

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Λέμφωμα Hodgkin σε παιδιά 8 ετών ή μικρότερα. Διαφορές μεταξύ μικρότερων και μεγαλύτερων ασθενών

**Α. Πουρτσίδης,
Δ. Δογάνης,
Μ. Μπάκα,
Δ. Μπουχούτσου,
Μ. Βαρβουτσή,
Μ. Συνοδινού¹,
Α. Στράντζια²,
Ε. Κοσμίδη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στις ανεπτυγμένες χώρες το λέμφωμα Hodgkin συνήθως απαντάται στα μεγάλα παιδιά, άνω των 10 χρόνων, και στους εφήβους ενώ είναι σπάνιο ιδιαίτερα σε παιδιά μικρότερα των 5 χρόνων. Αντιθέτως στις υπό ανάπτυξη και υπανάπτυκτες χώρες η νόσος Hodgkin εμφανίζεται συχνά σε παιδιά κάτω των 10 ετών. Ελάχιστα είναι γνωστά όσον αφορά τη βιολογική συμπεριφορά της νόσου στα μικρότερα σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα παιδιά. Την περίοδο από το 1979 έως και το τέλος του 2006, 74 παιδιά (47 αγόρια και 27 κορίτσια) με νόσο Hodgkin νοσηλεύτηκαν στο τμήμα μας. Οι ασθενείς μας (ηλικίας 3.5-15 ετών), σε αναλογία 20% (15/74) διαγνώστηκαν σε ηλικία 8 ετών ή μικρότερη. Μόνο ένα κορίτσι διαπιστώθηκε μεταξύ των 15 μικρότερων σε ηλικία ασθενών μας ενώ μεταξύ των μεγαλύτερων (> 8 ετών) καταγράφηκαν 26 (44%) κορίτσια, $p=0,007$. Νόσο σταδίου III ή IV παρουσίαζαν 6 (40%) από τους μικρότερους και 26 (44%) από τους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς. Οκτώ ασθενείς παρουσίασαν υποτροπή (3 από τους νεότερους και 5 από τους μεγαλύτερους σε ηλικία). Όλοι οι ασθενείς με ηλικία διάγνωσης μικρότερη ή ίση των 8 ετών επιβιώνουν ενώ σημειώθηκαν 2 θάνατοι στην ομάδα των μεγαλύτερων σε ηλικία παιδιών. Δεύτερη κακοήθεια διαπιστώθηκε σε έναν από τους νεότερους ασθενείς και σε 3 από τους μεγαλύτερους σε ηλικία. Μεταξύ των μεγαλύτερων και μικρότερων σε ηλικία ασθενών δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές με εξαίρεση το φύλο, καθώς υπάρχει σαφής επικράτηση του αρρενοφύλου μεταξύ των νεότερων ασθενών με νόσο Hodgkin. (Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2009, 56(4):586-590)

Λέξεις ευρετηριασμού: νόσος Hodgkin, παιδιά, ηλικία.

Ογκολογικό Τμήμα, Ακτινοθεραπευτικό¹
και Παθολογοανατομικό Εργαστήριο²
Νοσοκομείου Παιδών "Π & Α Κυριακού",
Αθήνα

Υποβλήθηκε 27/07/2009

Hodgkin's disease in children 8 years old or younger
A. Pourtsidis, D. Doganis, M. Baka, D. Bouhoutsou, M. Var-
voutsis, M. Sinodinou, C.M. Strantzia, E. Kosmidis
(Ann Clin Pediatr 2009, 56(4):586-590)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ HODGKIN ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

	ΣΤΑΔΙΟ ¹				ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ¹				ΤΚΕ ²	LDH ²	Hb ²
	I	II	III	IV	ΜΚ	ΛΠ	ΛΕ	ΟΣ	mm 1ης ώρας	mg/dl	g/dl
≤8 ΕΤΗ	7	2	3	3	8	-	1	6	30	328	10,9
>8 ΕΤΗ	9	24	17	9	11	2	6	40	61	381	11,1

ΜΚ: μικτής κυτταροβρίθειας, ΛΠ: λεμφοπενικός, ΛΕ: λεμφοεπικρατών, ΟΣ: οζώδους σκλήρυνσης, ¹αριθμός ασθενών, ²διάμεσες τιμές.

