



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 ΤΑ Τ-ΜΗ
HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ
(ΕΚΤΟΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ)

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ Τ-ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ)	9
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	9
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ	9
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	10
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	10
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ	10
ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ	11
Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	11
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	12
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ	13
ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΠΛΗΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ	15
Τ/ΝΚ ΛΕΜΦΩΜΑ ΡΙΝΙΚΟ Ή ΡΙΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	15
ΗΠΑΤΟΣΠΛΗΝΙΚΟ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑ	17
Τ-ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑΣ	17
ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ	18
Τ-ΠΡΟΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	18
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ	23
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	24
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΑΡΧΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Τ-ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ	24
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ. ΚΥΡΙΩΣ ΕΦΑΡΜΟΖΟΝΤΑΙ ΣΤΑ «ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ»	26
ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΚΟΚΚΙΑ	27
ΠΙΝΑΚΑΣ 4: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ Τ- ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ/ΛΕΜΦΩΜΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ	28
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΑ ΜΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ	29
ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ Τ- ΜΗ-HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ (ΠΛΗΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ)	42
ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ	42
Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ**	42
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ / ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΝΟΣΟΥ	43
ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ Τ/ΝΚ-ΛΕΜΦΩΜΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	44
Τ-ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΚΟΚΚΙΑ	45
Τ-ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ/ΛΕΜΦΩΜΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (ATLL)	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	47

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:

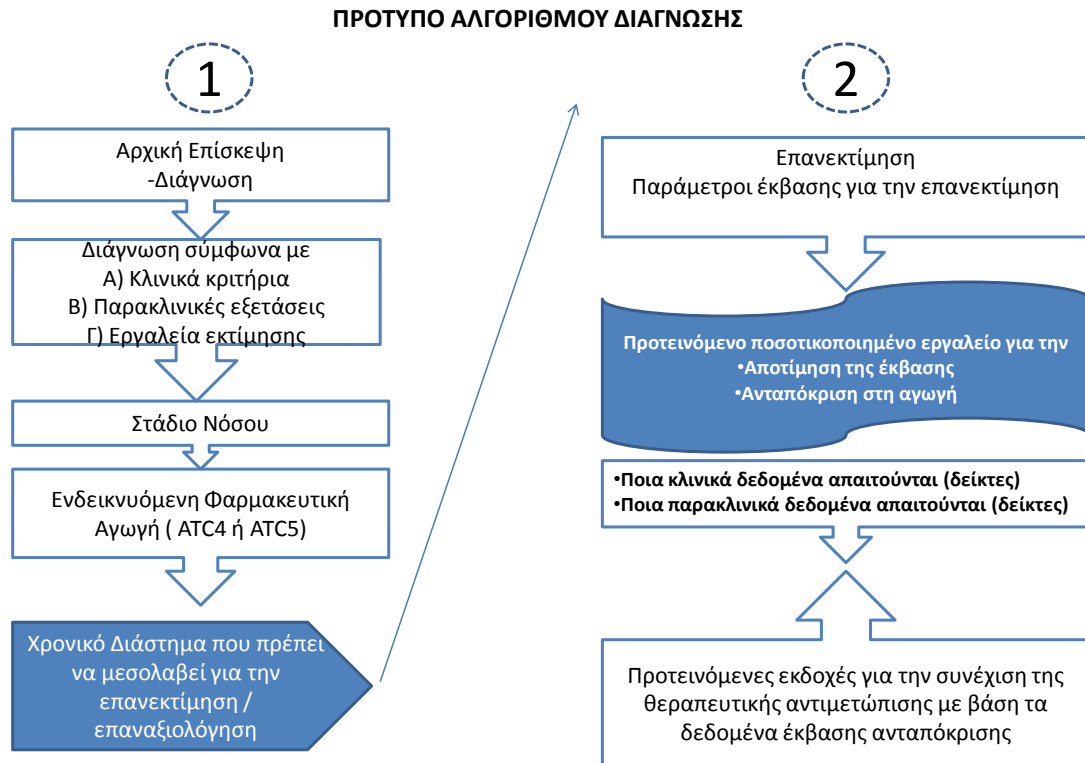
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που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

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ Τ-ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ (ΕΚΤΟΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ)

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Εισαγωγή

Τα Τ-λεμφώματα αποτελούν μειοψηφία καθώς ευθύνονται για το 10-15% του συνόλου των λεμφωμάτων. Σύμφωνα με την ταξινόμηση WHO 2016 περιλαμβάνουν περισσότερες από 25 διακριτές νοσολογικές οντότητες. Κατά συνέπεια χαρακτηρίζονται από πολύ μεγάλη ετερογένεια, ενώ η μεγίστη πλειοψηφία των ανωτέρω νοσολογικών οντοτήτων αφορά εξαιρετικά σπάνιες νεοπλασίες.

Η ταξινόμηση WHO 2016 παραθέτει τους διάφορους ιστολογικούς υποτύπους χωρίς ομαδοποίηση. Για λόγους όμως εκμάθησης, συστηματοποίησης και διευκόλυνσης της απομνημόνευσης θα μπορούσε κανείς να διαχωρίσει τα Τ-λεμφώματα σε εκείνα που είναι κυρίως λεμφαδενικά, στα μη δερματικά πρωτοπαθώς εξωλεμφαδενικά, στα δερματικά πρωτοπαθώς εξωλεμφαδενικά και στα κυρίως λευχαιμικά, παρ' ότι μεταξύ των υποομάδων αυτών υπάρχει επικάλυψη. Μεταξύ αυτών, τα συχνότερα, δηλ. τα λεμφαδενικά Τ-λεμφώματα, αλλά και τα μη δερματικά πρωτοπαθώς εξωλεμφαδενικά Τ-λεμφώματα είναι επιθετικά νεοπλάσματα. Αντίθετα, με λίγες εξαιρέσεις, τα δερματικά πρωτοπαθώς εξωλεμφαδενικά Τ-λεμφώματα διατρέχουν μακρά και ήπια πορεία. Από τα λευχαιμικά, ενώ η Τ-λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα είναι ήπια νόσος, η πλειονότητα των περιπτώσεων των 3 άλλων υποτύπων αφορά ιδιαίτερα επιθετικά, αν και σπάνια, νεοπλάσματα.

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται η διαγνωστική και θεραπευτική αντιμετώπιση όλων αυτών οντοτήτων πλην των δερματικών εξωλεμφαδενικών Τ-λεμφωμάτων, τα οποία περιγράφονται σε ξεχωριστό κεφάλαιο. Θα πρέπει να γίνει σαφές ότι οι γνώσεις μας για τη θεραπευτική των Τ-λεμφωμάτων είναι εν πολλοίς εμπειρικές λόγω της σπανιότητός τους και δεν προέρχονται από τυχαιοποιημένες μελέτες.

Διαγνωστικά Κριτήρια

Τα Τ-μη Hodgkin λεμφώματα διαγιγνώσκονται με βιοψία λεμφαδένος ή εξωλεμφικού προσβεβλημένου οργάνου (κυρίως επί πρωτοπαθώς εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων) ή και μυελού των οστών. Απαιτείται ιστολογική εξέταση. Κυτταρολογική διάγνωση βασισμένη σε υλικό παρακέντησης διά λεπτής βελόνης δεν επαρκεί για τη διάγνωση. Η ιστολογική διάγνωση είναι μορφολογική και ανοσοϊστοχημική. Σε λευχαιμικές περιπτώσεις η διάγνωση βασίζεται στη μορφολογική, ανοσοφαινοτυπική και ανοσοϊστοχημική αξιολόγηση του αίματος και του μυελού των οστών.

Σταδιοποίηση

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

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, σπινθηρογράφημα οστών), όπως επίσης και ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο.

Η σύγχρονη μεθοδολογία σταδιοποίησης περιλαμβάνει τη διενέργεια τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (PET/CT). Ο ρόλος του PET/CT στα T-λεμφώματα είναι λιγότερο καλά καθορισμένος σε σχέση με το λέμφωμα Hodgkin και τα επιθετικά B-λεμφώματα. Σαφώς πιο χρήσιμη είναι η εξέταση με PET/CT στα «λεμφαδενικά» T-λεμφώματα και τα εξωλεμφαδενικά T/NK λεμφώματα ρινός ή ρινικού τύπου. 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 ενδιάμεση αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT δεν ενδείκνυται.

Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική

Ταξινόμηση

Διάγνωση

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, η νόσος ταξινομείται σε 4 προγνωστικές κατηγορίες με βάση το σύστημα IPI (International Prognostic Index). Ένας προσαρμοσμένος στα T-λεμφώματα IPI, ο PIT, δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής. Τα συστήματα αυτά περιγράφονται στον πίνακα 2.

Αξιολόγηση της Ανταπόκρισης

Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία γίνεται με την αντικειμενική εξέταση, την αξονική τομογραφία, την οστεομυελική βιοψία και το PET/CT. Τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια δίδονται στο «Γενικό Μέρος» περί μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

Ειδικά κριτήρια ανταπόκρισης έχουν θεσπισθεί για την T-λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα και την T-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων, όπως περιγράφεται στους πίνακες 3 και 4.

ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Στα «λεμφαδενικά» Τ-λεμφώματα συγκαταλέγονται 4 ιστολογικοί υπότυποι, που συνιστούν διακριτές νοσολογικές οντότητες: Τα μη περαιτέρω τυποποιούμενα περιφερικά Τ-λεμφώματα (PTCL-NOS; peripheral T-cell lymphomas not otherwise specified), το αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα (AITL - Angioimmunoblastic T-cell lymphoma) και το συστηματικό αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα (ALCL), το οποίο ανάλογα με την ανοσοϊστοχημική έκφραση της πρωτεΐνης ALK ταξινομείται περαιτέρω σε δύο σαφείς και διακριτές νοσολογικές οντότητες: το ALK+ συστηματικό ALCL (ALCL, ALK+) και το ALK- συστηματικό ALCL (ALCL, ALK-). Προσωρινή (provisional) νοσολογική οντότητα αποτελεί το ALCL που σχετίζεται με ενθέματα μαστού (breast implant-associated ALCL), το οποίο όμως είναι πρωτοπαθώς εξωλεμφαδενικό και πολύ σπάνιο.

Η ταξινόμηση WHO 2016 αναγνωρίζει 2 ακόμη προσωρινές (provisional) νοσολογικές οντότητες οι οποίες προσομοιάζουν με το AITL: Το λεμφοζιδιακό Τ-λέμφωμα (Follicular T-cell lymphoma) και το λεμφαδενικό περιφερικό Τ-λέμφωμα με φαινότυπο follicular T-helper (TFH) κυττάρων (Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype).

Τα «λεμφαδενικά» Τ-λεμφώματα κλινικά συμπεριφέρονται ως επιθετικά λεμφώματα και στο παρελθόν συμπεριλαμβάνονταν σε κλινικές μελέτες μαζί με τα επιθετικά Β-λεμφώματα. Επειδή όμως τα «λεμφαδενικά» Τ-λεμφώματα είναι πολύ πιο σπάνια από τα επιθετικά Β-λεμφώματα, οι διαθέσιμες πληροφορίες που αφορούν τη θεραπεία δεν εφαρμόζονται αυτομάτως και ουσιαστικά αποτελούν επέκταση της θεραπευτικής στρατηγικής που ακολουθείται στα επιθετικά Β-λεμφώματα με εξαίρεση βέβαια τη χορήγηση του Rituximab.

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Τα «λεμφαδενικά» Τ-λεμφώματα τυπικά αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία και συγκεκριμένα με το χημειοθεραπευτικό συνδυασμό CHOP και τις παραλλαγές του.

- Η προσθήκη ετοποσίδης στο CHOP (σχήμα CHOEP σε κύκλους 14 ή 21 ημερών) υπερτερεί του CHOP, ιδιαίτερα στους ασθενείς με ALCL, ALK+. Γενικότερα όμως υπάρχει μια τάση προτίμησης του CHOEP (και μάλιστα της εντατικοποιημένης μορφής του CHOEP-14) στους ασθενείς με άλλα «λεμφαδενικά» Τ-λεμφώματα (PTCL-NOS, AITL, ALCL ALK-), εφόσον μπορούν να το ανεχθούν από πλευράς ηλικίας, φυσικής κατάστασης και συνοσηροτήτων. Στα ίδια πλαίσια είναι αποδεκτή και η χορήγηση του συνδυασμού da-EPOCH. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ο συνδυασμός CHOP-14 υπερτερούσε του CHOP σε τυχαίοποιημένη μελέτη επί ασθενών >60 ετών με επιθετικά λεμφώματα, χωρίς όμως να υπάρχουν στοιχεία για τα Τ-λεμφώματα ξεχωριστά. Οι ανωτέρω συνδυασμοί αφορούν τόσο τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση ως εδραίωση της θεραπείας 1^{ης} γραμμής, όσο και για τους μη υποψήφιους, εφ' όσον θεωρούνται κατάλληλοι από πλευράς φυσικής κατάστασης και συνοσηροτήτων.
- Οι ασθενείς σταδίου I μπορούν να υποβληθούν σε 3-4 κύκλους χημειοθεραπείας (CHOP ή CHOEP ανά 14 ή 21 ημέρες) ακολουθούμενους από τοπική ακτινοβολία αντί για 6 κύκλους χωρίς ακτινοβολία.
- Εάν αντενδείκνυται η ανθρακυκλίνη: Υποκατάσταση δοξορουβικίνης με ετοποσίδη ή γεμισαβίνη (off label) είναι εύλογη κατά προέκταση των δεδομένων των επιθετικών Β-λεμφωμάτων, όπως περιγράφεται στο σχετικό κεφάλαιο. Η υποκατάσταση της

δοξορουβικίνης με μιτοξανδρόνη μπορεί να γίνει σε ασθενείς με σημαντικό υποκείμενο καρδιακό νόσημα αλλά όχι απόλυτη αντένδειξη χορήγησης ανθρακυκλίνης.

- Σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (>80 ετών): CHOP με ελαττωμένες δόσεις κυτταροστατικών. Ενδεικτικά συνιστάται το mini-CHOP αν και πολλοί ασθενείς ανέχονται πολύ μεγαλύτερες δόσεις κατά προέκταση των δεδομένων από τα επιθετικά B-λεμφώματα.
- Σε ασθενείς που ευρίσκονται σε κακή γενική κατάσταση και δεν μπορούν να λάβουν συνδυασμένη χημειοθεραπεία προτιμάται η μονοθεραπεία με γεμισιταβίνη (off label) ή μπενδαμουστίνη (off label).
- Η χρήση πιο εντατικοποιημένων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών, συμπεριλαμβανομένων όσων περιέχουν πλατίνα και γεμισιταβίνη δε φαίνεται να υπερτερεί και γενικώς δε συνιστάται στην 1^η γραμμή. Προσφάτως ο συνδυασμός GEM-P φάνηκε ότι δεν υπερτερεί του CHOP σε τυχαιοποιημένη μελέτη στο Δυτικό κόσμο, ενώ και τα αποτελέσματα του συνδυασμού PEGS δεν ήταν ενθαρρυντικά σε μελέτη φάσης 2. Αντιθέτως, το 2016 παρουσιάσθηκαν δεδομένα από την Ιαπωνία σύμφωνα με τα οποία ένας παρόμοιος συνδυασμός (GDPT) σε συνδυασμό με θαλιδομίδη (off label) υπερτερούσε του CHOP. Επίσης ο συνδυασμός CMED που αποδείχθηκε καλύτερος του CHOP σε τυχαιοποιημένη μελέτη επί των PTCLu στο Μεξικό, δεν έχει τύχει αποδοχής.
- Η θέση της αυτόλογης μεταμόσχευσης στην 1^η πλήρη ύφεση για τα T-περιφερικά λεμφώματα δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Σε καμία περίπτωση δεν έχει θέση σε ασθενείς με ALCL, ALK+ και IPI 0-2 (χαμηλού και χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου), ενώ αμφιλεγόμενη είναι η ένδειξή της -αλλά δύναται να εφαρμοσθεί- σε ασθενείς με ALCL, ALK+ ενδιαμέσου-υψηλού και υψηλού κινδύνου (IPI 3-5). Παρ' ότι δεν προκύπτει από τυχαιοποιημένες μελέτες και τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα, ασθενείς με PTCL-NOS, AITL, και ALCL ALK- πιθανώς ωφελούνται από τη megaθεραπεία ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση στην 1^η ύφεση. Η σύσταση αυτή δεν ισχύει για τους σπάνιους ασθενείς σταδίου I. Κατά πόσον στα στάδια II-IV των PTCL-NOS, AITL, και ALCL ALK- η απόφαση για εδραίωση με αυτόλογη μεταμόσχευση θα πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως του IPI δεν είναι σαφές.
- Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης περίπου 4 εβδομάδες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας δύναται να περιλαμβάνει και PET/CT.
- Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία δύναται να χορηγηθεί σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς, συνηθέστερα σε αρχικά στάδια: Η επιλογή κυρίως βασίζεται στην παραμονή θετικού PET/CT μετά τη χημειοθεραπεία, ενώ υπάρχει τουλάχιστον μερική ύφεση με τις συμβατικές ακτινολογικές μεθόδους.

B. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Σε ασθενείς που είναι επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση, δηλ. ηλικίας <65 (ή και 70;) ετών, που ευρίσκονται σε καλή φυσική κατάσταση και δεν έχουν απαγορευτικές συνοσηρότητες, χορηγείται θεραπεία διάσωσης με συνδυασμούς 2^{ης} γραμμής, που

περιέχουν πλατίνα ή/και ιφωσφαμίδη ή/και γεμισταβίνη ή/και υψηλές δόσεις αρασυτίνης (ESHAP, ICE, DHAP, MINE, IGEV, GDP, GemOx, 2^ο σκέλος HyperCVAD) με σκοπό τον έλεγχο της νόσου και την κινητοποίηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Επί ανταπόκρισης χορηγείται μεγαθεραπεία, συνηθέστερα με το συνδυασμό BEAM και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

- Σε ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση λόγω ηλικίας >65-70 ετών ή/και κακής φυσικής κατάστασης ή/και απαγορευτικών συνοσηροτήτων χορηγείται θεραπεία 2^{ης} γραμμής με γεμισταβίνη (**off label**) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με βινορελμπίνη (**off label**) ή μπενδαμουστίνη ως μονοθεραπεία (**off label**) ή και κάποιιοι από τους συνδυασμούς της προηγούμενης παραγράφου που θεωρούνται ανεκτοί από τον ασθενή κατά την κρίση του θεράποντος, συμπεριλαμβανομένων και των συνδυασμών PEGS και GEMP.
- Ειδικά για τους ασθενείς με συστηματικό ALCL, οι οποίοι είναι πάντοτε CD30+, το brentuximab vedotin αποτελεί απολύτως ενδεδειγμένη θεραπεία για την υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο, δηλ. 2^{ης} και περαιτέρω γραμμής. Ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση με στόχο είτε την αυτόλογη είτε την αλλογενή μεταμόσχευση εφ'όσον επιτευχθεί αντικειμενική ανταπόκριση, όσο και σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση για τους λόγους που έχουν προαναφερθεί.
- Η αλλογενής μεταμόσχευση συζητείται ως εναλλακτική θεραπευτική επιλογή 2^{ης} γραμμής έναντι της αυτόλογης σε όλα τα «λεμφαδενικά» T-λεμφώματα.

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση λόγω χημειοαντοχής στη θεραπεία 2^{ης} γραμμής λαμβάνουν στην 3^η και περαιτέρω γραμμή εναλλακτικούς συνδυασμούς από αυτούς που αναφέρθηκαν στη θεραπεία 2^{ης} γραμμής με σκοπό να οδηγηθούν σε μεταμόσχευση εάν ανταποκριθούν.
- Σε ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για αυτόλογη μεταμόσχευση λόγω ηλικίας >65-70 ετών ή/και κακής φυσικής κατάστασης ή/και απαγορευτικών συνοσηροτήτων χορηγείται θεραπεία 3^{ης} και περαιτέρω γραμμής σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν στη θεραπεία 2^{ης} γραμμής για την ομάδα αυτή.
- Ασθενείς που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση και έχουν υποτροπιάσει μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση θα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή αλλογενή μεταμόσχευση εάν ανταποκριθούν σε οποιαδήποτε περαιτέρω θεραπεία (ιδίως αυτές που αναφέρονται στις δύο προηγούμενες παραγράφους) ή εάν έχουν μικρό φορτίο νόσου.
- Ειδικά για τους ασθενείς με συστηματικό ALCL το brentuximab vedotin αποτελεί απολύτως ενδεδειγμένη θεραπεία για την υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο ως θεραπεία 3^{ης} και περαιτέρω γραμμής, εφ'όσον:
 - δεν έχει χορηγηθεί ως θεραπεία 2^{ης} γραμμής ή

- έχει χορηγηθεί προηγουμένως επιτυχώς, με ανταπόκριση δηλ. της νόσου, αλλά έχει διακοπεί πριν από τις 16 εγχύσεις για λόγους που δεν σχετίζονται με εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία
- Ασθενείς με ALK+ συστηματικό αναπλαστικό λέμφωμα στους οποίους έχουν αποτύχει οι ανωτέρω θεραπείες είναι σπάνιοι. Στην περίπτωση αυτή δύναται να λάβουν crizotinib (off label) από του στόματος σε δόση 250mg b.i.d. ή νεότερους αναστολείς της πρωτεΐνης ALK (off label), οι οποίοι έχουν εγκριθεί για το ALK+ αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονος.
- Οι ασθενείς με αγγειοανοσοβλαστικό λέμφωμα δύναται να λάβουν στην υποτροπή ηπιότερες ανοσοτροποποιητικές ή αντιαγγειογενετικές θεραπείες, όπως κορτικοειδή μόνο, CVP, κυκλοσπορίνη 3mg/kg ημερησίως p.o. ή θαλιδομίδη.
- **Off-label** θεραπείες για τα υποτροπιάζοντα/ανθεκτικά T-λεμφώματα αποτελούν και το brentuximab vedotin σε T-λεμφώματα πλην του συστηματικού ALCL και η λεναλιδομίδη. Η πραλατρεξάτη, η ρομιδεψίνη (αναστολέας της απακετυλάσης των ιστονών), το belinostat (αναστολέας της απακετυλάσης των ιστονών) και το Mogamulizumab (αντι-CCR4) έχουν εγκριθεί από τους Οργανισμούς Φαρμάκων των ΗΠΑ ή της Ιαπωνίας, εάν όμως προκριθεί η χορήγησή τους, **και οι 6 ανωτέρω παράγοντες θα πρέπει να δίδονται μετά από σχετική έγκριση των ρυθμιστικών αρχών.**

ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΠΛΗΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ

Στα μη δερματικά εξωλεμφαδενικά Τ-λεμφώματα συγκαταλέγονται 4 κυρίως ιστολογικοί υπότυποι, που συνιστούν διακριτές νοσολογικές οντότητες και ως επί το πλείστον χαρακτηρίζονται από επιθετικά βιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά: Το εξωλεμφαδενικό NK/Τα λέμφωμα ρινός ή ρινικού τύπου, το ηπατοσπληνικό Τ-λέμφωμα, το Τ-λέμφωμα τύπου εντεροπάθειας και το Τ-λέμφωμα του τύπου της υποδοριτίτιδος, το οποίο δεν περιγράφεται εδώ.

Η ταξινόμηση WHO 2016 αναγνωρίζει 2 ακόμη προσωρινές (provisional) νοσολογικές οντότητες οι οποίες προσβάλλουν το έντερο: Το μονόμορφο επιθηλιοτροπικό Τ-λέμφωμα του εντέρου και την ήπια Τ-λεμφοϋπερπλαστική νόσο του γαστρεντερικού σωλήνα. Τέλος, προσωρινή (provisional) νοσολογική οντότητα αποτελεί το ALCL που σχετίζεται με ενθέματα μαστού (breast implant-associated ALCL), το οποίο όμως είναι πρωτοπαθώς εξωλεμφαδενικό και πολύ σπάνιο. Οι οντότητες αυτές δε θα αναλυθούν στο παρόν κεφάλαιο.

Τ/ΝΚ ΛΕΜΦΩΜΑ ΡΙΝΙΚΟ Ή ΡΙΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

- Ως γενική αρχή ο συνδυασμός CHOP δε θεωρείται αποτελεσματικός. Αντιθέτως αποτελεσματική θεωρείται η χορήγηση L-ασπαραγινάσης στα πλαίσια διαφόρων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών.
- Επιπλέον το νόσημα είναι ακτινοευαίσθητο, έτσι ώστε η ακτινοθεραπεία να υπερτερεί της χημειοθεραπείας ως μεμονωμένη προσέγγιση για την εντοπισμένη νόσο.
- Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης με PET/CT έχει σαφή θέση στο συγκεκριμένο υπότυπο Τ/ΝΚ λεμφώματος. Παρ' όλα αυτά τα PET-θετικά ευρήματα θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με βιοψία πριν την υιοθέτηση χημειοθεραπείας διάσωσης λόγω του κινδύνου ψευδώς θετικών στα πλαίσια φλεγμονωδών αλλοιώσεων-εξέλκωσης.
- Παρά την εντόπιση σε «ευαίσθητες» περιοχές δε συνιστάται προφυλακτική αγωγή για το ΚΝΣ.

A. Αρχικά Στάδια (IE/ΙΙΕ)

- Συνδυασμός ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία. Η χρονική συσχέτιση χημειο- και ακτινοθεραπείας ποικίλει. Γενικά θεωρείται ότι η ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία είναι παρόμοιας αποτελεσματικότητας με τη χορήγηση χημειο- και μετά ακτινοθεραπείας, ενώ δύναται να εφαρμοσθεί και τεχνική sandwich. Παραδείγματα των ανωτέρω ακολουθούν:
 - Ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία
 - Ακτινο 50 Gy με 3 κύκλους DeVIC
 - Ακτινο 40-52.8 Gy με cis-πλατίνη ακολουθούμενα από 3 κύκλους VIPD

- Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία
 - Τροποποιημένο SMILE x2-4 ακολουθούμενο από ακτινο 45-50.4 Gy
- Sandwich
 - P-GemOx x2 ακολουθούμενο από ακτινο 56 Gy και μετά P-GemOx x2-4
- Ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπεία σε δόση που να υπερβαίνει τα 50 Gy και με ταχύτατη έναρξη συνιστάται:
 - σε ηλικιωμένους ασθενείς ή ασθενείς με συνοσηρότητες που δεν μπορούν να λάβουν την κατάλληλη χημειοθεραπεία ή
 - ενδεχομένως σε ασθενείς με μονήρεις δερματικές βλάβες.

