόλοιπα B NHL λεμφώματα ενώ αντιθέτως πρόσφατη βιβλιογραφία με ασθενείς να λαμβάνουν το ενήλικο σχήμα DA-EPOCH-R είχε εξαιρετικά αποτελέσματα (2ετή EFS 92%) οπότε και ο δεύτερος ασθενής με διάγνωση το 2018 έλαβε το σχήμα αυτό. Κανένας ασθενής δεν υποτροπίασε ούτε κατέληξε και δεν έχουν καταγραφεί μέχρι στιγμής απότερες επιπλοκές.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι από τα 3 λεμφοβλαστικά λεμφώματα σε βάθος 25 ετών, τα 2 ήταν B κυτταρικής προέλευσης γεγονός το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τη διεθνή βιβλιογραφία όπου τα LL σε ποσοστό έως και 80% προέρχονται από T προγονικά κύτταρα. Οι ασθενείς έλαβαν το πρωτόκολλο EURO-LB2 που ακολουθεί παρόμοια σχήματα με πρωτόκολλα ΟΛΛ. Τέλος, 1 παιδί με διάγνωση λεμφοζιδιακού λεμφώματος δεν ήταν ιστολογικά παιδιατρικού τύπου καθώς ανοσοφαινοτυπικά ανιχνεύτηκε τόσο BCL-2 όσο και BCL-6. Έλαβε το ενήλικο σχήμα R-CHOP21. Από τα παιδιά με LL και FL καμία υποτροπή δεν καταγράφηκε, κανένας θάνατος και καμία απότερη επιπλοκή.

4.3 Περιορισμοί/ μειονεκτήματα μελέτης

Η μελέτη αυτή αποτελεί αναδρομική μελέτη καταγραφής των λεμφωμάτων 25ετίας του τμήματος Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδιών ΠαΓΝΗ. Παρά την μακροχρόνια καταγραφή, η συλλογή αυτή προέρχεται από ένα μόνο κέντρο στην Ελλάδα με μικρό αριθμό ασθενών. Το σύνολο των ασθενών ανέρχεται σε 60 άτομα από τα οποία οι 58 ιατρικοί φάκελοι ήταν διαθέσιμοι για όλες τις παραμέτρους καταγραφής. Για τους υπόλοιπους 2 ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα επιδημιολογικά και διαγνωστικά στοιχεία που δόθηκαν από το ιατρικό προσωπικό της κλινικής. Επομένως, δεν

μπορούν να εξαχθούν ασφαλή και αξιόπιστα συμπεράσματα από την συγκεκριμένη μελέτη.

Επιπλέον, στη διεθνή βιβλιογραφία γίνεται συχνά λόγος για τις όλο και πιο ευαίσθητες μοριακές τεχνικές ανίχνευσης μεταλλάξεων σε κάθε ιστολογικό τύπο λεμφώματος ανοίγοντας το δρόμο για μελλοντικό διαχωρισμό των υποτύπων ανάλογα με τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά τους σε ομάδες κινδύνου. Στην πλειοψηφία των καταγεγραμμένων περιστατικών δεν υπάρχουν διαθέσιμες τέτοιου είδους πληροφορίες καθώς η σταδιοποίηση των λεμφωμάτων βασίζεται κατά βάση στα ιστολογικά και κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά. Η ενσωμάτωση της ανίχνευσης μοριακών ή κυτταρογενετικών διαταραχών στον έλεγχο σταδιοποίησης δεν είναι επί του παρόντος καθιερωμένη.

Τα τελευταία έτη έχει καταγραφεί μία έκρηξη νέων φαρμάκων που δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες, τα οποία φαίνεται να σχετίζονται με υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και επιβίωσης χωρίς τις απώτερες επιπλοκές των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και της ακτινοβολίας. Στους νέους αυτούς παράγοντες περιλαμβάνονται τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι αναστολείς σημείων ελέγχου και οι αναστολείς σηματοδοτικών μονοπατιών που συζητήθηκαν εκτενώς σε αυτή τη μελέτη. Παρά λοιπόν τις ραγδαίες εξελίξεις, οι περισσότερες από τις νέες θεραπείες βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο ή σε κλινικές μελέτες. Στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδών ΠαΓΝΗ, μόνο το Rituximab, ένα αντι CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα, έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του οζώδους λεμφοεπικρατούν λεμφώματος Hodgkin και σε ορισμένα non Hodgkin λεμφώματα. Αν και υπάρχουν χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα με σαφή αποτελεσματικότητα και εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης, πολλοί ασθενείς και οι κηδεμόνες τους είναι διστακτικοί για την εγγραφή τους σε κλινικές μελέτες.

