



## 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

## ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ Β-ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

**ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2018**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ .....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε. ....	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ .....	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΠΙΘΕΤΙΚΩΝ Β-ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ .....	9
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ .....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	9
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ.....	10
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ .....	10
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ .....	10
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ .....	10
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ .....	11
ΔΙΑΧΥΤΑ ΜΗ-ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL) ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ.....	11
Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	11
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΑ ΣΤΑΔΙΑ (I ΚΑΙ ΜΗ ΟΓΚΩΔΕΣ II) .....	11
ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΑ ΣΤΑΔΙΑ (III/IV ΚΑΙ ΟΓΚΩΔΕΣ II) .....	12
ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΝΣ.....	13
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ – ΝΕΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ .....	13
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	13
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	14
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	15
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΑΡΧΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ Β-ΜΗ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ.....	15
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ.....	17
ΠΙΝΑΚΑΣ 3: ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ ΣΤΟ ΚΝΣ. ....	18
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΑ ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ.....	19
ΔΙΑΧΥΤΑ ΜΗ-ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL) ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ – ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ.....	26
Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ .....	26
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	28
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ .....	29
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ .....	30
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	30

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

**Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής)**, Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

**Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος**, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

**Γρουζή Ελισάβετ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

**Ηλιάκης Θεόδωρος**, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

**Καττάμης Αντώνης**, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

**Κουράκλη Αλεξάνδρα**, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

**Ματσούκα Χάρης**, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

**Παγώνη Μαρία**, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

**Πλατά Ελένη**, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

**Σακελλάρη Ιωάννα**, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

**Συμεωνίδης Αργύρης**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

**Τέρπος Ευάγγελος**, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

**Τσαταλάς Κωνσταντίνος**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

**Τσιριγώτης Παναγιώτης**, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

**Χαρχαλάκης Νικόλαος**, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

## ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

**Θηραίος Ελευθέριος**. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

**Μήτρου Παναγιώτα**, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**Ποδηματάς Ιωάννης**. Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ**

**Αραπίδου Ζωή**, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

**Γαβριατοπούλου Μαρία**, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

**Γκίρκας Κωνσταντίνος**, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

**Διαμαντίδης Μιχάλης**, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

**Καστρίτης Ευστάθιος**, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

**Κατσαρού Όλγα**, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

**Κώτση Παρασκευή**, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

**Μαρινάκης Θεόδωρος**, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

**Νομικού Ευφροσύνη**, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

**Πλατοκούκη Ελένη**, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία"

**Σολωμού Έλενα**, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

**Σταμούλη Μαρία**, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

**Σταυρογιάννη Νίκη**, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**

**Κακούτη Φωτεινή**  
**Λεγάντη Μαρία**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

**Γιώργος Γιαννόπουλος**

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,  
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και  
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήθη και κακοήθη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

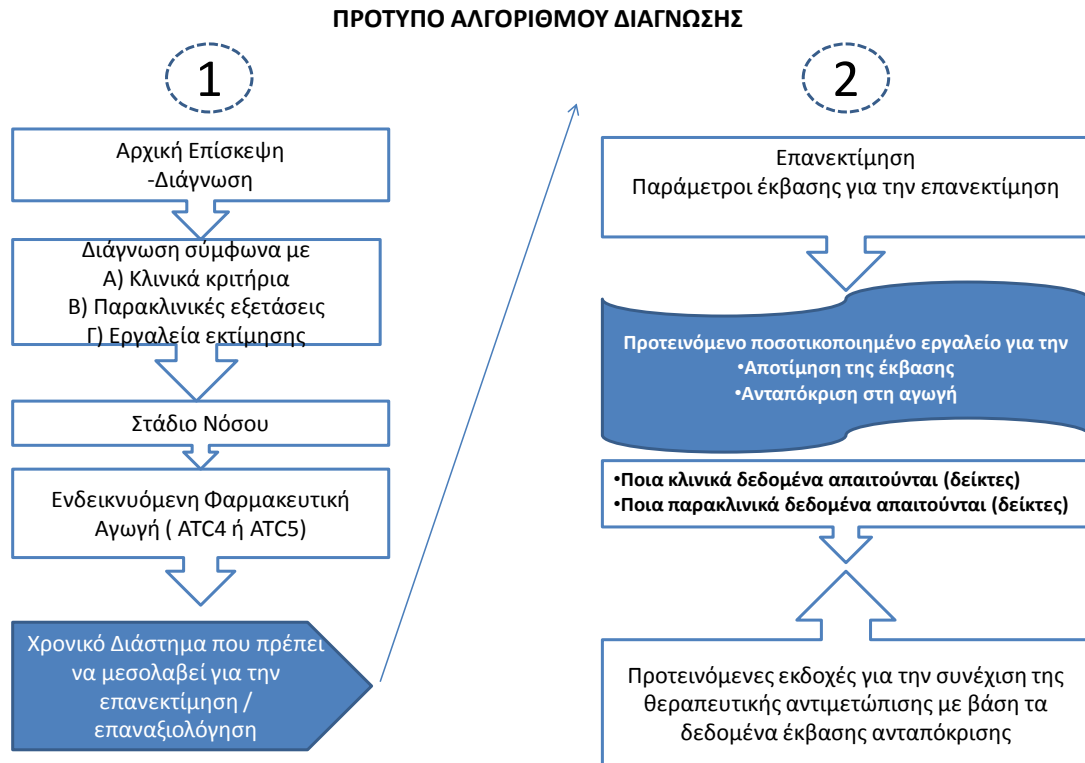
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που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

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

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

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

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

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

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

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

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

σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

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



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΠΙΘΕΤΙΚΩΝ Β-ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### Εισαγωγή

Τα επιθετικά Β-λεμφώματα αποτελούν το συχνότερο τύπο λεμφωμάτων. Περιλαμβάνουν τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLBCL), που αποτελούν μακράν το συχνότερο υπότυπο και θα πρέπει να διαχωρίζονται από άλλους τύπους λεμφωμάτων από μεγάλα Β-κύτταρα, όπως το πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου, που αναπτύσσεται ακροθιγώς στο παρόν κεφάλαιο, και άλλες σπανιότερες οντότητες, που αναφέρονται στο «Γενικό Μέρος» περί μη-Hodgkin λεμφωμάτων. Επίσης περιλαμβάνουν και οντότητες με αλληλοεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά μεταξύ DLBCL και λεμφώματος Hodgkin ή DLBCL και λεμφώματος Burkitt. Τα τελευταία μάλιστα εντάσσονται πλέον στα υψηλής κακοηθείας επιθετικά Β-λεμφώματα (High grade B cell lymphomas), μια διακριτή γενική κατηγορία, που περιλαμβάνει μη περαιτέρω ταξινομούμενες περιπτώσεις καθώς και περιπτώσεις με αναδιατάξεις *bcl2/c-myc* ή/και *bcl6* (double-hit, triple-hit). Πέραν της τελευταίας κατηγορίας, στο παρόν κεφάλαιο δε γίνεται μνεία στις λεπτές αυτές διακρίσεις. Το λέμφωμα Burkitt, που κατατάσσεται στα «πολύ επιθετικά» Β-λεμφώματα και αντιμετωπίζεται με διαφορετική στρατηγική, περιγράφεται επίσης σε ειδικό κεφάλαιο.

