



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

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ HODGIN	9
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ	9
ΚΛΑΣΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ	11
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN – ΟΖΩΔΗΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ.....	14
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ	14
ΠΙΝΑΚΕΣ	15
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN.....	18
ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ.....	22
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	28

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, Παιδιάτρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδών "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:

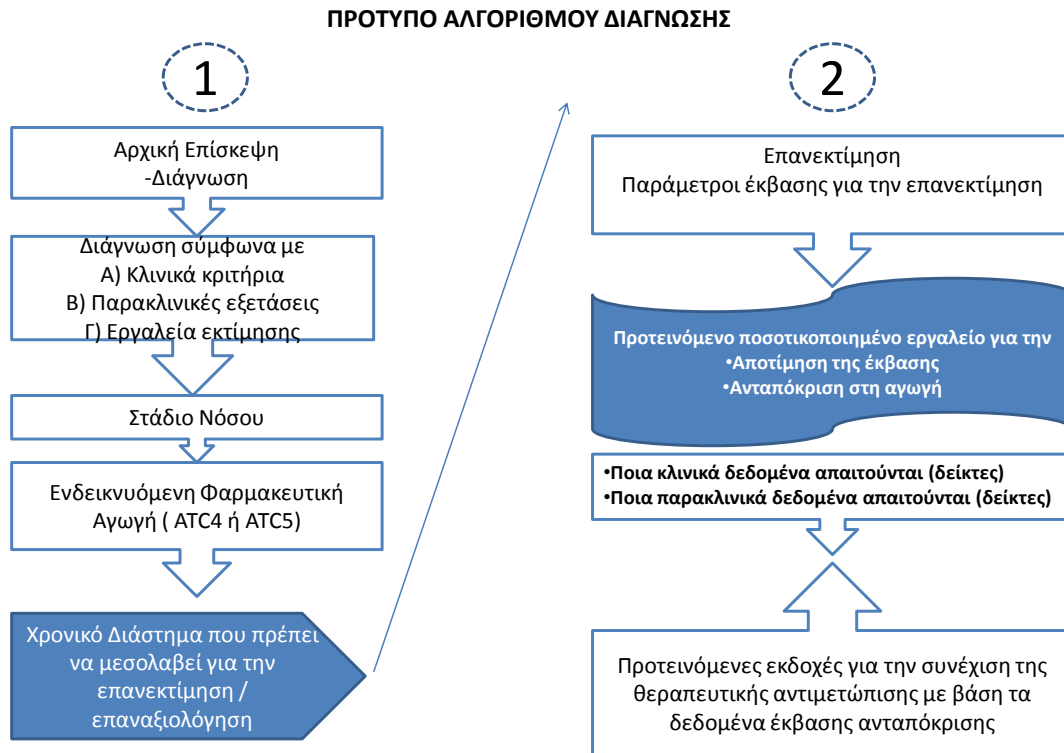
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που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

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Διαγνωστικά Κριτήρια

Το λέμφωμα Hodgkin διαγιγνώσκεται με βιοψία λεμφαδένου 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.

Η ιστολογική διάγνωση είναι μορφολογική και ανοσοϊστοχημική. Το 95% των ασθενών έχουν κλασικό λέμφωμα Hodgkin (CD30+, CD15+/-, LCA-, CD20-/+ στο 20-30%), ενώ το 5% εντάσσεται στον υπότυπο της οζώδους λεμφοκυτταρικής επικράτησης (CD30-, CD15-, LCA+, CD20+).

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 στις τροποποιήσεις Cotswolds (1989) και Lugano (2014). Οι ορισμοί των σταδίων της νόσου δίδονται στον πίνακα 1.

Η συμβατική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, την απεικόνιση με αξονικές τομογραφίες τραχήλου, θώρακος άνω και κάτω κοιλίας και την οστεομυελική βιοψία. Περαιτέρω διευκρινιστικές εξετάσεις μπορεί να είναι απαραίτητες (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 οποία υποκαθιστά τις περισσότερες «διευκρινιστικές» εξετάσεις και εν γένει την οστεομυελική βιοψία.

Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική Ταξινόμηση

Οι απαραίτητες και εν δυνάμει απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση του λεμφώματος Hodgkin δίδονται στον πίνακα 2.

Προγνωστική Ταξινόμηση

Πέραν της σταδιοποίησης και της κατάταξης σε 4 στάδια με ανατομικά κριτήρια, η νόσος ταξινομείται σε 3 προγνωστικές κατηγορίες που επηρεάζουν και τη θεραπευτική στρατηγική (Πίνακας 3). Έτσι διακρίνεται σε εντοπισμένη νόσο (αρχικά στάδια ή αρχικά στάδια καλής πρόγνωσης και ενδιάμεσα στάδια ή αρχικά στάδια καλής πρόγνωσης) και προχωρημένη νόσο (προχωρημένα στάδια). Ως «αρχικά στάδια» ή «αρχικά στάδια καλής πρόγνωσης» νοούνται τα στάδια I/II χωρίς κανένα δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Ως «ενδιάμεσα στάδια» ή «αρχικά στάδια δυσμενούς πρόγνωσης» νοούνται τα στάδια I/II με έναν τουλάχιστον δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Ως προχωρημένα στάδια νοούνται τα στάδια III/IV. Κατά τη Γερμανική ταξινόμηση (German Hodgkin Study Group – GHSG), ως προχωρημένο νοείται και το στάδιο IIB με ογκώδη νόσο μεσοθωρακίου ή/και

εξωλεμφαδενική επέκταση της νόσου, το οποίο κατά EORTC θεωρείται «ενδιάμεσο στάδιο» ή «αρχικό στάδιο δυσμενούς πρόγνωσης».

Οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη διάκριση των «αρχικών σταδίων καλής πρόγνωσης» από τα «αρχικά στάδια δυσμενούς πρόγνωσης» είναι:

- a. TKE ≥ 30 ή TKE ≥ 50 mm/h επί παρουσίας ή απουσίας Β-συμπτωμάτων αντίστοιχα (A + TKE ≥ 50 ή B + TKE ≥ 30)
- b. Προσβολή ≥ 3 (κατά GHSG) ή ≥ 4 (κατά EORTC) λεμφαδενικών περιοχών
- c. Ογκώδης νόσος μεσοθωρακίου
- d. Εξωλεμφαδενική επέκταση της νόσου κατά GHSG ή ηλικία >50 ετών κατά EORTC

Για τα προχωρημένα στάδια, η προγνωστική ταξινόμηση βασίζεται στο διεθνή προγνωστικό δείκτη (International Prognostic Score – IPS).

Αξιολόγηση της Ανταπόκρισης

Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία γίνεται με την αντικειμενική εξέταση, την αξονική τομογραφία και το PET/CT. Η τελευταία εξέταση είναι απολύτως απαραίτητη για την τελική αξιολόγηση της ανταπόκρισης μετά το πέρας της θεραπείας. Τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια δίδονται στις βιβλιογραφικές παραπομπές (#5-8).

