

## ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ

Η ερευνητική ομάδα FAB (French-American-British, FAB) διακρίνει τρεις ομάδες της ΟΛΛ (L1 έως L3) με βάση μορφολογικά κριτήρια (μέγεθος κυττάρου, κυτταρόπλασμα, πυρηνίσκος, βασεοφιλία και σχηματισμός κενοτοπίων) (21). Η μορφολογική διάκριση μεταξύ των ομάδων L1 και L2 έχει χάσει την προγνωστική σημασία της. Η μορφολογία της L3 σχετίζεται με την ΟΛΛ των ώριμων Β-κυττάρων (λέμφωμα Burkitt) και χαρακτηρίζεται από υψηλό ρυθμό αναδιπλασιασμού των κυττάρων, προκαλώντας την εμφάνιση εικόνας «έναστρου ουρανού» σε βιοψίες μυελού των οστών. Οι βλάστες της ΟΛΛ είναι αρνητικές για τη μυελοϋπεροξειδάση (myeloperoxidase, MPO), παρόλο που μπορεί να παρατηρηθεί μικρού βαθμού θετικότητα (3–5%) σε σπάνιες περιπτώσεις, οι οποίες κατά τα άλλα δεν εκφράζουν μυελοειδείς δείκτες στην κυτταρομετρία ροής (22–24). Η τελική δεοξυνουκλεοτιδική τρανσφεράση (terminal deoxynucleotidyl transferase, TdT), παρόλο που δεν είναι ειδική για την ΟΛΛ, παραμένει ένας χρήσιμος δείκτης για τη διάκριση της κακοήθους λεμφοκυττάρωσης από αντιδραστικές διεργασίες και τη διάκριση της ομάδας L3 (TdT-αρνητική) από άλλους υποτύπους της ΟΛΛ (25–28).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει εισαγάγει νέες οδηγίες για τη διάγνωση των νεοπλασματικών νόσων του αιμοποιητικού και του λεμφικού ιστού ή των λεμφωμάτων (29, 30). Εκτός από την παρουσία βλαστών σε ποσοστό  $\geq 20\%$  που θεωρείται επαρκής για τη διάγνωση της ΟΛΛ, η μορφολογική διάκριση μεταξύ των ομάδων L1 και L2, καθώς και η μορφολογία της ομάδας L3 θεωρούνται ότι δεν σχετίζονται πλέον με τη διάγνωση. Τόσο το σύστημα ταξινόμησης κατά FAB όσο και το σύστημα κατά ΠΟΥ εξακολουθούν να βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στη μορφολογική εκτίμηση (31).

## ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ

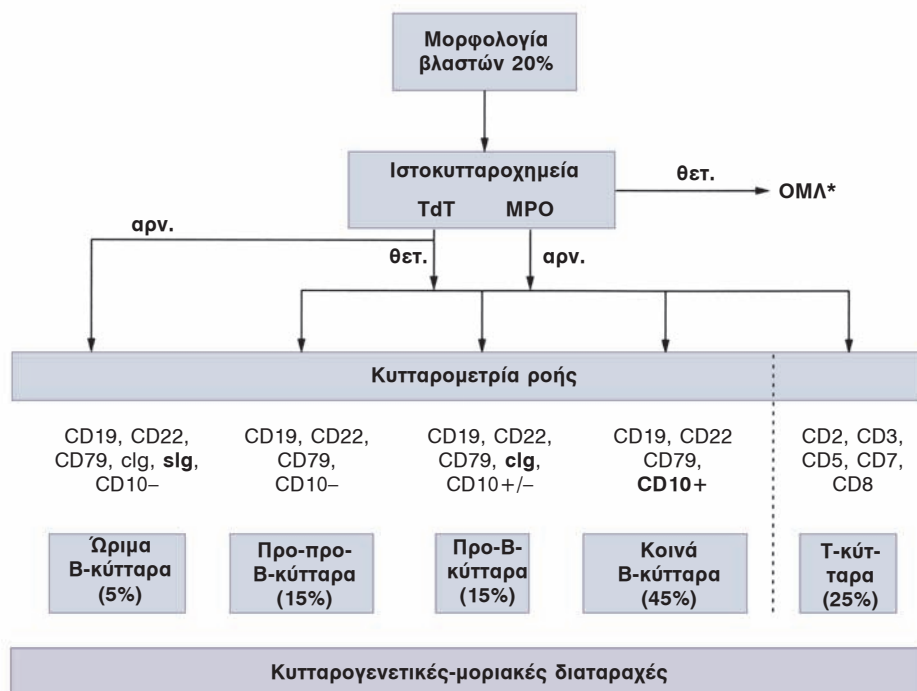
Ο καθορισμός του ανοσοφαινότυπου είναι ουσιώδης στη διάγνωση της ΟΛΛ (32–34). Είναι δυνατόν να διακριθούν τρεις μεγάλες ομάδες: ΟΛΛ των πρόδρομων Β-κυττάρων, των ώριμων Β-κυττάρων και των Τ-κυττάρων (Πίνακας 1-1). Οι βλάστες των πρόδρομων Β-κυττάρων της ΟΛΛ είναι θετικές για τους δείκτες TdT, HLA-DR, CD19 και CD79a. Διαφορετικά στάδια ωρίμασης έχουν οριστεί ως προ-προ-Β ΟΛΛ βλάστες, τυπικές ΟΛΛ βλάστες και προ-Β ΟΛΛ βλάστες. Ενώ οι προ-προ-Β ΟΛΛ βλάστες είναι θετικές για τους δείκτες CD19, CD79a

ή CD22 και για κανένα άλλο αντιγόνο της διαφοροποίησης των Β-κυττάρων, οι τυπικές ΟΛΛ βλάστες (common ALL, cALL, πρώιμες προ-Β ΟΛΛ) χαρακτηρίζονται από την έκφραση του δείκτη CD10 (τυπικό αντιγόνο της ΟΛΛ) (common ALL antigen, CALLA) και οι προ-Β ΟΛΛ βλάστες από την έκφραση κυτταροπλασματικών ανοσοσφαιρινών σε παρουσία ή απουσία του CD10. Οι βλάστες των ώριμων Β-κυττάρων της ΟΛΛ (λέμφωμα Burkitt) είναι θετικές για τις ανοσοσφαιρίνες επιφανείας (slg, συνήθως IgM), παράγουν μονοκλωνικές κ ή λ ελαφρές αλυσίδες και είναι αρνητικές για τον δείκτη TdT. Παρόμοια με την ΟΛΛ της Β σειράς, η Τ-ΟΛΛ μπορεί περαιτέρω να διακριθεί σε υποτύπους με βάση τα διαφορετικά στάδια της διαφοροποίησης των Τ-κυττάρων στον θύμο αδέν (35, 36). Το αντιγόνο επιφανείας CD3 (surface CD3, sCD3) είναι ο πιο ειδικός δείκτης της διαφοροποίησης των κυττάρων της Τ σειράς και είναι τυπικά θετικό στην ΟΛΛ των ώριμων Τ-κυττάρων. Η ΟΛΛ των ώριμων Τ-κυττάρων είναι επίσης θετική για τον δείκτη CD4 ή τον δείκτη CD8 αλλά όχι και για τους δύο. Οι βλάστες στην προ-Τ ΟΛΛ είναι αρνητικές για το αντιγόνο επιφανείας CD3, αλλά μπορεί να εκφράζουν το κυτταροπλασματικό CD3 (37). Η προ-Τ ΟΛΛ είναι αρνητική τόσο για τον δείκτη CD4 όσο και για τον CD8. Μια διαφορετική και πιθανώς πιο πρακτική ταξινόμηση διαιρεί την Τ ΟΛΛ σε πρώιμη Τ ΟΛΛ (αρνητική για sCD3 και θετική για CD1a), σε Τ ΟΛΛ του θύμου αδέν (αρνητική ή θετική για sCD3 αλλά θετική για CD1a) και ώριμη Τ ΟΛΛ (θετική για sCD3 και θετική για CD1a). Σε μια πρόσφατη μελέτη, η Τ ΟΛΛ του θύμου αδέν αποδείχθηκε ότι έχει εξαιρετική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ως μόνη θεραπεία, ενώ η πρώιμη Τ ΟΛΛ και η ώριμη Τ ΟΛΛ βελτιώθηκαν με τη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων.

Η συνέκφραση δεικτών από πολλές κυτταρικές σειρές είναι δυνατόν να παρατηρηθεί στο 15% έως 50% της ΟΛΛ των ενηλίκων και στο 5% έως 35% της ΟΛΛ των παιδιών (38–42). Με την εφαρμογή της κυτταρομετρίας ροής, η κυτταρική σειρά μπορεί να προσδιοριστεί σε περισσότερο από το 95% των περιπτώσεων και οι αληθώς διφαινοτυπικές λευχαιμίες είναι σπάνιες (43, 44). Η συνέκφραση δεικτών από περισσότερες από μία κυτταρικές σειρές δεν φαίνεται να έχουν διαγνωστική σημασία.

## ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ-ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι επαναλαμβανόμενες κυτταρογενετικές-μοριακές διαταραχές είναι συνηθισμένες στην ΟΛΛ των ενηλίκων (Πίνακας 1-2) (45–49). Οι διατα-



**ΕΙΚΟΝΑ 1-1.** Διάγνωση της ΟΛΛ. \*Θετικότητα για τη χαμηλού επιπέδου MPO (3–5%) μπορεί να παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις οι οποίες, κατά τα άλλα, δεν εκφράζουν τους μυελικούς δείκτες στην κυτταρομετρία ροής.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1-1 **ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ (ΟΛΛ)**

| Β ΣΕΙΡΑ                    |   | Τ ΣΕΙΡΑ                             |  |
|----------------------------|---|-------------------------------------|--|
| CD19/CD79α/CD22            |   | CD3 (επιφανειακό/κυτταροπλασματικό) |  |
| ΟΛΛ των προ-προ-B-κυττάρων | —   | ΟΛΛ των πρόδρομων                   | CD1a, CD2, CD5, CD7, CD8, cCD3                     |
| Τυπική ΟΛΛ T-κυττάρων      | CD10 (CALLA)                              | ΟΛΛ των ώριμων                      | Επιφανειακό CD3 (και άλλοι δείκτες των T-κυττάρων) |
| ΟΛΛ των προ-B-κυττάρων     | Κυτταροπλασματική IgM                     |                                     |  |
| ΟΛΛ των ώριμων B-κυττάρων  | Κυτταροπλασματικές ή επιφανειακές Igκ ή λ |                                     |  |

ραχές αυτές δεν έχουν μόνο προγνωστική σημασία, αλλά επίσης αποκαλύπτουν το μοριακό υπόβαθρο του λευχαιμικού φαινότυπου. Μεταξύ της ΟΛΛ των παιδιών και αυτής των ενηλίκων υπάρχουν διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης των καρυοτύπων που σχετίζονται με καλή και πτωχή πρόγνωση. Οι διαφορές αυτές μπορούν να ερμηνεύσουν μερικώς τις διαφορές στην έκβαση της νόσου μεταξύ των παιδιών και των ενηλίκων. Προσφάτως έχει χρησιμοποιηθεί η τεχνολογία των ολιγονουκλεοτιδίων και των cDNA μικροσυστοιχιών για την αναγνώριση μη ταυτοποιημένων μοριακών υποτύπων της ΟΛΛ (50–54).

Διάφορα επιγενετικά φαινόμενα έχουν προκύψει ως ένας συγκεκριμένος τρόπος για τον προσδιορισμό του λευχαιμικού φαινότυπου (55). Η υπερμεθυλίωση εμφανίζεται με μεγάλη συχνότητα κατά την έναρξη και κατά την υποτροπή της ΟΛΛ (56, 57). Η ανάλυση του αν διάφορα γονίδια είναι μεθυλιωμένα ή όχι έχει οδηγήσει στην ανα-

γνώριση υποτύπων της ΟΛΛ με συγκεκριμένο «υπερμεθυλιωτικό» φαινότυπο. Τα γονίδια που εμπλέκονται συχνότερα είναι το p73 και οι εξαρτώμενοι από την κυκλίνη αναστολείς της κινάσης p15 και p57<sup>KIP2</sup>, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις ρυθμιστικές οδούς του κυτταρικού κύκλου. Ενώ η μεθυλίωση ενός μόνο γονιδίου δεν επηρεάζει την έκβαση της νόσου, η ταυτόχρονη μεθυλίωση δύο ή περισσότερων γονιδίων έχει συσχετιστεί με δυσμενέστερη έκβαση (56–59). Οι παρατηρήσεις αυτές έχουν σημασία για τη θεραπεία, καθώς οι ασθενείς με ορισμένο φαινότυπο μεθυλίωσης μπορεί να ωφεληθούν από τη θεραπεία με υπομεθυλιωτικούς παράγοντες, όπως είναι η 5-αζα-2' δεοξυκυτιδίνη (5-aza-2'deoxyctidine) [ή δεκταμπίνη (decitabine)]. Η αναγνώριση των γενετικών και των επιγενετικών μεταβολών στην ΟΛΛ των ενηλίκων μπορεί να οδηγήσει στη μελλοντική ανάπτυξη θεραπειών προσαρμοσμένων στο επίπεδο κινδύνου των ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1-2 **ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ**

| Κατηγορία        | Κυτταρογενετική                    | Εμπλεκόμενα γονίδια     | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ (%) |                    |
|------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
|                  |                                    |                         | Ενήλικοι                | Παιδιά             |
| Υπερδιπλοειδής   |                                    |                         | 2–15                    | 10–26              |
| Υποδιπλοειδής    |                                    |                         | 5–10                    | 5–10               |
| Ψευδοδιπλοειδής  | t(9;22)(q34;q11)                   | <i>BCR-ABL1</i>         | 15–25                   | 2–6                |
|                  | del(9)(q21-22)                     | <i>p15, p16</i>         | 6–30                    | 20                 |
|                  | t(4;11);t(9;11); t(11;19); t(3;11) | <i>MLL</i>              | 5–10                    | <5                 |
|                  | del(11)(q22-23)                    | <i>ATM</i>              | 25–30*                  | 15*                |
|                  | t(12;21)(p12;q22)                  | <i>TEL-AML1</i>         | <1 <sup>†</sup>         | 20–25 <sup>†</sup> |
|                  | t(1;19)                            | <i>E2A-PBX1</i>         | <5                      | <5                 |
|                  | t(17;19)                           | <i>E2A-HLF</i>          | <5                      | <5                 |
|                  | t(1;U)(p32;q11)                    | <i>TAL1</i>             | 10–15                   | 5–10               |
|                  | t(7;9)(q34;q32)                    | <i>TAL2</i>             | <1                      | <1                 |
|                  | t(10;14)(q24;q11)                  | <i>HOX11</i>            | 5–10                    | <5                 |
|                  | t(5;14)(q35;q32)                   | <i>HOX11L2</i>          | 1                       | 2–3                |
|                  | t(1;14)(p32;q11)                   | <i>TCR</i>              | 20–25 <sup>‡</sup>      | 20–25 <sup>‡</sup> |
|                  | del(13)(q14)                       | <i>miR15/<br/>miR16</i> | <5                      | <5                 |
|                  | t(8;14); t(8;22); t(2;8)           | <i>C-MYC</i>            | 5                       | 2–5                |
|                  | +8                                 | ;                       | 10–12                   | 2                  |
| del(7p)          | ;                                  | 5–10                    | <5                      |                    |
| del(5q)          | ;                                  | <2                      | <2                      |                    |
| del(6q); t(6;12) | ;                                  | 5                       | <5                      |                    |

\* Όπως καθορίζεται από την απώλεια της ετεροζυγωτίας.

<sup>†</sup> Όπως καθορίζεται από την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.

<sup>‡</sup> Στην ΟΛΛ T-κυττάρων, συνολική επίπτωση <10%.

**■ ΤΥΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

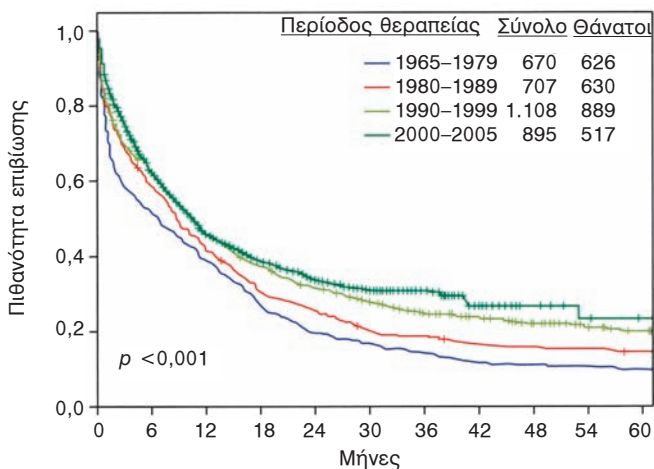
Η συμβατική θεραπεία για την οξεία μυελογενή λευχαιμία διαιρείται σε θεραπεία πρόκλησης της ύφεσης και σε μεθυφεισική θεραπεία και γίνεται με συνδυασμούς ανθρακυκλινών και κυτοσινικής αραβινοσίδης (Ara-C). Στο MD Anderson Cancer Center (MDACC), οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 60 ετών υποβάλλονται σε θεραπεία εφόδου (επαγωγής) με ένα ΙΑ σχήμα, με ή χωρίς διερευνητικό παράγοντα. Η δόση της ιδارουβικίνης (IDA) είναι 12 mg/m<sup>2</sup> για 3 ημέρες και η Ara-C χορηγείται ως συνεχής έγχυση σε δόση 1,5 g/m<sup>2</sup> για 4 ημέρες. Μία εναλλακτική λύση είναι το σχήμα «3 + 7», όπου η ανθρακυκλίνη [δηλαδή, IDA ή δαουνορουβικίνη (DNR)] χορηγείται συνήθως ημερησίως επί 3 ημέρες και η Ara-C δίνεται σε δοσολογία 100 έως 200 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 7 ημέρες με συνεχή έγχυση. Στην κλινική πρακτική, αναρρόφηση μυελού των οστών γίνεται συνήθως 2 έως 3 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η βιοψία χρειάζεται μόνο εάν η ποιότητα της αναρρόφησης δεν επιτρέπει τον προσδιορισμό της κυτταρικότητας. Εάν ο μυελός είναι υποπλαστικός κατά την 21η ημέρα, η θεραπεία συνήθως καθυστερεί μέχρις ότου να καταστεί σαφές ότι η λευχαιμία έχει επανεμφανιστεί, οπότε αρχίζει ο δεύτερος θεραπευτικός κύκλος. Ο δεύτερος επαναλαμβανόμενος θεραπευτικός κύκλος μπορεί να παράγει υφέσεις, αλλά αυτές είναι συνήθως μικρότερης διάρκειας από τις υφέσεις που παράγονται μετά τον αρχικό θεραπευτικό κύκλο, αν και αυτό είναι αμφιλεγόμενο. Η χρονική στιγμή έναρξης του δεύτερου θεραπευτικού κύκλου στην περίπτωση της επίμονης ΟΜΛ εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Αρκετές μελέτες που έχουν διεξαχθεί από ομάδες συνεργασίας υποστηρίζουν ότι ο δεύτερος θεραπευτικός κύκλος πρέπει να αρχίζει εφόσον η ΟΜΛ επιμένει κατά τις ημέρες 10 έως 15 της χημειοθεραπείας. Στη θεραπεία με υψηλές δόσεις κυταραβίνης (HDAC), μια καθυστέρηση στην έναρξη του δεύτερου κύκλου εάν η ασθένεια εξακολουθεί να επιμένει κατά τις ημέρες 21 έως 28 μπορεί να ενδείκνυται εάν οι βλάβες μειώνονται. Ο λόγος είναι ότι οι περισσότερες (90%) CR λαμβάνονται μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας, και η απάντηση σε έναν δεύτερο κύκλο είναι κακή. Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι τα αρχικά δείγματα μυελού που λαμβάνονται μετά από μια περίοδο υποπλασίας μπορεί να εμφανίζουν μέχρι και 30% έως 50% βλάβες, καθώς αντανακλούν την αναγέννηση του φυσιολογικού, μη λευχαιμικού, μυελού. Σε αυτήν την περίπτωση, η παρακολούθηση (π.χ. σε διαστήματα 1-2 εβδομάδων) του μυελού δείχνει μείωση των ποσοστών των βλαστών ταυτόχρονα με την αύξηση των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων.