B. Προχωρημενα Στάδια (III/IV)

- Χορηγείται χημειοθεραπεία που να περιλαμβάνει L-ασπαραγινάση με τα ακόλουθα σχήματα:
 - SMILE για ασθενείς που δύνανται να λάβουν εντατική χημειοθεραπεία.
 - Aspra-Met-Dex ή τροποποιημένο SMILE για πιο ηλικιωμένους ασθενείς ή/και με συνοσηρότητες.
 - Μονοθεραπεία με L-ασπαραγινάση ή συναφή σχήματα χωρίς ουσιωδώς μεγαλύτερη τοξικότητα σε ασθενείς που δε δύνανται να λάβουν τα ανωτέρω.
- Ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί όχι, ιδίως μάλιστα σε περιοχές υπολειμματικής νόσου που δύνανται να ακτινοβοληθούν.
- Ασθενείς που είναι επιλέξιμοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και είναι χημειοευαίσθητοι πρέπει να οδηγούνται σε αυτόλογη μεταμόσχευση.

Γ. Υποτροπιάζουσα/Ανθεκτική Νόσος

- Όπως προαναφέρθηκε, συνιστάται εντόνως η ιστολογική επιβεβαίωση των PET-θετικών ευρημάτων πριν την υιοθέτηση χημειοθεραπείας διάσωσης λόγω του κινδύνου ψευδώς θετικών στα πλαίσια φλεγμονωδών αλλοιώσεων-εξέλκωσης.
- Χορηγείται χημειοθεραπεία διάσωσης ανάλογα με το είδος της αρχικής θεραπείας και τη διάρκεια της ανταπόκρισης.
 - SMILE, εάν δεν είχε δοθεί αρχικά
 - P-GemOx ή GeLOx, εάν είχε δοθεί SMILE, ιδίως επί υποτροπής εντός έτους
 - Aspra-Met-Dex ή τροποποιημένο SMILE
- Ασθενείς επιλέξιμοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που είναι χημειοευαίσθητοι πρέπει να προωθούνται για αυτόλογη ή ακόμη και αλλογενή μεταμόσχευση.

- Πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μικρό αριθμό ασθενών με το Pembrolizumab (**off-label**), του οποίου ενδεχόμενη χορήγηση απαιτεί έγκριση από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές.

ΗΠΑΤΟΣΠΛΗΝΙΚΟ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑ

- Πρόκειται για σπάνιο υπότυπο με πτωχή πρόγνωση. Οι συνήθεις συνδυασμοί που περιέχουν ανθρακυκλίνη τύπου CHOP τυπικά οδηγούν σε βραχείες υφέσεις. Ούτε η επιλογή της θεραπείας πρώτης γραμμής ούτε αυτή της θεραπείας διάσωσης βασίζονται σε ισχυρά δεδομένα. Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί ουσιώδες συστατικό της θεραπείας όταν είναι εφικτή. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που δύνανται να χορηγηθούν είναι:
 - ICE
 - IVAC
 - HyperCVAD-MTX/Ara-C ή άλλα σχήματα τύπου ΟΛΛ
 - CHOEP ή EPOCH
- Σε ασθενείς επιλέξιμους για μεταμόσχευση (η πλειονότητα των ασθενών είναι νέοι) συνιστάται αλλογενής ή αυτόλογη μεταμόσχευση στην 1^η ύφεση.
- Σε υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο στόχος είναι η προώθηση σε αλλογενή μεταμόσχευση. Η θεραπεία διάσωσης δεν είναι προτυπωμένη και περιλαμβάνει οποιοδήποτε από τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω αλλά και τις επιλογές διάσωσης των «λεμφαδενικών» Τ-λεμφωμάτων που έχουν ήδη αναφερθεί.

Τ-ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΗΣ ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

- Πρόκειται επίσης για σπάνιο υπότυπο με πτωχή πρόγνωση. Ο συνδυασμός CHOP τυπικά οδηγεί σε πτωχά αποτελέσματα. Οι ασθενείς συχνά ευρίσκονται σε κακή φυσική κατάσταση, η οποία όμως μπορεί να βελτιωθεί με τη θεραπεία και την εντατική υποστηρικτική αγωγή, ώστε να καταστεί εφικτή η περαιτέρω εντατικοποίηση της θεραπείας. Ούτε η επιλογή της θεραπείας πρώτης γραμμής ούτε αυτή της θεραπείας διάσωσης βασίζονται σε ισχυρά δεδομένα. Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί ουσιώδες συστατικό της θεραπείας όταν είναι εφικτή. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που δύνανται να χορηγηθούν είναι:
 - IVE / MTX
 - CHOEP-14
 - HyperCVAD-MTX/Ara-C

- Σε ασθενείς επιλέξιμους για μεταμόσχευση συνιστάται αυτόλογη μεταμόσχευση στην 1^η ύφεση.
- Σε υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο στόχος είναι η προώθηση σε αλλογενή ή αυτόλογη μεταμόσχευση. Η θεραπεία διάσωσης δεν είναι προτυπωμένη και περιλαμβάνει οποιοδήποτε από τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω με βάση τη μεθοτρεξάτη αλλά και τις επιλογές διάσωσης των «λεμφαδενικών» T-λεμφωμάτων που έχουν ήδη αναφερθεί.

ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΑ T-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

Στα κυρίως λευχαιμικά T-λεμφώματα συγκαταλέγονται 4 υπότυποι, που συνιστούν διακριτές νοσολογικές οντότητες: Η T-προλεμφοκυτταρική λευχαιμία, η T-λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα, η T-λευχαιμία/λέμφωμα των ενηλίκων και η επιθετική NK λευχαιμία. Οι δύο τελευταίες οντότητες μπορεί να μην είναι πάντοτε λευχαιμικές ή/και να κυριαρχούν ιστικές εκδηλώσεις. Ειδικά η T-λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα αποτελεί συνήθως ήπιο νόσημα, ενώ πλείστες των περιπτώσεων των λοιπών υποτύπων είναι επιθετικά έως πολύ επιθετικά νεοπλάσματα. Γενικά αποτελούν πολύ σπάνια νοσήματα: Ενδεικτικά, η T-λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα που είναι και ο συχνότερος τύπος, έχει ετήσια επίπτωση <0.1 ανά 100.000 πληθυσμού.

T-ΠΡΟΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

- Αποτελεί σπανιότατο νόσημα που γενικά έχει πολύ δυσμενή πρόγνωση. Παρ' όλα αυτά κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν ηπιότερη κλινική συμπεριφορά και δε χρήζουν άμεσης έναρξης θεραπείας.
- Ενδείξεις έναρξης θεραπείας είναι οι ακόλουθες:
 - Επιδεινούμενη λεμφοκυττάρωση
 - Β-συμπτώματα
 - Συμπτωματική αναιμία/θρομβοπενία
 - Προσβολή δέρματος, πνευμόνων ή ΚΝΣ
 - Ταχεία διόγκωση σπληνός, ήπατος ή/και λεμφαδένων
- Το νόσημα είναι ανίατο με ενδεχόμενη εξαίρεση την επιτυχή αντιμετώπιση με αλλογενή μεταμόσχευση σε εξαιρετικά επιλεγμένους ασθενείς.
 - Επιλογές για τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής αποτελούν:
 - Alemtuzumab IV στη συνήθη δόση 30mg t.i.w. με κλιμάκωση την 1^η εβδομάδα. Αποτελεί τη θεραπεία εκλογής αλλά δεν είναι εμπορικά διαθέσιμο. Μπορεί να δοθεί με ειδική διαδικασία προμήθειας. Η iv χορήγηση προτιμάται της υποδορίου, η οποία δεν ήταν αποτελεσματική αλλά ήταν τοξική, όταν δοκιμάστηκε στη συγκεκριμένη ένδειξη. Πέραν των συνήθων προφυλάξεων έναντι λοιμωδών παραγόντων, θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά το υικό φορτίο του CMV λόγω του κινδύνου επανενεργοποίησης.

- Πεντοστατίνη ακολουθούμενη από Alemtuzumab
- FCM ακολουθούμενο από Alemtuzumab
- Επιλογές για υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο:
 - Οι επιλογές 1^{ης} γραμμής κατά περίπτωση
 - Μπενδαμουστίνη (**off-label**)
 - Άλλοι παράγοντες και συνδυασμοί, όπως χλωραμβουκίλη, CVP, CHOP
 - Σπληνεκτομή
- Αλλογενής μεταμόσχευση συνιστάται σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς που απαντούν στη θεραπεία.
- Πολύ πρόσφατα αναφέρθηκαν ανταποκρίσεις στο Venetoclax (**off-label**, εντελώς προκαταρκτικά δεδομένα).

T-ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΚΟΚΚΙΑ

- Αποτελεί σπάνιο νόσημα που τυπικά διατρέχει ήπια και μακρά πορεία. Συχνά επιπλέκεται με ουδετεροπενία και αναιμία, σπληνομεγαλία (20-50%) ή και Β-συμπτώματα (20-30%), ενώ στο 10-20% των ασθενών συνυπάρχει ρευματοειδής αρθρίτις. Οι περισσότεροι ασθενείς δε χρήζουν άμεσης έναρξης θεραπείας.
- Ενδείξεις έναρξης θεραπείας είναι οι ακόλουθες:
 - Βαρεία ουδετεροπενία ($<0.5 \times 10^9/L$) ή μέτρια ουδετεροπενία ($>0.5 \times 10^9/L$) με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις
 - Αναιμία με Hb <10 g/dL ή που χρήζει μεταγγίσεων ή προκαλεί συμπτώματα
 - Θρομβοπενία $<50 \times 10^9/L$
 - Συνυπάρχον αυτοάνοσο νόσημα που απαιτεί θεραπεία
 - Β-συμπτώματα
 - Συμπτωματική σπληνομεγαλία
 - Πνευμονική υπέρταση
- Οι θεραπευτικές επιλογές 1^{ης} γραμμής περιλαμβάνουν κυρίως τη χορήγηση ανοσοκαταστολής με μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφamide ή κυκλοσπορίνη. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ποικίλουν ευρέως (~50% κατά μέσο όρο) και δε διαφέρουν μεταξύ των 3 επιλογών. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται και από

την προεξάρχουσα κλινική εκδήλωση. Η θεραπεία πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 4 μήνες:

- Μεθοτρεξάτη: Χορηγείται p.o. σε δόση 10 mg/m²/εβδομάδα άπαξ εβδομαδιαίως. Προτιμάται ειδικά όταν αιτία έναρξης θεραπείας είναι η ουδετεροπενία, που αποτελεί και τη συνηθέστερη περίσταση, ή όταν υπόκειται αυτοάνοσο νόσημα. Επί καλής ανοχής η χορήγηση συνεχίζεται έως την απώλεια της ανταπόκρισης με παρακολούθηση κατά τις κατευθυντήριες οδηγίες της ρευματοειδούς αρθρίτιδος και συχνή αξιολόγηση ηπατικής λειτουργίας και πνευμόνων.
- Κυκλοφωσφαμίδη: Χορηγείται p.o. σε δόση 100 mg/ημέρα. Προτιμάται όταν αιτία έναρξης θεραπείας είναι η αναιμία, ιδιαίτερα μάλιστα η αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς (PRCA) φαίνεται όμως ότι είναι εξ' ίσου αποτελεσματική και σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Σε πρόσφατη προοπτική μελέτη η κυκλοφωσφαμίδη επέφερε συχνά υφέσεις και σε ασθενείς που προηγουμένως αστόχησε η μεθοτρεξάτη. Η διάρκεια χορήγησης προτείνεται να μην ξεπερνά τους 8-12 μήνες λόγω του κινδύνου λευχαιμογένεσης.
- Κυκλοσπορίνη: Πιθανώς είναι πιο αποτελεσματική ειδικά στους ασθενείς με HLADR-4 (1/3 των περιπτώσεων T-LGL). Διορθώνει τις κυτταροπενίες χωρίς να εξαλείφει το νεοπλασματικό κλώνο. Επί καλής ανοχής η χορήγηση συνεχίζεται έως την απώλεια της ανταπόκρισης με παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής λειτουργίας.
- Κορτικοειδή:
 - για την επείγουσα αντιμετώπιση αυτοανόσων φαινομένων και τον έλεγχο συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδος
 - μπορεί να συγχορηγηθούν με τη μεθοτρεξάτη ή την κυκλοφωσφαμίδη
 - σπανίως μπορεί να βελτιώσουν παροδικά την ουδετεροπενία
- Υποστηρικτική αγωγή:
 - Ο G-CSF είναι δραστικός όσον αφορά τη διόρθωση της ουδετεροπενίας, πράγμα ιδιαίτερος επιθυμητό επί εμφάνισης λοιμώξεων. Παρ' όλα αυτά δεν ανταποκρίνονται όλοι οι ασθενείς στον G-CSF.
 - Η ερυθροποιητίνη δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως και η αποτελεσματικότητά της είναι συζητήσιμη (off-label).
- Θεραπεία υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου: Οι παρακάτω παρατιθέμενες επιλογές αφορούν τους ασθενείς στους οποίους έχουν αστοχήσει όλες οι επιλογές 1^{ης} γραμμής:
 - Ανάλογα πουρινών: Πεντοστατίνη ή φλουνταραμπίνη ή κλαδριβίνη
 - Συνδυασμός φλουνταραμπίνης-μιτοξανδρόνης

- Alemtuzumab, με τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν στη Τα-προλεμφοκυτταρική λευχαιμία
- Σπληνεκτομή επί συμπτωματικής σπληνομεγαλίας με ή χωρίς κυτταροπενίες
- Μεταμόσχευση, αλλογενής ή αυτόλογη, σε εξαιρετικά σπάνιους και προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς (έχουν αναφερθεί 15 περιπτώσεις)

Τ-ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ/ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΩΝ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Σύμφωνα με τα κριτήρια Shimoyama του 1991 η νόσος ταξινομείται σε 4 κλινικές μορφές: Την έρπουσα (smoldering), τη χρόνια (chronic), την οξεία (acute) και τη λεμφωματική (lymphomatous). Πρόκειται για νόσημα σπανιότατο στο Δυτικό κόσμο, που οφείλεται στον ιό HTLV-1 και ενδημεί στην Ιαπωνία και την άπω Ανατολή καθώς και την Καραϊβική. Η χρόνια μορφή μπορεί να καταταγεί σε νόσο χαμηλού και υψηλού κινδύνου ανάλογα με την παρουσία ενός ή περισσοτέρων από τα παρακάτω: Υπολευκωματιναιμία, αυξημένη LDH, αυξημένη ουρία.

