ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Έκδοση 2011

Αντί Προλόγου

Απαντώντας σε μία πρόσκληση του Προέδρου του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) συντάξαμε το παρόν πόνημα έχοντας ως κύριο στόχο να βοηθήσουμε τον ΕΟΦ στην έγκριση συνταγογράφησης φαρμάκων εκτός ενδείξεως για τα αιματολογικά νοσήματα αλλά κυρίως και τους Έλληνες συναδέλφους αιματολόγους που καλούνται να τα θεραπεύσουν. Η θεραπευτική των αιματολογικών νοσημάτων έχει ορισμένες ιδιομορφίες: συχνά γνωρίζουμε πώς αντιμετωπίζουμε ένα νεοδιαγνωσθέν νόσημα με φάρμακα που έχουν «πάρει έγκριση». Είναι όμως πολύ σύνηθες, μετά από επιτυχή θεραπεία εφόδου, να αντιμετωπίζουμε υποτροπές ή ακόμη και νοσήματα που κατέστησαν «ανθεκτικά». Σε αυτές τις περιπτώσεις η συνταγογράφηση εξατομικεύεται και συχνά χρησιμοποιούνται φάρμακα χωρίς ένδειξη η με μικρό βαθμό «evidence». Επίσης η ταχύτατη πρόοδος της χημειοθεραπείας, της ανοσοθεραπείας και των σύγχρονων «στοχευμένων θεραπειών» δεν επιτρέπει να περιμένουμε τα τελικά αποτελέσματα κλινικών μελετών που «θεωρητικά» αναμένεται να είναι θετικά. Το αιματολογικό νόσημα δεν περιμένει και τα τελευταία χρόνια μας απέδειξαν ότι και οι αιματολόγοι δεν πρέπει επίσης να περιμένουν. Έχοντας λοιπόν αυτά κατά νούν συντάξαμε ένα κατάλογο πού περιέχει σε ξεχωριστά κεφάλαια τα κυριότερα νοσήματα του αίματος, έχοντας ενσυνειδήτως παραλείψει όσα αντιμετωπίζονται από τον γενικό παθολόγο ή όσα απαιτούν μία και μόνο αναγνωρισμένη και συγχρόνως αποτελεσματική θεραπεία.

Σε αυτό το πόνημα καταγράψαμε αυτά τα οποία η διεθνής βιβλιογραφία μέχρι και το τέλος του 2010 μας προτείνει ως την καλύτερη και την πλέον τεκμηριωμένη αγωγή κατά νόσημα, **αγωγή την οποία και εφαρμόζουμε στην καθ' ημέρα κλινική μας πράξη**. Θα πρέπει όμως να γίνει σαφές ότι δεν πρόκειται για πλήρη κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, όπως αυτή νοείται στα πλαίσια εξειδικευμένων άρθρων ανασκόπησης, που δημοσιεύονται σε μεγάλα επιστημονικά περιοδικά. Περισσότερο το παρόν στοχεύει στην καταγραφή των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών και την αδρή τοποθέτησή τους στον όλο θεραπευτικό σχεδιασμό κάθε νοσήματος, παραλείποντας συχνά λεπτομέρειες που αφορούν δοσολογικά σχήματα και παραλλαγές τους αλλά και την εις βάθος συγκριτική αξιολόγηση των διαφόρων θεραπευτικών παραγόντων ή σχημάτων.

Δυστυχώς, μια προσπάθεια τέτοιας μορφής δεν αντέχει στο χρόνο, κυρίως δε σε έναν κλάδο όπως η αιματολογία, που διαρκώς εξελίσσεται. Αποτελεί κοινή πεποίθηση και των τεσσάρων συγγραφέων ότι κάθε χρόνο πρέπει να συντάσσεται μία καινούργια έκδοση, στην οποία ό,τι αποδείχθεί ότι δεν είναι αποτελεσματικό θα αφαιρείται, ενώ ταυτόχρονα το κείμενο θα ενημερώνεται με όποιο νέο φάρμακο ή θεραπευτικό σχήμα απέδειξε την αποτελεσματικότητά του στην κλινική πράξη. Με σκοπό να εξασφαλίσουμε αυτή την ενημέρωση προτείνουμε να ανατεθούν οι μελλοντικές αυτές έκδόσεις στους πλέον έμπειρους και ειδικούς ανά κεφάλαιο αιματολόγους, ημών αναλαμβανόντων ένα μόνο τμήμα του όλου έργου, στον δε πρόεδρο της επιτροπής να ανατεθεί ο συντονισμός των ετησίων εκδόσεων. Παραδίδοντας σήμερα στον ΕΟΦ την «Έκδοση 2011» της θεραπευτικής αγωγής των αιματολογικών νοσημάτων, ελπίζουμε να εκπληρώσουμε τις προσδοκίες του προέδρου του, να προσφέρουμε ένα βοήθημα στους συναδέλφους αιματολόγους και κυρίως να συμβάλουμε στην πλέον

αποτελεσματική αντιμετώπιση των αιματολογικών νοσημάτων που βασανίζουν τους ασθενείς μας.

Αθήνα Μάρτιος 2011

Φώτης Μπερής

Καθηγητής Αιματολογίας

Πρόεδρος 2010

Ιωάννης Δερβενούλας

Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας

Πρόεδρος 2011

Ελένη Παπαδάκη

Καθηγήτρια Αιματολογίας

Μέλος

Θεόδ. Βασιλακόπουλος

Λέκτορας Αιματολογίας

Μέλος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ……..7
   1. ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ…… 8
   2. ΧΡΟΝΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ……...10
   3. ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ……..11
   4. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ……...14
   5. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ……..17
   6. ΧΡΟΝΙΑ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ…….....19
   7. ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ……..21
   8. ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ / ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ……23

2. ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ……...27
   1. ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ……28
   2. ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ……33

3. ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ……36
   1. ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΕΚΤΟΣ ΟΞΕΙΑΣ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ)……..37
   2. ΟΞΕΙΑ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ……..39

4. ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ……40

5. ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΚΑΙ Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ…50
   1. ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN……..51
   2. ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ……...55
   3. ΛΕΜΦΩΜΑ BURKITT ΚΑΙ BURKITT-LIKE……58
   4. ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ, ΟΖΩΔΗ ΚΑΙ ΜΗ……...59
   5. ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΝΔΥΑ……..63
   6. ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ……..66
   7. ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ……...67
   8. Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ……69

6. ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΥΣΚΡΑΣΙΕΣ……...73
   1. ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ……..…74
   2. ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ……78
   3. ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ WALDENSTROM……80

7. ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ……82

8. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ…….88

9. ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ…… 93

10. ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ.....……95

Αφιερώνεται στους Αιματολογικούς Ασθενείς

ΜΥΕΛΟΫ́ΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΜΥΕΛΟΫΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO 2008) στα Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα περιλαμβάνονται τα παρακάτω:

Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (*BCR-ABL*–θετικό ή/και Ph+)

Χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία

Αληθής πολυκυτταραιμία

Πρωτοπαθής μυελοϊνωση

Ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία

Χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία

Μαστοκυττάρωση

Άλλα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα

Α. ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ , ΧΜΛ (*BCR-ABL*–θετικό ή/και Ph+)

Παρακολούθηση ασθενών με ΧΜΛ σύμφωνα με το European Leukemia Net (ELN Guidelines, 2009)				
Αιματολογικός έλεγχος	Κάθε 15 ημέρες μέχρι CHR		Κάθε 3 μήνες στη συνέχεια	
Κυτταρογενετικός έλεγχος	Στους 3 μήνες	Στους 6 μήνες	Κάθε 6 μήνες μέχρι CCyR	Κάθε 12 μήνες στη συνέχεια
Μοριακός έλεγχος	Κάθε 3 μήνες μέχρι επιβεβαιώσεως MMR		Τουλάχιστον κάθε 6 μήνες στη συνέχεια	
Έλεγχος μεταλλάξεων	Σε περιπτώσεις υποβέλτιστης ανταπόκρισης ή αστοχίας			
CHR: Πλήρης Αιματολογική Ανταπόκριση; CCyR: Πλήρης Κυτταρογενετική Ανταπόκριση; MMR: Μείζων Μοριακή Ανταπόκριση.				

Χρόνια φάση

Χορηγούνται αναστολείς τυροσινικής κινάσης (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI):

Imatinib ή Nilotinib ή Dasatinib

Στις σπάνιες περιπτώσεις μη-ανοχής όλων των TKIs → Χορήγηση IFN/Peg-IFN και αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων (Allogeneic Haemopoietic Stem Cell Transplantation, Allo-HSCT). Allo-HSCT προτείνεται και στις παρακάτω περιπτώσεις:

a) Διάγνωση σε Επιταχυνόμενη φάση ή Βλαστική εκτροπή, αφού προηγηθεί χορήγηση TKI.

b) Ανάπτυξη της μετάλλαξης T315I υπό TKIs.
c) Εξέλιξη σε Επιταχυνόμενη φάση ή Βλαστική εκτροπή υπό TKIs.
d) Αποτυχία της θεραπείας με $1^{ης}$ και $2^{ης}$ γενιάς TKIs.

Στις παρακάτω περιπτώσεις, βάσει των οποίων ορίζεται η αποτυχία της θεραπείας $1^{ης}$ γραμμής με imatinib, συνιστάται αλλαγή σε nilotinib ή dasatinib.

Μη-επίτευξη πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης στους 3 μήνες.

Μη-επίτευξη κυτταρογενετικής ανταπόκρισης στους 6 μήνες

Ελάσσων ή μη-επίτευξη μερικής κυτταρογενετικής ανταπόκρισης στους 12 μήνες (ph+>35%)

Μη-επίτευξη πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης στους 18 μήνες.

Κυτταρογεννητική ή αιματολογική υποτροπή οποτεδήποτε/ ή κλωνική εξέλιξη.

Επιταχυνόμενη φάση

Επί διάγνωσης σε Επιταχυνόμενη Φάση, imatinib ή nilotinib ή dasatinib

Μετά από χορήγηση imatinib → Dasatinib ή Nilotinib

Επί μη-ικανοποιητικής ανταποκρίσεως/ αποτυχίας → Allo-HSCT

Βλαστική κρίση

a) Εκτροπή σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

   Θεραπεία ΟΛΛ + TKIs (η επιλογή στηρίζεται στον έλεγχο μεταλλάξεων) → Allo-HSCT (εφόσον υπάρχει δυνατότητα)

b) Εκτροπή σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ).

   Θεραπεία ΟΜΛ + TKIs (η επιλογή στηρίζεται στον έλεγχο μεταλλάξεων) → Allo-HSCT (εφόσον υπάρχει δυνατότητα)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

European Leukemia Net, JCO, 2009, http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml-/recommendations/

NCCN MDS Guidelines Version 2.2011 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls-/PDF/cml.pdf)

Β. ΧΡΟΝΙΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Πρόκειται για σπάνιο τύπο μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου, καθώς μέχρι σήμερα στην βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί συνολικά 150 περιπτώσεις. Χαρακτηρίζεται από ουδετεροφιλική λευκοκυττάρωση (>25x10^9/L), με υπεροχή των ώριμων πολυμορφοπυρήνων, τα οποία αποτελούν >80% του συνολικού αριθμού (χωρίς μονοκυττάρωση ή βασεοφιλία), σπληνομεγαλία και απουσία του χρωμοσώματος Ph και του χιμαιρικού γονιδίου *BCR-ABL*. Βλαστικά κύτταρα στο αίμα είναι ελάχιστα ή απουσιάζουν εντελώς. Ο μυελός χαρακτηρίζεται από υπερπλασία μόνο της κοκκιώδους σειράς και απουσία ίνωσης ή στοιχείων μυελοδυσπλασίας. Η κυτταρογενετική ανάλυση είναι παθολογική στο 23% των ασθενών, με πιο συχνές τις διαταραχές 20q-, 21+, 11q-, και τρισωμία 9. Συνοπτικά, τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα.

Διαγνωστικά Κριτήρια για την χρόνια ουδετεροφιλική λευχαιμία
1. Λευκοκυττάρωση στο αίμα, Λευκά ≥ 25 x 10^9/L Ουδετερόφιλα και ραβδοπύρηνα ≥ 80% του συνόλου των λευκών. Άωρα κύτταρα της κοκκιώδους σειράς (προμυελοκύτταρα, μυελοκύτταρα, μεταμυελοκύτταρα) < 10% των λευκών. Μυελοβλάστες < 1% των λευκών.
2. Υπερκυτταρικός μυελός στην οστική βιοψία Ουδετερόφιλα αυξημένα σε ποσοστό και απόλυτο αριθμό Μυελοβλάστες < 5% των εμπύτηνων μυελικών κυττάρων Φυσιολογική ωρίμανση ουδετεριφίλων Μεγακαρυοκύτταρα φυσιολογικά ή με αριστερή στροφή
3. Ηπατοσπληνομεγαλάι
4. Απουσία υποκείμενης αιτίας αντιδραστικής ουδετεροφιλίας ή επί υπάρξεως, απόδειξη κλωνικότητος των μυελικών κυττάρων με κυτταρογενετική ή μορικά μελέτη
5. Απουσία χρωμοσώματος Philadelphia ή του BCR-ABL γονιδίου
6. Απουσία αναδιάταξης των PDGFRA, PDGFRB, FGFR1
7. Απουσία ενδείξεων υποκείμενης πολυκυτταραιμίας, πρωτοπαθούς μυελοϊνωσης ή ιδιοπαθούς θρομβοκυτταραιμάις
8. Απουσία ενδειξης υποκείμενου μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου ή μυελοδυσπλαστικού/μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου Απουσία δυσπλασίας στα κοκκιοκύτταρα Απουσία δυσπλαστικών ανωμαλιών από τις άλλες σειρές Μονοκύτταρα < 1 x 10**9**/L

Λόγω κινδύνου εξέλιξης σε οξεία λευχαιμία, η **αλλογενής μεταμόσχευση αποτελεί θεραπεία εκλογής για νέα άτομα.**

Άλλες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν:

Υδροξυουρία

Βουσουλφάνη

6-θειογουανίνη

Χαμηλή δόση αρασυτίνης

Κλαδριβίνη

Ιντερφερόνη-α

Ακτινοβόληση σπληνός, σπληνεκτομή.

Συνήθως χορηγείται υδροξυουρία ως θεραπεία 1ης γραμμής με 75% συνολική ανταπόκριση. Η διάρκεια της ανταπόκρισης είναι της τάξεως των 12 μηνών. Ως θεραπεία 2ης γραμμής προτείνεται συχνά η ιντερφερόνη-α. Υπάρχει μία μεμονωμένη περίπτωση ουδετεροφιλικής λευχαιμίας στη βιβλιογραφία με t(15;19) (q13;p13.3) που ανταποκρίθηκε σε imatinib.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 2008

Γ. ΑΛΗΘΗΣ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ – ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Κριτήρια Διάγνωσης*
Μείζονα κριτήρια
Αιμοσφαιρίνη πάνω από 18.5 g/dl για τους άνδρες ή 16.5 g/dl για τις γυναίκες ή αύξηση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
Παρουσία της JAK2V617F μετάλλαξης ή άλλης λειτουργικά όμοιας, όπως της JAK2 exon 12 μετάλλαξης.
Ελάσσονα κριτήρια
Υπερκυτταρικός, για την ηλικία του ασθενούς, μυελός των οστών στην οστεομυελική βιοψία, με υπερπλασία και των τριών σειρών, κυρίως όμως της ερυθράς.
Χαμηλότερα επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού από τις φυσιολογικές τιμές αναφοράς.
Ενδογενής σχηματισμός ερυθροκυτταρικών αποικιών in vitro.

* Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO 2008), για την διάγνωση απαιτείται η παρουσία δύο μειζόνων και ενός ελάσσονος κριτηρίου ή η παρουσία του πρώτου μείζονος κριτηρίου και δύο ελασσόνων.

Σκοπός της θεραπείας είναι:

1. Να μειώσει τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων
2. Να ελέγξει τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο
3. Να μειώσει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου

Η επιλογή της θεραπείας καθορίζεται από την ηλικία του ασθενούς και τον κίνδυνο που διατρέχει για θρόμβωση ή εξέλιξη της νόσου. Συγκεκριμένα:

Ασθενείς υψηλού κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς που έχουν **ένα** τουλάχιστον από τα παρακάτω:

Ηλικία > 60 ετών

Προηγούμενο ιστορικό επιβεβαιωμένης θρόμβωσης ή ερυθρομελαλγία (εάν αυτή είναι ανθεκτική στην ασπιρίνη).

Αιμοπετάλια >1000 x 10^9 /L

Σακχαρώδη διαβήτη ή αρτηριακή υπέρταση που χρειάζονται αγωγή.

Σημαντική ή συμπτωματική σπληνομεγαλία

Ασθενείς χαμηλού κινδύνου θεωρούνται όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς δηλαδή ασθενείς που δεν έχουν κάποιον από τους παραπάνω παράγοντες.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται με **αφαιμάξεις** (στόχος Αιματοκρίτης <45% στους άνδρες και <42% στις γυναίκες) και με **χαμηλή δόση ασπιρίνης** (75 mg -100 mg/ημέρα), εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη. Επιπρόσθετη θεραπευτική αγωγή χρειάζονται: (α) ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως περιγράφονται παραπάνω, (β) ασθενείς που αρνούνται να υποβληθούν σε αφαιμάξεις, (γ) ασθενείς που παρουσιάζουν επιδείνωση συμπτωμάτων/σημείων μυελοϋπερπλασίας όπως σπληνομεγαλία, λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση, κνησμό ή γενικά συμπτώματα. Ενδεικνυόμενη, τότε θεραπεία είναι:

1. Πρώτης γραμμής σε άτομα > 40 ετών: Υδροξυουρία.

Δόση έναρξης 15-20 mg/kg/ημέρα έως ανταποκρίσεως (Αιματοκρίτης <45%)
Θεραπεία συντήρησης κατάλληλη ώστε να διατηρείται ο αιματοκρίτης <45% χωρίς να πέφτει ο αριθμός των λευκών <3000 x 10^9/L. Συμπληρωματικές αφαιμάξεις αν κριθεί απαραίτητο. Γενική αίματος ανά 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων μηνών, στη συνέχεια κάθε μήνα, και στη συνέχεια ανά 3 μήνες σε καλά ρυθμισμένους ασθενείς.

2. Δεύτερης γραμμής σε κάθε ηλικία ή πρώτης γραμμής σε ηλικία < 40 ετών, σε κύηση ή σε ασθενείς με επίμονο κνησμό: Ιντερφερόνη-α (Interferon, IFN-α).

Η IFN χορηγείται σε δόση 3 MU/ημέρα έως ανταποκρίσεως (Αιματοκρίτης <45%). Θεραπεία συντήρησης στη χαμηλότερη δυνατή δόση ώστε να διατηρείται ο αιματοκρίτης <45%. Γενική αίματος ανά εβδομάδα κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα, στη συνέχεια ανά 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια του δεύτερου μήνα, στη συνέχεια ανά μήνα, και στη συνέχεια ανά 3-4 μήνες σε καλά ρυθμισμένους ασθενείς.

3. Εάν ο ασθενής έχει προσδόκιμο επιβίωσης < 10 έτη: Ραδιενεργός φωσφόρος (P^{32}, σε δόση έναρξης 2.5 mCi/m^2 ενδοφλεβίως και όχι συχνότερα από ανά 12 εβδομάδες).

4. Σε ασθενείς με εμμένουσα θρομβοκυττάρωση, ανθεκτική σε άλλες θεραπείες, μπορεί να χορηγηθεί Αναγρελίδη (0.5 mg x 4 φορές / ημέρα).

5. Pipobroman — Πρόκειται για αλκυλιούντα παράγοντα. Είναι εγκεκριμένο στην Ευρώπη για την θεραπεία της πολυκυτταραιμίας και της ΙΘ. Η αρχική δόση είναι 0.8 -1.0 mg/kg καθημερινά PO.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Finazzi et al. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:5104-5111

2. Harrison C. Rethinking disease definitions and therapeutic strategies in essential thrombocythemia and polycythemia vera. Hematology *Am Soc Hematol Educ Program.* 2010; 129-134.

Δ. ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΜΥΕΛΟΪΝΩΣΗ

ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ – ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η μυελοίνωση είναι είτε πρωτοπαθής (*de novo*) είτε αποτελεί εξέλιξη ασθενών με άλλα μυελουπερπλαστικά σύνδρομα (αληθής πολυκυτταραιμία, ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία). Οι ασθενείς εμφανίζουν ένα φάσμα επιπλοκών, το οποίο περιλαμβάνει κυτταροπενίες συνεπεία μυελικής ανεπάρκειας, σπληνομεγαλία, γενικά συμπτώματα (πυρετό, εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, κνησμό), κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων (θρομβώσεις ή αιμορραγία) και κίνδυνο εξέλιξης σε λευχαιμία. Η θεραπεία των ασθενών καθορίζεται με βάση την ηλικία και την πρόγνωση της νόσου. Ο κάτωθι πίνακας επιτρέπει την προγνωστική σταδιοποίηση των ασθενών βασιζόμενη σε κλινικά στοιχεία, στην ηλικία και στη γενική αίματος.

