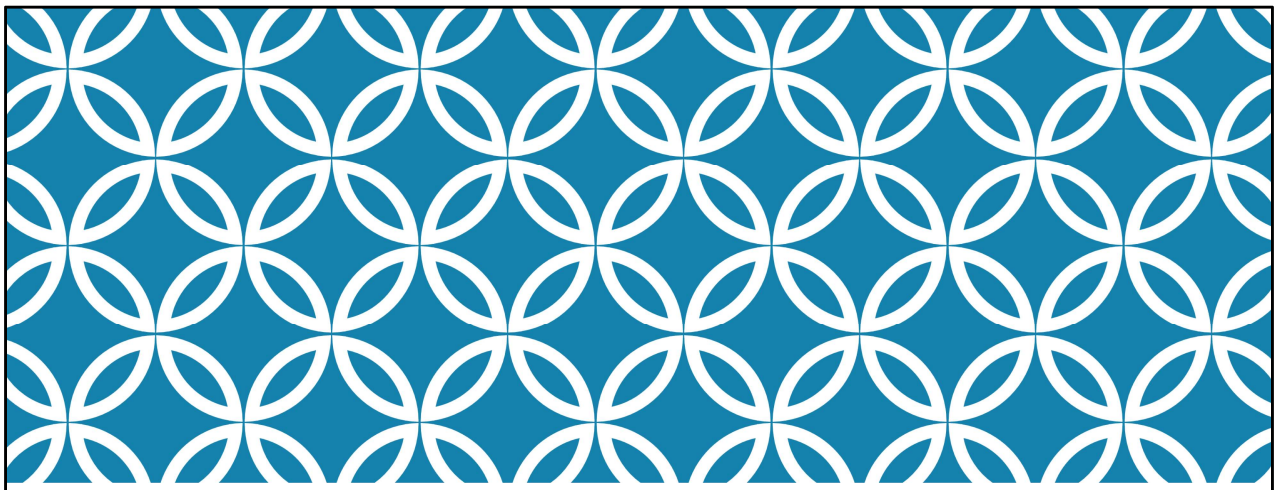


LYMPHOMA

Noa Granot
The Edmond & Lily Safra
Children's Hospital
08/11/17

Slide 1

NG1 Noa Granot, 21/06/2017

CLINICAL CASE – C. I.

- An 8 m/o boy, healthy, immunized. G6PD deficiency.
- Normal pregnancy a part from prenatal L hydronephrosis.
- Normal birth and development. Normal family history.
- 31/07/17 - minor head trauma.
  - Head US- normal.
- 03/09/17 – right parietal bulge, red firm and non tender.
  - Head US- right parietal cephalo-hematoma w vascularization.
- 17/10/17 – increase in size of the head bulge.

ללא סימני דמם נוספים בעור, בשתן או ביציאות לפי האם. ללא דימום חריג בברית, ללא נטייה לחבלות, ללא שינוי התנהגותי, חסר נוירולוגי גס או עיכוב התפתחותי. ללא ירידה במשקל. לציין כי האח היה במעקב רופא עור בשניידר בשל המנגיומה על פני הקרקפת שנספגה בהמשך ללא טיפול. עד כה ללא בירור מעבדתי או קרישה כלל.

CLINICAL CASE – C. I.

PHYSICAL EXAMINATION

- Well appeared child, Vital signs – normal. NT fontanelle.
- **Head-** R red warm firm mass, not tender
- Heart, lungs – normal
- Abdomen – normal, w/o hepato-splenomegaly
- Genitals – male, normal
- **LN** – post auricular & occipital bilateral enlargement

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

- Head mass- hematoma/ soft tissue sarcoma / bone derived tumor
- Lymphadenopathy-

infections	Immunologic	Miscellaneous	Neoplastic
• viral • Bacterial • Fungal • Parasitic	• Serum sickness • Phenytoin	• CGD • Kawasaki • SLE • RA • Dermatomyositis • Chrug Strauss • Castleman disease • Rosai-Dorfman disease	• ALL/ lymphoblastic lymphoma • NHL • AML • Neuroblastoma • Rhabdomyosarcoma • Hodgkin lymphoma

soft tissue sarcoma- rhabdomyosarcoma
bone derived tumor- **Langerhans cell histiocytosis** (**LCH**)

לימפאדנופתיה הינה תופעה שכיחה ולרוב ללא חשיבות קלינית בפני עצמה, עם זאת לימפאדנופתיה יכולה להיות התייצגות של מחלה חמורה.
האתגר של הקלינאים הינו להמנע מהערכה אגרסיבית ולקיחת ביופסיה לחינם.

סיבות זיהומיות:

- **Viral – EBV, CMV, HIV, Measles, Adenovirus, HBV, Rubella, HSV, VZV**
- **Bacterial – Group A streptococcus, Brucellosis, Tularemia, Leptospirosis, Spirochetal, Syphilis, Lyme dis.**
- **Fungal - Coccidioidomycosis (valley fever), Blastomycosis, Histoplasmosis**
- **Parasitic – Toxoplasmosis, Leishmaniasis, Malaria**

CLINICAL CASE – C. I.
WORKUP

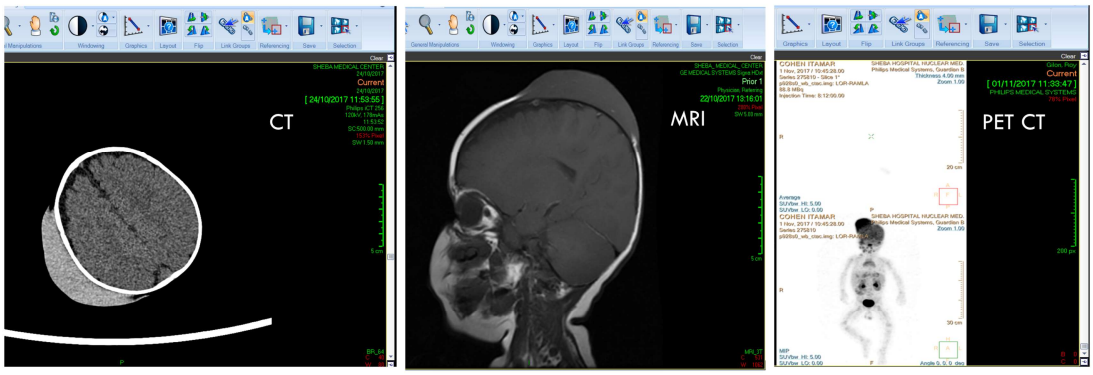
- Blood tests –
  - CBC – hypochromic anemia (hgb 10.5 gr/dl), PLT 470K, normal WBC.
  - Chemistry – high LDH 387 , CRP 11.
  - PT, PTT, INR, Fibrinogen, Thrombin time , PLT function - normal.
  - Blood smear- normal

- Head CT
- Abdominal US
- MRI + MRA
- PET CT

בוצע POCUS - לא הודגם קו שבר בגולגולת. המטומה מעל הגולגולת. וסקולריזציה מרשימה

CLINICAL CASE – C. I.
WORKUP

❖**Biopsy** head mass 26/10 –
B lymphoblastic lymphoma
IMPRINT CD19pos CD10neg CD34 pos
❖Biopsy bone marrow – tending.



.

-מוח CT
תהליך היפרדנסי 7*8 ס"מ בקרקפת מימין, ללא עדות לדימום אינטרא או אקסטרה אקסיאלי.
ללא מעורבות עצם.