Τέλος, στη διεθνή βιβλιογραφία τονίζονται συχνά οι δυσκολίες στα NHL αφού δεν υπάρχει ομοφωνία ανάμεσα στις συνεργατικές ομάδες για τα κριτήρια σταδιοποίησης αλλά και ειδικά στη θέση που έχει το PET στη διάγνωση και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Ακόμα, η σπανιότητα ορισμένων υποτύπων λεμφωμάτων καθιστούν πιο δύσκολη την κατάληξη σε σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης.

4.4 Προοπτικές για το μέλλον

Τα λεμφώματα είναι από τις συχνές κακοήθειες της παιδικής ηλικίας. Η επιστημονική κοινότητα διεθνώς προσπαθεί να αποσαφηνίσει παθολογοανατομικά, απεικονιστικά και εργαστηριακά τα κριτήρια για σταδιοποίηση των λεμφωμάτων και να βρει τους κατάλληλους προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση στη θεραπεία και κίνδυνο υποτροπής. Οι τρέχουσες μελέτες επιδιώκουν να μειώσουν τη δόση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με σοβαρές τοξικότητες όπως οι ανθρακυκλίνες, οι αλκυλιούντες παράγοντες και η μπλεομυκίνη. Ακόμα, εξετάζεται η παράλειψη ακτινοβολίας και η ένταξη νέων στοχευμένων θεραπειών όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα. Πολλές καινοτομίες στον χώρο των λεμφωμάτων ενηλίκων όπως η CAR-T cell θεραπεία ενσωματώνονται σε κλινικές μελέτες για παιδιά σε μία προσπάθεια βελτίωσης των ποσοστών επιβίωσης κυρίως των παιδιών με υποτροπή, ενώ η αποφυγή απώτερων επιπλοκών στην ενήλικη ζωή των θεραπευμένων παιδιών αποτελεί επίσης σημαντικό ζητούμενο και αντικείμενο πολλών μελετών. Το ολοένα αυξανόμενο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για εξατομικευμένη ιατρική φροντίδα ενδεχομένως να προστατεύσει τους ασθενείς από τις απώτερες συνέπειες της κλασσικής θεραπείας των νεοπλασιών.

Η παρούσα μελέτη αντικατοπτρίζει τον τρόπο αντιμετώπισης των λεμφωμάτων στην παιδική ηλικία στον Ελλαδικό χώρο τα τελευταία 25 χρόνια καθώς συλλέχθηκαν τα περιστατικά από ένα από τα ενεργά κέντρα Αιματολογίας και Ογκολογίας Παίδων στη χώρα. Ενδιαφέρον θα είχε η αναδρομική καταγραφή των περιστατικών και από τα άλλα κέντρα της Ελλάδας ώστε να υπάρξει μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και ενδεχομένως ο σχηματισμός ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Ακόμα, η παρακολούθηση των ασθενών αυτών σε βάθος χρόνου μέσω μίας προοπτικής μελέτης θα οδηγούσε σε πιο έγκυρη αποτύπωση των υποτροπών και των απώτερων επιπλοκών καθώς και την ενδεχόμενη χρήση νέων φαρμάκων που ακόμα δεν έχουν πάρει έγκριση από την Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χρήση στα παιδιά.

4.5 Σημαντικότερα ευρήματα- Συμπεράσματα

Η συγκεκριμένη μελέτη είχε σκοπό να αναδείξει τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα στην ταξινόμηση και τη θεραπεία των λεμφωμάτων σε παιδιά, εφήβους και