Παράγοντες	**IPSS 2009 (κατά τη διάγνωση)**	**DIPSS (ισχύει καθ' όλη την διάρκεια της ΜΙ)**
Αναιμία (Hb <100 g/L)	Ναι	Ναι
Λευκά αιμοσφαίρια (>25x10^9/L)	Ναι	Ναι
Βλάστες στο περιφερικό αίμα (≥1%)	Ναι	Ναι
Γενικά συμπτώματα	Ναι	Ναι
Ηλικία >65 ετών	Ναι	Προσαρμοσμένο για ηλικίες <65 ετών
Κατηγορίες	**Ορισμός (διάμεση επιβίωση)**	**Ορισμός (Hazard Ratio)**
Χαμηλού κινδύνου	0 παράγοντες (135 μήνες)	Λευκά >25x10^9/L (HR=1.7)
Ενδιαμέσου 1	1 παράγοντας (95 μήνες)	Hb <100g/L (HR=3.7)
Ενδιαμέσου 2	2 παράγοντες (48 μήνες)	Βλάστες στο περιφερικό αίμα (≥1%) (HR=2.59)
Υψηλού κινδύνου	≥3 παράγοντες (27 μήνες)	Γενικά συμπτώματα (HR= 3.04)

IPSS, International Prognostic Scoring System; DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System.

Η καρυοτυπική ανάλυση αποτελεί ένα επιπλέον προγνωστικό δείκτη καθ' όσον καμία ανωμαλία στον καρυότυπο ή μονήρης ανωμαλία στο χρωμόσωμα 9, 13 και 20 [τρισωμία 9, del(20) και del(13)] αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα, ενώ ο σύνθετος καρυότυπος (πάνω από 3 ανωμαλίες) και η τρισωμία 8 αποτελούν δυσμενή προγνωστικά στοιχεία. Τέλος νέοι ασθενείς (ηλικία κάτω των 50 ετών) και με την προϋπόθεση ότι δεν εμφανίζουν θρομβοπενία και δεν έχουν πάνω από 1 δυσμενή παράγοντα στο IPSS, έχουν διάμεση επιβίωση μεγαλύτερη από 15 έτη.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Α) Ασθενείς με ένδειξη για αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών (ΑΜΜΟ).

1. Οι ενδιαμέσου κινδύνου 2.

2. Οι υψηλού κινδύνου.

3. Ανεξαρτήτως κατηγορίας κινδύνου, οι παρουσιάζοντες ανωμαλίες στο χρωμόσωμα 17, ή αυτοί που εμφανίζουν >10% βλάστες στο περιφερικό αίμα, ή αυτοί που εμφανίζουν επιδεινούμενη θρομβοπενία (αιμοπετάλια $<50x10^9$/L).

Η μεταμόσχευση πρέπει να γίνεται με μη-μυελοαφανιστικό προπαρασκευαστικό σχήμα (Reduced Intensity Conditioning regimen, RIC).

Β) Ασθενείς με ένδειξη για υποστηρικτική αγωγή

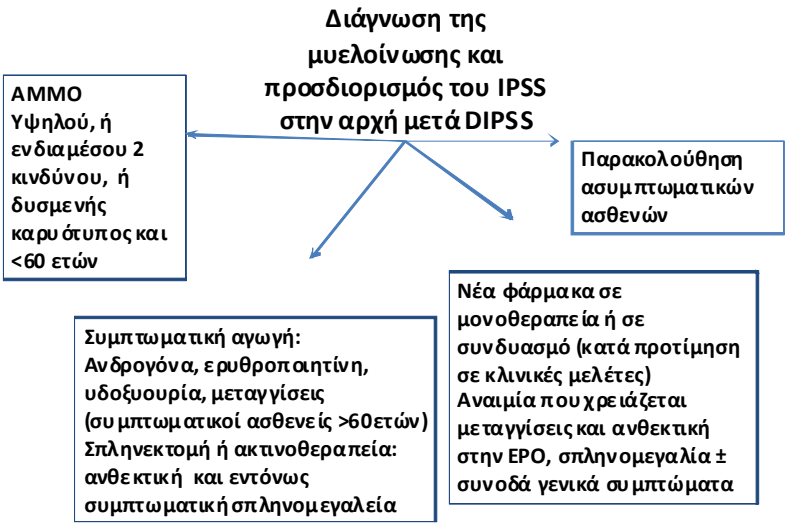
Ασθενείς που δεν έχουν ένδειξη για ΑΜΜΟ είτε λόγω κατηγορίας κινδύνου IPSS είτε λόγω ηλικίας λαμβάνουν θεραπεία για την αναιμία με ανδρογόνα ± ερυθροποιητίνη. Σε περίπτωση μη απαντήσεως σε 2 μήνες λαμβάνουν μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η φερριτίνη >1000 μg/L σε ασθενείς χαμηλού ή ενδιαμέσου κινδύνου 1 αποτελεί ένδειξη για αποσιδήρωση με Desferioxamine (Desferal®) ή Deferasirox (Exzade®). Η σπληνομεγαλία επιχειρείται να θεραπευθεί με υδροξυουρία. Η βαριά θρομβοπενία χρήζει μεταγγίσεων αιμοπεταλίων. Η σπληνεκτομή και η ακτινοβόληση του σπληνός γίνεται σε περιπτώσεις μεγάλης συμπτωματικής σπληνομεγαλίας ανθεκτικής στην υδροξυουρία.

Γ) Νεότεροι Παράγοντες

Μελέτες δημοσιευθείσες τελευταία παρέχουν ενδείξεις για ευεργετικά αποτελέσματα χαμηλών δόσεων θαλιδομίδης (50mg/ημ) σε συνδυασμό με κορτιζόνη (0.3 με 0.5 mg/kg) κυρίως όσον αφορά την αναιμία και τη θρομβοπενία. Η Pomalidomide σε μία μελέτη φάσεως ΙΙ σε χαμηλές δόσεις (0.5mg) επέτυχε να καταστήσει τους ασθενείς ανεξάρτητους μεταγγίσεων.

Δύο νέα φάρμακα ανήκοντα στους αναστολείς του JAK2 έδειξαν αποτελεσματικότητα στην ελάττωση της σπληνομεγαλίας και στην ανακούφιση των γενικών συμπτωμάτων. Πρόκειται για τους INCB-018424 και TG101348. Σημαντική παρενέργεια αυτών των φαρμάκων είναι η μυελοκαταστολή και οι γαστρικές διαταραχές. Πολλοί συνιστούν την συγχορήγηση αναστολέων JAK2 με θαλιδομίδη ή Pomalidomide.

Στο ακόλουθο σχήμα δίδεται ένας αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της μυελοίνωσης:


Διάγνωση της μυελοίνωσης και προσδιορισμός του IPSS στην αρχή μετά DIPSS
ΑΜΜΟ Υψηλού, ή ενδιαμέσου 2 κινδύνου, ή δυσμενής καρυότυπος και <60 ετών
Παρακολούθηση ασυμπτωματικών ασθενών
Συμπτωματική αγωγή: Ανδρογόνα, ερυθροποιητίνη, υδοξυουρία, μεταγγίσεις (συμπτωματικοί ασθενείς >60ετών) Σπληνεκτομή ή ακτινοθεραπεία: ανθεκτική και εντόνως συμπτωματική σπληνομεγαλεία
Νέα φάρμακα σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό (κατά προτίμηση σε κλινικές μελέτες) Αναιμία που χρειάζεται μεταγγίσεις και ανθεκτική στην EPO, σπληνομεγαλία ± συνοδά γενικά συμπτώματα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Mesa RA Assesing New Therapies and their overall Impact in Myelofibrosis. American Society of Hematology, Education book , Hematology 2010, Orlando, Florida, pp 115-121

Mesa RA et al A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia Blood 2003; 101:2534-2541.

Vannucchi AM. From palliation to target therapy in myelofibrosis. N Engl J Med. 2010; 363(12):1180-2.

Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R, Tefferi A. Safety and efficacy of INCB-018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1117-27.

Ε. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ – ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Πρόκειται για συχνό τύπο μυελοϋπερπλαστικού συνδρόμου του οποίου η διάγνωση τίθεται εξ'αποκλεισμού και με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του πίνακα που ακολουθεί.

Διαγνωστικά κριτήρια με βάση την ταξινόμηση της WHO
Αιμοπετάλια σταθερά $\geq 450\times10^9$/L
Παρουσία στο μυελό υπερπλασίας κυρίως της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς. Τα μεγακαρυοκύτταρα είναι μεγάλα και ώριμα. Η κοκκιώδης και η ερυθρά σειρά δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη υπερπλασία, ούτε αριστερή στροφή.
Απουσία κριτηρίων όπως αυτά έχουν οριστεί από την WHO για χρονία μυελογενή λευχαιμία, αληθή πολυκυτταραιμία, πρωτοπαθή μυελοϊνωση, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή άλλο νεόπλασμα της μυελικής σειράς.
Παρουσία της μετάλλαξης JAK2 617V>F ή άλλης κυτταρογενετικής διαταραχής ή επί απουσίας κυτταρογενετικών διαταραχών αποκλεισμός αντιδραστικής θρομβοκυττάρωσης (Η μετάλλαξη JAK2 617V>F ανευρίσκεται στο 50% περίπου των ασθενών με ΙΘ).

Η θεραπεία της ΙΘ εξαρτάται από τον κίνδυνο για θρόμβωση που ορίζεται ως κάτωθι:

	Ασθενείς χωρίς χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου	
Ασθενείς υψηλού κινδύνου	**Ασθενείς χαμηλού κινδύνου**	**Ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου**
Ηλικία > 60 ετών	Ηλικία < 40 ετών	Ηλικία 40- 60 ετών
Ιστορικό θρόμβωσης		

PLT > 1500 x 10^9/L		

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου δεν χρήζουν θεραπείας. Η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (40 - 100 mg/day PO) ενδείκνυται επί συνύπαρξης αγγειοκινητικών διαταραχών.

Για τις υπόλοιπες ομάδες **συνιστάται η θεραπεία ως κάτωθι:**

Θεραπεία ελάττωσης των αιμοπεταλίων για ασθενείς με ΙΘ		
Ηλικία	Θεραπεία 1ης γραμμής	Θεραπεία 2ης γραμμής
< 40 ετών	Ιντερφερόνη	Υδροξυουρία* Αναγρελίδη
40-75 ετών	Υδροξυουρία	Ιντερφερόνη Αναγρελίδη
> 75 ετών	Υδροξυουρία	Αναγρελίδη Pipobroman Βουσουλφάνη Ραδιενεργός Φωσφόρος

Υδροξυουρία — Αποτελεί συνήθως θεραπεία 1ης γραμμής με θεραπευτικό στόχο αριθμούς αιμοπεταλίων ≤400x10^9/L. Η συγχορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλή δόση είναι αμφιλεγόμενη.

Αναγρελίδη — Το φάρμακο αυτό αναστέλλει τον πολλαπλασιαμό και την ωρίμανση των μεγακαρυοκυττάρων οδηγώντας σε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. 80% των ασθενών ανταποκρίνονται στην αγωγή αυτή. Η αρχική δόση είναι 0.5 mg PO, σε 3 ή 4 δόσεις καθημερινά. Στη συνέχεια η δόση προσαρμόζεται με βάση τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Η συνήθς δόση συντήρησης είναι 1 - 4 mg/ημέρα PO, με διάμεση τιμή δόσης συντήρησης τα 2.5 mg/ημέρα.

Η σύγκριση της αναγρελίδης με την υδροξυουρία σε τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες ανέδειξε ότι η υδροξυουρία υπερτερεί στον έλεγχο θρομβώσεων/αιμορραγιών, ενώ η αναγρελίδη σχετίσθηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ίνωσης στο μυελό και εξέλιξης σε μυελοϊνωση στα 5 χρόνια. Για τους λόγους αυτούς η υδροξυουρία συνιστάται ως θεραπεία 1ης γραμμής.

Ιντερφερόνη-α — Συνιστάται, εκτός των ανωτέρω ομάδων, και στην κύηση ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

Ραδιενεργός Φωσφόρος — Ενδείκνυται σε ηλικιωμένους ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης <10 έτη.

Pipobroman — Πρόκειται για αλκυλιούντα παράγοντα. Είναι εγκεκριμένο στην Ευρώπη για την θεραπεία της πολυκυτταραιμίας και της ΙΘ. Η αρχική δόση είναι 0.8-1.0 mg/kg καθημερινά PO.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood* 2011; 117: 1472-1482.

ΣΤ. ΧΡΟΝΙΑ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Με βάση την ταξινόμηση της WHO, **τα κριτήρια για την διάγνωση της ΧΗΛ** είναι:

Απόλυτη ηωσινοφιλία $\geq 1.5\times10^9$/L συνοδευόμενη είτε από αυξημένο ποσοστό βλαστών (>2% στο αίμα ή 5%-19% στον μυελό) ή ενδείξεις κλωνικότητος, όπως ορίζεται με την ανεύρεση κυτταρογενετικών ή μοριακών διαταραχών. Οι πιο συχνές κυτταρογενετικές διαταραχές είναι η τρισωμία 8 και οι μεταθέσεις t(10;11)(p14;q21) και t(7;12)(q11;p11).

Η διάγνωση είναι δύσκολη καθώς οι κλωνικές διαταραχές των ηωσινοφίλων συνοδεύουν πολλές μυελικές κακοήθειες. Η μονοκλωνική ηωσινοφιλία επομένως διακρίνεται σε δύο υποκατηγορίες: στην **ΧΗΛ και στις μυελικές/λεμφικές νεοπλασίες με ηωσινοφιλία** και μεταλλάξεις στον platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) α/β ή στον fibroblast growth factor receptor 1 (*FGFR1*). Η παρουσία των χρωμοσωμικών διαταραχών 5q33, 4q12, 8p11.2 υποδηλώνουν αναδιάταξη των γονιδίων *PDGFRB*, *PDGFRA*, ή του *FGFR1,* αντίστοιχα. Η παρουσία των χρωμοσωμικών διαταραχών στις θέσεις 5q33 και 4q12 έχει κλινική σημασία διότι συνδέεται με πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία με imatinib mesylate, ενώ η παρουσία της μετάθεσης 8p11.2 σχετίζεται με επιθετικές μυελικές νεοπλασίες που είναι ανθεκτικές στις υπάρχουσες θεραπείες.

ΚΛΩΝΙΚΕΣ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΕΣ

Στις κλωνικές ηωσινοφιλίες με αναδιατάξεις των γονιδίων *FIP1L1-PDGFRA* και *PDGFRB χορηγείται* imatinib mesylate.

Επί αναδιατάξεως FIP1L1-PDGFRA το imatinib mesylate χορηγείται σε χαμηλές δόσεις (100 mg/ημέρα). Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται εφόρου ζωής. Επί παρουσίας μεταλλάξεων του PDGFRB, που συνήθως αφορά σε μεταθέσεις του χρωμοσώματος 5q33 , το imatinib mesylate πρέπει να χορηγείται σε υψηλότερες δόσεις (400mg/ημέρα). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με παρουσία του χιμαιρικού γονιδίου FIP1L1-PDGFRA με αντοχή στο imatinib mesylate (π.χ. μεταλλάξεις T674I, D842V). In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η μετάλλαξη T674I, αλλά όχι η D842V, είναι ευαίσθητες σε άλλους αναστολείς κινάσης τυροσίνης, όπως είναι το nilotinib, sorafenib, και PKC412.

Σε ανθεκτικές στο imatinib mesylate *FIP1L1-PDGFRA*–θετικές κλωνικές ηωσινοφιλίες προτείνεται θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Επί αποτυχίας και της θεραπείας αυτής συστήνεται **έλεγχος μεταλλάξεων** και επί παρουσίας της μετάλλαξη **T674I** προτείνεται η χορήγηση του **nilotinib ή sorafenib (εγκεκριμένα από τον FDA, όχι όμως με την ένδειξη αυτή).**

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις προτείνεται η αλλογενής μεταμόσχευση.

Η κλωνική **ηωσινοφιλία που σχετίζεται με την αναδιάταξη του *FGFR1*** αποτελεί επιθετικό νόσημα καθώς εξελίσσεται συχνά σε Τ-λεμφοβλαστικό λέμφωμα ή οξεία μυελογενή λευχαιμία και απαιτεί συνδυασμένη χημειοθεραπεία τύπου **Hyper-CVAD**

[κλασματοποιημένη cyclophosphamide, vincristine, Adriamycin (doxorubicin), και dexamethasone] ακολουθούμενη από αλλογενή μεταμόσχευση.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ (ΥΗΣ)

Αρχικά χορηγείται **πρεδνιζόνη** από του στόματος σε δόση 1 mg/kg καθημερινά για 1-2 εβδομάδες και στην συνέχεια ακολουθεί προοδευτική μείωση στους επόμενους 2-3 μήνες.

Αν το νόσημα υποτροπιάσει με δόσεις πρεδνιζόνης > 10 mg/ημέρα, συστήνεται θεραπεία με **υδροξυουρία ή ιντερφερόνη-α** (αρχική δόση 1 MU υποδορίως 3 φορές την εβδομάδα).

Επί αποτυχίας των θεραπειών αυτών συστήνονται άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, όπως η **κλαδριβίνη** και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα όπως η **κυκλοσπορίνη**.

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται 3 φάρμακα: το **imatinib mesylate** και δύο μονοκλωνικά αντισώματα το **mepolizumab και το alemtuzumab**.

Ενώ τυπικά το imatinib χορηγείται σε ασθενείς με αναδιάταξη FIP1L1-PDGFRA αναδιάταξη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις FIP1L1-PDGFRA–αρνητικών ασθενών οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στο imatinib, αλλά σε υψηλότερες δόσεις (400-800 mg/ημέρα).

Το Mepolizumab στοχεύει στην interleukin 5, η οποία αποτελεί παράγοντα επιβίωσης των ηωσινοφίλων.

Η ενδοφλέβια χορήγηση mepolizumab σε δόση 750 mg το μήνα μειώνει τον αριθμό των ηωσινοφίλων, χωρίς σημαντική τοξικότητα. Εντούτοις η διάρκεια της ανταπόκρισης είναι συνήθως μικρή και οι ασθενείς υποτροπιάζουν σε διάστημα 1-3 μήνες μετά την διακοπή.

Το Alemtuzumab στρέφεται έναντι του CD52 αντιγόνου, το οποίο εκφράζεται στα ηωσινόφιλα και φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικό στον υπότυπο του ΥΗΣ που συνδέεται με την παρουσία Τ-λεμφοκυτταρικού κλώνου.

Αναφέρεται επιτυχής αντιμετώπιση ανθεκτικού ΗΥΣ με ενδοφλέβια χορήγηση alemtuzumab (5-30 mg) 1–3 φορές την εβδομάδα. Η διάρκεια της ανταπόκρισης, ωστόσο, είναι μικρή, ενώ η τοξικότητα είναι σημαντική και περιλαμβάνει κυρίως αναζωπύρωση CMV λοίμωξης. Το alemtuzumab έχει επίσης χορηγηθεί σε δόση 30 mg εβδομαδιαίως.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. Mayo Clin Proc. 2010 Feb;85(2):158-64. Epub 2010 Jan 6.

Ζ. ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Α. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Πρόκειται για ομάδα νόσων που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη συσσώρευση μαστοκυττάρων σε ένα ή περισσότερους ιστούς. Διακρίνεται σε 2 μεγάλες ομάδες, την δερματική και την συστηματική.

Πρόκειται για σπάνια νόσο με άγνωστη επίπτωση. Στα παιδιά το 80% των περιπτώσεων μαστοκυττάρωσης εμφανίζεται κατά τον 1ο χρόνο ζωής και στην πλειοψηφία τους είναι δερματικές. Συνήθως βελτιώνονται ή υποχωρούν πλήρως στην εφηβεία. Αντίθετα οι ενήλικες με μαστοκυττάρωση έχουν συνήθως τη συστηματική μορφή της νόσου, η οποία εμμένει.

Με βάση την WHO, η οριστική διάγνωση της συστηματικής μαστοκυττάρωσης απαιτεί την παρουσία ενός μείζονος κριτηρίου και ενός ελάσσονος ή παρουσία τριών ελασσόνων κριτηρίων:

Μείζονα κριτήρια	**Ελάσσονα κριτήρια**
Παρουσία στον μυελό ή σε άλλο εξωδερματικό όργανο πολυεστιακών πυκνών αθροίσεων > 15 μαστοκυττάρων όπως αναγνωρίζονται με την χρώση για τρυπτάση ή άλλες ειδικές χρώσεις.	Άτυπη μορφολογία >25% των μαστοκυττάρων σε τομές οστεομυελικής βιοψίας, μυελικά επιχρίσματα ή άλλους εξωδερματικούς ιστούς.
	Ανίχνευση της μετάλλαξης Asp816Val στον μυελό, αίμα ή σε άλλο εξωδερματικό όργανο.
	Έκφραση των δεικτών CD2 ή/και CD25 από τα μαστοκύτταρα του μυελού ή άλλων εξωδερματικών θέσεων.
	Επίπεδα τρυπτάσης ορού >20 ng/mL.

Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Δεν υπάρχει θεραπεία εκρίζωσης της συστηματικής μαστοκυττάρωσης. Οι τρέχουσες θεραπείες σκοπό έχουν να μειώσουν τα συμπτώματα της νόσου και να βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής.