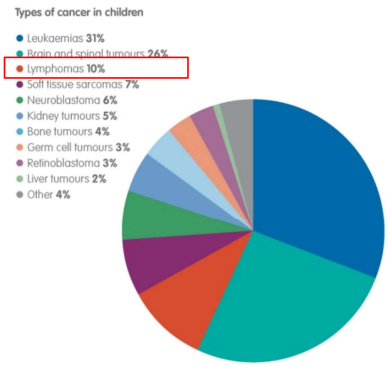
-בטנUS
מוקד היפודנסי בכבד בלתי הומוגני לא סדיר 8 מ"מ

-מוח MRI
ללא עדות לגידול אוטם דימום או מלפורמציה במוח. ללא עדות לקולקציה.
בקרקפת מימין מודגם תהליך נרחב אשר מבטל את השומן הקרקפתי.
-מוח MRA
אין עדות לכלי דם פתולוגים
הסתה והגדלה של העורק הטמפורלי השטחי.

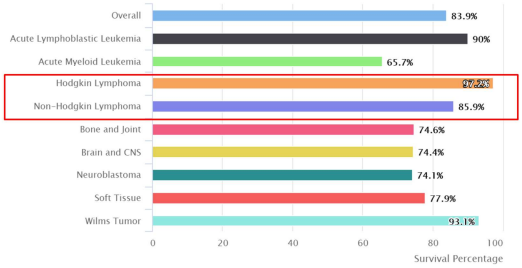
PET CT-
ממצא הידוע בקרקפת מימין.
לימפאדנופתיה בצוואר דו"צ
מוקד 1 ס"מ באונה ימנית של כבד

PEDIATRIC LYMPHOMA

Incidence rates



5-year survival rate



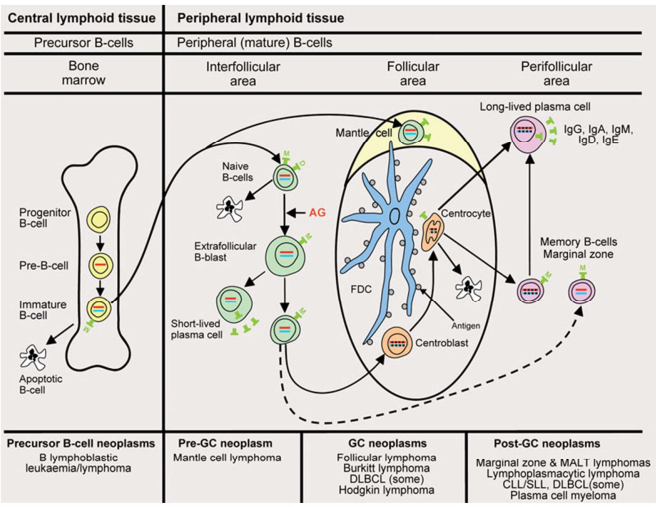
Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (seer.cancer.gov)

SEER 9 area. Based on follow-up of patients into 2012

לימפומה בילדים הינה הממאירות השלישית בשכיחותה.
לימפומה בילדים היא לרוב אגרסיבית, דיפוזית עם התייצגות קלינית דרמטית ופרוגנוזה טובה.

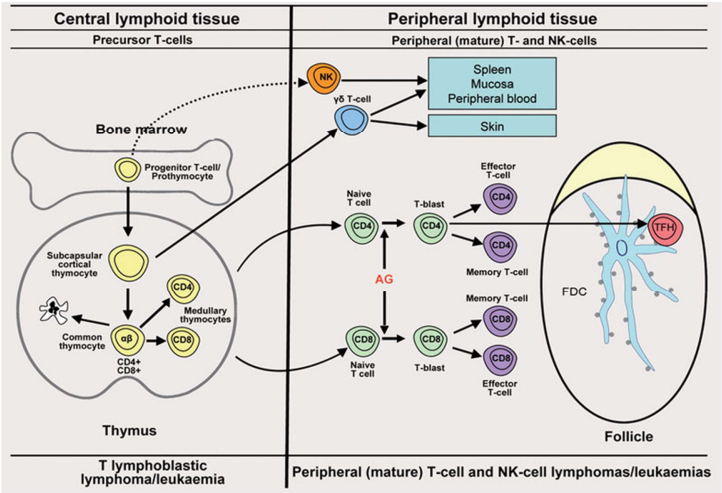
Lymphoma is the third most common cancer among U.S. children (age 14 yr or younger), with an annual incidence of 15 cases per 1 million children. It is the most common cancer in adolescents, accounting for >25% of newly diagnosed cancers in persons 15-19 yr old. The 2 broad categories of lymphoma, Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL), have different clinical manifestations and treatments.

B CELL LYMPHOMA

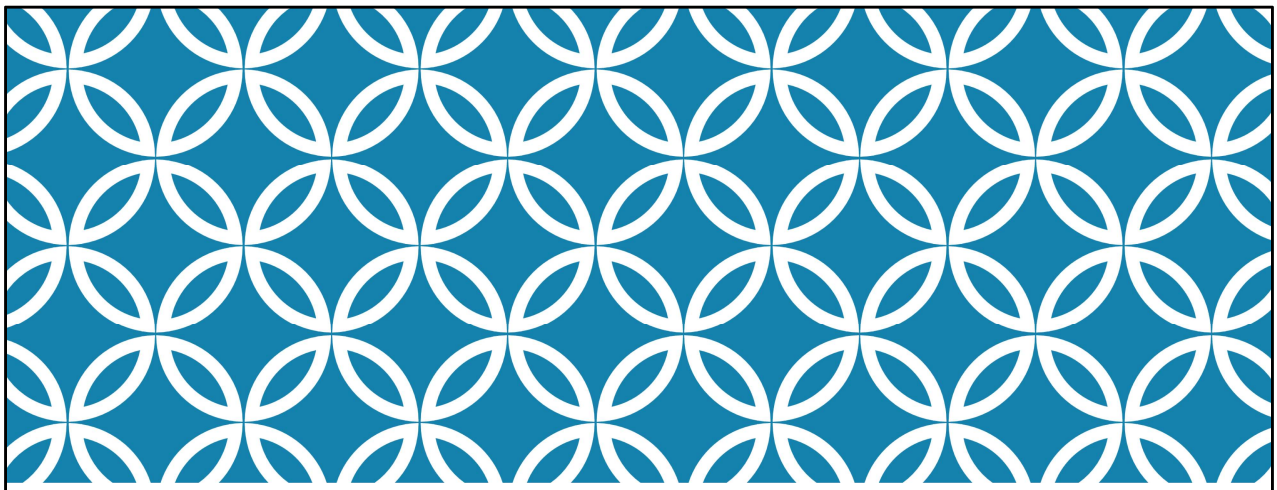


תאים פרוקרוסרים עוברים מטורציה ורוכשים אנטיגנים על פני השטח של התאים .
תאי הבי הצעירים מציגים CD10 והבשלים מציגים את הנוגדנים IGG רצפטורים על פני התא ומציגים CD20.