Τυπικά, εφόσον έχει επιτευχθεί ύφεση μετά τη φάση εφόδου της θεραπείας, οι ασθενείς τίθενται σε θεραπεία συντήρησης, με τα ίδια φάρμακα να χορηγούνται σε περίπου μηνιαία διαστήματα για 4 έως 12 μήνες. Η ανάγκη για παρατεταμένη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης μπορεί να εξαρτάται από την ένταση της φάσης εφόδου (επαγωγής) και της μεθυφεισικής θεραπείας (24). Για παράδειγμα, σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη της ΟΜΛ από μια γερμανική ομάδα συνεργασίας (AML Cooperative Group, AMLCG) βρέθηκε ότι η προσθήκη 3 ετών συντήρησης βελτίωσε την πιθανότητα 3ετούς επιβίωσης χωρίς υποτροπή (relapse-free survival, RFS) από 7% έως 30% (25). Ωστόσο, μια παρόμοια τυχαίοποιημένη μελέτη από την ίδια ομάδα δεν βρήκε καμία διαφορά στην RFS ή στην επιβίωση όταν οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει καμία θεραπεία συντήρησης έλαβαν μια πιο εντατική θεραπεία επαγωγής και μια έντονη μεθυφεισική θεραπεία (2, 26). Εάν δεν προβλέπεται εντατική μεθυφεισική θεραπεία, μπορεί να χρειαστεί κάποια θεραπεία συντήρησης (27). Ωστόσο, το οποιοδήποτε όφελος που προκύπτει από την παραδοσιακή θεραπεία συντήρησης μετά τη χορήγηση 3 έως 4 μηνών θεραπείας ενοποίησης είναι σχετικά μικρό και ίσως ανύπαρκτο όσον αφορά στην επιβίωση (28).

**■ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΥΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Στην καθιερωμένη θεραπεία (δηλ. το σχήμα 3 + 7 που ακολουθείται από ποικίλης διάρκειας σχήματα ενοποίησης ή θεραπείας συντήρησης), τα αποτελέσματα όσον αφορά στα ποσοστά της CR είναι της τάξης του 60% έως 70%, με τη μέση διάρκεια ύφεσης να είναι περίπου 1 έτος και με λιγότερο από 20% του συνόλου των ασθενών να επιτυγχάνουν μακροχρόνια RPS (Εικ. 2-1) (29). Αυτό θα καθορίσει, ανάλογα με την πρόγνωση (με βάση την ηλικία, τον καρυότυπο, την κατάσταση απόδοσης και τη συνοσηρότητα), εάν κάποιος ασθενής πρέπει να λάβει παρηγορική φροντίδα, καθιερωμένη θεραπεία ή (πιο συχνά) αν πρέπει να θεωρηθεί υποψήφιος για κάποια κλινική δοκιμή με νεοδοκιμαζόμενες θεραπείες.

Οι προγνωστικοί παράγοντες μπορούν να διακριθούν σε εκείνους που σχετίζονται κατά κύριο λόγο με τον πρόωγο θάνατο και σε εκείνους που σχετίζονται κατά κύριο λόγο με την αντίσταση στη χημειοθεραπεία (30-32). Η συχνότητα των θανάτων που σχετίζονται με τη χορηγούμενη θεραπεία αυξάνονται ως συνάρτηση της αυξανόμενης ηλικίας, της μη φυσιολογικής λειτουργίας των οργάνων και της κακής «κατάστασης απόδοσης». Οι περιπατητικοί (κατάσταση απόδοσης κατά Zubrod <3) νεότεροι ενήλικοι (ηλικίας <50 ετών) αναμένεται να έχουν ποσοστό θνησιμότητας κατά τη φάση της θεραπείας εφόδου μικρότερο από 5-10%. Στους ασθενείς με κακή κατάσταση απόδοσης (κατάσταση απόδοσης κατά Zubrod 3-4) για τους νεότερους ενήλικους εμφανίζονται ποσοστά θνησιμότητας της τάξης του 40%, τα οποία αυξάνονται σε 60% αν είναι ηλικίας 70 ετών και άνω (Πίνακας 2-1).



ΕΙΚΟΝΑ 2-1. Σύνολική επιβίωση ασθενών με ΟΜΛ.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2-1 ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΟΜΛ ΚΑΤΑ ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΠΟΔΟΣΗΣ**

| Ηλικία (έτη), κατάσταση απόδοσης (Ecog) | Ασθενείς | % Πλήρους ύφεσης | % Θανάτων | % Εκτιμώμενης 2ετούς επιβίωσης |
|---|----------|------------------|-----------|--------------------------------|
| <50, 0-2                                | 587      | 74               | 9         | 46                             |
| <50, 3-4                                | 43       | 47               | 44        | 23                             |
| >50, 0-2                                | 1.483    | 52               | 20        | 23                             |
| >50, 3-4                                | 161      | 29               | 64        | 7                              |

Η κύρια αιτία της αποτυχίας της θεραπείας με το σχήμα 3 + 7 είναι η ανθεκτικότητα της ΟΜΛ στους περισσότερους ασθενείς (μη επίτευξη CR ή ΟΜΛ υποτροπής). Ο κύριος προγνωστικός παράγοντας της ανθεκτικότητας της ΟΜΛ (ύστερα από τη χορήγηση του σχήματος 3 + 7) είναι ο καρυότυπος της λευχαιμίας (Πίνακας 2-2) (33). Μπορούν να διακριθούν τρεις ομάδες. Η ομάδα καλύτερης πρόγνωσης (ευνοϊκός καρυότυπος) αποτελείται από ασθενείς με μικρή περιεκτική αναστροφή του χρωμοσώματος 16 (αναστροφή 16· σχετίζεται με τον FAB υποτύπο M4EO) ή μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 8 και 21 (t[8;21]· συνδέεται με τον FAB υποτύπο M2). Κάθε μία από αυτές τις ανωμαλίες διαταράσσουν τη λειτουργία ενός παράγοντα μεταγραφής (του λεγόμενου πυρηνικού παράγοντα δέσμευσης – core-binding factor, CBF), που ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων προς αιμοποιητικά σημαντική διαφοροποίηση. Περίπου 10% των μη επιλεγμένων ασθενών (τυπικά μικρότερο ποσοστό) έχουν CBF ΟΜΛ. Στο MDACC, σε όλους τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΟΜΛ CBF χορηγείται αγωγή με σχήματα που περιέχουν φλουδαραβίνη (30 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως, ημέρες 1–5) και υψηλής δόσης Ara-C (2 g/m<sup>2</sup>/d, ημέρες 1–5) με ή χωρίς την προσθήκη του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF). Αυτό ακολουθείται από έως και έξι κύκλους αγωγής που περιέχει υψηλής δόσης Ara-C (2 g/m<sup>2</sup>). Στο παρελθόν έχει αναφερθεί ένα ποσοστό CR της τάξης του 93% και μια ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 20 μηνών σε 114 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς CBF ΟΜΛ (34). Η προσθήκη γεμουζουμάμπης οζογαμισίνης (GO) σε αυτό το σχήμα (πρωτόκολλο FLAG-GO) φάνηκε να προκάλεσε καλύτερη κλινική και μοριακή ανταπόκριση. Η ανακοίνωση των παραμέτρων που αφορούν στη χρονική διάρκεια έως την εμφάνιση επιπλοκών αυτής της μελέτης αναμένεται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον (35).

Η ομάδα χειρότερης πρόγνωσης (καρυότυπος υψηλού κινδύνου) περιλαμβάνει ασθενείς με μονοσωμίες των χρωμοσωμάτων 5 ή/και 7 (-5, -7) ή διαγραφές των μακρών άκρων αυτών των χρωμοσωμάτων (5q-, 7q-) ή με ανωμαλίες που αφορούν σε ≥3 χρωμοσώματα («σύνθετες ανωμαλίες»). Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν περίπου το 30–40% όλων των ασθενών, είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας (>50–60) και συχνά έχουν είτε ιστορικό μη φυσιολογικών αιματολογικών τιμών πριν από τη διάγνωση της ΟΜΛ [προηγμένη αιματολογική διαταραχή (antecedent hematologic disorder, AHD)] είτε «δευτεροπαθή ΟΜΛ». Το υπόλοιπο 50–60% ασθενών εμπίπτουν σε μια ομάδα ενδιάμεσης πρόγνωσης. Ανεξάρτητα από τον καρυότυπο, η αντίσταση είναι πιο συχνή στην AHD (36), με εσωτερικό διπλό διπλασιασμό (internal tandem duplication, ITD) του γονιδίου FLT3 (FLT3-ITD) (37, 38), με πολυανθεκτικό (MDR1) φαινότυπο (39, 40), με υψηλή έκφραση του BAALC (brain and acute leukemia, cytoplasmic

– εγκεφάλου και οξείας λευχαιμίας, κυτταροπλασματικού) (γονιδίου 41), με την έκφραση των μεταλλάξεων RAS σε ασθενείς με ενδιάμεσο καρυότυπο και χωρίς αλλαγές FLT3 (42), ή με μερική επικάλυψη τύπου «αρχής με τέλος» (partial tandem duplication, PTD) εντός του γονιδίου MLL (MLL-PTD) που έχουν βρεθεί στο 9% των ασθενών με ενδιάμεσο καρυότυπο (43). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου CEBPA, που ως επί το πλείστον ανήκουν στην ενδιάμεση κυτταρογενετική ομάδα κινδύνου, παρέχουν καλύτερη επιβίωση ( $p = 0,03$ ) (42–44). Τέλος, η μετάλλαξη στην κυτταροπλασματική νουκλεοφωσμίνη (nucleophosmin, NPM1), που βρέθηκε περίπου στο 60% των ασθενών με ΟΜΛ και φυσιολογικό καρυότυπο, σχετίζεται με την ανταπόκριση στη θεραπεία εφόδου και με καλύτερη επιβίωση. Ωστόσο, η παρουσία της μετάλλαξης FLT3-ITD ακυρώνει την καλύτερη πρόγνωση που σχετίζεται με τη μετάλλαξη NPM1. Με άλλα λόγια, οι NPM1 θετικοί/FLT3-ITD θετικοί ασθενείς έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους NPM1 θετικούς/FLT3-ITD αρνητικούς ασθενείς (45) (Πίνακας 2-3).

## ■ ΤΥΠΟΙ ΤΩΝ 3+7 ΣΧΗΜΑΤΩΝ

### ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΩΝ

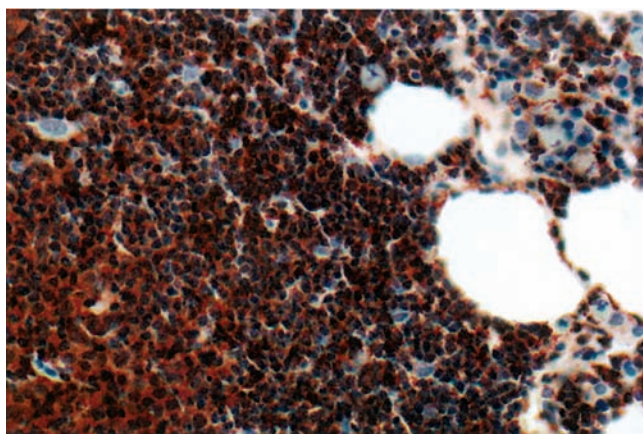
Οι τυχαίοποιημένες μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα είχαν σκοπό να αναγνωρίσουν ποια ανθρακυκλίνη [π.χ. η IDA, η DNR, η μιτοξαντρόνη (MTZ), ή η ακλαρουμπικίνη] είναι καλύτερη. Στη βάση αρκετών τυχαίοποιημένων μελετών, η IDA (12 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως κατά τις ημέρες 1–3) έχει προταθεί ως η ανθρακυκλίνη επιλογής (49). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ανθρακυκλίνες (IDA συγκρινόμενη με την DNR) δεν χορηγήθηκαν σε εξίσου τοξικές δόσεις (48). Η μιτοξαντρόνη είναι ανθρακινόνη και όχι ανθρακυκλίνη. Σε αρκετές μελέτες, χρησιμοποιήθηκε μια τυπική δόση Ara-C συν MTZ 12 mg/m<sup>2</sup> τρεις φορές ημερησίως. Το σχήμα αυτό συγκρίθηκε με το σχήμα Ara-C συν DNR σε 45 mg/m<sup>2</sup> τρεις φορές ημερησίως. Συνολικά, τα ποσοστά CR και για τις δύο αγωγές ήταν παρόμοια, και δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης ή στη σοβαρότητα της τοξικότητας. Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη με τρία σκέλη που συνέκρινε την DNR, την IDA και την MTZ ως μέρος του σχήματος εφόδου για ηλικιωμένους ασθενείς, δεν βρέθηκε να υπάρχει πλεονέκτημα για κάποιο από τα τρία σκέλη (50). Αντιθέτως, σε άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη με τρία σκέλη που διεξήχθη από τις EORTC και GIMEMA και συνέκρινε τους ίδιους τρεις παράγοντες, η 5ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση (disease-free survival, DFS) και η συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ήταν σημαντικά καλύτερες για τους ασθενείς που έλαβαν IDA και MTZ ( $p = 0,03$  και  $0,02$ , αντιστοίχως). Ο χρόνος αποκατάστασης ήταν μακρότερος μαζί με την IDA και την MTZ ( $p < 0,0001$ ) (51).

| ΠΙΝΑΚΑΣ 2-2               | ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΟΜΑΔΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ |                  |                       |
|---------------------------|---|------------------|-----------------------|
| Καρυότυπος                | % Συχνότητας                                  | % Πλήρους ύφεσης | % Ελεύθερης συμβίωσης |
| A. Ευνοϊκός               |   |                  |                       |
| t(8;21)                   | 5–10  | 90               | 60–70                 |
| inv(16)                   | 5–10  | 90               | 60–70                 |
| t(15;17)                  | 5–10  | 80–90            | 70                    |
| B. Ενδιάμεσος             |   |                  |                       |
| Διπλοειδής, -Y            | 40–50   | 70–80            | 30–40                 |
| Γ. Μη ευνοϊκός (δυσμενής) |   |                  |                       |
| -5/-7                     | 20–30   | 50               | 5–10                  |
| +8                        | 10  | 60               | 10–20                 |
| 11q23, 20q, άλλο          | 10–20   | 60               | 10                    |

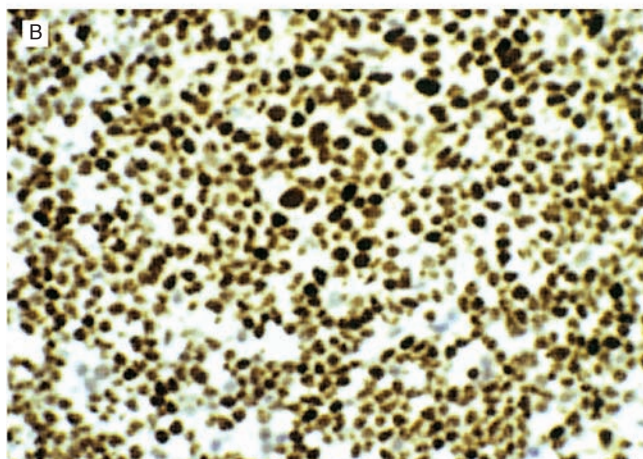
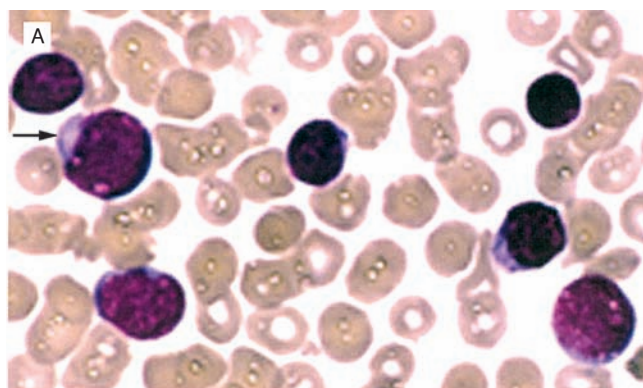
ΠΙΝΑΚΑΣ 2-3 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΜΛ

|                     | Συχνότητα υποτροπής | Επιβίωση |
|---------------------|---------------------|----------|
| ↑ BAACL             | NS                  | ↓        |
| FLT3 ITD/μετάλλαξη  | ↑                   | ↓        |
| MLL PTD             | ↑                   | NS       |
| ↑ BCL2 και WT1 mRNA | ↑                   | ↓        |
| ↑ EVI1 mRNA         | ↑                   | ↓        |
| p53 μετάλλαξη       | NS                  | ↓        |
| CEBPA μετάλλαξη     | ↓                   | ↑        |
| c-kit μετάλλαξη     | ↑                   | ↓        |
| NPM1 (sole)         | ↓                   | ↑        |

BAACL, εγκεφαλική και οξεία κυτταροπλασματική λευχαιμία· FLT3, προσομοιάζουσα στην FMS τυροσινική κινάση· MLL, λευχαιμία μικτής σειράς· BCL2, B-κυτταρικό CLL λέμφωμα 2· WT1, όγκος του Wilms 1· EVI1, οικοτροφική θέση 1 ιικής ένταξης· CEBPA, CCAAT/δεσμετική πρωτεΐνη άλφα του ενισχυτή· NPM1, νουκλεοφωσμίνη· NS, ασήμαντη.

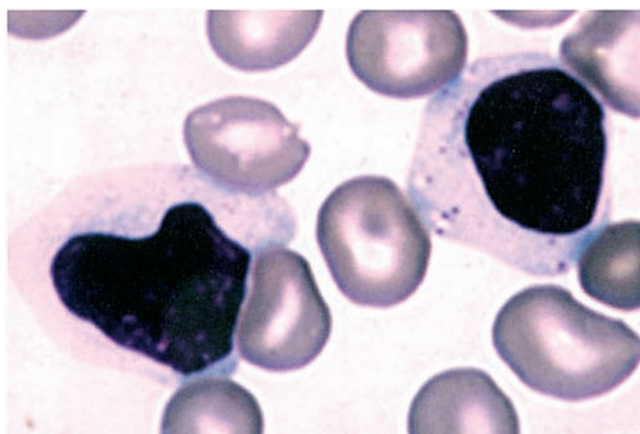


**ΕΙΚΟΝΑ 3-4.** Τυχόν έκφραση της ZAP-70 σε ΧΛΛ κύτταρα υποδηλώνει κακή πρόγνωση. Η ανοσοϊστοχημεία (επάνω) ή η κυτταρομετρία ροής μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση της έκφρασης της ZAP-70.



**ΕΙΚΟΝΑ 3-5.** Α. Λέμφωμα κυττάρων του μανδύα (MCL) κατά τη λευχαιμική φάση. Τα MCL κύτταρα (βέλος) είναι μεγαλύτερα από τα ώριμα λεμφοκύτταρα (κέντρο) και είναι διάστικτα με χρωματίνη· ορισμένα παρουσιάζουν πυρηνική σχισμή. Β. Χρώση πυρηνικής κυκλίνης D1 κυττάρων του μανδύα.

λέμφωμα οριακής ζώνης και η μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom. Ο Πίνακας 3-2 συνοψίζει τα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά αυτών των διαταραχών. Η διάκριση της ΧΛΛ από το λέμφωμα κυττάρων του μανδύα είναι σημαντική, καθώς και οι δύο ασθένειες μπορούν να εκφράσουν CD5 (βλ. Εικ. 3-5Α). Ωστόσο, οι δύο δια-



**ΕΙΚΟΝΑ 3-6.** Μεγάλα κοκκώδη λεμφοκύτταρα με κυτταροπλασματικά αζουροφιλικά κοκκία.

φορές που παρατηρούνται ανάμεσά τους είναι ότι τα κύτταρα του λεμφώματος των κυττάρων του μανδύα είναι CD23-αρνητικά καθώς και ότι χρωματίζονται έντονα με χρώσεις των επιφανειακών τους ανοσοσφαιρινών. Η επιβεβαίωση του λεμφώματος κυττάρων του μανδύα μπορεί να γίνει με ανίχνευση τυχόν μετατόπισης t(11;14) ή/και με τη θετική χρώση της πυρηνικής κυκλίνης D1 (βλ. Εικ. 3-5B).

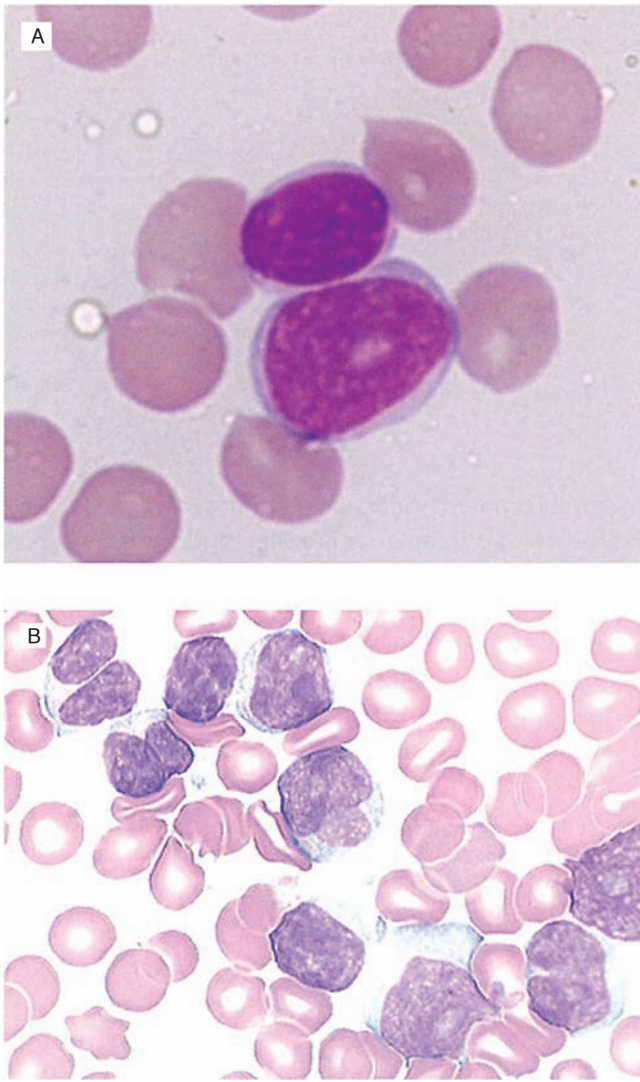
Με βάση τα ανοσοφαινοτυπικά δεδομένα από τη χρήση πέντε ή έξι δεικτών, οι Matutes και συν. επινόησαν ένα σύστημα βαθμολόγησης για να βοηθήσουν στη διαφοροποίηση της ΧΛΛ από άλλες χρόνιες διαταραχές των Β κυττάρων (14).