Η πρώιμη ενδιάμεση αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία έχει ισχυρή προγνωστική σημασία και πρέπει να γίνεται αυστηρά μετά από 2 κύκλους χημειοθεραπείας και όσο το δυνατόν εγγύτερα προς την έναρξη του επομένου κύκλου. Τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια Lugano (Deauville 5-Point Scale ή D5PS) δίδονται στις βιβλιογραφικές παραπομπές (#4, 5). Μια τέτοια στρατηγική δύναται να οδηγήσει σε πρώιμη τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής στα προχωρημένα στάδια καθώς και στα ενδιάμεσα στάδια. Η χρησιμότητά της στα αρχικά στάδια χωρίς δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες έχει καταδειχθεί αλλά είναι λιγότερο καλά καθορισμένη.

ΚΛΑΣΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

A. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Τα παρακάτω ισχύουν για τους ασθενείς <60 ετών. Σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας δε συνιστάται η χορήγηση BEACOPP-escalated λόγω της μη αποδεκτής πιθανότητας τοξικού θανάτου. Γενικά όμως, αν και σε τέτοιους ασθενείς ο θεραπευτικός αλγόριθμος είναι παρόμοιος με των νεότερων με την παραπάνω επιφύλαξη και λαμβανομένης υπ' όψιν της υψηλότερης πιθανότητας εμφάνισης σοβαρής (ή και θανατηφόρου) τοξικότητας από τη μπλεομυκίνη, οι πληροφορίες δεν είναι εξ' ίσου καλά τεκμηριωμένες.

Περιορισμένα Στάδια (I/II με εξαίρεση ίσως ορισμένων IIB με ογκώδη ή/και εξωλεμφαδενική νόσο)

Ακολουθεί η παράθεση εναλλακτικών θεραπευτικών στρατηγικών για την συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Για τον καθορισμό της ακριβούς θεραπευτικής στρατηγικής μπορεί να λαμβάνεται υπ' όψιν ιδίως η ηλικία του ασθενούς και η εντόπιση της νόσου (προσβολή μεσοθωρακίου ή μη) αλλά και το φύλο, καθώς οι παράμετροι αυτές είναι ουσιώδεις για τον κίνδυνο εμφάνισης μακροχρόνιων επιπλοκών σχετιζόμενων με την ακτινοθεραπεία:

- ABVD (2-6 κύκλοι) και ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου. Η ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου μπορεί να παραληφθεί μετά από 4-6 κύκλους ABVD αναλόγως παραγόντων κινδύνου, εφ' όσον το PET/CT είναι αυστηρώς αρνητικό (Deauville Score 1 ή 2)
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου (σπανίως στο λέμφωμα Hodgkin): Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωματική Δοξορουβικίνη ή εναλλακτικά MOPP ή ChIVPP. Εάν αντενδείκνυται πλήρως η ανθρακυκλίνη: MOPP ή ChIVPP
- 2 κύκλοι BEACOPP-escalated ακολουθούμενοι από 2 κύκλους ABVD και ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου μπορούν να δοθούν στα «ενδιάμεσα στάδια» ή «αρχικά στάδια δυσμενούς πρόγνωσης» βάσει της τακτικής του GHSG
- Η διενέργεια ενδιάμεσου PET/CT μετά από 2 κύκλους θεραπείας με ABVD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής ως εξής:
 - μετάβαση σε BEACOPP-escalated (2 κύκλοι) επί σαφώς θετικού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 4 ή 5) μετά από 2 κύκλους θεραπείας με ABVD. Η ακτινοθεραπεία διατηρείται επί απουσίας επιδεινούμενης νόσου στο πέρας της χημειοθεραπείας. Η μετάβαση σε BEACOPP-escalated στα «αρχικά στάδια» ή «αρχικά στάδια καλής πρόγνωσης» είναι αποδεκτή αλλά τα υπάρχοντα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα σε σχέση με τα «ενδιάμεσα στάδια» ή «αρχικά στάδια δυσμενούς πρόγνωσης»
 - διατήρηση της ακτινοθεραπείας επί οριακού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 3) μετά από 2 κύκλους θεραπείας με ABVD και απουσία επιδεινούμενης νόσου στο πέρας των 4 (-6) κύκλων ABVD
 - παράλειψη της ακτινοθεραπείας επί αρνητικού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 1, 2) μετά από 2 κύκλους θεραπείας με ABVD και τελικού PET-Scan. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται η χορήγηση 6 κύκλων ABVD και μόνον στα «ενδιάμεσα στάδια» ή «αρχικά στάδια δυσμενούς πρόγνωσης». Η χορήγηση 4 μόνο κύκλων ABVD στα «αρχικά στάδια» ή

«αρχικά στάδια καλής πρόγνωσης» συνδέεται με ποσοστά υποτροπής >10%, παρ' ό τι η επιβίωση είναι άριστη, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα.

Προχωρημένα Στάδια (III/IV και ίσως ορισμένα IIΒ με ογκώδη ή/και εξωλεμφαδενική νόσο)

- ABVD (6-8 κύκλοι) και ακτινοθεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς βάσει τελικού PET/CT ή
- BEACOPP-escalated (6 κύκλοι) σε ασθενείς έως και 60 ετών και ακτινοθεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς βάσει τελικού PET/CT
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου (σπανίως στο λέμφωμα Hodgkin): Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη ή εναλλακτικά MOPP ή ChIVPP. Εάν αντενδείκνυται η ανθρακυκλίνη: MOPP ή ChIVPP
- Η διενέργεια ενδιάμεσου PET/CT μετά από 2 κύκλους θεραπείας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής ως εξής:
 - μετάβαση σε χημειοθεραπεία τύπου BEACOPP-escalated ή BEACOPP-14 επί θετικού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 4 ή 5) μετά από 2 κύκλους θεραπείας με ABVD
 - παράλειψη της μπλεομυκίνης επί αρνητικού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 1, 2 ή 3) μετά από 2 κύκλους θεραπείας με ABVD
 - αποκλιμάκωση της χημειοθεραπείας από BEACOPP-escalated σε ABVD (ή μόνο 2 ακόμη κύκλους BEACOPP-escalated) επί αρνητικού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 1, 2) μετά από 2 κύκλους θεραπείας με BEACOPP-escalated

V. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Τυπικά χημειοθεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εφ' όσον το επιτρέπουν η φυσική κατάσταση και η ηλικία του ασθενούς).
 - Συνήθη προμεταμοσχευτικά χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης
 - IGEV
 - ESHAP
 - DHAP
 - ICE
 - DICE
 - GDP
 - Mini ή Dexam-BEAM
 - Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM
- Brentuximab Vedotin: Έχει λάβει ένδειξη και δύναται να χορηγηθεί ως θεραπεία εδραίωσης, καθώς παρατείνει τη διάρκεια της ύφεσης μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση, σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για υποτροπή (πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος, υποτροπή εντός 12 μήνου από τη λήξη της αρχικής θεραπείας, εξωλεμφαδενική υποτροπή). Δοσολογία: 1.8mg/kg (έως 180 mg) ανά 3 εβδομάδες για 16 συνεδρίες.
- Δυνατότητα αντιμετώπισης με μόνη την ακτινοθεραπεία διάσωσης σε επιλεγμένους ασθενείς με εντοπισμένη υποτροπή εκτός του πεδίου ενδεχόμενης αρχικής ακτινοθεραπείας.
- Ασθενείς που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση και δεν μπορούν να ακτινοβοληθούν θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία διάσωσης με μη διασταυρούμενη αντοχή προς το αρχικώς χορηγηθέν σχήμα. Επί οψίμων

υποτροπών μπορεί να επαναχορηγηθεί το αρχικό σχήμα, εφ' όσον δεν τίθενται ζητήματα συσσωρευτικής τοξικότητας (κυρίως ανθρακυκλίνες).