T CELL LYMPHOMA



רואים תמונה דומה בתאי טי שמתחילים בצעירים שזה לימפובלסטיק לימפומה ואז עוברים לתאים יותר בשלים



NON HODGKIN LYMPHOMA

review

Slide 10

NG1 Noa Granot, 21/06/2017

EPIDEMIOLOGY

Inherited immunodeficiency	Acquired immunodeficiency states	Autoimmune disorders	Inflammatory disorders	Chemicals and drugs	Infectious agents (other than HIV)
•Klinefelter syndrome •Chediak-Higashi syndrome •Ataxia telangiectasia syndrome •Wiscott-Aldrich syndrome •Common variable immunodeficiency disease •X-linked lymphoproliferative disease •Autoimmune lymphoproliferative syndrome •Bloom syndrome	•Iatrogenic immunosuppression (eg, treatment of autoimmune disease or malignancy, organ transplantation) •HIV-1 infection •Acquired agammaglobulinemia •Multicentric Castleman's disease	•Autoimmune hemolytic anemia •Rheumatoid arthritis •Systemic lupus erythematosus •Sjögren's syndrome (sicca complex) •Hashimoto's thyroiditis	•Acquired angioedema (acquired C1 esterase inhibitor deficiency) •Celiac disease, dermatitis herpetiformis •Inflammatory bowel disease treated with azathioprine/6-MP	•Phenytoin •Dioxin, phenoxy-herbicides (Agent Orange), agricultural pesticides •Ionizing radiation •Chemotherapy, radiation therapy •Tumor necrosis factor antagonists •Hair dyes	•Epstein-Barr virus •Human T cell leukemia/lymphoma virus (HTLV)-I •Human herpesvirus type 8 (HHV-8, primary effusion lymphoma) •Helicobacter pylori •Campylobacter jejuni (Mediterranean lymphoma) •Chlamydia psittaci (ocular adnexal lymphoma) •Borrelia afzelii (cutaneous B cell lymphoma) •Hepatitis C virus (mixed cryoglobulinemia, splenic marginal zone lymphoma) •Mycobacterium tuberculosis, EBV (pyothorax-associated lymphoma)

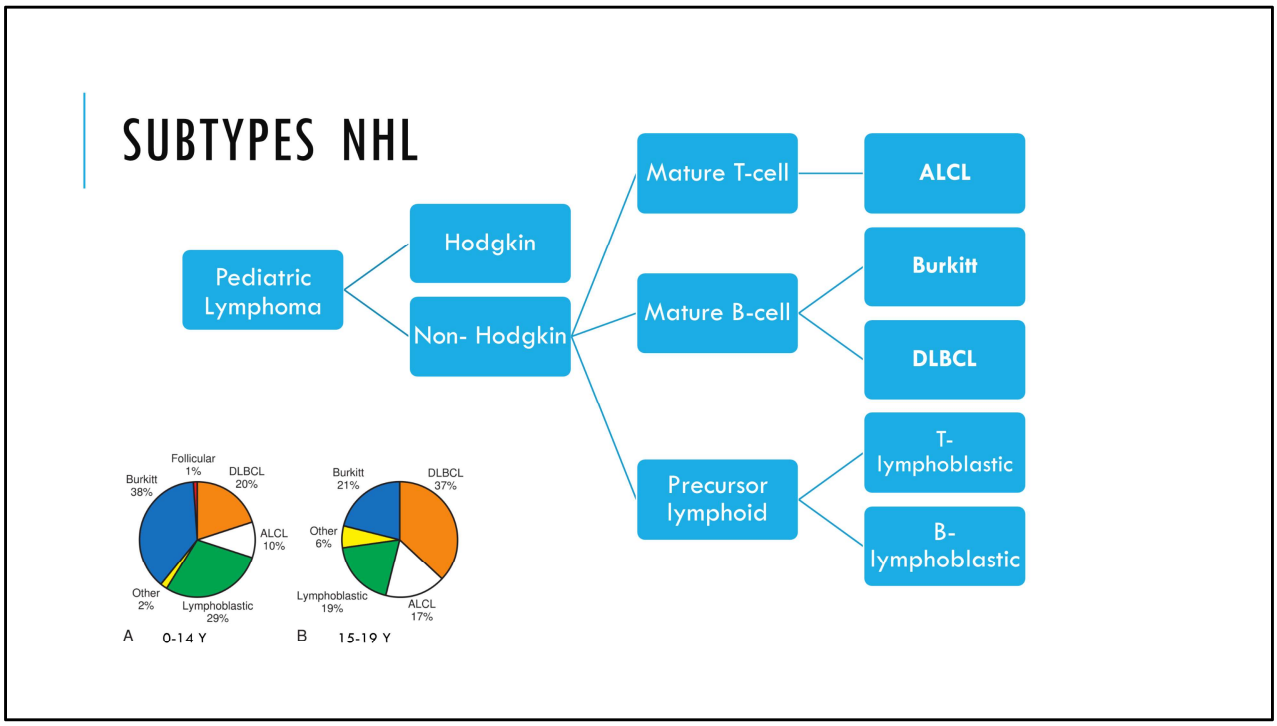
❑Both congenital and acquired immunodeficiency syndromes are associated with an increased risk of NHL.

Congenital immunodeficiencies –

- Common variable immunodeficiency
- Wiskott-Aldrich syndrome
- Ataxia telangiectasia
- X-linked lymphoproliferative syndrome

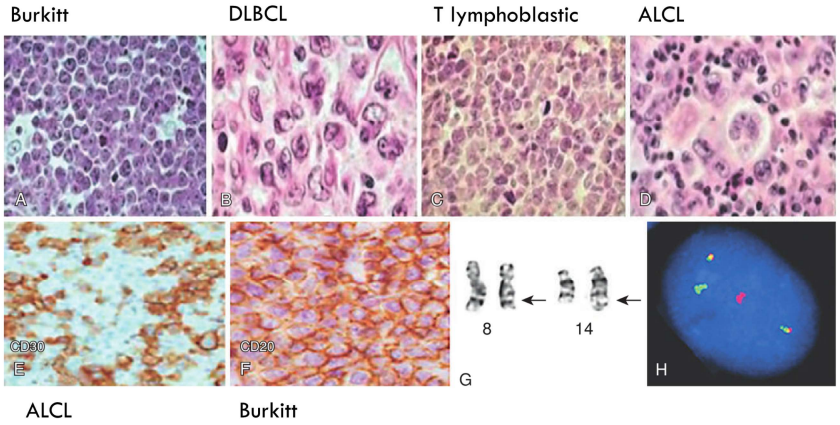
Acquired immunodeficiencies –

- HIV
- Immunosuppressive medications
- Post-transplant lymphoproliferative disorders can follow solid organ and hematopoietic cell transplantation



- ❑Lymphoblastic lymphoma (LBL), mostly T-cell – 20%
- ❑Burkitt lymphoma – 45%
- ❑Diffuse large b cell lymphoma (DLBCL) – 15%
- ❑Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) – 15%

HISTOLOGIC SUBTYPES NHL



A + F- BURKITT lymphoma
B- DLBCL
C- T LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA
D+E – ALCL

G+H- ציטוגנטיקה של בורקיט- טרנסולוקציה 8:14 (של MYC)

Slide 13

NG2 Noa Granot, 07/11/2017

CLINICAL PRESENTATION

- Aggressive lymphoma
  - Rapidly growing mass
  - Painless lymphadenopathy
  - Symptoms due to the compression of surrounding structures
  - Systemic B symptoms
  - Elevated levels of serum LDH and uric acid/potassium
- Indolent lymphomas
  - Slow growing lymphadenopathy
  - Hepatomegaly/splenomegaly
  - Extranodal disease- GI/CNS
  - Cytopenias

ניתן לחלק את הסימפטומים לפי מידת האגרסיביות של הלימפומה.
בלימפומה אגרסיבית כמו –
Aggressive lymphoma- diffuse large B cell lymphoma, Burkitt lymphoma, adult T cell leukemia-lymphoma, and precursor B and T lymphoblastic leukemia/lymphoma.
ניתן לראות...
סימפטומים כתוצאה מלחץ על איברים סמוכים- קוצר נשימה וצפצופים, נפיחות בפנים, כאב בטן אקוטי.
עלייה של LDH – פרוגנוזה גרועה יותר אם יש עלייה פי 2-3 מהנורמה.
עלייה של חומצה אורית או אשלגן- טומור ליזיס סינדרום בחולים עם אי ספיקת כליות כתוצאה מאינפלטרציה רנאלית או חסימה משנית ע"י הגידול

בלימפומה אינדולנטית כמו-
Indolent lymphomas – follicular lymphoma, small lymphocytic lymphoma, and splenic marginal zone lymphoma.
ניתן לראות....
מעורבות של המוח- מתרחשת ב-6% ממקרי NHL בעיקר ב-Burkitt L (עד 9% מהמקרים).
ציטופניות- בגלל אינפלטרציה של מח העצם, טחול מוגדל שעבר הסננה של הגידול, או אובדן דם בגלל מעורבות GI.