Επί συστηματικών συμπτωμάτων/ευρημάτων (κυτταροπενίες, ηπατομεγαλία με ασκίτη, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, χαμηλή αλβουμίνη και/ή πυλαία υπέρταση, σπληνομεγαλία με υπερσπληνισμό, δυσαπορρόφηση λόγω διήθησης του ΓΕΣ με υπολευκωματιναιμία και απώλεια βάρους, οστικές βλάβες με μεγάλες οστεολύσεις και/ή σοβαρή οστεοπόρωση με

αυτόματα κατάγματα) απαιτείται κυτταροτοξική θεραπεία. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν:

Ιντερφερόνη α-2b

Ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή οστική νόσο και πολλαπλά κατάγματα. Αρχική δόση 1 MU τρεις φορές την εβδομάδα με μέγιστη δόση 3 MU καθημερινά. Μέχρι 20% των ασθενών θα επιτύχουν μερική ύφεση του πόνου και των οστικών βλαβών. Οι πλήρεις υφέσεις είναι σπάνιες.

Κλαδριβίνη

Ενδείκνυται σε ασθενείς με αργά εξελισσόμενη, επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση, με σκοπό την μείωση του φορτίου των μαστοκυττάρων. Οι ανταποκρίσεις είναι συνήθως παροδικές και όλοι σχεδόν οι ασθενείς υποτροπιάζουν. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μυελοκαταστολή.

Στεροειδή

Συστήνονται σε περιπτώσεις σοβαρής δυσαπορρόφησης ή επί παρουσίας ασκίτη. Η κλασσική δόση είναι 20-60 mg πρεδνιζόνης από του στόματος ημερησίως για 2-3 εβδομάδες με αργή μείωση της δόσης.

Imatinib

Ενδείκνυται σε ασθενείς με επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση που δεν φέρουν την μετάλλαξη D816V του c-KIT και σε εκείνους στους οποίους δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την παρουσία της μετάλλαξης ή μη. Ωστόσο >90% των ασθενών με επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση φέρουν τη μετάλλαξη D816V KIT και δεν είναι επομένως υποψήφιοι για imatinib. (Εγκριση FDA: Adult patients with aggressive systemic mastocytosis without the D816V c-Kit mutation or with c-Kit mutational status unknown. Θετική γνωμοδότηση EMA: On 26 August 2005, orphan designation (EU/3/05/306) was granted by the European Commission for imatinib mesilate for the treatment of mastocytosis).

Υδροξυουρία

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της είναι περιορισμένα.

Άλλες θεραπείες

Σπληνεκτομή. Ενδείκνυται επί υπερσπληνισμού που συνοδεύεται από σοβαρή αναιμία και θρομβοπενία

Η αλλογενής μεταμόσχευση δεν φαίνεται να βελτιώνει την επιβίωση, αν και υπάρχουν μεμονωμένες περιπτώσεις στις οποίες διαπιστώθηκε πλήρης ύφεση του νοσήματος.

Συνδυασμένη χημειοθεραπεία ενδείκνυται σε περιπτώσεις μαστοκυτταρικής λευχαιμίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Valent P, Sperr WR, Akin C. How I treat patients with advanced systemic mastocytosis. *Blood* 2010; 116: 5812-5817.

Η. ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ/ΜΥΕΛΟΥΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Α. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Τα μυελοδυσπλαστικά/μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα (Myelodysplastic syndromes/ Myeloproliferative Neoplasms, MDS/MPNs) είναι σπάνια νεοπλάσματα που παρουσιάζουν δυσπλαστικά και μυελοϋπερπλαστικά χαρακτηριστικά κατά την διάγνωση. Εξ ορισμού η γενική αίματος αναδεικνύει ποικιλία συνδυασμών περιφερικής κυτταροπενίας (αναιμία και/ή θρομβοπενία) ή αύξησης λευκών με ουδερεροφιλία ± μονοκυττάρωση και δυσπλασία τουλάχιστον σε μία κυτταρική σειρά. Ο μυελός των οστών είναι χαρακτηριστικά υπερκυτταρικός και παρουσιάζει δυσπλαστικά και μυελοϋπερπλαστικά χαρακτηριστικά. **Εξ ορισμού, το ποσοστό των βλαστών στο αίμα και τον μυελό των οστών πρέπει να είναι λιγότερο από 20%.** Τέσσερις υποκατηγορίες MDS/MPNs έχουν περιγραφεί: η χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML), η νεανική μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (JMML), η άτυπη χρόνια μυελογενής λευχαιμία - BCR-ABL αρνητική (aCML), τα αταξινόμητα MDS/MPNs (MDS/MPN-U) και μια προσωρινή κατηγορία, η ανθεκτική αναιμία με παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών και θρομβοκυττάρωση (RARS-T). Τα κριτήρια της ταξινόμησης της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO 2008) για τα MDS/MPN περιγράφονται στον Πίνακα.

Ο διαγνωστικός αλγόριθμος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του MDS/MPN και τον αποκλεισμό άλλων αιματολογικών κακοηθειών περιλαμβάνει:

Επιβεβαίωση της παρουσίας μυελοδυσπλαστικών και μυελοϋπερπλαστικών χαρακτηριστικών στο αίμα και τον μυελό.

Αποκλεισμός μη νεοπλασματικών αιτιών υπεύθυνων για αιματολογικές διαταραχές (πρόσφατη χημειοθεραπεία, χορήγηση κυτταροκινών, ιογενείς λοιμώξεις, χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, λήψη αλκοόλ, διαιτητικές ανεπάρκειες όπως έλλειψη B12 και φυλλικού οξέος, ανεπάρκεια χαλκού).

Επιβεβαίωση της *de novo* φύσης του MDS/MPN και αποκλεισμός της διάγνωσης σε περίπτωση ιστορικού προηγηθήσης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας για νεοπλασματικό ή μη νόσημα.

Η εκτίμηση του περιφερικού αίματος θα πρέπει να αφορά την παρουσία ή μη των ακολούθων ευρημάτων: επιμένουσα μονοκυττάρωση >1×10^9/l και >10% των λευκών αιμοσφαιρίων (κριτήρια για CMML), ηωσινοφιλία ≥1.5×10^9/l (αποκλεισμός *PDGFRα*, *PDGFRβ* και *FGFR1* διαταραχών), θρομβοκυττάρωση ≥450×10^9/l (κριτήριο για RARS-T).

Η εκτίμηση του μυελού των οστών θα πρέπει να περιλαμβάνει την αξιολόγηση για παρουσία ή μη των ακολούθων ευρημάτων: υπερπλασία μονοκυττάρων, παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών (≥15% κριτήριο για RARS-T), υπερπλασία μεγακαρυοκυττάρων (κριτήριο για RARS-T), παρουσία άτυπων μαστοκυττάρων (ιδιαίτερα στην CMML με ηωσινοφιλία).

Προσδιορισμός των βλαστων στο περιφερικό αίμα και στον μυελό (θα πρέπει να είναι <20%).

Απαραίτητος είναι ο κυτταρογενετικός και μοριακός έλεγχος προκειμένου να αποκλεισθούν τα: *BCR-ABL1, PDGFRα*, *PDGFRβ* and *FGFR1* αναδιατάξεις, del(5q), inv(3)/t(3;3)(q21;q26), AML-σχετιζόμενες αναδιατάξεις [πχ., inv(16)/t(16;16), t(8;21) και t(15;17)].

Ο έλεγχος για μεταλλάξεις του *JAK2* μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση του RARS-T.

Πίνακας: Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα/Μυελοϋπερπλαστικά Νεοπλάσματα (WHO)

Κατηγορία κατά WHO	Περιφερικό αίμα	Μυελός των Οστών
Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία (CMML)	Επιμένουσα μονοκυττάρωση (μονοκύτταρα >1×10^9/l και ποσοστό >10% των λευκών αιμοσφαιρίων); δυσπλασία* σε ≥1 κυτταρικές σειρές; ουδετεροφιλία χωρίς σημαντική στροφή προς τα αριστερά (<10% πρόδρομες μορφές της μυελικής σειράς); <20% βλάστες και προμονοκύτταρα; CMML-1: <5% βλάστες και προμονοκύτταρα; CMML-2: 5–19% βλάστες και	Υπερκυτταρικός με παρουσία υπερπλασία της μυελικής σειράς; δυσπλασία* σε ≥1 κυτταρικές σειρές; <20% βλάστες και προμονοκύτταρα; CMML-1: <10% βλάστες και προμονοκύτταρα; CMML-2: 10–19% βλάστες και προμονοκύτταρα ή παρουσία ραβδίων Auer

	προμονοκύτταρα ή παρουσία ραβδίων Auer	
Άτυπη χρόνια μυελογενής λευχαιμία (aCML, BCR-ABL αρνητική)	Ουδετεροφιλία (WBC ≥ 13 × 10^9/l) με στροφή προς τα αριστερα (≥10% προδρομες μορφές της μυελικής σειράς); έντονη δυσκοκιοποίηση; <2% βασεόφιλα; <10% μονοκύτταρα; <20% βλάστες	Υπερκυτταρικός με παρουσία υπερπλασίας της μυελικής σειράς και παρουσία δυσπλασίας; Ποικίλουσα δυσπλασία στις άλλες κυτταρικές σειρές; <20% βλάστες
Αταξινόμητο MDS/MPN σύνδρομο (MDS/MPN-U)	Υβριδικά μυελοδυσπλαστικά και μυελουπερπλαστικά χαρακτηριστικά; δυσπλασία σε ≥1 κυτταρικές σειρές; <20% βλάστες	Υπερκυτταρικός με υπερπλασία ≥1 κυτταρικές σειρές; δυσπλασία σε ≥1 κυτταρικές σειρές; <20% βλάστες
Ανθεκτική αναιμία με παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών και θρομβοκυττάρωση (RARS-T)	Επιμένουσα θρομβοκυττάρωση (αιμοπετάλια ≥450×10^9/l) με επιπλέον χαρακτηριστικά RARS, συμπεριλαμβανομένης της ανθεκτικής αναιμίας χωρίς παρουσία βλαστών	Μη αποδοτική ερυθροποίηση με δυσερυθροποίηση με παρουσία ≥15% δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών; υπερπλασία μεγάλων άτυπων μεγακαρυοκυττάρων; <5% βλάστες

*Εαν η δυσπλασία είναι απούσα, η διαγνωση της CMML μπορεί να τεθεί όταν όλα τα άλλα κριτήρια είναι παρόντα και επιπλέον υπάρχει χρωμοσωμική ή άλλου είδους γενετική διαταραχή, επιμένουσα μονοκυττάρωση (>3 μήνες) και αποκλεισμός άλλων νοσημάτων που συνοδεύονται από μονοκυττάρωση όπως χρόνιες λοιμώξεις, νεοπλασία, αυτοάνοσα νοσήματα και χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα.

Ακρωνύμια:
CMML: Chronic Myelomonocytic Leukaemia
aCML: atypical Chronic Myelogenous Leukaemia
MDS/MPN-UQ:Myelodysplastic Syndromes/Myeloproliferative Neoplasms-Unclassified
RARS-R: Refractory Anaemia with Ringed Sideroblasts and Thrombocytosis.

Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της CMML εξαρτάται από την παρουσία ή μη υπερπλαστικής φάσης καθώς και από την παρουσία συστηματικών συμπτωμάτων (πυρετός, απώλεια βάρους) και την κλινικά σημαντική προσβολή οργάνων (σπληνός, ήπατος, νεφρών, πνευμόνων).

Οι ασθενείς με σχετικό χαμηλό αριθμό βλαστών (CMML-1, <10% βλάστες και προμονοκύτταρα) και απουσία υπερπλασικής φάσης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες των MDS χαμηλού κινδύνου.

Οι ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου (CMML-2, 10-20% βλάστες και προμονοκύτταρα) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες των MDS υψηλού κινδύνου. Εκτός από την **αζακυτιδίνη**, μία ευρέως αποδεκτή θεραπεία είναι η **υδροξυουρία** καθώς και άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως η **αρασυτίνη**, η **ετοποσίδη** και η **τοποτεκάνη**.

Οι παραλλαγές της CMML είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται και περιλαμβάνουν την συνύπαρξη της CMML με συστηματική μαστοκυττάρωση και την CMML με ηωσινοφιλία. Η συνύπαρξη **CMML με μαστοκυττάρωση** συνδέεται συχνά με συστηματικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, του πυρετού, των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων και της ηπατοσπληνομεγαλίας. Αυτή η οντότητα αντιμετωπίζεται σήμερα **πειραματικά με αναστολείς του Flt3, όπως το PKC412.** Οι ασθενείς με **CMML και ηωσινοφιλία** έχουν γενικά συστηματικά συμπτώματα, δυσανεξία στο οινόπνευμα, παρουσία της χρωμοσωμικής αναδιάταξης t(5;12) και αναδιατάξεις στα γονίδια των *PDGFRα*, *PDGFRβ* και *FGFR1*. Η νόσος αυτή μπορεί να ανταποκριθεί στη θεραπεία με το **imatinib mesylate**.

Οι υπόλοιποι ασθενείς με MDS/MPN εάν είναι συμπτωματικοί αντιμετωπίζονται με παράγοντες που μειώνουν την μυελοϋπερπλασία (π.χ. **υδροξυουρία ή ιντερφερόνη**) αν και η αναιμία τους μπορεί να επιδεινωθεί με τέτοια θεραπεία και μπορεί να απαιτεί αγωγή με ερυθροποιητίνη ή/και μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Orazi A, Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia.* 2008;22(7):1308-19.

Foucar K. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:281-9.

Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact.* 2010;184:16-20.

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΜΔΣ)

Α. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η θεραπεία των ασθενών καθορίζεται με βάση: (α) το Διεθνές Προγνωστικό Σύστημα Ταξινόμησης (International Prognostic Scoring System, IPSS) και (2) το Προγνωστικό Σύστημα Ταξινόμησης κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO classification –based Prognostic Scoring System, WPSS).

ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ (IPSS)					
Προγνωστική Παράμετρος	**Βαθμός (score)**				
	0	**0.5**	**1**	**1.5**	**2.0**
Βλάστες μυελού (%)	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Καρυότυπος (*)	Καλός	Ενδιάμεσος	Κακός		
Κυτταροπενίες (**)	0-1	2-3			
* **Καλός** = Φυσιολογικός, -Y, del(5q), del(20q). **Κακός** = Σύνθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες, ανωμαλίες του χρωμοσώματος 7. **Ενδιάμεσος** = άλλες ανωμαλίες. ** Ουδετερόφιλα < 1800/μl, Αιμοσφαιρίνη < 10 g/dl, Αιμοπετάλια < 100.000/μl.					

Ομάδα Κινδύνου	**Συνολικός βαθμός (score)**	**Διάμεση επιβίωση (έτη) χωρίς θεραπεία**	**25% εξέλιξη σε ΟΜΛ (έτη)**
Χαμηλού	0	5.7	9.4
Ενδιαμέσου -1	0.5-1.0	3.5	3.3
Ενδιαμέσου-2	1.5-2.0	1.1	1.1
Υψηλού	>2.5	0.4	0.2

	ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΚΑΤΑ WHO (WPSS)			
Προγνωστική Παράμετρος		**Βαθμός (score)**		
	0	**1**	**2**	**3**
Κατηγορία κατά WHO	RA, RARS, 5q-	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Καρυότυπος (*)	Καλός	Ενδιάμεσος	Κακός	-
Ανάγκη μετάγγισης (**)	Όχι	Ναι	-	-
***Καλός** = Φυσιολογικός, -Y, del(5q), del(20q). **Κακός** = Σύνθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες, ανωμαλίες του χρωμοσώματος 7. **Ενδιάμεσος** = άλλες ανωμαλίες. **Τουλάχιστον μία μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών κάθε 8 εβδομάδες για περίοδο 4 μηνών.				

Ομάδα Κινδύνου	**Συνολικός βαθμός (score)**	**Διάμεση επιβίωση (μήνες)**	**Πιθανότητα εξέλιξης σε ΟΜΛ**	
			2 έτη	**5 έτη**
Πολύ χαμηλού	0	103	0.03	0.03
Χαμηλού	1	72	0.06	0.14
Ενδιαμέσου	2	40	0.21	0.33
Υψηλού	3-4	21	0.38	0.54
Πολύ υψηλού	5-6	12	0.80	0.84

Επεξήγηση όρων:

RA, Refractory Anaemia: Ανθεκτική αναιμία.
RARS, RA with ring sideroblasts: Ανθεκτική αναιμία με δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες.
RCMD, Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: Ανθεκτική αναιμία με πολυγραμμική δυσπλασία.

RCMD-RS, RCMD with ring sideroblasts: Ανθεκτική αναιμία με πολυγραμμική δυσπλασία και δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες.
RAEB, RA with excess of blasts: Ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

NCCN MDS Guidelines Version 2.2011
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf)
Greenberg P et al. Blood 1997; 89: 2079
Malcovati L et al. JCO 2007; 25: 3503.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΔΣ

IPSS: ΧΑΜΗΛΟΥ/ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-1 ΚΙΝΔΥΝΟΥ
WPSS: ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΥ/ ΧΑΜΗΛΟΥ/ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ(ΕΣ) ΚΥΤΤΑΡΟΠΕΝΙΑ(ΕΣ)

1. ΑΝΑΙΜΙΑ

1. 1. Ασθενείς με del(5q) ± άλλες κυτταρογενετικές ανωμαλίες:

Χορήγηση *λεναλιδομίδης* → Επί μη ανταποκρίσεως, μία εκ των κατωτέρων επιλογών.

1.2. Ασθενείς με επίπεδα ερυθροποιητίνης (ΕΠΟ) > 500 mU/ml :

Μεγάλη πιθανότητα ανταπόκρισης σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία (υποπλαστικός μυελός ή/και HLA-DR15+ ή/και ύπαρξη κλώνου PNH) → Χορήγηση *αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης* (Anti-thymocyte globulin, ATG), *κυκλοσπορίνης Α* → Επί μη ανταποκρίσεως, χορήγηση *αζακυτιδίνης* ή ένταξη σε *κλινική μελέτη ή αλλογενής μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων* (allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT) αν πληρούνται οι προϋποθέσεις (ηλικία < 60 ετών, ΜΔΣ ενδιάμέσου-1 κινδύνου, καλή γενική κατάσταση).

Μικρή πιθανότητα ανταπόκρισης σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία → Χορήγηση *αζακυτιδίνης* ή ένταξη σε *κλινική μελέτη* → Επί μη ανταποκρίσεως *allo-SCT* αν πληρούνται οι προϋποθέσεις (ηλικία < 60 ετών, ΜΔΣ ενδιάμέσου-1 κινδύνου, καλή γενική κατάσταση).

1.3. Ασθενείς με επίπεδα ΕΠΟ ≤ 500 mU/ml :

Χορήγηση *ανασυνδυασμένης ΕΠΟ-α ή β* (recombinant human erythropoietin, rhEPO) ± *αυξητικού παράγοντα κοκκιοκυττάρων* (Granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) ή *Δαρβεποετίνης-α* (Darbepoetin) ± *G-CSF*. → Επί μη ανταποκρίσεως χορήγηση *αζακυτιδίνης ή ένταξη σε κλινική μελέτη* → Επί μη-ανταποκρίσεως, *allo-SCT* αν πληρούνται οι προϋποθέσεις (ηλικία < 60 ετών, ΜΔΣ ενδιάμέσου-1 κινδύνου, καλή γενική κατάσταση).

2. ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ, ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

Ασθενείς με μεγάλη πιθανότητα ανταπόκρισης σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία (υποπλαστικός μυελός ή/και HLA-DR15+ ή/και ύπαρξη κλώνου PNH) → Χορήγηση *αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης* (Anti-thymocyte globulin, ATG), *κυκλοσπορίνης Α* → Επί μη ανταποκρίσεως, χορήγηση *αζακυτιδίνης* ή ένταξη σε *κλινική μελέτη ή* allo-SCT αν πληρούνται οι προϋποθέσεις (ηλικία < 60 ετών, ΜΔΣ ενδιάμέσου-1 κινδύνου, καλή γενική κατάσταση).

Ασθενείς με μικρή πιθανότητα ανταπόκρισης σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία (δεν πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις) → Χορήγηση *αζακυτιδίνης* ή ένταξη σε *κλινική μελέτη* → Επί μη ανταποκρίσεως *allo-SCT* αν πληρούνται οι προϋποθέσεις (ηλικία < 60 ετών, ΜΔΣ ενδιάμέσου-1 κινδύνου, καλή γενική κατάσταση).

Ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία και λοιμώξεις → χορήγηση G-CSF στη δόση που αναφέρεται κατωτέρω και υποστηρικτική αγωγή με αντιβιοτικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

NCCN MDS Guidelines Version 2.2011
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf)
Sekeres MA et al. Cancer 2007; 109: 1125
List A et al. N Engl J Med 2006; 355: 1456

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΔΣ

IPSS: ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ-2/ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
WPSS: ΥΨΗΛΟΥ/ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΤΑΣΕΩΣ*

1. 1. Ασθενείς κατάλληλοι για allo-SCT με συμβατό δότη

Allo-SCT → Επί υποτροπής χορήγηση *αζακυτιδίνης* ή ένταξη σε *κλινική μελέτη* → επί ανταποκρίσεως συνέχιση της αγωγής, επί μη-ανταποκρίσεως ένταξη σε κλινική μελέτη ή υποστηρικτική θεραπεία.

