

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Πότε και ποια είναι η ιδανική θεραπεία πρώτης γραμμής για τα χαμηλής κακοήθειας B non-Hodgkin λεμφώματα;

Τα χαμηλής κακοήθειας B non-Hodgkin λεμφώματα (B-NHL) αποτελούν κακοήγη νοσήματα του λεμφικού ιστού, των οποίων η διάγνωση και η θεραπεία μπορεί να απασχολήσουν όχι μόνο τον εξειδικευμένο αιματολόγο αλλά και ιατρούς πολλών ειδικοτήτων. Συνιστούν το 35% των λεμφωμάτων και σε κάθε κλινική οντότητα αυτής της κατηγορίας μπορεί να παρατηρηθεί, σε άλλοτε άλλο χρόνο, μεγάλο εύρος κλινικής συμπεριφοράς και ιστολογική ή και κλινική εξέλιξη. Γι' αυτόν το λόγο, οι νεοπλασίες του λεμφικού ιστού δεν ταξινομούνται πλέον με όρους ήπιας ή επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς, ενώ τα θεραπευτικά κριτήρια ποικίλλουν ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του νοσήματος, καθώς και του ασθενούς. Γενικά, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας B-NHL και χωρίς συγκεκριμένα παθολογικά ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο τίθενται αρχικά σε παρακολούθηση σε τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς η θεραπεία κατά τη διάγνωση δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την πρόγνωση του νοσήματος. Οι θεραπείες πρώτης γραμμής, όταν αυτές ενδείκνυνται (σύμφωνα με κλινικά ή εργαστηριακά κριτήρια ή επί εξέλιξης του νοσήματος), περιλαμβάνουν ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και μονοκλωνικά αντισώματα, είτε ως μονοθεραπεία είτε συνθεστέρα ως συνδυαστική θεραπεία. Προς το παρόν, ο κλινικός ιατρός μπορεί και πρέπει να επιλέξει από μια μεγάλη ποικιλία θεραπευτικών επιλογών, αφού δεν φαίνεται να υπάρχει μια ενιαία θεραπεία που να υπερτερεί σε όλα τα σημεία έναντι των υπολοίπων ή στο σύνολο των ασθενών. Με ένα ολοένα διευρυνόμενο φάσμα θεραπευτικών μεθόδων, ο ειδικός ιατρός οφείλει να παραμένει εξοικειωμένος με τις εκδηλώσεις και την κλινική πορεία των εν λόγω νοσημάτων ώστε οι θεραπευτικές παρεμβάσεις να είναι αναγκαίες, έγκαιρες και επιτυχείς.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα λεμφώματα αποτελούν κακοήγη νοσήματα του λεμφικού ιστού, των οποίων η διάγνωση και η θεραπεία, ανάλογα με την εντόπιση και τις κλινικές εκδηλώσεις, μπορεί να απασχολήσει όχι μόνο τον εξειδικευμένο αιματολόγο αλλά και ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, όπως παθολόγους, γαστρεντερολόγους, πνευμονολόγους, δερματολόγους, νευρολόγους, χειρουργούς και ακτινοθεραπευτές.

Ο διαχωρισμός των λεμφωμάτων σε χαμηλής και υψηλής κακοήθειας προτάθηκε αρχικά στην ταξινόμηση του Κιέλο (Kiel classification, 1974). Οι νεοπλασίες του λεμφικού ιστού ταξινομήθηκαν ανάλογα με τα ιστολογικά ευρήματα των βιοψτικών υλικών και με βάση το μέγεθος των παρατηρούμενων κυττάρων [μικρά (-cytes) σε χαμηλής κακοήθειας νεοπλασμάτα έναντι μεγάλων (-blasts) σε υψηλής].

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(3):289-298
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(3):289-298

Σ. Καρακατσάνης,
Θ. Καρμίρης

Αιματολογική Κλινική και Κλινική
Λεμφωμάτων, Γενικό Νοσοκομείο
Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

When and what is the ideal first-line therapy for low-grade B-cell non-Hodgkin lymphomas?

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ακτινοθεραπεία
Μονοκλωνικά αντισώματα
Χαμηλής κακοήθειας B non-Hodgkin
λεμφώματα
Χημειοθεραπεία

Υποβλήθηκε 13.3.2013
Εγκρίθηκε 21.3.2013

Το 1982 προτάθηκε η ταξινόμηση κατά Working Formulation (WF), σύμφωνα με την οποία τα λεμφώματα ταξινομούνταν ανάλογα με το αναμενόμενο κλινικό αποτέλεσμα με βάση την επιβίωση ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας. Η ταξινόμηση αυτή συνδύαζε κοινά παθολογοανατομικά ευρήματα και κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών, με σκοπό την ανάπτυξη θεραπευτικών αλγορίθμων.

Τα χαμηλής κακοήθειας B non-Hodgkin λεμφώματα (B-NHL) συνιστούν το 35% των λεμφωμάτων. Στην τελευταία ταξινόμηση του World Health Organization (WHO)¹ τονίζεται πάντως ότι σε κάθε κλινική οντότητα της συγκεκριμένης κατηγορίας μπορεί να παρατηρηθεί μεγάλο εύρος κλινικής συμπεριφοράς και ιστολογική ή κλινική εξέλιξη. Έτσι, οι νεοπλασίες του λεμφικού ιστού δεν ταξινομούνται πλέον

με όρους επιθετικής ή ήπιας βιολογικής συμπεριφοράς και τα θεωρούμενα στο παρελθόν ως B-NHL χαμηλού βαθμού κακοήθειας είναι (με σειρά συχνότητας) το οζώδες λέμφωμα, η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, το λέμφωμα οριακής ζώνης, η λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων και το λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα με ταυτόχρονη παραγωγή μονοκλωνικής πρωτεΐνης IgM (μακροσφαιριναιμία του Waldenström).

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζεται η πλέον κατάλληλη θεραπεία πρώτης γραμμής των παραπάνω νεοπλασματικών νοσημάτων του λεμφικού ιστού, τόσο όσον αφορά στο είδος της όσο και στο χρόνο χορήγησής της. Η χρονικά κατάλληλη θεραπεία είναι εξαιρετικά σημαντική, γιατί η χρονικά ακατάλληλη θεραπεία δεν έχει το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα και οδηγεί σε δυνητικά επικίνδυνες ανεπιθύμητες ενέργειες (πρώιμες και όψιμες) που ελαττώνουν την ποιότητα ζωής και ενδεχομένως την επιβίωση, ενώ το θεραπευτικό αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται την πλέον κατάλληλη χρονική στιγμή διατηρείται και επί μακρότερον. Επίσης, δεν αναπτύσσεται ανοχή στα χημειοθεραπευτικά (ΧΜΘ) φάρμακα. Η ιδανική(;) θεραπεία θα καταστρέφει όλα τα κύτταρα του νεοπλασματικού όγκου (ανεξάρτητα από τη λειτουργία τους), θα έχει ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες (είδος, ένταση), ενώ τα οφέλη της θα είναι σαφώς περισσότερα, θα αποτελείται από συστατικά με συνεργική δράση χωρίς αυτή να συνοδεύεται από επί πλέον ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν θα αναπτύσσεται ανοχή σε αυτή.