Οι διαφορές δεν είναι σημαντικές

Hodgkin's disease is thought to be a disease of older children and is very rare in younger children and especially in patients younger than 10 years. Concerning the characteristics of very young patients with the disease, there is limited information. During the last 28 years, 74 children with Hodgkin's disease were treated at our center. Fifteen of them were 8 years old or younger (group A) whereas 59 were older (group B). The study was retrospective and focused in differences between younger and older patients concerning variables as: age, sex, stage, histologic findings and outcome. Among children younger than 8 years, there were 14 boys and one girl, whereas in group B 33 boys and 26 girls, $p=0.007$. In group A and B 6 and 26 patients had stage III-IV disease respectively, $p=ns$. No differences were detected between the two groups, concerning laboratory findings (ESR, LDH, Hb) and duration of symptoms prior the diagnosis as well as staging. We detected 3 relapses in younger patients and 5 in group B. All of younger patients are alive whereas two of patients in group B died -one from disease after multiple relapses and the other one after second/third malignancy. Second malignancy was developed in one patient among younger patients and in 3 among patients of group B. The outcome of children with Hodgkin's disease is excellent in both younger and older patients whereas a male predominance in younger children was detected. No other significant differences were detected between younger and older patients

το 4-5% των κακοηθειών στα παιδιά. Συνήθως εμφανίζεται σε μεγαλύτερης ηλικίας παιδιά και είναι πολύ σπάνια σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών¹. Σύμφωνα με την IARC (International Agency for Research on Cancer) η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 5,5 νέοι ασθενείς ανά εκατομμύριο παιδιά ηλικίας 0-14 ετών στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τις ΗΠΑ ενώ η επίπτωση σε ασθενείς ηλικίας 10 ετών ή μικρότερης είναι περίπου 4% στις ανεπτυγμένες χώρες. Η επίπτωση αυξάνεται σταδιακά από τις Μεσογειακές χώρες μέχρι και την Ινδία αλλά και στις υπανάπτυκτες χώρες σε όλο τον κόσμο φθάνοντας ακόμη και το 40%^{2,3}.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήσαμε αναδρομικά τα ιστορικά 74 παιδιών με νόσο Hodgkin σε μία χρονική περίοδο 28 ετών (1979-2006). Έως το 1986 οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία μόνο, χημειοθεραπεία μόνο (MOPP ή ABVD) ή συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας (MOPP/ABVD). Από το 1986 έως το 2006, 58 ασθενείς αντιμετωπιστήκαν με μειωμένες δόσεις ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας σύμφωνα με τα πρωτόκολλα της Γαλλικής Εταιρείας Παιδιατρικής Ογκολογίας^{4,5}. Μελετήσαμε επιδημιολογικά, κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα των ασθενών αυτών καθώς και τη θεραπεία και την έκβασή τους. Επιπλέον, καταγράψαμε διαφορές μεταξύ των νεότερων (≤ 8 ετών, ομάδα Α) και των μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών (> 8 ετών, ομάδα Β) σχετικά με τις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

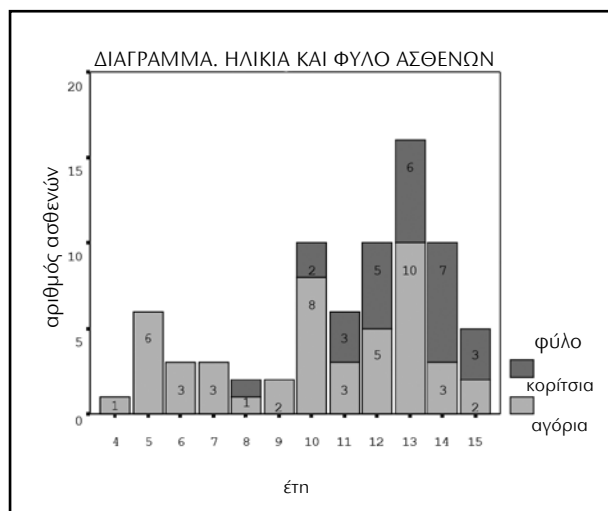
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μεταξύ των 74 ασθενών με νόσο Hodgkin (47 αγόρια και 27 κορίτσια σε μία αναλογία 1,7:1, ηλικίας 3,5-15 έτη με διάμεση 12) 15 είχαν ηλικία στη διάγνωση 8 ετών ή μικρότερη ενώ 7 ασθενείς είχαν

Key words: Hodgkin's disease, children, age.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Hodgkin είναι ένας από τους πιο συχνούς τύπους καρκίνου στην παιδική ηλικία αποτελώντας



ηλικία 5 ετών ή μικρότερη. Στην ομάδα Α καταγράφηκε μόνο ένα κορίτσι έναντι 14 αγοριών, ενώ στην ομάδα Β 26 κορίτσια και 33 αγόρια ($p=0,007$). Κανένα κορίτσι δεν καταγράφηκε μεταξύ των μικρότερων των 5 ετών ασθενών (διάγραμμα).