#### ■ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Τα καλώς περιγραφέντα συστήματα σταδιοποίησης της ΧΛΛ περιλαμβάνουν αυτά των Rai (15) και Binet (16) (Πίνακας 3-3). Η αρχική σταδιοποίηση κατά Rai προσδιόριζε πέντε στάδια, από 0 έως 4. Η κλίμακα αυτή έχει τροποποιηθεί και πλέον αποτελείται από τρία στάδια, με τον καθορισμό του σταδίου 0 κατά Rai ως του σταδίου χαμηλού κινδύνου, τον καθορισμό της συνένωσης των σταδίων 1 και 2 ως του σταδίου μεσαίου κινδύνου και τον καθορισμό της συνένωσης των σταδίων 3 και 4 ως του σταδίου υψηλού κινδύνου, με τη μέση επιβίωση τα >12,5, τα 7 και τα 1,5 έτη για το κάθε στάδιο, αντιστοίχως (17). Ομοίως, στη σταδιοποίηση κατά Binet, τα στάδια Α, Β και Γ έχουν μέση επιβίωση τα >10, τα 6 και τα 2 έτη, αντιστοίχως. Ο διαγνωστικός έλεγχος που γίνεται σε ασθενείς με ΧΛΛ κατά την αρχική τους προσέλευση στο MD Anderson Cancer Center (MDACC) του Πανεπιστημίου του Τέξας παρατίθεται στον Πίνακα 3-4.

#### ■ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Και τα δύο συστήματα σταδιοποίησης της ΧΛΛ έχουν σημαντική προγνωστική σημασία. Ωστόσο, και τα δύο περιορίζονται λόγω της αδυναμίας τους να προσδιορίσουν ποιοι ασθενείς από αυτούς που βρίσκονται στο αρχικό στάδιο της νόσου θα παρουσιάσουν επιδείνωση της νόσου. Μια ανάλυση της French Cooperative Group που αφορούσε σε ασθενείς σταδίου Α κατά Binet έδειξε ότι μία υποομάδα (ομάδα «Α») ασθενών με αιμοσφαιρίνη  $\geq 12$  g/dL, λεμφοκύτταρα  $< 30 \times 10^9/L$  και λιγότερα από 80% λεμφοκύτταρα στο μυελόγραμμα ήταν λιγότερο πιθανόν να παρουσιάσουν επιδείνωση σε σχέση με άλλους ασθενείς του σταδίου Α (18). Εφόσον ο χρόνος διπλασιασμού των λεμφοκυττάρων είναι  $> 12$  μήνες, η νόσος σταδιοποιείται ως σταδίου 0 (κατά Rai), το μυελόγραμμα παρουσιάζει μη διάχυτο τύπο του μυελού των οστών, η αιμοσφαιρίνη είναι  $\geq 13$  g/dL και ο ALC  $< 30 \times 10^9/L$ , τότε, όπως και στην προηγούμενη περίπτωση,



**ΕΙΚΟΝΑ 3-7.** Α. Εικόνα μεγάλης μεγέθυνσης ενός προλεμφοκυττάρου σε αντιπαράθεση με ένα προφανώς ώριμο λεμφοκύτταρο. Σημειώνεται το μεγαλύτερο μέγεθος, η λιγότερο συμπυκνωμένη χρωματίνη και ο εμφανέστετος πυρηνίσκος του προλεμφοκυττάρου. Β. Επίχρισμα περιφερικού αίματος ασθενούς με ΧΛΛ. Σημειώνονται οι αποκομμένοι πυρήνες, η παρουσία πυρηνίσκων και το πιο άφθονο κυτταρόπλασμα των προλεμφοκυττάρων. Η παρουσία προλεμφοκυττάρων σε ποσοστό έως και 55% είναι συμβατή με τυχόν διάγνωση ΧΛΛ.

τα στοιχεία αυτά ορίζουν μια ομάδα «υπέρπουσας ΧΛΛ», η οποία έχει εξαιρετική πρόγνωση (19). Η ηλικία και η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι επίσης προγνωστικοί παράγοντες. Οι γυναίκες έχουν καλύτερη εξέλιξη από τους άνδρες, ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου και την ηλικία τους (20).

Αρκετοί παράγοντες του ορού έχουν αναγνωρισθεί ως προγνωστικής σημασίας κατά το πρώιμο στάδιο της ΧΛΛ. Έτσι, ασθενείς με πρώιμου σταδίου ΧΛΛ και επίπεδα θυμιδινικής κινάσης (TK) >7,0 U/L είχαν σημαντικά βραχύτερη επιβίωση χωρίς παράλληλη εξέλιξη της νόσου (progression-free survival, PFS) σε σύγκριση με τους ασθενείς των οποίων τα επίπεδα TK είναι κάτω από το επίπεδο αυτό (21). Τα αυξημένα επίπεδα στον ορό του  $\beta_2$ -M αποτελούν επίσης ανεπιθύμητο προγνωστικό χαρακτηριστικό που έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται τόσο με το κλινικό στάδιο όσο και με την εξέλιξη της νόσου (22). Το οροδιαλυτό CD23 επιτρέπει τον διαχωρισμό του σταδίου Β της νόσου Binet σε περισσότερο ή λιγότερο επιθετικές μορφές (23). Τυχόν υψηλά επίπεδα της LDH του ορού προοιωνίζονται κακή πρόγνωση (24).

Η σωματική γονιδιακή υπερ-μετάλλαξη IgV των λευχαιμικών κυττάρων είναι παρούσα στο 50% των ασθενών με ΧΛΛ (3). Η έλλειψη σωματικής υπερ-μετάλλαξης υποδεικνύει χειρότερη πρόγνωση (25, 26). Λόγω της πολυπλοκότητας των δοκιμασιών για τη γονιδιακή υπερ-μετάλλαξη στο γονίδιο IgV, ξεκίνησε η αναζήτηση για την ανεύρεση υποκατάστατων δεικτών (27).

Η έκφραση του CD38 στην επιφάνεια των κυττάρων της ΧΛΛ έχει συνδεθεί με χειρότερη πρόγνωση (25). Η έκφραση του CD38 στην επιφάνεια των κυττάρων της ΧΛΛ σε ποσοστό >30% (βλ. Εικ. 3-6) έχει συσχετιστεί με την έλλειψη της μετάλλαξης των γονιδίων IgV (25). Ωστόσο, στο 30% των περιπτώσεων υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ της ανεύρεσης του CD38 (θετικό αποτέλεσμα ως προς το CD38) και στην ύπαρξη ή όχι της γονιδιακής μετάλλαξης IgV (28). Επιπλέον, η έκφραση του CD38 φαίνεται να ποικίλλει σε ορισμένες περιπτώσεις ΧΛΛ κατά τη διάρκεια της νόσου. Έτσι, φαίνεται ότι η έκφραση CD38 δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατος δείκτης για την έλλειψη ή μη της γονιδιακής μετάλλαξης IG.

Η έκφραση της ζήτα-συνδεδεμένης πρωτεΐνης 70 (ZAP-70) μπορεί να είναι περισσότερο χρήσιμη για την πρόβλεψη του χρόνου εξέλιξης παρά για την κατάσταση των μεταλλάξεων (29). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι σχετίζεται αρνητικά (αντιστρόφως) με τη γονιδιακή μετάλλαξη IG (30, 31). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η πρωτεΐνη που έχει δράση κινάσης της τυροσίνης βρίσκεται, υπό φυσιολογικές συνθήκες, στα Τ λεμφοκύτταρα, όπου μετράει τα σήματα από τον υποδοχέα των Τ κυττάρων. Η έκφραση της ZAP-70 έχει δείξει ότι συνδέεται με την απουσία της γονιδιακής μετάλλαξης IgV, με μικρότερο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου, καθώς και με χειρότερη επιβίωση (32, 33). Εντούτοις, η αξιολόγηση της έκφρασης της ZAP-70 μπορεί να είναι δύσκολη.

Η τυχόν ανώμαλη έκφραση του p53 που ανιχνεύεται στον μυελό των οστών με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους συνδέεται με χειρότερη επιβίωση (34). Το δυσλειτουργικό p53 φαίνεται να συνυπάρχει με χαμηλή συχνότητα της γονιδιακής μετάλλαξης IgV (35). Η διαγραφή

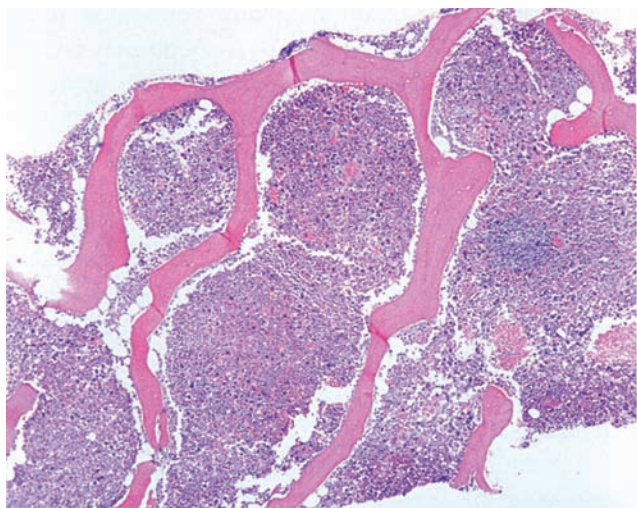
ΠΙΝΑΚΑΣ  
3-2

**ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΧΡΟΝΙΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ  
ΤΩΝ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ**

| Ασθένεια | CD5 | CD10 | CD20 | CD22 | CD23 | CD79B | CD103 | FMC7 |
|----------|-----|------|------|------|------|-------|-------|------|
| ΧΛΛ      | ++  | -    | +    | -/+  | ++   | -/+   | -     | -/+  |
| B-PLL    | -/+ | -/+  | ++   | +    | -/+  | ++    | -     | ++   |
| HCL      | -   | -    | ++   | ++   | -    | +     | +     | ++   |
| SLVL     | -/+ | -    | ++   | ++   | -/+  | ++    | -     | ++   |
| FL       | -/+ | ++   | ++   | ++   | -/+  | ++    | -     | ++   |
| MCL      | ++  | -    | ++   | ++   | -    | ++    | -     | ++   |

B-PLL, προλεμφοκυτταρική λευχαιμία· FL, θυλακοειδές λέμφωμα· HCL, λέμφωμα τριχρωτών κυττάρων· MCL, λέμφωμα κυττάρων μανδύα· SLVL, σπληνικό λέμφωμα από λεμφοκύτταρα που φέρουν λάχνες· ΧΛΛ, χρόνια λεμφοκυτταρική αναιμία.

Η κυκλίνη D1 είναι αρνητική στη ΧΛΛ, ενώ είναι θετική στη MCL. Εάν υπάρχει μη τυπικός ανοσοφαινότυπος, [CD23 χαμηλό ή αρνητικό, CD20 με έντονη (φωτεινή) χρώση, sIg με έντονη (φωτεινή) χρώση]: ζητήστε να γίνει εξέταση για κυκλίνη D1 IHC ή FISH για t(11;14).

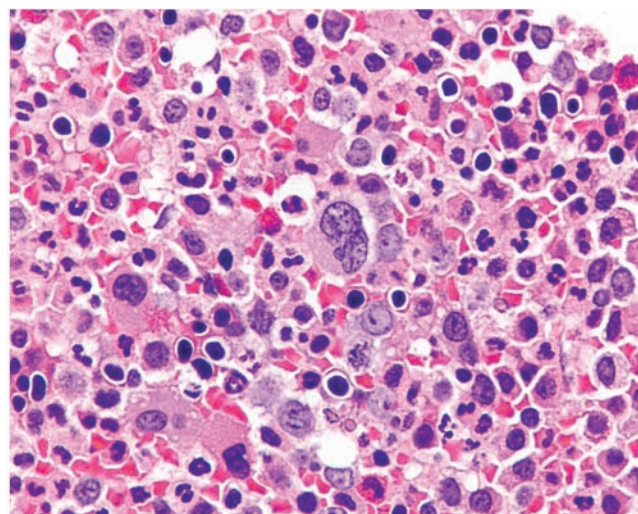


**ΕΙΚΟΝΑ 4-1.** Χρόνια μυελογενής λευχαιμία, χρόνια φάση. Η βιοψία μυελού των οστών είναι 100% κυτταρική με κοκκιοκυτταρική και μεγακαρυοκυτταρική υπερπλασία.

ση, ώστε να έχουμε ένα μέτρο σύγκρισης των BCR-ABL επιπέδων μεταγραφής πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ο Πίνακας 4-2 παρουσιάζει την προτεινόμενη αξιολόγηση κατά τη διάγνωση και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης για τους ασθενείς με ΧΜΛ.

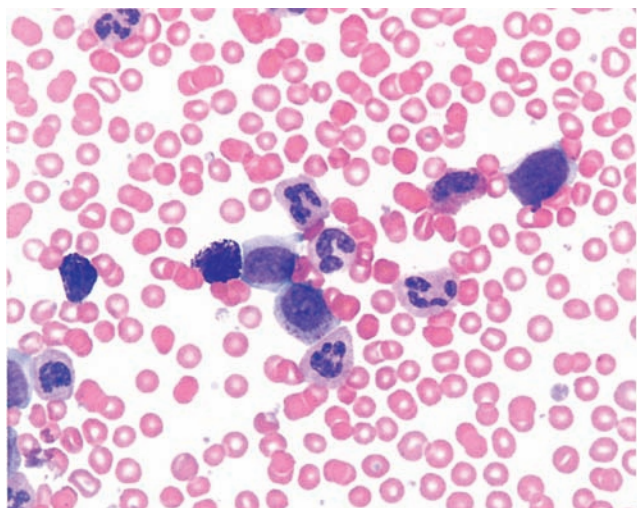
#### ■ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Τα μοντέλα πρόγνωσης και σταδιοποίησης είναι σημαντικά στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών. Τα προθεραπευτικά κλινικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με κακή πρόγνωση περιλαμβάνουν μεγαλύτερη ηλικία, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία, αυξημένες βλάστες και βασεόφιλα περιφερικού αίματος ή μυελού των οστών, την ίνωση του μυελού, την κυτταρογενετική κλωνική εξέλιξη, την αναιμία και τη θρομβοκυττάρωση ή θρομβοπενία. Έχουν προταθεί αρκετά μοντέλα για τη σταδιοποίηση και για τον καθορισμό της πρόγνωσης για τη ΧΜΛ (18–22). Από ιστορική άποψη, η πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδος ήταν ανέκαθεν αυτή που προτάθηκε

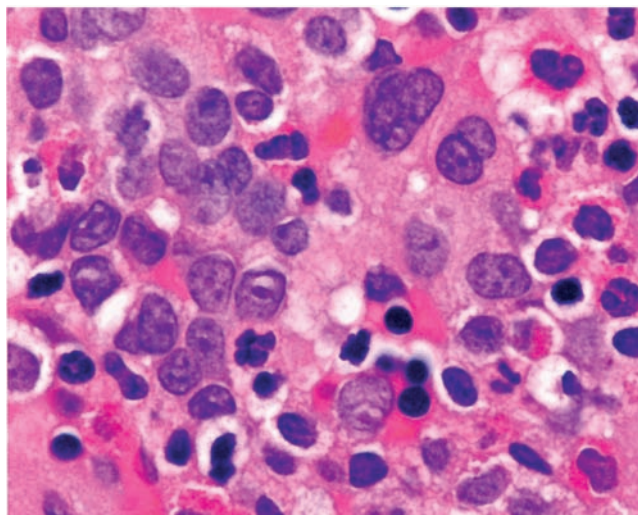


**ΕΙΚΟΝΑ 4-2.** Χρόνια μυελογενής λευχαιμία, χρόνια φάση. Μυελοειδή πρόδρομα κύτταρα με αυξημένα ανώριμα κύτταρα σε έναν υπερκυτταρικό μυελό των οστών.

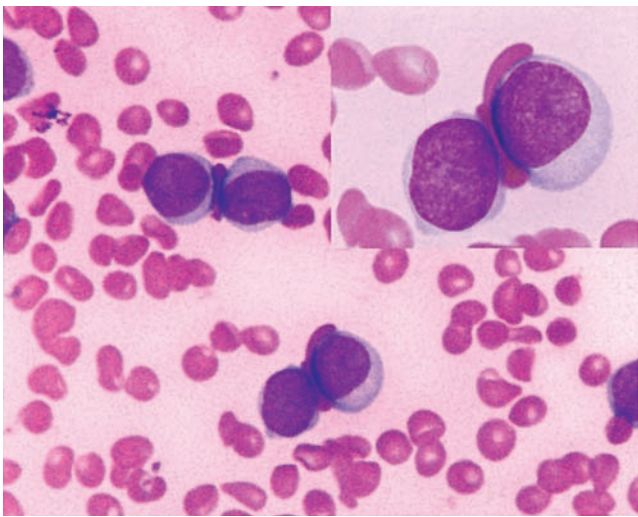
από τους Sokal και συν. (20). Στο σύστημα αυτό, η λειτουργία αναλογίας κινδύνου προέρχεται από τον ακόλουθο τύπο:  $\lambda_{(+)} / \lambda_{(t)} = \text{Exp } 0,0116 (\text{ηλικία} - 43,4) + 0,0345 (\text{σπλήνας} - 7,51) + 0,188 [(\text{αιμοπετάλια}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\text{βλάστες} - 2,10)$ . Η κατάταξη αυτή ορίζει τρεις προγνωστικές ομάδες κινδύνου με αναλογίες κινδύνου <0,8, 0,8 έως 1,2 και >1,2. Ένα απλούστερο μοντέλο πρόγνωσης προτάθηκε από το MDACC και φάνηκε να έχει παρόμοια κλινική ισχύ με το σύστημα Sokal (19). Και τα δύο αυτά μοντέλα έχουν αναπτυχθεί κατά την προ ιντερφερόνης (IFN) εποχή. Η European Collaborative CML Prognostic Factors Proect Group πρότεινε ένα μοντέλο που θα μπορούσε να είναι καλύτερο στην πρόβλεψη της πρόγνωσης για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IFN- $\alpha$  (23). Τόσο η κλίμακα Sokal όσο και η κλίμακα Euro έχουν βρεθεί να συσχετίζονται με την πιθανότητα ανταπόκρισης στην ιματινίμη. Στην καινοτόμο μελέτη για την εδραίωση της ιματινίμης ως θεραπεία πρώτης γραμμής στη ΧΜΛ, τη μελέτη IRIS, η ταξινόμηση κινδύνου κατά Sokal ήταν προβλεπτική των πιθανοτήτων επίτευξης κυττα-



**ΕΙΚΟΝΑ 4-3.** Χρόνια μυελογενής λευχαιμία στην επιταχυνόμενη φάση. Επίχρισμα που δείχνει αυξημένες βλάστες και βασεόφιλα.

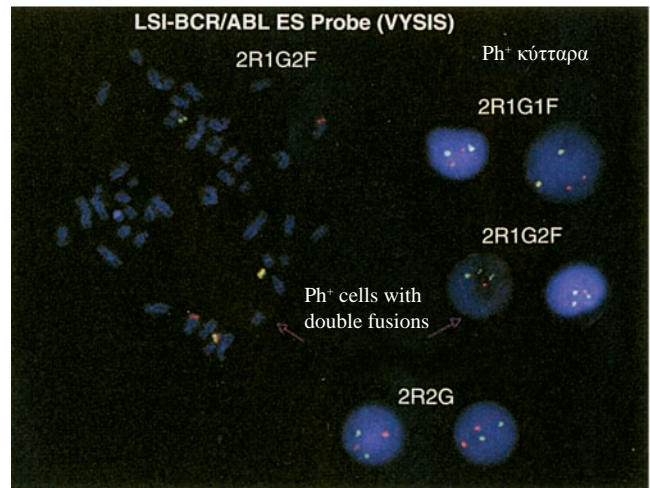


**ΕΙΚΟΝΑ 4-4.** Χρόνια μυελογενής λευχαιμία, επιταχυνόμενη φάση. Βιοψία μυελού των οστών που δείχνει εστίες βλαστών.



**ΕΙΚΟΝΑ 4-5.** Χρόνια μυελογενής λευχαιμία στη βλαστική φάση. Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι στην πλειονότητά τους ανώριμα (βλάστες).

