

Β-τύπου λεμφοβλαστικές κακοήθειες στα παιδιά – Εμπειρία 12 χρόνων

Β. Σίδη-Φραγκανδρέα¹, Ν. Γομπάκης², Ε. Παπακωνσταντίνου¹,
Μ. Χατζηπαντελής¹, Γ. Άρσος³, Χ. Τσάνταλη²,
Α. Ταπάρκου², Δ. Κολιούσκας¹

¹ Παιδοογκολογική Κλινική Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

² Α' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ.

³ Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

Περίληψη. Τα μη Hodgkin Λεμφώματα (ΜΗΛ) απαντώνται λιγότερο συχνά στην παιδική ηλικία σε σύγκριση με τους ενήλικες. Όσον αφορά την ιστολογία των Β-κυτταρικής αρχής ΜΗΛ ο συχνότερος υπότυπος είναι το λέμφωμα Burkitt (BL). Στην παρούσα μελέτη αποδεικνύεται και τονίζεται η βελτίωση της πρόγνωσης των Β – κυτταρικής αρχής ΜΗΛ στα παιδιά με τη χρήση εντατικών πρωτοκόλλων πολυχημειοθεραπείας. Από τον Μάιο του 1992 έως τον Φεβρουάριο του 2004 νοσηλεύτηκαν 20 παιδιά, 17 αγόρια και 3 κορίτσια με Β-τύπου ΜΗΛ. Η πρωτοπαθής εντόπιση ήταν: η κοιλιακή χώρα σε 12, οι περιφερικοί λεμφαδένες σε 3, ο δακτύλιος του Waldayer σε 3, οι όρχεις σε έναν και το ΚΝΣ σε ένα ασθενή. Δύο ήταν σταδίου I, 4 σταδίου II, 9 σταδίου III και 5 σταδίου IV. Αντιμετωπίστηκαν με το UKCCSGC (MRC) 901, 902 ή 903 πρωτόκολλο. Πέντε ασθενείς λόγω υποτροπής υποβλήθηκαν μετά την επιτευχθείσα ύφεση σε μεγαθεραπεία και αυτολόγη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων περιφερικού αίματος (ΜΑΑΚ). Στη ζωή βρίσκονται ελεύθεροι νόσου 16 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης 51 (9-120) μήνες. Τέσσερις ασθενείς κατέληξαν, 3 λόγω ανθεκτικότητας της νόσου και μια ασθενής λόγω τοξικότητας της θεραπείας.

Λέξεις-κλειδιά: μη Hodgkin Λέμφωμα, Β-κυττάρα, παιδιά, χημειοθεραπεία.

Sidi-Fragandrea V, Gombakis N, Papakonstantinou E, Hatzipantelis M, Arsos G, Tsantali H, Taparkou A, Koliousskas D.E. B-Cell malignancies in children. 12 years of experience. Paediatric Oncology Dept, First Paediatric Dept, AUTH, Nuclear Medicine Dept. Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece. *Paediatr N Gr* 2005, 17: 145 - 152.

Non Hodgkin's lymphomas (NHL) occur much less frequently in children than in adults. Morphologically the most frequent subtype is that of Burkitt's lymphoma (BL). The aim of this study is to evaluate the improved outcome of B – cell NHL with the use of intensive polychemotherapy regimens. From May 1992 to February 2004, 20 children, 17 boys and 3 girls, median age 7,8 (range 3-14) years, with B – cell NHL were treated in our department. The primary site was: abdomen (12), lymph node (3), Waldayer ring (3), testis (1), CNS (1). 2 children were classified as Murphy's stage I disease, 4 as stage II, 9 as stage III and 5 as stage IV. The children received chemotherapy as per UKCCSGC (MRC) 901, 902 or 903 protocols. Five patients relapsed and were subsequently treated with megatherapy and ABMT. 16 children were alive at a median follow-up period of 51 (range 9-120) months. 4 children died, 3 due to progressive disease and one due to treatment related toxicity.

Key words: Non Hodgkin Lymphoma, B-cell, children, chemotherapy.

Εισαγωγή

Όγκοι του λεμφικού ιστού περιγράφηκαν για πρώτη φορά από τον Thomas Hodgkin το 1832. Εν τούτοις μέχρι το τέλος του 19^{ου} αιώνα δεν ήταν δυνατή η διάκριση των μορφών των κακοήθων νόσων των λεμφαδένων. Το 1956 ο Henry Rappaport με βάση μόνο τη μορφολογία πρότεινε ταξινόμηση των λεμφωμάτων που έγινε αποδεκτή αφενός από τους παθολογοανατόμους, αφετέρου από τους κλινικούς, γιατί είχε προγνωστική σημασία αλλά και κλινική εφαρμογή. Από την εποχή αυτή αναγνωρίζεται ότι οι νόσοι του λεμφικού ιστού προέρχονται από εκτροπή των κυττάρων της λεμφικής σειράς^{1,3}.

