



## 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

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΟ  
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ  
ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΚΝΣ) ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ  
Β-ΚΥΤΤΑΡΑ

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.....	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ.....	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΚΝΣ) ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ...9	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	9
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ .....	9
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ .....	9
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	10
Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	11
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	12
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	13
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΑΡΧΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ Β-ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ .....	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΚΝΣ.....	15
ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΟΥ ΚΝΣ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ .....	16
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΝΣ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ.....	17
ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΚΝΣ) ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ.....	24
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	25

## 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:

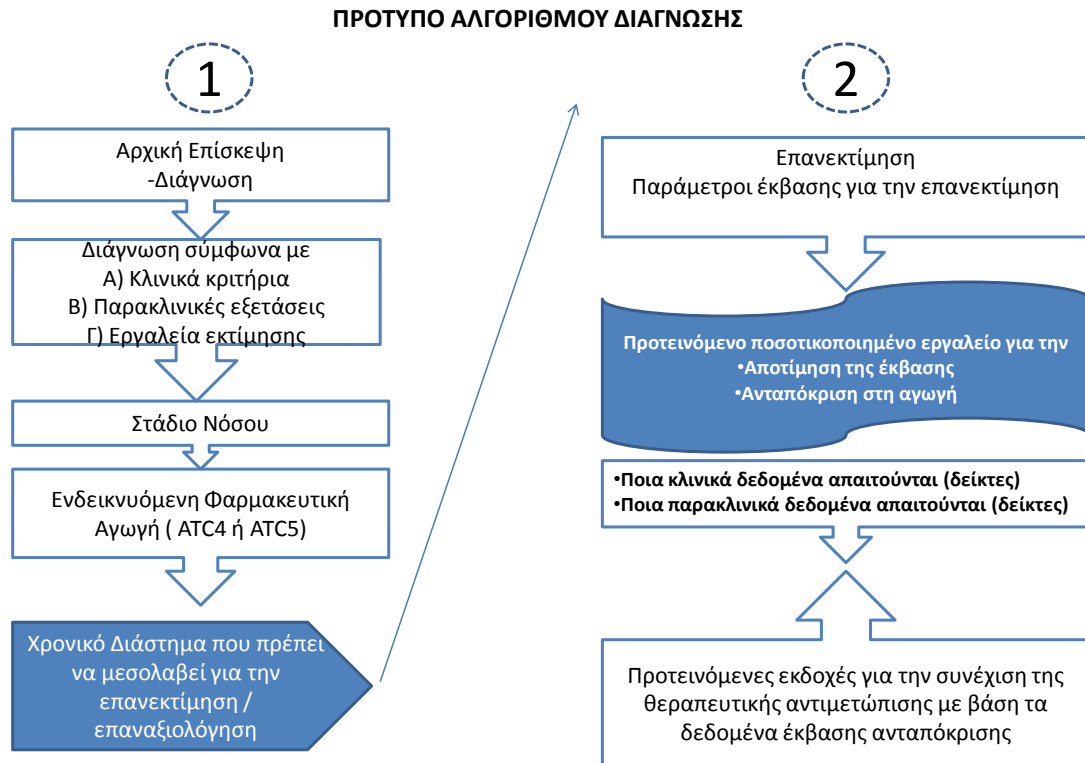
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που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



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΚΝΣ) ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ από μεγάλα Β-κύτταρα (PCNSDLBCL) αποτελεί ξεχωριστή υποκατηγορία επιθετικού Β-μη Hodgkin εξωλεμφαδενικού λεμφώματος με σαφώς χειρότερη εξέλιξη και πρόγνωση σε σχέση με αντίστοιχου ιστολογικού τύπου λεμφώματα.

Κατατάσσεται στα νεοπλάσματα από μεγάλα Β-κύτταρα που προέρχονται από Β-λεμφοκύτταρα εκτός του βλαστικού κέντρου. Αποτελεί σπάνιο νόσημα και ευθύνεται για το 1% περίπου του συνόλου των λεμφωμάτων. Η νόσος είναι μονοεστιακή στο 70% και πολυεστιακή εντός του εγκεφάλου στο 30% των περιπτώσεων σε μη ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Η αντιμετώπισή της απαιτεί ειδική χημειοθεραπευτική αγωγή που να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και παρά την αρχικά μεγάλη του ευαισθησία στη συμβατική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, οι επιτυγχανόμενες υφέσεις είναι συχνά βραχείες, ενώ και η μακρά επιβίωση αρκετά συχνά συνοδεύεται από σοβαρή νευροτοξικότητα οφειλόμενη στις ακολουθούμενες θεραπευτικές στρατηγικές.

Συχνά το νόσημα αφορά HIV(+) ασθενείς. Η HIV λοίμωξη θα πρέπει εξ' αρχής να διερευνάται σε ασθενείς με PCNSDLBCL. Το νόσημα είναι επίσης πολύ συχνότερο σε άτομα που έχουν υποστεί μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου και λαμβάνουν ανοσοκαταστολή καθώς και σε ασθενείς με συγγενείς ανοσοανεπάρκειες.

### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Το PCNSDLBCL διαγιγνώσκεται με βιοψία της πάσχουσας περιοχής του ΚΝΣ, συνηθώς του εγκεφάλου. Η ιστολογική διάγνωση είναι μορφολογική και ανοσοϊστοχημική. Απαιτείται ιστολογική εξέταση υλικού που τυπικά λαμβάνεται με στερεοτακτική βιοψία. Εάν συνυπάρχει λεπτομηνιγγική προσβολή με κύτταρα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ), η διάγνωση μπορεί να τεθεί και με τη μορφολογική, ανοσοφαινοτυπική ή και μοριακή εξέταση του ΕΝΥ ή ακόμη και με βιοψία υαλοειδούς, επί αναλόγου εντοπίσεως. Τα παραπάνω δε θα πρέπει να λησμονούνται ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που η βιοψία είναι αδύνατη λόγω της εντόπισης της νόσου ή/και της κατάστασης του ασθενούς. Η μαγνητική φασματοσκοπία είναι υποβοηθητική αλλά δεν υποκαθιστά την ιστολογική ατυτοποίηση στη διάγνωση της νόσου. Η αξιολόγησή της μπορεί να είναι πιο ευέλικτη σε περιπτώσεις υποτροπής.

### ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η νόσος κατατάσσεται σε 4 στάδια, τα οποία επιπλέον χωρίζονται σε «Α» και «Β» ανάλογα με την απουσία ή παρουσία γενικών (Β-) 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.

Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι το PCNSDLBCL είναι εξ' ορισμού εντοπισμένο στο ΚΝΣ ή/και τις εν τω βάθει δομές του οφθαλμού ή/και το ΕΝΥ. Η διάγνωση του PCNSDLBCL τίθεται εν αμφιβόλω με την ανεύρεση νόσου εκτός των δομών αυτών, πράγμα που συμβαίνει στο 10-12% των περιπτώσεων.

Η συμβατική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, την οφθαλμολογική εξέταση συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης και της εξέτασης με σχισμοειδή λυχνία, την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, την οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) με κυτταρολογική εξέταση και ανοσοφαινότυπο του ΕΝΥ, τις αξονικές τομογραφίες τραχήλου, θώρακος άνω και κάτω κοιλίας, το υπερηχογράφημα οσχέου και την οστεομυελική βιοψία. Περαιτέρω διευκρινιστικές εξετάσεις (π.χ. μαγνητική τομογραφία άλλων περιοχών, υπερηχοτομογραφία) μπορεί να είναι απαραίτητες σε ειδικές περιπτώσεις.

Η διενέργεια τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (PET/CT) δε θεωρείται απαραίτητη στο PCNSDLBCL, παρ' ότι δύναται να είναι χρήσιμη. Μπορεί να διενεργηθεί κατά περίπτωση για την αξιολόγηση της τελικής ανταπόκρισης στη θεραπεία καθώς και των υποτροπών ή για να απαντηθούν συγκεκριμένα κλινικά ερωτήματα που αφορούν την αρχική έκταση της νόσου, κυρίως εκτός ΚΝΣ. Η ενδιάμεση αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT δεν ενδείκνυται.

## ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ

### ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

#### Διάγνωση

Οι απαραίτητες και εν δυνάμει απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση του PCNSDLBCL δίδονται στον πίνακα 1.

#### Προγνωστική Ταξινόμηση

Η νόσος ταξινομείται σε 4 προγνωστικές κατηγορίες με βάση το σύστημα του IELSG, που περιγράφεται στον πίνακα 2.

#### Αξιολόγηση της Ανταπόκρισης

Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία γίνεται με την αντικειμενική εξέταση, τη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και άλλες εξετάσεις κατ'ά περίπτωση. Ο ρόλος του PET/CT δεν είναι επαρκώς καθορισμένος. Τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια δίδονται στον πίνακα 3.

## A. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

### Γενικές Αρχές

- Η χημειοθεραπεία κυρίως βασίζεται στη χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης και αρασυτίνης, φάρμακα δηλ. που διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η θέση του Rituximab είναι λιγότερο καλά καθορισμένη σε σχέση με τα άλλα επιθετικά Β-λεμφώματα, φαίνεται όμως ότι προσφέρει και εδώ όφελος βάσει τυχαιοποιημένης μελέτης.
- Σε κατάλληλους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ως θεραπεία εδραίωσης της ύφεσης. Η εδραίωση με ακτινοβολήση στις συνήθεις δόσεις είναι εφικτή και εξ' ίσου αποτελεσματική με την αυτόλογη μεταμόσχευση αλλά τοξική για το ΚΝΣ. Το σχήμα της μεγαθεραπείας περιέχει μόνον αλκυλιούντες παράγοντες (BCNU-thiotepa-cyclophosphamide).
- Ενδορραχιαίες ή ενδοκοιλιακές εγχύσεις κυτταροστατικών δεν ενδείκνυνται στην πλειονότητα των ασθενών που δεν έχουν νόσο στο ΕΝΥ. Σε περίπτωση προσβολής του ΕΝΥ και πάλι δεν ενδείκνυνται ενδορραχιαίες ή ενδοκοιλιακές εγχύσεις κυτταροστατικών, εκτός από τις περιπτώσεις:
  - Ανεπαρκούς ανταπόκρισης της λεπτομηνιγγικής νόσου στη συστηματική χημειοθεραπεία
  - Ακαταλληλότητα του ασθενούς να λάβει μεθοτρεξάτη i.v. σε δόση  $\geq 3 \text{ g/m}^2$
 Στις παραπάνω περιπτώσεις είναι δυνατή και η ενδορραχιαία χορήγηση Rituximab.

