



## 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

### ΜΗ ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΑ (ΜΗ ΟΖΩΔΗ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

**ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.....	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ.....	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΗ ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΩΝ (ΜΗ ΟΖΩΔΩΝ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ .....	9
Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ .....	9
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ.....	9
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ .....	9
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	10
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ .....	10
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ .....	10
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	11
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ .....	11
Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	12
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	13
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ .....	14
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	15

## 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. "Ίπποκράτειο"

**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:

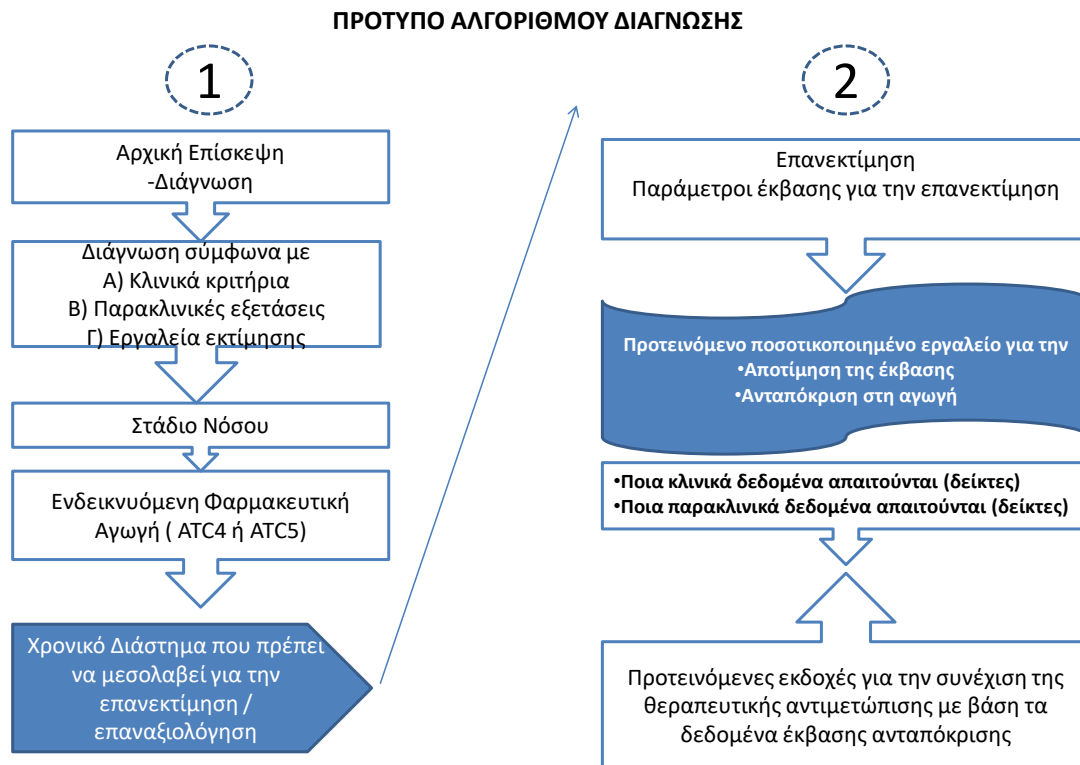
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που 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 ΜΗ ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΩΝ (ΜΗ ΟΖΩΔΩΝ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

### Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Υπό τον όρο μη λεμφοζιαδικά (μη οζώδη) χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα νοούνται οι ακόλουθοι ιστολογικοί τύποι: Λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα και λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης. Το σπληνικό και τα εξωλεμφαδενικά (MALT) λεμφώματα οριακής ζώνης αποτελούν επίσης χαμηλής κακοηθείας μη οζώδη λεμφώματα με διαφορετική όμως προτεινόμενη θεραπευτική στρατηγική, όπως αναλύεται στα σχετικά κεφάλαια. Το λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα αντιμετωπίζεται κατά τα πρότυπα της Β-ΧΛΛ (ιδέ σχετικό κεφάλαιο).