Η ανασκόπηση αυτή γράφηκε με βάση δημοσιευμένες εργασίες, κατευθυντήριες οδηγίες ομάδων μελέτης (guidelines) και οδηγίες από ειδικούς (expert opinion) που έχουν εκδοθεί κατά καιρούς. Η αναζήτηση αυτών επιτεύχθηκε με τη βοήθεια μηχανών αναζήτησης ιατρικής πληροφορίας (PubMed, MEDLINE) και σε κάθε ένα από τα άρθρα τα οποία αναφέρονται έγινε κριτική ανάγνωση και σταχυολόγηση των πλέον ενδιαφερόντων συμπερασμάτων τους.

2. ΟΖΩΔΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ

Το οζώδες λέμφωμα είναι το δεύτερο συχνότερο NHL και το πιο συχνό από τα χαμηλής κακοήθειας NHL. Η θεραπεία του εξαρτάται από το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Ann Arbor. Ασθενείς με εντοπισμένη (σταδίου I) νόσο είναι υποψήφιοι για θεραπεία με ακτινοβολία (ακτινοθεραπεία, A/Θ), η οποία θεωρείται ότι μπορεί να οδηγήσει σε ίαση ένα ποσοστό αυτών. Η θεραπεία των προχωρημένων σταδίων (III ή IV) της νόσου δεν φαίνεται να μπορεί να οδηγήσει σε ίαση και επικεντρώνεται σε μεγάλο βαθμό στον έλεγχο των συμπτωμάτων με ανοσοχημειοθεραπεία (ΑΧΜΘ) με ή

χωρίς A/Θ. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αυτόματης ύφεσης.²

Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για οζώδες λέμφωμα έχουν μια αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία και ποσοστό 40–80% επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο αρχικό σχήμα. Επί πλέον, ποσοστό <10% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ΑΧΜΘ δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία (ανθεκτική νόσος). Δυστυχώς, η συμβατική θεραπεία για το οζώδες λέμφωμα δεν οδηγεί σε ίαση των ασθενών, ενώ σχεδόν όλοι θα αναπτύξουν τελικά προοδευτική νόσο.

2.1. Οζώδες λέμφωμα περιορισμένου σταδίου

Ποσοστό περίπου 15–30% των ασθενών με οζώδες λέμφωμα θα διαγνωστούν με νόσο σταδίου I/II και <10% έχει παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένη νόσο σταδίου I/II. Υπάρχουν λίγες προοπτικές μελέτες για τη θεραπεία της περιορισμένου σταδίου νόσου και τα περισσότερα από τα στοιχεία σχετικά με αυτή την υποομάδα των ασθενών προέρχονται από αναδρομικές αναλύσεις, κυρίως λόγω του μικρού αριθμού ασθενών και της ήπιας κλινικής πορείας τους, η οποία και συνεπάγεται την ανάγκη μακροχρόνιας παρακολούθησής τους. Παρά την ύπαρξη δεδομένων που αποδεικνύουν τη δυνατότητα ίασης με A/Θ, μόνο η μειοψηφία (27%) των ασθενών με νόσο σταδίου I λαμβάνει A/Θ ως μονοθεραπεία στις Ηνωμένες Πολιτείες.³

Σύμφωνα με τους Pugh et al, θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί 14.430 θάνατοι τα τελευταία 30 έτη αν οι ασθενείς είχαν από την αρχή αντιμετωπιστεί με A/Θ.⁴ Στο ίδιο άρθρο αναφέρεται ότι το ωφέλιμο αποτέλεσμα στη σχετιζόμενη με τη νόσο επιβίωση (disease specific survival, DSS) διατηρείται για >30 έτη, άρα η A/Θ πρέπει να χρησιμοποιείται εξ αρχής. Εξ άλλου, η συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ήταν διαρκώς μεγαλύτερη κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης στους ασθενείς που έλαβαν A/Θ, οπότε η A/Θ είναι και ασφαλής. Τέλος, 50% των ασθενών θα υποτροπιάσουν αλλά εκτός του πεδίου ακτινοβολίας.

Η δεκαετής OS ανέρχεται σε 60–80% και η διάμεση επιβίωση είναι περίπου 19 έτη.⁵ Σύμφωνα με τα παραπάνω, δεν αποτελεί έκπληξη ότι η A/Θ έχει σύσταση κατηγορίας 2Α από το National Comprehensive Cancer Network (NCCN),⁶ όπως και οι υπόλοιπες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN που θα αναφερθούν στη συνέχεια. Στην προσβεβλημένη λεμφαδενική περιοχή χορηγούνται 24–30 Gy με επί πλέον 6 Gy σε επιλεγμένες περιπτώσεις, όπως σε ογκώδη ή αργά ανταποκρινόμενη νόσο.

Άλλες μέθοδοι που μπορεί να επιλεγούν για την αντιμετώπιση ασθενών με οζώδες λέμφωμα σταδίου I και II είναι οι ακόλουθες:

- Παρακολούθηση. Με την παρακολούθηση αποφεύγεται μεν αρχικά η τοξικότητα από τη θεραπεία αλλά περιορίζονται οι μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές (π.χ. αυξημένο μέγεθος όγκου όταν απαιτηθεί θεραπεία, οπότε η Α/Θ δεν αναμένεται να έχει τη βέλτιστη δυνατή δράση). Ωστόσο, μπορεί να επιλεγεί σε ασθενείς στους οποίους η Α/Θ δυνητικά θα προκαλέσει σημαντικές επιπλοκές, όπως οι ασθενείς με νόσο Sjögren στους οποίους το πεδίο ακτινοβόλησης αναμένεται να συμπεριλάβει και τους σιελογόνους αδένες.

Στη μελέτη των Advani et al,⁷ στο Πανεπιστήμιο του Stanford, σε 43 ασθενείς με οζώδες λέμφωμα σταδίου I και II δεν χορηγήθηκε Α/Θ ή άλλη θεραπεία κατά τη διάγνωση είτε λόγω άρνησης του θεράποντος ιατρού είτε λόγω ανησυχίας των ασθενών για πιθανές επιπλοκές. Η παρακολούθηση φάνηκε να έχει καλύτερα αποτελέσματα από την Α/Θ στο ίδιο, γνωστό για τις εξελιγμένες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές του, νοσηλευτικό ίδρυμα (!). Ωστόσο, κάποιοι ασθενείς παρουσίασαν πολύ ταχεία εξέλιξη της νόσου (μέχρι και 14 μήνες από τη διάγνωση) και 14% κατέληξαν, με διάμεση επιβίωση τα 19,1 έτη, ενώ η επιβίωση στα 5, 10 και 20 έτη ήταν 97%, 85% και 22%, αντίστοιχα.

