



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

ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΑ (ΟΖΩΔΗ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΩΝ (ΟΖΩΔΩΝ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ	9
ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΑ (ΟΖΩΔΗ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ	9
Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ – 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
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	11
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΑ ΣΤΑΔΙΑ (I ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟ II)	11
ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΑ ΣΤΑΔΙΑ (III/IV ΚΑΙ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ II) ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	11
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	12
Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ	13
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΑΡΧΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΖΩΔΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΖΩΔΗ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ	15
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ (ΟΖΩΔΗ ΚΑΙ ΜΗ)	16
ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΑ (ΟΖΩΔΗ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ – ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ	21
Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ	21
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	22
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ	23
Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ	24
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ	24
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	24

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, Παιδιάτρος, 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 καλοήγη και κακοήγη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

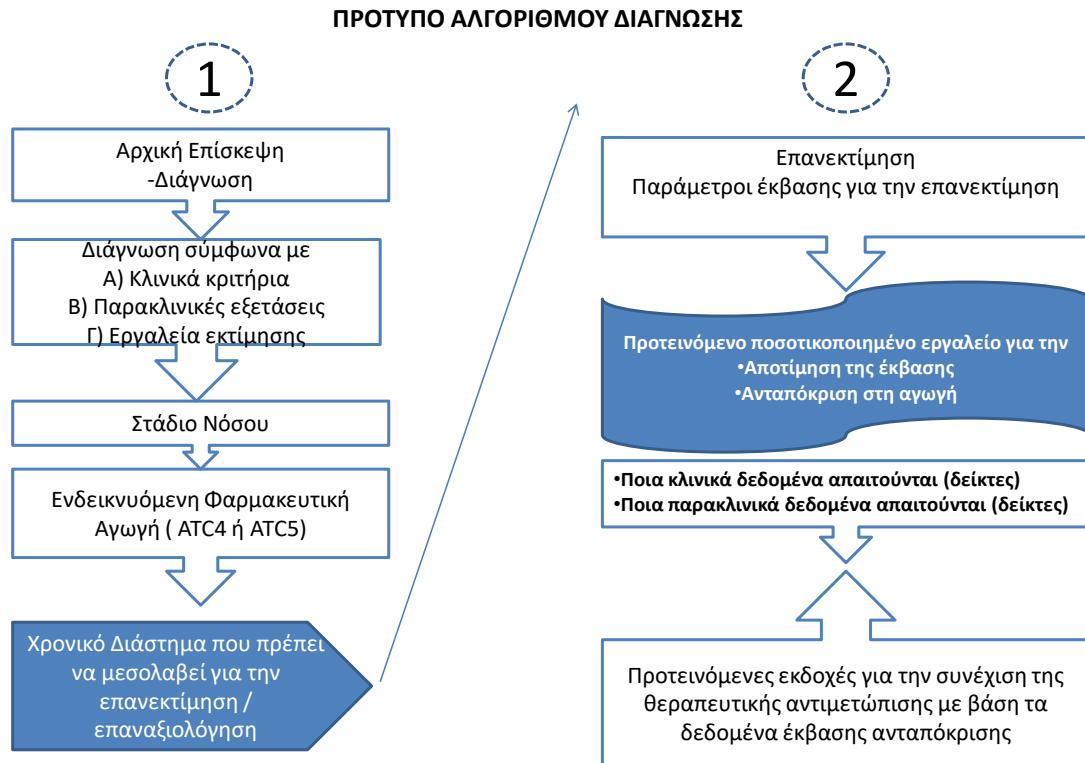
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που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

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

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

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

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

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

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

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

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

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

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΩΝ (ΟΖΩΔΩΝ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΑ (ΟΖΩΔΗ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

A. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ – ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Εισαγωγή

Υπό τον όρο χαμηλής κακοηθείας λεμφοζιδιακά (οζώδη) λεμφώματα νοούνται τα οζώδη λεμφώματα grade 1 και 2. Τα οζώδη λεμφώματα grade 3β αντιμετωπίζονται όπως τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα, ενώ τα grade 3α συνήθως συμπεριλαμβάνονται στις κλινικές μελέτες των χαμηλής κακοηθείας λεμφωμάτων αν και αυτό είναι συζητήσιμο.

Στη μεγάλη τους πλειοψηφία τα χαμηλής κακοηθείας οζώδη λεμφώματα παρουσιάζονται με γενικευμένη νόσο και είναι νοσήματα με μακρά κλινική πορεία αλλά ανίατα. Πολλοί ασθενείς κατ' αρχήν δεν απαιτούν θεραπεία, αλλά μπορούν να παραμείνουν εκτός θεραπείας έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή της (στρατηγική watch and wait). Η αρχική τους χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι τυποποιημένη και δεν έχει αποδειχθεί ότι οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό σχήμα υπερτερεί των άλλων όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Κατά συνέπεια τα διάφορα αποδεκτά σχήματα πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Το μόνο που αδιαμφισβήτητα έχει αποδειχθεί είναι το ότι η προσθήκη του Rituximab στη χημειοθεραπεία βελτιώνει την έκβαση.

Διαγνωστικά Κριτήρια

Τα οζώδη λεμφώματα διαγιγνώσκονται με βιοψία λεμφαδένος ή, σε σπάνιες περιπτώσεις, εξωλεμφικού προσβεβλημένου οργάνου ή μυελού των οστών. Απαιτείται ιστολογική εξέταση. Κυτταρολογική διάγνωση βασισμένη σε υλικό παρακέντησης διά λεπτής βελόνης δεν επαρκεί και σε καμία περίπτωση δεν προσδιορίζει το βαθμό κακοηθείας (grade) της νόσου.

