



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ Β-ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ

2025

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Π. ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».

12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος– Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Πρόεδρος της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

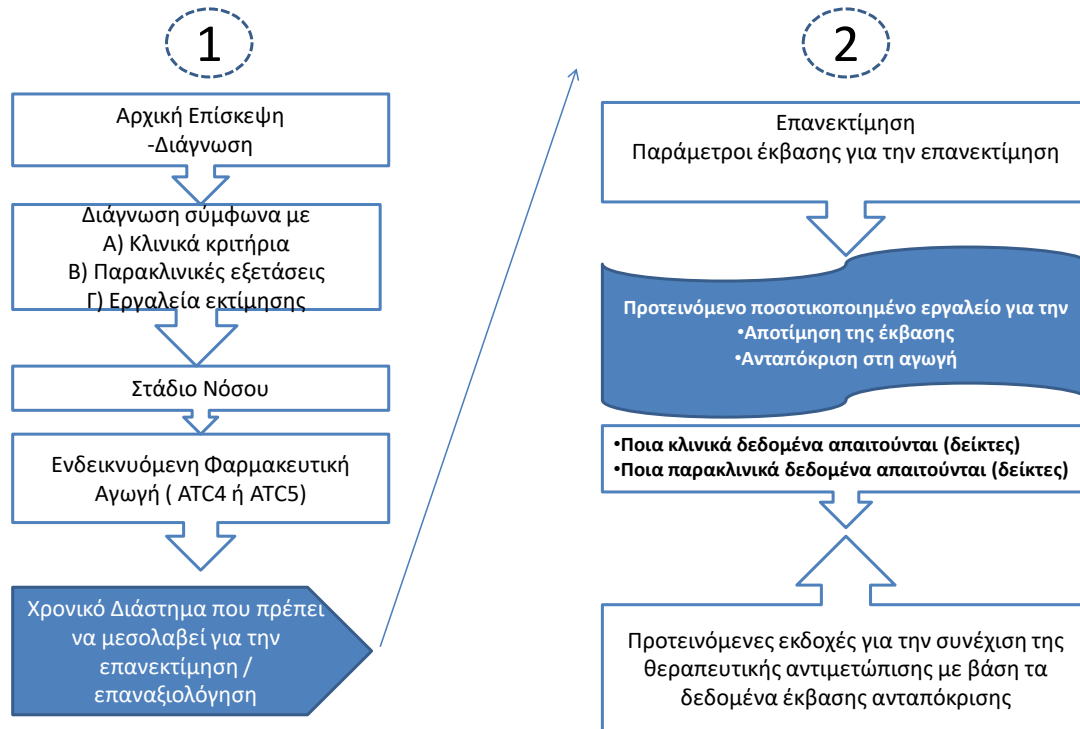
ΣΑΧΑΝΑΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ, Αναπληρωτής Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής, Ιατρικό Αθηνών Ψυχικού, Αθήνα

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



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 τον 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 και c-myc (double-hit) με ανάλογη μορφολογία. 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) και το πρωτοπαθές δερματικό DLBCL τύπου ποδός (primary cutaneous DLBCL leg type – pcDLBCL-LT). Η θεραπευτική αντιμετώπιση που περιγράφεται στο παρόν κεφάλαιο αφορά τα DLBCL-NOS και τα THCRLBCL και pcDLBCL-LT. Αντίθετα, τα PCNSL απαιτούν ειδικούς χειρισμούς και περιγράφονται σε ξεχωριστό κεφάλαιο.

Από τις αρχές της 10ετίας του 2000 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%. 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 λεμφαδένου 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 και του c-myc με μοριακές τεχνικές (FISH) είναι απαραίτητη σε αρκετές περιπτώσεις προκειμένου να διαγνωσθούν οι περιπτώσεις λεμφωμάτων double-hit. Μπορεί επίσης να αναζητηθούν αναδιατάξεις του bcl-6.

