Διάχυτο Λέμφωμα από Μεγάλα Β-Κύτταρα, μη Περαιτέρω Ταξινομούμενο: Πρόγνωση και Θεραπεία

Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος[1], Μαρία Μοσχογιάννη[2], Μαρία Αγγελοπούλου[1], Γεράσιμος Α. Πάγκαλης[2]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL) αποτελούν το συχνότερο υπότυπο μη-Hodgkin λεμφώματος. Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας των DLBCL με αποτέλεσμα την κατάταξή τους σε αυτά που προέρχονται από το βλαστικό κέντρο (GCB) και αυτά που προέρχονται από ενεργοποιημένα Β-κύτταρα (ABC). Η ενσωμάτωση του Rituximab στον συνδυασμό CHOP (R-CHOP) στις αρχές της προηγούμενης 10ετίας προκάλεσε επανάσταση στη θεραπευτική των DLBCL αυξάνοντας τα ποσοστά ίασης και μακράς επιβίωσης και επιτάσσοντας την επανεξέταση των ήδη γνωστών προγνωστικών παραγόντων καθώς και των πιθανών μεθόδων περαιτέρω βελτίωσης του αποτελέσματος. Μετά την επικράτηση του R-CHOP δεν έχει υπάρξει κάποιος ακόμη καλύτερος θεραπευτικός συνδυασμός που να έχει υιοθετηθεί στην κλινική πράξη κατά την τελευταία 15ετία. Η πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας των DLBCL έχει αποδώσει και νέους παράγοντες με κλινική αποτελεσματικότητα, οι οποίοι ελπίζεται ότι σύντομα θα βελτιώσουν ακόμη περισσότερο την έκβαση των ασθενών. Πέραν τούτων, η παρούσα ανασκόπηση πραγματεύεται και τις θεραπευτικές επιλογές 1ης γραμμής για ασθενείς >80 ετών με ελάττωση των δόσεων της χημειοθεραπείας (R-mini-CHOP) και ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο (αντικατάσταση της δοξορουβικίνης από γεμσιταβίνη ή ετοποσίδη), το ρόλο της ακτινοθεραπείας καθώς και τον κίνδυνο υποτροπής στο κεντρικό νευρικό σύστημα και τους δυνητικούς τρόπους αποτροπής της.

Haema 2017; 8(1): 18-38 Copyright EAE

Εισαγωγή

Τα μη περαιτέρω ταξινομούμενα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL-NOS) αποτελούν μακράν την πολυπληθέστερη ομάδα επιθετικών Β-λεμφωμάτων. Όπως αναπτύσσεται στο σχετικό άρθρο περί παθολογικής ανατομικής, θα πρέπει να διαχωρίζονται από άλλους τύπους λεμφωμάτων από μεγάλα Β-κύτταρα, όπως το πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου και άλλες σπανιότερες οντότητες, που αναπτύσσονται σε δύο ξεχωριστά κεφάλαια του παρόντος τεύχους. Πέραν των DLBCL-NOS, στα DLBCL κατατάσσονται και το πλούσιο σε Τ-κύτταρα και ιστιοκύτταρα LBCL (THCRLBCL), το πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ από μεγάλα Β-κύτταρα (primary CNS large B-cell lymphoma – PCNSL), το πρωτοπαθές δερματικό DLBCL τύπου ποδός (primary cutaneous DLBCL leg type – pcDLBCL-LT) και το EBV+ DLBCL των ηλικιωμένων (EBV+ DLBCLe)[1]. Η θεραπευτική αντιμετώπιση που περιγράφεται στο παρόν κεφάλαιο αφορά τόσο τα DLBCL-NOS όσο και τα THCRLBCL, pcDLBCL-LT και EBV+ DLBCLe. Αντίθετα, τα PCNSL απαιτούν ειδικούς χειρισμούς και περιγράφονται σε ξεχωριστό κεφάλαιο.

Από τις αρχές της προηγούμενης 10ετίας απεδείχθη ότι τα DLBCL-NOS κατατάσσονται σε 2 μοριακά χαρακτηρισμένες κατηγορίες με βάση την ανάλυση γονιδιακής έκφρασης με μικροσυστοιχίες (Gene Expression Profiling – GEP): Αυτά που προέρχονται από τα κύτταρα των βλαστικών κέντρων (Germinal Center B-cells; GCB) και αυτά που προέρχονται από ενεργοποιημένα Β-κύτταρα (Activated B-Cells; ABC)[2,3]. Η δεύτερη κατηγορία είχε σαφώς χειρότερη πρόγνωση προ της εισαγωγής του rituximab[2,3] αλλά η διαφορά φαίνεται ότι διατηρείται και στην εποχή

[1]Αιματολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών,
[2]Αιματολογική Κλινική Ιατρικού Κέντρου Ψυχικού
Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Θεόδωρος Π. Βασιλακόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας, Αιματολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό», Τηλ.: 213 2061706, e-mail: theopvass@hotmail.com; tvassilak@med.uoa.gr

του rituximab[4-6]. Οι δύο αυτές κατηγορίες δεν μπορούν να διαχωρισθούν μορφολογικά, παρ' ότι τα «ανοσοβλαστικά» λεμφώματα εμπίπτουν συχνότερα στην κατηγορία ABC. Παρ' ότι έχουν ήδη δημοσιευθεί δεδομένα μοριακής ταξινόμησης σε υλικό παραφίνης[7-10], οι μοριακές τεχνικές δεν έχουν εφαρμοσθεί προς το παρόν στην κλινική πράξη. Για το λόγο αυτό έχουν καταβληθεί επανειλημμένες προσπάθειες προσέγγισης της μοριακής ταξινόμησης με τη συμβατική ανοσοϊστοχημεία. Ο πρώτος αλγόριθμος που περιγράφηκε για το σκοπό αυτό είναι ο αλγόριθμος Hans που βασίζεται στην έκφραση των δεικτών CD10, bcl-6 και MUM-1/IRF4[11]. Η συμφωνία με τη μοριακή ταξινόμηση είναι της τάξεως του 86-87% σε καμμία όμως περίπτωση δεν είναι απόλυτη[12]. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν στη συνέχεια και διάφοροι άλλοι αλγόριθμοι, γενικά πιο σύνθετοι, όπως αυτοί των Tally[12], Choi[13] (αξιολόγηση CD10, MUM-1, GCET, FOXP1 και είτε bcl-6 είτε LMO2 αντίστοιχα[12,13]), Muris, Nyman, Natkuman[12]. Παρ'ότι ο αλγόριθμος Tally εμφανίζει το υψηλότερο ποσοστό συμφωνίας με τη μοριακή ταξινόμηση (93%)[12], ο αλγόριθμος Hans παραμένει ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος.

Τρέχοντες προγνωστικοί παράγοντες και προγνωστικά συστήματα

Το προγνωστικό σύστημα που ομόφωνα εφαρμόζεται από το 1993 για τα επιθετικά λεμφώματα είναι ο διεθνής προγνωστικός δείκτης (International Prognostic Index-IPI)[14]. Με βάση 5 δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (ηλικία >60 ετών, στάδιο III/IV, κατάσταση ικανότητος (PS) ≥2, προσβολή ≥2 εξωλεμφαδενικών θέσεων και αυξημένη LDH), ο IPI λαμβάνει τιμές από 0 έως 5 και ορίζει 4 ομάδες κινδύνου, οι οποίες αναδεικνύουν ομάδες ασθενών με κλινικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση (Πίνακας 1). Ο IPI μπορεί να τροποποιηθεί αναλόγως της ηλικίας των ασθενών (≤ ή >60 ετών), οπότε χρησιμοποιείται ο IPI προσαρμοσμένος στην ηλικία (age-adjusted IPI ή aaIPI), που πλέον λαμβάνει τιμές από 0 έως 3, αξιολογώντας 3 από τις ανωτέρω παραμέτρους (στάδιο III/IV, PS ≥2 και αυξημένη LDH) και επίσης ορίζει 4 ομάδες κινδύνου.

Ο IPI προήλθε από την ανάλυση της έκβασης 2031 ασθενών που είχαν λάβει συμβατική χημειοθεραπεία χωρίς Rituximab και έπασχαν από επιθετικά λεμφώματα, όχι όμως αποκλειστικά DLBCL[14]. Η εισαγωγή του Rituximab στη θεραπευτική των DLBCL όχι μόνο βελτίωσε τα αποτελέσματα και την επιβίωση αλλά και επισκίασε τη σημασία διαφόρων προγνωστικών παραγόντων του παρελθόντος. Έτσι, τα ποσοστά επιβίωσης στις 4 ομάδες του IPI αυξήθηκαν και το εύρος της διαφοράς μεταξύ βελτίστης και χειρίστης ομάδος ελαττώθηκε. Παρ' όλα αυτά ο IPI εξακολουθεί να έχει προγνωστική σημασία στην εποχή του R-CHOP με τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης των 4 ομάδων να ποικίλλουν μεταξύ 43-54% και 84-90% (Πίνακας 1)[15-18].

Στην εποχή του Rituximab, η ομάδα του Vancouver έδειξε ότι ο IPI μπορεί να βελτιωθεί απλά και μόνο με την αναδιάταξη των ομάδων ανάλογα με τον αριθμό των δυσμενών προγνωστικών παραγόντων[16]. Στον Revised IPI (R-IPI)[16] η ομάδα υψηλού κινδύνου περιλαμβάνει και τους ασθενείς με IPI=3, αναδεικνύεται μια ομάδα πολύ

Πίνακας 1. Ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (IPI) για τα επιθετικά Β-λεμφώματα. Ο IPI λαμβάνει τιμές 0-5 ανάλογα με τον αριθμό των κάτωθι 5 δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, οι οποίοι προσμετρώνται ισότιμα: Ηλικία >60 ετών, Στάδιο νόσου III/IV, Κατάσταση φυσικής ικανότητος ≥2, Αυξημένη LDH, Προσβολή ≥2 εξωλεμφαδενικών θέσεων.

		CHOP & ισοδύναμα (Μελέτη IPI, n=2031)[14]		R-CHOP & ισοδύναμα (NCCN, n=1650)[18]		R-CHOP & ισοδύναμα (Vancouver, n=1138)[18]		R-CHOP & ισοδύναμα (Ελλάδα, n=632)*[17]	
Ομάδα κινδύνου	**Τιμές IPI**	**Ασθενείς (%)**	**5-ετής ΣΕ**	**Ασθενείς (%)**	**5-ετής ΣΕ**	**Ασθενείς (%)**	**5-ετής ΣΕ**	**Ασθενείς (%)**	**5-ετής ΣΕ**
Χαμηλού	0-1	35	73%	38	90%	33	84%	44	90%
Χαμηλού-ενδιαμέσου	2	27	51%	26	77%	24	72%	21	75%
Υψηλού-ενδιαμέσου	3	22	43%	22	62%	22	54%	22	60%
Υψηλού	4-5	16	26%	14	54%	21	43%	14	49%

* Επικαιροποιημένα αποτελέσματα

χαμηλού κινδύνου με IPI=0, ενώ οι ασθενείς με IPI=1 ή 2 κατατάσσονται σε μια ενδιάμεση ομάδα με καλή πρόγνωση. Τα δεδομένα από τη χώρα μας επιβεβαιώνουν τον R-IPI ταυτιζόμενα με αυτά του Vancouver. Παρ' όλα αυτά, ο αναθεωρημένος αυτός δείκτης δεν έχει μεταφερθεί στην κλινική πράξη. Η εφαρμογή του IPI και του R-IPI σε ασθενείς που έλαβαν R-CHOP σε Ελληνικά Κέντρα δίδεται στον πίνακα 1 και την εικόνα 1 (α και β).

Πολύ πρόσφατα δημοσιεύθηκε μια ακόμη προσπάθεια βελτίωσης του IPI με τη δημιουργία του NCC-IPI[18], ο οποίος εισάγει την περαιτέρω διαβάθμιση της ηλικίας και της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) του ορού και αποδίδει σημασία όχι πλέον στον αριθμό αλλά σε συγκεκριμένες εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις. Έτσι, η ηλικία λαμβάνει 0, 1, 2 ή 3 μονάδες (<40, 41-60, 61-75, >75 ετών), η LDH 0, 1 ή 2 (φυσιολογική, έως και 3πλάσια ή πάνω από 3πλάσια του ανωτάτου φυσιολογικού ορίου), το στάδιο III/IV λαμβάνει 1 μονάδα, το PS 2-4 ομοίως και μία ακόμη μονάδα λαμβάνει η παρουσία μίας ή περισσοτέρων ειδικών εξωλεμφαδενικών εστιών (μυελός, ΚΝΣ, ήπαρ, γαστρεντερικό, πνεύμων). Ο NCCN-IPI λαμβάνει τιμές από 0 έως 8 και ομαδοποιείται σε 4 ομάδες κινδύνου: χαμηλού με 0-1 μονάδες, χαμηλού-ενδιαμέσου με 2-3, ενδιαμέσου-υψηλού με 4-5 και υψηλού με 6-8. Η 5-ετής επιβίωση ανάλογα με την ταξινόμηση NCCN-IPI στην αρχική σειρά ασθενών καθώς και σε σειρά επαλήθευσης δίδεται στον πίνακα 2[18,19].

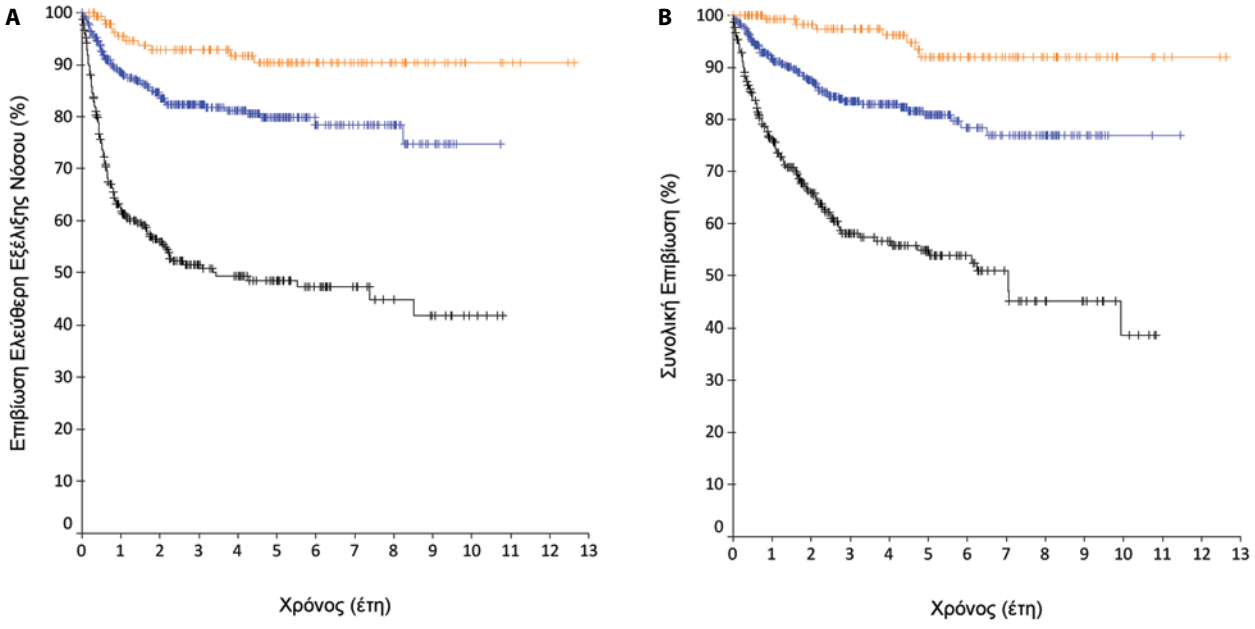
Μπορεί ο IPI να βελτιωθεί ή να αντικατασταθεί;

Αν και παραμένει ο μόνος κοινής αποδοχής τρόπος διαστρωμάτωσης των ασθενών με DLBCL, είναι σαφές ότι στην εποχή του Rituximab ο IPI αδυνατεί να ξεχωρίσει αναπαραγώγιμα μια ικανού μεγέθους ομάδα ασθενών με δυσμενή πρόγνωση (π.χ. μακρά επιβίωση σαφώς <50%), ώστε να είναι κατάλληλη για ένταξη σε κλινικές μελέτες τροποποίησης ή εντατικοποίησης της θεραπείας πρώτης γραμμής. Στην προσπάθεια βελτίωσης του IPI έχουν μέχρι σήμερα περιγραφεί πολλοί προγνωστικοί δείκτες που συμβάλλουν στην καλύτερη πρόβλεψη της έκβασης της νόσου, τόσο συμβατικοί όσο και βιολογικοί.