- Συνήθη συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης
 - GND
 - GN
 - MOPP ή ChIVPP
 - MOPP/ABV(D) εναλλασσόμενο ή υβριδικό
 - BEACOPP
 - GDP
 - Τα προμεταμοσχευτικά σχήματα διάσωσης που προαναφέρθηκαν, εφ' όσον προβλέπεται να είναι ανεκτά.
 - Μπενδαμουστίνη (διαδικασία off-label)

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Brentuximab Vedotin: Εγκεκριμένη θεραπεία που ενδείκνυται σε:
 - Ασθενείς στους οποίους έχει αστοχήσει η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
 - Ασθενείς στους οποίους έχουν αστοχήσει 2 ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα και για οιονδήποτε λόγο δε μπορούν να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση (χημειοαντοχή, ηλικία, φυσική κατάσταση, αδυναμία συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων)
- Δεύτερη αυτόλογη ή αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Αναστολείς PD-1:
 - το Nivolumab αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία για ασθενείς στους οποίους έχει αστοχήσει η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ΚΑΙ το Brentuximab Vedotin
 - Ασθενείς στους οποίους έχουν αστοχήσει 2 ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα ΚΑΙ το Brentuximab Vedotin και για οιονδήποτε λόγο δε μπορούν να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση (χημειοαντοχή, ηλικία, φυσική κατάσταση, αδυναμία συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων) δύναται να λάβουν Pembrolizumab
- Περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς. Ιδιαίτερα ο συνδυασμός GND έχει μελετηθεί διεξοδικά σε ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση.
- Μπενδαμουστίνη (διαδικασία off-label)

Δ. ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Νεότεροι παράγοντες που ακόμη βρίσκονται σε στάδιο έρευνας για τη συγκεκριμένη ένδειξη, υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι είναι αποτελεσματικοί (διαδικασία off-label):
 - Everolimus, Λεναλιδομίδη, Panobinostat
 - Ruxolitinib, Ibrutinib (αμφότερα με εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα)

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN – ΟΣΩΔΗΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΗ – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

Η αντιμετώπιση δε διαφέρει από το κλασικό λέμφωμα Hodgkin όσον αφορά τους χρησιμοποιούμενους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (αλλά μόνο όσον αφορά τη στρατηγική) με μόνη εξαίρεση το γεγονός ότι το Rituximab έχει σημαίνουσα θέση στον ειδικό και σπάνιο αυτό υπότυπο του λεμφώματος Hodgkin (διαδικασία off-label).

Σε ασθενείς με εντοπισμένη νόσο μπορεί να χορηγηθεί ακτινοθεραπεία μόνο, ενώ επί πλήρους εξαίρεσης, πολύ επιλεγμένοι ασθενείς δύνανται να παρακολουθούνται με σημαντική πιθανότητα να παραμείνουν χωρίς νόσο επί μακρόν.

Ασθενείς με προχωρημένη νόσο (συνηθέστερα σπλην, ήπαρ, ενδοκοιλιακοί λεμφαδένες) δύνανται να λάβουν θεραπεία με Rituximab-CHOP (R-CHOP) καθώς συχνά υπόκειται λέμφωμα υψηλής κακοηθείας από μεγάλα Β-κύτταρα.

Στον υπότυπο αυτόν δεν έχει εφαρμογή το Brentuximab Vedotin, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για τους αναστολείς PD-1.

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ (Ακριβή σχήματα στο τέλος του κεφαλαίου)

ABVD: Δοξορουβικίνη, Μπλεομυκίνη, Βιμπλαστίνη, Ντακαρμπαζίνη

BEACOPP: Μπλεομυκίνη, Ετοποσίδη, Δοξορουβικίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

MOPP: Μεχλωραιθαμίνη, Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

ChIVPP: Χλωραμβουκίλη, Βιμπλαστίνη ή Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

DICE: Δεξαμεθαζόνη, Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

IGEV: Ιφωσφαμίδη, Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη, Μεθυλπρεδιζολόνη

GND: Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη, Λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη

GN: Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη

GDP: Γκεμισιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

BEAM: Καρμουςτίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη (Dexa = Δεξαμεθαζόνη)

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1: Λέμφωμα Hodgkin Σταδιοποίηση Ann-Arbor - Τροποποίηση Cotswolds

Στάδιο	Περιγραφή
I	Προσβολή μιας λεμφαδενικής περιοχής ή λεμφικού οργάνου (σπλην, θύμος, δακτύλιος Waldeyer) ή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής (IE)
II	Προσβολή δύο ή περισσότερων λεμφαδενικών περιοχών στην ίδια πλευρά του διαφράγματος (αμφοτερόπλευρη διόγκωση πυλαίων λεμφαδένων του πνεύμονος συνιστά στάδιο II) ή εντοπισμένη προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής και λεμφαδένων στην ίδια πλευρά του διαφράγματος (IIΕ). Ο αριθμός των προσβεβλημένων ανατομικών περιοχών ή λεμφικών οργάνων υποδηλώνεται με δείκτη (π.χ. II ₃). Όλες οι λεμφαδενικές ομάδες του μεσοθωρακίου λογίζονται ως μία μόνο ανατομική περιοχή, με εξαίρεση τις πνευμονικές πύλες που προσμετρώνται ξεχωριστά.
III	Προσβολή λεμφαδενικών περιοχών ή λεμφικών οργάνων σε αμφότερες τις πλευρές του διαφράγματος, που μπορεί να συνοδεύεται από προσβολή του σπληνός (IIIS), εντοπισμένη περιοχική προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής (IIIE) ή και των δύο (IIISE)
IV	Διάχυτη ή εκτεταμένη προσβολή ενός ή περισσότερων εξωλεμφαδενικών ιστών ή οργάνων, με ή χωρίς συνοδό λεμφαδενική προσβολή