1.2. Ασθενείς όχι κατάλληλοι για allo-SCT ή μη-ύπαρξη συμβατού δότη.

Χορήγηση *αζακυτιδίνης ή υψηλής εντάσεως χημειοθεραπεία ΟΜΛ ή* ένταξη σε *κλινική μελέτη* → επί ανταποκρίσεως συνέχιση της αγωγής, επί μη-ανταποκρίσεως ένταξη σε κλινική μελέτη ή υποστηρικτική θεραπεία.

2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΤΑΣΕΩΣ*

Χορήγηση *αζακυτιδίνης* ή ένταξη σε *κλινική μελέτη* → επί ανταποκρίσεως συνέχιση της αγωγής, επί μη-ανταποκρίσεως ένταξη σε κλινική μελέτη ή υποστηρικτική θεραπεία.

* Με βάση την ηλικία, την γενική κατάσταση (performance status), συνυπάρχοντα νοσήματα και την ψυχοκοινωνική κατάσταση των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

NCCN MDS Guidelines Version 2.2011
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf)
Gattermann N et al. Cancer 2007; 110: 345
Fenaux P et al. Lancet Oncol 2009; 10: 223

Δ. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ ΒΑΘΜΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ:
Συμπυκνωμένων ερυθρών ή/και αιμοπεταλίων επί ενδείξεως.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ:

Ενδείξεις:
Ασθενείς που έχουν λάβει >20-30 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών ή με επίπεδα φερριτίνης >1000 μg/l (κατά άλλες μελέτες >2500 μg/l) και κυρίως με χαμηλού/ενδιαμέσου-1 κινδύνου ΜΔΣ (προσδόκιμο επιβίωσης >2 έτη) καθώς και ασθενείς που είναι υποψήφιοι για allo-ASCT. Στόχος είναι η επίτευξη επιπέδων φερριτίνης <1000 μg/l.

Σκευάσματα:
Δεσφεριοξαμίνη (Desferal, DFO) για υποδόρια χορήγηση.

Δεφερασάιροξ (Exjade) για χορήγηση από το στόμα.

ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ:

Τρανεξαμικό οξύ: Σε ασθενείς με βαριά θρομβοπενία και αυξημένη αιμορραγική διάθεση.

Κορτικοειδή: Επί υπάρξεως αυτοανόσων εκδηλώσεων ή επί ινωτικού τύπου ΜΔΣ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

NCCN MDS Guidelines Version 2.2011
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf)

Ε. ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

ΕΠΟ-α ή ΕΠΟ-β 40.000–60.000 IU 1-3 x /εβδομάδα ή *Δαρβεποετίνη-α* 150–300 μg/εβδομάδα υποδορίως για 6-8 εβδομάδες σύμφωνα με τις ενδείξεις που προαναφέρθηκαν.

Ανταπόκριση ορίζεται η αύξηση της Hb τουλάχιστον κατά 1.5 g/dl ή η ελάττωση του αριθμού των μεταγγίσεων κατά το παραπάνω χρονικό διάστημα.

(α) Επίτευξη ανταπόκρισης → Συνέχιση και αναπροσαρμογή της δόσεως ώστε Hb <12 g/dl.

(β) Μη-επίτευξη ανταπόκρισης (με φυσιολογικές αποθήκες Fe) → Προσθήκη G-CSF 2 μg/kgr x 1-3 /εβδομάδα υποδορίως.

Επί ανταποκρίσεως → συνέχιση και αναπροσαρμογή της δόσεως ώστε Hb <12 g/dl και λευκά < 20.000/μl χωρίς παρουσία βλαστών.

Επί μη-ανταποκρίσεως μετά από 6-8 εβδομάδες → διακοπή της θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

NCCN MDS Guidelines Version 2.2011
(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf)
Jardesten M et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3607
Hellstrom-Lindberg et al. Br J Haematol 2003; 120: 1037

ΣΤ. ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΜΛ) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΥΕΛΟΔΥΣΠΛΑΣΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (ΜΔΣ)

Θεραπεία Εφόδου

Όλες οι παρακάτω επιλογές είναι ενδείξεως 2Α εκτός αν σημειώνεται διαφορετικά.

Ηλικία < 60 ετών → 1. Ερευνητικό ή χαμηλής τοξικότητος ΧΜΘ πρωτόκολλο (5-*αζακυτιδίνη*, χαμηλές δόσεις Αρασυτίνης υποδορίως).

2. Αλλογενής μεταμόσχευση εάν υπάρχει συμβατός δότης **(ένδειξη 2Β).**

3. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο ερευνητικό πρωτόκολλο ή δεν είναι εφικτή η μεταμόσχευση, προτείνεται κλασσικό ΧΜΘ σχήμα ως εξής:

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ	**Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης**
(3 + 7) x 2 (εφόσον υπάρχει υπολειμματική νόσος την ημέρα 14)	Νταουνορουμπισίνη 50 mg/m^2 iv, ημέρες 1,3,5 ή Ινταρουμπισίνη 10 mg/m^2 iv, ημέρες 1,3,5 + Αρασυτίνη 100-200 mg/m^2 σε συνεχή έγχυση x 7 ημέρες
Όταν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης ανθρακυκλίνης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικό σχήμα με Φλουνταραμπίνη ή Τοποτεκάνη.	

Ηλικία ≥ 60 ετών, PS ≤ 2 → 1. Ερευνητικό πρωτόκολλο.

2. Χαμηλής τοξικότητας ΧΜΘ (5-αζακυτιδίνη, decitabine) **(ένδειξη 2Β)**

3. Ενδιάμεσης εντάσεως ΧΜΘ (Κλοφαραμπίνη) **(ένδειξη 2Β)**

4. Κλασσικό ΧΜΘ πρωτόκολλο ως κάτωθι:

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ Α	**Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης**
(3 + 7) x 2 ή (2 + 5) x 2 (εφόσον υπάρχει υπολειμματική νόσος την ημέρα 14)	Νταουνορουμπισίνη 50 mg/m^2 iv, ημέρες 1,3,5 ή Ινταρουμπισίνη 10 mg/m^2 iv, ημέρες 1,3,5 + Αρασυτίνη 100-200 mg/m^2 σε συνεχή έγχυση x 7 ημέρες
ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ Β	**Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης**
MAC 3 + 5 Ακολουθεί	Μιτοξανδρόνη 12 mg/m^2 iv, ημέρες 1-3 Cytarabine 100 mg/m^2 x 2 iv, ημέρες 1-5
MAC 2 + 5	Mitoxandrone 12 mg/m^2 iv, ημέρες 1, 3 Cytarabine 100 mg/m^2 x 2 iv, ημέρες 1-5

Ηλικία ≥ 60 ετών, PS > 2 → 1. Χαμηλής τοξικότητας ΧΜΘ

5-αζακυτιδίνη

χαμηλές δόσεις Αρασυτίνης υποδορίως (20 mg x2 x 10 ημ. κάθε 4-6 εβδ.)

2. Υποστηρικτική Αγωγή (υδροξυουρία, μεταγγίσεις)

Θεραπεία Εδραίωσης

Ηλικία < 60 ετών →

1. Ερευνητικό ΧΜΘ πρωτόκολλο.
2. Αλλογενής μεταμόσχευση αν υπάρχει συμβατός δότης.
3. Αν δεν υπάρχει διαθέσιμη κλινική μελέτη ή δεν είναι εφικτή η μεταμόσχευση, προτείνεται κλασσικό σχήμα υψηλών δόσεων Αρασυτίνης:

ΣΧΗΜΑ	**Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης**
HiDAC	Αρασυτίνη 3 g/m^2 σε 3h κάθε 12 h, ημέρες 1, 3, 5 x 2 κύκλους (4 κύκλοι μόνο επί ευνοϊκού καρυοτύπου)

Ηλικία ≥ 60 ετών →

1. Ερευνητικό πρωτόκολλο ή
2. RIC Αλλογενής μεταμόσχευση ή
3. Συνέχιση της χαμηλής εντάσεως ΧΜΘ (πχ 5-αζακυτιδίνη) κάθε 4-6 εβδομάδες έως υποτροπής ή
4. Κλασσικό ΧΜΘ πρωτόκολλο ως κάτωθι:

ΣΧΗΜΑ	**Φάρμακα/Τρόπος Χορήγησης**
Αρασυτίνη ± Ανθρακυκλίνη	Αρασυτίνη 100-200 mg/m^2 σε συνεχή έγχυση x 5-7 ημέρες ή Αρασυτίνη 100-200 mg/m^2 x 2 iv x 5-7 ημέρες ± x 2 κύκλοι Νταουνορουμπισίνη 50 mg/m^2 iv, ημέρες 1,3,5 ή Ινταρουμπισίνη 10 mg/m^2 iv, ημέρες 1,3,5
ή	
	Αρασυτίνη 1-1.5 g/m^2/d x 4-6 δόσεις x 1-2 κύκλους σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία, καλό PS, καλής ή ενδιάμεσης πρόγνωσης καρυότυπο.

Αποτυχία Θεραπείας Εφόδου

Κάθε Ηλικία ετών →

1. Ερευνητικό ΧΜΘ πρωτόκολλο.
2. Αλλογενής μεταμόσχευση εφόσον υπάρχουν οι κατάλληλες προϋποθέσεις
3. Υποστηρικτική θεραπεία μόνο ± Χαμηλής τοξικότητας ΧΜΘ (Υδροξυουρία p.os ή 6-Μερκαπτοπουρίνη p.os ή χαμηλές δόσεις Αρασυτίνης υποδορίως)
4. Αν δεν υπάρχει διαθέσιμο ερευνητικό πρωτόκολλο προτείνονται τα παρακάτω ΧΜΘ σχήματα:

ΧΜΘ ΣΧΗΜΑΤΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ AML
Κλαδριβίνη + Αρασυτίνη + G-CSF ± Μιτοξανδρόνη ή Ινταρουμπισίνη
Υψηλές δόσεις Αρασυτίνης + ανθρακυκλίνη (αν δεν είχαν δοθεί προηγουμένως)
Φλουνταραμπίνη + Αρασυτίνη + G-CSF ± Ινταρουμπισίνη (FLAG ± Ida)
Μιτοξανδρόνη + Ετοποσίδη + Αρασυτίνη (MEC)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

NCCN 2011, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf

Estey & Dohner, Lancet 2006; 368: 1894

Goldstone et al on behalf of MRC Adult Leukaemia Working Party, Blood 2001; 98: 1302

Martin MG, et al. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:298.

Ossenkoppele et al. The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients. Blood.2004;103:2908

Amadori S, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. Clin Oncol. 1991;9:1210.

ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ
(ΕΚΤΟΣ ΟΞΕΙΑΣ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ)

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

1. Θεραπεία Εφόδου

Αρασυτίνη + [Ινταρουμπισίνη ή Νταουνορουμπισίνη ή Μιτοξανδρόνη]

ή

Φλουνταραμπίνη + Αρασυτίνη + G-CSF [± Ινταρουμπισίνη] (FLAG±Ida)

(Ηλικιωμένοι) ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι να λάβουν την ανωτέρω χημειοθεραπεία εφόδου:

Αρασυτίνη (χαμηλές δόσεις)

Υδροξυουρία (± ετοποσίδη)

Θειογουανίνη

Μελφαλάνη p.o.

(Ηλικιωμένοι) ασθενείς οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι να λάβουν συμβατική χημειοθεραπεία με αριθμό βλαστών 20%-30% :

Αζακυτιδίνη

2. Θεραπεία Σταθεροποίησης

Υψηλές δόσεις Αρασυτίνης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Morra E et al, Haematologica. 2009;94:102-12

Rowe JM, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:396-405.

Dohner H et al, Blood 2010; 115: 453-474

Bashley A et al, Leuk Res 2006; 30: 503-506

De La Rubia J et al, Leuk Res 2002; 26: 725-730

Burnett AK et al, JCO 2010; 28: 2389-2395

Kantarjian HM et al, JCO 2010; 28:549-555

Fenaux P et al, JCO 2010; 28: 562-569

McHayleh et al, Cancer 2010;116:3001–3005

NCCN AML Guidelines Version 2.2011

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ Ή ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ενδιάμεσες ή υψηλές δόσεις Αρασυτίνης

ή

Φλουνταραμπίνη + Αρασυτίνη + G-CSF [± Ινταρουμπισίνη] (FLAG±Ida)

ή

Μιτοξανδρόνη + Ετοποσίδη ± Αρασυτίνη

ή

Κλοφαραμπίνη (± Ετοποσίδη+Κυκλοφοσφαμίδη)

ή

Τοποτεκάνη ± Αρασυτίνη

ή

Gemtuzumab ozogamycin ± Αρασυτίνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Morra E et al, Haematologica. 2009;94(1):102-12

Rowe JM, Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:396-405.

Grigoleit et al, Leukemia Lymphoma 2009; 50: 2071-2074

Fadert et al, Cancer 2008;113:2090–2096

Locatelli F et al, Br J Haematol 2009;147:371-378

Prebet T et al , 2010 Oct 18 [Epub ahead of print]

Stone RM et al, Leuk Res. 2010 Aug 3. [Epub ahead of print]

NCCN AML Guidelines Version 2.2011

ΟΞΕΙΑ ΠΡΟΜΥΕΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

1. Θεραπεία Εφόδου

All-trans-retinoid acid (ATRA) + Ινταρουμπισίνη

ή

ATRA + Νταουνορουμπισίνη + Αρασυτίνη

Ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν χημειοθεραπεία

ATRA + Τριοξείδιο Αρσενικού (ATO)

2. Θεραπεία Σταθεροποίησης

ATRA + Ινταρουμπισίνη ή Μιτοξανδρόνη (διαδοχικοί κύκλοι)

ή

ATO ή ATRA + Νταουνορουμπισίνη (διαδοχικοί κύκλοι)

ή

Νταουνορουμπισίνη + Αρασυτίνη

Ασθενείς που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία κατά την έφοδο

ATRA + Τριοξείδιο Αρσενικού (ATO)

3. Θεραπεία Συντήρησης

ATRA ± 6-Μερπαπτοπουρίνη + Μεθοτρεξάτη (1-2 έτη)

<u>Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ Ή ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ</u>

ATO ± ATRA

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Sanz MA et al, Blood 2009;113: 1875-1891

Adès L et al, Blood 2010; 115: 1690-1696

NCCN AML Guidelines Version 2.2011

ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ)

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Χορηγούνται διάφορα πρωτόκολλα τα οποία βασίζονται σε έναν κοινό σκελετό αποτελούμενο από τα φάρμακα, τα οποία περιγράφονται ενδεικτικά στις επόμενες παραγράφους και αφορούν δύο συγκεκριμένα πρωτόκολλο (GMALL 07/2003 και HyperCVAD).

Επιλεγμένοι ασθενείς θα πρέπει να προωθούνται για αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στην πρώτη ύφεση. Η αλλογενής μεταμόσχευση αποτελεί τη μόνη ριζική θεραπεία για τους ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία πρώτης γραμμής ή υποτροπιάζουν, απαιτεί όμως χημειοευαισθησία.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ GMALL 07/2003

ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΟ ΣΧΗΜΑ (ημέρες 1-5)

Κυκλοφωσφαμίδη 200mg/m^2, ημέρες 3-5

Δεξαμεθαζόνη 10mg/m^2, ημέρες 1-5

Μεθοτρεξάτη 15mg ενδοραχιαία, ημέρα 1

ΕΦΟΔΟΣ Ι (ημέρες 6 – 20)

- Δεξαμεθαζόνη 10mg/m^2, ημέρες 6-7 και 13-16
- Βινκριστίνη 2mg, ημέρες 6, 13, 20
- Ινταρουμπισίνη 8mg/m^2, ημέρες 6,7 και 13,14
- PEG-Ασπαραγινάση 1000iu/m^2, ημέρα 20
- Υποστήριξη με G-CSF

ΕΦΟΔΟΣ ΙΙ (ημέρες 26 – 46)

- Μεθοτρεξάτη 15mg ενδοραχιαία, ημέρα 28, 35, 42
- Κυκλοφωσφαμίδη 1g/m^2, ημέρες 26, 46
- Αρασυτίνη 75mg/m^2, ημέρες 28-31, και 35-38, και 42-45
- 6-Μερκαπτοπουρίνη 60mg/m^2, ημέρες 26-46
- Υποστήριξη με G-CSF

ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ Ι (ημέρα 71)

- Δεξαμεθαζόνη 10mg/m^2, ημέρες 1 – 5
- Βινκριστίνη 2mg, ημέρα 1
- Μεθοτρεξάτη σε υψηλές δόσεις 1.5g/m^2, ημέρα 1
- Ετοποσίδη 250mg/m^2, ημέρες 4, 5
- Αρασυτίνη σε υψηλές δόσεις 2x2 g/m^2, ημέρα 5

ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ ΙΙ (εβδομάδα 16)

Μεθοτρεξάτη σε υψηλές δόσεις 1.5g/m^2, ημέρες 1, 15

Ασπαραγινάση 10.000 iu/m^2, ημέρες 2, 16

6-Μερκαπτοπουρίνη 60mg/m^2, ημέρες 1-7, και 15-21

ΕΠΑΝΕΦΟΔΟΣ Ι (Εβδομάδα 22)

- Πρεδνιζόνη 3x20mg/m^2, ημέρες 1-14
- Βινκριστίνη 2mg, ημέρες 1, 7
- Αδριαμυκίνη 50mg/m^2, ημέρες 1, 7

ΕΠΑΝΕΦΟΔΟΣ ΙΙ (συνέχεια από προηγούμενο)

- Κυκλοφωσφαμίδη 1g/m^2, ημέρες 15
- Αρασυτίνη 75mg/m^2, ημέρες 17-20 και 24-27
- Θειογουανίνη 60mg/m^2, ημέρες 15-28

ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ ΙΙΙ (Εβδομάδα 30)

Χορηγούνται τα ίδια φάρμακα όπως στην σταθεροποίηση ΙΙ την εβδομάδα 16

ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ IV (Εβδομάδα 36)

- Αρασυτίνη 150mg/m^2, ημέρες 1-5
- Ετοποσίδη 100mg/m^2, ημέρες 1-5

ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ V (Εβδομάδα 41)

- Κυκλοφωσφαμίδη 1g/m^2, ημέρα 1
- Αρασυτίνη 500mg/m^2, ημέρα 1

ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ VI (Εβδομάδα 46)

Χορηγούνται τα ίδια φάρμακα όπως στην σταθεροποίηση ΙΙ την εβδομάδα 16

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ για 1 επιπλέον έτος

6-Μερκαπτοπουρίνη και μεθοτρεξάτη από του στόματος

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ HYPER-CVAD, High dose ARAC, High dose Methotrexate

Ο κάθε κύκλος αποτελείται από 2 σκέλη: το Α και Β. Η θεραπεία ολοκληρώνεται μετά την συμπλήρωση 4 κύκλων.

ΣΚΕΛΟΣ Α

- Κυκλοφωσφαμίδη 300mg/m^2 x2, ημέρες 1-3
- Βινκριστίνη 2mg, ημέρες 4,11
- Ινταρουμπισίνη 10mg/m^2, ημέρες 4,5
- Δεξαμεθαζόνη 40mg, ημέρες 1-4 και 11-14
- Ασπαραγινάση 10.000 iu/m^2, ημέρες 6-11

ΣΚΕΛΟΣ Β

- Μεθοτρεξάτη σε υψηλές δόσεις 1g/m^2, ημέρα 1
- Αρασυτίνη σε υψηλές δόσεις 3g/m^2 x 2 ημέρες, δηλ. ημέρες 2,3

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΩΝ / ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΟΛΛ

Πιθανά χημειοθεραπευτικά σχήματα είναι:

1) Clofarabine, Cyclophosphamide, Etoposide (CLOCE)

- Κλοφαραμπίνη 40mg/m^2, ημέρες 1-5
- Κυκλοφωσφαμίδη 440 mg/m^2, ημέρες 1-5
- Ετοποσίδη 100mg/m^2, ημέρες 1-5

2) Clofarabine, Cytarabine, Idarubicin (CLAG-ida),

- Κλοφαραμπίνη 22.5mg/m^2 x 5 ημέρες
- Αρασυτίνη 0.75g/m^2 x 5 ημέρες
- Ινταρουμπισίνη 6mg/m^2 x 3 ημέρες

3) Fludarabine, Cytarabine, G-CSF, Idarubicin, (FLAG-Ida)

Φλουνταραμπίνη 30mg/m^2 x 4 ημέρες

Αρασυτίνη 2g/m^2 x 4 ημέρες

Ινταρουμπισίνη 12mg/m^2 x 3 ημέρες

Ειδικά για την Τ-ΟΛΛ χρησιμοποιούνται σχήματα διάσωσης που περιλαμβάνουν Νελαραμπίνη.

1) Cyclophosphamide, Etoposide, Nelarabine, (CEN)

- Κυκλοφωσφαμίδη 440 mg/m^2, ημέρες 1-5
- Ετοποσίδη 100mg/m^2, ημέρες 1-5
- Νελαραμπίνη 650mg/m^2, ημέρες 7-11

2) Μονοθεραπεία με Νελαραμπίνη

- Νελαραμπίνη 1.500mg/m^2, ημέρες 1, 3, 5

3) Συνδυασμός Νελαραμπίνης και Ιφωσφαμίδης

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΟΛΛ με παρουσία χρωμοσώματος Φιλαδέλφεια [t(9;22)]

- Χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με αναστολείς τυροσινικών κινασών, πχ imatinib και Hyper-CVAD, imatinib και GMALL-07-2003, dasatinib και Hyper-CVAD κ.ο.κ.
- Σε ηλικιωμένους ασθενείς, μη δυνάμενους να ανεχθούν εντατική χημειοθεραπεία συστήνεται συνδυασμός dasatinib με κορτικοειδή.