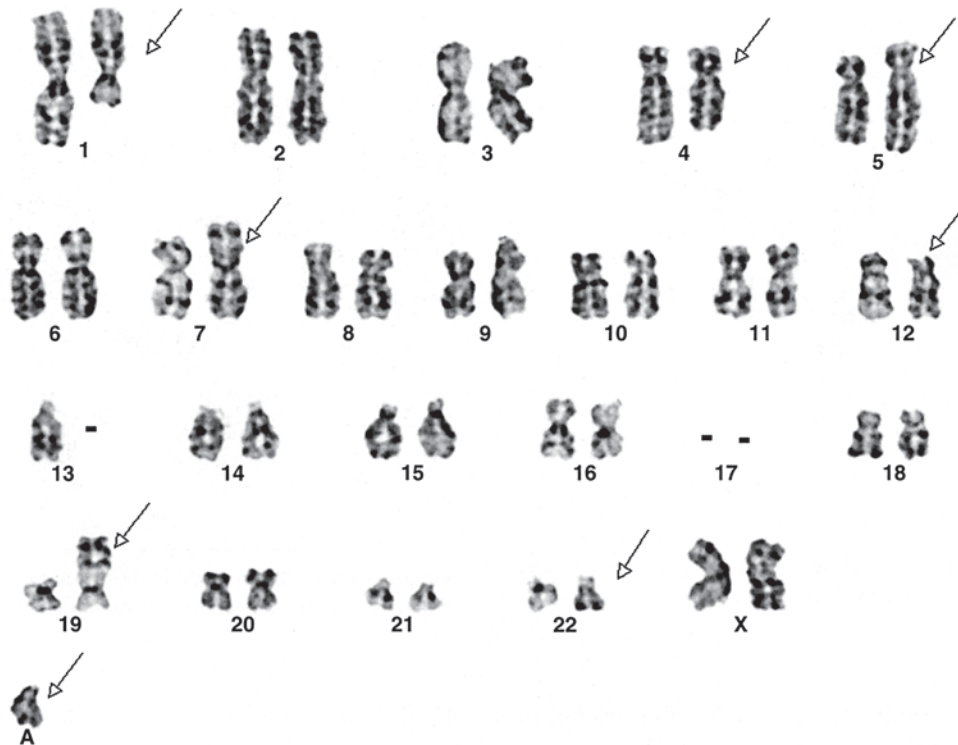
ρογενετικής ανταπόκρισης και επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου (24). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η επίτευξη κυτταρογενετικής απάντησης είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη μακροπρόθεσμη επιβίωση. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IFN-α και οι οποίοι πέτυχαν πλήρη κυτταρογενετική απόκριση, η 10ετής πιθανότητα επιβίωσης είναι 78%, έναντι 45% για εκείνους που επιτυγχάνουν μερική κυτταρογενετική απόκριση και περίπου 25% για τα άτομα με μικρή ή καθόλου κυτταρογενετική απόκριση (25). Αν και η παρακολούθηση είναι ακόμη σύντομη, γίνεται εμφανές ότι η επίτευξη κυτταρογενετικής ανταπόκρισης,



**ΕΙΚΟΝΑ 4-7.** Απεικόνιση FISH (στη μετάφαση στην αριστερή εικόνα, στη μεσόφαση στη δεξιά εικόνα) όπου φαίνεται η αναδιοργάνωση BCR-ABL.

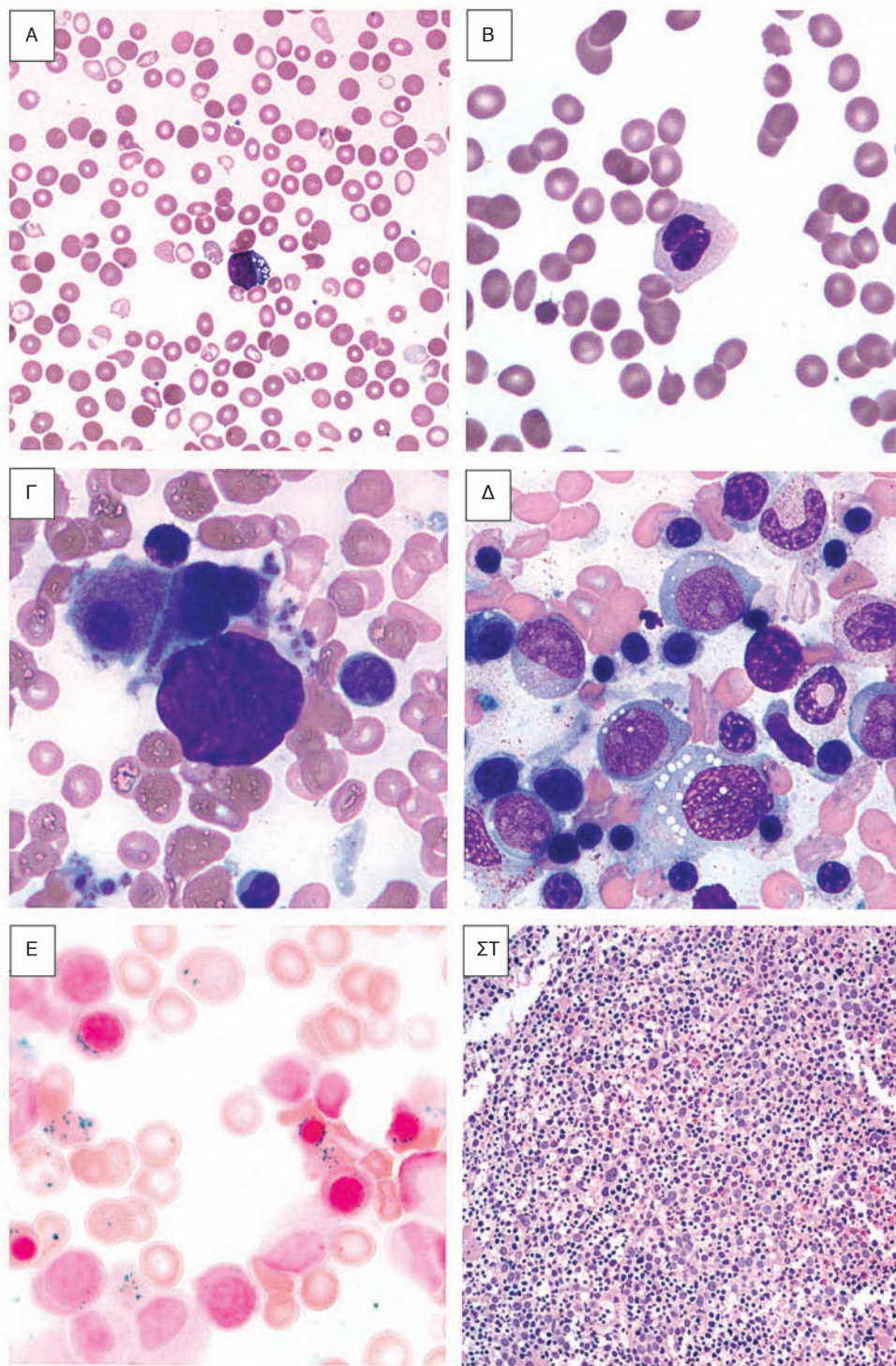
ιδιαίτερως όταν αυτό επιτυγχάνεται νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας (δηλαδή, εντός των πρώτων 3–6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας) μεταφράζεται σε καλύτερη πιθανότητα μακροχρόνιας επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου (26, 27). Έτσι, η επίτευξη πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης και ιδιαίτερως πρώιμης κυτταρογενετικής ύφεσης πρέπει να είναι ο ελάχιστος αποδεκτός στόχος της θεραπείας για όλους τους ασθενείς με ΧΜΛ.

Η προγνωστική σημασία ορισμένων κλινικών χαρακτηριστικών έχει αλλάξει με τη βελτίωση της θεραπείας. Στην εποχή της ιματινίμης η ηλικία έχει χάσει μεγάλο μέρος της προγνωστικής

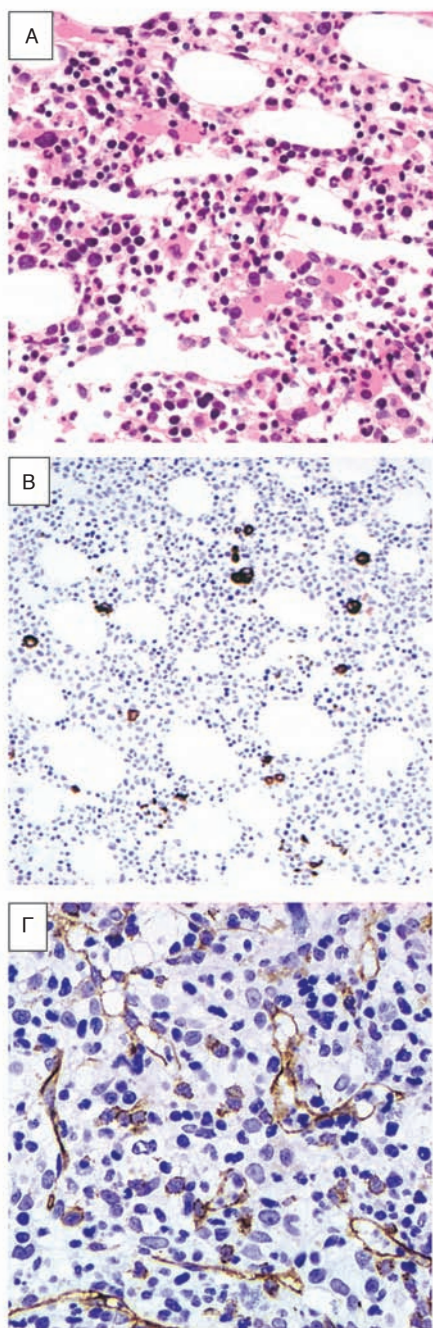


**ΕΙΚΟΝΑ 4-6.** Χρόνια μυελογενής λευχαιμία. Καρυότυπος ασθενούς με ΧΜΛ σε βλαστική φάση όπου φαίνεται η κλωνική εξέλιξη. Αντίστροφη μετακίνηση που περιλαμβάνει τα χρωμοσώματα 9 και 22. Επιπλέον χρωμοσωμικές ανωμαλίες υποδηλώνουν κλωνική εξέλιξη.





**ΕΙΚΟΝΑ 5-1.** Μορφολογικά χαρακτηριστικά του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Η εικόνα Α δείχνει περιφερικό αίμα ενός ασθενούς με αναιμία και αυξημένο αριθμό βλαστών τύπου Ι. Τα ερυθροκύτταρα δείχνουν υποχρωμία, ανισοκυττάρωση και μακρο-ωοκύτταρα. Υπάρχει και μια κύστη (κέντρο). Η εικόνα Β δείχνει περιφερικό αίμα από έναν ασθενή με κυτταροπενία με πολυγραμμωτή δυσπλασία, ένα ψευδο-Pelger-Heut κύτταρο (κέντρο) με υπερπυκνή χρωματίνη και δίλοβο πυρήνα και υποκοκκώδη κυτταρόπλασμα. Η εικόνα Γ δείχνει δυσπλαστικά μικρά μεγακαρυοκύτταρα με μονολοβιακούς ή μη χωρισμένους πυρήνες και ώριμο κοκκώδη κυτταρόπλασμα στον μυελό των οστών από έναν ασθενή με αναιμία με αυξημένες βλάστες. Η εικόνα Δ δείχνει αυξημένες βλάστες, δυσκοκκιοποίηση και δυσερυθροποίηση στον μυελό των οστών ενός ασθενούς με αναιμία και αυξημένες βλάστες. Η εικόνα Ε δείχνει δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες και σωματίδια Pappenheimer σε έναν ασθενή με αναιμία και δακτυλοειδείς σιδηροβλάστες. Η εικόνα ΣΤ δείχνει έναν υπερκυτταρικό (100%) μυελό των οστών με αυξημένα ανώριμα κύτταρα και δυσπλαστικά μεγακαρυοκύτταρα σε έναν 70χρονο ασθενή με αναιμία και αυξημένες βλάστες.



**ΕΙΚΟΝΑ 5-2.** Μορφολογικά και ανοσο-ιστοχημικά χαρακτηριστικά της βιοψίας ενός μυελού των οστών σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομο. Η εικόνα Α δείχνει ένα δείγμα μυελού των οστών με πολλά δυσπλαστικά, μονολοβιακά μεγακαρυοκύτταρα σε μια 60χρονη ασθενή με αναιμία και αυξημένες βλάστες τύπου 1. Η εικόνα Β δείχνει CD61 ανοσο-ιστοχημική χρώση, όπου φαίνονται πολλά δυσπλαστικά μικρομεγακαρυοκύτταρα. Η CD61 μπορεί να είναι χρήσιμη στην ανίχνευση δυσπλαστικών μικρομεγακαρυοκυττάρων για την υποστήριξη της ανεύρεσης δυσμεγακαρυοποίησης και της μη φυσιολογικής θέσης των μεγακαρυοκυττάρων στις ενδοοστικές επιφάνειες. Η εικόνα Γ δείχνει τη CD34 ανοσο-ιστοχημική χρώση που τονίζει την παρουσία ενός αυξημένου αριθμού βλαστών και αυξημένων αγγείων.

Η μέση επιβίωση διπλοειδών ασθενών είναι περίπου 53 μήνες, σε σύγκριση με λιγότερο από 12 μήνες για τους ασθενείς με τρεις ή περισσότερες κυτταρογενετικές διαταραχές (σύμπλοκο). Οι

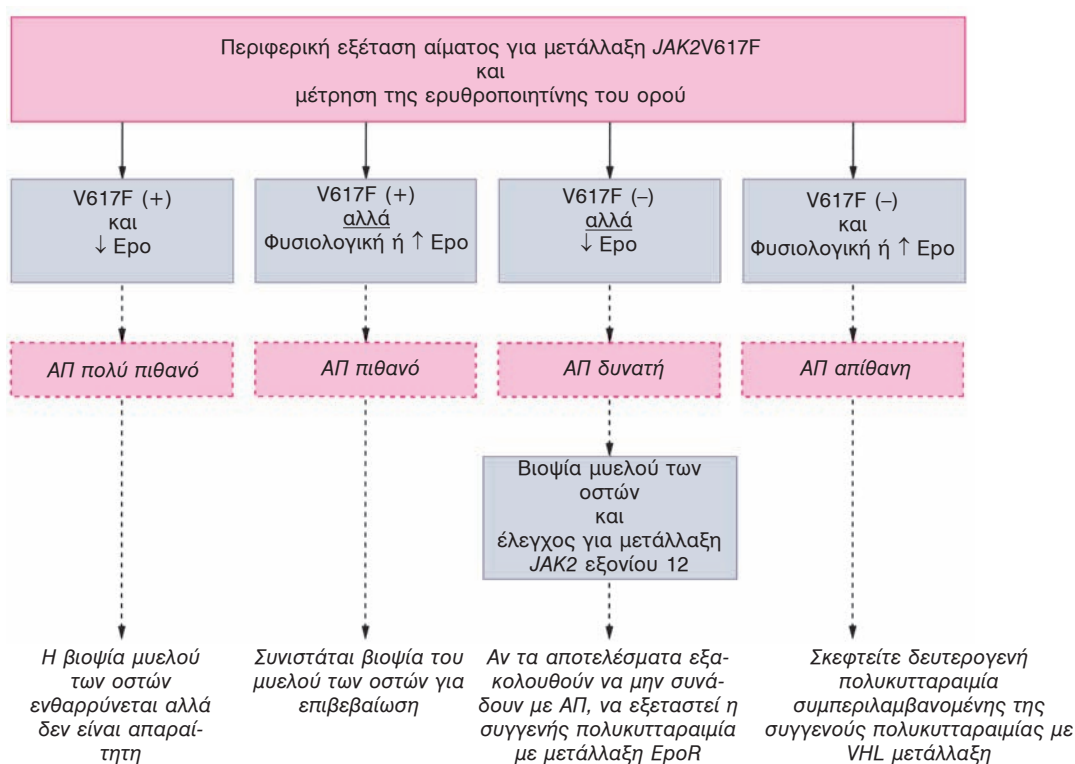
del(5q) και del(20q) συνδέονται με ευνοϊκή πρόγνωση. Ωστόσο, όταν αυτές οι διαταραχές είναι παρούσες σε συνδυασμό με άλλες κυτταρογενετικές διαταραχές, ιδιαίτερα ως συστατικό ενός σύνθετου καρυότυπου, η πρόγνωση για τον ασθενή είναι πτωχή. Οι διαταραχές του χρωμοσώματος 7, συνήθως διαγραφές, σχετίζονται με κακή πρόγνωση ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία άλλων ανωμαλιών. Οι πιο σύνθετες κυτταρογενετικές ανωμαλίες παρατηρούνται συχνότερα σε ασθενείς με αυξημένο αριθμό βλαστικών κυττάρων. Η μέση επιβίωση όταν υπάρχει μία καρυοτυπική διαταραχή είναι 35 μήνες, όταν υπάρχουν δύο διαταραχές είναι 38 μήνες, και όταν υπάρχουν τρεις διαταραχές είναι 17 μήνες, και στη συνέχεια σταδιακά παρατηρείται χειρότερη πρόγνωση με την αύξηση της πολυπλοκότητας σε ασθενείς που έχουν περισσότερες από έξι διαταραχές, παρουσιάζοντας μια πολύ πτωχή μέση επιβίωση 5 μηνών (35).

Το t-MΔΣ έχει ιδιαίτερως υψηλή συχνότητα κυτταρογενετικών διαταραχών με καρυοτυπικές αλλαγές που παρατηρούνται σε 70% έως 90% των περιπτώσεων (25, 35, 36). Υπάρχει ένα υψηλό ποσοστό των ανωμαλιών που σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση, συμβάλλοντας στη συνολική κακή προοπτική γι' αυτήν την ομάδα ασθενών. Οι διαταραχές των χρωμοσωμάτων 5 και 7 παρατηρούνται συχνά μετά από έκθεση σε παράγοντες αλκυλίωσης (36, 37) και εμφανίζεται μια ποικιλία μετατοπίσεων που περιλαμβάνουν την 11q23 μετά τη θεραπεία με αναστολείς τοποϊσομεράσης II (36).

Οι χρωμοσωμικές διαγραφές είναι η πιο συχνή κυτταρογενετική διαταραχή που παρατηρείται στα ΜΔΣ, υποδεικνύοντας ότι η απώλεια της ογκοκατασταλτικής λειτουργίας μπορεί να είναι σημαντική στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της νόσου. Παρά την αναγνώριση των θέσεων στο γονιδίωμα των συχνότερων διαγραφών στα ΜΔΣ, δεν έχουν ταυτοποιηθεί συγκεκριμένες διαταραχές του γονιδίου που να είναι αιτιολογικοί της δυσπλαστικής ωρίμασης των κυττάρων στον μυελό των οστών. Μεταλλάξεις στα γονίδια *RAS* και ο παράγοντας μεταγραφής *RUNX1* είναι συχνές μεταλλάξεις που προσδιορίζονται στο ΜΔΣ και εμφανίζονται έως και στο 10% των ασθενών (38–40). Αυτές οι γονιδιακές διαταραχές εμφανίζονται σχεδόν αποκλειστικά σε ασθενείς με ΜΔΣ με αυξημένο αριθμό βλαστών και οι μεταλλάξεις *RUNX1* είναι συχνότερες σε t-MΔΣ και OMA. Οι μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που σχετίζονται με OMA συμβαίνουν πολύ σπάνια στα ΜΔΣ, με έναν μικρό μόνο αριθμό ασθενών να εμφανίζουν μεταλλάξεις που περιγράφονται στα *FLT3*, *KIT*, *MLL* ή *NPM1* (40, 41). Προσφάτως έχουν αναφερθεί μεταλλάξεις στην *TET2* περίπου στο 20% των ασθενών με ΜΔΣ. Η προγνωστική αξία του γεγονότος αυτού δεν είναι ακόμη κατανοητή (42).