●Patients with primary gastrointestinal (GI) tract lymphoma may present with anorexia, weight loss, nausea and vomiting, chronic pain, abdominal fullness, early satiety, symptoms associated with visceral obstruction, or even acute perforation and GI hemorrhage (table 1). Occasional patients will present with malabsorption syndrome.

●Patients with primary CNS lymphoma may present with headache, lethargy, focal neurologic symptoms, seizures, paralysis, spinal cord compression (0.1 to 6.5 percent of patients), or lymphomatous meningitis.

==========

●**Anaplastic large cell lymphoma** – Anaplastic large cell lymphoma is a peripheral T cell lymphoma that typically presents as painless lymphadenopathy with or without skin or subcutaneous involvement. Fever and constitutional symptoms are frequent. The median age of presentation is also 12 years [11].

Burkitt lymphoma – Burkitt lymphoma frequently presents with abdominal pain that mimics acute appendicitis or intussusception [6]. Rapidly growing lymphadenopathy in the head and neck region is also common. Less common sites of involvement are the testes, bone, skin, bone marrow, and central nervous system. Spontaneous tumor lysis syndrome is common. There is a male predominance and the peak age at presentation is four to six years old.

●**Diffuse large B cell lymphoma** – Diffuse large B cell lymphoma has a variable presentation in children [6]. Patients may present with a rapidly enlarging symptomatic mass, most usually nodal enlargement in the neck or abdomen, or, in the case of primary mediastinal large B cell lymphoma, the mediastinum, but may present as a mass lesion anywhere in the body. Spontaneous tumor lysis syndrome is uncommon. Incidence increases with age.

●**T cell lymphoblastic lymphoma** – The most common presentation of T cell lymphoblastic lymphoma is that of peripheral lymphadenopathy, respiratory distress, wheezing, and superior vena cava syndrome from mediastinal involvement [6]. T cell lymphoblastic lymphoma is more common in males. The incidence is stable across all pediatric age groups with a median age of diagnosis of 12 years. Children diagnosed with lymphoblastic lymphoma whose bone marrow is more than 25 percent replaced by lymphoblasts are classified and treated as acute lymphoblastic leukemia.

CLINICAL PRESENTATION
ONCOLOGIC EMERGENCIES

- Superior or inferior vena cava obstruction
- Acute airway obstruction
- Intestinal obstruction, intussusception
- Spinal cord compression
- Pericardial tamponade
- Lymphomatous meningitis and/or CNS mass lesions
- **Hyperuricemia and tumor lysis syndrome**
- Ureteral obstruction, unilateral or bilateral hydronephrosis
- Venous thromboembolic disease

טומור ליזיס סינדרום- חירום אונקולוגי שנגרם ע"י פירוק הגידול ושחרור כמויות גדולות של אשלגן, פוספט וחומצה אורית למערכת הסירקולרית.
החומצה האורית ו/או הקלציום פוספט יכולים לשקוע בטובולים בכליה ולגמרום לאי ספיקת כליות אקוטית ואנוריה.

STAGING

Routine staging studies-

- CT/ PET-CT
- Bone marrow aspiration and biopsy
- LP

Table 496-5 St. Jude Staging System for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma

STAGE	DESCRIPTION
I	A single tumor (extranodal) or single anatomic area (nodal), with the exclusion of mediastinum or abdomen
II	A single tumor (extranodal) with regional node involvement Two or more nodal areas on the same side of the diaphragm Two single (extranodal) tumors with or without regional node involvement on the same side of the diaphragm A primary gastrointestinal tract tumor, usually in the ileocecal area, with or without involvement of associated mesenteric nodes only, which must be grossly (>90%) resected
III	Two single tumors (extranodal) on opposite sides of the diaphragm Two or more nodal areas above and below the diaphragm Any primary intrathoracic tumor (mediastinal, pleural, or thymic) Any extensive primary intraabdominal disease
IV	Any of the above, with initial involvement of central nervous system or bone marrow at time of diagnosis

From Murphy SB: Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults, Semin Oncol *7:332–339, 1980.*

מסתכלים על מעורבות נודאלית ואקסטרה נודאלית , על מיקום ביחס לסרעפת, ומעורבות של מערכת העצבים או מח העצם בזמן האבחנה.

TREATMENT & PROGNOSIS

- Combination chemotherapy
- No radiation therapy, no surgery (except biopsy and emergencies)
- Lymphoblastic lymphoma - leukemia protocol

Good prognosis-

- Long-term overall survival is achieved in >80%
- Overall survival is >90% in stage I or II pediatric NHL

HODGKIN LYMPHOMA

review

Slide 18

NG1 Noa Granot, 21/06/2017

EPIDEMIOLOGY

There are 3 different forms of HL:

- Childhood form (14 years or younger)
- Young adult form (15 to 34 years old)
- Older adult form (55 to 74 years old)

אפידמיולוגיה של לימפומה ע"ש הודג'קין [2]
ללימפומה ע"ש הודג'קין ישנה שכיחות בי-מודאלית לפי גיל אשר משתנה לפי איזור גיאוגרפי ומוצא אתני. בארצות המתועשות מתרחש שיא המופע המוקדם בגילאי ה-20 המאוחרים ושיא המופע השני לאחר גיל 50. בארצות המתפתחות יופיע הפיק המוקדם לפני גיל ההתבגרות.
מהבחינה האפידמיולוגית ישנן שלוש צורות הופעה של לימפומה ע"ש הודג'קין: בילדות (בגילאים 14 או פחות), בבוגרים צעירים (בגילאים 15-34) ובמבוגרים (בגילאים 55-74).
שכיחות צורת הילדות של לימפומה ע"ש הודג'קין נוטה לעלות ככל שגודל המשפחה עולה והמצב הסוציו-אקונומי יורד.
לעומת זאת, צורת הבוגרים הצעירים שכיחה יותר במצב סוציו-אקונומי גבוה ובארצות מתועשות.

HODGKIN LYMPHOMA

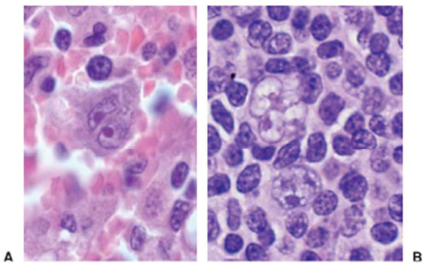
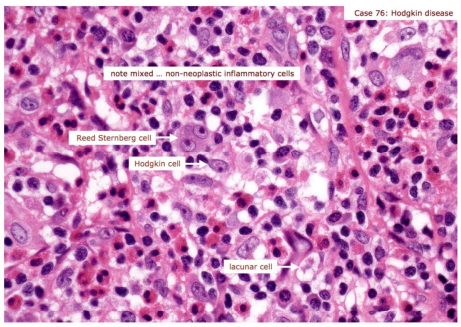


FIGURE 22.1 Morphologic features of the neoplastic cells in Hodgkin lymphoma. A: Reed-Sternberg cell seen in classical HL. B: L & H cells seen in nodular lymphocyte predominant HL (hematoxylin and eosin stain; original magnification 600×, oil immersion).