- Άλλες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη χορήγηση ανοσοθεραπείας ή και ΑΧΜΘ, όπως είναι οι συνδυασμοί βενδαμουςτίνης με ριτουξιμάμπη (BR), κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη με ριτουξιμάμπη (R-CVP), κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη με ριτουξιμάμπη (R-CHOP) ή μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη, με την προσθήκη Α/Θ σε ογκώδη, συμπτωματική ή αργά ανταποκρινόμενη νόσο.⁶ Έχει φανεί ότι ο συνδυασμός BR έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το R-CHOP.⁸ Από τις παραπάνω προτεινόμενες θεραπείες, μόνο οι συνδυασμοί R-COP και R-CHOP έχουν ανώτερη σύσταση (κατηγορίας 1), ενώ η χορήγηση ριτουξιμάμπης προτείνεται σε ηλικιωμένα άτομα ή σε άτομα με συννοσηρότητα, είτε ως μονοθεραπεία είτε με συγχορήγηση κυκλοφωσφαμιδης ή χλωραμβουκίλης. Όσον αφορά στη σύγκριση μεταξύ R-COP και R-CHOP δεν φαίνεται να υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά, τουλάχιστον όσον αφορά στην OS.⁹ Φαίνεται ότι το R-CHOP υπερτερεί αναφορικά με το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (overall response rate, ORR), ενώ το R-COP υπερτερεί όσον αφορά στο ποσοστό πλήρους ύφεσης (complete response, CR). Σε ηλικιωμένους ασθενείς πάντως η χορήγηση ανθρακυκλίνης (R-CHOP) μπορεί να επιδεινώσει προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, ενώ σε νέους ασθενείς [με την προοπτική επόμενων γραμμών ΧΜΘ και πιθανής αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

(AMAAK) με επακόλουθη αθροιζόμενη καρδιοτοξικότητα] πιθανόν να αποτελούσε επίσης συνδυασμό δεύτερης γραμμής. Από την άλλη πλευρά, έχει βρεθεί ότι η χορήγηση R-CHOP μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συχνότητα εκτροπής του νοσήματος σε υψηλού βαθμού κακοήθειας λέμφωμα, ενώ επίσης οι καλύτερες ανταποκρίσεις που επιτυγχάνονται με το R-CHOP ενδέχεται να οδηγούν σε καλύτερη OS.¹⁰ Εξ άλλου, μετα-ανάλυση μελετών ασθενών με οζώδες λέμφωμα υψηλότερου σταδίου δείχνει ότι το R-CHOP οδηγεί σε μεγαλύτερο αριθμό ετών προσαρμοσμένων για την ποιότητα ζωής (quality-adjusted life years, QALYs) απ' ό,τι το R-COP.¹¹

2.2. Εξαιρέσεις

Εξαιρέσεις στα παραπάνω αποτελούν οι ασθενείς με οζώδες λέμφωμα σταδίου III, που αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς με διάχυτο από μεγάλα Β κύτταρα λέμφωμα (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), οι ασθενείς με σταδίου II ογκώδη νόσο, που αντιμετωπίζονται με ΑΧΜΘ±Α/Θ, ενώ οι ασθενείς με εκτροπή του νοσήματος σε υψηλού βαθμού Β-NHL λαμβάνουν ΧΜΘ±AMAAK.⁶

Το πρωτοπαθές οζώδες λέμφωμα του δωδεκαδακτύλου αποτελεί σπάνιο νόσημα. Δεν υπάρχει μεγάλος αριθμός ασθενών για την εξαγωγή συμπερασμάτων, αλλά φαίνεται ότι η θεραπεία κατά τη διάγνωση δεν οδηγεί σε αυξημένη επιβίωση των ασθενών. Εξ άλλου, η Α/Θ του λεπτού εντέρου σχετίζεται με χρόνια ακτινική εντερίτιδα, η οποία και εκδηλώνεται με δυσσαπορρόφηση και διάρροια. Αυτή η τοξικότητα μπορεί να ελαχιστοποιηθεί χρησιμοποιώντας μια τεχνική που αποφεύγει την ολοκοιλιακή ακτινοβόληση. Για την τεχνική αυτή, ένα clip από ακτινοσκοπικό υλικό τοποθετείται ενδοσκοπικά στην περιοχή του όγκου και αυτό στη συνέχεια χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό και την ακτινοβόληση του προσβεβλημένου τμήματος (μαζί με ένα περιθώριο φυσιολογικού ιστού) με 30–36 Gy. Ωστόσο, δεδομένης της πιθανής τοξικότητας της θεραπείας και της μη επιθετικής φύσης του νοσήματος, εναλλακτική επιλογή μπορεί να αποτελέσει και μια στρατηγική παρακολούθησης.¹²

Το πρωτοπαθές οζώδες λέμφωμα του δέρματος αποτελεί επίσης σπάνια νοσολογική οντότητα. Τα τελευταία χρόνια έχουν εκδοθεί κατευθυντήριες οδηγίες τόσο από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) όσο και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Παθολογικής Ογκολογίας (European Society of Medical Oncology, ESMO) για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων λεμφωμάτων.^{13,14} Σε μονήρη εστία, θεραπεία πρώτης γραμμής αποτελεί η Α/Θ ή η χειρουργική εξαίρεση, ενώ σε πολυεστιακό νόσημα κοινές πρακτικές αντιμετώπισης

είναι η παρακολούθηση, η A/Θ ή η ενδοφλέβια χορήγηση ριτουξιμάμπης. Ανοσοχημειοθεραπεία με R-COP ή R-CHOP προτείνεται μόνο σε εξωδερματικές εντοπίσεις της νόσου ή σε ανθεκτική νόσο.

2.3. Οζώδες λέμφωμα εκτεταμένου σταδίου

Το οζώδες λέμφωμα σταδίου III ή IV (προχωρημένη νόσο) συναντάται στο 70–85% των ασθενών με οζώδες λέμφωμα. Σε αυτά τα στάδια, θεωρείται ότι δεν μπορεί να οδηγήσει κάποια θεραπεία σε ίαση και προς το παρόν δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η άμεση θεραπεία προσφέρει κλινικό όφελος. Η παρατεταμένη, χωρίς θεραπεία, περίοδος δυναμικά μπορεί να μειώσει επίσης την πιθανότητα αντίστασης στα ΧΜΘ φάρμακα με την αποφυγή της έκθεσης των λεμφωματικών κυττάρων στη ΧΜΘ.¹⁵ Έτσι, έχουν προταθεί συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξη χορήγησης θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς, τόσο από τη γαλλική (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires, GELF) όσο και από τη βρετανική (British National Lymphoma Investigation, BNLI) Ομάδα Μελέτης των Λεμφωμάτων.^{16–19}

Οι θεραπείες που προτείνονται είναι οι ίδιες με αυτές που αναφέρθηκαν παραπάνω, δηλαδή βενδαμουςτίνη με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη με ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη με ριτουξιμάμπη ή μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη, με την προσθήκη A/Θ σε ογκώδη, συμπτωματική ή αργά ανταποκρινόμενη νόσο.⁶