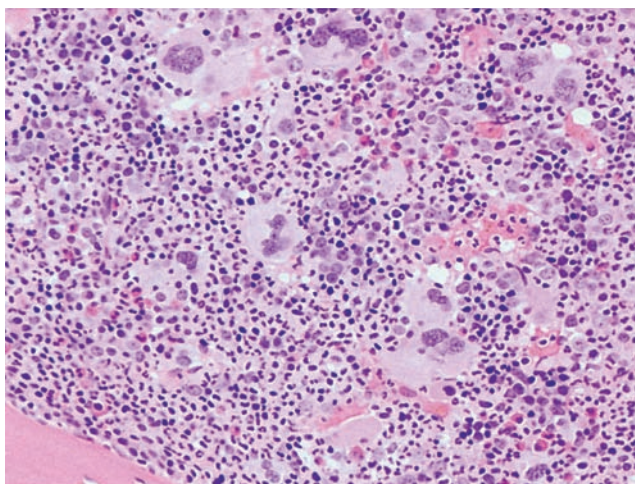
Η χαμηλή συχνότητα των γενετικών αλλοιώσεων που αναφέρθηκαν μέχρι τώρα και η υψηλή συχνότητα των χρωμοσωμικών απαιείψεων ώθησαν το ενδιαφέρον στην ταυτοποίηση των κατασταλτικών επιγενετικών μεταβολών όπως η ανώμαλη μεθυλίωση του DNA στα ΜΔΣ. Αν και δεν έχουν ακόμη παρουσιαστεί μελέτες μεθυλίωσης μεγάλης κλίμακας, είναι πιθανόν οι αλλοιώσεις αυτές να είναι επίσης συνήθεις στα ΜΔΣ. Προσφάτως, η ανώμαλη μεθυλίωση του DNA πολλαπλών προαγωγέων νησιδίων CpG έχει συσχετιστεί με φτωχή πρόγνωση στα ΜΔΣ (43). Λόγω της σχετικής έλλειψης τιμών στον εντοπισμό των συχνών δεσποζουσών γενετικών βλαβών σε ΜΔΣ, αρκετές ομάδες έχουν χρησιμοποιήσει συστοιχίες μεγάλης κλίμακας πολυμορφισμού μονού νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphisms, SNP) σε ΜΔΣ (44). Αυτό επέτρεψε τον εντοπισμό περιοχών μικροδιαγραφών και δισωμίας στα ΜΔΣ (45). Είναι πιθανόν αυτές οι περιοχές του γονιδιώματος να φιλοξενούν σημαντικά γονίδια για τη νόσο αυτή, όπως έχει προσφάτως αποδειχθεί για το *c-CBL* (46).

Σε ορισμένα ΜΔΣ έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ μιας γενετικής διαταραχής και του φαινότυπου της νόσου. Ένα παράδειγμα είναι το σύνδρομο 5q-. Μια μειονότητα των ασθενών με διάμεση διαγραφή του χρωμοσώματος 5q εμφανίζει ήπια αναιμία με σχετική διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων που συνδέεται με υπολοβώδη μεγακαρυοκύτταρα στον μυελό των οστών. Αυτή η σειρά των ευρημάτων ονομάζεται σύνδρομο 5q- (47) και αναγνωρίζεται



**ΕΙΚΟΝΑ 6-1.** Διαγνωστικός αλγόριθμος σε υποψία αληθούς πολυκυτταραιμίας. (Αναπαραγωγή, κατόπιν αδειάς, από Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.)

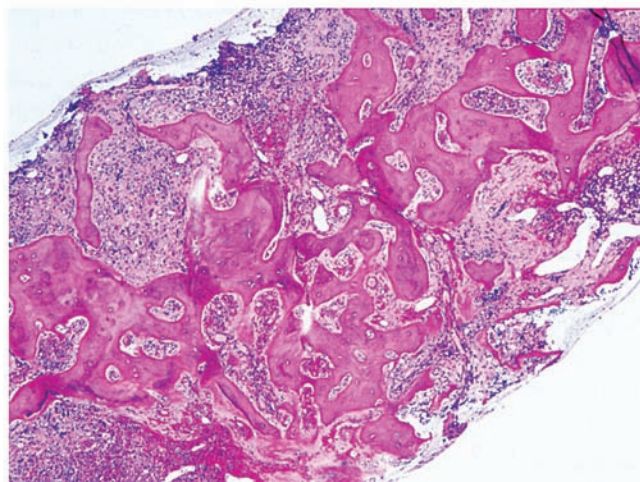
αποικίας κυττάρων της ερυθράς σειράς έχει ευαισθησία και ειδικότητα που πλησιάζει το 100%- ωστόσο, η δοκιμασία αυτή δεν είναι εμπορικά διαθέσιμη. Τα κλασικά μορφολογικά χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε βιοψίες μυελού των οστών από ΑΠ και μετα-ΑΠ ασθενείς με MF παρουσιάζονται στις Εικ. 6-2 έως 6-4.



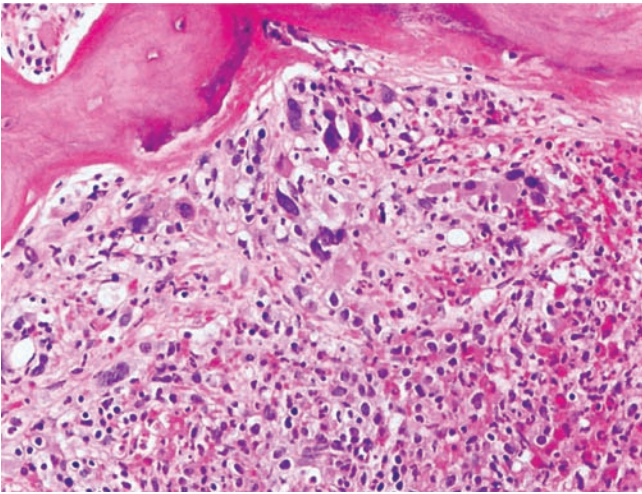
**ΕΙΚΟΝΑ 6-2.** Βιοψία μυελού των οστών από ασθενή με ΑΠ όπου φαίνεται η εκσεσημασμένη υπερκυτταραιμία λόγω της μυελοειδούς υπερπλασίας και του πολύ αυξημένου αριθμού μεγακαρυοκυττάρων. Αν και μορφολογικά μερικά μεγακαρυοκύτταρα δείχνουν διακυμάνσεις στο μέγεθος, τα περισσότερα μεγακαρυοκύτταρα είναι ασήμαντα (200x).

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων. Ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας είναι η αφαίμαξη. Η πρακτική αυτή βασίστηκε στη μελέτη PVSG01 κατά την οποία οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αυτούς που δέχτηκαν αφαίμαξη μόνο, αφαίμαξη συν χλωραμβουκίλη και αφαίμαξη συν  $^{32}\text{P}$ . Η συχνότητα εμφάνισης θρόμβωσης κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της



**ΕΙΚΟΝΑ 6-3.** Η ανακατασκευή οστού και η οστεοσκλήρυνση είναι χαρακτηριστικά που εμφανίζονται ενίοτε σε βιοψίες μυελού των οστών κατά τη διάρκεια της μετα-πολυκυτταραιμικής μυελοϊνώσεως ΑΠ (40x).



**ΕΙΚΟΝΑ 6-4.** Αντίθετα με τα σχετικά φυσιολογικά μεγακαρουκύτταρα που φαίνονται στα αρχικά στάδια ΑΠ, τα μεγακαρουκύτταρα γίνονται άτυπα κατά τη μετα-πολυκυτταραιμική μυελοϊνώτικη φάση. Τα άτυπα μορφολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν μεταβολές του μεγέθους λόγω της παρουσίας πολλών μικρών μορφών. Οι πυρήνες των μεγακαρουκυττάρων γίνονται υπερχρωματικοί κατά την προχωρημένη φάση ΑΠ (200x).

μελέτης ήταν σημαντικά υψηλότερη στο σκέλος της αφαιμάξης (23%) σε σύγκριση με το 16% που παρατηρήθηκε στο σκέλος του  $^{32}\text{P}$ . Εντούτοις, η μέση επιβίωση ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα που δέχτηκε μόνο αφαιμάξη (12,6 έτη έναντι 10,9 ετών στο σκέλος του  $^{32}\text{P}$  και 9,1 στο σκέλος της χλωραμβουκίλης). Επιπλέον, ο κίνδυνος ΟΜΛ ήταν 1,5, 9,6, και 13,2% στην αφαιμάξη μόνο, στο σκέλος του  $^{32}\text{P}$  και στο σκέλος της χλωραμβουκίλης, αντίστοιχα. Η επίπτωση της ΜΦ ήταν παρόμοια και στα τρία σκέλη. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τον αυξημένο κίνδυνο της ΟΜΛ στο σκέλος της χλωραμβουκίλης μαζί με τη μειωμένη επιβίωση, η περαιτέρω χρήση της χλωραμβουκίλης στην ΑΠ εγκαταλείφθηκε. Αυτή η μελέτη παρέχει επίσης τα αποδεικτικά στοιχεία για την τακτική χρήση της αφαιμάξης σε αυτούς τους ασθενείς. Ο επιθυμητός στόχος για τον Hct είναι  $\leq 45\%$  για τους άνδρες και  $\leq 42\%$  για τις γυναίκες. Η τακτική αφαιμάξη προκαλεί ανεπάρκεια σιδήρου, η οποία, όμως, δεν έχει αποδειχθεί επιζήμια όταν δεν υπάρχει αναιμία. Οι ασθενείς με ΑΠ που εμφανίζουν ανεπάρκεια σιδήρου λόγω της χρήσης αφαιμάξης δεν πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα σιδήρου.

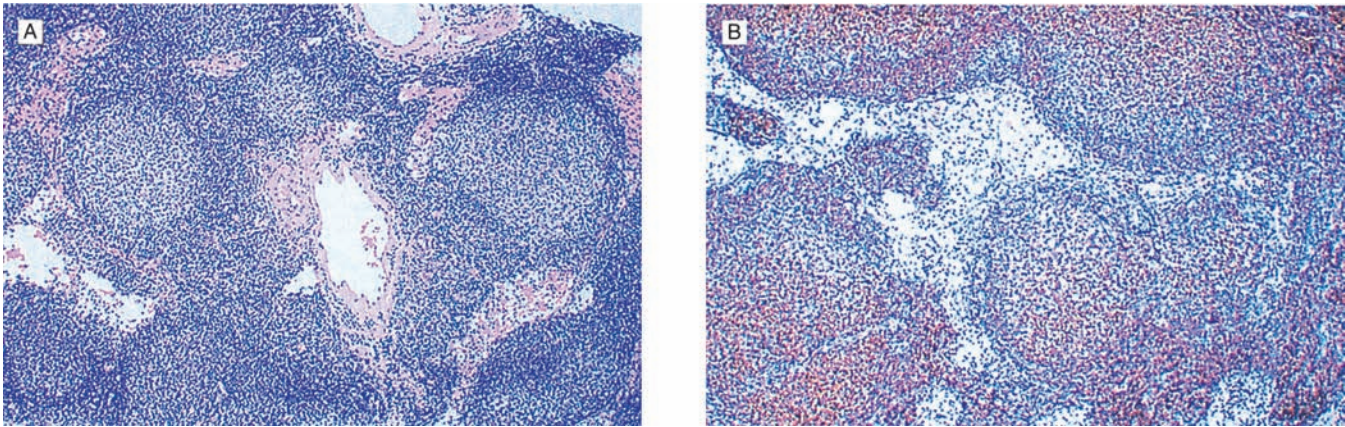
Υψηλές δόσεις ασπυρίνης (ASA) (900 mg ημερησίως), που μελετήθηκαν από την PVSG, βρέθηκαν πως ενέχουν αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας σε ασθενείς με ΑΠ και η χρήση τους στη μελέτη δεν συνεχίστηκε περαιτέρω (22). Με βάση τα πιλοτικά δεδομένα που δείχνουν πως στην ΑΠ αυξάνεται η σύνθεση της θρομβοξάνης και προδιαθέτει σε θρόμβωση και ότι η ASA σε χαμηλές δόσεις καταστέλλει αποτελεσματικά την παραγωγή της θρομβοξάνης, οι Landolfi και συν. τυχαιοποίησαν 518 ασθενείς με ΑΠ ώστε να λαμβάνουν είτε χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος (100 mg ημερησίως) είτε εικονικό φάρμακο (μελέτη ECLAP) (23). Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αφαιμάξη ή κυτταρομειωτική θεραπεία ή και τα δύο. Η χρήση ASA οδήγησε σε μείωση κατά 60% στο σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό σημείο του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, της πνευμονικής εμβολής, της σημαντικής φλεβικής θρόμβωσης και του θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια ( $p = 0,03$ ). Η συνολική και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα, η μείζων φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή δεν παρουσίαζαν διαφορές στατιστικά μεταξύ των δύο ομάδων. Τα μείζονα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια μειώθηκαν 3,8 έως 1,2%, αν και η μείωση δεν

είναι στατιστικά σημαντική ( $p = 0,08$ ). Η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι η ASA ήταν πιο αποτελεσματική όταν η διάρκεια νόσου ήταν  $< 5$  χρόνια, ο αριθμός των αιμοπεταλίων  $< 334 \times 10^9/\text{L}$ , δεν ακολουθούσε κυτταρομειωτική θεραπεία και ο Hct ήταν  $> 48\%$ . Η συχνότητα των επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοια. Η μέση τιμή του Hct κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 46%, υψηλότερη από τους συνιστώμενους στόχους για τους ασθενείς με ΑΠ, γεγονός που οδηγεί στο επιχείρημα ότι ο αποτελεσματικός έλεγχος του Hct μπορεί να μειώσει τις ευεργετικές επιδράσεις της ASA. Σε μια πρόσφατη ανάλυση της Cochrane μελετήθηκαν 630 ασθενείς με ΑΠ που τυχαιοποιήθηκαν όσον αφορά στη λήψη χαμηλής δόσης ASA έναντι του εικονικού φαρμάκου, βρέθηκε μια μη στατιστικά σημαντική μείωση των θανατηφόρων θρομβοεμβολικών επεισοδίων (OR 0,20, 95% CI 0,03–1,14), χωρίς να παρατηρηθεί μεγαλύτερη συχνότητα μείζονος αιμορραγίας (24). Η μελέτη προέβλεψε ότι θα αποφεύγονται 19 θανατηφόρα θρομβωτικά συμβάντα για κάθε 1.000 άτομα που λαμβάνουν ASA. Ως εκ τούτου, όλοι οι ασθενείς με ΑΠ πρέπει να λαμβάνουν χαμηλή δόση ASA, εκτός εάν αυτό αντενδείκνυται.

Λόγω του ελάχιστου έως μηδενικού πρόσθετου κινδύνου πρόκλησης λευχαιμίας από τη χρήση υδροξυουρίας (hydroxyurea, HU) σε ασθενείς με ΑΠ, η HU είναι η προτιμώμενη κυτταρομειωτική θεραπεία για ασθενείς με ΑΠ. Ωστόσο, ο κίνδυνος πρόκλησης λευχαιμίας HU συνεχίζει να συζητείται (25). Η επιθετική χημειοθεραπεία δεν συνιστάται. Σε μια μεγάλη μελέτη 1.213 ασθενών με ΑΠ, ο κίνδυνος θανάτου λόγω καρκίνου ήταν τέσσερις φορές υψηλότερος σε ασθενείς που είχαν λάβει  $^{32}\text{P}$  ή μυελοκατασταλτικούς παράγοντες (αλκυλιωτικούς ή μη-αλκυλιωτικούς) σε σύγκριση με εκείνους που υφίστανται αφαιμάξη ή άλλες φαρμακολογικές θεραπείες (6,7% σε σύγκριση με το 1,6%·  $p = 0,06$ ), γεγονός που υποστηρίζει τα δεδομένα της PVSG01 (13). Παρομοίως, ο συνδυασμός του  $^{32}\text{P}$  και της HU έχει δείχθει ότι επιδεινώνει τον κίνδυνο της ΟΜΛ.

Η ιντερφερόνη-άλφα (IFN- $\alpha$ ), που πρωτοεμφανίστηκε το 1988, έχει αναφερθεί πως είναι αποτελεσματική στην καταστολή της ερυθροκυττάρωσης στο 82% των ασθενών, ενώ αντίστοιχος αριθμός ασθενών αναφέρει μείωση του μεγέθους του σπλήνα και ανακούφιση του κνησμού (26). Η IFN- $\alpha$  δεν είναι τερατογόνος, επομένως αποτελεί την κυτταρομειωτική θεραπεία εκλογής κατά την εγκυμοσύνη. Επίσης, δεν είναι λευχαιμιόγος (7). Εντούτοις, μέχρι το ένα τρίτο των ασθενών διακόπτει τη θεραπεία με IFN- $\alpha$  λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως του πυρετού, της καχεξίας και της κατάθλιψης.

Οι μακράς δράσης πεγκυλιωμένες μορφές της IFN- $\alpha$  (PEG-IFN- $\alpha$ -2a) έχουν επίσης μελετηθεί σε ασθενείς με ΑΠ. Οι Kiladjan και συν. ανέφεραν τα αποτελέσματα μιας φάσης 2 πολυκεντρικής γαλλικής μελέτης της PEG-IFN- $\alpha$ -2a σε 40 ασθενείς με ΑΠ (27). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η αιματολογική απόκριση στους 12 μήνες. Ως πλήρης αιματολογική απόκριση (complete hematologic response, CHR) ορίστηκε ο Hct  $< 45\%$  στους άνδρες και  $< 42\%$  στις γυναίκες χωρίς αφαιμάξη, η απουσία σπληνομεγαλίας, και φυσιολογικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και αιμοπεταλίων. Στους 12 μήνες, και οι 37 ασθενείς που αξιολογήθηκαν είχαν αιματολογική απόκριση, συμπεριλαμβανομένης 94,6% CHR. Διαδοχικά δείγματα για ανίχνευση της επιβάρυνσης από το αλληλόμορφο JAK2V617F εμφάνισαν μείωση σε 26 (89,6%) ασθενείς. Πλήρης μοριακή απόκριση (complete molecular response, CMR, μη ανιχνεύσιμο JAK2V617F) επιτεύχθηκε σε επτά (24,1%) ασθενείς. Η ομάδα μας ανέφερε αποτελέσματα για 40 ασθενείς με ΑΠ σε αγωγή με PEG-IFN- $\alpha$ -2a (28). Η συνολική αιματολογική απόκριση ήταν 80% συμπεριλαμβανομένου ενός ρυθμού CHR της τάξης του 70%. Μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μελετών ήταν ότι η γαλλική μελέτη έγινε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία νωρίς μετά τη διάγνωσή τους με μέσο χρόνο μεταξύ διάγνωσης της ΑΠ και της συμπεριληψής τους στη μελέτη τους 5 μήνες. Αυτό αναφέρεται σε σύγκριση με τους 54 μήνες που απαιτήθηκαν στη μελέτη MD Anderson. Και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι η PEG-IFN- $\alpha$ -2a είναι ασφαλής, με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι βαθμού 1 έως 2, σε λιγότερο από 10% των ασθενών.



**ΕΙΚΟΝΑ 7-1.** Οζώδες λέμφωμα, βαθμός 1. **A.** Σε αυτό το δείγμα βιοψίας βελόνης, τα νεοπλασματικά θυλάκια αντικαθιστούν εν μέρει την αρχιτεκτονική του λεμφαδένα. **B.** Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι Bcl-2-θετικά, υποστηρίζοντας την ύπαρξη λεμφώματος (A, H&E, 100x, B, Bcl-2 ανοσοχρώση 100x).

της γονιδιακής έκφρασης έχουν δείξει μοριακές υπογραφές που αντιστοιχούν σε υποσύνολα των T κυττάρων και των μακροφάγων στα FL που επηρεάζουν τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου και την πρόγνωση (21–24).

#### **t(14;18) ΚΑΙ Bcl-2**

Ως αποτέλεσμα της t(14;18), το ογκογονίδιο bcl-2 επί του χρωμοσώματος 18q21 μετατοπίζεται προς την περιοχή σύνδεσης των γονιδίων της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης (IgH) στο χρωμόσωμα 14q32. Το γονίδιο bcl-2 απορρυθμίζεται, με την τοποθέτησή του υπό την επιρροή των ρυθμιστικών στοιχείων (περιοχή ενισχυτή) των γονιδίων IgH (17, 25). Ο ρόλος του γονιδίου bcl-2 στην ανάπτυξη των FL άνοιξε τον δρόμο για τον προσδιορισμό μιας μεγάλης οικογένειας προ-αποπτωτικών και αντι-αποπτωτικών γονιδίων, τα οποία διαδραματίζουν κάποιον ρόλο σε μια ευρεία ποικιλία αιματολογικών και συμπαγών νεοπλασιών (26–28).

Τα σημεία διακοπής επί του χρωμοσώματος 18 συγκεντρώνονται κυρίως σε δύο θέσεις, την κύρια (major breakpoint cluster region, MBR) και την ελάσσονα (minor breakpoint cluster region, mcr) περιοχή συστάδας σημείων διακοπής, που εμπλέκονται σε 50% με 60% και 10% έως 20% των περιπτώσεων, αντιστοίχως (29). Άλλες συστάδες σημείων διακοπής έχουν επίσης περιγραφεί, για παράδειγμα, η συστάδα ενδιάμεσης περιοχής (ICR). Η ICR εμπλέκεται σε περίπου 5% των περιπτώσεων· ενδέχεται να υπάρχουν γεωγραφικές διακυμάνσεις στις συχνότητες των σημείων διακοπής στην t(14;18) (30).

Η υψηλή συχνότητα της t(14;18) στα FL παρέχει τη δυνατότητα, με τη χρήση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR), παρακολούθησης των ασθενών με FL για ελάχιστη υπολειμματική νόσο (minimal residual disease, MRD) (31).

