

# Η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο λέμφωμα Hodgkin και τα επιθετικά Β-λεμφώματα: έκβαση, προγνωστικοί παράγοντες, μελλοντικές προεκτάσεις

Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος, Μαρία Μοσχογιάννη, Μαρία Κ. Αγγελούδου

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Το λέμφωμα Hodgkin (HL) και τα διάχυτα Β-λεμφώματα από μεγάλα κύτταρα (DLBCL) είναι ίασιμα με τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ποσοστό περίπου 75% και 65%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για το πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου (PMLBCL) και ΚΝΣ (PCNSL) είναι 75-80% και 50%. Οι ασθενείς στους οποίους αστοχεί η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι υποψήφιοι για μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΘ/ΑΜΑΑΚ), εφ' όσον το επιτρέπει η ηλικία, η φυσική κατάσταση και η συνοσηρότητά τους. HL: Παρ' ότι ένα σχετικά μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να ιαθεί με συμβατική θεραπεία διάσωσης, η πλέον ενδεδειγμένη στρατηγική σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ανθεκτικό/υποτροπιάζον HL είναι η εφαρμογή χημειοθεραπευτικών συνδυασμών 2ης γραμμής, η συλλογή ΑΑΚ και η χορήγηση ΜΘ/ΑΜΑΑΚ. Η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ δεν έχει θέση ως εδραίωση της ύφεσης στο HL αμέσως μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Αντίθετα, η υπεροχή της έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας αποδείχθηκε σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες για τους χημειοευαίσθητους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο. Η πιθανότητα ίασης στις περιπτώσεις αυτές με ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είναι 40-60%. Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση των ασθενών με HL μετά από ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είναι η διάρκεια της 1ης ύφεσης, η παρουσία εξωλεμφαδενικής νόσου ή προχωρημένου σταδίου στην υποτροπή και η χημειοευαισθησία στη θεραπεία διάσωσης. Ασθενείς με θετικό PET-scan προ της ΑΜΑΑΚ διατηρούν υπολογίσιμη πιθανότητα ίασης, εφ' όσον είναι χημειοευαίσθητοι, αλλά η έκβασή τους παραμένει σημαντικά δυσμενέστερη σε σχέση με τους PET-αρνητικούς. DLBCL: Περίπου 50% των ασθενών είναι <65 ετών και ως εκ τούτου υποψήφιοι για ΜΘ/ΑΜΑΑΚ, εάν είναι πρωτοπαθώς ανθεκτικοί ή υποτροπιάζουν. Στην πράξη, η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είναι η μόνη οδός προς την ίαση, καθώς τα αποτελέσματα της συμβατικής θεραπείας διάσωσης είναι απογοητευτικά. Ανεξάρτητοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι η πρώιμη υποτροπή/εξέλιξη νόσου (<12 μήνες από τη διάγνωση), ο υψηλός aaIPI (2-3) κατά το χρόνο της υποτροπής και η προηγούμενη έκθεση στο rituximab. Προ της εισαγωγής του Rituximab, αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες κατέδειξαν το όφελος της εδραίωσης της 1ης ύφεσης με ΜΘ/ΑΜΑΑΚ σε ασθενείς ενδιάμεσου-υψηλού και υψηλού κινδύνου κατά IPI. Η τακτική αυτή εγκαταλείφθηκε με τη βελτίωση των αποτελεσμάτων με το R-CHOP και έχει επανέλθει στο προσκήνιο ως ερώτημα σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Η παραμονή θετικού PET/CT πριν τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είναι ανεξάρτητος δυσμενής προγνωστικός παράγοντας αλλά δεν αποκλείει την επιτυχή έκβαση στην ομάδα των χημειοευαίσθητων ασθενών. PMLBCL: Όπως και στα DLBCL, η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ αποτελεί θεραπεία εκλογής, όταν η νόσος είναι πρωτοπαθώς ανθεκτική ή υποτροπιάζει. Στην εποχή της ανοσοχημειοθεραπείας, η εδραίωση του αποτελέσματος της θεραπείας πρώτης γραμμής με ΜΘ/ΑΜΑΑΚ δε συνιστάται. PCNSL: Σε ασθενείς με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσο η θεραπεία διάσωσης και ΜΘ/ΑΜΑΑΚ μπορεί να επιφέρει ίαση στους μισούς περίπου ασθενείς, πλην όμως με σημαντική νευροτοξικότητα αλλά και θνητότητα. Προς το παρόν δε συνιστάται η εδραίωση της πρώτης ύφεσης με ΜΘ/ΑΜΑΑΚ ως κοινή πρακτική. Προτιμάται η χρήση προπαρασκευαστικού σχήματος με 3 αλκυλιούντες παράγοντες, π.χ. βουσουλφάνη, thiopera, κυκλοφωσφαιμίδη, ώστε να διαπερνούν ικανοποιητικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η βελτίωση της έκβασης με ΜΘ/ΑΜΑΑΚ έχει φθάσει στα όρια της. Περαιτέρω βελτίωση ενδεχομένως θα προκύψει από την ενσωμάτωση νέων «στοχευμένων» παραγόντων, η δράση των οποίων βασίζεται στη βιολογία του κυττάρου προέλευσης και των σηματοδοτικών μονοπατιών.

Haema 2013; 4(3): 238-252 Copyright EAE

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το λέμφωμα Hodgkin (HL) και τα επιθετικά Β-λεμφώματα είναι ίασιμα με τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ποσοστό περίπου 75% και 65% αντίστοιχα<sup>1,2</sup>. Επιπλέον, 75-80% των ασθενών με πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα (primary mediastinal large B-cell lymphoma – PMLBCL) ιώνται με την ανοσοχημειοθεραπεία πρώτης γραμμής<sup>3</sup>. Στην ειδική περίπτωση του πρωτοπαθούς λεμφώματος ΚΝΣ από μεγάλα Β-κύτταρα (primary CNS large B-cell lymphoma – PCNSL), το ποσοστό ίασης είναι της τάξεως του 50%<sup>4,5</sup>. Οι ασθενείς στους οποίους αστοχεί η θεραπεία πρώτης γραμμής είναι υποψήφιοι για αμφοθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΘ/ΑΜΑΑΚ), εφ' όσον το επιτρέπει η ηλικία, η φυσική κατάσταση και η συνοσηρότητά τους. Θέτοντας ως όριο ηλικίας για την εφαρμογή της αυτόλογης μεταμόσχευσης τα 65 έτη, το 85-90%, 60%, ~100% και ~65% των ασθενών με τα προαναφερθέντα νοσήματα, αντίστοιχα, είναι υποψήφιοι για μια τέτοια προσέγγιση<sup>1-5</sup>, εφ' όσον χρειασθούν θεραπεία δεύτερης γραμμής.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα εξετάσουμε τη θέση της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ στις παραπάνω παθήσεις καθώς και τα δεδομένα που αφορούν τη χημειοθεραπεία διάσωσης, το προπαρασκευαστικό σχήμα, την πιθανή θεραπεία εδραίωσης ή συντήρησης, τα προσδοκώμενα αποτελέσματα καθώς και τους προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση των ασθενών.

## Λέμφωμα Hodgkin

Το HL είναι ίασιμη νόσος στο 75% του συνόλου των ασθενών, αντιμετωπιζόμενο με χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής με ή χωρίς ακτινοθεραπεία<sup>1</sup>. Το υπόλοιπο 25% των ασθενών είτε δεν εισέρχεται σε ύφεση ή υποτροπιάζει εντός 3μήνου (πρωτοπαθώς ανθεκτικοί) είτε υποτροπιάζει μετά από ύφεση πέραν του 3μήνου από την περάτωση της θεραπείας<sup>1,6,7</sup>. Το ανωτέρω ποσοστό είναι στενά συναρτημένο με το κλινικό στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση.

Παρ' ότι ένα σχετικά μικρό ποσοστό ασθενών μπορεί να ιαθεί με συμβατική θεραπεία διάσωσης<sup>6,7</sup>, η πλέον ενδεδειγμένη στρατηγική με στόχο την ίαση σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ανθεκτικό/υποτροπιάζον HL είναι η εφαρμογή χημειοθεραπευτικών συνδυασμών 2<sup>ης</sup> γραμμής (θεραπεία διάσωσης), η συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ) και στη συνέχεια η χορήγηση μεγάλης δόσης (ΜΘ) (μυελοαφανιστικής χημειοθεραπείας) με αυτόλογη μεταμόσχευση των συλλεγέντων ΑΑΚ. Το εντατικό αυτό πρόγραμμα ενδείκνυται για ασθενείς <65 ετών. Η ακτινοθεραπεία μόνη μπορεί να αποτελέσει θεραπεία διάσωσης σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο, ενώ η συμβατική χημειοθεραπεία ως θεραπεία διάσωσης αφορά πλέον ασθενείς που δεν είναι υποψή-

φιοι για ΜΘ/ΑΜΑΑΚ<sup>6,7</sup>.

Η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ δεν έχει θέση ως εδραίωση της ύφεσης στο HL αμέσως μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής<sup>8,9</sup>. Αντίθετα, η υπεροχή της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας αποδείχθηκε σε 2 τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>10,11</sup> [5-ετής επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου (EEEN) 53% έναντι 10% και 55% έναντι 34% αντίστοιχα], όσον αφορά τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο, που παραμένουν ευαίσθητοι στη χημειοθεραπεία διάσωσης. Γενικότερα η πιθανότητα ίασης στις περιπτώσεις αυτές με ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είναι της τάξεως 40-60%<sup>12-22</sup>, όπως φαίνεται από μια σειρά αναδρομικών κυρίως μελετών (Πίνακας 1). Συχνά οι μελέτες αυτές υπερεκτιμούν την αποτελεσματικότητα της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ, καθώς αφορούν θετικά επιλεγμένους ασθενείς, αφού εξαιρούνται εκείνοι που δεν κατάφεραν να υποβληθούν στη διαδικασία αυτή λόγω εξέλιξης της νόσου.