Σταδιοποίηση

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

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

Η συμβατική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, την απεικόνιση με αξονικές τομογραφίες τραχήλου, θώρακος άνω και κάτω κοιλίας και την οστεομυελική βιοψία. Περαιτέρω διευκρινιστικές εξετάσεις μπορεί να είναι απαραίτητες (π.χ. μαγνητική τομογραφία, υπερηχοτομογραφία, σπινθηρογράφημα οστών). Η σύγχρονη μεθοδολογία σταδιοποίησης περιλαμβάνει τη διενέργεια τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (PET/CT). Η σταδιοποίηση με PET/CT είναι ακριβέστερη, ενώ σαφώς ακριβέστερη των συμβατικών μεθόδων είναι η αξιολόγηση της τελικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT. Η ενδιάμεση αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με PET/CT δεν ενδείκνυται με σκοπό την αλλαγή της θεραπευτικής στρατηγικής. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η οστεομυελική βιοψία μπορεί να παραληφθεί σε περιπτώσεις θετικού PET στον μυελό των οστών, αφού αυτό το εύρημα είναι συμβατό με διήθηση του μυελού, κάτι τέτοιο όμως δεν έχει τύχει ευρείας εφαρμογής.

Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική

Ταξινόμηση

Οι απαραίτητες και εν δυνάμει απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των επιθετικών 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

Ως γενική πρόταση ενθαρρύνεται η ένταξη των ασθενών σε κλινικές μελέτες, εφ' όσον είναι διαθέσιμες.

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Περιορισμένα Στάδια (I και μη ογκώδες II)

- Rituximab-CHOP (6 κύκλοι). Σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου κατά IPI και χωρίς ογκώδη νόσο (<7.5 cm) μπορούν να χορηγηθούν ακόμη και 54 κύκλοι Rituximab-CHOP και δύο κύκλοι Rituximab χωρίς απώλεια ως προς τον έλεγχο της νόσου. Εναλλακτικά, σε κάποιους ασθενείς δύνανται να χορηγηθούν 3-4 κύκλοι Rituximab-CHOP και ακτινοθεραπεία (εξαιρουμένου του πρωτοπαθούς λεμφώματος μεσοθωρακίου, όπου τυπικά χορηγούνται 6 κύκλοι).
- Μία νεότερη εγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με DLBCL είναι ο συνδυασμός Polatuzumab Vedotin, Rituximab, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης και πρεδνιζόνης ή Pola-RCHP.
- 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. Δύναται να χρησιμοποιηθεί και σε άλλους ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Οι προσεγγίσεις πάντως αυτές δεν προκύπτουν από τυχαιοποιημένες μελέτες.
- Από τον 2^ο 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/m² 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 αναφέρεται το R-mini-CHOP αν και πολλοί ασθενείς ανέχονται πολύ μεγαλύτερες δόσεις. Η χρήση polatuzumab vedotin εμπίπτει εντός των εγκεκριμένων ενδείξεων, παρ' ότι στην εγκριτική μελέτη POLARIX συμπεριλήφθηκαν ασθενείς έως 80 ετών με IPI ≥ 2 .
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου: Εάν αντενδείκνυται πλήρως η ανθρακυκλίνη, συνιστάται η υποκατάσταση της Δοξορουβικίνης με Γεμισταβίνη ή Ετοποσιδίη. Η υποκατάσταση της Δοξορουβικίνης με Μιτοξανδρόνη ή λιποσωμιακή δοξορουβικίνη (off label), 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 είναι απολύτως αποδεκτή και εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος. Δεν συνιστάται η ακτινοβολήση τέτοιων ασθενών μετά από R-da-EPOCH. Η τακτική αυτή επεκτείνεται και σε ασθενείς με θετικό PET και Deauville score 4 μετά από R-da-EPOCH κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. 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 βιβλιογραφικώς σε ασθενείς <60 ετών με age-adjusted IPI ≥ 1 αλλά δεν αποτελεί συνήθη πρακτική.
- Μία νεότερη εγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με DLBCL είναι ο συνδυασμός Polatuzumab Vedotin, Rituximab, κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης και πρεδνιζόνης ή Pola-RCHP. Χρησιμοποιούνται 6 κύκλοι των 21 ημερών (βάσει του σχεδιασμού της POLARIX δύναται να ακολουθήσουν* και 2 επιπλέον εγχύσεις μονοθεραπείας με Rituximab). Ο συνδυασμός Pola-RCHP φαίνεται ότι έχει διαφορετική επίδραση στα non-GC DLBCL και συνιστάται ισχυρά έναντι του R-CHOP σε ασθενείς που σωρευτικά έχουν non-GC φαινότυπο και IPI ≥ 3 . Σε κάθε περίπτωση, αλλά ιδίως για τους ασθενείς που δεν εμπίπτουν στην παραπάνω ομάδα υψηλού κινδύνου, η επιλογή μεταξύ Pola-RCHP και R-CHOP εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού, καθώς η επίσημη ένδειξη του Pola-RCHP αλλά και του R-CHOP αφορά όλους τους ασθενείς με DLBCL.
- Ο συνδυασμός R-da-EPOCH μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα λεμφώματα double-hit, για τα οποία η πρόγνωση με το R-CHOP είναι δυσμενής. Δύναται να χρησιμοποιηθεί και σε άλλους ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Οι προσεγγίσεις πάντως αυτές δεν προκύπτουν από τυχαιοποιημένες μελέτες.