### Ειδικότερα Θέματα Θεραπευτικής Στρατηγικής

- Σε ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων:
  - Προτιμάται ο συνδυασμός MATRix καθώς και ο συνδυασμός R-MPV. Ο συνδυασμός MATRix συνιστάται για ασθενείς έως και 65 ετών με PS  $\leq 3$  ή 66-70 ετών με PS  $\leq 2$ . Βάσει της δημοσιευμένης μελέτης, ο συνδυασμός R-MPV δίδεται σε ασθενείς έως και 72 ετών.
  - Ο συνδυασμός R/HD-MTX/HiDAC αποτελεί επιλογή αλλά υστερεί του MATRix σε τυχαιοποιημένη μελέτη.
- Σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων:
  - Ο συνδυασμός R/HD-MTX/HiDAC μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς έως και 75 ετών και PS  $\leq 3$ .
  - Ο συνδυασμός R-MPVC δίδεται σε άτομα 60-85 ετών τουλάχιστον και με Karnofsky PS  $\geq 40$ .
  - Ο συνδυασμός R/HD-MTX/Procarbazine (PREMAIN study) δίδεται σε άτομα  $\geq 65$  ετών και ανεξαρτήτως PS.
  - Ασθενείς που δε δύνανται να λάβουν τα ανωτέρω, μπορούν να λάβουν HD-MTX με ή χωρίς Rituximab.
  - Ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία κατά τα ανωτέρω, μπορούν να λάβουν ακτινοβολήση ως θεραπεία εδραίωσης αν και σε άτομα  $>60$  ετών

θεωρείται επισφαλής, τουλάχιστον στις συνήθεις δόσεις, λόγω σοβαρής καθυστερημένης νευροτοξικότητας.

- Σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χημειοθεραπεία (ενδεικτικά αλλά όχι υποχρεωτικά περιλαμβάνονται ασθενείς >80 ετών ή νεότεροι αλλά σε κακή γενική κατάσταση):
  - Η χορήγηση της ακτινοβολήσης ως μονοθεραπείας πρώτης γραμμής σαφώς ενδείκνυται σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν χημειοθεραπεία ως ανωτέρω. Η ακτινοθεραπεία επίσης ενδείκνυται σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο, στους οποίους ιατρικώς δεν συνιστάται περαιτέρω χημειοθεραπεία.
  - Χορήγηση ενδοφθalmιών εγχύσεων χημειοθεραπείας (μεθοτρεξάτη, Rituximab) ή/και ακτινοβολήση οφθαλμικού βολβού σε ασθενείς με αμιγώς οφθαλμική προσβολή επί αντένδειξης ενδοφλεβίου χορήγησης χημειοθεραπείας ή επί ανθεκτικής ή υποτροπιάζουσας νόσου

## B. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

### Γενικές Αρχές

- Η θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής εξαρτάται από την ηλικία και τη φυσική κατάσταση (performance status -PS) του ασθενούς, την προηγούμενη θεραπεία και τη διάρκεια της 1<sup>ης</sup> ύφεσης καθώς και τη θέση της υποτροπής. Στη μικρή μειοψηφία των ασθενών που υποτροπιάζουν με συστηματική νόσο εκτός ΚΝΣ δε θα πρέπει να λησμονείται η χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνες.
- Εάν ο ασθενής δεν έχει λάβει την αντίστοιχη θεραπεία εδραίωσης κατά τη θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, τότε:
  - Σε κατάλληλους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ως θεραπεία εδραίωσης της 2<sup>ης</sup> ύφεσης. Το σχήμα της μεγαθεραπείας περιέχει μόνον αλκυλιούντες παράγοντες (BCNU-thiotepa-cyclophosphamide).
  - Η ακτινοβολήση ως μονοθεραπεία αποδίδει ανταποκρίσεις της τάξεως του 75% και διάμεση συνολική επιβίωση 11-16 μηνών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ικανοποιητικά για ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο.
- Εάν η αρχική ύφεση ήταν μακρά, μπορεί να χορηγηθεί και πάλι χημειοθεραπεία με βάση την HD-MTX με ή χωρίς Rituximab.

### Ειδικότερα Θέματα Θεραπευτικής Στρατηγικής

- Τα πιθανά χημειοθεραπευτικά σχήματα και παράγοντες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής περιλαμβάνουν:
  - Σχήματα 1<sup>ης</sup> γραμμής που δεν είχαν χρησιμοποιηθεί ή είχαν αποδώσει μακρά ύφεση:
    - MATRix
    - R-MPV
    - R/HD-MTX/HiDAC
    - R/HD-MTX

- Άλλα σχήματα ή παράγοντες, εγκεκριμένα και μη. Γενικά οι στρατηγικές αυτές οδηγούν σε ποσοστά ανταπόκρισης 25-50% και έλεγχο της νόσου της τάξεως του 15-20% στο 1 έτος, όταν χρησιμοποιούνται ως θεραπεία 2<sup>ης</sup> και περαιτέρω γραμμής. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν ορισμένοι ασθενείς που επιβιώνουν για 2-3 ή και περισσότερα έτη.
  - Rituximab-Ifosphamide-Etoposide
  - Τεμοζολομίδη με ή χωρίς Rituximab (off-label)
  - PCV (Procarbazine-Lomustine, Vincristine)
  - Bendamustine (off-label)
  - Cis-platinum (off-label)/Ara-C (ESHAP - DHAP)
  - Pemetrexed (off-label)

## Γ. 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.
- Υποσχόμενα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί με τη χρήση του αναστολέα PD-1 Nivolumab (off-label) και με το Ibrutinib (off-label) καθώς και τη λεναλιδομίδη (off-label).

## ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

**MATRix:** Rituximab/HD-MTX/HD-ARAC/Thiotepa

**R-MPV:** Rituximab/HD-MTX/Procarbazine/Vincristine

**R-MBVP:** Rituximab/HD-MTX/Carmustine/Etoposide/HD-ARAC

**MPVC:** HD-MTX/Procarbazine/Vincristine/Methylprednisolone/HD-ARAC

**PRIMAIN (R-MP):** Rituximab/HD-MTX/Procarbazine

**R-IE:** Rituximab/Ifosphamide/Etoposide

**PCV:** Procarbazine/Lomustine/Vincristine

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

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

**TBC:** Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamide

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση, αρχική σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των ασθενών με επιθετικά Β-μη Hodgkin λεμφώματα

#### I. Συνήθεις Εξετάσεις

##### A. Ιστολογικές-Κυτταρολογικές εξετάσεις

1. Ιστολογική εξέταση μετά από στερεοτακτική βιοψία εγκεφάλου δια λεπτής βελόνης ή βιοψία υαλώδους σώματος οφθαλμού
2. Ανοσοϊστοχημική εξέταση των ανωτέρω
3. Οσφυονωτιαία παρακέντηση για κυτταρολογική εξέταση ΕΝΥ (1 εβδομάδα πριν ή 1 εβδομάδα μετά τη βιοψία για αποφυγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων) με μορφολογικό/βιοχημικό έλεγχο ΕΝΥ (μέτρηση αριθμού κυττάρων, γλυκόζης και λευκώματος) καθώς και ανοσοφαινότυπο ΕΝΥ
4. Οστεομυελική βιοψία

##### B. Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις

1. Γενική αίματος – ΔΕΚ
2. ΤΚΕ, CRP
3. Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ALT/AST, χολερυθρίνη (ολική και άμεση), αλκ. φωσφατάση/γGT, ουρικό οξύ, ολικά λευκώματα, λευκωματίνη και ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, LDH
4. Ορολογικός έλεγχος (EBV, CMV, HSV, VZ IgM, IgG / HBsAg, anti-HBcore, anti-HBs, HCV, HIV)
5. Fe, φερριτίνη, B12, φυλλικό, απτοσφαιρίνες
6. IgG, IgA, IgM και ανοσοκαθήλωση ορού
7. β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνη ορού
8. PT/INR, aPTT, Ινωδογόνο, d-Dimers
9. Άμεση Coombs

##### Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

1. MRI εγκεφάλου με Gadolinium ή, επί αντένδειξης, CT εγκεφάλου με σκιαγραφικό
2. Λεπτομερής οφθαλμολογική εξέταση, βυθοσκόπηση, σχισμοειδής λυχνία ή/και φλουοραγγειογραφία για έλεγχο προσβολής υαλοειδούς σώματος, αμφιβληστροειδούς ή οπτικού νεύρου και σε περιπτώσεις οφθαλμικής

προσβολής, έλεγχος ανταπόκρισης με παρακολούθηση ίριδας (color photography of the posterior pole)

3. Αξιολόγηση γνωσιακών λειτουργιών
4. Ακτινογραφία θώρακος (F+P)
5. Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, κάτω κοιλίας
6. Υπερηχογράφημα οσχέου, ιδίως σε ηλικιωμένους άρρηνες
7. Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ

## II. Ειδικές Εξετάσεις (επί ενδείξεων)

1. Μαγνητική τομογραφία διαφόρων ανατομικών περιοχών
2. Υπερηχογράφημα διαφόρων ανατομικών περιοχών, Triplex φλεβών επί υποψίας θρόμβωσης
3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT) [ιδέ σχόλιο στο κείμενο]

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Σύστημα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με πρωτοπαθές διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα του ΚΝΣ

### Παράγοντες Κινδύνου (1 μονάδα για κάθε δυσμενή παράγοντα)

- Ηλικία >60 ετών
- ECOG Performance Status  $\geq 2$
- Αυξημένη LDH
- Προσβολή εν τω βάθει δομών του ΚΝΣ (περικολιακός, βασικά γάγγλια, στέλεχος, παρεγκεφαλίδα)
- Αυξημένα επίπεδα λευκόματος ENY

### Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

- 0-1 χαμηλού κινδύνου (2-ετής συνολική επιβίωση: 80%)
- 2-3 ενδιάμεσου κινδύνου (2-ετής συνολική επιβίωση: 48%)
- 4-5 υψηλού κινδύνου (2-ετής συνολική επιβίωση: 15%)

Ferreri AJ N, et al. J Clin Oncol. 2003; 21: 266-272.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία στο πρωτοπαθές διάχυτο λέμφωμα του ΚΝΣ από μεγάλα Β-κύτταρα**