Η ιστολογική διάγνωση είναι μορφολογική και ανοσοϊστοχημική. Η ανεύρεση της αναδιάταξης t(14;18) με μοριακές τεχνικές (καρυότυπος, FISH ή/και PCR για αναδιατάξεις bcl2) μπορεί να είναι απαραίτητη σε ειδικές περιπτώσεις.

Σταδιοποίηση

Η νόσος κατατάσσεται σε 4 στάδια, τα οποία επιπλέον χωρίζονται σε «Α» και «Β» ανάλογα με την απουσία ή παρουσία γενικών (B-) συμπτωμάτων (πυρετού, απώλειας βάρους ή/και έντονων νυκτερινών εφιδρώσεων).

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

Η συμβατική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, την απεικόνιση με αξονικές τομογραφίες τραχήλου, θώρακος άνω και κάτω κοιλίας και την οστεομυελική βιοψία. Περαιτέρω διευκρινιστικές εξετάσεις μπορεί να είναι απαραίτητες (π.χ. μαγνητική τομογραφία, υπερηχοτομογραφία, σπινθηρογράφημα οστών). Η σύγχρονη μεθοδολογία σταδιοποίησης περιλαμβάνει τη διενέργεια τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (PET/CT). Η σταδιοποίηση με PET/CT είναι ακριβέστερη, ενώ σαφώς ακριβέστερη των συμβατικών μεθόδων είναι η αξιολόγηση της τελικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT. Η χρήση της PET/CT είναι πλέον απαραίτητη σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσου για την επιβεβαίωση της επιλογής της ακτινοθεραπείας ως θεραπείας με σκοπό την ίαση. Παρ' ότι υπερτερεί της συμβατικής σταδιοποίησης, επί γενικευμένης νόσου η σταδιοποίηση με PET/CT συνιστάται αλλά δεν είναι απολύτως απαραίτητη. Το ίδιο ισχύει και για την αξιολόγηση της τελικής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η ενδιάμεση αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT δεν ενδείκνυται.

Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική

Ταξινόμηση

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

Προγνωστική Ταξινόμηση

Πέραν της σταδιοποίησης και της κατάταξης σε 4 στάδια με ανατομικά κριτήρια, η νόσος ταξινομείται σε 4 προγνωστικές κατηγορίες με βάση τα συστήματα FLIPI (Follicular Lymphoma International prognostic Index) και FLIPI2, που αφορούν ασθενείς της προ και μετά Rituximab εποχής αντίστοιχα (Πίνακας 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. Ο ρόλος της τελευταίας αυτής εξέτασης συζητήθηκε παραπάνω. Τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια δίδονται στο «Γενικό Μέρος» περί μη-Hodgkin λεμφωμάτων.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Περιορισμένα Στάδια (I και περιορισμένο II)

- Τοπική ή περιοχική ακτινοθεραπεία.
 - Εύλογη η προσθήκη του Rituximab σε εβδομαδιαίες εγχύσεις.
 - Η προσθήκη ανοσοχημειοθεραπείας με το συνδυασμό R-CVP βελτίωσε την επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης της νόσου αλλά όχι τη συνολική επιβίωση σε πρόσφατα δημοσιευθείσα τυχαιοποιημένη μελέτη.
- Επί ογκώδους νόσου συνιστάται να προηγείται η ανοσοχημειοθεραπεία (ιδέ συνδυασμούς για την προχωρημένη νόσο) και να ακολουθεί η ακτινοθεραπεία.]

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

θεραπεία

- Στα προχωρημένα στάδια απαιτείται συστηματική θεραπεία όταν υπάρχει υψηλό φορτίο νόσου ή συμπτωματική νόσος. Αυτές οι περιστάσεις ορίζεται ότι συντρέχουν όταν πληρούνται ≥ 1 κριτήρια κατά το σύστημα GELF (βλέπε εισαγωγή) ή άλλα συστήματα προσδιορισμού της ανάγκης έναρξης θεραπείας.
- Θεραπεία εκλογής αποτελεί η χορήγηση ενός αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος εκ των Rituximab ή Obinutuzumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς, τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού και την επιθυμία του ασθενούς.
 - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής
 - Αντι-CD20-CVP
 - Αντι-CD20-CHOP
 - Αντι-CD20-Μπενδαμουστίνη. Ο συνδυασμός Obinutuzumab- Μπενδαμουστίνη έχει αδειοδοτηθεί βάσει της μελέτης GALLIUM. Ο συνδυασμός Rituximab-Μπενδαμουστίνη έχει συγκριθεί με τον συνδυασμό R-CHOP σε μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη και έχει διαπιστωθεί ότι αποδίδει παρόμοια αποτελέσματα με μικρότερη τοξικότητα σε ασθενείς με χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα, οζώδη και μη, καθώς και λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα. Ως εκ τούτου, η χορήγησή του θα μπορούσε να θεωρηθεί εύλογη, παρ' ότι η Μπενδαμουστίνη δεν έχει ένδειξη για την πρώτη γραμμή θεραπείας. ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Ο συνδυασμός Obinutuzumab- Μπενδαμουστίνη με συντήρηση με Obinutuzumab έχει συνδεθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα από σοβαρές λοιμώξεις, σε σχέση με το CHOP/CVP και Obinutuzumab. Παρ' ότι αυτό δεν έχει δειχθεί με αυστηρά απιστημονικό τρόπο (δεν υπήρχε τυχαιοποίηση ως προς τη χημειοθεραπεία), συνιστάται εγρήγορση και χορήγηση προφυλάξεων (τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και ακυκλοβίρη ή βαλακυκλοβίρη) τόσο κατά την έφοδο όσο και κατά τη συντήρηση.
 - Αντι-CD20-Χλωραμβουκίλη
 - Μονοθεραπεία με Rituximab