## α. Χημειοθεραπεία διάσωσης - Κινητοποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αίματος

Η εφαρμογή χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής έχει τριπλό στόχο: τη μείωση του φορτίου της νόσου, τον έλεγχο της χημειοευαισθησίας του νοσήματος και τη συλλογή ΑΑΚ. Οι συνήθεις χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί περιλαμβάνουν πλατίνα και υψηλή δόση κυταραβίνης<sup>21</sup> (DHAP, ESHAP, ASHAP, DICEP), ιφωσφαμίδη<sup>15</sup> (ICE, IEV, IGEV, MINE, IVOx) ή συνδυασμό πλατίνας και γεμισιταμπίνης (GDP, GEM-P). Ο συνδυασμός mini-BEAM<sup>10</sup> ή DEXA-BEAM<sup>11</sup> δε χρησιμοποιείται πλέον τόσο συχνά, λόγω της σημαντικής αιματολογικής τοξικότητος. Η επιλογή του σχήματος διάσωσης εξαρτάται από την τακτική του εκάστοτε κέντρου, καθώς δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες φάσης III. Ο σχετικά πρόσφατος εισαχθείς συνδυασμός IGEV (γεμισιταμπίνη, ιφωσφαμίδη, βινορελμπίνη, κορτικοειδή) παρουσιάζει συγκριτικά πλεονεκτήματα, καθώς έχει άριστο κινητοποιητικό δυναμικό, ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και επιπλέον μπορεί να χορηγηθεί σε εξωτερική βάση<sup>23,24</sup>.

Σε μια προσπάθεια βελτίωσης των αποτελεσμάτων της θεραπείας διάσωσης, η Γερμανική Ομάδα Μελέτης του Λεμφώματος Hodgkin (German Hodgkin Study Group – GHSG) συνέκρινε την καθιερωμένη χορήγηση 2 κύκλων διάσωσης με DHAP ακολουθούμενη από ΜΘ/ΑΜΑΑΚ με την ίδια τακτική αλλά με παρεμβολή εντατικής χημειοθεραπείας με εναλλασσόμενα φάρμακα (υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ετοποσίδη) μεταξύ των δύο αυτών φάσεων. Παρά τα αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η φάσης III αυτή μελέτη δεν κατέδειξε πλεονέκτημα της περαιτέρω εντατικοποίησης της χημειοθεραπείας διάσωσης<sup>21</sup>.

Στην περίπτωση που μετά από 2 κύκλους χημειοθε-

**Πίνακας 1.** Μελέτες μεγαθεραπείας και αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin

Συγγραφέας	Ασθενείς (n)	Διάρκεια Παρακολούθησης (μήνες)	Κατάσταση Νόσου	Προγνωστικοί παράγοντες	EEEN %	ΣΕ %
Reece 1994	58	28	1 <sup>η</sup> Υπ	B-Σ, ΕΛΝ, διάρκεια 1 <sup>ης</sup> ύφεσης	64	72
Nademanee 1995	85	28	ΠρΑ/Υπ	αριθμός ΧΜΘ, ΑΚΘ, ΕΛΝ	58	64
Bierman 1996	85	60	Υπ	ΔΑ	40	51
Horning 1997	119	40	ΠρΑ/Υπ	Κλινικό στάδιο, B-Σ, ΜΥ προ AMAAK	48	52
Wheeler 1997	102	49	ΠρΑ/Υπ	ιστολογικός τύπος, ΚΙ, status προ AMAAK, ΕΛΝ, B-Σ	42	65
Brice 1997	214	36	Υπ	ΧΕ, αριθμός υποτροπών, χρόνος ως την υποτροπή, ΕΛΝ	60	66
Subira 2000	56	18.5	ΠρΑ/Υπ, 1 <sup>η</sup> ΠΥ	ΧΕ, σχήμα μεγαθεραπείας	66	57
Lazarus 2001	414	46	Υπ	ΚΙ, ΧΕ, LDH προ AMAAK	46	58
Sureda 2001	494	39	ΠρΑ/Υπ, 1 <sup>η</sup> ΠΥ	ΧΕ, αριθμός ΧΜΘ προ AMAAK	45	55
Moskowitz 2001	65	43	ΠρΑ/Υπ	B-Σ, πρώιμη Υπ, ΕΛΝ	58	73
Fermé 2002	157	50	ΠρΑ/Υπ	B-Σ, ΧΜΘ διάσωσης χωρίς AMAAK, ΧΕ	46	56
Stiff 2003	81	ΔΑ	ΠρΑ/Υπ	αριθμός ΧΜΘ προ AMAAK, Υπ σε ακτινοβοληθέν πεδίο, ΕΛΝ	41	54
Tarella 2003	102	60	ΠρΑ/Υπ	ΠρΑ, B-Σ	53	64
Czyz 2004	341	ΔΑ	ΠρΑ/Υπ	ΠρΑ, ογκώδης νόσος	45	64
Josting 2005	102	30	ΠρΑ/Υπ	διάρκεια 1 <sup>ης</sup> ύφεσης, ΧΕ, αναιμία	59	78
Lavoie 2005	100	11	ΠρΑ/Υπ	αριθμός ΧΜΘ προ AMAAK, ΧΕ, ΕΛΝ, B-Σ	51	54
Sureda 2005	357	39	1 <sup>η</sup> Υπ	στάδιο διάγνωσης, ΑΚΘ, ογκώδης νόσος, ΕΛΝ	49	57
Majhail 2006	141	76	ΠρΑ/Υπ	ΧΕ, ΜΥ προ AMAAK, B-Σ	48	53
Wadehra 2006	127	80	ΠρΑ/Υπ	ΧΕ, ογκώδης νόσος	48	51
Sirohi 2008	195	10	Υπ	ΧΕ, ΔΠΔ	37 (10 έτη)	50 (10 έτη)
Morschhauser 2008*	245	51	ΠρΑ/Υπ	2 ομάδες Κινδύνου	ΥΚ/ΕνΚ: 46/73	ΥΚ/ΕνΚ: 57/85
Josting 2010*	284	42	Υπ	στάδιο διάγνωσης, αναιμία, διάρκεια 1 <sup>ης</sup> ΠΥ, B-Σ, ΧΜΘ 1 <sup>ης</sup> γραμμής	67	80
Jabbour 2007	211	34	ΠρΑ/Υπ	B-Σ, ΠΥ προ AMAAK, PET/Ga προ AMAAK, BEAM	54	78
Moskowitz 2010*	105	84	ΠρΑ/Υπ ΧΕ	PET/Ga προ AMAAK	63	79
Moskowitz 2010	153	103	ΠρΑ/Υπ ΧΕ	PET/Ga προ AMAAK	63	71
Viviani 2010	82	73	ΠρΑ/Υπ	ΠΥ προ AMAAK	57 (10 έτη)	51 (10 έτη)
Smith 2011	214	72	ΠρΑ/ Πρ. Υπ	ΕΛΝ, ογκώδης νόσος	45	55
Moskowitz 2012*	97	51	ΠρΑ/Υπ	PET προ AMAAK, ΕΛΝ	70	80
Shafey 2012	73	56	ΠρΑ/Υπ	Ανταπόκριση στη Θ διάσωσης, ΔΠΔ	61	80

Τα ποσοστά αφορούν 5-ετείς επιβιώσεις εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά.

\*Προοπτική μελέτη, EEEN: επιβίωση ελεύθερη επιδείνωσης νόσου, ΣΕ: συνολική επιβίωση, Υπ: υποτροπή, B-Σ: B-συμπύματα, ΕΛΝ: εξωλεμφοειδική νόσος, ΠρΑ: πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος, Υπ: υποτροπή, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία, ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία, ΔΑ: δεν αναφέρεται, ΜΥ: μερική ύφεση, ΚΙ: κατάσταση ικανότητας, ΧΕ: χημειοευσαιθησία, ΔΠΔ: διεθνής προγνωστικός δείκτης, ΥΚ: υψηλού κινδύνου, ΕνΚ: ενδιάμεσου κινδύνου, Θ διάσωσης: θεραπεία διάσωσης.

ραπείας διάσωσης με οποιονδήποτε συνδυασμό δεν επιτυγχάνεται τουλάχιστον μερική ύφεση με τα συμβατικά απεικονιστικά κριτήρια, επιβάλλεται αλλαγή του σχήματος διάσωσης. Αλλαγή από ICE σε GNC (γεμισιταμίνη, βινορελμίνη, λιποσωμική δοξορουβικίνη) επέφερε σε μια μελέτη ύφεση με αρνητικό PET στο 45% των ασθενών, οι οποίοι μάλιστα, είχαν εξίσου καλή έκβαση μετά την ΑΜΑΑΚ με τους ασθενείς που ήταν εξ' αρχής χημειοευαίσθητοι στο συνδυασμό ICE<sup>25</sup>. Η εισαγωγή νέων παραγόντων, όπως τα ranobinostat<sup>26</sup>, λεναλιδομίδη<sup>27</sup>, everolimus<sup>28</sup> και κυρίως του συμπλέγματος αντι-CD30/monomethyl-auristatin E Brentuximab vedotin (BV)<sup>29,30</sup> πιθανόν να βελτιώσουν το ποσοστό των χημειοευαίσθητων ασθενών. Τρέχουσες μελέτες χορήγησης BV σε χημειοανθεκτικούς ασθενείς προ της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ ή η ενσωμάτωσή του στα κλασσικά χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης αναμένονται με εξαιρετικό ενδιαφέρον<sup>29,31</sup>.

### β. Προγνωστικοί Παράγοντες

Η ανεύρεση αναπαραγωγικών προγνωστικών παραγόντων συμβάλλει στη σωστή επιλογή των ασθενών, ενώ παράλληλα βοηθά στον εντοπισμό ασθενών με δυσμενή πρόγνωση, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για πειραματικές θεραπείες. Οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση των ασθενών με HL μετά από ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είναι η διάρκεια της 1<sup>ης</sup> ύφεσης, η παρουσία εξωλεμφαδενικής νόσου<sup>21,22</sup> ή προχωρημένου κλινικού σταδίου<sup>12</sup> στην υποτροπή και η χημειοευαίσθησία στη θεραπεία διάσωσης.