רקע ביולוגי: [1]

HRS cells are germinal center B cells that cannot synthesize immunoglobulin molecules

הגידול מורכב מכמות קטנה בלבד של תאי גידול מקלון יחיד (תאי (Hodgkin Reed-Sternberg).

תאים אלו מוקפים ע"י רוזטות של לימפוציטים מסוג T וע"י תאי דלקת אחרים אשר מרכיבים את רוב נפח הגידול.

בלימפומה ע"ש הודג'קין מייצר הגידול מגוון ציטוקינים המביאים לסימפטומים הקליניים האופיינים למחלה.

קיימות שתי קבוצות היסטולוגיות מרכזיות : Classical Hodgkin lymphoma (cHL) ו- Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL).

ב-cHL ישנם תאי HRS, NLPHLמאופיינת בתאי L&H אשר מסביבם רקע של לימפוציטים B והיסטוציטים.

HODGKIN LYMPHOMA

TABLE 22.3

HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF HL ACCORDING TO THE WHO CLASSIFICATION

Nodular lymphocyte predominant HL	25%
Classical HL	
Nodular sclerosis subtype	40%
Mixed cellularity subtype	30%
Lymphocyte-rich subtype	5%
Lymphocyte-depleted subtype	

קיימות שתי קבוצות היסטולוגיות מרכזיות : Classical Hodgkin lymphoma (cHL) ו- Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL). ב-cHL ישנם תאי HRS, ותחת ההגדרה של cHL ישנן 4 תת קבוצות הנבדלות זו מזו במבנה הרקמה, במידת הפיברוזיס, ובחדירת תאי דלקת. הקבוצות הן: Nodular sclerosis (40%), Mixed cellularity (30%), lymphocyte-rich (5%), lymphocyte-depleted (נדירה). NLPHL מאופיינת בתאי L&H אשר מסביבם רקע של לימפוציטים B והיסטוציטים.

HODGKIN LYMPHOMA

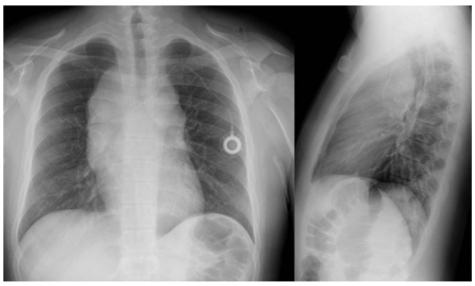
TABLE 22.1

IMMUNOPHENOTYPE OF THE NEOPLASTIC CELLS AND PATHOLOGIC FEATURES IN HODGKIN LYMPHOMAS AND NON-HODGKIN LYMPHOMAS

Tumor type	LCA (CD45)	CD15 (LeuM1)	CD30 (Ki-1)	CD20	EMA	ALK	Growth pattern
HL, classical type (HRS cell)	−	+	+	−/+	−	−	Nodular, diffuse
HL, nodular LP (L & H cell)	+	−	−	+	+/−	−	Nodular +/− diffuse
T-cell rich large B-cell lymphoma	+	−	−	+	+/−	−	Diffuse
Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell	+	−	+	−	+	+/−	Diffuse, interfollicular, sinusoidal

CLINICAL PRESENTATION

- painless supraclavicular or cervical adenopathy
- Affected nodes are firm and rubbery
- 2/3 - mediastinal involvement
- Spleen and hepatic involvement

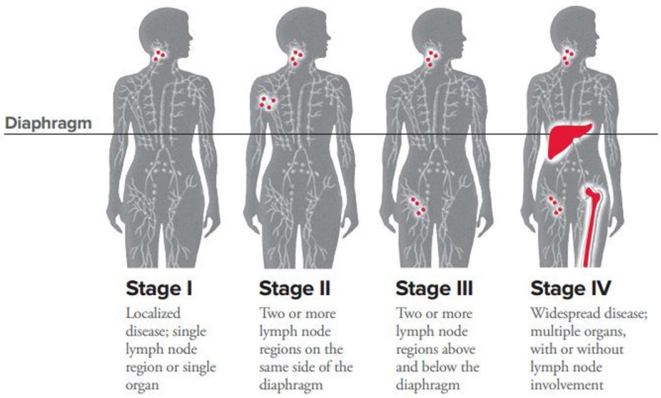


- B symptoms: Fever of >38C, drenching night sweats, 10% weight loss over 6 months.
- Laboratory and imaging

התייצגות המחלה במרבית החולים הינה לימפאדנופתיה לא רגישה בצוואר או באיזור העל-בריחי. הבלוטות הנגועות הן מוצקות, צמיגיות ולעיתים רגישות למגע. לפחות לשני שליש מהחולים ישנה מעורבות של המיצר, שעלולה לגרום לשיעול לא פרודוקטיבי או לסימפטומים אחרים הקשורים ללחץ על הקנה או על דרכי האוויר העליונות. מעורבות הטחול והכבד קיימת ב-30 עד 40 אחוז מהחולים. מעורבות ראשונית של העצמות ושל מח העצם איננה נפוצה במחלה.
BULKY- גוש מעל 10 ס"מ או מעל שליש מקוטר בית החזה

- **CBC, blood chemistry, ESR, CRP, ferritin, copper (In adults adverse prognostic signs include: lymphopenia, leukocytosis, anemia,low albumin)**
- **PET-CT (bone scan + chest/abdominal CT)**
- **BMB if B symptoms or stage 3/4**
- **LP not required in most cases**

ANN ARBOR STAGING



שלב 1- מעורבות של אזור לימפתי אחד או אזור אקטסרה לימפתי 1
שלב 2- בצד אחד של הסרעפת
שלב 3-משני צדדי הסרעפת
שלב 4- מעורבות אקסטרה לימפתית דיפוזית

PROGNOSIS

Current trials divide patients into 3 groups:

I. Low risk/favorable prognosis (PFS-92%, OS-98%)
II. Intermediate risk (PFS-85%, OS-93%)
III. High risk (PFS-83%, OS-94%)

מחלה בדרגת סיכון נמוכה - בקבוצה זו נמנים שלב IA, IIA ללא גורמי B וללא ; Bulky לילדים בשלב IA, IIA הישרדות ללא מאורע של 92% והישרדות כללית של 98% בטיפולים המוצעים כיום.
מחלה בדרגת סיכון בינונית - בקבוצה זו נמנים שלב IB, IIB ; שלב IA , IIA עם מחלה ; Bulky שלב IIAE, IIIA, IVA. לילדים בשלבים אלו ההישרדות ללא מאורע הינה 85% וההישרדות הכללית היא 93% בעזרת הטיפול המוצע כיום.
מחלה בדרגת סיכון גבוהה – ילדים בשלב IIIB או IVB . לילדים אלו ההישרדות ללא מאורע הינה 83% וההישרדות הכללית היא בעזרת הטיפולים המוצעים כיום 94%

EuroNet-PHL-C2

European Network-Paediatric Hodgkin Lymphoma

Study Group (EuroNet-PHL)

Second International Inter-Group Study
for Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents

Tailored therapy-

- Risk factors
- Early PET for response assessment

הגישה הטיפולית המקובלת היום הינה התאמת הטיפול לגורמי הסיכון (risk adapted) אצל כל חולה. גישה זו מכוונת את עוצמת הטיפול לפי הערכת גורמי הסיכון באבחנה, כשהחשובים שבהם הינם: שלב המחלה, סימפטומים נלווים (A או B) ומסת המחלה (Bulky) המוגדרים לפי Ann Arbor staging system [4].