Είναι πάντως ενδιαφέρον ότι μόνο η χορήγηση ριτουξιμάμπης οδηγεί σε μη ανίχνευση του bcl-2, κάτι το οποίο δεν επιτυγχάνεται με το συνδυασμό CHOP^{20,21} και επομένως είναι εύλογο το ερώτημα που θέτουν οι Martinelli et al, δηλαδή ότι, αν και είναι γνωστό ότι η προσθήκη ριτουξιμάμπης στη ΧΜΘ βελτιώνει την επιβίωση σε σύγκριση με ΧΜΘ και μόνο, δεν είναι ωστόσο γνωστό αν η προσθήκη ΧΜΘ στη ριτουξιμάμπη έχει πραγματική επίδραση στην επιβίωση.²²

2.4. Θεραπεία συντήρησης

Αναφορικά με τη μελέτη PRIMA (Primary Rituximab and Maintenance), αυτή αφορούσε σε μια φάσης III μελέτη από συνεργαζόμενες ομάδες και μελετούσε τη χορήγηση ριτουξιμάμπης ως θεραπεία συντήρησης σε 1.019 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για οζώδες λέμφωμα και οι οποίοι είχαν δείξει να ανταποκρίνονται αρχικά στη χορήγηση ΑΧΜΘ.²³ Η εν λόγω μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση ριτουξιμάμπης βελτίωσε το διάστημα χωρίς πρόοδο της νόσου (progression free survival, PFS) και το διάστημα μέχρι την επόμενη αντιλεμφωματική θεραπεία και ΧΜΘ, αλλά δεν βελτίωσε την OS. Έτσι, η χορήγηση θεραπείας

συντήρησης με ριτουξιμάμπη έχει σύσταση κατηγορίας 1,⁶ αλλά δεν είναι σαφές κατά πόσο η θεραπεία συντήρησης με ριτουξιμάμπη θα μεταβάλλει την αποτελεσματικότητα της δεύτερης γραμμής θεραπείας και συνεπώς θα εξαλείψει ένα όφελος επιβίωσης. Άλλα ερωτήματα που προκύπτουν αφορούν στο προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου, αν η παρακολούθηση και η θεραπεία των ασθενών με ριτουξιμάμπη κατά τη στιγμή της εξέλιξης της νόσου είναι ισοδύναμη ή ανώτερη της θεραπείας συντήρησης, αν τα ευρήματα της μελέτης PRIMA επεκτείνονται στη μεγάλη ομάδα ασθενών με οζώδες λέμφωμα και ασυμπτωματική νόσο και, τέλος, σε μια εποχή αυξημένου κόστους της υγειονομικής περίθαλψης, ποιο όφελος είναι απαραίτητο για να δικαιολογήσει το κόστος της θεραπείας συντήρησης. Η μελέτη RESORT²⁴ έδειξε ότι, στα τρία χρόνια παρακολούθησης των ασθενών, το 95% αυτών που έλαβαν ριτουξιμάμπη ως θεραπεία συντήρησης και το 86% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ριτουξιμάμπη επί προόδου της νόσου παρέμειναν χωρίς κυτταροτοξική ΧΜΘ. Είναι ενδιαφέρον ότι παρά τη χορήγηση τετραπλάσιων σχεδόν δόσεων ριτουξιμάμπης (15,8 έναντι 4,5) κατά μέσον όρο και τριπλάσιο κόστος, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν θεραπεία συντήρησης δεν παρουσίασαν μεγαλύτερο χρόνο μέχρι την αποτυχία της θεραπείας ή καλύτερη ποιότητα ζωής από εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν στο άλλο σκέλος. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία συντήρησης δεν θα πρέπει να θεωρείται απαραίτητη σε ασθενείς με χαμηλού φορτίου οζώδες λέμφωμα που αντιμετωπίζονται με χορήγηση ριτουξιμάμπης κατά το χρονικό διάστημα της διάγνωσης.

2.5. Σύνοψη θεραπείας

Σε όλους τους ασθενείς σταδίου I ή II ως αρχική θεραπεία προτείνεται η A/Θ. Στους ασθενείς προχωρημένων σταδίων που παραμένουν ασυμπτωματικοί, σύμφωνα με τα κριτήρια κατά GELF και BNLI, προτείνεται παρακολούθηση μέχρι την εμφάνιση συμπτωμάτων, ενώ σε συμπτωματικούς ασθενείς προτείνεται η χορήγηση ΑΧΜΘ με πιθανή προσθήκη A/Θ και στη συνέχεια χορήγηση θεραπείας συντήρησης.

3. ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία είναι μια εξαιρετικά ετερογενής νόσος, με ορισμένες ομάδες ασθενών να έχουν ποσοστά επιβίωσης χωρίς θεραπεία παρόμοια με αυτά του φυσιολογικού πληθυσμού. Προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την άμεση χορήγηση θεραπείας σε σχέση με την όψιμη χορήγηση δεν έχουν εντοπίσει κάποια βελτίωση στη μακροπρόθεσμη επιβίωση με τη χορήγηση έγκαιρης θεραπείας. Έτσι, με την εξαίρεση του

λεμφοκυτταρικού λεμφώματος από μικρά λεμφοκύτταρα σταδίου I, το οποίο και αντιμετωπίζεται με A/Θ, οι ασθενείς τίθενται αρχικά σε παρακολούθηση.

Αντίθετα, ασθενείς με νόσο σταδίου C κατά Binet ή III, IV κατά Rai ή ασθενείς με ενεργό ή προοδευτική νόσο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία.²⁵ Η προοδευτική νόσος περιλαμβάνει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα ή σημεία: Β συμπτώματα, ογκώδης ή προοδευτικά επιδεινούμενη λεμφαδενική ή σπληνική νόσος, προοδευτική λεμφοκυττάρωση (αύξηση απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων >50% σε 2 μήνες) ή χρόνος διπλασιασμού λεμφοκυττάρων <6 μήνες και αυτοάνοσες κυτταροπενίες μη ανταποκρινόμενες στη θεραπεία με κορτικοειδή ή ριτουξιμάμπη. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την παρακολούθηση ή συνδυασμούς χημειοθεραπευτικών παραγόντων με μονοκλωνικά αντισώματα, π.χ. αλκυλιούντες παράγοντες (χλωραμβουκίλη ή βενδαμυστίνη) με ριτουξιμάμπη και (ή χωρίς) κορτικοστεροειδή, ανάλογα πουργινών (φλουδαραβίνη, 2-χλωροδεοξυαδενοσίνη ή 2CdA, πεντοστατίνη) με ριτουξιμάμπη, άλλα μονοκλωνικά αντισώματα (αλεμουζουμάμπη) ή ακόμη και συνδυασμούς των παραπάνω, όπως τα σχήματα FCR (φλουδαραβίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ριτουξιμάμπη) και PCR (πεντοστατίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ριτουξιμάμπη). Μελέτες έχουν δείξει ότι το σχήμα FCR έχει καλύτερα αποτελέσματα από το FC,²⁶ ασθενείς με έλλειψη/μετάλλαξη del(17p)/TP53 είναι ανθεκτικοί στη φλουδαραβίνη και πρέπει να οδηγούνται σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων,²⁷ όποτε αυτό είναι δυνατόν, και ότι η φλουδαραβίνη δεν φαίνεται να αποτελεί καλύτερη θεραπευτική επιλογή από τη χλωραμβουκίλη.²⁸