Συμβολισμοί Εφαρμόσιμοι σε Όλα τα Στάδια

A	Χωρίς συμπτώματα
B	Πυρετός (>38°C) σταθερός ή υποτροπιάζων κατά τον τελευταίο μήνα ή/και έντονες νυχτερινές εφιδρώσεις κατά τον τελευταίο μήνα ή/και απώλεια βάρους >10% το προηγούμενο εξάμηνο
X	Ογκώδης νόσος (μάζα μεσοθωρακίου >1/3 της εγκάρσιας διαμέτρου του θωρακικού κλωβού στο επίπεδο Θ _{5/6} ή/και λεμφαδενική μάζα ≥10 εκ.
E	Προσβολή μιας εξωλεμφαδενικής περιοχής είτε εγγύς είτε κατά συνέχεια ιστού γνωστής προσβεβλημένης λεμφαδενικής περιοχής. Η τεκμηρίωση της διήθησης του ήπατος απαιτεί την ανάδειξη πολλαπλών εστιακών βλαβών (αποκλειόμενης της κυστικής ή αγγειακής τους φύσεως) με δύο τουλάχιστον απεικονιστικές μεθόδους. Ηπατομεγαλία βάσει της κλινικής εξέτασης με ή χωρίς διαταραχή της ηπατικής βιολογίας δεν επαρκεί. Η τεκμηρίωση της προσβολής του σπληνός απαιτεί είτε την αδιαμφισβήτητη ανεύρεση ψηλαφητού σπληνός με την κλινική εξέταση ή αμφιβόλως ψηλαφητού σπληνός με ακτινολογική κατάδειξη σπληνομεγαλίας ή πολλαπλών εστιακών βλαβών (αποκλειόμενης της κυστικής ή αγγειακής τους φύσεως). Μεμονωμένη κατάδειξη σπληνομεγαλίας ακτινολογικώς δεν επαρκεί.

Πίνακας 2: Εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση, αρχική σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των ασθενών με λέμφωμα Hodgkin.

I. Συνήθεις Εξετάσεις

A. Ιστολογικές εξετάσεις

1. Ιστολογική εξέταση προσβεβλημένου λεμφαδένου ή, σπανίως, εξωλεμφαδενικού οργάνου
2. Ανοσοϊστοχημική εξέταση των ανωτέρω
3. Οστεομυελική βιοψία (δύναται να παραληφθεί εάν η σταδιοποίηση διενεργείται με PET/CT)

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. T3, T4, TSH
10. PT/INR, aPTT, Ινωδογόνο, d-Dimers
11. 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) [συνιστάται εντόνως]
4. Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ
5. Λειτουργικές δοκιμασίες αναπνευστικού: Σπιρομέτρηση και διάχυση [συνιστάται]

II. Ειδικές Εξετάσεις (επί ενδείξεων)

1. Μαγνητική τομογραφία διαφόρων ανατομικών περιοχών
2. Υπερηχογράφημα διαφόρων ανατομικών περιοχών
3. Triplex φλεβικών στελεχών επί υποψίας θρόμβωσης
4. Διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης ορού (sTfR) επί υποψίας συνύπαρξης σιδηροπενίας με αναιμία χρόνιας νόσου

Πίνακας 3: Αδρή προγνωστική ταξινόμηση ασθενών με λέμφωμα Hodgkin.

	Ερευνητικές Ομάδες	
	GHSG	EORTC
Παράγοντες Κινδύνου	α. ≥ 3 λεμφαδενικές περιοχές β. A + TKE > 50 ή B + TKE > 30 γ. Ογκώδης νόσος μεσοθωρακίου δ. E-νόσος	α. ≥ 4 λεμφαδενικές περιοχές β. A + TKE > 50 ή B + TKE > 30 γ. Ογκώδης νόσος μεσοθωρακίου δ. Ηλικία > 50 ετών
	Αδρή Προγνωστική Ταξινόμηση	
Αρχικά Στάδια	I,II χωρίς π.κ.	I,II χωρίς π.κ.
Ενδιάμεσα Στάδια	I,IIA & ≥ 1 π.κ. IIB & π.κ. α ή/και β	I,II & ≥ 1 π.κ.
Προχωρημένα Στάδια	IIB & π.κ. γ ή/και δ IIIB,IV	III,IV

π.κ.= Παράγοντες κινδύνου, E-νόσος=Εξωλεμφαδενική επέκταση νόσου

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

ABVD*

Adriamycin	25 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 15
Bleomycin	10 U/m ² IV, ημέρες 1 και 15
Vinblastine	6 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 15
Dacarbazine	375 mg/m ² IV, ημ. 1 και 15

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 2 έως 8 κύκλων
Santoro A, et al. Ann Intern Med. 1982; 96: 139-143.

MOPP*

Nitrogen mustard	6 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8e
Vincristine	1.4 mg/m ² IV ημέρες 1 και 8 (max 2 mg)
Procarbazine	100 mg/m ² PO ημέρες 1-14
Prednisone	40 mg/m ² PO ημέρες 1-14

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες.

§Η πρεδνιζόνη χρησιμοποιείται μόνο στον 1^ο και 4^ο κύκλο
DeVita VT Jr, et al. Ann Intern Med 1970; 73: 881-895
Moore MR, et al. Cancer. 1973; 32: 52-60

ChIVPP*

Chlorambucil	6 mg/m ² PO, ημέρες 1-14 (μέγιστη δόση 10 mg)
Vinblastine	6 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8 (μέγιστη δόση 10 mg)
Procarbazine	100 mg/m ² PO, ημέρες 1-14
Prednisone	40 mg PO, ημέρες 1-14

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6-8 κύκλων.
Selby P, et al. Br J Cancer 1990; 62: 279-285

MOPP/ABV Hybrid (Υβριδικό)*

Nitrogen mustard	6 mg/m ² . IV, ημέρα 1
Vincristine	1.4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (max 2 mg)
Procarbazine	100 mg/m ² PO, ημέρες 1-7
Prednisone	40 mg/m ² PO, ημέρες 1-14
Adriamycin	35 mg/m ² IV, ημέρα 8
Bleomycin	10 units/m ² IV, ημέρα 8
Vinblastine	6 mg/m ² IV, ημέρα 8

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες.

Connors JM, et al. J Clin Oncol. 1997; 15: 1638-1645

BEACOPP-baseline* και BEACOPP-14**

Bleomycin	10 mg/m ² IV, ημέρα 8
Etoposide	100 mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Adriamycin	25 mg/m ² IV, ημέρα 1
Cyclophos- Phamide	650 mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1.4 mg/m ² IV, ημέρα 8 (max 2 mg)
Procarbazine	100 mg/m ² PO, ημέρες 1-7
Predniso(lo)ne	40 mg/m ² PO, ημ1-14 (baseline) ή 80 mg/m ² PO, ημ1-7 (BEACOPP-14)

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. **Επανάληψη κάθε 14 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων.
Diehl V, et al. N Engl J Med. 2003; 348: 2386-2395
Sieber M, et al. J Clin Oncol. 2003; 21: 1734-1739

BEACOPP-escalated (ή increased dose)*

Bleomycin	10 mg/m ² IV, ημέρα 8
Etoposide	200 mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Adriamycin	35 mg/m ² IV, ημέρα 1
Cyclophos- phamide(+MESNA)	1250 mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1.4 mg/m ² IV, ημέρα 8 (max 2 mg)
Procarbazine	100 mg/m ² PO, ημέρες 1-7
Prednisolone	40 mg/m ² PO, ημέρες 1-14

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων.
Diehl V, et al. N Engl J Med. 2003; 348: 2386-2395

ESHAP*

Etoposide	40 mg/m ² , ημέρες 1-4
Cisplatin	25 mg/m ² /ημέρα, συνεχής 24ωρη έγχυση, ημέρες 1-4
Solumedrol	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.
Labrador J et al. Ann Hematol. 2014; 93: 1745-1753.
Martinez C et al. Br J Haematol. 2016; 174: 859-867.