- **Θεραπεία 1^{ης} γραμμής:** Εξατομικεύεται ανάλογα με τον υπότυπο της νόσου. Απαιτείται προφύλαξη έναντι της P. Carinii ή/και μυκητιάσεων και screening και αντιμετώπιση πιθανής λοίμωξης από στρογγυλοειδές.
 - **Έρπουσα και χρόνια μορφή (πιθανή εξαίρεση της χρόνιας μορφής υψηλού κινδύνου)**
 - Παρακολούθηση επί ασυμπτωματικής νόσου
 - Skin-directed therapies (τύπου σπογγοειδούς μυκητίασης)
 - Συνδυασμός ζιδοβουδίνης (AZT) και ιντερφερόνης-α
 - **Οξεία μορφή (και πιθανώς χρόνια μορφή υψηλού κινδύνου)**
 - Συνδυασμός ζιδοβουδίνης (AZT) και ιντερφερόνης-α
 - Χημειοθεραπεία (CHOP, CHOP-14, CHOEP, da-EPOCH, HyperCVAD, VCAP-AMP-VECP)
 - Συνιστάται προφύλαξη ΚΝΣ
 - Αλλογενής μεταμόσχευση επί ανταπόκρισης σε επιλέξιμους ασθενείς, ιδιαιτέρως εάν υπάρχουν δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες
 - **Λεμφωματική μορφή**
 - Χημειοθεραπεία (CHOP, CHOP-14, CHOEP, da-EPOCH, HyperCVAD, VCAP-AMP-VECP)
 - Συνιστάται προφύλαξη ΚΝΣ
 - Αλλογενής μεταμόσχευση επί ανταπόκρισης σε επιλέξιμους ασθενείς

- **Θεραπεία 2^{ης} γραμμής:**
 - Έρπουσα και χρόνια μορφή (πιθανή εξαίρεση της χρόνιας μορφής υψηλού κινδύνου)
 - Χημειοθεραπεία (CHOP, CHOEP, da-EPOCH, HyperCVAD)
 - Οξεία μορφή (και πιθανώς χρόνια μορφή υψηλού κινδύνου)
 - Συνδυασμός ζιδοβουδίνης (AZT) και ιντερφερόνης-α
 - Χημειοθεραπεία με συνδυασμό που δεν έχει χορηγηθεί προηγουμένως (τα αρχικά καθώς και DHAP, ESHAP, GemOx, GDP, ICE, GVD, μπενδαμουστίνη)
 - Αλλογενής μεταμόσχευση επί ανταπόκρισης σε επιλέξιμους ασθενείς
 - Λεμφωματική μορφή
 - Χημειοθεραπεία με συνδυασμό που δεν έχει χορηγηθεί προηγουμένως (τα αρχικά καθώς και DHAP, ESHAP, GemOx, GDP, ICE, GVD, μπενδαμουστίνη)
 - Αλλογενής μεταμόσχευση επί ανταπόκρισης σε επιλέξιμους ασθενείς
- **Περαιτέρω υποτροπιάζουσα ανθεκτική νόσος:**
 - Χημειοθεραπεία με συνδυασμό που δεν έχει χορηγηθεί προηγουμένως
 - Έχουν δημοσιευθεί μελέτες με πολλούς παράγοντες που δεν είναι εγκεκριμένοι για την εν λόγω ένδειξη, όπως τριοξειδίο του αρσενικού + ιντερφερόνη-α (off-label), πραλατρεξάτη (off-label), alemtuzumab (off-label), brentuximab vedotin (off-label), bortezomib (off-label), vorinostat (off-label), ρομιδεψίνη (off-label), belinostat (off-label)
 - Αλλογενής μεταμόσχευση επί ανταπόκρισης σε επιλέξιμους ασθενείς

ΕΠΙΘΕΤΙΚΗ ΝΚ/Τ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Αποτελεί σπανιότατη οντότητα με δυσμενέστατη πρόγνωση και αυξημένη επίπτωση στην Ασία και τη Λατινική Αμερική. Οι θεραπευτικές επιλογές είναι εμπειρικές:

- Θεραπεία τύπου οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας
- SMILE και άλλοι συνδυασμοί βασιζόμενοι στην L-Asp (GeLOx κλπ)
- CHOP και συναφή
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη
CNOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη
CEOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη
CGeOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Γεμισιταμπίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη
DA-EPOCH: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Ετοποσίδη, Πρεδνιζόνη σε συνεχή έγχυση και σε κυμαινόμενες δόσεις αναλόγως της τοξικότητας
CVP: Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη
ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδνιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη
DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη
ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη
MINE: MESNA, Ιφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη, Ετοποσίδη
GN: Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη
GDP: Γκεμισιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη
GEMP: Γκεμισιταμπίνη, Μεθυλπρεδνιζολόνη, cis-Πλατίνη
GDPT: Γκεμισιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη, Θαλιδομίδη
PEGS: cis-Πλατίνη, Ετοποσίδη, Γκεμισιταμπίνη, Μεθυλπρεδνιζολόνη
GemOx: Γκεμισιταμπίνη, Οξαλιπλατίνη
P-GemOx: PEG-Ασπαραγινάση, Γκεμισιταμπίνη, Οξαλιπλατίνη
GeLOx: Γκεμισιταμπίνη, L-Ασπαραγινάση, Οξαλιπλατίνη
CEPP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη
BEAM: Καρμουςτίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη
CMED: Κυκλοφωσφαμίδη, Μεθοτρεξάτη, Ετοποσίδη, Δεξαμεθαζόνη
HiDAC : Υψηλές δόσεις Αρασυτίνης
HD-MTX : Υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης
VIPD: Ετοποσίδη, Ιφωσφαμίδη, cis-Πλατίνη, Δεξαμεθαζόνη
DeVIC: Δεξαμεθαζόνη, Ετοποσίδη, Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη
SMILE: Δεξαμεθαζόνη, Μεθοτρεξάτη, Ιφωσφαμίδη, L-Ασπαραγινάση, Ετοποσίδη
AspaMetDex: L-Ασπαραγινάση, Μεθοτρεξάτη, Δεξαμεθαζόνη
LOP: L-Ασπαραγινάση, Βινκριστίνη, Δεξαμεθαζόνη
IVAC: Ιφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Υψηλές δόσεις Αρασυτίνης
IVE / HD-MTX: Ιφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Επιρουβικίνη, Υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης
FCM: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη
FCM-Alemtuzumab: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη
AZT-IFN-α: Ζιδοβουδίνη, Ιντερφερόνη-α

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

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

I. Συνήθεις Εξετάσεις

A. Ιστολογικές εξετάσεις

1. Ιστολογική εξέταση προσβεβλημένου λεμφαδένου ή εξωλεμφαδενικού οργάνου ή, σπανίως, μυελού των οστών
2. Ανοσοϊστοχημική εξέταση των ανωτέρω
3. Οστεομυελική βιοψία (και ανοσοφαινότυπος μυελού)
4. Ανοσοφαινότυπος αίματος, ιδίως στις λευχαιμικές μορφές

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
11. Ρευματοειδής παράγων, ANA και άλλα αυτοαντισώματα επί λευχαιμίας από μεγάλα λεμφοκύτταρα με κοκκία

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 τομογραφία διαφόρων ανατομικών περιοχών
2. Υπερηχογράφημα διαφόρων ανατομικών περιοχών
3. Ενδοσκόπηση πεπτικού αναλόγως υποτύπου (ιδίως λέμφωμα τύπου εντεροπάθειας και ATLL) ή επί συμπτωμάτων
4. Απεικόνιση του σκελετού επί ATLL
5. Οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) και MRI εγκεφάλου επί ATLL, στην οξεία και τη λεμφωματική μορφή ή επί παρουσίας συμπτωμάτων σε οποιονδήποτε ιστολογικό υπότυπο.
6. Triplex φλεβικών στελεχών επί υποψίας θρόμβωσης
7. Ανίχνευση HTLV-1 με ELISA (ή Western-Blot ή PCR), ιδίως επί ATLL αλλά και σε άλλους υποτύπους για λόγους διαφορικής διάγνωσης
8. Μοριακή ανίχνευση αναδιατάξεων TCR σε επιλεγμένες περιπτώσεις
9. PCR-CMV για παρακολούθηση επανενεργοποίησης του ιού επί χορήγησης Alemtuzumab
10. Καρυότυπος μυελού επί T-προλεμφοκυτταρικής λευχαιμίας

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Συστήματα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών T-λεμφώματα. Κυρίως εφαρμόζονται στα «λεμφαδενικά T-λεμφώματα».

IPI (International Prognostic Index)

Παράγοντες Κινδύνου

- Ηλικία >60 ετών
- Στάδιο Ann Arbor III-IV
- ECOG Performance Status ≥ 2
- Αυξημένη LDH
- ≥ 2 εξωλεμφαδενικές περιοχές

Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

- 0-1 χαμηλού κινδύνου
- 2 χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου
- 3 ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου
- 4-5 υψηλού κινδύνου

International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993; 329: 987-994.

Age-adjusted IPI (International Prognostic Index): Εφαρμόζεται εντός ομοιογενών ομάδων ως προς την ηλικία (δηλ. <60 ή >60 ετών)

Παράγοντες Κινδύνου

- Στάδιο Ann Arbor III-IV
- ECOG Performance Status ≥ 2
- Αυξημένη LDH

Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

- 0 χαμηλού κινδύνου
- 1 χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου
- 2 ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου
- 3 υψηλού κινδύνου

International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993; 329: 987-994.

PIT (Prognostic Index for T-Cell Lymphomas)

Παράγοντες Κινδύνου

- Ηλικία >60 ετών
- Αυξημένη LDH
- ECOG Performance Status ≥ 2
- Διήθηση του μυελού των οστών

Προγνωστική Ταξινόμηση σε Ομάδες Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

- 0 ομάδα 1
- 1 ομάδα 2
- 2 ομάδα 3
- 3 ή 4 ομάδα 4

Gallamini A et al. Blood. 2004; 103: 2474-2479.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με λευχαιμία από μεγάλα T- λεμφοκύτταρα με κοκκία

<p>Πλήρης ύφεση*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αιμοσφαιρίνη > 12g/dL • Αιμοπετάλια >150 x 10⁹/L • Ουδετερόφιλα > 1.5 x 10⁹/L • Λεμφοκύτταρα < 4 x 10⁹/L • Φυσιολογικός αριθμός κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων με κοκκία <p>*Η πλήρης μοριακή ύφεση προϋποθέτει την εξαφάνιση του T κυτταρικού κλώνου χρησιμοποιώντας PCR</p>	<p>Μερική ύφεση</p> <ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση των παραμέτρων της γενικής αίματος που δεν πληροί τα κριτήρια πλήρους ύφεσης <p>Αστοχία της Θεραπείας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Μη επίτευξη των κριτηρίων πλήρους ύφεσης εντός 4 μηνών από την έναρξη της θεραπείας <p>Πρόοδος νόσου</p> <ul style="list-style-type: none"> • Επιδεινούμενη κυτταροπενία ή οργανομεγαλία
--	---

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία στην T- λευχαιμία/λέμφωμα ενηλίκων

Ανταπόκριση	Ορισμός	Λεμφαδένε ς	Εξωλεμφα δε- νικές μάζες	Ήπαρ/Σπλ ήν	Δέρμα	Περιφερικό αίμα	Μυελός
Πλήρης ύφεση*	Πλήρης εξαφάνιση της νόσου	κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.**	κ.φ.
Μη τεκμηριωμένη πλήρης ύφεση*	Σταθερή υπολειμματική μάζα	Ελάττωση $\geq 75\%$	Ελάττωση $\geq 75\%$	κ.φ.	κ.φ.	κ.φ.**	κ.φ.
Μερική ύφεση*	Υποχώρηση της νόσου	Ελάττωση $\geq 50\%$	Ελάττωση $\geq 50\%$	Μη αύξηση	Ελάττωση $\geq 50\%$	Ελάττωση $\geq 50\%$	Αδιάφορο ς
Σταθερή νόσος*	Μη επίτευξη ύφεσης ΚΑΙ απουσία εξέλιξης νόσου	Χωρίς μεταβολή	Χωρίς μεταβολή	Χωρίς μεταβολή	Χωρίς μεταβολή	Χωρίς μεταβολή	Χωρίς μεταβολή
Υποτροπή ή Εξελισσόμενη Νόσος	Νέες βλάβες ή αύξηση προϋπαρχουσών βλαβών	Νέοι λεμφαδένες ή αύξηση $\geq 50\%$	Νέες βλάβες ή αύξηση $\geq 50\%$	Νέα διόγκωση ή αύξηση $\geq 50\%$	Αύξηση $\geq 50\%$	Νέα εμφάνιση ή αύξηση $50\%^{***}$	Επανεμφάνιση διήθησης