- Ένας άλλος εντατικός και τοξικός συνδυασμός που έχει χρησιμοποιηθεί στα λεμφώματα double-hit είναι το CODOX-M/R-IVAC, κατά την πρακτική του λεμφώματος Burkitt (ιδέ σχετικό κεφάλαιο). Το σχήμα αυτό συγκρίθηκε με το R-da-EPOCH σε αναδρομική μη τυχαιοποιημένη μελέτη και ανέδειξε σημαντικά καλύτερο έλεγχο της νόσου αλλά χωρίς καμία διαφορά στη συνολική επιβίωση και με χειρότερη μετέπειτα έκβαση σε πρωτοπαθώς ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο.
- 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^ο 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/m² 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. Η χρήση polatuzumab vedotin εμπίπτει εντός των εγκεκριμένων ενδείξεων, παρότι στην εγκριτική μελέτη POLARIX συμπεριλήφθηκαν ασθενείς έως 80 ετών με IPI ≥2.
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου: Εάν αντενδείκνυται πλήρως η ανθρακυκλίνη, συνιστάται η υποκατάσταση της Δοξορουβικίνης με Γεμισταβίνη ή Ετοποσίδη. Η υποκατάσταση της Δοξορουβικίνης με Μιτοξανδρόνη ή λιποσωμιακή δοξορουβικίνη (off label) 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 με R-CHOP (αρνητικό PET/CT) – η παράλειψη της ακτινοθεραπείας είναι απολύτως αποδεκτή και εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος. Δεν συνιστάται η ακτινοβολήση τέτοιων ασθενών μετά από R-da-EPOCH. Η τακτική αυτή επεκτείνεται και σε ασθενείς με θετικό PET και Deauville score 4 μετά από R-da-EPOCH κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού. Επί λεμφώματος όρχεως ακτινοβολείται το όσχεο.

Προφυλακτική Θεραπεία ΚΝΣ

- Προφυλακτική αγωγή ΚΝΣ συνιστάται επί λεμφώματος όρχεως, προσβολής νεφρών ή/και επινεφριδίων, double-hit, άλλων ειδικών εξωλεμφαδενικών εντοπίσεων (μαστός, δομές σπλαγχνικού κρανίου ή και άλλων κατά την κρίση του θεράποντος, όπως το ενδαγγειακό λέμφωμα κ.α.) και ενδεχομένως επί υψηλού CNS-IPI (4-6). Απόλυτες ή ισχυρές ενδείξεις αποτελούν οι 3 πρώτες και λιγότερο η 4^η και πολύ πιο αδύναμες η τελευταία και άλλες παρόμοιες που αντανakλούν 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 κυτταροστατικών (μεθοτρεξάτης ή/και αρασιτίνης ή/και δεξαμεθαζόνης) είτε με τη συστηματική χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης (3-3.5 g/m²) εν μέσω του R-CHOP (ή του Pola-RCHP) ή μετά το πέρας αυτού.