Συμβατικοί Προγνωστικοί Δείκτες

Πολλοί συμβατικοί κλινικοεργαστηριακοί δείκτες, οι περισσότεροι εκ των οποίων αντανακλούν το φορτίο και τη βιολογική συμπεριφορά της νόσου, έχουν αναδειχθεί ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες σε πολυπαραγοντική ανάλυση αλλά δεν έχουν ενσωματωθεί στην κλινική πράξη.

Η μέγιστη διάμετρος της νόσου φαίνεται ότι έχει προγνωστική σημασία και θα πρέπει να καταγράφεται[20]. Το καλύτερο διαχωριστικό όριο δεν είναι σαφές καθώς ο συμβατικός ορισμός της ογκώδους νόσου απαιτούσε μάζα ≥10 εκ, η MInT trial ανέδειξε τη δυσμενή προγνω-



Εικόνα 1. Επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου (Α) και συνολική επιβίωση (Β) για 632 Έλληνες ασθενείς με DLBCL: Οι ανωτέρω καμπύλες αφορούν τους ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου (IPI=0), οι ενδιάμεσες τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (IPI=1 ή 2) και οι κατώτερες τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (IPI=3-5).

Πίνακας 2. Ο NCCN Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (NCCN-IPI) για τα επιθετικά Β-λεμφώματα. Ο NCCN-IPI λαμβάνει τιμές 0-8 ανάλογα με τη βαθμονόμηση αριθμό των κάτωθι 5 δυσμενών προγνωστικών παραγόντων: Η ηλικία λαμβάνει 0, 1, 2 ή 3 μονάδες (<40, 41-60, 61-75, >75 ετών), η LDH 0, 1 ή 2 (φυσιολογική, έως και 3πλάσια ή πάνω από 3πλάσια του ανωτάτου φυσιολογικού ορίου), το στάδιο III/IV λαμβάνει 1 μονάδα έναντι 0 των σταδίων I/II, το PS 2-4 ομοίως έναντι 0 του PS 0-1 και μία ακόμη μονάδα λαμβάνει η παρουσία μίας ή περισσοτέρων ειδικών εξωλεμφαδενικών εστιών (μυελός, ΚΝΣ, ήπαρ, γαστρεντερικό, πνεύμων) έναντι 0 επί παρουσίας κάθε άλλης ή απουσίας εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων.

		R-CHOP & ισοδύναμα (NCCN, n=1650)[18]		R-CHOP & ισοδύναμα (Vancouver, n=1138)[18]		R-CHOP & ισοδύναμα (Αυστρία, n=499)[17]	
Ομάδα κινδύνου	**Τιμές NCCN-IPI**	**Ασθενείς (%)**	**5-ετής ΣΕ**	**Ασθενείς (%)**	**5-ετής ΣΕ**	**Ασθενείς (%)**	**5-ετής ΣΕ**
Χαμηλού	0-1	19	96%	12	96%	9	94%
Χαμηλού-ενδιαμέσου	2-3	42	82%	37	77%	40	77%
Υψηλού-ενδιαμέσου	4-5	31	64%	37	56%	38	56%
Υψηλού	6-8	8	33%	14	38%	13	32%

στική σημασία των μαζών >7.5 εκ. σε νέους ασθενείς με DLBCL και IPI ≤1[21] κλπ. Η εντόπιση της νόσου στο μυελό των οστών, φαίνεται ότι έχει περαιτέρω του σταδίου IV δυσμενή προγνωστική σημασία, αυτό όμως αφορά μόνο τους μισούς περίπου ασθενείς, οι οποίοι έχουν διήθηση του μυελού από μεγάλα κύτταρα (concordant) και όχι αυτούς στους οποίους παρατηρείται ασύμφωνη μορφολογία (λέμφωμα από μικρά κύτταρα) συγκριτικά με εκείνη του λεμφαδένος[22]. Ο βαθμός αύξησης της LDH προσδίδει περαιτέρω προγνωστική σημασία και ενσωματώθηκε στον NCCN-IPI[18,23]. Ανεξάρτητη προγνωστική σημασία έχει αποδοθεί και στην παρουσία λεμφοκυτταροπενίας κατά τη διάγνωση με διάφορα διαχωριστικά όρια[24-26], ενώ προσφάτως αναδείχθηκε ο δυσμενής ρόλος του ελαττωμένου λόγου λεμφοκυττάρων/μονοκυττάρων του αίματος[27,28], που φαίνεται να είναι ανεξάρτητος τόσο του IPI όσο και της κυτταρικής προέλευσης της νόσου[29]. Ανεξάρτητη προγνωστική σημασία από τον IPI έχει επίσης αποδοθεί στην αναιμία, την υπολευκωματιναιμία, την αύξηση της β_2-μικροσφαιρίνης και την αύξηση των ελαφρών αλύσων ανοσοσφαιρίνης στον ορό[30].

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι το άρρεν φύλο αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα στην εποχή του Rituximab[31,32] λόγω της ταχύτερης κάθαρσης του Rituximab στους ηλικιωμένους άρρενες, με δυνητικά μικρότερη έκθεσή τους στο φάρμακο[33]. Τέλος πρόσφατη μελέτη σε καθ' υπεροχήν ηλικιωμένους άνδρες (με ή χωρίς Rituximab) υποδεικνύει ότι οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι έχουν πιθανώς καλύτερη έκβαση[34]. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται στην εποχή του Rituximab σε ανεξάρτητες σειρές ασθενών[35-37], αν και όχι σε όλες[38], και φαίνεται να περιορίζεται στους ηλικιωμένους άρρενες[35,37]. Η ερμηνεία παραμένει ασαφής. Οι δύο τελευταίοι προγνωστικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τη θεραπευτική στρατηγική απ' ευθείας, χωρίς να απαιτείται η ενσωμάτωσή τους σε προγνωστικά συστήματα. Π.χ. φαίνεται ότι οι ηλικιωμένοι άρρενες ωφελούνται λιγότερο από την προσθήκη συμβατικών δόσεων Rituximab στο CHOP σε σχέση με ηλικιωμένες γυναίκες[32], παρατήρηση που δικαιολογεί τη δοκιμή χορήγησης υψηλότερων δόσεων ή Rituximab ως θεραπείας συντήρησης[39,40]. Προφανώς, τέτοιες τροποποιήσεις θα απαιτήσουν σειρά αξιόπιστων κλινικών μελετών.

Βιολογικοί Προγνωστικοί Δείκτες

Πολλοί βιολογικοί προγνωστικοί δείκτες είχαν αποδειχθεί σημαντικοί στην προ του Rituximab εποχή. Με την εισαγωγή του Rituximab η προγνωστική αξία όλων των δυνητικών προγνωστικών παραγόντων όφειλε να επαναξιολογηθεί, καθώς πολλοί εξ' αυτών έπαυσαν να είναι σημαντικοί είτε λόγω δυσκολίας στην ανάδειξή τους για στατιστικούς λόγους (μικρότερος αριθμός συμβαμάτων) είτε για πραγματικούς λόγους σχετιζόμενους με υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς. Αν και εξαιρετικά ενδιαφέροντες, οι βιολογικοί προγνωστικοί παράγοντες δεν έχουν αξιοποιηθεί στη καθ' ημέρα πράξη λόγω της αναδρομικής φύσης των σχετικών μελετών, της απουσίας επαλήθευσης σε προοπτικές μελέτες, της χρήσης ποικίλων μη προτυπωμένων μεθόδων καθώς και διαφορετικών ουδών (cutoff) για τον ορισμό της θετικότητος αλλά και της διενέργειας πολυπαραγοντικής ανάλυσης χωρίς

να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι βιολογικοί δείκτες. Παρ' όλα αυτά φαίνεται ότι οι βιολογικοί δείκτες και κυρίως η προέλευση του νεοπλασματικού κυττάρου μπορεί σύντομα να έχουν αντανάκλαση στη θεραπευτική στρατηγική, όπως αναλύεται παρακάτω.

Κύτταρο Προέλευσης (GCB έναντι ABC)

Η προέλευση του νεοπλασματικού κυττάρου από ABC, όπως προσδιορίζεται βάσει της γονιδιακής υπογραφής με τη μέθοδο των μικροσυστοιχιών, αποτελεί ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα και στην εποχή του Rituximab. Δυστυχώς, η κατάταξη των DLBCL με τη μεθοδολογία αυτή είναι αδύνατη στην καθ' ημέρα πράξη, διότι απαιτεί φρεσκοκατεψυγμένους ιστούς και είναι εξαιρετικά δαπανηρή. Τα ανοσοϊστοχημικά συστήματα προσέγγισης του κυττάρου προέλευσης δεν ανταποκρίνονται με την απαιτούμενη ακρίβεια στη μοριακή ταυτότητα της νόσου, εξ' ου και οι όροι GCB έναντι non-GCB αντί GCB έναντι ABC. Νέες τεχνικές πιθανώς θα επιτρέψουν σύντομα την εφαρμογή της απαιτούμενης μοριακής ανάλυσης σε υλικό παραφίνης και θα διευκολύνουν την ευρεία χρήση της πολύτιμης αυτής πληροφορίας, που μπορεί να έχει σημαντικές θεραπευτικές προεκτάσεις[7-10]. Το θέμα της προγνωστικής σημασίας του κυττάρου προέλευσης αναπτύχθηκε διεξοδικά παραπάνω.

myc και bcl-2 ή/και bcl-6

Αναδιατάξεις του ογκογονιδίου myc ανευρίσκονται στο 5-15% των μορφολογικά τυπικών DLBCL[41-43]. Οι ασθενείς αυτοί έχουν μακρά επιβίωση περίπου 30-40%[43] και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής στο ΚΝΣ[42]. Περίπου 3-6% των DLBCL εμφανίζουν ταυτόχρονα αναδιατάξεις του myc και του bcl-2. Η υποομάδα αυτή των DLBCL χαρακτηρίζεται ως double-hit και συνδέεται με εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση και διάμεση συνολική επιβίωση ≤1 έτους[44]. Αν και προγνωστικά δυσμενέστατη, η πλειοψηφία των double-hit λεμφωμάτων προέρχεται από την προγνωστικά καλύτερη κατηγορία των GBC DLBCL. Αναγνωρίζοντας τις ιδιαιτερότητές τους, η ταξινόμηση WHO 2016 αναγνωρίζει την παρουσία της οντότητος «High grade B-cell lymphoma with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements», την οποία κατατάσσει στη γενικότερη κατηγορία «Επιθετικά, ώριμα Β-λεμφώματα» και όχι στα DLBCL, καθώς η μοριακή αυτή οντότητα μπορεί να έχει μορφολογία είτε DLBCL, είτε ενδιάμεση μεταξύ DLBCL και Burkitt, είτε βλαστοειδή[45].

Η πρωτεΐνη myc υπερεκφράζεται ανοσοϊστοχημικά (≥40% των κυττάρων θετικά) στο 1/3 έως και τα 2/3 των ασθενών με DLBCL, με σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών[43,44,46], με συνέπεια την αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Θα πρέπει να τονισθεί ότι η ύπαρξη αναδιατάξεων του myc δε συνοδεύεται πάντοτε από υπερέκφραση σε επίπεδο ανοσοϊστοχημείας, τουλάχιστον όταν το όριο θετικότητος τοποθετείται στο 40% των νεοπλασματικών κυττάρων. Αντιστρόφως, πολλά DLBCL υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη myc χωρίς την αντίστοιχη αναδιάταξη, γεγονός που σημαίνει ότι υπεισέρχονται άλλοι μοριακοί μηχανισμοί. Επιπλέον, περίπου 50% των ασθενών εμφανίζουν υπερέκφραση της πρωτεΐνης bcl-2 (≥70% των κυττάρων θετικά). Συνολικά, περίπου 20-35% των ασθενών είναι διπλά θετικοί (myc+/bc-l2+) σε επίπεδο ανοσοϊστοχημείας (πρωτεΐνης) και η διπλή αυτή θετικότητα συσχετίζεται με τους δυσμενείς παράγοντες του IPI, υψηλότερο δείκτη πολλαπλασιασμού και ABC προέλευση. Η ομάδα αυτή παρουσιάζει μακροχρόνια επιβίωση ~30% έναντι ~75% των λοιπών ασθενών και, παρά τις παραπάνω συσχετίσεις, η προγνωστική σημασία της συνέκφρασης myc και bcl-2 είναι ανεξάρτητη του IPI και επισκιάζει τη σημασία της κυτταρικής προέλευσης[44,46-48]. Παρ' ότι η δυσμενής προγνωστική σημασία των παραπάνω ευρημάτων έχει γίνει ευρέως αποδεκτή, υπάρχουν και δεδομένα από πρόσφατη μεγάλη προοπτική μελέτη που τη θέτουν εν αμφιβόλω. έτσι ώστε να απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση[49].

Οι περιπτώσεις DLBCL που εμφανίζουν διπλή θετικότητα σε επίπεδο ανοσοϊστοχημείας χαρακτηρίζονται ως double-expressors ή dual-expressors. Ο όρος αυτός δε θα πρέπει να συγχέεται με τον όρο double-hit, ο οποίος επιφυλάσσεται για τη διπλή θετικότητα σε επίπεδο αναδιατάξεων (myc και bcl-2 ή bcl6), είναι πολύ πιο σπάνια κατάσταση, παρατηρείται σχεδόν αποκλειστικά σε όγκους GCB προέλευσης και πιθανώς συνδέεται με ακόμη χειρότερη πρόγνωση.