*Όλα τα κριτήρια ύφεσης ή σταθερής νόσου πρέπει να πληρούνται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες

** Πλήρης ύφεση (τεκμηριωμένη και μη): Υπό την προϋπόθεση ότι τα παθολογικά κύτταρα (flower cells) είναι $< 5\%$, ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένων και των παθολογικών) οφείλει να είναι $< 4 \times 10^9/L$

***Υποτροπιάζουσα νόσος/Πρόοδος νόσου: αύξηση $\geq 50\%$ του αριθμού των παθολογικών κυττάρων (flower cells) σε σχέση με την ελάχιστη τιμή τους επί ανταπόκρισης ΚΑΙ απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (συμπεριλαμβανομένων και των παθολογικών) είναι $> 4 \times 10^9/L$

Tsukasaki K et al. J Clin Oncol 2009; 27: 453-459

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΑ ΜΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΑ Τ-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

CHOP*

Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	50mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone**	100mg ή 40mg/m ² PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

Pfreundschuh M et al. Blood. 2004; 104: 626-633

CHOEP-21*

Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Etoposide	100mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Doxorubicin	50mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone**	100mg ή 40mg/m ² PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

Pfreundschuh M et al. Blood. 2004; 104: 626-633

CHOP-14*

Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	50mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone**	100mg PO, ημέρες 1-5

G-CSF 300 mcg/ημέρα (<75 kg) ή 480 mcg/ημέρα (>75 kg) υποδορίως
ημέρες 4-12 (ή ανάπλαση μυελού)

*Επανάληψη κάθε 14 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

Pfreundschuh M et al. Blood. 2004; 104: 626-633

CHOEP-14*

Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Etoposide	100mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Doxorubicin	50mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone**	100mg ή 40mg/m ² PO, ημέρες 1-5

G-CSF 300 mcg/ημέρα (<75 kg) ή 480 mcg/ημέρα (>75 kg) υποδορίως
ημέρες 4-12 (ή ανάπλαση μυελού)

*Επανάληψη κάθε 14 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

Pfreundschuh M et al. Blood. 2004; 104: 626-633

mini CHOP*

Cyclophosphamide	400mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	25mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1 mg IV, ημέρα 1
Prednisone**	40 mg/m ² PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων,

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

Peyrade F et al. Lancet Oncology 2011; 12: 460-468

CEOP*

Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Etoposide	50mg/m ² IV, ημέρα 1 και 100mg/m ² PO, ημέρες 2 και 3
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων

Mocia A et al. Blood 2009; 114: 408(abstract)

CGeOP*

Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Gemcitabine**	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων

**Αύξηση σε 875 mg/m² IV στο 2^ο κύκλο και 1000 mg/m² IV στον 3^ο και τους επόμενους 3, εφ' όσον δεν υπάρχει μη αποδεκτή τοξικότητα. Υποστήριξη με G-CSF από ημέρα +9

Fields PA et al. J Clin Oncol 2013; 32: 282-287

CNOP* (αποτελεσματικότητα πιθανώς υποδεέστερη του R-CHOP)

Mitixantrone	8-10 mg/m ² IV, ημέρα 1
Etoposide	50mg/m ² IV, ημέρα 1 και 100mg/m ² PO, ημέρες 2 και 3
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων

DA-EPOCH*

Etoposide	50mg/m ² /ημέρα IV, ημέρες 1-4 σε συνεχή 96ωρη έγχυση
Doxorubicin	10mg/m ² /ημέρα IV, ημέρες 1-4 σε συνεχή 96ωρη έγχυση
Vincristine	0,4mg/m ² /ημέρα IV, ημέρες 1-4 σε συνεχή 96ωρη έγχυση
Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 5
Prednisone	60mg/m ² PO x 2 (δύο φορές ημερησίως), ημέρες 1-5
G-CSF	5 μg/ημέρα υποδορίως, από ημέρα έως ότου ουδετερόφιλα 5.0x10 ⁹ /L μετά το ναδίρ

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων. Χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής. Η αγωγή χορηγείται την προβλεπόμενη ημέρα εάν τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια είναι τουλάχιστον 1.0x10⁹/L και 100x10⁹/L αντίστοιχα

Τροποποίηση των δόσεων αναλόγως της αιματολογικής τοξικότητας. Λεπτομερείς οδηγίες επ' αυτών στα παρατιθέμενα άρθρα και τα παραρτήματά τους και τον πίνακα που ακολουθεί

Dunleavy K, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 1408-1416

Wilson WH, et al. *Blood* 2002; 99: 2685-2693

Nadir measurements*	Dose-adjustment†
If Nadir ANC at least $0.5 \times 10^9/L$	20% increase in etoposide, doxorubicin, and cyclophosphamide above last cycle
If Nadir ANC less than $0.5 \times 10^9/L$ on 1 or 2 measurements	Same dose(s) as last cycle
If Nadir ANC less than $0.5 \times 10^9/L$ on at least 3 measurements	20% decrease in etoposide, doxorubicin, and cyclophosphamide below last cycle
Or	
If Nadir platelet count less than $25 \times 10^9/L$ on 1 measurement	20% decrease in etoposide, doxorubicin, and cyclophosphamide below last cycle

*Measurements of ANC and platelet nadir are based on twice weekly CBC only.

†Dose adjustments above starting dose level (level 1) apply to etoposide, doxorubicin and cyclophosphamide. Dose adjustments below starting dose level (level 1) apply to cyclophosphamide only.

ESHAP*

Etoposide	40 mg/m ² , ημέρες 1-4
Cisplatin	25 mg/m ² (συνεχής 24ωρη έγχυση), ημέρες 1-4
Methylprednisolone	250 ή 500 mg IV, ημέρες 1-4 ή 1-5
Cytarabine	2000 mg/m ² IV, ημέρα 5

*Επανάληψη κάθε 21-28 ημέρες. Χορήγηση έως 3-4 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF

Labrador J et al. *Ann Hematol.* 2014; 93: 1745-1753.

Martinez C et al. *Br J Haematol.* 2016; 174: 859-867.

DHAP*

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 2-4 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF

Gisselbrecht C et al. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4184-4190

ICE* (ανά 3 εβδομάδες)

Ifosfamide	5000 mg/m ² IV ημέρα 2, σε 24ωρη έγχυση, με ισόποση Mesna (24ωρη)
Carboplatin	AUC mg IV, ημέρα 2, [AUC = 5x(CrCl+25), max 800 mg]
Etoposide	100 mg/m ² IV, ημέρες 1-3

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 2-4 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF
Gisselbrecht C et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 4184-4190

ICE* (ανά 2 εβδομάδες)

Ifosfamide	5000 mg/m ² IV, ημέρα 2, σε 24ωρη έγχυση, με ισόποση Mesna (24ωρη),
Carboplatin	AUC mg IV, ημέρα 2, [AUC = 5x(CrCl+25), max 800 mg]
Etoposide	100 mg/m ² IV, ημέρες 1-3

*Επανάληψη κάθε 2 εβδομάδες. Χορήγηση 2-3 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF, ημέρες 5-12
Kewalramani T et al. Blood 2004; 103: 3846-3688

MINE*

Mesna	1330 mg/m ² IV (1 h), ημ. 1-3 και 500 mg PO 4 h μετά την ιφωσφαμίδα
Ifosfamide	1330 mg/m ² IV (1 h), ημέρες 1-3
Mitoxantrone	8 mg/m ² IV, ημέρα 1
Etoposide	65 mg/m ² IV, ημέρες 1-3

* Επανάληψη κάθε 21-28 ημέρες. Υποστηρικτική χορήγηση G-CSF
Rodriguez MA et al. Ann Oncol 1995; 6: 609-611

GDP*

Gemcitabine	1000mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Dexamethasone	40mg PO, ημέρες 1-4
Cisplatin	75mg/m ² IV, ημέρα 1

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, Χορήγηση έως 6 κύκλων
Crump M et al. J Clin Oncol.2014; 32: 3490-3496

GEMP*

Gemcitabine	1000mg/m ² IV, ημέρες 1, 8 και 15
Methylprednisolone	1 g IV, ημέρες 1-5
Cisplatin	100 mg/m ² IV, ημέρα 15

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες.

Gleeson M, et al. Hematol Oncol. 2017; 35 (Suppl.2): 75 (abstract 64)

GDPT*

Gemcitabine	800mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Prednisone	60 mg/m ² PO, ημέρες 1-5
Cisplatin	25 mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Thalidomide	200 mg PO, συνεχώς έως το πέρας της χημειοθεραπείας

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες.

Li L, et al. Blood. 2016; 128: 2989 (abstract)

PEGS*

Cisplatin	25 mg/m ² IV, ημέρες 1-4
Etoposide	40 mg/m ² IV, ημέρες 1-4
Gemcitabine	1000mg/m ² IV, ημέρα 1
Methylprednisone	250 mg IV, ημέρες 1-4

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Μέγιστος αριθμός 6 κύκλων. Επί σοβαρής τοξικότητας ελάττωση δόσεων κατά 50% ή/και διεύρυνση μεσοδιαστημάτων σε 28 ημέρες

Mahadevan D, et al. Cancer. 2013; 15: 371-379

CMED*

Cyclophosphamide	2000 mg/m ² IV, ημέρα 1
Methotrexate	300 mg/m ² IV, ημέρα 1
Leucovorin	15 mg IV, κάθε 6 h για 12 δόσεις (έναρξη 24 h μετά τη μεθοτρεξάτη)
Etoposide	400 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 2
Dexamethasone	20 mg/m ² PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 14 ημέρες. Μέγιστος αριθμός 6 κύκλων.

Aviles A, et al. Med Oncol. 2008; 25: 360-364

Gemcitabine*

Gemcitabine	1200mg/m ² IV, ημέρες 1, 8 και 15
-------------	--

*Επανάληψη κάθε 28ημέρες. Χορήγηση 3-6 κύκλων

Zinzani Pl et al. Ann Oncol. 2010; 21: 860-863

GN*(ενδεικτικές δόσεις και πρόγραμμα – υπάρχουν πολλές παραλλαγές)

Vinorelbine	25 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Gemcitabine	1000 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
G-CSF	5 µg/kg υποδορίως, ημέρες 2-7

* Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων
Spencer A et al. Intern Med J 2007; 37: 760-766

GemOx*

Gemcitabine	1000 mg/m ² IV, ημέρα 1
Oxaliplatin	100 mg/m ² IV, ημέρα 1

* Επανάληψη κάθε 15 ημέρες. Χορήγηση 8 κύκλων
Mounier N et al. Haematologica 2013; 98: 1726-1731

Bendamustine* (T-λεμφώματα γενικώς)

Bendamustine	120 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 2
--------------	--

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων
Damaj G, et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 104-110

Bendamustine* (T-Προλεμφοκυτταρική Λευχαιμία)

Bendamustine	70-120 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 2
--------------	---

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων. Διάμεση δόση στη σχετική δημοσίευση: 100 mg/m²
Herbaux C, et al. Br J Haematol. 2015; 168: 916-919

CEPP*

Cyclophosphamide**	600 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Etoposide***	70 mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Procarbazine	60 mg/m ² PO, ημέρες 1-10
Prednisone	60 mg/m ² PO, ημέρες 1-10

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες, χορήγηση 8 κύκλων
**Αύξηση κατά 50 mg/m² επί καλής ανοχής
***Αύξηση κατά 15 mg/m² επί καλής ανοχής
Chao NJ et al., Blood. 1990 ;76: 1293-1298

Bretuximab vedotin*

Bretuximab vedotin 1.8 mg/kg IV, μέγιστη δόση 180 mg

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 16 κύκλων
Pro B, et al. Blood. 2017; 130: 2709-2717

HYPER – CVAD***ΣΚΕΛΟΣ Α**

Dexamethasone	40mg IV, ημέρες 1-4 και 11-14
Cyclophosphamide	300mg/m ² IV(3 h) x 2 ημερησίως, ημέρες 1-3
MESNA	Ίδια συνολική δόση με Cyclophosphamide, συνεχής έγχυση, έναρξη ταυτόχρονα και λήξη 6 h μετά τη λήξη της Cycloph/de
Doxorubicin	50 mg/m ² IV, ημέρα 4 ή 16.66 mg/m ² IV ημερησίως σε συνεχή έγχυση, ημέρες 4-6
Vincristine	2mg IV, ημέρες 4 και 11
Methotrexate	12.5mg IT, ημέρα 2
Cytarabine	40mg IT, ημέρα 8

ΣΚΕΛΟΣ Β

Methotrexate	200mg/m ² IV (2 h) και κατόπιν 800mg/m ² IV (22 h) , ημέρα 1
Leucovorin	Διάσωση όπως περιγράφεται στη σχετική βιβλιογραφία
Cytarabine**	3 g/m ² x 2 ημερησίως IV, ημέρες 2 και 3
Methylprednisolone	50 mg IV x2 ημερησίως, ημέρες 1-3

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 3 κύκλων. Χορήγηση G-CSF από την επομένη του πέρατος της χημειοθεραπείας. Προφυλάξεις έναντι λοιμογόνων παραγόντων περιγράφονται λεπτομερώς στο κείμενο της βιβλιογραφικής παραπομπής

**Ελάττωση σε 1 g/m² x 2 ημερησίως IV, ημέρες 2 και 3 σε άτομα 60 ετών ή μεγαλύτερα. Άλλες απαιτούμενες τροποποιήσεις δόσεων (νεφρική λειτουργία, επίπεδα μεθοτρεξάτης, χολερυθρίνη κλπ) περιγράφονται λεπτομερώς στο κείμενο της βιβλιογραφικής παραπομπής
Kantarjian HM et al. J Clin Oncol. 2000; 18: 547-561
Romaguera JE et al. J Clin Oncol. 2005; 23: 7013-7023

VIPD

Προηγείται αρχικά έφοδος με Cisplatin 30mg/m² IV μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες και ακτινοθεραπεία 40 Gy σε ημερήσια δόση 1.8-2 Gy.