- Συντήρηση με Rituximab ή Obinutuzumab. Συνήθης δοσολογία: 375 mg/m² και 1000 mg i.v. αντίστοιχα ανά 2 μήνες (8 εβδομάδες) για 2 έτη. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματική όσον αφορά την παράταση της διάρκειας των υφέσεων σε ασθενείς με οζώδη λεμφώματα και έχει λάβει την ανάλογη ένδειξη.

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Η θεραπεία 2^{ης} και περαιτέρω γραμμής επιλέγεται με βάση το είδος της θεραπείας 1^{ης} γραμμής και τη διάρκεια της 1^{ης} ύφεσης, τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς, τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού και την επιθυμία του ασθενούς. Επιπλέον όμως κομβική σημασία έχουν η παρουσία ιστολογικής μετατροπής και η ανάπτυξη αντοχής στο Rituximab.
- Ως «ανθεκτικοί στο Rituximab ασθενείς» θεωρούνται οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν πλήρη ή μερική ύφεση μετά από μονοθεραπεία με Rituximab ή ανοσοχημειοθεραπεία ή εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου εντός 6μήνου από την τελευταία δόση Rituximab μετά από μονοθεραπεία με Rituximab ή ανοσοχημειοθεραπεία. Ο ορισμός αυτός βρίσκει ιδιαίτερη εφαρμογή στον καθορισμό των εγκεκριμένων ενδείξεων νέων φαρμάκων.
- Στη μεγάλη τους πλειοψηφία οι ασθενείς είναι σχετικά προχωρημένης ηλικίας έτσι ώστε και μόνο για το λόγο αυτό να μην τίθεται ζήτημα αυτόλογης μεταμόσχευσης. Τόσο για αυτούς όσο και για την πλειοψηφία των νεότερων που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση στη δεδομένη φάση της νόσου οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν:
 - Ασθενείς που παραμένουν ευαίσθητοι στο Rituximab
 - Όπως προαναφέρθηκε, τα σχήματα που αναφέρονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής και περιέχουν Rituximab μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως δεύτερης ή επακόλουθης γραμμής θεραπεία.
 - Επιπλέον μπορούν να χορηγηθούν συνδυασμοί με βάση τη φλουνταραμπίνη (προσοχή στο ότι μπορεί να επηρεάσουν τη μελλοντική συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων)
 - Rituximab-Φλουνταραμπίνη
 - Rituximab-FND
 - Rituximab-F(C)M
 - Ασθενείς που έχουν καταστεί ανθεκτικοί στο Rituximab
 - Συνδυασμός Obinutuzumab-Μπενδαμουστίνης
- Συντήρηση με Rituximab ενδείκνυται σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία δεύτερης γραμμής. Συνήθης δοσολογία: 375 mg/m² i.v. ανά 3 μήνες για 2 έτη. Οι ασθενείς που δεν εμφανίζουν πρόοδο νόσου υπό Obinutuzumab-Μπενδαμουστίνης λαμβάνουν συντήρηση με Obinutuzumab σε δόση 1000 mg i.v. ανά 2 μήνες (8 εβδομάδες) για 2 έτη.
- Ειδικά για τους νέους σε ηλικία ασθενείς με οζώδη λεμφώματα, εφ' όσον έχει προηγηθεί σχετικά εντατικοποιημένη ανοσοχημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και ιδίως εάν η νόσος είναι ανθεκτική ή η διάρκεια της ύφεσης μικρή, έχει θέση η χημειοθεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

- Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης και κινητοποίησης
 - Rituximab-ESHAP
 - Rituximab-DHAP
 - Rituximab-ICE
- Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM
- Επί υποτροπής ή ανθεκτικής νόσου ενδείκνυται η χορήγηση ραδιοανοσοθεραπείας με Ibritumomab Tiuxetan. Ειδικά για τους ασθενείς με οζώδη λεμφώματα, η ραδιοανοσοθεραπεία ενδείκνυται και ως εδραίωση της πρώτης ύφεσης αλλά η θέση της είναι συζητήσιμη εάν έχει προηγηθεί χορήγηση Rituximab, πράγμα που πλέον αποτελεί κοινή πρακτική.

Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Για τη θεραπεία της 3^{ης} και περαιτέρω γραμμής ισχύουν οι γενικές αρχές που αναφέρθηκαν παραπάνω για τη θεραπεία 2^{ης} γραμμής με τις εξής επιπλέον παρατηρήσεις:
 - Μπορεί να χορηγηθεί περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς. Επιπλέον μπορεί να χορηγηθούν και άλλοι συνδυασμοί, όπως Rituximab-GN, Rituximab-GDP, Rituximab-CEPP ή Rituximab σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης και Αρασιτίνης
 - Για τους ανθεκτικούς στο Rituximab ασθενείς ισχύει η δυνατότητα χορήγησης του εγκεκριμένου συνδυασμού Obinutuzumab-Μπενδαμουστίνης
 - Μόνη εγκεκριμένη θεραπεία συντήρησης πλέον είναι η χορήγηση Obinutuzumab, εφ' όσον ακολουθεί τον συνδυασμό Obinutuzumab-Μπενδαμουστίνης.
 - Idelalisib ως μονοθεραπεία: Εγκεκριμένη θεραπεία για ασθενείς που έχουν λάβει και είναι ανθεκτικοί σε ≥ 2 γραμμές θεραπείας
 - Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς
- Νεότεροι παράγοντες που ακόμη βρίσκονται σε στάδιο έρευνας για τη συγκεκριμένη ένδειξη, υπάρχουν όμως στοιχεία ότι είναι αποτελεσματικοί:
 - Λεναλιδομίδη μόνη ή σε συνδυασμό με Rituximab
 - Copanlisib

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

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

I. Συνήθεις Εξετάσεις

A. Ιστολογικές εξετάσεις

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

B. Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις

1. Γενική αίματος, ΔΕΚ, ΤΚΕ, CRP
2. Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ALT/AST, χολερυθρίνη (ολική και άμεση), αλκ. φωσφατάση/γGT, ουρικό οξύ, ολικά λευκώματα, λευκωματίνη και ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, LDH
3. Ορολογικός έλεγχος (EBV, CMV, HSV, VZ IgM, IgG / HBsAg, anti-HBcore, anti-HBs, HCV, HIV)
4. Fe, φερριτίνη, B12, φυλλικό, απτοσφαιρίνες
5. IgG, IgA, IgM και ανοσοκαθήλωση ορού
6. β₂-μικροσφαιρίνη ορού
7. PT/INR, aPTT, Ινωδογόνο, d-Dimers
8. Άμεση Coombs

Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

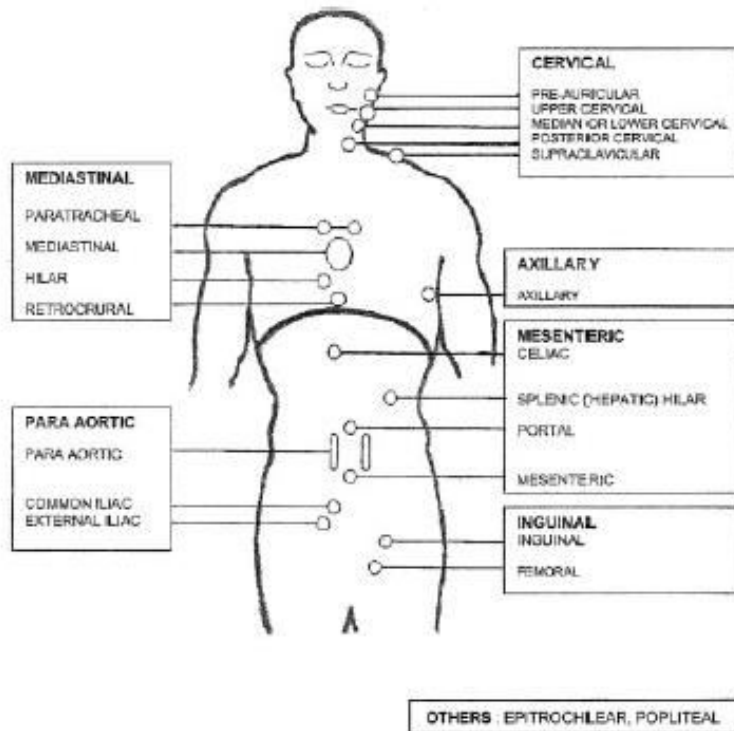
1. Ακτινογραφία θώρακος (F+P)
2. Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, κάτω κοιλίας
3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT) [ιδέ σχόλιο στο κείμενο]
4. Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ

II. Ειδικές Εξετάσεις (επί ενδείξεων)

1. Μαγνητική τομογραφία διαφόρων ανατομικών περιοχών
2. Υπερηχογράφημα διαφόρων ανατομικών περιοχών
3. Triplex φλεβικών στελεχών επί υποψίας θρόμβωσης

Πίνακας 2: Συστήματα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με οζώδη λεμφώματα.

Προηγείται η σχηματική απεικόνιση του προσδιορισμού των προσβεβλημένων λεμφαδενικών περιοχών για τον FLIPI. Κάθε παραλληλόγραμμο αντιστοιχεί σε μία λεμφαδενική περιοχή.



FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) (οι ασθενείς δεν είχαν λάβει Rituximab)

Παράγοντες Κινδύνου

- Ηλικία ≥ 60 ετών
- Στάδιο Ann Arbor III-IV
- Αιμοσφαιρίνη < 12 g/dL
- Αυξημένη LDH
- ≥ 5 λεμφαδενικές περιοχές

Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

- 0-1 χαμηλού κινδύνου
- 2 ενδιάμεσου κινδύνου
- 3-5 υψηλού κινδύνου

Solal-Céligny P, et al. *Blood*. 2004; 104: 1258-1265

FLIPI-2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index - 2) (59% των ασθενών είχαν λάβει Rituximab)

Παράγοντες Κινδύνου

- Ηλικία > 60 ετών
- Διήθηση μυελού των οστών
- Αιμοσφαιρίνη < 12 g/dL
- Αυξημένη β_2 -μικροσφαιρίνη ορού
- Μέγιστη διάμετρος μεγίστου λεμφαδένο > 6 εκ.

Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

- 0 χαμηλού κινδύνου (3-ετής PFS 91%)
- 1-2 ενδιάμεσου κινδύνου (3-ετής PFS 69%)
- 3-5 υψηλού κινδύνου (3-ετής PFS 51%)

Federico M, et al. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4555-4562

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ (ΟΖΩΔΗ ΚΑΙ ΜΗ)

Εβδομαδιαίο Rituximab

Rituximab 375mg/m² IV, μία φορά την εβδομάδα για 4 εβδομάδες

Sousou T et al, Semin Hematol. 2010 Apr; 47(2): 133-142

R-CHOP*

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1
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 κύκλων με 8 εγχύσεις Rituximab

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

Coiffier B, et al. N Engl J Med 2002; 346: 235-242

Pfreundschuh M et al. Lancet Oncol 2008; 9: 105-116

Rummel MJ et al. Lancet 2013; 381: 1203-1210

Federico M et al, J Clin Oncol. 2013; 31: 1506-1513

R-CVP*

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone**	40mg/m ² PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 8 κύκλων

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

Marcus R et al. Blood 2005; 105: 1417-1423

Federico M et al, J Clin Oncol. 2013; 31: 1506-1513

Rituximab - Bendamustine*

Rituximab	375 mg/m ² IV, ημέρα 1
Bendamustine	90 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 2

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

Rummel MJ et al. Lancet 2013; 381: 1203-1210

Obinutuzumab – ΧΜΘ (CHOP, CVP ή bendamustine*)

Obinutuzumab 1000 mg IV ημέρες 1,8 και 15 στον 1^ο κύκλο και ημέρα 1 σε κάθε έναν από τους επόμενους σε συνδυασμό με τα σχήματα που περιγράφηκαν παραπάνω.

6 εγχύσεις με την Bendamustine, 8 εγχύσεις με 8 και 6 κύκλους CVP και CHOP αντίστοιχα. Εύλογη και η συγχορήγηση με χλωραμβουκίλη κατά τα πρότυπα του Rituximab.

*Εφιστάται η προσοχή στον κίνδυνο λοιμώξεων με τον συνδυασμό Obinutuzumab-Bendamustine (ιδέ κείμενο).

Marcus R et al. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1331-1344

R-Chlorambucil* (διάφοροι τρόποι χορήγησης της chlorambucil)

Rituximab 375 mg/m² IV, ημέρα 1

Chlorambucil 10 mg PO ημέρες 1-10

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 8 κύκλων και επανεκτίμηση. Μπορούν να χορηγηθούν 12 κύκλοι chlorambucil

Sachanas S et al. *Leuk Lymphoma.* 2011 Mar;52(3):387-93

R-Chlorambucil* (διάφοροι τρόποι χορήγησης της chlorambucil – Extranodal Marginal Zone)

Rituximab 375 mg/m² IV, ημέρα 1 των εβδομάδων 1, 2, 3, 4, 9, 13, 17, 21

Chlorambucil 6 mg/m² ημερησίως PO τις εβδομάδες 1-6, 9-10, 13-14, 17-18, 21-22

*Zucca E et al. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 1905-1912

R-Fludarabine (1^η γραμμή)

Fludarabine 25mg/m² IV, ημέρες 1-5*

Rituximab 375mg/m²IV, ημέρες 1 και 5 την 1^η και 26^η εβδομάδα θεραπείας και 375mg/m²IV 72 ώρες πριν την έγχυση της fludarabine για τους κύκλους 2,4 και 6

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

Czuczman MS et al. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 694-704

R-Fludarabine* (υποτροπή)

Rituximab 375 mg/m² IV, ημέρα 1

Fludarabine 25mg/m² IV, ημέρες 1-3

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

Rummel MJ et al. *Lancet Oncol* 2016; 17: 57-66

R-FM*

Rituximab	375 mg/m ² IV, ημέρα 1
Fludarabine	25 mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Mitoxantrone	10 mg/m ² IV, ημέρα 1

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων και 2 επιπλέον εγχύσεων Rituximab
Federico M et al, J Clin Oncol. 2013; 31: 1506-1513

R-FND*

Rituximab	375 mg/m ² IV, ημέρα 0
Fludarabine	25 mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Mitoxantrone	10 mg/m ² IV, ημέρα 1
Dexamethasone	10 mg IV, ημέρες 1-3

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 4 (-6) κύκλων
Vitolo U et al, J Clin Oncol 2013; 31: 3351-3359

R- ESHAP*

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1 ή 0
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.

R-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

R-ICE* (ανά 3 εβδομάδες)

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1 (και ημέρα -1 στον 1 ^ο κύκλο)
Ifosfamide	5000 mg/m ² IV σε 24ωρη έγχυση, ημέρα 2 με Mesna
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

R-ICE* (ανά 2 εβδομάδες)

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα -1
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

R-GDP*

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1 ή 0
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

⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan*

Ibritumomab 0.3-0.4 mCi/Kg IV εφάπαξ

*Προηγείται η IV χορήγηση Rituximab 250mg/m² προκειμένου να εξουδετερωθούν τα Β-λεμφοκύτταρα. Ακολουθεί η χορήγηση απεικονιστικής δόσης Ibritumomab In 111 (5mCi, 1.6mg). Μία εβδομάδα αργότερα και μετά από μελέτη δοσιμετρίας χορηγείται δεύτερη έγχυση Rituximab και θεραπευτική δόση του ⁹⁰Y-Ibritumomab ενδοφλεβίως (μεγίστη δόση 32 mCi)