- Θα πρέπει να σημειωθεί ότι πλην της εντοπίσεως στον όρχι, η αποτελεσματικότητα της προφύλαξης ΚΝΣ στα DLBCL είναι εξαιρετικά αμφιλεγόμενη. Τα δεδομένα που υπάρχουν δεν προέρχονται από τυχαιοποιημένες μελέτες, καθώς τέτοιου σχεδιασμού μελέτες θα αντιμετώπιζαν προβλήματα όπως μικρή επίπτωση της νόσου στο ΚΝΣ και ανάγκη για ένταξη ιδιαίτερα μεγάλου αριθμού ασθενών, ενώ μεγάλες αναδρομικές μελέτες θέτουν υπό αμφισβήτηση την αξία της προφυλακτικής θεραπείας του ΚΝΣ.

Θεραπεία Συντήρησης – Νέοι Παράγοντες

- Δεν υπάρχει εγκεκριμένη θεραπεία συντήρησης μετά την ανοσοχημειοθεραπεία για τους ασθενείς με DLBCL. Η συντήρηση με Rituximab, λεναλιδομίδη 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, με εξαίρεση το Polatuzumab Vedotin, δεν έχει αποδώσει προς το παρόν βελτιωμένα αποτελέσματα και δεν είναι εγκεκριμένη (με εξαίρεση το bortezomib στα ABC-DLBCL, η χρήση του οποίου επίσης δεν έχει λάβει έγκριση).

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- **ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ:** Η Πλατίνα και η Γεμισταβίνη 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.

Πρωτοπαθώς Ανθεκτική Νόσος και Πρώιμη Υποτροπή σε Ασθενείς Επιλέξιμους για CAR T cells

- Για την υποομάδα των ασθενών με αντοχή στην 1ης γραμμής θεραπεία ή πρώιμη υποτροπή (εντός 12μήνου από το τέλος της θεραπείας 1ης γραμμής) η ενδεδειγμένη και εγκεκριμένη 1η θεραπευτική επιλογή είναι η θεραπεία με CAR T-cells, δηλ. γενετικά τροποποιημένα T-λεμφοκύτταρα του ασθενούς, που εκφράζουν χημειοκίνητο υποδοχέα για το CD3 και το CD19, και συγκεκριμένα το προϊόν axicabtagene ciloleucel (axi-cel). Σύμφωνα με την εγκριτική μελέτη ZUMA-7, το axi-cel υπερτερεί της χημειοανοσοθεραπείας διάσωσης ακολουθούμενης από χημειοθεραπεία υψηλής δόσης με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε αυτή την υποομάδα ασθενών παρατείνοντας όχι μόνο το διάστημα ελέγχου της νόσου αλλά και τη συνολική επιβίωση. Καθώς λίγες συννοσηρότητες είναι απολύτως απαγορευτικές, θεωρητικά μεγάλη αναλογία ασθενών με πρωτοπαθώς ανθεκτική ή πρώιμως υποτροπιάζουσα νόσο είναι υποψήφιοι για μια τέτοια προσέγγιση. Παρ' όλα αυτά, ιατρικοί λόγοι αλλά και η

ταχύτητα εξέλιξης της νόσου σε σχέση με τον απαιτούμενο χρόνο παρασκευής του προϊόντος μπορεί να καταστήσουν αδύνατη τη θεραπεία με CAR T-cells.