Τα μη Hodgkin Λεμφώματα (ΜΗΛ) αποτελούν μεγάλη ανομοιογενή ομάδα νοσημάτων του ανοσολογικού συστήματος που προέρχονται από κακοήθη εξαλλαγή της λεμφοκυτταρικής σειράς. Παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια σε πολλά χαρακτηριστικά όπως επιδημιολογικά, ιστολογικά, ανοσολογικά, γενετικά και κλινικά^{2,4}. Τα ΜΗΛ αντιπροσωπεύουν περίπου το 7-10% των κακοήθων νοσημάτων της παιδικής ηλικίας. Στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ είναι η τρίτη σε σειρά συχνότητα κακοήθεια στα παιδιά, με ετήσια επίπτωση 7-9 περιπτώσεις/10⁶ παιδιών⁵. Τα αγόρια προσβάλλονται 3 φορές συχνότερα από τα κορίτσια. Η συχνότητα των ΜΗΛ είναι υψηλότερη στην Αφρική γεγονός που οφείλεται στην παρουσία του λεμφώματος Burkitt στην περιοχή, που σχετίζεται με τον ιό Epstein – Barr (EBV) σε ποσοστό έως και 95%⁶⁻⁸. Αν και είναι νόσημα άγνωστης αιτιολογίας οι προδιαθεσικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για την παθογένεσή του είναι: α) κληρονομικά και επίκτητα σύνδρομα β) χρόνια ανοσοδιέγερση από ιούς όπως EBV, και HIV⁷. Με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων για την αναγνώριση των μορίων που εκφράζονται στην επιφάνεια των φυσιολογικών κυττάρων της λεμφικής σειράς, τα ΜΗΛ των παιδιών διακρίνονται σε Β και Τ κυτταρικής αρχής. Τα Β - ΜΗΛ είναι λιγότερο συχνά στην παιδική ηλικία και σε αντίθεση με τους ενήλικες είναι διάχυτα και υψηλής κακοήθειας. Το αδιαφοροποίητο ΜΗΛ λέμφωμα από μικρά χωρίς εντομή κύτταρα (small non – cleaved cell lymphoma), Burkitt/μη Burkitt αποτελεί το 45%, το λεμφοβλαστικό λέμφωμα το 35% και το λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα το 10-15% των περιπτώσεων⁴⁻⁸. Οι πρόοδοι των τελευταίων χρόνων στην ανοσολογία και την μοριακή βιολογία έγιναν αιτία καλύτερης κατανόησης της νόσου, με αποτέλεσμα την καλύτερη ταξι-

νόμησή τους ιστολογικά και ανοσολογικά. Η χρήση εντατικών πρωτοκόλλων χημειοθεραπείας επέφερε θεαματική αλλαγή στη επιβίωση των παιδιών από 10% στην δεκαετία του 1960 σε περισσότερο από 80% σήμερα^{3,9,10}.

Στην παρούσα μελέτη αποδεικνύεται και τονίζεται η μεγάλη βελτίωση της πρόγνωσης των Β τύπου λεμφοβλαστικών κακοηθειών στα παιδιά, με τη χρήση εντατικών πρωτοκόλλων πολυχημειοθεραπείας.

Ασθενείς – Μέθοδος

Από τον Μάιο του 1992 έως τον Φεβρουάριο του 2004, νοσηλεύτηκαν στην Παιδοογκολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης 20 παιδιατρικοί ασθενείς με Β-ΜΗΛ. Από αυτούς 17 ήταν αγόρια και 3 κορίτσια ηλικίας 3-14 χρόνων με μέση ηλικία 7,8 χρόνια. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν: το φύλο, η ηλικία, η εντόπιση, τα κλινικά συμπτώματα κατά τη εισαγωγή, η ιστολογική εξέταση και το στάδιο της νόσου. Τα ανωτέρω περιγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Η πρωτοπαθής εντόπιση του λεμφώματος ήταν: η κοιλιακή χώρα σε 12 παιδιά, οι περιφερικοί λεμφαδένες σε 3, ο δακτύλιος του Waldayer σε 3, οι όρχεις σε 1 και το ΚΝΣ σε 1 ασθενή. Όσον αφορά την ιστολογική διάγνωση της νόσου όλοι οι ασθενείς μας είχαν αδιαφοροποίητο από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή ΜΗΛ (small non – cleaved lymphoma, SNCL). Από αυτούς, 14 ασθενείς είχαν λέμφωμα Burkitt ενώ 6 μη Burkitt. Ακολούθησε η σταδιοποίηση της νόσου, η οποία βασίστηκε στις εξής εξετάσεις: α) ακτινογραφία θώρακος σε προσθιοπίσθια και πλάγια θέση, β) αξονική τομογραφία θώρακος, γ) αξονική τομογραφία άνω – κάτω κοιλίας και οπισθοπεριτοναίου, δ) σπινθηρογράφημα ήπατος – σπληνός, ε) σπινθηρογράφημα οστών στ) ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με ⁶⁷Ga – citrate, ζ) μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία, η) οσφυονωτιαία παρακέντηση για ανεύρεση παθολογικών κυττάρων στο ΕΝΥ. Επίσης σε όλους τους ασθενείς έγινε: πλήρης αιματολογικός έλεγχος, βιοχημικός έλεγχος ήπατος, νεφρών, προσδιορισμός του ουρικού οξέος και της LDH ορού (Πίν. 2). Σύμφωνα με τα κριτήρια Murphy της ομάδος του St. Jude¹¹ (Πίν. 3), οι ασθενείς μας κατά τη εισαγωγή κατατάχθηκαν: 2 στο στάδιο I, 4 στο στάδιο II, 9 στο στάδιο III και 5 στο στάδιο IV. Η ελεύθερη νόσου επιβίωση σε πρώτη ύφεση (Event free survival EFS) και η συνολική επιβίωση

