



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ
(ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ ΚΑΙ ΣΠΛΗΝΙΚΟ)

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ ΚΑΙ ΣΠΛΗΝΙΚΟ)	9
Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ	9
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	10
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	10
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	11
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	11
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ.....	11
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ	12
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΟΥ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (ΣΤΑΔΙΟΥ IV).....	13
Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	14
Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ.....	14
ΣΤ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ.....	15
Ζ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ	16
Η. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΠΛΗΝΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ.....	17
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	18
Πίνακας 1: Σύστημα σταδιοποίησης εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων οριακής ζώνης τύπου MALT που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό σωλήνα.	18
Πίνακας 2: Εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση, αρχική σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των ασθενών με εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης τύπου MALT και σπληνικό λεμφόμα οριακής ζώνης.....	19
Πίνακας 3: Σύστημα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης τύπου MALT.....	21
Πίνακας 4: Σύστημα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με σπληνικό λεμφόμα οριακής ζώνης.	21
Πίνακας 5: Σύστημα βαθμονόμησης της GELA για την αξιολόγηση της ιστολογικής ανταπόκρισης των γαστρικών MALT λεμφωμάτων στη θεραπεία εκρίζωσης έναντι του H. PYLORI.....	22
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ	22
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	23

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρης, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραίος Ελευθέριος. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης. Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήθη και κακοήθη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

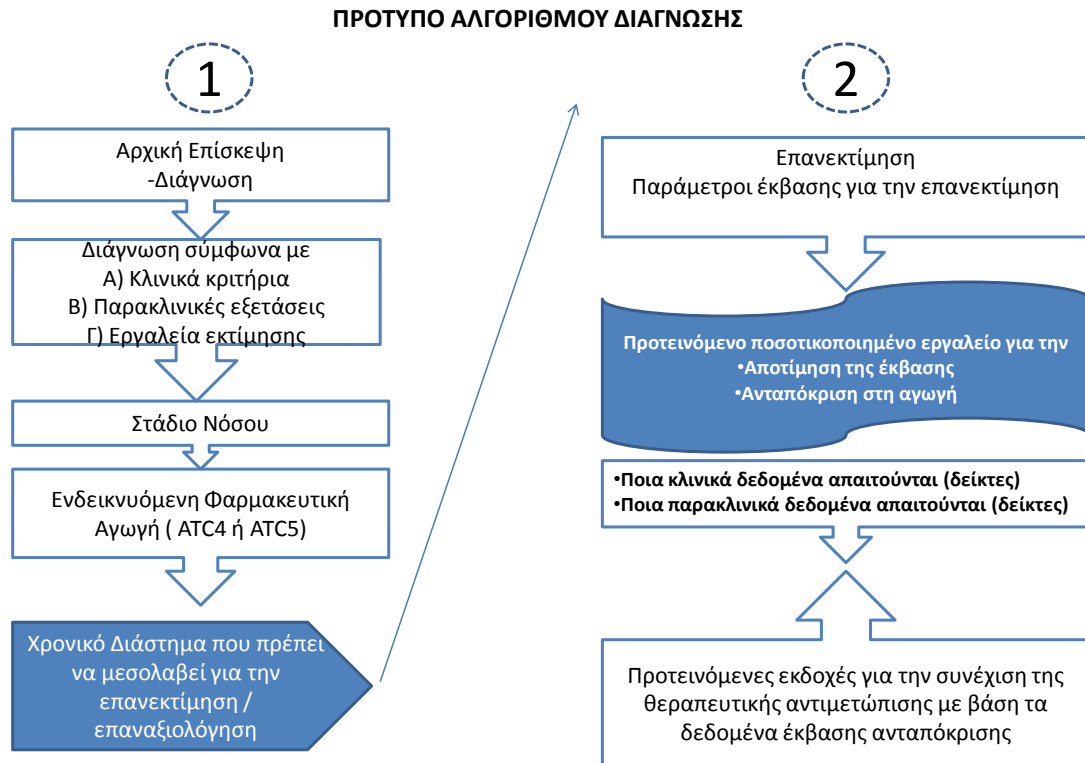
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

- σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
 - Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ (ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ ΚΑΙ ΣΠΛΗΝΙΚΟ)

A. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Στο κεφάλαιο αυτό περιγράφονται τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης τύπου MALT καθώς και το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης, ενώ εξαιρείται το λεμφοαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης, το οποίο προσομοιάζει προς τα άλλα μη οζώδη λεμφοαδενικά λεμφώματα χαμηλής κακοηθείας και περιγράφεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο. Αντίθετα, το σπληνικό και τα εξωλεμφαδενικά (MALT) λεμφώματα οριακής ζώνης, παρ' ότι αποτελούν επίσης χαμηλής κακοηθείας μη οζώδη λεμφώματα, αντιμετωπίζονται με διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές, όπως αναλύεται στο παρόν κεφάλαιο.