Μεταξύ των DLBCL, τα μη περαιτέρω ταξινομούμενα (DLBCL-NOS) αποτελούν μακράν την πολυπληθέστερη ομάδα. Πέραν των DLBCL-NOS, στα DLBCL κατατάσσονται και το πλούσιο σε Τ-κύτταρα και ιστιοκύτταρα LBCL (THCRLBCL), το πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ από μεγάλα Β-κύτταρα (primary CNS large B-cell lymphoma – PCNSL), το πρωτοπαθές δερματικό DLBCL τύπου ποδός (primary cutaneous DLBCL leg type – pcDLBCL-LT) και το EBV+ DLBCL των ηλικιωμένων (EBV+ DLBCLe). Η θεραπευτική αντιμετώπιση που περιγράφεται στο παρόν κεφάλαιο αφορά τα DLBCL-NOS και τα THCRLBCL, pcDLBCL-LT και EBV+ DLBCLe. Αντίθετα, τα PCNSL απαιτούν ειδικούς χειρισμούς και περιγράφονται σε ξεχωριστό κεφάλαιο.

Από τις αρχές της προηγούμενης 10ετίας απεδείχθη ότι τα DLBCL-NOS κατατάσσονται σε 2 μοριακά χαρακτηρισμένες κατηγορίες με βάση την ανάλυση γονιδιακής έκφρασης με μικροσυστοιχίες (Gene Expression Profiling – GEP): Αυτά που προέρχονται από τα κύτταρα των βλαστικών κέντρων (Germinal Center B-cells; GCB) και αυτά που προέρχονται από ενεργοποιημένα Β-κύτταρα (Activated B-Cells; ABC). Η δεύτερη κατηγορία εξακολουθεί να έχει χειρότερη πρόγνωση και στην εποχή του rituximab. Οι δύο αυτές κατηγορίες δεν μπορούν να διαχωρισθούν μορφολογικά. Παρά τη δυνατότητα εφαρμογής σε υλικό παραφίνης, οι μοριακές τεχνικές δεν έχουν εφαρμοσθεί προς το παρόν στην κλινική πράξη και έτσι έχουν γίνει προσπάθειες προσέγγισης της μοριακής ταξινόμησης με την ανοσοϊστοχημεία. Ο πρώτος σχετικός αλγόριθμος είναι ο αλγόριθμος Hans που βασίζεται στην έκφραση των δεικτών CD10, *bcl-6* και MUM-1/IRF4. Η συμφωνία με τη μοριακή ταξινόμηση είναι της τάξεως του 86-87% σε καμμία όμως περίπτωση δεν είναι απόλυτη. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν στη συνέχεια και διάφοροι άλλοι αλγόριθμοι, γενικά πιο σύνθετοι, ο αλγόριθμος Hans όμως παραμένει ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος.

## Διαγνωστικά Κριτήρια

Τα επιθετικά Β-μη Hodgkin λεμφώματα διαγιγνώσκονται με βιοψία λεμφαδένος ή εξωλεμφικού προσβεβλημένου οργάνου (κυρίως επί πρωτοπαθώς εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων) ή, σπάνια, μυελού των οστών. Απαιτείται ιστολογική εξέταση. Κυτταρολογική διάγνωση βασισμένη σε υλικό παρακέντησης διά λεπτής βελόνης δεν επαρκεί για τη διάγνωση.

Η ιστολογική διάγνωση είναι μορφολογική και ανοσοϊστοχημική. Η ανεύρεση αναδιατάξεων του bcl2 (ή και του bcl6) και του c-myc με μοριακές τεχνικές (FISH) είναι απαραίτητη σε αρκετές περιπτώσεις προκειμένου να διαγνωσθούν οι περιπτώσεις λεμφωμάτων double-hit και triple-hit.

## Σταδιοποίηση

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

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

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 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 IPI (International Prognostic Index), Revised IPI (R-IPI) και age-adjusted IPI καθώς και το πιο πρόσφατο NCCN-IPI (Πίνακας 2). Ο CNS-IPI, ένα προγνωστικό σύστημα για την πρόβλεψη της πιθανότητας υποτροπής στο ΚΝΣ, περιγράφεται στον πίνακα 3.

## Αξιολόγηση της Ανταπόκρισης

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

## ΔΙΑΧΥΤΑ ΜΗ-HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL) ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ - ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

### Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

#### Περιορισμένα Στάδια (I και μη ογκώδες II)

- Rituximab-CHOP (6 κύκλοι). Εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν 3-4 κύκλοι Rituximab-CHOP και ακτινοθεραπεία (εξαιρουμένου του πρωτοπαθούς λεμφώματος μεσοθωρακίου, όπου τυπικά χορηγούνται 6-8 κύκλοι).
- Ειδικά στο πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου έχουν δημοσιευθεί εξαιρετικά αποτελέσματα με τον συνδυασμό R-DA-EPOCH χωρίς ακτινοθεραπεία. Ο συνδυασμός αυτός αλλά και το R-MACOP-B και R-VACOP-B καθώς και το R-CHOP-14 αποτελούν δόκιμες θεραπευτικές επιλογές αλλά τα αποτελέσματα χρήζουν επιβεβαίωσης και σύγκρισης με το R-CHOP. Τα ανωτέρω ισχύουν και για τα προχωρημένα στάδια της νόσου.
- Ο συνδυασμός R-da-EPOCH μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα λεμφώματα double-hit, για τα οποία η πρόγνωση με το R-CHOP είναι δυσμενής και ενδεχομένως στην ειδική κατηγορία των CD5+ DLBCL. Η προσέγγιση πάντως αυτή δεν προκύπτει από τυχαιοποιημένες μελέτες.
- Από τον 2<sup>ο</sup> κύκλο και μετά το Rituximab δύναται να χορηγηθεί και υποδορίως σε δόση 1400 mg.
- Σε άρρενες >60 ετών η δόση του Rituximab δύναται να είναι 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. (off label)\*.
- Δεν χορηγείται Rituximab στους CD20(-) υποτύπους, όπως το πλασμαβλαστικό λέμφωμα, το ALK+ DLBCL και το πρωτοπαθές λέμφωμα κοιλοτήτων.
- Σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (>80 ετών): R-CHOP με πλήρη δόση Rituximab και ελαττωμένες δόσεις κυτταροστατικών. Ενδεικτικά συνιστάται το R-mini-CHOP αν και πολλοί ασθενείς ανέχονται πολύ μεγαλύτερες δόσεις.
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου: Εάν αντενδείκνυται πλήρως η ανθρακυκλίνη, συνιστάται η υποκατάσταση της Δοξορουβικίνης με Γεμισταβίνη ή και Ετοποσίδη. Η υποκατάσταση της Δοξορουβικίνης με Μιτοξανδρόνη μπορεί να γίνει σε ασθενείς με σημαντικό υποκείμενο καρδιακό νόσημα αλλά όχι απόλυτη αντένδειξη χορήγησης ανθρακυκλίνης.
- Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης περίπου 4 εβδομάδες μετά το πέρας της ανοσοχημειοθεραπείας επιβάλλεται να γίνεται και με PET/CT.
- Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς: Η επιλογή κυρίως βασίζεται στην παραμονή θετικού PET/CT μετά την ανοσοχημειοθεραπεία. Επί πρωτοπαθούς λεμφώματος μεσοθωρακίου δύναται να ακτινοβοληθούν και οι ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη μεταβολική ύφεση (αρνητικό PET/CT) με το R-CHOP - η παράλειψη της ακτινοθεραπείας εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος.

Δεν συνιστάται η ακτινοβολήση τέτοιων ασθενών μετά από R-da-EPOCH. Επί λεμφώματος όρχεως ακτινοβολείται το όσχεο.