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία, κλινικά συμπτώματα ιστολογικός τύπος και στάδιο παιδιατρικών ασθενών με Β – ΜΗΛ

Α/α	Φύλο	Ηλικία	Κλινικά συμπτώματα	Εντόπιση	Ιστολογικός τύπος	Στάδιο
1	Αγόρι	7	Εντερορραγία-έμετοι-ψηλαφ. κοιλιακή μάζα	Τελικός ειλεός-δυσκοιλιότητα	Λ. Burkitt	I
2	Αγόρι	8,5	Ανώδυνη διόγκωση-(Δ) υπογνάθιας χώρας	Γενικευμένη λεμφαδενίτιδα	Μη Burkitt ΜΗΛ	III
3	Αγόρι	8	Πυρετός-υπνηλία-διήθηση-δακτύλιος Waldayer	Διάχυτη νόσος+διήθ. μυελ. οστών	Λ. Burkitt	IV
4	Κορίτσι	8,6	Τραχηλική υπογνάθια αδενίτιδα άμφω	Γενικευμένη λεμφαδενίτιδα	Μη Burkitt	III
5	Αγόρι	4	Κοιλιακά άλγη-έμετοι	Διάχυτη νόσος	Λ. Burkitt	III
6	Κορίτσι	3	Υπερπυρεξία-κοιλ. άλγη-έμετοι	Κοιλιακή χώρα	Λ. Burkitt	II
7	Αγόρι	7,5	Γενικ. σπασμοί, διαταραχ. επιπ. συνείδ.	ΚΝΣ	Μη Burkitt	IV
8	Αγόρι	14	Οξεία χειρουργ. κοιλία	Οπισθοπεριτόναιο	Λ. Burkitt	III
9	Αγόρι	4	Κοιλιακά άλγη-ειλεός	Τελικός ειλεός	Λ. Burkitt	III
10	Αγόρι	10	Οξεία χειρουργ. κοιλία	Τελικός ειλεός	Λ. Burkitt	II
11	Αγόρι	9	Οξεία χειρουργ. κοιλία	Τελικός ειλεός	Λ. Burkitt	III
12	Αγόρι	5	Ασκήτης-κοιλιακά άλγη	Τελικός ειλεός	Λ. Burkitt	III
13	Αγόρι	8	Οξεία χειρουργ. κοιλία	Κοιλιακή χώρα-τελικός ειλεός	Λ. Burkitt	III
14	Αγόρι	4	Κοιλιακά άλγη-ειλεός	Τελικός ειλεός-ηπατικές μεταστάσεις	Λ. Burkitt	IV
15	Αγόρι	8	Διόγκωση δεξ. αμυγδ. αδενίτιδα	Δακτύλιος Waldayer	Λ. Burkitt	I
16	Κορίτσι	2,5	Κοιλιακά άλγη-ειλεός	Τελικός ειλεός	Λ. Burkitt	III
17	Αγόρι	4	Τραχηλική υπογνάθια λεμφαδενίτιδα	Λεμφαδένες-διήθηση μυελού των οστών	Μη Burkitt	IV
18	Αγόρι	5	Τραχηλική υπογνάθια λεμφαδενίτιδα	Λεμφαδένες-μυελός των οστών	Μη Burkitt	IV
19	Αγόρι	6	Διόγκωση όρχεων	Όρχεις	Μη Burkitt	II
20	Αγόρι	8	Κοιλιακά άλγη-έμετοι	Τελικός ειλεός	Λ. Burkitt	II

(overall survival, OS) υπολογίστηκαν με τη μέθοδο Kaplan – Meier¹².

Θεραπευτική αντιμετώπιση – Αποτελέσματα

Η αντιμετώπιση των παιδιών εξαρτήθηκε άμεσα από το στάδιο της νόσου. Έτσι 6 ασθενείς σταδίου I και II με εντόπιση της νόσου στην κοιλιακή χώρα υποβλήθηκαν αρχικά σε χειρουργική εξαίρεση και εν συνεχεία σε χημειοθεραπεία. Οι υπόλοιποι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν αποκλειστικά με τη χορήγηση εντατικών σχημάτων πολυχημειοθεραπείας. Συγκεκριμένα: α) 2 ασθενείς σταδίου I έλαβαν το πρωτόκολλο UKCCSG (MRC) – 901, το οποίο περιλαμβάνει τη χορήγηση πρεδνι-