Witzig et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2453-2463 και 3262-3269

Pangalis GA et al Curr.Top.Med.Chem.2006;6:1657-1686

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

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1 ή 0
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

R-CEPP*

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1 ή 0
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

Idelasilib*

Idelasilib 150mg PO x 2 καθημερινά

*Συνεχόμενη λήψη μέχρι πρόοδο νόσου ή τοξικότητα

Gopal AK et al. N Engl J Med. 2014; 370: 1008-1018

ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΑ (ΟΖΩΔΗ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ – ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

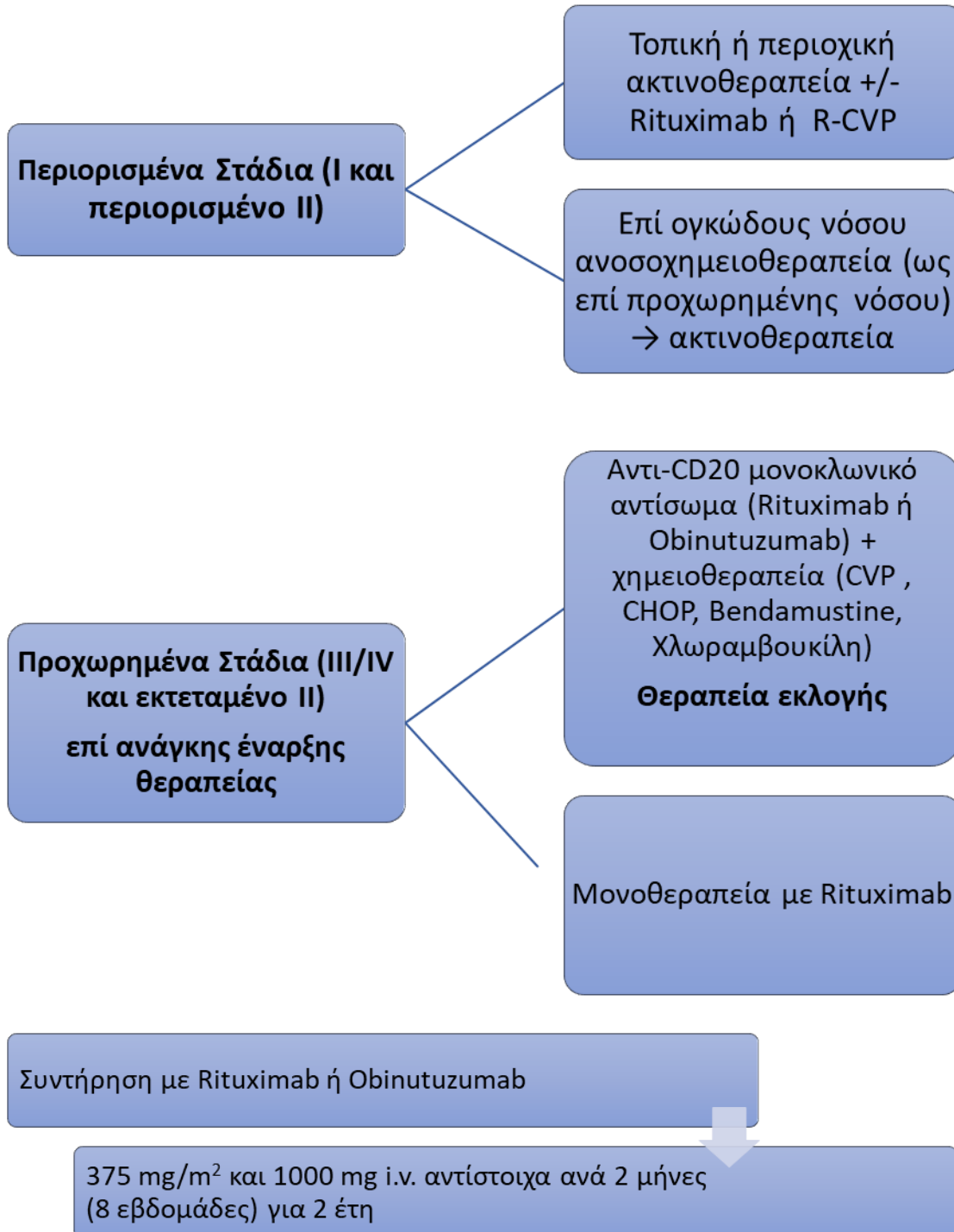
A. Γενικές αρχές

Υπό τον όρο χαμηλής κακοηθείας λεμφοζιδιακά (οζώδη) λεμφώματα νοούνται τα οζώδη λεμφώματα grade 1 και 2. Τα οζώδη λεμφώματα grade 3β αντιμετωπίζονται όπως τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα, ενώ τα grade 3α συνήθως συμπεριλαμβάνονται στις κλινικές μελέτες των χαμηλής κακοηθείας λεμφωμάτων αν και αυτό είναι συζητήσιμο.