Άλλοι Βιολογικοί Προγνωστικοί Παράγοντες

Οι μεταλλάξεις του *TP53* έχουν προγνωστική σημασία ανεξάρτητη του IPI, της κυτταρικής προέλευσης και του φαινοτύπου c-myc+/bcl-2+ double-expressor[46]. Επίσης δυσμενής προγνωστική σημασία έχει αποδοθεί στην έκφραση του CD5, σε παραμέτρους που αντανακλούν αυξημένο ρυθμό πολλαπλασιασμού (Ki-67) και στην αυξημένη αγγειογένεση [VEGFR2 και μικροαγγειακή πυκνότητα ως δείκτης της γονιδιακής υπογραφής stromal-2 (ιδέ κατωτέρω)][50-53]. Αντίθετα, η έκφραση του δείκτη LMO2 (προέλευση από τα βλαστικά κέντρα), του HIF-1a και του p21, καθώς και η έκφραση της πρωτεΐνης SPARC [Secreted Protein, Acidic, and Rich in Cysteine; ως δείκτης της γονιδιακής υπογραφής stromal-1 (ιδέ κατωτέρω)] συνδέονται με καλύτερη έκβαση[50,51,53,54]. Η έκφραση του CD30, που απαντάται στο 15% των DLBCL, φαίνεται επίσης να συνδέεται με καλύτερη πρόγνωση υπό R-CHOP[55].

Σε ερευνητικό επίπεδο, η τεχνική των μικροσυστοιχιών έχει αναδείξει γενετικές υπογραφές που σχετίζονται με το μικροπεριβάλλον: Η υπερέκφραση γονιδίων που

αντανακλούν την εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και την παρουσία μακροφάγων (stromal-1) συνδέεται με ευνοϊκή πρόγνωση, ενώ η υπερέκφραση γονιδίων αγγειογένεσης (stromal-2) με δυσμενή[56]. Επίσης προγνωστική σημασία ανεξάρτητη του IPI αλλά και του μοριακού μοντέλου των 6 γονιδίων που περιγράφεται αμέσως παρακάτω έχει η έκφραση συγκεκριμένων mi-RNAs[57].

Επιπλέον, έχουν αναπτυχθεί μοριακά προγνωστικά συστήματα που μπορούν να προσδιορισθούν μετά από μελέτη τομών παραφίνης και παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες ανεξάρτητες του IPI (μοντέλο 6 γονιδίων: *LMO2, bcl-6, bcl-2, FN1, CCND2, SCYA3* ή προγνωστικό σύστημα που ενσωματώνει HLA-DRB και myc)[5,58].

Σε μορφολογικό επίπεδο, η μικρή ομάδα ασθενών με ανοσοβλαστική μορφολογία (~7% του συνόλου) φαίνεται ότι έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση ανεξάρτητα από τον IPI[59]. Άλλοι βιολογικοί προγνωστικοί δείκτες, όπως π.χ. αυτοί που προκύπτουν από μετρήσεις στον ορό (χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D[60], αυξημένα επίπεδα θυμιδινικής κινάσης- sTK κ.λπ.) καθώς και οι φαρμακογενωμικοί δείκτες δεν έχουν τύχει προς το παρόν ευρείας εφαρμογής.

Προγνωστικοί Παράγοντες από τη Λειτουργική Απεικόνιση

Η λειτουργική απεικόνιση με την Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET/CT) έχει αποδώσει παραμέτρους με ισχυρή προγνωστική σημασία που πιθανώς να οδηγήσουν σε τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής στο εγγύς μέλλον[61]. Το υψηλό μεταβολικό φορτίο της νόσου (metabolic tumor volume – MTV)[62,63] ως μια βελτιωμένη μέθοδος αξιολόγησης του συνολικού φορτίου της νόσου και η συνολική γλυκολυτική δραστηριότητα της νόσου (total lesion glycolysis – TLG)[64], μια συνδυασμένη αξιολόγηση της μεταβολικής ενεργότητος και της ανατομικής έκτασης της νόσου, αποτελούν κακούς προγνωστικούς παράγοντες. Ισχυρή δυσμενή προγνωστική σημασία έχει και η παραμονή θετικού PET/CT μετά από π.χ. 2 κύκλους ανοσοχημειοθεραπείας[65,66].

Ιστορική αναδρομή στη θεραπεία στην προ Rituximab εποχή

Ο συνδυασμός CHOP εισήχθη στη θεραπευτική των επιθετικών λεμφωμάτων κατά τη δεκαετία του ’70 και απέδωσε ποσοστά ίασης 30-35%. Συνδυασμοί 2ης και 3ης γενεάς (m-BACOD, MACOP-B, ProMACE-CytaBOM) απέδωσαν καλύτερα αποτελέσματα σε προκαταρκτικές μελέτες αλλά αποδείχθηκαν το ίδιο αποτελεσματικά αλλά τοξικότερα του CHOP σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη το 1993[67]. Αργότερα αποδείχθηκε ότι συγκεκριμένες ομάδες ασθενών μπορεί να ωφεληθούν από την προσθήκη ετοποσίδης (CHOEP)[68], την εντατικοποίηση με βράχυνση των μεσοδιαστημάτων από 21 σε 14 ημέρες (CHOP-14)[69], τη χορήγηση επιθετικότερων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών (ACVBP-HDS)[70] ή την εδραίωση της 1ης ύφεσης με μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων[71], πάντοτε όμως με μεγαλύτερη τοξικότητα.

Η εισαγωγή του rituximab στη θεραπευτική των επιθετικών Β-λεμφωμάτων προκάλεσε επανάσταση καθώς απέδωσε αποτελέσματα εφάμιλλα με τους παραπάνω συνδυασμούς χωρίς όμως να αυξάνει την τοξικότητα του CHOP. Έτσι, από τις αρχές της προηγούμενης 10ετίας, ο συνδυασμός rituximab-CHOP χορηγούμενος ανά 3 εβδομάδες (R-CHOP-21) κατέστη ο «χρυσούς κανών» έναντι του οποίου θα πρέπει να συγκρίνεται οποιοδήποτε άλλο σχήμα[72].

Ο συνδυασμός R-CHOP-21: Θα μπορούσε να βελτιωθεί;

Η ιστορική μελέτη LNH-98.5 της GELA κατέδειξε την υπεροχή του R-CHOP-21 έναντι του CHOP-21 σε άτομα 60-80 ετών[72,73]. Στη συνέχεια η μελέτη MInT κατέδειξε το ίδιο και για τους νέους ασθενείς με aaIPI 0-1[74]. Ο συνδυασμός R-CHOP χρησιμοποιείται κατ’ επέκτασιν ευρύτατα και στους υψηλότερου κινδύνου ασθενείς <60 ετών με aaIPI 2-3, όπου όμως υπάρχει και η μέγιστη ανάγκη βελτίωσης. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1α, <10%, 20-25% και >50% των ασθενών με τιμές RIPI πολύ χαμηλού, χαμηλού και υψηλού κινδύνου θα εμφανίσουν εξέλιξη νόσου εντός 5ετίας και οι περισσότεροι εξ’ αυτών τελικά θα υποκύψουν στη νόσο. Οι τρόποι που στο παρελθόν βελτίωσαν τα αποτελέσματα του CHOP αλλά και άλλοι πλέον σύγχρονοι, κυρίως η προσθήκη στοχευμένων θεραπευτικών παραγόντων, οι οποίοι θα μπορούσαν να βελτιώσουν και τα αποτελέσματα του R-CHOP, αναλύονται αμέσως παρακάτω.

Προσθήκη και 6ου Φαρμακευτικού Παράγοντα

Σε μια εκ των υστέρων υποανάλυση της MInT trial, παρ’ ότι επιβεβαιώθηκε ότι η προσθήκη ετοποσίδης υπό τη μορφή του CHOEP βελτιώνει την έκβαση των νεότερων και χαμηλότερου κινδύνου ασθενών με DLBCL, δεν παρατηρήθηκε όφελος όταν συγχορηγείτο rituximab, δηλ. τα αποτελέσματα των R-CHOEP-21 και R-CHOP-21 ήταν παρόμοια[74]. Πρόσφατα δεδομένα του NCI δείχνουν εξαιρετικά αποτελέσματα με τη χορήγηση του συνδυασμού R-dose adjusted EPOCH (R-da-EPOCH) σε μικρές-μέτριες σειρές ασθενών με πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου και λέμφωμα Burkitt. Ο συνδυασμός αυτός εκμεταλλεύεται τα φάρμακα του R-CHOEP με τρόπο που να επιτυγχάνει

τη χορήγηση των πλέον κατάλληλων δόσεων αναλόγως της παρατηρούμενης τοξικότητας. Επιπλέον, η αγωγή χορηγείται σε 96ωρη έγχυση. Ο συνδυασμός R-da-EPOCH είχε δοκιμασθεί με υποσχόμενα αποτελέσματα σε μελέτες φάσης ΙΙ και στα DLBCL, όταν όμως συγκρίθηκε ευθέως με το R-CHOP-21 σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ, αποδείχθηκε ότι δεν υπήρχε υπεροχή ως προς κανένα καταληκτικό σημείο[75]. Υποαναλύσεις αυτής της μελέτης ανάλογα με διάφορα κλινικά και βιολογικά χαρακτηριστικά ευρίσκονται υπό εξέλιξη.

Βράχυνση των Μεσοδιαστημάτων Χορήγησης από 21 σε 14 ημέρες

Βάσει της υπεροχής του CHOP-14 έναντι του CHOP-21 σε ασθενείς >60 ετών[69], η Γερμανική Ομάδα σχεδίασε τη μελέτη RICOVER-60 που συνέκρινε 6 ή 8 κύκλους R-CHOP-14 με 6 ή 8 κύκλους CHOP-14, ουσιαστικά απευθύνοντας το αντίστροφο του αναμενομένου ερώτημα, δηλ. κατά πόσον το Rituximab μπορεί να βελτιώσει τα ήδη καλύτερα αποτελέσματα του CHOP-14.Το αποτέλεσμα ήταν σαφώς καταφατικό[76]. Χρειάσθηκαν όμως 4-5 ακόμη έτη για να απαντηθεί το ευθύ και εύλογο ερώτημα: Η εντατικοποίηση του CHOP-21 με τη χρήση του CHOP-14 παρέχει επιπλέον όφελος στην εποχή του rituximab; Δύο πρόσφατες μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες (μία σε ηλικιωμένους ασθενείς 60-80 ετών[77] και μία ανεξαρτήτως ηλικίας[78]) συμφωνούν ότι, στην εποχή του rituximab, το R-CHOP-21 είναι τουλάχιστον εφάμιλλο του R-CHOP-14 και σαφώς λιγότερο τοξικό.

Παρ' όλα αυτά, η μελέτη RICOVER-60 παρέχει δύο ενδιαφέροντα μηνύματα[76]. Κατ' αρχήν, εφ' όσον χορηγείται R-CHOP-14, 6 κύκλοι χημειοθεραπείας με 8 συνεδρίες rituximab όχι μόνο δεν υστερούν αλλά μάλλον υπερτερούν των 8 κύκλων R-CHOP-14. Κάτι ανάλογο δεν έχει μελετηθεί για το R-CHOP-21. Δεύτερον, η συμβατική αξιολόγηση της ανταπόκρισης μετά από 4 κύκλους R-CHOP-14 (2 μήνες) συσχετίζεται πιθανώς με την τελική έκβαση (καλύτερη επί πλήρους ύφεσης – χειρότερη επί CRu ή μερικής ύφεσης) αλλά η παράταση της θεραπείας (8 κύκλοι έναντι 6) δεν ωφελεί καμμία από τις παραπάνω 3 κατηγορίες ανταπόκρισης. Ως εκ τούτου, ο απαραίτητος αριθμός κύκλων ανοσοχημειοθεραπείας δε μπορεί να καθορισθεί βάσει της ενδιάμεσης συμβατικής ανταπόκρισης (response-adapted therapy), όπως αυτή καθορίζεται από την αξονική τομογραφία. Η Βρετανική μελέτη επιπλέον απέδειξε ότι ούτε το βέλτιστο σκέλος της RICOVER-60 (6 x R-CHOP-14 + 2 x R) υπερέχει των 8 κύκλων R-CHOP-21[78]. Ιδιαίτερη μελέτη για το ρόλο του R-CHOP-14 σε ασθενείς <60 ετών δεν έχει διενεργηθεί αλλά η λεπτομερής ανάλυση της Βρετανικής μελέτης δεν έδειξε καμμία διαφορά κατά ομάδα ηλικιών ούτε και ανάλογα με την κυτταρική προέλευση της νόσου[78].

Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρ' ότι προκειμένου για το R-CHOP-14 οι 6 κύκλοι (με 2 επιπλέον συνεδρίες rituximab) προκρίνονται έναντι των 8 και παρ' ότι οι 6 κύκλοι R-CHOP-21 στην πράξη προτιμώνται από πολλούς ιατρούς για τα προχωρημένα DLBCL, οι γνώσεις μας για το R-CHOP-21 προέρχονται κυρίως από μελέτες που εξέτασαν τη χορήγηση 8 κύκλων. Τυχαιοποιημένες συγκρίσεις 8 έναντι 6 κύκλων R-CHOP-21 δεν υπάρχουν.

Βελτιστοποίηση της αντι-CD20 Στόχευσης με Τροποποίηση της Χορήγησης Rituximab ή τη Χρήση Obinutuzumab

Στις προοπτικές μελέτες DENSE-R και SMARTE-R η Γερμανική ομάδα εξέτασε διαφορετικά του συνήθους προγράμματα χορήγησης του rituximab σε συνδυασμό με το CHOP-14[79,80]. Στη μελέτη DENSE-R, 124 ασθενείς >60 ετών έλαβαν 6 κύκλους CHOP-14 και 12 συνεδρίες rituximab 375 mg/m^2 κατά τις ημέρες 0, 1, 4, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85, 99[79]. Τα επίπεδα rituximab ήταν υψηλότερα τις πρώτες 50 ημέρες της θεραπείας σε σχέση με τη RICOVER-60 (ιδέ ανωτέρω) αλλά η συνολική έκθεση στο rituximab και η τελική έκβαση δε διέφερε. Στη μελέτη SMARTE-R, 189 ασθενείς >60 ετών έλαβαν 6 κύκλους CHOP-14 και 8 συνεδρίες rituximab 375 mg/m^2, ίσες με τη RICOVER-60 αλλά σε διαφορετικές ημέρες, δηλ. κατά τις ημέρες -4, 0, 10, 29, 57, 99, 155, 239[80]. Σε σχέση με τη RICOVER-60, τα επίπεδα rituximab ανέβηκαν ταχύτερα αλλά παρέμειναν χαμηλότερα, πλην όμως σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, για σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα μοιάζει να βελτιώθηκε στους ασθενείς με IPI 3-5 αλλά αυτό θα πρέπει να ελεγχθεί σε τυχαιοποιημένη μελέτη. Η διαφορά ήταν πολύ πιο εκσεσημασμένη στους άρρενες με IPI 3-5, έτσι ώστε τελικά να εξαλειφθεί η δυσμενής προγνωστική σημασία του άρρενος φύλου.