Στη μεγάλη τους πλειοψηφία τα μη οζώδη χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα παρουσιάζονται με γενικευμένη νόσο και είναι νοσήματα με μακρά κλινική πορεία αλλά ανίατα. Πολλοί ασθενείς κατ' αρχήν δεν απαιτούν θεραπεία, αλλά μπορούν να παραμείνουν εκτός θεραπείας έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξη της (στρατηγική watch and wait). Η αρχική τους χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση 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. Θα πρέπει 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 λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, το λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα το λεμφαδενικό και το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης είναι και θα παραμείνει εξαιρετικά δυσχερές.

### Διαγνωστικά Κριτήρια

Τα μη οζώδη λεμφώματα χαμηλής κακοηθείας διαγιγνώσκονται με βιοψία λεμφαδένος ή, σε σπάνιες περιπτώσεις, εξωλεμφικού προσβεβλημένου οργάνου ή μυελού των οστών. Απαιτείται ιστολογική εξέταση.

Η ιστολογική διάγνωση είναι μορφολογική και ανοσοϊστοχημική.

### 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).

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.

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 (π.χ. μαγνητική τομογραφία, υπερηχοτομογραφία, ενδοσκόπηση πεπτικού κλπ).

Η σύγχρονη μεθοδολογία σταδιοποίησης περιλαμβάνει τη διενέργεια τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (PET/CT) μόνον επί λεμφαδενικού λεμφώματος οριακής ζώνης. Η σταδιοποίηση με PET/CT είναι ακριβέστερη, ενώ σαφώς ακριβέστερη των συμβατικών μεθόδων είναι η αξιολόγηση της τελικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT. Η χρήση της PET/CT είναι πλέον απαραίτητη σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο για την επιβεβαίωση της επιλογής της ακτινοθεραπείας ως θεραπείας με σκοπό την ίαση. Παρ' ότι υπερτερεί της συμβατικής σταδιοποίησης, επί γενικευμένης νόσου η σταδιοποίηση με PET/CT συνιστάται αλλά δεν είναι απολύτως απαραίτητη. Το ίδιο ισχύει και για την αξιολόγηση της τελικής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η ενδιάμεση αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT δεν ενδείκνυται. Η εφαρμογή του PET/CT στο λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα και το λεμφοπλάσματοκυτταρικό λέμφωμα είναι πολύ περιορισμένη λόγω της ποικίλης πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου. Χρησιμοποιείται πολύ επιλεκτικά για να απαντήσει συγκεκριμένα κλινικά ερωτήματα (π.χ. τη σπανιότατη αληθώς εντοπισμένη νόσο) ή για την αξιολόγηση πιθανής ιστολογικής μετατροπής.

## Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική

### Ταξινόμηση

Οι απαραίτητες και εν δυνάμει απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των οζωδών λεμφωμάτων δίδονται στον πίνακα 1.

### Προγνωστική Ταξινόμηση

Πέραν της σταδιοποίησης και της κατάταξης σε 4 στάδια με ανατομικά κριτήρια, δεν υπάρχουν ειδικά προγνωστικά συστήματα για τους συγκεκριμένους υποτύπους λεμφωμάτων.

### Αξιολόγηση της Ανταπόκρισης

Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία γίνεται με την αντικειμενική εξέταση, την αξονική τομογραφία, την οστεομυελική βιοψία και δυνητικά με PET/CT μόνον επί λεμφαδενικού λεμφώματος οριακής ζώνης. Ο ρόλος της τελευταίας αυτής εξέτασης συζητήθηκε παραπάνω. Τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια δίδονται στο «Γενικό Μέρος» περί μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

## Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

### Περιορισμένα Στάδια (I και περιορισμένο II)

- Τοπική ή περιοχική ακτινοθεραπεία. Εύλογη η προσθήκη του Rituximab σε εβδομαδιαίες εγχύσεις.