Στη μεγάλη τους πλειοψηφία τα χαμηλής κακοηθείας οζώδη λεμφώματα παρουσιάζονται με γενικευμένη νόσο και είναι νοσήματα με μακρά κλινική πορεία αλλά ανίατα. Πολλοί ασθενείς κατ' αρχήν δεν απαιτούν θεραπεία, αλλά μπορούν να παραμείνουν εκτός θεραπείας έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή της (στρατηγική watch and wait). Η αρχική τους χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι τυποποιημένη και δεν έχει αποδειχθεί ότι οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό σχήμα υπερτερεί των άλλων όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Κατά συνέπεια τα διάφορα αποδεκτά σχήματα πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Το μόνο που αδιαμφισβήτητα έχει αποδειχθεί είναι το ότι η προσθήκη του Rituximab στη χημειοθεραπεία βελτιώνει την έκβαση.

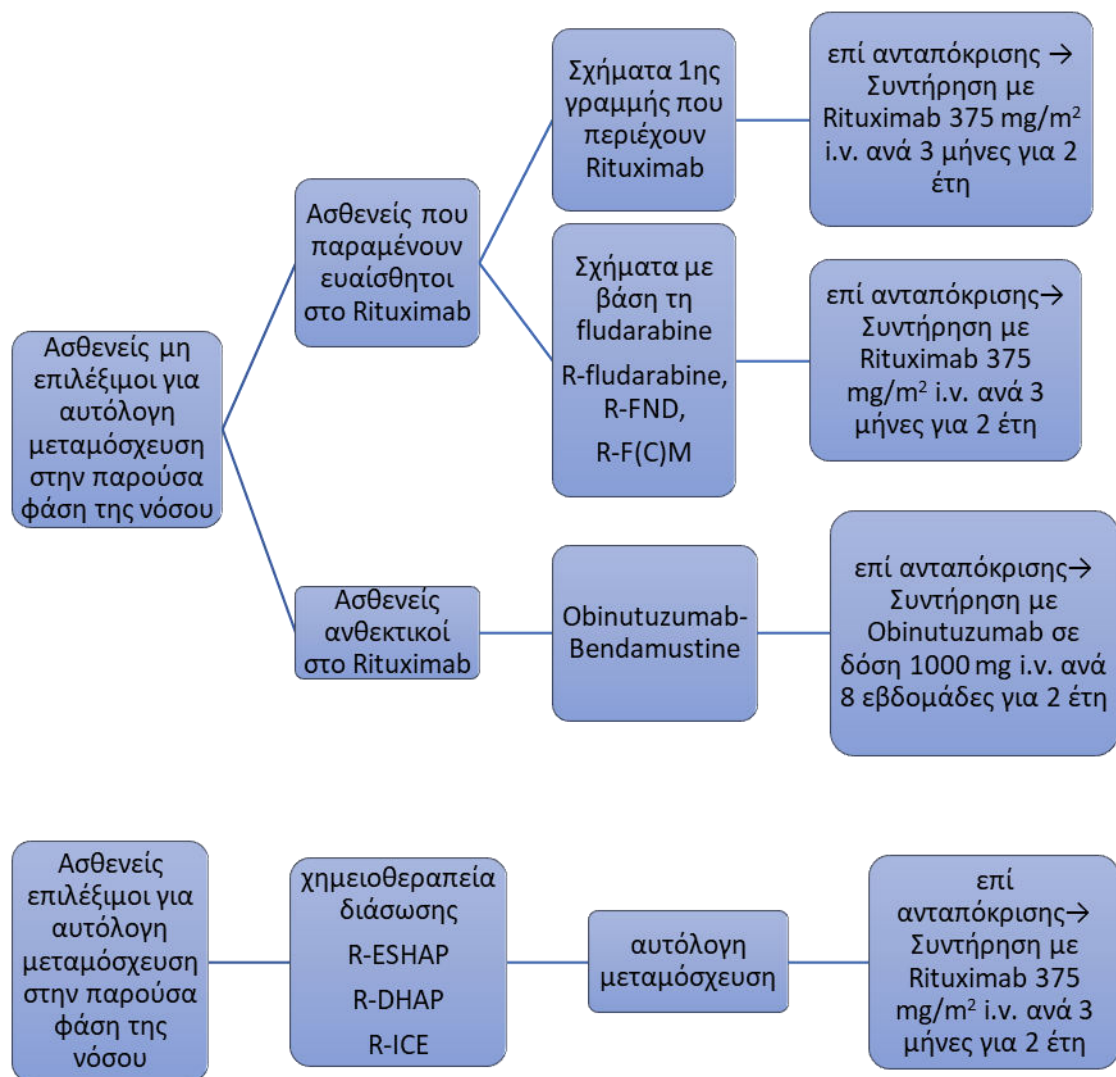
Η σταδιοποίηση των οζωδών λεμφωμάτων χαμηλής κακοηθείας βασίζεται στις συμβατικές μεθόδους και κυρίως στην απεικόνιση με αξονικές τομογραφίες και την οστεομυελική βιοψία (ιδέ σχετικές ενότητες). Η σταδιοποίηση με PET/CT είναι ακριβέστερη, ενώ σαφώς ακριβέστερη των συμβατικών μεθόδων είναι η αξιολόγηση της τελικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT. Παρ' ότι υπερτερεί της συμβατικής σταδιοποίησης, επί γενικευμένης νόσου η σταδιοποίηση με PET/CT συνιστάται αλλά δεν είναι απολύτως απαραίτητη. Το ίδιο ισχύει και για την αξιολόγηση της τελικής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η ενδιάμεση αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT δεν ενδείκνυται.