Η παρατήρηση ότι οι άρρενες είχαν την ίδια έκβαση με τις θήλεις όταν ελάμβαναν CHOP αλλά χειρότερη όταν ελάμβαναν R-CHOP καθώς και η διαπίστωση ταχύτερης κάθαρσης του rituximab στους ηλικιωμένους άρρενες οδήγησαν στη μελέτη SEXIE-R[40], όπου, στα πλαίσια του R-CHOP-14, οι άρρενες ελάμβαναν υψηλότερη δόση rituximab, δηλ. 500 mg/m^2. Στη μελέτη αυτή το άρρεν φύλο απώλεσε τη δυσμενή προγνωστική του σημασία, στοιχείο που αποτελεί έμμεση ένδειξη βελτιωμένου αποτελέσματος. Η τελική δημοσίευση αναμένεται. Βάσει των δεδομένων αυτών, σε πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN θεωρείται αποδεκτή η αύξηση της δόσης του rituximab στα 500 mg/m^2 σε άρρενες άνω των 60 ετών, όταν συνδυάζεται με CHOP-21 ή CHOP-14[81].

Σε μια προσπάθεια βελτίωσης των αποτελεσμάτων του R-CHOP-21 με τη χρήση πιο αποτελεσματικού αντι-CD20 αντισώματος νέας τεχνολογίας, η μελέτη GOYA συνέκρινε τη χορήγηση 6 ή 8 κύκλων Obinutuzumab-CHOP (G-CHOP) με 6 ή 8 κύκλους R-CHOP. Η χρήση

6 ή 8 κύκλων ήταν προκαθορισμένη, ενώ η μελέτη αφορούσε ασθενείς με IPI ≥2 ή IPI=1 όχι όμως λόγω ηλικίας ή IPI=0 με ογκώδη νόσο[49]. Σε ανακοίνωση στο ASH 2016, επί >1400 ασθενών, το 3-ετές PFS ήταν 70% έναντι 67% για το G-CHOP έναντι του R-CHOP (hazard ratio – HR: 0.92, p=0.39) και η συνολική επιβίωση ταυτόσημη (81% στα 3 έτη σε αμφότερα τα σκέλη). Το G-CHOP υπερτερούσε ελαφρώς ως προς το PFS αλλά χωρίς να φθάνει τη στατιστική σημαντικότητα στους ασθενείς με τον υπότυπο GCB (HR: 0.72, 95% CI 0.50-1.01) όχι όμως και στον υπότυπο ABC. Επίσης το G-CHOP υπερτερούσε του R-CHOP στις θήλεις ασθενείς (HR: 0.75, 95% CI 0.56-1.00) και στους ασθενείς νόσο ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου (HR: 0.68, 95% CI 0.48-0.95). Η πλήρης δημοσίευση αναμένεται, αλλά εν γένει το obinutuzumab δε φαίνεται να επιφέρει όφελος έναντι του Rituximab στο σύνολο των ασθενών με DLBCL.

Εντατικοποίηση της Χημειοθεραπείας

Στους νεότερους ασθενείς είναι δυνατή η εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας προκειμένου να βελτιωθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί με διάφορα εντατικοποιημένα σχήματα σε ασθενείς <60-65 ετών και aaIPI 2-3 χωρίς όμως απόδειξη υπεροχής έναντι του R-CHOP-21 σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Ο συνδυασμός ACBVP της GELA έχει αποδειχθεί καλύτερος του CHOP στην προ rituximab εποχή[70]. Πρόκειται για 4 κύκλους ενός εντατικοποιημένου CHOP-Bleo-14 με αντικατάσταση της βινκριστίνης από βιντεζίνη και αυξημένες δόσεις κυκλοφωσφαμίδης και δοξορουβικίνης κατά 50% περίπου, το οποίο ακολουθείται από 2, 4 και 2 κύκλους υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης, ετοποσίδης και ιφωσφαμίδης και υποδορίου αρασυτίνης και πάλι ανά 14 ημέρες. Στη μόνη δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη μελέτη, ο συνδυασμός rituximab-ACVBP (R-ACVBP) συγκρίθηκε με 8 κύκλους R-CHOP-21 σε ασθενείς με DLBCL, 18-59 ετών και aaIPI=1, δηλαδή χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου[82]. Διαπιστώθηκε πλεονέκτημα όσον αφορά την EEEN (87% έναντι 73% στα 3 έτη, p=0.0015) αλλά και τη συνολική επιβίωση (92% έναντι 84% στα 3 έτη, p=0.0071). Το εντατικοποιημένο σκέλος επεπλάκη από περισσότερα επεισόδια εμπυρέτου ουδετεροπενίας, ενώ απαιτήθηκαν περισσότερες μεταγγίσεις ερυθρών και αιμοπεταλίων. Παρ' όλα αυτά δε διαπιστώθηκε διαφορά στο ποσοστό τοξικών θανάτων. Η μελέτη αυτή έχει δεχθεί κριτική, διότι τα αποτελέσματα του R-CHOP-21 ήταν κατώτερα του αναμενομένου. Εν συνεχεία διαπιστώθηκε ότι όφελος υπήρξε μόνο στους ασθενείς με non-GCB DLBCL και μόνο με αποτέλεσμα την εξίσωση της EEEN μεταξύ περιπτώσεων GCB και non-GCB[83].

Η προσέγγιση αυτή έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτη φάσης ΙΙ από την ίδια ομάδα και στους νέους ασθενείς με aaIPI 2 ή 3 (διακοπή της συμβατικής θεραπείας μετά από τους 2 κύκλους υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης και προώθηση σε μεγαθεραπεία με BEAM και αυτόλογη μεταμόσχευση) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, τα οποία όμως δεν έχουν συγκριθεί με το R-CHOP-21 σε τυχαιοποιημένες μελέτες[84].

ΜΘ/ΑΜΑΑΚ ως Εδραίωση της Πρώτης Ύφεσης

Πριν την εισαγωγή του rituximab αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες κατέδειξαν όφελος της εδραίωσης της 1ης ύφεσης με ΜΘ/ΑΜΑΑΚ στα επιθετικά λεμφώματα, ιδίως στους ασθενείς με aaIPI ενδιαμέσου-υψηλού και υψηλού κινδύνου. Οι μελέτες αυτές δεν είχαν ουσιώδεις περιορισμούς όσον αφορά τους ιστολογικούς υποτύπους των επιθετικών λεμφωμάτων και περιείχαν ακόμη και άλλοτε άλλα ποσοστά ασθενών με Τ-λεμφώματα. Ο συνδυασμός R-CHOP βελτίωσε τόσο την έκβαση των ασθενών με DLBCL, ώστε να μη μπορεί αναπαραγώγιμα να προσδιορισθεί, βάσει του IPI, ικανού μεγέθους ομάδα ασθενών με DLBCL <60-65 ετών με πιθανότητα ίασης σαφώς <50%. Ενδεικτικά, σύμφωνα με δεδομένα από Ελληνικά Κέντρα, η πιθανότητα ίασης για τους ασθενείς με DLBCL <65 ετών και με aaIPI 2 ή 3 είναι περίπου 60% και 35% αντίστοιχα αλλά η ομάδα υψηλού κινδύνου (aaIPI=3) αριθμεί <10% των ασθενών. Έτσι η αξία της ΜΘ/ΑΜΑΑΚ σε ασθενείς «υψηλού κινδύνου» έχει επανέλθει στο προσκήνιο και αποτελεί αντικείμενο τυχαιοποιημένων μελετών για μια όμως πλέον πολύ πιο περιορισμένη ομάδα ασθενών[85].

Προς το παρόν το ανωτέρω ερώτημα έχει τεθεί σε 3 τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες όμως χαρακτηρίζονται από εντυπωσιακή ετερογένεια τόσο ως προς το σκέλος ελέγχου [CHOP-21 ± R[86], R-CHOP-14 ή R-MegaCHOP-14[87], R-CHOEP-14[88]] όσο και ως προς το προπαρασκευαστικό σχήμα της ΜΘ [TBI ή BEAM[86], R-υψηλές δόσεις Ara-C-Μιτοξανδρόνη-Δεξαμεθαζόνη και εν συνεχεία BEAM[87], R-MegaCHOEP-14 με πολλαπλές εγχύσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων[88]]. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έχουν παρουσιασθεί συνοπτικά σε προηγούμενο τεύχος του περιοδικού[85]. Συνοψίζοντας και χωρίς να βασίζεται κανείς σε «αυστηρές» επιστημονικές αποδείξεις, θα μπορούσε να διατυπωθεί η άποψη ότι η συμβατική ΜΘ/ΑΜΑΑΚ μπορεί να ωφελεί ως προς τον έλεγχο της νόσου αλλά όχι 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. Το τελευταίο αυτό εύρημα πρέπει να αξιολογηθεί σε προοπτική μελέτη που να θέτει ευθέως το συγκεκριμένο ερώτημα. Γενικά, η ΜΘ/ΑΜΑΑΚ δε χρησιμοποιείται σήμερα για την εδραίωση της 1ης ύφεσης στα DLBCL. Η χρήση της θα πρέπει να

περιορίζεται εντός κλινικών μελετών ή σε αυστηρά εξατομικευμένες περιπτώσεις.

Εξατομίκευση-Προσαρμογή της Χημειοθεραπείας βάσει των Αποτελεσμάτων του Ενδιαμέσου PET

Αν και σε μικρότερη κλίμακα σε σχέση με το λέμφωμα Hodgkin, η παραμονή θετικού ενδιαμέσου PET (iPET) μετά από 2-4 κύκλους ανοσοχημειοθεραπείας αποτελεί ισχυρό δυσμενή προγνωστικό παράγοντα και στα DLBCL[61,89]. Σε αντίθεση με το λέμφωμα Hodgkin, στα DLBCL, η 5βάθμια κλίμακα Deauville παρουσιάζει μέτρια αναπαραγωγιμότητα και μικρότερη συσχέτιση με την πρόγνωση[61,65,66]. Τα προβλήματα αυτά αμβλύνονται με την υιοθέτηση μιας ημιποσοτικής προσέγγισης που βασίζεται στο ποσοστό ελάττωσης του SUVmax μεταξύ της αρχικής και της ενδιάμεσης μελέτης με PET/CT. Στην NHL International Validation Study[65], 120 ασθενείς με DLBCL έλαβαν R-CHOP-21 ή R-CHOP-14 ή R-ACVBP-14 και υποβλήθηκαν σε iPET μετά από 2 κύκλους, χωρίς να προβλέπεται αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής βάσει αυτού. Η 3-ετής EEEN ήταν περίπου 79% έναντι 44% σε ασθενείς με ΔSUVmax >66% και ≤66%, ενώ με βάση την κλίμακα Deauville η 3-ετής EEEN ήταν 81% έναντι 59% (βαθμολογίες 4 και 5 θεωρούνταν θετικές)[65]. Στη μελέτη LNH-2007-3B, νέοι ασθενείς με «υψηλού» κινδύνου DLBCL τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν R-CHOP-14 ή R-ACVBP-14 και υποβλήθηκαν σε iPET μετά από 2 και 4 κύκλους. Η περαιτέρω θεραπεία βασίσθηκε στα αποτελέσματα του iPET. Και πάλι η ημιποσοτική ανάλυση ήταν καλύτερη της «οπτικής» βάσει της κλίμακας Deauville. Το διαχωριστικό όριο για το ΔSUVmax τελικά τέθηκε στο 66% για το PET-2 και στο 70% για το PET-4. Παρά την εντατικοποίηση της θεραπείας σε περίπτωση θετικού iPET, η 2-ετής EEEN ήταν 77% έναντι 57% και 83% έναντι 40% για αρνητικούς και θετικούς ασθενείς στο PET-2 και PET-4 αντίστοιχα[90].

Παρ' ότι η προγνωστική σημασία του iPET φαίνεται ότι είναι αρκετά ισχυρή και στα DLBCL, παραμένει το κομβικό ερώτημα κατά πόσον η εφαρμογή επιθετικότερης θεραπείας στους ασθενείς με θετικό iPET θα βελτιώσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Το ερώτημα αυτό διερευνάται πλέον σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Στη μελέτη PETAL[66], 853 ασθενείς με επιθετικά λεμφώματα (μεταξύ αυτών 757 με CD20+ επιθετικά Β-λεμφώματα και 80% DLBCL), έλαβαν 2 κύκλους R-CHOP και ακολούθως υποβλήθηκαν σε iPET: 13% των ασθενών παρέμειναν θετικοί (ΔSUVmax <66%) και τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ 4 περαιτέρω κύκλων R-CHOP έναντι εντατικής ανοσοχημειοθεραπείας βάσει πρωτοκόλλου σχεδιασμένου για το λέμφωμα Burkitt. Παρ' ότι το θετικό iPET αναδείχθηκε και πάλι ως δυσμενής προγνωστικός παράγοντας, η εντατικοποίηση της θεραπείας απέτυχε να βελτιώσει τόσο τον έλεγχο της νόσου όσο και τη συνολική επιβίωση. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και όταν η ομάδα των DLBCL αναλύθηκε ξεχωριστά. Παρομοίως, στη μελέτη ECOG E3404 οι ασθενείς έλαβαν R-CHOPx3 και υποβλήθηκαν σε iPET. Επί θετικού iPET οι ασθενείς ελάμβαναν 4 κύκλους R-ICE. Η 2-ετής EEEN για την ομάδα αυτή ήταν 42%, απέτυχε δε να φθάσει το προκαθορισμένο όριο του 45%, ώστε η τροποποίηση να θεωρηθεί επιτυχής[91]. Ανάλογα τέτοια δεδομένα συνοψίζονται σε πρόσφατη ανασκόπηση που ευρίσκεται υπό δημοσίευσιν[89]. Με βάση τα στοιχεία αυτά δε δικαιολογείται η τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής σε ασθενείς με DLBCL που παραμένουν iPET-θετικοί εκτός κλινικών μελετών.

Ενσωμάτωση Στοχευμένων Παραγόντων στη Θεραπεία Πρώτης Γραμμής

Η σύγχρονη αυτή προσέγγιση είναι και η πλέον υποσχόμενη για τη βελτίωση της έκβασης των ασθενών με DLBCL. Νέοι, στοχευμένοι παράγοντες μπορούν να ενσωματωθούν στη θεραπεία πρώτης γραμμής με R-CHOP με ασφάλεια και άλλοτε άλλη επιτυχία. Εναλλακτικά, τέτοιοι παράγοντες θα μπορούσαν να είναι δραστικοί και ως θεραπεία συντήρησης με το σκεπτικό της εκρίζωσης της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου, όπως περιγράφεται παρακάτω. Ήδη αναφέρθηκε στην ενότητα περί προγνωστικών παραγόντων ότι η διάκριση των DLBCL σε GCB και non-GCB δεν έχει μόνο παθογενετική και προγνωστική σημασία αλλά και πιθανές θεραπευτικές προεκτάσεις. Αυτό βασίζεται στην παρατήρηση ότι ορισμένοι στοχευμένοι παράγοντες παρουσιάζουν διαφορική δραστικότητα κατά προτίμηση στη δυσμενή κατηγορία των non-GCB DLBCL. Μεταξύ αυτών ιδίως συγκαταλέγονται η λεναλιδομίδη, το ibrutinib, και το bortezomib. Αντίθετα, μέχρι στιγμής δεν έχουν αξιόπιστα ταυτοποιηθεί παράγοντες που να δρουν κατά προτίμηση στα GCB DLBCL.