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, ασυμπτωματικοί ασθενείς σταδίου A ή B κατά Binet ή 0–II κατά Rai δεν χρειάζονται κάποια θεραπεία, ενώ συμπτωματικοί ασθενείς ή ασθενείς σταδίου C κατά Binet ή III–IV κατά Rai θα χρειαστούν θεραπεία. Η θεραπεία εκλογής είναι ανάλογη με την κατάσταση ικανότητας (performance status, PS) των ασθενών. Προτείνεται η χορήγηση FCR σε ασθενείς χωρίς συννοσηρότητα και χωρίς την παρουσία del(17p)/TP53, ενώ επί ανεύρεσής της προτείνεται η χορήγηση αλεμουζουμάμπης με ή χωρίς κορτικοστεροειδή και στη συνέχεια αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Σε ασθενείς με μειωμένο PS προτείνεται η χορήγηση χλωραμβουκίλης και επί παρουσίας del(17p)/TP53 ενδεχομένως η χορήγηση αλεμουζουμάμπης.^{29,30} Για ηλικιωμένους ασθενείς έχει προταθεί επίσης το σχήμα FCR-Lite.³¹

4. ΛΕΜΦΩΜΑ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ

Τα λεμφώματα οριακής ζώνης διακρίνονται σε σπληνικό

λέμφωμα οριακής ζώνης, εξωλεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης εντοπισμένο στο βλεννογόνο λεμφαδενικό ιστό (MALT lymphoma) και το οποίο με τη σειρά του διακρίνεται σε γαστρικό και μη γαστρικό και, τέλος, σε λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης. Η παραπάνω διάκριση των MALT λεμφωμάτων βασίζεται κυρίως στο ρόλο του *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) στην παθογένεση των γαστρικών MALT και στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκρίζωσης του *H. pylori* στη θεραπεία του γαστρικού MALT.

4.1. Γαστρικό MALT

Η θεραπεία πρώτης γραμμής για το γαστρικό MALT είναι η εκρίζωση του *H. pylori*. Επί αποτυχίας, ύπαρξης της διαμετάθεσης t(11;18) ή ογκώδους νόσου, οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με A/Θ προσβεβλημένου πεδίου (involved field radiotherapy, IFRT), ενώ σε περαιτέρω μη ανταπόκριση προτείνεται η χορήγηση ριτουξιμάμπης ενδοφλεβίως ή ΑΧΜΘ με τα σχήματα BR, R-CVP, R-CHOP ή μόνο ριτουξιμάμπη, ενώ η χειρουργική εκτομή έχει θέση μόνο σε επιπλοκές, π.χ. διάτρηση ή αιμορραγία.^{6,32–34}

4.2. MALT λεμφώματα του λεπτού εντέρου

Στα MALT λεμφώματα του λεπτού εντέρου προτείνεται η αρχική χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης του *H. pylori* ή αντιβιοτικής αγωγής έναντι του *Campylobacter jejuni*, το οποίο και έχει απομονωθεί από καλλιέργειες κοπράνων των συγκεκριμένων ασθενών.^{35,36}

4.3. Μη γαστρικά MALT

Στα μη γαστρικά MALT υπάρχει εξ αρχής ανάγκη συστηματικής αντιμετώπισης, αφού περισσότεροι από το 1/3 των ασθενών παρουσιάζονται με προχωρημένη νόσο, ενώ υποτροπές παρατηρούνται σε περιοχές εκτός των ακτινοβοληθέντων πεδίων.^{37,38}

Παρ' όλα αυτά, σε εντοπισμένη νόσο προτείνεται η A/Θ προσβεβλημένου πεδίου. Χειρουργική εξαίρεση επιχειρείται σε μεμονωμένη εντόπιση της νόσου σε μαστό, πνεύμονα, θυρεοειδή, λεπτό ή παχύ έντερο, ενώ παρακολούθηση συνιστάται σε όσους ήταν πλήρης η χειρουργική αφαίρεση ή σε αυτούς όπου η A/Θ θα είχε έντονες επιπλοκές. Υπάρχει και η δυνατότητα χορήγησης δοξουκυκλίνης (100 mg×2 από του στόματος, για 3 εβδομάδες) σε εντόπιση της νόσου στον οφθαλμό ή στο δέρμα.^{6,32,39} Σε γενικευμένη νόσο προτείνεται επίσης η χορήγηση συστηματικής θεραπείας με τα σχήματα BR, R-CVP, R-CHOP ή μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη, με την προσθήκη A/Θ σε ογκώδη, συμπτωματική ή βραδέως ανταποκρινόμενη νόσο.⁶

4.4. Πρωτοπαθές λέμφωμα οριακής ζώνης του δέρματος

Στο πρωτοπαθές λέμφωμα οριακής ζώνης του δέρματος ισχύει ό,τι και στο πρωτοπαθές οζώδες λέμφωμα του δέρματος, με την προσθήκη της δυνατότητας χορήγησης αντιβιοτικών στην περίπτωση της εντοπισμένης νόσου και χλωραμβουκίλης ή αντιβιοτικών σε πολλαπλές εντοπίσεις.^{13,14}

4.5. Σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης

Το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης αφορά σε μια κλινική οντότητα που συχνά περιλαμβάνει το σπλήνα, τους λεμφαδένες της πύλης του σπληνός, το μυελό των οστών (ΜΟ) και το περιφερικό αίμα. Οι περιφερικοί λεμφαδένες δεν προσβάλλονται συνήθως. Η πλειονότητα των ασθενών έχουν μια ήπια κλινική πορεία, με μια διάμεση συνολική επιβίωση >10 ετών. Αρχικά, προτείνεται παρακολούθηση και χορήγηση θεραπείας μόνο σε ύπαρξη σπληνομεγαλίας και ενός από τα εξής:^{6,40-42} Τοπικά συμπτώματα (π.χ. αίσθημα πληρότητας ή άλγους στο αριστερό υποχόνδριο, άλγος στον αριστερό ώμο ή εύκολος κορεσμός), κυτταροπενίες που οφείλονται σε εκτεταμένη διήθηση του ΜΟ, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ή θρομβοπενία ή υπερσπληνισμός ή, τέλος, ηπατίτιδα C (HepC).

Η θεραπεία του σπληνικού λεμφώματος οριακής ζώνης ταυτίζεται με τη χορήγηση ριμπαβιρίνης και πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης α για τη θεραπεία της HepC, ενώ σε μη μόλυνση με HepC προτείνεται η σπληνεκτομή ή η χορήγηση ριτουξιμάμπης ενδοφλεβίως.⁶ Η σπληνεκτομή προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής στους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο και σε σπληνομεγαλία με τοπικά συμπτώματα, όπως κοιλιακό άλγος, πρώιμο κορεσμό ή απώλεια σωματικού βάρους. Οι ασθενείς που πληρούν τα παραπάνω κριτήρια αλλά εμφανίζουν και περιορισμένη συμμετοχή του ΜΟ, μερικές φορές θεωρούνται επίσης κατάλληλοι για σπληνεκτομή. Ωστόσο, η σπληνεκτομή δεν οδηγεί σε κάθαρση του ΜΟ από τα λεμφωματικά κύτταρα.