Σε αντίθεση με το λεμφοαδενικό αλλά και το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης, εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης τύπου MALT είναι συχνά εντοπισμένα. Συχνότερη θέση ανάπτυξης τους είναι ο στόμαχος (>1/3 των περιπτώσεων). Άλλες συχνές εντοπίσεις είναι οι σιελογόνοι αδένες, ο οφθαλμός, ο πνεύμων, το δέρμα, το λεπτό και παχύ έντερο και η λοιπή περιοχή κεφαλής-τραχήλου και ο θυρεοειδής, αν και κάθε εξωλεμφαδενική θέση δύναται να προσβληθεί. Επίσης η παθογένεια των λεμφωμάτων αυτών είναι μοναδική καθώς σχετίζονται με επίμονο αντιγονικό ερεθισμό από λοιμογόνους και άλλους παράγοντες, που οδηγεί στην επίκτητη ανάπτυξη λεμφικού ιστού σε περιοχές που δεν υφίσταται φυσιολογικά και ακολούθως στην εξαλλαγή του. Έτσι, κατά τρόπο εντυωσιακό, τα εντοπισμένα γαστρικά MALT λεμφώματα μπορεί να ελεγχθούν πλήρως μόνο με αγωγή έναντι του *H. pylori*.

Όταν αποτύχει η τοπική αγωγή ή το Rituximab, η περαιτέρω αντιμετώπιση τόσο των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων οριακής ζώνης τύπου MALT όσο και του σπληνικού λεμφώματος οριακής ζώνης δεν είναι τυποποιημένη και δεν έχει αποδειχθεί ότι οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό σχήμα υπερτερεί των άλλων όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Κατά συνέπεια τα διάφορα αποδεκτά σχήματα πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Επίσης πολλοί ασθενείς με νόσο τόσο στη διάγνωση όσο και στις υποτροπές μπορεί να μην απαιτούν θεραπεία, αλλά μπορούν να παραμείνουν εκτός θεραπείας έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή της (στρατηγική watch and wait). Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι γνώσεις μας σε επίπεδο τυχαιοποιημένων μελετών στη συντριπτική τους πλειοψηφία αφορούν τα οζώδη λεμφώματα, οπότε η χρήση του Rituximab στα λοιπά νοσήματα παρόμοιας βιολογικής συμπεριφοράς γίνεται κατά προέκταση των δεδομένων αυτών (ιδέ και κατευθυντήριες οδηγίες NCCN). Προς επίρρωση των ανωτέρω τονίζεται ότι η διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών ειδικά σχεδιασμένων για σπάνια νοσήματα, όπως το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης είναι και θα παραμείνει εξαιρετικά δυσχερές.

Η σταδιοποίηση των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων οριακής ζώνης τύπου MALT και του σπληνικού λεμφώματος οριακής ζώνης βασίζεται στις συμβατικές μεθόδους και κυρίως στην απεικόνιση με αξονικές τομογραφίες και την οστεομυελική βιοψία (ιδέ σχετικές ενότητες). Η σταδιοποίηση με PET/CT είναι δεν συνιστάται λόγω της ποικίλης πρόσληψης της 18-FDG από τα λεμφώματα αυτά, η οποία δεν εγγυάται την απεικόνιση των εστιών της νόσου σε πολλούς ασθενείς. Ίσως η ακρίβεια της μεθόδου είναι σημαντικά καλύτερη σε ειδικές περιοχές όπως ο πνεύμων και η περιοχή κεφαλής-τραχήλου/σιελογόνοι αδένες,

γενικά όμως η χρήση της μεθόδου θα πρέπει να περιορίζεται στις περιπτώσεις που εγείρεται συγκεκριμένο κλινικό ερώτημα ή υπάρχει υποψία ιστολογικής μετατροπής. Τα ίδια ισχύουν και για την αξιολόγηση της τελικής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η ενδιάμεση αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT δεν ενδείκνυται.

Διαγνωστικά Κριτήρια

Τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης τύπου MALT διαγιγνώσκονται με βιοψία του εξωλεμφικού προσβεβλημένου οργάνου. Το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης διαγιγνώσκεται με την οστεομυελική βιοψία και τον ανοσοφαινότυπο του μυελού των οστών ή/και του αίματος. Ιδανικά η διάγνωση θα πρέπει να τίθεται με σπληνεκτομή που αποτελεί και το μόνο τρόπο διάκρισης της νόσου από τη συναφή οντότητα του διαχύτου Β-λεμφώματος του ερυθρού πολφού από μικρά κύτταρα. Παρ' όλα αυτά, με τη χρήση του Rituximab ως θεραπείας 1^{ης} γραμμής, ο ρόλος της σπληνεκτομής έχει περιορισθεί σημαντικά. Σε κάθε περίπτωση η διάγνωση των νοσημάτων του κεφαλαίου αυτού απαιτεί ιστολογική εξέταση.

Η ιστολογική διάγνωση είναι μορφολογική και ανοσοϊστοχημική. Η αναζήτηση συγκεκριμένων αναδιατάξεων με μοριακές τεχνικές ή της μετάλλαξης MYD88 L265P (καρυότυπος, FISH ή/και PCR) μπορεί να είναι απαραίτητη σε ειδικές περιπτώσεις.

Σταδιοποίηση

Η νόσος κατατάσσεται σε 4 στάδια, τα οποία επιπλέον χωρίζονται σε «Α» και «Β» ανάλογα με την απουσία ή παρουσία γενικών (B-) συμπτωμάτων (πυρετού, απώλειας βάρους ή/και έντονων νυκτερινών εφιδρώσεων). Ειδικά το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης η νόσος είναι σχεδόν πάντοτε σταδίου IV με προσβολή και του μυελού των οστών.