Οι στοχευμένοι παράγοντες που έχουν δοκιμασθεί σε μελέτες φάσης ΙΙ ή ΙΙΙ σε συνδυασμό με το R-CHOP συζητούνται παρακάτω[92-103]. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει αδιαμφισβήτητη και άμεση απόδειξη υπεροχής οιουδήποτε τέτοιου σχήματος έναντι του R-CHOP. Παρ' όλα αυτά έχει δειχθεί ότι η προσθήκη λεναλιδομίδης[92,93] ή bortezomib[96] στο R-CHOP εξαλείφει τη δυσμενή προγνωστική σημασία του non-GCB φαινοτύπου με την επιφύλαξη του περιορισμένου σχετικά αριθμού ασθενών και της όποιας δυσταξινόμησης προκύπτει από την κατάταξη με βάση την ανοσοϊστοχημεία και όχι την τεχνική των GEP. Αυτή η παρατήρηση παραπέμπει σε υπεροχή των σχετικών συνδυασμών έναντι του R-CHOP τουλάχιστον για τα non-GCB DLBCL, η οποία μένει να αποδειχθεί σε τρέχουσες τυχαιοποιημένες μελέτες τόσο για τους παραπάνω παράγοντες όσο και για το ibrutinib[94].

Ειδικά για το bortezomib, έχουν δημοσιευθεί ή ανακοινωθεί 3 τυχαιοποιημένες μελέτες με αμφίβολα αποτελέσματα. Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης ΙΙ, 164 και 206 ασθενείς με non-GCB DLBCL βάσει του αλγορίθμου Hans τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν R-CHOP-21 έναντι είτε VR-CAP-21, δηλαδή bortezomib και R-CHOP χωρίς βινκριστίνη για 6 κύκλους στην πρώτη[97] είτε VR-CHOP-21 για 6 κύκλους στη δεύτερη[98]. Δε διαπιστώθηκε καμμία στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σχημάτων. Προσφάτως ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης REMODL-B[99], όπου 1076 ασθενείς με DLBCL έλαβαν R-CHOP-21 και τυποποιήθηκαν με μοριακές μεθόδους που διενεργήθηκαν σε υλικό από τομές παραφίνης. Όσοι τυποποιήθηκαν επιτυχώς, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε 5 ακόμη κύκλους R-CHOP-21 ή την ίδια θεραπεία με bortezomib (δύο δόσεις κατά τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου). Στο σύνολο των ασθενών δε διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των δύο σκελών, με PFS στους 30 μήνες 74% έναντι 70% για το RB-CHOP έναντι του R-CHOP (HR: 0.84, p=0.23) και παρόμοια συνολική επιβίωση (HR: 0.85, p=0.40). Το RB-CHOP δεν υπερτερούσε ως προς το PFS ούτε στην υποομάδα των GCB (76% έναντι 73% στους 30 μήνες, HR: 0.87, p=0.46) ούτε όμως και στον υπότυπο ABC (72% έναντι 65% στους 30 μήνες, HR: 0.79, p=0.31). Παρ' όλα αυτά παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στους ασθενείς με χαμηλό IPI (HR: 0.37, p=0.01), το οποίο περιορίσθηκε μόνο στον υπότυπο ABC. Επίσης παρατηρήθηκε τάση υπεροχής του RB-CHOP σε υποομάδα της τάξεως του 17% των GCB DLBCL που έφεραν μοριακά χαρακτηριστικά τύπου Burkitt. Η πλήρης δημοσίευση αναμένεται.

Έμμεσες ενδείξεις πιθανής υπεροχής της προσθήκης του αντι-CD22 μονοκλωνικού αντισώματος Epratuzumab προκύπτουν από συγκρίσεις με ιστορικούς μάρτυρες[100], ενώ η προσθήκη enzastaurin, ενός αναστολέα της PKCβ, μπορεί να ωφελεί τους ασθενείς με IPI 3-5, όπως δείχνει μια μη προσχεδιασμένη ανάλυση υποομάδων της σχετικής τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης 2 με τους ανάλογους περιορισμούς[95]. Ο συνδυασμός του R-CHOP-21 με everolimus σε δόση 10 mg για 14 ημέρες απέδωσε εξαιρετικά αποτελέσματα σε μια μικρή μελέτη 24 ασθενών με μεταβολική ΠΥ σε 23/24 και καμμία υποτροπή μετά από διάμεση παρακολούθηση >3 ετών[101]. Ως εκ τούτου χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης. Επιπλέον, προσφάτως ανακοινώθηκαν ενδιαφέροντα αποτελέσματα με την προσθήκη στο R-CHP-21 (παραλείποντας τη βινκριστίνη) του polatuzumab vedotin, ενός αντι-CD79b μονοκλωνικού αντισώματος συνδεδεμένου με monomethyl-Auristatin E[102]. Τέλος, η προσθήκη του αντι-VEGF μονοκλωνικού αντισώματος bevacizumab στο R-CHOP απέτυχε να βελτιώσει το θεραπευτικό αποτέλεσμα αυξάνοντας μάλιστα τα συμβάματα καρδιακής ανεπάρκειας στη σχετική μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη[103].

Θεραπεία Συντήρησης με Rituximab ή Νέους, Στοχευμένους Παράγοντες

Rituximab

Παρά την αναμφισβήτητη επιτυχία στα οζώδη λεμφώματα και το λέμφωμα μανδύα, η συντήρηση με rituximab δεν έχει αποδειχθεί επωφελής στα DLBCL, μια κατηγορία νοσημάτων με πολύ ταχύτερη εξέλιξη αλλά και δυνατότητα οριστικής απαλλαγής από τη νόσο. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης τυχαιοποιημένης μελέτης θέτουν εκ νέου το ζήτημα.

Στην κλασσική τυχαιοποιημένη μελέτη από τις ΗΠΑ[104], η συντήρηση της ύφεσης μετά από CHOP-21± rituximab επιχειρήθηκε σε ηλικιωμένους ασθενείς με τη χορήγηση 4 εβδομαδιαίων εγχύσεων rituximab ανά 6-μηνο για 2 έτη. Ενώ η συντήρηση βελτίωσε την έκβαση των ασθενών που δεν είχαν λάβει rituximab στην έφοδο, δεν είχε καμμία επίδραση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα για τους ασθενείς που είχαν ανταποκριθεί στο R-CHOP-21.

Το 2015 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης NHL13[39], στην οποία 683 ασθενείς με DLBCL (συμπεριλαμβανομένων 21 με οζώδες grade 3b), που ευρίσκονταν στην 1η πλήρη τους ύφεση (CR/CRu) μετά από θεραπεία τύπου R-CHOP, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συντήρηση με rituximab 375 mg/m^2 κάθε 8 εβδομάδες για 2 έτη έναντι καμμίας περαιτέρω θεραπείας. Συνολικά, δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς την ελεύθερη συμβάματος επιβίωση (ΕΣΕ) στην Intention-to-Treat (ITT) ανάλυση, με 3-ετή ΕΣΕ 80.1% έναντι 76.5% για τους ασθενείς που έλαβαν συντήρηση ή όχι (hazard ratio – HR: 0.79, 95% CI 0.57-1.08, p=0.14). Αντίθετα, η 3-ετής επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου (EEEN) ήταν βελτιωμένη στους ασθενείς που έλαβαν συντήρηση και συγκεκριμένα 86.3% έναντι 79.0% (HR: 0.62, 95% CI 0.43-0.90, p=0.01) και οι υποτροπές ήταν λιγότερες (10.7% έναντι 18.6%). Παρ' όλα αυτά, η συνολική επιβίωση ήταν σχεδόν ίδια με 3-ετή ποσοστά 92.0% έναντι 90.3% (hazard ratio – HR: 0.81, 95% CI 0.49-1.34, p=0.41). Ενδιαφέρον προκαλεί η κατά φύλο ανάλυση της μελέτης, η οποία καταδεικνύει απόλυτο όφελος ~10% για την ΕΣΕ για τους άρρενες αλλά κανένα όφελος για τις θήλεις ασθενείς. Όφελος επίσης προέκυψε για τη μειοψηφία των ασθενών (~10% του συνόλου) που είχαν διήθηση μυελού, γεγονός που πιθανώς οφείλεται στην καθυστέρηση της υποτροπής σε ασθενείς με «ασύμφωνη» (discordant) διήθηση μυελού, δηλ διήθηση από μικρά κύτταρα[105]. Παρόμοιο όφελος ως προς την ελάττωση των υποτροπών για τους άρρενες προκύπτει και από άλλη, μικρότερη τυχαιοποιημένη μελέτη[106].

Συμπερασματικά, η συντήρηση με rituximab δε συνιστάται σε ασθενείς με DLBCL που ανταποκρίνονται στο R-CHOP. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται ώστε να διευκρινισθεί κατά πόσον συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών (π.χ. άρρενες, «ασύμφωνη» διήθηση) μπορεί να

ωφεληθούν υπό την έννοια της ελάττωσης των υποτροπών και επομένως των αναγκών για θεραπεία διάσωσης και αυτόλογη μεταμόσχευση.

Πέραν του rituximab, πρόσφατες δημοσιεύσεις και ανακοινώσεις μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο της θεραπείας συντήρησης με νέους παράγοντες σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στο R-CHOP.

Λεναλιδομίδη

Στη μελέτη REMARC[107], 650 ασθενείς (70% με DLBCL) 60-80 ετών, οι οποίοι είχαν επιτύχει ΠΥ ή ΜΥ με 6-8 κύκλους R-CHOP, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε θεραπεία συντήρησης με λεναλιδομίδη σε δόση 25mg για 21 ημέρες σε κύκλους 28 ημερών για 2 έτη είτε placebo. Η λεναλιδομίδη βελτίωσε την EEEN (PFS), η οποία στα 2 έτη ήταν 80% έναντι 75% (p=0.01), όχι όμως και τη συνολική επιβίωση, η οποία στα 2 έτη ήταν 87% έναντι 89% (p=0.26) για τα σκέλη λεναλιδομίδης και placebo αντίστοιχα. Κατά συνέπεια η μελέτη ικανοποίησε το κύριο καταληκτικό της σημείο, ήτοι τη βελτίωση της EEEN, η οποία ήταν παρόμοια στις διάφορες κλινικές υποομάδες ασθενών. Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, το όφελος περιορίσθηκε όμως μόνο στην υποομάδα GCB κατά τον αλγόριθμο Hans, ενώ η ίδια τάση παρατηρήθηκε σε μη στατιστικώς σημαντικό επίπεδο, σε μια μικρότερη ομάδα ασθενών, όπου το κύτταρο προέλευσης προσδιορίσθηκε με μοριακές τεχνικές (nanostring). Η έλλειψη του αναμενόμενου οφέλους στην υποομάδα ABC που ανεμένετο θεωρητικά αποδόθηκε στο ότι η δράση της λεναλιδομίδης ως θεραπείας συντήρησης είναι πιο πιθανό να είναι ανοσοτροποποιητική (και ανεξάρτητη του κυττάρου προέλευσης) παρά κυτταροτοξική.

Everolimus

Στη μελέτη PILLAR-2[108], 742 ασθενείς με DLBCL σταδίου II ογκώδους, III/IV, οι οποίοι είχαν επιτύχει μεταβολική ΠΥ με 5-8 κύκλους R-CHOP (ή R-da-EPOCH σε ελάχιστους) και είχαν IPI 3-5, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε θεραπεία συντήρησης με τον αναστολέα mTOR everolimus για 1 έτος είτε placebo. Η μελέτη απέτυχε να ικανοποιήσει το πρωτογενές καταληκτικό της σημείο, αφού η 2-ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή (disease free survival – DFS) ήταν 77.8% έναντι 77.0% με τη χορήγηση everolimus και placebo αντίστοιχα (HR: 0.92, 95% CI 0.69-1.22, p=0.28). Δεν αναδείχθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση, ενώ σημειώθηκε ισχυρή τάση βελτίωσης της ειδικής για τη νόσο επιβίωση (HR: 0.64, 95% CI 0.39-1.04). Παρ' όλα αυτά, σε προσχεδιασμένες αναλύσεις υποομάδων τόσο για το DFS όσο και για τη συνολική επιβίωση, διαπιστώθηκε είτε ισχυρή τάση είτε στατιστικώς σημαντική υπεροχή του everolimus στους άρρενες, τους Ασιατικής καταγωγής και τους υψηλότερου κινδύνου ασθενείς (IPI 4-5). Παρ' ότι η μελέτη PILLAR-2 ήταν αρνητική, η συντήρηση με everolimus ενδεχομένως χρήζει λεπτομερέστερης διερεύνησης.

Enzastaurin

Η σχετική μελέτη ολοκληρώθηκε χωρίς να καταδείξει όφελος[109].

Προτεινόμενος Θεραπευτικός Αλγόριθμος Αναλόγως Ηλικίας και Προγνωστικών Παραγόντων[110]

Με βάση τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι ο συνδυασμός R-CHOP-21 αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με DLBCL. Ο απαραίτητος αριθμός κύκλων χημειοθεραπείας εξαρτάται από την ηλικία και την ομάδα κινδύνου κατά IPI. Η γενικευμένη χρήση της ακτινοθεραπείας είναι τουλάχιστον αμφιλεγόμενη.

Ασθενείς ≤60 ετών και χαμηλού ή χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου κατά IPI αντιμετωπίζονται με 6 κύκλους R-CHOP-21. Ασθενείς ≤60 ετών με ενδιαμέσου-υψηλού ή υψηλού κινδύνου νόσο κατά IPI μπορούν να λάβουν 8 (ή 6) κύκλους R-CHOP-21 αλλά θα πρέπει να ενθαρρύνεται η ένταξή τους σε κλινικές μελέτες εντατικοποίησης της χημειοθεραπείας ή προσθήκης νέων στοχευμένων παραγόντων. Ασθενείς >60 ετών αντιμετωπίζονται με 8 (ή 6) κύκλους R-CHOP-21 αλλά θα πρέπει να ενθαρρύνεται η ένταξή τους σε κλινικές μελέτες κυρίως με την προσθήκη νέων στοχευμένων παραγόντων. Θα πρέπει πάντως να καταστεί σαφές ότι η υπεροχή των 8 κύκλων έναντι των 6 δεν έχει αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Ασθενείς >80 ετών, εφόσον είναι επιλέξιμοι για ανοσοχημειοθεραπεία με σκοπό την ίαση, θα πρέπει να λαμβάνουν 6 κύκλους R-CHOP σε ελαττωμένες δόσεις (π.χ. R-miniCHOP, ιδέ επόμενη παράγραφο).