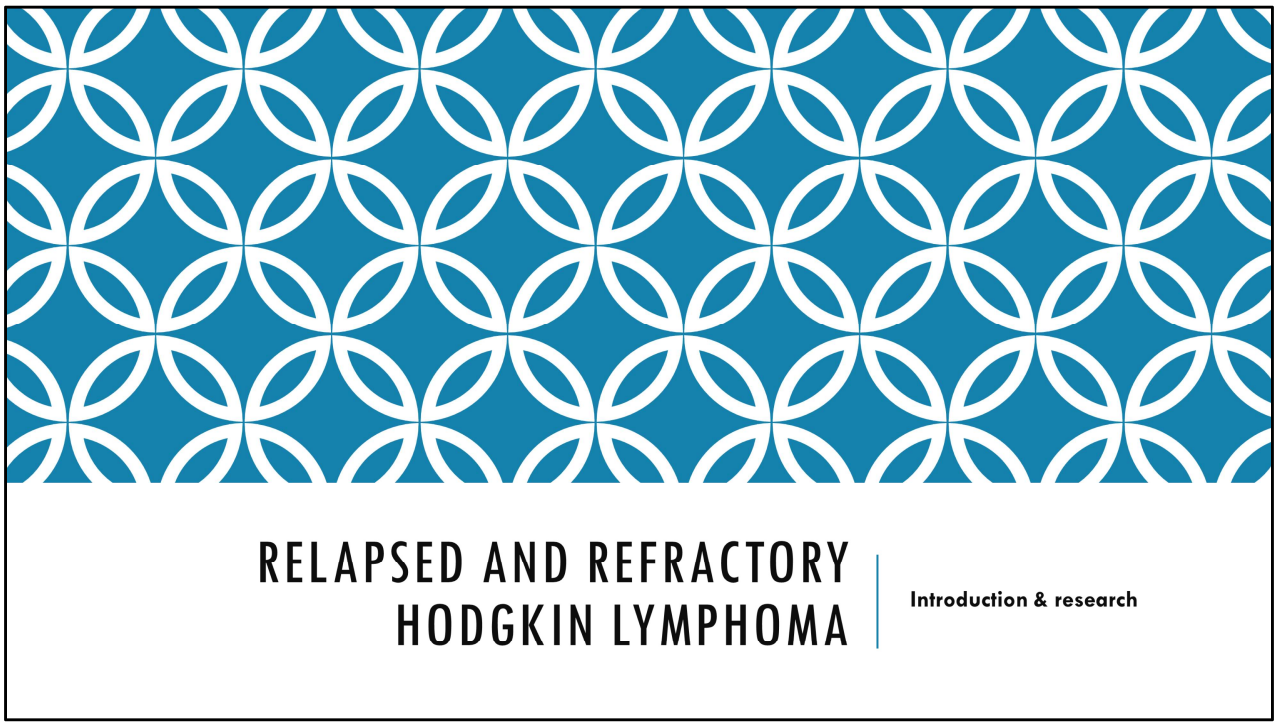
TREATMENT

From the 1990s, the main focus is **to minimize toxicity** while preserving the excellent event-free (**EFS**) and overall survival (**OS**).

several cycles of **multi-agent chemotherapy** with **low-dose radiotherapy** given to sites of initial disease (involved field radiotherapy).

ABVD [Adriamycin (doxorubicin), bleomycin, vinblastine, dacarbazine] chemotherapy, with less toxicities of male infertility and fatal secondary leukemia.

הטיפולים כוללים שילוב של תרופות כימותרפיות עם מנגנוני פעולה שונים בשילוב עם קרינה במינון נמוך לאזורים המעורבים במחלה.



מספר מקרי ההישנות של לימפומה ע"ש הודג'קין בילדים הוא קטן מאוד וזאת בגלל תוצאות הטיפול המצוינות בקו הראשון של הטיפול. מכאן ברור כי ישנו קושי בביצוע מחקרים לגבי יעילות טיפולי ההצלה (salvage) בקו שני על קבוצות גדולות של מטופלים.

RELAPSED/ REFRACTORY HODGKIN LYMPHOMA

Usually treated with **2nd line chemotherapy** and **autologous stem cell transplantation.**

Factors associated with cure after relapse include timing of relapse (early vs. late), the extent of initial disease, nature and extent of initial therapy (chemotherapy alone, combined modality therapy), and the nature and extent of disease at relapse.

OS, EFS, rates of 68%, 53%, respectively have been published.

כ-10% מהחולים עם מחלה בשלב מוקדם ועד 25% מהחולים עם מחלה מתקדמת באבחנה יפתחו הישנות אחרי הטיפול בקו הראשו

הטיפול שייבחר לקו שני כולל שילובי כימותרפיה שלא ניתנו בקו הראשון. פרוטוקולים שבשימוש לדוגמא: ICE , IV, IGEV , DVIP ו-MABTHERA/[19] ANTI CD20 [20].

רוב ההישנויות בחולים עם לימפומה ע"ש הודג'קין יופיעו בשלוש השנים הראשונות מהאבחנה, אך תוארו הישנויות גם עד 10 שנים מהאבחנה הראשונית. [1]

NEW AGENTS IN THE MANAGEMENT OF CHEMORESISTANT PATIENTS

Targeting surface proteins on the malignant RS cells can be achieved with **rituximab** when these cells express **CD20** (15-30% of classical HL). In addition, RS stem cells and supportive B-cell environments also express CD20.

Brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate composed of an **anti-CD30 antibody** conjugated to the microtubule-disrupting agent, monomethyl auristatin E (MMAE), has demonstrated a high overall and CR rate in patients with R/R HL after ASCT.

: טיפול באימונוטוקסין המכוון כנגד אנטיגנים המבוטאים על פני תאי HRS כגון CD25 (רצפטור ל--IL
2) ו- Brentuximab Vedotin(antiCD30 Ab-drug conjugate). [21]

▪In vitro, the drug was found to be potent and selective against CD30-positive tumor-cell lines, and activity was observed in models of Hodgkin's lymphoma and ALCL in mice.