### Προχωρημένα Στάδια (III/IV και ογκώδες II)

- Rituximab-CHOP (6-8 κύκλοι). Η εντατικοποίηση της θεραπείας με βράχυνση των μεσοδιαστημάτων μεταξύ των κύκλων CHOP από 21 σε 14 ημέρες (R-CHOP-14) καθώς και η χορήγηση R-DA-EPOCH δε φαίνεται να υποστηρίζεται από τα δεδομένα πρόσφατων τυχαιοποιημένων μελετών.
- Πιο εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία (ACVBP) σε συνδυασμό με Rituximab πιθανώς δικαιολογείται σε ασθενείς <60 ετών με age-adjusted IPI  $\geq 1$ .
- Ο συνδυασμός R-da-EPOCH μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα λεμφώματα double-hit, για τα οποία η πρόγνωση με το R-CHOP είναι δυσμενής και ενδεχομένως στην ειδική κατηγορία των CD5+ DLBCL. Η προσέγγιση πάντως αυτή δεν προκύπτει από τυχαιοποιημένες μελέτες.
- Εισαγωγική θεραπεία (prephase): Πριν την έναρξη ανοσοχημειοθεραπείας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και πολύ ηλικιωμένους καθώς και σε ασθενείς με μεγάλο φορτίο νόσου ή/και κακή φυσική κατάσταση, μπορεί να χορηγηθεί εισαγωγική θεραπεία (prephase). Ένα ενδεικτικό σχήμα περιλαμβάνει τη χορήγηση κορτικοειδών (π.χ. πρεδνιζόνης 100 mg) και βινκριστίνης σε δόση 1 mg.
- Από τον 2<sup>ο</sup> κύκλο και μετά το Rituximab δύναται να χορηγηθεί και υποδορίως σε δόση 1400 mg.
- Σε άρρενες >60 ετών η δόση του Rituximab δύναται να είναι 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. (off label)\*.
- Δεν χορηγείται Rituximab στους CD20(-) υποτύπους, όπως το πλασμαβλαστικό λέμφωμα, το ALK+ DLBCL και το πρωτοπαθές λέμφωμα κοιλοτήτων.
- Σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς (>80 ετών): R-CHOP με πλήρη δόση Rituximab και ελαττωμένες δόσεις κυτταροστατικών. Ενδεικτικά συνιστάται το R-mini-CHOP αν και πολλοί ασθενείς ανέχονται πολύ μεγαλύτερες δόσεις.
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου: Εάν αντενδείκνυται πλήρως η ανθρακυκλίνη, συνιστάται η υποκατάσταση της Δοξορουβικίνης με Γεμισιταβίνη ή και Έτοποσίδη. Η υποκατάσταση της Δοξορουβικίνης με Μιτοξανδρόνη μπορεί να γίνει σε ασθενείς με σημαντικό υποκείμενο καρδιακό νόσημα αλλά όχι απόλυτη αντένδειξη χορήγησης ανθρακυκλίνης.
- Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης περίπου 4 εβδομάδες μετά το πέρας της ανοσοχημειοθεραπείας επιβάλλεται να γίνεται και με PET/CT.
- Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς: Η επιλογή κυρίως βασίζεται στην παραμονή θετικού PET/CT μετά την ανοσοχημειοθεραπεία. Επί πρωτοπαθούς λεμφώματος μεσοθωρακίου δύναται να ακτινοβοληθούν και οι ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη μεταβολική ύφεση (αρνητικό PET/CT) – η παράλειψη της ακτινοθεραπείας εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος. Δεν συνιστάται η ακτινοβολήση τέτοιων ασθενών μετά από R-da-EPOCH. Επί λεμφώματος όρχεως ακτινοβολείται το όσχεο.

## Προφυλακτική Θεραπεία ΚΝΣ

- Προφυλακτική αγωγή ΚΝΣ συνιστάται επί λεμφώματος όρχεως, double-hit, ειδικών εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων (νεφροί, επινεφρίδια, δομές σπλαγγχνικού κρανίου ή και άλλων κατά την κρίση του θεράποντος, όπως το ενδαγγειακό λέμφωμα κ.α.) και ενδεχομένως επί υψηλού CNS-IPI (4-6) ή CD5+ DLBCL ή DLBCL double-expressor (bcl2+, c-myc+ πάνω από συγκεκριμένα cutoff στην ανοσοϊστοχημεία), ιδίως επί προλεύσεως εκτός βλαστικού κέντρου. Απόλυτες ενδείξεις αποτελούν οι 2 πρώτες, ισχυρή η 3<sup>η</sup> και λιγότερο ισχυρές οι επόμενες και άλλες παρόμοιες που αντανακλούν το φορτίο και την επιθετικότητα της νόσου. Σημειώνεται ότι ~30% των DLBCL φέρουν double-expressor φαινότυπο και 12-20% έχουν CNS-IPI 4-6, οπότε, εάν θεωρηθούν ενδείξεις προφύλαξης, διευρύνεται πολύ ο πληθυσμός που θα λάβει προφύλαξη χωρίς να την χρειάζεται. Η προφύλαξη γίνεται είτε με 4-8 ενδορραχιαίες εγχύσεις κυτατροστατικών (μεθοτρεξάτης ή/και αρασντίνης ή/και δεξαμεθαζόνης) είτε με τη συστηματική χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης (3-3.5 g/m<sup>2</sup>) εν μέσω του R-CHOP ή μετά το πέρας αυτού.

## Θεραπεία Συντήρησης – Νέοι Παράγοντες

- Δεν υπάρχει εγκεκριμένη θεραπεία συντήρησης μετά την ανοσοχημειοθεραπεία για τους ασθενείς με DLBCL. Η συντήρηση με Rituximab, λεναλιδομίδα και everolimus έχει αποδώσει εκλεκτικά όφελος σε υποομάδες ασθενών και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν τη χρήση της προς το παρόν.
- Η ενσωμάτωση νέων παραγόντων στη θεραπεία πρώτης γραμμής με R-CHOP δεν έχει αποδώσει προς το παρόν βελτιωμένα αποτελέσματα και δεν είναι εγκεκριμένη.

## Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- **ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ:** Η Πλατίνα και η Γεμισιταβίνη δε διαθέτουν έγκριση για τα λεμφώματα και ως εκ τούτου η χρήση τους είναι τυπικά off-label. Παρ' όλα αυτά, η χρήση τους στην καθ' ημέραν πράξη είναι τόσο διαδεδομένη και η επίπτωσή τους στη φαρμακευτική δαπάνη τόσο αμελητέα, που θα πρέπει να θεωρούνται επί της ουσίας απολύτως ενδεδειγμένες θεραπείες.
- Τυπικά χημειοθεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εφ' όσον το επιτρέπουν η φυσική κατάσταση και η ηλικία του ασθενούς καθώς και η χημειοευαισθησία της νόσου).
  - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης και κινητοποίησης
    - (Rituximab)-ESHAP
    - (Rituximab)-DHAP
    - (Rituximab)-ICE
    - (Rituximab)-GDP
    - (Rituximab)-MINE
  - Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM
- Δε φαίνεται να υπάρχει όφελος από τη συντήρηση με Rituximab μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση σύμφωνα με αποτελέσματα τυχαιοποιημένης μελέτης.
- Ασθενείς που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση (λόγω ηλικίας/φυσικής κατάστασης ή έλλειψης χημειοευαισθησίας) θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία διάσωσης με μη διασταυρούμενη αντοχή προς το αρχικώς χορηγηθέν σχήμα.