3-5 εβδομάδες μετά το πέρας ακτινοθεραπείας ακολουθεί το VIPD*:

Etoposide	100 mg/m ² IV (90 min), ημέρες 1-3
-----------	---

Ifosfamide	1.2 g/m ² IV (1 h), ημέρες 1-3
------------	---

Mesna	240 mg/m ² IV (15 min), ημέρες 1-3
-------	---

Cisplatin	33 mg/m ² IV (1 h), ημέρες 1-3
-----------	---

Dexamethasone	40mg IV ή PO, ημέρες 1-4
---------------	--------------------------

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 3 κύκλων
Kim SJ et al. J Clin Oncol. 2009 Dec 10;27(35):6027-32

DeVIC*

Dexamethasone	40 mg IV, ημέρες 1-3
Etoposide	67 mg/m ² IV (2 h), ημέρες 1-3
Ifosfamide	1 g/m ² IV (3 h), ημέρες 1-3
Mesna	1 g/m ² IV, ημέρες 1-3
Carboplatin	200 mg/m ² IV (30 min), ημέρα 1

Παράλληλα χορηγείται RT σε δόση 50 Gy για το στάδιο ΙΕ και 50.4 Gy για το στάδιο ΙΙΕ σε ημερήσιες δόσεις 2 Gy και 1.8 Gy αντίστοιχα.

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 3 κύκλων
Yamaguchi M, et al. J Clin Oncol. 2009; 27: 5594-5600

SMILE,****

Methotrexate	2 g/m ² IV (έγχυση 6 h), ημέρα 1
Leucovorin	15 mg IV x 4 IV ή PO (ανά 6 h), 24h μετά τη λήξη της methotrexate, ημέρες 2-4
Ifosfamide	1.5 g/m ² IV, ημέρες 2-4
MESNA	300mg/m ² x3 ημερησίως IV, ημέρες 2-4
Dexamethasone	40mg IV ή PO, ημέρες 2-4
Etoposide	100mg/m ² IV, ημέρες 2-4
L-asparaginase (E. coli)	6000U/m ² IV, ημέρες 8,10,12,14,16,18 και 20

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 2-6 κύκλων. Προφυλακτική χορήγηση G-CSF από την ημέρα 6 έως τα λευκά να ξεπεράσουν τα 5x10⁹/L

**Χορηγείται σε ασθενείς <70 ετών κατάλληλα να λάβουν εντατική χημειοθεραπεία
Yamaguchi M et al. J Clin Oncol. 2011; 29: 4410-4416

Modified SMILE (1^η έκδοση)*,**

Methotrexate	2 g/m ² IV (έγχυση 6 h), ημέρα 1
Leucovorin	15 mg IV x 4 IV ή PO (ανά 6 h), 24h μετά τη λήξη της methotrexate, ημέρες 2-4
Ifosfamide	1.5 g/m ² IV, ημέρες 2-4
MESNA	300mg/m ² x3 ημερησίως IV, ημέρες 2-4
Dexamethasone	40mg IV ή PO, ημέρες 2-4
Etoposide	100mg/m ² IV, ημέρες 2-4
PEG-asparaginase	2000-2500 U/m ² IV, ημέρα 8

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 2-6 κύκλων. Προφυλακτική χορήγηση G-CSF από την ημέρα 6 έως τα λευκά να ξεπεράσουν τα 5x10⁹/L

**Χορηγείται σε ασθενείς <70 ετών κατάλληλα να λάβουν εντατική χημειοθεραπεία
Lunning M et al. Clin Lymphoma Myel Leuk. 2014; 14: S143-S144

Modified SMILE (2^η έκδοση)

Methotrexate	1.5 g/m ² IV (έγχυση 6 h), ημέρα 1 – ΕΝΑΡΞΗ ΑΠΟ ΤΟ 2 ^ο ΚΥΚΛΟ
Leucovorin	20 mg/m ² IV x 6 IM (ανά 6 h), 24h μετά τη λήξη της methotrexate, ημέρες 1-2 – ΕΝΑΡΞΗ ΑΠΟ ΤΟ 2 ^ο ΚΥΚΛΟ
Ifosfamide	1.2 g/m ² IV, ημέρες 1-3
MESNA	300mg/m ² x3 ημερησίως IV, ημέρες 1-3
Dexamethasone	15 mg/m ² IV ή PO, ημέρες 1-5
Etoposide	60mg/m ² IV, ημέρες 1-5
PEG-asparaginase	2500 U/m ² IM, ημέρα 8

Yang L et al. Med Oncol. 2013; 30: 720-72

AspaMetDex*

L-Asparaginase (E. Coli) 6000 U/m² IM, ημέρες 2, 4, 6 και 8

Methotrexate** 3 g/m² IV, ημέρα 1

Dexamethasone** 40mg PO, ημέρες 1-4

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων. Μετά τους 3 κύκλους μπορεί να ακολουθήσει ακτινοβολήση ή μεγαθεραπεία και μεταμόσχευση.

**Οι δόσεις ελαττώνονται σε 2 g/m² IV και 20mg PO αντίστοιχα σε ασθενείς >70 ετών
Jaccard A et al. Blood. 2011; 117: 1834-1839

LOP*

L-Asparaginase 6000U/m² IV, ημέρες 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13

Vincristine 1.4 mg/m² IV, ημέρες 1 και 8 (μέγιστη δόση 2 mg)

Dexamethasone 10mg IV, ημέρες 1-7

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων ακολουθούμενων από RT για το στάδιο ΙΙΕ
Huang L et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017 Mar;17(3):152-158.

PGemOx*

Gemcitabine 800 mg/m² IV, ημέρες 1 και 8

Oxaliplatin 100 mg/m² IV, ημέρα 1

PEG-Asparaginase 2500 U/m² IM, ημέρα 1

* Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων με ενδιάμεση RT
Bi XW et al. Ann Hematol. 2015; 94: 1525-1533

GeLOx*

Gemcitabine 1000 mg/m² IV, ημέρες 1 και 8

Oxaliplatin 130 mg/m² IV, ημέρα 1

L-Asparaginase 6000 U/m² IV, ημέρες 1-7

* Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4-6 κύκλων με ενδιάμεση RT
Wang L et al. Cancer. 2013; 119: 348-355

Pembrolizumab*

Pembrolizumab 2 mg/kg IV

* Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Περιορισμένη εμπειρία – διάρκεια ασαφής
Kwong YL, et al. Blood. 2017; 129: 2437-2442

IVAC*Ifosfamide 1.5 g/m² IV, ημέρες 1-5MESNA 300 mg/m² IV μαζί με Ifosfamide και 600 mg/m² IV (8 h), ημέρες 1-5Etoposide 60 mg/m² IV, ημέρες 1-5Cytarabine 2 g/m² IV x2 ημερησίως, ημέρες 1-2 (4 δόσεις)

Methotrexate 12.5 mg IT, ημέρα 5

*Χορήγηση του επομένου κύκλου το ταχύτερον μετά την ανάπλαση του μυελού.
<http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/42929/1.28%20codox-m-ivac%20version%202.1%20feb09.pdf>

IVE / HD-MTX*

Προτάσσεται ένας κύκλος κλασσικού CHOP. Ακολουθούν, αρχόμενοι την ημέρα 21, 3 κύκλοι IVE εναλλασσόμενοι με 3 κύκλους HD-MTX.

Οι 3 κύκλοι IVE ξεκινούν τις ημέρες 21, 49 και 77. Μετά το 2^ο ή 3^ο κύκλο διενεργείται συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Ο συνδυασμός IVE χορηγείται ως εξής:

Ifosfamide 3 g/m² IV, ημέρες 1-3Epirubicin 50 mg/m² IV, ημέρα 1Etoposide 200 mg/m² IV, ημέρες 1-3

Οι 3 κύκλοι HD-MTX ξεκινούν τις ημέρες 42, 70 και 98 ως εξής:

Methotrexate 1.5 g/m² IV, ημέρα 1 και διάσωση με Leucovorin κατά τους συνηθείς τρόπους

*Η στρατηγική αυτή καταλήγει σε μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση, όπως περιγράφεται στη σχετική βιβλιογραφική παραπομπή.
Sieniawski M et al. Blood. 2010; 115: 3664-3670

Pentostatin*(κυρίως T-PLL, T-LGL)

Pentostatin 4mg/m² IV, εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες και ακολούθως ανά 2 εβδομάδες έως τη μέγιστη ανταπόκριση ή 14 συνολικά εγχύσεις

Merceica J et al. J Clin Oncol. 1994; 12: 2588-2593

Pentostatin-Alemtuzumab*

Pentostatin 4mg/m² IV, εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες και ακολούθως ανά 2 εβδομάδες έως τη μέγιστη ανταπόκριση ή 14 συνολικά εγχύσεις

Alemtuzumab 30 mg t.i.w. (3, 10, 30 την 1^η εβδομάδα) έως τη μέγιστη ανταπόκριση ή συνολικά 3 μήνες

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων
Ravandi F, et al. J Clin Oncol. 2009; 27: 5425-5430

FCM*

Fludarabine 25 mg/m²IV, ημέρες 1-3

Cyclophosphamide 200 mg/m²IV, ημέρες 1-3

Mitoxantrone 8 mg/m²IV, ημέρα 1

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων
Hopfinger G et al. Cancer. 2013; 119: 2258-2267

FCM και Alemtuzumab

Fludarabine* 25 mg/m²IV, ημέρες 1-3

Cyclophosphamide* 200 mg/m²IV, ημέρες 1-3

Mitoxantrone* 8 mg/m²IV, ημέρα 1

Alemtuzumab 30 mg t.i.w. (3, 10, 30 την 1^η εβδομάδα) για 12 εβδομάδες, με έναρξη 1-3 εβδομάδες μετά τη συμπλήρωση FCM x4 ή αμέσως μετά από FCM x2, επί μη ανταπόκρισης

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων
Hopfinger G et al. Cancer. 2013; 119: 2258-2267

AZT+Ιντερφερόνη-α σε υψηλές δόσεις

AZT	300mg PO x 3 καθημερινά (συνήθως τιτλοποιείται μετά από 1 μήνα σε 300mg PO x 2)
Ιντερφερόνη-α	5-6 MU/m ² υποδορίως καθημερινά (συνήθως τιτλοποιείται μετά από 1 μήνα σε 3-5 MU υποδορίως καθημερινά ή PEG-IFN 1.5 µg/kg εβδομαδιαίως)

Bazarbachi A, et al. Blood. 2011; 118: 1736-1745

VCAP - AMP - VECF*

Vincristine	1 mg/m ² IV, ημέρα 1 (max 2 mg)
Cyclophosphamide	350mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	40mg/m ² IV, ημέρα 1
Prednisone	40mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	30mg/m ² IV, ημέρα 8
Ranimustine	60mg/m ² IV, ημέρα 8
Prednisone	40mg/m ² IV, ημέρα 8
Vindesine	2.4 mg/m ² IV, ημέρα 15
Etoposide	100 mg/m ² IV, ημέρες 15-17
Carboplatin	250 mg/m ² IV, ημέρα 15
Prednisolone	40 mg/m ² IV, ημέρες 15-17
Cytarabine**	40mg IT, στον 1 ^ο , 3 ^ο και 5 ^ο κύκλο,
Prednisone**	10mg IT, ημέρα 1 στον 1 ^ο , 3 ^ο και 5 ^ο κύκλο
Methotrexate**	15mg IT, ημέρα 1 στον 1 ^ο , 3 ^ο και 5 ^ο κύκλο