Ανεξαρτήτως ηλικίας, εάν η νόσος είναι εντοπισμένη (στάδιο I ή μη ογκώδες στάδιο II) μπορεί να αντιμετωπισθεί με 3-4 κύκλους R-CHOP και ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς και ιδίως σε όσους ευρίσκονται σε κακή γενική κατάσταση (ανεξαρτήτως ηλικίας) και δεδομένης της μεγιστοποίησης της τοξικότητος και της θνητότητος κατά τον 1ο κύκλο θεραπείας, συνιστάται η χορήγηση ενός ηπίου σχήματος προετοιμασίας (prephase). Εύλογο τέτοιο σχήμα αποτελεί η χορήγηση πρεδνιζόνης 100 mg ημερησίως και μίας δόσεως βινκριστίνης 1 mg ενδοφλεβίως με σκοπό τη βελτίωση της φυσικής κατάστασης του ασθενούς[76]. Κάτι τέτοιο συνηθίζεται από πολλούς ιατρούς, παρά το ότι η αποτελεσματικότητά του δεν έχει αποτελέσει αντικείμενο διερεύνησης σε τυχαιοποιημένες μελέτες.

Αντιμετώπιση πολύ Ηλικιωμένων Ασθενών (>80 ετών)

Έως την εισαγωγή του rituximab στη θεραπευτική των DLBCL, οι πολύ ηλικιωμένοι ασθενείς, >80 ετών, αντιμετωπίζονταν κυρίως παρηγορητικά και ως εκ τούτου είχαν χαμηλά ποσοστά επιβίωσης. Η εισαγωγή του rituximab επέτρεψε την αποκλιμάκωση των δόσεων της χημειοθεραπείας και οδήγησε στην αναπαραγώγιμη επίτευξη υφέσεων που ισοδυναμούν με ίαση σε ικανό ποσοστό ασθενών.

Η αντιμετώπιση των πολύ ηλικιωμένων ασθενών βασίζεται σε μια μελέτη φάσης 2 της GELA[111], στην οποία 149 ασθενείς έλαβαν R-miniCHOP με ελαττωμένες δόσεις κυκλοφωσφαμίδης (400 mg/m^2), αδριαμυκίνης (25 mg/m^2) και βινκριστίνης (1 mg). Οι ασθενείς ήταν >80 ετών με στάδιο νόσου IX ή II-IV, aaIPI ≥1 (τα 2/3 τουλάχιστον ήταν ενδιαμέσου-υψηλού ή υψηλού κινδύνου κατά IPI), είχαν PS 0-2 (2 στο 1/3) και είχαν προσδόκιμο επιβίωσης >3 μηνών. Η 2-ετής ΕΕΕΝ ήταν 47% και η 2-ετής συνολική επιβίωση 57%, ενώ ακόμη και οι ασθενείς υψηλού κινδύνου είχαν επιβίωση της τάξεως του 40%. Περίπου 18% των ασθενών απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (όλοι πλην ενός με αρχικό PS 2). Οι ασθενείς έλαβαν διάμεσο ποσοστό 97% της προβλεπόμενης (ήδη ελαττωμένης) dose intensity της κυκλοφωσφαμίδης και της αδριαμυκίνης. Τουλάχιστον εφάμιλλα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν πρόσφατα με τον ίδιο συνδυασμό και τη χρήση ofatumumab αντί rituximab αλλά και την ενσωμάτωση ηπίου σχήματος προετοιμασίας (prephase)[112].

Η Ελληνική εμπειρία ανακοινώθηκε στο Συνέδριο της European Hematology Association του 2011 επί 56 ασθενών, ενώ η συλλογή των δεδομένων προχωρά με τη συγκέντρωση >100 περιπτώσεων[113]. Η 5-ετής ΕΕΕΝ ήταν 62% και η 5-ετής ΣΕ 55%. Στην καθ' ημέραν πράξη, σε σχέση με το πλήρες R-CHOP, η διάμεση dose intensity ήταν 85% (IQR 78-99) για το rituximab, 76% (IQR 67-86) για την κυκλοφωσφαμίδη, 60% (IQR 50-69) για την ανθρακυκλίνη (ή ανθρασενδιόνη) και 64% (IQR 50-76) για τη βινκριστίνη. Μεταξύ των ανθρακυκλινών, η διάμεση dose intensity ήταν μέγιστη (80%) για τη μιτοξανδρόνη έναντι 60-63% για τη δοξορουβικίνη και την επιρουβικίνη. Τα δεδομένα αυτά δηλώνουν ότι οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν ακόμη μεγαλύτερες δόσεις χημειοθεραπείας από αυτές που προβλέπονται στο R-miniCHOP με επίτευξη πολύ καλού θεραπευτικού αποτελέσματος και στην καθ' ημέρα πράξη, εκτός δηλ. κλινικών μελετών.

Αντένδειξη Ανθρακυκλινών

Η μεγάλη ηλικία των ασθενών συνδυάζεται με κλινικά σημαντικά καρδιολογικά προβλήματα και κυρίως ήδη εγκατεστημένη καρδιακή ανεπάρκεια που συνεπάγεται αντένδειξη χορήγησης ανθρακυκλίνης. Οι απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης ανθρακυκλινών δεν είναι σαφώς καθορισμένες. Ακόμη και στην περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, εφ' όσον αυτή δεν αποτελεί επιπλοκή πρότερης χορήγησης ανθρακυκλίνης, η αντένδειξη βασίζεται στη βαθειά επιφύλαξη καθώς δεν υπάρχει εμπειρία από τη χορήγηση ανθρακυκλινών σε τέτοιους ασθενείς (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια από στεφανιαία νόσο). Επιπλέον, ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης συνήθως εξαιρούνται από τις σχετικές κλινικές μελέτες.

Πρόσφατα δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι σε πολλούς ασθενείς η ανθρακυκλίνη μπορεί να υποκατασταθεί από άλλα κυτταροστατικά (γεμσιταβίνη, ετοποσίδη) με διατήρηση ικανού ποσοστού ίασης. Σε μια μελέτη φάσης 2[114], 62 ασθενείς με DLBCL διάμεσης ηλικίας 76.5 ετών και με κλάσμα εξώθησης ≤50% (44% του συνόλου) ή >50% αλλά ≤55% και παράγοντες κινδύνου (στεφανιαία νόσο, διαβήτη ή υπέρταση) έλαβαν έως και 6 κύκλους R-GCVP (G=γεμσιταβίνη, ημέρες 1 και 8). Οι ασθενείς είχαν κυρίως προχωρημένη νόσο με ενδιαμέσου-υψηλού ή υψηλού κινδύνου IPI στο 71%, ενώ όλοι είχαν τουλάχιστον μίας μορφής συννοσηρότητα. Η οξεία τοξικότητα ήταν σημαντική καθώς 23% των ασθενών απεβίωσαν πριν την αξιολόγηση της ανταπόκρισης, ενώ 16% δεν ανταποκρίθηκαν (σταθερή ή επιδεινούμενη νόσος). Η 2-ετής ΕΕΕΝ ήταν 50% και η 2-ετής ΣΕ 56%. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης[114]. Ανάλογα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μορφή περίληψης για την υποκατάσταση της δοξορουβικίνης από 3-ήμερη χορήγηση ετοποσίδης σε 81 ασθενείς με ενδιαμέσου-υψηλού ή υψηλού κινδύνου IPI στο 36% αυτών. Οι ασθενείς αυτοί είχαν «αντένδειξη χορήγησης ανθρακυκλίνης» αλλά οι λεπτομέρειες των καρδιολογικών τους προβλημάτων δεν αναλύονται λεπτομερώς στην περίληψη[115]. Και στις δύο παραπάνω μελέτες οι καμπύλες επιβίωσης φαίνεται ότι επιπεδώνονται και ως εκ τούτου οι ανοσοχημειοθεραπευτικοί αυτοί συνδυασμοί επιφέρουν ίαση σε σημαντικό ποσοστό ασθενών.

Ο Ρόλος της Ακτινοθεραπείας

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στα DLBCL, ιδίως στην εποχή του rituximab και του PET, βασίζεται κατά κύριο λόγο σε εμπειρικά συμπεράσματα από μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Το ερώτημα της ακτινοθεραπείας τίθεται επί παρουσίας ογκώδους νόσου ή/και υπολειμματικών βλαβών με τη συμβατική απεικόνιση, ενώ ο ρόλος του PET γίνεται συνεχώς σημαντικότερος, όπως αναπτύσσεται στην επόμενη ενότητα.

Η μελέτη MInT[74] σε ασθενείς νέους ασθενείς με aaIPI 0-1 ανέδειξε μια υποομάδα με IPI=0 και χωρίς ογκώδη νόσο, η οποία είχε άριστη πρόγνωση με πιθανότητα επέλευσης συμβάματος ~11%. Αντίθετα, η πιθανότητα

επέλευσης συμβάματος στους ασθενείς «υψηλότερου» κινδύνου με IPI=1 ή/και ογκώδη νόσο ήταν ~25%. Η μελέτη MInT προέβλεπε ακτινοβόληση στους ασθενείς με ογκώδη νόσο και, ανάλογα με την πρακτική κάθε κέντρου, στις εξωλεμφαδενικές θέσεις[74]. Στην επακόλουθη μελέτη UNFOLDER διερευνήθηκε ο ρόλος της ακτινοθεραπείας σε αυτήν ακριβώς την ομάδα ασθενών, δηλαδή <60 ετών και aaIPI=1 ή aaIPI=0 και ογκώδη νόσο >7,5 cm. Η τυχαιοποίηση διακόπηκε πρώιμα λόγω σημαντικά περισσοτέρων υποτροπών στους μη ακτινοβοληθέντες ασθενείς[116]. Παρόμοια αποτελέσματα υπέρ της χρήσης ακτινοθεραπείας επί ογκώδους νόσου σε ασθενείς >60 ετών, ανεξαρτήτως σταδίου, προκύπτουν και από μία περαιτέρω ανάλυση της μελέτης RICOVER-60, όπου όμως φαίνεται ότι το όφελος εξαφανίζεται στους ασθενείς που είχαν πετύχει CR/CRu με 6 κύκλους R-CHOP-14 + 2xR[117]. Κατά πόσον αυτό σημαίνει ότι το όφελος περιορίζεται στους ασθενείς που παραμένουν PET-θετικοί μένει να διερευνηθεί. Στην επακόλουθη μελέτη OPTIMAL σε ασθενείς >60 ετών, η ογκώδης νόσος ακτινοβολούνταν μόνον εάν το PET παρέμενε θετικό με αποτέλεσμα την ελάττωση της χρήσης της ακτινοθεραπείας κατά 42%[118]. Σε μια αναδρομική σύγκριση των ασθενών με ογκώδη νόσο που έλαβαν 6 κύκλους R-CHOP-14 + 2xR στα πλαίσια της RICOVER-60 (και βάσει σχεδιασμού ακτινοβολήθηκαν) ή της OPTIMAL (που ακτινοβολήθηκαν μόνον επί θετικού PET), η δεύτερη αυτή στρατηγική συνδυάσθηκε με μη υποδεέστερη και στην πραγματικότητα βελτιωμένη έκβαση[116]. Άλλες μη τυχαιοποιημένες αναδρομικές συγκρίσεις από τις Γερμανικές μελέτες ευνοούν τη χρήση της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με σκελετικές εντοπίσεις όχι όμως επί εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων κεφαλής-τραχήλου χωρίς όμως να υπάρχουν σχετικά δεδομένα στην εποχή του PET[119,120].

Πιο πιεστικά τίθεται το ερώτημα της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου χωρίς ογκώδη νόσο. Στη μελέτη 02-03 των ομάδων LySA/GOELAMS[121], 313 ασθενείς σταδίων I/II χωρίς ογκώδη νόσο (<7cm) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 40 Gy ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου έναντι καμμίας περαιτέρω θεραπείας μετά από 4-6 κύκλους R-CHOP-14. Σε εκείνους τους ανταποκρινόμενους ασθενείς, που το PET παρέμεινε θετικό μετά από 4 κύκλους R-CHOP-14 (PR), συνεστήθη χορήγηση 2 ακόμη κύκλων και ακτινοβόληση ανεξαρτήτως του σκέλους που είχαν τυχαιοποιηθεί. Η μέγιστη αναλογία των ασθενών είχε aaIPI 0-1. Το 84% των ασθενών εισήλθε σε CR, ενώ 14% πέτυχε PR βάσει του ανωτέρω ορισμού και 3% είχε σταθερή νόσο. Συνολικά, για τα σκέλη R-CHOP+ακτινο έναντι R-CHOP, η 5-ετής ΕΣΕ ήταν 91% έναντι 87% (p=0.13) και η 5-ετής συνολική επιβίωση 95% έναντι 90% (p=0.32). Ειδικά για τους 253 ασθενείς που είχαν πετύχει CR μετά από 4 κύκλους R-CHOP-14, η 5-ετής ΕΣΕ ήταν 91% έναντι 89% (p=0.24) αντίστοιχα.

Κατόπιν τούτων, υπάρχουν πλέον ισχυρές ενδείξεις ότι η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μόνο στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην ανοσοχημειοθεραπεία αλλά παραμένουν PET-θετικοί (ιδέ και κατωτέρω). Παραμένουν βέβαια επιφυλάξεις που αφορούν την χρήση R-CHOP-14 και όχι R-CHOP-21 στις προαναφερθείσες μελέτες, την απουσία τυχαιοποιημένων μελετών που να ενσωματώνουν το PET σε ασθενείς με ογκώδη νόσο και ενδεχομένως τον περιορισμένο αριθμό ασθενών στα στάδια I/II χωρίς ογκώδη νόσο.

Η Σημασία του Τελικού PET και η Θέση της Ακτινοθεραπείας[61,122-129]

Παρά την εκτεταμένη εφαρμογή του PET/CT για την τελική αξιολόγηση της ανταπόκρισης των DLBCL στην ανοσοχημειοθεραπεία, τα δημοσιευμένα δεδομένα είναι μάλλον περιορισμένα. Η τελική αξιολόγηση της ανταπόκρισης γίνεται πλέον με τα κριτήρια του Lugano, υιοθετώντας δηλαδή την 5-βάθμιο κλίμακα Deauville[122]. Προσλήψεις σε υπολειμματικές βλάβες που δεν ξεπερνούν την πρόσληψη της αγγειακής δεξαμενής του μεσοθωρακίου είναι πάντοτε «αρνητικές» ανεξαρτήτως του μεγέθους της υπολειμματικής μάζας, ενώ η τρέχουσα τάση είναι να θεωρούνται «αρνητικές» και υψηλότερες προσλήψεις, εφ΄ όσον δεν υπερβαίνουν την πρόσληψη του ήπατος (Deauville score 3).