### Προχωρημένα Στάδια (III/IV και εκτεταμένο II) που απαιτούν θεραπεία

- Rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού.
  - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής
    - Rituximab-CVP
    - Rituximab-CHOP
    - Rituximab-Χλωραμβουκίλη
    - Rituximab-Φλουνταραμπίνη (ιδίως λέμφωμα από μικρά λεμφ/ρα)
    - Rituximab-FC (ιδίως λέμφωμα από μικρά λεμφ/ρα)
    - Μονοθεραπεία με Rituximab
    - Ο συνδυασμός Rituximab-Μπενδαμουστίνη συγκρίθηκε πρόσφατα με τον συνδυασμό R-CHOP και διαπιστώθηκε ότι αποδίδει παρόμοια αποτελέσματα με μικρότερη τοξικότητα σε ασθενείς με χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα, οζώδη και μη, καθώς και λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα. Ως εκ τούτου, η χορήγησή του θα μπορούσε να θεωρηθεί εύλογη, παρ' ότι η Μπενδαμουστίνη δεν έχει ένδειξη για την πρώτη γραμμή θεραπείας.
- Στοχευμένη θεραπεία με Ibrutinib δύναται να χορηγηθεί κατά τα πρότυπα της B-ΧΛΛ σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα.
- Στοχευμένη θεραπεία με Idelalisib σε συνδυασμό με Rituximab δύναται να χορηγηθεί κατά τα πρότυπα της B-ΧΛΛ σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα που φέρουν έλλειψη ή μεταλλάξεις του p53 και δε δύναται να λάβουν άλλου είδους θεραπεία.
- Στοχευμένη θεραπεία με Venetoclax αποτελεί θεραπευτική επιλογή κατά τα πρότυπα της B-ΧΛΛ σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα που φέρουν έλλειψη ή μεταλλάξεις του p53 και δε δύναται να λάβουν αναστολέα της οδού του B-κυτταρικού υποδοχέα.

## Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Στη μεγάλη τους πλειοψηφία οι ασθενείς είναι σχετικά προχωρημένης ηλικίας έτσι ώστε και μόνο για το λόγο αυτό να μην τίθεται ζήτημα αυτόλογης μεταμόσχευσης. Όπως προαναφέρθηκε, τα σχήματα που αναφέρονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως δεύτερης ή επακόλουθης γραμμής θεραπεία, όπως και το Rituximab-FND. Η παρουσία ιστολογικής μετατροπής επηρεάζει τη θεραπευτική επιλογή.
- Στοχευμένη θεραπεία με Ibrutinib αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα. 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 θεραπεία με Idelalisib σε συνδυασμό με Rituximab δύναται να χορηγηθεί κατά τα πρότυπα της Β-ΧΛΛ σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα.
- Στοχευμένη θεραπεία με Venetoclax αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα που φέρουν έλλειψη ή μεταλλάξεις του p53 και στους οποίους έχει αστοχήσει η θεραπεία με αναστολέα της οδού του Β-κυτταρικού υποδοχέα.
- Ιδίως για το λεμφαδενικό λέμφωμα οριακής ζώνης, εφ' όσον έχει προηγηθεί σχετικά εντατικοποιημένη ανοσοχημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, και κυρίως επί ανθεκτικής νόσου ή ταχύτατης υποτροπής ή ιστολογικής μετατροπής, και εφ' όσον ο ασθενής είναι κατάλληλος, συζητείται ο ρόλος της χημειοθεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπείας με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
  - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης και κινητοποίησης
    - Rituximab-ESHAP
    - (Rituximab)-DHAP
    - Rituximab-ICE
  - Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM

#### Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς. Επιπλέον μπορεί να χορηγηθούν και άλλοι συνδυασμοί, όπως Rituximab-GN, Rituximab-GDP, Rituximab-CEPP ή Rituximab σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης και Αρασιτίνης.
- Στοχευμένη θεραπεία με Ibrutinib αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα. 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 θεραπεία με Idelalisib σε συνδυασμό με Rituximab δύναται να χορηγηθεί κατά τα πρότυπα της Β-ΧΛΛ σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα.*
- Στοχευμένη θεραπεία με Venetoclax αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα ανεξαρτήτως κυτταρογενετικού/μοριακού προφίλ.
- Στοχευμένη μονοθεραπεία με Idelalisib (150 mg b.i.d.) προσφέρει ικανοποιητικά ποσοστά ανταπόκρισης 47-80% σε ασθενείς με λέμφωμα οριακής ζώνης (47%), λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (61%) και λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα/Waldenstrom (80%) που είναι ανθεκτικοί σε 2 τουλάχιστον θεραπείες (συμπεριλαμβανομένου του Rituximab και των αλκυλιούντων παραγόντων). Σημειώνεται ότι δεν έχει λάβει έγκριση για τις συγκεκριμένες ενδείξεις (off-label).
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**Πίνακας 1:** Εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση, αρχική σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των ασθενών με χαμηλής κακοηθείας μη οζώδη λεμφώματα.

### I. Συνήθεις Εξετάσεις

#### A. Ιστολογικές εξετάσεις

1. Ιστολογική εξέταση προσβεβλημένου λεμφαδένου ή, σπανίως, εξωλεμφαδενικού οργάνου
2. Ανοσοϊστοχημική εξέταση των ανωτέρω
3. Οστεομυελική βιοψία (και ανοσοφαινότυπος μυελού ή/και αίματος)

#### 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. β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνη ορού
9. PT/INR, aPTT, Ινωδογόνο, d-Dimers
10. Άμεση Coombs

#### Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

1. Ακτινογραφία θώρακος (F+P)
2. Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, κάτω κοιλίας
3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT) [ιδέ σχόλιο στο κείμενο]
4. Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ

**II. Ειδικές Εξετάσεις (επί ενδείξεων)**

1. Μαγνητική ή εντοπισμένη αξονική τομογραφία διαφόρων ανατομικών περιοχών – ιδιαίτερη σημασία στις θέσεις MALT επί λεμφαδενικού λεμφώματος οριακής ζώνης
2. Υπερηχογράφημα διαφόρων ανατομικών περιοχών - ιδιαίτερη σημασία στις θέσεις MALT επί λεμφαδενικού λεμφώματος οριακής ζώνης
3. Ενδοσκόπηση πεπτικού (ιδίως ανωτέρου) επί επί λεμφαδενικού λεμφώματος οριακής ζώνης
4. Triplex φλεβικών στελεχών επί υποψίας θρόμβωσης
5. FISH για del(17p) και del(11q) σε ιστό (λεμφαδένα) ή μυελό ή το αίμα (εφ' όσον υπάρχει επαρκής νεοπλασματικός πληθυσμός) και μεταλλάξεις p53 από το μυελό ή το αίμα σε ασθενείς με λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα, έλεγχος για MYD88 L265P επί πλασματοκυτταροειδούς διαφοροποίησης

**ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ**

**CHOP:** Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

**CVP:** Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

**FC:** Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη

**FND:** Φλουνταραμπίνη, Μιτοξανδρόνη, Δεξαμεθαζόνη

**ESHAP:** Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

**DHAP:** Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

**ICE:** Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

**GN:** Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη

**GDP:** Γκεμισιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

**CEPP:** Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

**BEAM:** Καρμουςτίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη

Οι λεπτομέρειες των ανωτέρω συνδυασμών αναπτύσσονται στο κεφάλαιο περί οζωδών λεμφωμάτων.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cell lymphomas. Version 7.2017; 05 Dec 2017.
2. 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.
3. Angelopoulou MK, Kalpadakis C, Pangalis GA, Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP. Nodal marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55: 1240-1250.
4. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 694-704.
5. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non inferiority trial. *Lancet.* 2013; 381: 1203-1210.
6. 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.
7. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 369: 32-42.
8. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2425-2437.
9. 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.
10. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 370: 997-1007.
11. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1008-1018.
12. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016; 374: 311-322.