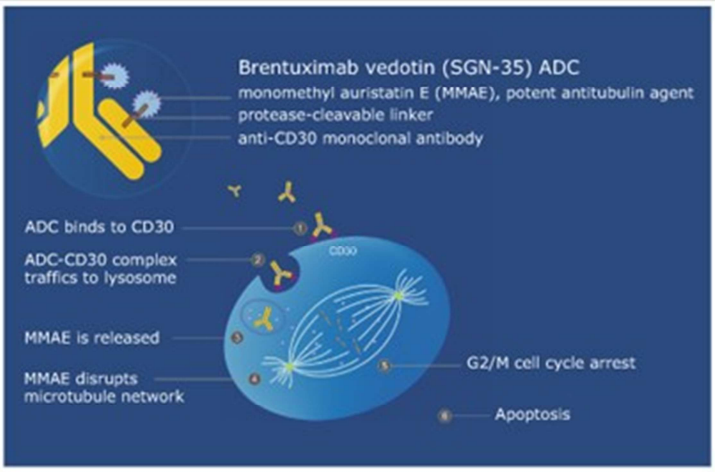
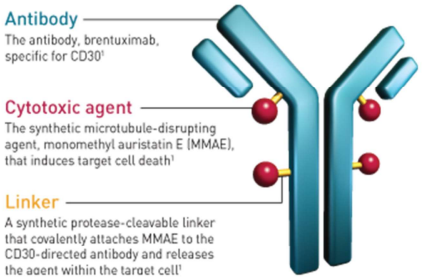


Fig. 1: Brentuximab vedotin mechanism of action. The antibody-drug conjugate (ADC) brentuximab vedotin works by binding to CD30 proteins on the surface of Hodgkin lymphoma cells. The ADC then forms a complex with CD30 and enters the cell. Inside the cell, the ADC's chemotherapy component is released and kills the cancer cell. Source: NCI Cancer Bulletin. December 14, 2010. Available at www.cancer.gov.



BRENTUXIMAB

In 2011, BV was approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of patients with relapsed HL after ASCT and for patients with HL refractory to two lines of chemotherapy.

טיפול בלימפומה מסוג הודג'קינס (HL) לאחר כשל של השתלת מח עצם עצמית או כשל שני טיפולים קודמים.	Adcetris	Brentuximab
קו טיפול מתקדם בלימפומה סיסטמית מסוג ALCL (anaplastic large cell lymphoma).	Adcetris	Brentuximab

חוזר המנהל הכללי

משרד הבריאות

י"ב שבט, תשע"ד
12 ינואר, 2014
מס': 2/14

הנושא: הרחבת סל שירותי הבריאות לשנת 2014

הריני להודיעכם, כי שר הבריאות ושר האוצר, מתוקף סמכותם על-פי חוק ביטוח בריאות ממלכתי ובאישור הממשלה, החליטו על בסיס המלצת ועדה ציבורית שמונתה לנושא ולאחר שהתמלצה הוצגה בפני מועצת הבריאות, על הוספת תרופות וטכנולוגיות רפואיות אחרות לסל שירותי הבריאות שלפי חוק ביטוח בריאות ממלכתי.
רצ"ב פירוט שירותי הבריאות שנוספו והתווויותיהם.

קופות החולים יספקו שירותים אלו למבוטחים החל מיום י"א בשבט בטבת תשע"ד – 12 בינואר 2014.

הואילו להעביר תוכן חוזר זה לידיעת כל הנוגעים בדבר במוסדכם.

בכבוד רב,

פרופ' רוני גמזו

RELAPSED AND REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENCE: RETROSPECTIVE STUDY IN ISRAEL BETWEEN THE YEARS 1998-2014

Noa Granot , Ayelet Ben-Barak, Tanya Mashiach , Myriam Weyl Ben- Arush

Presented at International Symposium on Childhood, Adolescent, and Young Adult Hodgkin Lymphoma (ISCAYAHL), May 2017.

OUTLINE

- Retrospective study in 5 major hospitals in Israel
- The first time such a study was conducted in Israel
- Major contribution- survival data
- Secondary goals- epidemiologic data, identify clinical risk factors for earlier recurrence, and examine the influence of salvage treatment on survival rates.
- Statictical significant findings:
  - Diagnostic characteristics predictive of a poor prognosis
  - Earlier first line treatment failure is predictive of poorer prognosis.
  - A recommendation for a salvage treatment that yields better prognosis.

METHODS

- 51 children were diagnosed with recurrent Hodgkin's lymphoma during the years 1998 to 2014.
- Performed at major Israeli pediatric hematology-oncology centers, including: Rambam, Sheba, Beilinson, Hadassah and Soroka hospitals.

במאגר הלאומי הישראלי לרישום מקרי סרטן (INCR) תועדו 444 ילדים שחלו בלימפומה ע"ש הודג'קין בין השנים 1998 עד 2007, המהווים 10.1% מתוך כלל מקרי הממאירות בילדים בישראל. [22]
על פי איסוף הנתונים שלנו, בשנים 1998 עד 2007 תועדו 30 מקרי הישנות לימפומה ע"ש הודג'קין המהווים 6.8% ממקרי לימפומה ע"ש הודג'קין שאובחנו בילדים בישראל בשנים אלו.
אספנו נתונים על 21 מקרי הישנות לימפומה ע"ש הודג'קין נוספים בשנים 2008 עד 2014.
אין במאגר ה-INCR תיעוד של מספר הילדים שחלו בלימפומה ע"ש הודג'קין בשנים 2008 עד 2014 לצורך השוואה.

DEFINITIONS

- **Progressive disease** - the development of new lesions, an increase >25% in the size of an existing lesion, or treatment failure within 3 months of the end of therapy.
- **Early relapse** - treatment failure 3 to 12 months after the completion of therapy.
- **Late relapse** - treatment failure >12 months after the of completion of therapy.

PATIENT CHARACTERISTICS

Characteristic	No. of Patients, N=51	%
Age at diagnosis, y		
Median	**14.8**	
Range	**3.3-19.7**	
Age at first treatment failure, y		
Median	16.3	
Range	8.8-21.3	
Sex		
Male	**31**	60.8
Female	20	39.2
Ethnicity		
Jewish	**35**	68.6
Arabic	16	31.4
Ann Arbor stage at initial diagnosis		
I+II	**33**	67.3
III+IV	16	32.7
Bulky disease at initial diagnosis		
Yes	15	29.4
No	36	70.6

Characteristic	No. of Patients, N=51	%
B symptoms at initial diagnosis		
Yes	18	35.3
No	33	64.7
Histology		
Nodular sclerosis	**39**	76.5
Mixed cellularity	6	11.8
Lymphocytic predominant	3	5.9
syncytial type of Nodular sclerosis	3	5.9
Treatment failure, m		
Average	(SD=4.2) 20.4	
Median	**9.1**	
Range	**0-101.4**	
Progressive disease[a]	**11**	21.6
Early relapse[b]	**15**	29.4
Late relapse[c]	**25**	49.02

TREATMENT

- Autologous SCT
- Allogeneic SCT
- Chemotherapy (Ifosfamide based)

- Subjects in the risk cohort that were treated with bone marrow transplant are at a 0.4x lower risk for additional recurrence and a 0.18x lower risk of death compared to subjects in the risk cohort that were not treated with bone marrow transplant at first recurrence.
- Subjects from the study population that were treated with bone marrow transplant and Ifosfamide based chemotherapy had a 0.24x lower risk of recurrence.

<u>השפעת הטיפול בהישנות על הישרדות:</u>

<u>הישרדות כללית (OS) של הילדים:</u>

נבדקים שחוו סיבוכים לאחר טיפול בהשתלה עצמית בעלי סיכוי גדול פי 4.1 לתמותה לעומת נבדקים ללא סיבוכי השתלה בהישנות הראשונה.

נבדקים שטופלו בהשתלה מתורם זר בעלי סיכוי גדול פי 5.2 לתמותה לעומת נבדקים שטופלו בטיפול אחר. ככל הנראה ההחלטה לטפל בהשתלה מתורם זר נובעת ממחלה בלתי נשלטת או כשלון של השתלה עצמית, ולכן הפרוגנוזה שלהם גרועה יותר מלכתחילה.

<u>הישרדות ללא מחלה (PFS) של הילדים:</u>

נבדקים שטופלו בהישנות הראשונה בכימותרפיה מבוססת Ifosfamide בעלי סיכוי נמוך פי 0.4 להישנות נוספת לעומת נבדקים שטופלו אחרת.