Για τη σταδιοποίηση χρησιμοποιείται το σύστημα Ann Arbor με περαιτέρω αναφορά στην τροποποίηση Lugano (2014). Οι ορισμοί των σταδίων της νόσου δίδονται στο «Γενικό Μέρος» περί μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

Εξαιρεση αποτελεί το λέμφωμα στομάχου και τα λοιπά λεμφώματα του γαστρεντερικού σωλήνα τύπου MALT, τα οποία σταδιοποιούνται με τα συστήματα του Lugano (διαφορετικό του ομώνυμου συστήματος του 2014 που περιγράφεται στο «Γενικό Μέρος» - δεν περιλαμβάνει στάδιο III) και των Παρισίων, τα οποία δίδονται στον Πίνακα 1.

Η συμβατική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, την απεικόνιση με αξονικές τομογραφίες τραχήλου, θώρακος άνω και κάτω κοιλίας και την οστεομυελική βιοψία. Περαιτέρω διευκρινιστικές εξετάσεις μπορεί να είναι απαραίτητες ανάλογα με την εντόπιση της νόσου (π.χ. μαγνητική τομογραφία, υπερηχοτομογραφία, ενδοσκοπήσεις πεπτικού). Η σύγχρονη μεθοδολογία σταδιοποίησης με τη διενέργεια τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (PET/CT) δεν τυγχάνει ουσιώδους εφαρμογής στα νοσήματα αυτά για τους λόγους που παρατέθηκαν παραπάνω.

Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική

Ταξινόμηση

Οι απαραίτητες και εν δυνάμει απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων οριακής ζώνης τύπου MALT και του σπληνικού λεμφώματος οριακής ζώνης δίδονται στον Πίνακα 2.

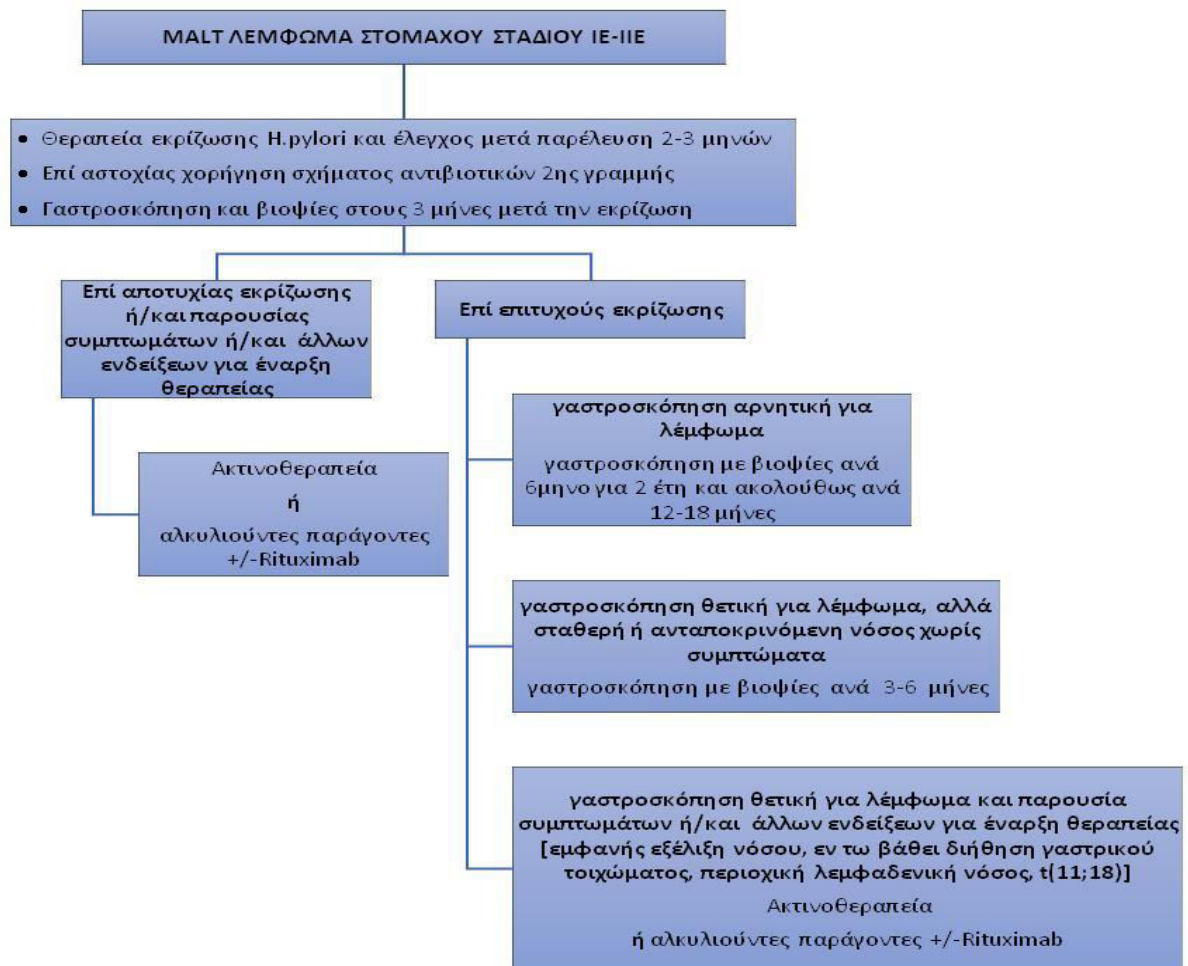
Προγνωστική Ταξινόμηση

Πέραν της σταδιοποίησης και της κατάταξης σε 3 ή 4 στάδια με ανατομικά κριτήρια, τα εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης τύπου MALT ταξινομούνται σε 3 προγνωστικές κατηγορίες με βάση το σύστημα MALT-IPI, ενώ ειδικό προγνωστικό σύστημα υπάρχει και για το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης (Πίνακες 3 και 4).