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

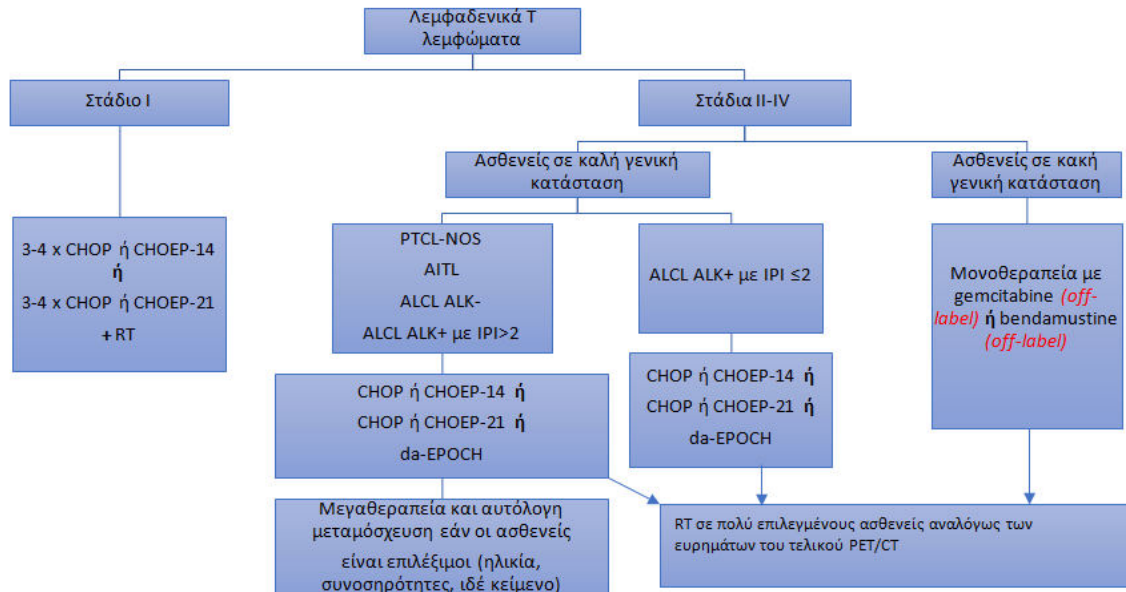
**Οι ενδορραχιαίες εγχύσεις χορηγούνται όταν τα PLTs έχουν ανακάμψει σε >70x10⁹/L και εντός 2 ημερών πριν τον επόμενο κύκλο

Tsukasaki K et al. J Clin Oncol. 2007; 25: 5458-6464

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ T- ΜΗ-ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ (ΠΛΗΝ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ)

ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΑ T-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

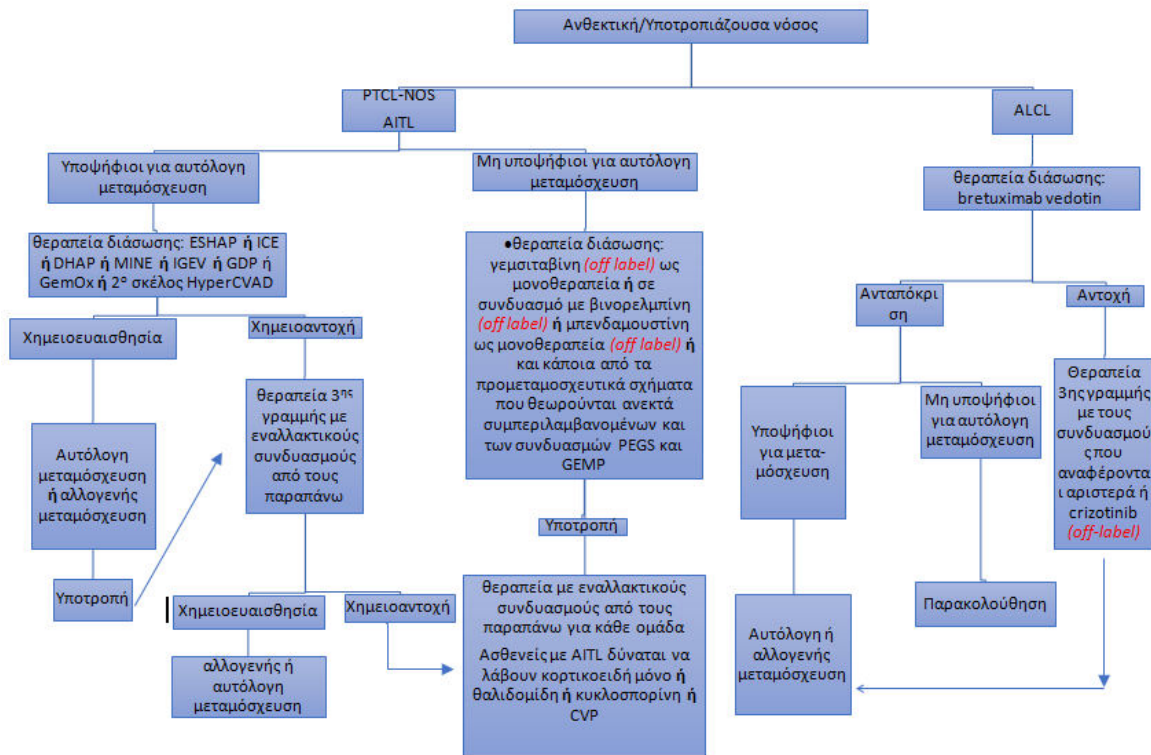
Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ*,**



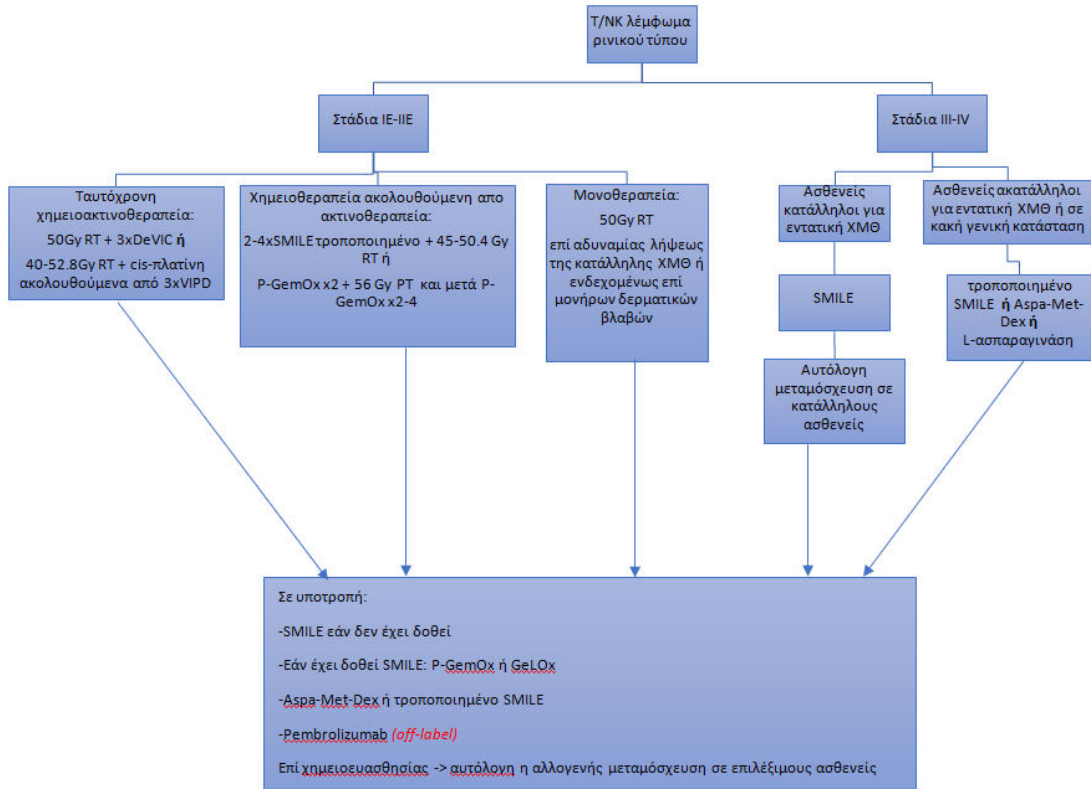
*Σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (>80 ετών) δύναται να χορηγηθεί CHOP με ελαττωμένες δόσεις κυταροστατικών. Ενδεικτικά συνιστάται το mini-CHOP

**Εάν αντενδείκνυται η ανθρακυκλίνη: Υποκατάσταση δοξορουβικίνης με ετοποσίδη ή γεμισταβίνη (off label). Η υποκατάσταση της δοξορουβικίνης με μιτοξανδρόνη μπορεί να γίνει σε ασθενείς με σημαντικό υποκείμενο καρδιακό νόσημα αλλά όχι απόλυτη αντένδειξη χορήγησης ανθρακυκλίνης.

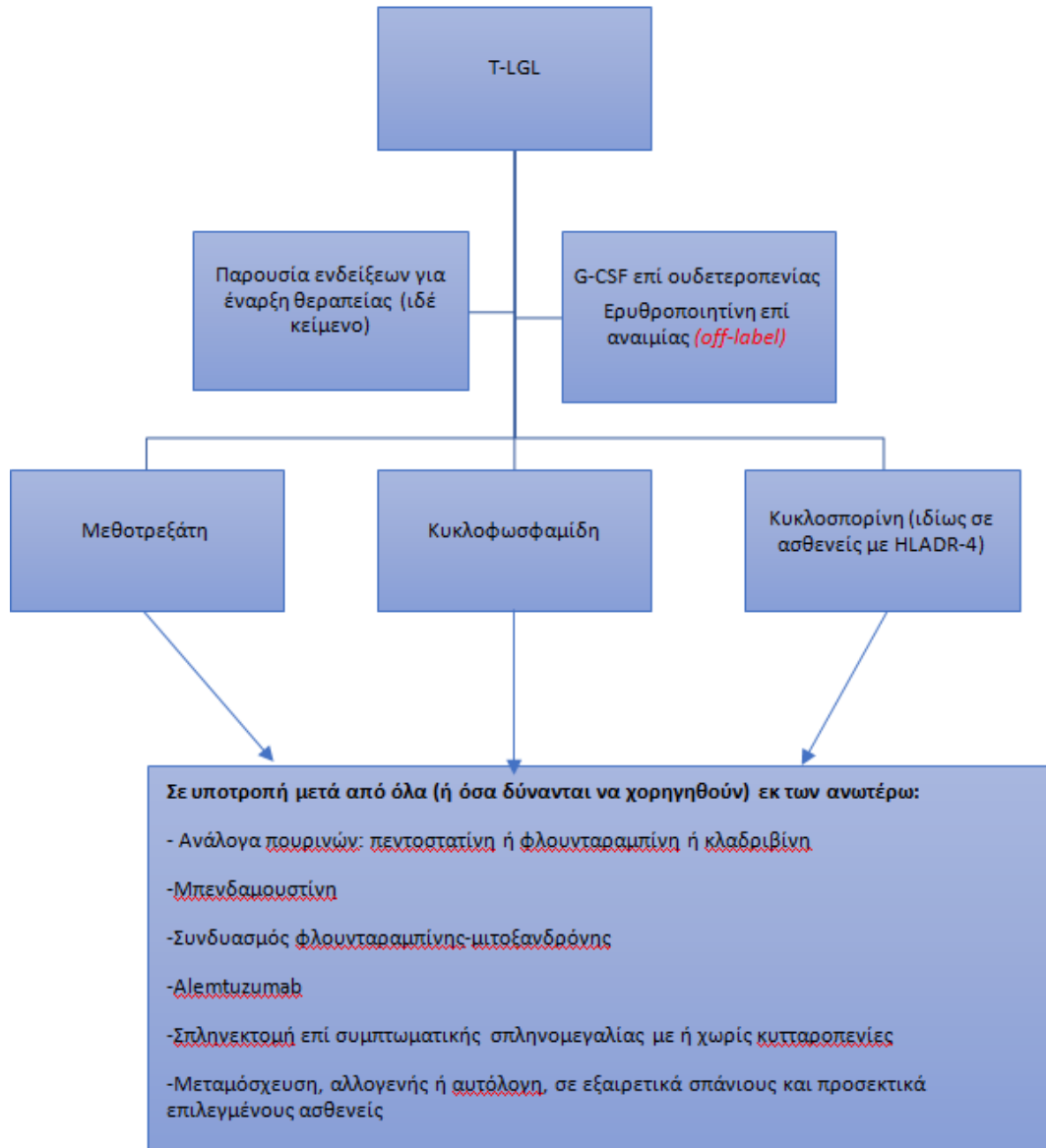
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ / ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΝΟΣΟΥ



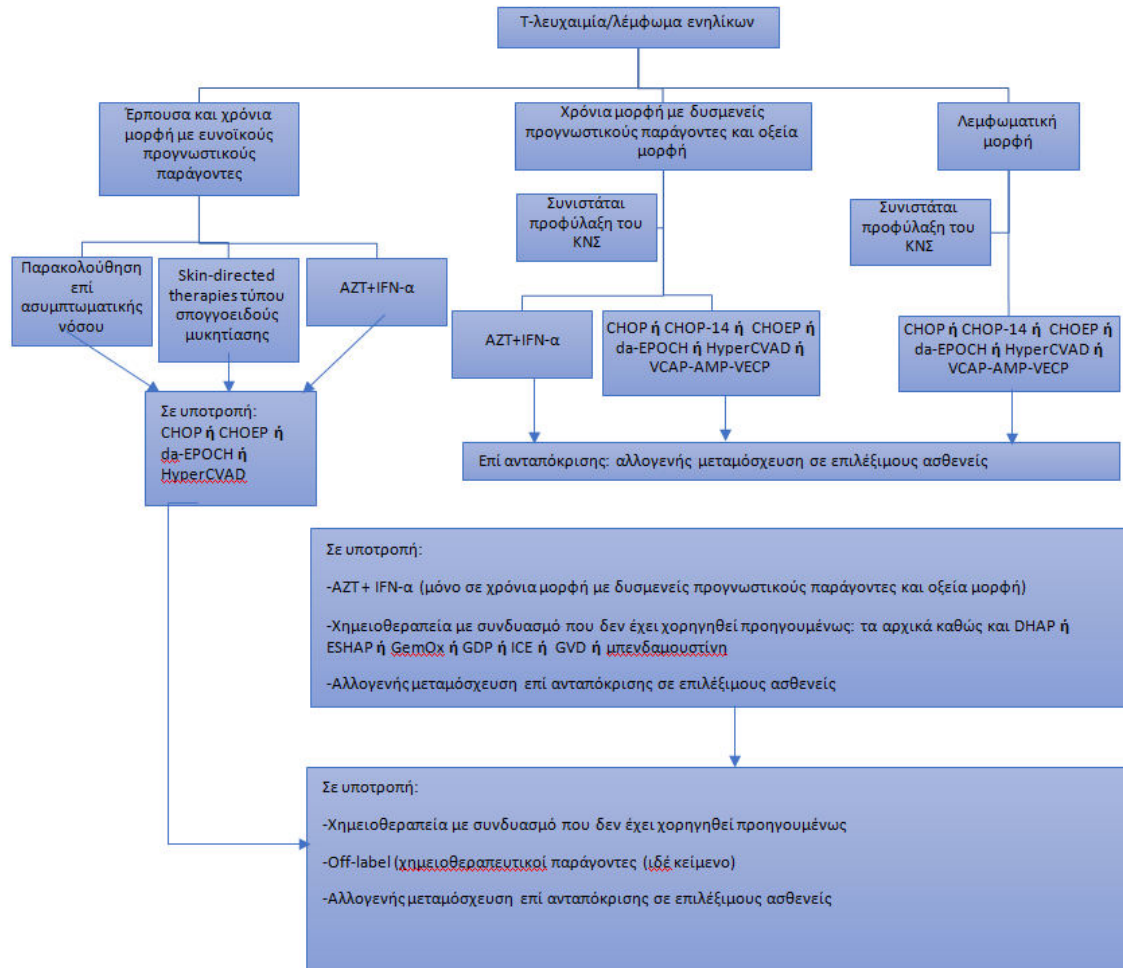
ΕΞΩΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ Τ/ΝΚ-ΛΕΜΦΩΜΑ ΡΙΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ



T-ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΚΟΚΚΙΑ



T-ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ/ΛΕΜΦΩΜΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (ATLL)



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-cell lymphomas. Version 4.2018, May 14, 2018.
3. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 (Suppl 5): v108-115.
4. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Hamadani M, Reimer P, Gisselbrecht C, et al. Clinical practice recommendations on indication and timing of hematopoietic cell transplantation in mature T cell and NK/T cell lymphomas: An international collaborative effort on behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23: 1826-1838.
5. Angelopoulou MK, Asimakopoulos J, Konstandinou I, Vassilakopoulos TP, Tsourouflis G, Siakantaris MP, et al. Progress in treatment of nodal peripheral T-cell lymphomas. *Clinics of Oncology* (in press).
6. Angelopoulou MK, Vlachou FJ, Kechagias DT. Peripheral T-cell lymphomas. In: *PET/CT in Lymphomas: A case-based Atlas.* Gouliamos AD, Andreou JA, Kosmidis PA (eds.), Vassilakopoulos TP, Prassopoulos V, Vrakidou E (collab. eds.). Springer International Publishing Switzerland, Chapter 6, pp. 111-171, 2016.
7. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron Emission Tomography-Guided therapy of Aggressive non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018 May 11;JCO2017768093. doi: 10.1200/JCO.2017.76.8093.
8. Huttman A, Müller SP, Rekowski J, Hertenstein B, Franzius C, Franzke A, et al. Positron emission tomography (PET) guided therapy of aggressive lymphomas – Interim PET-based outcome prediction and treatment changes in patients with T cell lymphomas participating in the PETAL trial. *Blood.* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2016; 128: Abstract 185.
9. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood.* 2004; 103: 2474-2479.
10. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004; 104: 626-633.
11. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* 2004; 104: 634-641.
12. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010; 116: 3418-3425.
13. Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, d'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol.* 2017; 178: 739-746.

14. Mahadevan D, Unger JM, Spier CM, Persky DO, Young F, LeBlanc M et al. Phase II trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma. SWOG study S0350. *Cancer*. 2013; 15: 371-379.
15. Gleeson M, Pedkitt C, To YM, Edwards L, Chau I, Johnson P, et al. CHOP versus GEM-P in the first-line treatment of T-cell lymphoma (PTCL): Initial results of the UK NRCI phase II randomized chemo-T trial. *Hematol Oncol*. 2017; 35 (Suppl.2): 75 (abstract 64).
16. Li L, Duan W, Young KH, Li Z, Zhang L, Fu X, et al. GDPT versus CHOP in newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma: A prospective randomized controlled, open-label study (No. NCT 01664975). *Blood*. 2016; 128: 2989 (abstract).
17. Aviles A, Castaneda C, Neri N, Cleto S, Talavera A, González M et al. Results of a phase III clinical trial: CHOP versus CMED in peripheral T-cell lymphoma unspecified. *Med Oncol*. 2008; 25: 360-364.
18. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemester FB, McLaughlin P, Romaguera JE, Swan F, et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol*. 1995; 6: 609-611.
19. Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome. *Ann Oncol*. 2010; 21: 860-863.
20. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, Cartron G, Choufi B, Gyan E, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 104-110.
21. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 547-561.
22. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, Pro B, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7013-7023.
23. Pro B, Advani RH, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in Patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017; 130: 2709-2717.
24. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 631-636.
25. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, Portlock C, Moskowitz CH, Sarasohn D et al. Phase II-I-II study of two different doses and schedules of pralatrexate, a high-affinity substrate for the reduced folate carrier, in patients with relapsed or refractory lymphoma reveals marked activity in T-cell malignancies. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4357-4364.
26. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5594-5600.
27. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Kim CY, Suh C, Huh J, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed stage IE to IIE, nasal extranodal NK/T-cell lymphoma: Consortium for improving survival of lymphoma study. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6027-6032.

28. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 4044-4046.
29. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5594-5600.
30. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, Maeda Y, Hashimoto C, Suh C, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4410-4416.
31. Kwong YL, Kim WS, Lim ST. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asian Lymphoma Study Group. *Blood.* 2012; 120: 2973-2980.
32. Yang L, Liu H, Xu XH, Wang XF, Huang HM, Shi WY, et al. Retrospective study of modified SMILE chemotherapy for advanced-stage, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma, nasal type. *Med Oncol.* 2013; 30: 720.
33. Lunning M, Parner E, Maragulia J, et al. Modified SMILE (mSMILE) is active in the treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A single center US experience. *Clin Lymphoma Myel Leuk.* 2014; 14: S143-S144.
34. Jaccard A, Gachard N, Marin B, Rogez S, Audrain M, Suarez F, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood.* 2011; 117: 1834-1839.
35. Huang L, Yuan B, Wu H, Chu H, Liu Y, Wu S, et al. Comparative Study of L-Asparaginase-Based LOP Regimen Over CHOP Regimen Before Radiotherapy for Stage IIE Extranodal Nasal Type NK/T Cell Lymphoma: A Study of 2 Centers. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17: 152-158.
36. Wang L, Wang ZH, Chen XQ, Li YJ, Wang KF, Xia YF, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer.* 2013; 119: 348-355.
37. Wang L, Wang ZH, Chen XQ, Wang KF, Huang HQ, Xia ZJ. First-line combination of GELOX followed by radiation therapy for patients with stage IE/IIE ENKTL: An updated analysis with long-term follow-up. *Oncol Lett.* 2015; 10: 1036-1040.
38. Bi XW, Xia Y, Zhang WW, Sun P, Liu PP, Wang Y, et al. Radiotherapy and PGEMOX/GELOX regimen improved prognosis in elderly patients with early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2015; 94: 1525-1533.
39. Kwong YL, Chan TSY, Tan D, Kim SJ, Poon LM, Mow B, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing L-asparaginase. *Blood.* 2017; 129: 2437-2442.
40. Falchook GS, Vega F, Dang NH, Samaniego F, Rodriguez MA, Champlin RE, Hosing C, Verstovsek S, Pro B. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol.* 2009; 20: 1080-1085.
41. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood.* 2010; 115: 3664-3670. a

42. Sud A, Dearden C. T-cell prolymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017; 31: 273-283.
43. Jain P, Aoki E, Keating M, Wierda WG, O'Brien S, Gonzalez GN, et al. Characteristics, outcomes, prognostic factors and treatment of patients with T-cell prolymphocytic leukemia (T-PLL). *Ann Oncol.* 2017; 28: 1554-1559.
44. Dearden CE, Matutes E, Cazin B, Tjønnfjord GE, Parreira A, Nomdedeu B et al. High remission rate in T-cell prolymphocytic leukemia with Campath-1H. *Blood.* 2001; 98: 1721-1726.
45. Dearden CE, Khot A, Else M, Hamblin M, Grand E, Roy A, et al. Alemtuzumab therapy in T-cell prolymphocytic leukemia: comparing efficacy in a series treated intravenously and a study piloting the subcutaneous route. *Blood.* 2011; 118: 5799-5802.
46. Mercieca J, Matutes E, Dearden C, MacLennan K, Catovsky D. The role of pentostatin in the treatment of T-cell malignancies: analysis of response rate in 145 patients according to disease subtype. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 2588-2593.
47. Ravandi F, Aribi A, O'Brien S, Faderl S, Jones D, Ferrajoli A, et al. Phase II study of alemtuzumab in combination with pentostatin in patients with T-cell neoplasms. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5425-5430.
48. Hopfinger G, Busch R, Pflug N, Weit N, Westermann A, Fink AM, et al. Sequential chemoimmunotherapy of fludarabine, mitoxantrone, and cyclophosphamide induction followed by alemtuzumab consolidation is effective in T-cell prolymphocytic leukemia. *Cancer.* 2013; 119: 2258-2267.
49. Herbaux C, Genet P, Bouabdallah K, Pignon JM, Debarri H, Guidez S et al. Bendamustine is effective in T-cell prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2015; 168: 916-919.
50. Krishnan B, Else M, Tjønnfjord GE, Cazin B, Carney D, Carter J, et al. Stem cell transplantation after alemtuzumab in T-cell prolymphocytic leukaemia results in longer survival than after alemtuzumab alone: a multicentre retrospective study. *Br J Haematol.* 2010; 149: 907-910.
51. Wiktor-Jedrzejczak W, Dearden C, de Wreede L, van Biezen A, Brinck L, Leblond V, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in T-prolymphocytic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the Royal Marsden Consortium. *Leukemia.* 2012; 26: 972-976.
52. Boidol B, Kornauth C, van der Kouwe E, Prutsch N, Kazianka L, Gültekin S, et al. First-in-human response of BCL-2 inhibitor venetoclax in T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood.* 2017; 130: 2499-2503.
53. Lamy T, Moignet A, Loughran TP Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. *Blood.* 2017; 129: 1082-1094.
54. Loughran TP Jr, Kidd PG, Starkebaum G. Treatment of large granular lymphocyte leukemia with oral low-dose methotrexate. *Blood.* 1994; 84: 2164-2170.
55. Moignet A, Hasanali Z, Zambello R, Pavan L, Bareau B, Tournilhac O, et al. Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia. *Leukemia.* 2014; 28: 1134-1136.
56. Loughran TP Jr, Zickl L, Olson TL, Wang V, Zhang D, Rajala HL, et al. Immunosuppressive therapy of LGL leukemia: prospective multicenter phase II study by the Eastern Cooperative Oncology Group (E5998). *Leukemia.* 2015; 29:886-894.
57. Battiwalla M, Melenhorst J, Saunthararajah Y, Nakamura R, Molldrem J, Young NS et al. HLA-DR4 predicts haematological response to cyclosporine in T-large granular lymphocyte lymphoproliferative disorders. *Br J Haematol.* 2003; 123: 449-453.

58. Marchand T, Lamy T, Finel H, Arcese W, Choquet S, Finke J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for T-cell large granular lymphocyte leukemia: a retrospective study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Leukemia*. 2016 ; 30: 1201-1204.
59. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol*. 1991; 79: 428-437.
60. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol*. 2008; 27: 453-459.
61. Bazarbachi A, Suarez F, Fields P, Hermine O. How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 1736-1745.
62. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, Tortevoeye P, Otrocko Z, Taylor G, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4177-4183.
63. Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, Shibata T, Fukushima T, Takatsuka Y et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9801. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5458-5464.
64. Tang YT, Wang D, Luo H, Xiao M, Zhou HS, Liu D, et al. Aggressive NK-cell leukemia: clinical subtypes, molecular features, and treatment outcomes. *Blood Cancer J*. 2017; 7: 660-664.
65. Hodson A, Crichton S, Montoto S, Mir N, Matutes E, Cwynarski et al. Use of zidovudine and interferon alfa with chemotherapy improves survival in both acute and lymphoma subtypes of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 4696-4701.
66. White JD, Wharfe G, Stewart DM, Maher VE, Eicher D, Herring B et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/ lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001; 4: 287-294.