Ανταπόκριση	Απεικόνιση εγκεφάλου	Δόση κορτι-κοστεροειδών	Οφθαλμολογική Εξέταση	Κυτταρολογική ή εξέταση ΕΝΥ
<b>Πλήρης ύφεση - CR</b>	Χωρίς πρόσληψη σκιαγραφικού	Μηδενική	Φυσιολογική	Αρνητική
<b>Πλήρης ύφεση μη επιβεβαιωμένη- CRu</b>	Χωρίς πρόσληψη σκιαγραφικού	Οιαδήποτε	Φυσιολογική	Αρνητική
<b>ή</b>	Ελάχιστη ανωμαλία	Οιαδήποτε	Ελάχιστες ανωμαλίες ΜΕΑ*	Αρνητική
<b>Μερική ύφεση - PR</b>	50% μείωση σκιαγραφούμενου όγκου	Αδιάφορη	Φυσιολογική ή με ελάχιστες ανωμαλίες ΜΕΑ*	Αρνητική
<b>ή</b>	Χωρίς πρόσληψη σκιαγραφικού	Αδιάφορη	Ελάττωση κυττάρων υαλοειδούς ή διήθηματος αμφιβληστροειδούς	Εμμένουσα νόσος ή ύποπτη
<b>Εξέλιξη νόσου - PD</b>	25% αύξηση σκιαγραφούμενης εστίας	Αδιάφορη	Υποτροπιάζουσα ή νέα εστία οφθαλμικής νόσου	Θετική ή Υποτροπή
<b>ή</b>	Οποιαδήποτε νέα εστία λεμφώματος (ΚΝΣ ή συστηματική νόσος)			

\*ΜΕΑ = Μεγάγχρον επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς  
*Abrey LE, et al. J Clin Oncol. 2005; 23: 5034-5043*



## ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΝΣ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ

### HDMTX\*

Methotrexate\*\* 3,5 g/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων. Δύναται να προστεθεί Rituximab την ημέρα 0

\*\*Απαιτείται διάσωση με calcium folinate κατά τη χορήγηση methotrexate σύμφωνα με τα όσα αναφέρονται στη σχετική βιβλιογραφική παραπομπή  
*Ferreri AJ et al. Lancet 2009; 374(9700): 1512-1520*

### HDMTX - HiDAC\*

Methotrexate\*\* 3,5 g/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1

Cytarabine 2 g/m<sup>2</sup> IV(έγχυση 1 ώρας) x 2 ημερησίως (κάθε 12 ώρες), ημέρες 2 και 3

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων. Δύναται να προστεθεί Rituximab την ημέρα 0. Έως και 75 ετών

\*\*Απαιτείται διάσωση με calcium folinate κατά τη χορήγηση methotrexate σύμφωνα με τα όσα αναφέρονται στη σχετική βιβλιογραφική παραπομπή  
*Ferreri AJ et al. Lancet 2009; 374(9700): 1512-1520*

### MATRix\*

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>, ημέρες -5 και 0

Methotrexate\*\* 3,5 g/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1

Cytarabine 2 g/m<sup>2</sup> IV(έγχυση 1 ώρας) x 2 ημερησίως (κάθε 12 ώρες), ημέρες 2 και 3

Thiotepa 30 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 4

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων. Έως και 65 ετών με PS ≤3 ή 66-70 ετών με PS ≤2

\*\*Απαιτείται διάσωση με calcium folinate κατά τη χορήγηση methotrexate σύμφωνα με τα όσα αναφέρονται στη σχετική βιβλιογραφική παραπομπή  
*Ferreri AJ et al. Lancet Haematol 2016; 3: e217-227*

**R-MPV με Ακτινοβόληση\***

Rituximab	500mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 0
Methotrexate**	3,5 g/m <sup>2</sup> IV σε 2h έγχυση, ημέρα 1 12 mg IT μέσω Omapa μεταξύ των κύκλων επί ENY(+)
Vincristine	1,4mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Procarbazine	100mg/m <sup>2</sup> PO, ημέρες 0-6 τους κύκλους 1,3,5,7

WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY σε ελαττωμένη ή υψηλή δόση επί πλήρους ή μη ύφεσης αντίστοιχα

Μετά την Ακτινοβόληση ακολουθούν 2 κύκλοι εδραίωσης 28 ημερών με:  
Cytarabine 3 g/m<sup>2</sup> IV ημερησίως, ημέρες 1 και 2

\*Επανάληψη κάθε 14 ημέρες. Προφυλακτική χορήγηση G-CSF. Χορήγηση 5-7 κύκλων αναλόγως ανταπόκρισης

\*\*Απαιτείται διάσωση με calcium folinate κατά τη χορήγηση methotrexate σύμφωνα με την πρακτική κάθε Κέντρου

*Morris PG et al. J Clin Oncol 2013; 31: 3971-3979*

**R-MPV με Αυτόλογη Μεταμόσχευση\***

Rituximab	500mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 0
Methotrexate**	3,5 g/m <sup>2</sup> IV σε 2h έγχυση, ημέρα 1
Vincristine	1,4mg/m <sup>2</sup> IV (max 2.8 mg), ημέρα 1
Procarbazine	100mg/m <sup>2</sup> PO, ημέρες 0-7 τους κύκλους 1,3,5,7

ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ επί πλήρους ή μερικής ύφεσης, μετά από 5-7 κύκλους