Η πρωτεΐνη Bcl-2 είναι ένα μόριο 25-kD που υπερεκφράζεται στα FL και προστατεύει τα κύτταρα από τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) (26–28). Η αναστολή της απόπτωσης παρατείνει τη ζωή των κυττάρων, με αποτέλεσμα το διευρυμένο διαμέρισμα B κυττάρων, παρέχοντας έτσι μεγαλύτερη ευκαιρία για πρόσθετες μοριακές βλάβες, που πιθανώς εμπλέκονται στην ιστολογική μετατροπή (22–24, 27). Η παρουσία της t(14;18) από μόνη της δεν φαίνεται να είναι επαρκής αιτία για τον νεοπλασματικό μετασχηματισμό. Η t(14;18) έχει σπανίως εντοπιστεί σε σπάνια κύτταρα των αμυγδαλών και των λεμφαδένων φυσιολογικών ατόμων χωρίς κλινικές ενδείξεις λεμφώματος (32).

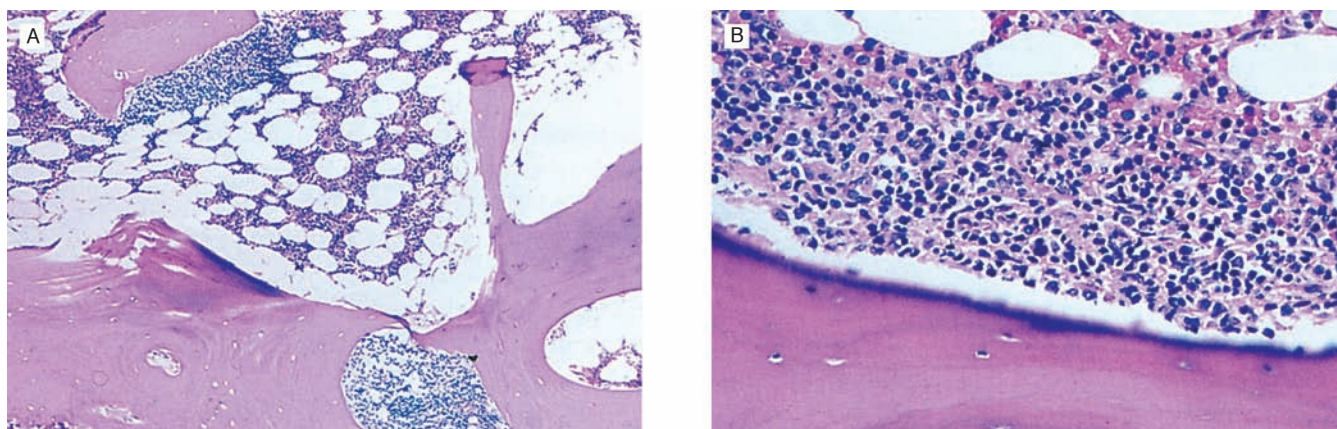
#### **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ**

Η κλινική εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση του συνόλου των λεμφαδένων, συμπεριλαμβανομένων των επιτροχιλίων και των

ινιακών λεμφαδένων, και την αξιολόγηση της κοιλίας για σπληνομεγαλία ή ηπατομεγαλία.

Η διάγνωση καθορίζεται καλύτερα από βιοψία με αφαίρεση λεμφαδένα, που παρέχει επαρκή ιστό για την εκτίμηση της λεμφαδενικής αρχιτεκτονικής. Ο πιο εύκολα προσβάσιμος λεμφαδένας μπορεί να μην είναι ο πιο κατατοπιστικός ή αντιπροσωπευτικός. Για παράδειγμα, αν ένας μικρός περιφερικός λεμφαδένας δείχνει FL βαθμού 1, αλλά ο ασθενής έχει μεγάλη κοιλιακή μάζα, υψηλά επίπεδα LDH ορού και άλλα χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν μετατροπή, τότε θα πρέπει να εξεταστεί μια επιπλέον βιοψία που θα αποκλείσει ανώτερο βαθμό της νόσου, επειδή αυτός θα επηρεάσει την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Η βιοψία διά βελόνης (core needle biopsy) που καθοδηγείται από ραδιογραφικές ή απεικονιστικές τεχνικές μπορεί να πραγματοποιείται σε μάζες που δεν είναι εύκολα προσβάσιμες. Η βιοψία με αναρρόφηση λεπτής βελόνης (fine-needle aspiration, FNA) μπορεί να είναι παραπλανητική για την αρχική διάγνωση, καθώς η πλήρης κατάταξη μπορεί να μην είναι δυνατή επειδή το περιορισμένο δείγμα ιστού εμποδίζει την αξιολόγηση της αρχιτεκτονικής, και υπάρχει η πιθανότητα εσφαλμένης δειγματοληψίας (33, 34). Στην αρχική αξιολόγηση σταδιοποίησης, η FNA μπορεί να διαδραματίσει κάποιον ρόλο στην τεκμηρίωση και στον καθορισμό των περιοχών που συμμετέχουν. Η FNA μπορεί επίσης να είναι πολύ χρήσιμη για την επανασταδιοποίηση ή για τον προσδιορισμό της υποτροπής.

Μόλις τεθεί η διάγνωση για FL, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις για τον καθορισμό του σταδίου της νόσου, την αξιολόγηση των προγνωστικών παραγόντων κινδύνου και της γενικής υγείας τους. Η γενική αίματος μπορεί να δείξει αναιμία ή θρομβοπενία, η οποία μπορεί να προκύψει από τη συμμετοχή του μυελού των οστών, ή από υπερσπληνισμό ή αυτοάνοσα προβλήματα. Λευχαιμική εικόνα στο περιφερικό αίμα μπορεί να παρατηρηθεί στο 10% των ασθενών. Τα επίπεδα LDH ορού και β2-μικροσφαιρίνης (B2M) μπορεί να είναι αυξημένα και έχουν προγνωστική σημασία. Η αμφοτερόπλευρη βιοψία μυελού των οστών από δεξιά και αριστερή ακρολοφία με μονόπλευρη αναρρόφηση μυελού από τη μία παροχή συνιστάται για τον έλεγχο του σταδίου της νόσου. Στα FL, ο μυελός των οστών δείχνει χαρακτηριστικά ένα παραδοκίωδες πρότυπο συμμετοχής (Εικ. 7-2). Επειδή τα κύτταρα του λεμφώματος συνδέονται με το στρώμα και δεν είναι εύκολα στην αναρρόφηση, τα επιχρίσματα αναρρόφησης του μυελού των οστών που αξιολογούνται με μικροσκοπία φωτός ρουτίνας μπορεί να μην είναι κατατοπιστικά. Η κυτταρομετρία ροής και η μοριακή αξιολόγηση (π.χ. PCR) του υλικού της αναρρόφησης μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία της αξιολόγησης του μυελού των οστών, αλλά λόγω



**ΕΙΚΟΝΑ 7-2.** Οζώδες λέμφωμα με συμμετοχή του μυελού των οστών. **A.** Το νεόπλασμα έχει διήθηση στον μυελό των οστών με ένα παραδοκιδώδες πρότυπο. **B.** Τα νεοπλασματικά μικρά κύτταρα με εντομή παρακείμενα στο οστό φαίνονται σε αυτήν την τομή (A, B, H & E, A, 100x, B, 400x).

της απουσίας μορφολογικών ανωμαλιών, η θετική PCR ή τα ευρήματα της κυτταρομετρίας ροής παραδοσιακά δεν θεωρούνται αποδεικτικά στοιχεία για να δικαιολογήσουν την διάγνωση σταδίου IV (35). Για παράδειγμα, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι οι ασθενείς με νόσο σταδίου Ann Arbor I ή II μπορούν να έχουν τα κύτταρα με t(14;18) να ανιχνεύεται στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό των οστών με PCR (36).

Οι απεικονιστικές μελέτες θα πρέπει να περιλαμβάνουν ακτινογραφία θώρακα· η αξονική τομογραφία θώρακα (CT) είναι επίσης χρήσιμη, ακόμη και για την οριοθέτηση της μασχαλιαίας λεμφαδενοπάθειας. Η κοιλιακή και πυελική αξονική τομογραφία είναι απαραίτητες, και μια αξονική κεφαλής και τραχήλου είναι επίσης χρήσιμη. Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET) με τη χρήση φθοριο-18 φθοριοδεοξυγλυκόζης (18F-FDG) έχει αναδειχθεί ως χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση των ασθενών με επιθετικό λέμφωμα και λέμφωμα Hodgkin. Η απεικόνιση PET είναι επίσης χρήσιμη σε ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα B κυττάρων (37–39). Ωστόσο, συνήθως υπάρχει χαμηλή πρόσληψη FDG στα χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα και, γι' αυτόν τον λόγο, η χρησιμότητα της σάρωσης PET για την παρακολούθηση των ασθενών με χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα δεν χρησιμοποιείται στον ίδιο βαθμό όσο στο DLBCL και στο λέμφωμα Hodgkin (40).

### ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η προγνωστική σημασία της ιστολογικής διάκρισης των FL βαθμού 1–2 (βραδείας ανάπτυξης) από τα πιο επιθετικά FL βαθμού 3 (μεγάλων κυττάρων) είναι ευρέως αποδεκτή. Ωστόσο, οι περισσότεροι ερευνητές δεν έχουν βρει σαφή διαφορά στη μακροπρόθεσμη επιβίωση μεταξύ των ασθενών με FL βαθμών 1 και 2, αν και η παλαιότερη βιβλιογραφία έδειξε ότι τα FL βαθμού 2 (οζώδες μικτό κυτταρικό λέμφωμα, κατά την παλαιότερη ονοματολογία) ήταν περισσότερο επιρρεπή στην πρόωρη εξέλιξη σε σχέση με τα βαθμού 1, εάν η θεραπεία αναβλήθαι (41). Οι υψηλότεροι βαθμοί οζοβρίθειας έχουν συνδεθεί σε ορισμένες εκθέσεις με βελτιωμένη έκβαση. Ο αυξημένος ρυθμός πολλαπλασιασμού συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση (42, 43).

Οι μεταβλητές που έχουν αποδειχθεί ότι συσχετίζονται με την επιβίωση σε ασθενείς με FL περιλαμβάνουν το φορτίο του όγκου, παράγοντες του ξενιστή και την απόκριση στη θεραπεία. Το φορτίο του όγκου μπορεί να εκτιμηθεί με το στάδιο της νόσου, το μέγεθος της λεμφαδενοπάθειας, τη συμμετοχή του μυελού των οστών, τα επίπεδα B2M και LDH ορού, και τον αριθμό των λεμφαδενικών θέσεων. Οι δυσμενείς παράγοντες του ξενιστή περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, τα B συμπτώματα, τα χαμηλά επίπεδα αιμο-

σφαιρίνης, το άρρεν φύλο και την κακή κατάσταση ικανότητας. Τα κύτταρα του υποστρώματος στη διαγνωστική βιοψία λεμφαδένων μπορεί επίσης να παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες, όπως φαίνεται σε μελέτες του προτύπου γονιδιακής έκφρασης (21, 22).

Ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (International Prognostic Index, IPI) επινοήθηκε για επιθετικά λεμφώματα και αποτελείται από πέντε μεταβλητές: την ηλικία, την κατάσταση ικανότητας, το στάδιο κατά την ταξινόμηση Ann Arbor, την εξωλεμφαδενική συμμετοχή και τα επίπεδα LDH ορού (44). Οι Lopez-Guillermo και συν. και άλλοι έχουν δείξει ότι ο IPI είναι επίσης χρήσιμος προγνωστικός παράγοντας της επιβίωσης σε ασθενείς με χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα B κυττάρων (45). Ένας σημαντικός περιορισμός αυτού του συστήματος είναι ότι μόνο το 11% των ασθενών εντάσσονται σε ομάδα υψηλού κινδύνου, και οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς είχαν κακή κατάσταση ικανότητας και ήταν κακοί υποψήφιοι για επιθετική θεραπεία. Εν μέρει γι' αυτό τον λόγο, αναπτύχθηκε ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης Οζώδους Λεμφώματος (Follicular Lymphoma International Prognostic Index, FLIPI). Αρχικά, προτάθηκε ένα πρότυπο οκτώ παραμέτρων, στις περιλαμβάνεται η ηλικία  $\geq 60$  ετών, το άρρεν φύλο, τα στάδια Ann Arbor III και IV,  $\geq 5$  λεμφαδενικές θέσεις, η συμμετοχή του μυελού των οστών, επίπεδο LDH ορού  $>$  κανονικό, επίπεδο της αιμοσφαιρίνης  $< 12$  g/dL και επίπεδο λεμφοκυττάρων  $\geq 1.000/\mu\text{L}$  (46). Μια απλοποιημένη έκδοση του μοντέλου αυτού βρέθηκε να είναι συγκριτικά προγνωστική, χρησιμοποιώντας τις πέντε παραμέτρους της ηλικίας, του σταδίου Ann Arbor, της LDH ορού, της αιμοσφαιρίνης, και του αριθμού των λεμφαδενικών θέσεων (47). Αυτό το προγνωστικό μοντέλο διαχωρίζει τους ασθενείς σε τρεις προγνωστικές ομάδες: χαμηλού κινδύνου με 0 έως 1 παράγοντα, ενδιάμεσου κινδύνου με 2 παράγοντες, και υψηλού κινδύνου με  $\geq 3$  παράγοντες. Η συνολική 5ετής επιβίωση ήταν 90% για την ομάδα χαμηλού κινδύνου, 78% για την ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου και 53% για την ομάδα υψηλού κινδύνου (47). Η εγκυρότητα του μοντέλου FLIPI έχει αποδειχθεί σε ασθενείς που έλαβαν ριτουξιμάμπη (48). Πρόσφατα, αναπτύχθηκε ένα μοντέλο FLIPI-2 (F-2) μέσα από την προοπτική συλλογή παραγόντων προγνωστικών δεδομένων, δημιουργώντας ένα μοντέλο πέντε παραγόντων που ενσωματώνει: την ηλικία ( $> 60$  ετών αρνητικός), την αιμοσφαιρίνη ( $< 12$  αρνητικός), το επίπεδο B2M στον ορό (αρνητικός εάν είναι πάνω από το ανώτερο όριο), τον μυελό των οστών (αρνητικός εφόσον συμμετέχει), και το μέγεθος της λεμφαδενοπάθειας (αρνητικός  $> 6$  cm) (49). Υπάρχουν περισσότερες ομοιότητες παρά διαφορές σε αυτά τα μοντέλα. Για παράδειγμα, η σημασία της B2M του ορού φαίνεται στις μονομεταβλητές αναλύσεις δεδομένων τόσο του IPI όσο και του FLIPI, αλλά τα δεδομένα B2M

ιό (16). Ο EBV είναι σχεδόν πάντα παρών σε ορισμένους τύπους NHL, όπως το ενδημικό (αφρικανικό) λέμφωμα Burkitt (BL) και το εξωλεμφαδενικό T/NK λέμφωμα ρινικού τύπου. Οι άλλοι τύποι NHL οφείλονται σε μόλυνση από τον EBV σε ένα υποσύνολο των περιπτώσεων. Πολλά λεμφώματα που σχετίζονται με τον HIV οφείλονται σε μόλυνση από τον EBV, ενώ το πρωτοπαθές λέμφωμα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), μια ασυνήθιστη επιπλοκή της λοίμωξης HIV προχωρημένου σταδίου, επίσης οφείλεται σε μόλυνση από τον EBV ουσιαστικά σε όλες τις περιπτώσεις (14). Ο HHV-8 συνδέεται με το πρωτοπαθές λέμφωμα κοιλοτήτων (PEL), το οποίο τείνει να εμφανίζεται σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Ο HTLV-1 σχετίζεται με λέμφωμα/λευχαιμία T κυττάρων των ενηλίκων.

Η περιβαλλοντική και επαγγελματική έκθεση σε τοξίνες έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μη Hodgkin λεμφώματος (17, 18). Τα ζιζανιοκτόνα, ιδιαίτερα τα παράγωγα του φαινοξυ-οξικού οξέος, συνδέονται με το NHL, ιδιαίτερα στις αγροτικές περιοχές των Ηνωμένων Πολιτειών (17). Τα επαγγέλματα που φέρεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για NHL περιλαμβάνουν τη γεωργία, τη μεταλλουργία, τη δασοκομία, την επεξεργασία ξύλου και το στεγνό καθάρισμα. Η έκθεση σε οργανικούς διαλύτες είναι κοινή σε αυτά τα επαγγέλματα. Επειτα από μακροχρόνια παρακολούθηση, οι εργαζόμενοι στη συντήρηση αεροσκαφών όπου χρησιμοποιούνται πολλαπλοί διαλύτες βρέθηκαν επίσης εκτεθειμένοι σε αυξημένο κίνδυνο για NHL (18).

Το οικογενειακό ιστορικό NHL είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου. Τα άτομα που έχουν συγγενείς με NHL εμφανίζουν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης NHL. Σε μια μελέτη, ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος για τα αδέρφια και για τους άνδρες συγγενείς (19). Οι γενετικές αιτίες που εξηγούν το οικογενές λέμφωμα είναι ελάχιστα κατανοητές.

### ■ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα του επιθετικού NHL εμφανίζει μεγάλες διαφορές με βάση τον ιστολογικό τύπο και την ανατομική θέση της νόσου. Περίπου, το 50% των ασθενών εμφανίζεται με συμπτώματα «B»: πυρετός μεγαλύτερος από 38°C, νυχτερινές εφιδρώσεις και απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 10% του σωματικού βάρους στους προηγούμενους 6 μήνες. Η πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων B αυξάνεται με την επιθετικότητα του NHL. Η κόπωση και η αδιαθεσία είναι λιγότερο συχνές απ' ό,τι τα συμπτώματα B και ο κνησμός είναι ασυνήθιστος.

Περισσότερο από το 60% των ασθενών εμφανίζουν ανώδυνη περιφερική λεμφαδενοπάθεια. Συχνά, οι ασθενείς με εντοπισμένους λεμφαδένες αντιμετωπίζονται αρχικά με αντιβιοτικά λόγω κάποιας υποτιθέμενης διάγνωσης της λοίμωξης, η οποία στη συνέχεια αποδεικνύεται ότι πρόκειται για λανθασμένη διάγνωση, όταν οι λεμφαδένες δεν υποχωρούν. Στο NHL εμπλέκονται συνήθως τόσο εξωτερικοί όσο και εσωτερικοί λεμφαδένες. Τα συμπτώματα ποικίλλουν ανάλογα με την ανατομική θέση της λεμφαδενοπάθειας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αδενοπάθεια μεσοθωρακίου εμφανίζουν συχνά βήχα, πόνο στο στήθος, και μερικές φορές σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, αν και αυτό είναι λιγότερο συχνό σε σχέση με τους συμπαγείς όγκους. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μεγάλες λεμφαδενικές μάζες στην κοιλιά ή οπισθοπεριτοναϊκά συχνά βιώνουν πόνο, κοιλιακή πληρότητα, ή γρήγορο κορεσμό. Οι οπισθοπεριτοναϊκοί όγκοι μπορεί να προκαλέσουν πόνο στην πλάτη και δυσφορία. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι περιφερικοί λεμφαδένες ανακαλύπτονται πριν οι εσωτερικές λεμφαδένες προκαλέσουν συμπτώματα. Οι περιφερικοί λεμφαδένες συνήθως δεν είναι επώδυνοι έως ότου διογκωθούν σοβαρά.

Η εξωλεμφαδενική νόσος είναι συχνή σε ασθενείς με επιθετικό και εξαιρετικά επιθετικό NHL. Οι μεγαλύτεροι όγκοι, ιδιαίτερα στη γαστρεντερική (GI) οδό, μπορεί να εμφανιστούν με απόφραξη, απώλεια αίματος με επακόλουθη αναιμία, ή διάρροια. Κλασικά, η πιο κοινή εξωλεμφαδενική θέση του λεμφώματος είναι το στομάχι,

που ακολουθείται από τα έντερα, τις αμυγδαλές και το δέρμα, αν και η συχνότητα συμμετοχής των θέσεων αυτών ποικίλλει ανάλογα με τη μελέτη στην οποία αναφέρεται. Άλλες εξωλεμφαδενικές θέσεις περιλαμβάνουν το ήπαρ, τον πνεύμονα, τους όρχεις, τα οστά, το ΚΝΣ και τον σπλήνα. Οι πνευμονικές αλλοιώσεις μπορεί να παρουσιαστούν με λεμφαγγειακό, οζώδες ή κυψελιδικό μοτίβο, μερικές φορές με σπλαιώδεις αλλοιώσεις που θυμίζουν καρκίνο του πνεύμονα (20). Οι πρωτοπαθείς βλάβες των οστών είναι συνήθως αρκετά επώδυνες. Η επιθετική εξωλεμφαδενική νόσος μπορεί να εισβάλει σχεδόν σε οποιονδήποτε ιστό ή σύστημα οργάνων.