Καθυστερημένη Υποτροπή σε Ασθενείς Επιλέξιμους για Αυτόλογη Μεταμόσχευση

- Χημειοθεραπεία διάσωσης και megaθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εφ' όσον το επιτρέπουν η φυσική κατάσταση και η ηλικία του ασθενούς καθώς και η χημειοευαισθησία της νόσου) αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία για τους ασθενείς με σχετικώς καθυστερημένες υποτροπές, δηλαδή υποτροπές που συμβαίνουν πέραν του έτους από το τέλος της θεραπείας 1ης γραμμής.
- 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.

Πρωτοπαθώς Ανθεκτική Νόσος και Πρώιμη Υποτροπή σε Ασθενείς μη Επιλέξιμους για CAR T cells ΚΑΙ Καθυστερημένη Υποτροπή σε Ασθενείς Μη Επιλέξιμους για Αυτόλογη Μεταμόσχευση

- Οι ασθενείς με σχετικώς καθυστερημένες υποτροπές, που συμβαίνουν πέραν του έτους από το τέλος της θεραπείας 1ης γραμμής, και που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση (λόγω ηλικίας/φυσικής κατάστασης ή έλλειψης χημειοευαισθησίας) καθώς και οι ασθενείς με αντοχή στην 1ης γραμμής θεραπεία ή πρώιμη υποτροπή (εντός 12μήνου από το τέλος της θεραπείας 1ης γραμμής), που δε δύνανται να λάβουν θεραπεία με CAR T-cells, θα πρέπει να λάβουν στοχευμένες θεραπείες ή (ανοσο)χημειοθεραπεία διάσωσης με μη διασταυρούμενη αντοχή προς το αρχικώς χορηγηθέν σχήμα.
- Εγκεκριμένος είναι ο συνδυασμός Tafasitamab-Lenalidomide, ο οποίος χορηγείται για 1 έτος, ενώ ακολουθεί μονοθεραπεία με Tafasitamab μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Σημειώνεται ότι, παρ' ότι η έγκριση είναι ευρεία για ασθενείς μη επιλέξιμους για αυτόλογη μεταμόσχευση, στην εγκριτική μελέτη φάσης II του συνδυασμού δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο (εντός 3 μηνών) και το ποσοστό των ασθενών με πρώιμως υποτροπιάζουσα (μεταξύ 3 με 6 μηνών από το τέλος της θεραπείας 1ης γραμμής) νόσο ήταν περιορισμένο. Τα ποσοστά και η διάρκεια των ανταποκρίσεων ήταν ιδιαίτερα υψηλά για τους ασθενείς στη 2^η γραμμή θεραπείας.
- Επίσης εγκεκριμένος συνδυασμός από τη 2^η γραμμή θεραπείας και μετά για ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον DLBCL μη επιλέξιμους για αυτόλογη μεταμόσχευση είναι το Polatuzumab Vedotin-Rituximab-Bendamustine. Καθώς υπάρχουν κάποιοι ενδοιασμοί για τη χρήση της Bendamustine γενικότερα πριν τη λευκαφαίρεση των CAR T-cells, ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για κυτταρικές θεραπείες. Σίγουρα όμως μετά τη λευκαφαίρεση ο συνδυασμός Polatuzumab Vedotin-Rituximab-Bendamustine μπορεί να δοθεί και ως θεραπεία «γεφύρωσης». Εντούτοις, ο συνδυασμός

Polatuzumab Vedotin-Rituximab-Gemcitabine-Oxaliplatin (Pola-R-GEMOX), εάν τα αποτελέσματα της μελέτης POLARGO που αναμένονται σύντομα (Ιούνιος 2025) είναι θετικά, ενδεχομένως θα μπορέσει να υπερκεράσει τους ενδοιασμούς της χορήγησης του Polatuzumab Vedotin στη 2^η γραμμή σε ασθενείς μη κατάλληλους για μεταμόσχευση, καθώς δεν τίθεται ζήτημα υποβέλτιστης λευκαφαίρεσης μετά το R-GEMOX. Τέλος η επαναχορήγηση του Polatuzumab Vedotin σε ασθενείς που έχουν ήδη εκτεθεί στο φάρμακο στην 1^η γραμμή δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