Η πρώτη υποτροπή -εντός 12 μηνών από το τέλος της αρχικής θεραπείας- αποτελεί τεκμηριωμένο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα<sup>14,15</sup>. Από την τυχαιοποιημένη μελέτη των Schmitz και συν. προκύπτει ότι η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ ωφελεί τόσο τους ασθενείς με πρώτη όσο και αυτούς με όψιμη υποτροπή έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας, ωστόσο η 5-ετής ΕΕΕΝ είναι της τάξεως του 40% για τους πρώτους και 75% για τους δεύτερους<sup>11</sup>. Από την ίδια ανάλυση προκύπτει ότι, αντίθετα με τους ασθενείς με πρώτη ή όψιμη υποτροπή, εκείνοι που αντιμετωπίζονται για χρόνια υποτροπιάζουσα νόσο (πολλαπλές υποτροπές) δεν ωφελούνται από τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας, γιατί ακολουθούν μια πορεία συνεχιζόμενων υποτροπών<sup>11</sup>. Οι πρωτοπαθώς ανθεκτικοί ασθενείς μπορούν να διασωθούν με παρεμφερή ποσοστά επιτυχίας με εκείνους που υποτροπιάζουν μετά από πλήρη ύφεση, εφ' όσον είναι χημειοευαίσθητοι στη 2<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας<sup>32</sup>.

Ο πλέον θεμελιώδης προγνωστικός παράγον είναι η χημειοευαίσθησία προ της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ<sup>12-15,17,19</sup>. Ωστόσο και οι χημειοανθεκτικοί ασθενείς έχουν πιθανότητα μακροχρόνιου ελέγχου της νόσου της τάξεως του 15-30%<sup>33,34</sup>. Βέβαια, μεταξύ των τελευταίων, η ειδική υποκα-

τηγορία των χημειοανθεκτικών ασθενών που εμφανίζουν εξελισσόμενη νόσο υπό χημειοθεραπεία πρέπει να αποκλείεται από την ΑΜΑΑΚ. Η πλέον ευνοϊκή προγνωστική κατηγορία περιλαμβάνει τους ασθενείς με όψιμη υποτροπή που είναι χημειοευαίσθητοι στη θεραπεία διάσωσης, οι οποίοι επιτυγχάνουν ίαση σε ποσοστά >60-70% με την ΑΜΑΑΚ<sup>12</sup>. Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες είναι τα Β-συμπτώματα<sup>15</sup> και η ογκώδης νόσος<sup>17,22</sup> στην υποτροπή, η υποτροπή εντός του πεδίου ακτινοβολήσεως<sup>16</sup> η κακή φυσική κατάσταση<sup>13</sup>, τα αυξημένα επίπεδα LDH προ της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ<sup>13</sup>, ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης<sup>19</sup> και η προηγηθείσα χορήγηση  $\geq 2$  χημειοθεραπευτικών σχημάτων διάσωσης<sup>16</sup>. Ορισμένες ερευνητικές ομάδες ανέπτυξαν προγνωστικά συστήματα διαστρωμάτωσης των ασθενών ανάλογα με τα χαρακτηριστικά νόσου στην υποτροπή. Οι Ομάδες του Vancouver<sup>35</sup> και του MSKCC<sup>36</sup> διαστρωμάτωσαν τους ασθενείς ανάλογα με τον αριθμό των εξής προγνωστικών παραγόντων: διάρκεια ύφεσης <12 μηνών, ύπαρξη εξωλεμφαδενικής νόσου και Β-συμπτωμάτων στην υποτροπή. Ασθενείς με 0-1 παράγοντες είχαν 5-ετή ΕΕΕΝ 81-100%, ενώ εκείνοι με 3 παράγοντες 0-10%. Η GHSG ανέπτυξε μοντέλο που περιλαμβάνει τη διάρκεια ύφεσης <12 μηνών, την αναιμία και το προχωρημένο κλινικό στάδιο υποτροπής, όπου επίσης οι ασθενείς χωρίς κανέναν παράγοντα κινδύνου είχαν 5-ετή συνολική επιβίωση 100%<sup>37</sup>. Τέλος, ένας επιπλέον προγνωστικός παράγον που έχει προκύψει προσφάτως είναι το είδος του χημειοθεραπευτικού συνδυασμού 1<sup>ης</sup> γραμμής: Έτσι οι ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από αρχική θεραπεία με BEACOPP-escalated διασώζονται πολύ δυσκολότερα με ΑΜΑΑΚ από εκείνους που έλαβαν ABVD<sup>38</sup>.

### γ. Η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ στην εποχή της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan)

Η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου πριν και μετά τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ με PET-scan προσδίδει έναν πολύτιμο νέο προγνωστικό δείκτη για την πρόβλεψη της έκβασης των χημειοευαίσθητων ασθενών που υποβάλλονται σε ΑΜΑΑΚ. Θετικότητα στις «λειτουργικές απεικονιστικές εξετάσεις» προ της ΑΜΑΑΚ σχετίζεται με σαφώς δυσμενέστερη έκβαση (5-ετής ΕΕΕΝ 23-40% για τους θετικούς έναντι 69-82% για τους αρνητικούς)<sup>18,39-41</sup>. Οι Moskowitz και συν. διεπίστωσαν μάλιστα ότι το PET-scan εξάλειψε την σημασία των κλασσικών προγνωστικών παραγόντων που χρησιμοποιούσε η ομάδα του MSKCC<sup>41</sup>. Από τα δεδομένα του Τμήματός μας προέκυψε ότι οι ασθενείς που έχουν θετικό PET-scan προ της ΑΜΑΑΚ διατηρούν μια υπολογίσιμη πιθανότητα ίασης (2-ετής ΕΕΕΝ 48%), εφ' όσον είναι χημειοευαίσθητοι, αν και η έκβασή τους παραμένει σημαντικά δυσμενέστερη σε σχέση με εκείνους

που καθίστανται PET-αρνητικοί (2-ετής EEN 85%)<sup>40</sup>. Οι ασθενείς που παραμένουν PET+ και μετά τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ έχουν χειρίστη πρόγνωση, καθώς στο σύνολό τους σχεδόν υποτροπιάζουν<sup>40</sup>.

#### δ. Σχήματα Μεγαθεραπείας

Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα σχήματα προετοιμασίας είναι συνδυασμοί περιέχοντες μόνο χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων, όπως οι CBV<sup>35</sup> (κυκλοφωσφαμίδη, καρμουστίνη, ετοποσίδη), BEAM(C)<sup>10-12</sup> [καρμουστίνη, κυταραβίνη, ετοποσίδη, μεφαλαάνη (κυκλοφωσφαμίδη)] ή ο συνδυασμός ολόσωμης ακτινοβολήσης με υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης +/- ετοποσίδη<sup>16</sup>. Νεώτερες παραλλαγές του BEAM αποτελούν οι συνδυασμοί TEAM, και BeAM με αντικατάσταση της καρμουστίνης από thio-tera και μπενδαμουστίνη αντίστοιχα, ενώ πρόσφατα έχουν εισαχθεί στη θεραπευτική φαρέτρα και συνδυασμοί περιλαμβάνοντες υψηλές δόσεις γεμισταμπίνης.

#### ε. Στρατηγικές Εδραίωσης/Συντήρησης μετά τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ βελτιώνει τον τοπικό έλεγχο της νόσου, αλλά η συμβολή της στη μακροχρόνια έκβαση της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη<sup>42</sup>. Το θεωρητικό υπόβαθρο για την εφαρμογή συμπληρωματικής ακτινοθεραπείας βασίζεται στην παρατήρηση ότι σε μεγάλο ποσοστό οι υποτροπές μετά την ΑΜΑΑΚ εμφανίζονται σε θέσεις που ήταν προηγουμένως προσβεβλημένες. Παρά τα άριστα αποτελέσματα από την ομάδα του MSKCC με την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας προ της ΑΜΑΑΚ<sup>36,41</sup>, η στρατηγική που ακολουθείται από τα περισσότερα κέντρα είναι η χορήγηση της ακτινοθεραπείας μετά την ΑΜΑΑΚ λόγω υψηλών ποσοστών πνευμονίτιδος. Συνήθως ακτινοβολούνται περιοχές που παρέμεναν προσβεβλημένες προ της ΜΘ ή ήταν ογκώδεις στην υποτροπή σε δόση 20Gy για τους ασθενείς που έλαβαν TBI και 30-40Gy για τους υπολοίπους<sup>42</sup>.

Η προσχεδιασμένη διπλή αυτόλογη μεταμόσχευση για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου δεν έχει τύχει ευρείας εφαρμογής. Οι Γαλλικές Ομάδες SFGM και GELA εφάρμοσαν προοπτικά πρόγραμμα διπλής ΑΜΑΑΚ σε πρωτοπαθώς ανθεκτικούς ή υποτροπιάζοντες ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες έναντι μιας μόνο ΑΜΑΑΚ για τους ασθενείς συνήθους κινδύνου με ποσοστά 5-ετούς EEN 46% και 73% αντίστοιχα<sup>20</sup>. Εκτός από τη διπλή αυτόλογη μεταμόσχευση διερευνάται τρεχόντως η ενσωμάτωση νέων παραγόντων, όπως του ranobinostat<sup>43</sup> και του BV (μελέτη AETHERA)<sup>30,44</sup> ως θεραπείες συντήρησης μετά από τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για επακόλουθη υποτροπή.

Ο ρόλος της αλλογενούς μεταμόσχευσης περιγράφεται σε άλλο κεφάλαιο του παρόντος τεύχους.