### ■ ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

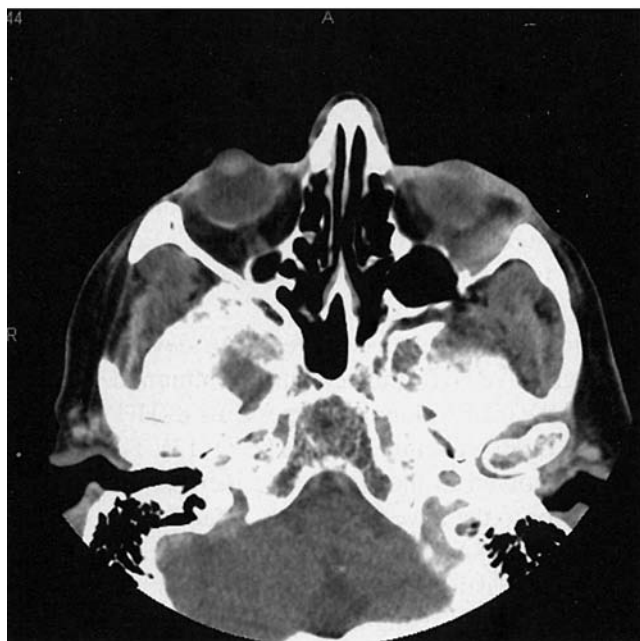
#### ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β ΚΥΤΤΑΡΑ, ΜΗ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΟ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ (NOS)

Το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) είναι ο πιο κοινός τύπος του NHL (21, 22). Εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικους, με τη μέση ηλικία τους να βρίσκεται στην έκτη δεκαετία της ζωής. Οι άνδρες προσβάλλονται λίγο συχνότερα από τις γυναίκες (22). Τα συμπτώματα τύπου B ή η ανάπτυξη όγκων εμφανίζεται στο ένα τρίτο των ασθενών. Αν και η συχνότητα εμφάνισης είναι πολύ μικρότερη στα παιδιά, το DLBCL αντιπροσωπεύει το 15% έως 20% των NHL της παιδικής ηλικίας. Η λεμφαδενική παρουσίαση είναι η πιο κοινή, αλλά η νόσος προσβάλλει εξωλεμφαδενικές θέσεις σε περίπου 40% των ασθενών (21–23) (Εικ. 8-1 και 8-2). Περισσότερες από μία εξωλεμφαδενικές περιοχές εμπλέκονται στο ένα τρίτο των ασθενών. Περίπου το ήμισυ των προσβεβλημένων ασθενών παρουσιάζουν κλινικό στάδιο της νόσου III ή IV (21). Η συμμετοχή του μυελού των οστών είναι ασυνήθιστη, και εμφανίζεται στο 10% περίπου των ασθενών. Το DLBCL σπάνια προσβάλλει προνομιούχες περιοχές, όπως τους όρχεις και το ΚΝΣ. Η τυχόν συμμετοχή του ΚΝΣ προμηνύει κακή πρόγνωση.

Εάν δεν αντιμετωπιστεί, το DLBCL είναι πάντοτε θανατηφόρο. Οι περισσότεροι ασθενείς επιβιώνουν λιγότερο από 2 έτη. Ωστόσο, τα νεοπλασμάτα αυτά είναι ευαίσθητα στη χημειοθεραπεία, και έχουν



**ΕΙΚΟΝΑ 8-1.** Αξονική τομογραφία που δείχνει διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα με εκτεταμένη προσβολή των λεμφαδένων του τραχήλου.



**ΕΙΚΟΝΑ 8-2.** Η αξονική τομογραφία δείχνει διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα ως περικογχική μάζα.

σημαντική πιθανότητα ίασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο (23–25). Με τα νεότερα σχήματα χημειοθεραπείας, έχουν αναφερθεί υψηλά ποσοστά πλήρους απόκρισης. Το DLBCL είναι ιάσιμη νόσος με συνολική 5ετή επιβίωση περίπου 50% έως 80% (24). Η συνολική επιβίωση σχετίζεται ισχυρά με τη βαθμολογία του Διεθνούς Προγνωστικού Δείκτη (International Prognostic Index, IPI). Τα 5ετή ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, καθώς και τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης για τους ασθενείς με DLBCL με IPI από 0 έως 2 ήταν 73%, 84% και 82%, αντίστοιχα, ενώ αντίθετα στους ασθενείς με IPI από 3 έως 4 ήταν 37% και 32% αντίστοιχα (25).

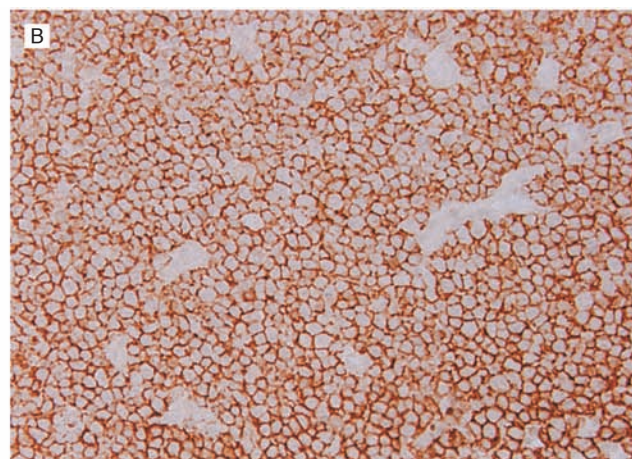
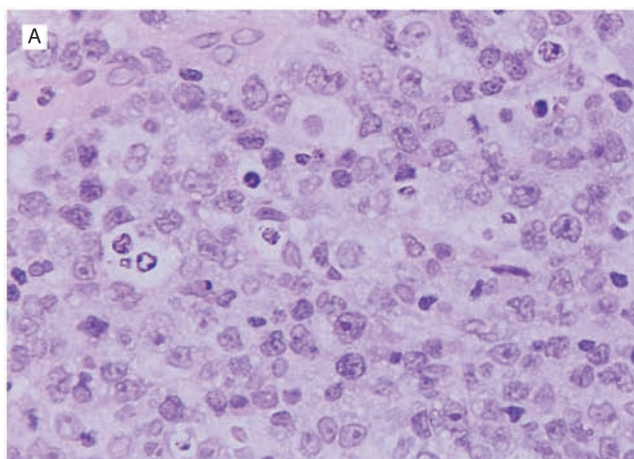
Ιστολογικά, το DLBCL εμφανίζει ένα διάχυτο πρότυπο σε ιστολογικά παρασκευάσματα με χρώση ρουτίνας και αποτελείται από νεοπλασματικά μεγάλα κύτταρα. Τα μιτωτικά στοιχεία είναι συνήθως πολλά (21). Κυτταρολογικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν να υποδιαιρεθούν σε μεγάλα με εντομές κύτταρα (μεγάλα

κεντροκύτταρα), μεγάλα χωρίς εντομές κύτταρα (κεντροβλάστες) και ανοσοβλάστες (26). Τα μεγάλα με εντομές κύτταρα κυμαίνονται σε μέγεθος από 13 μm έως 30 μm και έχουν ακανόνιστα ή με εντομές πυρηνικά περιγράμματα, σχετικά μικρά, δυσδιάκριτα πυρήνια και μια λεπτή στεφάνη από ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Τα μεγάλα χωρίς εντομές κύτταρα κυμαίνονται σε μέγεθος από 20 μm έως 30 μm και έχουν στρογγυλούς ή οβάλ φυσαλιδώδεις πυρήνες με δύο ή τρία πυρήνια και πιο άφθονο αμφιφιλικό κυτταρόπλασμα (Εικ. 8-3 και 8-4). Συχνά ένα πυρήνιο βρίσκεται σε κεντρική τοποθεσία και ένα ή δύο πυρήνια εναποτίθενται περιμετρικώς δίπλα στην πυρηνική μεμβράνη. Οι νεοπλασματικοί ανοσοβλάστες μοιάζουν με μετασχηματισμένα λεμφοκύτταρα, είναι μεγαλύτεροι από τα μεγάλα χωρίς εντομές κύτταρα, με έκκεντρα τοποθετημένο φυσαλιδώδη στρογγυλό ή οβάλ πυρήνια που περιέχει έναν εξέχοντα κεντρικό πυρηνίσκο που μοιάζει με στόχο και σχετικά άφθονο αμφιφιλικό κυτταρόπλασμα (Εικ. 8-5). Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν συνήθως πλασματοκυτταροειδή διαφοροποίηση. Σε γενικές γραμμές, τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά του DLBCL δεν επηρεάζουν την πρόγνωση (26). Σε μια μεγάλη μελέτη, ωστόσο, οι ασθενείς με τον ανοσοβλαστικό τύπο του DLBCL είχαν πτωχότερη συνολική και ελεύθερη υποτροπής επιβίωση (27).

Αν και αυτές οι περιγραφές των μεγάλων με ή χωρίς εντομές κυττάρων και ανοσοβλαστών είναι σαφείς και πολλά νεοπλασματικά μεγάλα Β κύτταρα προσομοιάζουν σε αυτές, είναι επίσης αλήθεια ότι τα νεοπλασματικά μεγάλα κύτταρα εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα διαφοροποίησης και συχνά έχουν ενδιάμεσα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, τα DLBCL συνήθως αποτελούνται από ένα μείγμα από αυτούς τους κυτταρικούς τύπους (21).

Οι ανοσοφαινοτυπικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα DLBCL έχουν καταγωγή από ώριμα Β κύτταρα (21). Περίπου τα δύο τρίτα των περιπτώσεων εκφράζουν μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη (Ig), ενώ περίπου το ένα τρίτο των DLBCL είναι Ig-αρνητικό. Αυτοί οι όγκοι εκφράζουν αντιγόνα παν-B κυττάρων, 60% έως 70% εκφράζουν το BCL-2, και ένα υποσύνολο είναι θετικό για τα CD10 και BCL-6. Τα περισσότερα DLBCL έχουν υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού.

Τα DLBCL είναι ετερογενή στο μοριακό επίπεδο. Ένα υποσύνολο των περιπτώσεων φέρει την *t(14;18)* που περιλαμβάνει το γονίδιο *bcl-2*, όπως φαίνεται από τις συμβατικές κυτταρογενετικές ή μοριακές μελέτες (28). Ένα άλλο υποσύνολο των DLBCL εμφανίζει αντιμεταθέσεις ή άλλες ανωμαλίες που αφορούν το γονίδιο *bcl-6* στο χρωμόσωμα 3q27. Το γονίδιο *bcl-6* αναδιατάσσεται σε περίπου 20% έως 40% των DLBCL, πιο συχνά στους όγκους που προκύπτουν σε εξωλεμφαδενικές θέσεις. Σε μία μελέτη, οι ασθενείς των οποίων τα DLBCL περιείχαν αναδιατάξεις *bcl-6* είχαν βελτιωμένη επιβίωση



**ΕΙΚΟΝΑ 8-3.** Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα. **A.** Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μεγάλα με φυσαλιδώδη χρωματίνη και είναι διατεταγμένα σε ένα διάχυτο πρότυπο. **B.** Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι θετικά για το CD20. (A, χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, 1.000x· B, ανοσοϊστοχημεία, 400x.)



πρέπει να περιλαμβάνει μια αναζήτηση με στόχο την ανακάλυψη ή την αξιολόγηση των συνυπαρχόντων νοσημάτων που μπορεί να επηρεάσουν τη θεραπεία.

Η εργαστηριακή εκτίμηση καθοδηγείται από τα παθολογοανατομικά ευρήματα, αλλά περιλαμβάνει πάντα μια γενική εξέταση αίματος, λευκοκυτταρικού τύπου, επίχρισμα περιφερικού αίματος, και μελέτες του ορού, συμπεριλαμβανομένων της LDH, της  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης, της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, της λευκωματίνης, του ασβεστίου και του ουρικού οξέος. Σε ορισμένους ασθενείς, οι ορολογικές εξετάσεις για ηπατίτιδα είναι χρήσιμες ή ενδείκνυνται. Οι δοκιμασίες για ηπατίτιδα Β ενδείκνυνται πριν από τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη, καθώς ο ιός μπορεί να επανενεργοποιηθεί κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία για αυτή τη νόσο. Εξέταση για τον ιό HIV θα πρέπει να γίνεται πάντα, όπως και αναρρόφηση μυελού των οστών και βιοψία (αμφοτερόπλευρες βιοψίες για ορισμένους τύπους NHL· βλ. επίσης σχόλια σχετικά με FDG-PET και ευρήματα του μυελού των οστών παρακάτω). Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού είναι χρήσιμη, τουλάχιστον αρχικά, για να αποκλειστεί η παρουσία παραπρωτεΐνης. Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με πολύ επιθετικό NHL, DLBCL που σχετίζονται με σπονδυλικές, ή παρασπονδυλικές μάζες, αλλοιώσεις του κρανίου, συμμετοχή του μυελού των οστών, λέμφωμα των όρχεων, ρινικά ή κοιλικά λεμφώματα, ή σε οποιονδήποτε ασθενή με κλινικά συμπτώματα που οδηγούν στη υποψία συμμετοχής του ΚΝΣ.

Η πρόσθετη κλινική αξιολόγηση καθοδηγείται από τον ιστολογικό τύπο του NHL, τα συμπτώματα, και τις ανατομικές περιοχές που έχουν προσβληθεί από το NHL. Τα λεμφώματα του γαστρεντερικού (GI) συστήματος, ιδιαίτερα του στομάχου, απαιτούν ενδοσκόπηση για τη διάγνωση, εκτός αν άλλες θέσεις της νόσου μπορεί να βρεθούν για βιοψία. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ληφθούν πολλαπλές βιοψίες των διαφόρων περιοχών του στομάχου, όπου τα δειγματοληπτικά σφάλματα είναι συχνά. Δεν υπάρχει καμία χρησιμότητα της γαστρεκτομής. Άλλοι τύποι επιθετικού NHL μπορεί να εμπλέκουν τη γαστρεντερική οδό, ιδιαίτερα το MCL (58). Η αξιολόγηση του πρωτοπαθούς λεμφώματος του ΚΝΣ απαιτεί βιοψία της βλάβης, αλλά αρχικά θα πρέπει να γίνεται μια έντονη αναζήτηση για πρόσθετες θέσεις της νόσου, με κατεύθυνση προς την αποφυγή της βιοψίας του εγκεφάλου εάν άλλες θέσεις της νόσου είναι πιο εύκολα προσβάσιμες.

#### Απεικονιστικές μελέτες για την αρχική σταδιοποίηση

Η χρήση των απεικονιστικών μεθόδων για την αξιολόγηση των ασθενών με λέμφωμα έχει αυξηθεί από την εποχή που διαμορφώθηκε το αρχικό σύστημα σταδιοποίησης Ann Arbor (74). Η αξονική τομογραφία (CT) έχει γίνει το πρότυπο για την ανατομική απεικόνιση. Οι πρόοδοι στην τεχνολογία απεικόνισης βελτίωσαν τη δυνατότητα ανίχνευσης του λεμφώματος και μπορούν να μας παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες και πληροφορίες σχετικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η απεικονιστική διερεύνηση για την αρχική αξιολόγηση των ασθενών με NHL περιλαμβάνει CT κοιλίας και πυέλου και ακτινογραφία θώρακα. Η CT του θώρακα γίνεται συχνά και είναι υποχρεωτική εάν εμφανίζονται ανωμαλίες στην ακτινογραφία θώρακα. Συνήθως εκτελείται αξονική του τραχήλου εάν οι λεμφαδένες ψηλαφούνται στην εν λόγω περιοχή ή παρατηρούνται σχετικά συμπτώματα. Οι πρόσθετες τεχνικές απεικόνισης που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων φθοριοδεοξυγλυκόζης (FDG-PET) (Εικ. 8-14) (75). Η απεικόνιση FDG-PET συμπληρώνει την αξονική τομογραφία, και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσθήκη αυτής της εξέτασης οδηγεί όχι μόνο σε αλλαγές στη σταδιοποίηση της νόσου, αλλά και σε συχνές αλλαγές στη διαχείριση των ασθενών (76–79). Η FDG-PET προσθέτει συμπληρωματικές πληροφορίες με την ανίχνευση της νόσου σε μη διογκωμένους λεμφαδένες και σε εξωλεμφαδικές θέσεις (Εικ. 8-15). Πρόσφατα, η Διεθνής Ομάδα Εργασίας



**ΕΙΚΟΝΑ 8-14** Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) που δείχνει τους δεξιούς τραχηλικούς λεμφαδένες να εμπλέκονται με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα.

(International Working Group) συνέστησε τη χρήση ρουτίνας για την FDG-PET ως μέρος των εξετάσεων που απαιτούνται πριν από τη θεραπεία για τους ασθενείς με DLBCL και HL που εντάσσονται σε κλινικές δοκιμές (80).

Σε αντίθεση με την αξονική τομογραφία, η οποία βασίζεται εξ ολοκλήρου σε ανατομικές αλλαγές για την ανίχνευση της νόσου, η FDG-PET είναι λειτουργική. Έχει αποδειχθεί ότι η πρόσληψη FDG συσχετίζεται με την αύξηση της επιθετικότητας του NHL και την παρουσία ιστολογίας μεγάλων κυττάρων (81). Η ακτινολογική εμπειρία στη χρήση της τεχνικής αυτής είναι κρίσιμη, καθώς πολλές άλλες συνθήκες μπορεί επίσης να προκαλέσουν πρόσληψη FDG, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονών και των μολύνσεων. Θα πρέπει να εκτελούνται εξετάσεις πριν από τη θεραπεία για να εξασφαλιστεί η χρησιμότητα της FDG-PET, και μεταθεραπευτικές FDG-PET για την ανίχνευση βιώσιμων όγκων σε μάζες που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή και οι οποίες απαιτούν επιπλέον θεραπεία.

Υπάρχουν διάφοροι περιορισμοί στη χρήση της FDG-PET ή της FDG-PET/CT από μόνες τους για τη σταδιοποίηση. Οι συνδυασμένοι σαρωτές PET/CT είναι οι πιο συνηθισμένοι, αλλά ορισμένα κέντρα μπορεί να εξακολουθούν να χρησιμοποιούν σαρωτές μόνο PET, και μερικά μέρη να εξακολουθούν ακόμη να χρησιμοποιούν την ανίχνευση σύμπτωσης με γάμμα κάμερα αντί για ειδικά μηχανήματα PET. Οι διαφορές αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε θεαματικές μεταβολές στην ποιότητα της μελέτης. Υπάρχει επίσης μεγάλη ποικιλία ως προς τις τεχνικές ανασυγκρότησης της εικόνας και στη χρήση των από του στόματος και των ενδοφλέβιων σκιαγραφικών όταν η CT εκτελείται ως μέρος της μελέτης FDG-PET. Υπάρχουν, επίσης, σημαντικές διαφορές στη φυσιολογική δραστηριότητα που κατα-



**ΕΙΚΟΝΑ 8-15.** FDG-PET/CT εξωλεμφαδενικού λεμφώματος. Ο ασθενής εμφάνισε λέμφωμα του μεσοθωρακίου. Αυτό φαίνεται εύκολα σε απεικόνιση FDG-PET/CT μέγιστης προβολής έντασης (maximum intensity projection, MIP). Ωστόσο, μια πρόσθετη εστία είναι παρούσα στον δεξιό νεφρό: μολονότι δεν επιβεβαιώθηκε με βιοψία, η νεφρική βλάβη εξαφανίστηκε μετά τη χημειοθεραπεία και το στάδιο της νόσου άλλαξε από στάδιο I σε στάδιο IV.

γράφεται από την FDG-PET. Μεταβλητή δραστηριότητα μπορεί να εντοπιστεί στον στοματοφάρυγγα, στην καρδιά και στο έντερο, ενώ αντιδραστικοί λεμφαδένες μπορεί συχνά να παρατηρηθούν σε πολλές περιοχές. Η εξοικείωση με τη φυσιολογική μεταβλητότητα στην πρόσληψη στις περιοχές της εξάπλωσης του όγκου είναι συχνά χρήσιμη για την ερμηνεία των FDG-PET και FDG-PET/CT, και υπάρχει ένα ευρύ φάσμα εμπειρίας και κατάρτισης, καθώς όλο και περισσότεροι ακτινολόγοι και πυρηνικοί ιατροί έχουν αρχίσει να ασχολούνται με την FDG-PET. Καθώς η χρήση της FDG-PET συνεχίζει να διευρύνεται, το επίπεδο της εξειδίκευσης θα συνεχίσει να αυξάνεται και θα καθιερωθεί μεγαλύτερη τυποποίηση στην τεχνική. Για την ώρα, η FDG-PET δεν θα πρέπει να θεωρείται ότι αντικαθιστά την αξιολόγηση με CT ενισχυμένης αντίθεσης.

