

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Θεραπευτική αντιμετώπιση του διάχυτου από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματος

Το διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) είναι ο συχνότερος ιστολογικός τύπος μεταξύ των λεμφωμάτων και ο κύριος εκπρόσωπος των επιθετικών λεμφωμάτων. Αποτελεί ένα ιδιαίτερα επιθετικό νεόπλασμα αλλά και μια θεραπευτική πρόκληση, καθώς είναι δυνητικά ιάσιμο νόσημα λόγω της χημειοευαισθησίας του. Το DLBCL χαρακτηρίζεται από σημαντική βιολογική και κλινική ετερογένεια, ενώ έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια για την ανεύρεση εύχρηστων προγνωστικών παραγόντων και υποομάδων ασθενών με διαφορετικό προσδόκιμο επιβίωσης. Πολλοί συνδυασμοί χημειοθεραπευτικών έχουν δοκιμαστεί για τη θεραπεία του, ωστόσο το κλασικό σχήμα CHOP παραμένει η πρώτη επιλογή. Την τελευταία δεκαετία, σημαντική πρόοδος έχει σημειωθεί στη μελέτη της βιολογίας και στη θεραπευτική των λεμφωμάτων με την ευρεία χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων και της ανοσοχημειοθεραπείας. Υπό το φως αυτών των εξελίξεων και ενώ οι προσδοκίες μας όπως είναι φυσικό έχουν αυξηθεί, σημαντικά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα, ενώ και για αρκετούς ασθενείς τα αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά. Στην παρούσα ανασκόπηση αναπτύσσεται η πρόγνωση και η πρωτογενής θεραπεία των πρωτοπαθών λεμφαδενικών DLBCL.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λεμφώματα είναι μια ετερογενής ομάδα κακοηθειών του λεμφικού ιστού με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ιατρική κοινότητα. Το ενδιαφέρον αυτό δικαιολογείται τόσο από την αυξανόμενη, τις τελευταίες δεκαετίες, επίπτωση τους στον πληθυσμό όσο και από τις πρόσφατες εξελίξεις στη βιολογία και στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Το διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) είναι το συχνότερο λέμφωμα –35% των λεμφωμάτων– και ο κύριος εκπρόσωπος των επιθετικών λεμφωμάτων. Εμφανίζεται συχνότερα στην 6η δεκαετία, ωστόσο αφορά σε όλες τις ηλικίες. Αν και χωρίς θεραπεία η πρόγνωσή του είναι πολύ πτωχή, αποτελεί ένα δυνητικά ιάσιμο νόσημα και περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς μπορούν να ιαθούν με τις σύγχρονες θεραπευτικές μεθόδους. Σε μεγάλο βαθμό αυτό εξαρτάται από ορισμένα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου.

Την τελευταία δεκαετία σημειώθηκε μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση των λεμφωμάτων. Η αποδοχή της ιστολογικής ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) έθεσε τέλος στη σύγχυση που επικρατούσε λόγω των αλληπάλληλων ιστολογικών ταξινομήσεων.³ Ο WHO, που περιγράφει πλέον νοσολογικές οντότητες, χρησιμοποιεί

και άλλες εκτός της μορφολογίας μεθόδους –ανοσοϊστοχημεία, κυτταρογενετικά και μοριακά δεδομένα– και η ταξινόμησή του είναι ιδιαίτερα αναπαραγώγιμη μεταξύ των παθολογοανατόμων. Αν και το DLBCL αποτελεί μια διακριτή νοσολογική οντότητα, είναι σαφές ότι διέπεται από σημαντική ετερογένεια, τόσο μορφολογική (πίν. 1) όσο και σε επίπεδο γονιδιακό και έκφρασης πρωτεϊνών.^{3,4} Αυτή η ετερογένεια μεταφράζεται, τελικά, σε διαφορετική ευαισθησία στους ίδιους παράγοντες και σε διαφορετική πρόγνωση.

Πρόσφατα δεδομένα από μελέτες με μικροσυστοιχίες cDNA (gene expression profiling, GEP) διακρίνουν γονιδιακά τα DLBCL σε τρεις κύριους τύπους: ο τύπος του βλαστικού κέντρου (germinal center type, GC type) με ευνοϊκή εξέλιξη, εκείνος δίκην ενεργοποιημένου Β-κυττάρου (activated B cell-like type, ABC-like type) με δυσμενή πρόγνωση και ένας τρίτος τύπος που αντιστοιχεί στα πρωτοπαθή λεμφώματα του μεσοθωρακίου (πίν. 2).⁵⁻⁷ Ωστόσο, ακόμη και με τη γονιδιακή ταξινόμηση, που θεωρείται ότι μπορεί να αναπαράχθει στις συνήθεις ιστολογικές τομές,⁸ ένας μικρός αριθμός DLBCL παραμένει αταξινομήτος. Περίπου το 20% των DLBCL φέρουν την αντιμετάθεση t(14;18) και κάποια από αυτά είναι το αποτέλεσμα ιστολογικής μετατροπής προϋπάρχοντος μη διαγνωσθέντος οζώδους λεμφώμα-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(1):48–65
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(1):48–65

Κ. Λιάπης,
Θ. Καρμίρης

Κλινική Αιματολογική-Λεμφωμάτων, ΓΝΑ
«Ευαγγελισμός», Αθήνα

The management of diffuse large
B-cell lymphoma

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσοχημειοθεραπεία
Διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα
Επιθετικό λέμφωμα

Υποβλήθηκε 22.1.2009
Εγκρίθηκε 3.2.2009

Πίνακας 1. Βασική ιστολογία του DLBCL.**Ιστολογικοί ορισμοί**

Μεγάλου λεμφωματικού κυττάρου: Πυρήνας ≥ 2 φορές το μέγεθος ενός μικρού λεμφοκυττάρου

Διάχυτου λεμφώματος: Κυτταρικό διήθημα με διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης

Μορφολογικές ποικιλίες DLBCL

Ανοσοβλαστικό

Κεντροβλαστικό

Αναπλαστικό (σπάνια και ALK⁺)

Πλασμαβλαστικό

Ενδαγγειακό

Πλούσιο σε T-κύτταρα

Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση

Πρωτοπαθές ορογόνων κοιλοτήτων

Από πολυλοβωτά κύτταρα

Από ατρακτοειδή κύτταρα

Από μεγάλα με εντομή κύτταρα

Από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου

κλινική συμπεριφορά και (β) *πρωτοπαθή* (primary, de novo) και *δευτεροπαθή* (secondary, transformed). Τα δευτεροπαθή προέρχονται από ιστολογική μετατροπή προϋπάρχοντος λεμφώματος χαμηλής κακοήθειας⁹⁻¹¹ και έχουν χειρότερη πρόγνωση. Στα δευτεροπαθή μπορούν να ενταχθούν και τα λεμφώματα που αναπτύσσονται σε έδαφος ανοσοανεπάρκειας, π.χ. HIV-λοίμωξη, υπογαμμασφαιριναιμίες, και τα οποία συνήθως σχετίζονται με τον ιό EBV.¹²

Το χρονικό της θεραπευτικής αντιμετώπισης του DLBCL είναι το πλέον πειστικό παράδειγμα του πώς οι μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες επηρεάζουν την ιατρική πρακτική. Ο κλασικός συνδυασμός CHOP, που σχεδιάστηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1970, παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία του DLBCL (πίν. 3).¹³ Ο συνδυασμός του με το χιμαιρικό μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα rituximab (R/CHOP) αποτελεί τη σύγχρονη θεραπεία εκλογής. Η ανασκόπηση αυτή αφορά στην αντιμετώπιση των πρωτοπαθών λεμφαδενικών DLBCL. Θα γίνει αναφορά στην αρχική προσέγγιση των ασθενών, στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση και θα σχολιαστούν κάποια σημεία αμφιβολίας και σύγχυσης.

τος. Το 50% των DLBCL εκφράζουν την αντιαποπτωτική πρωτεΐνη Bcl-2, ενώ τα GC type λεμφώματα συνήθως είναι Bcl-6⁺.^{3,4} Τα GC type και τα ABC-like type λεμφώματα, ενώ διαφέρουν παθογενετικά και προγνωστικά, θεραπεύονται με τον ίδιο τρόπο λόγω απουσίας δεδομένων που να υποστηρίζουν μια διαφορετική προσπέλαση.

Η κλινική ταξινόμηση των DLBCL είναι απλούστερη. Γενικά, διακρίνονται σε (α) *λεμφαδενικά* (nodal) (60–70%) και *εξωλεμφαδενικά* (extranodal) (30–40%) με διαφορετική

2. ΑΡΧΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΔΙΑΧΥΤΟ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ ΛΕΜΦΩΜΑ**2.1. Ακριβής διάγνωση**

Το πρώτο βήμα για την επιτυχή αντιμετώπιση του DLBCL είναι η ακριβής ιστολογική διάγνωση (κατά WHO), η οποία στηρίζεται στην εξέταση επαρκούς βιοπτικού υλικού από έναν έμπειρο αιμοπαθολογοανατόμο. Η χρήση της ανοσοϊστοχημείας είναι υποχρεωτική, ενώ προαιρετική

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των μοριακών υποτύπων του DLBCL.

| | Τύπος GC | Τύπος ABC-like | Τύπος 3 |
|-------------------------------------|---|--|--|
| <i>Φυσιολογικό ισοδύναμο</i> | B-κύτταρο του βλαστικού κέντρου («κεντροβλάστη») | B-κύτταρο μετά από το βλαστικό κέντρο («ανοσοβλάστη») | B-κύτταρο μετά από το βλαστικό κέντρο |
| <i>Μέση ηλικία (έτη)</i> | 58 | 66 | 35 |
| <i>Γυναικείο φύλο, %</i> | 50 | 40 | 70 |
| <i>Πενταετής επιβίωση, %</i> | 59 | 35 | 64 |
| <i>Συνεχιζόμενες Ig μεταλλάξεις</i> | Ναι | Όχι | Όχι |
| <i>Ογκογενετικοί μηχανισμοί</i> | Bcl-2 αντιμεταθέσεις (45%) REL amplification στο χρωμόσωμα 2p Απουσία συνεχούς ενεργοποίησης NF-κB Τροποποιήσεις οδού Akt Bcl-6 θετικό t(14;18), +12q12, t(3;14) | Bcl-2 μεταγραφική υπερέκφραση 18q21 amplification (Bcl-2 γονίδιο) Συνεχής ενεργοποίηση NF-κB Ενεργοποίηση PI3K/Akt Ενίοτε Bcl-6 θετικό +3q, +3, +18q21, del(6q21) | Σπάνια Bcl-2 αντιμεταθέσεις Υπερέκφραση IL-13R Ενεργοποίηση PI3K/Akt Bcl-6 αρνητικό |

Πίνακας 3. Το CHOP και οι παραλλαγές του.

| | |
|---------------------------------------|---|
| <i>CHOP</i> | Cyclophosphamide: iv 750 mg/m ² D1, doxorubicin (Adriamycin, Hydroxyldaunomycin): iv 50 mg/m ² D1, vincristine (Oncovin): iv 1,4 mg/m ² (το μέγιστο 2 mg) D1, prednisone: Από του στόματος 100 mg D1–5. Κάθε κύκλος επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες |
| <i>CHOP-14</i> | Περιέχει τα ίδια φάρμακα και δόσεις με το κλασικό CHOP, όμως το μεσοδιάστημα των κύκλων έχει μειωθεί στις 14 ημέρες |
| <i>R/CHOP</i> | Περιέχει επιπλέον rituximab iv 375 mg/m ² (συνήθως) την D1. Κάθε κύκλος επαναλαμβάνεται κάθε 21 (R/CHOP) ή κάθε 14 ημέρες (R/CHOP-14) |
| <i>CNOP</i> | Αντικατάσταση adriamycin από τη mitoxandrone (Novantrone) iv 10 mg/m ² D1 |
| <i>CHOEP</i> | Περιέχει επιπλέον etoposide iv 100 mg/m ² τις ημέρες D1–3. Κάθε κύκλος επαναλαμβάνεται κάθε 21 (CHOEP) ή κάθε 14 ημέρες (CHOEP-14). Μπορεί να συνδυαστεί με R (R/CHOEP, R/CHOEP-14) |
| <i>CHOP-bleo</i> | Περιέχει επιπλέον bleomycin im 10 mg /m ² την ημέρα D1 |
| <i>Intensified CHOP-14 (iCHOP-14)</i> | Cyclophosphamide: iv 1000 mg/m ² D1, adriamycin: iv 70 mg/m ² D1, Oncovin: iv 1,4 mg/m ² (το μέγιστο 2 mg) D1, prednisone: Από του στόματος 100 mg D1–5. Κάθε κύκλος επαναλαμβάνεται κάθε 14 ημέρες. Μπορεί να συνδυαστεί με R (R/iCHOP-14) |
| <i>CEOP</i> | Αντικατάσταση adriamycin από την epirubicin iv 60–90 mg/m ² D1 |
| <i>Mini (low-dose) CHOP</i> | Μείωση της δόσης της adriamycin κατά 50% (25 mg/m ²). Άλλες εκδοχές περιέχουν μειώσεις και της cyclophosphamide (400 mg/m ²) ή και της prednisone (60 mg/m ²) |

είναι η κατηγοριοποίηση σε GC και ABC-like υποτύπους. Ενίοτε, μπορεί να χρειαστεί μελέτη με κυτταρογενετικές μεθόδους, FISH ή PCR. Η επιδίωξη μιας αξιόπιστης και με σαφήνεια διατυπωμένης βιοψίας, που δεν αφήνει περιθώρια αμφισβήτησης, δεν μπορεί παρά να υπερτονιστεί. Το υλικό πρέπει να φυλάσσεται για μελλοντική χρήση και έρευνα. Η μέθοδος αναφοράς είναι η χειρουργική βιοψία-εκτομή ολόκληρου του λεμφαδένα, ώστε να εκτιμηθεί συνολικά η αρχιτεκτονική ανάπτυξης και ο τρόπος διήθησης του νεοπλάσματος. Βιοψίες τύπου tru-cut, εφόσον αποδώσουν επαρκές υλικό, κρίνονται αποδεκτές. Οι παρακεντήσεις λεμφαδένων διά λεπτής βελόνης μπορεί να αναδείξουν την κυτταρολογία και να δώσουν διαγνωστικές κατευθύνσεις, όμως σε καμιά περίπτωση δεν μπορούν να υποκαταστήσουν την ιστολογική εξέταση και να στηρίξουν το θεραπευτικό σχεδιασμό. Μια σημαντική πληροφορία είναι η ανοσοχρώση για το CD20 αντιγόνο, δεδομένου ότι το 10% των DLBCL είναι CD20⁻, ενώ υπάρχουν και

περιπτώσεις με μεικτή σύσταση του όγκου ως προς την έκφραση του CD20.³ Σε κάθε πλήρη ιστολογική εξέταση επιβάλλεται να αναγράφεται το ποσοστό θετικότητας του CD20 (τιμές >20% θεωρούνται σημαντικές).