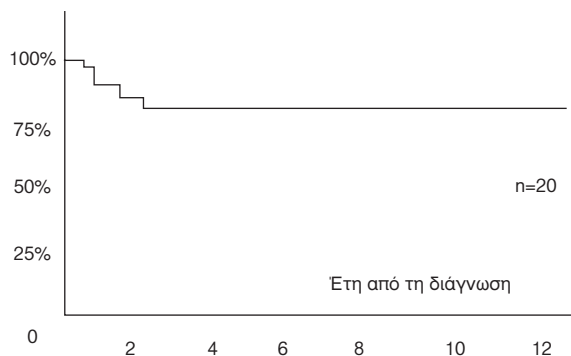
ζόνης, βινκριστίνης, δοξορουβικίνης και υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης β) 13 ασθενείς σταδίου II και III έλαβαν το πρωτόκολλο UKCCSG (MRC) – 902 που περιλαμβάνει τη χορήγηση πρεδνιζόνης, βινκριστίνης, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, κυτοσίνης – αραβινοσίδης, υψηλή δόση μεθοτρεξάτης καθώς και ενδορραχιαίες εγχύσεις μεθοτρεξάτης και κυτοσίνης – αραβινοσίδης για την προφύλαξη του ΚΝΣ. γ) 5 ασθενείς σταδίου IV έλαβαν το UKCCSG (MRC) – 903 πρωτόκολλο. Ένας από αυτούς με εντόπιση της νόσου στο ΚΝΣ έλαβε αρχικά το πρωτόκολλο MOPP που περιλαμβάνει μεθλοφαιθαιμίνη, πρεδνιζόνη, βινκριστίνη, προκαρβαζίνη καθώς και ακτινοβολία ΚΝΣ. Εν συνεχεία λόγω λευχαιμικής υποτροπής έλαβε το 903 πρωτό-

Πίνακας 2. Εξετάσεις σταδιοποίησης παιδιατρικών ασθενών με Β – ΜΗΛ

Λεπτομερής κλινική εξέταση
Πλήρης αιματολογικός έλεγχος
Βιοχημικός έλεγχος ήπατος – νεφρών
Προσδιορισμός της LDH και του ουρικού οξέως του ορού του αίματος
Προσδιορισμός των υποδοχέων της IL – II του ορού του αίματος (προαιρετικός)
Απλή ακτινογραφία θώρακα
Αξονική τομογραφία θώρακος
Υπερηχογράφημα άνω κάτω κοιλίας – οπισθοπεριτοναϊκού χώρου
Αξονική τομογραφία κοιλίας
Ολοσωματικό σπινθηρογράφημα με γάλλιο 67
Σπινθηρογράφημα οστών
Εξέταση μυελού των οστών: μυελόγραμμα – οστεομυελική βιοψία
Εγκεφαλονωτιαίο υγρό (κυτταροφυγοκέντρηση)
Καρυότυπος (κυτταρογενετικός έλεγχος)

κολλο που περιλαμβάνει ομοίως χορήγηση πρεδνιζόνης, βινκριστίνης, κυκλοφωσφαμίδης, υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης, ετοποσίδης, δοξορουβικίνης, κυτοσίνης – αραβινοσίδης καθώς επίσης και ενδορραχιαίες εγχύσεις μεθοτρεξάτης και κυτοσίνης – αραβινοσίδης για τη προφύλαξη ή και την θεραπεία του ΚΝΣ. Η μέση διάρκεια χορήγησης των πολυχημειοθεραπευτικών σχημάτων στους ασθενείς μας ήταν 6 μήνες. Όλοι οι ασθενείς στη φάση της μυελοκαταστολής (απόλυτος αριθμός ουδετεροφύλων $\Theta 1,0 \times 10^9/l$) ελάμβαναν αυξητικό αιμοποιητικό παράγοντα (Granulocyte colony stimulating factor GCSF) σε δόση 0,5 $\mu g/Kgr$ υποδόρια ημερησίως. Επίσης ελάμβαναν ως χημειοπροφύλαξη για ευκαιριακές λοιμώξεις από πνευμονοκύστη *carini* τριμεθοπρίμη – σουλφομεθοξαζόλη.

Στις εικόνες 1 και 2 περιγράφεται η συνολική

**Εικ. 1.** Συνολική επιβίωση (Overall survival OS) παιδιατρικών ασθενών με Β – ΜΗΛ.**Πίνακας 3.** Σταδιοποίηση κατά Murphy (της ομάδος του St. Jude) παιδιατρικών ασθενών με Β – ΜΗΛ

Στάδιο I: Ένας μονήρης αδένας ή μονήρης περιοχή, αλλά όχι μεσοθωράκιο ή κοιλιά

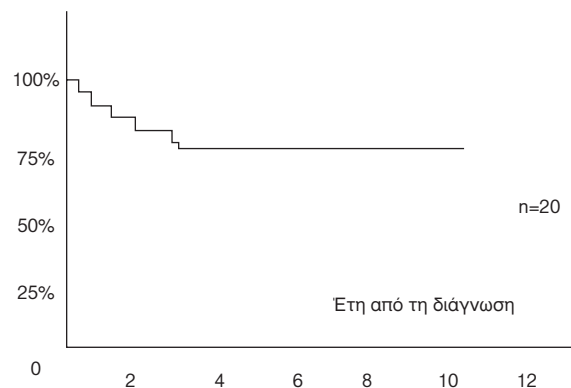
Στάδιο II: Δύο ή περισσότερες λεμφαδενικές περιοχές αλλά από την ίδια πλευρά του διαφράγματος. Πρωτοπαθής όγκος του γαστρεντερικού συστήματος με ή χωρίς μεσεντέριους λεμφαδένες. Μια εξωλεμφαδενική εντόπιση με γειτονική διήθηση λεμφαδένων.