- Συνήθη συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης
  - (Rituximab)- GemOx
  - (Rituximab)- GN
  - (Rituximab)-CEPP
  - Τα ανωτέρω περιγραφέντα σχήματα διάσωσης και κινητοποίησης (πιθανώς σε τροποποιημένες δόσεις)
    - (Rituximab)-Μπενδαμουστίνη: Δραστικός συνδυασμός ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν R-CHOP, ο οποίος δύναται να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία διάσωσης με μη διασταυρούμενη αντοχή (off-label).

## Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς.
- Περαιτέρω εγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή: Μονοθεραπεία με Πιξανδρόνη.
- Σε ασθενείς που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση λόγω έλλειψης χημειοευαισθησίας, η περαιτέρω χημειοθεραπεία μπορεί να είναι επίσης
  - Rituximab σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης και Αρασιτίνης
  - Σχήματα τύπου Οξείας Λεμφοβλαστικής Λευχαιμίας (π.χ. L-17M)
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Ειδικά για το υποτροπιάζον/ανθεκτικό πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου, πολύ υποσχόμενα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί με τη χρήση του αναστολέα PD-1 Pembrolizumab (off-label). Σε μελέτη φάσης II αναφέρονται ανταποκρίσεις της τάξεως του 40% μερικές εκ των οποίων πλήρεις και ασυνήθιστα μακρές για το συγκεκριμένο νόσημα. Το Pembrolizumab έλαβε προσφάτως έγκριση από τον FDA για το υποτροπιάζον μετά από 2 γραμμές θεραπείας ή ανθεκτικό πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

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

#### I. Συνήθεις Εξετάσεις

##### A. Ιστολογικές εξετάσεις

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

##### B. Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις

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

### Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

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

### II. Ειδικές Εξετάσεις (επί ενδείξεων)

1. Μαγνητική τομογραφία διαφόρων ανατομικών περιοχών
2. Υπερηχογράφημα διαφόρων ανατομικών περιοχών
3. Ενδοσκόπηση πεπτικού αναλόγως εντοπίσεως
4. Οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) και προφυλακτική αγωγή ΚΝΣ επί λεμφώματος όρχεως, double-hit, ειδικών εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων και ενδεχομένως επί υψηλού CNS-IPI (4-6) ή DLBCL double-expressor, ιδίως επί προέλευσης εκτός του βλαστικού κέντρου. Απόλυτες ενδείξεις οι 2 πρώτες, ισχυρή η 3<sup>η</sup> και λιγότερο ισχυρές οι τελευταίες και άλλες παρόμοιες που αντανακλούν το φορτίο και την επιθετικότητα της νόσου (ιδέ κείμενο).
5. Triplex φλεβικών στελεχών επί υποψίας θρόμβωσης
6. Ανοσοφαινότυπος μυελού των οστών ή/και αίματος σε επιλεγμένες περιπτώσεις
7. FISH για αναδιατάξεις bcl2, c-myc, bcl6 σε επιλεγμένες περιπτώσεις



## Πίνακας 2: Συστήματα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα.

<p><b>IPI (International Prognostic Index)</b></p> <p><i>Παράγοντες Κινδύνου</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία &gt;60 ετών</li> <li>• Στάδιο Ann Arbor III–IV</li> <li>• ECOG Performance Status <math>\geq 2</math></li> <li>• Αυξημένη LDH</li> <li>• <math>\geq 2</math> εξωλεμφαδενικές περιοχές</li> </ul> <p><i>Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 χαμηλού κινδύνου</li> <li>• 2 χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου</li> <li>• 3 ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου</li> <li>• 4-5 υψηλού κινδύνου</li> </ul> <p>International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993; 329: 987-994.</p>	<p><b>Age-adjusted IPI (International Prognostic Index):</b> Εφαρμόζεται εντός ομοιογενών ομάδων ως προς προζυκία (δηλ. &lt;60 ή &gt;60 ετών)</p> <p><i>Παράγοντες Κινδύνου</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Στάδιο Ann Arbor III–IV</li> <li>• ECOG Performance Status <math>\geq 2</math></li> <li>• Αυξημένη LDH</li> </ul> <p><i>Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 χαμηλού κινδύνου</li> <li>• 1 χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου</li> <li>• 2 ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου</li> <li>• 3 υψηλού κινδύνου</li> </ul> <p>International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993; 329: 987-994.</p>																
<p><b>R-IPI (Revised ή Rituximab International Prognostic Index)</b></p> <p><i>Παράγοντες Κινδύνου</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηλικία &gt;60 ετών</li> <li>• Στάδιο Ann Arbor III–IV</li> <li>• ECOG Performance Status <math>\geq 2</math></li> <li>• Αυξημένη LDH</li> <li>• <math>\geq 2</math> εξωλεμφαδενικές περιοχές</li> </ul> <p><i>Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 πολύ χαμηλού κινδύνου</li> <li>• 1-2 χαμηλού κινδύνου</li> <li>• 3-5 υψηλού κινδύνου</li> </ul> <p>Sehn LH et al. Blood. 2007; 109: 1857-1861.</p>	<p><b>NCCN-IPI (NCCN International Prognostic Index)</b></p> <p><i>Παράγοντες Κινδύνου</i></p> <table border="0"> <tr> <td>• Ηλικία</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    <math>\leq 40</math> ετών</td> <td>0 βαθμοί</td> </tr> <tr> <td>    &gt;40 έως <math>\leq 60</math> ετών</td> <td>1 βαθμός</td> </tr> <tr> <td>    &gt;60 έως <math>\leq 75</math> ετών</td> <td>2 βαθμοί</td> </tr> <tr> <td>    &gt;75 ετών</td> <td>3 βαθμοί</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Στάδιο Ann Arbor III–IV 1 βαθμός</li> <li>• ECOG Performance Status <math>\geq 2</math> 1 βαθμός</li> <li>• Ειδικές εξωλεμφαδενικές περιοχές* 1 βαθμός</li> <li>• Αυξημένη LDH <table border="0"> <tr> <td>    Φυσιολογική</td> <td>0 βαθμοί</td> </tr> <tr> <td>    &gt;1x έως <math>\leq 3x</math></td> <td>1 βαθμός</td> </tr> <tr> <td>    &gt;3x</td> <td>2 βαθμοί</td> </tr> </table> </li> </ul> <p><i>Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 χαμηλού κινδύνου</li> <li>• 2-3 χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου</li> <li>• 4-5 ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου</li> <li>• <math>\geq 6</math> υψηλού κινδύνου</li> </ul> <p>*Προσβολή μυελού των οστών ή/και πνεύμονος ή/και ΚΝΣ ή/και ήπατος ή/και γαστρεντερικού σωλήνα</p> <p>Zhou Z et al. Blood. 2014; 123: 837-842.</p>	• Ηλικία		$\leq 40$ ετών	0 βαθμοί	>40 έως $\leq 60$ ετών	1 βαθμός	>60 έως $\leq 75$ ετών	2 βαθμοί	>75 ετών	3 βαθμοί	Φυσιολογική	0 βαθμοί	>1x έως $\leq 3x$	1 βαθμός	>3x	2 βαθμοί
• Ηλικία																	
$\leq 40$ ετών	0 βαθμοί																
>40 έως $\leq 60$ ετών	1 βαθμός																
>60 έως $\leq 75$ ετών	2 βαθμοί																
>75 ετών	3 βαθμοί																
Φυσιολογική	0 βαθμοί																
>1x έως $\leq 3x$	1 βαθμός																
>3x	2 βαθμοί																