Αξιολόγηση της Ανταπόκρισης

Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία γίνεται με την αντικειμενική εξέταση, την αξονική τομογραφία, την οστεομελική βιοψία και τυχόν άλλες απαραίτητες συμπληρωματικές εξετάσεις ανάλογα με την εντόπιση της νόσου. Τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια δίδονται στο «Γενικό Μέρος» περί μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Ειδικά το σύστημα βαθμονόμησης της GELA για την αξιολόγηση της ιστολογικής ανταπόκρισης των γαστρικών MALT λεμφωμάτων στη θεραπεία εκρίζωσης έναντι του *H. Pylori* δίδεται στον Πίνακα 5.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ



- Ο αλγόριθμος αφορά ασθενείς με νόσο αρνητική για το H. Pylori ή που φέρει τη διαμετάθεση t(11:18), εφ' όσον διερευνηθεί προς αυτήν την κατεύθυνση, η οποία προσδίδει αντοχή τόσο στη θεραπεία εκρίζωσης όσο και στους αλκυλιούντες παράγοντες.
- Οι ασθενείς με νόσο αρνητική για το H. Pylori (ενδεχόμενο ψευδώς αρνητικών ή λοίμωξης από άλλα γένη Helicobacter) ή που φέρει τη διαμετάθεση t(11:18) δύνανται να λάβουν θεραπεία εκρίζωσης 1^{ης} γραμμής, αλλά, επί αστοχίας περνούν σε αντινεοπλασματική θεραπεία παρακάμπτοντας τη θεραπεία 2^{ης} γραμμής.
- Η θεραπεία εκρίζωσης 1^{ης} γραμμής περιλαμβάνει PPI και σχήμα αντιβιοτικών με βάση την κλαριθρομυκίνη και την προσθήκη αμοξυκιλίνης ή μετρονιδαζόλης για 10-14 ημέρες.
- Το αποτέλεσμα αξιολογείται με UBT ή με μονοκλωνική δοκιμασία ανίχνευσης του αντιγόνου στα κόπρανα τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά τα αντιβιοτικά και τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή του PPI.
- Η θεραπεία εκρίζωσης 2^{ης} γραμμής περιλαμβάνει PPI και εναλλακτικό διπλό ή 3πλό σχήμα αντιβιοτικών.
- Η επίτευξη ύφεσης με τη θεραπεία εκρίζωσης μπορεί να καθυστερήσει πολύ. Επί κλινικής και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης με επιμονή της νόσου σε μικροσκοπικό επίπεδο συνιστάται αναμονή τουλάχιστον 12 μηνών.
- Συχνά κατά την παρακολούθηση παρατηρούνται παροδικές ιστολογικές υποτροπές, οι οποίες συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενες. Απουσία επαναλοίμωξης, ιστολογικά εμμένονσα αλλά μη εξελισσόμενη νόσος απλώς παρακολουθείται.
- ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: 24-30 Gy στο στόμαχο και τους περιγαστρικούς λεμφαδένες σε 3-4 εβδομάδες.
- ΑΛΚΥΛΙΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη, CVP

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΟΥ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (ΣΤΑΔΙΟΥ IV)



- *Ο συνδυασμός R-CHOP επιφυλάσσεται για ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη νόσο ή ιστολογική μετατροπή. Ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε πολύ επιλεγμένες περιπτώσεις
- **ΑΛΚΥΛΙΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη, CVP
- ***Ο συνδυασμός R-Fludarabine είναι τοξικός και η χρήση του στην 1^η γραμμή αποθαρρύνεται

Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Χρησιμοποιούνται οι χημειοθεραπευτικοί και ανοσοχημειοθεραπευτικοί παράγοντες/συνδυασμοί που έχουν ήδη αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένου του R-Fludarabine και του R-FND.
- Για τα λεμφώματα οριακής ζώνης το Ibrutinib έχει λάβει ένδειξη από τον FDA (ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσος μετά από αντι-CD20 θεραπεία) αλλά όχι από τον EMA (**off-label**).
- Στοχευμένη μονοθεραπεία με Idelalisib (150 mg b.i.d.) προσφέρει ποσοστό ανταπόκρισης 47% σε ασθενείς με λέμφωμα οριακής ζώνης που είναι ανθεκτικοί σε 2 τουλάχιστον θεραπείες (συμπεριλαμβανομένου του Rituximab και των αλκυλιούντων παραγόντων). Σημειώνεται ότι δεν έχει λάβει έγκριση για τη συγκεκριμένη ένδειξη (**off-label**).
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε σπανιότατους και πολύ επιλεγμένους ασθενείς.

Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ MALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ

- Τοπική ακτινοβολία σε δόση που καθορίζεται από το προσβεβλημένο όργανο (γενικά 24-30 Gy)
- Χειρουργική εξαίρεση, ιδίως σε συγκεκριμένες εντοπίσεις, όπως πνεύμων, μαστός (ογκεκτομή), θυρεοειδής, λεπτό και παχύ έντερο. Εάν η εξαίρεση δεν είναι πλήρης, συζητείται η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία
- Απλή παρακολούθηση, ιδίως εάν η νόσος έχει εξαιρεθεί πλήρως για διαγνωστικούς λόγους ή εάν η ακτινοβολία στη συγκεκριμένη περιοχί εγκυμονεί σημαντική νοσηρότητα
- Μονοθεραπεία με Rituximab ή χλωραμβουκίλη ή συνδυασμός Rituximab-χλωραμβουκίλης

ΣΤ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΜALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ

ΜΗ ΓΑΣΤΡΙΚΑ ΜALT ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ

παρουσία συμπτωμάτων ή/και άλλων ενδείξεων
για έναρξη θεραπείας*
Αλκυλιούντες παράγοντες** +/- Rituximab
ή μονοθεραπεία με Rituximab
ή Rituximab-Bendamustine
ή Rituximab-CHOP***
ή Rituximab-ανάλογα πουρινών[¶]

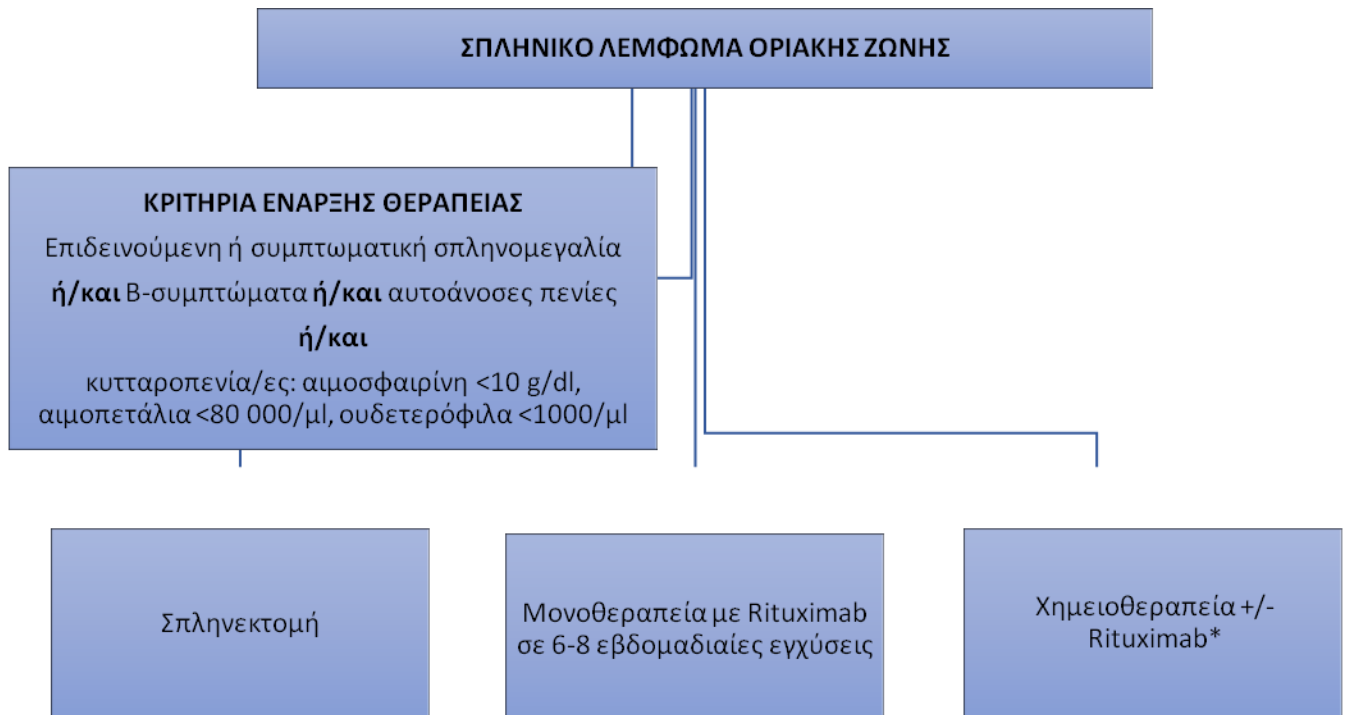
- *Ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε πολύ επιλεγμένες περιπτώσεις
- **ΑΛΚΥΛΙΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη, CVP
- ***Ο συνδυασμός R-CHOP επιφυλάσσεται για ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη νόσο ή ιστολογική μετατροπή.
- [¶]Ο συνδυασμός R-Fludarabine είναι τοξικός και η χρήση του στην 1^η γραμμή αποθαρρύνεται

Ζ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΗ ΓΑΣΤΡΙΚΩΝ ΜΑΛΤ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

- **Μετά από τοπική θεραπεία**
 - Επί τοπικής υποτροπής, τοπική αγωγή και κυρίως ακτινοθεραπεία.
 - Επί γενικευμένης υποτροπής που πληρεί κριτήρια έναρξης θεραπείας, αντιμετώπιση ως επί προχωρημένης νόσου (ιδέ ενότητα «Ε»).