\*Επανάληψη κάθε 14 ημέρες. Έως και 72 ετών. Προφυλακτική χορήγηση G-CSF. Συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά τον 1<sup>ο</sup> ή 2<sup>ο</sup> κύκλο. Χορήγηση 5-7 κύκλων αναλόγως ανταπόκρισης

\*\*Απαιτείται διάσωση με calcium folinate κατά τη χορήγηση methotrexate σύμφωνα με την πρακτική κάθε Κέντρου

*Omuro A et al. Blood 2015; 125: 1403-1410*

**R-MBVP\* με Αυτόλογη Μεταμόσχευση***Αρχικά 2 κύκλοι ως ακολούθως:*

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Methotrexate**	3 g/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1 και 15
Etoposide	100mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 2
BCNU	100mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 3
Prednisone	60 mg/kg/ημέρα PO, ημέρες 1-5

*Μετά 2 κύκλοι ως ακολούθως:*

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Ara-C	3 g/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1 και 2

*Ακολούθως ΜΕΓΑΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ**\* Houillier C, et al. Blood 2016; 128: abstract 782***TBC\* (Μεγαθεραπεία, ιδέ ανωτέρω)**

Thiotepa	250 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες -9, -8, και -7
Busulfan	3,2 mg/kg IV, ημέρες -6, -5, και -4
Cyclophosphamide	60 mg/kg IV ημέρες -3 και -2

*\*Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων την ημέρα 0**Omuro A et al. Blood 2015; 125: 1403-1410***Carmustine – Thiotepa\* (Μεγαθεραπεία)**

Carmustine	400 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα -6
Thiotepa	5 mg/kg IV x 2 (κάθε 12 ώρες), ημέρες -5 και -4

*\*Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων την ημέρα 0**Ferreri AJ et al. Lancet Haematol 2017; 4: 510-523*

**MPVC\* (60 ετών και άνω)**Methotrexate\*\* 3,5g/m<sup>2</sup> IV σε 2 h έγχυση, ημέρες 1 και 15Procarbazine 100mg/m<sup>2</sup> PO, ημέρες 1-7Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> IV (max 2.8 mg), ημέρες 1 και 15

Methylprednisolone 60 mg κατά τις ημέρες 1-5

Μετά την ολοκλήρωση 3 κύκλων ακολουθεί 1 κύκλος εδραίωσης αρχόμενος 4 εβδομάδες μετά τη χορήγηση Methotrexate, ως εξής:

Cytarabine 3 g/m<sup>2</sup> IV ημερησίως, ημέρες 1 και 2 με υποστήριξη G-CSF

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 3 κύκλων. Προφυλακτική χορήγηση G-CSF 5 µg/kg κατά τις ημέρες 8-13 και 16-27. Δίδεται σε άτομα τουλάχιστον 60 ετών και έως 85 ετών τουλάχιστον και με Karnofsky PS ≥40

\*\*Απαιτείται διάσωση με calcium folinate κατά τη χορήγηση methotrexate σύμφωνα με την πρακτική κάθε Κέντρου

*Omuro A et al. Lancet Haematol 2015; 2: e251-259*

**R-MP\* (PREMAIN study, 65 ετών και άνω)**Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1, 15, 29 (και ημέρα -6 στον 1<sup>ο</sup> κύκλο)Methotrexate\*\* 3 g/m<sup>2</sup> IV σε 4 h έγχυση, ημέρες 2, 16, 30Procarbazine 60mg/m<sup>2</sup> PO, ημέρες 2-11

Μετά την ολοκλήρωση 3 κύκλων ακολουθούν 6 κύκλοι συντήρησης διαρκείας 28 ημερών έκαστος αρχόμενος την ημέρα 43 του 3<sup>ου</sup> κύκλου, ως εξής:

Procarbazine 100 mg PO, ημέρες 1-5

\*Επανάληψη κάθε 42 ημέρες. Χορήγηση 3 κύκλων. Προφυλακτική χορήγηση αγωγής έναντι *Pneumocystis Jirovecii*. Δίδεται σε άτομα τουλάχιστον 65 ετών ανεξαρτήτως PS

\*\*Απαιτείται διάσωση με calcium folinate κατά τη χορήγηση methotrexate σύμφωνα με την πρακτική κάθε Κέντρου

*Fritsch K, et al. Leukemia 2017; 31: 846-852*

**R-IE\*: Rituximab - Ifosfamide - Etoposide** (Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσος)

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 0
Ifosfamide	2 g/m <sup>2</sup> /ημέρα IV σε 2ωρη έγχυση, ημέρες 1-3
MESNA	2 g/m <sup>2</sup> /ημέρα IV διηρημένη σε 4 δόσεις, ημέρες 1-3
Etoposide	250 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1

\* Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων. Χορηγείται σε ασθενείς έως και 75 ετών. Επί ανταποκρίσεως ή σταθερής νόσου οι ασθενείς προωθούνται για ακτινοθεραπεία ή αυτόλογη μεταμόσχευση.