Ένα ερώτημα που αφορά στους παθολογοανατόμους είναι η διάκριση μεταξύ DLBCL και Burkitt-like λεμφώματος, δεδομένου ότι υπάρχουν περιπτώσεις DLBCL με υψηλό μιτωτικό δείκτη (ki-67 >90%), παρόμοια ιστολογική εικόνα, ακόμη και την ίδια γενετική βλάβη (myc/IgH) με το λέμφωμα Burkitt.¹⁴ Η διάκρισή τους είναι μείζονος σημασίας, καθότι ο τρόπος θεραπείας αλλά και η πρόγνωση διαφέρουν ριζικά (τα myc⁺-DLBCL έχουν πτωχή πρόγνωση, με 5ετή επιβίωση 15–30%).¹⁵ Οι οριακές περιπτώσεις μεταξύ DLBCL και Burkitt-like μπορούν να διακριθούν με GEP, μολονότι αυτή η τεχνική δεν είναι προσιτή στην κλινική πράξη. Η μελέτη με FISH μπορεί να βοηθήσει, επειδή στις περιπτώσεις myc⁺-DLBCL ανευρίσκονται συνήθως και άλλες διαμεταθέσεις, π.χ. η t(14;18). Επί αμφιβολίας, τα λεμφώματα αυτά είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζονται με επιθετικά σχήματα τύπου Burkitt.

Κάποιοι ασθενείς με DLBCL είναι τελείως ασυμπτωματικοί και η λεμφαδενοπάθεια μπορεί να προϋπήρχε για αρκετό διάστημα χωρίς κλινικά σημεία αύξησης του μεγέθους. Τα λεμφώματα αυτά αντιπροσωπεύουν μια υποομάδα DLBCL με «λιγότερο επιθετική» συμπεριφορά και καλύτερη πρόγνωση. Αυτό δεν είναι παράξενο, αν ληφθεί υπ' όψιν η ετερογένεια της νόσου. Οπωσδήποτε, κάθε περίπτωση DLBCL, άσχετα με τα κλινικά χαρακτηριστικά, πρέπει πάντοτε να αντιμετωπίζεται με συνδυασμένη χημειοθεραπεία.

2.2. Εκτίμηση των παραγόντων του ασθενούς και καταγραφή τους

Για καθαρά ιατρικούς λόγους, οι ασθενείς με DLBCL διακρίνονται σε «νέους» (<60 ετών) και «ηλικιωμένους» (≥60 ετών). Οι ασθενείς ηλικίας 60–65 ετών ονομάζονται «νεότεροι ηλικιωμένοι» και, όπως έδειξε η γαλλική ομάδα GELA, μπορούν να αντιμετωπιστούν όπως και οι ασθενείς ηλικίας <60 ετών. Οι ασθενείς >80 ετών ονομάζονται «πολύ ηλικιωμένοι». Ακολούθως, εκτιμάται η κατάσταση ικανότητας του ασθενούς (πίν. 4) και τα συνοδά προβλήματα υγείας. Απλές εργαστηριακές εξετάσεις με μεγάλη προγνωστική σημασία και χρησιμότητα για την παρακολούθηση είναι η ΤΚΕ, η LDH, η β₂-μικροσφαιρίνη και η λευκωματίνη. Δεν πρέπει να λησμονείται ο έλεγχος για HIV-λοίμωξη και ο προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών ορού. Χρήσιμος είναι και ο προκαταρκτικός έλεγχος με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ή υπερηχογράφημα καρδιάς.

Πίνακας 4. Κλίμακα απόδοσης κατά Zubrod (ECOG).

| Βαθμός | Κατάσταση ικανότητας (performance status) |
|--------|---|
| 0 | Ασυμπτωματικός |
| 1 | Συμπτωματικός αλλά πλήρης δραστηριότητα |
| 2 | Συμπτωματικός, περιπατητικός, ικανός για αυτοεξυπηρέτηση αλλά όχι για εργασία Κλινήρης <50% της ημέρας |
| 4 | Συμπτωματικός, ικανός για περιορισμένη αυτοεξυπηρέτηση Κλινήρης ή σε καρέκλα ≥50% της ημέρας |
| 5 | Ανίκανος να αυτοεξυπηρετηθεί. Καθηλωμένος κλινήρης |

2.3. Εκτίμηση της έκτασης (φορτίου) της νόσου

Η έκταση της νόσου μπορεί να εκτιμηθεί με το Ann Arbor σύστημα σταδιοποίησης (πίν. 5, εικ. 1), που βασίστηκε σε μελέτες των Karlan και Rosenberg σχετικά με τη διασπορά της νόσου του Hodgkin (HD)¹⁶ και αναπτύχθηκε για τη σταδιοποίηση της HD, ενώ αργότερα υιοθετήθηκε για τα επιθετικά λεμφώματα. Έπεται λοιπόν ότι έχει συγκεκριμένες αδυναμίες, δεδομένου ότι τα DLBCL διασπείρονται με διαφορετικό τρόπο και συχνά είναι εξαρχής γενικευμένα. Οι επιπολής λεμφαδενικές διογκώσεις μετρούνται με υποδεκάμετρο σε δύο διαστάσεις και καταγράφονται για να χρησιμοποιηθούν ως μέτρο ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η σταδιοποίηση γίνεται με τη χρήση αξονικής τομογραφίας (CT) ενισχυμένης με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού και την οστεομυελική βιοψία, ενώ συμπληρώνεται με επεμβατικές μεθόδους, π.χ. ενδοσκοπήσεις, ανάλογα με τις κλινικές ενδείξεις. Το σκιαγραφικό είναι απαραίτητο για την ανάδειξη διηθημάτων σε ήπαρ και σπλήνα, επειδή στα παρεγχυματικά όργανα η CT χωρίς σκιαγραφικό έχει μικρή ευαισθησία. Οι διογκωμένοι λεμφαδένες και τα αθροίσματα (block) λεμφαδένων καταγράφονται ως γινόμενο δύο διαστάσεων (ένας λεμφαδένας θεωρείται παθολογικά διογκωμένος όταν η μέγιστη διάμετρος του είναι ≥1,5 cm).¹⁷

Κάποια ζητήματα που αφορούν στην Ann Arbor ταξινόμηση των DLBCL πρέπει να τονιστούν ιδιαίτερα: (α) Ο ορισμός της ογκώδους νόσου (bulky) διαφέρει από τον κλασικό ορισμό της HD και ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Ένα λεμφαδενικό block ορίζεται ως ογκώδες άλλοτε όταν η μέγιστη διάμετρος του είναι ≥7,5 cm και άλλοτε όταν είναι ≥5 cm. Κάποιοι θεωρούν τα 10 cm ως το όριο της ογκώδους νόσου, όμως αυτή η ομάδα μάλλον πρέπει να ορίζεται ως πολύ ογκώδης (very bulky). Στην κλινική πράξη, τα ≥7,5 cm θεωρούνται ως ογκώδη. (β) Τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα ταξινομούνται κατά Ann Arbor εκτός από εκείνα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και του πεπτικού

Πίνακας 5. Σύστημα σταδιοποίησης Ann Arbor και οι τροποποιήσεις στο Cotswold (1989).

| | |
|------------|---|
| Στάδιο I | Προσβολή μίας μεμονωμένης λεμφαδενικής περιοχής ή λεμφικής δομής (π.χ. σπλήνας, δακτύλιος Waldayer, θύμος) ή παρουσία μίας μεμονωμένης και εντοπισμένης εξωλεμφαδενικής εστίας (E) |
| Στάδιο II | Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια περιοχή του διαφράγματος. Ο αριθμός των περιοχών ορίζεται με δείκτη, π.χ. II3 ή Παρουσία μίας εντοπισμένης εξωλεμφαδενικής εστίας (E) με συμμετοχή μίας ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια πλευρά του διαφράγματος ή Προσβολή δύο ή περισσότερων εντοπισμένων εξωλεμφαδενικών εστιών (E) με ή χωρίς συμμετοχή μίας ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια πλευρά του διαφράγματος |
| Στάδιο III | Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών ή λεμφικών δομών και στις δύο πλευρές του διαφράγματος. III1: Με ή χωρίς σπληνικού, περιπυλαίου, κοιλιακής αορτής, πυλαίου (πνευμόνων) λεμφαδένας. III2: Παραοαρτηκί, έσω λαγόνιοι, μεσεντέριοι ή Προσβολή μίας ή περισσότερων εντοπισμένων εξωλεμφαδενικών εστιών (E) με ή χωρίς συμμετοχή μίας ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών και στις δύο πλευρές του διαφράγματος |
| Στάδιο IV | Διάσπαρτη συμμετοχή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών οργάνων με ή χωρίς προσβολή λεμφαδένων. Η προσβολή ήπατος ή μυελού είναι πάντοτε στάδιο IV |

A: Χωρίς συστηματικά συμπτώματα

B: Παρουσία απώλειας βάρους >10% τους τελευταίους 6 μήνες ή και

Πυρετός >38 °C (απουσία λοίμωξης) ή και

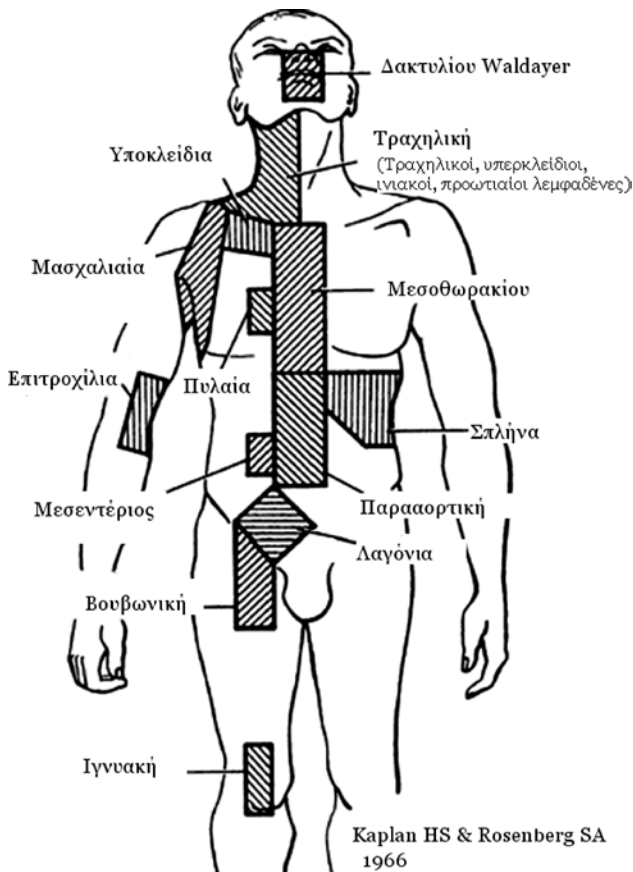
Έντονες νυχτερινές εφιδρώσεις που δεν ερμηνεύονται διαφορετικά

Λεμφικός ιστός (N): Λεμφαδένας, σπλήνας, θύμος, δακτύλιος Waldayer

Εξωλεμφικός ιστός (E): Ανατομικά άμεσα παρακείμενος εξωλεμφικός ιστός κατά συνέχεια ή εγγύς γνωστής λεμφικής περιοχής ή ενδογενής ανάπτυξη λεμφωματικού ιστού εντοπισμένα σε έναν εξωλεμφικό ιστό. Δύο ή τρεις εξωλεμφικές εκδηλώσεις είναι στάδιο II ή III. Παραδείγματα εξωλεμφικών εντοπίσεων: Οφθαλμικός κόγχος, παραρρίνιοι κόλποι, ρινική κοιλότητα, στοματική κοιλότητα (εκτός από Waldayer), γλώσσα, σιελογόνιο αδένες θυρεοειδής, υπεζωκότας, μαστοί, περιτόναιο, πάγκρεας, επινεφρίδια, νεφροί, ουροδόχος κύστη, όρχεις, ωθήκες, μήτρα, μαλακοί ιστοί, οστά, κεντρικό νευρικό σύστημα

S: Προσβολή σπλήνα, X: Ογκώδης νόσος (bulky)

σωλήνα, για τα οποία έχουν αναπτυχθεί ειδικά συστήματα σταδιοποίησης. (γ) Πολλές φορές απαιτείται η διενέργεια οσφυονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ) για τη διάγνωση. Αυτό γίνεται όταν υπάρχουν σχετικά συμπτώματα ή και επί απουσίας συμπτωμάτων σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο διασποράς στο ΚΝΣ (προσβολή όρχεων στους άνδρες και μαστών-ωθηκών στις γυναίκες, προσβολή σκληράς υπερώας ή και παραρρίνιων κόλπων, διήθηση μυελού των οστών, λευχαιμικό DLBCL, HIV-λέμφωμα, μάζες επισκληρίδιες ή παρασπονδυλικές, προσβολή οφθαλμού ή οφθαλμικού κόγχου).^{18,19} Τονίζεται ότι ο μυελός πρέπει να διηθείται από μεγάλα κύτταρα (σύμφωνο, concordant λέμφωμα), επειδή –ενίστε– σε περιπτώσεις DLBCL το



Εικόνα 1. Οι λεμφαδενικές περιοχές στην Ann Arbor.