DHAP*

Dexamethasone	40 mg IV, ημέρες 1-4
Cytarabine	2000 mg/m ² IV x2 (δύο 3ωρες εγχύσεις), ημέρα 2
Cisplatin	100 mg/m ² , ημέρα 1 σε συνεχή έγχυση

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες (ή όταν WBC \geq 3000/ μ L και PLT \geq 75000/ μ L). Χορήγηση έως 2-4 κύκλων.

Josting A et al. J Clin Oncol. 2010; 28: 5074-5080.

Mini-BEAM*

Carmustine	60 mg/m ² IV, ημέρα 1
Etoposide	75 mg/m ² IV, ημέρες 2-5
Cytarabine	100 mg/m ² IV, x2 ημέρες 2-5
Melphalan	30 mg/m ² IV, ημέρα 6

*Επανάληψη κάθε 4-6 εβδομάδες. Χορήγηση 2-4 κύκλων
Colwill R, et al. J Clin Oncol 1995; 13: 396-402

Dexa-BEAM*

Dexamethasone	8 mg ανά 8ωρο PO, ημέρες 1-10
Carmustine	60 mg/m ² IV, ημέρα 2
Etoposide	75 mg/m ² IV, ημέρες 4-7 (150 mg/m ² στη μελέτη HD-R1)**
Cytarabine	100 mg/m ² IV x2 (δύο εγχύσεις ημερησίως), ημέρες 4-7
Melphalan	20 mg/m ² IV, ημέρα 3

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 2-4 κύκλων.
Pfreundschuh MG, et al. J Clin Oncol 1994; 12: 580-586
 ***Schmitz N, et al. Lancet. 2002; 359: 2065-2071*

IGEV*

Gemcitabine	800 mg/m ² IV ημέρες 1 και 4
Vinorelbine	20 mg/m ² IV, ημέρα 1
Ifosfamide	2 gr/m ² IV, ημέρες 1-4
Mesna	2.6 gr/m ² IV, τις ημέρες 1-4 και 500 mg IV, ημέρες 5-8
Prednisolone	250 mg IV, ημέρες 1-4

*Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες. Χορήγηση 2-4 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF (ημ. 7-12).
Santoro et al. Haematologica. 2007; 92: 35-41

ICE*

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
Moskowitz et al 2001; 97: 616-623

GND* για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση

Gemcitabine	800 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Vinorelbine	15 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Λιποσωμική Δοξορουβικίνη	10 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8

*Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες. Χορήγηση 2-6 κύκλων
Bartlett N et al. Ann Oncol. 2007; 18: 1071-1079

GND* για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση

Gemcitabine	1000 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Vinorelbine	20 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Λιποσωμική Δοξορουβικίνη	15 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8

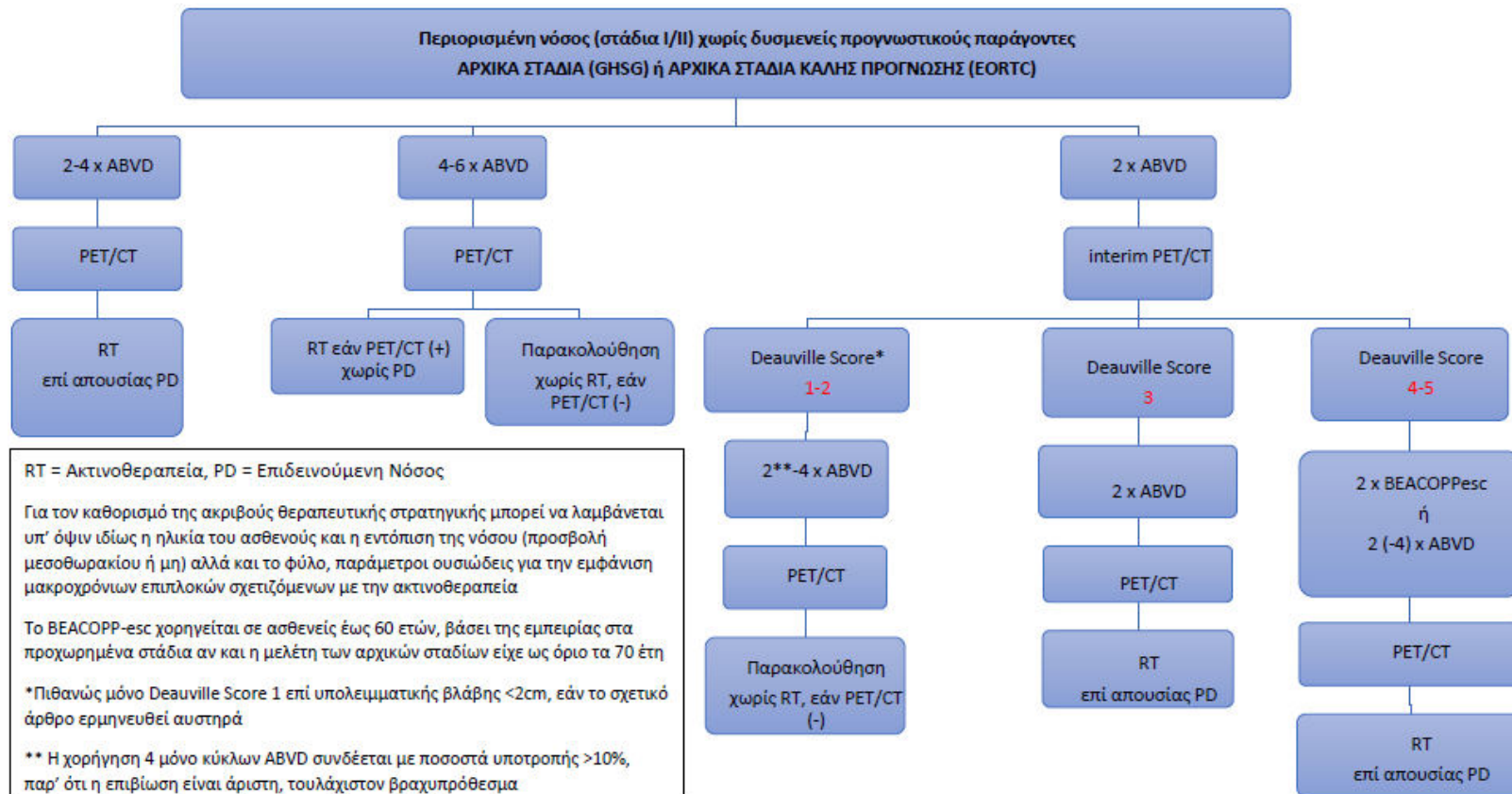
*Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες. Χορήγηση 2-6 κύκλων
Bartlett N et al. Ann Oncol. 2007; 18: 1071-1079