#### Διάχυτα Λεμφώματα από Μεγάλα Β-κύτταρα

Το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) είναι ιάσιμη νόσος στο 65% του συνόλου των ασθενών περίπου, αντιμετωπιζόμενο με ανοσοχημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής τύπου R-CHOP. Το υπόλοιπο 35% των ασθενών είτε δεν εισέρχεται σε ύφεση (πρωτοπαθώς ανθεκτικοί) είτε υποτροπιάζει μετά από αρχική ύφεση. Το ανωτέρω ποσοστό είναι στενά συναρτημένο με την τιμή του Διεθνούς Προγνωστικού Δείκτη (International Prognostic Index – IPI) κατά τη διάγνωση αλλά και με την ηλικία, καθώς η πρόγνωση είναι καλύτερη στους νεότερους ασθενείς. Περίπου 50% των ασθενών με DLBCL είναι νεότεροι των 65 ετών και ως εκ τούτου υποψήφιοι για ΜΘ/ΑΜΑΑΚ, εάν είναι πρωτοπαθώς ανθεκτικοί ή υποτροπιάζουν. Στην πράξη, η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είναι η μόνη οδός προς την ίαση για τους ασθενείς αυτούς, καθώς τα αποτελέσματα της συμβατικής θεραπείας διάσωσης είναι απογοητευτικά. Έτσι ενδείκνυται η εφαρμογή ανοσοχημειοθεραπευτικών συνδυασμών 2<sup>ης</sup> γραμμής (θεραπεία διάσωσης), η συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ) και στη συνέχεια η χορήγηση ΜΘ/ΑΜΑΑΚ<sup>45-47</sup>.

Η υπεροχή της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με νόσο σε υποτροπή αποδείχθηκε πριν την εισαγωγή του Rituximab από την τυχαίοποιημένη μελέτη PARMA, όπου ασθενείς με «ενδιαμέσου και υψηλής κακοηθείας» λεμφώματα που είχαν ανταποκριθεί σε 2 κύκλους θεραπείας διάσωσης με DHAP τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν είτε ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είτε 4 επιπλέον κύκλους DHAP και ακτινοθεραπεία. Το σκέλος της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ υπερίσχυε όχι μόνο ως προς την EEN αλλά και ως προς τη συνολική επιβίωση<sup>48</sup>.

Επιπλέον, προ της εισαγωγής του Rituximab, αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες κατέδειξαν το όφελος της εδραίωσης της 1<sup>ης</sup> ύφεσης με ΜΘ/ΑΜΑΑΚ σε ασθενείς ενδιαμέσου-υψηλού και υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τον IPI. Η τακτική αυτή πρακτικά εγκαταλείφθηκε με τη βελτίωση των αποτελεσμάτων με το R-CHOP και έχει έλθει και πάλι στο προσκήνιο ως ερευνητικό ερώτημα σε τρέχουσες τυχαίοποιημένες μελέτες. Το θέμα αυτό θα αναπτυχθεί στο τέλος αυτής της ενότητας.

#### α. Χημειοθεραπεία Διάσωσης-Κινητοποίηση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων Αίματος

Οι στόχοι της χημειοθεραπείας 2<sup>ης</sup> γραμμής προαναφέρθηκαν στο λέμφωμα Hodgkin και περιλαμβάνουν τη μείωση του φορτίου της νόσου, τον έλεγχο της χημειοευαισθησίας και τη συλλογή ΑΑΚ. Οι συνήθειες χημειο-

θεραπευτικοί συνδυασμοί περιλαμβάνουν rituximab και πλατίνα με υψηλή δόση κυταραβίνης (DHAP, ESHAP) ή συνδυασμό πλατίνας-ιφωσφαμίδης (ICE) ή συνδυασμό πλατίνας και γεμισιταμπίνης (GDP)<sup>45-47</sup>. Η επιλογή του σχήματος διάσωσης εξαρτάται από την τακτική του εκάστοτε κέντρου, καθώς δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες φάσης III δημοσιευμένες σε πλήρη μορφή, πλην της μελέτης CORAL που θα αναφερθεί παρακάτω και δεν κατέδειξε διαφορές μεταξύ R-DHAP και R-ICE στο σύνολο των ασθενών, χωρίς όμως να αποκλείει τη διαφορική επίδραση του R-DHAP σε ομάδες καθοριζόμενες από το κύτταρο προέλευσης. Η σύγκριση R-DHAP έναντι R-GDP έχει παρουσιασθεί προκαταρκτικά αλλά δεν έχει δημοσιευθεί ως πλήρες άρθρο.

Ο ρόλος του rituximab στη θεραπεία διάσωσης των DLBCL δεν είναι σαφώς διευκρινισμένος. Οποσδήποτε προσφέρει σημαντικό όφελος στους ασθενείς που δεν έχουν λάβει rituximab με τη θεραπεία πρώτης γραμμής<sup>49</sup>, αυτοί όμως οι ασθενείς πλέον δεν υπάρχουν. Το όφελος για τους ασθενείς που είναι ανθεκτικοί ή υποτροπιάζουν μετά το R-CHOP δεν είναι τεκμηριωμένο με τυχαιοποιημένες μελέτες. Παρ' όλα αυτά το rituximab θεωρείται αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας διάσωσης<sup>50,51</sup>.

Στη μελέτη CORAL, 396 ασθενείς με επιθετικά CD20+ Β-λεμφώματα ηλικίας 18-65 ετών (>95% DLBCL) τυ-

χαιοποιήθηκαν να λάβουν 3 κύκλους R-DHAP ή R-ICE, αμφοτέρωθεν ανά 21 ημέρες, και εν συνεχεία ΜΘ/ΑΜΑΑΚ, εφ' όσον ήταν χημειοευαίσθητοι<sup>50</sup>. Οι ασθενείς είχαν PS 0-1 και είτε δεν είχαν επιτύχει πλήρη ύφεση με τη θεραπεία πρώτης γραμμής είτε είχαν υποτροπιάσει. Η θεραπεία πρώτης γραμμής ήταν τύπου CHOP στη μεγάλη πλειοψηφία και περιείχε rituximab στο 62% των ασθενών. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν ίδια στα δύο σκέλη (R-ICE 64% - R-DHAP 63%), όπως και τα συνδυασμένα ποσοστά ταυτόχρονης ανταπόκρισης και επιτυχούς κινητοποίησης (52% και 55%). Τελικά 51% και 55% των ασθενών αντίστοιχα οδηγήθηκαν σε ΜΘ/ΑΜΑΑΚ. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς την ΕΕΕΝ (31% έναντι 42% στα 3 έτη, p=0.40) και τη συνολική επιβίωση (47% έναντι 51% στα 3 έτη, p=0.40). Για τους ασθενείς που τελικά υποβλήθηκαν σε ΜΘ/ΑΜΑΑΚ η 3-ετής ΕΕΕΝ ήταν 53%. Τα αποτελέσματα της μελέτης CORAL συνοψίζονται στον πίνακα 2 και παρέχουν επιπλέον σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη σημασία του χρόνου της υποτροπής/εξέλιξης νόσου και της χρήσης του rituximab στην πρώτη γραμμή θεραπείας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το R-ICE χορηγήθηκε ανά 3 εβδομάδες αντί του συνήθους διαστήματος των 2 εβδομάδων.

Στην πρόσφατα ανακοινωθείσα τυχαιοποιημένη με-

**Πίνακας 2.** Σύνοψη τυχαιοποιημένων μελετών για το ρόλο του ανοσοχημειοθεραπευτικού συνδυασμού διάσωσης προ της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ σε ασθενείς με επιθετικά Β-λεμφώματα, κυρίως DLBCL.

Μελέτη/Σκέλη	Ασθενείς (#)	Τοξικοί Θάνατοι (%)	Συνολική Ανταπόκριση (CR/CRu) (%)	Υποβλήθηκαν σε ΜΘ/ΑΜΑΑΚ (%)	ΕΣΕ (%)	ΣΕ (%)	Τοξικότητα
CORAL	Rituximab στην 1 <sup>η</sup> γραμμή 62%, DLBCL 96%				3-ετής	3-ετής	
R-DHAP	194	5	63 (40)	55	35	51	Περισσότερες μεταγγίσεις αιμοπεταλίων με R-DHAP (57%-35%), παρόμοια ποσοστά λοιμώξεων
R-ICE	202	3	64 (36)	52	26	47	
p-value					0.60	0.40	
NCIC CTG LY12	Rituximab στην 1 <sup>η</sup> γραμμή 67%, DLBCL 71%				4-ετής	4-ετής	
R-DHAP	619 συνολικά		44 (ΔΑ)	49	26	39	Τοξικότερο το R-DHAP: Νοσηλείες (30%-18%), Μεταγγίσεις αιμοπεταλίων (32%-18%), εμπύρετος ουδετεροπενία (23%-9%), βαθμού 3,4 τοξικότητα (61%-47%)
R-GDP			45 (ΔΑ)	52	26	39	
p-value					0.95	0.78	

ΔΑ: Δεν Αναφέρεται

λέτη NCIC CTG LY12<sup>51</sup>, 619 ασθενείς με επιθετικά λεμφώματα (71% DLBCL) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 2-3 κύκλους GDP ή DHAP, ενώ κατά τα 6 τελευταία από τα 8 έτη της μελέτης οι ασθενείς με Β-λεμφώματα έλαβαν και rituximab. Τουλάχιστον τα 2/3 των ασθενών είχαν λάβει rituximab ως μέρος της θεραπείας πρώτης γραμμής. Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των 2 σκελών ως προς κανένα καταληκτικό σημείο και συγκεκριμένα το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, το ποσοστό των ασθενών που προωθήθηκαν σε AMAAK, την EEN και τη συνολική επιβίωση. Η τοξικότητα του GDP ήταν μικρότερη με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4, λιγότερα επεισόδια εμπυρέτου ουδετεροπενίας, μεταγίσεις αιμοπεταλίων και εισαγωγές στο νοσοκομείο. Η πλήρης δημοσίευση της μελέτης αυτής αναμένεται με ενδιαφέρον.