- **Μετά από συστηματική θεραπεία**
 - Χρησιμοποιούνται οι χημειοθεραπευτικοί και ανοσοχημειοθεραπευτικοί παράγοντες/συνδυασμοί που έχουν ήδη αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένου του R-Fludarabine και του R-FND.
 - Για τα λεμφώματα οριακής ζώνης το Ibrutinib έχει λάβει ένδειξη από τον FDA (ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσος μετά από αντι-CD20 θεραπεία) αλλά όχι από τον EMA (**off-label**).
 - Στοχευμένη μονοθεραπεία με Idelalisib (150 mg b.i.d.) προσφέρει ποσοστό ανταπόκρισης 47% σε ασθενείς με λέμφωμα οριακής ζώνης που είναι ανθεκτικοί σε 2 τουλάχιστον θεραπείες (συμπεριλαμβανομένου του Rituximab και των αλκυλιούντων παραγόντων). Σημειώνεται ότι δεν έχει λάβει έγκριση για τη συγκεκριμένη ένδειξη (**off-label**).
 - Αλλογενής μεταμόσχευση σε σπανιότατους και πολύ επιλεγμένους ασθενείς.

Η. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΠΛΗΝΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΟΡΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ



- Η μονοθεραπεία με Rituximab αποτελεί τη συστηματική θεραπεία εκλογής στην 1^η γραμμή και αναβάλλει την ανάγκη σπληνεκτομής. Επίσης αποτελεί θεραπεία εκλογής και για τις υποτροπές μετά από σπληνεκτομή, εκτός εάν εμπíπτουν στην επόμενη παράγραφο.
- *Η επιλογή αυτή αφορά πολύ επιλεγμένους ασθενείς είτε με επέκταση σε άλλες θέσεις και δυσλειτουργία οργάνων ή ιστολογική μετατροπή ή άλλα χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου (κατά την κρίση του ιατρού). Συνήθεις χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί είναι Rituximab-CVP, Rituximab-CHOP ή/και Rituximab-Bendamustine.
- Σε HCV(+) ασθενείς, συνιστάται πρώτα, εάν δεν αντενδείκνυται, η αντιμετώπιση του HCV, που μπορεί να οδηγήσει σε ύφεση του λεμφώματος
- Σε περίπτωση υποτροπής η επαναχορήγηση μονοθεραπείας με Rituximab (ακόμη και ως πολλαπλές γραμμές θεραπείας) είναι συχνά αποτελεσματική.
- Κατά τα άλλα η υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσος αντιμετωπίζεται κατά τα πρότυπα του λεμφαδενικού και λοιπών λεμφωμάτων οριακής ζώνης σε υποτροπή μετά από συστηματική θεραπεία με την επιφύλαξη της περαιτέρω επιλογής της σπληνεκτομής.
- Ο συνδυασμός Rituximab-χημειοθεραπείας επιβάλλεται όταν η νόσος καθίσταται ανθεκτική ή υποτροπιάζει ταχέως μετά από μονοθεραπεία με Rituximab καθώς και επί ιστολογικής μετατροπής.
- Για τα λεμφώματα οριακής ζώνης το Ibrutinib έχει λάβει ένδειξη από τον FDA (ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσος μετά από αντι-CD20 θεραπεία) αλλά όχι από τον EMA (**off-label**).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: Συστήματα σταδιοποίησης εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων οριακής ζώνης τύπου MALT που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Σύστημα Lugano	Σύστημα Paris	Επέκταση όγκου
<p>Στάδιο I: Νόσος περιορισμένη στο γαστρεντερικό σωλήνα (μονήρης εστία ή πολλαπλές όχι κατά συνέχεια) IE₁: Προσβολή βλεν/νου, υποβλεννογονίου IE₂: Προσβολή μυϊκού ή ορογόνου χιτώνα</p>	<p>T1m N0 M0 T1sm N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0</p>	<p>Βλεννογόνος Υποβλεννογόνιος χιτώνας Λείος μυϊκός χιτώνας Ορογόνος χιτώνας</p>
<p>Στάδιο IIE: Ενδοκοιλιακή επέκταση της νόσου IE₁: Προσβολή επιχωρίων λεμφαδένων IE₂: Προσβολή απομακρυσμένων λεμφαδένων</p>	<p>T1-3 N1 M0 T1-3 N2 M0</p>	<p>Λεμφαδένες περιγαστρικοί*/μεσεντέριοι* Απομακρυσμένοι Ενδοκοιλιακοί Λεμφαδένες (παραορτικοί κλπ)</p>
<p>Στάδιο IIE: Επέκταση πέραν του ορογόνου χιτώνα με προσβολή παρακειμένων δομών (οργάνων ή ιστών) ή διάτρηση ή περιτονίτιδα</p>	<p>T4 N0-2 M0</p>	<p>Προσβολή παρακειμένων δομών με ή χωρίς ενδοκοιλιακή λεμφαδενική νόσο</p>
<p>Στάδιο IV: Εκτεταμένη εξωλεμφαδενική νόσος ή νόσος γαστρεντερικού με συμμετοχή λεμφαδένων άνωθεν του διαφράγματος</p>	<p>T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1 T1-4 N0-3 M2 T1-4 N0-3 M0-2 BX T1-4 N0-3 M0-2 B0 T1-4 N0-3 M2 B1</p>	<p>Εξωκοιλιακοί λεμφαδένες Ομοίως και/ή επιπρόσθετη προσβολή απομακρυσμένων γαστρεντερικών εστιών (όχι κατά συνέχεια ιστού) ή προσβολή θέσεων εκτός ΓΕΣ Ομοίως χωρίς αξιολόγηση μυελού Ομοίως χωρίς διήθηση μυελού Ομοίως αλλά με διήθηση μυελού</p>

*Αναλόγως της πρωτοπαθούς εστίας (στόμαχος ή έντερο)

Στοιχεία από: Zucca E, et al. Ann Oncol. 2013; 24 (Suppl 6): vi144-vi148 και NCCN Guidelines (2.2018).