Στάδιο III: Δύο ή περισσότερες λεμφαδενικές εντοπίσεις σε αμφότερες τις πλευρές του διαφράγματος. Πρωτοπαθής εντόπιση στο μεσοθωράκιο. Εκτεταμένη κοιλιακή εντόπιση. Όλοι οι παρασπονδυλικοί ή επισκληρίδιοι όγκοι.

Στάδιο IV: Διήθηση μυελού των οστών ή ΚΝΣ

επιβίωση των ασθενών (overall survival) και η επιβίωση χωρίς νόσο σε πρώτη ύφεση (Event – free survival). Από τους ασθενείς μας, 16 (80%) βρίσκονται στη ζωή ελεύθεροι νόσου με μέση διάρκεια παρακολούθησης 51 (9-120) μήνες. Υποτροπή παρουσίασαν 6 ασθενείς σε διάστημα 1-6 (μτ 2,3) μήνες από το τέλος της χημειοθεραπείας. Οι πέντε μετά την επιτευχθείσα ύφεση υποβλήθηκαν σε μεταθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ). Δύο από αυτούς παρουσίασαν δεύτερη υποτροπή της νόσου 2 και 4 μήνες αντίστοιχα από το τέλος της ΜΑΑΚ. Αντιμετώπιστηκαν με τη χορήγηση αντι CD20 μονοκλωνικού αντισώματος (Rituximab) σε συνδυασμό με CHOP (κυκλοφωσφαμίδη, αδριαμυκίνη, βικριστίνη, πρεδνιζόνη) ανά 21 ημέρες.

Τέσσερις ασθενείς κατέληξαν από τους οποί-

**Εικ. 2.** Ελεύθερη νόσου επιβίωση σε πρώτη ύφεση (Event free survival EFS) παιδιατρικών ασθενών με Β – ΜΗΛ.

ους μια ασθενής με NHL σε έδαφος συγγενούς ανοσοανεπάρκειας (υπογαμμασφαιριναιμίας) που παρουσίασε υποτροπή 6 μήνες από το τέλος της θεραπείας και κατέληξε από πρόοδο της νόσου. Μια ασθενής κατέληξε 3 μήνες από τη διάγνωση λόγω τοξικότητας της χημειοθεραπείας. Οι δύο ασθενείς που παρουσίασαν δεύτερη υποτροπή μετά την MAAK και έλαβαν Rituximab και CHOP, αρχικά σταθεροποίησαν την κατάστασή τους, τελικά όμως κατέληξαν από πρόοδο της νόσου.

Τέλος δύο ασθενείς σταδίου IV οι οποίοι πρόσφατα ολοκλήρωσαν την χημειοθεραπεία τους με το πρωτόκολλο UKCCSG (MRC) - 903 υποβλήθηκαν προ τετραμήνου σε μεγαθεραπεία και MAAK ως σταθεροποίηση της νόσου των και βρίσκονται σε πλήρη ύφεση.

Συζήτηση

Τα Β κυτταρικής προέλευσης ΜΗΛ είναι λιγότερο συχνά στην παιδική ηλικία. Υπάρχουν έντονες διαφορές παγκόσμια ως προς την επιδημιολογία, τη συχνότητα και τα κλινικά χαρακτηριστικά των νεοπλασιών αυτών, που μάλλον οφείλονται σε σημαντικές διαφορές στην αιτιολογία της νόσου. Η αιτιολογία των Β-ΜΗΛ παραμένει άγνωστη. Φαίνεται ότι προέρχονται από ένα και μοναδικό πρόδρομο κύτταρο του λεμφικού ιστού που έχει χάσει την ικανότητα περαιτέρω διαφοροποίησης. Όσον αφορά την ιστολογική τους ταξινόμηση, είναι γνωστό ότι από το 1996 γίνεται προσπάθεια χρησιμοποίησης της Revised European American Classification (REAL) που στηρίζεται σε ιστολογικά, ανοσολογικά και κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά^{2,3,8}. Στα παιδιά, αντίθετα με τους ενήλικες, είναι σπάνια τα εντοπισμένα και χαμηλής κακοήθειας Β – ΜΗΛ και συνήθως διάχυτα και υψηλής κακοήθειας. Το αδιαφοροποίητο, από μικρά χωρίς εντομή κύτταρα ΜΗΛ (small non – cleaved lymphoma) είναι δυνατόν να είναι λέμφωμα Burkitt ή μη Burkitt. Από τους ασθενείς της μελέτης μας, 14/20 είχαν λέμφωμα Burkitt.

Το λέμφωμα Burkitt (ΛΒ) περιγράφηκε αρχικά ενδημικά στην Αφρική και εν συνεχεία παγκόσμια (σποραδικό ΛΒ)^{7,8}. Αποτελεί το 40-50% των ΜΗΛ στα παιδιά σε μη ενδημικές περιοχές. Υπάρχουν σημαντικές επιδημιολογικές, κλινικές και βιολογικές διαφορές μεταξύ ενδημικού και σποραδικού ΛΒ. Αιτιολογικά ο ιός EBV ενοχοποιείται για το 95% του ενδημικού και το 15% των σπο-