**Πίνακας 3: Σύστημα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα ως προς τον κίνδυνο υποτροπής στο ΚΝΣ. Περιλαμβάνει ισότιμα τις 5 παραμέτρους του IPI και την προσβολή των νεφρών ή/και επινεφριδίων**

**CNS-IPI (Central Nervous System International Prognostic Index)**

**Παράγοντες Κινδύνου**

- Ηλικία >60 ετών
- Στάδιο Ann Arbor III-IV
- ECOG Performance Status  $\geq 2$
- Αυξημένη LDH
- $\geq 2$  εξωλεμφαδενικές περιοχές
- Προσβολή νεφρών ή επινεφριδίων

**Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου**

- 0-1 χαμηλού κινδύνου (2-ετής κίνδυνος υποτροπής στο ΚΝΣ: 0.6-0.8%)
- 2-3 ενδιάμεσου κινδύνου (2-ετής κίνδυνος υποτροπής στο ΚΝΣ: 3.4-3.9%)
- 4-6 υψηλού κινδύνου (2-ετής κίνδυνος υποτροπής στο ΚΝΣ: 10.2-12.0%)

Schmitz N, et al. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 3150-3156.

## ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΑ ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ Β-ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

### R-CHOP\*

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Cyclophosphamide	750mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Doxorubicin	50mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone**	100mg ή 40mg/m <sup>2</sup> PO, ημέρες 1-5

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων

\*\* 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*

### R-CHOP-14\*

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Cyclophosphamide	750mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Doxorubicin	50mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone**	100mg PO, ημέρες 1-5

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

\*Επανάληψη κάθε 14 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων

\*\* Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

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

### R-mini CHOP\*

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Cyclophosphamide	400mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Doxorubicin	25mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Vincristine	1 mg IV, ημέρα 1
Prednisone**	40 mg/m <sup>2</sup> PO, ημέρες 1-5

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων,

\*\* Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

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

### R-CEOP\*

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Cyclophosphamide	750mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Etoposide	50mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 και 100mg/m <sup>2</sup> PO, ημέρες 2 και 3
Vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων

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

**R-CGeOP\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Cyclophosphamide	750mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Gemcitabine**	750mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1 και 8
Vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων

\*\*Αύξηση σε 875 mg/m<sup>2</sup> IV στο 2<sup>ο</sup> κύκλο και 1000 mg/m<sup>2</sup> IV στον 3<sup>ο</sup> και τους επόμενους 3, εφ' όσον δεν υπάρχει μη αποδεκτή τοξικότητα. Υποστήριξη με G-CSF από ημέρα +9  
*Fields PA et al. J Clin Oncol 2013; 32: 282-287*

**R-CNOP\***(αποτελεσματικότητα πιθανώς υποδεέστερη του R-CHOP)

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Mitixantrone	8-10 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Etoposide	50mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 και 100mg/m <sup>2</sup> PO, ημέρες 2 και 3
Vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων

**R-DA-EPOCH\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Etoposide	50mg/m <sup>2</sup> /ημέρα IV, ημέρες 1-4 σε συνεχή 96ωρη έγχυση
Doxorubicin	10mg/m <sup>2</sup> /ημέρα IV, ημέρες 1-4 σε συνεχή 96ωρη έγχυση
Vincristine	0,4mg/m <sup>2</sup> /ημέρα IV, ημέρες 1-4 σε συνεχή 96ωρη έγχυση
Cyclophosphamide	750mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 5
Prednisone	60mg/m <sup>2</sup> PO x 2 (δύο φορές ημερησίως), ημέρες 1-5
G-CSF	5 μg/ημέρα υποδορίως, από ημέρα έως ότου ουδετερόφιλα 5.0x10 <sup>9</sup> /L μετά το ναδίρ

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων. Χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής. Η αγωγή χορηγείται την προβλεπόμενη ημέρα εάν τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια είναι τουλάχιστον 1.0x10<sup>9</sup>/L και 100x10<sup>9</sup>/L αντίστοιχα  
Τροποποίηση των δόσεων αναλόγως της αιματολογικής τοξικότητας. Λεπτομερείς οδηγίες επ' αυτών στα παρατιθέμενα άρθρα και τα παραρτήματά τους και τον πίνακα που ακολουθεί

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

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

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

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

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

#### R-MACOP-B\*

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους**
Methotrexate***	400 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 2, 6 και 10
Calcium folinate	15 mg PO/ 6 ώρες x 6 φορές μετά τη Methotrexate***
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 1, 3, 5, 7, 9 και 11
Cyclophosphamide	350 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 1, 3, 5, 7, 9 και 11
Vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12
Bleomycin	10 units/m <sup>2</sup> IV, την ημέρα 1 τις εβδομάδες 4, 8 και 12
Prednisone	75 mg PO/ημέρα με σταδιακή μείωση τις τελευταίες 15 ημέρες

\*Klimo P and Connors JM. *Ann Intern Med* 1985; 102: 596-602

\*\*Zinzani PL et al *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009; 9: 381-385

\*\*\*Methotrexate 100 mg/m<sup>2</sup> iv bolus και ακολούθως 300 mg/m<sup>2</sup> iv σε 4 ώρες ακολουθούμενη 24 ώρες αργότερα από διάσωση με Calcium folinate ως ανωτέρω

**R-VACOP-B\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους**
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 1, 3, 5, 7, 9 και 11
Cyclophosphamide	350 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 1, 5 και 9
Etoposide	50mg/m <sup>2</sup> IV (ημ.1) και 100mg/m <sup>2</sup> PO (ημ.2-3) τις εβδομάδες 3, 7, 11
Bleomycin	10 units/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12
Vincristine	1.2 mg m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12
Prednisone,	45 mg/m <sup>2</sup> PO κάθε μέρα την 1 <sup>η</sup> εβδομάδα και μετά μέρα παρά μέρα μέχρι το τέλος της θεραπείας

\*Santini G et al, *Braz J Med Biol Res. 2004; 37: 719-728*

\*\*Zinzani PL et al *Clin Lymphoma Myeloma. 2009; 9: 381-385*

**R-ACVBP\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Doxorubicin	75mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide	1200mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Vindesine	2mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1 και 5
Bleomycin	10mg, ημέρες 1 και 5
Prednisone	60mg/m <sup>2</sup> PO, ημέρες 1-5
G-CSF	υποδορίως ημέρες 6-13
Methotrexate	15 mg IT, ημέρα 1

4 εβδομάδες μετά την χορήγηση 4 κύκλων ακολουθεί αγωγή εδραίωσης με:

2 κύκλους Methotrexate 3 g/m<sup>2</sup> IV (και διάσωση με calcium folinate) κάθε 14 ημέρες και ακολούθως:

4 κύκλους κάθε 14 ημέρες με

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Etoposide	300 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Ifosfamide	1500 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 και τέλος

4 κύκλους Cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup> υποδορίως κάθε 14 ημέρες

\*Επανάληψη κάθε 14 ημέρες, χορήγηση 4 κύκλων  
*Recher C et al. Lancet 2011; 378(9806): 1858-1867*

**R- ESHAP\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Etoposide	40 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-4
Cisplatin	25 mg/m <sup>2</sup> (συνεχής 24ωρη έγχυση), ημέρες 1-4
Methylprednisolone	250 ή 500 mg IV, ημέρες 1-4 ή 1-5
Cytarabine	2000 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 5