Η πρόσληψη της FDG δεν είναι επίσης εντοπισμένη στους όγκους, καθώς οι μολύνσεις και οι φλεγμονώδεις διαδικασίες δίδουν συχνά ψευδώς θετικά ευρήματα στην PET. Έτσι μια τυχόν αναπάντεχη βλάβη με υψηλή πρόσληψη FDG που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αλλαγή στη διαχείριση της ασθένειας πρέπει πρώτα να επιβεβαιωθεί πριν από την ανάληψη οποιασδήποτε δράσης. Το θέμα αυτό θα συζητηθεί περαιτέρω στη συνέχεια. Σε γενικές γραμμές, τα επιθετικά λεμφώματα είναι συνήθως θετικά στην FDG-PET, ιδίως όταν εμφανίζονται ως μαζικές αλλοιώσεις. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι κοινά όταν υπάρχει χαμηλή συγκέντρωση των καρκινικών κυττάρων, όπως στο PEL, ή σε νόσο μικρού

όγκου, για παράδειγμα, με λεπτομηνιγγική ή δερματική εμπλοκή. Η παρουσία υποβάθρου υψηλής φυσιολογικής δραστηριότητας σε ένα όργανο, για παράδειγμα στους νεφρούς ή τους όρχεις, μπορεί επίσης να δυσχεράνει τον εντοπισμό με FDG των μη φυσιολογικών θέσεων στην εν λόγω περιοχή. Αν και δεν υπάρχει συνήθως υψηλή φυσιολογική μεταβολική δραστηριότητα εντός του εγκέφαλου, τα λεμφώματα του ΚΝΣ είναι συχνά θετικά στις εξετάσεις FDG-PET, δείχνοντας μεγαλύτερη μεταβολική δραστηριότητα από τον παρακείμενο εγκέφαλο.

#### Αξιολόγηση του μυελού των οστών

Η αναρρόφηση του μυελού των οστών και η βιοψία πρέπει να γίνεται πάντα ως μέρος της αρχικής αξιολόγησης των ασθενών, καθώς η τυχόν συμμετοχή του υποδηλώνει εκτεταμένη νόσο (σταδίου IV) που επηρεάζει τόσο τη θεραπεία όσο και την πρόγνωση. Προτιμάται η αμφοτερόπλευρη βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας, καθώς μελέτες έχουν δείξει καλύτερη ανίχνευση της συμμετοχής απ' ό,τι η μονόπλευρη βιοψία (82, 83). Αν και αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει υψηλή ακρίβεια της FDG-PET στην πρόβλεψη της συμμετοχής του μυελού των οστών (84, 85), μια μετα-ανάλυση το 2005 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αν και είναι καλή, η απόδοση της FDG-PET στην ανίχνευση της συμμετοχής του μυελού των οστών δεν είναι επαρκής για να αντικαταστήσει την αναρρόφηση και τη βιοψία του μυελού των οστών (86). Ας σημειωθεί εδώ ότι το μοτίβο της πρόσληψης FDG-PET εντός των χώρων του μυελού των οστών είναι σημαντική, καθώς παρατηρείται συχνά ένα διάχυτο μοτίβο με την ενεργοποίηση του μυελού (π.χ. με υποκείμενη αναιμία ή μόλυνση, ή μετά από χημειοθεραπεία ή θεραπεία αυξητικού παράγοντα), και η ερμηνεία αυτής της παρατήρησης ως διάχυτης διήθησης του μυελού των οστών από τον όγκο θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή. Αντίθετα, η εστιακή ή η οζώδης πρόσληψη εντός των οστικών δομών πρέπει πάντα να εγείρει υποψίες (Εικ. 8-16).

### ■ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

#### ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι προγνωστικοί παράγοντες σε ασθενείς με επιθετικό NHL μπορούν γενικά να ομαδοποιηθούν σε αυτούς με χαρακτηριστικά πριν από τη θεραπεία (δηλ. σχετιζόμενα με τον όγκο) και με χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη θεραπεία. Τα γενετικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τον όγκο που έχουν σημασία στα επιθετικά και στα πολύ επιθετικά λεμφώματα, όπως σημειώνεται και στις κλινικοπαθολογοανατομικές περιγραφές των διαφόρων υποτύπων, περιλαμβάνουν το βλαστικής (GCB) ή μη GCB προέλευσης γενετικό προφίλ, τις γενετικές αλλαγές «διπλής βλάβης» των μετατοπίσεων c-myc και bcl-2. Άλλα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τους όγκους και που αναφέρθηκαν ότι έχουν προγνωστική αξία περιλαμβάνουν έναν σύνθετο καρυότυπο όπως φαίνεται στη συμβατική κυτταρογενετική, στον υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού (υψηλή έκφραση Ki-67), καθώς και στην έκφραση BCL-2 και BCL-6 που αποδεικνύεται με ανοσοϊστοχημική χρώση (23). Η αρνητική επίδραση στην πρόγνωση των DLBCL μη GCB προέλευσης, και άλλων δεικτών, ίσως βελτιωθεί με τη χρήση πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας με συνδυασμούς ριτουξιμάμπης.

Τα επίπεδα LDH στον ορό του αίματος είναι ένα μέτρο της ανακύκλωσης των κυττάρων και της μάζας του όγκου και σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα πλήρους ύφεσης και φτωχότερη μακροχρόνια επιβίωση σε ασθενείς με επιθετικό NHL. Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες πριν από τη θεραπεία περιλαμβάνουν το επίπεδο  $\beta_2$ -μικροσφαιρίνης στον ορό, το στάδιο, τον αριθμό των θέσεων της νόσου, την ογκώδη νόσο, τη συμμετοχή του μυελού των οστών, την κακή κλινική κατάσταση του ασθενούς και την ηλικία (87–89). Από αυτούς τους προθεραπευτικούς παράγοντες, η ηλικία φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικός, με τους ασθενείς ηλικίας άνω των 60 να εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και υψηλότερα ποσοστά υποτροπής (90).

κριτηρίου της PET και την εξάλειψη της κατηγορίας της ανεπιβεβαιωτής πλήρους απόκρισης (unconfirmd complete response, CRu).

Παρά το γεγονός ότι η ανατομική απεικόνιση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση των αποκρίσεων στη θεραπεία, αυτές οι αλλαγές χρειάζονται χρόνο για να εμφανιστούν και οι ανωμαλίες ίσως δεν εξαλείφονται εντελώς. Εκτιμήθηκε ότι το 40% έως 60% των ασθενών έχουν μια ανατομική ανωμαλία που επιμένει μετά τη θεραπεία. Ωστόσο, μόνο το 10% έως 20% των ασθενών αυτών έχουν πραγματικά υπολειμματικό λέμφωμα (161, 162). Σύμφωνα με τις νέες κατευθυντήριες γραμμές, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, η αλλαγή μιας FDG-PET θετικής μάζας σε αρνητική θεωρείται πλήρης απόκριση (CR), ακόμη και αν υπάρχει υπολειμματική ανωμαλία στους ιστούς των μαλακών μοριών (Εικ. 8-21). Ωστόσο, εάν η FDG-PET παραμένει θετική, θεωρείται μερική απόκριση (partial response, PR), όταν είναι μικρότερη ανατομικά, ενώ θεωρείται σταθερή νόσος (stable disease, SD) στην περίπτωση που παραμένει παρόμοια σε μέγεθος. Εάν η FDG-PET επανασταδιοποίησης είναι αρνητική, τότε χρησιμοποιούνται ανατομικές μετρήσεις για τον προσδιορισμό της απόκρισης στη θεραπεία.

### ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ

Η παρακολούθηση των ασθενών με επιθετικό NHL μετά από πλήρη ύφεση και διακοπή της θεραπείας γίνεται συνήθως κάθε 3 έως 4 μήνες για 2 χρόνια, στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 2 χρόνια, και στη συνέχεια ετησίως μέχρι τα 5 χρόνια, όπως σημειώνεται στις κατευθυντήριες γραμμές του NCCN (163). Εκτελείται CT κοιλίας και πύελου, μαζί με ακτινογραφία θώρακα και αξονική τομογραφία εάν ο ασθενής είχε νόσο σε εκείνη την περιοχή. Άλλες θέσεις απεικονίζονται με βάση τις προηγούμενες θέσεις εμφάνισης της νόσου. Εκτελείται επίσης πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, που περιλαμβάνει LDH ορού, ηλεκτρολύτες, δοκιμασίες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας και γενική αίματος με λευκοκυτταρικό τύπο.

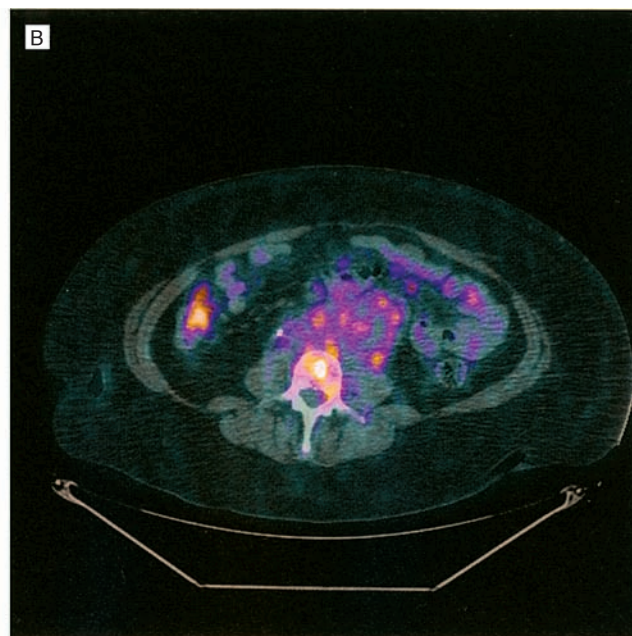
Λόγω της καλά αναγνωρισμένης ικανότητας της FDG-PET στον εντοπισμό του καρκίνου, η χρήση της έχει προταθεί στον τομέα

της επιτήρησης μετά την επίτευξη κλινικής ύφεσης, ή ακόμα και ως έλεγχος ρουτίνας (164, 165). Ο Cheson επεσήμανε ότι στη μελέτη Zinzani, η πιθανότητα υποτροπής έγινε αμελητέα μετά από 12 έως 18 μήνες σε ασθενείς με επιθετικά λεμφώματα (166). Υπό αυτές τις συνθήκες, μια θετική FDG-PET είναι πιο πιθανό να αντιπροσωπεύει ένα ψευδώς θετικό εύρημα, που απαιτεί πρόσθετη αξιολόγηση για να αποδειχθεί, και για τον λόγο αυτό η FDG-PET μπορεί να μην είναι χρήσιμη ως μέθοδος προληπτικού ελέγχου ρουτίνας σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα υποτροπής της νόσου από τον προηγούμενο έλεγχο. Σε απουσία ενεργού καρκίνου, η FDG-PET μπορεί να χρησιμοποιηθεί καλύτερα σε έναν επικουρικό ρόλο, όταν υπάρχει κλινική υποψία για υποτροπή ή άλλα ακαθόριστα ευρήματα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, παρέχει μεταβολικό χαρακτηρισμό των γνωστών ανωμαλιών και προσδιορίζει τους πρόσθετους στόχους για βιοψία.

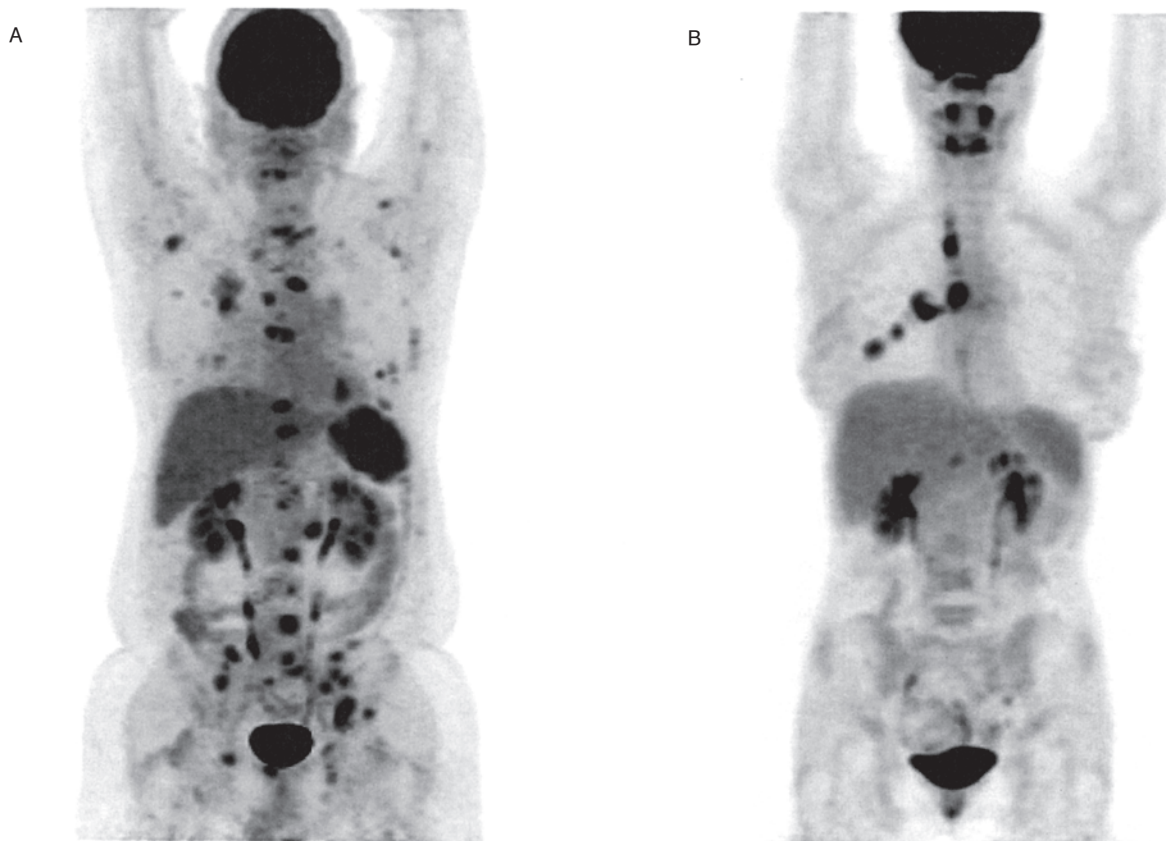
Το χρονικό πλαίσιο για τη διακοπή της επιτήρησης με CT δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια, αν και το όφελος των εξετάσεων ίσως ακόμη και πέραν του δεύτερου έτους, όπως φαίνεται στη μελέτη της Zinzani, είναι ελάχιστο. Επιπλέον, το κόστος για το σύστημα υγείας και η αυξημένη έκθεση στην ακτινοβολία από την ιατρική απεικόνιση εξετάζονται ολόένα και πιο προσεκτικά. Αυτό είναι ένα σημαντικό ζήτημα συζήτησης για τους μακροπρόθεσμα επιζώντες.

### ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΕΠΑΝΕΜΦΑΝΙΣΗ

Η παρουσία μιας νέας βλάβης, είτε με ανατομικά κριτήρια είτε με εξέταση FDG-PET, θεωρείται υποτροπιάζουσα ή εξελισσόμενη νόσος (progressive disease, PD). Η καλή κλινική κρίση, ωστόσο, και συχνά η βοήθεια από τον παθολογοανατόμο, είναι απαραίτητη για την εξακρίβωση της υποτροπιάζουσας ή της εξελισσόμενης νόσου, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν αντιφατικά κλινικά ή απεικονιστικά ευρήματα. Όπως σημειώθηκε νωρίτερα, η FDG-PET είναι μη ειδική, και η πρόσληψη μπορεί να συμβεί τόσο σε καλοήθεις όσο και σε κακοήθεις όγκους, σε φλεγμονώδεις ή λοιμώδεις αλλοιώσεις, και σε κανονικές φυσιολογικές διεργασίες. Η σαρκοείδωση και οι μυκητιασικές λοιμώξεις μπορεί να μοιάζουν με λέμφωμα, και συ-



**ΕΙΚΟΝΑ 8-21.** Υπολειμματική μάζα, όχι υπολειμματικό λέμφωμα. Μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, αυτός ο ασθενής είχε μια υπολειμματική ανωμαλία μαλακών ιστών στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. **A.** Αυτό στο παρελθόν ήταν θετικό σε FDG-PET, αλλά τώρα δεν έχει δραστηριότητα πάνω από τα επίπεδα υποβάθρου και θεωρείται αρνητικό. **B.** Η βιοψία αυτής της μάζας ήταν αρνητική, και ήταν σταθερή σε μελέτες παρακολούθησης. Προηγουμένως, αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μερική απόκριση (PR) ή ανεπιβεβαιωτή πλήρης απόκριση (CRu). Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα κριτήρια, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα πορίσματα της FDG-PET, αυτή θεωρείται πλήρης απόκριση (CR).

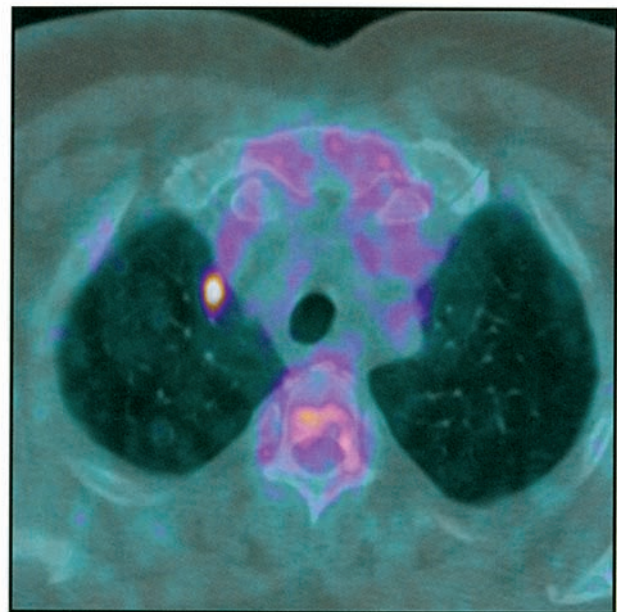


**ΕΙΚΟΝΑ 8-22.** Παραδείγματα ψευδώς θετικής FDG-PET. Η επανασταδιοποίηση κινεί υποψίες για υποτροπιάζον λέμφωμα (A), με κυρίως οστική συμμετοχή· ωστόσο, η βιοψία έδειξε μη νεκρωτικά κοκκιώματα που πιστεύεται ότι οφείλονται σε σαρκοείδωση. Μετά 2 μήνες σχεδόν όλες οι FDG υπερπροσλαμβάνουσες θέσεις επιλύθηκαν χωρίς καμία θεραπεία. (B) Ο δεύτερος ασθενής εμφανίστηκε έπειτα από περισσότερα από 10 χρόνια από την επιτυχή θεραπεία στην οποία υποβλήθηκε για λέμφωμα, με νέα λεμφαδενοπάθεια και πνευμονικές σκιάσεις, που ήταν θετικές στην FDG-PET. Η βιοψία αποκάλυψε μυκητιασική λεμφαδενίτιδα.

χνά είναι απαραίτητη η βιοψία ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα επανεμφάνισης (Εικ. 8-22). Μια επίμονη ή νέα θέση δραστηριότητας, με παράδοση αντίδραση σε άλλες περιοχές της νόσου, απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση. Μεγάλες μελέτες αναφέρουν ότι το 1–3% των απεικονίσεων FDG-PET εντοπίζουν τυχαία κλινικώς σημαντικά ευρήματα. Αυτά μπορεί να είναι προ-κακοήθεις αλλοιώσεις, όπως το αδένωμα του θυρεοειδούς ή του παχέος εντέρου, αλλά οι τυχαία ανακαλυπτόμενοι δεύτεροι κακοήθεις όγκοι δεν είναι ασυνήθιστοι (167–169) (Εικ. 8-23).

#### ΑΝΕΠΙΛΥΤΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ

Η προσθήκη της απεικόνισης FDG-PET είχε τεράστια επίδραση στη διαχείριση των ασθενών μέσα σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Παρά το γεγονός ότι η PET υπήρχε ως έννοια το 1950, η 18F-FDG δεν συντέθηκε και δεν χρησιμοποιήθηκε μέχρι το 1970. Η έγκριση του Medicare για την κάλυψη της FDG-PET για τον καρκίνο του πνεύμονα ξεκίνησε το 1998, η κάλυψη για το λέμφωμα προστέθηκε για πρώτη φορά το 1999, και στη συνέχεια διευρύνθηκε το 2001. Η ενσωμάτωση της FDG-PET στα κριτήρια αξιολόγησης της απόκρισης έγινε το 2007. Ωστόσο, ο αντίκτυπος της στην κλινική πρακτική είναι πολύ μεγαλύτερος, αν και το θέμα της μείωσης του κόστους της εξέτασης παραμένει άλυτο σε μεγάλο βαθμό. Ίσως ειρωνικά, ο Cheson, ο οποίος βοήθησε στην ένταξη της FDG-PET στα κριτήρια απόκρισης, επιχειρηματολογεί κατά της κατάχρησης της FDG-PET σε ένα κύριο άρθρο του 2009 (166). Είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ του τι συνιστάται, με βάση τις επιτυχείς κλινικές δοκιμές ή τη σύμφωνη γνώμη των εμπειρογνομόνων, και του τι είναι ακόμη υπό έρευνα, παρότι μπορεί να υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις που να το υποστηρίζουν.



**ΕΙΚΟΝΑ 8-23.** Τυχαίο σημαντικό εύρημα στην FDG-PET/CT. Φαίνεται ένα μεγεθυμένο μεταβολικά ενεργό οζίδιο. Η βιοψία αποκάλυψε μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, και ο ασθενής υποβλήθηκε σε λοβεκτομή για καρκίνο του πνεύμονα σταδίου I.