- Σύντομα αναμένεται και η έγκριση του συνδυασμού του αμφιειδικού antiCD20/anti CD3, Glofitamab, με το GEMOX σε ασθενείς με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον DLBCL μη κατάλληλους για μεταμόσχευση, βάσει των δεδομένων της μελέτης STARGLO, η οποία έδειξε σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση με αυτόν τον συνδυασμό έναντι του R-GEMOX.
- Συνήθη συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης:
- (Rituximab)- GemOx
- (Rituximab)- GN
- (Rituximab)-CEPP
- Τα ανωτέρω περιγραφέντα σχήματα διάσωσης και κινητοποίησης (πιθανώς σε τροποποιημένες δόσεις)
- Τα ανωτέρω σχήματα μπορούν να δοθούν και ως θεραπεία «γεφύρωσης» πριν το axi-cel.
- Άλλες λιγότερο μυελοτοξικές θεραπείες «γεφύρωσης» είναι η τοπική ακτινοβολία, η οποία είναι και προτιμητέα όπου αυτό είναι εφικτό, ή υψηλές δόσεις δεξαμεθαζόνης.

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Εγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή για την τρίτη και περαιτέρω γραμμή θεραπείας είναι τα CAR T-cells. Σε αυτή την ένδειξη υπάρχουν επί του παρόντος εγκεκριμένα δύο κυτταρικά προϊόντα, το axicabtagene ciloleucel (axi-cel) και το tisagenlecleucel (tisa-cel). Οι ανωτέρω θεραπευτικοί χειρισμοί μπορεί να οδηγήσουν στην ίαση ένα σημαντικό ποσοστό (30-40%) των ασθενών με DLBCL μετά από ≥ 2 γραμμές θεραπείας. Το axicabtagene ciloleucel (axi-cel) έχει ένδειξη και επί πρωτοπαθούς λεμφώματος μεσοθωρακίου.
- Άλλη νεότερη εγκεκριμένη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς μετά από ≥ 2 γραμμές θεραπείας είναι τα αμφιειδικά αντισώματα. Glofitamab και Epcoritamab. Το πρώτο χορηγείται ενδοφλεβίως για 12 κύκλους, ενώ το δεύτερο υποδορίως μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας (ιδέ λεπτομέρειες ακολούθως). Στις εγκριτικές τους μελέτες φάσης II περίπου 40% των ασθενών πέτυχαν πλήρη ύφεση. Υφέσεις παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν CAR T-cells. Ενδεχομένως κάποιες υφέσεις να έχουν διάρκεια που να ισοδυναμεί με ίαση.
- Το συζευγμένο μονοκλωνικό anti-CD19 αντίσωμα με πυρρολοβενζοδιαζεπίνη (PBD), Loncastuximab tesire, το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.
- Ο από του στόματος αναστολέας της εξπορτίνης, Selinexor έχει επίσης λάβει έγκριση από τον FDA αλλά όχι από τον EMA (off-label).
- 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 επιλεγμένους ασθενείς που δύνανται να την ανεχθούν, 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, πολλά 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 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 B-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, απτοσφαιρίνες
7. IgG, IgA, IgM και ανοσοκαθήλωση ορού
8. β₂-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^η 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 B-κύτταρα.