Μετά από ένα αρνητικό PET/CT, η πιθανότητα υποτροπής δεν είναι αμελητέα καθώς κινείται στα επίπεδα του 20-30%[61,89,122]. Το ακριβές ποσοστό εξαρτάται από την *a priori* πιθανότητα υποτροπής, όπως προκύπτει από τον IPI[108,126] καθώς και από το βαθμό της συμβατικής ανταπόκρισης (CR έναντι CRu έναντι PR) και το μέγεθος της υπολειμματικής μάζας[125]. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν ακριβή, επαληθευμένα και αναπαραγώγιμα δημοσιευμένα στοιχεία επί του θέματος αυτού. Τα στοιχεία αυτά κυρίως έχουν προκύψει από μελέτες που χρησιμοποιούσαν τα κριτήρια του International Harmonization Project (IHP) και όχι τα τρέχοντα κριτήρια Deauville. Έτσι δεν είναι σαφές κατά πόσον ασθενείς με PET/CT που λογίζονται πλέον ως αρνητικοί με βαθμολογία 3 κατά Deauville έχουν την ίδια έκβαση με αυτούς που ανέκαθεν λογίζονταν ως αρνητικοί (βάσει IHP ή Deauville 1-2).

Η παραμονή θετικού PET μετά το R-CHOP παραδοσιακά θεωρείται δυσμενέστατο προγνωστικό σημείο. Παρ' όλα αυτά φαίνεται ότι σημαντική αναλογία ασθενών παρουσιάζουν ψευδώς θετικά ευρήματα, όπως προκύπτει από ευρήματα βιοψιών. Επιπλέον, αρκετά δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση της ακτινοβολίας στην ομάδα αυτή με εξαιρετικά αποτελέσματα, συγκρίσιμα με αυτά των PET-αρνητικών ασθενών[123]. Θα πρέπει να τονισθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά επιτυγχάνονται με την αυστηρή επιλογή των ασθενών που θα ακτινοβοληθούν, βάσει

π.χ. της παρουσίας εντοπισμένης θετικότητος. Η ένταση της υπολειμματικής πρόσληψης πιθανώς παίζει σημαντικό ρόλο αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί όπως π.χ. στο πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου[128,129]. Τέλος, θα πρέπει να καταστεί σαφές ότι οποιαδήποτε δήλωση για τη σημασία του θετικού PET και της έντασης θετικότητος θα πρέπει να αφορά τους ασθενείς που παρουσιάζουν ανταπόκριση στο R-CHOP με βάση τις συμβατικές ακτινολογικές μεθόδους. Ασθενείς με σταθερή και κυρίως επιδεινούμενη νόσο έχουν προφανώς δυσμενέστατη πρόγνωση και εν γένει δε θεωρούνται υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία. Συνολικά, σύμφωνα με δεδομένα από την ομάδα του Vancouver, PET-θετικοί ασθενείς που προκρίνονται για ακτινοθεραπεία έχουν 4-ετή πιθανότητα EEEN 81% έναντι 33% για αυτούς που δεν κρίνονται ακτινοβολήσιμοι[123]. Το τελευταίο ποσοστό εξακολουθεί να είναι αρκετά υψηλό και αντανακλά την πιθανότητα ψευδώς θετικών ευρημάτων. Θα πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι, σε αντίθεση με τα τρέχοντα κριτήρια, ασθενείς με βαθμολογία 3 κατά Deauville θεωρήθηκαν PET-θετικοί στη μελέτη αυτή με συνέπεια την πιθανή υπερεκτίμηση της έκβασης των PET-θετικών ασθενών.

Προφύλαξη ΚΝΣ

Η πιθανότητα υποτροπής των ασθενών με DLBCL στο ΚΝΣ είναι μικρή αλλά όχι αμελητέα καθώς στην εποχή του rituximab κυμαίνεται μεταξύ 2% και 6%[130-133]. Οι υποτροπές στο ΚΝΣ τυπικά εμφανίζονται γρήγορα, δηλαδή σε διάμεσο χρόνο περίπου 7 μηνών[130,131]. Οι παρεγχυματικές υποτροπές είναι συχνότερες από τις αμιγώς λεπτομηνιγγικές[132,133]. Παρ' ότι η διέλευσή του μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι ελάχιστη, η χρήση του rituximab ελαττώνει την πιθανότητα ανάπτυξης νόσου στο ΚΝΣ[130,132,134]. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στον έλεγχο της συστηματικής νόσου, η οποία, εάν είναι πλημμελής, οδηγεί εκ των υστέρων σε ανάπτυξη νόσου στο ΚΝΣ και έχει βαρύτατη πρόγνωση. Επιπλέον όμως υπάρχουν και απομονωμένες υποτροπές στο ΚΝΣ, οι οποίες είναι συχνότερες μετά τη χορήγηση rituximab για τους προηγούμενους λόγους και δεν αποκλείεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση καθώς δεν συνδέονται κατ' ανάγκην με την ανάπτυξη χημειοαντοχής αλλά απλώς με την αδυναμία του R-CHOP να ελέγξει τη λανθάνουσα νόσο στο ΚΝΣ[132,135].

Η μόνη αδιαμφισβήτητη ένδειξη προφυλακτικών ενδορραχιαίων εγχύσεων κυτταροστατικών είναι η εντόπιση της νόσου στον όρχι. Οι υπόλοιπες ενδείξεις είναι εμπειρικές και ποικίλλουν από Κέντρο σε Κέντρο. Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί μελέτες που εκτιμούν τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου στο ΚΝΣ μετά από ανοσοχημειοθεραπεία. Γενικά φαίνεται ότι η πιθανότητα υποτροπής στο ΚΝΣ αυξάνεται όσο αυξάνεται και ο κίνδυνος συστηματικής υποτροπής, όπως π.χ. προδικάζεται από τον IPI και άλλους παράγοντες. Σε μια πρόσφατη Γερμανική μελέτη, η οποία επιβεβαιώθηκε από την ομάδα του Vancouver σε ασθενείς που έλαβαν αποκλειστικά R-CHOP, η πιθανότητα υποτροπής στο ΚΝΣ ήταν αυξημένη σε ασθενείς >60 ετών, με αυξημένη LDH, σταδίου III/IV, με προσβολή 2 ή περισσοτέρων εξωλεμφαδενικών περιοχών, προσβολή νεφρών ή επινεφριδίων. Έτσι, για πρακτικούς λόγους, υιοθετήθηκε ο CNS-IPI, που περιλαμβάνει τους 5 παράγοντες του IPI και την προσβολή νεφρών ή επινεφριδίων: Η πιθανότητα υποτροπής στο ΚΝΣ ήταν 0.6%, 3.4% και 10.2% σε ασθενείς με 0-1, 2-3 και 4-6 παράγοντες κινδύνου, με την ομάδα υψηλού κινδύνου να αριθμεί το 12% των ασθενών[136]. Ενώ τέτοια μοντέλα μοιάζουν ελκυστικά και διαβαθμίζουν αποτελεσματικά τον κίνδυνο υποτροπής στο ΚΝΣ, οδηγούν σε προφύλαξη ΚΝΣ σε πολύ περισσότερους ασθενείς από αυτούς που πιθανώς τη χρειάζονται ακόμη και στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Για το λόγο αυτό δεν έχουν υιοθετηθεί ευρέως στην κλινική πράξη. Επιπλέον όμως φαίνεται ότι οι σχετικά ασυνήθεις ασθενείς με ειδικές εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις διατρέχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο υποτροπής στο ΚΝΣ. Έτσι θεωρείται ότι προφύλαξη ΚΝΣ, πέραν των DLBCL όρχεων, θα πρέπει να διενεργείται και σε ασθενείς με εντόπιση στο σπλαγχνικό κρανίο (παραρρίνιοι κόλποι, σκληρά υπερώα, βλέφαρα), παρασπονδυλικές μάζες, εντόπιση στους νεφρούς[131,132,137] και τα επινεφρίδια[131], το μαστό[137] και τις ωοθήκες. Η ένδειξη για τους ασθενείς με διήθηση μυελού (κυρίως concordant, δηλαδή από μεγάλα κύτταρα) και για αυτούς με προσβολή 2 ή περισσοτέρων εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων είναι λιγότερη σαφής και εξαρτάται από την πρακτική του κάθε Κέντρου. Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής στο ΚΝΣ υφίσταται και στα double-hit DLBCL, όπου η προφύλαξη με ενδορραχιαίες εγχύσεις επίσης συνιστάται αλλά και στα double-expressor, όπου όμως η ένδειξη προφύλαξης είναι πολύ πιο συζητήσιμη[138].

Ένα επιπλέον πρόβλημα είναι το κατά πόσον οι ενδορραχιαίες εγχύσεις κυτταροστατικών πράγματι ελαττώνουν τον κίνδυνο υποτροπής στο ΚΝΣ ιδιαίτερα μάλιστα των παρεγχυματικών[130,133,134,137]. Αποτελεσματικότερος ενδεχομένως θα ήταν ο συνδυασμός του R-CHOP με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης ή άλλη προσέγγιση με φάρμακα που διαπερνούν το αιματοεγκεφαλικό φραγμό[139]. Ενδιαφέρον επίσης είναι ότι οι υποτροπές στο ΚΝΣ ελαττώθηκαν σημαντικά σε σχέση με το CHOP με το πρωτόκολλο ACVBP και διαδοχική χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης και άλλων παραγόντων[75] καθώς και με το R^{2}CHOP, με ενσωμάτωση δηλαδή της λεναλιδομίδης.

Η πρόγνωση των ασθενών με υποτροπή στο ΚΝΣ είναι δυσμενέστατη με διάμεση επιβίωση της τάξεως των 5 μηνών[130]. Παρ' όλα αυτά, μια μειοψηφία ασθενών τελικώς ιάται, ιδιαίτερα οι νέοι ασθενείς με υποτροπές απομονωμένες στο ΚΝΣ.

Επίλογος

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της βιολογίας των DLBCL. Παρ' όλα αυτά, μετά την επανάσταση του Rituximab, δεν έχει υπάρξει κάποιος ακόμη καλύτερος θεραπευτικός συνδυασμός που να έχει υιοθετηθεί στην κλινική πράξη κατά την τελευταία 15ετία. Η πρόοδος στη βιολογία έχει αποδώσει και νέους παράγοντες με κλινική αποτελεσματικότητα, οι οποίοι ελπίζεται ότι σύντομα θα βελτιώσουν ακόμη περισσότερο την έκβαση των ασθενών με DLBCL.

Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: Prognosis and treatment

by Theodoros P. Vasilakopoulos[1], Maria Moschogiannis[2], Maria K. Angelopoulou[1], Gerasimos A. Pangalis[2]

[1]Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, General Hospital of Athens Laikon, [2]Department of Haematology, Athens Medical Center, Athens, Greece

ABSTRACT: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most frequent subtype of non-Hodgkin's lymphomas. During the last 15 years, there has been great progress in the understanding of the biology and the more accurate classification of DLBCL-NOS (not otherwise specified), which have been divided in 2 broad categories: Those derived from germinal center (GCB) and those derived from activated B-cells (ABC). The incorporation or Rituximab into the standard CHOP chemotherapy (R-CHOP-21) in the beginning of the previous decade has revolutionized the treatment of DLBCL. Indeed, R-CHOP-21 increased cure rates and dictated the reassessment of both the already established prognostic factors and the methods that could be used to further improve outcomes. Following the introduction of R-CHOP-21, no other regimen has either been shown to reproducibly produce better results or has been widely adopted in clinical practice during the last 15 years. However, the improved understanding of the biology of DLBCL has also resulted to the discovery of clinically active novel agents, which will hopefully further improve the outcomes of selected patient subgroups in the near future. In addition to the above considerations, this review also describes current treatment approaches for very elderly patients (>80 years old) with chemotherapy dose reduction (R-mini-CHOP) and for patients with anthracycline contraindication due to underlying heart disease (substitution of doxorubicin by gemcitabine or etoposide), as well as the role of radiotherapy and potential strategies for the prevention of central nervous system relapse.

Βιβλιογραφία

1. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, editors. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
2. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis R et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000; 403:503-511.
3. Rosenwald A, Wright G, Chan WC et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002; 346:1937-1947.
4. Lenz G, Wright G, Dave SS et al. Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2008; 359:2313-2323.
5. Rimsza LM, Leblanc ML, Unger JM et al. Gene expression predicts overall survival in paraffin-embedded tissues of diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2008; 112:3425-3433.
6. Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzmann T, Climent F et al. Gene-expression profiling and not immunophenotyping algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Blood. 2011; 117:4836-4843.
7. Rimsza LM, Wright G, Schwartz M et al. Accurate classification of diffuse large B-cell lymphoma into germinal center and activated B-cell subtypes using a nuclease protection assay on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. Clin Cancer Res. 2011; 17:3727-3732.
8. Barrans SL, Crouch S, Care MA et al. Whole genome expression profiling based on paraffin embedded tissue can be used to classify diffuse large B-cell lymphoma and predict clinical outcome. Br J Haematol. 2012; 159:441-453.
9. Masque-Soler N, Szczepanowski M, Kohler CW et al. Molecular classification of mature aggressive B-cell lymphoma using digital multiplexed gene expression on formalin-fixed paraffin-embedded biopsy specimens. Blood. 2013;