μυελικό διήθημα αποτελείται από μικρά λεμφοκύτταρα (ασύμφωνο, *discordant* λέμφωμα). Γενικά, οι ασθενείς με εκτεταμένη νόσο, >1 εξωλεμφαδενική εντόπιση, και υψηλή LDH πρέπει να υποβάλλονται σε ΟΝΠ.²⁰

2.4. Λειτουργική απεικόνιση με μεθόδους πυρηνικής Ιατρικής

Εδώ, περιλαμβάνονται το FDG-PET scan (fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography) και το σπινθηρογράφημα με gallium-67. Το PET scan υπερέχει του σπινθηρογραφήματος με Ga-67 και είναι απλούστερο στην εφαρμογή του (συνήθως με το γάλλιο απαιτούνται και όψιμες λήψεις μετά από 48 ώρες). Η ευαισθησία και η ειδικότητά του υπερβαίνουν τις αντίστοιχες της CT κατά 15% περίπου, ενώ ο συνδυασμός τους (PET/CT scan) προσφέρει πολύ καθαρές εικόνες και παρέχει τη δυνατότητα για μια ακριβή ανατομική-λειτουργική αντιστοίχιση.²¹ Παρόλο που το PET είναι ανώτερο από κάθε άλλη απεικονιστική μέθοδο, δεν συστήνεται για την αρχική σταδιοποίηση των ασθενών εκτός από τα κλινικά πρωτόκολλα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι αν και με το PET μπορεί να υπάρξει αλλαγή

σταδίου (up-staging 20%, down-staging 3%), η πιθανότητα αυτή η αλλαγή να αλλάξει τον τρόπο θεραπείας είναι μικρή (<8%).^{21,22} Οι τρέχουσες οδηγίες στους ασθενείς με DLBCL συστήνουν να γίνεται κατά προτίμηση PET scan στη διάγνωση, όχι για λόγους σταδιοποίησης, αλλά για να υπάρχει ένα μέτρο σύγκρισης (baseline PET) για τις επόμενες εκτιμήσεις.²³ Ο ρόλος του PET κατά τη διάρκεια της θεραπείας (ενδιάμεσο-interim PET) μετά από δύο συνήθως κύκλους (PET-2), αν και σύμφωνα με κάποιους ερευνητές έχει σημαντική πρόγνωση αξία, δεν συστήνεται παρά μόνο εντός κλινικής μελέτης.^{23,24}

Πολλά ζητήματα που αφορούν στο PET παραμένουν αμφιλεγόμενα. Ακόμη και ο ορισμός του θετικού-αρνητικού σπινθηρογραφήματος δεν έχει καθολική αποδοχή. Η οπτική εκτίμηση –παθολογική πρόσληψη FDG μεγαλύτερη από αυτή των περιβαλλουσών δομών– είναι η προτιμώμενη μέθοδος, ενώ οι τεχνικές ποσοτικοποίησης της πρόσληψης FDG (standardized uptake value, SUV) έχουν εφαρμογή κυρίως για τα ενδιάμεσα PET scans (το όριο SUVmax για το διαχωρισμό κακοήθους-καλοήθους βλάβης θεωρείται το 2,5 και είναι πιο σίγουρο με μεγαλύτερες τιμές SUV).^{22,23} Στο τέλος της θεραπείας πρέπει να γίνεται PET scan για την εκτίμηση της ύφεσης, καθώς με τα νέα κριτήρια ανταπόκρισης το αρνητικό PET είναι αναγκαία προϋπόθεση για τον ορισμό της πλήρους ύφεσης (complete remission, CR).^{17,23}

2.5. Εκτίμηση προγνωστικών παραγόντων – ομάδες κινδύνου

Γίνεται ταυτόχρονα με τη σταδιοποίηση Ann Arbor και ουσιαστικά πρόκειται για τον υπολογισμό του διεθνούς προγνωστικού δείκτη (IPI score), που διακρίνει τους ασθενείς σε τέσσερις ομάδες κινδύνου με διαφορετική πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία εφόδου και διαφορετικό προσδόκιμο επιβίωσης (πίν. 6).²⁵ Το IPI score δεν είναι απλά ένα προγνωστικό μοντέλο αλλά και ένα βοήθημα για τον ορθολογικό θεραπευτικό σχεδιασμό. Για τους νέους ασθενείς (<60 ετών), καλύτερη ομαδοποίηση επιτυγχάνεται με το προσαρμοσμένο IPI score (age-adjusted IPI, aalPI) (πίν. 7).²⁵ Με την είσοδο του rituximab (R) στην κλινική το 1998 βελτιώθηκαν τα αποτελέσματα σε κάθε κατηγορία κατά 15% περίπου. Αργότερα, φάνηκε ότι ίσως υπάρχει επίδραση και στον τρόπο υπολογισμού του IPI. Έτσι, το ινστιτούτο της British Columbia πρότεινε το αναθεωρημένο IPI (revised, R-IPI) (πίν. 8).²⁶ Αν και είναι πιθανό το R-IPI να επικρατήσει, προς το παρόν το IPI για τους ασθενείς ηλικίας ≥60 ετών και το aalPI για τους ασθενείς <60 ετών παραμένουν τα ισχυρότερα προγνωστικά εργαλεία.

Μεγάλο ενδιαφέρον υπάρχει για την αναγνώριση

Πίνακας 6. Το IPI score (1993). Προγνωστικοί παράγοντες: Ηλικία >60, PS (ECOG) ≥2, LDH >φυσιολογική, στάδιο Ann Arbor III ή IV, εξωλεμφαδενικές εστίες ≥2

| Κατηγορία κινδύνου | Προγνωστικοί παράγοντες | % των ασθενών | CR rate, % | 5ετές PFS, % | 5ετής επιβίωση, % |
|-----------------------------|-------------------------|---------------|------------|--------------|-------------------|
| Χαμηλού κινδύνου | 0, 1 | 35 | 87 | 70 | 73 |
| Χαμηλού-ενδιάμεσου κινδύνου | 2 | 27 | 67 | 50 | 51 |
| Υψηλού-ενδιάμεσου κινδύνου | 3 | 22 | 55 | 49 | 43 |
| Υψηλού κινδύνου | 4, 5 | 16 | 44 | 40 | 26 |

Πίνακας 7. Το aalPI score (ισχύει για ασθενείς ηλικίας <60 ετών) (1993). Προγνωστικοί παράγοντες: PS (ECOG) ≥2, LDH >φυσιολογική, στάδιο Ann Arbor III ή IV.

| Κατηγορία κινδύνου | Προγνωστικοί παράγοντες | % των ασθενών | CR rate, % | 5ετές PFS, % | 5ετής επιβίωση, % |
|-----------------------------|-------------------------|---------------|------------|--------------|-------------------|
| Χαμηλού κινδύνου | 0 | 22 | 92 | 86 | 83 |
| Χαμηλού-ενδιάμεσου κινδύνου | 1 | 32 | 78 | 66 | 69 |
| Υψηλού-ενδιάμεσου κινδύνου | 2 | 32 | 57 | 53 | 46 |
| Υψηλού κινδύνου | 3 | 14 | 46 | 58 | 32 |

Πίνακας 8. Το R-IPI score (2007).

| Κατηγορία κινδύνου | Προγνωστικοί παράγοντες | % των ασθενών | 4ετής επιβίωση, % |
|---------------------|-------------------------|---------------|-------------------|
| Χαμηλού κινδύνου | 0 | 10 | 92 |
| Ενδιάμεσου κινδύνου | 1, 2 | 45 | 82 |
| Υψηλού κινδύνου | 3, 4, 5 | 45 | 58 |

αξιόπιστων βιολογικών δεικτών που να ερμηνεύουν την ετερογένεια των DLBCL και να διαθέτουν προγνωστική σημασία. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν η μελέτη της έκφρασης των Bcl-2, Bcl-6, p53, Ki-67 και CD5 στις ιστολογικές τομές, τα επίπεδα των κασπασών και κυτταροκινών στον ορό, καθώς και ο διαχωρισμός σε GC και ABC-like τύπους.^{5-7,27,28} Είναι πλέον γνωστό ότι η θεραπεία με R επηρεάζει την αξία των βιολογικών δεικτών. Η GELA έδειξε ότι το R εξαφανίζει την αρνητική προγνωστική σημασία της έκφρασης Bcl-2 και ότι η ανοσοχημειοθεραπεία ωφέλησε κυρίως τους ασθενείς των οποίων ο όγκος υπερέκφραζε Bcl-2.^{29,30} Η υπερέκφραση Bcl-2 συναντάται κυρίως στα ABC-like λεμφώματα και έτσι προτάθηκε ότι το R ευνοεί κυρίως τα ABC-like λεμφώματα. Αντίθετα, οι Bcl-6⁺ όγκοι –κυρίως GC λεμφώματα– είναι καλύτερης πρόγνωσης και δεν ωφελούνται ιδιαίτερα από την προσθήκη R.^{31,32} Τα αποτελέσματα αυτά έχουν δεχθεί ισχυρή κριτική και οπωσδήποτε δεν μπορεί να συστηθεί η χρησιμοποίηση του R μόνο στους Bcl-2⁺ ασθενείς. Η καταγραφή των βιολογικών δεικτών χρησιμοποιείται κυρίως για αναδρομική μελέτη

των ασθενών, αφού δεν έχει ακόμη αποδειχθεί ότι μπορούν να επηρεάσουν τη θεραπευτική στρατηγική.

Στο IPI score δεν υπολογίζεται η ογκώδης νόσος που έχει αρνητική προγνωστική σημασία, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με νόσο περιορισμένου σταδίου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχει ομοιογενής ορισμός της ογκώδους νόσου, ενώ και οι περιπτώσεις αυτές μερικά καλύπτονται από την αυξημένη τιμή LDH, που δηλώνει νόσο με αυξημένο φορτίο ή και βραχύ χρόνο πολλαπλασιασμού. Το μεγάλο πρόβλημα με τις ογκώδεις μάζες σε κάθε τύπο λεμφώματος είναι ότι η χημειοθεραπεία και η ανοσοθεραπεία δεν επιτυγχάνουν καλή διείσδυση εξαιτίας της κακής αιμάτωσης και των περιοχών νέκρωσης. Η ακτινοθεραπεία κρίνεται αναγκαία σε κάθε περίπτωση ογκώδους DLBCL και πάντοτε μαζί με το IPI πρέπει να καταγράφεται εάν ο ασθενής είχε ογκώδη νόσο στη διάγνωση.

Συνοψίζοντας τα ανωτέρω σχετικά με την αρχική προσέγγιση του ασθενούς με DLBCL, θα επιμεινουμε στην αναγκαιότητα μιας έγκυρης και σαφούς ιστολογικής διάγνωσης από έναν έμπειρο αιμοπαθολογοανατόμο. Η ετερογένεια του DLBCL ως προς την κλινική συμπεριφορά και την πρόγνωση είναι δεδομένη. Το IPI score προσπαθεί να προβλέψει αυτή την ετερογένεια και διαχωρίζει τους ασθενείς, με τελικό σκοπό μια προσαρμοσμένη θεραπεία που προσφέρει τις μεγαλύτερες πιθανότητες ίασης. Οι πληροφορίες από την ανάλυση του γονιδιακού προφίλ των κυττάρων, οι βιολογικοί προγνωστικοί δείκτες και το ενδιάμεσο PET, αν και υπόσχονται πολλά, προς το παρόν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προσαρμογή της θεραπείας παρά μόνο στις κλινικές μελέτες.

3. Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΧΥΤΟ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ ΛΕΜΦΩΜΑ

3.1. Γενικές αρχές

Στην επιλογή της θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η ηλικία του ασθενούς, η κατάσταση ικανότητας και η παρουσία συνοδών νοσημάτων που μπορεί να επηρεάσουν την ανοχή στην τοξικότητα της χημειοθεραπείας. Οι προγνωστικοί παράγοντες (IPI score) είναι καθοριστικοί για το θεραπευτικό σχεδιασμό. Οι ασθενείς με σοβαρά ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης (<40%) αποτελούν πρόβλημα λόγω αντένδειξης των ανθρακυκλινών. Η επιλογή σχήματος σε αυτές τις περιπτώσεις είναι διαφορετική (π.χ. CNOP) και επιβάλλεται παρακολούθηση από καρδιολόγο και ενδιάμεσες μετρήσεις του κλάσματος εξώθησης.

Οι μειώσεις των δόσεων πρέπει οπωσδήποτε να αποφεύγονται στη θεραπεία του DLBCL. Αντίθετα, η κλιμάκωση της δόσης στα ενισχυμένα σχήματα οδηγεί σε καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης και επιβίωσης.^{33,34} Στους τέσσερις, συνήθως, κύκλους της θεραπείας γίνεται επανεκτίμηση της νόσου. Όσοι ασθενείς έχουν πετύχει CR, τυπικά λαμβάνουν δύο επιπρόσθετους κύκλους. Ωστόσο, μερικές ομάδες χρησιμοποιούν εξαρχής οκτώ κύκλους για όλους τους ασθενείς. Η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος γίνεται με καλά καθορισμένα κριτήρια ανταπόκρισης (πίν. 9).¹⁷

3.2. Καθορισμός θεραπευτικών ομάδων

Οι αμερικανικές ομάδες SWOG (South West Oncology Group) και ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), στο σχεδιασμό των πρωτοκόλλων τους, συνήθως διακρίνουν

τους ασθενείς με DLBCL σε τρεις υποομάδες:^{35,36} (α) *Ασθενείς με εντοπισμένη ή περιορισμένου σταδίου ή πρώιμου σταδίου νόσο* (localized, limited or early stage, low-stage disease). Γενικά, οι ανωτέρω ορισμοί θεωρούνται ισοδύναμοι. (β) *Ασθενείς με εκτεταμένη ή προχωρημένη νόσο* (disseminated ή advanced disease). (γ) *Ασθενείς με ανθεκτική νόσο και ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από μια αρχική ύφεση*. Αυτή η κατηγοριοποίηση ισχύει τόσο για τους νέους όσο και για τους ηλικιωμένους, αν και σε κάθε κατηγορία υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η αντιμετώπιση μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την ηλικία. Ως *εντοπισμένη νόσος* θεωρείται το στάδιο I και επιλεγμένοι ασθενείς σταδίου II με φυσιολογική LDH και χωρίς ογκώδη λεμφαδενοπάθεια. Ως *εκτεταμένη νόσος* θεωρούνται τα στάδια III, IV και από πολλούς το στάδιο II Bulky (όπως προκύπτει από δεδομένα της εποχής της Working Formulation). Η ταξινόμηση αυτή μειονεκτεί, κυρίως λόγω του γεγονότος ότι το στάδιο Ann Arbor, με τις δεδομένες αδυναμίες του για τα DLBCL, δεν επιτυγχάνει από μόνο του τον ακριβέστερο διαχωρισμό. Η αδυναμία του είναι περισσότερο εμφανής στους ασθενείς σταδίου II και στους ηλικιωμένους, ενώ ήδη έγινε σαφές ότι δεν υπάρχει ομοιογένεια στους ορισμούς εντοπισμένης και εκτεταμένης νόσου.