ραδικών ΛΒ^{3,6,7,8}. Στην ενδημική μορφή προσβάλλει τα οστά, ειδικά του προσώπου (γνάθος). Στο σποραδικό ΛΒ προσβάλλονται κυρίως: η κοιλιά (80-90%), οι λεμφαδένες (20%) και ο φάρυγγας (5-10%). Η κλινική εικόνα των Β-κυτταρικής προέλευσεως ΜΗΛ εξαρτάται από την πρωτοπαθή εντόπισή τους. Εμφανίζονται με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και συχνά η νόσος είναι γενικευμένη κατά τη διάγνωση¹³. Στους ασθενείς με αδιαφοροποίητο ΜΗΛ (Burkitt/μη Burkitt) είναι συχνότερη η ανεύρεση κοιλιακής μάζας (70-90%) και αποτελεί το συχνότερο αίτιο εγχολεασμού στα παιδιά ηλικίας > 6 χρόνων. Άλλες σπανιότερες πρωτοπαθείς εντοπίσεις αποτελούν οι νεφροί και οι όρχεις, ενώ μπορεί να συνυπάρχει διήθηση του μυελού των οστών και του ΚΝΣ^{2,4,8,13}. Στη δική μας μελέτη 12 (60%) από τους ασθενείς με ΛΒ είχαν πρωτοπαθή εντόπιση στην κοιλιακή χώρα. Όλοι παρουσίαζαν κοιλιακό άλγος, τοπική ευαισθησία, ναυτία, εμέτους, ενώ 5/12 είχαν ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Η πρωτοπαθής εντόπιση της νόσου στους υπόλοιπους ασθενείς ήταν σε 3 οι περιφερικοί λεμφαδένες, σε 3 ο δακτύλιος του Waldayer σε έναν οι όρχεις, σε έναν το ΚΝΣ, ενώ 4 παιδιά παρουσίαζαν διήθηση του μυελού των οστών κατά τη διάγνωση.

Ο απαραίτητος εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος για τη σταδιοποίηση των ασθενών περιλαμβάνει τη γενική αίματος, τον έλεγχο της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, το υπερηχογράφημα κοιλίας, την αξονική ή μαγνητική τομογραφία, το μυελόγραμμα και την οστεομυελική βιοψία καθώς και την κυτταρολογική εξέταση του ENY²⁻⁴. Από τους ασθενείς της παρούσας μελέτης 6 ήταν σταδίου I/II με εντοπισμένη νόσο, 9 σταδίου III και 5 σταδίου IV με διήθηση μυελού των οστών ή ΚΝΣ.

Η μεγάλη αύξηση επιβίωσης των παιδιών με Β-ΜΗΛ που παρατηρείται τις τελευταίες 2 δεκαετίες έχει επιτευχθεί με τη χρήση εντατικών πρωτοκόλλων πολυχημειοθεραπείας αλλά και με την ταυτόχρονη υποστηρικτική θεραπεία. Με τα εντατικά αυτά πρωτόκολλα επιτυγχάνεται πλήρης ύφεση της νόσου και ως εκ τούτου μακρά επιβίωση σημαντικού ποσοστού ασθενών^{9,10}. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των Β-ΜΗΛ περιλαμβάνει: α) Χειρουργική εξαίρεση, σε ασθενείς με εντοπισμένο κοιλιακό NHL (σταδίου I ή II) και β) Εντατική πολυχημειοθεραπεία με τα πρωτόκολλα: NHL – BFM 90, LMB, UKCCSGC (MRC) 901 - 902 - 903. Περιλαμβάνει συνδυασμούς: πρεδνιζόνης (60

mg/m²) ή δεξαμεθαζόνης (6 mg/m²), κυκλοφωσφαμίδης (500 mg – 1 gr/m²), αδριαμυκίνης (25mg/m²), ετοποσίδης (100 mg/m²), υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης (1-3 gr/m²), κυτοσίνης – αραβινοσίδης (200 mg/m²) και προφύλαξη του ΚΝΣ με ενδορραχιαίες εγχύσεις μεθοτρεξάτης και κυτοσίνης - αραβινοσίδης. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται εκλεκτικά μόνο σε πρωτοπαθή εντόπιση της νόσου ή σε συμμετοχή του ΚΝΣ. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας είναι 6 μήνες και όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, στους ασθενείς με περιορισμένη νόσο (εντελώς εξαιρεθείσα κοιλιακή μάζα σταδίου I ή II) 5ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου επιτυγχάνεται στο 90 -95% των ασθενών, ενώ σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο στο 75-80%^{2,4,9,14}.