4.6. Λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης

Τα λεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης αποτελούν περίπου το 10% των ασθενών με λέμφωμα οριακής ζώνης. Παρά τη συνδυαστική ΑΧΜΘ, ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου είναι περίπου ένα έτος. Κατά τα άλλα, η προτεινόμενη θεραπεία είναι παρόμοια με αυτή του οζώδους λεμφώματος.

5. ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΕΚ ΤΡΙΧΩΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Πολλοί ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

είναι ασυμπτωματικοί και μπορεί να παρέλθουν μήνες ή και χρόνια πριν να απαιτηθεί θεραπεία. Θεραπεία ενδείκνυται μόνον όταν ο ασθενής εμφανίσει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: Σημαντική κυτταροπενία, συμπτωματική σπληνομεγαλία (συχνή) ή συμπτωματική λεμφαδενοπάθεια (όχι συχνά) ή συστηματικά συμπτώματα.

Συνήθως, χορηγείται θεραπεία σε αριθμό ουδετεροφίλων <1.000/μL με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, συμπτωματική αναιμία με συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης <11 g/dL ή αιμορραγία που οφείλεται σε αριθμό αιμοπεταλίων <100.000/μL.⁴³ Είναι ενδιαφέρον ότι σε μια μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης 233 ασθενών με HCL, οι ασθενείς με συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb) <10 g/dL ή και αριθμό αιμοπεταλίων (PLTs) <100.000/μL κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν σημαντικά μικρότερο διάμεσο χρόνο επιβίωσης χωρίς υποτροπή μετά από θεραπεία έναντι εκείνων χωρίς τέτοια ευρήματα (9 έναντι >20 έτη, αντίστοιχα).⁴⁴

Τα ανάλογα πουρινών (κλαδριβίνη, 2-χλωροδεοξυαδενοσίνη ή 2-CdA και πεντοστατίνη, 2-δεοξυκοφορμυσίνη ή 2'-DCF) αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής, με εξ ίσου εντυπωσιακά αποτελέσματα τόσο σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς όσο και σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, καθώς επίσης και σε υψηλό και σε χαμηλό φορτίο νόσου.⁴³⁻⁴⁵

Λόγω των εξαιρετικών αποτελεσμάτων των αναλόγων πουρινών, η σπληνεκτομή πλέον έχει θέση μόνο σε συμπτωματική σπληνομεγαλία (έντονη τοπική συμπτωματολογία, ρήξη και μαζική αιμορραγία, έμφρακτο) ή ως πρόσκαιρο μέτρο σε συμπτωματικές έγκυες γυναίκες. Ο ρόλος της ριτουξιμάμπης δεν είναι καλά τεκμηριωμένος, αφού φαίνεται ότι η χορήγησή της μετά από θεραπεία με ανάλογο πουρινών μπορεί να εξαφανίσει την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (minimal residual disease, MRD), αλλά αυτό δεν έχει βρεθεί ότι έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στην OS των ασθενών.⁴⁶

6. ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ ΤΟΥ WALDENSTRÖM

Για τη μακροσφαιριναιμία του Waldenström δεν υπάρχει καθιερωμένη θεραπεία, δεν έχουν εγκριθεί συγκεκριμένοι παράγοντες από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ή του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και η νόσος αυτή θεωρείται ανίατη με τις υπάρχουσες θεραπείες, ενώ δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι η θεραπεία των ασυμπτωματικών ασθενών παρέχει ένα όφελος επιβίωσης σε σύγκριση με τη θεραπεία κατά το χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων.⁴⁷⁻⁴⁹ Θεραπεία χορηγείται μόνο σε ασθενείς με συστηματικά συμπτώματα, οργανομεγαλία ή ογκώδη λεμφαδενοπάθεια, αναιμία (Hb <10 g/

dL), θρομβοπενία (PLTs <100.000/μL) ή ουδετεροπενία, σύνδρομο υπεργλοιοποίησης, νευροπάθεια, αμυλοείδωση, κρουσφαιριναιμία ή εκτροπή του νοσήματος.⁵⁰

Στο τελευταίο διεθνές συνέδριο για τη μακροσφαιριναιμία του Waldenström⁵¹ προτάθηκαν ΧΜΘ φάρμακα ως μονοθεραπεία αλλά και συνδυαστικά σχήματα. Το σχήμα DRC (δεξαμεθαζόνη, ριτουξιμάμπη, κυκλοφωσφαμίδη) είναι σύμφωνα με τους συγγραφείς προτιμότερο από τα άλλα σχήματα που περιέχουν ανάλογα πουρινών, κυρίως λόγω του χαμηλού ποσοστού τοξικότητας και τις ανησυχίες σχετικά με το υψηλότερο ποσοστό νευροπάθειας με σχήματα που περιέχουν είτε βορτεζομίμη είτε θαλιδομίδη. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα και οι αλκυλιωτικοί παράγοντες έχουν χορηγηθεί για τη θεραπεία των ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström αλλά μπορεί και να σχετίζονται με τοξικότητα στα βλαστικά κύτταρα ή και με κίνδυνο εκτροπής του νοσήματος σε υψηλότερου βαθμού λέμφωμα. Οι κύριες τοξικότητες των προτεινόμενων σχημάτων είναι η μυελοκαταστολή και η ανοσοκαταστολή, που οδηγεί σε λοιμώξεις και αναφέρεται ποσοστό θνητότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία μέχρι 5%. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα και η χλωραμβουκίλη πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που είναι πιθανοί υποψήφιοι για AMAAK. Η χλωραμβουκίλη είναι τοξική για τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και επομένως δεν αποτελεί κατάλληλη θεραπεία για ασθενείς που είναι υποψήφιοι για AMAAK. Μπορεί ωστόσο να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών (π.χ. ηλικίας 70 ετών και άνω) με μεγάλο φορτίο νόσου, οι οποίοι δεν είναι σε θέση να λάβουν ριτουξιμάμπη ή στους οποίους έχει αποτύχει η θεραπεία ριτουξιμάμπης. Από το παραπάνω συνέδριο προτάθηκε τελικά η χορήγηση DRC ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε όλους τους ασθενείς εκτός από εκείνους που δεν είναι κατάλληλοι για AMAAK και έχουν υψηλά επίπεδα IgM ανοσοσφαιρίνης, για τους οποίους προτείνεται η χορήγηση συνδυασμού ριτουξιμάμπης και ανάλογου πουρινών με ή χωρίς κυκλοφωσφαμίδη.