Μια άλλη στρατηγική διακρίνει τέσσερις κατηγορίες με βάση την ηλικία και τον υπολογισμό του aalPI score:³⁷⁻³⁹ (α) *Νέοι ασθενείς ευνοϊκής πρόγνωσης με aalPI 0,1* (good prognosis, favourable). Οι ασθενείς αυτοί, σύμφωνα με το aalPI, ανήκουν στην προγνωστική ομάδα χαμηλού-ενδιάμεσου κινδύνου. Αν και πρόκειται για μια σαφή ομάδα, μπορούμε να διακρίνουμε περαιτέρω τους ασθενείς με *πολύ εντοπισμένη ή πολύ ευνοϊκή νόσο* (very limited, very

Πίνακας 9. Τα αναθεωρημένα κριτήρια ανταπόκρισης για τα λεμφώματα (2007).

| Ανταπόκριση | Ορισμός | Λεμφαδένες | Σπλήνας, ήπαρ | Μυελός οστών |
|-------------------------------|--|--|---|---|
| Πλήρης ύφεση (CR) | Εξαφάνιση όλων των στοιχείων της νόσου | Μάζα οποιουδήποτε μεγέθους εφόσον είναι PET (-) | Μη ψηλαφητά, εξαφάνιση οζιδίων | Η επαναληπτική βιοψία είναι (-) |
| Μερική ύφεση (PR) | Ελάττωση της μετρήσιμης νόσου και όχι νέα σημεία προσβολής | ≥50% ελάττωση των διαστάσεων στις έξι κυρίαρχες μάζες και όχι αύξηση των διαστάσεων των υπολοίπων αδένων. Μία ή περισσότερες μάζες είναι PET (+) σε σημεία (+) πριν από την έναρξη της θεραπείας | ≥50% ελάττωση των διαστάσεων των οζιδίων (ή του μονήρους οζιδίου), όχι αύξηση του μεγέθους ήπατος, σπλήνα | |
| Σταθερή νόσος (SD) | Κατάσταση νόσου που δεν πληροί τα κριτήρια CR/PR ή PD | PET (+) μάζες σε σημεία που ήταν (+) πριν από τη θεραπεία και μη εμφάνιση νέων βλαβών στη CT ή στο PET | | |
| Υποτροπή ή πρόοδος νόσου (PD) | Εμφάνιση οποιασδήποτε νέας βλάβης ή ≥50% αύξηση των διαστάσεων των προϋπαρχουσών βλαβών από τις αρχικές διαστάσεις | Εμφάνιση οποιασδήποτε νέας βλάβης- νέων βλαβών >1,5 cm ή ≥50% αύξηση των διαστάσεων περισσότερων από μίας προϋπαρχουσών βλαβών. Οι βλάβες είναι PET (+) | >50% αύξηση από τις αρχικές διαστάσεις των προϋπαρχουσών βλαβών | Νέα εντόπιση της νόσου στο μυελό ή υποτροπιάζουσα διήθηση |

good prognosis or very favourable) με aalPI 0 από τους υπόλοιπους με ένα δυσμενή προγνωστικό παράγοντα (aalPI 1), που συνήθως είναι η αυξημένη LDH. (β) *Νέοι ασθενείς δυσμενούς πρόγνωσης με aalPI 2,3* (poor risk, poor prognosis). (γ) *Ηλικιωμένοι ασθενείς* και (δ) *Ασθενείς με ανθεκτική νόσο και ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από μια αρχική ύφεση*. Η τακτική που ακολουθούμε βασίζεται στο δεύτερο διαχωρισμό.

3.2.1. *Νέοι ασθενείς ευνοϊκής πρόγνωσης* (good prognosis) (aalPI 0,1). Αποτελούν περίπου το 20% των περιπτώσεων DLBCL. Η πιθανότητα ίασής τους με σύγχρονους συνδυασμούς είναι 80–90%. Στο παρελθόν, οι ασθενείς με περιορισμένο στάδιο νόσου αντιμετωπιζόνταν μόνο με ακτινοβολία (RT) και στο 40% επιτυγχανόταν μακρά επιβίωση.⁴⁰ Για να επιτευχθεί όμως έλεγχος της νόσου, το πεδίο της ακτινοθεραπείας ήταν εκτεταμένο (extended field, EF) και οι δόσεις της ακτινοβολίας μεγάλες (45–50 Gy). Αργότερα, φάνηκε ότι δεν υφίσταται θεραπεία ακόμη και ενός προσβεβλημένου λεμφαδένα χωρίς πολυχημειοθεραπεία περιέχουσα ανθρακυκλίνη. Έτσι, οι ασθενείς με εντοπισμένη νόσο που έλαβαν ένα σύντομο σχήμα χημειοθεραπείας ακολουθούμενο από τοπική RT (involved field, IFRT) είχαν σταθερά καλύτερη πορεία από όσους έλαβαν μόνο EFRT.^{41,42}

Οι Miller et al, σε μια μελέτη της SWOG, συνέκριναν τους τρεις κύκλους CHOP και ακολούθως IFRT (30–45 Gy) με το πλήρες πρόγραμμα του CHOP (οκτώ κύκλοι) σε ασθενείς περιορισμένου σταδίου κάθε ηλικίας.⁴³ Στην αρχική εκτίμηση φάνηκε ότι η συνδυασμένη θεραπεία υπερείχε της μεμονωμένης χημειοθεραπείας τόσο στην αποτελεσματικότητα όσο και στην τοξικότητα. Το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (progression free survival, PFS) στα 5 έτη ήταν 76% έναντι 67%, ενώ η ολική επιβίωση (overall survival, OS) ήταν 82% έναντι 74%, υπέρ της συνδυασμένης θεραπείας. Έτσι, η συνδυασμένη θεραπεία (σχήμα Miller) επικράτησε ως η θεραπεία εκλογής των DLBCL περιορισμένου σταδίου στις ΗΠΑ. Ωστόσο, μια μεταγενέστερη ανασκόπηση της μελέτης στα 9 χρόνια έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην OS μεταξύ των δύο σκελών λόγω του αυξημένου ποσοστού όψιμων συστηματικών υποτροπών στο σκέλος της συνδυασμένης θεραπείας.⁴⁴ Φαίνεται λοιπόν ότι οι τρεις κύκλοι CHOP δεν επαρκούν για να εκριζώσουν το νεοπλασματικό κλώνο.

Στη μελέτη της ECOG, ενήλικες ασθενείς κάθε ηλικίας με επιθετικό λέμφωμα περιορισμένου σταδίου, συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με ογκώδη νόσο (I, II Bulky), αντιμετωπίστηκαν με οκτώ κύκλους CHOP. Όσοι πέτυχαν CR τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ή όχι επιπλέον IFRT 30

Gy.⁴⁵ Τα αποτελέσματα έδειξαν μικρό μόνο όφελος της συμπληρωματικής RT στη διάρκεια της ύφεσης, ενώ η επιβίωση ήταν ίδια. Η μελέτη αυτή έθεσε υπό αμφισβήτηση τη θέση της RT στο DLBCL πρώιμου σταδίου, ακόμα και στην ογκώδη νόσο, όπου η θέση της συμπληρωματικής RT αποτελούσε δόγμα.

Η γαλλική GELA τυχαιοποίησε νέους ασθενείς με εντοπισμένο DLBCL πολύ ευνοϊκής πρόγνωσης (aalPI 0) να λάβουν είτε το σχήμα Miller (CHOP×3 και IFRT) είτε εντατική χημειοθεραπεία με το συνδυασμό ACVBP (adriamycin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisone) × 3 κύκλους και ακολούθως θεραπεία σταθεροποίησης (μεθοτρεξάτη, ετοποσιδή, ιφωσφαμίδη, αρασιτίνη) χωρίς συμπληρωματική RT.⁴⁶ Ο συνδυασμός ACVBP αποδείχθηκε περισσότερο αποτελεσματικός. Ωστόσο, ήταν αρκετά περίπλοκος αλλά και περισσότερο τοξικός για ασθενείς με τόσο περιορισμένη και ευνοϊκής πρόγνωσης νόσο και γι' αυτόν το λόγο δεν επικράτησε διεθνώς.

Η γερμανική ομάδα βασίστηκε στην υπόθεση του Skipper^{47,48} και προσπάθησε να βελτιώσει τα αποτελέσματα, μελετώντας συστηματικά την επίδραση της αύξησης των δόσεων με ή χωρίς προσθήκη ετοποσιδής (E) (dose-intense, DI), καθώς και της συντόμευσης του μεσοδιαστήματος των κύκλων του CHOP (dose-dense, DS). Τα DI και DS πρωτόκολλα είναι τοξικά και απαιτούν την υποστήριξη κυτταροκινών (EPO και G-CSF). Για το CHO(E)P-14 προβλέπεται χορήγηση G-CSF κατά τις ημέρες 4–13. Επιπλέον, επειδή συνοδεύονται από μεγάλη συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων (10–14% διάμεση πνευμονία), είναι απαραίτητη η χημειοπροφύλαξη με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (TMP/SMX), ακυκλοβίρη και κινολόνη. Η NHL-B1 μελέτη σε νέους ασθενείς με φυσιολογική LDH συνέκρινε τους έξι κύκλους CHOP και CHOP-14, με ή χωρίς ετοποσιδή. Σε όλους τους ασθενείς με εξωλεμφαδενική ή ογκώδη νόσο χορηγήθηκε IFRT 30–40 Gy.⁴⁹ Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η βελτίωση της επιβίωσης με τα CHO(E)P-14 σχήματα ήταν περίπου 5% σε σχέση με το CHOP (85% έναντι 79%). Το CHOEP-14 ήταν ο πιο αποτελεσματικός αλλά και ο πλέον τοξικός συνδυασμός. Έτσι, το CHOP-14 προτάθηκε, τελικά, ως θεραπεία εκλογής για τους νέους ασθενείς ευνοϊκής πρόγνωσης. Η μελέτη έδειξε ότι οι έξι κύκλοι χημειοθεραπείας χωρίς ακτινοβολία –εκτός της ογκώδους ή της εξωλεμφαδενικής νόσου– είναι αξιόπιστη θεραπεία στα περιορισμένα στάδια. Η προσθήκη ετοποσιδής δεν βελτιώνει την επιβίωση και έχει το σοβαρό μειονέκτημα της λευχαιμογένεσης. Συνεπώς, δεν μπορεί να προταθεί για τους ασθενείς με λέμφωμα ευνοϊκής πρόγνωσης.

Η πραγματική πρόοδος στη θεραπευτική των DLBCL συντελέστηκε με την εισαγωγή της ανοσοθεραπείας στην

κλινική πράξη. Το rituximab (R) χρησιμοποιήθηκε αρχικά στα οζώδη λεμφώματα, ενώ στα DLBCL καθιερώθηκε το 2000 με τη μελέτη-ορόσημο της GELA, η οποία αφορούσε σε ηλικιωμένους ασθενείς.⁵⁰ Σε νέους ασθενείς ευνοϊκής πρόγνωσης, δύο μελέτες τεκμηρίωσαν το όφελος της ανοσοχημειοθεραπείας. Η SWOG έδειξε ότι σε ασθενείς με νόσο πολύ εντοπισμένου σταδίου που έλαβαν το συνδυασμό R/CHOP × 3 και ακολούθως IFRT 30–40 Gy, τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά (PFS και OS 95% στα 2,5 έτη).⁵¹ Η πολυκεντρική μελέτη MInT σε νέους ασθενείς με νόσο ευνοϊκής πρόγνωσης (aaPI 0,1) βασίστηκε στα ευρωπαϊκά πρότυπα αποφυγής της RT –εκτός της ογκώδους ή της εξωλεμφαδενικής νόσου– και συνέκρινε έξι κύκλους CHOP-like (CHOP, CHOEP, MACOP-B, ανάλογα με το κέντρο) με έξι κύκλους R/CHOP-like. Η υπεροχή της ανοσοχημειοθεραπείας ήταν σημαντική (στα τρία έτη: OS 95% έναντι 86%).⁵² Η MInT έδειξε ότι και στην εποχή του R η προσθήκη ετοποσιδης δεν προσφέρει παρά μόνο αθροίζει τοξικότητα και ότι οι έξι κύκλοι R/CHOP χωρίς RT ρουτίνας είναι μια άριστη επιλογή, απόλυτα επαρκής για τους νέους ασθενείς ευνοϊκής πρόγνωσης.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι δύο είναι τα καίρια ερωτήματα σχετικά με την επιλογή της καλύτερης θεραπείας για τους νέους ασθενείς με νόσο ευνοϊκής πρόγνωσης: Πρέπει αυτοί οι ασθενείς να λαμβάνουν RT; Πρέπει να λαμβάνουν περισσότερο εντατική χημειοθεραπεία από τον κλασικό συνδυασμό R/CHOP;

Πριν από τη χρησιμοποίηση RT πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται υπ' όψιν οι προτιμήσεις του ασθενούς, η εμπειρία του ακτινοθεραπευτή και βέβαια τα προβλήματα που μπορεί να δημιουργηθούν από την ακτινοβολήση περιοχών του σώματος, όπως είναι οι μαστοί (καρκίνωμα), η γυναικεία πύελος (μόνιμη αμηνόρροια, καρκίνος ωοθηκών) και η περιοχή των σιελογόνων αδένων (μόνιμη ξηροστομία, απώλεια δοντιών).³⁶ Σε αυτές τις θέσεις θα πρέπει να αποφεύγεται η RT, εκτός από τις περιπτώσεις ογκώδους νόσου. Η RT είναι λευχαιμιόγος, σε αντίθεση με το CHOP, όπου το ποσοστό MDS/AML είναι ιδιαίτερα χαμηλό. Η βέλτιστη δόση IFRT δεν έχει καθοριστεί (30–45 Gy) και εξαρτάται από το μέγεθος και τη θέση των λεμφαδένων. Σε περιπτώσεις όπου οι υψηλές δόσεις RT μπορεί να προκαλέσουν σημαντική νοσηρότητα, η εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας (περισσότεροι κύκλοι ή μεγαλύτερες δόσεις) μπορεί να επιτρέψει τη χορήγηση ανεκτών δόσεων RT. Γενικά, για τραχηλικούς αδένες τα 30–36 Gy IFRT είναι η συχνότερα χορηγούμενη δόση.

Η βραχεία χημειοθεραπεία τριών κύκλων του σχήματος Miller αποδείχθηκε ανεπαρκής για το μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου. Όμως και η έντονη χημειοθεραπεία

(ACVBP, CHOEP-14) μικρή μόνο βελτίωση στο κλασικό CHOP προσέφερε, με τίμημα την αυξημένη τοξικότητα σε ασθενείς ευνοϊκής πρόγνωσης. Οι έξι κύκλοι R/CHOP είναι ένα ελάχιστο τοξικό πρόγραμμα, που προσφέρει μακρά επιβίωση σε >90%.

Οι νέοι ασθενείς με νόσο πολύ ευνοϊκής πρόγνωσης (aaPI 0) πρέπει να επανεκτιμώνται μετά από τέσσερις κύκλους R/CHOP με CT, ιδανικά όμως και με PET scan. Αν ο ασθενής έχει πετύχει ύφεση ή έχει σημαντικά ανταποκρινόμενη νόσο, η καλύτερη ίσως επιλογή είναι ακόμη δύο κύκλοι R/CHOP (συνολικά έξι κύκλοι). Εναλλακτικά, η ύφεση μπορεί να σταθεροποιηθεί με IFRT 30–40 Gy, ανάλογα με το μέγεθος του όγκου και του προσβεβλημένου πεδίου, το οποίο δεν πρέπει να περιλαμβάνει το μαζικό αδέν, τη γυναικεία πύελος ή τους σιελογόνους αδένες. Στο τέλος, γίνεται επανεκτίμηση με PET scan. Ο ασθενής πρέπει να έχει πετύχει CR, επειδή η πλήρης ύφεση αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για μακρά επιβίωση. Στην περίπτωση όπου μετά από τους έξι κύκλους R/CHOP υπάρχει πρόσληψη FDG-γλυκόζης, η θεραπεία μπορεί να συμπληρωθεί με IFRT 30–36 Gy. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι τα εντατικοποιημένα σχήματα υπερέρχονται του R/CHOP, ειδικά γι' αυτή την ομάδα ασθενών με εντοπισμένη νόσο πολύ ευνοϊκής πρόγνωσης και ως εκ τούτου δεν μπορούν να συστηθούν εκτός κλινικών μελετών.^{36,53–55} Οι κίνδυνοι από την πρόσθετη τοξικότητα υπερβαίνουν τα πιθανά οφέλη. Εξαιρέση ίσως αποτελεί ο νέος ασθενής με το CD20⁺ DLBCL, ο οποίος μπορεί να αντιμετωπιστεί με έξι κύκλους CHOP-14.