Πίνακας 2: Εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση, αρχική σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των ασθενών με εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης τύπου MALT και σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης.

Ιδιαίτερη προσοχή στην αξιολόγηση των προσιτών στην αντικειμενική εξέταση MALT θέσεων (δέρμα, οφθαλμοί, σιελογόνοι κλπ).

I. Συνήθεις Εξετάσεις

A. Ιστολογικές εξετάσεις

1. Ιστολογική εξέταση προσβεβλημένου εξωλεμφαδενικού οργάνου ή ιστού (ή επιχωρίου λεμφαδένος) ή του σπληνός μετά από σπληνεκτομή, προκειμένου περί σπληνικού λεμφώματος
2. Ανοσοϊστοχημική εξέταση των ανωτέρω
3. Οστεομυελική βιοψία (και ανοσοφαινότυπος μυελού ή/και αίματος, ιδίως επί σπληνικού λεμφώματος ή γενικευμένης νόσου)

B. Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις

1. Γενική αίματος – ΔΕΚ
2. ΤΚΕ
3. CRP
4. Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ALT/AST, χολερυθρίνη (ολική και άμεση), αλκ. φωσφατάση/γGT, ουρικό οξύ, ολικά λευκώματα, λευκωματίνη και ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, LDH
5. Ορολογικός έλεγχος (EBV, CMV, HSV, VZ IgM, IgG / HBsAg, anti-HBcore, anti-HBs, HCV, HIV)
6. Fe, φερριτίνη, B12, φυλλικό, απτοσφαιρίνες
7. IgG, IgA, IgM και ανοσοκαθήλωση ορού
8. β₂-μικροσφαιρίνη ορού
9. PT/INR, aPTT, Ινωδογόνο, d-Dimers
10. Άμεση Coombs, κρυσφαιρίνες
11. ANA και λοιπές εξετάσεις για αυτοάνοσα, ιδίως αντι-SSA, SSB επί εξωλεμφαδενικών MALT
12. UBT ή ανίχνευση αντιγόνου του H. Pylori στα κόπρανα, επί γαστρικών MALT, στα οποία το H. Pylori δεν ανιχνεύεται ανοσοϊστοχημικά

Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

1. Ακτινογραφία θώρακος (F+P)
2. Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, κάτω κοιλίας
3. Ενδοσκόπηση πεπτικού ανάλογα με την πρωτοπαθή εντόπιση. Ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού με πολλαπλές βιοψίες στομάχου-δωδεκαδακτύλου όχι μόνο επί γαστρικών MALT αλλά και επί άλλων εξωλεμφαδενικών MALT, ιδίως δε πνεύμονος και κεφαλής-τραχήλου
4. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα στομάχου επί γαστρικών MALT
5. Βρογχοσκόπηση – βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα επί πνευμονικής εντοπίσεως
6. Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ

II. Ειδικές Εξετάσεις (επί ενδείξεων)

1. Μαγνητική ή/και υπερηχογράφημα ή/και άλλη απεικόνιση διαφόρων ανατομικών περιοχών (π.χ. μαστογραφία, MRI μαστού, MRI οφθαλμικού κόγχου, US θυρεοειδούς κλπ)
2. Υπερηχογράφημα διαφόρων ανατομικών περιοχών
3. Προαιρετικώς: PCR ή FISH για t(11;18) επί γαστρικών MALT HP (+), FISH για del(7q) επί σπληνικού, PCR, FISH ή ανοσοϊστοχημεία για *Campylobacter Jejuni* στον όγκο επί εντοπίσεως στο λεπτό έντερο και για *Chlamydia Psittaci* στον όγκο ή το αίμα επί οφθαλμικής εντοπίσεως, PCR για *Borrelia Burgdorferi* στον όγκο επί δερματικής εντοπίσεως σε ενδημικές περιοχές
4. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT) [ιδέ σχόλιο στο κείμενο]

Πίνακας 3: Σύστημα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με εξωλεμφαδενικά λεμφώματα οριακής ζώνης τύπου MALT.

MALT-IPI (MALT Lymphoma International Prognostic Index)

Παράγοντες Κινδύνου

- Ηλικία ≥ 70 ετών
- Στάδιο Ann Arbor III–IV
- Αυξημένη LDH

Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

- 0 χαμηλού κινδύνου (5ετής PFS και ειδική νόσου επιβίωση: 57% και 98%)
- 1 ενδιάμεσου κινδύνου (5ετής PFS και ειδική νόσου επιβίωση: 48% και 95%)
- 2-3 υψηλού κινδύνου (5ετής PFS και ειδική νόσου επιβίωση: 23% και 74%)

Thieblemont C, et al. *Blood*. 2017; 130: 1409-1417

Πίνακας 4: Σύστημα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης.

Σύστημα HPLL/ABC του SMZLSG (Splenic Marginal Zone Lymphoma Study Group)

Παράγοντες Κινδύνου

- Αιμοσφαιρίνη $< 9.5 \text{ g/dL}$
- Αιμοπετάλια $< 80 \times 10^9 / \text{L}$
- Αυξημένη LDH
- Λεμφαδενοπάθεια πέραν της πύλης του σπληνός

Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

- 0 χαμηλού κινδύνου (5ετής ειδική νόσου επιβίωση: 95%)
- 1-2 ενδιάμεσου κινδύνου (5ετής ειδική νόσου επιβίωση: 87%)
- 3-4 υψηλού κινδύνου (5ετής ειδική νόσου επιβίωση: 68%)

Montalban C, et al. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55: 929-931

Πίνακας 5: Σύστημα βαθμονόμησης της GELA για την αξιολόγηση της ιστολογικής ανταπόκρισης των γαστρικών MALT λεμφωμάτων στη θεραπεία εκρίζωσης έναντι του *H. pylori*.