\*Επανάληψη κάθε 21-28 ημέρες. Χορήγηση έως 3-4 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF  
*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 <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0 (δυσνητικώς και ημέρα -1 στον 1 <sup>ο</sup> κύκλο)
Dexamethasone	40 mg IV, ημέρες 1-4
Cytarabine	2000 mg/m <sup>2</sup> IV x2 (δύο 3ώρες εγχύσεις), ημέρα 2
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> , ημέρα 1 σε συνεχή έγχυση

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

**R-ICE\* (ανά 3 εβδομάδες)**

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (και ημέρα -1 στον 1 <sup>ο</sup> κύκλο)
Ifosfamide	5000 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> IV, ημέρα -1
Ifosfamide	5000 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1 και 8
Dexamethasone	40mg PO, ημέρες 1-4
Cisplatin	75mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1

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

**R-MINE\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Mesna	1330 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1-3
Ifosfamide	1330 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1-3
Mitoxantrone	8 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Etoposide	65 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1-3

\* Επανάληψη κάθε 21-28 ημέρες. Υποστηρικτική χορήγηση G-CSF  
*Hagemeister F et al. J Clin Oncol 1987; 5: 556-561*  
*Cabanillas F. Ann Oncol 1991; 2(Suppl 1): 31-32*

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

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1 και 8
Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> 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-GemOx\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 0
Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Oxaliplatin	100 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1

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



**R-CEPP\***

Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1 ή 0  
 Cyclophosphamide\*\*600 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρες 1 και 8

Etoposide\*\*\* 70 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρες 1-3

Procarbazine 60 mg/m<sup>2</sup> PO, ημέρες 1-10

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> PO, ημέρες 1-10

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες, χορήγηση 8 κύκλων

\*\*Αύξηση κατά 50 mg/m<sup>2</sup> επί καλής ανοχής

\*\*\*Αύξηση κατά 15 mg/m<sup>2</sup> επί καλής ανοχής

*Chao NJ et al, Blood. 1990 ;76: 1293-1298*

**Pixantrone\***

Pixantrone 50 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρες 1, 8 και 15

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες, χορήγηση έως 6 κύκλων

*Pettengell R et al. Lancet Oncol 2012; 13: 696-706*

**Rituximab – Bendamustine\***

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1

Bendamustine 120 (ή 90 ή και 70) mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρες 2 και 3

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων

*Ohmachi et al. J Clin Oncol 2013; 31: 2103-2109*

*Vacicra JL et al. Ann Hematol 2014; 93: 403-409*

*Arcari A et al. Leuk Lymphoma 2016; 57: 1823-1830*

**Pembrolizumab\***

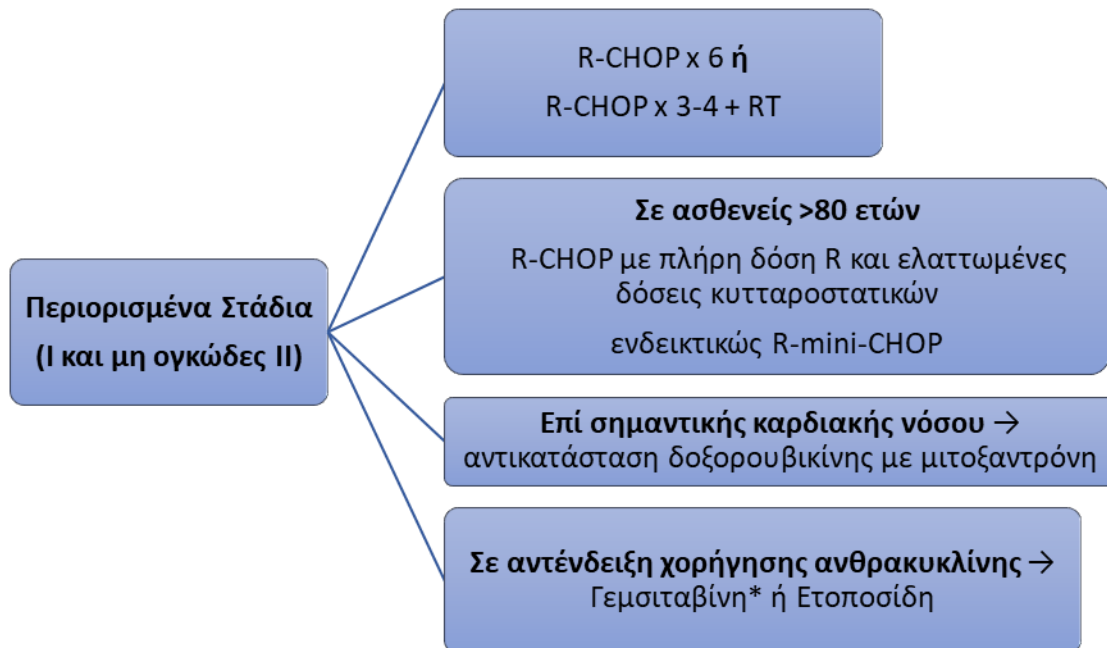
Pembrolizumab 200mg IV κάθε 21 ημέρες

\* Συνεχόμενη λήψη μέχρι πρόοδο νόσου ή τοξικότητα.

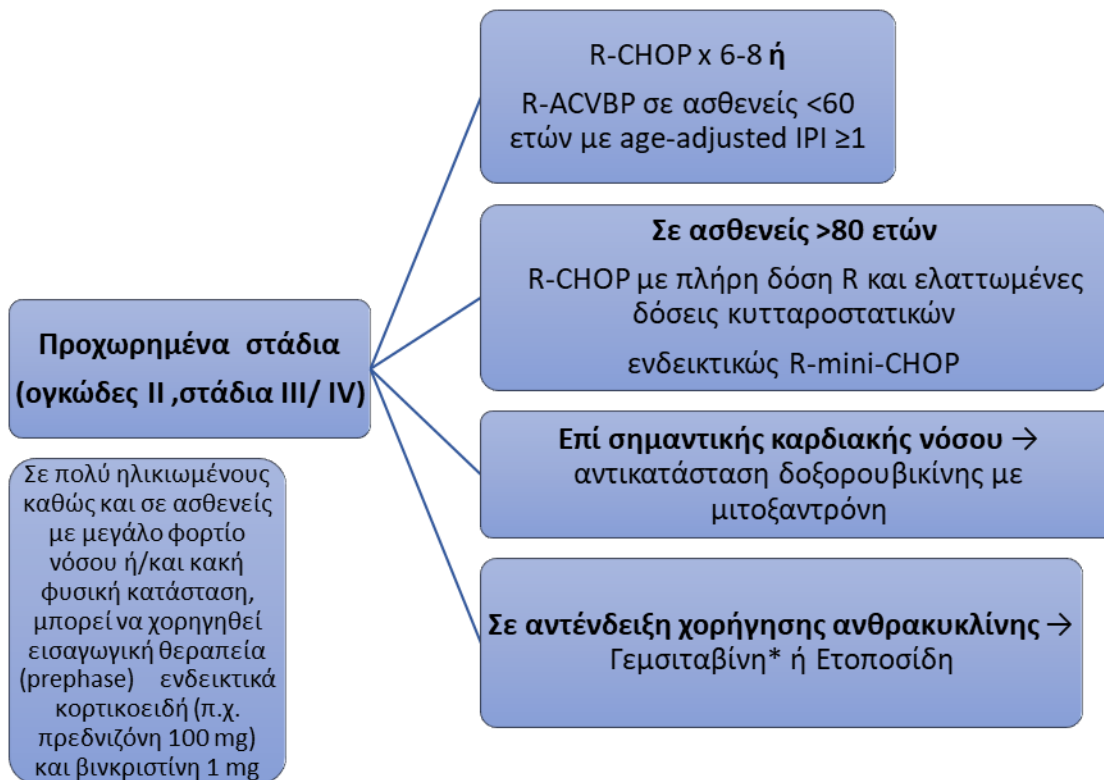
*Zinzani P et al. Blood 2017: blood-2016-12-758383*