νεαρούς ενήλικες καθώς και την αποτύπωση 25ετούς εμπειρίας στο τμήμα Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ. Μέσα από τη συλλογή δεδομένων, διαφαίνεται η αλλαγή στην αντιμετώπιση των ασθενών σύμφωνα με τις διεθνείς εξελίξεις. Για παράδειγμα, ενσωματώνεται η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων στη διάγνωση και την εκτίμηση της ανταπόκρισης, σταδιακά παραλείπεται η διενέργεια οστεομυελικής βιοψίας και σπινθηρογραφήματος οστών για την σταδιοποίηση των ασθενών, καθιερώνονται πιο σαφή κριτήρια ταξινόμησης των ασθενών σε ομάδες κινδύνου και εφαρμόζονται θεραπείες προσαρμοσμένες σε κάθε ομάδα κινδύνου ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη έκβαση με τις λιγότερες τοξικότητες. Μελετώνται τα μοριακά χαρακτηριστικά κάθε υποτύπου λεμφώματος και εξελίσσονται οι τεχνικές ανίχνευσης τους σε μυελό των οστών και κεντρικό νευρικό σύστημα. Τέλος, εισάγονται στη φαρέτρα των ιατρών νέα όπλα όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι αναστολείς σημείων ελέγχου και οι αναστολείς σηματοδοτικών μονοπατιών για την αντιμετώπιση των υποτροπών.

Ευελπιστώ η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας για τα Hodgkin και non Hodgkin λεμφώματα αλλά και η καταγραφή των ασθενών με λέμφωμα τα τελευταία 25 έτη από την Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ, να σταθεί αρωγός σε όσους θέλουν να ασχοληθούν μελλοντικά με το συγκεκριμένο θέμα και ενδεχομένως να το εμπλουτίσουν συμπεριλαμβάνοντας τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά των λεμφωμάτων και τις νέες στοχευμένες θεραπείες σε μία προοπτική μελέτη καταγραφής.

5 Χρηματοδότηση/Εγκρίσεις μελέτης/ Συμβολή ερευνητών/ιδρυμάτων

Δεν απαιτήθηκε χρηματοδότηση για την διεξαγωγή της παρούσας μελέτης. Η έρευνα ήταν αναδρομική μελέτη καταγραφής δεδομένων και βιβλιογραφική ανασκόπηση. Η μεταπτυχιακή εργασία κατατέθηκε για έγκριση στο Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠαΓΝΗ και εγκρίθηκε κατόπιν αίτησης στις 27/10/2021.

6. Βιβλιογραφία

1. Cunningham R, Walton M and Carter P, **The Major Causes of Death in Children and Adolescents in the United States**, N Engl J Med, 2018, 379:2468-2475
2. Buhtoiarov I, **Pediatric Lymphoma**, Pediatr Rev., 2017, 38 (9) 410-423
3. Metzger M, Mauz-Körholz C, **Epidemiology, outcome, targeted agents and immunotherapy in adolescent and young adult non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma**, Br J Haematol., 2019, 185(6):1142-1157
4. Swerdlow S, Campo E, Pileri S, Harris N, et al. **The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms**, Blood, 2016, 127(20):2375-90
5. Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al., **Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification**, J Clin Oncol., 2014, 32(27):3059-68
6. Li Z, Li C, Chen B, et al., **FDG-PET/CT versus bone marrow biopsy in bone marrow involvement in newly diagnosed paediatric lymphoma: a systematic review and meta-analysis**, J Orthop Surg Res., 2021, 16(1):482
7. Spijkers S, Littooi A, Kwee T, et al., **Whole-body MRI versus an FDG-PET/CT-based reference standard for staging of paediatric Hodgkin lymphoma: a prospective multicentre study**, Eur Radiol., 2021, 31(3):1494-1504
8. Oguz A, Karadeniz C, Okur F, et al., **Prognostic factors and treatment outcome in childhood hodgkin disease**, Pediatr Blood Cancer., 2005, 45:670-675
9. Mauz-Körholz C, Landman-Parker J, Balwierz W, et al., **Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial**, Lancet Oncol., 2022, 23(1):125-137
10. Gómez-Almaguer D, González-Llano O, Jiménez-Antolinez V, et al., **Treatment of classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents**, Expert Opin Pharmacother., 2019, 20(10):1227-1234
11. Gupta S, Baxter N, Hodgson D, et al., **Treatment patterns and outcomes in adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma in pediatric versus adult centers: An IMPACT Cohort Study**, Cancer Med., 2020, 9(19):6933-6945