### β. Προγνωστικοί Παράγοντες

Η μελέτη CORAL ανέδειξε 3 ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες που ήταν αναπαραγώγιμοι για όλα τα καταληκτικά σημεία (ποσοστά ύφεσης, EEN και ΣΕ)<sup>50</sup>: Την πρώιμη υποτροπή/εξέλιξη νόσου, οριζόμενη ως <12 μήνες από τη διάγνωση (να σημειωθεί η διαφορά του ορισμού σε σχέση με το λέμφωμα Hodgkin), τον υψηλό aaPI (2-3) κατά το χρόνο της υποτροπής και την προηγούμενη έκθεση στο rituximab. Οι δύο πρώτοι θα συνεχίσουν να βρίσκουν εφαρμογή σε μια εποχή που το rituximab χρησιμοποιείται πάντα στην πρώτη γραμμής θεραπείας, καθώς αφορούν χαρακτηριστικά της νόσου και του ασθενούς. Αντίθετα, η προηγούμενη έκθεση στο rituximab δεν έχει πλέον νόημα αλλά παρέχει πολύτιμα δεδομένα σχετικά με την πωχή έκβαση των ασθενών με πρώιμη εξέλιξη της νόσου μετά το R-CHOP, θέτει υπό ερώτηση το ρόλο του rituximab στη θεραπεία διάσωσης και τονίζει τη σημασία της ανεύρεσης νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Η χημειοευαισθησία στη θεραπεία διάσωσης αποτελεί επί της ουσίας προϋπόθεση για την προώθηση των ασθενών σε MΘ/AMAAK. Το βάθος της ύφεσης με τις συμβατικές μεθόδους δε φαίνεται να διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο, καθώς η απόλυτη διαφορά επιβίωσης μεταξύ των ασθενών που επιτυγχάνουν CR/CRu ή PR δεν ξεπερνά το 10%<sup>50</sup>. Η διενέργεια PET/CT πριν τη MΘ/AMAAK πιθανώς διαχωρίζει καλύτερα τους ασθενείς που είναι χημειοευαίσθητοι με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους, όπως συμβαίνει και στο λέμφωμα Hodgkin.

Το κύτταρο προέλευσης (βλαστικό κέντρο – GCC έναντι ενεργοποιημένου Β-κυττάρου - ABC), όπως προκύπτει τόσο από τον αλγόριθμο του Hans όσο και από τη γονιδιακή υπογραφή, φαίνεται ότι επηρεάζει την πρόγνωση της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου με την πρόγνωση

των GCB να υπερτερεί αυτής των ABC περιπτώσεων<sup>52</sup>. Κατά τρόπο ενδιαφέροντα η χορήγηση R-DHAP ωφέλιμο σε τα GCB-DLBCL, ενώ υπό R-ICE η πρόγνωση GCB και ABC νόσου ήταν παρόμοια. Οι παρατηρήσεις αυτές χρήζουν περαιτέρω επιβεβαίωσης σε προοπτικές μελέτες. Ανάλογα, η προσθήκη Bortezomib στη θεραπεία διάσωσης με da-EPOCH ωφέλιμο ιδιαίτερα τους ασθενείς με ABC-DLBCL<sup>53</sup>. Το κύτταρο προέλευσης πιθανώς θα επηρεάσει την επιλογή της θεραπευτικής στρατηγικής στο εγγύς μέλλον καθώς και άλλοι παράγοντες όπως η λευκαλδομίδα και το ibritinib φαίνεται ότι δρουν εκλεκτικά έναντι των ABC-DLBCL. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με tnc+ DLBCL δε διασώζονται σε ικανοποιητικό ποσοστό με τις προαναφερθείσες συμβατικές θεραπείες διάσωσης σε συνδυασμό με MΘ/AMAAK<sup>54</sup>.

### γ. Η MΘ/AMAAK στην εποχή της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan)

Η σημασία του PET/CT πριν τη MΘ/AMAAK αξιολογήθηκε σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη 105 ασθενών με υποτροπιάζον/ανθεκτικό DLBCL, που παρέμεναν ευαίσθητοι στη χημειοθεραπεία διάσωσης (77% σε συνδυασμό με Rituximab) και προωθήθηκαν σε MΘ/AMAAK<sup>55</sup>. Συνολικά, η 4-ετής EEN ήταν 49%. Το PET/CT παρέμεινε θετικό πριν τη MΘ/AMAAK στο 47% των ασθενών. Η 4-ετής EEN για τους ασθενείς με θετικό ή αρνητικό PET/CT πριν τη MΘ/AMAAK ήταν 32% έναντι 64% (p=0.0002). Η παραμονή θετικού PET/CT πριν τη MΘ/AMAAK ήταν ανεξάρτητος δυσμενής προγνωστικός παράγων αλλά δεν απέκλειε την επιτυχή έκβαση της MΘ/AMAAK στη συγκεκριμένη ομάδα χημειοευαίσθητων ασθενών με DLBCL. Η μικρή ομάδα (~10% των ασθενών) με θετικό PET/CT, ηλικία ≥60 ετών και «συμπτωματική» υποτροπή (συμπεριλαμβανομένου κάθε συμπτώματος αλλά και λεμφαδενοπάθειας ανακαλυφθείσας από τον ασθενή) δεν είχε καμία πιθανότητα ίασης με τη MΘ/AMAAK. Παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με τη σημασία του PET/CT προ της MΘ/AMAAK έχουν δημοσιευθεί και από άλλες ομάδες σε μικρότερες σειρές ασθενών.

### δ. Σχήματα Μεγαθεραπείας

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα προετοιμασίας είναι ο συνδυασμός BEAM(C) [καρμουςτίνη, κυταραβίνη, ετοποσίδη, μελφαλάνη (κυκλοφωσφαμίδη)] ή ο συνδυασμός TEAM με αντικατάσταση της καρμουςτίνης από thiotepa. Μια άλλη παραλλαγή του BEAM με αντικατάσταση της καρμουςτίνης από μπενδαμουστίνη (BeEAM) έχει πρόσφατα αναφερθεί με ικανοποιητικά

αποτελέσματα<sup>56</sup>. Συνδυασμοί ολόσωμης ακτινοβολίας με υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης +/- ετοποσίδης ή συνδυασμοί όπως το CBV (κυκλοφωσφαμίδη, καρμουστίνη, ετοποσίδη) είναι επίσης δόκιμοι αν και η χορήγηση ολόσωμης ακτινοβολίας δεν προτιμάται λόγω της αυξημένης τοξικότητας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ενσωμάτωση της ραδιοανοσοθεραπείας με <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) στο προπαρασκευαστικό σχήμα<sup>45</sup>. Σε μια μικρή τυχαίοποιημένη μελέτη 43 ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό CD20+ επιθετικό λέμφωμα (41/42 είχαν λάβει Rituximab στη θεραπεία πρώτης γραμμής, 31 είχαν DLBCL) αξιολογήθηκε η προσθήκη συμβατικής δόσης Zevalin στο BEAM την ημέρα -14 πριν την ΑΜΑΑΚ. Η 2-ετής ΕΕΕΝ ήταν καλύτερη αλλά όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το Z-BEAM έναντι του BEAM (59% έναντι 37%, p=0.20), η διαφορά όμως απέβη στατιστικά σημαντική στην πολυπαραγοντική ανάλυση και επιπλέον μεταφράστηκε σε διαφορά συνολικής επιβίωσης (91% έναντι 62%, p=0.05)<sup>57</sup>. Αντίθετα, σε άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη 113 ασθενών που συνέκρινε την προσθήκη συμβατικής δόσης <sup>131</sup>I tositumomab ή Rituximab στο BEAM, δεν παρατηρήθηκε καμμία διαφορά μεταξύ των δύο σκελών<sup>58</sup>. Δεδομένου ότι έχει αποδειχθεί ότι η προσθήκη υψηλότερων των συμβατικών δόσεων ραδιοανοσοθεραπείας στο προπαρασκευαστικό σχήμα είναι εφικτή<sup>59</sup>, το ζήτημα χρήζει περαιτέρω μελέτης.

### ε. Στρατηγικές Εδραίωσης/Συντήρησης μετά τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ

Δεδομένου ότι περίπου οι μισοί ασθενείς με DLBCL που θα υποβληθούν σε ΜΘ/ΑΜΑΑΚ τελικά θα υποτροπιάσουν, η ανάπτυξη στρατηγικών εδραίωσης ή συντήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος προσλαμβάνει ιδιαίτερη σημασία.

#### Συντήρηση με Rituximab

Στα πλαίσια της μελέτης CORAL, 242 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΜΘ/ΑΜΑΑΚ τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν είτε συντήρηση με Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ανά 8 εβδομάδες για 1 έτος ή καμία περαιτέρω θεραπεία<sup>60</sup>. Συνολικά, >50% των ασθενών παρέμειναν ελεύθεροι συμβάματος 4 έτη μετά την τυχαίοποίηση χωρίς καμμία απολύτως διαφορά μεταξύ όσων έλαβαν συντήρηση με Rituximab ή καμία περαιτέρω θεραπεία (52% έναντι 53% αντίστοιχα). Ένα νέο σημαντικό στοιχείο που προέκυψε από την υποανάλυση αυτή είναι η επίδραση του φύλου στην έκβαση μετά από συντήρηση με Rituximab. Φαίνεται λοιπόν ότι η συντήρηση με Rituximab δεν ωφελεί τους άρρενες >50 ετών με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (BMI <25 kg/m<sup>2</sup>) παρατήρηση συμβατή με ανάλογα ευρήματα

για την πρώτη γραμμή θεραπείας των DLBCL<sup>61</sup>. Αναλύοντας τα δεδομένα αντίστροφα, η συντήρηση με Rituximab απέδωσε ένα μη σημαντικό πλεονέκτημα ως προς την ελεύθερη συμβάματος επιβίωση στις θήλεις ασθενείς (4-ετής ΕΣΕ 70% έναντι 56%, p=0.24). Τα δεδομένα αυτά βασίζονται σε μη προσχεδιασμένες αναλύσεις υποομάδων και αφορούν περιορισμένους αριθμούς ασθενών, δημιουργούν όμως την υπόθεση ότι η συντήρηση με Rituximab αλλά και ενδεχομένως ένα διαφορετικό δοσολογικό σχήμα θα μπορούσε να ωφελεί συγκεκριμένες ομάδες ασθενών ανάλογα με το φύλο και τον BMI.