*Marra S et al. Hematol Oncol 2013; 31: 143-150*

**R-Temozolomide\*: Rituximab - Temozolomide** (Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσος)

Κύκλος 1 (διαρκείας 28 ημερών)

Rituximab 750 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρες 1, 8, 15, 22

Temozolomide 150 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα PO, ημέρες 1-7 και 15-21

Φάση Εδραίωσης (6 κύκλοι διαρκείας 28 ημερών)

Temozolomide 150 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα PO, ημέρες 1-5 με αύξηση στα 200 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα PO μετά τον 1<sup>ο</sup> κύκλο επί τοξικότητας έως και grade 1

Φάση Συντήρησης (κύκλοι διαρκείας 28 ημερών έως την εξέλιξη της νόσου)

Methylprednisolone 1 g IV, ημέρα 1

*Nayak L et al. Leuk Lymphoma 2013; 54: 58-61*

**PCV: Procarbazine - Lomustine - Vincristine** (Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσος)

Procarbazine 60 mg/m<sup>2</sup> PO, ημέρες 8-21

Lomustine 110 mg/m<sup>2</sup>, ημέρα 1

Vincristine 2 mg IV, ημέρες 8 και 29

*Herrlinger U et al. Neurology 2000; 54: 1707-1708*

**Topotecan\*** (Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσος)

Topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρες 1-5

\* Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων.  
*Fischer L et al. Ann Oncol. 2006; 17: 1141-1145*

**Bendamustine\*** (Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσος)

Bendamustine 100 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρες 1 και 2

\* Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων.  
*Chamberlaine MC. J Neurooncol 2014; 118: 155-162*

**Pemetrexed\*** (Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσος)

Pemetrexed\*\* 900 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες σε κύκλους διάρκειας 6 εβδομάδων. Χορήγηση έως την εξέλιξη της νόσου, μη ανεκτή τοξικότητα ή επίτευξη ΠΥ (οπότε χορηγούνται 2 επιπλέον εγχύσεις).  
\*\*Παράλληλη χορήγηση φυλικού οξέος 1 mg ημερησίως, B<sub>12</sub> 1000 µg ενδομυϊκώς κάθε 9 εβδομάδες και δεξαμεθαζόνης 4 mg bid PO για 3 ημέρες πριν, κατά και μετά την έγχυση.  
*Raizer JJ et al. Cancer 2012; 118: 3743-3748*

**R- ESHAP\***

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0  
Etoposide 40 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-4

Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> (συνεχής 24ωρη έγχυση), ημέρες 1-4

Methylprednisolone 250 ή 500 mg IV, ημέρες 1-4 ή 1-5

Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 5

\*Επανάληψη κάθε 21-28 ημέρες. Χορήγηση έως 3-4 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF  
*del Rio MS, et al. J Neurooncol 2011; 105: 409-414*

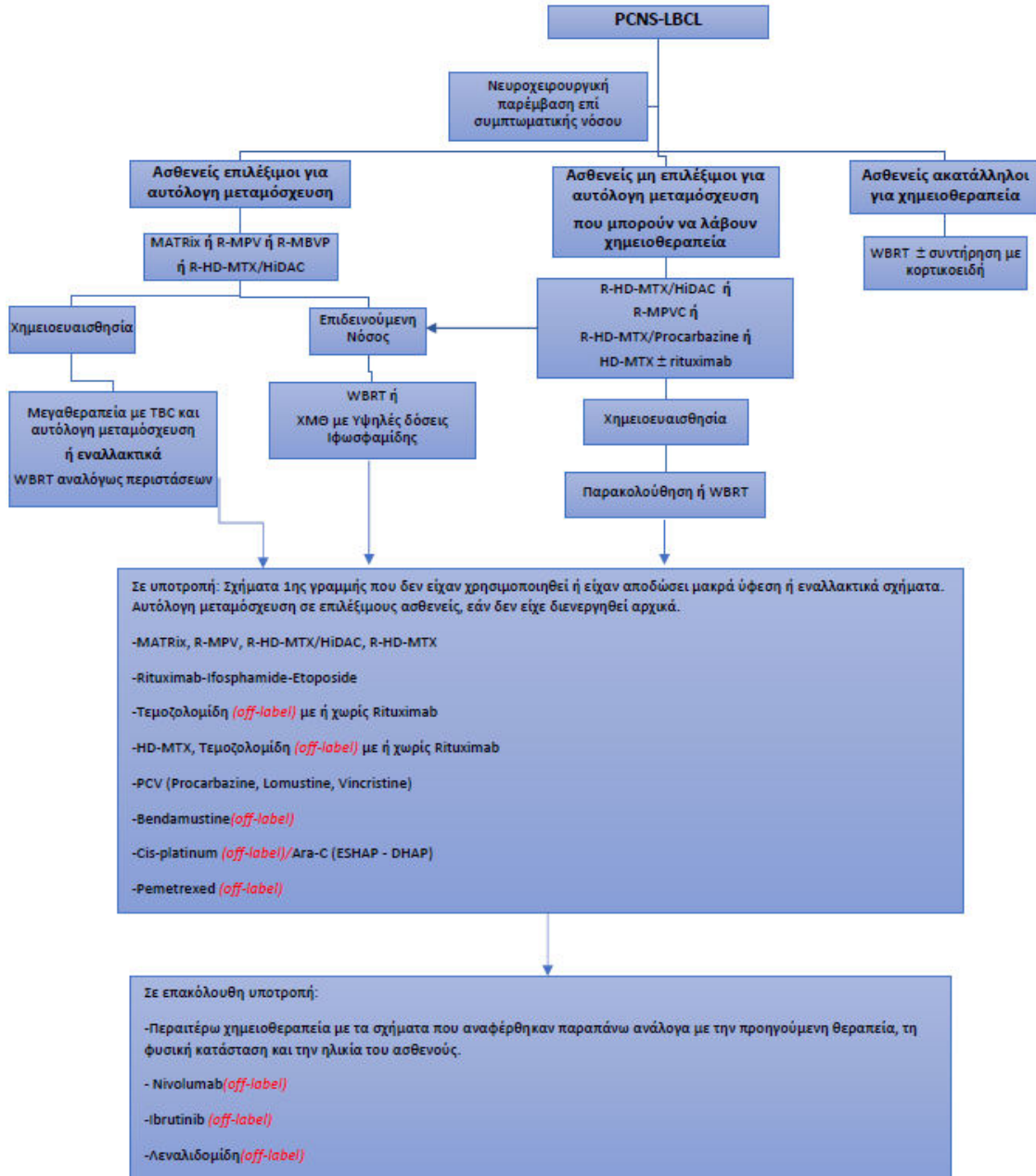
**R-DHAP\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0 (ή -1 στον 1 <sup>ο</sup> κύκλο)
Dexamethasone	40 mg IV, ημέρες 1-4
Cytarabine	2000 mg/m <sup>2</sup> IV x2 (δύο 3ώρες εγχύσεις), ημέρα 2
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> , ημέρα 1 σε συνεχή έγχυση