Δ. ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Συστήνεται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1)Υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου ΟΛΛ σε πρώτη πλήρη ύφεση: ΑΛΛΟ-ΜΑΚ είτε από συγγενή συμβατό δότη ή -επί απουσίας- από εναλλακτικό δότη

2)Συνήθους κινδύνου ΟΛΛ σε πρώτη πλήρη ύφεση: ΑΛΛΟ-ΜΑΚ από συγγενή συμβατό δότη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baak U, Gökbuget N, Orawa H, Schwartz S, Hoelzer D, Thiel E, Burmeister T; German Multicenter ALL Study Group. Thymic adult T-cell acute lymphoblastic leukemia stratified in standard- and high-risk group by aberrant HOX11L2 expression: experience of the German

multicenter ALL study group. Leukemia. 2008 Jun;22(6):1154-60. Epub 2008 Mar 27. PubMed PMID: 18368072.

2. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, Reutzel R, Ritgen M, Irmer S, Böttcher S, Horst HA, Kneba M, Hoelzer D, Brüggemann M; GMALL Study Group. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. Blood. 2007 Feb 1;109(3):910-5. Epub 2006 Oct 5. PubMed PMID: 17023577.
3. Gökbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, Ganser A, Kneba M, Langer W, Lipp T, Ludwig WD, Maschmeyer G, Rieder H, Thiel E, Weiss A, Messerer D. Treatment of Adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). Hematol Oncol Clin North Am. 2000 Dec;14(6):1307-25, ix. Review. PubMed PMID: 11147225.
4. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, Ravandi F, Verstovsek S, Jorgensen JL, Bueso-Ramos C, Andreeff M, Pierce S, Garris R, Keating MJ, Cortes J, Kantarjian HM. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Aug 20;28(24):3880-9. Epub 2010 Jul 26. PubMed PMID: 20660823; PubMed Central PMCID: PMC2940403.
5. Morris K, Weston H, Mollee P, Marlton P, Gill D, Kennedy G. Outcome of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with hyperfractionated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone/methotrexate, cytarabine: results from an Australian population. Leuk Lymphoma. 2010 Dec 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21133717.
6. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, Dara S, Jorgensen J, Kebriaei P, Champlin R, Borthakur G, Burger J, Ferrajoli A, Garcia-Manero G, Wierda W, Cortes J, Kantarjian H. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010 Sep 23;116(12):2070-7. Epub 2010 May 13. PubMed PMID: 20466853.
7. Li Y, Zou D, Zhao Y, Wang J, Qiu L. Clinical characteristics and treatment outcome of adult acute lymphoblastic leukemia with t(4;11)(q21;q23) using a modified hyper-CVAD regimen. Acta Haematol. 2009;122(1):23-6. Epub 2009 Aug 6. PubMed PMID: 19672058.
8. Garg R, Kantarjian H, Thomas D, Faderl S, Ravandi F, Lovshe D, Pierce S, O'Brien S. Adults with acute lymphoblastic leukemia and translocation (1;19) abnormality have a favorable outcome with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with methotrexate and high-dose cytarabine chemotherapy. Cancer. 2009 May 15;115(10):2147-54. PubMed PMID: 19298009.
9. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. Cancer. 2008 Oct 15;113(8):2097-101. PubMed PMID: 18720356.

10. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, Giles FJ, Verstovsek S, Wierda WG, Pierce SA, Shan J, Brandt M, Hagemeister FB, Keating MJ, Cabanillas F, Kantarjian H. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006 Apr 1;106(7):1569-80. PubMed PMID: 16502413.
11. Fullmer A, O'Brien S, Kantarjian H, Jabbour E. Novel therapies for relapsedacute lymphoblastic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2009 Jul;4(3):148-56.Review. PubMed PMID: 20425428.
12. Steinherz PG, Shukla N, Kobos R, Steinherz L. Remission re-induction chemotherapy with clofarabine, topotecan, thiotepa, and vinorelbine for patients with relapsed or refractory leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2010 May;54(5):687-93. PubMed PMID: 20205253.
13. Hijiya N, Gaynon P, Barry E, Silverman L, Thomson B, Chu R, Cooper T, Kadota R, Rytting M, Steinherz P, Shen V, Jeha S, Abichandani R, Carroll WL. A multi-center phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. Leukemia. 2009 Dec;23(12):2259-64. Epub 2009 Sep 10. PubMed PMID: 19741725.
14. Karp JE, Ricklis RM, Balakrishnan K, Briel J, Greer J, Gore SD, Smith BD, McDevitt MA, Carraway H, Levis MJ, Gandhi V. A phase 1 clinical-laboratory study of clofarabine followed by cyclophosphamide for adults with refractory acute leukemias. Blood. 2007 Sep 15;110(6):1762-9. Epub 2007 Jun 11. PubMed PMID: 17562873; PubMed Central PMCID: PMC1976362.
15. Commander LA, Seif AE, Insogna IG, Rheingold SR. Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma. Br J Haematol. 2010 Aug;150(3):345-51. Epub 2010 May 26. PubMed PMID: 20528871.
16. DeAngelo DJ. Nelarabine for the treatment of patients with relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Oct;23(5):1121-35, vii-viii. Review. PubMed PMID: 19825456.
17. Cohen MH, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. Oncologist. 2008 Jun;13(6):709-14. PubMed PMID: 18586926.
18. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, Dara S, Jorgensen J, Kebriaei P, Champlin R, Borthakur G, Burger J, Ferrajoli A, Garcia-Manero G, Wierda W, Cortes J, Kantarjian H. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010 Sep 23;116(12):2070-7. Epub 2010 May 13. PubMed PMID: 20466853.
19. Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, Huang X, Verstovsek S, Ravandi F, Estrov Z, Borthakur G, Kwari M, Kantarjian H. Clofarabine Combinations as Acute Myeloid Leukemia Salvage Therapy. Cancer, 2008; 113: 2090-2096

20. Fleischhack G, Hasan C, Graf N, et al. IDA-FLAG (idarubicin, fludarabine, cytarabine, G-CSF), an effective remission-induction therapy for poor-prognosis AML of childhood prior to allogeneic or autologous bone marrow transplantation: experiences of a phase II trial. HYPERLINK "javascript:AL_get(this,%20'jour',%20'Br%20J%20Haematol.');" \o "British journal of haematology." Br J Haematol. 1998 Aug;102(3):647-55.
21. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:371-81. PubMed PMID: 20008223.
22. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. Cancer. 2010 Nov 8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21061323.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ
ΝΤΑΟΥΝΟΡΟΥΜΠΙΣΙΝΗ
ΙΝΤΑΡΟΥΜΠΙΣΙΝΗ
ΑΔΡΙΑΜΥΚΙΝΗ
ΜΙΤΟΞΑΝΔΡΟΝΗ
ΒΙΝΚΡΙΣΤΙΝΗ
L-ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗ (E.COLI)
PEG- ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗ (PEGYLATED)
ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ
ΕΤΟΠΟΣΙΔΗ
ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ
ΑΡΑΣΥΤΙΝΗ
6-ΜΕΡΚΑΠΤΟΠΟΥΡΙΝΗ
ΘΕΙΟΓΟΥΑΝΙΝΗ
BCNU (ΚΑΡΜΟΥΣΤΙΝΗ)
ΚΛΑΔΡΙΒΙΝΗ
ΦΛΟΥΝΤΑΡΑΜΠΙΝΗ
UROMITEXAN
ΦΥΛΛΙΝΙΚΟ ΟΞΥ (LEUCOVORIN)
IMATINIB MESYLATE (ΣΕ Ph+ ΟΛΛ)
ΕΙΔΙΚΑ ΓΙΑ BURKITT ΛΕΜΦΩΜΑ/ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΠΕΡΑΝ ΤΩΝ ΠΡΟΑΝΑΦΕΡΘΕΝΤΩΝ
ΙΦΩΣΦΑΜΙΔΗ
RITUXIMAB

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ης ΓΡΑΜΜΗΣ/ΔΙΑΣΩΣΗΣ/ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

ΝΕΛΑΡΑΜΠΙΝΗ (Τ-ΟΛΛ)

ΚΛΟΦΑΡΑΜΠΙΝΗ (Β-ΟΛΛ)

DASATINIB (σε Ph+ ΟΛΛ)

NILOTINIB (σε Ph+ ΟΛΛ)

ΤΕΜΟΖΟΛΟΜΙΔΗ

ΒΙΝΟΡΕΛΜΠΙΝΗ

ΓΚΕΜΣΙΤΑΜΠΙΝΗ

ΤΗΙΟΤΕΡΑ

ΤΟΠΟΤΕΚΑΝΗ

ΦΛΟΥΝΤΑΡΑΜΠΙΝΗ

CAMPATH-1H

ΚΑΚΟΗΘΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΚΑΙ Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

ΚΛΑΣΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Περιορισμένα Στάδια (I/II με εξαίρεση ίσως ορισμένων IIB)*

- ABVD (2-6 κύκλοι) και ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου (σπανίως στο λέμφωμα Hodgkin): Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη ή εναλλακτικά MOPP ή ChlVPP. Εάν αντενδείκνυται πλήρως η ανθρακυκλίνη: MOPP ή ChlVPP

Προχωρημένα Στάδια (III/IV και ίσως ορισμένα IIB)*

- ABVD (6-8 κύκλοι) και ακτινοθεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς ή
- BEACOPP-escalated (6-8 κύκλοι) ή 4 κύκλοι BEACOPP-escalated και 2-4 κύκλοι BEACOPP-baseline και ακτινοθεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς
- Αποδεκτή η μετάβαση από χημειοθεραπεία τύπου ABVD σε χημειοθεραπεία τύπου BEACOPP-escalated βάσει των ευρημάτων του ενδιαμέσου PET-Scan μετά από 2 κύκλους θεραπείας
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου (σπανίως στο λέμφωμα Hodgkin): Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη ή εναλλακτικά MOPP ή ChlVPP. Εάν αντενδείκνυται η ανθρακυκλίνη: MOPP ή ChlVPP

*IIB με ογκώδη ή/και εξωλεμφαδενική νόσο

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Τυπικά χημειοθεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εφ' όσον το επιτρέπουν η φυσική κατάσταση και η ηλικία του ασθενούς).
    - Συνήθη προμεταμοσχευτικά χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης
        - ESHAP
        - DHAP
        - ICE
        - IGEV
        - Mini ή Dexa-BEAM
    - Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM
- Δυνατότητα αντιμετώπισης με μόνη την ακτινοθεραπεία διάσωσης σε επιλεγμένους ασθενείς με εντοπισμένη υποτροπή εκτός του πεδίου ενδεχόμενης αρχικής ακτινοθεραπείας.
- Ασθενείς που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση και δεν μπορούν να ακτινοβοληθούν θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία διάσωσης με μη

διασταυρούμενη αντοχή προς το αρχικώς χορηγηθέν σχήμα. Επί οψίμων υποτροπών μπορεί να επαναχορηγηθεί το αρχικό σχήμα, εφ' όσον δεν τίθενται ζητήματα συσσωρευτικής τοξικότητος (κυρίως ανθρακυκλίνες).

- Συνήθη συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης
    - GND
    - GN
    - MOPP ή ChlVPP
    - MOPP/ABV(D) εναλλασσόμενο ή υβριδικό
    - BEACOPP
    - GDP
    - Τα προμεταμοσχευτικά σχήματα διάσωσης που προαναφέρθηκαν, εφ' όσον προβλέπεται να είναι ανεκτά.

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς. Ιδιαίτερα ο συνδυασμός GND έχει μελετηθεί διεξοδικά σε ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από αυτόλογη ματαμόσχευση.
- Δεύτερη αυτόλογη ή αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Νεότεροι παράγοντες που ακόμη βρίσκονται σε στάδιο έρευνας για τη συγκεκριμένη ένδειξη, υπάρχουν όμως σοβαρές ενδείξεις ότι είναι αποτελεσματικοί.
    - Everolimus
    - Bendamustine
- Πολύ ενθαρρυντικά στοιχεία υπάρχουν για το Panobinostat και το SGN-35 (Brentuximab Vedotin, anti-CD30), τα οποία αναμένεται να κυκλοφορήσουν.
- Η ενδεχόμενη αποτελεσματικότητα της Λεναλιδομίδης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN – ΟΖΩΔΗΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΗ

- Η αντιμετώπιση δε διαφέρει από το κλασικό λέμφωμα Hodgkin όσον αφορά τους χρησιμοποιούμενους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (αλλά μόνο όσον αφορά τη στρατηγική) με μία μόνο εξαίρεση:
- Το Rituximab έχει σημαίνουσα θέση στον ειδικό και σπάνιο αυτό υπότυπο του λεμφώματος Hodgkin.

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

ABVD: Δοξορουβικίνη, Μπλεομυκίνη, Βιμπλαστίνη, Ντακαρμπαζίνη

BEACOPP: Μπλεομυκίνη, Ετοποσίδη, Δοξορουβικίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

MOPP: Μεχλωραιθαμίνη, Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

ChlVPP: Χλωραμβουκίλη, Βιμπλαστίνη ή Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

IGEV: Ιφωσφαμίδη, Γκεμσιταμπίνη, Βινορελμπίνη, Μεθυλπρεδιζολόνη

GND: Γκεμσιταμπίνη, Βινορελμπίνη, Λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη

GN: Γκεμσιταμπίνη, Βινορελμπίνη

GDP: Γκεμσιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

BEAM: Καρμουστίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη (Dexa = Δεξαμεθαζόνη)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 2.2010.
2. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003; 348: 2386-2395.
3. Federico M, Luminari S, Ianitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi trial. J Clin Oncol 2009; 27: 805-811.
4. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2007; 357: 1916-1927.
5. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: Long-term results. J Clin Oncol 2004; 22: 2835-2841.
6. Engert A, Pluetschow A, Eich HT, Herrmann R, Doerken B, Kanz L et al. Combined modality treatment of two or four cycles of ABVD followed by involved field radiotherapy in the treatment of patients with early stage Hodgkin's lymphoma: Update interim analysis of the randomized HD10 study of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood 2005; 106: Abstract #2673.
7. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup trial. J Clin Oncol 2003; 21: 607-614.
8. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, Merli F, Hansen M et al. Early interim 2-[^{18}F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 2007; 25: 3746-3752.
9. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood 2003; 101: 4285-4289.
10. Schulz H, Rehwald V, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Study Group. Blood 2008; 111*:* 109–111.
11. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92: 35-41.
12. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol 2007; 18: 1071-1079.
13. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. Am J Hematol 2010; 85: 320-324.

14. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med 2010; 363: 1812-1821.
15. Sureda A, Younes A, Ben-Yehuda D, Ong TC, Kaufman JL, Le Corre C, et al. Final Analysis: Phase II Study of Oral Panobinostat In Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma Patients Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant Blood 2010; 116: Abstract 419.
16. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar M, Meikle J, et al. Bendamustine is highly active in heavily pre-treated relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma and serves as a bridge to allogeneic stem cell transplant. Blood 2009; 114: Abstract 720.
17. Böll B, Fuchs M, Reiners KS, Engert A, Borchmann P. Lenalidomide In Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010 116: Abstract 2828.

ΔΙΑΧΥΤΑ ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Περιορισμένα Στάδια (Ι και μη ογκώδες ΙΙ)

- Rituximab-CHOP (6 κύκλοι). Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς και ιδιαίτερα επί πρωτοπαθούς λεμφώματος μεσοθωρακίου. Εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν 3 κύκλοι Rituximab-CHOP και ακτινοθεραπεία.
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου: Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη (ή και μιτοξανδρόνη). Εάν αντενδείκνυται πλήρως η ανθρακυκλίνη: Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με Ετοποσίδη.

Προχωρημένα Στάδια (ΙΙΙ/IV και ογκώδες ΙΙ)

- Rituximab-CHOP (6-8 κύκλοι). Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς και ιδιαίτερα επί πρωτοπαθούς λεμφώματος μεσοθωρακίου.
- Πιο εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία (ACVBP) σε συνδυασμό με Rituximab πιθανώς δικαιολογείται σε ασθενείς <60 ετών με age-adjusted IPI ≥1.
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου: Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη (ή και μιτοξανδρόνη). Εάν αντενδείκνυται πλήρως η ανθρακυκλίνη: Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με Ετοποσίδη.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Τυπικά χημειοθεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εφ' όσον το επιτρέπουν η φυσική κατάσταση και η ηλικία του ασθενούς καθώς και η χημειοευαισθησία της νόσου).
    - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης και κινητοποίησης
        - (Rituximab)-ESHAP
        - (Rituximab)-DHAP
        - (Rituximab)-ICE
        - (Rituximab)-MINE
    - Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM
    - Ενδεχομένως συντήρηση με Rituximab μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση
- Ασθενείς που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση (λόγω ηλικίας/φυσικής κατάστασης ή έλλειψης χημειοευαισθησίας) θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία διάσωσης με μη διασταυρούμενη αντοχή προς το αρχικώς χορηγηθέν σχήμα.
    - Συνήθη συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης
        - (Rituximab)-GN
        - (Rituximab)-GDP
        - (Rituximab)-CEPP
        - Rituximab σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης και Αρασυτίνης
        - Σχήματα τύπου Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας (π.χ. L-17M)

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς.
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Νεότεροι παράγοντες που ακόμη βρίσκονται σε στάδιο έρευνας για τη συγκεκριμένη ένδειξη, υπάρχουν όμως στοιχεία ότι είναι αποτελεσματικοί (ανταποκρίσεις της τάξεως του 20-30% με διάμεση διάρκεια περίπου 4-6 μηνών).
    - Everolimus
    - Λεναλιδομίδη

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

CEOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

ACVBP: Δοξορουβικίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Βιντεζίνη, Μπλεομυκίνη, Πρεδνιζόνη, Μεθοτρεξάτη (υψηλές δόσεις), Ετοποσίδη, Ιφωσφαμίδη, Αρασυτίνη

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

MINE: MESNA, Ιφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη, Ετοποσίδη

GN: Γκεμσιταμπίνη, Βινορελμπίνη

GDP: Γκεμσιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

CEPP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

BEAM: Καρμουστίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011.
2. Coiffier B, Lepage E, Briere J, 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.
3. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, 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.
4. Habermann TM, Weller EA, Morisson VA, 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.
5. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Aggressive chemotherapy (CHOEP-14) and rituximab or high-dose therapy (MegaCHOEP) and rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: Results of the MegaCHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Blood 2009; 114: abstr 404.

6. Delarue R, Tilly H, Salles G, et al. R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results of the interim analysis of the LNH03-6B GELA study. *Blood* 2009; 114: abstr 406.
7. Tsirigotis P, Dray L, Resnick IB, Ackerstein A, Gesundheit B, Elad S, et al. Post-autologous stem cell transplantation administration of rituximab improves the outcome of patients with aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol. 2010; 89: 263-272.
8. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Fermé C, Molina TJ, Casasnovas O, et al. A Prospective randomized study comparing dose intensive immunochemotherapy with R-ACVBP *vs* standard R-CHOP in younger patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA) Study LNH03-2B. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 109.
9. Witzig TE, Reeder CB, Laplant BR, Gupta M, Johnston PB, Micallef IN, et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. Leukemia. 2010 Dec 7. [Epub ahead of print].
10. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008; 26: 4952-4957.
11. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff J, et al. Durable responses after Lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory (R/R) aggressive non-Hodgkin's lymphoma (a-NHL): Results from an international phase 2 study (CC-5013-NHL-003). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: Abstract 1676.

ΛΕΜΦΩΜΑ BURKITT ΚΑΙ BURKITT-LIKE

Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Το λέμφωμα Burkitt είναι ταχύτατα αναπτυσσόμενο νεόπλασμα που συχνά δημιουργεί επείγοντα θεραπευτικά προβλήματα. Η αντιμετώπισή του βασίζεται στη χορήγηση πολλαπλών, εναλλασσομένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων στα συντομότερα δυνατά μεσοδιαστήματα. Η αρχή αυτή υλοποιείται στα πλαίσια διαφόρων πολύπλοκων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών, η αναφορά των οποίων είναι μάλλον υπερβολική. Για το λόγο αυτό θα αναφερθούν μόνον τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που είναι απαραίτητα για την αντιμετώπιση της νόσου. Η εισαγωγή του Rituximab φαίνεται ότι βελτιώνει σημαντικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Rituximab
- Κορτικοειδή
- Κυκλοφωσφαμίδη
- Ιφωσφαμίδη
- Μεθοτρεξάτη (υψηλές δόσεις) – διάσωση με φυλλινικό οξύ
- Βινκριστίνη
- Βιντεζίνη
- Ετοποσίδη
- Τενιποσίδη
- Αρασυτίνη τόσο σε συμβατικές όσο και σε υψηλές δόσεις
- Δοξορουβικίνη (για παραλλαγές ιδέ: διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα)

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Μπορούν επιπλέον να ενσωματωθούν χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως η cis-πλατίνη, η καρβοπλατίνη, η γκεμσιταμπίνη και η φλουνταραμπίνη. Η μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και η αλλογενής μεταμόσχευση έχουν θέση σε χημειοευαίσθητους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011.

ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ, ΟΖΩΔΗ ΚΑΙ ΜΗ

Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Υπό τον όρο χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα, οζώδη και μη, νοούνται οι ακόλουθοι ιστολογικοί τύποι: Οζώδη λεμφώματα grade 1 και 2 (μακράν οι συνηθέστεροι), λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα, λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης. Το σπληνικό και τα εξωλεμφαδενικά (MALT) λεμφώματα οριακής ζώνης αποτελούν επίσης χαμηλής κακοηθείας μη οζώδη λεμφώματα με κάπως όμως διαφορετική προτεινόμενη θεραπευτική στρατηγική. Τα οζώδη λεμφώματα grade 3 αντιμετωπίζονται όπως τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα.

Στη μεγάλη τους πλειοψηφία τα χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα, οζώδη και μη, παρουσιάζονται με γενικευμένη νόσο και είναι νοσήματα με μακρά κλινική πορεία αλλά ανίατα. Πολλοί ασθενείς κατ' αρχήν δεν απαιτούν θεραπεία, αλλά μπορούν να παραμείνουν εκτός θεραπείας έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή της (στρατηγική watch and wait). Η αρχική τους χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι τυποποιημένη και δεν έχει αποδειχθεί ότι οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό σχήμα υπερτερεί των άλλων. Κατά συνέπεια τα διάφορα αποδεκτά σχήματα πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Το μόνο που αδιαμφισβήτητα έχει αποδειχθεί είναι το ότι η προσθήκη του Rituximab στη χημειοθεραπεία βελτιώνει την έκβαση. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι γνώσεις μας σε επίπεδο τυχαιοποιημένων μελετών στη συντριπτική τους πλειοψηφία αφορούν τα οζώδη λεμφώματα, οπότε η χρήση του Rituximab στα λοιπά νοσήματα παρόμοιας βιολογικής συμπεριφοράς (και στο λέμφωμα μανδύα) γίνεται κατά προέκταση των δεδομένων αυτών (ιδέ και κατευθυντήριες οδηγίες NCCN). Προς επίρρωσιν των ανωτέρω τονίζεται ότι η διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών ειδικά σχεδιασμένων για σπάνια νοσήματα, όπως το λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, το λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα το λεμφαδενικό και το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης είναι και θα παραμείνει εξαιρετικά δυσχερής.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Περιορισμένα Στάδια (Ι και περιορισμένο ΙΙ)

- Τοπική ή περιοχική ακτινοθεραπεία. Εύλογη η προσθήκη του Rituximab.

Προχωρημένα Στάδια (ΙΙΙ/IV και εκτεταμένο ΙΙ) που απαιτούν θεραπεία

- Rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού.
    - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής
        - Rituximab-CVP
        - Rituximab-CHOP
        - Rituximab-Χλωραμβουκίλη
        - Rituximab-Φλουνταραμπίνη

- Rituximab-FND (οζώδη)
- Rituximab-FC (μη οζώδη)
- Rituximab-F(C)M
- Μονοθεραπεία με Rituximab
- Ο συνδυασμός Rituximab-Μπενδαμουστίνη συγκρίθηκε πρόσφατα με τον συνδυασμό R-CHOP και διαπιστώθηκε ότι αποδίδει παρόμοια αποτελέσματα με μικρότερη τοξικότητα σε ασθενείς με χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα, οζώδη και μη, καθώς και λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα.

- Συντήρηση με Rituximab. Συνήθης δοσολογία: 375 mg/m^2 i.v. ανά 2 μήνες για 2 έτη.
- Ειδικά για το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης, η σπληνεκτομή αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής. Η μονοθεραπεία με Rituximab συνήθως αποδίδει ταχύτατα αποτελέσματα και μπορεί να αναβάλει επί μακρόν ή και να ακυρώσει την ανάγκη σπληνεκτομής. Ως εκ τούτου επίσης αποτελεί πολύ αποτελεσματική επιλογή πρώτης γραμμής με ελάχιστη τοξικότητα.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Στη μεγάλη τους πλειοψηφία οι ασθενείς είναι σχετικά προχωρημένης ηλικίας έτσι ώστε και μόνο για το λόγο αυτό να μην τίθεται ζήτημα αυτόλογης μεταμόσχευσης. Όπως προαναφέρθηκε, τα σχήματα που αναφέρονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως δεύτερης ή επακόλουθης γραμμής θεραπεία. Η παρουσία ιστολογικής μετατροπής επηρεάζει τη θεραπευτική επιλογή.
- Συντήρηση με Rituximab ενδείκνυται σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία δεύτερης γραμμής. Συνήθης δοσολογία: 375 mg/m^2 i.v. ανά 3 μήνες για 2 έτη.
- Ειδικά για τους νέους σε ηλικία ασθενείς με οζώδη λεμφώματα, εφ' όσον έχει προηγηθεί σχετικά εντατικοποιημένη ανοσοχημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, έχει θέση η χημειοθεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
    - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης και κινητοποίησης
        - Rituximab-ESHAP
        - (Rituximab)-DHAP
        - Rituximab-ICE
    - Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM
- Ειδικά για τους ασθενείς με οζώδη λεμφώματα ενδείκνυται η χορήγηση ραδιοανοσοθεραπείας με Ibritumomab Tiuxetan επί υποτροπής ή ανθεκτικής νόσου. <u>Η ραδιοανοσοθεραπεία ενδείκνυται και ως εδραίωση της πρώτης ύφεσης αλλά η θέση της είναι συζητήσιμη εάν έχει προηγηθεί χορήγηση Rituximab, πράγμα που πλέον αποτελεί κοινή πρακτική.</u>

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς. Επιπλέον μπορεί να χορηγηθούν και άλλοι συνδυασμοί, όπως Rituximab-GN, Rituximab-GDP, Rituximab-CEPP ή Rituximab σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης και Αρασυτίνης
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Νεότεροι παράγοντες που ακόμη βρίσκονται σε στάδιο έρευνας για τη συγκεκριμένη ένδειξη, υπάρχουν όμως στοιχεία ότι είναι αποτελεσματικοί (κατά κύριο λόγο στα οζώδη λεμφώματα).
    - Bortezomib

- Λεναλιδομίδη

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

CVP: Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

FND: Φλουνταραμπίνη, Μιτοξανδρόνη, Δεξαμεθαζόνη

FC: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη

FCM: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

GN: Γκεμσιταμπίνη, Βινορελμπίνη

GDP: Γκεμσιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

CEPP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

BEAM: Καρμουστίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011.
2. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, Soverini S, Zaja F, De Renzo A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2004; 22: 2654-2661.
3. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 694-704.
4. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III Study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 4579-4586.
5. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood 2005; 106: 3725-3732.
6. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study

of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009; 114: 405.

7. Salles GA, Catalano J, Feugier P, Offner FC, Bouabdallah R, Caballero D, et al. Updated results of the PRIMA study confirms the benefit of 2-years Rituximab maintenance in follicular lymphoma patients responding to immunochemotherapy. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 1788.
8. Moccia A, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Slack GW, et al. Front-line therapy with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) followed by 2 Years of rituximab maintenance for follicular lymphoma (FL) is associated with excellent outcomes and improved progression-free survival (PFS) in comparison to no maintenance. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 1803.
9. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol. 2010; 28: 2853-2858.
10. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27: 5404-5409.
11. Coiffier B, Osmanov E, Hong X, Scheliga A, Mayer J, Offner FC, et al. A phase 3 trial comparing Bortezomib plus Rituximab with Rituximab alone in patients with relapsed, Rituximab-naive or -sensitive, follicular lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 857.
12. Ribrag V, Tilly H, Casasnovas O, Bosly A, Bouabdallah R, Delarue R, et al. Final results of a randomized phase 2 multicenter study of two bortezomib schedules in patients with recurrent or refractory follicular lymphoma**.** Groupe d'Etude Des Lymphomes De l'Adulte (GELA) Study FL-05. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 768.

ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΝΔΥΑ

Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Το λέμφωμα μανδύα συνδυάζει τα δυσμενή στοιχεία τόσο των χαμηλής όσο και των υψηλής κακοηθείας λεμφωμάτων. Τυπικά παρουσιάζεται με γενικευμένη νόσο και είναι νόσημα με σχετικά σύντομη κλινική πορεία αλλά και ανίατο. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών είναι 4-5 έτη. Ορισμένοι ασθενείς πάντως φαίνεται να έχουν πιο ήπια νόσο ώστε κατ' αρχήν να μην απαιτούν θεραπεία έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή της. Η αρχική χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση του λεμφώματος μανδύα επίσης δεν είναι τυποποιημένη και δεν έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες ότι οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό σχήμα υπερτερεί των άλλων όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Κατά συνέπεια τα διάφορα αποδεκτά σχήματα πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με Rituximab. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού.
    - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής
        - Rituximab-CHOP
        - Εναλλασσόμενο Rituximab-CHOP / Rituximab-DHAP
        - Rituximab-HyperCVAD
        - Rituximab-CVP
        - Rituximab-Χλωραμβουκίλη
        - <u>Rituximab-FCM</u>
        - Μονοθεραπεία με Rituximab
        - Ο συνδυασμός Rituximab-Μπενδαμουστίνη συγκρίθηκε πρόσφατα με τον συνδυασμό R-CHOP και διαπιστώθηκε ότι αποδίδει παρόμοια αποτελέσματα με μικρότερη τοξικότητα σε ασθενείς με χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα, οζώδη και μη, καθώς και λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα.
- <u>Συντήρηση με Rituximab. Συνήθης δοσολογία: 375 mg/m^2 i.v. ανά 2 μήνες για 2 έτη μπορεί να προταθεί κατ' αναλογίαν προς τα οζώδη λεμφώματα.</u>
- Μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων ως εδραίωση της πρώτης ύφεσης: Έχει δειχθεί ότι παρατείνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση με οριακά αποτελέσματα ως προς τη συνολική επιβίωση σε σχέση με τη χημειοθεραπεία και συντήρηση με ιντερφερόνη. Μπορεί να προταθεί σε νέους ασθενείς.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Τα σχήματα που αναφέρονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως δεύτερης ή επακόλουθης γραμμής θεραπεία. Επίσης μπορεί να χορηγηθούν συνδυασμοί τύπου Rituximab-ESHAP, Rituximab-ICE κλπ.
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Νεότεροι παράγοντες

- Temsirolimus
- Bortezomib: Έχει λάβει ένδειξη στις ΗΠΑ αλλά όχι στην Ευρωπαϊκή Ένωση, έχει όμως αποδώσει ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Νεότεροι παράγοντες
    - Temsirolimus
    - Bortezomib: Έχει λάβει ένδειξη στις ΗΠΑ αλλά όχι στην Ευρωπαϊκή Ένωση, έχει όμως αποδώσει ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα.
- Περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς. Επιπλέον μπορεί να χορηγηθούν και άλλοι συνδυασμοί, όπως Rituximab-GN, Rituximab-GDP.
- Νεότεροι παράγοντες που ακόμη βρίσκονται σε στάδιο έρευνας για τη συγκεκριμένη ένδειξη, υπάρχουν όμως ισχυρές ενδείξεις ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί.
    - Λεναλιδομίδη
- Προκαταρκτικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι και το Everolimus παρουσιάζει αποτελεσματικότητα στο υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα μανδύα με ποσοστά όμως ανταπόκρισης της τάξεως του 15-20%.

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

CVP: Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

FCM: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

GN: Γκεμσιταμπίνη, Βινορελμπίνη

GDP: Γκεμσιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

BEAM: Καρμουστίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011.
2. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Duhrsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy Wwith rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective

randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol 2005; 23: 1984-1992.

3. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009; 114: 405.
4. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood 2005; 105:2677-2684.
5. Kane RC, Dagher R, Farrell A, Ko CW, Sridhara R, Justice R, et al. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma. Clin Cancer Res 2007; 13: 5291-5294.
6. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemeister FB, Pro B, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus Hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol 2005; 23: 7013-1023.
7. Lefrère F, Delmer A, Levy V, Delarue R, Varet B, Hermine O. Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study. Haematologica. 2004; 89: 1275-1276.
8. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27: 3822-3829.
9. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, Vose JM, Wiernik PH, McBride K, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2009; 145: 344–349.
10. Zaja F, De Luca S, Vitolo U, Orsucci L, Levis A, Salvi F, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed refractory mantle cell lymphoma: Clinical results and modifications of angiogenic biomarkers. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 966.
11. Renner C, Zinzani PL, Gressin R, Klingbiel D, Favet L, Hitz F, et al. A multi-center phase II study (SAKK 36/06) of single agent everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 2803.
12. O'Connor OA, Popplewell L, Winter JN, Yuan RR, Robeva A, Cauwel H, et al. PILLAR-1: Preliminary results of a phase II study of mTOR inhibitor everolimus in patients with mantle cell lymphoma (MCL) who are refractory or intolerant to bortezomib. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010; 116: Abstract 3963.

ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Τα δερματικά Β-λεμφώματα μπορεί είτε να είναι χαμηλής κακοηθείας (εκ των βλαστικών κέντρων ή εκ της οριακής ζώνης) είτε υψηλής κακοηθείας (από μεγάλα Β-κύτταρα, leg-type). Στη δεύτερη αυτή περίπτωση αντιμετωπίζονται σε αναλογία με τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα. Στην ενότητα αυτή δίδονται γενικές αρχές θεραπείας των χαμηλής κακοηθείας Β- δερματικών λεμφωμάτων.

Η εντοπισμένη νόσος αντιμετωπίζεται με τοπική ακτινοβόληση ή χειρουργική εξαίρεση. Επί εμμονής ή εντοπισμένων υποτροπών μπορεί να προταθεί τοπική εφαρμογή διαφόρων παραγόντων (κορτικοστεροειδών, imiquimode, nitrogen mustard, bexarotene, μικρών δόσεων rituximab).

Επί περαιτέρω εμμονής/υποτροπής ή επί πλέον γενικευμένης δερματικής νόσου η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση Rituximab είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ήπια χημειοθεραπεία, όπως χλωραμβουκίλη ή CVP. Η υποδόριος χορήγηση ιντερφερόνης-α μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική.

Επί ανθεκτικής γενικευμένης δερματικής νόσου ή επί γενικευμένης νόσου με εξωδερματικές εντοπίσεις που απαιτεί θεραπεία, η θεραπευτική προσέγγιση προσομοιάζει με αυτή που ακολουθείται στα οζώδη λεμφώματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011.

ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ Τ- ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Περιορισμένα Στάδια (Ι και μη ογκώδες ΙΙ)

- Χημειοθεραπεία με τον συνδυασμό CHOP (6 κύκλοι) με ή χωρίς συμπληρωματική ακτινοθεραπεία.
- Εάν αντενδείκνυται η ανθρακυκλίνη: Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη. Επί επιφυλάξεων αλλά όχι αντενδείξεως μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Μιτοξανδρόνη.

Προχωρημένα Στάδια (ΙΙΙ/IV και ογκώδες ΙΙ)

- Χημειοθεραπεία με τον συνδυασμό CHOP (6-8 κύκλοι). Ενδεχομένως συμπληρωματική ακτινοθεραπεία σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς.
- Εάν αντενδείκνυται η ανθρακυκλίνη: Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη. Επί επιφυλάξεων αλλά όχι αντενδείξεως μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Μιτοξανδρόνη.
- Εδραίωση της ύφεσης με μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε νεότερους ασθενείς, υψηλού ή ενδιαμέσου/υψηλού κινδύνου.

Γενικές Παρατηρήσεις

- Εντατικοποίηση του CHOP με χορήγηση ανά 14 ημέρες ή προσθήκη ετοποσίδης πιθανώς υπερτερεί.
- Ο συνδυασμός CHOP είναι σαφώς αποδεκτός για τα ALK+ αναπλαστικά λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Τυπικά χημειοθεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εφ' όσον το επιτρέπουν η φυσική κατάσταση και η ηλικία του ασθενούς καθώς και η χημειοευαισθησία της νόσου).
    - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης και κινητοποίησης
        - ESHAP
        - DHAP
        - ICE
    - Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM
- Ασθενείς που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση και δεν μπορούν να ακτινοβοληθούν θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία διάσωσης με μη διασταυρούμενη αντοχή προς το αρχικώς χορηγηθέν σχήμα.
    - Συνήθη συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης
        - GDP
        - GN
        - Υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης και Αρασυτίνης
        - ESHAP
        - DHAP

- ICE
- Νεότεροι παράγοντες (βλ. κατωτέρω)

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς.
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Ειδικά για το αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα έχουν αναφερθεί ανταποκρίσεις στην κυκλοσπορίνη και τη θαλιδομίδη.
- Νεότεροι παράγοντες που ακόμη βρίσκονται σε στάδιο έρευνας για τη συγκεκριμένη ένδειξη, υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι είναι αποτελεσματικοί (ανταποκρίσεις της τάξεως του 30% με διάμεση διάρκεια περίπου 6 μηνών).
    - Pralatrexate: Έχει λάβει ένδειξη στις ΗΠΑ, έχοντας αποδώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.
    - Romidepsin: Πρόκειται να κυκλοφορήσει έχοντας αποδώσει ανταποκρίσεις της τάξεως του 30% με ικανοποιητική διάρκεια σε προθεραπευμένους ασθενείς.
    - Bortezomib???

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

CEOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

GN: Γκεμσιταμπίνη, Βινορελμπίνη

GDP: Γκεμσιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

CEPP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

BEAM: Καρμουστίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011.

Β-ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΓΕΝΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η Β-Χρονία Λεμφογενής Λευχαιμία (Β-ΧΛΛ) αποτελεί νόσημα με συνήθως βραδεία εξέλιξη. Οι περισσότεροι ασθενείς κατ' αρχήν δεν απαιτούν θεραπεία, αλλά μπορούν να παραμείνουν εκτός θεραπείας έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή της (στρατηγική watch and wait). Έτσι η έναρξη κυτταροστατικής αγωγής ενδείκνυται σε ασθενείς με συμπτώματα (γενικά συμπτώματα ή έντονη κόπωση), επαπειλούμενη βλάβη «ευγενών οργάνων», διπλασιασμό του αριθμού των λεμφοκυττάρων σε <6 μήνες, προοδευτικώς επιδεινούμενη ή ογκώδη λεμφαδενοπάθεια ή/και σπληνομεγαλία, αναιμία ή/και θρομβοπενία.

Η αρχική χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση της Β-ΧΛΛ δεν είναι τυποποιημένη και τα στοιχεία για την υπεροχή κάποιου συνδυασμού έναντι των άλλων όσον αφορά τη συνολική επιβίωση είναι πολύ περιορισμένα. Κατά συνέπεια τα διάφορα αποδεκτά σχήματα πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Η αντιμετώπιση της Β-ΧΛΛ εξαρτάται από την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς. Ο ρόλος συγκεκριμένων κυτταρογενετικών ανωμαλιών με δυσμενή προγνωστική σημασία είναι συζητήσιμος [ιδίως της del(17p)].

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Ασθενείς ηλικιωμένοι ή/και σε κακή φυσική κατάσταση για χορήγηση αναλόγων πουρινών

- Από του στόματος χορήγηση χλωραμβουκίλης μόνης ή σε συνδυασμό με Rituximab. Προσθήκη κορτικοειδών σε επιλεγμένους ασθενείς.

Λοιποί Ασθενείς

- Rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού. Η δόση του Rituximab είναι 375 mg/m^2 για τον 1° κύκλο και 500 mg/m^2 για τους επόμενους.
    - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής
        - Rituximab-FC (FCR)
        - Rituximab-Φλουνταραμπίνη
        - Rituximab-Χλωραμβουκίλη (κορτικοειδή σε επιλεγμένους ασθενείς)
        - Rituximab-Μπενδαμουστίνη, εάν η χορήγηση θεραπείας με βάση τη φλουνταραμπίνη θεωρείται επισφαλής
        - Rituximab-C(V)P
- Alemtuzumab (Campath-1H). Έχει λάβει ένδειξη ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Μειωμένη είναι η αποτελεσματικότητά του σε ασθενείς με σχετικά ογκώδη λεμφαδενοπάθεια ≥5 εκ. Έχει ιδιαίτερη θέση σε ασθενείς με del(17p).