122:1985-1987.
10. Scott DW, Wright GW, Williams PM et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. Blood. 2014; 123:1214-1217.
11. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004; 103:275-282.
12. Meyer PN, Fu K, Greiner TC, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. J Clin Oncol. 2011; 29:200-207.
13. Choi W, Weisenburger DD, Greiner TC et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin Cancer Res. 2009; 15:5494-5502.
14. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993; 329:987-994.
15. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010; 28:2373-2380.
16. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood. 2007; 109:1857-1861.
17. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Anastasopoulou A, et al. Rituximab-CHOP (R-CHOP) in the treatment of 441 diffuse large B-cell lymphoma patients: outcome and prognostic factors focusing to the revised international prognostic index (R-IPI). Haematologica. 2009; 94:136 (abstract 0403).
18. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood. 2014; 123:837-842.
19. Melchardt T, Troppan K, Weiss L, et al. A modified scoring of the NCCN-IPI is more accurate in the elderly and is improved by albumin and β_2-microglobulin. Br J Haematol. 2015; 168:239-245 .
20. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for the initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32:3059-3067.
21. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. Lancet Oncol. 2008; 9:435-444.
22. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol. 2011; 29:1452-1457.
23. Papageorgiou S, Angelopoulou M, Anastasopoulou A, et al. Additive prognostic role of the degree of lactate dehydrogenase (LDH) elevation in patients with diffuse large B cell lymphomas (DLBCL) treated with rituximab-CHOP (R-CHOP) or R-CHOP-like chemotherapy. Hematol Oncol. 2013; 31(Suppl.1):223 (abstract 387).
24. Vassilakopoulos TP, Anastasopoulou A, Pangalis GA, et al. Lymphocytopenia may add to the prediction achieved by the Revised International Prognostic Index (R-IPI) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with Rituximab-CHOP (R-CHOP). Haematologica / The Hematology J. 2010; 95(Suppl 2):280.
25. Cox MC, Nofroni I, Ruco L, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma. Leuk Lymphoma. 2008; 49:1745-1751.
26. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. Eur J Haematol. 2008; 81:448-453.
27. Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma. Leukemia. 2011; 25:1502-1509.
28. Batty N, Ghonimi E, Feng L, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic index for patients with diffuse large B-cell lymphoma who receive R-CHOP. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013; 13:15-18.
29. Porrata LF, Ristow K, Habermann TM, et al. Absolute monocyte/lymphocyte count prognostic score is independent of immunohistochemically determined cell of origin in predicting survival in diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2012; 53:2159-2165.
30. Maurer MJ, Micallef IN, Cerhan JR, et al. Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2011; 29:1620-1626.
31. Carella AM, de Souza CA, Luminari S, et al. Prognostic role of gender in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab containing regimens. Leuk Lymphoma. 2013; 54:53-57.
32. Pfreundschuh M, Mueller C, Zeynalova S, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. Blood. 2014; 123:640-646 .
33. Müller C, Murawski N, Wiesen MH, et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. Blood. 2012; 119:3276-3284.
34. Carson KR, Bartlett NL, McDonald JR, et al. Increased body mass index is associated with improved survival in United States veterans with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2012; 30:3217-3222.
35. Vassilakopoulos TP, Papageorgiou S, Angelopoulou M, et al. Prognostic significance of body mass index in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP or similar combinations. Ann Oncol. 2015; 33:275 (abstract 365).
36. Weiss L, Melchardt T, Habringer S, et al. Increased body mass index is associated with improved overall survival in

diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol. 2014; 25:171-176.
37. Zhou Z, Rademaker AW, Gordon LI, et al. High body mass index (BMI) in North American elderly diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients treated with rituximab R-CHOP compensates for negative impact of male gender. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2014; 124:3046.
38. Hong F, Habermann TM, Gordon LI, et al. The role of body mass index in survival outcome for lymphoma patients: US intergroup experience. Ann Oncol. 2014; 25:669-674.
39. Jaeger U, Trneny M, Melzer H, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. Haematologica. 2015; 100:955-963.
40. Pfreundschuh M, Held G, Zeynalova S, et al. Increased rituximab (R) doses and effect on risk of elderly male patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: Results from the SEXIE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Abstracts). 2014; 32:8501.
41. Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. J Clin Oncol. 2010; 28:3360-3365.
42. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood. 2009; 114:3533-3537.
43. Ziepert M, Becher C, Barth TF, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2013; 121:2253-2263.
44. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2012; 30:3460-3467.
45. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127:2375-2390.
46. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. Blood. 2013; 121:4021-4031.
47. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2012; 30:3452-3459.
48. Perry AM, Alvarado-Bernal Y, Laurini JA et al. MYC and BCL2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab. Br J Haematol. 2014;165:382-391.
49. Sehn LH, Oestrgaard MZ, Trneny M, et al. Prognostic impact of bcl2 and myc expression and translocation in untreated DLBC: Results from the phase III GOYA study. Hematol Oncol. 2017; 35(Suppl.2):131 (abstract 122).
50. Sehn LH. Paramount prognostic factors that guide therapeutic strategies in diffuse large B-cell lymphoma. Hematology. 2012; 2012:402-409.
51. Ninan MJ, Wadhwa PD, Gupta P. Prognostication of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Leuk Lymphoma. 2011; 52:360-373.
52. Gratzinger D, Advani R, Zhao S, et al. Lymphoma cell VEGFR2 expression detected by immunohistochemistry predicts poor overall survival in diffuse large B cell lymphoma treated with immunochemotherapy (R-CHOP). Br J Haematol. 2010; 148:235-244.
53. Perry AM, Cardesa-Salzmann TM, Meyer PN, et al. A new biologic prognostic model based on immunohistochemistry predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2012; 120:2290-2296.
54. Evens AM, Sehn LH, Farinha P, et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 expression predicts superior survival in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol. 2010; 28:1017-1024.
55. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. Blood. 2013; 121:2715-2724.
56. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2008; 359:2313-2323.
57. Alencar AJ, Malumbres R, Kozloski GA, et al. MicroRNAs are independent predictors of outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. Clin Cancer Res. 2011; 17:4125-4135.
58. Malumbres R, Chen J, Tibshirani R, et al. Paraffin-based 6-gene model predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP. Blood. 2008; 111:5509-5514.
59. Ott G, Ziepert M, Klapper W, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. Blood. 2010; 116:4916-4925.
60. Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. J Clin Oncol. 2014; 32:3242-3248.
61. Vassilakopoulos TP, Prassopoulos V, Rondogianni P, Chatzioannou S, Konstantopoulos K, Angelopoulou MK. Role of FDG-PET/CT in staging and first-line treatment of Hodgkin and aggressive B-cell lymphomas. MEMO. 2015; 8:105-114.
62. Sasanelli M, Meignan M, Haioun C, et al. Pretherapy metabolic tumor volume is an independent predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 41:2017-2022.
63. Cottereau AS, Lanic H, Mareschal S, et al. Molecular profile and FDG-PET/CT total metabolic tumor volume improve risk classification at diagnosis for patients with diffuse large B-cell lymphoma. Clin Cancer Res. 2016; 22:3801-3809.
64. Kim TM, Paeng JC, Chun IK, et al. Total lesion glycolysis in

positron emission tomography is a better predictor of outcome than the international prognostic index for patients with diffuse large B cell lymphoma. Cancer. 2013; 119:1195-1202.
65. Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: Comparison between Deauville criteria and ΔSUVmax. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013; 40:1312-1320.
66. Duehrsen U, Müller S, Rekowski J, et al. Positron emission tomography (PET) guided therapy of aggressive lymphomas – Interim PET-based outcome prediction and treatment changes in patients with B cell lymphomas participating in the PETAL trial. Blood. (ASH Annual Meeting Abstracts). 2016; 128:(abstract 1857).
67. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993; 328:1002-1006.
68. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: Results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood. 2004; 104:626-633.
69. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood. 2004; 104:634-641.
70. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2003; 102:4284-4289.
71. 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.
72. 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.
73. Coiffier B, Thieblemont C, van den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d' Etudes des Lymphomes de l' Adulte. Blood. 2010; 116:2040-2045.
74. Pfreundschuh M, Truemper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab compared with CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mabthera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006; 7:379-391.
75. Wilson WH, Jung SH, Pitcher BN, et al. Phase III randomized study of R-CHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB/Alliance 50303. Blood. (ASH Annual Meeting Abstracts). 2016; 128:(abstract 469).
76. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with CD20+ B-cell lymphomas: a randomized controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol. 2008; 9:105-116.
77. Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14:525-533.
78. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet. 2013; 381:1817-1826.
79. Murawski N, Pfreundschuh M, Zeynalova S, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL (I): dose-dense rituximab in the DENSE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. Ann Oncol. 2014; 25:1800-1806.
80. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S, et al. Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (II): Extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the German High-Grade non-Hodgkin lymphoma study group. J Clin Oncol. 2014; 32:4127-4133.
81. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). B-cell lymphomas. Version 3.2017, March 27, 2017.
82. 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.
83. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: Analysis of data from the Group d' Etudes des Lymphomes de l' Adulte/Lymphoma Study Association phase III trial LNH03-2B. J Clin Oncol. 2014; 32:3996-4003.
84. 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.
85. Βασιλακόπουλος ΘΠ, Μοσχογιάννη Μ, Αγγελοπούλου ΜΚ. Η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο λέμφωμα Hodgkin και τα επιθετικά Β-λεμφώματα: Έκβαση, προγνωστικοί παράγοντες, μελλοντικές προεκτάσεις. Αίμα. 2013; 4:238-252.
86. 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.
87. 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-IPI 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).
88. 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.
89. Vassilakopoulos TP, Prassopoulos V. The role of ^{18}FDG-PET/CT in malignant lymphomas – Clinical implications. In: Gouliamos AD, Andreou J, Kosmidis P (eds.) Imaging in clinical oncology, 2017 (in press).
90. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, et al. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2011; 118:37-43.
91. Swinnen LJ, Li H, Quon A, et al. Response-adapted therapy and predictive value of mid-treatment PET scanning for diffuse large B-cell lymphoma. ECOG study E3404. Hematol Oncol. 2013; 31(S1):138 (abstract 126) & 31(S1):101 (abstract 016).
92. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: A phase II study. J Clin Oncol. 2014; 33:251-257.
93. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, et al. Lenalidomide plus R-CHOP-21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicenter, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014; 15:730-737.
94. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randimised, phase 1b study. Lancet Oncol. 2014; 15:1019-1102.
95. Hainsworth JD, Arrowsmith ER, McCleod M, et al. An open-label, randomized, phase 2 study of R-CHOP plus enzastaurin versus R-CHOP in the first-line treatment of patients with intermediate- or high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2016; 57:216-218.
96. Ruan J, Martin P, Furman RR, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2010; 29:690-697.
97. Offner F, Samoilova O, Osmanov E, et al. Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL. Blood. 2015; 126:1893-1901.
98. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, et al. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2017; JCO2017732784. doi:10.1200/JCO.2017.73.2784.
99. Davies AJ, Barrans S, Maishman T, et al. Differential efficacy of bortezomib in subtypes of diffuse large B-cell lymphoma (DLBL): A prospective randomised study stratified by transcriptome profiling: REMODL-B. Hematol Oncol. 2017; 35(Suppl.2):130 (abstract 121).
100. Micallef INM, Maurer MJ, Wiseman GA, et al. Epratuzumab with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2011; 118:4053-4061.
101. Witzig TE, LaPlant B, Habermann TM, et al. High rate of event-free survival at 24 months with everolimus/RCHOP for untreated diffuse large B-cell lymphoma: updated results from NCCTG N1085 (Alliance). Blood Cancer J. 2017; 7:e576.
102. Tilly H, Sharman J, Bartlett N, et al. Pola-R-CHOP: Polatuzumab vedotin combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone for patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2017; 35(Suppl.2):90 (abstract 80).
103. Seymour JF, Pfreundschuh M, Trneny M, et al. R-CHOP with or without bevacizumab in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final MAIN study outcomes. Haematologica/The Hematology J. 2014; 99:1343-1349.
104. Habermann TM, Weller EA, Morrison 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.
105. Vassilakopoulos TP, Apostolidis J, Angelopoulou MK. Comment on "Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial". Haematologica/THJ. 2015; 100:e480-e481.
106. Witzens-Harig M, Benner A, McClanahan F, et al. Rituximab maintenance improves survibal in male patients with diffuse large B-cell lymphoma. Results of the HD2002 prospective multicentre randomized phase III trial. Br J Haematol. 2015; 171:710-719.
107. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2017; 35:2473-2481.
108. Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, et al. PILLAR-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of adjuvant everolimus (EVE) in patients (pts) with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting). 2016; 34(Suppl.):(abstract 7506).
109. Crump M, Leppa S, Fayad L, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2016; 34:2484-2492.
110. 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.

111. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011; 12:460-468.
112. Peyrade F, Bologna S, Detwail V, et al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. Lancet Haematol. 2017; 4:e46-e55.
113. Vassilakopoulos TP, Papageorgiou S, Angelopoulou MK, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in very elderly patients (older than 80 years): Promising results in the era of chemoimmunotherapy despite lower dose intensity. Haematologica/The Hematology J. 2011; 96(Suppl 2):438.
114. Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute trial. J Clin Oncol. 2013; 32:282-287.
115. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): Excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009; 114:408.
116. Ng A, Dabaja BS, Hoppe RT, Illidge T, Yahalom J. Re-examining the role of radiation therapy for diffuse large B-cell lymphoma in the modern era. J Clin Oncol. 2016; 34:1443-1447.
117. Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2014; 32:1112-1118.
118. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B, et al. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy can be spared in elderly DLBCL patients: Results of planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the optimal >60 study of the DSHNHL. Hematol Oncol. 2017; 35(Suppl. 2):129 (abstract 120).
119. Held G, Zeynalova S, Murawski N, et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. J Clin Oncol. 2013; 31:4115-4122.
120. Murawski N, Held G, Ziepert M, et al. The role of radiotherapy and intrathecal CNS prophylaxis in extralymphatic craniofacial aggressive B-cell lymphomas. Blood. 2014; 124:720-728.
121. Lamy T, Damaj G, Gyan E, et al. R-CHOP with or without radiotherapy in non-bulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Preliminary results of the prospective randomized phase III 02-03 trial from the Lysa/Goelams group. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2014; 124:393.
122. Barrington SF, Mikhaeel GN, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014; 32:3048-3058.
123. Sehn LH, Klasa R, Shenkier T, et al. Long-term experience with PET-guided consolidative radiation therapy (XRT) in patients with advanced stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-CHOP. Hematol Oncol 2013; 31(S1):137 (abstract 123).
124. Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. Ann Oncol. 2009; 20:503-507.
125. Dabaja BS, Phan J, Mawlawi O, et al. Clinical implications of positron emission tomography-negative residual computed tomography masses after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013; 54:2631-2638.
126. Vassilakopoulos TP, Kanellopoulos A, Papageorgiou S, et al. Clinical implications and prognostic significance of positron emission tomography (PET/CT) in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after R-CHOP chemoimmunotherapy. Haematologica/The Hematology J. 2014; 99(Suppl 1):702 (abstract 1831).
127. Thomas A, Gingrich RD, Smith BJ et al. 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography report interpretation as predictor of outcome in diffuse large B-cell lymphoma including analysis of "indeterminate" reports. Leuk lymphoma. 2010; 51:439-446.
128. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, et al. [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 study. J Clin Oncol. 2014; 32:1769-1775.
129. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Chatziioannou S, et al. PET/CT in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma responding to Rituximab-CHOP: An analysis of 106 patients regarding prognostic significance and implications for subsequent radiotherapy. Leukemia. 2016; 30:238-242.
130. Schmitz N, Zeynalova S, Glass B, et al. CNS disease in younger patients with aggressive B-cell lymphoma: an Analysis of patients treated on the Mabthera International Trial and trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Ann Oncol. 2012; 23:1267-1273.
131. Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR, et al. Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2014; 124:394.
132. Villa D, Connors JM, Shenkier TN, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. Ann Oncol. 2010; 21:1046-1052.
133. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. Lancet Oncol. 2011; 12:1258-1266.

134. Papageorgiou SG, Diamantopoulos P, Levidou G, et al. Isolated central nervous system relapses in primary mediastinal large B-cell lymphoma after CHOP-like chemotherapy with or without rituximab. Hematol Oncol. 2013; 31:10-17.
135. Zhang J, Chen B, Xu X. Impact of rituximab on incidence of and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2014; 55:509-514.
136. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS international prognostic index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol. 2016; 34:3150-3156.
137. Tai WM, Chung J, Tang PL, et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. Ann Hematol. 2011; 90:809-818.
138. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. Blood. 2016; 127:2182-2188.
139. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. Cancer. 2010; 116:4283-4290.