12. DawRob Wynn S, Wallace H, **Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents**, Br J Haematol., 2010, 152,249–260
13. Fernández K, Mavers M, Marks L, et al., **Brentuximab Vedotin as Consolidation Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents (<18 y) With Early Relapse Hodgkin Lymphoma**, J Pediatr Hematol Oncol., 2021, 43(2):e191-e194
14. Metzger M, Link M, Billett A, et al., **Excellent Outcome for Pediatric Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma Treated With Brentuximab Vedotin and Risk-Adapted Residual Node Radiation**, J Clin Oncol., 2021, 39(20):2276-2283
15. Dilly-Feldis M, Aladjidi N, Refait J, et al., **Expression of PD-1/PD-L1 in children's classical Hodgkin lymphomas**, Pediatr Blood Cancer., 2019, 66(5):e27571
16. Davis K, Fox E, Merchant M, et al., **Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial**, Lancet Oncol., 2020, 21(4):541-550
17. McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, et al., **Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma**, Br J Haematol., 2016, 172(1):32-43
18. Mauz-Körholz C, Lange D, Hasenclever D, et al., **Pediatric Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group**, Klin Padiatr., 2015, 227(6-7):314-21
19. Farhan R, Alqarni N, Algiraigri A, **Minimising chemotherapy while optimising immune therapy for paediatric nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma**, J Taibah Univ Med Sci., 2020, 15(6): 554–556
20. Sandlund J, Martin G, **Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum**, Hematology, 2016, 2016(1): 589–597
21. Rosolen A, et al., **Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System**, J Clin Oncol., 2015, 33(18):2112-8
22. Giulino-Roth L, Goldman S, **Recent molecular and therapeutic advances in B-cell non-Hodgkin lymphoma in children**, Br J Haematol., 2016, 173(4):531-44

23. Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, et al., **Minimal Disease Monitoring in Pediatric Non-Hodgkin's Lymphoma: Current Clinical Application and Future Challenges**, *Cancers*, 2021, 13(8): 1907
24. McCarten KM, Nadel H, Shulkin B, et al., **Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma**, *Pediatr Radiol.*, 2019, 49(11):1545-1564
25. Griffin T, Weitzman S, Weinstein H, et al., **A Study of Rituximab and Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy in Children with Recurrent/Refractory B-cell (CD20+) Non-Hodgkin Lymphoma and Mature B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group**, *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(2): 177–181
26. Minard-Colin V, Aupérin A, Pillon M, et al., **Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children**, *N Engl J Med.*, 2020, 382(23): 2207–2219
27. Luo C, Wu G, Huang X, et al., **Efficacy and safety of new anti-CD20 monoclonal antibodies versus rituximab for induction therapy of CD20⁺ B-cell non-Hodgkin lymphomas: a systematic review and meta-analysis**, *Sci Rep.*, 2021, 11: 3255
28. Cairo M, Beishuizen A, **Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives**, *Br J Haematol.*, 2019, 185(6):1021-1042
29. Rivers J, Annesley C, Summers C, et al., **Early Response Data for Pediatric Patients with Non-Hodgkin Lymphoma Treated with CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cells**, *Blood*, 2018, 132 (Supplement 1): 2957
30. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, et al., **Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead**, *J Clin Oncol.*, 2015, 33(27):2963-74
31. Burke G, Minard-Colin V, Aupérin A, et al., **Dose-Adjusted Etoposide, Doxorubicin, and Cyclophosphamide With Vincristine and Prednisone Plus Rituximab Therapy in Children and Adolescents With Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Multicenter Phase II Trial**, *J Clin Oncol.*, 2021, 39(33):3716-3724
32. Brugières L, Le Deley M, Rosolen A, et al., **Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group**, *J Clin Oncol.*, 2009, 27(6):897-903
33. Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, et al., **Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis**, *Leukemia*, 2013, 27(2):416-22

34. Lowe E, Reilly A, Lim M, et al., **Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1**, Blood, 2021, 137(26):3595-3603
35. O'Brien M, **Defining the Optimal Treatment of First Relapse of Pediatric Relapsed Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Clinical Trial Challenges for Rare Diagnoses**, J Clin Oncol., 2020, 38(34):3980-3982
36. Prokoph N, Larose H, Lim M, et al., **Treatment Options for Paediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL): Current Standard and beyond**, Cancers, 2018, 10(4): 99
37. Uyttebroeck A, Suciu S, Laureys G, et al. **Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: Long term results of the EORTC CLG 58881 trial**, Eur J Cancer., 2008; 44(6):840-6
38. Zwaan C, Kowalczyk J, Schmitt C, et al., **Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study**, Br J Haematol., 2017, 179(2):284-293
39. Louissaint A, Ackerman A, Dias-Santagata D, et al., **Pediatric-type nodal follicular lymphoma: an indolent clonal proliferation in children and adults with high proliferation index and no BCL2 rearrangement**, Blood, 2012, 120(12): 2395–2404
40. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish-Lanzkowsk J, **LANZKOWSKY'S MANUAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY**