



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**Επιδημιολογική διερεύνηση των non Hodgkin's λεμφωμάτων της
παιδικής ηλικίας στην Ελλάδα**

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ Κ. ΔΙΚΑΛΙΩΤΗ

Παιδίατρος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2013

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ & ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**Επιδημιολογική διερεύνηση των non Hodgkin's λεμφωμάτων της
παιδικής ηλικίας στην Ελλάδα**

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ Κ. ΔΙΚΑΛΙΩΤΗ

Παιδίατρος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2013

«Η έγκρισις της διδακτορικής διατριβής υπό της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχήν των γνωμών του συγγραφέως»

Άρθρο 2002 & 2 του Νόμου 5343/32

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΙΤΗΣΕΩΣ

Αριθμός πρωτοκόλλου: 5948

Ημερομηνία: 23/02/2005

ΘΕΜΑ: «Επιδημιολογική διερεύνηση των non Hodgkin's λεμφωμάτων της παιδικής ηλικίας στην Ελλάδα»

Ορισμός Συμβουλευτικής Επιτροπής

Αριθμός Πρωτοκόλλου: 7110

Ημερομηνία: 21-3-2005

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ελένη Θ. Πετρίδου, Καθηγήτρια Προληπτικής Ιατρικής και Επιδημιολογίας, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
(Εποπτεύουσα)

Δημήτριος Τριχόπουλος, Καθηγητής Πρόληψης Καρκίνου και Καθηγητής Επιδημιολογίας στο Πανεπιστήμιο Harvard, Ομότιμος Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Ξενοφών Ζαβιτσάνος, Πρώην Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Ο κος Ζαβιτσάνος μετά την αφυπηρέτηση του παραιτήθηκε για λόγους υγείας από τις 3μελείς διατριβές τις οποίες επόπτευε και αντικαταστάθηκε από την κ. Βασιλική Αναστασία Σύψα, Λέκτορα Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΡΟΤΑΣΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Ελένη Θ. Πετρίδου, Καθηγήτρια Προληπτικής Ιατρικής και Επιδημιολογίας, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
(Εποπτεύουσα)

Δημήτριος Τριχόπουλος, Καθηγητής Πρόληψης Καρκίνου και Καθηγητής Επιδημιολογίας στο Πανεπιστήμιο Harvard, Ομότιμος Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Αλέξανδρος Ι. Στρατηγός, Καθηγητής Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Καττάμης Αντώνιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών

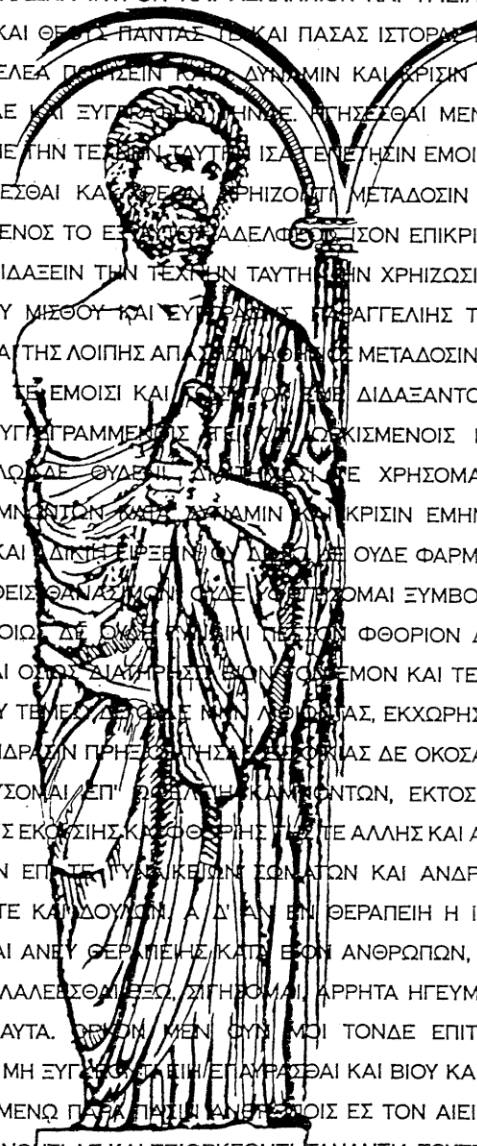
Μαρία Μοσχόβη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Αιματολογίας-Ογκολογίας, Α΄ Παιδιατρική Κλινική, Πανεπιστημίου Αθηνών

Ιωάννα Παυλοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Νοσηλευτική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Βασιλική Αναστασία Σύψα, Λέκτορας Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ
ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-
ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤ' ΑΝΘΡΩΠΙΝ ΚΑΙ ΧΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΡΕΓΟΜΕΝΗΝ ΕΡΗΣΣΕΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ
ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΤΑ ΤΕ ΜΕΤΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ
ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΖΑΙ ΧΡΗΖΟΜΕΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΜΟΥ ΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ
ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝ-
ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΡΕΓΟΜΕΝΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ
ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΘΕΝΙΑΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΕΣΤΙΤΟΝ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ
ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΡΕΓΡΑΜΜΕΝΟΣ ΤΕ ΥΠΟΧΡΕΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ
ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ ΔΙΑΤΗΛΑΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ'
ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤ' ΑΝΘΡΩΠΙΝ ΚΑΙ ΧΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ
ΔΗΛΗΣΙ ΔΕ ΚΑΙ ΛΑΠΤΗ ΕΙΡΕΝΗΝ ΟΥ ΔΕΣΥΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ
ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΟΝ ΟΥΔΕ ΥΠΕΤΡΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΚΑΛΩΙΚΙ ΠΕΡΙ ΤΩΝ ΦΘΟΡΙΩΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΔΩ ΔΙΑΤΗΡΗΣΙΣ ΕΩΝΥΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕ ΜΕΤΕΤΗΣΙΣ ΜΗ ΑΦΙΘΕΛΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΕΣΤΕΡΗΣ ΕΞΕΛΟΓΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ
ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΡΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΟΡΗΣ ΤΙΣΙΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-
ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΠΥΛΕΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,
ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η
ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΕΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΩ ΣΙΓΗΘΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΩΜΕΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΡΕΓΟΜΕΝΗΝ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-
ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-
ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΡΙΔΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΕΡΗΜΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Σ' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΣΙΛΕΥΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΙΣ ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΔΕΙΝΟΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΕΙΤΤΗ ΜΟΥ ΣΥΝΕΤΗΡΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ ΤΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ, ΚΑΘΩΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΗΣ ΕΠΙΜΟΡΦΟΝΟΤΗΤΟΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΕΙΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΘΟ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΔΕΙΞΕΙΣ ΔΕΙΞΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΑΦΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΕΞΕΛΕΓΜΕΝΑ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΒΕΛΛΑΙΟ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΧΑΙΝΕΤ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΧΡΩΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΪΣΤΑΣΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΟΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΤΟΙ ΟΝΤΕΣ ΑΝΤΙΔΕΔΩΚΕΝ ΘΕΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΕΛΕΙΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΠΙΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗΝ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣ ΕΦΕΡΕ ΑΥΤΟΥΣ ΕΞΑΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΣΗΣΩ ΤΗΝ ΚΡΕΙΤΤΗΝ ΑΥΤΗΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΜΑΙ ΘΑ ΕΙΣΙΤΕΙΝ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟ ΕΙΣΕΙΤΕΙΝ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗΝ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΝΤΙΝΕΙΔΕΦΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗΣ ΠΡΑΞΗΣ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΥΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΑΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΠΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΣ ΑΝΑΜΕΣΤΕΡΕΩΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΤΙΝΟΣ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

Βιογραφικό Σημείωμα

Όνομα: Δικαλιώτη Σταυρούλα
Επάγγελμα: Ιατρός, Ειδική Παιδιάτρος
Ημερομηνία γέννησης: 27 Σεπτεμβρίου 1977
Τόπος γέννησης: Αθήνα
Email: s77dikal@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

- 2005- 2013: Διδακτορική διατριβή με θέμα: “Επιδημιολογική Διερεύνηση των non-Hodgkin’s Λεμφωμάτων της παιδικής Ηλικίας στην Ελλάδα”, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
- 2008-2012: Άσκηση στην Ειδικότητα της Παιδιατρικής, Β’ παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «η Αγία Σοφία»
- 1996-2003: Πτυχίο Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Λάρισα με βαθμός 7,64 «Λίαν Καλώς»
- 1996: Εισαγωγή στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας στο Τμήμα Ιατρικής στη Λάρισα κατόπιν πανελληνίων εξετάσεων
- 1995: Αποφοίτηση από το 3^ο Λύκειο Αγίας Παρασκευής, Αθήνα με βαθμό «Άριστα»

ΕΡΓΑΣΙΑ

- 2013: Συμμετοχή στο κλινικό και εργαστηριακό έργο της Παιδιατρικής Κλινικής του Τμήματος Νοσηλευτικής, ΕΚΠΑ
- 2008-2012: Ειδικευόμενη ιατρός στην ειδικότητα της παιδιατρικής, Β’ Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «η Αγία Σοφία»
- 2007-2008: Υπεύθυνη κλινικών μελετών στην Εταιρεία Roche Hellas. A.E.
- 2005-2006: Υπεύθυνη επικοινωνίας του Ευρωπαϊκού Προγράμματος EUNESE (European Network of Safety among Elderly), το οποίο συντονιζόταν από τη Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρικής σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών με επιστημονικά υπεύθυνη την κ. Ε. Πετρίδου
- 2003-2004: Αγροτική ιατρός στο Κέντρο Υγείας Τιρνάβου
- 09-12/ 2003: Τρίμηνη εκπαίδευση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του Παθολογικού, Χειρουργικού και Καρδιολογικού τομέα του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

23/10/2012: Λήψη τίτλου της Παιδιατρικής ειδικότητας κατόπιν εξετάσεων
16/11/2008: Advanced Pediatric Life Support
08/09/2007: USMLE Step 2 CS
17/01/2007: USMLE Step 2 CK
12/07/2006: USMLE Step 1
28/03/2003: Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Lariou MS, **Dikalioti SK**, Dessypris N, Baka M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Fragandrea I, Moschovi M, Germenis AE, Petridou ET. Allergy and risk of acute lymphoblastic leukemia among children: A nationwide case control study in Greece. *Cancer Epidemiol.* 2012 Nov 20 [Epub ahead of print]
2. **Dikalioti SK**, Chang ET, Dessypris N, Papadopoulou C, Skenderis N, Pourtsidis A, Moschovi M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Sidi V, Kalmanti M, Petridou ET. Allergy-associated symptoms in relation to childhood non-Hodgkin's as contrasted to Hodgkin's lymphomas: A case-control study in Greece and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48:1860-6
3. **Stavroula Dikalioti**, Charalampia Papadopoulou and Eleni Petridou, PP179: ALLERGY IN RELATION TO CHILDHOOD HODGKIN AND NON HODGKIN LYMPHOMA: A NATIONWIDE STUDY IN GREECE. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal.* 2011;6 (Suppl. 1): p. 123-124
4. Dessypris N, **Dikalioti SK**, Skalkidis I, Sergeantanis TN, Terzidis A, Petridou ET. Combating unintentional injury in the United States: lessons learned from the ICD-10 classification period. *J Trauma.* 2009;66:519-25
5. Petridou ET, **Dikalioti SK**, Dessypris N, Skalkidis I, Barbone F, Fitzpatrick P, Heloma A, Segui-Gomez M, Sethi D. The evolution of unintentional injury mortality among elderly in Europe. *J Aging Health.* 2008;20:159-82
6. Petridou ET, **Dikalioti SK**, Skalkidou A, Andrie E, Dessypris N, Trichopoulos D; Childhood Haematology-Oncology Group. Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: a case control study in Greece. *Cancer Causes Control.* 2007;18:1031-7
7. Petridou ET, Chavelas C, **Dikalioti SK**, Dessypris N, Terzidis A, Nikoulis DI, Markopoulos C, Papadiamantis Y, Germenis AE. Breast cancer risk in relation to most prevalent IgE specific antibodies: a case control study in Greece. *Anticancer Res.* 2007;27:1709-13
8. Ε. Πετρίδου, Η. Σκαλκίδης, **Σ.Κ. Δικαλιώτη**, Α.Ε. Γερμενής. Λεξικό 100 Επιδημιολογικών Όρων. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2007;24:353-36
9. Petridou E, Andrie E, Dessypris N, **Dikalioti SK**, Trichopoulos D; Childhood Haematology-Oncology Group. Incidence and characteristics of childhood Hodgkin's Lymphoma in Greece: a nationwide study (Greece). *Cancer Causes Control.* 2006;17:209-15
10. Petridou E, Mantzoros CS, Dessypris N, **Dikalioti SK**, Trichopoulos D. Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. *Br J Cancer.* 2006;94:156-60

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. «ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΑΡΧΕΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΑΙΔΙΚΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΚΟΗΘΕΙΩΝ (NARECHEM) ΣΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ» Δεσύπρης Ν., Ματσούκης Ι, **Δικαλιώτη Σ.**, Καναβίδης Π., Παπαδοπούλου Χ., Φραγκανδρέα Ι., Πετρίδου Ε. Αναρτημένη ανακοίνωση, 23ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας «Το γενετικώς πεπρωμένον φυγείν αδύνατον: Από το σύνδρομο Down στην Παχυσαρκία», Θεσσαλονίκη 26 και 27 Νοεμβρίου 2011
2. «Αλλεργικά συμπτώματα σε συσχέτιση με τα non-Hodgkin και Hodgkin λεμφώματα της παιδικής ηλικίας: Μελέτη ασθενών μαρτύρων και μετα-ανάλυση», **Σταυρούλα Κ. Δικαλιώτη**, Νίκος Δεσύπρης, Καναβίδης Π, Βασιλική Σίδη, Ελένη Πετρίδου. Αναρτημένη ανακοίνωση, 23ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας «Το γενετικώς πεπρωμένον φυγείν αδύνατον: Από το σύνδρομο Down στην Παχυσαρκία», Θεσσαλονίκη 26 και 27 Νοεμβρίου 2011
3. «Ατοπία: προστατευτικός ή επιβαρυντικός παράγοντας στην ανάπτυξη της παιδικής λευχαιμίας», Μαρία-Στέλλα Λαρίου, **Σταυρούλα Δικαλιώτη**, Ίρις Βλαχαντώνη, Νίκος Δεσύπρης, Ιωάννα Φραγκανδρέα, Ελένη Πετρίδου. Αναρτημένη ανακοίνωση, 23ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας «Το γενετικώς πεπρωμένον φυγείν αδύνατον: Από το σύνδρομο Down στην Παχυσαρκία», Θεσσαλονίκη 26 και 27 Νοεμβρίου 2011
4. «Λευχαιμία στην παιδική ηλικία και ευαισθητοποίηση σε συνήθη αλλεργιογόνα: Αποτελέσματα πανελλήνιας έρευνας τύπου ασθενών-μαρτύρων», Μαρία-Στέλλα Λαρίου, **Σταυρούλα Δικαλιώτη**, Ίρις Βλαχαντώνη, Νίκος Δεσύπρης, Ιωάννα Φραγκανδρέα, Ελένη Πετρίδου. Αναρτημένη ανακοίνωση, 23ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας «Το γενετικώς πεπρωμένον φυγείν αδύνατον: Από το σύνδρομο Down στην Παχυσαρκία», Θεσσαλονίκη 26 και 27 Νοεμβρίου 2011
5. "Atopy and risk of Acute Lymphoblastic Leukemia among children" Lariou Maria-Stella, **Dikalioti Stavroula**, Germennis Anastasios, Dessypris Nick, Baka Margarita, Moschovi Maria, Polychronopoulou Sophia, , Athanasiadou-Piperopoulou Fani, Kalmanti Maria, Petridou Eleni. Αναρτημένη ανακοίνωση, Pediatric Allergy & Asthma Meeting, Barcelona, Spain, 13-15 Οκτωβρίου 2011
6. "Allergy-associated symptoms in relation to childhood Hodgkin and non Hodgkin Lymphomas: a nationwide study and meta-analysis" **Stavroula K. Dikalioti**, Maria-Stella Lariou, Charalampia Papadopoulos, Childhood Hematology Oncology Group, Eleni T Petridou. Αναρτημένη ανακοίνωση, Pediatric Allergy & Asthma Meeting, Barcelona, Spain, 13-15 Οκτωβρίου 2011
7. "Narechem: a specialized cancer registry for childhood hematological malignancies in Greece" Eleni Petridou, Nick Dessypris, Charalampia Papadopoulos, Ioannis Matsoukis, Prodromos Kanavidis, **Stavroula Dikalioti** and the NARECHEM collaborators. Αναρτημένη ανακοίνωση, 33rd Annual Meeting of International Association of Cancer Registries (IARC), Balaclava Mauritius, 11-13 October 2011
8. "Allergy in relation to childhood Hodgkin and non Hodgkin Lymphomas: a nationwide study in Greece" **Stavroula Dikalioti**, Charalampia Papadopoulos, Eleni Petridou. Αναρτημένη ανακοίνωση, 5th Europediatrics, Vienna, June 23-26th 2011

9. «Αλλεργία και Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία στην Παιδική Ηλικία: Πανελλήνια μελέτη ασθενών-μαρτύρων», Μαρία-Στέλλα Λαρίου, Αναστάσιος Γερμενής, **Σταυρούλα Δικαλιώτη**, Νίκος Δεσύπρης, Μαργαρίτα Μπάκα, Μαρία Μοσχόβη, Σοφία Πολυχρονοπούλου, Φανή Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου, Ελένη Πετρίδου. Αναρτημένη ανακοίνωση, 49ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Μεσσηνία, 10-12 Ιουνίου 2011
10. «Ηλιακή ακτινοβολία και λεμφώματα της παιδικής ηλικίας» **Δικαλιώτη Σταυρούλα**, Άλκηστη Σκαλκίδου, Ελισάβετ Ανδρή, Μοσχόβη Μαρία, Πολυχρονοπούλου Σοφία, Πουρτσίδης Απόστολος, Αθανασιάδου-Πιπεροπούλου Φανή, Καλμαντή Μαρία, Πετρίδου Ελένη. Αναρτημένη ανακοίνωση, 22ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρίας Κοινωνικής Παιδιατρικής και Προαγωγής της Υγείας, Αθήνα, 26-27 Νοεμβρίου 2010
11. «Σύνδρομο Reutz-Jeghers: Προβολή με διάταση εξωηπατικών χοληφόρων» **Σ. Δικαλιώτη**, Ν. Μανωλάκη, Π. Δροσάτου, Α. Πολυδώρου, Γ. Γερουλάνος. Αναρτημένη ανακοίνωση, 30ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, 11-14 Νοεμβρίου 2010
12. «Σύνδρομο Reutz-Jeghers: προβολή με διάταξη εξωηπατικών χοληφόρων» **Δικαλιώτη Σ.**, Μανωλάκη Ν., Δροσάτου Π., Πολυδώρου Α., Χρηστόπουλος-Γερουλάνος Γ. Ελεύθερη ανακοίνωση, 28ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παιδών, Ιωάννινα, 15-18 Απριλίου 2010
13. "Distinct characteristics in the epidemiology of fall related injuries among Elderly in Greece: Data from the Emergency Department Injury Surveillance System (EDISS)" **S. Dikalioti**, Y. Grigoriou, E. Petridou. Ελεύθερη ανακοίνωση, "8th World Conference on Injury Prevention and Safety Promotion" που πραγματοποιήθηκε στο International Convention Centre, Ντουρμπάν, Νότια Αφρική, 2-5 Απριλίου, 2006
14. "Incidents of fractures among elderly in Corfu, Greece: the EUNESE initiative to translate population needs into action" **S. Dikalioti**, N. Gatsoulis, E. Petridou. "Prevention of fractures among elderly people in EU" workshop. Ελεύθερη ανακοίνωση, Pre-event of the First European Conference on Injury Prevention and Safety Promotion Towards a Safer Europe: Time for Action" 29 Σεπτεμβρίου- 1 Οκτωβρίου 2005, Ερέτρια, Ελλάδα
15. "European Network for Safety among Elderly (EUNESE)" **Stavroula Dikalioti**, Agapios Terzidis, Petridou Eleni. Prevention of falls Network (ProFaNE) Combined Work Package Meeting, 2005, Κρήτη [poster]
16. «Χημειοπρόληψη στον καρκίνο του προστάτη» **Δικαλιώτη Σταυρούλα**. Στρογγυλή τράπεζα της Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 8ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος (ΕΣΦΙΕ), 2002, Ιωάννινα, Ελλάδα

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

- 11-25/02/2013: Παρακολούθηση του Εκπαιδευτικού Σεμιναρίου «Εισαγωγή στη Βιοστατιστική και την Επιδημιολογία» διάρκειας 21 ωρών που υλοποιήθηκε από το Κέντρο Κλινικής Επιδημιολογίας και Έκβασης Νοσημάτων (CLEO) - Ίδρυμα «Σταύρος Νιάρχος»
- 14-16/11/2008: Παρακολούθηση του σεμιναρίου "Advanced Pediatric Life Support" από το University of South Florida, Pediatric Trauma Care, Athens

- 07/2003-09/2003: Παρακολούθηση του προγράμματος «Κατάρτιση σε Βασικές Δεξιότητες Χρήσης Η/Υ» , διάρκειας 100 ωρών που υλοποιήθηκε από το Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης «Αθηναϊκή Εκπαιδευτική»
- 2001: Μέλος της οργανωτικής επιτροπής του 7ου Επιστημονικού Συνεδρίου Φοιτητών Ιατρικής που πραγματοποιήθηκε στη Λάρισα 27-29 Απριλίου 2001

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ ΚΑΙ ΒΡΑΒΕΙΑ

1. Υπότροφος του Κοινωφελούς Ιδρύματος Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης για μεταπτυχιακές/ διδακτορικές σπουδές στο Τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Ακαδημαϊκά Έτη 2005-2007
2. Βραβείο για την κατάληψη της 4ης θέσης στην Ολυμπιάδα Ιατρικής Γνώσης κατά τη διάρκεια του 8ου Επιστημονικού Συνεδρίου Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος στα Ιωάννινα, 2002
3. Υπότροφος του Ιδρύματος Ρόδη Ρούφου-Κανακάρη για προπτυχιακές Σπουδές στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Ακαδημαϊκά Έτη 1997-1999
4. Βραβεία και αριστεία προόδου σε όλες τις τάξεις γυμνασίου και λυκείου

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Συμμετοχή στην εκστρατεία παροχής φροντίδας στους κατοίκους των ακριτικών νησιών της Κάσου και της Νισύρου με το Σωματείο Φίλων Κοινωνικής Παιδιατρικής «Η Ανοιχτή Αγκαλιά», το Μάιο του 2010

Στον πατέρα μου που έφυγε νωρίς

Πίνακας Συντμήσεων

AIDS: Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
BL: Λέμφωμα Burkitt
EBV: Ιός Epstein Barr (Epstein Barr Virus)
FDA: Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration)
HBV: Ιός της ηπατίτιδας Β
HCV: Ιός της ηπατίτιδας C
HL: Hodgkin's Λέμφωμα
IGF-1: Αυξητικός Παράγοντας Ινσουλίνης-1 (Insulin Growth Factor-1)
KS: Σάρκωμα Kaposi (Kaposi Sarcoma)
LDH: Γαλακτική Δεϋδρογενάση (Lactate Dehydrogenate)
LEP: Λεπτίνη (Leptin)
LEPR: Υποδοχέας της Λεπτίνης (Leptin Receptor)
NAReChEm: Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών
(Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies)
NHL: Non Hodgkin's Λέμφωμα
PT-LPD: Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές κατόπιν μεταμόσχευσης (Post-transplant
Lymphoproliferative disorders)
TNF- α : Παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (tumor necrosis factor- α)
Th1: Τ-βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 (T-helper cells 1)
Th2: Τ-βοηθητικά κύτταρα τύπου 2 (T-helper cells 2)
ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος
ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	4
Εισαγωγή στα Λεμφώματα	5
Non Hodgkin's Λέμφωμα.....	6
1. Ταξινόμηση	6
2. Σταδιοποίηση	9
Επιδημιολογία των non Hodgkin's λεμφωμάτων στα παιδιά.....	12
Περιγραφική επιδημιολογία.....	12
1. Επίπτωση.....	12
1.1 Ανά ιστολογική κατηγορία.....	14
1.2 Ανά ηλικία.....	15
1.3 Ανά φύλο.....	16
1.4 Διαχρονικές τάσεις.....	18
2. Θνησιμότητα	19
3. Νοσηρότητα	20
4. Επιβίωση-Διαχρονικές τάσεις	21
Αναλυτική επιδημιολογία-Παράγοντες κινδύνου.....	23
I. Ανοσοανεπάρκειες	23
a. Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες και NHL	24
b. Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές κατόπιν μεταμόσχευσης	25
c. HIV και non-Hodgkin λέμφωμα	26
d. Αυτοάνοσες παθήσεις και NHL	27
II. Ιογενείς Παράγοντες.....	29
a. EBV	29
b. HCV.....	31
c. HBV.....	33
d. KSHV/HHV8	34
III. Ιονίζουσα ακτινοβολία	35
IV. Παχυσαρκία	38
V. Βάρος Γέννησης	41
VI. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	43
a. Φυτοφάρμακα-ζιζανιοκτόνα-παρασιτοκτόνα.....	43
b. Κάπνισμα μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης	45
c. Υπόθεση υγιεινής-λοιμώξεις: Άμεσοι και προσεγγιστικοί δείκτες.....	46
d. Διατροφικοί παράγοντες	49

VII. Ανοσολογικοί παράγοντες	53
a. Ιστορικό εμβολιασμών	53
b. Μητρικός θηλασμός	55
VIII. Γενετικοί πολυμορφισμοί.....	55
Κλινική Εικόνα	57
Διαγνωστική Προσέγγιση	60
Θεραπευτική προσέγγιση και πρόγνωση	63
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	68
Σκοπός.....	69
Υλικό και Μεθοδολογία	72
1 ^η δημοσίευση	72
2 ^η δημοσίευση	74
3 ^η δημοσίευση	76
Αποτελέσματα.....	79
1 ^η δημοσίευση	79
2 ^η δημοσίευση	80
3 ^η δημοσίευση	82
1 ^η Δημοσίευση	84
2η Δημοσίευση	92
3 ^η Δημοσίευση	100
Επίκριση.....	110
Περίληψη στην Ελληνική	117
Περίληψη στην Αγγλική- Summary in English.....	120
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	123

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα λεμφώματα διακρίνονται σε δυο κύριους τύπους , δηλαδή τη νόσο του Hodgkin's (HL) και στα non Hodgkin's λεμφώματα (NHL) και αποτελούν την τρίτη σε συχνότητα κακοήθεια της παιδικής ηλικίας, μετά από τις λευχαιμίες και τους όγκους του ΚΝΣ. Στο τέλος του 20^{ου} αιώνα είχε παρατηρηθεί μια επιδημική αύξηση της επίπτωσης του NHL στις δυτικές χώρες ωθώντας ερευνητές ανά τον κόσμο να προσπαθήσουν να αναζητήσουν διάφορες συσχετίσεις με επιδράσεις του περιβάλλοντος όπως είναι η ηλιακή ακτινοβολία ή παθήσεις των οποίων η επίπτωση έχει επίσης αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, όπως είναι οι αλλεργίες. Η πλειοψηφία των βιβλιογραφικών αναφορών όμως αφορά στους ενήλικες ενώ σπανίζουν οι έρευνες για NHL της παιδικής ηλικίας.

Λόγω έλλειψης ενός λειτουργικού εθνικού αρχείου καταγραφής νεοπλασματικών νοσημάτων στη χώρα μας, το Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής συνεργάστηκε με τα παιδο-ογκολογικά τμήματα της χώρας , ανέπτυξε και συντονίζει το «Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών» (Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies, NaReChEM) , το οποίο από το 1996 παρέχει ποιοτικά δεδομένα για κάθε περίπτωση παιδιού Ελληνικής καταγωγής που διαγιγνώσκεται με αιματολογική κακοήθεια. Ειδικότερα, συνεργάτες του NaReChEM επικοινωνούν σε τακτική βάση με τις έξι Μονάδες Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας που λειτουργούν: (α) δύο Μονάδες στην Αθήνα, στο Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία» - και μια στο Νοσοκομείο Παιδων «Αγλαΐα Κυριακού», (β) στη Θεσσαλονίκη (Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο και Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ) και (γ) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Κρήτης, εντοπίζουν και παίρνουν συνεντεύξεις από γονείς παιδιών με αιματολογικές κακοήθειες ενώ τα βιολογικά υλικά, κλινικά δεδομένα καθώς και στοιχεία επιβίωσης που επικαιροποιούνται ετήσια παρέχονται από τους θεράποντες ιατρούς. Το NaReChEM παρέχει

έγκυρα στοιχεία που επιτρέπουν την παρακολούθηση της επίπτωσης της λευχαιμίας και των λεμφωμάτων σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών, καθώς επίσης και αναλυτικά δεδομένα για έκθεση σε παράγοντες κινδύνου μέσα από σύγκριση με εξομοιωμένους για την ηλικία και το φύλο νοσοκομειακούς μάρτυρες. Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί συνέχεια προγενέστερων μελετών του Εργαστηρίου Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με στόχο τη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης λευχαιμίας και λεμφωμάτων της παιδικής ηλικίας.

Ειδικότερα, στη διατριβή αυτή αξιολογείται για πρώτη φορά η επίπτωση και οι διαχρονικές τάσεις του παιδικού HL και NHL στην Ελλάδα και διερευνώνται παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη λεμφωμάτων στον παιδικό πληθυσμό της χώρας μας. Στο γενικό μέρος συνοψίζονται τα γενικά δεδομένα για το παιδικό NHL την περιγραφική και αναλυτική επιδημιολογία του νοσήματος όπου αντικατοπτρίζεται η αιτιολογική ετερογένεια της νόσου. Στο ειδικό μέρος αναλύεται ο σκοπός της διατριβής, περιγράφονται το υλικό, οι μέθοδοι, τα αποτελέσματα και παρουσιάζονται οι δημοσιευμένες εργασίες και τα συμπεράσματα της διατριβής. Τέλος επισυνάπτεται περίληψη στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα καθώς και η βιβλιογραφία στην οποία βασίστηκε η διδακτορική διατριβή.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου την κ. Ελένη Πετρίδου που μου εμπιστεύτηκε το θέμα και μου διέθεσε έτοιμα πρωτογενή δεδομένα από τη βάση NARECHEM που απαίτησαν πολυετή και επίπονη προσπάθεια συλλογής. Με την επιμονή της, τη συνεχή ενθάρρυνση και την καθοδήγησή της στο σχεδιασμό και την εκπόνηση των εργασιών μου έδειξε το δρόμο για να ανταπεξέλθω σε μία από τις πιο απαιτητικές περιόδους της ζωής μου. Ευγνωμοσύνη χρωστάω επίσης στον καθηγητή κ. Δημήτριο Τριχόπουλο για τη βοήθεια και τις ιδέες του ο οποίος με την ευγένεια, οξυδέρκεια και γενναιοδωρία του ήταν ουσιαστικά ο άνθρωπος που με καθοδήγησε κατά την πρώτη μου συγγραφική προσπάθεια. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ellen T. Chang, από το Cancer

Prevention Institute of California, για τη βοήθειά της στην ανάλυση και τη συγγραφή της 3^{ης} εργασίας αλλά και γενικότερα για την ευγένεια και συνέπειά της στη μεταξύ μας συνεργασία. Ένα τεράστιο ευχαριστώ στο στατιστικό υπεύθυνο της NARECHEM κ. Νικόλαο Δεσύπρη καθώς ένα μεγάλο μέρος της εργασίας αυτής δεν θα ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί χωρίς τη βοήθεια του, στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Επίσης ιδιαίτερα σημαντική υπήρξε η στήριξη μου από το Κοινοφελές Ίδρυμα Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης για τη διετία 2005-2007 κατά τη διάρκεια της οποίας υπήρξα υπότροφος, χωρίς την οικονομική βοήθεια του οποίου δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί η παρούσα διδακτορική διατριβή.

Παράλληλα, τα παιδιά αλλά και οι γονείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή αλλά και οι θεράποντες ιατροί, νοσηλευτές και επισκέπτριες υγείας οι οποίοι με τη βοήθειά τους, από το υστέρημα χρόνου που διαθέτουν, συνέβαλαν στην πραγματοποίηση αυτής της έρευνας. Τελευταίους, αλλά όχι λιγότερο σημαντικούς, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ανιδιοτελή αγάπη και την υποστήριξή τους σε όλους μου τις προσπάθειες.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή στα Λεμφώματα

Ο όρος λέμφωμα αναφέρεται στην κακοήγη εξαλλαγή και τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που συνήθως εξορμούν από τους λεμφαδένες και τα λεμφικά στοιχεία άλλων ιστών. Διακρίνονται στη νόσο του Hodgkin's και στα non Hodgkin's λεμφώματα (NHL).

Τα NHL τα οποία εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων που προέρχονται από πρόδρομα κύτταρα των B-κυττάρων, των T-κυττάρων αλλά και από πιο ώριμους πληθυσμούς των T- και B- κυττάρων. Σε σχέση με τα NHL στους ενήλικες τα οποία πιο συχνά είναι χαμηλής ή ενδιάμεσης κακοήθειας, πάνω από 90% των NHL στα παιδιά είναι υψηλής κακοήθειας (1, 2) και χαρακτηρίζονται από ταχεία ανάπτυξη του όγκου και πρώιμη διασπορά του σε μυελό των οστών και κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Το NHL στην παιδική ηλικία γενικά εκδηλώνεται ως μια συμπαγής εξωμυελική και συνήθως εξωλεμφαδενική νόσος με ή χωρίς εμφανή διασπορά. Θεωρείται εξαρχής ως συστηματική νόσος εξαιτίας της μοναδικής ανατομίας του λεμφικού συστήματος και της φυσιολογίας των λεμφοκυττάρων, τα οποία έχουν την τάση να μεταναστεύουν, ανεξάρτητα από το αν είναι φυσιολογικά ή κακοήγη.

Η διάκριση μεταξύ NHL και οξείας λευχαιμίας είναι αυθαίρετη. Και αυτό γιατί πλέον οι δυο αυτές οντότητες θεωρείται ότι καλύπτουν ένα φάσμα που κυμαίνεται από κλινικά εντοπισμένη (NHL) σε διάσπαρτη νόσο (λευχαιμία). Πράγματι, στα περισσότερα πρωτόκολλα θεραπείας, η οξεία λευχαιμία ορίζεται πλέον με βάση τη συμμετοχή του μυελού πάνω από ένα ορισμένο όριο (συνήθως, έναν αριθμό βλαστών > 25%), ανεξαρτήτως της παρουσίας εξωμυελικής νόσου. Σε αντίθεση, η παρουσία εξωμυελικής διόγκωσης που συνοδεύεται από συμμετοχή του μυελού κάτω από το όριο αυτό αποτελεί NHL σταδίου IV.

Non Hodgkin's Λέμφωμα

1. Ταξινόμηση

Η ταξινόμηση των λεμφωμάτων έχει εξελιχθεί κατά τα τελευταία 20 χρόνια, από ένα αρχικό σύστημα που χρησιμοποιούσε κριτήρια μορφολογίας και κλινικής συμπεριφοράς για την ταξινόμηση της νόσου (Working Formulation, 1982) (3), στο επόμενο που προσπάθησε να ενσωματώσει μορφολογικά, ανοσοφαινοτυπικά και γονοτυπικά δεδομένα (REAL classification, 1994) (4) και τέλος, σε μια κατάταξη που ελπίζει να συμπεριλάβει όλα αυτά τα χαρακτηριστικά σε κατηγορίες οι οποίες θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν εξίσου από τους παθολογοανατόμους και τους κλινικούς γιατρούς (WHO classification, 2001 και το 2008). Με βάση την τελευταία κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) τα NHL κατατάσσονται με βάση:

- i. το φαινότυπο (δηλαδή, B και T-κυτταρικής προέλευσης ή προέλευσης από τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK)
- ii. διαφοροποίηση (πχ. από πρόδρομα ή ώριμα κύτταρα) (5)

Με βάση την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία, το NHL που εμφανίζεται στην παιδική ηλικία και τους εφήβους κατατάσσεται στις 3 ακόλουθες θεραπευτικές κατηγορίες:

1. Από ώριμα B κύτταρα (Burkitt και τύπου Burkitt λέμφωμα και διάχυτο B-κυτταρικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα)
2. Λεμφοβλαστικό λέμφωμα (κυρίως από πρόδρομα T-λεμφοκύτταρα και λιγότερο συχνά από πρόδρομα B-κύτταρα)
3. Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (από ώριμα T-κύτταρα ή από T/null κύτταρα)

Το NHL που σχετίζεται με ανοσοανεπάρκεια στην παιδική ηλικία χαρακτηρίζεται συνήθως από έναν ώριμο B-κυτταρικό φαινότυπο. Παράλληλα έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ώριμων

T-κυτταρικών και αναπλαστικών λεμφωμάτων. Παιδιά με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια και NHL είναι πιο πιθανό να βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο και παρουσιάζονται πιο συχνά με εξωλεμφαδενική νόσο, ιδιαίτερα στο γαστρεντερικό σύστημα και το ΚΝΣ (6).

Οι λεμφοϋπερπλαστικές παθήσεις μετά από μεταμόσχευση μπορεί να εξελιχθούν σε λέμφωμα (PTLDs) ταξινομούνται σύμφωνα με τον ΠΟΥ σαν πρώιμες βλάβες, πολύμορφες και μονόμορφες (7). Παρά το γεγονός ότι η πλειονότητα των PTLDs είναι B-κυτταρικού τύπου, περίπου 10% αποτελούνται από ώριμα (περιφερικά) T-κυτταρικά λεμφώματα (7).

Άλλοι τύποι λεμφωμάτων όπως είναι τα περιφερικά T-κυτταρικά λεμφώματα, τα T/NK λεμφώματα, τα δερματικά λεμφώματα και τα βραδείας εξέλιξης B-κυτταρικά λεμφώματα (οζώδη λεμφώματα) που απαντώνται πιο συχνά σε ενήλικες και εμφανίζονται σπάνια στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας.

Κάθε τύπος NHL της παιδικής ηλικίας συνδέεται με διαφορετικά χαρακτηριστικά μοριακής βιολογίας, οι οποίες περιγράφονται στον Πίνακα 1 σύμφωνα με την αναθεωρημένη REAL και WHO ταξινόμηση.

Πίνακας 1. Κύριες παθολογο-ανατομικές κατηγορίες του NHL σε παιδιά και εφήβους^a

(WHO ταξινόμηση/ Επικαιροποιημένη REAL)	Ταξινόμηση Εργασίας (Working Formulation)	Ανοσο- φαινότυπος	Κλινική Παρουσίαση	Χρωμοσωμικές Μεταθέσεις	Γονίδια Που Σχετίζονται
Burkitt και τύπου Burkitt λεμφώματα	Κακοήγη λεμφώματα από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή	Ώριμα B κύτταρα	Ενδοκοιλιακό (σποραδικό) Κεφαλής και τραχήλου (σποραδικό, δε σχετίζεται με τη σιαγόνα) Εντοπίζεται στη σιαγόνα (ενδημικό) Μυελού των οστών Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)	C-MYC IGH IGK IGL
Διάχυτα B-κυτταρικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα	Κακοήγη λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα	Ώριμα B κύτταρα; ίσως CD30+	Οζώδες Κοιλιακό Εντοπιζόμενο στα οστά Πρωτοπαθής όγκος ΚΝΣ (σε συνδυασμό με ανοσοανεπάρκεια) Μεσοθωράκιο	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη κυτταρογενετική διαταραχή	
Λεμφοβλαστικό λέμφωμα, λευχαιμία από πρόδρομα T- κύτταρα ή λέμφωμα από πρόδρομα B-κύτταρα	Λεμφοβλαστικό από εσπειραμένα και μη εσπειραμένα κύτταρα	Πρόδρομο-T κύτταρο Πρόδρομο-B κύτταρο	Μεσοθωράκιο Μυελός των οστών Δέρμα Οστά Μεσοθωράκιο	MTS1/p16ink4a Deletion TAL1 t(1;14)(p34;q11) t(11;14)(p13;q11)	TAL1 TCRAO RHOMB1 HOX11
Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, συστηματικό	Κακόηθες λέμφωμα ανοσοβλαστικό ή κακοήθες λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα	CD30+ (Ki-1+) T κύτταρο ή null κύτταρο	Ποικίλλει αλλά τα συστηματικά συμπτώματα συχνά προεξάρχουν	t(2;5)(p23;q35) λιγότερο συχνές διάφορες μεταθέσεις που αφορούν στο ALK	ALK NPM
Αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, δερματικό		CD30+ (Ki-συνήθως) T κύτταρο	Εμφανίζεται στο δέρμα αποκλειστικά ως μονήρεις ή πολλαπλές βλάβες	Δεν έχει τη μετάθεση t(2;5) και είναι ALK (-)	

REAL = Revised European-American Lymphoma; WHO = World Health Organization. ^aπροσαρμοσμένο από Percy et al.(2)

2. Σταδιοποίηση

Μετά τη διάγνωση του λεμφώματος και την ιστολογική ταξινόμηση του, ακολουθεί η σταδιοποίηση, που στοχεύει να προσδιορίσει και να περιγράψει την έκταση της νόσου και να εξασφαλίσει μια ενιαία θεραπευτική προσέγγιση. Οι βελτιώσεις τόσο στη σταδιοποίηση όσο και στην αξιολόγηση της θεραπευτικής ανταπόκρισης των παιδιών με λέμφωμα συνέβαλαν στη βελτίωση της έκβασης από τη νόσο που παρατηρείται τα τελευταία 40 χρόνια (8).

Οι Ziegler και Magrath σχεδίασαν ένα σύστημα σταδιοποίησης στη δεκαετία του 1970 για τα παιδιά με λέμφωμα Burkitt στην ισημερινή Αφρική (9). Σε αυτό το σύστημα, η ομάδα A συνιστούσε ένα μονήρη εξωκοιλιακό όγκο και η ομάδα AR έναν ενδοκοιλιακό όγκο που κατά ποσοστό μεγαλύτερο του 90% ήταν χειρουργικά εξαιρέσιμος. Οι ομάδες B, C και D (πολλαπλές εξωκοιλιακές εστίες, ενδοκοιλιακοί όγκοι και ενδοκοιλιακοί όγκοι με συμμετοχή ενός ή περισσότερων όγκων εκτός κοιλιάς, αντίστοιχα) αφορούσαν σε πιο εκτεταμένη νόσο.

Οι Wollner et al. (10) περιέγραψαν ένα σύστημα όλων των ιστολογικών τύπων του NHL με διαχωρισμό ανάμεσα σε εντοπισμένη μορφή (στάδιο I και II: μονήρης εστία, δύο ή περισσότερες εστίες στην ίδια πλευρά του διαφράγματος, αντίστοιχα) και προχωρημένη νόσο (στάδιο III και IV: διάχυτη νόσος χωρίς συμμετοχή του μυελού των οστών ή του κεντρικού νευρικού συστήματος, ή διάχυτη νόσος με συμμετοχή του μυελού των οστών και/ή συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, αντίστοιχα). Το σύστημα σταδιοποίησης St Jude (Πίνακας 2) περιγράφηκε από τον Murphy το 1980, αφορά όλους τους ιστολογικούς υποτύπους NHL, και περιλαμβάνει επίσης τα στάδια I έως IV (στάδια I και II η περιορισμένη νόσος, στάδια III και IV προχωρημένη νόσος) (11).

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση NHL κατά Murphy (St. Jude Children's Research Hospital)

Στάδιο	Κριτήρια
I	Μεμονωμένη εξωλεμφαδενική εστία Διόγκωση λεμφαδένων μεμονωμένης ανατομικής περιοχής εκτός από το μεσοθωράκιο ή την κοιλιά
II	Μεμονωμένη εξωλεμφαδενική εστία με διόγκωση των επιχώριων λεμφαδένων Πρωτοπαθής ενδοκοιλιακή μάζα με ή χωρίς συμμετοχή των γειτονικών μεσεντέριων λεμφαδένων Προσβολή δυο ή περισσότερων λεμφαδενικών ομάδων πάνω Ή κάτω από το διάφραγμα Προσβολή δυο εξωλεμφαδενικών περιοχών με ή χωρίς τη συμμετοχή των επιχώριων λεμφαδένων πάνω Ή κάτω από το διάφραγμα
III	Όλες οι πρωτοπαθείς ενδοθωρακικές εντοπίσεις (μεσοθωράκιο, υπεζωκότας, θύμος) Οποιαδήποτε εκτεταμένη πρωτοπαθής ενδοκοιλιακή εντόπιση Όλες οι πρωτοπαθείς παρασπονδυλικές ή επισκληρίδιες εντοπίσεις Προσβολή δυο ή περισσότερων λεμφαδενικών ομάδων πάνω ΚΑΙ κάτω από το διάφραγμα Προσβολή δυο εξωλεμφαδενικών περιοχών πάνω ΚΑΙ κάτω από το διάφραγμα
IV	Οποιοδήποτε από τις παραπάνω εντοπίσεις που συνοδεύονται από συμμετοχή του ΚΝΣ ή του μυελού των οστών (<25% βλάβες)

Σε αυτό το σύστημα, η πρωτοπαθής ενδοθωρακική και ενδοκοιλιακή νόσος ήταν το κριτήριο για να ταξινομηθεί το λέμφωμα στο στάδιο III και συνήθως αντιστοιχούσε σε λεμφοβλαστικό λέμφωμα και Burkitt λέμφωμα αντίστοιχα. Όπως και στην ταξινόμηση κατά Zeigler, τα Burkitt λεμφώματα με πλήρως εξαιρέσιμη ενδοκοιλιακή νόσο κατατάσσονταν σε χαμηλότερο στάδιο (II) ενώ η πιο εκτεταμένη νόσος σχετιζόταν με χειρότερη έκβαση.

Τα διαθέσιμα μέσα για τη σταδιοποίηση του NHL έχουν αλλάξει σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1960, η σταδιοποίηση βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό στη φυσική εξέταση και τα ευρήματα από τη γενική αίματος, το βιοχημικό

προφίλ, την ακτινογραφία θώρακος, την απεικόνιση του γαστρεντερικού συστήματος, το μυελό των οστών και την εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '70, οι βιοψίες του μυελού των οστών πραγματοποιούνταν σε περιπτώσεις όπου η αναρρόφηση του μυελού των οστών δεν έδινε ικανή πληροφορία, ενώ παράλληλα άρχισαν να χρησιμοποιούνται τα διάφορα σπινθηρογραφήματα (οστών, γαλλίου). Η αξονική τομογραφία (CT scan), ενσωματώθηκε στη διαδικασία σταδιοποίησης από τη δεκαετία του 1980. Από το 2000, χρησιμοποιείται η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) που σε πολλά κέντρα, αντικατέστησε τη χρήση του σπινθηρογραφήματος οστών και γαλλίου. Κατά την τρέχουσα δεκαετία τα διαθέσιμα μέσα που χρησιμοποιούνται πλέον στα σημερινά πρωτόκολλα για την ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου είναι η κυτταρομετρία ροής και η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (8).

Παρά το γεγονός ότι το σύστημα St. Jude εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία 30 χρόνια, υπάρχουν ορισμένοι τομείς στους οποίους απαιτείται περαιτέρω βελτίωση. Για παράδειγμα, υπάρχουν λεμφώματα τα οποία δεν μπορούν να ταξινομηθούν με το συγκεκριμένο σύστημα, όπως στις περιπτώσεις του λεμφώματος των οστών και της συμμετοχής του δέρματος. Επιπλέον θα πρέπει να διευκρινιστεί ποια είναι η σημασία της ανίχνευσης αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας σε λεμφαδένες μέσω PET-scan που όμως δε βρίσκονται αυξημένοι στην αξονική τομογραφία. Μια διεθνής ομάδα παιδίατρων ογκολόγων εργάζεται προς την αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων προκειμένου να δημιουργηθεί ένα πιο ανανεωμένο σύστημα σταδιοποίησης (8).

Επιδημιολογία των non Hodgkin's λεμφωμάτων στα παιδιά

Περιγραφική επιδημιολογία

Η αναλυτική περιγραφή της κατανομής των λεμφωμάτων σε ένα πληθυσμό σύμφωνα με τη γεωγραφικά, διαχρονικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του αποτελεί το εφαλτήριο πάνω στο οποίο θα σχεδιαστούν αναλυτικές μελέτες που θα επιτρέπουν την αξιολόγηση συγκεκριμένων αιτιολογικών παραγόντων. Τα στατιστικά στοιχεία σχετικά με την παγκόσμια διασπορά του λεμφώματος αναδεικνύουν τους διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου σε ανθρώπους διαφορετικής φυλής, εθνικής καταγωγής και οι οποίοι ζουν σε διάφορα φυσικά και κοινωνικοοικονομικά περιβάλλοντα. Η προσεκτική ερμηνεία των στατιστικών στοιχείων έχει οδηγήσει σε πολλές αιτιολογικές υποθέσεις και ορισμένες φορές σε σημαντικές ανακαλύψεις για τον προσδιορισμό αιτιολογικών παραγόντων που σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκινογένεσης.

Παράλληλα οι πληροφορίες που θα προκύψουν από μελέτες περιγραφικής επιδημιολογίας συχνά αποκαλύπτουν ευκαιρίες για τη μείωση της συχνότητας και των ποσοστών θνησιμότητας από λέμφωμα μέσα από δραστηριότητες πρόληψης σε κοινότητες όπου η επίπτωση ή η θνησιμότητα του καρκίνου παραμένουν σε υψηλά επίπεδα. Χρειάζεται βέβαια προσοχή στην ερμηνεία συγκρίσεων και τάσεων, ειδικά αν τα δεδομένα προέρχονται από διαφορετικές πηγές ή καλύπτουν διαφορετικές χρονικές περιόδους (12).

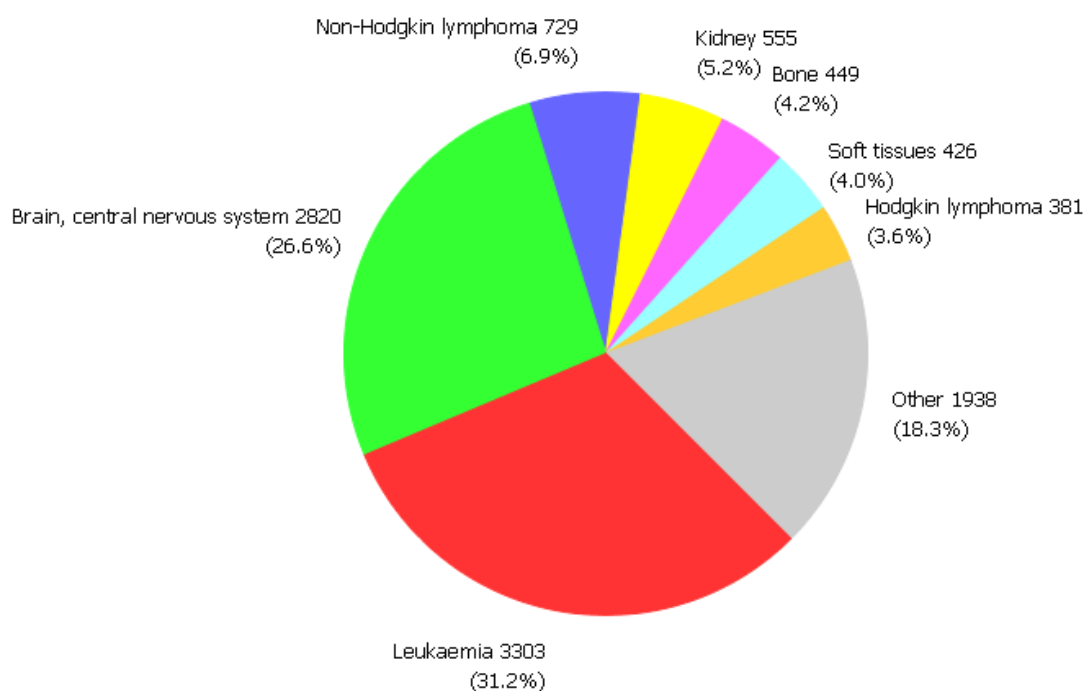
1. Επίπτωση

Τα λεμφώματα αποτελούν την τρίτη σε συχνότητα κακοήθεια της παιδικής ηλικίας, μετά από τις λευχαιμίες και τους όγκους του ΚΝΣ (13), με ετήσια επίπτωση στην Ελλάδα να

κυμαίνεται γύρω στα 10,2/ 1.000.000 παιδιά (14) με τα NHL να αντιπροσωπεύουν περίπου το 7% και τα HL το 3,5% των καρκίνων σε παιδιά μικρότερα των 14 ετών (1, 2) Σχήμα 1.

Σχήμα 1

Nordic countries (1996-2010)
Number of cancer cases - Both sexes, age 0-14



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (2.5.2013)

Η επίπτωση του NHL ανά 100.000 παιδιά (0-14 ετών) κυμαίνεται από 1,1 στην Ευρώπη, 2,0 στην Αφρική και 0,4 στην Κίνα (15) ενώ η επίπτωση του HL ανά 100.000 παιδιά (0-14 ετών) κυμαίνεται από 0,8 στην Ευρώπη, 0,4 στην Αφρική και 0,1 στην Κίνα (15). Η επίπτωση του NHL στα παιδιά της Καυκάσιας φυλής είναι περίπου διπλάσια από ότι στα παιδιά των Αφροαμερικανών (9,2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο έναντι 4,6 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο) (1, 16).

1.1 Ανά ιστολογική κατηγορία

Πάνω από το ένα τρίτο του συνόλου των NHL στα παιδιά είναι Β-κυτταρικής προέλευσης, με το λέμφωμα Burkitt να αποτελεί την πλειοψηφία. Η σχετική συχνότητα και η ηλικιακή κατανομή του αριθμού των NHL στα παιδιά είναι παρόμοια στις δυτικές χώρες (17) και οι μικρές διαφορές που παρατηρούνται στην επίπτωση μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές κατάταξης (18).

Η επίπτωση στα λεμφώματα Burkitt και τύπου Burkitt για τα αγόρια είναι κατά πολύ υψηλότερη σε σχέση με τα κορίτσια. Η ηλικιακή ομάδα 5-14 ετών παρουσίαζε υψηλότερα ποσοστά σε σχέση με τα παιδιά κάτω των 5 ετών και τους εφήβους 15-19 ετών. Για τους εφήβους <20 ετών, η συχνότητα του λεμφώματος Burkitt ήταν σχεδόν πενταπλάσια στα αγόρια (3,2 ανά εκατομμύριο) σε σχέση με τα κορίτσια (0,7 ανά εκατομμύριο) (2).

Σε αντίθεση με το λέμφωμα Burkitt, η επίπτωση των διάχυτών λεμφωμάτων από μεγάλα Β κύτταρα αυξάνεται σταθερά με την αύξηση της ηλικίας, με τους άρρενες εφήβους να εμφανίζουν κάπως μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τα κορίτσια της αντίστοιχης ηλικίας ($A / K = 1,4$). Το λεμφοβλαστικό λέμφωμα παρουσιάζει την ίδια επίπτωση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και όπως και με τα υπόλοιπα λεμφώματα στους εφήβους κάτω των 20 ετών εμφανίζονται πιο συχνά στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια ($A / K = 2,5$) (2).

Υπάρχουν σημαντικές γεωγραφικές διαφορές στην κατανομή και την επίπτωση των NHL της παιδικής ηλικίας ανά ιστολογική κατηγορία. Το Burkitt λέμφωμα αντιπροσωπεύει περίπου το 50% όλων των καρκίνων της παιδικής ηλικίας στην Αφρική γύρω από τον ισημερινό με τη συχνότητα του λεμφώματος Burkitt να είναι περίπου 100 ανά 1 εκατομμύριο παιδιά κάτω των 15 ετών (19, 20).

Παράλληλα, η συσχέτιση με την παρουσία του ιού Epstein-Barr Virus (EBV) είναι διαφορετική, ανάλογα με τη γεωγραφική θέση του NHL της παιδικής ηλικίας. Στις χώρες της Αφρικής το ενδημικό λέμφωμα Burkitt που αντιπροσωπεύει περίπου το 50% όλων των

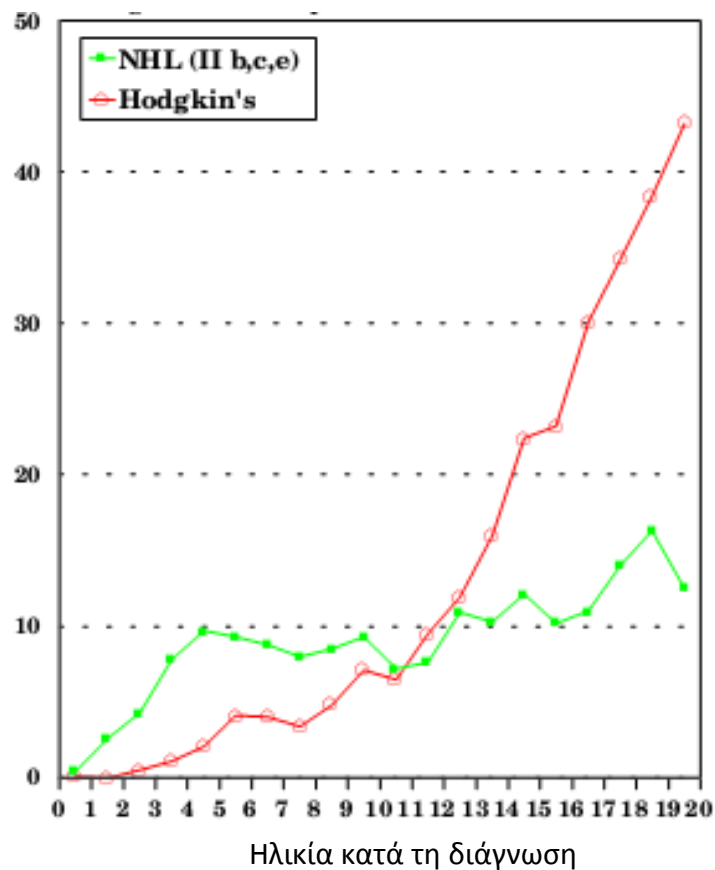
καρκίνων της παιδικής ηλικίας, παρατηρείται η παρουσία του γονιδιώματος του EBV σε ένα ποσοστό 95% στο ενδημικό Burkitt σε σύγκριση με 15 με 20% που παρατηρείται στη Βόρεια Αμερική στο σποραδικό λέμφωμα Burkitt (11, 19, 20).

Επιπλέον, υπάρχει μια ευδιάκριτη διαφορά στην κλινική εικόνα μεταξύ του ενδημικού Burkitt της Αφρικής και του σποραδικού τύπου της Βόρειας Αμερικής με αυξημένη κλινική προβολή του ενδημικού λεμφώματος Burkitt σε σχέση με το σποραδικό, στη γνάθο, στον οφθαλμικό βολβό και παρασπονδυλικά.

1.2 Ανά ηλικία

Η επίπτωση του NHL είναι αυξημένη κατά τα τρία πρώτα χρόνια της ζωής, στη συνέχεια επιπεδώνεται, περίπου στις 10 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο στα 4 έτη (Σχήμα 2). Ένα παρόμοιο ηλικιακό πρότυπο ακολουθούν τα αγόρια και τα κορίτσια με τη μόνη διαφορά ότι η επίπτωση σε ηλικίες πάνω από τα 4 έτη είναι κατά πολύ υψηλότερη για τα αγόρια. Ενώ η επίπτωση του NHL παρέμεινε σταθερή από 4-10 ετών, στη συνέχεια αρχίζει να αυξάνεται μετά την ηλικία των 10 ετών. Μέρος της αύξησης αυτής στους εφήβους οφείλεται στα υψηλό ποσοστό των διάχυτων λεμφωμάτων από μεγάλα κύτταρα (2).

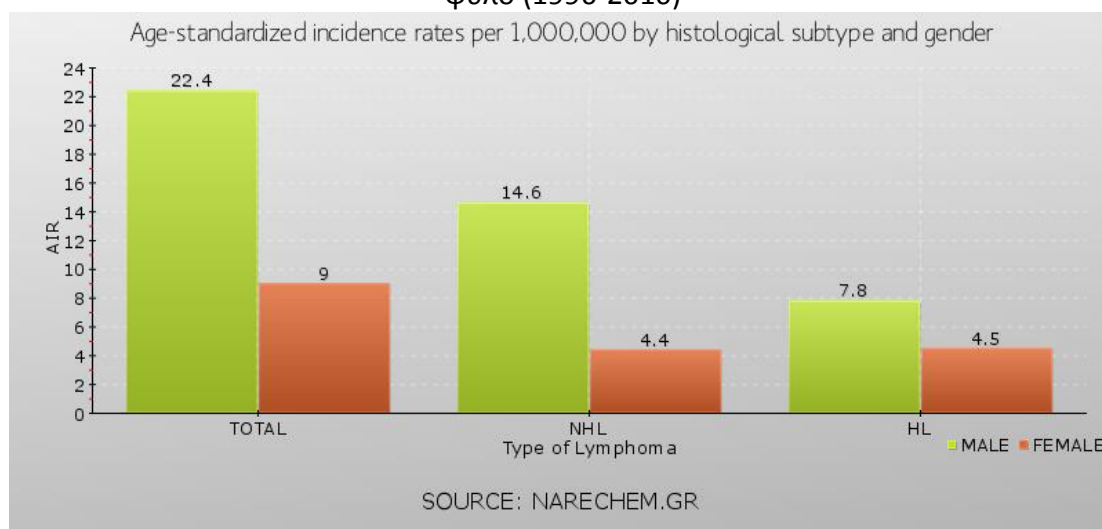
Σχήμα 2. Μέση ετήσια επίπτωση(/1.000.000 παιδιών)
NHL και HL ανα ηλικία (SEER 1976-1984 & 1986-1994)



1.3 Ανά φύλο

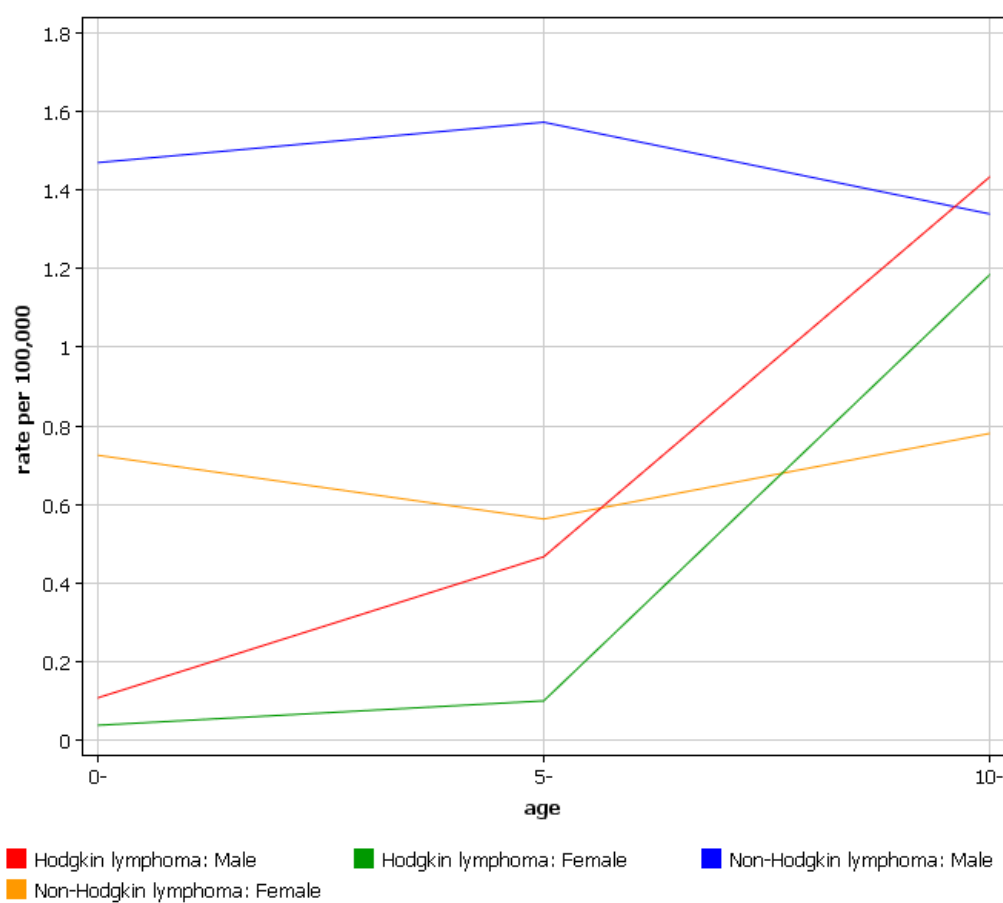
Όπως φαίνεται και στα παρακάτω σχήματα 3 και 4, τόσο στην Ελλάδα αλλά και στις Σκανδιναβικές χώρες, τα αγόρια υπερτερούν σε σχέση με τα κορίτσια σε όλες τις ηλικίες στη συχνότητα εμφάνισης HL και NHL (21, 22). Ομοίως και από στοιχεία του παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το 2008, προκύπτει ότι το 66% των NHL συμβαίνουν σε αγόρια (0-14 ετών) σε σχέση με τα κορίτσια της αντίστοιχης ηλικίας, με το λόγο αγόρια/κορίτσια να ανέρχεται στο 1,9 (15).

Σχήμα 3. Προτυπωμένη σύμφωνα με την ηλικία επίπτωση των λεμφωμάτων Hodgkin's και non Hodgkin's στην Ελλάδα ανά 1.000.000 παιδιά σύμφωνα με το φύλο (1996-2010)

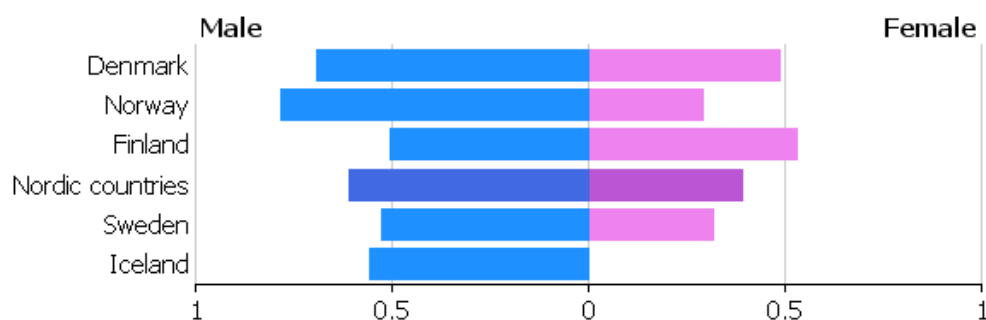


Σχήμα 4. Επίπτωση του HL και NHL σε παιδιά (0-14 ετών) ανά ηλικία και φύλο, στοιχεία από τις Σκανδιναβικές χώρες (1996-2010)

Nordic countries-Incidence (1996-2010)

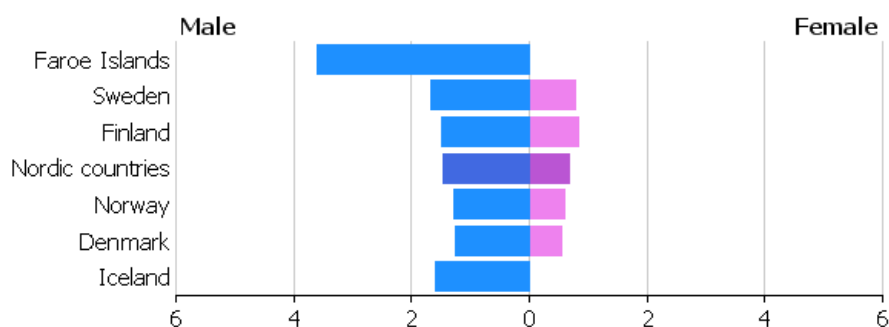


Hodgkin lymphoma, Incidence (1996-2010) ASR (World) age 0-14



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (2.5.2013)

Non-Hodgkin lymphoma, Incidence (1996-2010) Crude Rate age 0-14



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (2.5.2013)

1.4 Διαχρονικές τάσεις

Η παρακολούθηση των διαχρονικών τάσεων μιας πάθησης είναι θεμελιώδους σημασίας για την περιγραφική επιδημιολογία δεδομένου ότι τα στοιχεία που προκύπτουν συχνά υποδεικνύουν σημαντικές αιτιολογικές συσχετίσεις (18). Πράγματι, υπάρχουν πολλά παραδείγματα στον τομέα της επιδημιολογίας του καρκίνου σε σχέση με την καρκινογένεση ύστερα από έκθεση σε επαγγελματικά ή περιβαλλοντικά καρκινογόνα. Σε αυτά τα πλαίσια η παρακολούθηση των διαχρονικών τάσεων των λεμφωμάτων στις Ευρωπαϊκές χώρες καταδεικνύει μια αυξητική τάση στην επίπτωση της νόσου σε παιδιά, με ετήσια αύξηση 0,8 έως 0,9% από το 1970 μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990 (23, 24). Σε μία μεταγενέστερη περίοδο (1996-2010), ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές

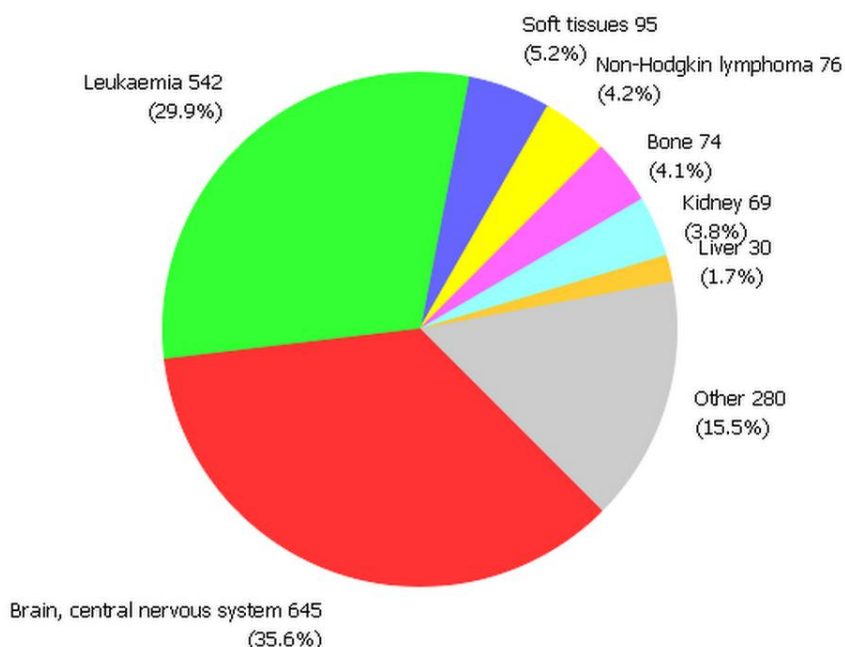
αυξητικές τάσεις στην επίπτωση τόσο του HL όσο και του NHL κατά την παιδική ηλικία στην Ελλάδα (21, 25). Μέρος της αναφερόμενης αύξησης μπορεί να αποδοθεί στη βελτίωση των μεθόδων διάγνωσης των λεμφωμάτων αλλά και στη σημαντική πρόοδο στην καταγραφή τους από βάσεις δεδομένων, αλλά μένει ανοιχτό το ερώτημα του κατά πόσον περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν επίσης να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην αύξηση αυτή (26).

2. Θνησιμότητα

Τα NHL να αντιπροσωπεύουν περίπου το 4% των θανάτων από καρκίνους σε παιδιά μικρότερα των 14 ετών, όπως φαίνεται στο Σχήμα 5 από στοιχεία των Σκανδιναβικών χωρών (22).

Σχήμα 5. Ποσοστό θανάτων ανά κατηγορία κακοήθειας σε παιδιά 0-14 ετών στις Σκανδιναβικές χώρες

Nordic countries (1996-2009)
Number of cancer deaths - Both sexes, age 0-14



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (3.5.2013)

Η θνησιμότητα από NHL κυμαίνεται από 0,7 παγκοσμίως, 0,3 στην Ευρώπη, 1,8 για την Αφρική, 0,2 για την Κίνα και 0,3 για την Ελλάδα ανά 100.000 παιδιά (0-14 ετών) για το έτος 2008 (15).

Είναι προφανές πως με τις σημερινές θεραπείες, οι περισσότερες περιπτώσεις NHL στα παιδιά είναι ιάσιμες. Τα αποτελέσματα εξαρτώνται από την επίτευξη μιας ακριβούς ιστολογικής διάγνωσης, σωστής σταδιοποίησης της νόσου, και εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας.

3. Νοσηρότητα

Οι άμεσοι κίνδυνοι που προκύπτουν από ένα NHL εξαρτώνται από τη θέση, το μέγεθος του όγκου αλλά και το ρυθμό αύξησής του. Πιο συγκεκριμένα, το λεμφοβλαστικό λέμφωμα συχνά παρουσιάζεται με τη συμμετοχή του μεσοθωρακίου, η οποία μπορεί να είναι μαζική και απειλητική για τη ζωή. Η πίεση των αεραγωγών είναι ένα άλλο ιδιαίτερα ανησυχητικό φαινόμενο και πρέπει να εξετασθεί σε κάθε ασθενή με νόσο που εντοπίζεται στο λαιμό ή το θώρακα.

Οι όγκοι του μεσοθωρακίου μπορεί να προκαλέσουν συμπίεση των μεγάλων αγγείων (σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας), με οίδημα τραχήλου, προσώπου, και άνω άκρων. Η πίεση του οισοφάγου μπορεί να οδηγήσει σε δυσφαγία. Μερικές φορές μπορεί να παρουσιαστεί υπεζωκοτική συλλογή και μπορεί να είναι αρκετά μεγάλη ώστε να προκαλέσει συμπτώματα. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι περισσότεροι ασθενείς με λέμφωμα Burkitt παρουσιάζουν κοιλιακή συμμετοχή, συνήθως στην ειλεοτυφλική περιοχή. Μια πιθανή επιπλοκή κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι η απόφραξη του εντέρου λόγω της άμεσης πίεσης, συστροφής, ή εγκολεασμού. Λόγω της διάτρησης του εντέρου, μερικοί ασθενείς έχουν παρουσιάσει ασκίτη, εικόνα οξείας σκωληκοειδίτιδας ή περιτονίτιδας.

Στην Αφρική το ενδημικό λέμφωμα Burkitt εμφανίζεται κλασικά ως μάζα στο σαγόνι, στο ρινοφάρυγγα, ή στον οφθαλμικό βολβό. Οι μάζες αυτές αναπτύσσονται ραγδαία και μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική παραμόρφωση της περιοχής.

Ταχέως αναπτυσσόμενοι ή ογκώδεις όγκοι μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή μεταβολική διαταραχή, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών, όπως υπερκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπασβεστιαϊμία, ολιγουρία, νεφρική ανεπάρκεια και σύνδρομο λύσης όγκου. Η βραχυπρόθεσμη νοσηρότητα των χημειοθεραπευτικών σχημάτων είναι σημαντική, αλλά συνήθως αντιμετωπίζεται.

4. Επιβίωση-Διαχρονικές τάσεις

Γερμανοί ερευνητές μελέτησαν τις τάσεις πενταετούς και δεκαετούς επιβίωσης σε παιδιά < 15 ετών στις ΗΠΑ με NHL για τα 5-ετή διαστήματα, 1990-1994, 1995-1999, και 2000-2004, χρησιμοποιώντας δεδομένα από συνολικά 6957 ασθενείς από τη βάση δεδομένων SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database). Στη μελέτη αυτή προέκυψαν στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στη 5ετή και 10ετή επιβίωση για τα παιδιά με NHL συγκρίνοντας τις περιόδους 1990-1994 και 2000-2004. Πιο συγκεκριμένα η 5ετής επιβίωση αυξήθηκε κατά 11,1 ποσοστιαίες μονάδες, από 76,6% σε 87,7%, και η 10ετής επιβίωση αυξήθηκε κατά 13,9 ποσοστιαίες μονάδες, από 73,0% σε 86,9% ($P_{\text{trend}}: 0,015$ και $P_{\text{trend}}: 0.005$, αντίστοιχα) (27).

Τα NHL στα παιδιά, είναι σχεδόν πάντα υψηλής ή μέσης κακοήθειας με κύριους εκπροσώπους το λέμφωμα Burkitt (35% -40% των περιπτώσεων την παιδική ηλικία), το διάχυτο Β-κυτταρικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (15 % -20%), το λεμφοβλαστικό λέμφωμα (25% -30%), και το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (5% -10%). Παρά το γεγονός ότι αυτά τα λεμφώματα είναι πολύ επιθετικά και μπορεί να έχουν γρήγορα μοιραία κατάληξη, από την άλλη πλευρά με την κατάλληλη επιθετική θεραπεία είναι πιο ιάσιμα σε

σχέση με τα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα. Ως εκ τούτου, η βελτίωση στην υποστηρικτική φροντίδα και η ακριβέστερη εκτίμηση του κινδύνου σε νεότερους ασθενείς, μπορεί να παίξει ρόλο στη βελτίωση της επιβίωσης κατά την παιδική ηλικία (27).

Αναλυτική επιδημιολογία-Παράγοντες κινδύνου

I. Ανοσοανεπάρκειες

Με βάση τη θεωρία της ανοσοεπιτήρησης, μια βασική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι να περιορίζει την ανάπτυξη κακοηθειών. Σε άτομα με πρωτοπαθή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια, ένα κακοήθες κύτταρο μπορεί να είναι πιο εύκολο να ξεφύγει από την ανοσοεπιτήρηση και με τον τρόπο αυτό να δημιουργηθεί ένας κλώνος νεοπλασματικών κυττάρων (28). Οι ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ενός περιορισμένου αριθμού όγκων, όπως είναι τα λεμφώματα, καρκίνοι του δέρματος, καρκίνος του αιδοίου, και σάρκωμα Kaposi, ενώ για τις λοιπές κακοήθειες στα άτομα αυτά η συχνότητα είναι η ίδια όπως και στον υγιή πληθυσμό. Η κατανομή αυτών των κακοηθειών είναι διαφορετική μεταξύ των ασθενών με πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια, λοίμωξη από HIV, ή σε αυτούς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία, αλλά οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές είναι συνήθεις και συχνές σε όλους αυτούς τους διαφορετικούς τύπους ανοσοανεπάρκειας. Οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές λόγω ανοσοανεπάρκειας παρουσιάζουν κάποιο βαθμό ετερογένειας, αλλά και κάποια κοινά χαρακτηριστικά, ιδίως ένα υψηλό βαθμό κλινικής επιθετικότητας και την τάση να εντοπίζονται σε εξωλεμφαδενικές εστίες ιδιαίτερα στο κεντρικό νευρικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Αυτές οι κακοήθειες είναι συνήθως Β-κυτταρικής προέλευσης με κύριο εκπρόσωπο το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (28).

Μια ιδιαίτερη πτυχή στην κατανόηση των διαταραχών αυτών είναι η συσχέτισή τους με τον ιό EBV. Πειραματικά και κλινικά στοιχεία υποστηρίζουν την άποψη ότι ο EBV μπορεί να οδηγήσει σε ογκογένεση στα ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Μετά την αρχική μόλυνση με τον EBV, ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στα Β-λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής ο ιός υπάρχει σαν ένα κυκλικό πλασμίδιο, με περιορισμένη έκφραση των ιικών γονιδίων. Σε υγιή άτομα διατηρείται μια ισορροπία μεταξύ

του EBV και του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Σε άτομα με ανοσοανεπάρκεια, είτε πρωτοπαθή είτε επίκτητη, οι μηχανισμοί ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος υπολειτουργούν και μπορεί να οδηγήσουν σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των B-λεμφοκυττάρων με οδηγό τον EBV με συνέπεια την ανάπτυξη λεμφωμάτων (28).

a. Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες και NHL

Οι πρωτοπαθείς ανοσολογικές διαταραχές αντανακλούν μια διαταραχή στην ανάπτυξη και ωρίμανση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτά τα ελλείμματα έχουν σαν αποτέλεσμα μια αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν υποτροπιάζουσες πυογόνες λοιμώξεις σε ασθενείς με έλλειμμα της χυμικής ανοσίας, και ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με έλλειμμα της κυτταρικής ανοσίας. Αυτές οι δύο ευρείες κατηγορίες ασθενειών, αντιστοιχούν σε ελαττώματα στους δύο βασικούς τύπους αντιγόνο-παρουσιαστικών κυττάρων, τα B-λεμφοκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα. Διαταραχές στα B κύτταρα οδηγούν σε ανωμαλίες στη χυμική ανοσία, ενώ διαταραχές στην ανάπτυξη των T-κυττάρων προκαλούν προβλήματα στην κυτταρική ανοσία (29).

Οι πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες που συνδέονται με τον μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος περιλαμβάνουν το σύνδρομο αταξίας τηλαγγειεκτασίας σε ένα ποσοστό 10%, το σύνδρομο Wiskott-Aldrich 7,6% και την κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια 1,4-7% (30). Οι αιτίες που σχετίζονται με την αυξημένη προδιάθεση των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών για την εμφάνιση λεμφοϋπερπλαστικών παθήσεων δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητές. Η ελαττωματική ανοσορρύθμιση που ακολουθεί την B-και T-κυτταρική ενεργοποίηση, η χρόνια αντιγονική διέγερση που απορρέει από την ανεπαρκή εξάλειψη των αντιγόνων, καθώς και η ανεπαρκής ανοσολογική επιτήρηση των καρκινικών κυττάρων ενδέχεται να παίζουν κάποιο ρόλο (31-33). Το ιστολογικό εύρος των πρωτοπαθών ανοσοανεπαρκειών ποικίλλει από την αντιδραστική και την άτυπη λεμφική υπερπλασία μέχρι

το κακόηθες λέμφωμα (34). Τα λεμφώματα που αναπτύσσονται σε έδαφος ανοσοανεπάρκειας δείχνουν μια προτίμηση για τις εξωλεμφαδενικές εστίες όπως είναι το ΚΝΣ και ο γαστρεντερικός σωλήνας, ενώ συχνά εμπλέκεται και ο ιός EBV. Μια γερμανική μελέτη που ανέλυσε 19 παιδιά οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι είναι δυνατή η θεραπεία αυτών των ασθενών με τη συμβατική χημειοθεραπεία και θα πρέπει να επιχειρείται. Από τη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε πως δέκα από τους 19 ασθενείς μπήκαν σε μακροχρόνια ύφεση της νόσου αλλά η τοξικότητα από τα φάρμακα ήταν αυξημένη (6).

b. Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές κατόπιν μεταμόσχευσης

Οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές κατόπιν μεταμόσχευσης (Post-transplant lymphoproliferative disorders PT-LPD), είναι μια νέα ομάδα ασθενειών που έχουν αυξηθεί τον τελευταίο καιρό λόγω της προόδου της ιατρικής στον τομέα των μεταμοσχεύσεων και την ταυτόχρονη ανάπτυξη των ιδιαίτερα ισχυρών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων για την προφύλαξη και τη θεραπεία των επεισοδίων απόρριψης μοσχεύματος (35). Ο EBV πιστεύεται ότι είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας στην παθογένεση των λεμφωμάτων αυτών, καθώς μπορεί να ανιχνευθεί μέσα στα κύτταρα του λεμφώματος στο 90% των ασθενών με PT-LPD (36). Η συχνότητα του PT-LPD υπολογίζεται να είναι $0,5 \pm 1\%$ μετά από μεταμόσχευση νεφρού, $1,5 \pm 3\%$ μετά από μεταμόσχευση ήπατος, $1,5 \pm 3\%$ μετά τη μεταμόσχευση καρδιάς και $5 \pm 10\%$ μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα. Τα παιδιά, οι έφηβοι που είναι EBV-οροαρνητικοί και οι ενήλικες θεωρείται ότι έχουν ένα ακόμα υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν PT-LPD περίπου 25%. Το 10% των PT-LPD εμφανίζεται ως πλασματοκυτταρική υπερπλασία, 25% ως πολύμορφη λεμφοϋπερπλασία, 50% ως διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, και 15% ως πολλαπλούν μυέλωμα. Εξωλεμφαδενική συμμετοχή παρατηρείται σε ένα 70% των περιπτώσεων (37).

c. HIV και non-Hodgkin λέμφωμα

Σε σχέση με τους ενήλικες, υπάρχουν λίγα δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο του καρκίνου σε παιδιά με HIV λοίμωξη, επειδή τόσο ο καρκίνος όσο και η HIV λοίμωξη είναι λιγότερο συχνή σε παιδιά από ότι σε ενήλικες. Επιπλέον, σε αντίθεση με τους ενήλικες, η μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών με HIV λοίμωξη αποκτούν τον ιό πριν από τη γέννηση ή στους πρώτους μήνες της ζωής, πριν εκτεθούν σε άλλες ανοσολογικές προκλήσεις και ενώ το ανοσοποιητικό σύστημα αναπτύσσεται (38).

Μια μελέτη από τις ΗΠΑ σε 42 παιδιά έδειξε ότι, μετά από τη διάγνωση του συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS), τα παιδιά είχαν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν NHL και πιο συγκεκριμένα σποραδικό λέμφωμα Burkitt, ανοσοβλαστικό λέμφωμα, και πρωτοπαθές λέμφωμα του εγκεφάλου (39).

Παρά το γεγονός ότι η λοίμωξη από HIV είναι πιο διαδεδομένη στην υπό τη Σαχάρα Αφρική, υπάρχουν μόνο τρεις επιδημιολογικές μελέτες από την Αφρική, μια από την Ουγκάντα (40) μια από το Μαλάουι (41) και μια από τέσσερα ογκολογικά νοσοκομεία της Νοτίου Αφρικής (38) που μελετούν το μέγεθος του επιπλέον κινδύνου για καρκινογένεση παιδιών με HIV λοίμωξη, σε σύγκριση με μη προσβεβλημένα παιδιά. Τα αποτελέσματα από μια μικρή μελέτη ασθενών-μαρτύρων του παιδικού καρκίνου στην Ουγκάντα έδειξαν ότι η λοίμωξη από τον ιό HIV αυξάνει τον κίνδυνο της Αφρικανικής ενδημικής μορφής του λεμφώματος Burkitt. Στο Μαλάουι ο HIV συνδέεται με τα non Burkitt NHL. Τα αποτελέσματα για την αφρικανική ενδημική μορφή του λεμφώματος Burkitt ήταν διφορούμενα. Στη μελέτη που αφορούσε τα 4 ογκολογικά νοσοκομεία της Νοτίου Αφρικής, ο ιός HIV παρουσιάζει θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης σποραδικού λεμφώματος Burkitt και σαρκώματος Karosi ενώ η ενδημική μορφή του λεμφώματος Burkitt δεν παρατηρείται στη Νότια Αφρική (38).

d. Αυτοάνοσες παθήσεις και NHL

Αρκετές μελέτες σε ενήλικες δείχνουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της αυτοανοσίας και των αιματολογικών κακοηθειών. Η υπόθεση της αντιγονικής διέγερσης προτείνει ότι καταστάσεις που διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας. Μια προτεινόμενη υπόθεση αναφέρει ότι η χρόνια διέγερση που προκαλείται από τα ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος θα οδηγήσει ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα σε τυχαίες μεταλλάξεις κάποιες από τις οποίες μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία ενός νεοπλασματικού κλώνου (42). Πράγματι, τα τελευταία χρόνια δημοσιεύονται στοιχεία σε ενήλικες που αποκαλύπτουν ότι σε ορισμένες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjögren, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η κοιλιοκάκη υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης NHL (43-46).

Από την άλλη ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αυτοάνοσων παθήσεων όπως η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη και οι ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF- α antagonists) όπως είναι το etacernerpt, infliximab και το adalimumab, έχουν ενοχοποιηθεί για δημιουργία λεμφωμάτων σε ενήλικες (47, 48). Κλινικές μελέτες (49) και η επακόλουθη εμπειρία από την κυκλοφορία των φαρμάκων (50, 51) δείχνει ότι οι τρεις αυτοί τελευταίοι παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με μέτρια αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν είναι καθολικά (52, 53) και με δεδομένο ότι, ανεξάρτητα από τη θεραπεία οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο λεμφώματος από το γενικό πληθυσμό (ακόμα περισσότερο σε άτομα με ιδιαίτερα ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα) (54, 55), τα δεδομένα αυτά πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Το 2008, η αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) δημοσίευσε για πρώτη φορά μια ανακοίνωση που αφορούσε σε 30 περιπτώσεις καρκίνου σε παιδιά και νέους ενήλικες μέχρι την ηλικία των 22 ετών, στη διάρκεια δεκαετούς παρακολούθησης, οι

οποίοι είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολείς του TNF πριν από την ηλικία των 18 ετών (56). Το 2009, προστέθηκαν άλλες 18 περιπτώσεις ανεβάζοντας συνολικά τις περιπτώσεις του καρκίνου σε παιδιά και εφήβους στις 48 (57, 58). Ο FDA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λεμφώματος και άλλων μορφών καρκίνου που σχετίζονται με τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε παιδιά και εφήβους. Ο συνολικός αριθμός των 48 κακοηθειών που συνέβησαν σε παιδιά και εφήβους που εκτέθηκαν σε αναστολείς του TNF αφορούσαν το ηπατοσπληνικό T-κυτταρικό λέμφωμα (HSTCL, N = 10), NHL (n = 7), λέμφωμα Hodgkin's (n = 6), λευχαιμία (n = 6), κακόηθες μελάνωμα (n = 3), καρκίνος του θυρεοειδούς (n = 3), νευροβλάστωμα (n = 1), καρκίνος του παχέος εντέρου (n = 1), βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (n = 1), όγκος από υπολείμματα του λεκιθικού ασκού (n = 1), λέμφωμα και οξεία μυελογενή λευχαιμία (n = 1), μυελοδυσπλασία (n = 1), ηπατική κακοήθεια (n = 1), λειομυοσάρκωμα (n = 1), καρκίνος της ουροδόχου κύστης (n = 1), νεφροβλάστωμα (n = 1), καρκίνωμα νεφρών (n = 1), μεταστατικό ηπατοκυτταρικό καρκίνο (n = 1) και κακοήγη μαστοκυττάρωση (n = 1).

Μετά από κατάλληλη αξιολόγηση του κινδύνου και αξιολόγηση των αναγκών του ασθενούς, η θεραπεία με αναστολείς του TNF δεν πρέπει να τερματιστεί πρόωρα ή να διακοπεί. Η σχέση οφέλους / κινδύνου δεν έχει αλλάξει ακόμα και υπό το πρίσμα της σπάνιας εμφάνισης κακοηθειών, ιδιαίτερα των λεμφωμάτων. Οι ασθενείς και οι γονείς πρέπει να ενημερώνονται προσεκτικά για τους πιθανούς κινδύνους. Κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με αναστολείς του TNF, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λευχαιμίας ή συμπαγών όγκων. Ένα τυποποιημένο μακροπρόθεσμο πρόγραμμα παρακολούθησης είναι απαραίτητο για όλους τους ασθενείς που εκτίθενται σε αναστολείς του TNF (58).

II. Ιογενείς Παράγοντες

a. EBV

Περισσότερο από το 90% των ενηλίκων σε όλο τον κόσμο έχουν μολυνθεί από τον ιό Epstein Barr (EBV) (59). Ο EBV μολύνει κατά προτίμηση τα Β-λεμφοκύτταρα μέσα από τη σύνδεση της κύριας ιϊκής γλυκοπρωτεΐνης gp350 του φακέλου με τον CD21 υποδοχέα στην επιφάνεια των Β-κυττάρων (60), όπου και εγκαθιστά μια διά βίου εμμένουσα λοίμωξη. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η πρωτογενής λοίμωξη από EBV εμφανίζεται συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών της ζωής και είναι συχνά ασυμπτωματική. Από την άλλη, στις αναπτυγμένες χώρες η πρωτογενής λοίμωξη συχνά καθυστερεί μέχρι την εφηβεία ή την αρχή της ενηλικίωσης, και εκδηλώνεται, σε πολλές περιπτώσεις, με τα κλινικά χαρακτηριστικά της λοιμώδους μονοπυρήνωσης (61).

Παρότι η παραμονή του ιού μετά την αρχική λοίμωξη με EBV οδηγεί συνήθως σε μια ασυμπτωματική κατάσταση φορείας, από την άλλη ο EBV μπορεί επίσης να προωθήσει την ανάπτυξη Β-λεμφωμάτων. Τα σχετιζόμενα με τον EBV Β-κυτταρικά λεμφώματα περιλαμβάνουν το λέμφωμα Burkitt, το Hodgkin's λέμφωμα, το διάχυτο Β- λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα των ηλικιωμένων και τα μετα-μεταμοσχευτικά λεμφώματα (62).

Από μελέτες που έχουν γίνει στην Αργεντινή το 89% των ασθενών έχουν προσβληθεί από τον EBV μέχρι την ηλικία των 3 ετών (63). Όσον αφορά σε 40 παιδιατρικούς ασθενείς με Β-NHL που μελετήθηκαν στη διάρκεια 18 ετών στην Αργεντινή προκύπτει ότι η έκφραση του EBV είναι στατιστικώς σημαντική σε ασθενείς ≤ 10 ετών. Στην πραγματικότητα, μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από EBV και μικρής ηλικίας, παρατηρήθηκε, με τις EBV + περιπτώσεις παιδιών με Β-NHL να έχουν μέση ηλικία διάγνωσης τα 5 έτη, έναντι των 10 ετών που παρατηρείται σε περιπτώσεις EBV- ασθενών. Αυτή η παρατήρηση, επιβεβαιώνει ότι ο EBV μπορεί να είναι ένας σημαντικός συμπαράγοντας της δημιουργίας Β-κυτταρικών

λεμφωμάτων σε παιδιά μικρότερης ηλικίας, ως μια όψιμη επιπλοκή της πρωτογενούς λοίμωξης από EBV.

Συνήθως, αναγνωρίζονται τρεις διαφορετικές επιδημιολογικά μορφές του Burkitt λεμφώματος με διαφορετική συσχέτιση με τον EBV. Πρώτον, η "ενδημική" μορφή που βρέθηκε σε περιοχές της Ισημερινής Αφρικής και της Παπούα Νέας Γουινέας, όπου η ελονοσία είναι ενδημική, και στην οποία το γονιδίωμα του EBV ανευρίσκεται σε ένα ποσοστό 100% των λεμφωμάτων αυτών. Δεύτερον, μία μορφή που εμφανίζεται σε ενήλικες που ορίζεται ως "Burkitt λέμφωμα που σχετίζεται με το AIDS (Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας)" που αποδείχθηκε να είναι πολύ συχνό μεταξύ των οροθετικών ατόμων και συχνά εμφανίζεται ως ένα από τα πρώτα συμπτώματα του AIDS, με μια συσχέτιση 30-40% με τον EBV. Τέλος, η "σποραδική" μορφή, που εμφανίζεται κυρίως στα παιδιά, με διαφορετικά ποσοστά συσχέτισης με τον EBV, ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Στις δυτικές χώρες παρατηρείται ένα ποσοστό 15-20% της έκφρασης του γονιδιώματος του EBV στο ενδημικό Burkitt λέμφωμα (64). Είναι ενδιαφέρον το εύρημα ότι στη Βραζιλία, η διακυμάνσεις της συσχέτισης του EBV με το σποραδικό Burkitt λέμφωμα κυμαίνονται από 29% στο Νότο έως 76% στο Βορρά (65). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει μάλλον διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά σε όλη τη Βραζιλία, που συνεπάγεται ένα διακριτό ρόλο του EBV στην παθογένεση του λεμφώματος Burkitt (66).

Οι ανθρώπινοι ογκογόνοι ιοί εμφανίζουν διαφορετικούς, άμεσους ή έμμεσους μηχανισμούς κυτταρικού μετασχηματισμού. Στην ογκογένεση που μεσολαβείται από τον EBV, πολλά πειράματα δείχνουν ότι οι ιϊκές πρωτεΐνες συμβάλλουν άμεσα στην ανάπτυξη του όγκου. Έχει αποδειχθεί ότι η πρωτεΐνη LMP1 διεγείρει ή αναστέλλει διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια, με αποτέλεσμα τη «μετατροπή» και την επιβίωση των κυττάρων που εκφράζουν την LMP1 και πιο ειδικά των B-κυττάρων (67). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η LMP1 πρωτεΐνη έχει επίδραση σε διαφορετικά μέλη της οικογένειας των Bcl2 τα οποία με τη

σειρά τους διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της απόπτωσης. Η οικογένεια των Bcl2 αποτελείται από προ-αποπτωτικές και αντι-αποπτωτικές πρωτεΐνες (68). Η LMP1 οδηγεί σε υπερέκφραση των αντι-αποπτωτικών μορίων, όπως το Bcl2 (69) και στην αναστολή των προ-αποπτωτικών παραγόντων, όπως η Bax (70). Έχει προταθεί ότι άλλες πρωτεΐνες του EBV (ιδιαίτερα η EBNA1, και τα κωδικοποιημένα-RNA του EBV) ενδέχεται να διαθέτουν επίσης αντι-αποπτωτικές ιδιότητες και συμβάλλουν στην αύξηση της ογκογένεσης. Επιπλέον, οι πρωτεΐνες του EBV, EBNA3A και EBNA3C αλληλεπιδρούν με την προ-αποπτωτική πρωτεΐνη Bim και αναστέλλουν την έκφραση της (71).

Η ενεργοποίηση πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη διαδικασία της απόπτωσης μπορεί να συμβάλει στα κλινικά χαρακτηριστικά των EBV-θετικών όγκων, δεδομένου ότι αρκετές in vitro μελέτες αποδεικνύουν την αλληλεπίδραση μεταξύ αντιγόνων του EBV και των βασικών αποπτωτικών πρωτεϊνών. Κατά συνέπεια, μπορεί να είναι ενδιαφέρον να διερευνηθεί αυτή η συσχέτιση προκειμένου να διευκρινιστεί περαιτέρω ο ρόλος του EBV στην παθογένεση των B-NHL. Εκτός αυτού, οι αποπτωτικές πρωτεΐνες και ο EBV έχουν συσχετιστεί με την έκβαση των ασθενών με B και T-κυτταρικό NHL (72-77).

b. HCV

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένας RNA ιός που ανήκει στην οικογένεια των φλαβοϊών και ευθύνεται για την πρόκληση ηπατίτιδας, κίρρωσης του ήπατος και ηπατοκυτταρικού καρκίνου (78). Φαίνεται πως ο HCV μπορεί να μολύνει αλλά και να αναπαραχθεί μέσα στα ηπατοκύτταρα, αλλά και σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως είναι τα B λεμφοκύτταρα. Η λοίμωξη των B-λεμφοκυττάρων από τον HCV έχει αναφερθεί ως πιθανή αιτία ασθενειών όπως είναι η μικτή κρυοσφαιριναιμία καθώς και οι λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές των B κυττάρων που μπορεί να εξελιχθούν σε NHL (79). Είναι ενδιαφέρον, ότι κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν λέμφωμα χαμηλού βαθμού

κακοήθειας, που αποτελείται από Β κύτταρα τα οποία είναι ανοσοφαινοτυπικά ταυτόσημα με τα Β κύτταρα που παρατηρούνται στην κρυοσφαιριναιμία (80). Οι περισσότερες από τις εξωηπατικές εκδηλώσεις της HCV λοίμωξης σχετίζονται με αυτοάνοσες ή λεμφο-ϋπερπλαστικές διαταραχές και πιστεύεται ότι μεσολαβούνται μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος. Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C παρουσιάζουν κυκλοφορούντα αντισώματα και εναποθέσεις ανοσοσυμπλεγμάτων σε διάφορους ιστούς εκτός του ήπατος γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τις εξωηπατικές διαταραχές κατά τη διάρκεια της HCV λοίμωξης (81). Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται από τις παρατηρήσεις της αναπαραγωγής του HCV σε εξωηπατικούς ιστούς, όπως ο μυελός των οστών, το κεντρικό νευρικό σύστημα, οι ενδοκρινείς αδένες, οι λεμφαδένες, ο σπλήνας, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα κύτταρα του δέρματος.

Μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της HCV λοίμωξης και του B-NHL αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1994 στην Ιταλία (82). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν μια σημαντική αύξηση στον επιπολασμό του HCV σε μια ομάδα ασθενών με NHL (34%) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (1%). Η συσχέτιση μεταξύ της HCV λοίμωξης και του B-NHL έχει επίσης επισημανθεί σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες, με τον επιπολασμό της HCV λοίμωξης σε ασθενείς με B-NHL να κυμαίνεται μεταξύ 3,6% και 37% (83, 84). Επιπλέον, η χρόνια λοίμωξη με HCV σχετίζεται με την μεικτή κρυοσφαιριναιμία τύπου II, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε λέμφωμα σε μερικούς ασθενείς (85). Με βάση τα δεδομένα αυτά, στοιχειοθετείται η παρουσία συσχέτισης του NHL και της HCV λοίμωξης, η οποία φαίνεται να εκδηλώνεται με εξωλεμφαδενική συμμετοχή (ειδικά στους σιελογόνους αδένες και στο ήπαρ), σπληνομεγαλία, λεμφοκυττάρωση, παρουσία κρυοσφαιρινών και χολόσταση (86-88). Η θεραπεία των NHL που συνδέονται με τον HCV είναι παρόμοια με εκείνη των συμβατικών λεμφωμάτων (89).

c. HBV

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι ένα ηπατοτρόπος και λεμφοτρόπος ιός. Σε αντίθεση με το ρόλο της HBV λοίμωξης στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, τα δεδομένα για την αιτιακή συσχέτιση της HBV λοίμωξης και της ανάπτυξη των NHL στους ενήλικες είναι λίγα. Αρκετές μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν δείξει υψηλότερη συχνότητα της χρόνιας HBV λοίμωξης σε ασθενείς με NHL από ό, τι σε ασθενείς σε διάφορες ομάδες ελέγχου (ιστορικούς μάρτυρες, αιμοδότες, και νοσοκομειακούς μάρτυρες) (90) καθώς και μια μετα-ανάλυση 12 μελετών (90). Μια προοπτική μελέτη από τις ΗΠΑ, η οποία περιελάμβανε περίπου 210.000 άτομα, με παρακολούθηση έως και 7 έτη, έδειξε ότι η χρόνια λοίμωξη από HBV σχετιζόταν με τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης NHL (91). Παράλληλα, σε μια πληθυσμιακή μελέτη που μελετά τη μακροχρόνια θνησιμότητα σε αιμοδότες οροθετικούς για το αντιγόνο επιφάνειας της ηπατίτιδας Β σε Αγγλία και Ουαλία φάνηκε ότι ο κίνδυνος για NHL αυξάνεται μετά την πρώτη δεκαετία παρακολούθησης αν και οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με HIV ή και ηπατίτιδα C δεν εξαιρέθηκαν (92).

Μια προοπτική μελέτη από τη Νότια Κορέα (93) η οποία περιελάμβανε περισσότερους από 600.000 ανθρώπους για περισσότερα από 14 χρόνια, έδειξε ότι η HBV λοίμωξη αυξάνει τον κίνδυνο για NHL, ιδιαίτερα για διάχυτο Β-λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, υποδηλώνοντας ότι η χρόνια λοίμωξη από HBV προάγει τη γέννηση λεμφωμάτων. Παρά το γεγονός ότι η μελέτη είχε κάποιους περιορισμούς, όπως η απουσία δεδομένων σχετικά με την HCV και HIV λοίμωξη, έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τον ιικό πολλαπλασιασμό ή τη σοβαρότητα της ηπατικής νόσου, εντούτοις παρουσίασε αξιόπιστα στοιχεία για ένα σημαντικό ρόλο της HBV λοίμωξης στη δημιουργία λεμφωμάτων. Αν η συσχέτιση HBV και NHL αποδειχθεί αιτιακή, θα μπορούσε ενδεχόμενα η παγκοσμίως αυξανόμενη καθολική εφαρμογή του εμβολιασμού κατά του HBV και η αυξανόμενη χρήση των αντι-ιικών φαρμάκων για τη θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης να είχε ως αποτέλεσμα

τη μείωση της επίπτωσης του NHL. Παρόλα αυτά οι συγγραφείς (93) σχολίασαν ότι η παρατηρούμενη συσχέτιση είναι μικρή σε μέγεθος, και ότι η HBV λοίμωξη θα αντιστοιχούσε μόνο σε λίγες περιπτώσεις NHL, επομένως οι προσπάθειες αυτές αναμένεται να έχουν περιορισμένη επίδραση στην επίπτωση του NHL.

Πολλά από τα γονίδια που εμπλέκονται στη γέννηση των B-κυτταρικών λεμφωμάτων ρυθμίζονται από σήματα του υποδοχέα του αντιγόνου του B-κυττάρου. Επομένως οι λοιμώδεις παράγοντες θα μπορούσαν να διαδραματίσουν ένα ρόλο επάγοντας άμεσα την πολυκλωνική B-κυτταρική υπέρ-ενεργοποίηση ή προκαλώντας ένα χρόνιο αντιγονικό ερέθισμα (94).

Συνοπτικά οι ως τώρα μελέτες δεν έχουν καταφέρει να τεκμηριώσουν μια αιτιακή σχέση ανάμεσα στη χρόνια λοίμωξη από τον HBV και τον κίνδυνο ανάπτυξης NHL στους ενήλικες ενώ δεν υπάρχουν αντίστοιχες μελέτες σε παιδιά. Η μόνη ως τώρα τεκμηριωμένη κλινική παρατήρηση της αυξημένης επίπτωσης της HBV λοίμωξης σε ασθενείς με NHL, συνιστά την εγρήγορση των ογκολόγων ως προς την ορθή εκτίμηση του ιϊκού πολλαπλασιασμού και της λειτουργικής κατάστασης του ήπατος πριν την αντικαρκινική χημειοθεραπεία και την κατάλληλη χρήση της προφυλακτικής αντιρετροϊκής θεραπείας κατά τη διάρκεια και μετά τη χημειοθεραπεία για την πρόληψη επανενεργοποίησης του HBV η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει στο θάνατο από ηπατική νόσο ακόμα και μετά από επιτυχή θεραπεία του NHL (95).

d. KSHV/HHV8

Ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8 (HHV-8), γνωστός επίσης ως ο σχετιζόμενος με το σάρκωμα Kaposi (KS) ερπητοϊός, είναι ένα ανθρώπινος ιός που ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά σε ιστούς από KS σε ενήλικους ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) (96). Ο HHV-8 έχει ανευρεθεί και σε ασθενείς με AIDS, αλλά χωρίς KS (97), σε >95% του

κλασσικού KS, του ενδημικού KS και του σχετιζόμενου με τη μεταμόσχευση KS σε HIV οροαρνητικά άτομα (98, 99), στην πολυεστιακή νόσο του Castleman (100) και στο πρωτοπαθές λέμφωμα των κοιλοτήτων (101). Το πρωτοπαθές λέμφωμα των κοιλοτήτων είναι μια σπάνια μορφή NHL λεμφώματος που εμφανίζεται πρωτίστως σε ασθενείς με AIDS και χαρακτηρίζεται από την παρουσία κακοήθους συλλογής σε μία ή περισσότερες κοιλότητες του σώματος απουσία κάποιας πρωτοπαθούς νεοπλασματικής εστίας (102, 103). Όλα τα συνδεόμενα με τον HHV-8 πρωτοπαθή λεμφώματα των κοιλοτήτων έχουν μορφολογία πλειόμορφων ή ανοσοβλαστικών κυττάρων στους ενήλικες. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η περίπτωση ενός κοριτσιού με AIDS που παρουσίασε κακοήγη συλλογή σχετιζόμενη με τον HHV-8 το οποίο όμως διέφερε από τα κλασσικά κακοήγη λεμφώματα των κοιλοτήτων στους ενήλικες κυρίως μορφολογικά καθώς αποτελούνταν από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή (104). Τέλος, ο αφρικανικός / ενδημικός τύπος KS, εμφανίζεται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό στην Αφρική, με τα περισσότερα παιδιά να αναπτύσσουν κλινική νόσο ως συνέπεια της HIV λοίμωξης (105, 106).

III. Ιονίζουσα ακτινοβολία

Η ακτινοβολία είναι μια μορφή ενέργειας που μεταδίδεται μέσω του αέρα. Υπάρχουν πολλοί τύποι ακτινοβολίας που συναντάμε στην καθημερινή μας ζωή. Ορισμένοι τύποι ακτινοβολίας έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στα υλικά και να προκαλούν μια διαδικασία που ονομάζεται ιονισμός. Υπάρχει ένας αριθμός διαφορετικών τύπων ιονίζουσας ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένων των ακτινών Χ, ακτινών γάμμα, βήτα ή άλφα και ακτινοβολία νετρονίων, καθεμία με διαφορετική ικανότητα για διείσδυση και πρόκληση ιονισμού στα υλικά (107).

Υπάρχουν βασικά δύο τρόποι με τους οποίους οι άνθρωποι μπορούν να εκτεθούν σε ακτινοβολία: εξωτερικά από μια πηγή που εκπέμπει ακτινοβολία ή εσωτερικά από

ραδιενεργό υλικό που έχει εισέλθει στο σώμα. Όσον αφορά στην εξωτερική έκθεση, η ένταση της ακτινοβολίας εξασθενεί με την απόσταση από την πηγή της ακτινοβολίας. Το συνολικό ποσό της εξωτερικής έκθεσης θα εξαρτηθεί επίσης από το χρόνο κατά τον οποίο το άτομο παραμένει κοντά στην πηγή (107).

Κοσμική ακτινοβολία από τον ήλιο και από το διάστημα συνεχώς διαπερνά τη γήινη ατμόσφαιρα. Η ίδια η γη αποτελείται από ορυκτά που περιέχουν φυσικά ραδιενεργά στοιχεία, όπως το ουράνιο και το θόριο. Το αδρανές ραδιενεργό αέριο, το ραδόνιο, που δημιουργήθηκε από ουράνιο και θόριο στο έδαφος, διηθείται διαμέσου του εδάφους, και συμπυκνώνεται στον εσωτερικό αέρα των κτιρίων. Μικρές ποσότητες από άλλα φυσικά ραδιενεργά υλικά είναι παρούσες σε τροφή και νερό, και έτσι συμβάλλουν στην εσωτερική έκθεση (107).

Εκτός από τη δόση ακτινοβολίας που λαμβάνεται από φυσικές πηγές, μια σειρά από ανθρώπινες δραστηριότητες ενισχύουν την έκθεση, π.χ., πτήσεις σε μεγάλο υψόμετρο, ιατρικές και οδοντιατρικές χρήσεις της ακτινοβολίας, η παραγωγή της πυρηνικής ενέργειας καθώς και άλλες βιομηχανικές χρήσεις της ακτινοβολίας ή των ραδιενεργών υλικών.

Η ακτινοβολία έχει επαρκή ενέργεια για να απομακρύνει τα ηλεκτρόνια από άτομα ή να σπάσει κάποια χημικούς δεσμούς, με αποτέλεσμα την θραύση του DNA και το σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Το σώμα προσπαθεί να επισκευάσει τα θραύσματα του DNA, αλλά μερικές φορές η βλάβη δεν μπορεί να επισκευαστεί, είναι πολύ σοβαρή ή εκτεταμένη για να επισκευαστεί σωστά, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά λάθη στην επιδιόρθωση προκαλώντας μεταλλάξεις που οδηγούν σε καρκίνο. Σε γενικές γραμμές, το ποσό και η διάρκεια της έκθεσης σε ακτινοβολία επηρεάζει τη σοβαρότητα ή το είδος της επίδρασης στην υγεία.

Τα ραδιενεργά ισότοπα που αναγνωρίζονται ως σημαντικά μετά από ένα μεγάλο πυρηνικό ατύχημα είναι το καίσιο και το ιώδιο. Όσον αφορά στην εσωτερική έκθεση,

σημαντικό ρόλο παίζει η κατάποση και εισπνοή ισοτόπων του ιωδίου (I) και του καισίου (Cs). Κατά τις πρώτες ημέρες μετά από ένα ατύχημα σε ένα πυρηνικό εργοστάσιο, η κύρια ανησυχία είναι η έκθεση των παιδιών σε ραδιενεργό ιώδιο μέσω της εισπνοής και της κατάποσης επειδή το ραδιενεργό ιώδιο συσσωρεύεται κατά προτίμηση στο θυρεοειδή. Μακροπρόθεσμα, η έκθεση σε ραδιονουκλεΐδια με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής θα παίζει κυρίαρχο ρόλο. Αυτά τα ραδιονουκλεΐδια περιλαμβάνουν ^{137}Cs και ^{134}Cs , με χρόνο ημίσειας ζωής τα 30 και 2 έτη αντίστοιχα (107).

Υπάρχουν κίνδυνοι που συνδέονται με την επίδραση της έκθεσης σε ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σχετίζονται με το στάδιο της εγκυμοσύνης και την απορροφούμενη δόση (108). Ο κίνδυνος ακτινοβολίας είναι πιο σημαντικός κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης και στην πρώιμη εμβρυϊκή περίοδο. Μελέτες σε ζώα έχουν επιβεβαιώσει την εμβρυϊκή ευαισθησία ως προς τις θανατηφόρες συνέπειες της ακτινοβολίας κατά την εμβρυϊκή προεμφυτευτική περίοδο. Οι έγκυες που επέζησαν της ατομικής βόμβας της Χιροσίμα και του Ναγκασάκι, με αποτέλεσμα να εκτεθούν σε ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της 8-15^{ης} εβδομάδας της κύησης, γέννησαν παιδιά που παρουσίασαν νοητική υστέρηση, μικροκεφαλία, επιληπτικές κρίσεις, κακή σχολική επίδοση, και φλοιώδη δυσπλασία (109, 110).

Σχετικά με την έκθεση σε ραδόνιο από τα κτίρια, τα ευρήματα από μια αγγλική και μια δανέζικη μελέτη δεν προσφέρουν καμία στήριξη για την άποψη ότι η συγκέντρωση του ραδονίου σχετίζεται με τη συχνότητα εμφάνισης του NHL παιδικής ηλικίας (111, 112).

Τέλος, η συσχέτιση της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία με τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος έχει απασχολήσει πολλούς ερευνητές. Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ο Boice (113) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σύνδεση μεταξύ της ιονίζουσας ακτινοβολίας και του NHL είναι εξαιρετικά ασθενής. Η επιστημονική επιτροπή των Ηνωμένων Εθνών για τις επιπτώσεις της ατομικής ακτινοβολίας αναφέρει ότι οι μελέτες που αφορούσαν στην

εμφάνιση NHL ύστερα από εξωτερική έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία έχουν αποφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα και επομένως υπάρχουν λίγες συνολικά ενδείξεις για την ύπαρξη συσχέτισης (114). Σε παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξαν και ο Ron το 1998 (115) επισημαίνοντας ότι δεν μπορούν να στοιχειοθετηθούν στοιχεία σύνδεσης μεταξύ της ακτινοβολίας και του NHL. Παράλληλα, οι Melbye και Τριχόπουλος (116) δήλωσαν ότι δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία προκαλεί NHL. Ωστόσο, οι Hartge et al. υποστήριξαν ότι τα στοιχεία δείχνουν ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία πιθανόν να προκαλεί λέμφωμα (117) ενώ παρατήρησε ότι οι υψηλές δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας φαίνεται να σχετίζονται με τον κίνδυνο λεμφώματος όπως φάνηκε σε μελέτες ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία (118). Τέλος, ο Hsu et al. 2013 αναφέρουν την ύπαρξη μιας ασθενούς συσχέτισης ανάμεσα στην ιονίζουσα ακτινοβολία και το NHL σε άντρες που επέζησαν από την έκρηξη της ατομικής βόμβας στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι, σχέση η οποία όμως δεν επιβεβαιώθηκε στις γυναίκες (119).

Η έλλειψη μιας σταθερής συσχέτισης μεταξύ ιονίζουσας ακτινοβολίας και λεμφώματος μπορεί να σημαίνει είτε ότι δεν υπάρχει κάποια αιτιολογική σχέση που να συνδέει τις δυο παραμέτρους είτε ότι αυτή επισκιάζεται από την παρουσία συγχυτικών παραγόντων ή μεθοδολογικών σφαλμάτων που αφορούν στην ποσοτικοποίηση της έκθεσης, στη διάρκεια της παρακολούθησης, ή κάποιο συνδυασμό αυτών των παραγόντων (120).

IV. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία έχει αυξηθεί στις βιομηχανικές χώρες, κυρίως ως αποτέλεσμα των περιβαλλοντικών και κοινωνικών αλλαγών που συνδέονται με μειωμένη σωματική δραστηριότητα και μεγαλύτερη διαθεσιμότητα τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και αυξημένης ενεργειακής πυκνότητας. Η παχυσαρκία συνδέεται με την παρουσία μιας χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης και αλλοιωμένη ανοσολογικής απόκρισης που μπορεί να

επηρεάσει τη λειτουργία των Β-και Τ-κυττάρων και επομένως να αυξήσει τον κίνδυνο για NHL (121). Στις ΗΠΑ, περίπου το 30-40% των ενηλίκων (122) και το 20-30% των παιδιών (123) έχουν δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 30 . Παρόμοια αύξηση στον επιπολασμό της παχυσαρκίας έχει παρατηρηθεί σε αρκετές ευρωπαϊκές χώρες, την Ανατολική Μεσόγειο ενώ η παχυσαρκία παραμένει αρκετά ασυνήθιστο φαινόμενο στην Αφρική, Ιαπωνία και την Κίνα (124).

Μια προοπτική μελέτη αναφέρει αυξημένο κίνδυνο NHL σε ασθενείς με υψηλότερο δείκτη παχυσαρκίας (ponderal index) (125), αλλά μια νοσοκομειακή μελέτη στην Ιταλία δε βρήκε καμία συσχέτιση με το ΔΜΣ (126). Αν και δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου για NHL σε μια μελέτη 37.392 γυναικών στην Αϊόβα (127), μια μεγάλη σουηδική νοσοκομειακή μελέτη 28.129 παχύσαρκων ασθενών κατέληξε στο ότι οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσίαζαν 40% μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνισης NHL λεμφώματος σε σύγκριση με την επίπτωση του συγκεκριμένου καρκίνου στο γενικό πληθυσμό σε αντίθεση με τους άντρες στους οποίους δεν παρατηρήθηκε αυτή η σχέση (128). Ωστόσο, στην μεγαλύτερη προοπτική μελέτη μέχρι σήμερα με πάνω από 900.000 ενήλικες στις ΗΠΑ (404.576 άνδρες και 495.477 γυναίκες), ο υψηλός ΔΜΣ συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θανάτου λόγω NHL (129). Τέλος μια μεταανάλυση που περιλάμβανε πληθυσμό 21.720 παχύσαρκων ατόμων από 16 συνολικά μελέτες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η περίσσεια σωματικού βάρους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NHL και κυρίως διάχυτο από μεγάλα κύτταρα (130).

Η παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου για NHL στα παχύσαρκα άτομα μπορεί να σχετίζεται με αλλαγές στα κυκλοφορούντα επίπεδα των λιποκυτταροκινών δηλαδή της αδιπονεκτίνης, ρεζιστίνης και λεπτίνης. Εκτός από το ρόλο τους στην ινσουλινο-αντίσταση, αυτές οι κυτταροκίνες που παράγονται στο λιπώδη ιστό εμπλέκονται τόσο στην ανοσία όσο και τη φλεγμονή (131). Αρκετές αυτοάνοσες και χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις έχουν

συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο NHL (132). Η παχυσαρκία σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης και ρεζιστίνης και υψηλά επίπεδα λεπτίνης (131).

Σε μια σειρά μελετών στους ενήλικες έχει βρεθεί πως τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης στο αίμα ασθενών με NHL φαίνεται να είναι υψηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα υγιών μαρτύρων (133-135), ενώ πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια μελέτη από την Ελλάδα που αφορούσε παιδιά η οποία επιβεβαίωνε αυτά τα ευρήματα (136). Η σύνδεση μεταξύ της αδιπονεκτίνης και του NHL της παιδικής ηλικίας μπορεί να αντανakλά έμμεσες επιδράσεις της αδιπονεκτίνης μέσω μεταβολών των κυκλοφορούντων επιπέδων των άλλων κυτοκινών, συμπεριλαμβανόμενης της προς τα πάνω αύξησης της συγκέντρωσης της ιντερλευκίνης 10 (IL-10) και / ή της προς τα κάτω ρύθμισης της συγκέντρωσης του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), δύο παράγοντες οι οποίοι ενδέχεται να παίζουν ένα κεντρικό ρόλο στο NHL των ενηλίκων (133). Η αδιπονεκτίνη θεωρείται ότι είναι ένας ισχυρός αντιφλεγμονώδης παράγοντας που θα μπορούσε να μεταβάλει την έκφραση της IL-10 στα ανθρώπινα μακροφάγα (137), στα μονοκύτταρα, καθώς και τα δένδριτικά κύτταρα (138). Έχει βρεθεί πως οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα και της IL-10 έχουν στενή και θετική συσχέτιση ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος (139). Ομοίως, η αδιπονεκτίνη επηρεάζει το σύστημα του TNF-α. Η IL-10 είναι ένας αυξητικός παράγοντας με αντι-αποπτωτικές ιδιότητες σε φυσιολογικά Β λεμφοκύτταρα (140, 141), καθώς και στα Β-κυτταρικά (142) αλλά και τα Τ-κυτταρικά (143-145) NHL (146). Τέλος, αυξημένα επίπεδα της IL-10 έχουν συνδεθεί με κακή πρόγνωση του NHL (147).

Πειραματικές μελέτες στο εργαστήριο αλλά και σε ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι η λεπτίνη έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες και προάγει την ανάπτυξη ορισμένων τύπων καρκινικών κυττάρων (131). Επίσης η λεπτίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων (148) καθώς και των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων που παράγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων και η

ιντερλευκίνη-6 (149). Οι ρυθμιστικές επιδράσεις της λεπτίνης στο βάρος διαμεσολαβούνται μέσω της δέσμευσης και ενεργοποίησης της μακράς ισομορφής του υποδοχέα της λεπτίνης (LEPR-b) στον υποθάλαμο (150). Έτσι, τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούσας λεπτίνης που βρέθηκαν σε παχύσαρκα άτομα υποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία μπορεί να σχετίζεται με αντίσταση στη λεπτίνη (LEP). Στους ανθρώπους, διάφοροι πολυμορφισμοί που συνδέονται με φαινότυπο παχυσαρκίας (151, 152) έχουν ταυτοποιηθεί στα γονίδια LEP και LEPR (150, 153-155). Το ενδιαφέρον προκύπτει από μελέτες οι οποίες καταδεικνύουν ότι γενετικοί πολυμορφισμοί στα LEP και LEPR γονίδια που συνδέονται με ένα παχύσαρκο φαινότυπο συνδέονται και με αυξημένο κίνδυνο για NHL (135, 156).

Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι δημιουργεί αντίσταση στην ινσουλίνη και αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία (157). Η ινσουλίνη φαίνεται πως διαμεσολαβεί ογκογόνες δράσεις είτε άμεσα μέσω της παρουσίας υποδοχέων ινσουλίνης σε προκαρκινικά κύτταρα-στόχους, είτε έμμεσα μέσω μεταβολών στο μεταβολισμό των ενδογενών ορμονών (157). Για παράδειγμα, αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης οδηγούν σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης τύπου 1 (IGF-1). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η ινσουλίνη όσο και ο IGF-1 δρουν ως αυξητικοί παράγοντες προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και αναστέλλοντας την απόπτωση (158-160). Ο διαβήτης τύπου 2, που παρουσιάζει αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένη παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης για μεγάλες περιόδους τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της νόσου, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης NHL (161-164).

V. Βάρος Γέννησης

Σε αντίθεση με τη λευχαιμία της παιδικής ηλικίας, δεν είναι ακόμα σαφές αν ο κίνδυνος λεμφώματος της παιδικής ηλικίας σχετίζεται με το βάρος γέννησης. Δεδομένου ότι το λέμφωμα της παιδικής ηλικίας είναι πιο σπάνιο, υπάρχουν λιγότερες περιπτώσεις προς

μελέτη και η συνεπακόλουθη έλλειψη στατιστικής ισχύς είναι πιθανό να συμβάλει στα αντιφατικά ευρήματα που έχουν μέχρι στιγμής αναφερθεί. Τρεις μελέτες αναφέρουν την ύπαρξη συσχέτισης των λεμφωμάτων με το χαμηλό βάρος γέννησης (165-167), αν και αυτή εξαφανίζεται αν αντί για βάρος γέννησης μελετηθεί το βάρος σε σχέση με την ηλικία κύησης (165). Αντίθετα, άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι το υψηλό βάρος γέννησης αυξάνει τον κίνδυνο για NHL (14, 168). Ωστόσο, η πλειοψηφία των μελετών που έχουν δημοσιευθεί δεν έχουν καταφέρει να βρουν καμία σχέση με τα NHL (169-171). Οι Milne et al. (172) διαχώρισαν το λέμφωμα Burkitt από το NHL, και παρόλα αυτά δε βρήκαν καμία συσχέτιση με το βάρος γέννησης για κάθε μια από τις δύο κατηγορίες λεμφώματος. Αυτό ήταν επίσης το εύρημα του Spector et al. [70], αν και αυτή η μελέτη εξέτασε μόνο νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Ωστόσο, σε μια προοπτική πληθυσμιακή μελέτη στη Σιγκαπούρη διαπιστώθηκε ότι το υψηλό βάρος γέννησης ήταν ένας παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση λεμφώματος Burkitt (173).

Οι μελέτες αυτές έχουν περιληφθεί σε μια πρόσφατη μεταανάλυση, η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης (χαμηλού ή υψηλού) και των βασικών κατηγοριών λεμφώματος (174). Ωστόσο, όπως οι συγγραφείς αναγνωρίζουν, η απλή σύγκριση του βάρους γέννησης με HD, το NHL και το λέμφωμα Burkitt μπορεί να καλύψει πιθανές ειδικές ή πιο σύνθετες συσχετίσεις. Τα λεμφώματα της παιδικής ηλικίας είναι μια εξαιρετικά ετερογενής ομάδα νοσημάτων επομένως το βάρος γέννησης μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κάποιες μόνο υποκατηγορίες των λεμφωμάτων κάτι το οποίο μπορεί να αποκαλυφθεί μόνο με επιμέρους ανάλυση της συσχέτισης με κάθε μια από τις επιμέρους κατηγορίες των λεμφωμάτων. Λόγω της σπανιότητας των λεμφωμάτων της παιδικής ηλικίας, μια στατιστικά αυτοδύναμη ανάλυση των διαφορετικών υποτύπων των NHL μπορεί να απαιτήσει τη συγκέντρωση δεδομένων από πολλές διαφορετικές πηγές, λαμβάνοντας υπόψη διάφορους πιθανούς

συγχυτικούς παράγοντες όπως είναι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (165, 167), η ηλικία κύησης (165, 171, 175), η ηλικία εμφάνισης του λεμφώματος στην παιδική ηλικία (173) αλλά και οι διαφορές των ταξινομικών συστημάτων που χρησιμοποιήθηκαν για την ταξινόμηση των λεμφωμάτων (18). Επομένως η αποκρυπτογράφηση της σχέσης μεταξύ του βάρους γέννησης και των λεμφωμάτων της παιδικής ηλικίας είναι πιθανό να είναι πολύ πιο περίπλοκη και να απαιτεί ξεχωριστή ανάλυση ανά υποκατηγορία λεμφώματος και ηλικία κατά τη διάγνωση.

VI. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

a. Φυτοφάρμακα-ζιζανιοκτόνα-παρασιτοκτόνα

Η χρήση των φυτοφαρμάκων είναι ευρέως διαδεδομένη στις Ηνωμένες Πολιτείες. Φαίνεται πως το 85% των νοικοκυριών έχουν τουλάχιστον από ένα φυτοφάρμακο ή εντομοκτόνο στο σπίτι τους (176). Περίπου το 78% της χρήσης φυτοφαρμάκων αφορά στη γεωργία, το 10% χρησιμοποιείται στο σπίτι και τον κήπο, και το υπόλοιπο προέρχεται από εμπορική και βιομηχανική χρήση. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η βιολογική έκθεση σε φυτοφάρμακα είναι πανταχού παρούσα, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία, εγκύων, παιδιών και εμβρύων (177-181). Τα παιδιά μπορεί να εκτεθούν στα φυτοφάρμακα είτε μέσα από τη μήτρα, είτε στη διάρκεια της παιδικής ηλικίας μέσω της εργασίας των γονιών τους, από οικιακή χρήση, ή από παρουσία φυτοφαρμάκων στο περιβάλλον (υπολείμματα στα τρόφιμα, το νερό, τον αέρα και το έδαφος). Δεν είναι σαφές ποιά μορφή έκθεσης είναι πιο σημαντική για τα παιδιά αν και φαίνεται πως η χρήση των φυτοφαρμάκων και εντομοκτόνων από τα νοικοκυριά μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκθεση των παιδιών (182, 183). Έρευνες που διεξήχθησαν στη Βόρεια Αμερική και το

Ηνωμένο Βασίλειο ανέφεραν υψηλά ποσοστά οικιακής χρήσης ή αποθήκευσης των φυτοφαρμάκων-εντομοκτόνων (176, 184).

Μέχρι σήμερα, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει το ρόλο της έκθεσης των φυτοφαρμάκων-εντομοκτόνων στην παιδική ηλικία για την εμφάνιση οξείας λευχαιμίας και λεμφώματος της παιδική ηλικίας. Οι περισσότερες από τις μελέτες, ωστόσο, επικεντρώθηκαν στην επαγγελματική έκθεση των γονέων. Σε ορισμένες μελέτες έχει διαπιστωθεί θετική συσχέτιση μεταξύ της επαγγελματικής έκθεσης των γονέων σε φυτοφάρμακα ή σε γεωργικές εργασίες και λευχαιμία ή λέμφωμα στους απογόνους (185-189).

Όσον αφορά στην έκθεση σε φυτοφάρμακα μέσα από στο σπίτι και τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος της παιδικής ηλικίας οι Leiss και Savitz (190) ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο λεμφώματος μετά από έκθεση σε ειδικά παρασιτοκτόνα κατά την πρώιμη παιδική ηλικία (OR = 1,8, 95% CI, 1.1-2.9) ενώ ο Meinert (191) αναφέρει θετική και σημαντική συσχέτιση για το NHL της παιδικής ηλικίας και της μητρικής έκθεσης σε φυτοφάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (OR = 3,7, 95% CI, 1.8 - 7.6) αλλά και κατά την επαγγελματική απεντόμωση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της παιδικής ηλικίας (OR = 2,6, 95% CI 1.2 - 5.7). Επίσης ο Meinert αναφέρει μια θετική δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση της οικιακής χρήσης εντομοκτόνων από τους γονείς και του κινδύνου για NHL κατά την παιδική ηλικία (191). Μια μελέτη 268 παιδιών από την Καλιφόρνια αναφέρει πως τόσο η έκθεση της μητέρας σε εντομοκτόνα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και των ίδιων των παιδιών σε φυτοφάρμακα αλλά και σε επαγγελματική απεντόμωση σχετίζονται με στατιστικά σημαντική πιθανότητα για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης NHL στην παιδική ηλικία (192). Τέλος από τη μελέτη ESCALE (193) προκύπτει πως η χρήση εντομοκτόνων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλλά και φυτοφαρμάκων από τους γονείς σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για NHL της παιδικής ηλικίας κάτι που επιβεβαιώνεται και σε μια μεταανάλυση του 2011 (194).

Εν κατακλείδι φαίνεται ότι η οικιακή αλλά και επαγγελματική χρήση των φυτοφαρμάκων μπορεί να παίζει ρόλο στην αιτιολογία των αιμοποιητικών κακοηθειών της παιδικής ηλικίας κυρίως όταν η έκθεση αφορά στην προγεννητική περίοδο. Η συνέπεια των ευρημάτων θέτει το ερώτημα της σκοπιμότητας της πρόληψης της χρήσης φυτοφαρμάκων από έγκυες, ακόμα κι αν η αιτιώδης σχέση εξακολουθεί να μην είναι πλήρως τεκμηριωμένη.

b. Κάπνισμα μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η σχέση του μητρικού καπνίσματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με το λέμφωμα της παιδικής ηλικίας έχει διερευνηθεί σε πολλές μελέτες και έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα (14, 167, 195-200). Μέχρι τώρα, όλες οι μελέτες εκτός από μία (198) εξερευνώντας τη σχέση του καπνίσματος της μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης με το NHL εμφάνισαν επιβαρυντικά αποτελέσματα και μόνο μια κατάφερε να παρουσιάσει στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα (199). Μόνο όταν οι επιμέρους μελέτες συνεκτιμήθηκαν σε μια μεταανάλυση 8 μελετών που αριθμούσε 1072 παιδιά με NHL προέκυψε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης NHL στην παιδική ηλικία εφόσον η μητέρα κάπνιζε στη διάρκεια της εγκυμοσύνης (201).

Μόνο ένα άρθρο μέχρι στιγμής έχει βρει μια δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του κινδύνου για λέμφωμα στην παιδική ηλικία (200) αν και οι μάρτυρες ης συγκεκριμένης μελέτης αφορούσαν παιδιά ενός νοσοκομείου της Στοκχόλμης που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και επομένως μπορεί το δείγμα να μη θεωρείται αντιπροσωπευτικό (195).

Οι ακριβείς υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμών που σχετίζονται με τις αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος στο έμβρυο και ιδιαίτερα με τον κίνδυνο καρκινογένεσης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ουσίες που περνούν διαπλακουντιακά από τη μητέρα στο παιδί όπως το βενζο-α-πυρένιο και 4-αμινοδιφαινύλιο, που επάγουν μεταβολές

στα μικροσώμιακά ένζυμα του πλακούντα έχουν ανιχνευθεί στο αίμα του εμβρύου (197). Οι καρκινογόνες επιπτώσεις των ^{210}Po και ^{210}Pb , τα οποία βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον καπνό του τσιγάρου, μπορεί επίσης να σχετίζονται (202) με τον κίνδυνο καρκινογένεσης. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κάποιων συγκεκριμένων μεταλλάξεων που αφορούν σε απάλειψη βάσεων του DNA και ανευρίσκονται σε νεοπλασματικούς κλώνους λεμφοκυττάρων στο NHL και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία (203, 204).

Οι επιδράσεις του μητρικού καπνίσματος μπορεί να είναι πολυδύναμες, με επιπλέον συγχυτικούς παράγοντες την επίδραση του παθητικού καπνίσματος σε μια έγκυο γυναίκα είτε της έκθεσης του βρέφους στο κάπνισμα ενός από τους δυο γονείς (205, 206). Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει δεν έχουν λάβει υπόψη την περιβαλλοντική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου από τον πατέρα. Έτσι, δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί αν η σύνδεση που ανιχνεύεται μπορεί να συγχέεται από το παθητικό κάπνισμα που υφίσταται η μητέρα λόγω του συζύγου της. Επιπλέον, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η συνεπακόλουθη έκθεση του εμβρύου μπορεί να είναι δύσκολο να διαχωριστεί από την παθητική έκθεση του παιδιού στον καπνό του περιβάλλοντος κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής του (201).

c. Υπόθεση υγιεινής-λοιμώξεις: Άμεσοι και προσεγγιστικοί δείκτες

Η υπόθεση της υγιεινής αναπτύχθηκε για να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα της αλλεργίας, του άσθματος, και της ατοπίας στις Δυτικές χώρες (207), αλλά επίσης έχει χρησιμοποιηθεί στην ερμηνεία της αύξησης της επίπτωσης της λευχαιμίας (208), της νόσου του Hodgkin (209), και του NHL (210-212) κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Σε γενικές γραμμές, υποστηρίζεται ότι οι καλύτερες συνθήκες υγιεινής και το μικρό μέγεθος της οικογένειας έχουν οδηγήσει σε έκθεση των παιδιών σε μικρότερο αριθμό λοιμώξεων και σε

μεγαλύτερη ηλικία μεταβάλλοντας κατά συνέπεια το ανοσολογικό τους προφίλ στις σύγχρονες Δυτικές κοινωνίες (207). Ο προτεινόμενος ανοσολογικός μηχανισμός εμπλέκει τα βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου Th1 και τα Th2. Τα Th1 κύτταρα τυπικά αποκρίνονται έναντι των λοιμωδών παραγόντων και σχετίζονται με τη λειτουργία των φαγοκυττάρων και της κυτταρικής ανοσίας (213). Τα Th2 κύτταρα συνδέονται με τη χυμική ανοσία και την ανάπτυξη των αντισωμάτων και περιλαμβάνουν επίσης τη φλεγμονή και την καταστολή της φαγοκυττάρωσης (213). Έχει προταθεί ότι είτε στη μήτρα είτε κατά τη γέννηση, το ανοσοποιητικό σύστημα είναι προσανατολισμένο προς την Th2 απάντηση (214-216). Η υπόθεση ισχυρίζεται επίσης ότι αυτή η ανισορροπία υπέρ της Th2 απάντησης αντισταθμίζεται επίκτητα ύστερα από διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος από λοιμώδεις παράγοντες με αποτέλεσμα να εκτρέπεται προς την Th1 κατεύθυνση. Επομένως αν το άτομο, δεν εκτεθεί σε λοιμώξεις σε νεαρή ηλικία το ανοσολογικό του σύστημα παραμένει προσανατολισμένο προς την Th2 απόκριση και το άτομο αναπτύσσει μια προδιάθεση σε αλλεργίες (215, 217).

Με βάση τις υποθέσεις αυτές, οι λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας είναι σημαντικές στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Πράγματι, η πρώτη έκθεση σε κοινές λοιμώξεις συμβαίνει εντός των πρώτων χρόνων της ζωής στις υποανάπτυκτες χώρες και είναι κατά κανόνα ασυμπτωματική (218). Σε πιο ανεπτυγμένες περιοχές, η πρώτη επαφή με τις λοιμώξεις μπορεί να καθυστερήσει μέχρι το τέλος της εφηβείας ή της ενηλικίωσης και εκδηλώνεται με περισσότερο σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις (219). Η καθυστερημένη έκθεση σε ορισμένους μολυσματικούς παράγοντες, συνεπάγεται αναβολή της κανονικής μετατόπιση του Th-2 στον Th-1 φαινότυπο (220, 221), η οποία προάγει την ανάπτυξη της ανισορροπίας στο ανοσοποιητικό σύστημα και της ακατάλληλης απόκριση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα, όπως είναι οι ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις (222).

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει την πιθανή σύνδεση της ανάπτυξης του NHL με το ιστορικό λοιμώξεων χρησιμοποιώντας έμμεσους δείκτες πρώιμης έκθεσης σε λοιμώξεις όπως είναι ο αριθμός των παιδιών σε μια οικογένεια, η σειρά γέννησης και ο δείκτης συνωστισμού μέσα στο σπίτι (223-225). Οι μεγάλες οικογένειες και τα νεαρότερα αδέρφια πιθανώς συνδέονται με την πρώιμη και συχνή έκθεση σε λοιμώξεις και σχετίζονται θετικά με τον κίνδυνο για NHL, σε ορισμένες μελέτες (210, 223), ενώ άλλοι δεν ανέφεραν κάποια συσχέτιση (125, 211, 212, 226) ή προστατευτική σχέση (227). Σε μια άλλη μελέτη (228), ιστορικό συχνών λοιμώξεων μέχρι την ηλικία των 8 ή 15 ετών συσχετιζόταν με μειωμένο κίνδυνο NHL, ενώ μεγάλη σειρά γέννησης και η παρουσία πολλών παιδιών μέσα στο σπίτι βρέθηκαν να αυξάνουν τον κίνδυνο.

Παρόλα αυτά αμφισβητείται κατά πόσο οι παραπάνω παράμετροι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως έμμεσοι δείκτες πρώιμης έκθεσης στις λοιμώξεις. Σε μια πρόσφατη συγκεντρωτική ανάλυση 18 μελετών ασθενών μαρτύρων οι οποίες εξέταζαν το βάρος γέννησης και τον αριθμό των παιδιών σε μια οικογένεια σε σύγκριση με τον κίνδυνο NHL (225) αναφέρεται η παρουσία σημαντικής θετικής συσχέτισης σε πληθυσμιακές μελέτες, οι οποίες είχαν χαμηλότερα ποσοστά απαντητικότητας ασθενών-μαρτύρων και όχι στις νοσοκομειακές μελέτες οι οποίες είχαν υψηλότερα. Από την άλλη μια σημαντική θετική συσχέτιση ήταν παρούσα στα υψηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα. Η μεροληψία επιλογής που προκύπτει από τη γνωστή συσχέτιση της γέννησης πολλών παιδιών σε οικογένειες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου από τη μια και της περιορισμένης συμμετοχής των οικονομικά ασθενέστερων μαρτύρων σε ερευνητικά πρωτόκολλα (229-232) από την άλλη μπορεί να είναι υπεύθυνη για την παρατηρούμενη σχέση μεταξύ σειράς γέννησης και NHL.

Πρόσφατα μια μελέτη ασθενών μαρτύρων από την Ελλάδα θέλοντας να χρησιμοποιήσει έναν πιο αξιόπιστο δείκτη έκθεσης στις λοιμώξεις που να μη υπόκειται σε

σφάλματα μεροληψίας ή ανάκλησης αξιολόγησε ορολογικά την έκθεση σε εννέα κοινούς λοιμώδεις παράγοντες παιδιών με πρόσφατη διάγνωση λεμφώματος σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (233). Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η απουσία αντισωμάτων συνολικά για τους παράγοντες που μελετήθηκαν παρουσίαζε θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο NHL. Σχετικά με τις επιμέρους αναλύσεις, η έλλειψη αντισωμάτων για τους RSV, EBV και πιθανώς για τους ιούς της γρίπης A και B σχετιζόταν με στατιστικά σημαντικό κίνδυνο για την ανάπτυξη του NHL. Μια πιθανή θεωρία υποστηρίζει ότι ο κίνδυνος για NHL, μπορεί να είναι υψηλότερος όταν, λόγω μειωμένης έκθεσης σε διάφορους λοιμώδεις παράγοντες, το σχετικά ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα ενός παιδιού διεγείρεται από λοιμώδεις παράγοντες σε μεγαλύτερη ηλικία γεγονός που μπορεί να προκαλέσει τη γέννηση λεμφωμάτων (233).

Τα αντιφατικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι έμμεσοι δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση προηγούμενων λοιμώξεων μπορεί να σχετίζονται με παρουσία σφαλμάτων (biases) και ότι ενδεχόμενα υπάρχει μία κρίσιμη ηλικία έκθεσης σε λοίμωξη που μπορεί να κατευθύνει την ανοσολογική απόκριση είτε προς την προστασία είτε την προδιάθεση για NHL (233).

d. Διατροφικοί παράγοντες

Οι αντιοξειδωτικές ουσίες που περιέχονται σε φρούτα και λαχανικά πιστεύεται ότι επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και αναστέλλουν τις οξειδωτικές διαδικασίες που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (234, 235). Η πιθανή σχέση μεταξύ NHL και κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών έχει εξετασθεί σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες (236-244). Μερικές μελέτες έχουν αναφέρει μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στον κίνδυνο NHL και της αυξημένης κατανάλωσης λαχανικών γενικά (242) (245), πράσινων λαχανικών (242, 244, 246) ή κραμβοειδών

λαχανικών (242), κάποιες μελέτες δεν αναφέρουν κάποια συσχέτιση (237-239, 243) ή βρήκαν μια θετική συσχέτιση με τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά (238). Ομοίως, μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φρούτων και του κινδύνου NHL έχει αναφερθεί σε μία μόνο μελέτη (245).

Μια πιθανή εξήγηση για την ετερογένεια των αποτελεσμάτων σε όλες αυτές τις μελέτες είναι το γεγονός ότι τα NHL αποτελούν μια ετερογενή ομάδα κακοηθειών [14, 15] και η κατανομή των διαφόρων ιστολογικών υποτύπων μπορεί να είναι διαφορετική σε όλη αυτές τις μελέτες. Πρόσφατες επιδημιολογικές έρευνες του NHL [3, 5-7, 11, 16-18] έχουν προσπαθήσει να αντιμετωπίσουν το ζήτημα της ετερογένειας, διερευνώντας τη σχέση της διατροφής ανά ιστολογική υποκατηγορία. Για παράδειγμα, σε μια καναδική μελέτη [6], η κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης οζώδους λεμφώματος και αρνητικά με το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα. Ομοίως, σε μια μεγάλη μελέτη κοόρτης [7] βρέθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης λαχανικών και του κινδύνου εμφάνισης διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα Β-κύτταρα, αλλά μια θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πράσινων φυλλωδών λαχανικών και του κινδύνου NHL γενικά, χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και NHL από Β-κύτταρα.

Τέλος σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε ενήλικες στις ΗΠΑ διαπιστώθηκε ότι η υψηλότερη πρόσληψη πράσινων και κραμβοειδών λαχανικών συσχετιζόταν με χαμηλότερο κίνδυνο NHL συνολικά και πιο ειδικά διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα και οζώδους λεμφώματος. Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φρούτων και του κινδύνου είτε NHL συνολικά ή κάποιου από τους υποτύπους, εκτός από μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης των εσπεριδοειδών και του κινδύνου λεμφοκυτταρικού λεμφώματος. Για τα θρεπτικά συστατικά, ο κίνδυνος του NHL συνολικά συσχετίστηκε αντίστροφα με μια υψηλότερη πρόσληψη της β-κρυπτοξανθίνης, του μαγνησίου, του καλίου, και των φυτικών ινών, αλλά σχετίζεται θετικά με την υψηλότερη πρόσληψη ρετινόλης. Η αυξημένη πρόσληψη

βιταμίνης E, μαγνησίου και καλίου ήταν αντιστρόφως ανάλογη με τον κίνδυνο διάχυτου λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα (247).

Τα λαχανικά περιέχουν αντιοξειδωτικά, φυτοχημικά, φολικό οξύ, και φυτικές ίνες, οι οποίες πιστεύεται ότι είναι χημειοπροστατευτικές κατά του καρκίνου αναστέλλοντας την οξειδωτική βλάβη του DNA, ρυθμίζοντας την κυτταρική επιβίωση και την απόπτωση, και προστατεύοντας την ομοιόσταση του ανοσοποιητικού συστήματος (248-250). Τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και τα κραμβοειδή λαχανικά είναι επίσης μια πλούσια πηγή ιχνοστοιχείων όπως το μαγνήσιο, ο ψευδάργυρος και το κάλιο. Μελέτες έχουν συνδέσει την χαμηλή πρόσληψη μαγνησίου και καλίου με εξασθενημένη απάντηση του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης κυτταροτοξικότητας των T λεμφοκυττάρων και αυξημένων επιπέδων της ιντερλευκίνης-1, 6 και του TNF-α (251). Όσον αφορά στη ρετινόλη μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο του NHL λόγω ανταγωνιστικής επίδρασης στη δραστηριότητα της βιταμίνης D (252). Εναλλακτικά, θα μπορούσε η ρετινόλη να επάγει οξειδωτικό στρες, οδηγώντας σε υπεροξείδωση λιπιδίων και οξειδωτική βλάβη στο DNA (253) ενώ υπάρχουν ορισμένες πειραματικές μελέτες στις οποίες η ρετινόλη έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης (254).

Μελέτες από τη Νορβηγία, τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ιταλία δείχνουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης του άπαχου γάλακτος σε ενήλικες και της θνησιμότητας από NHL (126, 246, 255, 256). Θετική επίσης σχέση έχει αναφερθεί μεταξύ NHL και κατανάλωσης βουτύρου, μαργαρίνης, σούπας κρέμας, παγωτού (255), τυριού (239, 245) και γαλακτοκομικών προϊόντων γενικά (244). Ένας πιθανός μηχανισμός θα μπορούσε να περιλαμβάνει την αναστολή της παραγωγής της 1,25(OH)₂D της βιολογικά δραστικής μορφής της βιταμίνης D από το ασβέστιο των γαλακτοκομικών προϊόντων η οποία φαίνεται πως προάγει τη διαφοροποίηση και την απόπτωση και αναστέλλει την ανάπτυξη προ-νεοπλασματικών και νεοπλασματικών κυττάρων. Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της

πρόσληψης βιταμίνης D (257), της έκθεσης σε υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία (14) και του κινδύνου για NHL ενισχύουν περαιτέρω τον αιτιώδη ρόλο της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στο NHL. Από την άλλη το λίπος που περιέχεται στα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχει σημαντικά επίπεδα από διοξίνες και πολυχλωριωμένα διφαινύλια, που είναι γνωστά καρκινογόνα για τον άνθρωπο.

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση μεταξύ διατροφικής πρόσληψης κρέατος και του κινδύνου για NHL (126, 239, 243, 244, 246, 252, 255, 257-262). Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν θετική συσχέτιση με την πρόσληψη κρέατος (239, 243), συμπεριλαμβανομένου του κόκκινου (243, 258) και του επεξεργασμένου κρέατος (239), ενώ καμία συσχέτιση δεν έχει αναφερθεί από άλλους (126, 244, 246, 255, 261), συμπεριλαμβανομένης και μίας από τις μεγαλύτερες μελέτες που αξιολογούν την υπόθεση αυτή μέχρι σήμερα (260). Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι το κρέας και τα συστατικά του μπορεί να τροποποιήσουν την ανοσολογική απάντηση και να προωθήσουν την ανάπτυξη λεμφώματος μέσω παρατεταμένης διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος (262, 263). Για παράδειγμα, η ποσότητα του διατροφικού λίπους και το ποσοστό αυτού που είναι κορεσμένο επηρεάζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή ενώ οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ζωική πρωτεΐνη μπορεί να οδηγήσουν σε παρατεταμένη αντιγονική διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος (264-266). Από την άλλη πλευρά οι Aschebrook-Kilfoy σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών μαρτύρων βρήκαν ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο NHL και ενοχοποιούν για αυτό το λόγο το κορεσμένο λίπος που περιέχεται στο κόκκινο κρέας όπως είναι το ολεϊκό (243) και την έκθεση σε καρκινογόνες και μεταλλαξιογόνες ουσίες που παράγονται κατά το μαγείρεμα του κρέατος, όπως είναι οι ετεροκυκλικές αμίνες (243, 263).

VII. Ανοσολογικοί παράγοντες

a. Ιστορικό εμβολιασμών

Δεδομένου ότι παράγοντες που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα φαίνεται να εμπλέκονται στην παθογένεση των λεμφωμάτων, είναι ενδιαφέρουσα η διερεύνηση της συσχέτισης ανάμεσα στο ιστορικό εμβολιασμών και του NHL.

Σχετικά με τον εμβολιασμό κατά της γρίπης και το NHL τα αποτελέσματα από τη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα. Σε προηγούμενες μελέτες που αφορούσαν στη συσχέτιση του NHL και του αντιγριπικού εμβολιασμού δεν αναφέρεται η ύπαρξη κάποιας συσχέτισης σε δυο μελέτες ασθενών μαρτύρων (224, 267) , ενώ σε δυο άλλες μελέτες αναφέρεται είτε η παρουσία μιας αντίστροφης σχέσης μεταξύ του ιστορικού εμβολιασμού κατά της γρίπης και του κινδύνου για διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (268) ή μιας θετικής σχέσης με τον εμβολιασμό έστω και με μια δόση εμβολίου κατά της γρίπης (269). Πιθανολογείται ότι οι πολλαπλοί εμβολιασμοί κατά της γρίπης προκαλούν ανοσοαποκρίσεις σε επιφανειακά αντιγόνα της γρίπης εγείροντας αντιδράσεις που προσομοιάζουν σε αυτοάνοσες νόσους και χρόνιες μολύνσεις, οι οποίες έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου για NHL (270-275).

Σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων, το ιστορικό εμβολιασμού κατά της πολιομυελίτιδας συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης NHL (269). Σε μια πληθυσμιακή μελέτη ασθενών-μαρτύρων, οι Bernstein και Ross (267) ανέφεραν ότι γυναίκες που είχαν λάβει ένα ενέσιμο εμβόλιο της πολιομυελίτιδας ήταν σε σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο NHL σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν λάβει το εμβόλιο. Η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ των ανδρών. Οι Holly et al. (276) ανέφεραν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του εμβολιασμού πολιομυελίτιδας πριν την ηλικία των 10 και τον κίνδυνο NHL μεταξύ των ανδρών, αλλά όχι στις γυναίκες. Αντίθετα σε μια νοσοκομειακή μελέτη ασθενών

μαρτύρων ο εμβολιασμός κατά της πολιομυελίτιδας συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο NHL (277).

Τέλος οι έρευνες σχετικά με τη σύνδεση του εμβολιασμού κατά της ανεμευλογιάς με τον κίνδυνο NHL ήταν επίσης αντικρουόμενες. Οι Holly et al. (276) ανέφεραν χαμηλότερο κίνδυνο NHL που σχετιζόταν με εμβολιασμό κατά της ανεμευλογιάς μεταξύ ανδρών και γυναικών όπως επίσης και οι Lankes et al. (269), ωστόσο δε διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση στη μελέτη Bernstein και Ross (267).

Δεν είναι σαφές γιατί τα εμβόλια κατά των ιών τα οποία είτε γίνονται νωρίς στη ζωή όπως είναι αυτά της πολιομυελίτιδας και της ανεμευλογιάς είτε ξεκινά ο εμβολιασμός από νεαρή ηλικία και μπορεί να συνεχιστεί σε όλη την ενήλικη ζωή (γρίπη) φαίνεται να συνδέονται θετικά με τον κίνδυνο NHL. Προηγούμενες εκθέσεις έχουν δείξει ότι η ισορροπία Th1 και Th2 κυττάρων μπορεί να συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος (278, 279). Μια σειρά από παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν το ανοσολογικό περιβάλλον και να μεταβάλλουν την ισορροπία Th1/Th2. Με τον εμβολιασμό, ο τύπος της ανοσολογικής απόκρισης σε μεγάλο βαθμό κατευθύνεται από το είδος του εμβολιασμού και τον τύπο του εκδόχου (280, 281). Επιπλέον, επειδή η ανοσολογική απόκριση μεταβάλλεται με την ηλικία, η ηλικία του αποδέκτη κατά τη στιγμή του εμβολιασμού μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος της απόκρισης που προκαλείται (282). Τα ευρήματά μπορεί να εξηγηθούν εν μέρει από την υπόθεση της υγιεινής γεγονός που υποδηλώνει ότι η έκθεση σε αντιγόνα νωρίς στη ζωή μπορεί να αλλάξει το ανοσολογικό περιβάλλον που επάγει την Th1/Th2 απόκριση (283). Ωστόσο, οι σχέσεις μεταξύ του εμβολιασμού και του κινδύνου του NHL παραμένουν ασαφείς.

b. Μητρικός θηλασμός

Το μητρικό γάλα μπορεί να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση ή τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και την προαγωγή της ανάπτυξής του στα πρώιμα στάδια της ζωής. Παράλληλα με τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, παρουσιάζει ανοσο-διεγερτικές δράσεις, και φαίνεται ότι σε βρέφη που θηλάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα αναπτύσσεται πιο γρήγορα από ότι σε βρέφη που λαμβάνουν τεχνητή διατροφή (284). Σε μια μεταανάλυση του 2005 που μελετούσε τη συσχέτιση του παιδιατρικού καρκίνου με το μητρικό θηλασμό και περιλάμβανε 7 μελέτες στις οποίες ο αριθμός των ασθενών με NHL ανερχόταν στα 477 παιδιά (0-19 ετών) δε βρέθηκε καμιά συσχέτιση ανάμεσα στο μητρικό θηλασμό και τον κίνδυνο NHL (285). Τέλος, κάποιες μελέτες σε παιδιά αναφέρουν ότι διάρκεια θηλασμού μικρότερη από 6 μήνες παρουσίαζε θετική αν και όχι στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο NHL στα παιδιά (286-288).

VIII. Γενετικοί πολυμορφισμοί

Μια σημαντική πτυχή της ανοσολογικής ρύθμισης περιλαμβάνει τη διατήρηση της ομοιόστασης μεταξύ της ενεργοποίησης των Th1 και Th2, ελέγχοντας τόσο την κυτταρική ανάπτυξη αλλά και τη διαφοροποίηση της λεμφικής σειράς (262, 289, 290). Τα Th1 κύτταρα είναι κυρίως υπεύθυνα για την κυτταρική ανοσία, ενώ τα Th2 κύτταρα εμπλέκονται στην παραγωγή αντισωμάτων. Οι κυτταροκίνες είναι οι ουσίες που διαμεσολαβούν την ανοσολογική απόκριση είτε Th1 ή Th2 τύπου. Επειδή η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος πιστεύεται ότι είναι η υποκείμενη βάση της δημιουργίας λεμφωμάτων η διαταραχή στη ρύθμιση και την έκφραση των βασικών κυτοκινών του συμπλέγματος Th1/Th2 θα μπορούσε να διαδραματίσει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του NHL.

Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού η οποία προκύπτει από ανισσοροπία στη ρύθμιση των Th1 και Th2 κυτοκινών παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του NHL (262,

291). Μονήρεις νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί σε αρκετά γονίδια κυτοκινών που σχετίζονται με το σύστημα Th1/Th2 (δηλαδή, IL4, IL5, IL6, IL10, IFNGR2, IL12A, IL13, IL7R, και TNF) έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων (292-294) και έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με τον κίνδυνο του NHL και των κύριων υποτύπων του (295, 296).

Τελευταία, αρκετός λόγος έχει γίνει σχετικά με την αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία και τον κίνδυνο NHL, κάτι που είναι και ένα από τα θέματα που διαπραγματεύεται η παρούσα διατριβή. Εικάζεται πως η βιταμίνη D είναι υπεύθυνη για την παρατηρούμενη σχέση ανάμεσα στην ηλιακή ακτινοβολία και το NHL. Πιο συγκεκριμένα, γενετικοί πολυμορφισμοί στο μεταβολικό μονοπάτι της βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο καρκίνου (297), και υπάρχει κάποια προκαταρκτική ένδειξη ότι πολυμορφισμοί του υποδοχέα της βιταμίνης D μπορεί να σχετίζονται με τον κίνδυνο NHL, τουλάχιστον σε ορισμένους υποτύπους (298-301).

Τέλος, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι διαταραχή στο μηχανισμό επιδιόρθωσης βλαβών του DNA μπορεί να εμπλέκονται στην αιτιολογία του NHL, ενοχοποιώντας μεταξύ άλλων πολυμορφισμούς στο γονίδιο XPD (Xeroderma pigmentosum group D) το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στο μονοπάτι της επιδιόρθωσης γενετικών βλαβών (302) αλλά και στο γονίδιο που κωδικοποιεί την XRCC1 (X-ray repair cross-complementing group 1) μια σημαντική πρωτεΐνη επιδιόρθωσης του DNA, η οποία επίσης συμμετέχει στην επιδιόρθωση και στην επισκευή ρήγματος της μονής έλικας του DNA (303).

Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα των ασθενών με NHL είναι οξεία ή υποξεία, σε αντίθεση με τη βραδεία πορεία που χαρακτηρίζει τα περισσότερα λεμφώματα σε ενήλικες. Η διάρκεια των συμπτωμάτων πριν από τη διάγνωση είναι γενικά 1 μήνα ή λιγότερο. Η συμμετοχή του μυελού των οστών στα NHL μπορεί να προκαλέσει γενικευμένο ή μεταναστευτικό πόνο στα οστά, αλλά κλινικά σημαντικές κυτταροπενίες είναι ασυνήθιστες, με την παρουσία τους να καθιστά πιο πιθανή τη διάγνωση της οξείας λευχαιμίας.

Η εντοπισμένη νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως λεμφαδενοπάθεια, συνήθως με παρουσία σκληρίας, υπερτροφίας των παρίσθμιων αμυγδαλών, ή την εμφάνιση μάζας σε οποιοδήποτε σημείο στο σώμα. Συνήθως το παιδιατρικό NHL εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο ως εξωλεμφαδενική νόσος. Οι ασθενείς με νόσο πάνω από το διάφραγμα (π.χ., λεμφοβλαστικό λέμφωμα) συχνά προσέρχονται με μη παραγωγικό βήχα, δύσπνοια, πόνο στο στήθος, και δυσφαγία.

Οι κοιλιακοί όγκοι (συνήθως λέμφωμα από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή ή B-κυτταρικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα) παρουσιάζονται με κοιλιακό πόνο, δυσκοιλιότητα, παρουσία ψηλαφητής μάζας στην κοιλία, με εμφάνιση ασκίτη ή οξείας κοιλίας που μπορεί λανθασμένα να εκληφθεί ως σκληροκοιτίτιδα. Το σπάνιο πρωτογενές NHL του παγκρέατος παρουσιάζεται με την κλινική εικόνα της παγκρεατίτιδας (304).

Τα συστηματικά συμπτώματα είναι ασυνήθιστα στα NHL εκτός των ασθενών με αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς έχουν χαμηλό πυρετό, κακουχία, ανορεξία, και / ή απώλεια βάρους. Επειδή όμως τα αναπλαστικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα είναι βιολογικώς ανόμοια, η κλινικές εκδηλώσεις έχουν μια ποικίλη παρουσίαση που μπορεί να περιλαμβάνει την παρουσία επιπλοκών από το θώρακα ή την κοιλία, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις, εμφανίζεται ως μια μεμονωμένη βλάβη των οστών σε συνδυασμό με πόνο, οίδημα ή ένα παθολογικό κάταγμα.

Ασθενείς με αναπλαστικό NHL μερικές φορές παρουσιάζονται με επώδυνες δερματικές βλάβες, βλάβες των οστών, περιφερική λεμφαδενοπάθεια, και ηπατοσπληνομεγαλία (305, 306). Οι επώδυνες δερματικές βλάβες μπορεί να υποχωρήσουν αυτόματα. Λιγότερο συχνές βλάβες αφορούν στους όρχεις, τους πνεύμονες, ή τους μύες. Το αναπλαστικό NHL μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του συστήματος των κυτοκινών με εμφάνιση πυρετού, οιδήματος και πανκυτταροπενίας.

Οι ασθενείς μερικές φορές αναπτύσσουν συμπτωματική συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος πριν από τη διάγνωση με αποτέλεσμα την εμφάνιση πονοκεφάλου, σημείων μηνιγγισμού, παράλυσης κρανιακών νεύρων και αισθητηριακών διαταραχών. Παρά το γεγονός ότι η συμμετοχή του ΚΝΣ είναι ασυνήθιστη κατά τη στιγμή της διάγνωσης, οι ασθενείς με NHL και ιδιαίτερα λέμφωμα από μικρά κύτταρα χωρίς εντομή ενίοτε εμφανίζουν συμπτώματα ενδεικτικά μηνιγγοεγκεφαλίτιδας.

Λιγότερο συχνά στα λεμφώματα της παιδικής ηλικίας μπορεί να συναντήσει κανείς πρωτοπαθή δερματική ή υποδόρια συμμετοχή.

Οι ασθενείς με NHL γενικά εμφανίζουν ήπια ως μέτρια κλινική εικόνα. Μπορεί να παρουσιάζουν χαμηλό πυρετό, ωχρότητα, αναπνευστική δυσχέρεια, πόνο και δυσφορία. Η παρουσία μάζας στην κάτω γνάθο ή στον οφθαλμικό κόγχο είναι παρούσα στο 10% των ασθενών στις βιομηχανικές χώρες, ενώ είναι ιδιαίτερα συχνή σε Αφρικανούς με ενδημικό λέμφωμα Burkitt.

Άλλα κλινικά ευρήματα σε NHL περιλαμβάνουν:

- Παρουσία τραχηλικής ή υπερκλείδιας μάζας που συνήθως είναι σκληρή, καθηλωμένη στους υποκείμενους ιστούς και ανώδυνη
- Παρουσία δύσπνοιας ή συριγμού σε ασθενείς με μάζα μεσοθωρακίου
- Σε ασθενείς με σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας μπορεί να παρατηρηθεί διάταση των φλεβών του τραχήλου με συνοδό υπεραιμία και οίδημα της περιοχής

- Μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα ή συριγμός παρατηρείται δευτεροπαθώς σε βρογχική απόφραξη ή υπεζωκοτική συλλογή. Η υπεζωκοτική συλλογή μπορεί να συνοδεύεται από επικρουστική αμβλύτητα
- Κοιλιακή διάταση ή παρουσία μάζας μπορεί να υπάρχει με ή χωρίς ευαισθησία, αναπηδώσα ευαισθησία, και/ή μετακινούμενη αμβλύτητα
- Επώδυνες δερματικές βλάβες μπορεί να σχετίζονται με μεγάλο αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα.
- Θόλωση της συνείδησης, διέγερση, και μηνιγγισμός μπορεί να παρατηρηθεί σε συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος
- Εστιακός πόνος ή οίδημα άκρων εμφανίζεται σε ασθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα των οστών

Σχετικά ασυνήθιστα ευρήματα περιλαμβάνουν την παρουσία:

- Μάζας στο ρινοφάρυγγα
- Παρωτιδικής διόγκωσης
- Μεγέθυνσης νεφρών
- Διόγκωσης όρχεων

Διαγνωστική Προσέγγιση

Η διάγνωση πραγματοποιείται με τη βιοψία του προσβεβλημένου ιστού κυρίως σε ασθενείς με ενδοκοιλιακό όγκο, ο ιστός είναι εύκολα διαθέσιμος μέσω εκτομής ή διεγχειρητικής βιοψίας. Σε προσβολή του μεσοθωρακίου, η γενική αναισθησία για τη λήψη της βιοψίας πρέπει να αποφεύγεται σε περίπτωση προσβολής του αεραγωγού ή της άνω κοίλης φλέβας από τον όγκο και επειδή οι ασθενείς αυτοί έχουν συχνά διευρυσμένους υπερκλείδιους ή τραχηλικούς λεμφαδένες η διάγνωση με βιοψία των αδένων αυτών με τοπική αναισθησία μπορεί να υποκαταστήσει τη διενέργεια θωρακοτομής. Η ανάλυση του βιοπτικού υλικού με κυτταρομετρίας ροής για την ανεύρεση καρκινικών δεικτών έχει γίνει το πρότυπο για την ανεύρεση του ανοσοφαινοτύπου του λεμφώματος (307). Η κυτταρογενετική ανάλυση είναι μερικές φορές χρήσιμη σε αμφίβολες περιπτώσεις.

Ως εναλλακτική λύση, η διάγνωση μπορεί να τεθεί με τη λήψη πλευριτικού υγρού ή μυελού των οστών, ιδιαίτερα αν η γενική αίματος είναι ύποπτη ή εάν οι απεικονιστικές μελέτες δείχνουν ανώμαλη ένταση σήματος από το μυελό. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό για τη διάγνωση.

Η βιοψία του μυελού είναι αναγκαία για την αξιολόγηση στοιχείων για τη συμμετοχή του μυελού των οστών σε ασθενείς με λεμφώματα. Όταν ανευρίσκονται περισσότεροι από 25% βλάστες στο μυελό η εξέταση θεωρείται διαγνωστική οξείας λευχαιμίας, ενώ λιγότεροι βλάστες είναι ενδεικτικοί λεμφώματος σταδίου IV κατά St. Jude (βλ. Πίνακα 2). Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση και παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου στο μυελό (308, 309).

Παράλληλα και ακόμα και πριν από τη βιοψία καλό είναι να ληφθούν μια γενική εξέταση αίματος για εκτίμηση της πιθανής εμπλοκής του μυελού των οστών. Η γενική αίματος μπορεί να δείξει αναιμία, λευκοκυττάρωση με ουδετεροφιλία ή ηωσινοφιλία (Τ-λεμφώματα), θρομβοκυττάρωση ή θρομβοπενία, ενώ μπορεί να είναι αυξημένα και η

ταχύτητα καθίζησης ερυθρών. Επίσης, λαμβάνεται βιοχημικός έλεγχος με σκοπό την εκτίμηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας καθώς και για τη διάγνωση του συνδρόμου λύσης του όγκου. Η ανεύρεση αυξημένης τιμής της LDH αντικατοπτρίζει τη βαρύτητα της νόσου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ενεργότητας της νόσου. Ταυτόχρονα, η πραγματοποίηση οσφυονωτιαίας παρακέντησης με προσδιορισμό των κυττάρων του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) βοηθάει στην αξιολόγηση της προσβολής του ΚΝΣ, γεγονός που επηρεάζει τη θεραπεία.

Από τον απεικονιστικό έλεγχο, η προσθοπίσθια και πλάγια ακτινογραφία θώρακος, είναι σημαντική για την ανεύρεση όγκων στο μεσοθωράκιο και την αξιολόγηση της αναπνευστικής οδού. Το υπερηχογράφημα κοιλίας βοηθά στην εκτίμηση του μεγέθους των νεφρών και της βατότητας του ουροποιητικού συστήματος. Όταν υπάρχουν επίσης συμπτώματα από τους όρχεις, το υπερηχογράφημα των όρχεων βοηθά στον εντοπισμό της νόσου. Η αξονική τομογραφία στο θώρακα, στην κοιλιά και την πύελο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σταδιοποίηση των βλαβών. Η αξονική τομογραφία του κρανίου βοηθά στον αποκλεισμό της ύπαρξης μαζών και της πιθανής συμμετοχής των μηνίγγων σε άτομα με νόσο του ΚΝΣ. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων-αξονική τομογραφία (PET)/CT έχει υποκαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τη σάρωση με γάλλιο-67 και συνιστάται ιδιαίτερα για ασθενείς με NHL (310-314). Η μέθοδος αυτή είναι χρήσιμη για την αποκάλυψη κρυφών εστιών της νόσου. Τέλος το σπινθηρογράφημα οστών βοηθά στον εντοπισμό πρόσθετων εστιών της νόσου στα οστά.

Άλλες δοκιμασίες μπορεί να περιλαμβάνουν ορολογικές έλεγχο για τον ιό του Epstein-Barr, τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τον ιό της ηπατίτιδας Α, ηπατίτιδας Β, ηπατίτιδας C και τον HIV. Το πρωτοπαθές NHL του ΚΝΣ, μπορεί να είναι ένα σημάδι της παρουσίας ανοσοανεπάρκειας, όπως αυτή που προκύπτει από το σχετιζόμενο με τον HIV σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

Σχετικά με την κατάλληλη κατανομή των ασθενών σε θεραπευτικές κατηγορίες, υπάρχουν μερικά κρίσιμα στοιχεία που απαιτούν επιπλέον διαγνωστικές δοκιμασίες. Παράλληλα χρησιμοποιείται η ανοσοϊστοχημική χρώση για ανεύρεση των γονιδίων που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση των νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων όπως η τερματική δεοξυνουκλεοτιδυλική τρανσφεράση (TdT) η οποία είναι θετική μόνο σε λεμφώματα από Β και Τ πρόδρομα κύτταρα αλλά και ο δείκτης bcl-6 ο οποίος είναι θετικός μόνο σε κύτταρα προερχόμενα από το βλαστικό κέντρο (315). Τέλος, η αναγνώριση των υποτύπων που σχετίζονται με συγκεκριμένες χρωμοσωμικές μετατοπίσεις μπορεί να είναι καθοριστική. Εντούτοις, κατάλληλο υλικό για κυτταρογενετική αξιολόγηση δεν είναι πάντα διαθέσιμο σε ασθενείς με NHL. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο φθορίζον in situ υβριδισμός (FISH), που μπορεί να πραγματοποιηθεί σε καρκινικά παρασκευάσματα, ή σε τομές παραφίνης, είναι μια έγκυρη μέθοδος για την ανεύρεση των μέχρι τώρα γνωστών ειδικών χρωμοσωμικών μεταθέσεων που σχετίζονται με συγκεκριμένους υποτύπους (316). Πολλές περιπτώσεις, θραυσμάτων του DNA, ή μεταγραφές γονιδίων σύντηξης ειδικών για συγκεκριμένους υποτύπους λεμφωμάτων μπορεί να ανιχνευθούν με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) (317). Πρόσφατα, έχει φανεί πως το λέμφωμα Burkitt έχει ένα αναπαραγώγιμο προφίλ έκφρασης γονιδίου που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιορίσει και να διακρίνει μοριακά το λέμφωμα Burkitt από άλλους υποτύπους (318, 319).

Μέθοδοι, όπως η ταυτοποίηση των γενετικών αλλαγών σε νεοπλασματικά κύτταρα και η διερεύνηση του προφίλ γονιδιακής έκφρασης σε επίπεδο γονιδιώματος, είναι εξαιρετικά σημαντικές για τον προσδιορισμό βιολογικώς διακριτών υποτύπων και θεραπευτικών στόχων. Ως εκ τούτου, πρέπει να γίνεται προσπάθεια ώστε, μετά από την κατάλληλη διαγνωστική ταξινόμηση του κάθε ασθενή, να διατηρείται κατάλληλο υλικό για μελλοντική έρευνα (π.χ., κεκαθαρμένα καρκινικά κύτταρα, νεοπλασματικός ιστός διατηρημένος στην κατάψυξη).

Θεραπευτική προσέγγιση και πρόγνωση

Σημαντικές πρόοδοι έχουν πραγματοποιηθεί στη θεραπεία του παιδικού NHL. Η αναγνώριση ότι διαφορετικοί υπότυποι του NHL απαιτούν διαφορετικές στρατηγικές θεραπείας ήταν θεμελιώδους σημασίας για την επιτυχή ανάδειξη των διάφορων θεραπευτικών σχημάτων. Σήμερα οι ομάδες θεραπείας περιλαμβάνουν το λεμφοβλαστικό λέμφωμα των πρόδρομων B-ή T-κυττάρων, τα B-κυτταρικά νεοπλάσματα (B-NHL), και το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα. Η ακριβής διαγνωστική ταξινόμηση είναι ζωτικής σημασίας για την κατανομή των ασθενών στις κατάλληλες ομάδες θεραπείας.

Ειδικά πρωτόκολλα διαμορφωμένα για τη θεραπεία παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, έχουν αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση παιδιών με λεμφοβλαστικό λέμφωμα και σχετίζονται με ποσοστά επιβίωσης με απουσία συμβαμάτων έως και 80%. Τα πρωτόκολλα χωρίζονται στις φάσεις της εφόδου, σταθεροποίησης, επανεφόδου και συντήρησης, και περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή, βινκριστίνη, ανθρακυκλίνες, L-ασπαραγινάση, κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, κυταραβίνη, 6 - μερκαπτοπουρίνη και 6-θειογουανίνη. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από 18 έως 24 μήνες. Οι περισσότερες υποτροπές συμβαίνουν νωρίς και σε ασθενείς με T-λεμφοβλαστικό λέμφωμα συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών μετά τη διάγνωση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διάρκεια της συντήρησης μπορεί να μειωθεί.

Για ασθενείς με αναπλαστικό λέμφωμα που παρουσιάζουν έκδηλη νόσο του ΚΝΣ κατά τη διάγνωση, η κρανιακή ακτινοβολία με 18 έως 24 Gy σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές στην πρόληψη υποτροπών από το ΚΝΣ (320-322). Για ασθενείς χωρίς νόσο από το ΚΝΣ, η θεραπεία περιλαμβάνει μεθοτρεξάτη σε ενδορραχιαία και συστηματική χορήγηση και είναι επαρκής για την προστασία του ΚΝΣ σε παιδιά με νόσο σταδίου I/II (320, 321, 323). Αθροιστικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι η τεχνική

της ακτινοβολήσης του κρανίου μπορεί επίσης να παραλειφθεί για ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο της νόσου χωρίς προσβολή του ΚΝΣ. Υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης φαίνεται πως είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη των υποτροπών στους όρχεις (320).

Για τα παιδιά με B-NHL, η στρατηγική χορήγησης υψηλών δόσεων για βραχύ χρονικό διάστημα, που επαναλαμβάνονται, αποδείχθηκε αποτελεσματική με επιβίωση που ανέρχεται στο 90%. Με βάση την εξαιρετικά υψηλή πολλαπλασιαστική ικανότητα των B-λεμφωμάτων, μία βασική αρχή είναι η διατήρηση κυτταροτοξικών συγκεντρώσεων φαρμάκου για επαρκές χρονικό διάστημα ώστε να επηρεάσει όσο περισσότερο νεοπλασματικά κύτταρα είναι δυνατό χρησιμοποιώντας είτε κλασματική χορήγηση ή συνεχή έγχυση (324). Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή, βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη ή ιφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη σε υψηλές δόσεις, κυταραβίνη, δοξορουβικίνη, ετοποσίδη, και ενδορραχιαία χορήγηση τριπλού σχήματος αποτελούμενο από μεθοτρεξάτη / κυταραβίνη / κορτικοστεροειδή και οδηγούν σε επιβίωση ελεύθερης συμβαμάτων έως και 90% σε μεγάλες, πολυκεντρικές μελέτες (325-328). Οι υψηλές δόσεις κυταραβίνης σε συνδυασμό με ετοποσίδη αποδεικνύονται αποτελεσματικές σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η συμβατική θεραπεία (329).

Η συστηματική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με ενδορραχιαία έγχυση τριών φαρμάκων καθιστά την υποτροπή από το ΚΝΣ σπάνια σε ασθενείς με B-NHL χωρίς εμφανή νόσο του ΚΝΣ κατά τη στιγμή της διάγνωσης (321, 326-328, 330, 331). Η ενδορραχιαία θεραπεία μπορεί να είναι περιττή σε ασθενείς με εντοπισμένους όγκους που έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά εκτός από εκείνους που βρίσκονται σε κεφαλή και τράχηλο (321). Η πρόγνωση των ασθενών με εμφανή συμμετοχή του ΚΝΣ κατά τη διάγνωση είναι χειρότερη εκείνων των ασθενών οι οποίοι δεν έχουν συμμετοχή του ΚΝΣ αλλά βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου με ενδεχόμενη εμπλοκή του μυελού των οστών (321, 326-

328, 330). Η υποτροπή από τους όρχεις είναι σπάνια με τις στρατηγικές θεραπείας που περιλαμβάνουν μεθοτρεξάτη σε υψηλές δόσεις (326, 327).

Η τρέχουσα εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπευτική συσχετίζεται με σημαντική τοξικότητα η οποία δεν μπορούσε να μειωθεί με μετα-χημειοθεραπευτική διέγερση με αυξητικούς παράγοντες (G-CSF) (332). Ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο της νόσου είναι σε σημαντικό κίνδυνο περίπου 3% να πεθάνουν από σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιπλοκές, κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης της θεραπείας (326-328, 330). Σοβαρή στοματο-εντερική βλεννογονίτιδα, η οποία προκαλείται κατά κύριο λόγο, αλλά όχι αποκλειστικά, από τις υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης και σοβαρή ουδετεροπενία είναι οι πιο σημαντικές αιτίες οξείας τοξικότητας οι οποίες σχετίζονται με πρόκληση σοβαρών λοιμώξεων. Το σύνδρομο λύσης όγκου αποτελεί μια σοβαρή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς κατά τις πρώτες ημέρες της χημειοθεραπείας. Η επίπτωση αυτού του συνδρόμου μειώθηκε σημαντικά μετά την εισαγωγή σχήματος που αποτελείται από κορτικοστεροειδή, χαμηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης και οξειδάσης του ουρικού (333).

Σε ασθενείς με αναπλαστικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα, έχουν αναφερθεί ποσοστά επιβίωσης χωρίς συμβάματα στο 65-75%. Η διάρκεια της θεραπείας κυμαίνεται από μερικούς μήνες μέχρι και 2 έτη. Οι περισσότεροι όγκοι υποτροπιάζουν μέσα στους πρώτους 15 μήνες μετά τη διάγνωση, αν και έχει παρατηρηθεί και υποτροπή πιο αργά στην πορεία της νόσου με όλες τις στρατηγικές θεραπείας. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν υποτροπή πολύ νωρίς στη διάρκεια της θεραπείας. Τα αναπλαστικά λεμφώματα παρουσιάζουν μέτρια τάση εισβολής στο ΚΝΣ. Η συχνότητα υποτροπής της νόσου από το ΚΝΣ φαίνεται πως είναι χαμηλή, ακόμα και χωρίς προληπτική ακτινοβολήση κρανίου (321, 334). Μια πρόσφατη τυχαioποιημένη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση μεθοτρεξάτης σε υψηλές δόσεις (3 g/m² ενδοφλεβίως πάνω από 3 ώρες) είναι επαρκής για την προστασία του ΚΝΣ χωρίς επιπλέον ενδορραχιαία χημειοθεραπεία (335). Για τους ασθενείς με έκδηλη νόσο του ΚΝΣ, η

ακτινοβολήση του κρανίου με 18-24 Gy μπορεί να είναι μια επιλογή σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη σε υψηλές δόσεις, κυταραβίνη σε υψηλές δόσεις και ενδορραχιαία θεραπεία με 3 φάρμακα (334).

Η χειρουργική επέμβαση στα αρχικά στάδια χρησιμοποιείται κυρίως ως διαγνωστικό εργαλείο προκειμένου να παράσχει επαρκές υλικό βιοψίας. Ασθενείς με μικρά, εντοπισμένα Β-κυτταρικά και αναπλαστικά NHL που έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά έχουν ποσοστό επιβίωσης που αγγίζει σχεδόν το 100% μετά από 2 και 3 σύντομους κύκλους χημειοθεραπείας, αντίστοιχα. Σε προχωρημένα στάδια, ωστόσο, το χειρουργείο δε συμβάλλει στη θεραπεία ενώ παράλληλα μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της χημειοθεραπείας και ως εκ τούτου είναι περιττό.

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ως πρώτη γραμμή θεραπείας, μπορεί να είναι μια επιλογή για τη βελτίωση της επιβίωσης σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα ή λεμφοβλαστικό λέμφωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μια νέα κατηγορία θεραπευτικών επιλογών από τα οποία η ριτουξιμάμπη (αντι-CD20) είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με Β-NHL. Δεν είναι σαφές, ωστόσο, ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα θα έχουν παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα σε παιδιά με Β-NHL. Η προσθήκη της ριτουξιμάμπης στο χημειοθεραπευτικό σχήμα ήταν επωφελής για bcl-6-αρνητικούς αλλά όχι bcl-6-θετικούς όγκους σε ενήλικες ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (336). Ωστόσο, τα περισσότερα παιδιά με Β-NHL, ιδίως λέμφωμα Burkitt και διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα, είναι bcl-6 θετικά (337). Μια νέα γενιά νουκλεοσιδικών αναλόγων πουρίνης και αναστολέων της νουκλεοσιδικής φωσφορυλάσης της πουρίνης θα επεκτείνει το φάσμα της χημειοθεραπείας, ιδίως για τα Τ-κυτταρικά νεοπλάσματα. Μελλοντικές επιλογές θεραπείας περιλαμβάνουν ειδικούς αναστολείς κινάσης, όπως είναι οι αναστολείς Alk και τα φάρμακα που

παρεμβαίνουν στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κΒ (NF-κ B) σε συγκεκριμένους υποτύπους λεμφωμάτων (338).

Συμπερασματικά, το κόστος των αποτελεσματικών αυτών θεραπειών είναι η εξαιρετικά μεγάλη τοξικότητα. Από την άλλη πλευρά, η πιθανότητα να επιβιώσει κάποιο παιδί μετά από μια υποτροπή είναι ακόμα μικρή. Έτσι, η βελτίωση της ισορροπίας μεταξύ της τοξικότητας της χορηγούμενης θεραπείας και του κινδύνου σε περίπτωση που εφαρμοστεί ένα πιο ήπιο σχήμα να οδηγήσει σε αποτυχία ύφεσης ή ακόμα και σε υποτροπή είναι ένας σημαντικός προβληματισμός. Μια ποικιλία από νέες θεραπευτικές επιλογές, κάποιες από τις οποίες έχουν ήδη καθιερωθεί για τη θεραπεία ενηλίκων με NHL, αναμένεται να αξιολογηθούν στο NHL της παιδικής ηλικίας (339).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Παρά την αύξηση που παρατηρήθηκε τις τελευταίες δεκαετίες στην επίπτωση των NHL, οι περισσότερες έρευνες αναζήτησης αιτιολογικών παραγόντων της νόσου στα παιδιά καταλήγουν σε ενδεικτικές συσχετίσεις με προφανή την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης του θέματος. Βασικό αρωγό σε αυτή την προσπάθεια στη χώρα μας αποτελεί η ύπαρξη εθνικού δικτύου καταγραφής δεδομένων επίπτωσης, συγκριτικών εκθέσεων σε παράγοντες κινδύνου και διαθεσιμότητας βιολογικών υλικών για έρευνες μοριακής και γενετικής αιτιολογίας. Δεδομένα από ανάλογες βάσεις καταγραφής των αιματολογικών κακοηθειών με ενιαία κριτήρια εγγραφής και κωδικοποίησης για επαρκές διάστημα, μπορούν να συναξιολογηθούν καθώς αυξάνεται η στατιστική ισχύς μεμονωμένων εθνικών μελετών (340, 341).

Λόγω της απουσίας χρηστικών δεδομένων από το Εθνικό Αρχείο Καταγραφής Κακοηθειών στη χώρα μας από το οποίο θα μπορούσαν να αντληθούν στοιχεία για τις παιδικές αιματολογικές κακοήθειες στην Ελλάδα, από το 1996 το Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών συντονίζει το «Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών» (Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies, NaReCHeM). Στο δίκτυο αυτό συμμετέχουν και τα έξι παιδο-ογκολογικά τμήματα που αντιμετωπίζουν τις περιπτώσεις αυτές στη χώρα μας και συλλέγονται ενεργητικά δεδομένα πρωτοδιαγνώσεων, αλλά και επιβίωσης παιδιών που διαγνώστηκαν με λευχαιμία ή λέμφωμα. Για κάθε νέα διάγνωση παιδιού με NHL έχει αναζητηθεί ένας νοσοκομειακός μάρτυρας εξομοιωμένος για φύλο και ηλικία, ανάμεσα στα παιδιά που νοσηλεύονται για ήπιες νοσολογικές οντότητες, μη λοιμώδους ή αλλεργικής αιτιολογίας, για μικροτραυματισμούς ή μικρές χειρουργικές επεμβάσεις στα ίδια νοσοκομεία με τις βασικές περιπτώσεις. Για όλους τους συμμετέχοντες στην έρευνα, υπάρχει αναλυτικό ερωτηματολόγιο με δημογραφικές, κοινωνικοοικονομικές, περιβαλλοντολογικές μεταβλητές, συνήθειες του τρόπου ζωής καθώς και αναλυτικό ιατρικό

ιστορικό και βιολογικά δείγματα για περαιτέρω έλεγχο του ρόλου των γενετικών και βιοχημικών παραγόντων. Το ερωτηματολόγιο απευθύνεται στους γονείς και/ ή κηδεμόνες των παιδιών μετά από ενημέρωση και συγκατάθεσή τους.

Μεταξύ άλλων, στους στόχους του πανελλήνιου αυτού δικτύου περιλαμβάνονται ο υπολογισμός και η διαχρονική παρακολούθηση της επίπτωσης των παιδικών αιματολογικών κακοηθειών, η διερεύνηση ενδεχόμενης συσχέτισης διαφόρων παραγόντων κινδύνου με την παιδική λευχαιμία και το λέμφωμα καθώς και η επίδραση των παραγόντων αυτών στην επιβίωση από τη νόσο. Η παρούσα διδακτορική διατριβή χρησιμοποίησε για όλες τις εργασίες δεδομένα από τη βάση NARECHEM. Στο πλαίσιο αυτό, ο στόχος της διατριβής αυτής είναι να παρουσιάσει για πρώτη φορά στην Ελλάδα δεδομένα επίπτωσης των λεμφωμάτων και να διερευνήσει ένα ευρύ φάσμα παραγόντων κινδύνου εμφάνισης NHL στην παιδική ηλικία.

Στην πρώτη εργασία, εκτιμάται η επίπτωση και τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των λεμφωμάτων Hodgkin's της παιδικής ηλικίας στην Ελλάδα μέσα από μια μελέτη ασθενών μαρτύρων ώστε να αντιδιασταλούν τα ευρήματα με αυτά των δημοσιεύσεων 2 και 3 που αφορούν στο non Hodgkin's λέμφωμα. Η εργασία αυτή είναι κοινή και στη διδακτορική διατριβή «Παράγοντες Κινδύνου Για Λεμφώματα της Παιδικής Ηλικίας», που υποστηρίχτηκε από την κα Ελισάβετ Ανδρή με την ίδια επιβλέπουσα.

Σκοπός της 2^{ης} μελέτης (14) ήταν να διερευνηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό η σχέση ανάμεσα στην ηλιακή έκθεση και τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων στην Ελλάδα, μια χώρα με ιδιαίτερη ηλιοφάνεια, με στόχο να συμβάλει στην ανάδειξη τροποποιήσιμων εκθέσεων κατά την παιδική ηλικία. Οι ομοιότητες στη διαχρονική αύξηση της επιδημιολογίας του μελανώματος, άλλων μορφών καρκίνου του δέρματος, καθώς και του NHL έδωσαν το έναυσμα για τη 2^η εργασία με βάση την υπόθεση ότι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία, κύριος παράγοντας κινδύνου για δερματικό καρκίνο, θα μπορούσε

επίσης να παρεμβάλλεται στο ανοσοποιητικό σύστημα και να διαδραματίζει ένα ρόλο στην εμφάνιση του NHL (342-344). Επιδημιολογικές μελέτες, ωστόσο, όπως μία συγκεντρωτική ανάλυση 10 μελετών ασθενών μαρτύρων, δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν αυτή την υπόθεση (345). Η υπόθεση του αυξημένου ενδεχομένως κινδύνου για NHL σε άτομα που εκτίθενται στην υπεριώδη ακτινοβολία (346-348) φαίνεται να ανατρέπεται από πρόσφατες μελέτες τουλάχιστον σε ενήλικες (349, 350) σύμφωνα με τις οποίες, η αυξημένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία συνδέεται με μείωση της πιθανότητας για ανάπτυξη NHL.

Η 3^η εργασία αφορά το αμφιλεγόμενο θέμα της συσχέτισης της αλλεργίας με τον κίνδυνο εμφάνισης NHL σε Ελληνόπουλα (351). Αρκετές μελέτες σε ενήλικες δείχνουν ότι η ύπαρξη ιστορικού αλλεργίας, η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως έμμεσος δείκτης μειωμένης επαφής με λοιμογόνους παράγοντες στην παιδική ηλικία, σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την πιθανότητα ανάπτυξης NHL, ενώ άλλες μελέτες δείχνουν μια θετική συσχέτιση, ειδικά για HL (352-354) ή τέλος άλλες καταλήγουν σε ουδέτερες συσχετίσεις (355, 356). Μέχρι πρόσφατα, μόνο δύο προηγούμενες μελέτες είχαν δημοσιευθεί σχετικά με τη συσχέτιση του άσθματος με το NHL στην παιδική ηλικία (196, 357). Ειδικότερα, η ιταλική μελέτη που αφορούσε στη συσχέτιση του άσθματος με τα NHL (196) βασιζόταν σε πολύ μικρό δείγμα ασθενών (1 από τα 19 παιδιά με NHL και 37 από τους 307 μάρτυρες είχαν ιστορικό άσθματος) ενώ η γαλλική μελέτη (196) περιελάμβανε 128 περιπτώσεις HL και 848 μάρτυρες από το γενικό πληθυσμό (5-14 ετών), καθώς επίσης και 164 περιπτώσεις NHL (2-14 ετών) και 1312 μάρτυρες. Αν και η NARECHEM παρέχει συνεχή και ανελλιπή καταγραφή των νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων παιδικού λεμφώματος από το 1996, η χαμηλή ευτυχώς επίπτωση του νοσήματος οδηγεί αναγκαστικά σε μικρό αριθμό νεοδιαγνωσμένων περιπτώσεων σε μια χώρα, του μεγέθους της Ελλάδας. Στη μελέτη της διατριβής (358), τα στοιχεία της ελληνικής ανάλυσης συνδυάστηκαν με εκείνα της μιας μόνον συγκρίσιμης

δημοσιευμένης μελέτης ασθενών-μαρτύρων από τη Γαλλία (357) σε μια μεταανάλυση με στόχο να αυξηθεί η στατιστική ισχύς της μελέτης.

Υλικό και Μεθοδολογία

Το υλικό της παρούσας διατριβής χωρίζεται σε τρία μέρη. Το πρώτο μέρος περιλαμβάνει μια επιδημιολογική αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων που εκτιμά την επίπτωση των Hodgkin's λεμφωμάτων σε παιδιά στην Ελλάδα και τη συσχέτιση τους με μια σειρά από προσεγγιστικούς δείκτες έκθεσης σε λοιμώξεις ώστε να αντιδιασταλούν τα αποτελέσματα με αυτά του 2^{ου} και 3^{ου} μέρους που αφορούν στα NHL. Το δεύτερο μέρος περιλαμβάνει μια επιδημιολογική αναδρομική μελέτη τύπου ασθενών-μαρτύρων που εξετάζει τη συσχέτιση ανάμεσα στο ιστορικό έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία και την πιθανότητα εμφάνισης λεμφώματος (NHL και HL) στην παιδική ηλικία. Το τρίτο μέρος περιλαμβάνει μια αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων με σκοπό την αποτίμηση του ρόλου της αλλεργίας και του κινδύνου ανάπτυξης NHL και HL στα παιδιά μαζί με μια μεταανάλυση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν όταν τα αποτελέσματα της ελληνικής μελέτης συνδυάζονται με εκείνα μιας γαλλικής μελέτης ασθενών μαρτύρων. Το υλικό και η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μία εκ των τριών μελετών περιγράφεται στην παρούσα ενότητα και παρουσιάζονται αναλυτικά στις πρωτότυπες δημοσιεύσεις που απαρτίζουν τη διατριβή.

1^η δημοσίευση

Η μελέτη περιλαμβάνει 95 παιδιά με λέμφωμα Hodgkin's που διαγνώστηκαν στην Ελλάδα κατά τη διάρκεια της 7ετούς περιόδου, 1996-2002. Για διοικητικούς λόγους δεν μπόρεσαν να συμπεριληφθούν 16 περιπτώσεις που είχαν διαγνωστεί σε ένα από τα συνεργαζόμενα τμήματα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης ή σε άλλα δύο τμήματα κατά την

περίοδο 1996-1997 ενώ άλλα 8 παιδιά αποκλείστηκαν, σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού, επειδή οι γονείς τους ήταν αλλοδαποί οι οποίοι είχαν ζήσει λιγότερο από δύο χρόνια στην Ελλάδα ή ήταν απρόθυμοι να συνεργαστούν. Ως εκ τούτου, η μελέτη βασίστηκε σε 71 περιπτώσεις HL που διαγνώστηκαν στα Νοσοκομεία Παίδων Π&Α Κυριακού και Αγία Σοφία στην Αθήνα (το τελευταίο περιλαμβάνει δύο Τμήματα Αιματολογίας-Ογκολογίας), το Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ στη Θεσσαλονίκη (1998-2002) και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης (1998-2002).

Για κάθε παιδί με λέμφωμα συμπεριλήφθηκε στη μελέτη ένας νοσοκομειακός μάρτυρας εξομοιωμένος κατά φύλο και ηλικία (± 6 μήνες) που νοσηλευόταν στο ίδιο νοσοκομείο και την ίδια περίοδο με τις βασικές περιπτώσεις για ήπιες παθήσεις ή μικροεπεμβάσεις. Οι κηδεμόνες τριών παιδιών-μαρτύρων ήταν ανίκανοι ή απρόθυμοι να συνεργαστούν και τα αντίστοιχα παιδιά της ομάδας ελέγχου αντικαταστάθηκαν. Από τους 71 μάρτυρες, 15 εισήχθησαν για παθήσεις του νευρικού συστήματος (παροδική απώλεια συνείδησης, πυρετικοί σπασμοί, κεφαλαλγία), 14 για παθήσεις της αναπνευστικής οδού και άλλες λοιμώξεις (πνευμονία, λαρυγγίτιδα, κυτταρίτιδα κόγχου, μασχαλιαία λεμφαδενίτιδα), 13 για νοσήματα του γαστρεντερικού ή του ουροποιογεννητικού (γαστρεντερίτιδα, κοιλιακό άλγος, ελκώδη κολίτιδα, νεφρολιθίαση, αιματουρία), 10 για ήπιες αναπνευστικές/ καρδιαγγειακές παθήσεις και διάφορες αλλεργικές εκδηλώσεις (άσθμα δύσπνοια, ταχυκαρδία, σοκ και αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής) και 19 για άλλες καταστάσεις (δηλητηρίαση, μυαλγία, φωτοφοβία, δερματικά εξανθήματα).

Οι κηδεμόνες των βασικών περιπτώσεων και των μαρτύρων ενημερώθηκαν για τους στόχους της μελέτης και κλήθηκαν να απαντήσουν σε ένα ερωτηματολόγιο που αφορούσε κοινωνικο-δημογραφικά, ανθρωπομετρικά, περιγεννητικά και επιλεγμένα δεδομένα από το ιατρικό ιστορικό. Η επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημίου της Ιατρικής Σχολής Αθηνών ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης. Αρχικά εξετάστηκαν κατανομές συχνοτήτων των

ασθενών/ μαρτύρων σχετικά με τις μεταβλητές της μελέτης. Ακολουθώντας, τα δεδομένα αναλύθηκαν μέσω δεσμευμένης λογαριθμικής παλινδρόμησης.

2^η δημοσίευση

Η συλλογή του υλικού για τη συσχέτιση της ηλιακής ακτινοβολίας με τα λεμφώματα πραγματοποιήθηκε κατά τη χρονική περίοδο 1996-2002. Οι ασθενείς ήταν 218 παιδιά ηλικίας 0-14 ετών που διαγνώστηκαν με κακοήγη λεμφώματα, δηλαδή 123 παιδιά με NHL και 95 παιδιά με HL. Δεδομένα που αφορούσαν κοινωνικο-δημογραφικές μεταβλητές την υπό μελέτη νόσο συγκεντρώθηκαν για όλες τις περιπτώσεις που αναφέρονται τακτικά από τα συμμετέχοντα κέντρα στο Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας και χρησιμοποιήθηκαν επίσης για την εκτίμηση της επίπτωσης. Για τεχνικούς λόγους, δεν μπόρεσε να δώσει καθόλη τη διάρκεια της συγκεκριμένης μελέτης τα αναλυτικά δεδομένα που απαιτούνται το ένα από τα συμμετέχοντα κέντρα της NaReCHEM στη Θεσσαλονίκη και το ίδιο ισχύει για το χρονικό διάστημα 1996-1997 για δυο ακόμα τμήματα, ένα στη Θεσσαλονίκη και ένα στο Ηράκλειο της Κρήτης. Για τους παραπάνω λόγους δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 41 παιδιά από το σύνολο των περιπτώσεων, ενώ 19 επιπλέον παιδιά εξαιρέθηκαν, επειδή οι γονείς τους ήταν αλλοδαποί οι οποίοι διέμεναν στη χώρα λιγότερο από δυο χρόνια ή αρνήθηκαν ή δεν μπορούσαν να συμμετέχουν στη συνέντευξη. Τελικά, η μελέτη περιελάμβανε 87 περιπτώσεις παιδιών με NHL και 71 παιδιά με HL τα οποία είχαν διαγνωσθεί στα Νοσοκομεία Παίδων Π&Α Κυριακού και Αγία Σοφία στην Αθήνα (το τελευταίο περιλαμβάνει δύο Τμήματα Αιματολογίας-Ογκολογίας) (1996-2002), το Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ στη Θεσσαλονίκη (1998-2002) και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης (1998-2002).

Για κάθε παιδί με λέμφωμα, επιλέχθηκε ένας κατάλληλος μάρτυρας εξομοιωμένος για την ηλικία (± 6 μήνες) και το φύλο μεταξύ παιδιών που νοσηλεύονταν στο ίδιο νοσοκομείο και κατά την ίδια χρονική περίοδο με τις βασικές περιπτώσεις, για ήπιες παιδιατρικές

παθήσεις. Οι μητέρες για 18 από τα 182 παιδιά της ομάδας ελέγχου που είχαμε αρχικά προσεγγίσει (9,8%) ήταν ανίκανες ή απρόθυμες να συνεργαστούν. Τελικά, πληροφορίες συλλέχθηκαν για 164 παιδιά από την ομάδα ελέγχου, από τα οποία, 54 εισήχθησαν για λοιμώξεις του αναπνευστικού ή άλλες λοιμώξεις (πνευμονία, λαρυγγίτιδα, κυτταρίτιδα κόγχου, μασχαλιαία λεμφαδενίτιδα), 29 παιδιά για παθήσεις του γαστρεντερικού ή του ουροποιογεννητικού συστήματος (γαστρεντερίτιδα, κοιλιακό άλγος, ελκώδη κολίτιδα, ουρολιθίαση, αιματουρία), 26 παιδιά για ήπιες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, καρδιαγγειακές παθήσεις ή διάφορες μορφές αλλεργίας (άσθμα, δύσπνοια, ταχυκαρδία, σοκ και αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, 24 για παθήσεις του νευρικού συστήματος (παροδική απώλεια συνείδησης, πυρετικούς σπασμούς, κεφαλαλγία) και 31 για άλλες παθήσεις (δηλητηρίαση, μυαλγία, φωτοφοβία, δερματικά εξανθήματα).

Οι κηδεμόνες όλων των παιδιών ενημερώθηκαν για τους στόχους της μελέτης και στη συνέχεια κατά τη διάρκεια της συνέντευξης απάντησαν σε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο που παρέχει στοιχεία κοινωνικά, δημογραφικά και ανθρωπομετρικά, πληροφορίες από το περιγεννητικό ιστορικό καθώς και για την έκθεση των παιδιών στον ήλιο. Συγκεκριμένα, ο μέσος χρόνος που δαπανάται από το παιδί ανά έτος σε ένα παραθαλάσσιο θέρετρο χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης έκθεσης στον ήλιο, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τη χρήση αντηλιακών μέτρων προστασίας. Για το σκοπό αυτό, αξιολογήθηκε είτε η αποκλειστική χρήση αντηλιακής κρέμας/σπρέι ή χρήση δυο άλλων συνιστώμενων μέτρων προστασίας (καπέλο, μπλούζα, ομπρέλα, γυαλιά ηλίου, αντηλιακό, όλα τα άλλα).

Κατά τη στατιστική ανάλυση, μελετήθηκαν αρχικά οι κατανομές συχνότητας των μεταβλητών της μελέτης των ασθενών συγκριτικά με τους μάρτυρες με χ^2 τεστ. Στη συνέχεια, τα δεδομένα αναλύθηκαν με μη δεσμευμένη πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση (unconditional multiple logistic regression). Οι συγχυτικοί παράγοντες που μελετήθηκαν στην παρούσα έρευνα ήταν: η ηλικία, το φύλο, ο πληθυσμός της περιοχής καταγωγής του παιδιού,

η εκπαίδευση της μητέρας, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της ζωής του παιδιού και το βάρος γέννησης.

3^η δημοσίευση

Κατά τη διάρκεια των 11 ετών, 1996-2008, 374 ασθενείς ηλικίας 0 έως 14 ετών διαγνώστηκαν με λέμφωμα στα έξι παιδο-ογκολογικά τμήματα σε όλη την Ελλάδα. Για διοικητικούς λόγους, κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων χρονικών περιόδων λεπτομερή δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα σε δύο από τα συμμετέχοντα τμήματα, με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό 67 ασθενών (18%) από αυτή τη μελέτη. Επιπλέον 30 ασθενείς (8%) αποκλείστηκαν επειδή οι κηδεμόνες τους είτε αρνήθηκαν είτε ήταν ανίκανοι να συμμετέχουν στη μελέτη ή είχαν εγκαταλείψει τα παιδιά. Τελικά στις αναλύσεις συμπεριλήφθησαν συνολικά 277 περιπτώσεις παιδιών με λέμφωμα, 166 με NHL και 111 με HL.

Για κάθε παιδί με λέμφωμα αντιστοιχήθηκε ένας κατάλληλος μάρτυρας εξομοιωμένος στην ηλικία ($\pm$ 6 μήνες) και το φύλο μεταξύ εκείνων που νοσηλεύονταν για ήπιες παιδιατρικές παθήσεις, στο ίδιο νοσοκομείο και κατά την ίδια στιγμή με τις βασικές περιπτώσεις. Πιο συγκεκριμένα, από τα 277 παιδιά-μάρτυρες, 135 υπέφεραν από ιογενείς ή άλλες λοιμώξεις, όπως πνευμονία και μασχαλιαία λεμφαδενίτιδα, 59 για νοσήματα του γαστρεντερικού ή του ουροποιογεννητικού συστήματος, όπως γαστρεντερίτιδα, κοιλιακό άλγος και αιματουρία, 51 για καρδιαγγειακές ή παθήσεις του νευρικού συστήματος, όπως αρρυθμία, παροδική απώλεια συνείδησης, πυρετικούς σπασμούς και πονοκέφαλο, 14 για μυοσκελετικές παθήσεις, όπως πόνο στις αρθρώσεις και μυαλγίες και 18 για άλλες παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, δηλητηριάσεις και παχυσαρκία.

Οι κηδεμόνες όλων των παιδιά ενημερώθηκαν για τους στόχους της μελέτης και απάντησαν σε ερωτήσεις που αφορούσαν κοινωνικο-δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και περιγεννητικά στοιχεία. Παράλληλα κλήθηκαν να αναφέρουν εάν υπήρχε κάποιο ιστορικό

του παιδιού που να σχετίζεται με συμπτώματα αλλεργίας, συμπεριλαμβανομένου του άσθματος, της αλλεργικής ρινίτιδας, του εκζέματος αλλά και αλλεργιών σε τρόφιμα ή φάρμακα ή την εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης αρκετά σοβαρής ώστε να απαιτηθεί άμεση ιατρική παρέμβαση. Για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα να συμπεριληφθούν στη μελέτη περιπτώσεις παιδιών που παρουσίαζαν επεισοδιακό συριγμό μετά από ιώσεις χωρίς ιστορικό ατοπίας, δύο παιδίατροι (ΣΔ, ΝΣ) που δε γνώριζαν εάν το παιδί αποτελούσε βασική περίπτωση ή μάρτυρα ανασκόπησαν τα ερωτηματολόγια, καθώς και το διαθέσιμο ιατρικό ιστορικό του κάθε παιδιού. Έτσι, από τα οκτώ παιδιά (3 NHL, 1HL και 4 μάρτυρες) που ανέφεραν συριγμό κάτω από την ηλικία των 2 ετών, αλλά χωρίς κανένα άλλο ιστορικό αλλεργίας, χαρακτηρίστηκαν ως μη-αλλεργικά. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών.

Δεδομένου ότι το HL και το NHL είναι διακριτές παθοφυσιολογικές οντότητες, πραγματοποιήσαμε ξεχωριστές αναλύσεις ανά τύπο λεμφώματος. Οι κατανομές συχνοτήτων των μεταβλητών της μελέτης αρχικά συνέκριναν τις βασικές περιπτώσεις HL ή NHL και τους μάρτυρες με χ^2 τεστ. Ακολούθως, τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας δεσμευμένη πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση. Οι παράγοντες που αξιολογήθηκαν αφορούσαν τις μέρες που περνούσαν ετησίως τα παιδιά σε παραθαλάσσια θέρετρα, το βάρος γέννησης, τη σειρά γέννησης, την ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση, την εκπαίδευση της μητέρας, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού, το δείκτη συνωστισμού εντός της οικίας και την παρουσία αλλεργίας. Το στατιστικό πακέτο SAS χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις αναλύσεις (359).

Για να μεγιστοποιηθεί η στατιστική ισχύς των αποτελεσμάτων υπολογίσαμε επίσης το σχετικό κίνδυνο και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης που αφορούσαν τη συσχέτιση του άσθματος και τον κίνδυνο για καθένα από τους δυο τύπους λεμφώματος συνδυάζοντας τα επιμέρους αποτελέσματα που προέρχονται από την εθνική μελέτη στην Ελλάδα και από

τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων ESCALE που διεξήχθη στη Γαλλία (128 περιπτώσεις HL και 848 μάρτυρες από το γενικό πληθυσμό 5-14 ετών, 164 περιπτώσεις NHL 2-14 ετών και 1312 μάρτυρες) (357). Για να αποφευχθούν τα σφάλματα μεροληψίας που απορρέουν από τις διαφορετικές ομάδες πληθυσμού ή το σχεδιασμό της καθεμίας από τις μελέτες, συνδυάσαμε τα αποτελέσματα των δυο μελετών χρησιμοποιώντας το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (Mantel-Haenszel) (360) μετά την αξιολόγηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών χρησιμοποιώντας το Cochran Q τεστ (στο επίπεδο του 0,05).

Στατιστική Ανάλυση

Σε όλες τις μελέτες η ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SAS (359) ενώ για τη μεταανάλυση των δυο μελετών το πρόγραμμα STATA έκδοση 11.1 (Stata Corp., College Station, TX, United States of America (USA)). Για την εκτίμηση των διαχρονικών τάσεων των λεμφωμάτων που συλλέγονται από τα 6 παιδογκολογικά τμήματα της χώρας με ευθύνη της εποπτεύουσας από το 1996 και αρχειοθετούνται στη βάση δεδομένων του NARECHEM, δημοσιοποιούνται στο διαδικτυακό τόπο narechem.gr και επικαιροποιούνται ετησίως, υπολογίζονται αρχικά τα ετήσια ποσοστά επίπτωσης για τους δύο τύπους λεμφωμάτων NHL και HL. Στη συνέχεια, γίνεται λογαριθμική μετατροπή των ποσοστών αυτών και εκτίμηση με γραμμική παλινδρόμηση του ποσοστού ετήσιας αύξησης ή μείωσης της επίπτωσης των NHL και HL στη διάρκεια της περιόδου ελέγχου (1996-2012).

Αποτελέσματα

1^η δημοσίευση

Την επταετία 1996-2002 η επίπτωση του HL στα Ελληνόπουλα υπολογίστηκε σε 7,8 ανά 1.000.000 άνθρωπο-έτη (95% CI = 6,2-9,5). Ειδικότερα, η επίπτωση ήταν 2,2 για τα παιδιά ηλικίας 0-4 ετών (95% CI = 0,7-3,8), 6,3 για τα παιδιά ηλικίας 5-9 ετών (95% CI = 3.8-8.9) και 13,9 για τα παιδιά ηλικίας 10-14 ετών (95% CI = 10,3-17,4) ανά 1.000.000 άνθρωπο έτη. Συνολικά τα αγόρια υπερέχουν αριθμητικά (1,7/1) των κοριτσιών και η διαφορά αυτή είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$).

Στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις παρουσιάζεται η κατανομή συχνοτήτων των 71 παιδιών με παιδικό HL και των εξομοιωμένων κατά ηλικία και φύλο μαρτύρων με βάση κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικούς παράγοντες και επιλεγμένα χαρακτηριστικά από το ιατρικό ιστορικό. Τα δεδομένα αυτά εξυπηρετούν κυρίως περιγραφικούς σκοπούς. Εντούτοις, φαίνεται ότι η αλλαγή τόπου κατοικίας από 1,5 έως και 5 χρόνια πριν παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης HL στα παιδιά. Επιπλέον, παιδιά με ανοικτό χρώμα ματιών, παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης όπως και παιδιά που είχαν στο σπίτι γάτες εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για HL. Το ιστορικό νόσησης από λοιμώδη μονοπυρήνωση παρουσιάζεται επίσης ως εμφανής παράγοντας κινδύνου της νόσου (OR:5, 95% CI=0,5-42,8) όμως λόγω της ύπαρξης μικρού αριθμού παιδιών με αξιόπιστο ιστορικό νόσησης από λοιμώδη μονοπυρήνωση, δεν μπορεί να διερευνηθεί περαιτέρω η παραπάνω συσχέτιση. Επίσης το ιστορικό αμυγδαλεκτομής (ή/ και αδενοειδεκτομής) ή σκωληκοειδεκτομής, δεν φαίνεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης HL στα παιδιά.

Ακολούθως, οι μεταβλητές έχουν αμοιβαία εξομοιωθεί για την εκτίμηση της συσχέτισής τους με το HL της παιδικής ηλικίας χρησιμοποιώντας το μοντέλο της δεσμευμένης

λογαριθμικής εξάρτησης. Δεν υπάρχει ένδειξη ότι ο αριθμός των ατόμων που μένουν στο ίδιο σπίτι ως δείκτης συνωστισμού και επομένως μεγαλύτερης πιθανότητας έκθεσης σε λοιμώξεις, η σειρά γέννησης, το βάρος γέννησης, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το κάπνισμα της μητέρας στην διάρκεια της ζωής του παιδιού και ο μητρικός θηλασμός σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο της νόσου. Κάτοικοι μεγάλων πόλεων (με πληθυσμό πάνω από 100.000 κατοίκους) εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο από τους κατοίκους μικρότερων πόλεων ή χωριών, όμως τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικώς σημαντικά. Επίσης η θετική συσχέτιση ανάμεσα στην εκπαίδευση της μητέρας και στον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου δεν είναι πλέον στατιστικά σημαντική όταν ο έλεγχος γίνει για τις υπόλοιπες μεταβλητές. Αντιθέτως, παιδιά που μένουν σε σπίτια με μικρό αριθμό ατόμων, παιδιά με ανοικτό χρώμα ματιών (και συνεπώς με ανοικτό χρώμα επιδερμίδας) και παιδιά σε επαφή με κατοικίδια γάτα (αλλά όχι σκύλο) εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο της νόσου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Τέλος παιδιά που άλλαξαν τόπο κατοικίας 18 έως 60 μήνες πριν από τη διάγνωση της νόσου εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για HL.

2^η δημοσίευση

Η επίπτωση του NHL εκτιμήθηκε στις 10,2 περιπτώσεις ανά 1.000.000 παιδιά/έτος (95% CI = 8.4-12.1) κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης στην Ελλάδα. Όπως ήταν αναμενόμενο το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο σε σύγκριση με τις 7,8 περιπτώσεις ανά 1.000.000 παιδιά/έτος (95% CI = 6.2 - 9.5), που έχει υπολογιστεί για το HL σε μια προηγούμενη μελέτη που αφορούσε στο ίδιο χρονικό διάστημα [10]. Συνολικά τα αγόρια με NHL υπερτερούν αριθμητικά των κοριτσιών με αναλογία 4:1.

Στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις φαίνεται η κατανομή των 71 περιπτώσεων του HL, των 87 περιπτώσεων του NHL και των 164 μαρτύρων με βάση κοινωνικο-οικονομικές και περιγεννητικές μεταβλητές καθώς και κατά προσέγγιση δείκτες έκθεσης στον ήλιο. Τα

δεδομένα αυτά χρησιμεύουν κυρίως για περιγραφικούς σκοπούς. Ωστόσο, τα παιδιά που πέρασαν περισσότερες ημέρες σε ένα παραθαλάσσιο θέρετρο φαίνεται να διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο για NHL, μια σχέση που δεν είναι εμφανής για το HL.

Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης αναδεικνύουν τη σχέση της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία ανάμεσα στους δύο τύπους λεμφώματος της παιδικής ηλικίας μετά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Σε ότι αφορά το HL στην παιδική ηλικία, φαίνεται να υπάρχει μια αντίστροφη σχέση με την έκθεση στον ήλιο, η οποία όμως στερείται στατιστικής σημαντικότητας (τιμή p της γραμμικής σχέσης για τις ημέρες που δαπανώνται σε παραθαλάσσια θέρετρα: 0,31). Δεν προέκυψαν άλλα στατιστικά σημαντικά ευρήματα σε σχέση με τη σύνδεση με οποιαδήποτε από τις μεταβλητές που εξετάστηκαν, εκτός από μια θετική συσχέτιση της τριτοβάθμιας εκπαίδευσης της μητέρας με τον κίνδυνο της νόσου. Αντίθετα, στο NHL της παιδικής ηλικίας υπάρχει μια στατιστικά σημαντική, δόσοεξαρτώμενη αντίστροφη συσχέτιση της έκθεσης στον ήλιο με το NHL της παιδικής ηλικίας (τιμή p της γραμμικής σχέσης για διατεταγμένες μεταβλητές: 0,002). Η χρήση είτε μόνο αντηλιακής κρέμας ή άλλων γενικών μέτρων προστασίας από τον ήλιο δεν είχαν καμία σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα που αναφέρονται (τα δεδομένα δεν εμφανίζονται). Παρατηρήθηκε επίσης μια θετική συσχέτιση του NHL με το βάρος γέννησης, με μια αύξηση 500 g να αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 42% στον κίνδυνο εμφάνισης νόσου, ενώ δεν υπάρχουν άλλες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με κάποια από τις άλλες μεταβλητές που εξετάζονται. Τέλος, όταν συγκρίνονται άμεσα οι περιπτώσεις HL και NHL σε σχέση με τις μεταβλητές που μελετήθηκαν, η προστατευτική επίδραση της έκθεσης ήλιο για το NHL ήταν και πάλι σημαντική (OR: ~ 0.52 , 95% CI = 0,24 έως 1,17), αν και δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (p : $\sim 0,11$).

3^η δημοσίευση

Στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις ο επιπολασμός της αλλεργίας ή του άσθματος ήταν σημαντικά χαμηλότερος μεταξύ των περιπτώσεων NHL, αλλά όχι των περιπτώσεων HL, σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Τα παιδιά με NHL περιπτώσεις, σε αντίθεση με τους αντίστοιχους μάρτυρες είχαν περάσει λιγότερες μέρες σε παραθαλάσσια θέρετρα και ήταν βαρύτερα κατά τη γέννηση, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των περιπτώσεων HL και τους μάρτυρες. Αυτά τα στοιχεία δεν είναι άμεσα ερμηνεύσιμα, λόγω της παρουσίας συγχυτικών παραγόντων.

Ομοίως στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η παρουσία θετικού ιστορικού αλλεργίας συσχετίστηκε με 50% χαμηλότερο κίνδυνο για NHL κατά την παιδική ηλικία μετά την προσαρμογή για τις ημέρες που περνούν τα παιδιά σε παραθαλάσσια θέρετρα, το βάρος γέννησης, την ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση, την εκπαίδευση της μητέρας, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, τη διάρκεια του θηλασμού, τη σειρά γέννησης και το δείκτη συνωστισμού. Δεδομένου ότι το άσθμα αποτελεί ένα σημαντικό ποσοστό του συνόλου των αλλεργικών καταστάσεων, αναλύσαμε ξεχωριστά στην πολυπαραγοντική ανάλυση την παρουσία θετικού ιστορικού άσθματος και διαπιστώθηκε ότι συνδέεται με 57% χαμηλότερο κίνδυνο για NHL κατά την παιδική ηλικία ο οποίος ήταν στατιστικά σημαντικός. Η θετική συσχέτιση των λιγότερων ημερών στην παραλία και του υψηλότερου βάρους γέννησης με τον κίνδυνο NHL στα παιδιά παρέμεινε ισχυρή στα μοντέλα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Όσον αφορά τον κίνδυνο HL κατά την παιδική ηλικία, δεν διαπιστώθηκε κάποια εμφανής επίδραση της αλλεργίας ή του άσθματος μετά από την πολυπαραγοντική ανάλυση, αν και η ισχύς ήταν περιορισμένη.

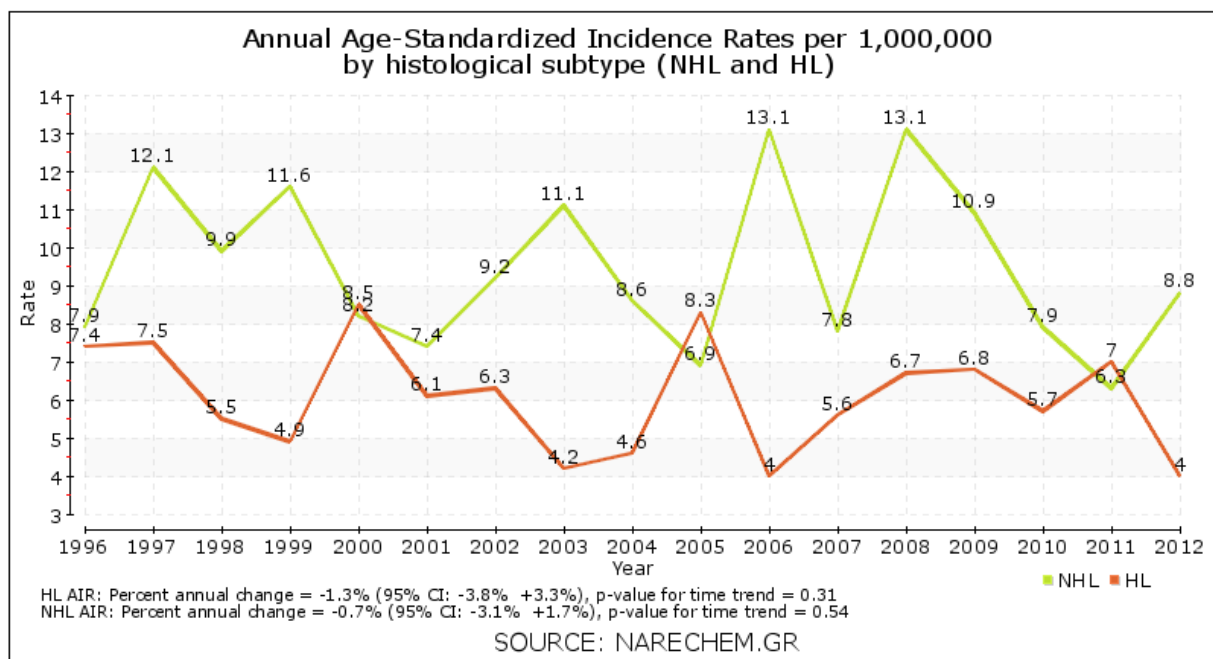
Παράλληλα με τις άλλες αναλύσεις, εκτιμήθηκε ο συνδυασμένος σχετικός κίνδυνος από τη συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων της ελληνικής και της γαλλικής μελέτης που βρέθηκε ίσος με 0,52 (95% CI = 0,32-0,84) όσον αφορά τη συσχέτιση ανάμεσα στο άσθμα με

το NHL και 0,86 (95% CI = 0,51-1,45) για τη συσχέτιση ανάμεσα στο άσθμα με το HL. Δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια μεταξύ των δύο μελετών είτε στο NHL (Q value=0.46, p-value=0.50) ή στο HL (Q-value=0.56, p-value=0.46).

Επικαιροποίηση των διαχρονικών τάσεων επίπτωσης λεμφωμάτων

Οι διαχρονικές τάσεις της προτυπωμένης ανάλογα με την ηλικία επίπτωσης των λεμφωμάτων από το 1996 φαίνονται στο Σχήμα 6. Το ποσοστό της ετήσιας μεταβολής στην επίπτωση για την περίοδο από το 1996-2012 δείχνει ότι δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές της επίπτωσης ανά κατηγορία λεμφώματος (HL: μέση ετήσια μεταβολή = -1.3 %, p-value for time trend= 0,31, NHL: μέση ετήσια μεταβολή = -0,7%, p-value for time trend = 0.54).

Σχήμα 6. Διαχρονικές τάσεις στην επίπτωση των NHL/ HL αν 1.000.000 παιδιά (0-14 ετών) από το 1996-2012, στην Ελλάδα (21)



1^η Δημοσίευση

Incidence and characteristics of childhood Hodgkin's lymphoma in Greece: a nationwide study (Greece)

E. Petridou · E. Andrie · N. Dessypris · S. K. Dikaloti ·
D. Trichopoulos · The Childhood Hematology–Oncology
Group[†]

Received: 19 April 2005 / Accepted: 6 September 2005
© Springer-Verlag 2006

Abstract

Objectives To estimate the incidence and epidemiological profile of childhood (0–14 years) Hodgkin's lymphoma in Greece derived by the network of childhood Hematology–Oncology departments on the basis of all 95 newly diagnosed cases during a seven-year period.

Methods Seventy-one of these cases were individually age and gender matched to an equal number of controls.

Results The incidence of childhood Hodgkin Lymphoma reached a relatively high figure of 7.8 per million children-years, with an age distribution (2.2 for children 0–4; 6.3 for those 5–9 and 13.9 for those 10–14-years-old) and male to

female ratio (1.7:1) similar to that reported from other cancer registries. Childhood Hodgkin's lymphoma was more common among children living in less crowded quarters (odds ratio (OR): 6.5 and 95% confidence intervals (95% CI): 1.4–30.7), among those who have changed residence 60 to 18 months before the onset of the index disease (OR: 4.4, and 95% CI = 1.4–14.0), among those whose families owned a cat (OR: 5.5, 95% CI = 1.2–25.6) but not among those whose families owned a dog and marginally more common, among those with a history of infectious mononucleosis (OR: 5.0, 95% CI = 0.6–42.8).

Conclusions Our results point to infectious agent(s) as playing an etiological role but do not allow discrimination among the delayed establishment of the herd immunity hypothesis, the population mixing hypothesis or that invoking transmission of the agent(s) from the non-human reservoir.

Keywords Cat ownership · Change of residence · childhood · Hodgkin's lymphoma · Incidence

[†]The Childhood Hematology–Oncology Group.

Maria Moschovi, Hematology–Oncology Unit, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, 'Aghia Sophia' General Children's Hospital, Athens, Greece

Fani Athanassiadou-Piperopoulou, 2nd Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Greece

Sophia Polychronopoulou, Department of Pediatric Hematology–Oncology, 'Aghia Sophia' General Children's Hospital Athens, Greece

Apostolos Pourtsidis, Department of Pediatric Hematology–Oncology, 'Pan.&Agl. Kyriakou' Children's Hospital Athens, Greece

Maria Kalmanti, Department of Pediatric Hematology–Oncology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece

E. Petridou (✉) · E. Andrie · N. Dessypris · S. K. Dikaloti
Department of Hygiene and Epidemiology, Athens University
Medical School, 75 Mikras Asias str., Goudi Athens 11527,
Greece

e-mail: epetrid@med.uoa.gr

Tel.: +30-210-7462187

Fax: +30-210-7462105

E. Petridou · D. Trichopoulos
Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health,
Boston, 02115, Massachusetts, USA

Introduction

Hodgkin's lymphoma is currently recognized by the World Health Organization as a true lymphoma, notwithstanding clinical and pathological manifestations of the disease that point to an inflammatory process [1, 2]. Moreover, there is now an almost universal acceptance of the hypothesis proposed by MacMahon in 1966 [3], that Hodgkin's lymphoma incorporates distinct disease entities with different epidemiological characteristics and perhaps different aetiologies: childhood, young adult and older adult Hodgkin's lymphoma [4, 5]. Epstein–Barr virus (EBV), a ubiquitous herpes virus, and infectious mononucleosis, the acute

infection EBV is frequently associated with, have been implicated in the aetiology of Hodgkin's lymphoma, particularly the types affecting children and older adults [6, 7]. Because, however, the relative risk linking infectious mononucleosis to Hodgkin's lymphoma is a modest two- to three-fold [8] and the prevalence of antibodies to viral capsid antigens of EBV is very high even among children in most populations, including that of Greece [9, 10], other factors have been invoked as possible determinants of the occurrence of Hodgkin's lymphoma in different age groups. Such factors for childhood Hodgkin's lymphoma, have been patterns of development of herd immunity [11] or of population mixing [12, 13], parental smoking [14, 15], animal contact [16], tonsillectomy [17] and various perinatal exposures [18–20]. The results, however, have been collectively inconclusive [21].

We have undertaken a nationwide study of childhood Hodgkin's lymphoma in Greece with two objectives: firstly, to estimate the incidence of the disease in the country, because no governmental cancer registry is operating in Greece; and secondly, to ascertain the risk profile of childhood (0–14 years) Hodgkin's lymphoma through a matched case-control design. We did not attempt to assess the role of EBV sero-prevalence because there is already conclusive evidence that both an association exists and it does not explain the pattern of the occurrence of the disease.

Materials and methods

A national network of all six childhood Hematology–Oncology Departments operating in Greece has been established and has coordinated epidemiological research since the mid-1980s [22, 23]. Since 1996, information is also being collected for all histologically confirmed childhood hematological malignancies, including Hodgkin's lymphomas. For the present study, data on 95 cases of childhood Hodgkin's lymphoma diagnosed in Greece during a 7-year period (1996–2002) were eligible. However, 16 cases diagnosed in one of the collaborating departments throughout the study period and in another two departments during the earlier period of the study (1996–1997) were not included. Because the exclusions were based on technical and administrative reasons and were not selective at the individual level no major bias is likely to have been introduced. Another eight children were excluded because the patients' parents or guardians were foreign nationals who had lived less than two years in Greece or were unable or unwilling to collaborate. Therefore, the study was based on 71 cases of childhood Hodgkin's lymphoma diagnosed in five of the departments, namely those of the 'Pan&Agl. Kyriakou' Children's Hospital (one Department) and 'Aghia Sophia' General

Children's Hospital (two distinct Hematology–Oncology Departments), all located in Athens, the AHEPA General Hospital in Thessaloniki (1999–2002) and the Crete University Hospital in Heraklion (1999–2002).

For every child with Hodgkin's lymphoma one hospital control that met preset matching criteria was enrolled in the study. Children of the same gender and age (± 6 months) and hospitalized for mild conditions or minor surgeries at the same time as the corresponding cases were eligible to be included as control subjects in the study group. The guardians of three potential controls were unable or unwilling to collaborate and the respective control children were properly substituted. Out of the 71 controls, 15 were admitted for nervous system conditions namely; transient loss of consciousness, febrile convulsions, headache (ICD-10 codes: R55, R56.0, R51.0 respectively), 14 for respiratory tract and other infections; (pneumonia, laryngitis, acute inflammation of orbit, axillary lymphadenitis (ICD-10 codes: J12–J18, J04–J06, H05.0, L04.0), 13 for gastrointestinal or genitourinary conditions; gastroenteritis, abdominal pain, ulcerative colitis, urolithiasis, hematuria (ICD-10 codes: K52.9, R10, K51, N20–N23, R31 respectively), 10 for mild respiratory conditions, cardiovascular conditions and various manifestations of allergy; asthma dyspnoea, tachycardia, shock and allergic contact dermatitis (ICD-10 codes: J45, R06.0, I47, R57.9, L23 respectively) and 19 for other conditions; accidental poisoning, myalgia, photophobia, skin rashes (ICD-10 codes: X49, M79.1, H53.1, R21 respectively).

The guardians of all cases and controls (mothers in ~96% in each of the series) were informed about the study objectives and were asked to respond to an interviewer-administered questionnaire concerning socio-demographic, anthropometric, perinatal and selected medical history characteristics. The Ethics Committee of the University of Athens Medical School approved the study protocol.

For the analysis, frequency distributions of cases and controls by the study variables were initially examined. Subsequently, the data were modelled through conditional logistic regression [24]. SAS statistical package was used [25].

Results

The 95 cases of childhood Hodgkin's lymphoma newly diagnosed throughout Greece during the 7-year study period correspond to an incidence of 7.8 per 1,000,000 person-years (95% CI = 6.2–9.5). In particular, the incidence rate was 2.2 among children 0–4 years of age (95% CI = 0.7–3.8); 6.3 among those 5–9 (95% CI = 3.8–8.9) and 13.9 among those 10–14-years-old (95% CI = 10.3–17.4) per 1,000,000 person years. Overall boys outnumber girls (1.7–1) and the excess is statistically significant ($p < 0.05$).

Table 1 shows the distribution of the 71 children with Hodgkin's lymphoma and the individually matched by gender and age controls by socio-demographic, anthropometric, perinatal and selected medical history characteristics. These data are not mutually adjusted and serve mainly descriptive purposes. Nevertheless, there is evidence that change of residence in the last few years is positively associated with disease risk. Moreover light-eyed children and those born to mothers with high education and in households that own a cat appear to be at higher risk for Hodgkin's lymphoma. History of infectious mononucleosis was an apparent risk factor (crude odds ratio: 5.0, 95% CI = 0.5–42.8) but there were too few children with a reliable history of this disease to allow further exploration of the association. There was no evidence that tonsillectomy (with or without adenoidectomy) or appendectomy was associated with risk for Hodgkin's lymphoma.

In Table 2, the variables indicated in Table 1, are mutually adjusted for in the evaluation for their association with childhood Hodgkin's lymphoma by modelling data through conditional logistic regression. In this analysis gender and age are not explicitly evaluated since they represent matched variables and the analysis is conditional. Also excluded were history of tonsillectomy, appendectomy and infectious mononucleosis because there are few children with a positive history and that history could not be independently documented (data not shown).

There is no evidence that sibship size, birth order, birth weight, height, body mass index (BMI), maternal smoking during child's life or history of breast feeding are associated with the risk for this disease. Residents of large cities (population of more than 100,000 inhabitants) appear to be at lower risk in comparison to residents of smaller towns or villages but the results are not statistically significant. Moreover the positive association between maternal education and disease risk is not statistically significant after controlling for the other variables. In contrast, children in less crowded households, those with light-coloured eyes (and presumably skin complexion) and those from households that own a cat (but not those that own a dog) appear to be at significantly higher risk of the disease. Children who have changed residence 60 to 18 months before diagnosis of the disease (or study enrolment for controls) were at significantly and substantially higher risk for Hodgkin's lymphoma.

Discussion

In this nationwide study of childhood Hodgkin's lymphoma we found that the incidence of the disease in Greece is relatively high (7.8 per million children-years) with a

nominally significant preponderance of boys among the cases. The disease is more common among children living in less crowded quarters and among children who have changed residence 60 to 18 months before diagnosis of Hodgkin's lymphoma (cases) or acute conditions (controls). The interval time of 60 to 18 months was determined under the basis that for children aged less than 15 years, a 5-year period was considered relevant, whereas 1.5 years period proximal to the inclusion date was too short to be relevant to the chronic disease under investigation. There was no significant evidence that rural versus urban residence, maternal education, sibship size, birth order, height, body mass index, birth weight, maternal smoking during child's life, breast feeding, tonsillectomy, appendectomy or dog ownership are important risk factors for childhood Hodgkin's lymphoma, although power considerations do not allow firm conclusions from apparently null association in this study. Unexpected findings were the increased risk of Hodgkin's lymphoma among children with light coloured eyes and among those whose families owned a cat.

The incidence pattern of childhood Hodgkin's lymphoma in the Greek population by age or the gender distribution is not very different from that noted in other populations in the European Union [26, 27], although the incidence rate is at the higher end of the corresponding distribution.

A high educational level, small sibship size, low birth order, less crowded housing and the underlying late development of herd immunity to several contagious childhood infections characterize diseases that may develop as rare consequences of late infection with a common infectious agent. Such diseases are typically paralytic poliomyelitis, infectious mononucleosis and, perhaps, acute lymphoblastic leukemia [10, 28, 29]. Gutensohn and Cole [11] have suggested that this pattern may apply to Hodgkin's lymphoma in young adults, but it is not inconceivable that the pattern is also compatible with the descriptive epidemiology of childhood Hodgkin's lymphoma. Several earlier studies have indicated that Hodgkin's lymphoma is more common among children of higher socioeconomic status families [12, 30] and other studies as well as the present one have pointed to an elevated risk of the disease among children of smaller families [11] or those living in non-crowded quarters. The epidemiological picture is far from clear-cut, since associations of childhood Hodgkin's lymphoma with small sibship size and low birth order have not been identified either in the present or on previous investigations [30, 31]. It should be recognized, however, that changing lifestyles and the emergence of middle classes in the European populations have reduced the role of sibship size and birth order as determinants of the patterns of development of herd immunity.

Table 1 Distribution of 71 children with Hodgkin's lymphoma and 71 age- and gender-matched controls by demographic, socio-economic, anthropometric and perinatal variables

Variable	Cases		Controls		<i>p</i> -value (from χ^2 with 1 d.f.)
	N	(%)	N	(%)	
Age (years)					Matched variable
<5	8	11.3	8	11.3	
5–9	18	25.3	15	21.1	
10–12	20	28.2	23	32.4	
13+	25	35.2	25	35.2	
Gender					Matched variable
Male	45	63.4	45	63.4	
Female	26	36.6	26	36.6	
Residence (N inhabitants)					0.43
<2000	13	18.3	10	14.1	
2000–9999	7	9.9	9	12.7	
10,000–99,999	40	56.3	36	50.7	
100,000+	11	15.5	16	22.5	
Change of residence: 60 to 18 months before					0.03
no	28	39.4	41	57.7	
yes	43	60.6	30	42.3	
Crowding index (inverse)					0.13
<0.50 rooms/person	18	25.3	16	22.5	
0.50–0.74	32	45.1	48	67.6	
0.75+	21	29.6	7	9.9	
Maternal education (years)					0.05
≤6	15	21.1	27	38.0	
7–9	13	18.3	10	14.1	
10–12	29	40.9	24	33.8	
>12	14	19.7	10	14.1	
Sibship size					0.53
1	9	12.7	10	14.1	
2	35	49.3	38	53.5	
3+	27	38.0	23	32.4	
Birth order					0.58
1	29	40.9	30	42.3	
2	26	36.6	29	40.8	
3+	16	22.5	12	16.9	
Height (cm)					0.86
<120	10	14.1	12	16.9	
120–129	5	7.0	1	1.4	
130–139	7	9.9	10	14.1	
140–149	11	15.5	14	19.7	
150–159	16	22.5	14	19.7	
160–169	16	22.5	11	15.5	
170+	6	8.5	9	12.7	
Body mass index (kg/m ²)					0.63
<15	9	12.7	10	14.1	
15–16	11	15.5	15	21.1	
17–18	15	21.1	16	22.5	
19–20	17	23.9	10	14.1	
21–22	11	15.5	10	14.1	
23+	8	11.3	10	14.1	
Eye colour					0.02
dark (brown, black)	52	73.2	63	88.7	
light (green, blue, gray)	19	26.8	8	11.3	
Birth weight (g)					0.86
<3000	17	23.9	14	19.7	
3000–3499	29	26.8	27	38.0	
3500–3999	25	35.2	21	28.2	
4000+	10	14.1	10	14.1	

Table 1 Continued

Variable	Cases		Controls		<i>p</i> -value (from χ^2 with 1 d.f.)
	N	(%)	N	(%)	
Breast fed					0.30
No	12	16.9	17	23.9	
yes	59	83.1	54	76.1	
Maternal smoking during child's life					0.13
No	42	59.1	33	46.5	
yes	29	40.9	38	53.5	
Dog ownership					0.19
No	48	67.6	55	77.5	
Yes	23	32.4	16	22.5	
Cat ownership					0.02
No	52	73.2	63	88.7	
Yes	19	26.8	8	11.3	
History of infectious mononucleosis					0.09
No	66	93.0	70	98.6	
Yes	5	7.0	1	1.4	
Tonsillectomy and/or adenoidectomy					0.60
No	64	90.1	62	87.3	
Yes	7	9.9	9	12.7	
Appendectomy					0.73
No	66	93.0	67	94.4	
Yes	5	7.0	4	5.6	

Infectious agents have been linked to childhood malignancies in the context of various hypotheses that are not mutually exclusive but stress different aspects of the epidemiological phenomena. The herd immunity hypothesis

has been outlined above. Population mixing has been proposed by Kinlen [32] as underlying excess incidence of childhood leukemia, brought about by the increased density of contact with specific viruses. This intriguing hypothesis

Table 2 Conditional logistic regression analysis-derived mutually adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) for childhood Hodgkin's lymphoma by demographic, socioeconomic, anthropometric and perinatal variables

Variable	Category or increment	OR	95% CI	<i>p</i> -value
Residence (population)	<2000 inhabitants	2.7	0.6 12.6	0.20
	2000–9999	1.4	0.8 9.1	0.72
	10,000–99,999	2.6	0.8 9.2	0.13
	100,000+	baseline		
Change of residence 60 to 18 months before	No	baseline		
	Yes	4.4	1.4 14.0	0.01
Crowding index (inverse)	<0.50 rooms/person	2.2	0.7 7.3	0.18
	0.50–0.74	baseline		
	0.75+	6.5	1.4 30.7	0.02
Maternal education	3 years more	1.3	0.7 2.2	0.44
Sibship size	1 more	0.8	0.3 2.3	0.68
Birth order	1 more	1.4	0.6 3.2	0.50
Height	10 cm more	1.1	0.7 2.0	0.65
Body mass index	2 kg/m ² more	0.9	0.7 1.3	0.72
Eye color	Dark	baseline		
	Light	3.7	1.0 13.2	0.04
Birth weight	500 g more	1.1	0.6 2.0	0.66
Breast fed	No	baseline		
	Yes	1.4	0.4 4.7	0.55
Maternal smoking during child's life	No	baseline		
	Yes	1.1	0.4 3.1	0.80
Dog ownership	No	baseline		
	Yes	0.4	0.1 1.5	0.15
Cat ownership	No	baseline		
	Yes	5.5	1.2 25.6	0.03

has been difficult to operationalize in specific settings, but accommodates our finding that change of residence within the presumed latency of childhood Hodgkin's lymphoma is an important risk factor for the disease. Results from earlier studies have also been compatible with the population-mixing hypothesis [11]. Lastly, the possibility of an animal virus causing a human malignancy, including Hodgkin's lymphoma, has long been entertained [33] without ever gaining strong support. Our finding that cat ownership is a risk factor for childhood Hodgkin's lymphoma should only be considered as a pointer for further research, although the absence of an association with dog ownership reduces the likelihood that the cat-ownership association is due to information bias.

The results of the present study provide no support for several previously reported associations with childhood Hodgkin's lymphoma, namely that: (a) breast feeding reduces the disease risk [34–37] (b) maternal smoking during child's life increases the risk [14]; (c) birth weight [38–42] and height [39] was positively associated with disease risk; and (d) tonsillectomy and appendectomy are associated with increased risk of childhood Hodgkin's lymphoma [17, 43–47]. It should be pointed out that these associations are not supported by our findings, but they are not necessarily refuted, since the confidence intervals around the point estimates generated from this investigation are generally wide. Nevertheless, the weight of evidence from the literature does not support these associations [21, 48] except perhaps with respect to the positive associations of birth weight and height with risk of childhood Hodgkin's lymphoma [39].

An important genetic component in the occurrence of Hodgkin's lymphoma is documented by studies in twins [49] and associations with certain human leukocyte antigen types [50]. The association with eye colour in our study may reflect confounding due to population stratification [51], which could be a lead for further research, although it could also be a chance phenomenon, not withstanding the statistical significance.

Advantages of this investigation are its nationwide coverage, minimal refusal rates from cases and controls alike, and highly comparable interviewing conditions between cases and controls. Disadvantages are those inherent in hospital based case-control studies [52]. Exclusion of cases and controls from a particular catchments area restricts the study base but should not, by itself, compromise validity. An additional weakness was enrollment of hospital controls because in Greece few women in the general population are eager to discuss issues concerning the health of their children with essentially unknown persons, not withstanding their credentials. Hospital controls, however, were enrolled among those attending the large pediatric hospitals, which are treating the bulk of childhood mor-

bidity in Greece and in which the participating pediatric Hematology/Oncology Units were situated. Therefore, although controls chosen from the total population are preferable, refusal rates may be so high that might seriously compromise the comparability between cases and controls. The small size of the studied population is unavoidable because of the low incidence of childhood Hodgkin's lymphoma in a relatively small country.

In conclusion, we have estimated, for the first time, the incidence of childhood Hodgkin's lymphoma in Greece and we have found evidence that population mixing, as operationalized through change of residence 60 to 18 months before the onset of the index disease, is an important risk factor. Living in non-crowded quarters, which could delay the establishment of herd immunity, also increases the risk for childhood Hodgkin's lymphoma. Lastly, we have found evidence that requires confirmation before attempting biological speculations, that cat ownership may be a risk factor for this disease.

Acknowledgements We would like to thank the children and the guardians who participated in this study for their valuable contribution.

References

1. Harris NL (1999) Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis and grading. *Semin Hematol* 36:220–232
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. (2000) The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 36:69–86
3. MacMahon B (1966) Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1189–1201
4. Jarrett RF, Armstrong AA, Alexander E (1996) Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 7:5–10
5. Melbye M, Adami HO (2002) Hodgkin's Lymphoma. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds). *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press, New York, pp. 520–534
6. Ambinder RF, Lemas MV, Moore S, Yang J, Fabian D, Krone C (1999) Epstein-Barr virus and lymphoma. *Cancer Treat Res* 99:27–45
7. Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P et al. (2000) Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 92:1522–1528
8. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (1997) Epstein-Barr Virus and Kaposi's sarcoma Herpesvirus/Herpesvirus 8. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 70:375–492
9. Papaevangelou G, Roumeliotou A, Kyriakidou A, Trichopoulos D (1976) Seroepidemiology of Epstein-Barr virus infections in Greece. *Arch Med Soc Proceedings 2nd Panhellenic Congress*: 418–421 (in Greek)
10. Petridou E, Dalamaga M, Mentis A et al. (2001) Evidence on the infectious aetiology of childhood leukaemia: the role of low herd immunity (Greece). *Cancer Causes Control* 12:645–652
11. Gutensohn N, Cole P (1977) Epidemiology of Hodgkin's disease in the young. *Int J Cancer* 19:595–604

12. Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA (1991) Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 48:10–14
13. Nyari TA, Dickinson HO, Hammal DM, Parker L (2003) Childhood solid tumors in relation to population mixing around the time of birth. *Br J Cancer* 88:1370–1374
14. John EM, Savitz DA, Sandler DP (1991) Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *American Journal of Epidemiology* 133:123–132
15. Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A (1995) Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol* 5:354–359
16. Becker N, Deeg E, Nieters A (2004) Population-based study of lymphoma in Germany: rationale, study design and first results. *Leuk Res* 28:713–724
17. Vianna NJ, Lawrence CE, Davies JN et al. (1980) Tonsillectomy and childhood Hodgkin's disease. *Lancet* 2:338–340
18. Shu XO, Jin F, Linet MS et al. (1994) Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *Br J Cancer* 70:531–536
19. Adami J, Glimelius B, Cnattingius S et al. (1996) Maternal and perinatal factors associated with non-Hodgkin's lymphoma among children. *Int J Cancer* 65:774–777
20. Smulevich VB, Solionova LG, Belyakova SV (1999) Parental occupation and other factors and cancer risk in children: I. Study methodology and non-occupational factors. *Int J Cancer* 83:712–717
21. Stiller CA (1998) What causes Hodgkin's disease in children? *Eur J Cancer* 34:523–528
22. Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N et al. (1996) Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 382:352–353
23. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V et al. (1997) The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide study. *Br J Cancer* 76:1241–1247
24. Breslow NE, Day NE (1980) *Statistical Methods in Cancer Research. Vol I – The Analysis of Case-Control Studies*. IARC Sci Publ.: 5–338
25. SAS (1989) *SAS/STAT User's Guide (Version 6) 4th ed.* SAS Institute, Cary, NC
26. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001) *Globocan 2000: Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Press, Lyon
27. Cancer Incidence and Survival by Registry and Tumour. Automated Childhood Cancer Information System. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/accis.htm>. Last updated March 11, 2003
28. Evans AS, Niederman JC (1989) Epstein-Barr virus. In: Evans AS (ed). *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*. Plenum Medical, New York, pp 265–292
29. Melnick JL (1989) Enteroviruses. In: Evans AS (ed). *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*. Plenum Medical, New York, pp 191–293
30. Bener A, Denic S, Galadari S (2001) Longer breast-feeding and protection against childhood leukaemia and lymphomas. *Eur J Cancer* 37:234–238
31. Westergaard T, Melbye M, Pedersen JB, Frisch M, Olsen JH, Andersen PK (1997) Birth order, sibship size and risk of Hodgkin's disease in children and young adults: a population-based study of 31 million person-years. *Int J Cancer* 72:977–981
32. Kinlen LJ (1995) Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 71:1–5
33. Dorken H (1975) Hodgkin's disease: an epidemiological study on 140 children—urban/rural relation, profession of parents, domestic animal contact. *Arch Geschwulstforsch* 45:283–298
34. Shu XO, Clemens J, Zheng W, Ying DM, Ji BT, Jin F (1995) Infant breastfeeding and the risk of childhood lymphoma and leukemia. *Int J Epidemiol* 24:27–32
35. Davis MK (1998) Review of the evidence for an association between infant feeding and childhood cancer. *Int J Cancer* 11 (Suppl):29–33
36. Grufferman S, Davis MK, Ambinder RF, Shugart YY, Gilchrist GS, Brecher ML (1998) A protective effect of breast-feeding on risk of Hodgkin's disease in children. *Paediatr Perinat Epidemiol* 12:13 (abstract)
37. UK Childhood Cancer Study Investigators (2001) Breastfeeding and childhood cancer. *Br J Cancer* 85:1685–1694
38. Daling JR, Starzyk P, Olshan AF, Weiss NS (1984) Birth weight and the incidence of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 72:1039–1041
39. Albanes D (1990) Energy balance, body size and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 10:283–303
40. Savitz DA, Ananth CV (1994) Birth characteristics of childhood cancer cases, controls and their siblings. *Pediatr Hematol Oncol* 11:587–599
41. Ferguson P, Mohr L, Hoel D, Lipsitz S, Lackland D (2000) Possible relationship between birth weight and cancer incidence among young adults. *Ann Epidemiol* 10:471
42. Okcu MF, Goodman KJ, Carozza SE et al. (2002) Birth weight, ethnicity and occurrence of cancer in children: a population-based, incident case-control study in the State of Texas, USA. *Cancer Causes Control* 13:595–602
43. Gutensohn N, Li FP, Johnson RE, Cole P (1975) Hodgkin's Disease, tonsillectomy and family size. *N Engl J Med* 292:22–5
44. Abramson JH, Pridan H, Sacks MI, Avitzour M, Peritz E (1978) A case-control study of Hodgkin's disease in Israel. *J Natl Cancer Inst* 61:307–314
45. Henderson BE, Dworsky R, Pike MC et al. (1979) Risk factors for nodular sclerosis and other types of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 39:4507–4511
46. Kirchhoff LV, Evans AS, McClelland KE, Carvalho RP, Pannuti CS (1980) A case-control study of Hodgkin's disease in Brazil. I. Epidemiologic aspects. *Am J Epidemiol* 112:595–608
47. Liaw KL, Adami J, Gridley G, Nyren O, Linet MS (1997) Risk of Hodgkin's disease subsequent to tonsillectomy: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 72:711–713
48. Melby M, Adami H (2002) Hodgkin's lymphoma. In: Adami H, Hunter D, Trichopoulos D (eds). *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press, New York, pp. 520–534
49. Mack TM, Cozen W, Shibata DK et al. (1995) Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 332:413–418
50. Chakravarti A, Halloran SL, Bale SJ, Tucker MA (1986) Etiological heterogeneity in Hodgkin's disease: HLA linked and unlinked determinants of susceptibility independent of histological concordance. *Genet Epidemiol* 3:407–415
51. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH (1993) *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. Oxford University Press, New York
52. MacMahon B, Trichopoulos D (1996) *Case-Control Studies*. In *Epidemiology: Principles and Methods*. Little Brown, Boston, pp 229–331

2η Δημοσίευση

Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: a case control study in Greece

Eleni Th. Petridou · Stavroula K. Dikalioti ·
Alkistis Skalkidou · Elisabeth Andrie · Nick Dessypris ·
Dimitrios Trichopoulos · The Childhood Hematology-Oncology Group

Received: 30 January 2007 / Accepted: 10 July 2007 / Published online: 26 July 2007
© Springer Science+Business Media B.V. 2007

Abstract

Objectives To explore whether the inverse association of sun exposure with non Hodgkin lymphoma among adults is also evident among the childhood population and test the specificity of the relation by contrasting the findings to those for Hodgkin lymphoma.

Methods A total of 87 cases of childhood (0–14 years) with non Hodgkin lymphoma and 71 with Hodgkin lymphoma, diagnosed in Greece through the national network of childhood Hematology-Oncology Units, during a 7-year period, along with 164 age- and gender-matched control

children were enrolled in the study. The guardians of all eligible children were interviewed in person on the basis of a structured questionnaire covering socio-demographic, anthropometric, and perinatal characteristics. Average time of sunbathing per year at a seaside resort was used as a proxy variable of exposure to sun controlling for use of sun protection measures.

Results The estimated incidence of 10.2 cases per 1,000,000 children-years {95% Confidence Intervals (CI), 8.4–12.1} for NHL during the study period in Greece is around the average figure in countries of the European Union. There was an inverse association of sun exposure with Non Hodgkin lymphoma, namely, for an increment of 15 days of sunbathing at seaside resorts children had almost 40% lower risk (Odds Ratio: 0.60, 95% CI: 0.43–0.83), whereas no such association was evident for Hodgkin lymphoma. The risk for non Hodgkin lymphoma has been found to be statistically and significantly higher in birth weight (Odds ratio: 1.42 and 95% CI, 1.04–1.92, for every 500 g increment), whereas there was no substantial indication that maternal education or maternal smoking during the child's life were important risk factors for the disease.

Conclusions This is the first study to provide epidemiological evidence that increased sun exposure of children may also be associated with a decreased risk of developing childhood non Hodgkin, but not Hodgkin lymphoma.

Keywords Childhood · Incidence · Hodgkin · Non Hodgkin lymphoma · Sun exposure · Birth weight

The Childhood Hematology-Oncology Group—Polychronopoulou Sophia, Department of Pediatric Hematology-Oncology, “Aghia Sophia” General Children's Hospital Athens, Greece. Moschovi Maria, Hematology-Oncology Unit, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, “Aghia Sophia” General Children's Hospital, Athens, Greece. Athanassiadou- Piperopoulou Fani, 2nd Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Greece. Pourtsidis Apostolos, Department of Pediatric Hematology –Oncology, “Pan.&Agl. Kyriakou” Children's Hospital Athens, Greece. Kalmanti Maria, Department of Pediatric Hematology-Oncology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece.

E. Th. Petridou (✉) · S. K. Dikalioti · A. Skalkidou ·
E. Andrie · N. Dessypris · D. Trichopoulos
Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics,
Athens University Medical School, 75 Mikras Asias Str.,
Athens 115 27, Greece
e-mail: epetrid@med.uoa.gr

E. Th. Petridou · D. Trichopoulos
Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health,
Boston, MA 02115, USA

A. Skalkidou
Department of Women's and Children's Health,
Uppsala University, Uppsala, Sweden

Introduction

Childhood lymphomas are the third most frequent type of malignancy in childhood following leukemia and central

nervous system tumors [1]. Their incidence in Europe is around 10 cases per 1,000,000 children-years, with non Hodgkin lymphomas (NHL) being somewhat more frequent than Hodgkin lymphoma (HL).

Little is known about the etiology of both types of childhood (0–14 years) lymphomas. HL among children represents a distinct disease entity with different epidemiological characteristics [2–4] in comparison to the same disease among middle-aged persons. Epstein-Barr virus infection [5–6], socioeconomic status [2] and herd immunity development patterns [7], as well as population mixing [8–10] have been studied as potential risk factors along with tonsillectomy [11], genetic susceptibility [12], environmental factors [13–15], and perinatal exposures [16–18]. Several of these studies are small sized and the results are usually inconclusive, due to the rarity of the disease in absolute terms.

Even less is known about the epidemiology of childhood NHL; in a small proportion of cases, the disease has been linked to Epstein Barr virus infection [19] and congenital or acquired immunodeficiency disorders [20–22]. An increase in the incidence of NHL has been noted during the last decades, which is particularly evident among the young and middle age persons. History of exposure to ultraviolet radiation has been associated in the past with an increased risk for NHL [23–25], but recent studies among adults have actually found that a history of high-ultraviolet exposure was linked to reduced risk of NHL [26–29].

The aim of this study was to explore the association of sun exposure with non Hodgkin lymphoma in the childhood population of Greece, namely in a country offering ample sun exposure, and to test the specificity of this association by contrasting the findings to those for Hodgkin lymphoma.

Materials and methods

During the 7-year period 1996–2002, 218 incident cases of childhood (0–14 years) lymphoma (123 NHL and 95 HL) were diagnosed in Greece through the national network of childhood hematologists–oncologists in all six collaborating units across the country. Data concerning socio-demographic variables and disease diagnosis for all cases are regularly reported by the participating centers to the Department of Epidemiology and were also used for the estimation of national incidence rates overall and by gender.

In the present study, 41 lymphoma cases diagnosed in one of the collaborating units throughout the study period and in another two units during the earlier period of the study (1996–1997) were not included. Exclusions were based on technical and administrative reasons and it is not

likely that major bias have been introduced, as they were not selective at the individual level. Another 19 children were excluded because the patients' parents or guardians were foreign nationals who had resided <2 years in Greece and were unable/unwilling to collaborate. Eventually, the study comprised 87 incident cases of childhood NHL and 71 incident cases of childhood HL diagnosed in the "Pan. & Agl. Kyriakou" and the "Aghia Sophia" Children's Hospitals in Athens (the latter comprising two Haematology–Oncology Departments) (1996–2002), the AHEPA General Hospital in Thessaloniki (1998–2002) and the University Hospital in Heraklion, Crete (1998–2002). For every child with lymphoma, a suitable control was matched for age (± 6 months) and gender among those hospitalized, in the same hospital and at the same time as the corresponding cases, for minor pediatric ailments. The mothers of 18 control children out of the 182 who were initially approached (9.8%) were unable or unwilling to collaborate. Eventually, information was available for 164 control children, out of whom, 54 were admitted for respiratory tract and other infections; pneumonia, laryngitis, acute inflammation of the orbit, axillary lymphadenitis (ICD-10 codes: J12–J18, J04–J06, H05.0, L04.0), 29 for gastrointestinal or genitourinary conditions; gastroenteritis, abdominal pain, ulcerative colitis, urolithiasis, hematuria (ICD-10 codes: K52.9, R10, K51, N20–N23, R31, respectively), 26 for mild respiratory conditions, cardiovascular conditions or various manifestations of allergy; asthma, dyspnoea, tachycardia, shock and allergic contact dermatitis (ICD-10 codes: J45, R06.0, I47, R57.9, L23, respectively), 24 for nervous system conditions namely; transient loss of consciousness, febrile convulsions, headache (ICD-10 codes: R55, R56.0, R51.0, respectively), and 31 for other conditions; accidental poisoning, myalgia, photophobia, skin rashes (ICD-10 codes: X49, M79.1, H53.1, R21, respectively).

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Athens University Medical School. The guardians of all eligible children were informed of the study objectives and then interviewed in person on the basis of a structured questionnaire covering socio-demographic, anthropometric and perinatal characteristics as well as sun exposure. In Greece, families with children use to spend part of the three summer month school vacation nearby the sea, where children have ample and lengthy sunbathing in the course of swimming activities; in contrast, during the remaining period of the year children have minimal sun exposure in small areas of the body. These conditions were considered offering a natural experiment that allowed testing of the hypothesis. Specifically, average time spent by the index child per year at a seaside resort was used as a proxy variable of exposure to sun, also taking into account use of sun protection measures. In order to this

end, the role of either sole use of sunscreen creams and sprays or alternatively, use of any two of the recommended sun protection measures (hat, t-shirt, umbrella, sun glasses, sunscreen, all other) was examined.

For the statistical analysis, frequency distributions of childhood HL and NHL cases by the study variables were initially compared with those among control children. Subsequently, the data were modeled through multiple unconditional logistic regressions, using case (HL in one model or alternatively NHL)/control (children with minor ailments) status as the outcome variable. In addition, in a third model, children suffering from NHL were considered as cases and those from HL as controls. Exposure to sun (in three categories, ordered) controlling for sun protection (two categories) was the main predictor variable. Potential confounders studied in this investigation were: age (three categories), gender (male/ female), residence (two categories), maternal education (in three years increment), maternal smoking during child's life (two categories), and birth weight (in 500 g increments). The SAS statistical package was used in all analyses [30].

Results

An incidence of 10.2 cases per 1,000,000 children-years (95% CI = 8.4–12.1) for NHL can be estimated during the study period in Greece. As expected this rate is higher compared to the average of 7.8 per 1,000,000 children-years (95% CI = 6.2–9.5) that has been calculated for HL in a previous study within the same time period [10]. Overall boys with NHL outnumber girls by a factor of 4:1.

Table 1 shows the distribution of the 71 cases of HL, 87 cases of NHL and the 164 controls by socio-economic and perinatal variables as well as proxies of exposure to sun. These data are not mutually adjusted and mainly serve descriptive purposes. Yet, children who spent more days at a seaside resort appear to be at lower risk for NHL, an association which is not apparent for HL.

In Table 2, results of the multivariate analysis regarding the association of exposure to ultraviolet radiation with both types of childhood lymphomas are shown after adjustment for the possible confounding effect of the variables shown in Table 1. With regards to childhood HL, there seems to be a non significant inverse association with sun exposure (*p*-value of linear trend for days spent at seaside resorts: 0.31). No other statistically significant findings emerged with regards to the association with any of the examined variables, except from a positive association of higher maternal education with disease risk. In contrast, with regard to childhood NHL, there is a statistically significant and dose-response inverse association of sunshine with childhood NHL (*p*-value of linear trend for

ordered categories: 0.002). Use of either sole sun screen exposure (data not shown) or overall sun protection measures did not have any significant impact. A positive association of NHL with birth weight was noted, with an increment of 500 g corresponding to a 42% increase in disease risk, whereas no other statistically significant associations emerged with any of the other variables examined in this dataset. Lastly, when directly comparing NHL with HL cases with respect to the studied variables, the protective effect of sunshine exposure for NHL was again sizeable (OR: ~0.52, 95% CI: 0.24–1.17), though it did not nominally reach statistical significance (*p*: ~0.11).

Discussion

The incidence rate of childhood NHL estimated for the first time in Greece in the context of this study is higher than that of HL [10], but does not seem to significantly vary from the average of other populations in the European Union [31]. Among Greek children with NHL a sizeable, statistically significant and dose response inverse association with sunbathing, a proxy of sun exposure, was found, which seems to be specific for NHL but not for HL.

Inherently, less reliable ecologic studies aiming to assess the association of latitude and/or estimated ambient UV-B radiation levels with increasing incidence or mortality from NHL witnessed during the last decades have demonstrated in the past positive [23–25], negative [26, 32–35] or no association [36]. Several recent and well-conducted large studies [27–29] have consistently shown a protective effect of sun exposure with regards to NHL risk primarily among young and middle age adults.

Assessment of exposure to ultraviolet radiation is not an easy task and variable measures of sun exposure have been used in the respective studies. Thus, in Australia, the risk of NHL was found to be inversely related to several measures of recreational sun exposure. The association was stronger with sun exposure on non working days, suggesting that an intermittent pattern of sun exposure might be the most protective [27]. In the Scandinavian study [28], a history of high frequency of sun bathing and sunburns during childhood, as well as history of sun vacation abroad, were associated with 30–40% reduced risk of NHL. Lastly, in a case-control study from the USA, NHL risk was found to be lower among those with light colored eyes, those spending more time outdoors, and those residing in localities with more UV radiation [29].

Several mechanisms have been implicated with regards to the protective effect of sun exposure, but it is still unclear whether a UV-systemic immune modulation, which involves alterations of T-cells subsets, may confer a reduced risk of NHL or if UV exposure might inhibit

Table 1 Distribution of 71 children (0–14 years) with Hodgkin lymphoma, 87 children with non Hodgkin lymphoma and 164 control children by socioeconomic, perinatal variables, and sun exposure variables

Variable	71 Hodgkin lymphoma cases		87 Non Hodgkin lymphoma cases		164 Controls	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Age (years)						
<5	8	11.3	16	18.4	26	15.9
5–9	18	25.4	37	42.5	52	31.7
10+	45	63.4	34	39.1	86	52.4
<i>p</i> -value versus controls; χ^2 2 d.f.	0.29		0.12			
Gender						
Male	45	63.4	69	79.3	118	71.9
Female	26	36.6	18	20.7	46	28.1
<i>p</i> -value versus controls; χ^2 1 d.f.	0.19		0.20			
Residence (population)						
<100,000 inhabitants	60	84.5	68	78.2	125	76.2
100,000+	11	15.5	19	21.8	39	23.8
<i>p</i> -value versus controls; χ^2 1 d.f.	0.15		0.72			
Maternal education (years)						
≤6	15	21.1	23	26.4	47	28.7
7–9	13	18.3	15	17.2	31	18.9
10–12	29	40.9	32	36.8	62	37.8
>12	14	19.7	17	19.6	24	14.6
<i>p</i> -value versus controls; χ^2 1 d.f.	0.16		0.43			
Maternal smoking during child's life						
No	42	59.1	43	49.4	87	53.1
Yes	29	40.9	44	50.6	77	46.9
<i>p</i> -value versus controls; χ^2 1 d.f.	0.39		0.58			
Birth weight (g)						
<2,500	5	7.0	4	4.6	10	6.1
2,500–3,999	56	78.9	69	79.3	138	84.1
4,000+	10	14.1	14	16.1	16	9.8
<i>p</i> -value versus controls; χ^2 1 d.f.	0.57		0.15			
Sun protection						
No	26	36.6	28	32.2	39	23.8
Yes	45	63.4	59	67.8	125	76.2
<i>p</i> -value versus controls; χ^2 1 d.f.	0.04		0.15			
Days spent annually at seaside resorts						
0	18	25.3	31	35.6	30	18.3
1–14	7	9.9	14	16.1	25	15.2
15+	46	64.8	42	48.3	109	66.5
<i>p</i> -value versus controls; χ^2 1 d.f.	0.45		0.002			

lymphomagenesis through photo initiation of vitamin D production. The active vitamin D hormone calcitriol promotes differentiation and has an antiproliferative effect on a variety of cell lines, including those of the hematopoietic system [27]. Recent data, however, did not find an association between vitamin D intake from food or supplements and NHL risk [29].

In our study, birth weight was found to be statistically and significantly higher among non Hodgkin lymphoma

but not among HL cases. Schüz et al. have also indicated that infants with birth weight <2,500 g may have a higher risk of developing childhood NHL, but this association was only weak and, as the authors point out, might be due to the small number of subjects [37]. There is an increasing body of evidence that high birth weight shows a positive association with several malignancies, including childhood acute lymphoblastic leukemia [38–39]. Among the proposed biological mechanisms aiming to explain this pattern

Table 2 Multiple logistic regression-derived, adjusted odds ratios (OR) and 95% Confidence Intervals (95% CI) for Hodgkin and non Hodgkin childhood lymphoma by mutually adjusted socioeconomic, perinatal, and sun exposure variables

Variable	Category or increment	OR	95% CI		p-value
71 cases of Hodgkin lymphoma and 164 controls					
Age (years)	<5	Baseline			
	5–9	1.13	0.43	3.00	0.81
	10–14	1.62	0.65	4.00	0.30
Gender	Male	Baseline			
	Female	1.54	0.83	2.88	0.17
Residence (population)	<100,000 inhabitants	Baseline			
	100,000+	0.56	0.26	1.20	0.14
Maternal education	3 years more	1.32	0.99	1.76	0.06
Maternal smoking during child's life	No	Baseline			
	Yes	0.72	0.40	1.31	0.28
Birth weight (g)	500 g more	1.20	0.88	1.63	0.26
Sun Protection	No	Baseline			
	Yes	0.54	0.29	1.03	0.06
Days spent annually at seaside resorts	15 days more	0.83	0.58	1.19	0.31
87 cases of Non Hodgkin Lymphoma and 164 controls					
Age (years)	<5	Baseline			
	5–9	1.43	0.63	3.22	0.39
	10–14	0.65	0.29	1.45	0.29
Gender	Male	Baseline			
	Female	0.72	0.37	1.39	0.33
Residence (population)	<100,000 inhabitants	Baseline			
	100,000+	0.84	0.43	1.64	0.62
Maternal education	3 years more	1.12	0.85	1.48	0.42
Maternal smoking during child's life	No	Baseline			
	Yes	1.37	0.78	2.41	0.27
Birth weight (g)	500 g more	1.42	1.04	1.92	0.03
Sun Protection	No	Baseline			
	Yes	0.74	0.39	1.39	0.35
Days spent annually at seaside resorts	15 days more	0.60	0.43	0.83	0.002

is that high birth weight may be a consequence of higher circulating levels of growth factors, including insulin-like growth factor I (IGF-1) [40] which might increase the proliferative stress on pre-carcinogenic cells.

There was no substantial indication that maternal education is an important risk factor for non Hodgkin lymphoma, whereas for Hodgkin lymphoma higher maternal education was associated with increased disease risk and so does frequent change of residence (10); the latter two findings possibly point to an underlying infectious/immunological pathogenetic mechanism, more frequently implicate for the development of HL than NHL. Lastly, little is known about the association of maternal smoking during the child's life and childhood lymphoma risk [41] but the results of the present study provide no support for such an association.

This is the first study to explore the role of ultraviolet radiation exclusively among children residing in a country offering conditions of a natural experiment with regards to

sun exposure: extensive sea shore, mild climate, and ample sunshine over extended time periods as well as a socio-cultural milieu welcoming children to long duration sun bathing, irrespective of socioeconomic status. Compared to studies among adults, recall bias are expected to be less present in this study, as the recall period refers to a shorter (0–14 years) time span and summer vacationing is a distinctly planned family activity. Moreover, no differential recall between cases and controls is anticipated, given that the relation of UVA radiation with the risk of developing NHL has not been well established so far. Due to the rarity of the disease, the study size is relatively modest; yet, the coverage is nationwide, confined only to population of Greek origin and sufficient to allow already known or suggested associations such as the positive relation with birth weight to emerge. This hospital-based case control dataset on childhood hematological malignancies has generated over 25 publications in peer reviewed journals. The participating large pediatric hospitals treat the bulk of

childhood morbidity with respective catchments' areas reaching more than half of the childhood population in the country, whereas in the hospital environment the quality of information derived from guardians is maximized and the refusal rates are minimal.

In conclusion, this study provides empirical evidence that sun exposure may be inversely associated with the risk of developing childhood Non Hodgkin lymphoma. The association is sizeable and pertains only to NHL and not HL. Additional studies are needed, however, to further support this finding and explore the link among NHL, UVB exposure and Vitamin D that might eventually lead to an amendment of the long standing public health recommendations on sunlight exposure.

References

- Percy C, Smith M, Linet M, Ries LAG, Friedman DL (1999) Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds) Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH, Bethesda Pub No. 99-4649
- Stiller CA (1998) What causes Hodgkin's disease in children? *Eur J Cancer* 34:523–528
- Jarrett RF, Armstrong AA, Alexander E (1996) Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 7:5–10
- Melby M, Adami H (2002) Hodgkin's lymphoma. In: Adami H, Hunter D, Trichopoulos D (eds) Textbook of cancer epidemiology. Oxford University Press, New York, pp 520–534
- Ambinder RF, Lemas MV, Moore S, Yang J, Fabian D, Krone C (1999) Epstein-Barr virus and lymphoma. *Cancer Treat Res* 99:27–45
- Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P et al (2000) Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 92:1522–1528
- Gutensohn N, Cole P (1977) Epidemiology of Hodgkin's disease in the young. *Int J Cancer* 19:595–604
- Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA (1991) Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 48:10–14
- Nyari TA, Dickinson HO, Hammal DM, Parker L (2003) Childhood solid tumors in relation to population mixing around the time of birth. *Br J Cancer* 88:1370–1374
- Petridou E, Andrieu E, Dessypris N, Dikaloti SK, Trichopoulos D, The Childhood Hematology-Oncology Group (2006) Incidence and characteristics of childhood Hodgkin's lymphoma in Greece: a nationwide study. *Cancer Causes Control* 17:209–215
- Vianna NJ, Lawrence CE, Davies JN et al (1980) Tonsillectomy and childhood Hodgkin's disease. *Lancet* 2:338–340
- Mack TM, Cozen W, Shibata DK et al (1995) Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* 332:413–418
- John EM, Savitz DA, Sandler DP (1991) Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 133:123–132
- Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A (1995) Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Ann Epidemiol* 5:354–359
- Becker N, Deeg E, Nieters A (2004) Population-based study of lymphoma in Germany: rationale, study design and first results. *Leuk Res* 28:713–724
- Shu XO, Jin F, Linet MS et al (1994) Diagnostic X-ray and ultrasound exposure and risk of childhood cancer. *Br J Cancer* 70:531–536
- Adami J, Glimelius B, Cnattingius S et al (1996) Maternal and perinatal factors associated with non-Hodgkin's lymphoma among children. *Int J Cancer* 65:774–777
- Smulevich VB, Solionova LG, Belyakova SV (1999) Parental occupation and other factors and cancer risk in children: I. Study methodology and non-occupational factors. *Int J Cancer* 83:712–717
- Niedobitek G, Young LS, Herbst H (1997) Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of malignant lymphomas. *Cancer Surv* 30:143–162
- Kersey JH, Shapiro RS, Filipovich AH (1988) Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. *Pediatr Infect Dis J* 7:S10–S12
- Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF (1996) Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood* 87:423–438
- McClain KL, Joshi VV, Murphy SB (1996) Cancers in children with HIV infection. *Hematol Oncol Clin North Am* 10:1189–1201
- McMichael AJ, Giles GG (1996) Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma? *Br J Cancer* 73:945–950
- Bentham G (1996) Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ* 312:1128–1131
- Langford IH, Bentham G, McDonald AL (1998) Mortality from non-Hodgkin's lymphoma and UV exposure in the European community. *Health Place* 4:355–364
- Boscoe FP, Schymura MJ (2006) Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993–2002. *BMC Cancer* 6:264
- Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM et al (2004) Sun exposure may protect against non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer* 112:865–871
- Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M et al (2005) Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 97:199–209
- Hartge P, Lim U, Freedman DM, Colt JS et al (2006) Ultraviolet radiation, dietary vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *Cancer Causes Control* 17:1045–1052
- SAS Institute Inc. 1989 SAS/STAT User's Guide, Version 6, 4th edn. Cary, NC
- ACCIS- Automated childhood cancer information system. Cancer incidence and survival by registry and tumour. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/accis.htm> Last updated March 11, 2003
- Hartge P, Devesa SS, Grauman D, Fears TR, Fraumeni JF Jr (1996) Non Hodgkin's lymphoma and sunlight. *J Natl Cancer Inst* 88:298–300
- Grant WB (2003) Ecologic studies of solar UV-B radiation and cancer mortality rates. *Recent Results Cancer Res* 164:371–377
- Hu S, Ma F, Collado-Mesa F, Kirsner RS (2004) Ultraviolet radiation and incidence of non-Hodgkin's lymphoma among Hispanics in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13:59–64
- Grant WB (2002) An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 94:1867–1875
- Newton R (1997) Solar ultraviolet radiation is not a major cause of primary cutaneous non-Hodgkin's lymphoma. *BMJ* 314:1483–1484

37. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J (1999) Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol* 28:631–639
38. Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V et al (1997) The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* 76:1241–1247
39. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H et al (2004) Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *J Natl Cancer Inst* 96:1549–1556
40. Skalkidou A, Petridou E, Papathoma E et al (2003) Determinants and consequences of major insulin-like growth factor components among full-term healthy neonates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:860–865
41. Mucci LA, Granath F, Cnattingius S (2004) Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1,440,542 Swedish children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13:1528–1533

3^η Δημοσίευση

Περιλαμβάνονται:

1. Stavroula Dikalioti, Charalampia Papadopoulou, Eleni Petridou. Allergy in relation to childhood Hodgkin and non Hodgkin Lymphomas: a nationwide study in Greece. Published abstract of poster presented in 5th Europediatrics, Vienna, June 23-26th, 2011. Η περίληψη των αποτελεσμάτων όπως δημοσιεύτηκαν σε μια πρώτη ανάλυση ως αναρτημένη ανακοίνωση στο πλαίσιο του 5th Europediatrics, Vienna, June 23-26th, 2011 με τίτλο “Allergy in relation to childhood Hodgkin and non Hodgkin Lymphomas: a nationwide study in Greece” Stavroula Dikalioti, Charalampia Papadopoulou, Eleni Petridou”
2. Dikalioti SK, Chang ET, Dessypris N, Papadopoulou C, Skenderis N, Pourtsidis A, Moschovi M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Sidi V, Kalmanti M, Petridou ET Allergy-associated symptoms in relation to childhood non-Hodgkin's as contrasted to Hodgkin's lymphomas: a case-control study in Greece and meta-analysis’ Eur J Cancer 2012

from deficient glycogen debrancher enzyme activity. The responsible gene (*AGL*) is located on 1p21. The deficiency of the enzyme leads to accumulation of glycogen in liver and muscles. The disease has four subtypes (IIIa-d). **Purpose, Methods and Material:** We report an 18 months year old male toddler who was evaluated for abdominal distention in our department. The child was well being and the clinical examination revealed a massive non tender liver without splenomegaly. His basic biochemical profile showed asymptomatic hepatitis. We excluded infectious and autoimmune causes. The next step in our diagnostic algorithm was to search for a metabolic disease. We performed a fasting challenge test to evaluate his biochemical response. He developed significant asymptomatic hypoglycemia and acidosis. His serum ammonia, lactic acid and uric acid were within the normal values. His serum cholesterol, TG and CPK was above normal values. Ketone bodies in the urine were above the normal. The clinical findings and the biochemical profile were indicative of a carbohydrates metabolic disease. **Results:** We performed full *AGL* gene sequence analysis by PCR of both DNA strands of the entire coding region and the highly conserved exon-intron splice junctions. We found two heterozygous mutations in the *AGL* gene (c.3929G>A p.W1310X and c.4474C>T p.Q1492X). Both of them have not been described in the literature so far, but create STOP codons. To access if these mutations were *de novo* or inherited from his parents we did genetic mutation analysis in his parents. We found that his parents are heterozygous carriers of the different mutations we described previously. **Conclusions:** DNA gene sequence analysis by PCR provides an alternative safe, minimal invasive and highly reliable method to diagnose GSD III. In addition provides essential information for genetic counseling.

PP178: IDENTIFICATION OF *PTCH1* MUTATIONS IN JAPANESE GORLINSYNDROME PATIENTS

Hideki Uchikawa¹, Katsunori Fujii¹, Toshiyuki Miyashita², Mamiko Endo¹, Hiromi Mizuuchi¹, Yoichi Kohno¹

¹Department of Pediatrics, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; ²Department of Molecular Genetics, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Purpose: Gorlin syndrome (GS also called nevoid basal cell carcinoma syndrome) is an autosomal dominant neurocutaneous disorder characterized by congenital anomalies and tumorigenesis. The gene responsible for GS is *PTCH1*, a human homologue of *Drosophila* gene, *patched*. *PTCH1* is a receptor of Sonic Hedgehog (Shh) and an inhibitor of Shh signaling pathway. We have identified novel *PTCH1* mutations in Japanese patients with GS. **Methods:** We screened the *PTCH1* gene in 42 patients in 36 families with GS by direct PCR sequencing, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and high-density oligonucleotide array. This study was approved by the local ethics committee of Chiba university graduate school of medicine. **Results:** We detected *PTCH1* mutations in 39 GS patients in 33 families, including insertion/deletion/duplication mutations in 19 patients in 16 families (49%), entire gene deletions in 7 patients in 5 families (18%), nonsense

mutations in 5 patients in 4 families (13%), splicing mutations in 4 patients in 4 families (10%), and missense mutations in 4 patients in 4 families (10%). The distribution of mutations was in extracellular portion (14 mutations: 42%), intracellular portion (5 mutations: 9%) and transmembrane portion (11 mutations: 33%). And the remaining 5 mutations were entire gene deletion (15%). Although mutations were distributed diffusely and hot spot was not found, we identified many mutations in transmembrane portion in spite of small region, especially 4 all missense mutations were situated on transmembrane portion. And entire gene deletions were detected, suggesting that haploinsufficiency of *PTCH1* in GS may play a pivotal role for pathogenesis. **Conclusions:** In this disorder, clinical diagnosis during childhood is often difficult because several characteristic manifestations develop over time. Therefore, early genetic diagnosis is critical for the prevention and early detection of cancers in GS.

PP179: ALLERGY IN RELATION TO CHILDHOOD HODGKIN AND NON HODGKIN LYMPHOMAS: A NATIONWIDE STUDY IN GREECE

Stavroula Dikaloti¹, Charalampia Papadopoulou¹, Eleni Petridou¹
Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Athens University Medical School, Athens, Greece

Introduction: The prevalence of childhood allergic diseases and the incidence of childhood Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) have both increased in recent decades, but it remains unknown whether the two are etiologically related.

Purpose: Given the paucity of data, we sought to explore the relation of a range of allergic conditions with risk of both HL and NHL among children using consecutive data registration of lymphomas by the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies (NARECHEM) in Greece. **Material:** Between 1996 and 2008, 277 children (aged 0 to 14 years) with HL (N = 111) or NHL (N = 166) were enrolled in a hospital-based case-control study across Greece. **Methods:** Controls were individually matched to cases on age and sex. Multivariate conditional logistic regression was used to estimate odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) for associations of atopic diseases and other related covariates with risk of childhood HL or NHL.

Results: A history of atopic disease, including allergy (OR = 0.52, 95% CI = 0.28–0.95) or asthma (OR = 0.45, 95% CI: 0.22–0.94), was associated with decreased childhood NHL risk, even after controlling for a variety of sociodemographic and perinatal factors. Atopy was not associated with childhood HL risk, although statistical power was limited. Fewer seaside holidays, higher birth weight, and higher maternal education were also at least marginally associated with increased childhood NHL risk, while higher maternal education and lower residential crowding were marginally associated with increased childhood HL risk. **Conclusions:** Atopic disease may protect against childhood NHL, but not childhood HL. Thus, the recent rise in both atopic diseases and childhood lymphomas may not be causally related. Socioeconomic indicators of age at infection are inconsistently related to childhood NHL risk, whereas

childhood HL risk is associated with markers of delayed infection.

PP180: BETABLOCKERS IN TREATMENT OF HEMANGIOMA IN INFANCY – TWO YEARS EXPERIENCE

Veronika Stará¹, Květa Bláhová¹, Filip Fenc¹, Gabriela Nagyová¹, Josef Malis²

¹Department of Paediatrics, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic;

²Department of Paediatric Haematology and Oncology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

Introduction: Hemangiomas are the most common benign tumours in infancy. They appear mostly in first weeks of life or are present at birth. Despite the most hemangiomas usually regress spontaneously, some of them can grow rapidly and may cause severe problems. In past years, conventional therapy included corticosteroids, interferon alfa, vincristine, pulsed dye laser or surgical removal. In 2008, Dr. Léauté-Labrèze observed beneficial effect of betablockers (propranolol) in small group of children with hemangiomas. **Methods:** During past two years we initiated therapy with propranolol in 33 patients (28 girls, 5 boys). The patient's age at beginning of therapy ranged from 1 to 23 months (mean age: 7 months). Most frequent localizations were face, nose, lip and eye lids. Among 33 patients, 5 patients had received prior treatment with corticosteroids. We started using betablockers in children where the conventional therapy failed or had to be interrupted due to complications of corticosteroid therapy. Nowadays, we use propranolol as a first line treatment in all patients with hemangiomas, which interfere with vision, if the lip or nose is involved or in hemangiomas with rapid growth. **Results:** The treatment resulted in a partial or almost total regression of hemangioma in all patients. Effect was usually evident in second week after initiation of therapy. It included softness, decoloration and size reduction. By now, therapy was discontinued in 8 patients, average duration of treatment was 7 months. At 3 patients must be restarted again, because of local recurrence. **Conclusions:** Our findings support the previous reports of the beneficial effect of betablockers in patients treated with hemangioma. Propranolol is well tolerated and over the 24-months no complication or adverse effects were noted. We conclude that betablockers may be considered very efficient and safe in treating infantile hemangiomas.

PP181: PAINFUL VASO-OCCLUSIVE CRISIS IN CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE: FIVE YEARS OF EXPERIENCE IN A PAEDIATRIC HEMATOLOGY UNIT

Helena Vieira, Monica Braz, Marcio Moura, Maria João Palaré, Anabela Ferrão, Anabela Morais
Paediatric Hematology Unit, Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal

Introduction: Sickle-cell disease (SCD) is a wide-spread inherited haemolytic anaemia causing a spectrum of clinical manifestations. Acute painful crisis is a common

complication that can cause significant morbidity and negatively impact the patient's quality of life. **Purpose:** Description of clinical, demographic and medical care data in children with SCD acute painful crisis. **Methods:** Casuistic study of patients admitted in our hematology unit between January 2006 and December 2010 with the diagnosis of SCD vaso-occlusion. **Results:** Out of 197 admissions for SCD (corresponding to 50 children), 157 had acute painful crisis (corresponding to 44 children). Among the five years considered in the study, the admitted children had a median age of 7 years and 68% were female. All children were SS. One child was taking hydroxyurea and none were chronically transfused. The median number of hospitalizations per child was 2, although 9% of children were admitted more than 10 times. Fever was present in 67 cases and respiratory distress in 15. The most frequent pain locations were lower limbs (36,3%) and abdominal (35,7%). In the majority of admissions, combined analgesia was used. Morphine infusion was used in 21 cases. 18 children were transfused, antibiotics were necessary in 87 episodes and oxygen in 15. The median length of stay was 7 days. There was no mortality. All but one child were discharged home and given an appointment for a follow-up. **Conclusions:** Acute pain is the most frequent cause for SCD admissions. The crisis is closely related to infection. Regular combined analgesia is determinant for the good outcome.

PP182: SERIOUS THROMBOCYTOPAENIA AS HEMATOLOGICAL MANIFESTATION OF NOONAN SYNDROME

Paula Nunes¹, Sara Aguiar², Maria João Palaré², Anabela Ferrão², Ana Medeiros², Anabela Morais²

¹Hospital S. Francisco Xavier, Lisbon, Portugal; ²Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisbon, Portugal

Introduction: Bleeding anomalies have been reported in Noonan Syndrome although thrombocytopenia was not the most common, especially as first clinical manifestation. Abnormal platelet count or function could occur in this disorder. **Case Report:** Boy, first child of nonconsanguineous parents, polyhydramnios diagnosed at 26 weeks of gestation. Birth weight was 2560 g (P5) and length was 45 cm (P < 5), admitted for bleeding diathesis in the neonatal period. On physical examination, petechial and purpuric rash, dysmorphic facies: low-set ears, high forehead, hypertelorism, and bilateral cryptorchidism, syndactyly of four and five left foot fingers. There was no evidence of hepatosplenomegaly. Cardiac investigations revealed an aortic valvar dysplasia with minimal insufficiency and atrial septal defect. An initial complete blood count showed a platelet count of 5.000/ul. Evaluation of his neonatal thrombocytopenia included a platelet immune workup and a congenital infection workup; neither yielded positive results. Familial thrombocytopenia and the thrombocytopenia absent radius syndrome were ruled out. The patient was given several platelet transfusions and immune globulin over the first weeks of life because of repeated low platelet counts. Repeat evaluation of his hemostatic system revealed a consistently low platelet count (9,000–129,000/IL). The PT and PTT were within



Allergy-associated symptoms in relation to childhood non-Hodgkin's as contrasted to Hodgkin's lymphomas: A case–control study in Greece and meta-analysis

Stavroula K. Dikalioti^a, Ellen T. Chang^{b,c}, Nick Dessypris^a,
Charalampia Papadopoulou^a, Nick Skenderis^d, Apostolos Pourtsidis^e,
Maria Moschovi^f, Sophia Polychronopoulou^g, Fani Athanasiadou-Piperopoulou^h,
Vassiliki Sidiⁱ, Maria Kalmanti^j, Eleni Th. Petridou^{a,*}

^a Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Athens University Medical School, 11527 Athens, Greece

^b Cancer Prevention Institute of California, Fremont, CA, USA

^c Division of Epidemiology, Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

^d Department of Pediatrics, University of Thessaly School of Medicine and Larissa University Hospital Larissa, P.O. Box 1425, Larissa 41110, Greece

^e Department of Pediatric Haematology–Oncology, “P. & Al. Kyriakou Children's Hospital, Athens, Greece

^f Haematology–Oncology Unit, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, “Aghia Sophia” Children's Hospital, Athens, Greece

^g Department of Pediatric Haematology–Oncology, “Aghia Sophia” Children's Hospital, Athens, Greece

^h 2nd Department of Pediatrics, Aristotelion University of Thessaloniki, AHEPA General Hospital, Greece

ⁱ Pediatric Oncology Department, Hippokration Hospital, Thessaloniki 54622, Greece

^j Department of Pediatric Haematology–Oncology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece

Available online 7 January 2012

KEYWORDS

Asthma
Allergy
Childhood
Lymphoma

Abstract An increase of the prevalence of childhood allergic diseases and the incidence of childhood Hodgkin's (HL) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL) were reported in the late 20th century. Among adults, several studies point to an inverse association with lymphoma; it remains to be confirmed whether allergy is also related to childhood lymphomas and whether the association, if any, is of an aetiological nature. Between 1996 and 2008, 277 children (aged 0–14 years) with HL ($N = 111$) or NHL ($N = 166$) were enrolled in Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies (NARECHEM), a Greek hospital-based-registry of childhood hematological malignancies. Hospital controls were individually matched to cases on age and sex. Multivariate conditional logistic regression was used to estimate odds

* Corresponding author. Address: Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Athens University Medical School, 75 Mikras Asias Str., Goudi, Athens 11527, Greece. Tel.: +30 210 7462187; fax: +30 210 7462105.

E-mail address: epetrid@med.uoa.gr (E.Th. Petridou).

ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) for associations of allergic diseases and other covariates with childhood HL or NHL risk. Subsequently, we combined our results with those of a French case-control study in a meta-analysis amounting to a total of 330 NHL cases/1478 controls and 239 HL cases/959 controls. After controlling for sociodemographic, perinatal and environmental factors, childhood NHL was less prevalent among children with allergy-associated symptoms overall (OR:0.50, 95% CI:0.27–0.92) or a history of asthma (OR:0.43, 95% CI:0.21–0.88). By contrast, allergy did not seem to be associated with childhood HL risk, although statistical power was limited. Fewer seaside holidays and higher birth weight were also associated with increased childhood NHL risk. The combined OR of the two studies for the association of asthma with NHL risk was: 0.52, 95% CI:0.32–0.84, whereas for HL: 0.86, 95% CI:0.51–1.45. Allergy seems to be strongly and inversely associated with childhood NHL. It remains to be elucidated in future investigations comprising larger populations, focusing on specific disease subtypes and employing more pertinent study-designs, whether this association is genuinely protective.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Lymphomas, notably Hodgkin's (HL) and non-Hodgkin's lymphomas (NHL), are the third most frequent malignancy in children under age 15 years, following leukaemia and central nervous system tumours.¹ The overall incidence rate of NHL among children in Europe is around 10 per million; an increasing trend in the occurrence of the disease was noted in the last decades of the 20th century, with annual increases of 0.8–0.9% from the 1970s to the early 1990s.^{2,3} HL is less common, with a mean incidence rate estimated at 5.8 per million in European children and a 1% annual increase among 10- to 14-year-olds from 1978 to 1997.⁴ During a later period (1996–2010), however, no statistically significant secular trends in the incidence of either childhood NHL or HL were identified in Greece.^{5,6} Part of the reported rise in NHL and HL incidence might be attributed to improved diagnosis and cancer registration methods,⁴ but changing environmental exposures might also play a role.⁷

Little is known about the aetiology of childhood lymphomas. Even the established association of high birth weight with leukaemia⁸ is debated with regard to lymphomas.⁹ Severe congenital^{10,11} or acquired^{12–14} immune impairment has been implicated in the pathogenesis of NHL and, to a lesser extent, HL,^{15,16} but the role of less profound immune dysfunction in lymphoma development is unclear. Allergic diseases such as eczema, hay fever and asthma are considered chronic inflammatory disorders originating from an aberrant immune response to innocuous environmental antigens. These conditions, especially asthma, have also been reported to have increased in prevalence and severity in most developed countries, including Greece, in the 1980s and early 1990s, showing a less clear pattern in more recent years.^{17–20} The rising prevalence of asthma during the late 20th century may also point to environmental risk factors or lifestyles⁷ that may be shared by asthma and childhood lymphomas. Indeed, intense

early-life exposure to a range of infectious agents has been reported as being protective for asthma²¹ leukaemia^{22,23} and lymphomas²⁴ among children.

Several studies among adults suggest that allergic diseases (as indicators of a germ-deficient childhood environment) are inversely associated with lymphoma onset, especially NHL,²⁵ whereas other studies indicate a positive association, especially for HL^{26–28} or no effect.^{29,30} To our knowledge, only two previous studies have found an association of asthma with childhood NHL.^{31,32} Given the paucity of data, we sought to explore the relation of a range of allergic conditions with risk of both HL and NHL among children using consecutive data registration of lymphomas by the Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies (NARECHEM) in Greece⁵ and to combine our results with those of the already published case control study in France.³²

2. Materials and methods

During the 11-year period between 1996–2008, 374 patients aged 0–14 years with incident childhood lymphoma were newly diagnosed in all six paediatric haematology-oncology departments across Greece and contributed to NARECHEM. For administrative reasons, during specific time periods detailed datasets were not available in two of the participating departments, resulting in the exclusion of 67 patients (18%) from this study. An additional 30 patients (8%) were excluded due to refusals, incapacitation or abandonment of the child. Eventually a total of 277 incident lymphoma cases (166 NHL and 111 HL) were included in the analyses.

For every child with lymphoma, a suitable control was individually matched on age (± 6 months) and sex among those hospitalised for minor paediatric ailments, in the same hospital and at the same time as the corresponding cases. Out of 277 control children, 135 were admitted for viral or other infections, such as pneumonia and axillary lymphadenitis, 59 for gastrointestinal

or genitourinary conditions, such as gastroenteritis, abdominal pain and haematuria, 51 for cardiovascular or nervous system conditions namely, such as arrhythmia, transient loss of consciousness, febrile convulsions and headache, 14 for muscle-osteoarticular conditions, such as joint pain and myalgias and 18 for other conditions including accidental poisoning, obesity and diabetes mellitus.

The guardians of all eligible children were informed of the study objectives and interviewed in person using a structured questionnaire covering socio-demographic, anthropometric, perinatal and selected medical history characteristics. Guardians were also asked to report the child's history of allergy-associated symptoms/conditions (hereafter called "allergy") including asthma, hay fever, eczema, allergies to food or medications or an allergic reaction severe enough to require urgent medical attention. To minimise the inclusion of "non-atopic wheezers" among those with a reported history of bronchiolitis or bronchitis, two paediatricians (SD, NS) blinded to case-control status reviewed the questionnaires as well as the medical records of each child. Thus, all eight children (3 NHL, 1 HL and 4 controls) with reported wheezing symptoms below the age of 2 years but no other history of allergic conditions were classified as non-allergic. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Athens University Medical School.

Given that HL and NHL are distinct pathophysiologic entities, we performed separate analyses by lymphoma type. Frequency distributions of study variables were initially compared between childhood HL or NHL cases and their matched controls using chi-square tests for trend or contrasts. Subsequently, the data were modelled using multiple conditional logistic regression analyses, treating HL or NHL as the outcome variable and allergic conditions as well as a series of potential confounders as predictor variables. Covariates were coded as follows: days spent annually at seaside resorts (0, 1–14, 15–29 or 30+ days), birth weight (in 500 g increments), birth order (continuous), maternal age at birth (in 5-year increments), maternal education (mandatory, lyceum, tertiary), maternal smoking during pregnancy (yes versus no), breastfeeding duration (in 2-month increments), residential crowding index (<0.50, 0.50 [reference] or >0.50 rooms/person) and allergy presence (yes versus no). The SAS statistical package was used in all the analyses.³³

To maximise statistical power of the main end-point of our study, we estimated the combined odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of the individual results regarding the association of asthma and lymphoma risk derived from our study and a national registry-based case control study (ESCALE) that was carried out in France comprising 128 cases of HL and 848 population controls (5–14 years old), as well as

164 cases of NHL (2–14 years old) and 1312 population controls.³² The process was planned a priori and was statistically feasible, as two studies suffice for such an approach.³⁴ To avoid bias deriving from the different population groups or study designs, we combined the results using the fixed-effects (Mantel–Haenszel) model³⁵ after assessing the between-studies heterogeneity using Cochran Q statistic (at the 0.05 level of significance). Data were analysed with the SAS statistical software (SAS v9, SAS Institute, Carry, NC).

3. Results

Tables 1 shows the distribution of the 166 cases of NHL and 111 cases of HL, respectively, along with those of the individual age- and sex-matched controls by socio-demographic, perinatal, environmental and allergy-related variables. The prevalence of allergy or asthma was statistically significantly lower among NHL cases, but not HL cases, compared with controls. NHL cases as opposed to their age and sex matched controls spent fewer days at seaside resorts and were heavier at birth, whereas no substantial differences were observed between HL cases and their matched controls. These data are not directly interpretable, however, due to mutual confounding.

As shown in Table 2, a positive history of allergy was associated with a 50% lower risk of childhood NHL after adjusting for days spent annually at seaside resorts, birth weight, maternal age at birth, maternal education, maternal smoking during pregnancy, breastfeeding duration, birth order and residential crowding index. Given that asthma comprises a sizeable proportion of all allergy-related conditions, we analysed a positive history of asthma separately and found that it was also associated with a statistically significant 57% lower risk of childhood NHL after multivariate adjustment. The positive association of fewer days spent annually at seaside resorts and higher birth weight with childhood NHL risk remained robust in the multivariate models. With respect to childhood HL, no apparent effect of allergy or asthma was identified after multivariate adjustment, although power to detect an association was limited.

Subsequently, we estimated the combined OR between the Greek and the French study that was equal to 0.52, 95% CI 0.32–0.84 regarding the association of asthma with NHL (Fig. 1) and 0.86, 95% CI 0.51–1.45 with HL (Fig. 2). No heterogeneity was observed between the two studies either in NHL (Q value = 0.46 p -value = 0.50) or in HL data (Q -value = 0.56, p -value = 0.46).

4. Discussion

In Greece, we found that children with NHL were less likely (OR: 0.50) to report a history of allergy or

Table 1

Distribution of 166 children with non-Hodgkin's lymphoma (NHL), 111 children with Hodgkin's lymphoma (HL) and their age- and sex- matched controls by socio-demographic, perinatal, environmental and allergy-related variables.

Variable	NHL cases <i>N</i> (%)	NHL controls <i>N</i> (%)	<i>p</i> -value	HL cases <i>N</i> (%)	HL controls <i>N</i> (%)	<i>p</i> -value
Sex			Matched			Matched
Male	129 (77.7)	129 (77.7)		70 (63.1)	70 (63.1)	
Female	37 (22.3)	37 (22.3)		41 (36.9)	41 (36.9)	
Age, years			Matched			Matched
<5	35 (21.1)	35 (21.1)		7 (6.3)	8 (7.2)	
5–9	69 (41.6)	70 (42.2)		24 (21.6)	21 (18.9)	
10+	62 (37.3)	61 (36.7)		80 (72.1)	82 (73.9)	
Allergy-associated symptoms or conditions			0.02			0.29
Yes	31 (18.7)	49 (29.5)		26 (23.4)	33 (29.7)	
No	135 (81.3)	117 (70.5)		85 (76.6)	78 (70.3)	
Asthma			0.01			0.36
Yes	16 (9.6)	32 (19.3)		15 (13.5)	20 (18.0)	
No	150 (90.4)	134 (80.7)		96 (86.5)	91 (82.0)	
Days spent annually at seaside resorts			0.04			0.42
0	61 (36.7)	34 (20.5)		37 (33.4)	29 (26.1)	
1–14	30 (18.1)	43 (25.9)		19 (17.1)	24 (21.7)	
15–29	42 (25.3)	56 (33.7)		29 (26.1)	29 (26.1)	
30+	33 (19.9)	33 (19.8)		26 (23.4)	29 (26.1)	
Birth weight, g			0.01			0.43
<3000	31 (18.7)	43 (25.9)		23 (20.7)	24 (21.6)	
3000–3499	58 (34.9)	66 (39.8)		34 (30.6)	42 (37.9)	
3500–3999	57 (34.3)	47 (28.3)		41 (37.0)	33 (29.7)	
4000+	20 (12.1)	10 (6.0)		13 (11.7)	12 (10.8)	
Maternal age at birth, years			0.33			0.71
<20	11 (6.6)	11 (6.6)		8 (7.2)	11 (9.9)	
21–24	36 (21.7)	36 (21.7)		33 (29.7)	35 (31.6)	
25–29	60 (36.1)	71 (42.8)		48 (43.3)	34 (30.6)	
30–34	37 (22.3)	34 (20.5)		14 (12.6)	18 (16.2)	
35+	22 (13.3)	14 (8.4)		8 (7.2)	13 (11.7)	
Maternal education			0.44			0.20
Mandatory education	54 (32.5)	52 (31.3)		33 (29.7)	45 (40.5)	
Lyceum	72 (43.4)	86 (51.8)		57 (51.4)	51 (46.0)	
Tertiary education	40 (24.1)	28 (16.9)		21 (18.9)	15 (13.5)	
Maternal smoking during pregnancy			0.66			0.86
No	136 (81.9)	139 (83.7)		92 (82.9)	93 (83.8)	
Yes	30 (18.1)	27 (16.3)		19 (17.1)	18 (16.2)	
Breastfeeding duration, months			0.97			0.68
0	40 (24.1)	47 (28.3)		20 (18.0)	27 (24.4)	
<2	46 (27.7)	37 (22.3)		30 (27.0)	23 (20.7)	
2–3	29 (17.5)	27 (16.3)		24 (21.6)	22 (19.8)	
4–5	15 (9.0)	17 (10.2)		7 (6.3)	13 (11.7)	
6+	36 (21.7)	38 (22.9)		30 (27.1)	26 (23.4)	
Birth order			0.05			0.43
1	59 (35.5)	66 (39.8)		35 (31.5)	42 (37.8)	
2	69 (41.6)	77 (46.4)		49 (44.2)	47 (42.4)	
3	26 (15.7)	19 (11.4)		22 (19.8)	15 (13.5)	
4+	12 (7.2)	4 (2.4)		5 (4.5)	7 (6.3)	
Residential crowding index, rooms/person			0.20			0.15
<0.50	37 (22.3)	28 (16.9)		22 (19.8)	22 (19.8)	
0.50	59 (35.5)	74 (44.6)		41 (36.9)	54 (48.7)	
>0.50	70 (42.2)	64 (38.5)		48 (43.3)	35 (31.5)	

Table 2

Multivariate adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CIs) for associations of socio-demographic, perinatal, environmental and allergy-related variables with risk of childhood Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma^a.

Variable	Category/increment	OR	95% CIs	p-value
Non-Hodgkin's lymphoma				
Allergy-associated symptoms/conditions	Yes versus No	0.50	0.27–0.92	0.03
Days spent annually at seaside resorts	15 days more	0.79	0.61–1.00	0.05
Birth weight	500 g more	1.37	1.04–1.81	0.03
Alternative to allergy introduced variable				
Asthma	Yes versus No	0.43	0.21–0.88	0.02
Hodgkin's lymphoma				
Allergy-associated symptoms/conditions	Yes versus No	0.72	0.38–1.37	0.32
Days spent annually at seaside resorts	15 days more	0.84	0.64–1.10	0.21
Birth weight	500 g more	1.13	0.80–1.60	0.49
Alternative to allergy introduced variable				
Asthma	Yes versus No	0.66	0.28–1.57	0.35

^a Also controlling for maternal age at birth, maternal education, maternal smoking during pregnancy, breastfeeding, birth order and residential crowding index.

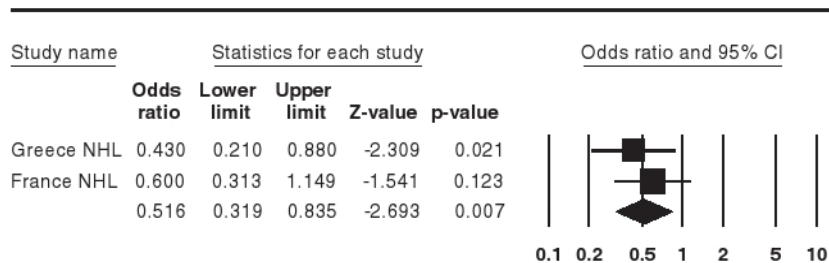


Fig. 1. Forest plot presenting the meta-analysis based on odds ratios (ORs) for the association of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and asthma between the Greek and the French study. ORs in the individual studies are presented as squares with 95% confidence intervals (CIs) presented as extending lines. The pooled OR with its 95% CI is depicted as a diamond.

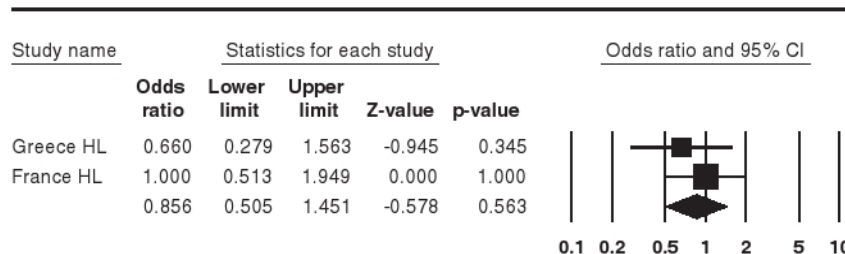


Fig. 2. Forest plot presenting the meta-analysis based on odds ratios (ORs) for the association of HL and asthma between the Greek and the French study. ORs in the individual studies are presented as squares with 95% confidence interval (CIs) presented as extending lines. The pooled OR with its 95% CI is depicted as a diamond.

asthma in particular. These results are in line and of the same magnitude of the effect estimate (OR: 0.60) with those reported from a same size study conducted in France³² and a smaller one conducted in Italy.³¹ By contrast, a history of allergy was not associated with the risk of the other distinct types of childhood lymphoma, notably HL either in our study or the one from France. Likewise, the combined results springing from the meta-analysis of the Greek and the French dataset remained

robust both with regard to the inverse association with NHL and the lack of association with HL. The differing results observed for allergy with respect to NHL and HL risk are of note, given that history of allergy and asthma was captured in an identical manner across the two groups, making it unlikely that our results were due to systematic reporting bias.

The magnitude of the association is sizeable but the study design does not allow exploring whether it is

genuine in nature. Several hypotheses have been entertained with regard to the pathophysiology of the reported inverse association of allergy with NHL. According to the “cancer immunosurveillance hypothesis,” the immune system has the ability to recognise and eliminate nascent transformed cells in the body, thus preventing a majority of potential cancers from developing.³⁶ The presence of an allergic condition could be a surrogate marker of increased vigilance of the immune system in scrutinising, identifying and destroying cancer cells.³⁷ Another less plausible explanation could point to the antitumor activity of histamine,³⁸ a chemical mediator of allergic reactions, that protects natural killer cells and T cells against oxygen radical-induced damage and death by suppressing oxygen radical formation, and also optimises lymphocyte activation by cytokines.³⁹ Clinical trials in malignancies such as metastatic malignant melanoma⁴⁰ and acute myeloid leukaemia^{40,41} have demonstrated the potential to improve treatment outcome when histamine dihydrochloride is combined with immunotherapy, further supporting a possible antitumour effect of histamine.

Against these explanations is the hypothesis that in allergic individuals, antigenic stimulation subjects the immune system to a chronically hyperreactive state, leading to an inflammatory cascade of cellular and cytokine reactions that tax the host immune response, provoke tissue injury and eventually result in lymphoid neoplasia.⁴² In addition, a prospective cohort study of pregnant women found no association between specific IgE reactivity and subsequent NHL risk except just before diagnosis; these results may suggest that individuals with pre-clinical NHL experience immune suppression that leads to the reduction of allergic symptoms.²⁹ However, this example of reverse causality in a maternity cohort may not be pertinent to children.

Inverse associations of allergy have been also reported for acute lymphoblastic leukaemia, a haematological malignancy in close affinity with NHL,³⁷ as well as among adults suffering from NHL. A powerful pooled analysis of adulthood NHL also showed an apparent protective effect of asthma, hay fever and allergy against B-cell NHL.²⁵

The findings of the Greek study should be interpreted in light of several limitations. Most notably, the data were based on parent-reported diagnoses. However, for relatively mild conditions such as hay fever, asthma and eczema, self-reported data may be more accurate than medical records because participants may not have required medical attention for minor ailments. The effect seems to be specific to NHL but NARECHEM relies on data provided by clinicians and no information on specific subtypes was available at least before 2007 when ICD-O-3 classification was introduced in their records. Although we cannot exclude the possibility of information bias, it is noteworthy that we observed an increased

occurrence of allergy among controls, whereas it is generally assumed that cases are more likely to recall mild medical conditions, resulting in recall bias in the opposite direction.⁴³ Thus, provided that such an error occurred, it is possible that we underestimated the strength of the association between allergy and childhood NHL or HL risk. Furthermore, compared to studies among adults, misclassification or recall bias may be expected to have been less present in the current study, as the period of recollection referred to a shorter (0- to 14-year) time span than for adults.

Given the changing lifestyle patterns in contemporary Greece and the inter-relatedness of several covariates it was not easy to develop a composite score in order to assess the role of the SES or proxies of early childhood infection on lymphomagenesis among cases and controls. Moreover, some may argue that lower socioeconomic status might be a component of control children admitted for accidental injuries. This is a rather common adversity for young Greek children that may occur in and around the house. It is worth noting, however, that socioeconomic factors were not found in Greece to be important indicators of accidental poisoning.⁴⁴ Provided the limited numbers of control children that were admitted due to this adversity, we believe no major bias was introduced in the analysis. On the positive side, NARECHEM has nationwide coverage of lymphoma cases across Greece and the catchment areas of the participating paediatric hospitals generating the control series reaches more than half of the childhood population in the country. Furthermore, the hospital environment also maximised the quality of information derived from guardians and minimised the refusal rate.

In conclusion, this study provides empirical evidence that allergic disorders, including asthma, are inversely associated with the risk of developing childhood NHL. Given the specificity of the association with NHL, our results indicate that the reported parallel rising trends in both conditions in the latter part of the 20th century are more likely to be due to shared aetiological factor(s) rather than a direct link between allergy and NHL. Additional studies, preferably of prospective design, undertaken by large consortia are needed in order to examine the combined effect of allergic history and laboratory confirmation by NHL subtype.

Funding

This study was supported in part by the National and Kapodistrian University of Athens and a stipend to Dr. S. K. Dikaloti by Onassis Public Benefit Foundation in the context of her Ph. D. Thesis.

Conflict of interest statement

None declared.

References

- Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. *Cancer incidence in five continents*, vol. IX. Lyon: IARC Scientific Publications No. 160;2007.
- 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**:1235–7.
- Izarzugaza MI, Steliarova-Foucher E, Martos MC, Zivkovic S. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;**42**:2050–63.
- Clavel J, Steliarova-Foucher E, Berger C, Danon S, Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978–1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;**42**:2037–49.
- Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, et al. Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (2006): a nationwide registration study. *Arch Dis Child* 2008;**93**:1027–32.
- NARECHEM – Nationwide Registry of Childhood Hematological Malignancies. Available from: <http://narechem.gr/>.
- Antonopoulos CN, Sergeantanis TN, Papadopoulou C, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood lymphoma: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2011;**129**:2694–703.
- Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *Int J Cancer* 2009;**124**:2658–70.
- Papadopoulou C, Antonopoulos CN, Sergeantanis TN, et al. Is birth weight associated with childhood lymphoma? A meta-analysis. *Int J Cancer* 2012;**130**:179–89.
- Aghamohammadi A, Parvaneh N, Targari F, et al. Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. *Leuk Lymphoma* 2006;**47**:343–6.
- Seidemann K, Henze G, Beck JD, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients with chromosomal breakage syndromes (AT and NBS): experience from the BFM trials. *Ann Oncol* 2006;**11**(Suppl. 1):141–5.
- Biggar RJ, Frisch M, Goedert JJ. Risk of cancer in children with AIDS. AIDS–Cancer Match Registry Study Group. *JAMA* 2000;**284**:205–9.
- Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 1999;**83**:481–5.
- Cucchiara S, Escher JC, Hildebrand H, et al. Pediatric inflammatory bowel diseases and the risk of lymphoma: should we revise our treatment strategies? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;**48**:257–67.
- Beral V, Newton R. Overview of the epidemiology of immunodeficiency-associated cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998:1–6.
- Bierman PJ, Vose JM, Langnas AN, et al. Hodgkin's disease following solid organ transplantation. *Ann Oncol* 1996;**7**:265–70.
- Gershon AS, Guan J, Wang C, To T. Trends in asthma prevalence and incidence in Ontario, Canada, 1996–2005: a population study. *Am J Epidemiol* 2010;**172**:728–36.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;**368**:733–43.
- McNeill G, Tagiyeva N, Aucott L, Russell G, Helms PJ. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: a 40-year perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;**23**:506–12.
- Priftis K, Panagiotopoulou-Gartagani P, Tapratzi-Potamianou P, et al. Hospitalizations for childhood asthma in Athens, Greece, from 1978 to 2000. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;**16**:82–5.
- Ege MJ, Mayer M, Normand AC, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011;**364**:701–9.
- van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, van Zanen GE. Childhood leukemia and infectious diseases in the first year of life: a register-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;**124**:590–4.
- Petridou E, Kassimos D, Kalmanti M, et al. Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ* 1993;**307**:774.
- Michos A, Dessypris N, Pourtsidis A, et al. Delayed exposure to infections and childhood lymphomas: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;**20**:795–802.
- Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, et al. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res* 2009;**69**:6482–9.
- Gutensohn N, Cole P. Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;**304**:135–40.
- Gutensohn NM. Social class and age at diagnosis of Hodgkin's disease: new epidemiologic evidence for the “two-disease hypothesis”. *Cancer Treat Rep* 1982;**66**:689–95.
- Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K, et al. Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 2007;**67**:2382–8.
- Melbye M, Smedby KE, Lehtinen T, et al. Atopy and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;**99**:158–66.
- Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control* 2001;**12**:201–12.
- Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1990;**76**:413–9.
- Rudant J, Orsi L, Monnereau A, et al. Childhood Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma and factors related to the immune system: The ESCALE study (SFCE). *Int J Cancer* 2011;**129**:2236–47.
- SAS/STAT user's guide*. 4th ed. Cary, NC: SAS Institute Inc.;1989.
- Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How many studies do you need?: a primer on statistical power for meta-analysis. *J Educ Behav Stat* 2010;**35**:215–47.
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst* 1959;**22**:719–48.
- Burnet M. Cancer – a biological approach. *Br Med J* 1957;**1**:841–7.
- Linabery AM, Jurek AM, Duval S, Ross JA. The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;**171**:749–64.
- Holly EA, Lele C, Bracci PM, McGrath MS. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* 1999;**150**:375–89.
- Hellstrand K. Histamine in cancer immunotherapy: a preclinical background. *Semin Oncol* 2002;**29**:35–40.
- Perz JB, Ho AD. Histamine dihydrochloride for the treatment of acute myeloid leukemia, malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2008;**4**:169–77.
- Yang LP, Perry CM. Histamine dihydrochloride: in the management of acute myeloid leukaemia. *Drugs* 2011;**71**:109–22.
- Wang H, Diepgen TL. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy* 2005;**60**:1098–111.
- Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor JM, et al. Birth order, atopy, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;**97**:587–94.
- Petridou E, Kouri N, Polychronopoulou A, et al. Risk factors for childhood poisoning: a case-control study in Greece. *Inj Prev* 1996;**2**:208–11.

Επίκριση

Η διατριβή αυτή είχε ως σκοπό να διερευνήσει τη συσχέτιση του NHL με (1) την έκθεση σε έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου, δηλαδή την ηλιακή ακτινοβολία και (2) το ιστορικό συχνών νοσολογικών καταστάσεων στα παιδιά όπως είναι οι διάφορες μορφές αλλεργίας, στον παιδιατρικό πληθυσμό της Ελλάδας. Ο σχεδιασμός των μελετών, τύπου ασθενών μαρτύρων, που απαρτίζουν τη διατριβή χρησιμοποίησε δεδομένα που συγκεντρώνονται από τη βάση δεδομένων της NARECHEM ενώ για την ειδικότητα των σχέσεων έγινε αντιδιαστολή των αποτελεσμάτων του NHL με εκείνα του HL. Για να μεγιστοποιηθεί η στατιστική ισχύς της συσχέτισης των NHL με το ιστορικό άσθματος, εκτιμήθηκε ο συνδυαστικός λόγος πιθανοτήτων (OR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) της Ελληνικής μελέτης και της δημοσιευμένης γαλλικής μελέτης ESCALE.

Η επίπτωση του NHL της παιδικής ηλικίας, όπως φαίνεται στο Διαδικτυακό τόπο narechem.gr που επικαιροποιείται ετησίως, ανέρχεται στις ~10 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ανθρωποέτη, είναι υψηλότερη του HL (~8 περιπτώσεις). Δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις από το μέσο όρο της επίπτωσης άλλων πληθυσμών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ούτε διαπιστώνεται ουσιαστική διακύμανση των διαχρονικών τάσεων στην περίοδο του ελέγχου(361-363). Όσον αφορά στις διαχρονικές τάσεις της επίπτωσης των λεμφωμάτων, τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι δεν υπήρχε καμία ένδειξη αύξησης της επίπτωσης του NHL και του HL κατά τη διάρκεια της περιόδου που μελετήθηκε στην Ελλάδα (21, 25, 364). Κατά την παρακολούθηση των διαχρονικών τάσεων της επίπτωσης του NHL λεμφώματος οι μελέτες που έχουν μέχρι σήμερα δημοσιευθεί από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες παρουσιάζουν ανάμεικτα αποτελέσματα με κάποιες να μιλούν για αύξηση (23, 24, 365) κυρίως στις τελευταίες δεκαετίες του 21^{ου} αιώνα και κάποιες άλλες να αναφέρουν πως δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή (366-369). Αντίστοιχα νεφελώδης είναι και η παρακολούθηση των διαχρονικών τάσεων του HL (25, 367, 369-371).

Αυτή η αναντιστοιχία στα δημοσιευμένα στοιχεία προβληματίζει τους ερευνητές και δεν είναι γνωστό αν αντιπροσωπεύει διαφορές στα συστήματα καταγραφής και ταξινόμησης των λεμφωμάτων. Το πιο σημαντικό για μια σπάνια παιδιατρική πάθηση όπως είναι τα λεμφώματα, είναι ότι το μέγεθος του υπό εξέταση πληθυσμού σε κάποιες βάσεις καταγραφής μπορεί να είναι σχετικά μικρό, δεδομένης της σπανιότητας της συγκεκριμένης πάθησης στην παιδική ηλικία με αποτέλεσμα ακόμα και τυχαίες διακυμάνσεις στα νούμερα μπορεί να παράγουν αυξητική ή πτωτική τάση (25). Τέλος, μπορεί να υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τον πληθυσμό σε κίνδυνο κατά την εκτίμηση της ετήσιας επίπτωσης, ειδικά στις πρόσφατες περιόδους αυξημένης μετανάστευσης, ένα φαινόμενο που δεν αντικατοπτρίζεται επακριβώς στα στατιστικά στοιχεία.

Διαφορετικές προσεγγίσεις έχουν προταθεί για να ξεπεραστούν τα προβλήματα μειωμένης στατιστικής ισχύος στην επιδημιολογική έρευνα του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας προοπτικών μελετών πολύ μεγάλου μεγέθους (372) ή της δημιουργίας συνεργατικών κοινοπραξιών που μοιράζονται μη επεξεργασμένα δεδομένα, βιολογικά δείγματα, και άλλους πόρους, διενεργώντας αρχικά μετα-αναλύσεις και, σε ορισμένες περιπτώσεις, συγκέντρωση νέων δεδομένων σε συνδυασμένες αναλύσεις. Παράδειγμα τέτοιων διεθνών κοινοπραξιών, είναι μεταξύ άλλων, η Διεθνής Κοινοπραξία της Παιδικής Λευχαιμίας (Childhood Leukemia International Consortium: CLIC) (373) αλλά και η Διεθνής Κοινοπραξία για την Επιδημιολογία του Λεμφώματος (InterLymph) (International Lymphoma Epidemiology Consortium: InterLymph) (374).

Το Εργαστήριο Υγιεινής Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής προσπαθώντας να καλύψει το κενό στην επιδημιολογική έρευνα, το οποίο προκύπτει από την έλλειψη ενός ενιαίου εθνικού τρόπου καταγραφής των αιματολογικών κακοηθειών στα παιδιά, δημιούργησε το «Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών» (Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies, NaReChEM). Το NaReChEM με τη χρήση

ενιαίων κριτηρίων εγγραφής συλλέγει δεδομένα σε εθνικό επίπεδο για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόγνωση των παιδιών με λευχαιμία ή λέμφωμα σε όλη την Ελλάδα διερευνώντας το ρόλο των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου για την πρόκληση των αιματολογικών κακοηθειών της παιδικής ηλικίας και ποσοτικοποιεί την επίδρασή τους σχεδιάζοντας μεταanalύσεις. Ταυτόχρονα συνεισφέρει διαθέτοντας ανώνυμα τα δεδομένα που συλλέγει, σε ευρωπαϊκές βάσεις καταγραφής παιδικών κακοηθειών, κυρίως στο πρόγραμμα IICC-3 (International Incidence of Childhood Cancer-3) το οποίο τα διαχειρίζεται η IARC (International Incidence for Research on Cancer), από το 2012. Παράλληλα επιδιώκει τη συνεργασία με άλλα ευρωπαϊκά μητρώα και διεθνείς κοινοπραξίες, όπως η Σκανδιναβική Εταιρεία Παιδιατρικής Αιματολογίας και Ογκολογίας (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology: NOPHO) και η Διεθνής Κοινοπραξία της παιδικής λευχαιμίας (Childhood Leukemia International Consortium: CLIC) (373).

Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής και με σκοπό την ευρύτερη διασπορά των στοιχείων που συλλέγονται από τη NaReCHem σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε ο πρώτος διαδικτυακός ιστότοπος του Πανελλήνιου Αρχείου Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών που διαγιγνώσκονται στη χώρα μας σε παιδιά ηλικίας 0-14 ετών (<http://www.narechem.gr>) (21). Τα δεδομένα τα οποία συγκεντρώνονται από το Πανελλήνιο Αρχείο Καταγραφής Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών ανανεώνονται ετησίως και παρουσιάζονται σε λεπτομερή διαγράμματα κατά φύλο, ηλικία και τύπο κακοήθειας (οξεία λευχαιμία, οξεία μυελογενής λευχαιμία, οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's Lymphoma) στο διαδικτυακό τόπο του NaReCHem. Βασικός στόχος αυτής της καταγραφής είναι να συμβάλει στην αποσαφήνιση της αιτιολογίας των συχνών καρκίνων της παιδικής ηλικίας και στη βελτίωση της επιβίωσης από τη νόσο μέσα από την ανάπτυξη εθνικών στρατηγικών πρόληψης.

Αναφορικά με το NHL, διαπιστώθηκε ότι παιδιά που περνούν περισσότερο χρόνο σε παραθαλάσσια μέρη και επομένως εκτίθενται περισσότερο στην ηλιακή ακτινοβολία παρουσιάζουν μια στατιστικά μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν NHL, αλλά όχι HL. Έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες προκειμένου να εξηγήσουν την προστατευτική επίδραση της έκθεσης στον ήλιο στην πιθανότητα εμφάνισης λεμφωμάτων. Η αλήθεια είναι πως δεν είναι ακόμα σαφές εάν πρόκειται για μια συστηματική ανοσολογική ρύθμιση της υπεριώδους ακτινοβολίας που περιλαμβάνει τροποποιήσεις σε υποομάδες των T-λεμφοκυττάρων ή εάν η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να αναστείλει τη γένεση λεμφωμάτων μέσω της φωτοεπαγωγικής δράσης του ήλιου στην αύξηση της σύνθεσης της βιταμίνης D. Προς επίρρωση της τελευταίας θεωρίας, φαίνεται ότι η δραστική μορφή της βιταμίνης D, η καλσιτριόλη, προάγει τη διαφοροποίηση και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό μιας ποικιλίας κυτταρικών σειρών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του αιμοποιητικού συστήματος (349). Εντούτοις, η εξωγενής πρόσληψη βιταμίνης D από τα τρόφιμα ή τα συμπληρώματα διατροφής δε φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης του NHL (382, 383).

Τέλος, καταδείχθηκε ότι το NHL της παιδικής ηλικίας παρουσίαζε μια στατιστικά σημαντική και αντίστροφη σχέση με την ύπαρξη συμπτωμάτων αλλεργίας ή ιστορικού άσθματος, συσχέτιση η οποία δεν παρατηρήθηκε για το HL τόσο στην ελληνική μελέτη όσο και από τη μεταανάλυση των δεδομένων της ελληνικής και της γαλλικής μελέτης όπου το ιστορικό βρογχικού άσθματος παρουσιάζει ισχυρή και ανάστροφη συσχέτιση με το NHL αλλά όχι με το HL της παιδικής ηλικίας.

Αρκετές υποθέσεις έχουν διατυπωθεί προκειμένου να εξηγήσουν την παρατηρούμενη αντίστροφη σχέση της αλλεργίας με το NHL. Σύμφωνα με την «υπόθεση ανοσοεπιτήρησης κατά του καρκίνου», το ανοσοποιητικό σύστημα έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει και να εξαλείφει, εν τη γενέσει τους, μεταλλαγμένα κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι την ανάπτυξη κακοηθειών (384). Η παρουσία αλλεργικής προδιάθεσης θα μπορούσε να αποτελεί μια ένδειξη αυξημένης

επαγρύπνησης του ανοσοποιητικού συστήματος όσον αφορά στον έλεγχο, εντοπισμό και καταστροφή των καρκινικών κυττάρων (385). Τελευταία συζητείται πολύ το θέμα που αφορά στις αντικαρκινικές ιδιότητες της ισταμίνης (276), ενός βασικού χημικού μεσολαβητή των αλλεργικών αντιδράσεων, που προστατεύει τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK-cells) και τα T-λεμφοκύτταρα από τις βλάβες που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, καταστέλλοντας το σχηματισμό ελευθέρων ριζών και βελτιώνοντας την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων από τις κυτταροκίνες (386). Κλινικές δοκιμές σε κακοήθειες, όπως είναι το μεταστατικό κακόηθες μελάνωμα (387) και η οξεία μυελογενής λευχαιμία (387, 388) κατέδειξαν τη δυνατότητα βελτίωσης του θεραπευτικού αποτελέσματος όταν η διυδροχλωρική ισταμίνη συνδυάζεται με ανοσοθεραπεία, υποστηρίζοντας περαιτέρω την πιθανή αντινεοπλασματική επίδραση της ισταμίνης.

Στον αντίποδα αυτών των θεωριών βρίσκεται η υπόθεση ότι στα αλλεργικά άτομα, η αντιγονική διέγερση υποβάλλει το ανοσοποιητικό σύστημα σε μία κατάσταση χρόνιας υπεραντιδραστικότητας οδηγώντας σε ένα φλεγμονώδη καταρράκτη κυτταρικών αντιδράσεων και ενεργοποίησης κυτοκινών με τελικό επακόλουθο τον ιστικό τραυματισμό και την ανάπτυξη λεμφώματος (389). Από την άλλη, σε μια προοπτική μελέτη που αφορούσε έγκυες δε βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ειδικής IgE και του κινδύνου για NHL με εξαίρεση τα δείγματα που ελήφθησαν λίγο πριν από τη διάγνωση της κακοήθειας. Τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν ότι άτομα με προκλινικό NHL παρουσιάζουν καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος γεγονός που οδηγεί στη μείωση των αλλεργικών συμπτωμάτων (355). Ωστόσο, δεν είναι σίγουρο ότι τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε έγκυες μπορούν να γενικευθούν στα παιδιά επειδή υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι διαφορετικά από ό, τι στο γενικό πληθυσμό (390-392).

Αναφορικά με την περιγραφική επιδημιολογία του HL, φαίνεται πως κάποιες προσεγγιστικές μεταβλητές αυξημένης έκθεσης σε λοιμώδεις παράγοντες όπως η αλλαγή του

τόπου κατοικίας, η έκθεση σε κατοικίδια ζώα καθώς και το ιστορικό λοιμώδους μονοπυρήνωσης σχετίζονται με τον κίνδυνο HL, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με το εύρημα του αυξημένου κινδύνου της νόσου μεταξύ παιδιών σε μικρότερες οικογένειες και την έλλειψη συσχέτισης με τη σειρά γέννησης ή τον αριθμό των αδερφών σε μια οικογένεια. Είναι πιθανό ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής και η άνοδος της μεσαίας τάξης στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς προκάλεσαν την μείωση της επίδρασης του καθοριστικού ρόλου του αριθμού των αδελφών και της σειράς γέννησης στη ανάπτυξη «συλλογικής ανοσίας».

Τα πορίσματα των παραπάνω μελετών πρέπει να ερμηνεύονται υπό το πρίσμα κάποιων περιορισμών. Πιο συγκεκριμένα, τα στοιχεία σχετικά με την έκθεση στον ήλιο αλλά και της ύπαρξης ιστορικού αλλεργικών συμπτωμάτων βασίστηκαν σε πληροφορίες που έδωσαν οι γονείς των ασθενών/ μαρτύρων. Ωστόσο, όσον αφορά στην αλλεργία, σε σχετικά ήπιες καταστάσεις, όπως η αλλεργική ρινίτιδα, το άσθμα και το έκζεμα, οι πληροφορίες που παρέχουν οι γονείς μπορεί να είναι πιο αξιόπιστες από αυτές που έχουν καταγραφεί σε ιατρικά αρχεία και αυτό γιατί οι συμμετέχοντες μπορεί να μην έχουν αναζητήσει ιατρική φροντίδα. Επιπλέον, τα σφάλματα ταξινόμησης ή ανάκλησης αναμένεται να είναι πιο σπάνια στην παρούσα μελέτη, καθώς η χρονική περίοδος ανάκλησης είναι σημαντικά βραχύτερη (0 - 14 έτη) συγκριτικά με τους ενήλικες. Σε περίπτωση που υπήρξαν σφάλματα ανάκλησης, αυτά δεν αναμένεται να διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών και των μαρτύρων, δεδομένου ότι η συσχέτιση της έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία ή της παρουσίας αλλεργικών συμπτωμάτων με τον κίνδυνο εμφάνισης NHL δεν αποτελεί μια ευρέως διαδεδομένη γνώση η οποία θα καθιστούσε τους γονείς των παιδιών με λέμφωμα πιο ευαίσθητους στην ανάκληση αυτής της πληροφορίας. Στη θετική πλευρά, είναι ότι η βάση του NaReCHeM συλλέγει πανελλαδικά όλες τις περιπτώσεις λεμφώματος στην Ελλάδα. Παράλληλα, τα παιδιατρικά νοσοκομεία από τα οποία συλλέγονται οι μάρτυρες καλύπτουν πάνω από το ήμισυ του πληθυσμού της παιδικής ηλικίας στη χώρα ενώ το νοσοκομειακό περιβάλλον μεγιστοποιεί την ποιότητα των

πληροφοριών που παρέχονται από τους κηδεμόνες και ελαχιστοποιεί το ποσοστό άρνησης για συμμετοχή στη μελέτη.

Συμπερασματικά τα δημοσιευμένα άρθρα της διατριβής παρά τους μεθοδολογικούς περιορισμούς αναφορικά κυρίως με την εκτίμηση της έκθεσης και τη στατιστική ισχύ των επιμέρους μελετών παρά την πανελλήνια κάλυψη για σειρά ετών, αποτελούν μια ουσιώδη συμβολή στη διερεύνηση της σκοτεινής αιτιολογίας των NHL. Ειδικότερα, διαπιστώνεται μια ουσιώδους μεγέθους αντίστροφη και ειδική σχέση της ηλιακής ακτινοβολίας με το NHL για πρώτη φορά στον παιδικό πληθυσμό μιας χώρας που παρέχει δυνατότητα συνεχούς έκθεσης των παιδιών στην ηλιακή ακτινοβολία, χωρίς ο πληθυσμός να έχει την περίοδο της μελέτης υιοθετήσει αυστηρούς κανόνες ηλιοπροφύλαξης και σε συμφωνία με τις μελέτες σε ενήλικες. Το εύρημα αυτό, αν επιβεβαιωθεί σε συνεργατικές μελέτες χωρών με ομοιογενή δεδομένα έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, ανά υπότυπο NHL και συσχετιστεί με τα επίπεδα της βιταμίνης D προκειμένου να διερευνηθούν οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, πιθανόν τελικά να οδηγήσει σε τροποποίηση των συστάσεων για έκθεση των νεαρών ηλικιών στο ηλιακό φως. Λιγότερο προφανή είναι τα ευρήματα σχετικά με το ιστορικό αλλεργίας, έστω και αν φαίνεται ότι η αντίστροφη σχέση είναι και πάλι ειδική για το NHL. Λόγω της σπανιότητας του νοσήματος, καταληκτικά συμπεράσματα στο θέμα αυτό μπορούν να εξαχθούν μόνον από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες σε συνδυασμό με εργαστηριακά επιβεβαιωμένα αλλεργική προδιάθεση ανά υπότυπο NHL ενώ θα πρέπει να αναζητηθούν προσεκτικά ενδεχόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

Περίληψη στην Ελληνική

Από τη δεκαετία του 1970 μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1990 παρατηρήθηκε στην Ευρώπη ετήσια αύξηση της τάξεως του 0,8 - 0,9% στην εμφάνιση των παιδικών non Hodgkin's λεμφωμάτων (NHL) και 1% των λιγότερο συχνών Hodgkin's λεμφωμάτων (HL) στις ηλικίες 10-14 ετών για την περίοδο 1978-1997. Δεδομένα επίπτωσης για τη χώρα μας υπάρχουν διαθέσιμα από το Πανελλήνιο Αρχείο Παιδικών Αιματολογικών Κακοηθειών (NARECHEM) από το 1996, τα οποία όμως δεν δείχνουν αυξητικές τάσεις. Μέρος της αναφερόμενης διεθνώς αύξησης στην επίπτωση του NHL και του HL θα μπορούσε να αποδοθεί στη βελτίωση των μεθόδων διάγνωσης και καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου, ενώ οι μεταβαλλόμενες περιβαλλοντικές εκθέσεις μπορούν επίσης να έχουν διαδραματίσει κάποιο ρόλο. Το ιστορικό έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία είχε συνδεθεί στο παρελθόν με αυξημένο κίνδυνο για NHL, ενώ πρόσφατες μελέτες σε ενήλικες αναφέρουν ότι συνδέεται με μείωση του κινδύνου για NHL. Παράλληλη αύξηση στην επίπτωση και τη βαρύτητα παρουσίασαν στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, συμπεριλαμβανόμενης και της Ελλάδας, κατά τη δεκαετία του 1980 και τις αρχές της δεκαετίας του 1990 αλλεργικές παθήσεις, όπως το άσθμα. Θεωρήθηκε ότι η παρατηρούμενη αύξηση μπορεί να οφείλεται σε κοινούς για το άσθμα και τα παιδικά λεμφώματα περιβαλλοντικούς παράγοντες ή σε αλλαγές στον τρόπο ζωής. Αντίθετα, η αυξημένης έντασης πρώιμη έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες έχει αναφερθεί ότι προστατεύει έναντι του άσθματος, της λευχαιμίας και των λεμφωμάτων της παιδικής ηλικίας. Υπάρχουν διχογνωμίες για τη φορά της συσχέτισης των αλλεργικών νοσημάτων με την εμφάνιση λεμφώματος στους ενήλικες, ενώ ανάμεσα σε παιδιά έχουν δημοσιευθεί μόνον δύο προηγούμενες μελέτες.

Η διατριβή αυτή είχε ως σκοπό, στο σταθερό από πλευράς επίπτωσης παιδικών λεμφωμάτων περιβάλλον της Ελλάδας, να διερευνήσει τη συσχέτιση του NHL με (1) την έκθεση σε έναν τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου, δηλαδή την ηλιακή ακτινοβολία και (2) το ιστορικό συχνών νοσολογικών καταστάσεων στα παιδιά όπως είναι οι διάφορες μορφές

αλλεργίας. Οι δυο αυτές δημοσιεύσεις βασίστηκαν στα αναλυτικά δεδομένα της μελέτης τύπου ασθενών μαρτύρων που συγκεντρώνονται στη NARECHEM ενώ για την ειδικότητα των σχέσεων έγινε αντιδιαστολή των αποτελεσμάτων με εκείνα του HL. Για να μεγιστοποιηθεί η στατιστική ισχύς της συσχέτισης των NHL με το ιστορικό άσθματος, εκτιμήθηκε ο συνδυαστικός λόγος πιθανοτήτων (OR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) της Ελληνικής μελέτης και της δημοσιευμένης γαλλικής μελέτης ESCALE.

Η επίπτωση του NHL της παιδικής ηλικίας, όπως φαίνεται στο Διαδικτυακό τόπο narechem.gr που επικαιροποιείται ετησίως, ανέρχεται στις ~10 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ανθρωποέτη, είναι υψηλότερη του HL (~8 περιπτώσεις). Δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις από το μέσο όρο των επιπτώσεων άλλων πληθυσμών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ούτε διαπιστώνεται ουσιαστική διακύμανση των διαχρονικών τάσεων στην περίοδο του ελέγχου. Οι προσεγγιστικές μεταβλητές αυξημένης έκθεσης σε λοιμώδεις παράγοντες (αλλαγή τόπου κατοικίας και έκθεση σε κατοικίδια) καθώς και το ιστορικό λοιμώδους μονοπυρήνωσης φαίνεται ότι σχετίζονται με τον κίνδυνο HL. Αντίθετα με το HL, βρέθηκε μια μεγάλου μεγέθους, στατιστικά σημαντική και δόσοεξαρτώμενη αντίστροφη συσχέτιση του κινδύνου εμφάνισης NHL με τη διάρκεια της ηλιοθεραπείας, που χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία. Επιπλέον, διαπιστώθηκε πιο σπάνιο ιστορικό αλλεργιών ή άσθματος στα παιδιά με NHL σε συμφωνία με την Γαλλική και την πολύ μικρότερης ισχύος Ιταλική μελέτη. Αξίζει και πάλι να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα ήταν ειδικά για το NHL τύπο λεμφωμάτων, γεγονός που ελαχιστοποιεί την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος.

Συμπερασματικά τα δημοσιευμένα άρθρα της διατριβής παρά τους μεθοδολογικούς περιορισμούς αναφορικά κυρίως με την εκτίμηση της έκθεσης και τη στατιστική ισχύ των επιμέρους μελετών παρά την πανελλήνια κάλυψη για σειρά ετών, αποτελούν μια ουσιώδη συμβολή στη διερεύνηση της σκοτεινής αιτιολογίας των NHL. Ειδικότερα, διαπιστώνεται μια ουσιώδους μεγέθους αντίστροφη και ειδική σχέση της ηλιακής ακτινοβολίας με το NHL για

πρώτη φορά στον παιδικό πληθυσμό μιας χώρας που παρέχει δυνατότητα συνεχούς έκθεσης των παιδιών στην ηλιακή ακτινοβολία, χωρίς ο πληθυσμός να έχει την περίοδο της μελέτης υιοθετήσει αυστηρούς κανόνες ηλιοπροφύλαξης και σε συμφωνία με τις μελέτες σε ενήλικες. Το εύρημα αυτό, αν επιβεβαιωθεί σε συνεργατικές μελέτες χωρών με ομοιογενή δεδομένα έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία, ανά υπότυπο NHL και συσχετίζεται με τα επίπεδα της βιταμίνης D προκειμένου να διερευνηθούν οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, πιθανόν τελικά να οδηγήσει σε τροποποίηση των συστάσεων για έκθεση των νεαρών ηλικιών στο ηλιακό φως. Λιγότερο προφανή είναι τα ευρήματα σχετικά με το ιστορικό αλλεργίας, έστω και αν φαίνεται ότι η αντίστροφη σχέση είναι και πάλι ειδική για το NHL. Λόγω της σπανιότητας του νοσήματος, καταληκτικά συμπεράσματα στο θέμα αυτό μπορούν να εξαχθούν μόνον από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες σε συνδυασμό με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη αλλεργική προδιάθεση ανά υπότυπο NHL ενώ θα πρέπει να αναζητηθούν προσεκτικά ενδεχόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

Περίληψη στην Αγγλική- Summary in English

Epidemiology of Childhood Non Hodgkin's Lymphomas in Greece

By Stavroula Dikalioti

From 1970s until the early 1990s an annual increase of 0.8 to 0.9% in the occurrence of childhood non Hodgkin's lymphomas (NHL) and 1% of less frequent Hodgkin's lymphomas (HL) in children 10-14 years was evident in Europe. The Nationwide Registry of Childhood Hematological Malignancies (NARECHEM) provides data of childhood lymphomas incidence in Greece since 1996; however no upward trends have been noted during that period. Part of the reported rise in the incidence of NHL and HL could be attributed to improved diagnostics and cancer registration methods, but changing environmental exposures might also play a role. History of exposure to ultraviolet radiation has been associated in the past with an increased risk of NHL, but recent studies among adults have actually associated it with a reduced risk for NHL. Parallel increase during the 1980s and early 1990s in the incidence and severity of allergic diseases such as asthma was experienced in most developed countries, including Greece. Part of the reported increase was assumed to be due to shared environmental factors and lifestyle changes for both asthma and childhood lymphomas. On the other hand, the increased and early exposure to infectious agents has been reported to protect against childhood asthma, leukemia and lymphomas. The direction of the correlation of allergic diseases with the emergence of lymphomas has been debated in studies among adults, whereas only two previous studies have been published with regards to the association of lymphomas and asthma during childhood.

This thesis intended to investigate the correlation of NHL with (1) the exposure to a modifiable risk factor, namely solar radiation and (2) the history of frequent morbid conditions in children such as various forms of allergy, in Greek childhood lymphoma patients. The two respective publications were based on detailed case-control data assembled by NARECHEM while the specificity of the association was contrasted to HL. To maximize the statistical power of

NHL correlation with a history of asthma, the combined odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) of the Greek and the published French study ESCALE has been estimated.

The incidence rate of childhood NHL that is annually updated and shown on narechem.gr website approximates ~ 10 cases per million person-years and is higher than HL (~ 8 cases). Childhood lymphomas incidence does not significantly differ from the average incidence of other populations of the European Union and no significant variation of the time trends were noted during the period under study. The proxy variables of increased exposure to infectious agents (change of residence, and exposure to pets) and the history of infectious mononucleosis appear to correlate with the risk of HL. Unlike HL, a large, significant and dose-inverse association of NHL risk with sunbathing time, used as an index of exposure to sunlight was found. Moreover, a rarer history of allergies or asthma was evident among children with NHL in agreement with the French and the much less powerful Italian study. It is worth noting again that the effects were specific to NHL lymphomas, a fact that minimizes the possibility of systematic error.

In conclusion, the published papers of this dissertation despite methodological limitations particularly with respect to exposure assessment and the statistical power of the individual studies, despite nationwide coverage for several years, are an essential contribution to the investigation of the dark etiology of NHL. In particular, a sizeable and reverse specific correlation of solar radiation and NHL risk is noted for the first time in the pediatric population of a country that provides constant exposure of children to sunlight, in accordance with studies among adults, with the population adherence to sun protective behavior being limited during the study period. If this finding is confirmed, in cooperative studies of countries with homogeneous data of solar radiation exposure, per NHL subtype, and further associated to vitamin D levels in order to investigate the underlying pathophysiological mechanisms, this may eventually lead to changes in the recommendations of exposure of young children to sunlight. Less obvious are the findings with regards to allergic history, although it seems that the reverse relationship is again restricted

to NHL. Because of the rarity of the disease, conclusive findings on this issue can be drawn only from large multicenter studies combined with laboratory confirmed allergic predisposition by NHL subtype while potential pathophysiological mechanisms should be carefully sought.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996;334:1238-48.
- (2) Constance L. Percy MAS, Martha Linet,, Lynn A. Gloeckler Ries DLF. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG SM, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, editors., ed. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program*. Bethesda: NIH Pub 1999: 35-51.
- (3) National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 1982;49:2112-35.
- (4) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- (5) Jaffe ES HN, Stein H, Campo E, Pileri SA and Swerdlow SH. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W, ed. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008: 157-66.
- (6) Seidemann K, Tiemann M, Henze G, Sauerbrey A, Muller S, Reiter A. Therapy for non-Hodgkin lymphoma in children with primary immunodeficiency: analysis of 19 patients from the BFM trials. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:536-44.
- (7) Swerdlow SH WS, Chadburn A. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W., ed. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008: 343-9.

- (8) Sandlund JT. Burkitt lymphoma: staging and response evaluation. *Br J Haematol* 2012;156:761-5.
- (9) Ziegler JL, Magrath IT. Burkitt's lymphoma. *Pathobiology Annual* 1974;4:129-42.
- (10) Wollner N, Burchenal JH, Lieberman PH, Exelby P, D'Angio G, Murphy ML. Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer* 1976;37:123-34.
- (11) Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989;7:186-93.
- (12) Pastides H. The Descriptive Epidemiology of Cancer. In: Philip C. Nasca HP, ed. *Fundamentals of Cancer Epidemiology* Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers Inc.; 2008.
- (13) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. In: Howlader N NA, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK, editors. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2011.
- (14) Petridou ET, Dikalioti SK, Skalkidou A, Andrie E, Dessypris N, Trichopoulos D. Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: a case control study in Greece. *Cancer Causes Control* 2007;18:1031-7.
- (15) Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. In: International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 2010.
- (16) Young JL, Jr., Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:598-602.
- (17) Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107:265-76.

- (18) Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology* 2011;58:4-14.
- (19) Magrath IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:222-46.
- (20) Goldsby RE, Carroll WL. The molecular biology of pediatric lymphomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:282-96.
- (21) NaReCHeM. Nationwide Registry of Childhood Hematological Malignancies. In. Athens: <http://www.narechem.gr/>.
- (22) Engholm G FJ, Christensen N, Johannesen TB, Klint E, Kϕtlum JE, Milter MC, Σlafsdottir E, Pukkala E, Storm HH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. In: Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society; 2012.
- (23) 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;35:1235-7.
- (24) Izarzugaza MI, Steliarova-Foucher E, Martos MC, Zivkovic S. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:2050-63.
- (25) Petridou ET, Pourtsidis A, Dessypris N, Katsiardanis K, Baka M, Moschovi M, *et al.* Childhood leukaemias and lymphomas in Greece (1996-2006): a nationwide registration study. *Arch Dis Child* 2008;93:1027-32.
- (26) Dikalioti SK, Chang ET, Dessypris N, Papadopoulou C, Skenderis N, Pourtsidis A, *et al.* Allergy-associated symptoms in relation to childhood non-Hodgkin's as contrasted to Hodgkin's lymphomas: A case-control study in Greece and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012.
- (27) Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in 5- and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States, 1990-2004. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1301-9.

- (28) Oertel SH, Riess H. Immunosurveillance, immunodeficiency and lymphoproliferations. *Recent Results Cancer Res* 2002;159:1-8.
- (29) Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995;333:431-40.
- (30) Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:35-47.
- (31) Meyn MS. Chromosome instability syndromes: lessons for carcinogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997;221:71-148.
- (32) Oxelius VA. IgG subclass pattern in primary immunodeficiency disorders. *Monogr Allergy* 1986;19:156-63.
- (33) Buckley RH. Breakthroughs in the understanding and therapy of primary immunodeficiency. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:665-90.
- (34) Knowles DM. Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Mod Pathol* 1999;12:200-17.
- (35) Penn I, Hammond W, Brettschneider L, Starzl TE. Malignant lymphomas in transplantation patients. *Transplant Proc* 1969;1:106-12.
- (36) Young L, Alfieri C, Hennessy K, Evans H, O'Hara C, Anderson KC, *et al.* Expression of Epstein-Barr virus transformation-associated genes in tissues of patients with EBV lymphoproliferative disease. *N Engl J Med* 1989;321:1080-5.
- (37) Knowles DM, Cesarman E, Chadburn A, Frizzera G, Chen J, Rose EA, *et al.* Correlative morphologic and molecular genetic analysis demonstrates three distinct categories of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Blood* 1995;85:552-65.
- (38) Stefan DC, Wessels G, Poole J, Wainwright L, Stones D, Johnston WT, *et al.* Infection with human immunodeficiency virus-1 (HIV) among children with cancer in South Africa. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:77-9.
- (39) Biggar RJ, Frisch M, Goedert JJ. Risk of cancer in children with AIDS. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. *Jama* 2000;284:205-9.

- (40) Newton R, Ziegler J, Beral V, Mbidde E, Carpenter L, Wabinga H, *et al.* A case-control study of human immunodeficiency virus infection and cancer in adults and children residing in Kampala, Uganda. *Int J Cancer* 2001;92:622-7.
- (41) Mutalima N, Molyneux EM, Johnston WT, Jaffe HW, Kamiza S, Borgstein E, *et al.* Impact of infection with human immunodeficiency virus-1 (HIV) on the risk of cancer among children in Malawi - preliminary findings. *Infect Agent Cancer* 2010;5:5.
- (42) Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006;42:3028-33.
- (43) Leandro MJ, Isenberg DA. Rheumatic diseases and malignancy--is there an association? *Scand J Rheumatol* 2001;30:185-8.
- (44) Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbom A, *et al.* Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthritis Rheum* 2003;48:963-70.
- (45) Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, *et al.* Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002;287:1413-9.
- (46) Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:539-47.
- (47) Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:511-22.
- (48) Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev* 2008;22:261-81.
- (49) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.

- (50) Hansen RA, Gartlehner G, Powell GE, Sandler RS. Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:729-35.
- (51) Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, *et al.* Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
- (52) Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007;56:1433-9.
- (53) Askling J, Forel CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A, *et al.* Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414-20.
- (54) Hakulinen T, Isomaki H, Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med* 1985;78:29-32.
- (55) Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:617-22.
- (56) US, Food, and, Drug, Administration, FDA. Early communication about an ongoing safety review of tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, and Cimzia). In. Silver Spring, MD, USA; 2008.
- (57) US, Food, and, Drug, Administration, FDA. Information for healthcare professionals: tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). In. Silver Spring, MD, USA; 2009.
- (58) Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:230-6.

- (59) Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus-recent advances. *Lancet Infect Dis* 2003;3:131-40.
- (60) Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004;4:757-68.
- (61) Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. *Oncogene* 2003;22:5108-21.
- (62) Kuppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein-Barr virus. *Nat Rev Immunol* 2003;3:801-12.
- (63) Chabay P, Lara J, Lorenzetti M, Cambra P, Acosta Haab G, Aversa L, *et al.* Epstein Barr virus in relation to apoptosis markers and patients' outcome in pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Lett* 2011;307:221-6.
- (64) Kelly GL, Rickinson AB. Burkitt lymphoma: revisiting the pathogenesis of a virus-associated malignancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:277-84.
- (65) Queiroga EM, Gualco G, Weiss LM, Dittmer DP, Araujo I, Klumb CE, *et al.* Burkitt lymphoma in Brazil is characterized by geographically distinct clinicopathologic features. *Am J Clin Pathol* 2008;130:946-56.
- (66) Hassan R, Klumb CE, Felisbino FE, Guiretti DM, White LR, Stefanoff CG, *et al.* Clinical and demographic characteristics of Epstein-Barr virus-associated childhood Burkitt's lymphoma in Southeastern Brazil: epidemiological insights from an intermediate risk region. *Haematologica* 2008;93:780-3.
- (67) Li HP, Chang YS. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1: structure and functions. *J Biomed Sci* 2003;10:490-504.
- (68) Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell* 2004;116:205-19.
- (69) Rowe M, Peng-Pilon M, Huen DS, Hardy R, Croom-Carter D, Lundgren E, *et al.* Upregulation of bcl-2 by the Epstein-Barr virus latent membrane protein LMP1: a B-cell-specific response that is delayed relative to NF-kappa B activation and to induction of cell surface markers. *J Virol* 1994;68:5602-12.

- (70) Grimm T, Schneider S, Naschberger E, Huber J, Guenzi E, Kieser A, *et al.* EBV latent membrane protein-1 protects B cells from apoptosis by inhibition of BAX. *Blood* 2005;105:3263-9.
- (71) Thorley-Lawson DA, Allday MJ. The curious case of the tumour virus: 50 years of Burkitt's lymphoma. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:913-24.
- (72) Park S, Lee J, Ko YH, Han A, Jun HJ, Lee SC, *et al.* The impact of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2007;110:972-8.
- (73) Dupuis J, Emile JF, Mounier N, Gisselbrecht C, Martin-Garcia N, Petrella T, *et al.* Prognostic significance of Epstein-Barr virus in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified: A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) study. *Blood* 2006;108:4163-9.
- (74) Kawano R, Ohshima K, Wakamatsu S, Suzumiya J, Kikuchi M, Tamura K. Epstein-Barr virus genome level, T-cell clonality and the prognosis of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005;90:1192-6.
- (75) Labrecque LG, Xue SA, Kazembe P, Phillips J, Lampert I, Wedderburn N, *et al.* Expression of Epstein-Barr virus lytically related genes in African Burkitt's lymphoma: correlation with patient response to therapy. *Int J Cancer* 1999;81:6-11.
- (76) Bairey O, Zimra Y, Shaklai M, Okon E, Rabizadeh E. Bcl-2, Bcl-X, Bax, and Bak expression in short- and long-lived patients with diffuse large B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res* 1999;5:2860-6.
- (77) Aktas S, Kargi A, Olgun N, Diniz G, Erbay A, Vergin C. Prognostic significance of cell proliferation and apoptosis-regulating proteins in Epstein-Barr Virus positive and negative pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Pathol Oncol Res* 2009;15:345-50.
- (78) Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
- (79) Mizuochi T, Ito M, Saito K, Kasai M, Kunimura T, Morohoshi T, *et al.* Possible recruitment of peripheral blood CXCR3⁺ CD27⁺ CD19⁺ B cells to the liver of chronic hepatitis C patients. *J Interferon Cytokine Res* 2010;30:243-52.

- (80) Charles ED, Dustin LB. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia. *Kidney Int* 2009;76:818-24.
- (81) Zarebska-Michaluk DA, Lebensztejn DM, Kryczka WM, Skiba E. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland. *Adv Med Sci* 2010;55:67-73.
- (82) Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, *et al.* Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-4.
- (83) de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, Engels EA, Morton LM, Bracci PM, *et al.* Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:451-8.
- (84) Vallisa D, Berte R, Rocca A, Civardi G, Giangregorio F, Ferrari B, *et al.* Association between hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma, and effects of viral infection on histologic subtype and clinical course. *Am J Med* 1999;106:556-60.
- (85) Zuckerman E, Zuckerman T. Hepatitis C and B-cell lymphoma: the hemato-hepatologist linkage. *Blood Rev* 2002;16:119-25.
- (86) Vladareanu AM, Ciufu C, Neagu AM, Onisai M, Bumbea H, Vintilescu AM, *et al.* The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders--preliminary results. *J Med Life* 2010;3:320-9.
- (87) Ascoli V, Lo Coco F, Artini M, Levrero M, Martelli M, Negro F. Extranodal lymphomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Clin Pathol* 1998;109:600-9.
- (88) De Vita S, Sacco C, Sansonno D, Gloghini A, Dammacco F, Crovatto M, *et al.* Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:776-82.
- (89) Mazzaro C, Tirelli U, Pozzato G. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma 10 years later. *Dig Liver Dis* 2005;37:219-26.

- (90) Nath A, Agarwal R, Malhotra P, Varma S. Prevalence of hepatitis B virus infection in non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2010;40:633-41.
- (91) Ulcickas Yood M, Quesenberry CP, Jr., Guo D, Caldwell C, Wells K, Shan J, *et al.* Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2007;46:107-12.
- (92) Crook PD, Jones ME, Hall AJ. Mortality of hepatitis B surface antigen-positive blood donors in England and Wales. *Int J Epidemiol* 2003;32:118-24.
- (93) Engels EA, Cho ER, Jee SH. Hepatitis B virus infection and risk of non-Hodgkin lymphoma in South Korea: a cohort study. *Lancet Oncol* 2010;11:827-34.
- (94) Rui L, Goodnow CC. Lymphoma and the control of B cell growth and differentiation. *Curr Mol Med* 2006;6:291-308.
- (95) Jeong SH. HBV infection as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma. *Lancet Oncol* 2010;11:806.
- (96) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, *et al.* Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
- (97) Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, Brink NS, Copas A, Boshoff C, *et al.* Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995;346:799-802.
- (98) Huang YQ, Li JJ, Kaplan MH, Poiesz B, Katabira E, Zhang WC, *et al.* Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995;345:759-61.
- (99) Buonaguro FM, Tornesello ML, Beth-Giraldo E, Hatzakis A, Mueller N, Downing R, *et al.* Herpesvirus-like DNA sequences detected in endemic, classic, iatrogenic and epidemic Kaposi's sarcoma (KS) biopsies. *Int J Cancer* 1996;65:25-8.

- (100) Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, *et al.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995;86:1276-80.
- (101) Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995;332:1186-91.
- (102) Green I, Espiritu E, Ladanyi M, Chaponda R, Wiecek R, Gallo L, *et al.* Primary lymphomatous effusions in AIDS: a morphological, immunophenotypic, and molecular study. *Mod Pathol* 1995;8:39-45.
- (103) Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Sald J, *et al.* Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996;88:645-56.
- (104) Leach CT, Frantz C, Head DR, Gao SJ, McClain KL, Cohen M, *et al.* Human herpesvirus-8 (HHV-8) associated with small non-cleaved cell lymphoma in a child with AIDS. *Am J Hematol* 1999;60:215-21.
- (105) Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R. Classic kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 2000;88:500-17.
- (106) Hussein MR. Cutaneous and lymphadenopathic Kaposi's sarcoma: a case report and review of literature. *J Cutan Pathol* 2008;35:575-8.
- (107) Fushiki S. Radiation hazards in children - Lessons from Chernobyl, Three Mile Island and Fukushima. *Brain Dev* 2012.
- (108) Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP* 2000;30:iii-viii, 1-43.
- (109) Schull WJ, Otake M. Cognitive function and prenatal exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999;59:222-6.
- (110) Otake M, Schull WJ. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998;74:159-71.

- (111) Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schuz J, *et al.* Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology* 2008;19:536-43.
- (112) The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: radon gas. *Br J Cancer* 2002;86:1721-6.
- (113) Boice JD, Jr. Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992;52:5489s-91s.
- (114) Sources and Effects of Ionizing Radiation New York, NY: United Nations, 2000.
- (115) Ron E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiat Res* 1998;150:S30-41.
- (116) Mads Melbye, Dimitrios Trichopoulos. Non-Hodgkin's lymphomas. In: Hans-Olov Adami, David Hunter, Dimitrios Trichopoulos, ed. *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press; 2002: 535-55.
- (117) Hartge P, Smith MT. Environmental and behavioral factors and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:367-8.
- (118) Patricia Hartge, Sophia S. Wang, Bracci PM. Non-Hodgkin lymphoma. In: David Schottenfeld, Fraumeni JF, ed. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York, NY: Oxford University Press; 2006: 898-918.
- (119) Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, *et al.* The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950-2001. *Radiat Res* 2013.
- (120) Richardson DB, Sugiyama H, Wing S, Sakata R, Grant E, Shimizu Y, *et al.* Positive associations between ionizing radiation and lymphoma mortality among men. *Am J Epidemiol* 2009;169:969-76.
- (121) Marti A, Marcos A, Martinez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev* 2001;2:131-40.
- (122) Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.

- (123) Wang Y, Monteiro C, Popkin BM. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr* 2002;75:971-7.
- (124) Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry* 2012;24:176-88.
- (125) Paffenbarger RS, Jr., Wing AL, Hyde RT. Characteristics in youth predictive of adult-onset malignant lymphomas, melanomas, and leukemias: brief communication. *J Natl Cancer Inst* 1978;60:89-92.
- (126) Franceschi S, Serraino D, Carbone A, Talamini R, La Vecchia C. Dietary factors and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study in the northeastern part of Italy. *Nutr Cancer* 1989;12:333-41.
- (127) Cerhan JR, Janney CA, Vachon CM, Habermann TM, Kay NE, Potter JD, *et al.* Anthropometric characteristics, physical activity, and risk of non-Hodgkin's lymphoma subtypes and B-cell chronic lymphocytic leukemia: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002;156:527-35.
- (128) Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, *et al.* A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001;12:13-21.
- (129) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
- (130) Larsson SC, Wolk A. Obesity and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:1564-70.
- (131) Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-83.

- (132) Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2069-77.
- (133) Pamuk GE, Turgut B, Demir M, Vural O. Increased adiponectin level in non-Hodgkin lymphoma and its relationship with interleukin-10. Correlation with clinical features and outcome. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:537-41.
- (134) Beauloye V, Steffens M, Zech F, Vermynen C, Maiter D. Characterization of insulin resistance in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012.
- (135) Willett EV, Skibola CF, Adamson P, Skibola DR, Morgan GJ, Smith MT, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma, obesity and energy homeostasis polymorphisms. *Br J Cancer* 2005;93:811-6.
- (136) Petridou ET, Sergentanis TN, Dessypris N, Vlachantoni IT, Tseleni-Balafouta S, Pourtsidis A, *et al.* Serum adiponectin as a predictor of childhood non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide case-control study. *J Clin Oncol* 2009;27:5049-55.
- (137) Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, *et al.* Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004;109:2046-9.
- (138) Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:630-5.
- (139) Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, Taraborelli T, Guagnano MT, Michetti N, *et al.* Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5876-9.
- (140) Rousset F, Garcia E, Defrance T, Peronne C, Vezzio N, Hsu DH, *et al.* Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:1890-3.

- (141) Levy Y, Brouet JC. Interleukin-10 prevents spontaneous death of germinal center B cells by induction of the bcl-2 protein. *J Clin Invest* 1994;93:424-8.
- (142) Benjamin D, Knobloch TJ, Dayton MA. Human B-cell interleukin-10: B-cell lines derived from patients with acquired immunodeficiency syndrome and Burkitt's lymphoma constitutively secrete large quantities of interleukin-10. *Blood* 1992;80:1289-98.
- (143) Ho JW, Liang RH, Srivastava G. Differential cytokine expression in EBV positive peripheral T cell lymphomas. *Mol Pathol* 1999;52:269-74.
- (144) Cohen SB, Parry SL, Feldmann M, Foxwell B. Autocrine and paracrine regulation of human T cell IL-10 production. *J Immunol* 1997;158:5596-602.
- (145) Boulland ML, Meignin V, Leroy-Viard K, Copie-Bergman C, Briere J, Touitou R, *et al.* Human interleukin-10 expression in T/natural killer-cell lymphomas: association with anaplastic large cell lymphomas and nasal natural killer-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1998;153:1229-37.
- (146) Voorzanger N, Touitou R, Garcia E, Delecluse HJ, Rousset F, Joab I, *et al.* Interleukin (IL)-10 and IL-6 are produced in vivo by non-Hodgkin's lymphoma cells and act as cooperative growth factors. *Cancer Res* 1996;56:5499-505.
- (147) Blay JY, Burdin N, Rousset F, Lenoir G, Biron P, Philip T, *et al.* Serum interleukin-10 in non-Hodgkin's lymphoma: a prognostic factor. *Blood* 1993;82:2169-74.
- (148) Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, McFarlane C, Ng A, *et al.* Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:14564-8.
- (149) Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999;194:6-11.
- (150) Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4434-9.

- (151) Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1179-85.
- (152) Mammes O, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet* 2000;64:391-4.
- (153) Lamas O, Marti A, Martinez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S42-5.
- (154) Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P. A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res* 2002;34:355-9.
- (155) Hager J, Clement K, Francke S, Dina C, Raison J, Lahlou N, *et al.* A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:200-5.
- (156) Skibola CF, Holly EA, Forrest MS, Hubbard A, Bracci PM, Skibola DR, *et al.* Body mass index, leptin and leptin receptor polymorphisms, and non-hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:779-86.
- (157) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-91.
- (158) Le Roith D. Regulation of proliferation and apoptosis by the insulin-like growth factor I receptor. *Growth Horm IGF Res* 2000;10 Suppl A:S12-3.
- (159) Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000;21:215-44.
- (160) Ish-Shalom D, Christoffersen CT, Vorwerk P, Sacerdoti-Sierra N, Shymko RM, Naor D, *et al.* Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia* 1997;40 Suppl 2:S25-31.

- (161) Khan M, Mori M, Fujino Y, Shibata A, Sakauchi F, Washio M, *et al.* Site-specific cancer risk due to diabetes mellitus history: evidence from the Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006;7:253-9.
- (162) Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004;159:1160-7.
- (163) Chiu BC, Gapstur SM, Greenland P, Wang R, Dyer A. Body mass index, abnormal glucose metabolism, and mortality from hematopoietic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2348-54.
- (164) Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR, Potter JD, Sellers TA, Zheng W, *et al.* Medical history risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in older women. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:314-8.
- (165) Schuz J, Forman MR. Birthweight by gestational age and childhood cancer. *Cancer Causes Control* 2007;18:655-63.
- (166) McKinney PA, Cartwright RA, Saiu JM, Mann JR, Stiller CA, Draper GJ, *et al.* The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): a case control study of aetiological factors in leukaemia and lymphoma. *Arch Dis Child* 1987;62:279-87.
- (167) Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol* 1999;28:631-9.
- (168) Rangel M, Cypriano M, de Martino Lee ML, Luisi FA, Petrilli AS, Strufaldi MW, *et al.* Leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and Wilms tumor in childhood: the role of birth weight. *Eur J Pediatr* 2010;169:875-81.
- (169) Smith A, Lightfoot T, Simpson J, Roman E. Birth weight, sex and childhood cancer: A report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Cancer Epidemiol* 2009;33:363-7.
- (170) Roman E, Simpson J, Ansell P, Lightfoot T, Mitchell C, Eden TO. Perinatal and reproductive factors: a report on haematological malignancies from the UKCCS. *Eur J Cancer* 2005;41:749-59.

- (171) Yeazel MW, Ross JA, Buckley JD, Woods WG, Ruccione K, Robison LL. High birth weight and risk of specific childhood cancers: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr* 1997;131:671-7.
- (172) Milne E, Laurvick CL, Blair E, de Klerk N, Charles AK, Bower C. Fetal growth and the risk of childhood CNS tumors and lymphomas in Western Australia. *Int J Cancer* 2008;123:436-43.
- (173) Lee J, Chia KS, Cheung KH, Chia SE, Lee HP. Birthweight and the risk of early childhood cancer among Chinese in Singapore. *Int J Cancer* 2004;110:465-7.
- (174) Papadopoulou C, Antonopoulos CN, Sergentanis TN, Panagopoulou P, Belechri M, Petridou ET. Is birth weight associated with childhood lymphoma? A meta-analysis. *Int J Cancer* 2011.
- (175) Spector LG, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, *et al.* Cancer risk among children with very low birth weights. *Pediatrics* 2009;124:96-104.
- (176) Adgate JL, Kukowski A, Stroebel C, Shubat PJ, Morrell S, Quackenboss JJ, *et al.* Pesticide storage and use patterns in Minnesota households with children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000;10:159-67.
- (177) Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, *et al.* Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect* 2003;111:749-56.
- (178) Lu C, Fenske RA, Simcox NJ, Kalman D. Pesticide exposure of children in an agricultural community: evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. *Environ Res* 2000;84:290-302.
- (179) Berkowitz GS, Obel J, Deych E, Lapinski R, Godbold J, Liu Z, *et al.* Exposure to indoor pesticides during pregnancy in a multiethnic, urban cohort. *Environ Health Perspect* 2003;111:79-84.

- (180) Barr DB, Bravo R, Weerasekera G, Calabiano LM, Whitehead RD, Jr., Olsson AO, *et al.* Concentrations of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the U.S. population. *Environ Health Perspect* 2004;112:186-200.
- (181) Adgate JL, Barr DB, Clayton CA, Eberly LE, Freeman NC, Liou PJ, *et al.* Measurement of children's exposure to pesticides: analysis of urinary metabolite levels in a probability-based sample. *Environ Health Perspect* 2001;109:583-90.
- (182) Grossman J. What's hiding under the sink: dangers of household pesticides. *Environ Health Perspect* 1995;103:550-4.
- (183) Bradman A, Whyatt RM. Characterizing exposures to nonpersistent pesticides during pregnancy and early childhood in the National Children's Study: a review of monitoring and measurement methodologies. *Environ Health Perspect* 2005;113:1092-9.
- (184) Grey CN, Nieuwenhuijsen MJ, Golding J. Use and storage of domestic pesticides in the UK. *Sci Total Environ* 2006;368:465-70.
- (185) Daniels JL, Olshan AF, Savitz DA. Pesticides and childhood cancers. *Environ Health Perspect* 1997;105:1068-77.
- (186) Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007;10:81-99.
- (187) Jurewicz J, Hanke W. Exposure to pesticides and childhood cancer risk: has there been any progress in epidemiological studies? *Int J Occup Med Environ Health* 2006;19:152-69.
- (188) Nasterlack M. Do pesticides cause childhood cancer? *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79:536-44.
- (189) Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106 Suppl 3:893-908.
- (190) Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Public Health* 1995;85:249-52.

- (191) Meinert R, Schuz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000;151:639-46; discussion 47-50.
- (192) Buckley JD, Meadows AT, Kadin ME, Le Beau MM, Siegel S, Robison LL. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2000;89:2315-21.
- (193) Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, *et al.* Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 2007;115:1787-93.
- (194) Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastre L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2011;68:694-702.
- (195) Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer. *Lancet* 1986;2:519-20.
- (196) Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1990;76:413-9.
- (197) Mucci LA, Granath F, Cnattingius S. Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1,440,542 Swedish children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1528-33.
- (198) Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003;88:373-81.
- (199) Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Lambilliotte A, Bertrand Y, *et al.* Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control* 2008;19:1277-90.
- (200) Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986;1:1350-2.

- (201) Antonopoulos CN, Sergentanis TN, Papadopoulou C, Andrie E, Dessypris N, Panagopoulou P, *et al.* Maternal smoking during pregnancy and childhood lymphoma: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2011;129:2694-703.
- (202) Martell EA. Radioactivity of tobacco trichomes and insoluble cigarette smoke particles. *Nature* 1974;249:215-7.
- (203) Finette BA, O'Neill JP, Vacek PM, Albertini RJ. Gene mutations with characteristic deletions in cord blood T lymphocytes associated with passive maternal exposure to tobacco smoke. *Nat Med* 1998;4:1144-51.
- (204) Ammenheuser MM, Berenson AB, Stiglich NJ, Whorton EB, Jr., Ward JB, Jr. Elevated frequencies of hprt mutant lymphocytes in cigarette-smoking mothers and their newborns. *Mutat Res* 1994;304:285-94.
- (205) Sorahan T, Prior P, Lancashire RJ, Faux SP, Hulten MA, Peck IM, *et al.* Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1971 to 1976. *Br J Cancer* 1997;76:1525-31.
- (206) Klebanoff MA, Clemens JD, Read JS. Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1996;144:1028-33.
- (207) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 1989;299:1259-60.
- (208) Schuz J, Morgan G, Bohler E, Kaatsch P, Michaelis J. Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2003;105:255-60.
- (209) Glaser SL, Keegan TH, Clarke CA, Trinh M, Dorfman RF, Mann RB, *et al.* Exposure to childhood infections and risk of Epstein-Barr virus--defined Hodgkin's lymphoma in women. *Int J Cancer* 2005;115:599-605.
- (210) Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor JM, Hughes AM, Kricker A, Fritschi L, *et al.* Birth order, atopy, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:587-94.
- (211) Becker N, Deeg E, Nieters A. Population-based study of lymphoma in Germany: rationale, study design and first results. *Leuk Res* 2004;28:713-24.
- (212) Vineis P, Miligi L, Crosignani P, Fontana A, Masala G, Nanni O, *et al.* Delayed infection, family size and malignant lymphomas. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:907-11.

- (213) Liew FY. T(H)1 and T(H)2 cells: a historical perspective. *Nat Rev Immunol* 2002;2:55-60.
- (214) Kemp A, Bjorksten B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:74-80.
- (215) Kim DS, Drake-Lee AB. Infection, allergy and the hygiene hypothesis: historical perspective. *J Laryngol Otol* 2003;117:946-50.
- (216) Spellberg B, Edwards JE, Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001;32:76-102.
- (217) Sheikh A, Strachan DP. The hygiene theory: fact or fiction? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:232-6.
- (218) Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:803-21.
- (219) Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968;59:94-101.
- (220) Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004;112:352-63.
- (221) Cosmi L, Liotta F, Angeli R, Mazzinghi B, Santarlasci V, Manetti R, *et al.* Th2 cells are less susceptible than Th1 cells to the suppressive activity of CD25+ regulatory thymocytes because of their responsiveness to different cytokines. *Blood* 2004;103:3117-21.
- (222) Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:395-400.
- (223) Smedby KE, Hjalgrim H, Chang ET, Rostgaard K, Glimelius B, Adami HO, *et al.* Childhood social environment and risk of non-Hodgkin lymphoma in adults. *Cancer Res* 2007;67:11074-82.
- (224) Becker N, Deeg E, Rudiger T, Nieters A. Medical history and risk for lymphoma: results of a population-based case-control study in Germany. *Eur J Cancer* 2005;41:133-42.

- (225) Grulich AE, Vajdic CM, Falster MO, Kane E, Smedby KE, Bracci PM, *et al.* Birth order and risk of non-hodgkin lymphoma--true association or bias? *Am J Epidemiol* 2010;172:621-30.
- (226) Chatenoud L, Gallus S, Altieri A, Negri E, Talamini R, Franceschi S, *et al.* Number of siblings and risk of hodgkin's and other lymphoid neoplasms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:552.
- (227) Cartwright RA, McKinney PA, O'Brien C, Richards ID, Roberts B, Lauder I, *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma: case control epidemiological study in Yorkshire. *Leuk Res* 1988;12:81-8.
- (228) Bracci PM, Dalvi TB, Holly EA. Residential history, family characteristics and non-Hodgkin lymphoma, a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1287-94.
- (229) Madigan MP, Troisi R, Potischman N, Brogan D, Gammon MD, Malone KE, *et al.* Characteristics of respondents and non-respondents from a case-control study of breast cancer in younger women. *Int J Epidemiol* 2000;29:793-8.
- (230) Olson SH, Kelsey JL, Pearson TA, Levin B. Evaluation of random digit dialing as a method of control selection in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992;135:210-22.
- (231) Mezei G, Spinelli JJ, Wong P, Borugian M, McBride ML. Assessment of selection bias in the Canadian case-control study of residential magnetic field exposure and childhood leukemia. *Am J Epidemiol* 2008;167:1504-10.
- (232) Law GR, Smith AG, Roman E. The importance of full participation: lessons from a national case-control study. *Br J Cancer* 2002;86:350-5.
- (233) Michos A, Dessypris N, Pourtsidis A, Moschovi M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, *et al.* Delayed exposure to infections and childhood lymphomas: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20:795-802.
- (234) Skibola CF. Obesity, diet and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:392-5.

- (235) Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br J Nutr* 2002;88 Suppl 2:S165-77.
- (236) Zhang SM, Hunter DJ, Rosner BA, Giovannucci EL, Colditz GA, Speizer FE, *et al.* Intakes of fruits, vegetables, and related nutrients and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:477-85.
- (237) Thompson CA, Habermann TM, Wang AH, Vierkant RA, Folsom AR, Ross JA, *et al.* Antioxidant intake from fruits, vegetables and other sources and risk of non-Hodgkin's lymphoma: the Iowa Women's Health Study. *Int J Cancer* 2010;126:992-1003.
- (238) Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Nieters A, Rudiger T, Raaschou-Nielsen O, *et al.* Fruit and vegetable consumption and lymphoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2007;18:537-49.
- (239) Purdue MP, Bassani DG, Klar NS, Sloan M, Kreiger N. Dietary factors and risk of non-Hodgkin lymphoma by histologic subtype: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1665-76.
- (240) Koutros S, Zhang Y, Zhu Y, Mayne ST, Zahm SH, Holford TR, *et al.* Nutrients contributing to one-carbon metabolism and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Am J Epidemiol* 2008;167:287-94.
- (241) Kelemen LE, Wang SS, Lim U, Cozen W, Schenk M, Hartge P, *et al.* Vegetables- and antioxidant-related nutrients, genetic susceptibility, and non-Hodgkin lymphoma risk. *Cancer Causes Control* 2008;19:491-503.
- (242) Kelemen LE, Cerhan JR, Lim U, Davis S, Cozen W, Schenk M, *et al.* Vegetables, fruit, and antioxidant-related nutrients and risk of non-Hodgkin lymphoma: a National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results population-based case-control study. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1401-10.
- (243) Chiu BC, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Wallace RB, *et al.* Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 1996;275:1315-21.

- (244) Chang ET, Smedby KE, Zhang SM, Hjalgrim H, Melbye M, Ost A, *et al.* Dietary factors and risk of non-hodgkin lymphoma in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:512-20.
- (245) Talamini R, Polesel J, Montella M, Dal Maso L, Crovatto M, Crispo A, *et al.* Food groups and risk of non-Hodgkin lymphoma: a multicenter, case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2006;118:2871-6.
- (246) Ward MH, Zahm SH, Weisenburger DD, Gridley G, Cantor KP, Saal RC, *et al.* Dietary factors and non-Hodgkin's lymphoma in Nebraska (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:422-32.
- (247) Chiu BC, Kwon S, Evens AM, Surawicz T, Smith SM, Weisenburger DD. Dietary intake of fruit and vegetables and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2011;22:1183-95.
- (248) Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51:301-23.
- (249) Thompson CA, Cerhan JR. Fruit and vegetable intake and survival from non-Hodgkin lymphoma: does an apple a day keep the doctor away? *Leuk Lymphoma* 2010;51:963-4.
- (250) Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000;130:129-32.
- (251) McCoy H, Kenney MA. Magnesium and immune function: recent findings. *Magnes Res* 1992;5:281-93.
- (252) Chang ET, Balter KM, Torrang A, Smedby KE, Melbye M, Sundstrom C, *et al.* Nutrient intake and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol* 2006;164:1222-32.
- (253) Dal-Pizzol F, Klamt F, Dalmolin RJ, Bernard EA, Moreira JC. Mitogenic signaling mediated by oxidants in retinol treated Sertoli cells. *Free Radic Res* 2001;35:749-55.
- (254) Mayne ST, Graham S, Zheng TZ. Dietary retinol: prevention or promotion of carcinogenesis in humans? *Cancer Causes Control* 1991;2:443-50.

- (255) Zheng T, Holford TR, Leaderer B, Zhang Y, Zahm SH, Flynn S, *et al.* Diet and nutrient intakes and risk of non-Hodgkin's lymphoma in Connecticut women. *Am J Epidemiol* 2004;159:454-66.
- (256) Tavani A, Bertuccio P, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Franceschi S, *et al.* Dietary intake of calcium, vitamin D, phosphorus and the risk of prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:27-33.
- (257) Polesel J, Talamini R, Montella M, Parpinel M, Dal Maso L, Crispo A, *et al.* Linoleic acid, vitamin D and other nutrient intakes in the risk of non-Hodgkin lymphoma: an Italian case-control study. *Ann Oncol* 2006;17:713-8.
- (258) Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA, Colditz GA, Fuchs CS, Speizer FE, *et al.* Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1751-8.
- (259) Erber E, Maskarinec G, Gill JK, Park SY, Kolonel LN. Dietary patterns and the risk of non-Hodgkin lymphoma: the Multiethnic Cohort. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1269-75.
- (260) Daniel CR, Sinha R, Park Y, Graubard BI, Hollenbeck AR, Morton LM, *et al.* Meat intake is not associated with risk of non-Hodgkin lymphoma in a large prospective cohort of U.S. men and women. *J Nutr* 2012;142:1074-80.
- (261) Cross AJ, Ward MH, Schenk M, Kulldorff M, Cozen W, Davis S, *et al.* Meat and meat-mutagen intake and risk of non-Hodgkin lymphoma: results from a NCI-SEER case-control study. *Carcinogenesis* 2006;27:293-7.
- (262) Chiu BC, Weisenburger DD. An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2003;4:161-8.
- (263) Davis S. Nutritional factors and the development of non-Hodgkin's lymphoma: a review of the evidence. *Cancer Res* 1992;52:5492s-5s.
- (264) Zurier RB. Fatty acids, inflammation and immune responses. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993;48:57-62.

- (265) Jose DG, Good RA. Quantitative effects of nutritional protein and calorie deficiency upon immune responses to tumors in mice. *Cancer Res* 1973;33:807-12.
- (266) Cameron RG, Armstrong D, Clandinin MT, Cinader B. Changes in lymphoma development in female SJL/J mice as a function of the ratio in low polyunsaturated/high polyunsaturated fat diet. *Cancer Lett* 1986;30:175-80.
- (267) Bernstein L, Ross RK. Prior medication use and health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results from a case-control study in Los Angeles County. *Cancer Res* 1992;52:5510s-5s.
- (268) Holly EA, Bracci PM. Population-based study of non-Hodgkin lymphoma, histology, and medical history among human immunodeficiency virus-negative participants in San Francisco. *Am J Epidemiol* 2003;158:316-27.
- (269) Lankes HA, Fought AJ, Evens AM, Weisenburger DD, Chiu BC. Vaccination history and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based, case-control study. *Cancer Causes Control* 2009;20:517-23.
- (270) Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. *Acta Oncol* 2006;45:258-71.
- (271) Engels EA. Infectious agents as causes of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:401-4.
- (272) Jaffe ES. Common threads of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma pathogenesis: from infection to translocation. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:571-3.
- (273) Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, Modolo ML, Ceselli S, Mazzi G, *et al.* Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection, and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994;84:3047-53.
- (274) Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lécuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006;107:3034-44.

- (275) Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337-44.
- (276) Holly EA, Lele C, Bracci PM, McGrath MS. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* 1999;150:375-89.
- (277) Tavani A, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Carbone A. Medical history and risk of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:59-64.
- (278) Cozen W, Cerhan JR, Martinez-Maza O, Ward MH, Linet M, Colt JS, *et al.* The effect of atopy, childhood crowding, and other immune-related factors on non-Hodgkin lymphoma risk. *Cancer Causes Control* 2007;18:821-31.
- (279) Gergely L, Aleksza M, Varoczy L, Ponyi A, Sipka S, Illes A, *et al.* Intracellular IL-4/IFN-gamma producing peripheral T lymphocyte subsets in B cell non-Hodgkin's lymphoma patients. *Eur J Haematol* 2004;72:336-41.
- (280) Haynes L, Swain SL. Why aging T cells fail: implications for vaccination. *Immunity* 2006;24:663-6.
- (281) McKee AS, Munks MW, Marrack P. How do adjuvants work? Important considerations for new generation adjuvants. *Immunity* 2007;27:687-90.
- (282) Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chirmule N, *et al.* Memory T cells and vaccines. *Vaccine* 2003;21:419-30.
- (283) Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
- (284) Pabst HF. Immunomodulation by breast-feeding. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:991-5.
- (285) Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer* 2005;117:1020-31.
- (286) Altinkaynak S, Selimoglu MA, Turgut A, Kilicaslan B, Ertekin V. Breast-feeding duration and childhood acute leukemia and lymphomas in a sample of Turkish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:568-72.

- (287) Davis MK. Review of the evidence for an association between infant feeding and childhood cancer. *Int J Cancer Suppl* 1998;11:29-33.
- (288) Shu XO, Clemens J, Zheng W, Ying DM, Ji BT, Jin F. Infant breastfeeding and the risk of childhood lymphoma and leukaemia. *Int J Epidemiol* 1995;24:27-32.
- (289) Hartge P, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Surv* 1994;19-20:423-53.
- (290) Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002;8:567-73.
- (291) Mori T, Takada R, Watanabe R, Okamoto S, Ikeda Y. T-helper (Th)1/Th2 imbalance in patients with previously untreated B-cell diffuse large cell lymphoma. *Cancer Immunol Immunother* 2001;50:566-8.
- (292) Arimitsu J, Hirano T, Higa S, Kawai M, Naka T, Ogata A, *et al.* IL-18 gene polymorphisms affect IL-18 production capability by monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;342:1413-6.
- (293) Hoffmann SC, Stanley EM, Darrin Cox E, Craighead N, DiMercurio BS, Koziol DE, *et al.* Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes. *Transplantation* 2001;72:1444-50.
- (294) Keen LJ. The extent and analysis of cytokine and cytokine receptor gene polymorphism. *Transpl Immunol* 2002;10:143-6.
- (295) Lan Q, Zheng T, Rothman N, Zhang Y, Wang SS, Shen M, *et al.* Cytokine polymorphisms in the Th1/Th2 pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:4101-8.
- (296) Chen Y, Zheng T, Lan Q, Foss F, Kim C, Chen X, *et al.* Cytokine polymorphisms in Th1/Th2 pathway genes, body mass index, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:585-90.
- (297) Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 2009;30:1170-80.

- (298) Smedby KE, Eloranta S, Duvefelt K, Melbye M, Humphreys K, Hjalgrim H, *et al.* Vitamin D receptor genotypes, ultraviolet radiation exposure, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol* 2011;173:48-54.
- (299) Purdue MP, Lan Q, Kricker A, Vajdic CM, Rothman N, Armstrong BK. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007;92:1145-6.
- (300) Purdue MP, Hartge P, Davis S, Cerhan JR, Colt JS, Cozen W, *et al.* Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2007;18:989-99.
- (301) Kelly JL, Drake MT, Fredericksen ZS, Asmann YW, Liebow M, Shanafelt TD, *et al.* Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2012;23:1017-29.
- (302) Worrillow L, Roman E, Adamson PJ, Kane E, Allan JM, Lightfoot TJ. Polymorphisms in the nucleotide excision repair gene ERCC2/XPD and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol* 2009;33:257-60.
- (303) Liu J, Song B, Wang Z, Song X, Shi Y, Zheng J, *et al.* DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and non-Hodgkin lymphoma risk in a Chinese population. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;191:67-72.
- (304) Amodio J, Brodsky JE. Pediatric Burkitt lymphoma presenting as acute pancreatitis: MRI characteristics. *Pediatr Radiol* 2010;40:770-2.
- (305) Kumar S, Pittaluga S, Raffeld M, Guerrera M, Seibel NL, Jaffe ES. Primary cutaneous CD30-positive anaplastic large cell lymphoma in childhood: report of 4 cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:52-60.
- (306) Kadin ME, Sako D, Berliner N, Franklin W, Woda B, Borowitz M, *et al.* Childhood Ki-1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy. *Blood* 1986;68:1042-9.

- (307) Sethuraman C, Simmerson M, Vora AJ, Cohen MC. Flowcytometric immunophenotyping in the diagnosis of pediatric lymphoma: how reliable is it and how can we optimize its use? *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:298-303.
- (308) Sabesan V, Cairo MS, Lones MA, Perkins SL, Morris E, Sposto R, *et al.* Assessment of minimal residual disease in childhood non-hodgkin lymphoma by polymerase chain reaction using patient-specific primers. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:109-13.
- (309) Mussolin L, Basso K, Pillon M, D'Amore ES, Lombardi A, Luzzatto L, *et al.* Prospective analysis of minimal bone marrow infiltration in pediatric Burkitt's lymphomas by long-distance polymerase chain reaction for t(8;14)(q24;q32). *Leukemia* 2003;17:585-9.
- (310) Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, *et al.* (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med* 2010;51:25-30.
- (311) Schoder H, Noy A, Gonen M, Weng L, Green D, Erdi YE, *et al.* Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4643-51.
- (312) Paes FM, Kalkanis DG, Sideras PA, Serafini AN. FDG PET/CT of extranodal involvement in non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease. *Radiographics* 2010;30:269-91.
- (313) Depas G, De Barsey C, Jerusalem G, Hoyoux C, Dresse MF, Fassotte MF, *et al.* 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:31-8.
- (314) Bakhshi S, Radhakrishnan V, Sharma P, Kumar R, Thulkar S, Vishnubhatla S, *et al.* Pediatric nonlymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: baseline, interim, and posttreatment PET/CT versus contrast-enhanced CT for evaluation--a prospective study. *Radiology* 2012;262:956-68.
- (315) Cattoretti G, Chang CC, Cechova K, Zhang J, Ye BH, Falini B, *et al.* BCL-6 protein is expressed in germinal-center B cells. *Blood* 1995;86:45-53.
- (316) Siebert R, Matthiesen P, Harder S, Zhang Y, Borowski A, Zuhlke-Jenisch R, *et al.* Application of interphase fluorescence in situ Hybridization for the detection of the Burkitt translocation t(8;14)(q24;q32) in B-cell lymphomas. *Blood* 1998;91:984-90.

- (317) van Krieken JH, Langerak AW, Macintyre EA, Kneba M, Hodges E, Sanz RG, *et al.*
Improved reliability of lymphoma diagnostics via PCR-based clonality testing: report of
the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. *Leukemia* 2007;21:201-6.
- (318) Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF, *et al.* A biologic
definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J*
Med 2006;354:2419-30.
- (319) Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Kluin P, Boerma EJ, *et al.* Molecular diagnosis of
Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006;354:2431-42.
- (320) Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, *et al.*
Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival
for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*
2000;95:416-21.
- (321) Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, Wachowski O, Woessmann W, Oschlies I, *et al.*
Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent
non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-
Munster Group Report. *J Clin Oncol* 2007;25:3915-22.
- (322) Tubergen DG, Krailo MD, Meadows AT, Rosenstock J, Kadin M, Morse M, *et al.*
Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma:
a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:1368-76.
- (323) Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, Berard CW, Murphy SB. Treatment of children and
young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1997;337:1259-66.
- (324) Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, Mirro J, Ochs J, Rivera G, *et al.* Results of
treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic
leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose
methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4:1732-9.

- (325) Bowman WP, Shuster JJ, Cook B, Griffin T, Behm F, Pullen J, *et al.* Improved survival for children with B-cell acute lymphoblastic leukemia and stage IV small noncleaved-cell lymphoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1996;14:1252-61.
- (326) Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, *et al.* The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-9.
- (327) Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, *et al.* Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999;94:3294-306.
- (328) Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, *et al.* The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105:948-58.
- (329) Gentet JC, Patte C, Quintana E, Bergeron C, Rubie H, Pein F, *et al.* Phase II study of cytarabine and etoposide in children with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma: a study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1990;8:661-5.
- (330) Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, Auperin A, Pinkerton CR, Michon J, *et al.* Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 2007;109:2736-43.
- (331) Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R, *et al.* Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109:2773-80.

- (332) Patte C, Laplanche A, Bertozzi AI, Baruchel A, Frappaz D, Schmitt C, *et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2002;20:441-8.
- (333) Patte C, Sakiroglu C, Ansoborlo S, Baruchel A, Plouvier E, Pacquement H, *et al.* Urate-oxidase in the prevention and treatment of metabolic complications in patients with B-cell lymphoma and leukemia, treated in the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol. *Ann Oncol* 2002;13:789-95.
- (334) Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G, *et al.* Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001;97:3699-706.
- (335) Brugieres L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, *et al.* Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) in Children: Equal Efficacy but Greater Toxicity of Chemotherapy Including Methotrexate (MTX) 1g/m² in 24 Hour Infusion with Intrathecal Injection (IT) Than Chemotherapy with MTX 3g/m² in 3 Hours Infusion without IT: Results of the ALCL99-R1 Randomised Trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108:398-.
- (336) Winter JN, Weller EA, Horning SJ, Krajewska M, Variakojis D, Habermann TM, *et al.* Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood* 2006;107:4207-13.
- (337) Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Krams M, Wacker HH, Burkhardt B, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma in pediatric patients belongs predominantly to the germinal-center type B-cell lymphomas: a clinicopathologic analysis of cases included in the German BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Multicenter Trial. *Blood* 2006;107:4047-52.
- (338) Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P, Gascoyne RD, *et al.* Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable

subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198:851-62.

- (339) Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:285-96.
- (340) Petridou E, Kosmidis H, Haidas S, Tong D, Revinthi K, Flytzani V, *et al.* Survival from childhood leukemia depending on socioeconomic status in Athens. *Oncology* 1994;51:391-5.
- (341) Schillinger JA, Grosclaude PC, Honjo S, Quinn MJ, Sloggett A, Coleman MP. Survival after acute lymphocytic leukaemia: effects of socioeconomic status and geographic region. *Arch Dis Child* 1999;80:311-7.
- (342) Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer* 1996;74:1847-50.
- (343) Lens MB, Newton-Bishop JA. An association between cutaneous melanoma and non-Hodgkin's lymphoma: pooled analysis of published data with a review. *Ann Oncol* 2005;16:460-5.
- (344) Hall P, Rosendahl I, Mattsson A, Einhorn S. Non-Hodgkin's lymphoma and skin malignancies--shared etiology? *Int J Cancer* 1995;62:519-22.
- (345) Kricker A, Armstrong BK, Hughes AM, Goumas C, Smedby KE, Zheng T, *et al.* Personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer* 2008;122:144-54.
- (346) McMichael AJ, Giles GG. Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma? *Br J Cancer* 1996;73:945-50.
- (347) Bentham G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ* 1996;312:1128-31.
- (348) Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ* 1995;310:1491-5.

- (349) Hughes AM, Armstrong BK, Vajdic CM, Turner J, Grulich AE, Fritschi L, *et al.* Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer* 2004;112:865-71.
- (350) Smedby KE, Hjalgrim H, Melbye M, Torrang A, Rostgaard K, Munksgaard L, *et al.* Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:199-209.
- (351) Dikalioti S, Papadopoulou C, Petridou E. PP179: ALLERGY IN RELATION TO CHILDHOOD HODGKIN AND NON HODGKIN LYMPHOMA: A NATIONWIDE STUDY IN GREECE. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 2011;6 Supplement 1:123-4.
- (352) Gutensohn N, Cole P. Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981;304:135-40.
- (353) Hjalgrim H, Smedby KE, Rostgaard K, Molin D, Hamilton-Dutoit S, Chang ET, *et al.* Infectious mononucleosis, childhood social environment, and risk of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res* 2007;67:2382-8.
- (354) Gutensohn NM. Social class and age at diagnosis of Hodgkin's disease: new epidemiologic evidence for the "two-disease hypothesis". *Cancer Treat Rep* 1982;66:689-95.
- (355) Melbye M, Smedby KE, Lehtinen T, Rostgaard K, Glimelius B, Munksgaard L, *et al.* Atopy and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:158-66.
- (356) Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control* 2001;12:201-12.
- (357) Rudant J, Orsi L, Monnereau A, Patte C, Pacquement H, Landman-Parker J, *et al.* Childhood hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma and factors related to the immune system: the Escale study (SFCE). *Int J Cancer* 2010.
- (358) Dikalioti SK, Chang ET, Dessypris N, Papadopoulou C, Skenderis N, Pourtsidis A, *et al.* Allergy-associated symptoms in relation to childhood non-Hodgkin's as contrasted to

Hodgkin's lymphomas: a case-control study in Greece and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:1860-6.

- (359) SAS/STAT User's Guide 4th ed. . In Inc SI, editors. Cary, NC; 1989.
- (360) Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst* 1959;22:719-48.
- (361) ACCIS. Cancer incidence and survival by registry and tumour. In: Automated childhood cancer information system; March 11, 2003.
- (362) Ferlay J, Bray, F, Pisani, P, Parkin, DM, ed. *Globocan 2000: Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon, IARC Press 2001.
- (363) Cancer Incidence and Survival by Registry and Tumour. In *Automated Childhood Cancer Information System*; 2003.
- (364) Petridou ET, Dimitrova N, Eser S, Kachanov D, Karakilinc H, Varfolomeeva S, *et al*. Childhood leukemia and lymphoma: time trends and factors affecting survival in five Southern and Eastern European Cancer Registries. *Cancer Causes Control* 2013.
- (365) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, *et al*. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004;364:2097-105.
- (366) Varterasian ML, Graff JJ, Severson RK, Weiss L, al-Katib AM, Kalemkerian GP. Non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of the Metropolitan Detroit SEER database. *Cancer Invest* 2000;18:303-8.
- (367) McNally RJ, Cairns DP, Eden OB, Kelsey AM, Taylor GM, Birch JM. Examination of temporal trends in the incidence of childhood leukaemias and lymphomas provides aetiological clues. *Leukemia* 2001;15:1612-8.
- (368) Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, *et al*. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:97-103.

- (369) Blair V, Birch JM. Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: I. Leukaemia and lymphoma. *Eur J Cancer* 1994;30A:1490-8.
- (370) Parkes SE, Coad NA, Muir KR, Jones TJ, Cameron AH, Mann JR. Hodgkin's disease in children in the West Midlands, 1957-1986: a large population-based study. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:471-86.
- (371) Clavel J, Steliarova-Foucher E, Berger C, Danon S, Valerianova Z. Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:2037-49.
- (372) Potter JD. Toward the last cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:895-7.
- (373) Metayer C, Milne E, Clavel J, Infante-Rivard C, Petridou E, Taylor M, *et al.* The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiol* 2013.
- (374) Boffetta P, Armstrong B, Linet M, Kasten C, Cozen W, Hartge P. Consortia in cancer epidemiology: lessons from InterLymph. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:197-9.
- (375) Bener A, Denic S, Galadari S. Longer breast-feeding and protection against childhood leukaemia and lymphomas. *Eur J Cancer* 2001;37:234-8.
- (376) Alexander FE, Ricketts TJ, McKinney PA, Cartwright RA. Community lifestyle characteristics and incidence of Hodgkin's disease in young people. *Int J Cancer* 1991;48:10-4.
- (377) Gutensohn N, Cole P. Epidemiology of hodgkin's disease in the young. *Int J Cancer* 1977;19:595-604.
- (378) Westergaard T, Melbye M, Pedersen JB, Frisch M, Olsen JH, Andersen PK. Birth order, sibship size and risk of Hodgkin's disease in children and young adults: a population-based study of 31 million person-years. *Int J Cancer* 1997;72:977-81.
- (379) Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71:1-5.

- (380) Dorken H. [Hodgkin's disease: an epidemiological study on 140 children--urban/rural relation, profession of parents, domestic animal contact]. *Arch Geschwulstforsch* 1975;45:283-98.
- (381) Khoury M, Beaty, TH, Cohen, BH, ed. *Fundamentals of Genetic Epidemiology*. New York, Oxford University Press 1993.
- (382) Mikhak B, Bracci PM, Gong Z. Intake of vitamins D and A and calcium and risk of non-Hodgkin lymphoma: San Francisco Bay Area population-based case-control study. *Nutr Cancer* 2012;64:674-84.
- (383) Hartge P, Lim U, Freedman DM, Colt JS, Cerhan JR, Cozen W, *et al*. Ultraviolet radiation, dietary vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:1045-52.
- (384) Burnet M. Cancer—A Biological Approach. *British Medical Journal* 1957;1:841-7.
- (385) Linabery AM, Jurek AM, Duval S, Ross JA. The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171:749-64.
- (386) Hellstrand K. Histamine in cancer immunotherapy: a preclinical background. *Semin Oncol* 2002;29:35-40.
- (387) Perz JB, Ho AD. Histamine dihydrochloride for the treatment of acute myeloid leukemia, malignant melanoma and renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2008;4:169-77.
- (388) Yang LP, Perry CM. Histamine dihydrochloride: in the management of acute myeloid leukaemia. *Drugs* 2011;71:109-22.
- (389) Wang H, Diepgen TL. Is atopy a protective or a risk factor for cancer? A review of epidemiological studies. *Allergy* 2005;60:1098-111.
- (390) Ostensen M, Lundgren R, Husby G, Rekvig OP. Studies on humoral immunity in pregnancy: immunoglobulins, alloantibodies and autoantibodies in healthy pregnant women and in pregnant women with rheumatoid disease. *J Clin Lab Immunol* 1983;11:143-7.

- (391) Sandberg M, Frykman A, Jonsson Y, Persson M, Ernerudh J, Berg G, *et al.* Total and allergen-specific IgE levels during and after pregnancy in relation to maternal allergy. *J Reprod Immunol* 2009;81:82-8.
- (392) Perry LM, Ownby DR, Wegienka GR, Peterson EL, Woodcroft KJ, Joseph CL, *et al.* Differences in total and allergen specific IgE during pregnancy compared with 1 month and 1 year post partum. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:342-7.