Ανταπόκριση	Ιστολογικά ευρήματα
Πλήρης ύφεση - CR	Φυσιολογικό ή έρημο χόριο ή/και παρουσία ίνωσης με διάσπαρτα ή χωρίς πλασματοκύτταρα και μικρά λεμφοκύτταρα στο χόριο, απουσία λεμφοεπιθηλιακών βλαβών
Πιθανή ελάχιστη υπολειμματική νόσος - pMRD	Έρημο χόριο ή/και παρουσία ίνωσης με αθροίσεις μικρών λεμφοκυττάρων ή λεμφικών όζων στο χόριο/υποβλεννογόνιο μυϊκό ή/και στον υποβλεννογόνιο χιτώνα, απουσία λεμφοεπιθηλιακών βλαβών
Ανταποκρινόμενη υπολειμματική νόσος - rRD	Εστιακά έρημο χόριο ή/και παρουσία ίνωσης με πυκνά, διάχυτα ή οζώδη λεμφικά διηθήματα, που εκτείνονται πέραξ των αδένων του χορίου, απουσία ή εστιακή παρουσία λεμφοεπιθηλιακών βλαβών
Σταθερή νόσος - NC	Πυκνά, διάσπαρτα ή οζώδη λεμφικά διηθήματα, λεμφοεπιθηλιακές εστίες συνήθως ανευρίσκονται

Στοιχεία από: Zucca E, et al. Ann Oncol. 2013; 24 (Suppl 6): vi144-vi148

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

CVP: Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

FND: Φλουνταραμπίνη, Μιτοξανδρόνη, Δεξαμεθαζόνη

Οι λεπτομέρειες των ανωτέρω συνδυασμών και όσων ακόμη αναφέρονται σε αυτό το κεφάλαιο αναπτύσσονται στο κεφάλαιο περί οζωδών λεμφωμάτων.

Επιπλέον, προκειμένου περί εξωλεμφαδενικών MALT λεμφωμάτων, το Rituximab ως μονοθεραπεία έχει χορηγηθεί στη συνήθη δόση των 375 mg/m² σε 8 εγχύσεις κατά την 1^η ημέρα των εβδομάδων 1, 2, 3, 4, 9, 13, 17 και 21. Αντίθετα, στο σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης έχει αξιολογηθεί η εβδομαδιαία χορήγηση για 6-8 εγχύσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zucca E, Bertoni F, Vannata B, Cavalli F. Emerging role of infectious etiologies in the pathogenesis of marginal zone B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 5207-5216.
2. Pereira MI, Medeiros JA. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 684-698.
3. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 153-171.
4. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood.* 2016; 127: 2082-2092
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cell lymphomas. Version 7.2017; 05 Dec 2017.
6. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 (Suppl 6): vi144-vi148.
7. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2013; 24: 857-877.
8. Thieblemont C, Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017; 30: 109-117.
9. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 1905-1912.
10. Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, Nicolás C, Bargay J, Muntañola A, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood.* 2017; 130: 1772-1774.
11. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 57-66.
12. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood.* 2017; 129: 2224-2232.
13. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1008-1018.
14. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood.* 2016; 127: 2072-2081.
15. Matutes E, Oscier D, Montalban C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia.* 2008; 22: 487-495.
16. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Vassilakopoulos TP. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018; 31: 65-72.

17. Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, Tsirkinidis P, Kontopidou FN, Moschogiannis M, et al. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. *Blood*. 2018; 132: 666-670.
18. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, Kiesewetter B, Raderer M, Gaidano G, et al. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood*. 2017; 130: 1409-1417.
19. Montalbán C, Abraira V, Arcaini L, Domingo-Domenech E, Guisado-Vasco P, Iannitto E, et al. Risk stratification for Splenic Marginal Zone Lymphoma based on haemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases. *Br J Haematol*. 2012; 159: 164-171.
20. Montalban C, Abraira V, Arcaini L, Domingo-Domenech E, Guisado-Vasco P, Iannitto E, et al. Simplification of risk stratification for splenic marginal zone lymphoma: a point-based score for practical use. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55: 929-931.
21. Papageorgiou SG, Filippi VP, Chatziioannou FN. The role of PET/CT scans in primary gastric lymphomas. In: Andreou JA, Kosmidis PA, Gouliamos AD, in collaboration with Vrakidou EP, Prassopoulos VK, Vassilakopoulos TP (eds.) *PET/CT in lymphomas. A case-based atlas*. Springer International Publishing, Switzerland 2016, pp. 251-256.
22. Kalpadakis C, Pangalis GA, Kechagias DT, Yiakoumis X, Vlachou FJ. Splenic lymphomas. In: Andreou JA, Kosmidis PA, Gouliamos AD, in collaboration with Vrakidou EP, Prassopoulos VK, Vassilakopoulos TP (eds.) *PET/CT in lymphomas. A case-based atlas*. Springer International Publishing, Switzerland 2016, pp. 229-243.