## ΔΙΑΧΥΤΑ ΜΗ-HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ (DLBCL) ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΟΝΤΟΤΗΤΕΣ – ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ

### Α. Θεραπεία πρώτης γραμμής



- Αξιολόγηση ανταπόκρισης 4 εβδομάδες μετά το πέρας της ανοσοχημειοθεραπείας με PET/CT
- Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία κυρίως επί θετικού PET/CT μετά την ανοσοχημειοθεραπεία

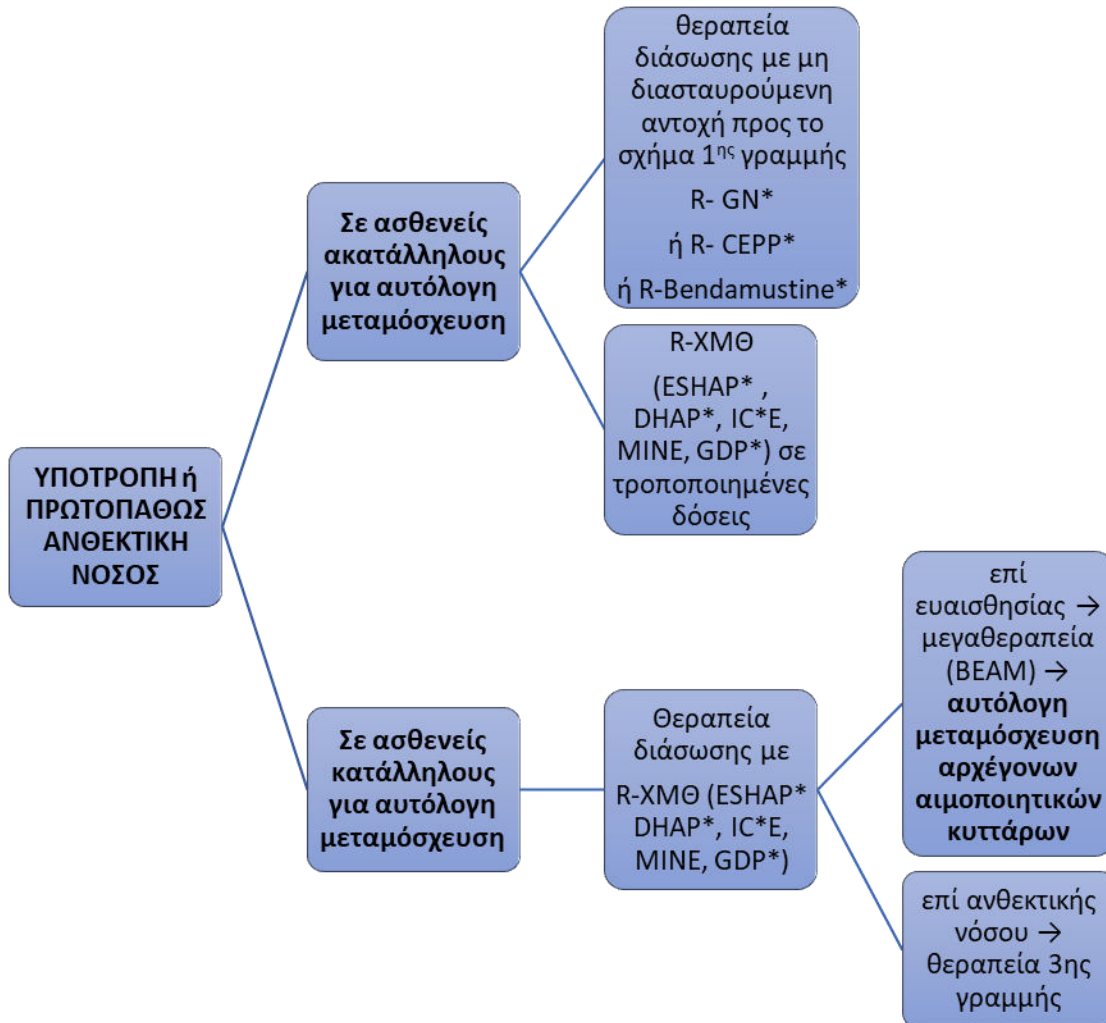


- Αξιολόγηση ανταπόκρισης 4 εβδομάδες μετά το πέρας της ανοσοχημειοθεραπείας με PET/CT
- Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία κυρίως επί θετικού PET/CT μετά την ανοσοχημειοθεραπεία

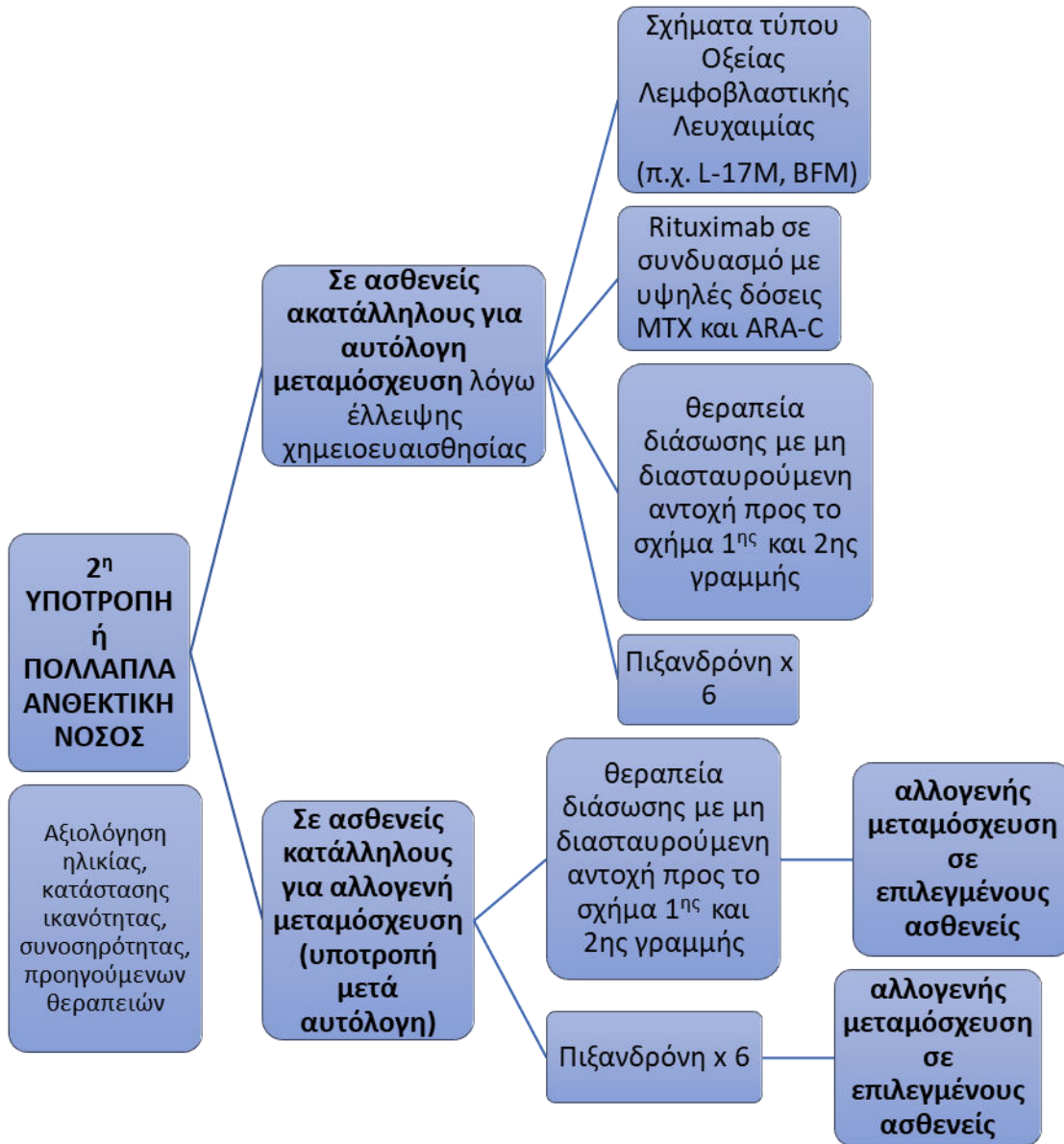


- Αξιολόγηση ανταπόκρισης 4 εβδομάδες μετά το πέρας της ανοσοχημειοθεραπείας με PET/CT
- Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μπορεί να παραλειφθεί κυρίως επί αρνητικού PET/CT μετά την ανοσοχημειοθεραπεία με σχήματα τύπου R-CHOP ή R-MACOP-B

## Β. Θεραπεία δεύτερης γραμμής



## Γ. Θεραπεία τρίτης και περαιτέρω γραμμής



\*Ιδέ κυρίως κείμενο για τις αρχές αντιμετώπισης ασθενών ακατάλληλων για αυτόλογη μεταμόσχευση λόγω ηλικίας/συννοσηροτήτων.

## ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

**R:** Rituximab

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

**CEOP:** Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

**DA-EPOCH:** Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Ετοποσίδη, Πρεδνιζόνη σε συνεχή έγχυση και σε κυμαινόμενες δόσεις αναλόγως της τοξικότητας

**ACVBP:** Δοξορουβικίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Βιντεζίνη, Μπλεομυκίνη, Πρεδνιζόνη, Μεθοτρεξάτη (υψηλές δόσεις), Ετοποσίδη, Ιφωσφαμίδη, Αρασυτίνη

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

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

**ICE:** Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

**MINE:** MESNA, Ιφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη, Ετοποσίδη

**GN:** Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη

**GemOx:** Γκεμισιταμπίνη, Οξαλιπλατίνη

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

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

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

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell lymphomas. Version 7.2017, Dec 5, 2017.
2. Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 87: 146-171.
3. Βασιλακόπουλος ΘΠ, Μοσχογιάννη Μ, Αγγελοπούλου ΜΚ, Πάγκαλης ΓΑ. Διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα, μη περαιτέρω ταξινομούμενο: Πρόγνωση και θεραπεία. *ΑΙΜΑ*. 2017; 8: 18-38.
4. Βασιλακόπουλος ΘΠ, Πέτεβη Κ, Αγγελοπούλου ΜΚ. Πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα. *ΑΙΜΑ*. 2017; 8: 39-53.
5. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; 329: 987-994.
6. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007; 109: 1857-1861.
7. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014; 123: 837-842.
8. Sehn LH, Oestrgaard MZ, Trneny M, Bosi A, Egyed M, Illes A, et al. Prognostic impact of bcl2 and myc expression and translocation in untreated DLBC: Results from the phase III GOYA study. *Hematol Oncol*. 2017; 35(Suppl.2): 131 (abstr. 122).
9. Lakshmaiah KC, Asati V, Babu KG, Lokanath D, Jacob LA, Babu MCS, et al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2018; Mar 22. doi: 10.1111/ejh.13068.
10. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002; 346: 235-242.

11. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 379-391.
12. Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, Ziepert M, Loeffler M, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol.* 2017; 179: 410-420.
13. Wilson WH, Jung SH, Pitcher BN, His ED, Friedberg J, Cheson B, et al. Phase III randomized study of R-CHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood.* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2016; 128: Abstract 469.
14. Recher C, Coiffier B, Haioun C, Molina T, Fermé C, Casasnovas O, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH 03-2B): An open-label randomized phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 378: 1858-1867.
15. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1681-1690.
16. Vassilakopoulos TP, Papageorgiou S, Angelopoulou MK, Petevi K, Anastasopoulou A, Stavroulaki A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in very elderly patients (older than 80 years): Promising results in the era of chemoimmunotherapy despite lower dose intensity. *Haematologica/The Hematology J.* 2011; 96 (Suppl 2): 438.
17. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011 ; 12: 460-468.
18. Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol.* 2013; 32: 282-287.
19. Moccia AA, Schaff K, Hoskins P, et al. R-CHOP with etoposide substituted for doxorubicin (R-CEOP): Excellent outcome in diffuse large B cell lymphoma for patients with a contraindication to anthracyclines. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009; 114: 408.
20. Ng A, Dabaja BS, Hoppe RT, Illidge T, Yahalom J. Re-examining the role of radiation therapy for diffuse large B-cell lymphoma in the modern era. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 1443-1447.
21. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018; 131: 174-181.
22. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS international prognostic index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 3150-3156.
23. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood.* 2016; 127: 2182-2188.
24. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2010; 116: 4283-4290.

25. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walawski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011; 22: 664-670.
26. Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, Papageorgiou SG, Constantinou N, Terpos E, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: The emerging standard therapy. *Oncologist.* 2012; 17: 239-249.
27. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 368:1408-1416.
28. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4184-4190.
29. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3490-3496.
30. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Gill DS, Linch MD, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011; 30: 4462-4469.
31. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013; 98: 1726-1731.
32. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 696-706.
33. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 2103-2109.
34. Arcari A, Chiappella A, Spina M, Zanlari L, Bernuzzi P, Valenti V et al. Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: an Italian retrospective multicenter study. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57: 1823-1830.
35. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014; 93: 403-409.
36. Weidmann E, Neumann A, Fauth F, Atmaca A, Al-Batran SE, Pauligk C, et al. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Ann Oncol.* 2011; 22: 1839-1844.
37. Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K, et al. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with



- rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Sci.* 2011; 102: 1687-1692.
38. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 2473-2481.
  39. Jaeger U, Trneny M, Melzer H, et al. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial. *Haematologica.* 2015; 100: 955-963.
  40. Vassilakopoulos TP, Prassopoulos VK, Rondogianni Ph, Chatziioannou SN, Telonis VI, Vrakidou EP. Aggressive B-cell 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. 111-171.
  41. Duehrsen U, Müller S, Rekowski J, Hertenstein B, Franzius C, Mesters R, et al. Positron emission tomography (PET) guided therapy of aggressive lymphomas – Interim PET-based outcome prediction and treatment changes in patients with B cell lymphomas participating in the PETAL trial. *Blood.* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2016; 128: Abstract 1857.
  42. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017; 130: 267-270.
  43. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm610670.htm>
  44. Melani C, Major A, Schowinsky J, Roschewski M, Pittaluga S, Jaffe ES, et al. PD-1 blockade in mediastinal gray-zone lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 89-91.