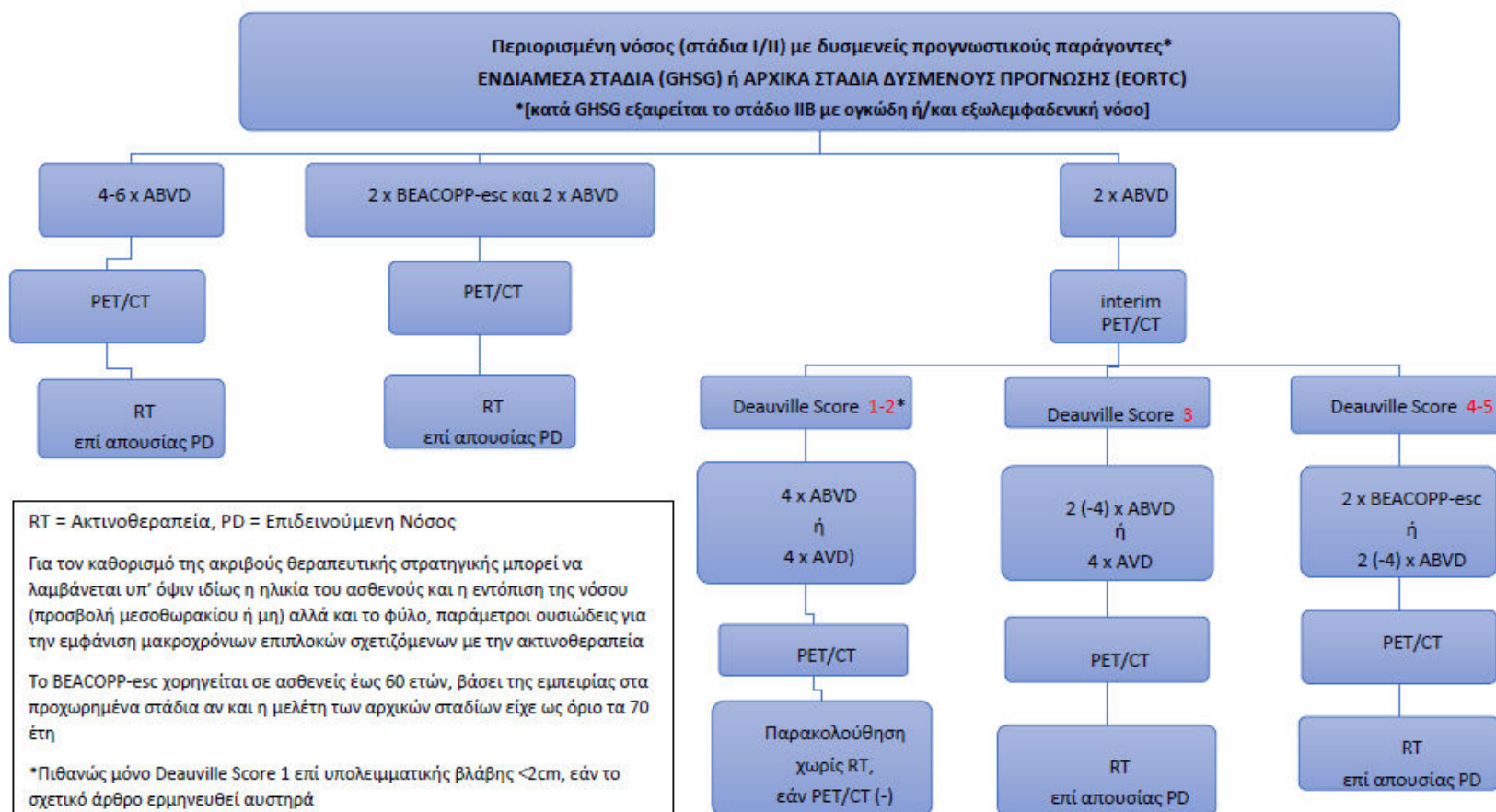
ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

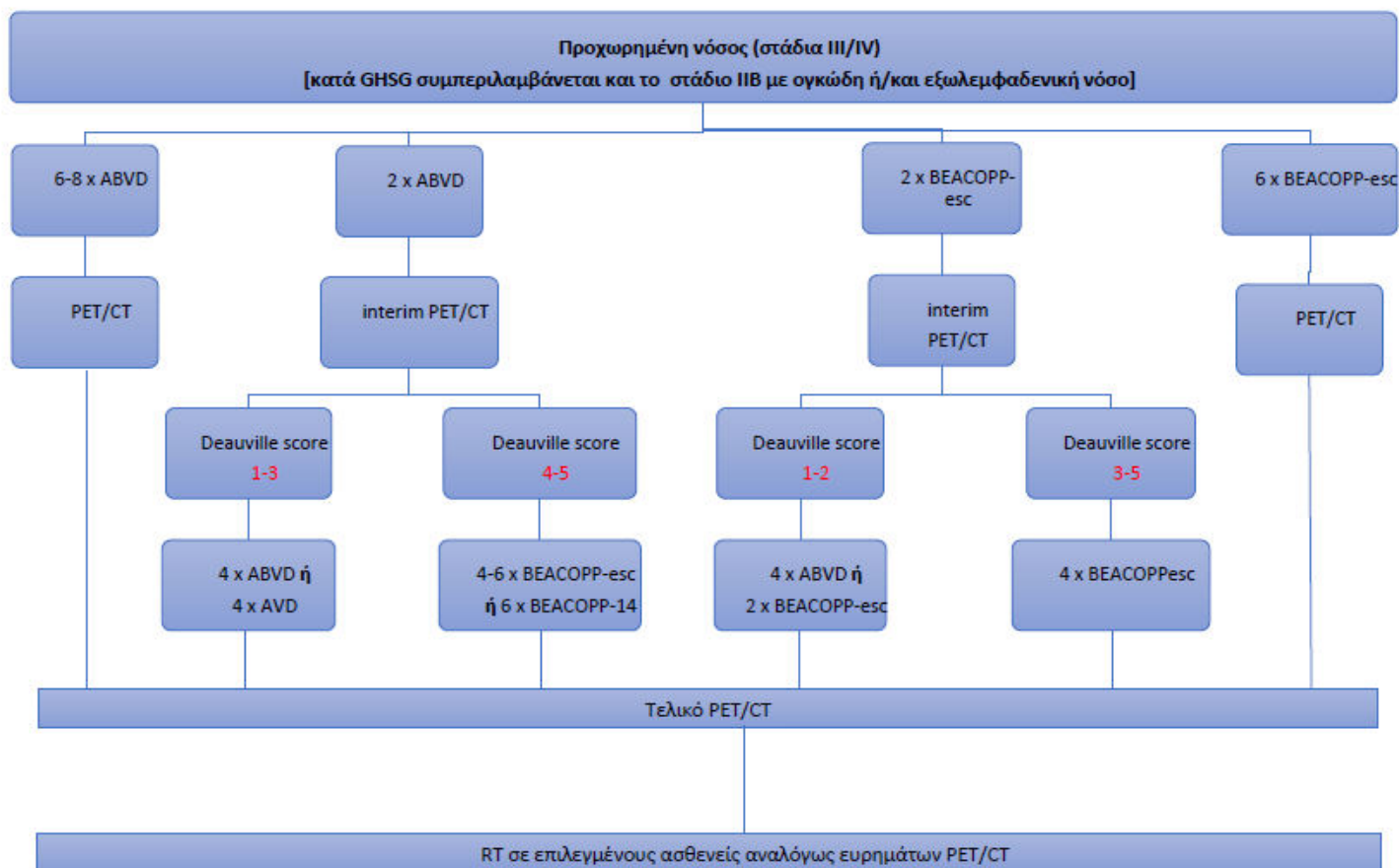
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

ΚΛΑΣΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

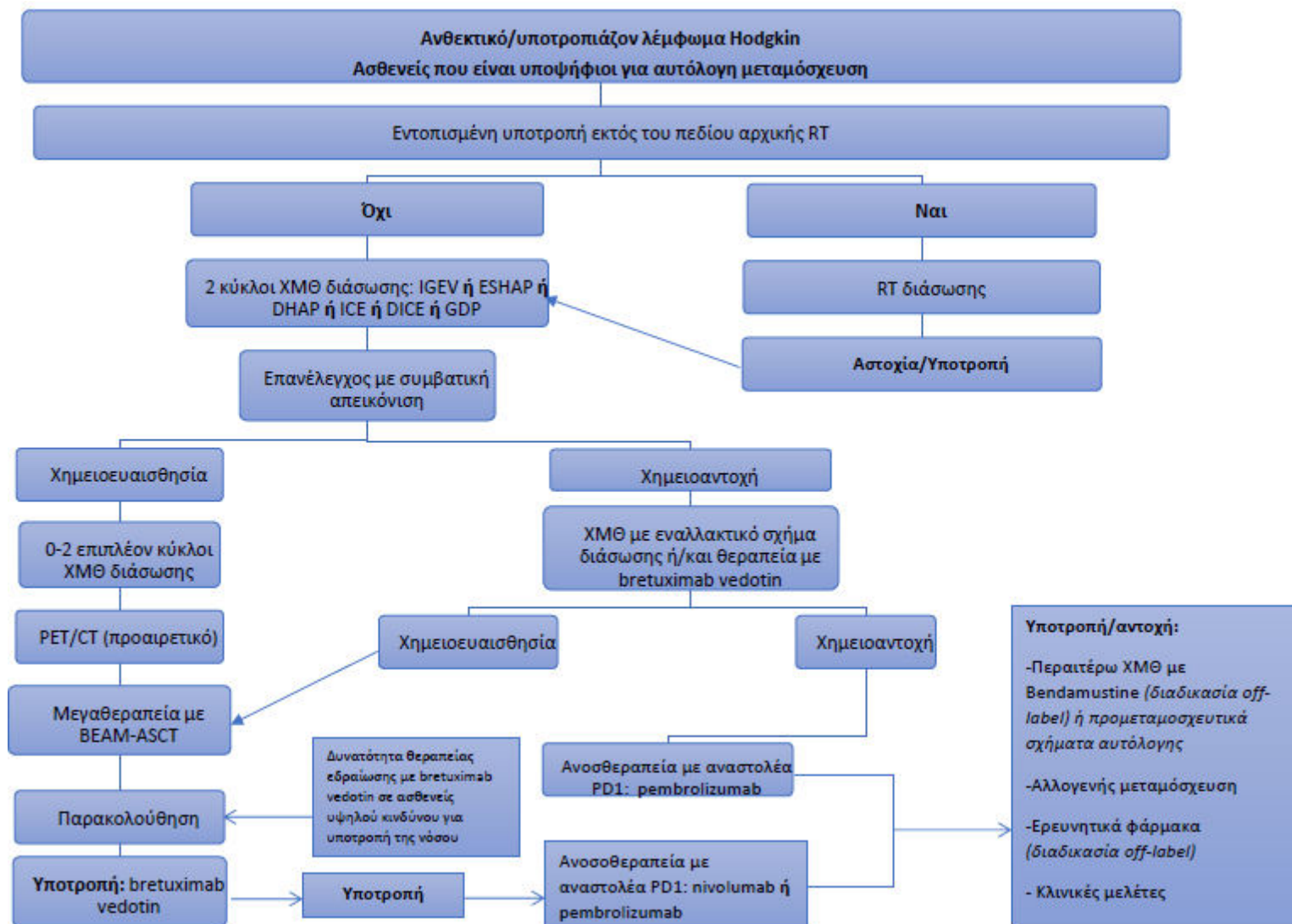


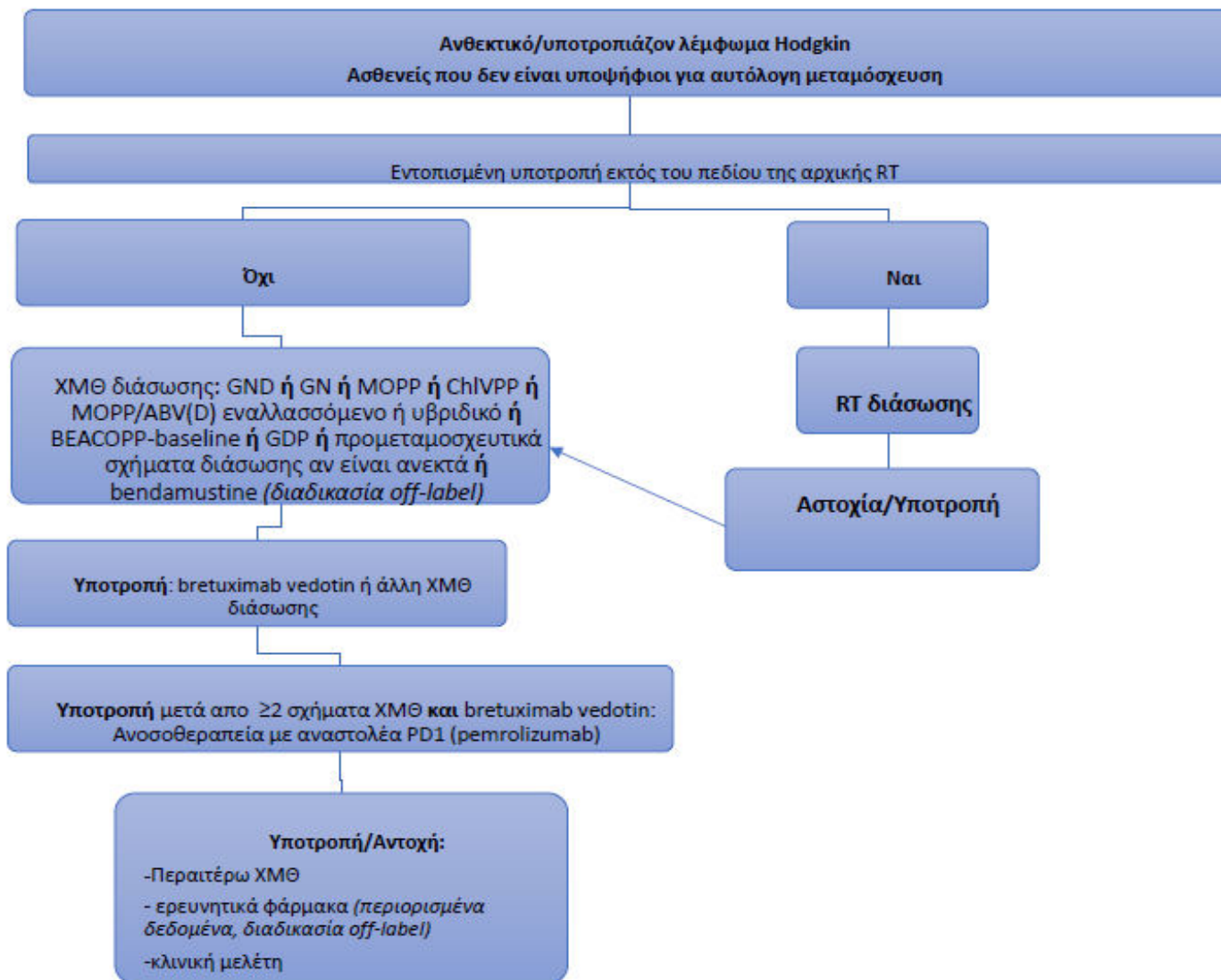




RT = Ακτινοθεραπεία
 PD = Επιδεινούμενη Νόσος
 Το BEACOPP-esc χορηγείται σε ασθενείς έως 60 ετών

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ





ΟΖΩΔΗΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΗ



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 1.2017 – March 1, 2017.
2. Santoro A, Bonfante V, Bonadonna G. Salvage chemotherapy with ABVD in MOPP-resistant Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1982; 96: 139-143.
3. DeVita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970; 73: 881-895.
4. Moore MR, Jones SE, Bull JM, William LA, Rosenberg SA. MOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer.* 1973; 32: 52-60.
5. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 579-586.
6. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 571-578.
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA et al. Recommendations for the initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3059-3067.
8. Barrington SF, Mikhaeel GN, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3048-3058.
9. Broeckelman P, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol.* 2016; 53: 155-164.
10. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: Long-term results. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2835-2841.
11. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010; 363:640-652.
12. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4199-4206.
13. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-Intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 907-913.
14. Fermé C, Thomas J, Brice P, Casasnovas O, Vranovsky A, Bologna S, et al. ABVD or BEACOPP_{baseline} along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017; 81: 45-55.
15. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1598-1607.
16. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II

- Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 1786-1794.
17. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1478-1484.
 18. Connors JM, Klimo P, Adams G, Burns BF, Cooper I, Meyer RM, et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy - comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: a report from the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 1638-1645.
 19. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 607-614.
 20. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-2395.
 21. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 Years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009; 20: 4548-4554.
 22. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A, Reineke T, Rueffer U, Koch T, et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1734-1739.
 23. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 379: 1791-1799.
 24. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011; 365: 203-212.
 25. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 1175-1181.
 26. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1622-1628.
 27. Vassilakopoulos TP, Rondogianni Ph, Chatziioannou SN, Vrakidou EP, Telonis VI, Efthymiadou RD, Andreou JA, Prassopoulos VK. PET/CT in Hodgkin lymphoma. 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. 51-107.
 28. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score \geq 3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2028-2036.

29. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
30. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Pacardi M, Di Raimondo F, Cantonetti M, et al. Interim PET-adapted chemotherapy in advanced Hodgkin lymphoma (HL). Results of the second interim analysis of the Italian GITIL/FIL DH0607 trial. *Hematol Oncol.* 2015; 33(S1): 163 (abstr. 118).
31. Press OW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2020-2027.
32. Vassilakopoulos TP, Johnson PWM. Treatment of advanced Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol.* 2016; 53: 171-179.
33. Casasnovas O, Brice P, Bouabdallah R, Salles GA, Stamatoullas A, Dupuis J, et al. Randomized phase III study comparing an early PET driven treatment de-escalation to a not PET-monitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin lymphoma: Interim analysis of the AHL2011 Lysa study. *Blood.* 2015; 126: 577 (abstract).
34. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP_{escalated} alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 454-463.
35. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet.* 2018; 390(10114): 2790-2802.
36. Savage KJ, Mottok A, Fanale M. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol.* 2016; 53: 190-202.
37. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285-4289.
38. Schulz H, Rehwald V, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2008; 111: 109-111.
39. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, Klimm B, Halbsguth T, Boll B, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011; 118: 4363-4365.
40. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35-41.
41. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18: 1071-1079.
42. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5074-5080.

43. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E, Mateos MV, Vázquez L, Caballero MD, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2014; 93: 1745-1753.
44. Martínez C, Díaz-López A, Rodríguez-Calvillo M, García-Sanz R, Terol MJ, Pérez-Ceballos E, et al. Phase II trial of ofatumumab plus ESHAP (O-ESHAP) as salvage treatment for patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Br J Haematol.* 2016; 174: 859-867.
45. Pfreundschuh MG et al. Dexamethasone-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: A trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 580-586.
46. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359(9323): 2065-2071.
47. Colwill R, Crump M, Couture F, Danish R, Stewart AK, Sutton DM, et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 396-402.
48. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001; 97: 616-623.
49. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK. Advanced and relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: What has been achieved during the last 50 years. *Semin Hematol.* 2013; 50: 4-14.
50. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:2183-2189.
51. Chen RW, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2016; 128: 1562-1566.
52. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 385(9980): 1853-1862.
53. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1283-1294.
54. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2125-2132.
55. Ghesquières H, Stamatoullas A, Casasnovas O, Morschhauser F, Gyan E, Gabarre J, et al. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54: 2399-2404.
56. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar M, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 456-460.

57. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010; 85: 320-324.
58. Johnston PB, Pinter-Brown L, Rogerio J, Warsi G, Chau Q, Ramchandren R. Everolimus for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: Multicenter, open-label, single-arm phase 2 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: Abstract 2740.
59. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, Zinzani PL, Ong TC, Prince HM, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2197-2203.
60. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, Siegel MJ, Cashen AF, Blum KA, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011; 118: 5119-5125.
61. Böll B, Borchmann P, Topp MS, Hänel M, Reiners KS, Engert A, et al. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2010; 148: 480-482.
62. Seok Jin Kim, Hye Jin Kang, Shin Dong-Yeop, Ho Sup Lee, Sung Yong Oh, Ho-Jin Shin, et al. The Efficacy of JAK2 Inhibitor in Heavily Pretreated Classical Hodgkin Lymphoma: A Prospective Pilot Study of Ruxolitinib in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma and Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Blood.* 2016; 128: 1820 (abstract).
63. van den Neste EW, Andre M, Gastinne T, Stamatoullas A, Haioun C, Belhabri A, et al. Phase II study of oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2018 Jan 19. pii: haematol.2017.180554. doi: 10.3324/haematol.2017.180554.
64. Hamadani M, Balasubramanian S, Hari PN. Ibrutinib in Refractory Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1381-1382.