IPI (International Prognostic Index) <i>Παράγοντες Κινδύνου</i> • Ηλικία >60 ετών • Στάδιο Ann Arbor III–IV • ECOG Performance Status ≥ 2 • Αυξημένη LDH • ≥ 2 εξωλεμφαδενικές περιοχές <i>Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου</i> • 0-1 χαμηλού κινδύνου • 2 χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου • 3 ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου • 4-5 υψηλού κινδύνου International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993; 329: 987-994.	Age-adjusted IPI (International Prognostic Index): Εφαρμόζεται εντός ομοιογενών ομάδων ως προς προζυκία (δηλ. <60 ή >60 ετών) <i>Παράγοντες Κινδύνου</i> • Στάδιο Ann Arbor III–IV • ECOG Performance Status ≥ 2 • Αυξημένη LDH <i>Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου</i> • 0 χαμηλού κινδύνου • 1 χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου • 2 ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου • 3 υψηλού κινδύνου International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med. 1993; 329: 987-994.																
R-IPI (Revised ή Rituximab International Prognostic Index) <i>Παράγοντες Κινδύνου</i> • Ηλικία >60 ετών • Στάδιο Ann Arbor III–IV • ECOG Performance Status ≥ 2 • Αυξημένη LDH • ≥ 2 εξωλεμφαδενικές περιοχές <i>Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου</i> • 0 πολύ χαμηλού κινδύνου • 1-2 χαμηλού κινδύνου • 3-5 υψηλού κινδύνου Sehn LH et al. Blood. 2007; 109: 1857-1861.	NCCN-IPI (NCCN International Prognostic Index) <i>Παράγοντες Κινδύνου</i> <table border="0"> <tr> <td>• Ηλικία</td> <td></td> </tr> <tr> <td>≤40 ετών</td> <td>0 βαθμοί</td> </tr> <tr> <td>>40 έως ≤60 ετών</td> <td>1 βαθμός</td> </tr> <tr> <td>>60 έως ≤75 ετών</td> <td>2 βαθμοί</td> </tr> <tr> <td>>75 ετών</td> <td>3 βαθμοί</td> </tr> </table> • Στάδιο Ann Arbor III–IV 1 βαθμός • ECOG Performance Status ≥ 2 1 βαθμός • Ειδικές εξωλεμφαδενικές περιοχές* 1 βαθμός • Αυξημένη LDH <table border="0"> <tr> <td>Φυσιολογική</td> <td>0 βαθμοί</td> </tr> <tr> <td>>1x έως ≤3x</td> <td>1 βαθμός</td> </tr> <tr> <td>>3x</td> <td>2 βαθμοί</td> </tr> </table> <i>Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου</i> • 0-1 χαμηλού κινδύνου • 2-3 χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου • 4-5 ενδιαμέσου-υψηλού κινδύνου • ≥ 6 υψηλού κινδύνου *Προσβολή μυελού των οστών ή/και πνεύμονος ή/και ΚΝΣ ή/και ήπατος ή/και γαστρεντερικού σωλήνα Zhou Z et al. Blood. 2014; 123: 837-842.	• Ηλικία		≤40 ετών	0 βαθμοί	>40 έως ≤60 ετών	1 βαθμός	>60 έως ≤75 ετών	2 βαθμοί	>75 ετών	3 βαθμοί	Φυσιολογική	0 βαθμοί	>1x έως ≤3x	1 βαθμός	>3x	2 βαθμοί
• Ηλικία																	
≤40 ετών	0 βαθμοί																
>40 έως ≤60 ετών	1 βαθμός																
>60 έως ≤75 ετών	2 βαθμοί																
>75 ετών	3 βαθμοί																
Φυσιολογική	0 βαθμοί																
>1x έως ≤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 ≥ 2
- Αυξημένη LDH
- ≥ 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 ² IV, ημέρα 1 ή 0
Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	50mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone**	100mg ή 40mg/m ² PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

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

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

R-CHOP-14*

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

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

*Επανάληψη κάθε 14 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

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

R-mini CHOP*

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων,

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

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

Pola-RCHP*

Polatuzumab Vedotin:	1.8 mg/kg ημέρα 1 (μέγιστη δόση ανά κύκλο 240 mg)
Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	50mg/m ² IV, ημέρα 1
Prednisone**	100mg ημέρες 1-5

Η πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν.