Για τους νέους ασθενείς καλής πρόγνωσης με ένα δυσμενή προγνωστικό παράγοντα (δηλαδή aaPI 1) ή ογκώδη νόσο (στάδιο I ή II Bulky) απαιτείται διαφορετική προσέγγιση. Η πρόγνωση τους είναι ενδιάμεση και συνήθως έχουν 10ετή επιβίωση 65–70%. Αν και στην MInT υπήρχαν και νέοι ασθενείς με aaPI 1 που έλαβαν έξι κύκλους R/CHOP-like ή CHOP-like, σε μια μετα-ανάλυση οι ασθενείς με ένα δυσμενή παράγοντα ή και ογκώδη νόσο δεν είχαν τα ίδια καλά αποτελέσματα με τους ασθενείς χωρίς δυσμενείς παράγοντες.^{52,56} Τα DS και DI σχήματα δεν έχουν αποδείξει ότι βοηθούν αυτούς τους ασθενείς.^{53–55} Επίσης, σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε νέους ασθενείς με παρουσία δυσμενών παραγόντων, όπου χρησιμοποιήθηκε μεγαθεραπεία ως τμήμα της πρωτογενούς θεραπείας, δεν υπήρχε κάποιο όφελος από τη μεγαθεραπεία για τους ασθενείς με aaPI 1.⁵⁷ Φαίνεται ότι η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών πρέπει να αντιμετωπίζεται πιο επιθετικά με 6–8 κύκλους R/CHOP και συμπληρωματική IFRT 30–40 Gy σε ογκώδεις ή εξωλεμφαδενικές θέσεις. Η μελέτη Unfolder, που περιλαμβάνει ασθενείς αυτής της ομάδας (<60 ετών με aaPI 1 ή aaPI 0 αλλά bulky), εξετάζει εάν το R/CHOP-14

υπερέχει του R/CHOP και τα αποτελέσματά της αναμένονται με ενδιαφέρον.

3.2.2. *Νέοι ασθενείς δυσμενούς πρόγνωσης* (poor prognosis) (aaIPI 2, 3). Αποτελούν το 30% περίπου των περιπτώσεων DLBCL. Στις αρχές της δεκαετίας του 1970 φάνηκε ότι κάποιοι ασθενείς με εκτεταμένο διάχυτο επιθετικό λέμφωμα μπορούσαν να πετύχουν μακρά επιβίωση χωρίς νόσο με συνδυασμένη χημειοθεραπεία.^{58,59} Ακολούθησε ο σχεδιασμός του CHOP, το οποίο γρήγορα καθιερώθηκε ως η θεραπεία εκλογής των ασθενών με διάχυτο επιθετικό λέμφωμα.¹³ Την επόμενη δεκαετία, με την άνθιση της φαρμακολογίας και θεωρητικό υπόβαθρο την υπόθεση των Goldie και Coldman, δημιουργήθηκαν σύνθετοι συνδυασμοί «δεύτερης» ή «τρίτης γενιάς» (π.χ. M-BACOD, MACOP-B, ProMACE-CytaBOM), με τους οποίους αναφέρθηκαν εντυπωσιακά αποτελέσματα στις αρχικές, φάσης II, μελέτες.^{60–64} Ο αρχικός όμως ενθουσιασμός δεν δικαιώθηκε, όταν οι σύνθετοι συνδυασμοί συγκρίθηκαν με το CHOP σε μια κλασική μελέτη της SWOG, η οποία έδειξε, πέραν αμφιβολίας, ότι ο απλός συνδυασμός CHOP δεν μειονεκτεί των σύνθετων συνδυασμών.⁶⁵ Αντίθετα, οι τελευταίοι ήταν ιδιαίτερα τοξικοί και συνοδεύονταν από σημαντική θνητότητα (3–6%). Το ποσοστό των ασθενών με εκτεταμένο DLBCL που είναι ζωντανό στα τρία χρόνια μετά από οκτώ κύκλους CHOP ανέρχεται σε 50% και στα τέσσερα χρόνια σε 40%. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το CHOP επικράτησε ως η θεραπεία εκλογής, όχι όμως και ως ο χρυσός κανόνας για τους ασθενείς με εκτεταμένο επιθετικό λέμφωμα. Σε αρκετές περιπτώσεις DLBCL δυσμενούς πρόγνωσης η νόσος είναι ανθεκτική στη χημειοθεραπεία ή επανεμφανίζεται πρώιμα μετά από το τέλος της θεραπείας.⁶⁵

Τη διάψευση των προσδοκιών από τα σχήματα «τρίτης γενιάς» ακολούθησε μια σχετική έλλειψη ενδιαφέροντος για τη δημιουργία νέων σχημάτων ή βελτιώσεων του CHOP. Ωστόσο, ήταν σαφές ότι υπήρχε μια σταθερή ανάγκη βελτίωσης των αποτελεσμάτων, ώστε να μειωθούν τόσο η συχνότητα της ανθεκτικής νόσου όσο και η συχνότητα των υποτροπών. Συνδυασμοί όπως το CVAD με ή χωρίς βεραπαμίλη ή κινιδίνη,⁶⁶ το CHOPE με αυξημένες δόσεις κυκλοφωσφαμίδης, αδριαμυκίνης και ετοποσιδ⁶⁷ και το CDE⁶⁸ δεν βελτίωσαν αξιολογικά την επιβίωση.

Αν και οι προσπάθειες μείωσης του αριθμού των ασθενών που εμφανίζουν αντοχή ή πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τροποποιήσεις των χημειοθεραπευτικών σχημάτων απέτυχαν, οι προσπάθειες ελάττωσης του ποσοστού υποτροπών ήταν κάπως πιο επιτυχημένες. Έτσι, κάποια πρόοδος φάνηκε από τα εντατικοποιημένα σχήματα στις ευρωπαϊκές μελέτες, με την πρωτοπορία να ανήκει στην GELA. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη στους

«νέους ηλικιωμένους» ασθενείς (60–65 ετών) με νόσο υψηλού κίνδυνου έδειξε ότι τέσσερις εντατικοί κύκλοι ACVBP και ακολούθως θεραπεία συντήρησης υπερέχουν του CHOP×8.⁶⁹ Πιθανότατα, τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να αναπαραχθούν στους νέους ασθενείς, ενώ για τους ασθενείς ηλικίας >65 ετών το ACVBP ήταν καταστροφικό. Επειδή η υπεροχή του ACVBP ήταν σχετικά μικρή και η τοξικότητα δυσανάλογα μεγάλη, το γαλλικό πρωτόκολλο δεν επικράτησε.

Η γερμανική ομάδα πρότεινε στην προ-rituximab εποχή γι' αυτή την ομάδα ασθενών τους οκτώ κύκλους CHOEP-14 ως δραστικότερο του CHOP, αν και η σύγκριση CHO(E)P-14 έναντι CHO(E)P έχει γίνει μόνο σε νέους ασθενείς καλής πρόγνωσης (NHL-B1 μελέτη).⁴⁹ Επειδή η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με ογκώδη νόσο (II Bulky) είναι εκείνοι που ωφελούνται περισσότερο από την εντατικοποίηση των δόσεων, ενδεχομένως ωφελούνται και οι ασθενείς με νόσο υψηλού κίνδυνου (aaIPI 2, 3) από τα εντατικοποιημένα προγράμματα. Για τους νέους ασθενείς δυσμενούς πρόγνωσης που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες, η ίδια ομάδα ανέπτυξε το πολύ εντατικό MegaCHOEP, που προσφέρεται σε τρεις δοσολογίες για τέσσερις κύκλους και οι ασθενείς για να αναπλάσουν χρειάζονται τρεις φορές υποστήριξη από αυτόλογα αιμοποιητικά στελεχιαία κύτταρα.⁷⁰ Το MegaCHOEP βελτίωσε τα αποτελέσματα του CHOP κατά 15% περίπου, ενώ η επιβίωση στα 5 έτη υπολογίστηκε με μαθηματικό μοντέλο σε 67%. Ωστόσο, είναι ένα ιδιαίτερα τοξικό πρόγραμμα με υψηλή θνητότητα (6%), νοσηρότητα και μακροπρόθεσμες επιπλοκές (MDS/AML) και δεν φαίνεται να πλεονεκτεί σε σχέση με μια άλλη περισσότερο αποδεκτή πρακτική, τη μεγαθεραπεία/αυτόλογη μεταμόσχευση (HDT/ASCT) σε πρώτη πλήρη ύφεση. Άλλοι συνδυασμοί που έχουν χρησιμοποιηθεί σε αυτή την ομάδα ασθενών με ενθαρρυντικά αποτελέσματα είναι το NHL-15 πρόγραμμα (ένα διαδοχικό DS και DI σχήμα),⁶⁴ το dose-adjusted EPOCH⁶⁵ και το HyperCVAD.

Μια σειρά από τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο της HDT/ASCT ως θεραπείας σταθεροποίησης της πρώτης ύφεσης. Στις μελέτες αυτές, η θεραπεία εφόδου στηρίζεται είτε σε CHOP-like συνδυασμούς, είτε σε εναλλακτικά σχήματα υψηλότερης έντασης που απαιτούν την υποστήριξη αυξητικών παραγόντων. Η πρώιμη HDT/ASCT είναι αμφιλεγόμενο ζήτημα στη θεραπευτική των επιθετικών λεμφωμάτων. Σε κάποιες μελέτες, η επιβίωση των ασθενών ήταν ανώτερη απ' ό,τι με τη συμβατική χημειοθεραπεία, υποδεικνύοντας την ισχύ της μεγαθεραπείας για εκρίζωση της λεμφωματικής νόσου υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έδειξαν βελτίωση, ενώ υπάρχει και μια μελέτη όπου η επιβίωση των ασθενών στο σκέλος της HDT/ASCT ήταν μικρότερη.⁶⁶ Δύο μετα-αναλύσεις που

εξέτασαν το θέμα έδειξαν παρόμοια OS στους ασθενείς που έλαβαν πρώτης γραμμής HDT/ASCT και συμβατικές δόσεις χημειοθεραπείας.^{67,68} Ωστόσο, οι προσεγγίσεις μεταξύ των διαφόρων ομάδων μελέτης ως προς τα σχήματα εφόδου και προετοιμασίας, τις προϋποθέσεις και την επιλογή του χρόνου της μεγαθεραπείας είναι εξαιρετικά ετερογενείς και δεν μπορούν να υποστούν μετα-ανάλυση των δεδομένων τους. Ενδεχομένως, η πρώιμη HDT/ASCT έχει κάποια θέση στην αντιμετώπιση μιας υποομάδας νέων ασθενών με νόσο υψηλού κινδύνου (aaPI 2, 3).

Η GELA συνέκρινε τη συμβατική σταθεροποίηση που προβλέπει το πρωτόκολλο ACVBP με την πρώιμη HDT/ASCT σε νέους ασθενείς υψηλού κινδύνου που πέτυχαν ύφεση μετά από ACVBP×4.⁶⁹ Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 8 έτη, η HDT/ASCT υπερέχει της χημειοθεραπείας (OS: 64% έναντι 50%). Ο Gianni, επίσης, χρησιμοποίησε εντατικοποιημένο σχήμα εφόδου και έδειξε ότι υπήρχε σαφές όφελος με την HDT/ASCT έναντι ενός πλήρους προγράμματος MACOP-B.⁷⁰ Μια καλοσχεδιασμένη γαλλική μελέτη χρησιμοποίησε εντατικοποιημένο σχήμα εφόδου και ακολούθως HDT/ASCT στους ασθενείς με χημειοευαίσθητη νόσο και κατέδειξε την υπεροχή αυτής της προσέγγισης έναντι του CHOP (στα 5 έτη: OS 71% έναντι 56%).⁷¹

Τα συμπεράσματα σχετικά με τη θέση της HDT/ASCT ως τμήμα της θεραπείας πρώτης γραμμής σε νέους ασθενείς με πτωχής πρόγνωσης DLBCL είναι τα εξής: (α) Η κοινή συναίνεση της διεθνούς επιτροπής μελέτης των επιθετικών λεμφωμάτων στη συνάντηση της Λυόν το 1997 ισχύει 11 χρόνια μετά («η HDT/ASCT στην πρωτογενή θεραπεία των επιθετικών λεμφωμάτων είναι αμφιλεγόμενη και συνεπώς δεν είναι αποδεκτή εκτός από τις κλινικές μελέτες»);⁷² (β) Οι μελέτες που χρησιμοποίησαν CHOP ή CHOP-like έφοδο δεν έδειξαν επιπρόσθετο όφελος από τη μεγαθεραπεία. Αντίθετα, όταν χρησιμοποιήθηκαν εναλλακτικά σχήματα εφόδου υψηλής έντασης υπήρξε όφελος με την HDT. (γ) Οι ασθενείς που είχαν αργή ανταπόκριση στο CHOP (slow responders) δεν ωφελούνται από την εφαρμογή HDT/ASCT και η πρόγνωσή τους είναι κακή.⁷³ (δ) Οι μόνοι ασθενείς που δυνητικά μπορεί να ωφεληθούν από τη μεγαθεραπεία είναι οι νέοι με aaPI 2, 3 με χημειοευαίσθητη νόσο και κυρίως αυτοί που πέτυχαν CR.⁷¹ (ε) Σε καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες δεν χρησιμοποιήθηκε rituximab, το οποίο προσφέρει ακόμη πολλά και σε αυτή την ομάδα των δύσκολων ασθενών. Με δεδομένα τα πλεονεκτήματα της ανοσοχημειοθεραπείας, η HDT/ASCT πρέπει να επανεκτιμηθεί μετά από ένα DS ή και DI σχήμα R-χημειοθεραπείας εφόδου. Τέτοιες μελέτες αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Μια ενδιαφέρουσα σκέψη είναι η προοπτική ενσωμάτωσης του ενδιάμεσου PET στη διαδικασία επιλογής των ασθενών που ενδεχομένως ωφελούνται από πρώιμη

HDT/ASCT. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με θετικό PET-2 έχει σημαντική πιθανότητα να υποτροπιάσει, ακόμη και αν στο τέλος της θεραπείας έχει πετύχει CR. Ενδεχομένως να μπορούσε να ωφεληθεί αν σταθεροποιούσε την ύφεσή του με πρώιμη HDT/ASCT.