נבדקים שטופלו בהשתלה עצמית וגם בכימותרפיה מבוססת Ifosfamide בעלי סיכוי נמוך פי 0.24 להישנות נוספת לעומת נבדקים שלא טופלו בהשתלה עצמית ולא בכימותרפיה מבוססת Ifosfamide.

TIME UNTIL TREATMENT FAILURE IN RELATION TO AGE AT DIAGNOSIS

Age at diagnosis, y	No. of Patients (%)	Time until treatment failure			No. of death incidents
		median	P value	HR [95% CI]	
<10	10 (19.6)	42.5	**0.009**	1	2
10–15	26 (51)	7.1	**0.019**	2.48 [1.16-5.30]	6
≥16	15 (29.4)	5.1	**0.002**	**3.89** [1.61-9.35]	4

HR; Hazard Ratio. CI; Confidence Interval.

Age at diagnosis is a predictive risk factor for rapid recurrence at diagnosis : at age 10-15 years recurrence was 2.5x faster as compared to age <10 years. At age 16 years and above recurrence was 3.9x faster compared to children below age 10.

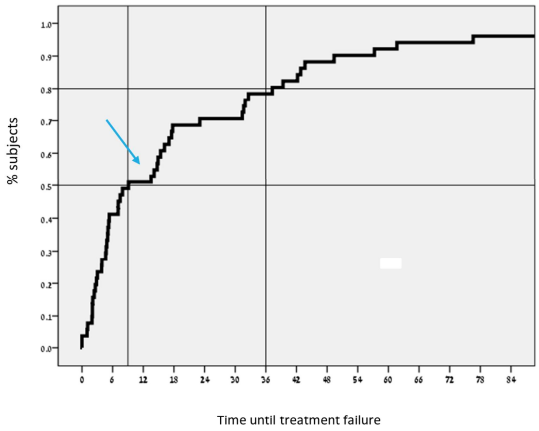
TIME UNTIL TREATMENT FAILURE IN RELATION TO PROGRESSION FREE SURVIVAL

Treatment failure	No. of Patients			Second relapse		Death incidents	
	First relapse)N=51(	Second relapse (N=19)	Death incidents (N=12)	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]	P
Progressive disease	11	8	4	**17.33** (3.64-82.53)	**0.0001**	**4.20** (0.94-18.82)	0.061
Early relapse	15	9	5	11.80 (2.54-54.83)	**0.002**	3.65 (0.87-15.37)	0.078
Late relapse	25	2	3	1	**0.001**	1	0.125

HR; Hazard Ratio. CI; Confidence Interval.

The earlier the recurrence, the risk of additional recurrence rise (17.33x), and the risk of death rise (4.2x) as compared to late recurrence.

TIME UNTIL TREATMENT FAILURE

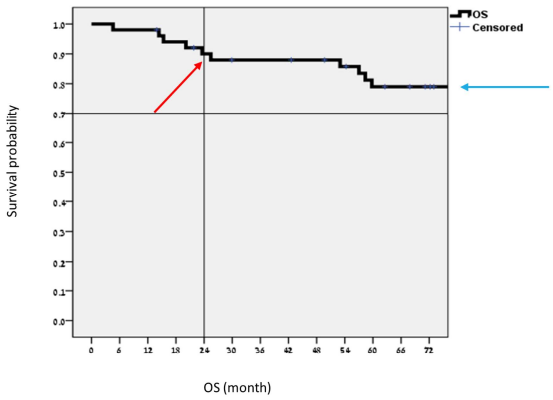


50% of the subjects relapsed within 9 months from the end of the first treatment.

- The rate of treatment failure decreases as time from the end of first treatment progresses.
- 50% of the subjects relapsed within 9 months from the end of the first treatment.
- Additional 30% relapsed between 9 to 36 months from the end of the first treatment.
- The last 20% relapsed between 36 to 104.1 months from the end of the first treatment.

- Median time to first relapse was 9.1 months (range 0-101.4).

OVERALL SURVIVAL

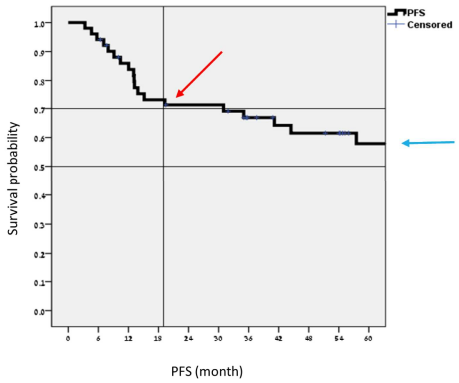


- The 5-year overall survival rate was 80% .
- In the first 24 months, 10% expired. I.e., **half of all mortality incidents occurred during this time period.**

12 subjects (23.5%) expired.

Overall survival at 3 years from end of first line therapy at diagnosis was 88%.

PROGRESSION FREE SURVIVAL



- The 5-year PFS was 60%.
- In the first 18 months ,30% experienced a second relapse or death. I.e., **the majority of all incidents (75%) occurred during this time period.**

19 subjects (37.2%) had at least one additional recurrence. Disease free survival after 3 years was 67%.

RISK GROUP

The characteristics of the subjects in the risk group included :

- Older age at diagnosis
- Bulky disease with B symptoms
- Syncytial histologic subtype of Nodular sclerosis at diagnosis

1. **Subjects in the risk group relapse faster**
2. The 5-year overall survival rate in the risk group was 70% , in comparison to 90% of the other study subjects (X3).
3. The 5-year PFS in the risk group was 60%, in comparison to 20% of the other study subjects (X3).

During the first 18 months ,50% of the risk group subjects experienced a second relapse or death, in comparison to less than 10% of the other subjects in the study. I.e., the majority of all incidents (83.3%) in the risk group occurred during this time period.

CONCLUSIONS

- **Diagnostic characteristics predictive of a poor prognosis:**
  - Older age at diagnosis, B symptoms, Syncytial histologic subtype of Nodular sclerosis, and Bulky disease.
- **Earlier first line treatment failure is predictive of poorer prognosis.**
- Subjects from the **risk cohort** treated with **autologous SCT** as the primary rescue therapy had **improved disease free survival and better overall survival.**
- **The best prognosis for the overall study population was achieved by combining Ifosfamide based chemotherapy with autologous SCT.**

THANK YOU!

לסיכום, על סמך הנתונים שנאספו בעבודתנו הגדרנו קבוצת חולים בסיכון גבוה להישנות ראשונה מוקדמת יותר שכוללת מספר מאפיינים קליניים של המחלה באבחנה הראשונה, כמו כן מצאנו שככל שההישנות הראשונה מוקדמת יותר כך הסיכוי לתמותה גבוה יותר, וכן הראינו שהפרוגנוזה הטובה ביותר עבור כלל אוכלוסיית המחקר הושגה ע"י טיפול משולב בכימותרפיה מבוססת Ifosfamideעם השתלה עצמית.

מסקנות אלו עשויות לסייע לאונקולוגים בהכוונת הטיפול להשגת תוצאות מיטביות בקבוצת החולים עם הישנות של לימפומה ע"ש הודג'קין. לאור הנתונים שלנו ובעזרת קבוצת מחקר משותפת לכל המרכזים המטפלים בילדים החולים במחלת הודג'קין אנו ממליצים על קביעת תכנית טיפולית אחידה בארץ תוך איסוף נתונים פרוספקטיבי לשם השלמת המידע ושיפור הטיפול בילדים אלו.