- Υψηλές δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης με ή χωρίς Rituximab. Ίσως έχει ιδιαίτερη θέση σε ασθενείς με del(17p), που θεωρούνται ως οι πλέον ανθεκτικές στη χημειοθεραπεία.
- Επί αυτοανόσου αιμολυτικής αναιμίας ανθεκτικής στα κορτικοειδή είναι αποτελεσματική η χορήγηση κυκλοσπορίνης ή εβδομαδιαίων εγχύσεων Rituximab.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Χημειοθεραπεία συνήθως σε συνδυασμό με Rituximab. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση τη διάρκεια της αρχικής ανταπόκρισης, το είδος της αρχικής θεραπείας, τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού. Σε ασθενείς με μακρά πρώτη ύφεση μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου η αρχική θεραπεία.
    - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα δεύτερης γραμμής
        - Rituximab-FC (FCR) στις συνήθεις ή σε ελαττωμένες δόσεις
        - Rituximab-Φλουνταραμπίνη
        - Rituximab-Μπενδαμουστίνη
        - Rituximab-PC (PCR)
        - Κλαδριβίνη (2-CdA) με ή χωρίς Rituximab
        - Rituximab-CHOP
        - Rituximab-C(V)P
        - Alemtuzumab (Campath-1H)
        - Υψηλές δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης με ή χωρίς Rituximab
        - Rituximab-Χλωραμβουκίλη, εφ' όσον είχε χορηγηθεί αρχικά με σχετικώς μακρά ύφεση
        - Ofatumumab, σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη φλουνταραμπίνη και έχουν ογκώδη/μαζική λεμφαδενοπάθεια (Bulky disease) για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη η χορήγηση Alemtuzumab, καθώς και σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη φλουνταραμπίνη και για τους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση Alemtuzumab (π.χ. υπερευαισθησία στο Alemtuzumab). Τέλος, η χορήγηση του Ofatumumab αξιολογείται και σε περιπτώσεις ασθενών με ΧΛΛ που είναι ανθεκτικοί στη φλουνταραμπίνη και έχουν υψηλή συνοσηρότητα για τους οποίους κρίνεται επισφαλής η χορήγηση Alemtuzumab λόγω κινδύνου ενεργοποίησης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV).
    - Επιλεγμένοι νέοι σε ηλικία ασθενείς, ιδίως δε αυτοί που φέρουν del(17p), μπορούν να είναι υποψήφιοι αλλογενούς μεταμόσχευσης.
    - Ως θεραπεία τρίτης και περαιτέρω γραμμής, πέραν των ανωτέρω επιλογών, θα μπορούσαν να χορηγηθούν (οι τελευταίες επιλογές συνηθέστερα αφορούν περιπτώσεις ιστολογικής μετατροπής, που τυπικά αρχικά αντιμετωπίζονται με R-CHOP):
        - Ofatumumab, εφ΄όσον πρόκειται για υποτροπή μετά από χορήγηση φλουνταραμπίνης και Alemtuzumab. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η αποτελεσματικότητα της χορήγησης Alemtuzumab είναι αμφίβολη σε ασθενείς με σχετικά ογκώδη λεμφαδενική νόσο (ιδέ ανωτέρω).
        - Hyper-CVAD με ή χωρίς Rituximab
        - ESHAP με ή χωρίς Rituximab
        - Dose-Adjusted EPOCH με ή χωρίς Rituximab

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

FCR: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Rituximab

PCR: Πεντοστατίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Rituximab

CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

CVP: Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

Dose-Adjusted EPOCH: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Ετοποσίδη, Πρεδνιζόνη σε συνεχή έγχυση

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011.
2. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, 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.
3. Reynolds C, Di Bella N, Lyons RM, et al. Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B cell chronic lymphocytic leukemia [abstract]. Blood 2008; 112: 327.
4. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2008; 27: 498-503.
5. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010; 28: 1756-1765.
6. Wierda W, O' Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed(and refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2005; 2^3: 4070-4p78.
7. Byrd JC, Rai KR, Peterson BL, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survivil and overall survival in patiunts with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. Blood 2005; 105: 49-53.
8. Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide and rituximab shows significant clinical activity and low accompanying toxicity in previously untreated B-chronic lymphocytic leukemia. Blood 2007; 109: 405-411.
9. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine with prednisone compared with chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood 2000; 96: 2723-2729.
10. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007; 25: 5616-5623.
11. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy in chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood 2004; 103: 3278-3281.
12. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, et al. Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 1997; 15: 1567-1574.
13. Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. N Engl J Med 2002; 347: 452-453.

14. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343: 1750-1757.
15. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 230-239.
16. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia. Blood 2009; 114: 3382-3391.
17. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009; 27: 4378-4384.
18. Bergmann MA, Goebeler ME, Herold M, et al. Efficacy of bendamustine in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: resuts of a phase I/II study of the German CLL Study Group. Haematologica 2005; 90: 1357-1364.
19. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, et al. B-chronic lymphocytic leukemia: Practical aspects. Hematol Oncol 2002; 20: 103-146.
20. Dungarwalla M, Evans SO, Riley U, et al. High dose methylprednisolone and rituximab is an effective therapy in advanced refractory chronic lymphocytic leukemia resistant to fludarabine therapy. Haematologica 2008; 93: 475-476.
21. Gribben JG. How I treat CLL up front. Blood 2010; 115: 187-197.
22. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine refractory chronic lymphocytic leukaemia. J Clin Oncol 2010; 28: 1749-1755.
23. Hallek M. State-of-the-Art treatment of chronic lymphocytic leukemia. Hematology 2009. Am Soc Hematol Educ Programm Book; 2009; 440-449.

ΠΑΡΑΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Α. ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΕ ΑΤΟΜΑ <65 ΕΤΩΝ

Κατά τη διάγνωση οι ασθενείς ταξινομούνται ανάλογα με την πρόγνωση (υψηλού ή συνήθους κινδύνου) και γίνεται σταδιοποίηση της νόσου. Υψηλού κινδύνου είναι αυτοί πού παρουσιάζουν υποδιπλοειδία ή έλλειψη στο χρωμόσωμα 13 στο συμβατικό καρυότυπο, ή τις χρωμοσωμικές βλάβες t(4;14), t(14;16), t(14;20), ή del (17p) με τη μέθοδο FISH.

Ένδειξη για θεραπεία τίθεται είτε σε ασθενείς με συμπτωματική νόσο (κριτήρια CRAB: υπερασβεστιαιμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία ή οστικές βλάβες).

Θεραπευτικά σχήματα

Η συνήθης αγωγή περιλαμβάνει θεραπεία εφόδου με τη χορήγηση 3-4 κύκλων βορτεζομίβης με δεξαμεθαζόνη και την προσθήκη θαλιδομίδης ή κυκλοφωσφαμίδης. Οι κύκλοι αυτοί ακολουθούνται από μεγαθεραπεία με μελφαλάνη (200 mg/m^2) και αυτόλογη μεταμόσχευση πολυδυνάμων αιμοποιητικών κυττάρων. Εάν ο ασθενής εισέλθει σε πλήρη ή πολύ καλή μερική ύφεση, τότε παρακολουθείται χωρίς θεραπεία συντήρησης. Εάν η ύφεση είναι λιγότερο καλή, τότε ενδείκνυται η διενέργεια δεύτερης αυτόλογης μεταμόσχευσης.

Άλλα θεραπευτικά σχήματα εφόδου που χρησιμοποιούνται στις ΗΠΑ με πολύ καλά αποτελέσματα, αλλά δεν έχουν λάβει ακόμη έγκριση από τον ΕΜΕΑ, περιλαμβάνουν τους συνδυασμούς λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (RD) και βορτεζομίβης, λεναλιδομίδης, δεξαμεθαζόνης (VRD).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group (IMWG) consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem-cell transplantation. Blood 2011; in press.

Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9:278-288.

Β. ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΕ ΑΤΟΜΑ >65 ετών

Τα ηλικιωμένα άτομα (>65 ετών) με νεοδιαγνωσθέν πολλαπλούν μυέλωμα διακρίνονται σε εκείνα στα οποία αυτόλογη μεταμόσχευση δεν είναι δυνατή και σε εκείνα στα οποία η γενική τους κατάσταση την επιτρέπει . Για τη δεύτερη κατηγορία βλέπε προηγούμενη παράγραφο. Για εκείνα στα οποία η αυτόλογη μεταμόσχευση δεν έχει ένδειξη, οι συνδυασμοί μελφαλάνης, πρεδνιζόνης και θαλιδομίδης (MPT) ή μελφαλάνης, πρεδνιζόνης και βορτεζομίβης (MPV) θεωρούνται τα πλέον κατάλληλα σχήματα.

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το σχήμα MPT οδηγεί σε στατιστικώς σημαντική βελτίωση του ποσοστού ανταπόκρισης, καθώς και της επιβίωσης χωρίς προόδο νόσου. Όσον αφορά τη συνολική επιβίωση, αυτή εμφανίζει τάση βελτίωσης.

Το σχήμα MPV προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση με το σχήμα MP και αποτελεί μια ακόμη ενδεικνυόμενη αγωγή για τους ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για αυτόλογη μεταμόσχευση. Μάλιστα το πλεονέκτημα επιβίωσης παραμένει και στους ασθενείς με φτωχούς προγνωστικούς δείκτες, νεφρική ανεπάρκεια ή σε ηλικίες άνω των 75 ετών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta –analysis. Leukemia 2011; in press.

Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomized trial. Lancet Oncol 2010; 11:934-41.

Mehta J, Cavo M. How I treat elderly patients with myeloma. Blood 2010; 116:2215-2223.

Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. Blood 2010; 116: 1405-1412.

Γ. ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ / ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ

Ορισμοί: Υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα αναφέρεται σε ασθενείς στους οποίους το νόσημα επανεμφανίζεται μετά από αρχική επιτυχή θεραπεία. Έναρξη αγωγής απαιτείται όταν ο ασθενής έχει συμπτωματολογία με βάση τα κριτήρια CRAB (υπερασβεστιαιμία, νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία, οστική συμμετοχή), δεδομένου ότι η «βιοχημική» υποτροπή δεν αποτελεί επαρκές κριτήριο για την έναρξη συστηματικής θεραπείας.

Ανθεκτικό είναι το μυέλωμα που εξελίσσεται παρ' ότι ο ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία ή υποτροπιάζει εντός 60 ημερών από το τέλος της δοθείσης θεραπείας. Πάντοτε σ'αυτές τις περιπτώσεις αναφερόμεθα σε ποιόν παραγοντα το πολλαπλούν μυέλωμα είναι ανθεκτικό (στεροειδή και αλκυλιωτικοί παράγοντες; Βορτεζομίδη; Λεναλιδομίδη;) και τούτο διότι συχνά πρόκειται για αντοχή σε μία κατηγορία φαρμάκων με ευαισθησία σε άλλη.

Τέλος ειδική κατηγορία αποτελούν οι ασθενείς που δεν μπήκαν ποτέ σε κάποια μορφή ύφεσης μετά από αρχική θεραπεία εφόδου.

Η χορηγούμενη σ' αυτές τις περιπτώσεις θεραπεία εξαρτάται από

1. τη διάρκεια της πρώτης ύφεσης (<6μήνες; >12μήνες;)
2. την ταχύτητα ή επιθετικότητα της υποτροπής
3. τους παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν στην έφοδο ή την υποτροπή
4. τυχόν δυσμενείς κυτταρογενετικούς παράγοντες, όπως del(17p), t(4;14), t(14;16)

Θεραπευτικά σχήματα

→DCEP ή DT-PACE χρησιμοποιούνται ευρέως με ποσοστό επιτυχίας 30 με 60%.

→Συχνά χορηγείται δεύτερη μεγαθεραπεία με έγχυση πολυδυνάμων προγονικών κυττάρων.

→Οι ακόλουθοι συνδυασμοί Θαλιδομίδης έχουν επίσης θέση σε θεραπεία τέτοιων ασθενών: Hyper CDT, PLD-T, CDT, T/PLD/D, MPT. Οι διάφοροι συνδυασμοί με βάση τη θαλιδομίδη συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο φλεβοθρόμβωσης, πράγμα το οποίο επιβάλλει τη χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής.

→Ο αναστολέας του πρωτεασώματος βορτεζομίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία. Ωστόσο συχνότερα δίδονται οι ακόλουθοι συνδυασμοί με βάση τη βορτεζομίδη : VTD, B+PLD, B+iv Mel, VMPT, B + Cy + P.

→Η λεναλιδομίδη είναι ο πιό πρόσφατος παράγων που έχει εγκριθεί για το υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα. Η λεναλιδομίδη έχει λιγότερες και διαφορετικές παρενέργειες από την θαλιδομίδη. Εν τούτοις συνδέεται με υψηλό κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επιπλοκών και επομένως συνιστάται προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή.

→συνδυασμοί με βάση την λεναλιδομίδη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα : LCD, LDoD, LCP, LPLDVD, RVD.

→Η πενταμουστίνη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη έχει λάβει ένδειξη τελευταίως σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες.

Θεραπευτικά σχήματα υπό μελέτη: Ο συνδυασμός προφυλακτική με αναστολείς HDAC (κυρίως vorinostat ή panobinostat) καθώς και ο συνδυασμός RVD (λεναλιδομίδη, βορτεζομίδη και δεξαμεθαζόνη) έχουν προχωρήσει σε φάση ΙΙΙ κλινικών μελετών. Από τα νέα φάρμακα θα πρέπει να αναφερθεί η πομαλιδομίδη, ένας νέος ανοσοτροποποιητικός παράγοντας που εμφανίζει κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, καθώς και ο καινούργιος αναστολέας πρωτεασώματος, η καρφιλζομίδη.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

DCEP : dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, cisplatin

DT-PACE : dexamethasone, thalidomide, cisplatin, (doxorubicin??), cyclophosphamide, etoposide

Hyper CDT : cyclophosphamide, dexamethasone, thalidomide

PLD-T : pegylated liposomal doxorubicin, thalidomide

CDT: cyclophosphamide, dexamethasone, thalidomide

T/PLD/D: thalidomide, pegylated liposomal doxorubicin, dexamethasone

MPT: melphalan, prednisone, thalidomide

VTD: Velcade, thalidomide, dexamethasone

B+PLD: bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin

B+iv Mel: bortezomib, melphalan

VMPT: Velcade, melphalan, prednisone, thalidomide

B + Cy + P: bortezomib, cyclophosphamide, prednisone

LCD: lenalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone

LDoD: lenalidomide, doxorubicin, dexamethasone

LCP : lenalidomide, cyclophosphamide, prednisone

LPLDVD : lenalidomide, pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, dexamethasone

RVD: Revlimid, Velcade, dexamethasone

HDAC: histone deacetylase

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Sagar Lonial. Relapsed Multiple Myeloma. Hematology 2010, 30th edition, American Society of Hematology, Orlando, Florida, December 4-7, 2010, pages 303-309.

Cheson BD, Rummel MJ, Bendamustine: rebirth of an old drug. J Clin Oncol 2009; 27:1492-501.

ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΤΥΠΟΥ AL

Α. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η συστηματική αμυλοείδωση διακρινεται σε 3 μορφές :

Α) AL ή αμυλοείδωση οφειλόμενη σε ελαφρές αλύσους ανοσοσφαιρινών (η πλέον κοινή)

Β) συστηματική αμυλοείδωση οφειλόμενη είτε σε συγγενή ανωμαλία της τρανς-θυρετίνης (ATTR) είτε σε εκφύλιση του « wild-type » τρανς-θυρετίνης («senile systemic»).

Γ) δευτεροπαθής συστηματική αμυλοείδωση σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα ή φλεγμονώδη νοσήματα ή ακόμα σε ασθενείς με νεοπλάσματα ή χρόνιες λοιμώξεις. Αλλες συγγενείς μορφές έχουν περιγραφεί και αφορούν μεταλλάξεις του ινωδογόνου (AFib), της απολιποπρωτεΐνης A-I (AApoAI), της λυσοζύμης (ALys), και της γελσολίνης (AGel).

Η Αιματολογία ασχολείται με τον πρώτο τύπο, δηλαδή με την αμυλοείδωση AL. Πρόκειται για σπάνιο, «ορφανό» νόσημα για το οποίο κανένα φάρμακο δεν έχει πάρει ένδειξη. Να σημειωθεί ότι ακόμη και η χρήση της μελφαλάνης γίνεται χρησιμοποιώντας την ένδειξη πολλαπλούν μυέλωμα ενώ στην ουσία πρόκειται για Αμυλοείδωση τύπου AL.

Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική υποψία και επιβεβαιώνεται με βιοψία ιστού και με σπεκτρομετρία μάζης, δειγμάτων ληφθέντων με μικροτομή με laser (laser microdissection with mass spectrometry, LMD/MS).

Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Επί του παρόντος διακρίνονται σε σχήματα πρώτης γραμμής, σε σχήματα χορηγούμενα σε περίπτωση υποτροπής και τέλος σε σχήματα διασώσεως σε ασθενείς με προχωρημένη ή ανθεκτική νόσο. Τα σχήματα περιληπτικά δίδονται εις τον κάτωθι πίνακα

1. Μελφαλάνη + δεξαμεθαζόνη (MDEx)
2. Υψηλή δόση μελφαλάνης + δεξαμεθαζόνη ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων
3. Υψηλή δόση μελφαλάνης + δεξαμεθαζόνη ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων .

Μία μελέτη της Γαλλικής Ομάδος για την Αυτόλογη Μεταμόσχευση στο Μυέλωμα δεν κατάφερε να αποδείξει πλεονέκτημα της υψηλής δόσης μελφαλάνης + δεξαμεθαζόνη ακολουθούμενης από αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων σε σχέση με την από τού στόματος χορηγουμένης Μελφαλάνης + δεξαμεθαζόνης. Αμφότερα τα σχήματα θεωρούνται προς το παρόν ως σχήματα 1^{ης} επιλογής για αμυλοείδωση τύπου AL.

4. Θαλιδομίδη + δεξαμεθαξόνη (TDex, θαλιδομίδη σε ελαττωμένες δόσεις)
5. Κυκλοφωσφαμίδη + θαλιδομίδη + δεξαμεθαζόνη (CTD)
6. Λεναλιδομίδη (σε ελαττωμένες δόσεις) + δεξαμεθαζόνη (LenDex)
7. LenDex σε συνδυασμό με μελφαλάνη ή κυκλοφωσφαμίδη

8. Βορτεζομίμπη + δεξαμεθαζονη
9. Το σχήμα BMDex (bortezomib +melphalan + dexamethasone) αποδίδει τα καλύτερα αποτελέσματα ούτως ώστε να δικαιολογείται να σχεδιασθεί μελέτη σύγκρισης του με το σχήμα MDex.

Τα σχήματα 4 έως 10 προς το παρόν αφορούν ασθενείς με υποτροπή ή προχωρημένο στάδιο ή ανθεκτική νόσο. Στο μέλλον μία μελέτη που συνδυάζει B + IMid + Dex θεωρείται ως άκρως ενδιαφέρουσα και πολλά υποσχόμενη σε αυτούς τους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. Hematology 2010, 30th edition, American Society of Hematology, Orlando, Florida, December 4-7, 2010, pages 287-294.

Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 2007; 357:1083-1093.

ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ ΤΟΥ WALDENSTROM

Ορισμός: Παρουσία μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης τύπου IgM ανεξαρτήτου ποσότητας, με ≥10% λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση του μυελού από μικρά λεμφοκύτταρα με τον εξής φαινότυπο: IgM +, CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-, CD79a+, PAX5+ που αποκλείει ΧΛΛ και λέμφωμα μανδύα.

Προγνωστική σταδιοποίηση κατα IPSSWM: Δυσμενή προγνωστικά στοιχεία είναι Α) ηλικία >65 ετών, Β) αιμοσφαιρίνη <1,15 g/l, Γ) αιμοπετάλια <100 G/l, Δ) β_2-μικροσφαιρίνη >3 mg/l, Ε) μονοκλωνικό κλάσμα ορού (IgM) >70 g/l. Με βάσει αυτά τα προγνωστικά στοιχεία οι ασθενείς διαιρούνται σε 3 κατηγορίες με 5-ετή επιβίωση 87%, 68% και 36% αντίστοιχα. Οι προγνωστικοί παράγοντες αφορούν ασθενείς που έχουν ένδειξη θεραπείας.

Ποιοι ασθενείς έχουν ένδειξη θεραπείας; Οι οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την Mayo Clinic τον Σεπτέμβριο του 2010 αναφέρουν ότι θεραπεία πρέπει να λάβουν οι ασθενείς με μακροσφαιριναιμία του Waldenström όταν παρουσιάζουν: Α) γενικά συμπτώματα, όπως πυρετό, νυκτερινές εφιδρώσεις, κόπωση, απώλεια βάρους, Β) συμπτωματική λεμφαδενοπάθεια ή σπληνομεγαλία, Γ) αναιμία ή/και θρομβοπενία με αιμοσφαιρίνη <100 g/l ή/και αιμοπετάλια <100 G/l, Δ) συμπτώματα συνδρόμου υπεργλοιότητος ή Ε) συπτωματική αισθητικο-κινητική νευροπάθεια ή συστηματική αμυλοείδωση τύπου AL.

Επιλογή θεραπευτικών σχημάτων: Οι προαναφερθείσες οδηγίες αναφέρουν ότι ασθενείς με ένδειξη θεραπείας αλλά χωρίς έντονα γενικά συμπτώματα, σοβαρή μυελική ανεπάρκεια, ή ογκώδη λεμφαδενοπάθεια ή τέλος συμπτώματα συνδρόμου υπεργλοιότητος, πρέπει να λαμβάνουν μονοθεραπεία με Rituximab χωρίς συντήρηση. Οι υπόλοιποι θα πρέπει να λαμβάνουν ανοσοχημειοθεραπεία, το δέ σχήμα DRC (Dexamethasone + Rituximab + Cyclophosphamide) θεωρείται το λιγότερο τοξικό και το πλέον αποτελεσματικό. Σε ασθενείς με συμπτώματα συνδρόμου υπεργλοιότητος πρέπει να γίνονται στην αρχή και πριν από την έναρξη της ανοσοχημειοθεραπείας 2-3 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης.