#### Συντήρηση με άλλους παράγοντες

Η συντήρηση με ιντερφερόνη μετά τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ δε φάνηκε να βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με λεμφώματα, παρ' ότι στη σχετική μελέτη ο πληθυσμός των ασθενών ήταν ετερογενής και δεν ήταν δυνατή η ανάλυση κατά ιστολογικό υπότυπο<sup>62</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη φάσης II, 66 ασθενείς (49 DLBCL, 4 λεμφώματα μεσοθωρακίου και 13 σε μετατροπή - 85% είχαν λάβει Rituximab στην πρώτη γραμμή) που, όντας χημειοευαίσθητοι στη θεραπεία διάσωσης, υποβλήθηκαν σε ΜΘ/ΑΜΑΑΚ, έλαβαν ακολούθως θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα Pidilizumab<sup>63</sup>. Το Pidilizumab στρέφεται εναντίον του μορίου PD-1 (Programmed Death-1), ένα μέλος της οικογένειας υποδοχέων B7, που εμπλέκεται στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης. Η επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου στους 16 μήνες ήταν 72% και μοιάζει ανώτερη της αναμενόμενης, παρ' ότι θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με πρώιμη πρόοδο νόσου, εντός δηλ. του διμήνου από τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ. Φαίνεται μάλιστα ότι η εφαρμογή του Pidilizumab εξάλειψε προγνωστική σημασία του PET scan. Προφανώς τα παραπάνω αποτελέσματα είναι προκαταρκτικά και χρήζουν αξιολόγησης σε τυχαίοποιημένες μελέτες.

#### Ακτινοθεραπεία

Η πρόγνωση των ασθενών που υποτροπιάζουν μετά από ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είναι πολύ πτωχή. Από τους 93 ασθενείς που υποτροπίασαν στη μελέτη CORAL, 25% έλαβαν ακτινοθεραπεία (πολλοί εξ' αυτών χωρίς άλλη θεραπεία) και 76% χημειοθεραπεία με ή χωρίς αλλογενή μεταμόσχευση. Πλήρεις υφέσεις επιτεύχθηκαν στο 23% και μερικές στο 15% των ασθενών, χωρίς να γίνεται μνεία στα αποτελέσματα της ακτινοθεραπείας. Οι μισοί ασθενείς υποτροπίασαν αποκλειστικά σε προηγούμενες προσβεβλημένες θέσεις. Εμπειρικά, η ακτινοθεραπεία πιθανώς θα μπορούσε να βοηθήσει μια πολύ καλά επιλεγμένη μειονότητα των ασθενών με εντοπισμένη ενεργό νόσο μετά τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ, όπως όμως και στο λέμφωμα Hodgkin, η συμβολή της στη μακροχρόνια έκβαση της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη<sup>64</sup>.



### στ. Η θέση της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ ως εδραίωση του αποτελέσματος της θεραπείας πρώτης γραμμής

Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες κατέδειξαν στο παρελθόν το όφελος της εδραίωσης της 1<sup>ης</sup> ύφεσης με ΜΘ/ΑΜΑΑΚ στα επιθετικά λεμφώματα, ιδίως στους ασθενείς ενδιάμεσου-υψηλού και υψηλού κινδύνου βάσει του aaPI. Οι μελέτες αυτές αφορούν την εποχή προ της εισαγωγής του Rituximab και περιελάμβαναν ποικίλες ιστολογικές κατηγορίες. Με την εισαγωγή του Rituximab, τα αποτελέσματα με τον συνδυασμό R-CHOP βελτιώθηκαν σημαντικά, ώστε να μην υπάρχει ικανού μεγέθους ομάδα ασθενών με DLBCL βάσει του IPI, η οποία να έχει πιθανότητα ίασης <50%<sup>2</sup>. Ενδεικτικά, σύμφωνα με τα δεδομένα από Ελληνικά Κέντρα, η πιθανότητα ίασης για τους ασθενείς με DLBCL <65 ετών και με aaPI 2 ή 3 είναι

περίπου 60% και 30% αντίστοιχα αλλά η ομάδα υψηλού κινδύνου (aaPI=3) αριθμεί <10% των ασθενών. Επιθετικότερη ανοσοχημειοθεραπεία χωρίς όμως ΜΘ/ΑΜΑΑΚ μπορεί ίσως να βελτιώσει την έκβαση ορισμένων ομάδων ασθενών<sup>65</sup>. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, η αξία της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ σε ασθενείς με aaPI 2 ή 3 έχει επανέλθει στο προσκήνιο<sup>66</sup> και αποτελεί αντικείμενο τυχαιοποιημένων μελετών.

Προς το παρόν το ανωτέρω ερώτημα έχει τεθεί σε 3 τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>67-69</sup>. Δυστυχώς η ετερογένεια των εν λόγω μελετών είναι εντυπωσιακή τόσο ως προς το σκέλος ελέγχου [CHOP-21 ± R<sup>68</sup>, R-CHOP-14 ή R-MegaCHOP-14<sup>67</sup>, R-CHOEP-14<sup>69</sup>] όσο και ως προς το προπαρασκευαστικό σχήμα της ΜΘ. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Αδρά, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η συμβατική ΜΘ/ΑΜΑΑΚ μπορεί να ωφελεί ως προς τον έλεγχο της νόσου αλλά όχι

**Πίνακας 3.** Σύνοψη τυχαιοποιημένων μελετών για το ρόλο της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ ως εδραίωσης της ανταπόκρισης στην ανοσοχημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής σε ασθενείς με επιθετικά Β-λεμφώματα, κυρίως DLBCL.

Μελέτη / Σκέλη	Ασθενείς (#), Rituximab (%)	Τοξικοί Θάνατοι (%)	Σύνολον Ασθενών		Ασθενείς Ενδιάμεσου- Υψηλού Κινδύνου (aaPI=2)		Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου (aaPI=3)	
			ΕΕΕΝ/ ΕΣΕ	ΣΕ	ΕΕΕΝ	ΣΕ	ΕΕΕΝ	ΣΕ
<b>SWOG 9704</b>	Rituximab 59%							
(R)-CHOP x 8	128**	2**	63*	73*	63**	75**	41**	64**
(R)-CHOP x 6 + HDT-ASCT	125**	5**	73*	77*	66**	70**	75**	82**
p-value			0.10	0.79	0.32	0.48	0.001	0.01
<b>DLCL04</b>	Rituximab 100%							
R-CHOP-14 x 8 ή R-MegaCHOP-14 x 6	200	2.5	59	78	63		46	
Ομοίως (x 4) + HDT-ASCT	199	4	70	81	74		59	
p-value			0.01	0.56	0.047		0.12	
<b>DSHNHL 2002-1**</b>	Rituximab 90%							
(R)-CHOEP-14	130	3	70	85	76	91	54	68
(R)-MegaCHOEP με 3 διαδοχικές ASCT	132	6	61	77	64	77	56	77
p-value			0.48	0.08	0.05	0.01	0.92	0.75

ΕΕΕΝ: Επιβίωση Ελεύθερη Εξέλιξης της Νόσου, ΕΣΕ: Ελεύθερη Συμβάματος Επιβίωση, ΣΕ: Συνολική Επιβίωση, aaPI: ape-adjusted International Prognostic Index

Τα σχήματα megaθεραπείας στις αναφερόμενες μελέτες έχουν ως εξής: SWOG 9704: TBI ή BEAM, DLCL04: R-υψηλές δόσεις Ara-C-Μιτοξανδρόνη-Δεξαμεθαζόνη και εν συνεχεία BEAM, DSHNHL 2002-1: R-MegaCHOEP με 3 διαδοχικές συλλογές και 3 επακόλουθες εγχύσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

\*Τα δεδομένα αφορούν μόνο την υποομάδα του 59% των ασθενών που είχαν λάβει Rituximab

\*\*Τα δεδομένα αφορούν το σύνολο των ασθενών, ανεξάρτητα από το εάν έλαβαν Rituximab ή όχι. Στη μελέτη DSHNHL 2002-1 αυτό είναι ελάχιστο, αφού 90% των ασθενών έλαβαν Rituximab. Στη μελέτη SWOG 9704 αναφέρεται ότι οι τάσεις είναι παρόμοιες και μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Rituximab σε μη προσχεδιασμένη ανάλυση χωρίς όμως να δίδονται ακριβή ποσοστά επιβίωσης.

ως προς τη συνολική επιβίωση έναντι εντατικοποιημένων μορφών του R-CHOP (R-CHOP-14 ή R-MegaCHOP-14), ενώ σε σύγκριση με το συμβατικό R-CHOP-21 ενδέχεται να αυξάνει τη συνολική επιβίωση στη μικρή υποομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου με aaIPI=3, εύρημα που πρέπει να αξιολογηθεί σε προοπτική μελέτη που να θέτει ευθέως το συγκεκριμένο ερώτημα.

## Πρωτοπαθές Λέμφωμα Μεσοθωρακίου από Μεγάλα Β-κύτταρα

Το PMLBCL αποτελεί ξεχωριστή κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα. Προ της εισαγωγής του rituximab στη θεραπευτική η πρόγνωση της νόσου ήταν πολύ επιφυλακτική. Πολλοί ερευνητές πρότειναν τη χορήγηση εντατικότερων του CHOP χημειοθεραπευτικών συνδυασμών (MACOP-B, da-EPOCH, πρωτόκολλα λεμφώματος Burkitt) με κατ' αρχήν καλύτερα αποτελέσματα χωρίς όμως να επιβεβαιωθούν σε τυχαίοποιημένες μελέτες<sup>70</sup>. Στα πλαίσια αυτά είχε χρησιμοποιηθεί και η εδραίωση του αποτελέσματος της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση με ανάλογα καλά αποτελέσματα<sup>70</sup>. Η υιοθέτηση του R-CHOP στη θεραπευτική του PMLBCL βελτίωσε κατά πολύ τα αποτελέσματα του CHOP και έθεσε υπό ερώτηση την αναγκαιότητα της επιθετικότερης χημειοθεραπείας<sup>3,71,72</sup>. Έτσι, στην εποχή της ανοσοχημειοθεραπείας, η εδραίωση του αποτελέσματος της θεραπείας πρώτης γραμμής με MΘ/ΑΜΑΑΚ δε συνιστάται.