Β. Θεραπεία πρώτης γραμμής



Γ. Θεραπεία δεύτερης γραμμής

- Η θεραπεία 2^{ης} και περαιτέρω γραμμής επιλέγεται με βάση τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής, τη διάρκεια της 1^{ης} ύφεσης, τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς, τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού και την επιθυμία του ασθενούς. Επιπλέον κομβική σημασία έχουν η παρουσία ιστολογικής μετατροπής και η ανάπτυξη αντοχής στο Rituximab.
- Ως «ανθεκτικοί στο Rituximab ασθενείς» θεωρούνται οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν πλήρη ή μερική ύφεση μετά από μονοθεραπεία με Rituximab ή ανοσοχημειοθεραπεία ή εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου εντός 6μήνου από την τελευταία δόση Rituximab μετά από μονοθεραπεία με Rituximab ή ανοσοχημειοθεραπεία.



Δ. Θεραπεία τρίτης και περαιτέρω γραμμής

- Για τη θεραπεία της 3^{ης} και περαιτέρω γραμμής ισχύουν οι γενικές αρχές που αναφέρθηκαν παραπάνω για τη θεραπεία 2^{ης} γραμμής με τις εξής επιπλέον παρατηρήσεις:
 - Σε ότι αφορά τη χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθούν και άλλοι συνδυασμοί, όπως Rituximab-GN, Rituximab-GDP, Rituximab-CEPP ή Rituximab σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης και Αρασυτίνης
 - Idelalisib ως μονοθεραπεία: Εγκεκριμένη θεραπεία για ασθενείς που έχουν λάβει και είναι ανθεκτικοί σε ≥ 2 γραμμές θεραπείας
 - Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

R: Rituximab

CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

CVP: Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

FND: Φλουνταραμπίνη, Μιτοξανδρόνη, Δεξαμεθαζόνη

F: Φλουνταραμπίνη

FM: Φλουνταραμπίνη, Μιτοξανδρόνη

FCM: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

GN: Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη

GDP: Γκεμισιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

CEPP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

BEAM: Καρμουςτίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cell lymphomas. Version 7.2017; 05 Dec 2017.
2. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27(suppl 5): v83-v90.
3. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR, Flowers CR, Dillon H, Farber CM, et al. Follicular lymphoma in the United States: First report of the national LymphoCare study. J Clin Oncol. 2009; 27: 1202-1208.
4. Luminari S, Galimberti S, Versari A, Biasoli I, Anastasia A, Rusconi C, et al. Positron emission tomography response and minimal residual disease impact on

- progression-free survival in patients with follicular lymphoma. A subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica*. 2016; 101: e66-68.
5. Trotman J, Luminari S, Boussetta S, Versari A, Dupuis J, Tychyj C, et al. Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies. *Lancet Haematol*. 2014; 1: e17-27.
 6. Apostolidis JP, Efthymiadou RD, Pipikos TA. Follicular lymphomas. In: Andreou JA, Kosmidis PA, Gouliamos AD, in collaboration with Vrakidou EP, Prassopoulos VK, Vassilakopoulos TP (eds.) *PET/CT in lymphomas. A case-based atlas*. Springer International Publishing, Switzerland 2016, pp. 173-182.
 7. Brady JL, Binkley MS, Hajj C, Chelius MR, Chau KW, Levis M, et al. Outcome of curative radiotherapy for localized follicular lymphoma in the era of 18F-FDG-PET-CT staging: An international collaborative study on behalf of ILROG. *Hematol Oncol*; 2017; 35 (Suppl.2): 29 (abstr. #11).
 8. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004; 104: 1258-1265.
 9. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4555-4562.
 10. Macmanus MP, Fisher R, Roos D, O'Brien P, Macann A, Tsang R, et al. CVP or R-CVP given after involved-field radiotherapy improves progression free survival in stage I-II follicular lymphoma: Results of an international randomized trial. *Hematol Oncol*; 2017; 35 (Suppl.2): 31 (abstr. #12).
 11. Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, Soverini S, Zaja F, De Renzo A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2654-2661.
 12. Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, Stewart C, Donohue K, Blumenson L, et al. Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 694-704.
 13. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, Catalano JV, Dmoszynska A, Raposo JC, et al. Phase III Study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4579-4586.
 14. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
 15. Luminari S, Ferrari A, Manni M, Dondi A, Chiarenza A, Merli F, et al. Long-term results of the FOLL05 trial comparing R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage symptomatic follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; Nov 2: JCO2017741652.
 16. Federico M, Luminari S, Dondi A, Tucci A, Vitolo U, Rigacci L, et al. R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: Results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1506-1513.

17. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 1905-1912.
18. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3351-3359.
19. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1331-1344.
20. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non inferiority trial. *Lancet*. 2013; 381: 1203-1210.
21. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 377: 42-51.
22. Moccia A, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Slack GW, et al. Front-line therapy with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) followed by 2 years of rituximab maintenance for follicular lymphoma (FL) is associated with excellent outcomes and improved progression-free survival (PFS) in comparison to no maintenance. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: Abstract 1803.
23. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 27;JCO2017763656. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656.
24. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-2463.
25. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab refractory follicular non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262-3269.
26. Witzig TE, White CA, Gordon LI, Wiseman GA, Emmanouilides C, Murray JL, et al. Safety of yttrium-90 ibribumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1263-1270.
27. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 57-66.
28. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's

- lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2853-2858.
29. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5404-5409.
 30. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 1081-1093.
 31. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1008-1018.