Κατευθυντήριες οδηγίες έχουν εκδοθεί και από τη Mayo Clinic.^{47,52} Σύμφωνα με αυτές, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς τίθενται υπό παρακολούθηση, οι ασθενείς με ήπιες κυτταροπενίες (Hb <11 g/dL, PLTs <120.000/μL), νευροπάθεια, αιμολυτική αναιμία ή σπειραματονεφρίτιδα λαμβάνουν έναν κύκλο ριτουξιμάμπης και μόνο, ενώ ασθενείς με ογκώδη νόσο, σοβαρότερες κυτταροπενίες και συστηματικά συμπτώματα λαμβάνουν 6 κύκλους DRC, εκτός κι αν εμφανίζουν σύνδρομο υπεργλοιοποίησης, οπότε και υποβάλλονται πρώτα σε πλασμαφαίρεση.

Ο Treon προτείνει έναν παρόμοιο θεραπευτικό αλγόριθμο.⁵³ Ασυμπτωματικοί ασθενείς τίθενται υπό παρακολούθηση, ενώ συμπτωματικοί ασθενείς κατάλληλοι για μεταμόσχευση υποβάλλονται σε πλασμαφαίρεση (επί συμπτωματικού συνδρόμου υπεργλοιοποίησης) και στη συνέχεια λαμβάνουν BDR (βορτεζομίμη, δεξαμεθαζόνη, ριτουξιμάμπη) ή λαμβάνουν DRC ή CPR (κυκλοφωσφαμίδη, πρεδνιζόνη, ριτουξιμάμπη) σε μη συμπτωματικό σύνδρομο υπεργλοιοποίησης ή χωρίς την παρουσία συνδρόμου. Οι ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση υποβάλλονται επίσης σε πλασμαφαίρεση (σε συμπτωματικό σύνδρομο υπεργλοιοποίησης) και κατόπιν λαμβάνουν BDR ή λαμβάνουν DRC ή CPR σε μη συμπτωματικό σύνδρομο υπεργλοιοποίησης ή χωρίς την παρουσία συνδρόμου.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα χαμηλής κακοήθειας Β-NHL είναι νοσήματα του λεμφικού ιστού με έντονη ετερογένεια στην κλινική τους εικόνα, στην πρόγνωση και στις θεραπευτικές επιλογές. Με ένα ολοένα διευρυνόμενο πεδίο θεραπευτικών εφαρμογών, ο ειδικός ιατρός οφείλει να παραμένει εξοικειωμένος με τις εκδηλώσεις και την κλινική πορεία αυτών των νοσημάτων ώστε οι θεραπευτικές παρεμβάσεις να είναι τόσο έγκαιρες όσο και αναγκαίες και επιτυχείς.

ABSTRACT

When and what is the ideal first-line therapy for low-grade B-cell non-Hodgkin lymphomas?

S. KARAKATSANIS, T. KARMIRIS

Unit of Hematology and Lymphomas, "Evangelismos" General Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(3):289–298

Low-grade B-cell non-Hodgkin lymphomas (B-NHL) are malignant diseases of the lymphatic tissue, the diagnosis and treatment of which may involve not only the lymphoma specialist but also physicians of many other specialties. They constitute 35% of lymphomas and in each clinical entity of this group a wide range of clinical behavior and histological and or clinical progression can be observed at various times. For this reason, tumors of the lymphatic tissue are not currently classified in terms of low or high aggressiveness of biological behavior, and therapeutic crite-

ria vary, depending on the characteristics of the disease and of the patient. In general, asymptomatic patients with low-grade B-NHL and with no specific abnormalities on laboratory tests are initially monitored at regular intervals, as treatment at diagnosis has not been shown to improve the prognosis of the disease. First-line forms of treatment, when indicated according to the clinical and laboratory criteria or progression of the disease, include radiotherapy, chemotherapy and treatment with monoclonal antibodies, either as monotherapy or, more commonly, as combination therapy. At present, the clinician can and must choose from a wide variety of therapeutic options, since there does not appear to be one single treatment that is uniformly superior, either regarding the disease or the effects on the patients. With an ever-expanding range of therapeutic modalities, the specialized physician needs to remain familiar with the clinical expressions and course of these diseases in order to provide therapeutic interventions that are necessary, timely and successful.

Key words: Chemotherapy, Low-grade B non-Hodgkin lymphomas, Monoclonal antibodies, Radiotherapy

Βιβλιογραφία

1. JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, CAMPO E, PILERI SA, SWERDLOW SH. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al (eds) *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2008:164
2. KRIKORIAN JG, PORTLOCK CS, COONEY P, ROSENBERG SA. Spontaneous regression of non-Hodgkin's lymphoma: A report of nine cases. *Cancer* 1980, 46:2093–2099
3. FRIEDBERG JW, TAYLOR MD, CERHAN JR, FLOWERS CR, DILLON H, FARBER CM ET AL. Follicular lymphoma in the United States: First report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009, 27:1202–1208
4. PUGH TJ, BALLONOFF A, NEWMAN F, RABINOVITCH R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2010, 116:3843–3851
5. GUADAGNOLO BA, LI S, NEUBERG D, NG A, HUA L, SILVER B ET AL. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, Grade 1–2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, 64:928–934
6. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. *Non-Hodgkin's lymphomas*. NCCN guidelines, version 1.2013
7. ADVANI R, ROSENBERG SA, HORNING SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: Long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004, 22:1454–1459
8. RUMMEL MJ, NIEDERLE N, MASCHMEYER G, BANAT GA, VON GRÜN-HAGEN U, LOSEM C ET AL. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013, 381:1203–1210
9. SIDDHARTHA G, VIJAY P. R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: A meta-analysis and critical appraisal of current literature. *J Hematol Oncol* 2009, 2:14
10. VAN OERS MH, KERSTEN MJ. Treatment strategies in advanced stage follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011, 4:187–201
11. OLIN RL, KANETSKY PA, TEN HAVE TR, NASTA SD, SCHUSTER SJ, AN-DREADIS C. Determinants of the optimal first-line therapy for follicular lymphoma: A decision analysis. *Am J Hematol* 2010, 85:255–260
12. SCHMATZ AI, STREUBEL B, KRETSCHMER-CHOTT E, PÜSPÖK A, JÄGER U, MANNHALTER C ET AL. Primary follicular lymphoma of the duodenum is a distinct mucosal/submucosal variant of follicular lymphoma: A retrospective study of 63 cases. *J Clin Oncol* 2011, 29:1445–1451
13. SENFF NJ, NOORDIJK EM, KIM YH, BAGOT M, BERTI E, CERRONI L ET AL. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008, 112:1600–1609
14. WILLEMZE R, DREYLING M; ESMO GUIDELINES WORKING GROUP. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010, 21(Suppl 5):v177–v180
15. ARDESHNA KM, SMITH P, NORTON A, HANCOCK BW, HOSKIN PJ, MACLENNAN KA ET AL. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 362:516–522
16. SOLAL-CELIGNY P, LEPAGE E, BROUSSE N, REYES F, HAIOUN C, LE-PORRIER M ET AL. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *N Engl J Med* 1993, 329:1608–1614
17. SOLAL-CÉLIGNY P, LEPAGE E, BROUSSE N, TENDLER CL, BRICE P, HAÏOUN C ET AL. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 trial. *J Clin Oncol* 1998, 16:2332–2338
18. COIFFIER B, NEIDHARDT-BÉRARD EM, TILLY H, BELANGER C, BOUAB-DALLAH R, HAIOUN C ET AL. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: A GELA study. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Ann Oncol* 1999, 10:1191–1197
19. YUNG L, CUNNINGHAM D, HANCOCK B, SMITH P, MACLENNAN K,