Στην ομάδα Α ο χρόνος μεταξύ της εμφάνισης του πρώτου συμπτώματος/σημείου και της διάγνωσης της νόσου κυμαινόταν από 15 μέρες έως 7 μήνες (διάμεση 3,5 μήνες) έναντι 3 μέρες έως 12 μήνες (διάμεση 1,75 μήνες) στην ομάδα Β ($p=ns$). Διόγκωση λεμφαδένων διαπιστώθηκε σε 14 (93,3%) παιδιά της ομάδας Α και σε 46 (78%) της ομάδας Β ($p=ns$) ενώ συμπτώματα τύπου Β (παρατεινόμενο πυρέτιο, απώλεια βάρους $> 10\%$, εφιδρώσεις, κνησμός) διαπιστώθηκαν σε 2 (13,3%) και 19 (32,2%) ασθενείς της ομάδας Α και Β αντίστοιχα, αλλά η διαφορά δεν ήταν σημαντική. Στον πίνακα καταγράφονται επιδημιολογικά, εργαστηριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά καθώς και το στάδιο των ασθενών ανάλογα με την ηλικία τους. Μεταξύ των νεότερων ασθενών διαπιστώθηκε μεγάλη διεύρυνση του μεσοθωρακίου (μεγαλύτερη του ενός τρίτου της μέγιστης ενδοθωρακικής διαμέτρου), όπως αυτή εκτιμήθηκε με υπολογιστική τομογραφία και απλή ακτινογραφία, σε ένα ασθενή (6,7%) ενώ μεταξύ των μεγαλύτερων σε ηλικία σε 12 (20,3%), $p=ns$. Όσον αφορά την θεραπεία 5 ασθενείς της ομάδας Α αντιμετωπίστηκαν μόνο με ακτινοθεραπεία (στα έτη προ του 1986) ενώ οι υπόλοιποι 10 με συνδυασμό χημειοθεραπείας και χαμηλές δόσεις ακτινοθεραπείας στις προσβεβλημένες περιοχές. Μεταξύ των νεότερων ασθενών διαπιστώθηκαν 3 υποτροπές (20%) σε χρόνο 20-30 μήνες από τη διάγνωση (διάμεση 25 μήνες) ενώ στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς διαπιστώθηκαν 5 υποτροπές της νόσου σε χρόνο