Το 1986 ο Murphy και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα από τη χρήση εντατικών πρωτοκόλλων πολυχημειοθεραπείας σε ασθενείς με Β-ΜΗΛ σταδίου III και IV. Το πρωτόκολλο αυτό που απαρτίζετο από εναλασσόμενους κύκλους χημειοθεραπευτικών παραγόντων (συνδυασμό υψηλής δόσης κυκλοφωσφαμίδης, βινκριστίνης, δοξορουβικίνης εναλασσόμενο με μεθοτρεξάτη και κυτοσίνη – αραβινοσίδη) επετύγχανε διετή επιβίωση στο 81% των ασθενών σταδίου III αλλά μόνο στο 20% των ασθενών σταδίου IV¹⁵. Ομοίως το 1986 η Αμερικανική Ομάδα Παιδιατρικής Ογκολογίας (Pediatric Oncology Group, POG) ανακοίνωσε τα αποτελέσματα της μελέτης ασθενών με ΛΒ που έλαβαν θεραπευτικά υψηλές δόσεις κυτοσίνης – αραβινοσίδης. Με το πρωτόκολλο αυτό επετεύχθη 2ετής επιβίωση ελεύθερη νόσου σε ποσοστό 79% ασθενών σταδίου IV¹⁶. Επίσης σε σειρά μελετών από τον Reiter και τους συνεργάτες του ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αντιμετώπισης παιδιών με Β-ΜΗΛ με το πρωτόκολλο NHL-BFM 90. Το ποσοστό 3ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου κυμαίνεται από 85-90%. Οι ερευνητές επισημαίνουν ότι με το πρωτόκολλο αυτό ελαχιστοποιούνται οι υποτροπές κυρίως σε ασθενείς με πρωτοπαθή κοιλιακή μάζα¹⁷⁻¹⁹. Ο Pinkerton και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αντιμετώπισης 73 παιδιών με Β – ΜΗΛ σταδίου IV με το πρωτόκολλο UKCCSGC (MRC) 903. Στη ζωή ελεύθεροι νόσου βρίσκονται 43 (69%) με μέσο χρόνο παρακολούθησης 3 χρόνια²⁰. Η Γαλλική Ομάδα Παιδιατρικής Ογκολογίας (French Society for Pediatric Oncology) ανακοίνωσε σε σειρά μελετών τα αποτελέσματα της θεραπείας του παιδιατρικού Β-

ΜΗΛ σταδίου III ή IV με το LMB πρωτόκολλο με το οποίο επιτυγχάνεται 5ετής επιβίωση ελεύθερης νόσου στο 80% των ασθενών^{9,14,21,22}.

Οι ασθενείς της παρούσας μελέτης αντιμετωπίστηκαν με το πρωτόκολλο UKCCSGC (MRC) 901, 902, 903. Ακτινοθεραπεία έλαβε ένας ασθενής με πρωτοπαθή εντόπιση της νόσου στο ΚΝΣ. 16/20 (80%) βρίσκονται στη ζωή, ελεύθεροι νόσου με μέση διάρκεια παρακολούθησης 51 (9-120) μήνες. Η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς νόσο σε πρώτη ύφεση (EFS) καταγράφηκαν σε πλήρη αντιστοιχία με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Έξι από τους ασθενείς μας υποτροπιάσαν, 1-6 (μτ 2,3) μήνες από το τέλος της χημειοθεραπείας. Πρέπει να τονισθεί ότι οι υποτροπές είναι πρώιμες στα Β-ΜΗΛ. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο εφαρμόζονται υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας (HDCT) και εν συνεχεία αυτόλογη ή αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων περιφερικού αίματος ή μυελού των οστών^{23,24}. Επίσης, σε ασθενείς με υποτροπή Β – ΜΗΛ χορηγούνται ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των CD20 ή CD22 αντιγόνων (Rituximab, Epratuzumab, Ibritomomab) μόνα τους ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και κυρίως κυκλοφωσφαμίδη, αδριαμυκίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη (CHOP) ή ραδιοσίμανση με ύττριο²⁵⁻²⁷. Πέντε από τα παιδιά της μελέτης αυτής που υποτροπίασαν, μετά την επιτευχθείσα ύφεση υποβλήθηκαν σε μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ). Σε 2 από αυτούς που υποτροπίασαν εκ νέου χορηγήθηκε αντι CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα (Rituximab) με παροδική δυστυχώς σταθεροποίηση της νόσου.

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα μέχρι σήμερα, φαίνεται ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση του παιδιατρικού Β-ΜΗΛ με τα εντατικά πρωτόκολλα πολυχημειοθεραπείας έχει βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών, ακόμη και προχωρημένων σταδίων (III ή IV), οδηγώντας τους σε μακρές υφέσεις που μπορεί να ισοδυναμούν με ίασεις.

Στις περιπτώσεις υποτροπών της νόσου η μεγαθεραπεία με υποστήριξη μυελού των οστών αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία, μετά από επιτευχθείσα ανταπόκριση. Τέλος οι νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις (χορήγηση ειδικών μονοκλωνι-

κών αντισωμάτων) που εφαρμόζονται στην υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο δυνατόν να βελτιώσουν την επιβίωση των ασθενών αυτών.