- LINCH D ET AL. Fludarabine, adriamycin and dexamethasone (FAD) in newly diagnosed advanced follicular lymphoma: A phase II study by the British National Lymphoma Investigation (BNLI). *Br J Cancer* 2004, 91:695–698
20. GRIBBEN JG, FREEDMAN AS, WOO SD, BLAKE K, SHU RS, FREEMAN G ET AL. All advanced stage non-Hodgkin's lymphomas with a polymerase chain reaction amplifiable breakpoint of bcl-2 have residual cells containing the bcl-2 rearrangement at evaluation and after treatment. *Blood* 1991, 78:3275–3280
 21. CZUCZMAN MS, WEAVER R, ALKUZWENY B, BERLFEIN J, GRILLO-LÓPEZ AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004, 22:4711–4716
 22. MARTINELLI G, SCHMITZ SF, UTIGER U, CERNYT, HESS U, BASSI S ET AL. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010, 28:4480–4484
 23. SALLES G, SEYMOUR JF, OFFNER F, LÓPEZ-GUILLERMO A, BELADA D, XERRI L ET AL. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011, 377:42–51
 24. KAHL BS, HONG F, WILLIAMS ME. Results of Eastern Cooperative Oncology Group protocol E4402 (RESORT): A randomized Phase III study comparing two different rituximab dosing strategies for low tumor burden follicular lymphoma. 53rd ASH Annual Meeting Abstracts 2011, 118:LBA-6
 25. HALLEK M, CHESON BD, CATOVSKY D, CALIGARIS-CAPPIO F, DIGHIRO G, DÖHNER H ET AL. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute – Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008, 111:5446–5456
 26. HALLEK M, FISCHER K, FINGERLE-ROWSON G, FINK AM, BUSCH R, MAYER J ET AL. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010, 376:1164–1174
 27. HILLMEN P. Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011, 2011:104–109
 28. EICHHORST BF, BUSCH R, STILGENBAUER S, STAUCH M, BERGMANN MA, RITGEN M ET AL. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009, 114:3382–3391
 29. HALLEK M. State-of-the-art treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:440–449
 30. GRIBBEN JG. How I treat CLL up front. *Blood* 2010, 115:187–197
 31. FOON KA, BOYIADZIS M, LAND SR, MARKS S, RAPTIS A, PIETRAGALLO L ET AL. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009, 27:498–503
 32. TSANG RW, GOSPODAROWICZ MK, PINTILIE M, WELLS W, HODGSON DC, SUN A ET AL. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003, 21:4157–4164
 33. MARTINELLI G, LASZLO D, FERRERI AJ, PRUNERI G, PONZONI M, CONCONI A ET AL. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005, 23:1979–1983
 34. RUSKONÉ-FOURMESTRAUX A, FISCHBACH W, ALEMAN BM, BOOT H, DU MQ, MEGRAUD F ET AL. GILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011, 60:747–758
 35. NAGASHIMA R, TAKEDA H, MAEDA K, OHNO S, TAKAHASHI T. Regression of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996, 111:1674–1678
 36. LECUIT M, ABACHIN E, MARTIN A, POYART C, POCHART P, SUAREZ F ET AL. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004, 350:239–248
 37. SRETENOVIC M, COLOVIC M, JANKOVIC G, SUVAJDZIC N, MIHALJEVIC B, COLOVIC N ET AL. More than a third of non-gastric MALT lymphomas are disseminated at diagnosis: A single center survey. *Eur J Haematol* 2009, 82:373–380
 38. RADERER M, WÖHRER S, STREUBEL B, TROCH M, TURETSCHKE K, JÄGER U ET AL. Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: A single-center experience. *J Clin Oncol* 2006, 24:3136–3141
 39. ISOBE K, KAGAMI Y, HIGUCHI K, KODAIRA T, HASEGAWA M, SHIKAMA N ET AL. A multicenter phase II study of local radiation therapy for stage IEA mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: A preliminary report from the Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, 69:1181–1186
 40. OLSZEWSKI AJ. Survival outcomes with and without splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Am J Hematol* 2012, 87:E119–E122
 41. TSIMBERIDOU AM, CATOVSKY D, SCHLETTE E, O'BRIEN S, WIERDA WG, KANTARJIAN H ET AL. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* 2006, 107:125–135
 42. GISBERT JP, GARCÍA-BUEY L, PAJARES JM, MORENO-OTERO R. Systematic review: Regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21:653–662
 43. GREVER MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood* 2010, 115:21–28
 44. ELSE M, DEARDEN CE, MATUTES E, GARCIA-TALAVERA J, ROHATINER AZ, JOHNSON SA ET AL. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol* 2009, 145:733–740
 45. JONES G, PARRY-JONES N, WILKINS B, ELSE M, CATOVSKY D; BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY. Revised guide-

- lines for the diagnosis and management of hairy cell leukaemia and hairy cell leukaemia variant. *Br J Haematol* 2012, 156:186–195
46. RAVANDI F, JORGENSEN JL, O'BRIEN SM, VERSTOVSEK S, KOLLER CA, FADERL S ET AL. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood* 2006, 107:4658–4662
47. ANSELL SM, KYLE RA, REEDER CB, FONSECA R, MIKHAEL JR, MORICE WG ET AL. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 2010, 85:824–833
48. DHODAPKAR MV, HOERING A, GERTZ MA, RIVKIN S, SZYMONIFKA J, CROWLEY J ET AL. Long-term survival in Waldenström macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. *Blood* 2009, 113:793–796
49. BALDINI L, GOLDANIGA M, GUFFANTI A, BROGLIA C, CORTELAZZO S, ROSSI A ET AL. Immunoglobulin M monoclonal gammopathies of undetermined significance and indolent Waldenström's macroglobulinemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders: Proposal for a common prognostic scoring system. *J Clin Oncol* 2005, 23:4662–4668
50. KYLE RA, TREON SP, ALEXANIAN R, BARLOGIE B, BJÖRKHOLM M, DHODAPKAR M ET AL. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003, 30:116–120
51. DIMOPOULOS MA, GERTZ MA, KASTRITIS E, GARCIA-SANZ R, KIMBY EK, LEBLOND V ET AL. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009, 27:120–126
52. GERTZ MA. Waldenström macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012, 87:503–510
53. TREON SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009, 114:2375–2385

Corresponding author:

S. Karakatsanis, 100 Plapouta street, GR-141 21 N. Herakleion Attica, Greece
e-mail: skarakatsanis@yahoo.com

.....