20-65 μήνες από τη διάγνωση (διάμεση 40 μήνες). Δεύτερη ή τρίτη κακοήθεια διαπιστώθηκε σε έναν ασθενή από την ομάδα Α (καρκίνος θυρεοειδή) και σε 3 από την ομάδα Β (αδενοκαρκίνωμα στομάχου και καρκίνος μαστού στον πρώτο-κατέληξε, καρκίνος θυρεοειδή στον δεύτερο και καρκίνος θυρεοειδή και οστεοσάρκωμα στον τρίτο). Όσον αφορά την τελική έκβαση, ζουν και τα 15 παιδιά την ομάδας Α (33-375 μήνες από τη διάγνωση, διάμεση 234) και 57 από τα 59 της ομάδας Β (25-331 μήνες, διάμεση 152) Δύο από τους μεγαλύτερους ασθενείς κατέληξαν, ο ένας λόγω δεύτερης/τρίτης κακοήθειας και ο δεύτερος μετά από πολλαπλές υποτροπές. Οι διαφορές σχετικά με την έκβαση δεν φθάνουν σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος Hodgkin απαντάται σε οποιαδήποτε ηλικία αλλά είναι εξαιρετικά σπάνια σε ηλικίες μικρότερες των 5 ετών. Μεταξύ των ασθενών μας 15 (20%) ήταν 8 ετών ή μικρότεροι ενώ 7 (9%) είχαν ηλικία 5 ετών ή μικρότερη. Διαφορές ως προς την ηλικία στους ασθενείς με νόσο Hodgkin έχουν καταγραφεί μεταξύ των αναπτυσσόμενων και ανεπτυγμένων χωρών⁶. Στις αναπτυσσόμενες χώρες ασθενείς με ηλικία 5 ετών ή μικρότερη έχουν καταγραφεί σε μία αναλογία 14,9-29,7% [Ινδία 14,9%, Σαουδική Αραβία 18,75%, Αργεντινή 20,2%, Τουρκία 17,6-29,7%]⁷⁻¹¹. Αντίθετα, στις ανεπτυγμένες χώρες καταγράφονται χαμηλότερες συχνότητες που κυμαίνονται από 2-9,6% [ΗΠΑ 2% σε ασθενείς < 4 ετών, 5% σε ασθενείς < 5 ετών, Γερμανία-Αυστρία 5,5% σε ασθενείς < 5 ετών, Γαλλία 9,6% σε ασθενείς < 4 ετών]¹²⁻¹⁵. Στη χώρα μας περίπου 7% των παιδιών είναι ηλικίας κάτω των 5 ετών ενώ σε αναλογία 30% είναι ηλικίας 10 ετών ή μικρότερης, με βάση τα αναλυτικά δεδομένα που συγκεντρώνονται στο Ελληνικό Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοθειών που λειτουργεί στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών και συγκεντρώνει εθνικά δεδομένα για λευχαιμίες και λεμφώματα σε παιδιά από το 1996¹⁶. Επιπλέον μία υψηλότερη αναλογία αγοριών/κοριτσιών (9,6:1) έχει καταγραφεί στις αναπτυσσόμενες χώρες σε σχέση με την αναλογία 1,5:1 που καταγράφεται στις Δυτικές χώρες για τους ασθενείς με νόσο Hodgkin^{1,5}. Ειδικά στους νεότερους ασθενείς, η αναλογία αγοριών προς κορίτσια φθάνει το 19:1 σε ασθενείς μικρότερους των 4 ετών και 4:1 σε ασθενείς μικρότερους των 10 ετών^{3,12}. Στη μελέτη μας καταγράφηκε μία αναλογία 1,7:1 των αγοριών έναντι των κοριτσιών στο σύνολο των ασθενών, 9:1 σε