Η προσωπική άποψη και η εμπειρία του θεράποντος και η επιθυμία του ασθενούς καθορίζουν τη λήψη μιας τέτοιας απόφασης. Η τακτική της πρώιμης μεγαθεραπείας πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στο πλαίσιο καλά οργανωμένων κλινικών μελετών και πριν από την HDT/ASCT να προηγείται ένα πλήρες πρόγραμμα εντατικής θεραπείας εφόδου, ενδεχομένως ισχυρότερο από το κλασικό R/CHOP. Η HDT/ASCT συνδέεται με απώτερες επιπλοκές και κυρίως με αυξημένη συχνότητα δευτεροπαθούς MDS/AML (έως και 5% σε κάποιες σειρές). Τις περισσότερες φορές, οι ανώμαλοι κλώνοι προϋπάρχουν της μεγαθεραπείας και οφείλονται στις πολλαπλές θεραπείες που έχουν λάβει οι ασθενείς. Στις μελέτες που ενσωματώνουν την πρώιμη HDT/ASCT, χρήσιμο είναι να ελέγχονται τα χρωμοσώματα στον προμεταμοσχευτικό έλεγχο καθώς και ένα χρόνο μετά. Ο ρόλος της αλλογενούς μεταμόσχευσης στη θεραπεία των νέων ασθενών με υψηλού κινδύνου DLBCL είναι σαφής. Υπάρχει γενική ομοφωνία ότι η αλλογενής μεταμόσχευση δεν μπορεί να προταθεί για κάποιον ασθενή ως τμήμα της πρωτογενούς θεραπείας λόγω της υψηλής θνησιμότητας και νοσηρότητας της διαδικασίας.³⁹

Σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες μελέτες που να συγκρίνουν τα CHOP και CHOP-14, με ή χωρίς προσθήκη R. Επίσης, δεν υπάρχει ολοκληρωμένη σύγκριση R/CHOP, R/CHOP-14, R/ACVBP και R/EPOCH. Η προσθήκη R στους οκτώ κύκλους CHOP βελτίωσε σημαντικά τα αποτελέσματα κατά 15% περίπου στη μελέτη της GELA σε ηλικιωμένους ασθενείς.⁵⁰ Το 60% των ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης είχαν IPI >2 και ήταν αυτοί που ωφελήθηκαν περισσότερο από την προσθήκη του μονοκλωνικού αντισώματος. Ομοίως, το R ωφέλησε τους νέους ασθενείς με νόσο καλής πρόγνωσης στην MInT.⁵² Επομένως, μπορεί να υποθεθεί με ασφάλεια ότι το R ενδείκνυται και για τους νέους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Παρ' όλη τη συμβολή του R, με το R/CHOP×8 το ποσοστό επίτευξης ύφεσης είναι <65% και η επιβίωση στα 5 έτη δεν υπερβαίνει το 60%. Επομένως, 40% των νέων ασθενών με aaPI 2, 3 έχουν ανάγκη βελτίωσης των αποτελεσμάτων.

Μια παλιά μελέτη από το Μεξικό υποστηρίζει ότι η επικουρική IFRT (45 Gy) σε αρχικές ογκώδεις θέσεις βελτίωσε την πρόγνωση των ασθενών με εκτεταμένη νόσο που πέτυχαν ύφεση μετά από ένα πλήρες πρόγραμμα CHOP-bleo σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν IFRT.⁸⁰

Αντίθετα, η μεγάλη μελέτη της ECOG δεν διαπίστωσε σημαντικό όφελος από τη χορήγηση 30 Gy σε ογκώδεις θέσεις μετά από CHOP×8.⁴⁵ Αν και δεν είναι σαφές, ενδεχομένως αξίζει να ακτινοβολούνται οι αρχικές ογκώδεις λεμφαδενικές μάζες όπως και οι εξωλεμφαδενικές εστίες, εφ' όσον βέβαια η IFRT μπορεί να δοθεί με ασφάλεια σε ασθενείς που πέτυχαν ύφεση με τη χημειοθεραπεία, και αυτό επειδή –ενώ με το PET scan έχει βελτιωθεί η ικανότητα ελέγχου της υπολειμματικής νόσου– απέχουμε ακόμη από το να ανιχνεύουμε την ελάχιστη υπολειμματική νόσο, που είναι πιθανή στην περίπτωση ογκώδους μάζας. Μια δόση IFRT <45 Gy πρέπει να χορηγείται για μείωση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της RT (δευτεροπαθείς κακοήθειες, καρδιαγγειακά συμβάματα, ισχαιμία-ρικνώσεις ιστών). Η ικανότητα της RT να εκριζώνει την υπολειμματική νόσο διατηρείται στη δόση των 30–36 Gy.⁸¹

Από την εποχή της Ann Arbor είναι γνωστή η τακτική των ακτινοθεραπευτών να χορηγούν συμπληρωματική RT σε θέσεις με πιθανή υπολειμματική νόσο (υπολειμματική μάζα ≥ 2 cm) μετά από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας. Αυτή η πρακτική δεν βασίζεται σε τυχαίοποιημένες μελέτες και αντανάκλα περισσότερο τη γνώμη ειδικών. Με την εισαγωγή του PET εξαλείφθηκε η έννοια της αμφίβολης CR και μαζί της τέτοιου είδους τακτικές. Η ραδιοανοσοθεραπεία (RIT) με τα ραδιοσημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα Zevalin και Bexxar έχει δοκιμαστεί στην πρωτογενή θεραπεία των ασθενών με DLBCL κάθε σταδίου και πρόγνωσης, με κύριο στόχο να υποκαταστήσει την IFRT ή ως σταθεροποίηση στους ασθενείς που πέτυχαν PR με τη θεραπεία πρώτης γραμμής.⁸² Υπάρχουν αρκετές τέτοιες μελέτες σε εξέλιξη σε Ευρώπη και ΗΠΑ. Προς το παρόν, η RIT έχει κάποια θέση μόνο στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο.

Οι ασθενείς με εκτεταμένο DLBCL είναι σοβαρά πάσχοντες και συχνά χρειάζονται πολυήμερη νοσηλεία στους πρώτους κύκλους της θεραπείας. Επίσης, κινδυνεύουν να αναπτύξουν σύνδρομο λύσης όγκου (TLS). Η καλή ενυδάτωση με προκλητή διούρηση και η χορήγηση αλλοπουρινόλης (300–600 mg) πρέπει να αρχίζουν τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Η διούρηση, το ισοζύγιο υγρών, το σωματικό βάρος, η καρδιακή και η νεφρική λειτουργία παρακολουθούνται στενά τα πρώτα 24ωρα. Τα ογκολογικά επεισόδια και οι τοξικότητες της θεραπείας αποτελούν συχνά φαινόμενα σε αυτή την κατηγορία ασθενών και πρέπει να αντιμετωπίζονται σε πεπειραμένα κέντρα από ευαίσθητοποιημένους γιατρούς. Συχνά, κατά τη θεραπεία τους απαιτείται υποστήριξη με αυξητικούς παράγοντες και EPO. Η διατήρηση τιμής Hb 12 g/dL θεωρείται το «μυστικό» για την καλύτερη δράση της χημειοθεραπείας και για να ανέχονται οι ασθενείς τα DS σχήματα.³⁷

Οι ασθενείς με DLBCL δυσμενούς πρόγνωσης έχουν αυξημένο κίνδυνο διήθησης του ΚΝΣ είτε στη διάγνωση είτε ως απώτερη υποτροπή. Ο κίνδυνος για ΚΝΣ-υποτροπή στο πρώτο έτος από την ολοκλήρωση της θεραπείας είναι 5,3% για το CHOP και 2,3% για τα σχήματα που περιέχουν μεθοτρεξάτη.^{55,65} Οι ασθενείς με υψηλό IPI έχουν υψηλότερο κίνδυνο ΚΝΣ-υποτροπής. Το 97% των ΚΝΣ-υποτροπών εμφανίζονται νωρίς (εντός των δύο πρώτων ετών), αντίθετα με τις συστηματικές υποτροπές, όπου ένα μεγάλο μέρος τους (το 1/3) επισυμβαίνει μετά τα δύο χρόνια. Οι περισσότερες ΚΝΣ-υποτροπές (>85%) αφορούν σε λεπτομηνιγγική διασπορά, ενώ η παρεγχυματική νόσος είναι σπάνια. Οι ασθενείς με υποτροπή στο ΚΝΣ έχουν πολύ κακή πρόγνωση, χειρότερη από εκείνους με συστηματική υποτροπή και διετή επιβίωση μόνο 9%.⁵⁸

Τα χημειοθεραπευτικά του CHOP και το R δεν διέρχονται ικανοποιητικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεν επιτυγχάνουν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο ΚΝΣ. Επομένως, οι ασθενείς αυξημένου κινδύνου –συχνά οι ασθενείς αυτής της κατηγορίας– πρέπει να υποβάλλονται σε προφυλακτική θεραπεία του ΚΝΣ με ενδορραχιαίες (EP) εγχύσεις είτε μεθοτρεξάτης (12,5 mg σε κάθε κύκλο), είτε αρασιτίνης 40 mg εναλλάξ με μεθοτρεξάτη. Τελευταία, είναι διαθέσιμη η λιποσωματική αρασιτίνη για EP έγχυση (Depocyte), με καλύτερη φαρμακοκινητική και βιοδιαθεσιμότητα στο ΚΝΣ. Οι EP εγχύσεις προφυλάσσουν από τις περισσότερες μηνιγγικές υποτροπές, δεν αποτρέπουν όμως τις σπάνιες παρεγχυματικές και έτσι ορισμένοι συστήνουν ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα ΚΝΣ προφύλαξης, όπου στο τέλος της θεραπείας χορηγούνται υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης (1,5 g/m² τις ημέρες 1, 15). Σε περιπτώσεις με προσβολή ΚΝΣ χρησιμοποιείται τακτική τύπου οξείας λευχαιμίας, δηλαδή δύο EP εγχύσεις ανά εβδομάδα μέχρι να αποστειρωθεί το ENY, ακολούθως μία EP έγχυση ανά εβδομάδα και στο τέλος της θεραπείας ολική ακτινοβολήση εγκεφάλου (όχι σε ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών). Εφόσον υπάρχουν παραλύσεις κρνιακών νευρών ή πιεστικά φαινόμενα, η ακτινοβολήση γίνεται σε επείγουσα βάση (ανάλογα με την κλινική εικόνα και την ανταπόκριση του ασθενούς).

Γ' αυτούς τους ασθενείς, πολλές φορές η καλύτερη επιλογή είναι η συμμετοχή σε κλινική μελέτη. Εάν δεν υπάρχει μια τέτοια επιλογή και αφού προηγηθεί επαρκής ενυδάτωση και χορήγηση αλλοπουρινόλης, χορηγείται το R/CHOP-14, πάντα με χημειοπροφυλάξεις και υποστήριξη κυτταροκινών. Η προφύλαξη του ΚΝΣ γίνεται όπως προαναφέρθηκε. Κάποιοι ασθενείς που λαμβάνουν DS σχήματα μπορεί να παρουσιάσουν σύνδρομο απόσυρσης κορτικοειδών, με κυριότερο σύμπτωμα την έντονη εξάντληση μεταξύ των κύκλων. Σε αυτούς τους ασθενείς, στο μεσοδιάστημα των κύκλων πρέπει να χορηγείται υδροκορτιζόνη (20 mg πρωί

και 10 mg απόγευμα). Για τους άτυχους CD20⁻ ασθενείς, το CHOP-14 ή το ACVBP είναι μάλλον οι καλύτερες επιλογές. Εφ' όσον ο ασθενής ανέχεται καλά το R/CHOP-14 και δεν υπάρχουν σημαντικές καθυστερήσεις, η αγωγή συνεχίζεται μέχρι να συμπληρωθούν τέσσερις κύκλοι. Διαφορετικά, επιστρέφουμε στο κλασικό R/CHOP. Στους τέσσερις κύκλους γίνεται η επανεκτίμηση της νόσου (αν χρειάζεται και με PET). Εφ' όσον πρόκειται για ανταποκρινόμενη νόσο (CR ή PR), χορηγούνται ακόμη τέσσερις κύκλοι R/CHOP-14 (ή R/CHOP) (συνολικά οκτώ). Αν στους τέσσερις κύκλους ο ασθενής έχει σταθερή νόσο ή πρόοδο νόσου, πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία διάσωσης. Στο τέλος της θεραπείας γίνεται η τελική επανεκτίμηση, απαραίτητα με PET. Στις αρχικές ογκώδεις ή εξωλεμφαδενικές θέσεις χορηγείται IFRT 30–36 Gy (εφ' όσον είναι ασφαλές), ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα του PET στο τέλος της θεραπείας. Το PET, λόγω της μεγάλης ευαισθησίας του, συνοδεύεται από σημαντικό αριθμό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, που μπορεί να οδηγήσουν σε υπερθεραπεία. Τα αποτελέσματά του πρέπει να συνεκτιμώνται με τα κλινικά και τα λοιπά εργαστηριακά δεδομένα, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις η βιοψία θεωρείται αναγκαία.

Στο τέλος της θεραπείας, εφ' όσον επιτευχθεί CR, η σταθεροποίηση με HDT/ASCT είναι μια ενδιαφέρουσα πρόταση, πάντα όμως εντός κλινικής μελέτης. Η HDT/ASCT σε πρώτη πλήρη ύφεση παραμένει επίκαιρη και στην εποχή του rituximab, γιατί η ανοσοχημειοθεραπεία έχει αυξήσει το ποσοστό επίτευξης CR. Η θέση της είναι περισσότερο τεκμηριωμένη στους CD20⁻ ασθενείς, παραμένει όμως και γι' αυτούς αντικείμενο έρευνας.

Παρά τα βήματα προόδου, το 40% των νέων ασθενών με νόσο υψηλού κινδύνου δεν έχουν ευτυχή έκβαση. Στους ασθενείς αυτούς, οι προσπάθειές μας πρέπει να περιλαμβάνουν όλα τα όπλα που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στα DLBCL: το R σε συνδυασμό με την DS (ή και DI) χημειοθεραπεία, την IFRT σε ογκώδεις και εξωλεμφαδενικές θέσεις, την αξιοποίηση του ενδιάμεσου PET, ακόμη και την εντατικοποίηση με πρώιμη HDT/ASCT (εντός κλινικών μελετών). Είναι πολύ πιθανό, η πραγματική πρόοδος γι' αυτούς τους ασθενείς, εάν δεν προκύψει από το βέλτιστο συνδυασμό των ανωτέρω, να προέλθει από νέα φάρμακα που δοκιμάζονται ή που θα δοκιμαστούν στους ασθενείς με DLBCL.