Βιβλιογραφία

1. Kjeldsberg CR, Wilson JF, Berard CW. Non Hodgkin's lymphoma in children. *Hum Pathol* 1983, 14 (7): 612-27.
2. Lanzkowsky P. Pediatric haematology and oncology. 3rd ed. New York: University Press 2000.
3. Shad A, Magrath I. Malignant non-Hodgkin's lymphoma in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practices of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven 1977; 545-587.
4. Buyukramukcu M. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A, editors. Cancer in Children: Clinical Management. 4th ed. Oxford: Oxford University Press 1988: 119-136.
5. Weidmann C, Black RJ, Masuyer E, Parkin DM. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in children between 1970 and 1990 in nine European countries. *Eur J Cancer* 1999, 35: 1235-37.
6. Srinivas V, Soman CS, Naresh KN. Study of the distribution of 289 non-Hodgkin lymphomas using the WHO classification among children and adolescents in India. *Med Pediatr Oncol* 2002, 39: 40-43.
7. Magrath IT. African Burkitt's lymphoma: history, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr. Hematol Oncol* 13: 222-234.
8. Ojesina AI, Akang EE, Ojemakinde KO. Decline in the frequency of Burkitt's lymphoma relative to other childhood malignancies in Ibadan, Nigeria. *Ann Trop paediatr* 2002, 22: 159-163.
9. Yaniv I, Fischer S, Mor C, Stark B, et al. Improved Outcome in childhood B-cell Lymphoma with the intensified French LMB Protocol. *Med. And Pediatr. Oncol* 2000, 35: 8-12.
10. Spreafico F, Massimino M, Luksch R, Casanova M, Cefalos et al. Intensive, Veny Short term Chemotherapy for Advanced Burkitt's Lymphoma in Children *J. Clin Oncol* 2002, 20: 2783-8.
11. Murphy S. Classification, staging and results of treatment of childhood non – Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980, 7: 332-39.
12. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958, 53: 457-81.
13. Wilder AB, Rodriguez MA, Medeiros LJ, Tucker SL, Ha CS, Romaguera JE. et al. International prognostic index-based outcomes for diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer* 2002, 94: 3083-88.
14. Patte C, Gerrard M, Auferin A, et al. Results of the randomised international trial FAB LMB96 for the "intermediate risk" childhood and adolescent B-cell lymphoma: reduced therapy is efficacious. *J Clin Oncol*, 22: 796 (abstr 3198, 39th ASCO mtg), 2003.
15. Murphy SB, Bownan WP, Abromowitz M, et al. Results of treatment of advanced stage Burkitt's lymphoma and B cell (sigt) acute lymphoblastic leukaemia with high dose fractionated cyclophosphamide and coordinate high – dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986, 4: 1732-9.
16. Bowman P, Shuster J. Improved survival for children with B – cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small, non – cleaved cell lymphoma – a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1999, 14: 1052-61.
17. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R et al. Non – Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: Results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage A report of the Berlin – Frankfurt Münster Group. *J Clin Oncol* 1998, 13: 359-72.
18. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B – cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin – Frankfurt - Münster Group trial NHL – BFM 90. *Blood* 1999, 94: 3294-306.
19. Reiter A, Schrappe M, Zimmermann M, et al. Randomised trial of high dose methotrexate infusion over 24 hours versus 4 hours as part of a combination therapy for childhood and adolescent B-cell. neoplasms. A report of the BFM group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003, 25: S2 (abstr, 1st Int Symp on Childhood and Adolescent NHL), 2003.
20. Atr A, Gerrard M, Holison R, Imeson J, Pinkerton R. Improved cure rate in children with B – cell acute lymphoblastic leukemia (B – ALL) and stage IV B – cell non – Hodgkin's lymphoma (B – NHL) results of UKCCSG 903 protocol. *British journal of cancer* 1998, 77 (12): 2281-5.
21. Patte, C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B – cell non Hodgkin's lymphoma using multiagent chemotherapy: Results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 1986, 4: 1219-1226.
22. Cairo MS, Gerrard M, Spoto R, et al. Results of a randomized FAB LMB96 international study in children and adolescents with advanced (bone marrow and/or CNS) B-NHL (large cell, Burkitt and Burkitt-like): patients with L3ALL leukemia/CNS have an excellent prognosis. *J Clin Oncol* 2003, 22: 796 (abstr 3199, 39th ASCO mtg).
23. Mantelli M, Vignett M, Zinzani P, et al. High dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin and cytarabine in aggressive non – Hodgkin's lymphoma with partial response to front – line chemotherapy: a prospective randomized Italian multicenter study. *J Clin Oncol* 1996, 14: 534.
24. Philip T, Gugieimi C, Chauvin F, et al. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) versus conventional chemotherapy (DHAP) in relapsed non Hodgkin lymphoma (NHL). Final analysis of the Parma rando-

- mized study (216 patients) Proc ASCO 1995, 14: 390.
25. *Introna M, Gaetano N, Gittera E, Nota R, Vecchi A et al.* Complement determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. *Hematology Journal* (abstract); 2993, 4 (Supl 2): 128.
26. *Geisler GH, Andersen NS, Pedersen L, Elonen E, Johnson A, Kolstad A.* Mantle cell lymphoma (MCL): increased clinical molecular response rates by the addition of ara - c an rituximab to CHOP + BEAM and autologous stem cell transplantation. *Hematology Journal* (abstract); 2003, 4(suppl 2): 28.
27. *Schilder RS, Ansell SM, Pieslor P.C, Gordon LI, et al.* Subsequent therapy for non - Hodgkin's lymphoma is feasible after radioimmunotherapy with yttrium - 90 ibritumomab iuxetan (Zevalin). *Hematology Journal* (abstract); 2004, 5 (suppl 2): 57.

Αλληλογραφία:

Β. Σίδη-Φραγκανδρέα
Παιδοογκολογική Κλινική
«Ιπποκράτειο» ΓΝΘ
546 42 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 892430-1, Fax: 2310 866634
e-mail: paedonc@autom.teithe.gr

Corresponding author:

V. Sidi-Fragandrea
Pediatric Oncology Dept.
Hippokration Hospital
546 42 Thessaloniki
Greece