Όπως και στα DLBCL, η MΘ/ΑΜΑΑΚ αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για το PMLBCL, όταν η νόσος είναι πρωτοπαθής ανθεκτική ή υποτροπιάσει, παραδοσιακά όμως θεωρείται ότι στις περιπτώσεις αυτές δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική. Σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα από τη χρήση του R-CHOP, η μακρά ΕΕΕΝ είναι περίπου 75-80% αλλά η συνολική επιβίωση 85-90%<sup>3</sup>. Αυτό σημαίνει ότι 40-50% των ασθενών που απαιτούν θεραπεία δεύτερης γραμμής τελικώς ιώνται με τη θεραπεία διάσωσης και ακολούθως MΘ/ΑΜΜΑΚ. Το σοβαρό κλινικό πρόβλημα με τη συγκεκριμένη υποομάδα έγκειται στο ότι, εάν οι ασθενείς δεν είναι ευαίσθητοι στην αρχική θεραπεία διάσωσης, τελικά δεν είναι ευαίσθητοι σε καμία θεραπεία και δε δύνανται να προωθηθούν σε MΘ/ΑΜΑΑΚ. Κατά συνέπεια, είτε θα πρέπει να υιοθετηθούν πρώτης γραμμής ανοσοχημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί που αποδεδειγμένα να υπερτερούν του R-CHOP, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πρωτοπαθής αντοχή και οι υποτροπές, είτε να ενσωματωθούν νέοι παράγοντες στη θεραπεία διάσωσης ώστε να αυξηθούν τα ποσοστά ανταπόκρισης.

Τέλος, αστηρά στο επίπεδο της καθ' ημέραν πράξης, θα πρέπει να γίνει σαφές ότι ο χαρακτηρισμός ενός PMLB-

CL ως ανθεκτικού θα πρέπει να βασίζεται στα συμβατικά κριτήρια ανταπόκρισης. Ασθενείς που ανταποκρίνονται με βάση τα συμβατικά ακτινολογικά κριτήρια αλλά παραμένουν PET/CT-θετικοί, μπορούν να επιτύχουν μακρές υφέσεις σε ποσοστό περίπου 65-70% με ακτινοβολία και μόνο. Η πιθανότητα αυτή αυξάνεται σημαντικά όταν η πρόσληψη είναι σχετικά μικρή (ενδεικτικά Deauville score 3 ή 4 ή SUVmax <5)<sup>72-74</sup>. Κατά συνέπεια, οι PET/CT-θετικοί αλλά ανταποκρινόμενοι ασθενείς δε θα πρέπει άκριτα να προωθούνται σε MΘ/ΑΜΑΑΚ, ιδιαίτερα δε όσοι έχουν σχετικά μικρές προσλήψεις. Τέλος, πολλές φορές το PET/CT εξακολουθεί να παραμένει ελαφρώς θετικό και μετά την ακτινοθεραπεία<sup>72,73</sup>. Κάτι τέτοιο δε θα πρέπει να οδηγεί σε MΘ/ΑΜΑΑΚ χωρίς την εμφάνιση επιδεινούμενης νόσου με τα συμβατικά κριτήρια ή την ιστολογική ανάδειξη εμμένουσας νόσου.

## Πρωτοπαθές Λέμφωμα ΚΝΣ από Μεγάλα Β-κύτταρα

Το PCNSL αποτελεί μία ακόμη ιδιαίτερη κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα μεταξύ των επιθετικών Β-λεμφωμάτων, που τυπικά έχει φαινότυπο ενεργοποιημένου Β-κυττάρου. Η ανατομική εντόπιση υπαγορεύει διαφορετική θεραπεία από τα DLBCL, καθώς απαιτεί χημειοθεραπεία με φάρμακα που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό<sup>4,75</sup>. Η κλασσική θεραπεία πρώτης γραμμής είναι ο συνδυασμός υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης και υψηλών δόσεων αρασιτίνης<sup>4</sup>. Ο ρόλος της ακτινοβολίας του εγκεφάλου αποτελεί αντικείμενο διερεύνησης αλλά εγκυμονεί κινδύνους σοβαρής νευρολογικής τοξικότητας. Τρέχουσες τυχαίοποιημένες μελέτες ενδεχομένως θα αποσαφηνίσουν κατά πόσον η εντατικοποίηση της θεραπείας με MΘ/ΑΜΑΑΚ στους σχετικά νεότερους ασθενείς μπορεί να εκτοπίσει την ακτινοθεραπεία ή/και να βελτιώσει τα αποτελέσματα. Προς το παρόν πάντως δε συνιστάται η εδραίωση της πρώτης ύφεσης με MΘ/ΑΜΑΑΚ ως κοινή πρακτική.

Σε ασθενείς με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσο η θεραπεία διάσωσης ακολουθούμενη από MΘ/ΑΜΜΑΚ μπορεί να επιφέρει ίση στους μισούς περίπου ασθενείς, πλην όμως με μη αμελητέα νευροτοξικότητα αλλά και περιμεταμοσχευτική θνητότητα. Μια τέτοια προσέγγιση σαφώς αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους σχετικά νέους ασθενείς, όπου μπορεί να εφαρμοσθεί<sup>75</sup>.

Ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει στην επιλογή του προπαρασκευαστικού σχήματος, καθώς τα φάρμακα που περιλαμβάνονται στον συνδυασμό BEAM δε διαπερνούν ικανοποιητικά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Έτσι προτιμάται η χρήση προπαρασκευαστικού σχήματος με 3 αλκυλιούντες παράγοντες, δηλ. βουσουλφάνη, thiotepa και κυκλοφωσφαμίδη ή καρμουςτίνη, thiotepa<sup>75</sup>.

## Επίλογος

Στο HL η θέση της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ αφορά την αντιμετώπιση της πρωτοπαθώς ανθεκτικής ή υποτροπιάζουσας νόσου, ιδανικά μετά από ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία διάσωσης. Οι χημειοανθεκτικοί ασθενείς έχουν πολύ περιορισμένες πιθανότητες ίασης με τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ. Ο ρόλος της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ ως εδραίωση της πρώτης ύφεσης έχει μελετηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες χωρίς να προκύψει όφελος<sup>8,9</sup>.

Στα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα, το PMLBCL και τους άλλους υποτύπους επιθετικών Β-λεμφωμάτων συμπεριλαμβανομένου του PCNSL, η κύρια θέση της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ και πάλι αφορά την αντιμετώπιση της πρωτοπαθώς ανθεκτικής ή υποτροπιάζουσας νόσου. Εδώ η ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία διάσωσης πρακτικά αποτελεί προϋπόθεση για την εφαρ-

μογή της μεθόδου καθώς οι πιθανότητες ίασης για τους χημειοανθεκτικούς ασθενείς με τη ΜΘ/ΑΜΑΑΚ είναι πρακτικά μηδενικές. Η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ απετέλεσε συνήθη επιλογή για την εδραίωση της πρώτης ύφεσης στα επιθετικά λεμφώματα ενδιάμεσο-υψηλού και υψηλού κινδύνου στην προ Rituximab εποχή. Με την εισαγωγή του Rituximab ο ρόλος της αναθεωρήθηκε και αποτελεί αντικείμενο κλινικών μελετών χωρίς να συνιστάται πλέον στη συνήθη κλινική πράξη.

Συμπερασματικά η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ μπορεί να διασώσει περίπου 50% και 30% των ασθενών με HL και DLBCL, αντίστοιχα. Φαίνεται ότι έχουμε φτάσει το όριο βελτίωσης της έκβασης με την διαδικασία αυτή. Περαιτέρω βελτίωση ενδεχομένως θα προκύψει από την ενσωμάτωση νέων «στοχευμένων» παραγόντων, η δράση των οποίων βασίζεται στη βιολογία του κυττάρου προέλευσης και των σηματοδοτικών μονοπατιών.

---

## Autologous stem cell transplantation in Hodgkin and aggressive B-cell lymphomas: Outcome, prognostic factors and future perspectives

by Theodoros P. Vassilakopoulos, Maria Moschogiannis, Maria K Angelopoulou

*Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Laikon General Hospital, Athens, Greece*

**ABSTRACT:** Hodgkin lymphoma (HL) and diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) are curable with 1st line therapy in 75% and 65% of the patients, while the corresponding figures for primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL) and primary CNS lymphoma (PCNSL) are 75-80% and 50%. Patients who fail 1st line treatment are candidates for high-dose therapy with autologous stem cell transplantation (HDT/ASCT), if permitted by age, performance status and comorbidities. HL: Although a minority of patients can be cured by conventional salvage therapy, salvage chemotherapy, stem cell collection and HDT/ASCT is the treatment of choice for most patients. HDT/ASCT is not indicated as consolidation of the 1st complete remission. On the contrary, the superiority of HDT/ASCT over conventional chemotherapy was demonstrated in 2 randomized trials for chemosensitive patients with relapsed/refractory disease. HDT/ASCT results in cure rates of 40-60% in this group. Major prognostic factors for the outcome of HDT/ASCT are the duration of the 1st remission, extranodal or advanced-stage disease at relapse/progression and chemosensitivity to salvage chemotherapy. Patients with a positive PET-scan prior to HDT/ASCT still have a considerable chance of cure, but their outcome is inferior to that of PET-negative patients. DLBCL: Approximately 50% of the patients are <65 years old, and are therefore eligible for HDT/ASCT in case of development of relapsed/refractory disease. Practically, HDT/ASCT is their only chance of cure, given the disappointing results of conventional salvage therapy. Independent prognostic factors in this setting include early relapse/progression (within 12 months from diagnosis), high aaIPI (2-3) at relapse/progression and prior exposure to rituximab. Several randomized trials had demonstrated the benefit of HDT/ASCT consolidation of 1st remission prior to the introduction of rituximab in patients with high-intermediate or high-risk IPI. This strategy was abandoned due to the improvement achieved by the introduction of R-CHOP, but is currently forming again the scientific question of several randomized trials. The persistence of PET positivity prior to HDT/ASCT is an independent adverse prognostic factor, but does not preclude a successful outcome in chemosensitive patients. PMLBCL: As in DLBCL, HDT/ASCT is the treatment of choice for primary refractory and relapsed disease. In the era of immunochemotherapy, HDT/ASCT is not indicated as consolidation of the 1st complete remission. PCNSL: Salvage therapy followed by HDT/ASCT may cure almost 50% of relapsed/refractory patients, although neurotoxicity and transplant-related mortality are not negligible. At

present, consolidation of 1st remission with HDT/ASCT is not indicated as routine practice. Conditioning regimens containing 3 alkylators are preferable (busulfan, thiotepa, cyclophosphamide), in order to ensure effective drug concentrations in the CNS. In conclusion, the improvement in the outcome of the above disease entities achieved by HDT/ASCT has now reached its upper limits. Further progress will probably result from the incorporation of novel targeted therapies, based on the origin and properties of the neoplastic cells and the understanding of important signaling pathways.