3.2.3. Θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών. Αποτελούν τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών (50%) και μπορούν να διακριθούν σε αυτούς με νόσο *ευνοϊκής πρόγνωσης* (IPI 1, 2) και σε εκείνους με νόσο *δυσμενούς πρόγνωσης* (IPI ≥ 3). Πολλά από όσα αναφέρθηκαν για τους νέους ασθενείς ισχύουν και για τους ηλικιωμένους. Είναι πάντως γεγονός

ότι οι περισσότερες ομάδες μελέτης των λεμφωμάτων διαχωρίζουν τη θεραπευτική τους στρατηγική και αντιμετωπίζουν διαφορετικά νέους και ηλικιωμένους ασθενείς. Αν και η ηλικία από μόνη της αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα, και στους ηλικιωμένους ασθενείς ο στόχος της θεραπείας πρέπει να είναι η ίαση. Συνεπώς, δεν επιτρέπονται μειώσεις της δόσης των φαρμάκων. Οι νέοι ασθενείς ανέχονται καλύτερα την εντατική χημειοθεραπεία, ενώ οι ηλικιωμένοι συχνά έχουν συνοδά νοσήματα που επηρεάζουν τις θεραπευτικές αποφάσεις. Πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι αναγκαίο να γίνει ενδελεχής εκτίμηση των παραγόντων του ασθενούς. Μόνο στις περιπτώσεις όπου η προσεκτική εξέταση του ασθενούς και των συνοδών του νοσημάτων δείξει ότι είναι απολύτως ακατάλληλος και δεν μπορεί να βελτιωθεί με την κατάλληλη ιατρική αγωγή και ο κίνδυνος από τη χημειοθεραπεία είναι μη αποδεκτός, πρέπει να υιοθετείται μια παρηγορητική προσέγγιση. Συνήθως, το λέμφωμα είναι η πραγματική αιτία που επιδεινώνει ένα προϋπάρχον πρόβλημα, το οποίο ενδεχομένως να μην αποτελούσε αντένδειξη για χορήγηση θεραπείας. Η οριστική απόφαση σχετικά με την καταλληλότητα ή όχι του ασθενούς για θεραπεία πρέπει να λαμβάνεται αφού προηγηθεί ένα *προσχήμα*. Αυτό εφαρμόζεται ευρέως στα γερμανικά πρωτόκολλα και περιλαμβάνει τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης βινκριστίνης 1 mg και 100 mg πρεδνιζόνης καθημερινά για μία εβδομάδα.³⁸ Η σκοπιμότητα είναι διττή: αφ' ενός μπορεί να βελτιώσει σημαντικά το performance status –στις περιπτώσεις όπου η επιδείνωση οφείλεται κατά κύριο λόγο στο λέμφωμα– και αφ' ετέρου εκμηδενίζει το «φαινόμενο του πρώτου κύκλου», κατά το οποίο οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας είναι πιο έντονες στον πρώτο κύκλο θεραπείας. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά χρειάζονται την υποστήριξη αυξητικών παραγόντων και προληπτικά αντιβιοτικά προκειμένου να ξεπεράσουν την τοξικότητα της θεραπείας. Όπως είναι αναμενόμενο, οι ανάγκες τους για νοσηλεία είναι αυξημένες και απαιτούν στενότερη ιατρική παρακολούθηση.

Στη θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών με νόσο ευνοϊκής πρόγνωσης (IPI 1, 2) αξίζει να αναφερθούν δύο μελέτες. Η γαλλική LNH 93-4 συνέκρινε το CHOP×4 με ή χωρίς επικουρική IFRT 40 Gy στο τέλος της θεραπείας. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 49 μήνες, το PFS και η OS δεν διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στα δύο σκέλη στο σύνολο των ασθενών. Στους ασθενείς όμως ηλικίας >69 ετών η OS ήταν σημαντικά καλύτερη σε αυτούς που δεν έλαβαν RT, γεγονός που εξηγείται από την αυξημένη ευαισθησία των ηλικιωμένων ατόμων στην RT.⁸³ Η γερμανική NHL-B2 περιέλαβε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική LDH και συνέκρινε τους έξι κύκλους των CHOP, CHOEP, CHOP-14 και CHOEP-14. Επικουρική ακτινοβολία 36 Gy

χορηγήθηκε μόνο σε ογκώδη ή εξωλεμφαδενική νόσο. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα τρία σχήματα υπερέρχουν του CHOP και ότι το καλύτερο από όλα είναι το CHOP-14.⁸⁴ Η συμμόρφωση στο CHOP-14 αναφέρθηκε στο 97%, ποσοστό πολύ υψηλό για μια μη επιλεγμένη ομάδα ηλικιωμένων. Άλλες ομάδες που προσπάθησαν να αναπαράγουν τα αποτελέσματα της NHL-B2 δεν είχαν την ίδια επιτυχία. Σε μια συνεργατική μελέτη που συνέκρινε τα R/CHOP-14 και CHOP-14 σε ασθενείς με διάμεση ηλικία 73 έτη, μόνο το 50% των ασθενών μπορούσαν να διεκπεραιώσουν τα DS προγράμματα.⁸⁴ Επιπρόσθετα, η εντατικοποίηση της θεραπείας στις γαλλικές μελέτες ήταν καταστροφική στους ασθενείς ηλικίας >65 ετών.⁶⁹

Είναι ευρύτερα αποδεκτό ότι μη επιλεγμένοι ηλικιωμένοι ασθενείς δεν μπορούν να παρακολουθήσουν τα DS σχήματα και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρής τοξικότητας.^{54,55} Συνεπώς, τα DS προγράμματα στους ηλικιωμένους πρέπει να αποφεύγονται. Η συνήθης τακτική στους ηλικιωμένους ασθενείς με IPI 1, 2 είναι το R/CHOP x6 κύκλους με συμπληρωματική IFRT 30–36 Gy σε περιπτώσεις ογκώδους ή εξωλεμφαδενικής νόσου, εφ' όσον μπορούν να ακτινοβοληθούν με ασφάλεια. Το τροποποιημένο σχήμα Miller (R/CHOPx4 και IFRT) είναι η δεύτερη επιλογή (π.χ. σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη χημειοθεραπεία).

Οι ασθενείς με νόσο δυσμενούς πρόγνωσης (IPI ≥ 3) αποτελούν την πλειοψηφία των ηλικιωμένων ασθενών. Η GELA έδειξε ότι η προσθήκη του R στους οκτώ κύκλους CHOP σε ασθενείς ηλικίας 60–80 ετών βελτίωσε σημαντικά το ποσοστό επίτευξης CR και την πρόγνωση (στα δύο έτη OS: 70% έναντι 57%) χωρίς να αυξηθεί η τοξικότητα.⁵⁰ Η ECOG με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών επιβεβαίωσε τη γαλλική μελέτη – αν και διέφεραν οι τρόποι χορήγησης του R– και επιπλέον έδειξε ότι η R-συντήρηση δεν ωφελεί, εφ' όσον ο ασθενής έχει λάβει R-έφοδο.^{85,86} Η μελέτη Ricover-60 σε ασθενείς ηλικίας 60–80 ετών κάθε σταδίου και IPI score συνέκρινε τα Rx8/CHOP-14x8, Rx8/CHOP-14x6, CHOP-14x8, CHOP-14x6 και έδειξε ότι το R/CHOP-14 υπερέρχει του CHOP-14 κατά 10%, ενώ το σχήμα που προκρίθηκε ήταν το Rx8/CHOP-14x6 (έξι κύκλοι CHOP-14 και οκτώ δόσεις R).⁸⁷ Μελέτες που συγκρίνουν τους 6–8 κύκλους R/CHOP και R/CHOP-14 σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι υπο εξέλιξη στην GELA και τη βρετανική MRC, καθώς και μελέτες που συγκρίνουν τους 6 και 8 κύκλους R/CHOP.

Η θεραπεία εκλογής στους ηλικιωμένους ασθενείς με IPI ≥ 3 είναι το R/CHOPx8 με συμπληρωματική IFRT 30–36 Gy σε περιπτώσεις ογκώδους ή εξωλεμφαδενικής νόσου. Συχνά, χρειάζεται να χορηγηθεί προσχήμα και η υποστήριξη με αυξητικούς παράγοντες αποτελεί τον κα-

νόνα. Στους ασθενείς που δεν μπορούν να ολοκληρώσουν τους οκτώ κύκλους (συχνά οι ασθενείς ηλικίας >70 ετών) μια καλή επιλογή είναι το Rx8/CHOPx6. Οι γενικές αρχές της πρόληψης TLS και ΚΝΣ προφύλαξης, η επανεκτίμηση στους τέσσερις και οκτώ κύκλους και το PET στο τέλος της θεραπείας ισχύουν όπως και στους νέους ασθενείς. Οι CD20+ ηλικιωμένοι ασθενείς αντιμετωπίζονται με CHOP, ενώ στους ασθενείς ηλικίας 60–65 ετών μπορεί να δοκιμαστεί το CHOP-14.

3.3. Παρακολούθηση του ασθενούς που ολοκλήρωσε τη θεραπεία πρώτης γραμμής και βρίσκεται σε CR

Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαπιστωθεί ακόμη και με επαναληπτική βιοψία εάν υπολειμματικές βλάβες στις αξονικές τομογραφίες παριστούν ουλώδη ιστό ή λέμφωμα. Παλαιότερα, αυτές οι βλάβες ονομάζονταν PRAUS (persistent radiological abnormalities of uncertain significance). Το PET είναι περισσότερο ευαίσθητο από την αξονική και τη μαγνητική τομογραφία στην αρχική σταδιοποίηση και στην εκτίμηση της απάντησης στη θεραπεία και έχει εξαλείψει την κατηγορία της αμφίβολης CR.^{17,21–23}

Ο ασθενής που ολοκλήρωσε το πρόγραμμά του και έχει τεκμηριωμένη CR πρέπει να παρακολουθείται στο εξωτερικό ιατρείο για την πιθανότητα υποτροπής καθώς και για την αναγνώριση και αντιμετώπιση των προβλημάτων που σχετίζονται με τη νόσο ή τη θεραπεία της. Η επίτευξη CR είναι αναγκαία, όχι όμως και ικανή συνθήκη για την ίαση. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με CR τελικά θα υποτροπιάσουν. Αυτό εξαρτάται από τη βιολογία της νόσου, που είναι ιδιαίτερα ετερογενής, και από την αδυναμία ανίχνευσης της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου. Οι υποτροπές συνήθως συμβαίνουν τα πρώτα 3 χρόνια από τη συμπλήρωση της θεραπείας, ωστόσο έχουν περιγραφεί έως και 13 χρόνια από τη διάγνωση. Πρώιμες θεωρούνται οι υποτροπές που συμβαίνουν τους πρώτους 6 μήνες. Η παρακολούθηση των ασθενών αρχικά γίνεται κάθε μήνα για το πρώτο εξάμηνο και στη συνέχεια κάθε δίμηνο μέχρι να συμπληρωθεί το πρώτο έτος. Το δεύτερο και το τρίτο έτος ο ασθενής παρακολουθείται ανά 3μηνο, το τέταρτο και πέμπτο έτος κάθε 6μηνο και στη συνέχεια μία φορά το χρόνο εφ' όρου ζωής. Η παρακολούθηση γίνεται με το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τον αδρό εργαστηριακό έλεγχο –γενική αίματος, TKE, LDH, β_2 -μικροσφαιρίνη– και χωρίς να απαιτούνται CT ρουτίνας.^{36,39} Κατά περίπτωση, ο έλεγχος συμπληρώνεται με ακτινογραφία θώρακα και υπερηχογράφημα κοιλίας. Αν και τα εγχειρίδια Ογκολογίας συστήνουν επιτήρηση με CT ανά 6μηνο για τα πρώτα 3 χρόνια, στοχεύοντας στην πρώιμη ανίχνευση υποτροπής, είναι γνωστό ότι το 80% των υποτροπών του λεμφώματος

ανακαλύπτονται από τον ίδιο τον ασθενή, ενώ από το υπόλοιπο 20% που διαγιγνώσκει ο γιατρός τα 2/3 ανιχνεύονται με το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και την ακτινογραφία θώρακα.⁸⁸ Σε ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης, το σπινθηρογράφημα καρδιάς επαναλαμβάνεται στο τέλος της θεραπείας.

Ένα σημαντικό λάθος που πρέπει να αποφεύγεται κατά την παρακολούθηση ασθενών με DLBCL σε CR είναι η έναρξη θεραπείας για πιθανή υποτροπή χωρίς να υπάρχει ιστολογική απόδειξη. Αν και η επανεμφάνιση λεμφαδενοπάθειας συνήθως υποδηλώνει υποτροπή του λεμφώματος, ωστόσο μπορεί να υποκρύπτει ένα πλήθος εναλλακτικών διαγνώσεων (πίν. 10). Η βιοψία θεωρείται αναγκαία σε κάθε περίπτωση που τίθεται υποψία υποτροπής σε έναν ασθενή

με DLBCL, ο οποίος βρισκόταν σε CR.³⁶

Πίνακας 10. Εναλλακτικές διαγνώσεις από βιοψίες με υποτιθέμενη υποτροπή DLBCL.

| |
|--------------------------------------|
| Τοξοπλάσμωση |
| Φυματίωση |
| Σαρκοείδωση |
| Αντιδραστική λεμφοζιδιακή υπερπλασία |
| Μη ειδική φλεγμονώδης εξεργασία |
| Λοιμώδης μονοπυρήνωση |
| Ένα διαφορετικό μη Hodgkin λέμφωμα |
| Λέμφωμα Hodgkin |
| Καρκίνωμα, μελάνωμα |

ABSTRACT

The management of diffuse large B-cell lymphoma

K. LIAPIS, T. KARMIRIS

Department of Hematology and Lymphoma, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(1):48–65

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common histologic type among the lymphomas. It is an aggressive neoplasm but also constitutes a therapeutic challenge since in many cases it can be cured, due to its inherent chemosensitivity. The biology and the clinical course of DLBCL are highly heterogenous and efforts have been made to identify clinical risk factors in order to apply a stratification system. A plethora of chemotherapeutic combinations have been used to treat DLBCL, but the CHOP regimen remains the treatment of choice for the majority of patients. The addition of rituximab to CHOP (immunochemotherapy) represents a significant step forward, and this has been widely accepted as the standard combination. Many questions, however, are still unanswered, and for many patients the outcome of treatment falls short of expectations. This paper provides a comprehensive review of the prognosis of primary nodal DLBCL and its first-line treatment.