ασθενείς μικρότερους των 10 ετών, 14:1 σε ασθενείς ≤ 8 ετών ενώ κανένα κορίτσι δεν καταγράφηκε στα παιδιά ηλικίας 5 ετών ή μικρότερης. Η επικράτηση των αγοριών μεταξύ των νεότερων ασθενών μπορεί μερικώς να εξηγηθεί με την αυξημένη προδιάθεση των μικρών σε ηλικία αγοριών για λοιμώξεις και τον πιθανό αιτιολογικό ρόλο του EBV στην παθογένεση της νόσου Hodgkin⁶. Μεταξύ των πολύ μικρών ασθενών (< 4 ετών) ο συχνότερος ιστολογικός υπότυπος είναι αυτός της μικτής κυτταροβρίθειας (45%) και της οζώδους σκλήρυνσης (34%) ενώ στα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 ετών συχνότερα απαντάται ο υπότυπος της μικτής κυτταροβρίθειας^{8,12,17}. Στη μελέτη μας η αναλογία του ιστολογικού υπότυπου της μικτής κυτταροβρίθειας είναι 53% ενώ της οζώδους σκλήρυνσης 40% μεταξύ των ασθενών ηλικίας 8 ετών ή μικρότερης. Σχετικά με το στάδιο της νόσου, το 40% των νεότερων ασθενών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια (III-IV) χωρίς να προκύπτει σημαντική διαφορά με τους μεγαλύτερους ασθενείς, σε συμφωνία με άλλες μελέτες⁸. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν μία επίπτωση προχωρημένης νόσου σε αναλογία περίπου 40% σε ασθενείς μικρότερους των 10 ετών³ και 32% σε ασθενείς < 4 ετών¹². Συμπτώματα τύπου B διαπιστώθηκαν σε δύο μόνο από τους νεότερους ασθενείς χωρίς να προκύπτει σημαντική διαφορά με τους μεγαλύτερους ασθενείς. Άλλοι συγγραφείς αναφέρουν επίπτωση B συμπτωμάτων 36% σε ασθενείς < 4 ετών¹⁵ και 30-40% σε ασθενείς < 10 ετών^{3,8}. Στην παρούσα μελέτη, η μόνη διαφορά που διαπιστώθηκε μεταξύ των νεότερων και των μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών αφορούσε το φύλο. Τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα όπως και η κλινική εμφάνιση των ασθενών ήταν ανεξάρτητα της ηλικίας. Αντίθετα, συγγραφείς από τη Σαουδική Αραβία έχουν περιγράψει μικρότερη επίπτωση διεύρυνσης μεσοθωρακίου στους νεότερους ασθενείς⁸. Οι ασθενείς μας είχαν επιπλέον εξαιρετική έκβαση ανεξαρτήτως ηλικίας. Οι νεότεροι ασθενείς παρουσίασαν 3 υποτροπές (20%) ενώ η επιβίωση ήταν 100%. Στη βιβλιογραφία άλλωστε περιγράφεται ότι η μικρή ηλικία αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα³. Η ίαση όλων των ασθενών με αποφυγή των απώτερων συνεπειών και ιδιαίτερα των δευτέρων κακοηθειών είναι ο μελλοντικός στόχος στην αντιμετώπιση των παιδιών με νόσο Hodgkin. Μελλοντικός στόχος μας για όλους τους ασθενείς θα πρέπει να είναι η αποφυγή της ακτινοθεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hudson M, Onciu M, Donaldson S. Hodgkin's Disease. In: Pizzo P, Poplack D, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology 5th ed Philadelphia: Lipincott-Raven 2006:695-721.
2. Melby M, Adami H. Hodgkin's lymphoma. In: Adami H, Hunter D, Trichopoulos D, editors. Textbook of cancer epidemiology 1st ed. New York Oxford University Press 2002:520-534.
3. Cleary SF, Link MP, Donaldson SS. Hodgkin's disease in the very young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28:77-83.
4. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ et al. Localized Childhood Hodgkin's Disease: Response-Adapted Chemotherapy With Etoposide, Bleomycin, Vinblastine and Prednisone Before Low-Dose Radiation Therapy-Results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000; 18:1500-1507.
5. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H, Raquin MA, Chompret A, Habrand JL et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992; 10:1602-1608.
6. Dinand V, Arya LS. Epidemiology of childhood Hodgkin's disease: is it different in developing countries? *Indian Pediatr* 2006; 3:141-7.
7. Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, Bakhshi S, Dawar R, Rath GK, Singh R, Vats TS. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:26-34.
8. Belgaumi A, Al-Kofide A, Joseph N, Jamil-Malik R, Khafaga Y, Sabbah R. Hodgkin lymphoma in very young children: Clinical characteristics and outcome of treatment. *Leuk Lymphoma* 2008; 49:910-6.
9. Sackmann-Muriel F, Zubizarreta P, Gallo G, Scopinaro M, Alderete D, Alfaro E, Casak S, Chantada G, Felice MS, Quinteros R. Hodgkin disease in children: results of a prospective randomized trial in a single institution in Argentina. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:544-52.
10. Büyükpamukçu M, Atahan L, Çağlar M, Kutluk T, Akyüz C, Hazar V. Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16:119-29.
11. Cavdar AO, Pamir A, Gözdaşoglu S, Babacan E, Yavuz G, Unal E, Uluoglu O, Taçyildiz N, Ikinçioğullari A. Hodgkin disease in children: clinicoepidemiologic and viral (Epstein-Barr virus) analyses. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:18-24.

1. Hudson M, Onciu M, Donaldson S. Hodgkin's Dis-

12. Kung FH. Hodgkin's disease in children 4 years of age or younger. *Cancer* 1991; 67:1428-30.
13. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD/MOPP and low-dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994; 12:2160-6.
14. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, Wagner W, Prott FJ, Dörffel W, Körholz D, Mann G, Rath B, Reiter A, Weissbach G, Riepenhausen M, Thiemann M, Schwarze EW. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:3736-44.
15. Harif M, Trachli A, Quessar A, Sehraoui S, Bencheke-roun S, Benchemsi N. Hodgkin's disease in the very young child. Apropos of 11 cases. *Bull Cancer* 1996; 83:937-9.
16. Petridou E, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka M, Moschovi M et al. Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996-2006): a nationwide registration study. *Archives of Disease in Childhood* 2008; 93:1027-1032.
17. Yahalom J, Straus D. Hodgkin's lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 9th ed. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media 2005:675-690.