Σε ασθενείς με όψιμη υποτροπή (late relapse) συνιστάται η επαναχρησιμοποίηση του ιδίου σχήματος με την αρχική θεραπεία. Εάν πρόκειται για πρώιμη υποτροπή ή για ανθεκτική νόσο τότε προτείνονται διάφορα σχήματα όπως Fludarabine + Rituximab, ή Bortezomib + Rituximab ή Alemtuzumab ή ακόμη Bendamustine ± Rituximab. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς η αυτόλογη μεταμόσχευση πολυδυνάμων αιμοποιητικών κυττάρων έχει δώσει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα και συνιστάται σαν εδραίωση μετά από χημειοθεραπεία $2^{ης}$ γραμμής ή χημειοθεραπεία διάσωσης. Τέλος θα πρέπει να τονισθεί ότι λόγω ελλείψεως προοπτικών τυχοιοποιημένων μελετών θα πρέπει πάντοτε να εξετάζεται σε αυτούς τους ασθενείς η δυνατότητα εντάξεώς τους σε κλινικές μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (nSMART) guidelines. Mayo Clin Proc 2010; 85: 824-833.

Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009; 113: 4163-4170.

Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. J Clin Oncol 2007; 25: 3344-3349.

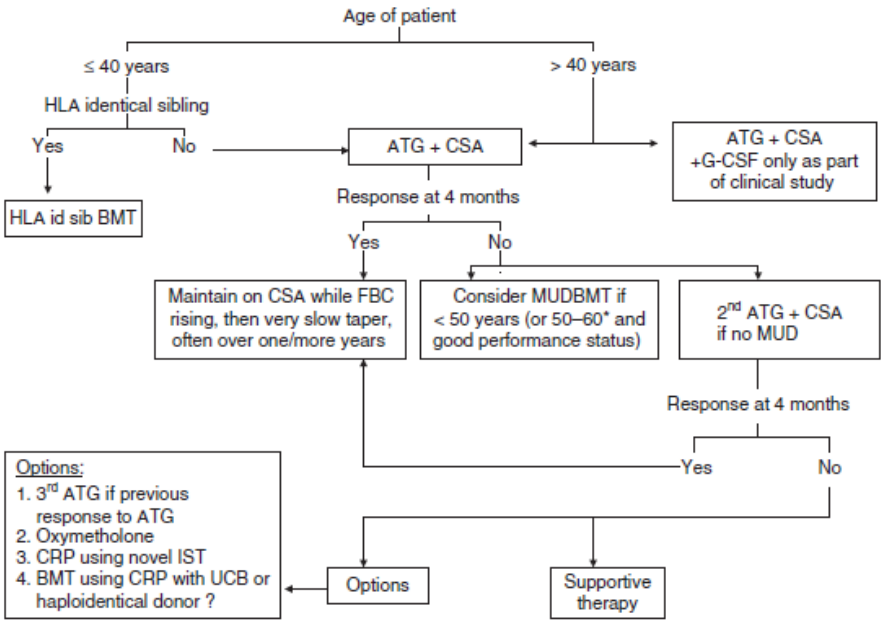
ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ (ΑΑ)

I. ΟΡΙΣΜΟΙ

• Σοβαρή ΑΑ	Κυτταροβρίθεια μυελού < 25% ή 25%-50% με <30% εναπομείναντα αιμοποιητικά κύτταρα και 2 από τα κάτωθι: - Ουδετερόφιλα <0.5x10^9 /L - Αιμοπετάλια <20x10^9 /L - Δικτυορυθροκύτταρα <20x10^9 /L
• Πολύ σοβαρή (ΑΑ)	Όπως και στην σοβαρή ΑΑ αλλά ουδετερόφιλα <0.2x10^9 /L
• Όχι σοβαρή ΑΑ	Ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για σοβαρή ή πολύ σοβαρή ΑΑ.

II. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ [1]



FBC, full blood count; CRP, clinical research protocol; IST, immunosuppressive therapy; UCB, umbilical cord blood; MUD, matched unrelated donor; ATG, antithymocyte globulin; CSA, ciclosporin; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; BMT, bone marrow transplantation; HLA id sib, human leucocyte antigen-identical sibling.

ΙΙΙ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Α. ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ATG+ CSA [(1)]
(**ATG**: Antithymocyte Globulin, **CsA:** Ciclosporin)

1. **ATG**: 3,75 mg/kg σε 1000 cc NaCl 0,9%, έγχυση 12-18 ώρες, για 5 ημέρες

   Δοκιμαστική δόση ATG (προηγείται της κανονικής χορήγησης) : 2,5 mg σε 100 cc NaCl 0,9%, έκχυση 1 ώρα. Εναλλακτικά, αντί της χορήγησης δοκιμαστικής δόσης, είναι δυνατόν να χορηγηθούν 100ml από ήδη παρασκευασθέν κανονικά διάλυμα του ATG, για μία ώρα έγχυση και παρακολούθηση για τυχόν αναφυλακτικές αντιδράσεις

   Καθημερινά 1 ώρα προ της χορήγησης του ATG γίνεται προετοιμασία με 1 amp Apotel και 1 amp Fenistil σε 100 cc NaCl 0,9% και κορτικοειδή (βλέπε κατωτέρω)
2. **Methylprednisolone iv ή prednisolone po**: 1-2 mg/kg/d, μία ώρα προ της χορήγησης του ATG, για τις ημ. 1-5. Στη συνέχεια γίνεται σταδιακή ελάττωση (ελάττωση της δόσης κατά 50% ανά 5νθήμερο), κυρίως για την πρόφύλαξη ορονοσίας (serum sickness)
3. **CsA (Ciclosporin Neoral) po**: 5 mg/kg/d, έναρξη την πρώτη ημέρα θεραπείας με ATG ή μετά την διακοπή της κορτιζόνης (Στόχος: θεραπευτικά επίπεδα 150-250 μg/l). Η δόση της κυκλοσπορίνης πρέπει να διατηρείται τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη μεγίστη ανταπόκριση και στη συνέχεια να επιχειρείται πολύ αργή διακοπή (50 mg ανά 3μηνο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας).

Παρατηρήσεις
Δεύτερη δόση ATG δύναται να χορηγηθεί μετά παρέλευση 3μήνου από την πρώτη δόση ATG, είτε λόγω μη ανταπόκρισης ή λόγω υποτροπής. Το ποσοστό ανταπόκρισης στο δεύτερο κύκλο, επί μη ανταπόκρισης στον πρώτο κύκλο, είναι 30% ενώ επί υποτροπής μετά τον πρώτο κύκλο ανέρχεται σε 60%.

Β. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΠΌ HLA ΣΥΜΒΑΤΟ ΣΥΓΓΕΝΗ ΔΟΤΗ (MRD BMT)

Ποσοστό ανταπόκρισης 75-90%. Απόρριψη μοσχεύματος: 4-14%. Οξύ GVHD III-IV: 12-30%. Χρόνιο GVHD: 30-40%[2].
Ενδείξεις: Αλλογενής μεταμόχευση από HLA συμβατό συγγενή δότη σε πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς είναι η πρώτη θεραπεία εκλογής σε: 1. Βαρειά ή πολύ βαρειά απλαστική 2. Ηλικία < 40 έτη 3. Ύπαρξη HLA απόλυτα συμβατού συγγενή δότη 4. Σε παιδιά που δεν έχουν βαρειά απλαστική αναιμία αλλά έχουν ένδειξη για μεταμόσχευση.

Γ. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΠΟ ΟΜΦΑΛΙΟ ΜΟΣΧΕΥΜΑ (UCBT)
Επί του παρόντος πειραματική θεραπεία. Διετής επιβίωση 41% ενώ για ασθενείς >40 ετών 20%[3].

Δ. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΠΟ ΜΗ ΣΥΓΓΕΝΗ ΔΟΤΗ (MUD BMT)
Ενδείκνυται σε άτομα <50 ετών (ή 50-60 ετών σε καλή γενική κατάσταση) όταν έχουν πλήρη συμβατότητα ή ασυμβατότητα σε ένα μόνον αντιγόνο με τον μη συγγενή δότη. Υπάρχει τάση αύξησης των ορίων ηλικίας των υποψηφίων ασθενών. Συνήθως χρησιμοποιείται FCATG (Fludarabine 30 mg/m2x4, CY (300 mg/m2x4) and ATG (Thymoglobulin 3.75 mg/kgx2) με CSA και MTX. Σε μεγαλύτερους ασθενείς ή σε συμβατότητα ενός αντιγόνου συνήθως προστίθεται στο σχήμα προετοιμασίας TBI 2 Gy. Ολική επιβίωση 73-79%.
Το σχήμα FCC (όπου η ATG αντικαθίσταται από Alemtuzumab και απαιτεί μόνο CSA σαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία συντήρησης μετά μεταμόσχευση χωρίς MTX) παρουσιάζει εντυπωσιακά αποτελέσματα. Ολική επιβίωση 95% όταν χρησιμοποιείται HLA συμβατός

συγγενής δότης (MSD), 83% μη συγγενής δότης (MUD), απόρριψη μοσχεύματος 10% σε MSD and 15% for UD, οξύ GVHD 14% (σταδίου I–II) και χρόνιο GVHD 4%[4].

Γ. ΑΛΛΑ ΑΝΟΣΟΚΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1. **Υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης χωρίς χορήγηση στελεχιαίων κυττάρων**: Δεν χρησιμοποιείται πλέον είτε μετά αποτυχία ανοσοκασταλτικής θεραπείας (ATG+CsA) είτε σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς λόγω σοβαρής τοξικότητας και υψηλής θνητότητας[5].
2. **Mycophenolate mofetil (MMF)** : Από τις μέχρι τούδε μελέτες το MMF είναι αναποτελεσματικό στη θεραπεία ασθενών με ανθεκτική απλαστική αναιμία[1].
3. **Alemtuzumab (Campath-1H):** Πρόσφατες μελέτες από National Institute of Health (NIH) δείχνουν ότι το alemtuzumab είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ανθεκτικότητα ή υποτροπή μετά από θεραπεία με ATG[6].

Δ. OXYMETHOLONE

Προκαλεί μονογραμμική (ερυθράς σειράς μόνον) ή ενίοτε τριγραμμική ανταπόκριση. Συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυαστική θεραπεία με ATG ή σε ασθενείς ανθεκτικούς σε πολλαπλούς κύκλους ATG+CsA ή σε ασθενείς όπου η κλασσική συνδυαστική ανοσοκατασταλτική θεραπεία αντεδείκνυται[1].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(1) Marsh J, Ball S, Cavenagh J, Darbyshire P et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol 2009; 147:43-70

(2) Gupta V, Ball S, Yi Q, Sage D et al. Favorable effect on acute and chronic graft-versus-host disease with cyclophosphamide and in vivo anti-CD52 monoclonal antibodies for marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for acquired aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant 2004; 7: 867–876.

(3) Yoshimi A, Kojima S, Taniguchi S, et al for the Japan Cord Blood Bank Network (JCBBN). Unrelated cord blood transplantation for severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:1057-1063.

(4) Islam MS, Anoop P, Datta-Nemdharry P, Sage D et al. Implications of CD34+ cell dose on clinical and haematological outcome of allo-SCT for acquired aplastic anaemia. Bone Marrow Transplant 2010; 45: 886-94.

(5) Tisdale J.F, Maciejewski J.P, Nunez O, Rosenfeld S.J. & Young N.S. Late complications following treatment for severe aplastic anemia (SAA) with high-dose cyclophosphamide (Cy): follow-up of a randomized trial. Blood 2002; 100 : 4668–4670.

(6) Risitano AM, Seneca E, Marando L, Serio B et al. Subcutaneous Alemtuzumab is a safe and effective treatment for global or single-lineage immune-mediated marrow failures: a survey from the EBMT-WPSAA. Brit J. Haematol 2009; 148: 791-796.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑΣ (ΙΑΘ)

Α. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Θεραπείας χρήζουν ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων <20-30x10^9/L. Σπάνια ενδείκνυται θεραπεία σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων >50x10^9/L. Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων >30-50 x10^9/L χρήζουν εξατομικευμένης προσέγγισης. Παράγοντες που συμβάλλουν στην απόφαση για θεραπεία ανεξάρτητα από τον αριθμό των αιμοπεταλίων είναι: η παρουσία ενεργού αιμορραγίας, η βαρύτητα της αιμορραγικής διάθεσης, συνυπάρχοντα νοσήματα ή/και φαρμακευτική αγωγή που προδιαθέτουν σε αιμορραγία, επεμβατικές πράξεις με δυνητικό κίνδυνο αιμορραγίας, η δυνατότητα πρόσβασης σε μονάδα παροχής ιατρικής φροντίδας, οι δραστηριότητες και ο τρόπος ζωής του ασθενούς, οι προσδοκίες του ασθενούς και η ανησυχία του σε σχέση με τη νόσο.

Β. ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η θεραπεία των ασθενών με ΙΑΘ στοχεύει στην αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή, τουλάχιστον, στην άνοδο του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ασφαλή επίπεδα, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος αιμορραγίας.

Λεπτομέρειες της παθογένειας και της θεραπείας των ασθενών με ΙΑΘ έχουν αναπτυχθεί στο Περιοδικό ΑΙΜΑ της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας (Τόμος 1, Τεύχος 2, Ιούλιος-Οκτώβριος 2010).

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ
Ανοσοσφαιρίνη	
γ-σφαιρίνη (intravenous immunoglobulin, IVIG)	0.4 g/kg/ημέρα x 5 ημέρες ή 1g/kg/ημέρα x 2 ημέρες σε ενδοφλέβια έγχυση
Κορτικοειδή*	
Δεξαμεθαζόνη	40 mg/ημέρα x 4 ημέρες κάθε 2-4 εβδομάδες για 1-4 κύκλους (ενδοφλεβίως ή από το στόμα)
Μεθυλ-πρεδνιζολόνη	500-1000 mg/ημέρα x 5 ημέρες ενδοφλεβίως
Πρεδνιζόνη	0.5-2 mg/kg/ημέρα x 2-4 εβδομάδες και ακολούθως σταδιακή ελάττωση

*Τα φάρμακα παρουσιάζονται με αλφαβητική σειρά.

Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ
(Επί αντενδείξεως ή απροθυμίας του ασθενούς για σπληνεκτομή)

ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ
Αγωνιστές υποδοχέα θρομβοποιητίνης	
Eltrombopag	25-75 mg/ημέρα από το στόμα
Romiplostim	1-10 μg/kg/εβδομάδα υποδορίως
Μονοκλωνικά αντισώματα	
Rituximab	375 mg/m^2 ανά εβδομάδα × 4 εβδομάδες
Άλλα φάρμακα*	
1. Αλκαλοειδή της Vinca	
Vincristine	1-2 mg ανά εβδομάδα (συνολική δόση 6 mg) σε ενδοφλέβια έγχυση.
Vinblastine	10 mg ανά εβδομάδα (συνολική δόση 30 mg) σε ενδοφλέβια έγχυση.
2. Ανδρογόνα	
Danazol	200 mg x 2-4 φορές / ημέρα
3. Ανοσοκατασταλτικά	
Αζαθειοπρίνη	1-2 mg/kg/ημέρα (maximum:150mg/ημ)
Κυκλοσπορίνη Α	5 mg/kg/ημέρα x 6 ημέρες και στη συνέχεια 2.5-3 mg/kg/ημέρα (επιθυμητά επίπεδα στο αίμα 100-200 ng/mL)
Κυκλοφωσφαμίδη	1-2 mg/kg/ημέρα από το στόμα τουλάχιστον x 16 εβδομάδες ή 0.3-1 g/m^2 συνολικά 1-3 δόσεις κάθε 2-4 εβδομάδες.
Μυκοφαινολικό (Mycophenolate mofetil)	1000 mg x 2/ημέρα τουλάχιστον x 3-4 εβδομάδες
4. Σπανιότερα χρησιμοποιούμενα	
Dapsone	75-100 mg / ημέρα

*Τα φάρμακα παρουσιάζονται με αλφαβητική σειρά

Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

ΕΙΔΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ
Αγωνιστές υποδοχέα θρομβοποιητίνης	
Eltrombopag	25-75 mg/ημέρα από το στόμα
Romiplostim	1-10 μg/kg/εβδομάδα υποδορίως
Μονοκλωνικά αντισώματα	
Campath-1H	10 mg/ημέρα x 10 ημέρες σε ενδοφλέβια χορήγηση
Άλλες θεραπείες	
Συνδυασμοί ανοσοκατασταλτικών	Κυκλοφωσφαμίδη, πρεδνιζόνη, vincristine ± αζαθειοπρίνη ή ετοποσίδη.
Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.	Κυρίως αυτόλογη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Provan D, Stasi R, Newland A, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010 ;115(2):168-86.

2. Cines D, Bussel J. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood.2005;106(7):2244-2251

3. Primary Immune Thrombocytopenia. HAEMA. July-October 2010; 1(1).

4. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007; 146(1): 25-33.

5. Stasi R, Stipa E, Forte V, Meo P, Amadori S. Variable patterns of response to rituximab treatment in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 2002;99(10):3872-3873.

6. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9610):395-403.

7. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373(9664):641-648.

8. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood. 2009;113(10):2161-2171.

9. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2007;110(10):3526-3531.

10. Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, et al. Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1993;328(17):1226-1229.

11. Willis F, Marsh JC, Bevan DH et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. Br J Haematol. 2001;114(4):891- 898.

12. Passweg JR, Rabusin M. Hematopoetic stem cell transplantation for immune thrombocytopenia and other refractory autoimmune cytopenias. Autoimmunity. 2008;28:1

13. Huhn RD, Fogarty PF, Nakamura R. High-dose cyclophosphamide with autologous lymphocyte-depleted peripheral blood stem cell (PBSC) support for treatment of refractory chronic autoimmune thrombocytopenia. Blood. 2003;101(1):71-77.

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΣΕ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Τρία φάρμακα χρησιμοποιούνται για την αποσιδήρωση των ασθενών:

1. Deferoxamine
2. Deferasirox
3. Deferiprone

Από αυτά τα δύο τελευταία χορηγούνται από του στόματος ενώ το πρώτο με συνεχή υποδόριο ή ενδοφλέβια έγχυση.

Η Deferoxamine και το Deferasirox θεωρούνται φάρμακα πρώτης επιλογής για αποσιδήρωση είτε σε μεταγγιζομένους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες (στον όρο περιλαμβάνεται και η μεσογειακή αναιμία) είτε σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα ή με άλλες σπάνιες αναιμίες πού απαιτούν συνεχείς μεταγγίσεις. Η Deferiprone δεν έχει ακόμη έγκριση στις ΗΠΑ και στον Καναδά στη δε Ευρωπαϊκή Ένωση έχει έγκριση ως φάρμακο δεύτερης γραμμής. Συνήθως η αποσιδήρωση γίνεται με μονοθεραπεία. Σε περιπτώσεις όμως βαρειάς αιμοχρωμάτωσης και ιδιαιτέρως σε περίπτωση καρδιακής αιμοχρωμάτωσης με δείκτη T2* <20 msec, χρησιμοποιούνται τα κάτωθι θεραπευτικά σχήματα:

1. Συνεχής έγχυση Deferoxamine ενδοφλεβίως σε μεγάλες δόσεις
2. Συνεχής έγχυση Deferoxamine ενδοφλεβίως σε συνδυασμό με Deferiprone από του στόματος. Ο συνδυασμός αυτός χρησιμοποιείται από πολλά κέντρα σε ασθενείς με καρδιακή αιμοσιδήρωση και αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια ή πολύ χαμηλό T2*.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν μελέτες για τον συνδυασμό Deferoxamine με Deferasirox

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neufeld EJ Update on iron chelators in Thalassemia in Hematology 2010, 30th Edition, American Society of Hematology, Education program Book, Orlando, Florida pp 451-455.
2. Galanello R, Agus A, Campus S et al Combined iron chelation therapy Ann N Y Acad Sci 2010; 1202:79-86

ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ, ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ, ΑΝΤΙΪΚΑ, ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ, ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΩΤΕΡΙΚΑ ΙΑΤΡΕΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

Valaciclovir	γ-σφαιρίνη
Valganciclovir	G-CSF
Cidofovir	Mozobil (Plerixafor)
Ganciclovir	Prograph (Tacrolimus/FK-506)
Foscavir/Foscarnet	Cyclosporine
Pentacarinat (pentamidine)	Sirolimus
Acyclovir	Mycophenolate mofetil
Amfotericin B	Methotrexate
Caspofungin	Anti-thymocyte-globulin
Micafungin	Ondansetron hydrochloride
Posaconazole	Ursodeoxycholic acid
Voriconazole	Διαλύματα παρεντερικής διατροφής
Itraconazole	Defibrotide
Fluconazole	Psoralen
Pentamidine	Uvadex (methoxsalean)
Mabthera	
Alemtuzumab (Campath)	
Thiotepa	
Busulfan (Busilvex)	
Melphalan	
Cytarabin (Aracytin)	
Carmustine (BCNU)	
Etoposise (VP-16)	
Cyclophosphamide	
MESNA	
Fludarabine	
Clofarabine	
Pentostatin	