---

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 2-4 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF  
*del Rio MS, et al. J Neurooncol 2011; 105: 409-414*

## ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΚΝΣ) ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ





**ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ****MATRix:** Rituximab/HD-MTX/HD-ARAC/Thiotepa**R-MPV:** Rituximab/HD-MTX/Procarbazine/Vincristine**R-MBVP:** Rituximab/HD-MTX/Carmustine/Etoposide/HD-ARAC**MPVC:** HD-MTX/Procarbazine/Vincristine/Methylprednisolone/HD-ARAC**PRIMAIN (R-MP):** Rituximab/HD-MTX/Procarbazine**R-IE:** Rituximab/Ifosphamide/Etoposide**PCV:** Procarbazine/Lomustine/Vincristine**ESHAP:** Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασουτίνη, cis-Πλατίνη**DHAP:** Δεξαμεθαζόνη, Αρασουτίνη, cis-Πλατίνη**TBC:** Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamide**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 1.2018, March 20, 2018.
2. Ferreri AJM. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology*. 2017; 565-577.
3. Citterio G, Reni M, Gatta G, Ferreri AJ. Primary central nervous system lymphoma. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2017; 113: 97-110.
4. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, Pasini F, Spina M, Ambrosetti A, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 266-272.
5. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, Gospodarowicz M, Pulczynski EJ, Zucca E, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5034-5043.
6. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009; 374(9700): 1512-1520.
7. Thiel E, Korfel A, Martus P, Kanz L, Griesinger F, Rauch M, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11: 1036-1047.
8. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016; 3: e217-227.
9. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3971-3979.
10. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015; 125: 1403-1410.
11. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Fox CP, Schorb E, La Rosée P et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation

- strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4: e510-e523.
12. Houillier C, Taillandier L, Lamy T, et al. Whole brain radiotherapy (WBRT) versus intensive chemotherapy with haematopoietic stem cell rescue (IC+HCR) for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in young patients: an Intergroup Anocef-Goelams randomized phase II trial (PRECIS). *Blood.* 2016; 128: abstract 782.
  13. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015; 2: e251-259.
  14. Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, Hau P, Bloehdorn J, Möhle R, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphomapatients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017; 31: 846-852.
  15. Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Birkmann J, Jahnke K, Martus P, et al. Prospective trial on topotecan salvage therapy in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2006; 17: 1141-1145.
  16. Nayak L, Abrey LE, Drappatz J, Gilbert MR, Reardon DA, Wen PY, et al. Multicenter phase II study of rituximab and temozolomide in recurrent primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54: 58-61.
  17. Mappa S, Marturano E, Licata G, Frezzato M, Frungillo N, Ilariucci F et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Hematol Oncol.* 2013; 31: 143-150.
  18. Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M, Küker W, Dichgans J, Weller M. PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2000; 54: 1707-1708.
  19. Chamberlaine MC. Salvage therapy with bendamustine for methotrexate refractory recurrent primary CNS lymphoma: a retrospective case series. *J Neurooncol.* 2014; 118: 155-162.
  20. Raizer JJ, Rademaker A, Evens AM, Rice L, Schwartz M, Chandler JP, et al. Pemetrexed in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2012; 118: 3743-3748.
  21. del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K, Glaisner S, Fourme E, Janvier M, et al. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2011; 105: 409-414.
  22. Chamoun K, Choquet S, Boyle E, Houillier C, Larrieu-Ciron D, Al Jijakli A, et al. Ibrutinib monotherapy in relapsed/refractory CNS lymphoma: A retrospective case series. *Neurology.* 2017 ;88: 101-102.
  23. Houillier C, Choquet S, Touitou V, Martin-Duverneuil N, Navarro S, Mokhtari K, et al. Lenalidomide monotherapy as salvage treatment for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2015; 84: 325-326.
  24. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood.* 2017; 129: 3071-3073.