## Βιβλιογραφία

1. Βασιλακόπουλος ΘΠ, Μπούτσινας Γ, Σαρρής Α, Αγγελόπουλου ΜΚ. Λέμφωμα Hodgkin: Θεραπεία πρώτης γραμμής και προγνωστικοί παράγοντες. ΑΙΜΑ. 2012; 3: 212-230.
2. Βασιλακόπουλος ΘΠ, Μοσχογιάννη Μ, Αγγελόπουλου ΜΚ, Πάγκαλης ΓΑ. Επιθετικά Β-λεμφώματα. Σύγχρονη διάγνωση και προγνωστικά συστήματα. ΑΙΜΑ. 2013; 4:14-24.
3. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: The emerging standard of care. *Oncologist*. 2012; 17:239-249.
4. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009; 374:3512-3520.
5. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21:266-272.
6. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, et al. Hodgkin's lymphoma in first relapse following chemotherapy or combined modality therapy: analysis of outcome and prognostic factors after conventional salvage therapy. *Eur J Haematol*. 2002; 68:289-298.
7. Josting A, Nogova L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23:1522-1529.
8. Federico M, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica/The Hematology J*. 2008; doi:10.3324/haematol.13484.
9. Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, et al. Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma – 3 cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Five-year results of a randomized trial on behalf of the GOELAMS group. *Cancer*. 2008; 113: 3323-3330.
10. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993; 341:1051-1054.
11. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:2065-2071.
12. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. Société Française de Greffe de Moëlle. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20:21-26.
13. Lazarus HM, Loberiza FR Jr, Zhang MJ, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27:387-396.
14. Sureda A, Arranz R, Iriando A, et al. Grupo Español de Linformas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linformas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2001; 19:1395-1404.
15. Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d' Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20:467-475.
16. Stiff PJ, Unger JM, Forman SJ, et al. The value of augmented preparative regimens combined with an autologous bone marrow transplant for the management of relapsed or refractory Hodgkin disease: a Southwest Oncology Group phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003; 9:529-539.
17. Czyz J, Dziadziuszko R, Knopinska-Postuszuy W, et al. Outcome and prognostic factors in advanced Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a study of 341 patients. *Ann Oncol*. 2004; 15:1222-1230.
18. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007; 109:2481-2489.
19. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008; 19:1312-1319.
20. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, et al. GELA/SFGM Study Group. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/

- refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol.* 2008; 26:5980-5987.
21. Josting A, Müller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28:5074-5080.
  22. Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. *Br J Haematol.* 2011; 153:358-363.
  23. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: A new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007; 92:35-41.
  24. Tsirkinidis P, Vassilakopoulos T, Tsopra O, et al. ESHAP vs IGEV as salvage and mobilizing regimens in relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). *Haematologica/The Hematology Journal [abstract].* 2010; 95(s2):368. Abstract 885.
  25. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012; 119:1665-1670.
  26. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: Results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2187-2203.
  27. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011; 118:5119-5125.
  28. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol.* 2010; 85:320-324.
  29. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30:2183-2189.
  30. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK. Advanced and relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: What has been achieved during the last 50 years. *Semin Hematol.* 2013; 50:4-14.
  31. Chen R, Palmer J, Siddiqi T, et al. Brentuximab vedotin as first line salvage therapy in relapsed/refractory HL. *Blood* 2012; 120: #3699 [abstract].
  32. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2004; 124:645-652.
  33. Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemo-therapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J Clin Oncol.* 1999; 17:3101-3109.
  34. Gopal AK, Metcalfe TL, Gooley TA, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: the Seattle experience. *Cancer.* 2008; 113:1344-1350.
  35. Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, et al. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide +/- cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood.* 1994; 83:1193-1199.
  36. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001; 97:616-623.
  37. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol.* 2002; 20:221-230.
  38. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011; 365:203-212.
  39. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17:1646-1652.
  40. Angelopoulou M, Moschogiannis M, Rondogianni P, et al. The prognostic significance of PET scan before and after high dose therapy and autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL) patients [abstract]. *Haematologica.* 2012; 97(s1):178. Abstract 443.
  41. Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD, et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. *Br J Haematol.* 2010; 148:890-897.
  42. Pezner RD, Nademanee A, Niland JC, Vora N, Forman SJ. Involved field radiation therapy for Hodgkin's disease autologous bone marrow transplantation regimens. *Radiother Oncol.* 1995; 34:23-29.
  43. von Tresckow B, Skotnicki A, Lisukov I, et al. A phase III randomized, double blind, placebo controlled multi-center study of panobinostat for maintenance of response in patients with Hodgkin lymphoma who are at risk for relapse after high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant: Final results after early trial discontinuation [abstract]. *Haematologica.* 2013; 98(s1):47. Abstract P137.
  44. Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res.* 2011; 17:6428-6436.
  45. Gisselbrecht C. Is there any role for transplantation in the rituximab era for diffuse large B-cell lymphoma? *Hematology. Am Soc Hematol Educ Programm Book.* 2012; 2012:410-416.
  46. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Programm Book.* 2011; 2011:498-505.
  47. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 87:146-171.

48. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995; 333:1540-1545.
49. Vellenga E, van Putten WLJ, van't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20<sup>+</sup> NHL: A prospective randomized HOVON trial. *Blood*. 2008; 111:537-543.
50. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4184-4190.
51. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Hematol Oncol*. 2013; 31(Suppl.1): 125(abstr. 085).
52. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center / activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: A Bio-CORAL study. *J Clin Oncol*. 2011; 29:4079-4087.
53. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2009; 113:6069-6076.
54. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, et al. MYC<sup>+</sup> diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2012; 119:4619-4624.
55. Armand P, Welch S, Kim HT, et al. Prognostic factors for patients with diffuse large B cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the positron emission tomography era. *Br J Haematol*. 2013; 160:608-617.
56. Martin A, Redondo AM, Valcarcel D, et al. Bendamustine as part of conditioning regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with aggressive lymphomas: A phase 2 study from Spanish GELTAMO group. *Hematol Oncol*. 2013; 31(Suppl.1):102 (abstr. 020).
57. Shimoni A, Avivi I, Rowe JM, et al. A randomized study comparing Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. *Cancer*. 2012; 118:4706-4714.
58. Vose JM, Carter SL, Burns LJ, et al. Randomized phase III trial of 131iodine-tositumomab (Bexxar)/carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan (BEAM) vs rituximab/BEAM and autologous stem cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): no difference in progression-free (PFS) or overall survival (OS) [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; 118:661.
59. Winter JN, Inwards DJ, Spies S, et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan doses calculated to deliver up to 15 Gy to critical organs may be safely combined with high-dose BEAM and autologous transplantation in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27:1653-1659.
60. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20<sup>+</sup> diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4462-4469.
61. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Papageorgiou S, et al. Evaluation of the prognostic significance of the body mass index (BMI) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) receiving rituximab-CHOP (R-CHOP) or similar immunochemotherapy [abstract]. *Haematologica / The Hematology J*. 2013; 98(s1):140. Abstract 327.
62. Bosly A, Grigg A, Holte H, et al. A randomized study of interferon  $\alpha$ -2b versus no treatment as consolidation after high dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsed lymphoma. *Oncologist*. 2013; 18:1189.
63. Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: Results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31:4199-4206.
64. Biswas T, Dhakal S, Chen R, et al. Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77:79-85.
65. Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378:1858-1867.
66. Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica*. 2011; 96:1136-1143.
67. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, et al. Rituximab dose-dense chemotherapy followed by intensified high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC+ASCT) significantly reduces the risk of progression compared to standard rituximab dose-dense chemotherapy as first line treatment in young patients with high-risk (aa-IP1 2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Final results of phase III randomized trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood*. 2012; 120:688 (abstract).
68. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369:1681-1690.
69. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: An open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. 2012; 13:1250-1259.
70. Zinzani P-L, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemo-

- therapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica*. 2002; 87:1258-1264.
71. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol*. 2011; 22:664-670.
72. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 368:1408-1416.
73. Vassilakopoulos TP, Pangalis G, Masouridis S, et al. PET-Scan for response assesment after Rituximab-CHOP (R-CHOP) in primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): Prognostic significance and implications for subsequent radiotherapy (RT). *Haematologica/The Hematology J*. 2011; 96(Suppl 2):391.
74. Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, et al. PET/CT response analysis in primary mediastinal diffuse large B-cell lymphoma (PMBL): Results of the IELSG-26 study. 4<sup>th</sup> International Workshop on PET in Lymphoma, Menton, France, Oct 4-5<sup>th</sup> 2012, abstract B7, page 27.
75. Ferreri AJM. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011; 118:510-522.