Key words: Aggressive lymphoma, Diffuse large B-cell lymphoma, Immunochemotherapy

Βιβλιογραφία

- ANDERSON JR, ARMITAGE JO, WEISENBURGER DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998, 9:717–720
- GROVES FD, LINET MS, TRAVIS LB, DEVESA SS. Cancer surveillance series: Non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000, 15:1240
- WHO. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Jaffe E, Harris NL, Stein H, Vardiman J (eds) *World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, Lyon, France, 2001
- DE PAEPE P, DE WOLF-PEETERS C. Diffuse large B-cell lymphoma: A heterogeneous group of non-Hodgkin's lymphomas comprising several distinct clinicopathological entities. *Leukemia* 2007, 21:37–43
- ALIZADEH AA, EISEN MB, DAVIS RE, MA C, LOSSOS IS, ROSENWALD A ET AL. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000, 403:503–511
- ROSENWALD A, WRIGHT G, CHAN WC, CONNORS JM, CAMPO E, FISHER RI ET AL. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002, 346:1937–1947
- 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 favourable subgroup of diffuse large B-cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp*

- Med* 2003, 198:851–862
8. HANS CP, WEISENBURGER DD, GREINER TC, GASCOYNE RD, DELABIE J, OTT G ET AL. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004, 103:275–282
 9. RICHTER M. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphocytic leukaemia. *Am J Pathol* 1928, 4:285–292
 10. HUBBARD SM, CHABNER BA, DeVITA VT Jr, SIMON R, BERARD CW, JONES RB ET AL. Histologic progression in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1982, 59:258–264
 11. GARVIN AJ, SIMON RM, OSBORNE CK, MERRILL J, YOUNG RC, BERARD CW. An autopsy study of histologic progression in non-Hodgkin's lymphomas. 192 cases from the National Cancer Institute. *Cancer* 1983, 52:393–398
 12. GAIDANO G, CARBONE A, DALLA-FAVERA R. Pathogenesis of AIDS-related lymphomas: Molecular and histogenetic heterogeneity. *Am J Pathol* 1998, 152:623–630
 13. McKELVEY EM, GOTTLIEB JA, WILSON HE, HAUT A, TALLEY RW, STEPHENS R ET AL. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer* 1976, 38:1484–1493
 14. DAVE SS, FU K, WRIGHT GW, KLUIN P, BOERMA EJ, GREINER TC ET AL. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006, 23:2431–2442
 15. GLEISSNER B, KUPPERS R, SIEBERT R. Report of a workshop on malignant lymphoma: A review of molecular and clinical risk profiling. *Br J Haematol* 2008, 142:166–178
 16. ROSENBERG SA, KAPLAN HS. Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966, 6:1225–1231
 17. CHESON BD, PFISTNER B, JUWEID ME, GASCOYNE RD, SPECHT L, HORNING SJ ET AL. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007, 25:579–586
 18. BOS GM, VAN PUTTEN WL, VAN DER HOLT B, VERDONCK LF, HAGENBEEK A. For which patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma is prophylaxis for central nervous system disease mandatory? Dutch HOVON Group. *Ann Oncol* 1998, 9:191–194
 19. HOLLENDER A, KVALOY S, NOME O, SKOVLUND E, LOTE K, HOLTE H. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: A risk model. *Ann Oncol* 2002, 13:1099–1107
 20. McMILLAN A. Central nervous system-directed preventive therapy in adults with lymphoma. *Br J Haematol* 2005, 131:13–21
 21. KWEE TC, KWEE RM, NIEVELSTEIN RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: A systematic review. *Blood* 2008, 111:504–516
 22. SEAM P, JUWEID ME, CHESON BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007, 110:3507–3516
 23. JUWEID ME, STROOBANTS S, HOEKSTRA OS, MOTTAGHY FM, DIETLEIN M, GUERMAZI A ET AL. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007, 25:571–578
 24. HAIOUN C, ITTI E, RAHMOUNI A, BRICE P, RAIN JD, BELHADJ K ET AL. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: An early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005, 106:1376–1381
 25. ANONYMOUS. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993, 329:987–994
 26. SEHN LH, BERRY B, CHHANABHAI M, FITZGERALD C, GILL K, HOSKINS P ET AL. The revised international prognostic index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood* 2007, 109:1857–1861
 27. GASCOYNE RD. Emerging prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2004, 16:436–441
 28. YAMAGUCHI M, SETO M, OKAMOTO M, ICHINOHASAMA R, NAKAMURA N, YOSHINO T ET AL. *De novo* CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002, 99:815–821
 29. MOUNIER N, BRIERE J, GISSELBRECHT C, EMILE JF, LEDERLIN P, SEBBAN C ET AL. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003, 101:4279–4284
 30. MOUNIER N, BRIERE J, GISSELBRECHT C, REYES F, GAULARD P, COIFFIER B ET AL. Estimating the impact of rituximab on bcl-2-associated resistance to CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2006, 91:715–716
 31. 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, 107:4207–4213
 32. IQBAL J, NEPPALLI VT, WRIGHT G, DAVE BJ, HORSMAN DE, ROSENWALD A ET AL. Bcl-2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, 24:961–968
 33. FREI E 3rd, CANELLOS GP. Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980, 69:585–594
 34. KWAK LW, HALPERN J, OLSHEN RA, HORNING SJ. Prognostic significance of actual dose intensity in diffuse large-cell lymphoma: Results of a tree-structured survival analysis. *J Clin Oncol* 1990, 8:963–977
 35. MILLER TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 2004, 22:2982–2984
 36. ARMITAGE JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma? *Blood* 2007, 110:29–36
 37. COIFFIER B. Current strategies for the treatment of diffuse large B cell lymphoma. *Curr Opin Hematol* 2005, 12:259–265
 38. PFREUNDSCHUH M, SCHUBERT J, SCHMITZ N. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Am Soc Hematol Educ Program* 2006, 2:154–160
 39. BAROSI G, CARELLA A, LAZZARINO M, MARCHETTI M, MARTELLI M, RAMBALDI A ET AL. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: Practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006, 91:96–103
 40. CHEN MG, PROSNITZ LR, GONZALEZ-SERVA A, FISCHER DB. Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979, 43:1245–1254

41. NISSEN NI, ERSBOLL J, HANSEN HS, WALBOM S, PEDERSEN J, HANSEN MM ET AL. A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983, 52:1-7
42. LONGO DL, GLATSTEIN E, DUFFEY PL, IHDE DC, HUBBARD SM, FISHER RI ET AL. Treatment of localized aggressive lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989, 7:1295-1302
43. MILLERTP, DAHLBERG S, CASSADY JR, ADELSTEIN DJ, SPIER CM, GROGAN TM ET AL. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998, 339:21-26
44. MILLERTP, LEBLANC M, SPIER C, DAHLBERG S, CASSADY JR, ADELSTEIN DJ ET AL. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial (abstract). *Blood* 2001, 98:724
45. HORNING SJ, WELLER E, KIM K, EARLE JD, O'CONNELL MJ, HABERMANN TM ET AL. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004, 22:3032-3038
46. REYES F, LEPAGE E, GANEM G, MOLINA TJ, BRICE P, COIFFIER B ET AL. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005, 352:1197-1205
47. SKIPPER HE, SCHABEL FM Jr, WILCOX WS. Experimental evaluation of potential anti-cancer agents XII: On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukaemia. *Cancer Chemother Rep* 1964, 35:101-111
48. HASENCLEVER D, BROSTEANU O, GERIKET, LOEFFLER M. Modelling of chemotherapy: The effective dose approach. *Ann Haematol* 2001, 80:B89-B94
49. PFREUNDSCHUH M, TRUMPER L, KLOESS M, SCHMITS R, FELLER AC, RUDOLPH C ET AL. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: Results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004, 104:626-633
50. COIFFIER B, LEPAGE E, BRIERE J, HERBRECHT R, TILLY H, BOUABDALAH R ET AL. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002, 346:235-242
51. MILLERTP, UNGER JM, SPIER C. Effect of adding rituximab to three cycles of CHOP plus involved field radiotherapy for limited-stage aggressive diffuse B-cell lymphoma (SWOG-0014). *Blood* 2004, 104:48 (abstract)
52. PFREUNDSCHUH M, TRUMPER L, OSTERBORG A, PETTINGELL R, TRNENY M, IMRIE K ET AL. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006, 7:379-391
53. LINCHE D. Is more better? *Blood* 2004, 104:596-597
54. COIFFIER B. Update on anti-CD20 antibody therapy-CHOP. Third European Congress on Hematologic Malignancies, Athens (Educ Program), 2007
55. FISHER R. Update in the management of LCL. Lymphoma and Myeloma Congress, New York (Educ Program), 2007
56. PFREUNDSCHUH M, TRUMPER L, OSTERBORG A, PETTINGELL R, TRNENY M, IMRIE K ET AL. First analysis of the completed MabThera international (MInT) trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favourable subgroup with IPI=0 and no bulky disease. *Blood* 2004, 4:48 (abstract)
57. MILPIED N, DECONINCK E, GAILLARD F, DELWAIL V, FOUSSARD C, BERTHOU C ET AL. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004, 350:1287-1295
58. LEVITT M, MARSH JC, DeCONTI RC, MITCHELL MS, SKEEL RT, FARBER LR ET AL. Combination sequential chemotherapy in advanced reticulum cell sarcoma. *Cancer* 1972, 29:630-636
59. DeVITA VT Jr, CANELLOS GP, CHABNER B, SCHEIN P, HUBBARD SP, YOUNG RC. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet* 1975, 7901:248-250
60. SCHEIN PS, DeVITA VT Jr, HUBBARD S, CHABNER BA, CANELLOS GP, BERARD C ET AL. Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Ann Intern Med* 1976, 85:417-422
61. CONNORS JM, KLIMO P. MACOP-B chemotherapy for malignant lymphomas and related conditions: 1987 update and additional observations. *Semin Hematol* 1988, 25:41-46
62. SHIPP MA, YEAP BY, HARRINGTON DP, KLATT MM, PINKUS GS, JOCHELSON MS ET AL. The m-BACOD combination chemotherapy regimen in large-cell lymphoma: Analysis of the completed trial and comparison with the M-BACOD regimen. *J Clin Oncol* 1990, 8:84-93
63. GORDON LI, HARRINGTON D, ANDERSEN J, COLGAN J, GLICK J, NEIMAN R ET AL. Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1992, 327:1342-1349
64. LONGO DL, DeVITA VT Jr, DUFFEY PL, WESLEY MN, IHDE DC, HUBBARD SM ET AL. Superiority of ProMACE-CytaBOM over ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse aggressive lymphoma: Results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1991, 9:25-38
65. FISHER RI, GAYNOR ER, DAHLBERG S, OKEN MM, GROGAN TM, MIZE EM ET AL. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993, 328:1002-1006
66. GAYNOR ER, UNGER JM, MILLERTP, GROGAN TM, WHITE LA Jr, MILLS GM ET AL. Infusional CHOP chemotherapy (CVAD) with or without chemosensitizers offers no advantage over standard CHOP therapy in the treatment of lymphoma: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2001, 19:750-755
67. BARTLETT NL, PETRONI GR, PARKER BA, WAGNER ND, GOCKERMAN JP, OMURA GA ET AL. Dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, and etoposide (CHOPE) chemotherapy for patients with diffuse lymphoma: Cancer and leukemia group B studies 8852 and 8854. *Cancer* 2001, 92:207-217

68. SPARANO JA, WELLER E, NAZEERT, HABERMANN T, TRAYNOR AE, MANALO J ET AL. Phase 2 trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with poor-prognosis, intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma: An Eastern Cooperative Oncology Group trial (E3493). *Blood* 2002, 100:1634–1640
69. TILLY H, LEPAGE E, COIFFIER B, BLANC M, HERBRECHT R, BOSLY A ET AL. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003, 102:4284–4289
70. GLASS B, KLOESS M, BENTZ M, SCHLIMOK G, BERDEL WE, FELLER A ET AL. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006, 107:3058–3064
71. PORTLOCK CS, QIN J, SCHAINDLIN P, ROISTACHER N, MYERS J, FILIPPA D ET AL. The NHL-15 protocol for aggressive non-Hodgkin's lymphomas: A sequential dose-dense, dose-intense regimen of doxorubicin, vincristine and high-dose cyclophosphamide. *Ann Oncol* 2004, 15:1495–1503
72. WILSON WH, GROSSBARD ML, PITTALUGA S, COLE D, PEARSON D, DRBOHLAV N ET AL. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: A pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002, 99:2685–2693
73. GISSELBRECHT C, LEPAGE E, MOLINA T, QUESNEL B, FILLET G, LEDERLIN P ET AL. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002, 20:2472–2479
74. STREHL J, MEY U, GLASMACHER A, DJULBEGOVIC B, MAYR C, GORSCHLUETER M ET AL. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis. *Haematologica* 2003, 88:1304–1315
75. GREB A, BOHLIUS J, SCHIEFER D, SCHWARZER G, SCHULZ H, ENGERT A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, 1:CD004024
76. HAIOUN C, LEPAGE E, GISSELBRECHT C, SALLES G, COIFFIER B, BRICE P ET AL. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol – a groupe d'étude des lymphomes de l'adulte study. *J Clin Oncol* 2000, 18:3025–3030
77. GIANNI AM, BREGNI M, SIENA S, BRAMBILLA C, DI NICOLA M, LOMBARDI F ET AL. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997, 336:1290–1297
78. SHIPP MA, ABELOFF MD, ANTMAN KH, CARROLL G, HAGENBEEK A, LOEFFLER M ET AL. International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Report of the jury. *Ann Oncol* 1999, 10:13–19
79. VERDONCK LF, VAN PUTTEN WL, HAGENBEEK A, SCHOUTEN HC, SONNEVELD P, VAN IMHOFF GW ET AL. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995, 332:1045–1051
80. AVILES A, DELGADO S, NAMBO MJ, ALATRISTE S, DIAZ-MAQUEO JC. Adjuvant radiotherapy to sites of previous bulky disease in patients stage IV diffuse large cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994, 30:799–803
81. FUKS Z, KAPLAN HS. Recurrence rates following radiation therapy of nodular and diffuse malignant lymphomas. *Radiology* 1973, 108:675–684
82. ILLIDGET. DLBCL induction options and potential future consolidation options. First round table for NHL, Barcelona (Educ Program), 2007
83. BONNET C, FILLET G, MOUNIER N, GANEM G, MOLINA TJ, THIEBLEMONT C ET AL. Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of the Inh 93-4 study. *Ann Oncol* 2002, 13:27
84. PFREUNDSCHUH M, TRUMPER L, KLOESS M, SCHMITS R, FELLER AC, RUEBE C ET AL. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004, 104:634–641
85. SONNENVELD P, VAN PUTTEN W, HOLTE H, BIESMA D, VAN MRAWIJK-KOOY M, KRAMER M ET AL. Intensified CHOP with rituximab for intermediate or high-risk non-Hodgkin's lymphoma: Interim analysis of a randomized phase III trial in elderly patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups. Program and abstracts of the American Society of Hematology, 47th Annual Meeting, Atlanta, 2005 (abstract 16)
86. HABERMANN TM, WELLER EA, MORRISON VA, GASCOYNE RD, CASSILETH PA, COHN JB ET AL. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006, 24:3121–3127
87. SEHN LH, DONALDSON J, CHHANABHAI M, FITZGERALD C, GILL K, KLASAR ET AL. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005, 23:5027–5033
88. PFREUNDSCHUH M, SCHUBERT J, ZIEPERT M, SCHMITS R, MOHREN M, LENGELDER E ET AL. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008, 9:105–116
88. FOLTZ LM, SONG KW, CONNORS JM. Who actually detects relapse in Hodgkin lymphoma: Patient or physician? *Blood* 2004, 104:3124 (abstract)

Corresponding author:

K. Liapis, Department of Hematology and Lymphoma, "Evangelismos" General Hospital, 45–47 Ipsilantou street, GR-106 76 Athens, Greece
e-mail: kosliapis@hotmail.com