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων και επιπλέον 2 κύκλοι των 21 ημερών με μονοθεραπεία με Polatuzumab Vedotin

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης
Tilly H, et al. *N Engl J Med* 2022; 386:351-363

R-CEOP*

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων
Mocia A et al. *Blood* 2009; 114: 408(abstract)

R-CGeOP*

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων

**Αύξηση σε 875 mg/m² IV στο 2^ο κύκλο και 1000 mg/m² IV στον 3^ο και τους επόμενους 3, εφ' όσον δεν υπάρχει μη αποδεκτή τοξικότητα. Υποστήριξη με G-CSF από ημέρα +9
Fields PA et al. *J Clin Oncol* 2013; 32: 282-287

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

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων

R-DA-EPOCH*

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6-8 κύκλων. Χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής. Η αγωγή χορηγείται την προβλεπόμενη ημέρα εάν τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια είναι τουλάχιστον 1.0x10⁹/L και 100x10⁹/L αντίστοιχα
Τροποποίηση των δόσεων αναλόγως της αιματολογικής τοξικότητας. Λεπτομερείς οδηγίες επ' αυτών στα παρατιθέμενα άρθρα και τα παραρτήματά τους και τον πίνακα που ακολουθεί

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

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

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

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

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

R-MACOP-B*

Rituximab	375mg/m ² IV, κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους**
Methotrexate***	400 mg/m ² 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 ² IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 1, 3, 5, 7, 9 και 11
Cyclophosphamide	350 mg/m ² IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 1, 3, 5, 7, 9 και 11
Vincristine	1,4 mg/m ² IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12
Bleomycin	10 units/m ² 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/m² iv bolus και ακολούθως 300 mg/m² iv σε 4 ώρες ακολουθούμενη 24 ώρες αργότερα από διάσωση με Calcium folinate ως ανωτέρω

R-VACOP-B*

Rituximab	375mg/m ² IV, κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους**
Doxorubicin	50 mg/m ² IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 1, 3, 5, 7, 9 και 11
Cyclophosphamide	350 mg/m ² IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 1, 5 και 9
Etoposide	50mg/m ² IV (ημ.1) και 100mg/m ² PO (ημ.2-3) τις εβδομάδες 3, 7, 11
Bleomycin	10 units/m ² IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12
Vincristine	1.2 mg m ² IV, ημέρα 1 τις εβδομάδες 2, 4, 6, 8, 10 και 12
Prednisone,	45 mg/m ² PO κάθε μέρα την 1 ^η 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 ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	75mg/m ² IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide	1200mg/m ² IV, ημέρα 1
Vindesine	2mg/m ² IV, ημέρες 1 και 5
Bleomycin	10mg, ημέρες 1 και 5
Prednisone	60mg/m ² 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/m² IV (και διάσωση με calcium folinate) κάθε 14 ημέρες και ακολούθως:

4 κύκλους κάθε 14 ημέρες με

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

4 κύκλους Cytarabine 100 mg/m² 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 ² IV, ημέρα 1 ή 0
Etoposide	40 mg/m ² , ημέρες 1-4
Cisplatin	25 mg/m ² (συνεχής 24ωρη έγχυση), ημέρες 1-4
Methylprednisolone	250 ή 500 mg IV, ημέρες 1-4 ή 1-5
Cytarabine	2000 mg/m ² IV, ημέρα 5

*Επανάληψη κάθε 21-28 ημέρες. Χορήγηση έως 3-4 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF
Labrador J et al. Ann Hematol. 2014; 93: 1745-1753.
Martinez C et al. Br J Haematol. 2016; 174: 859-867.

R-DHAP*

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

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

R-ICE* (ανά 3 εβδομάδες)

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1 (και ημέρα -1 στον 1 ^ο κύκλο)
Ifosfamide	5000 mg/m ² IV σε 24ωρη έγχυση, ημέρα 2 με Mesna
Carboplatin	AUC mg IV, ημέρα 2, [AUC = 5x(CrCl+25), max 800 mg]
Etoposide	100 mg/m ² IV, ημέρες 1-3

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

R-ICE* (ανά 2 εβδομάδες)

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα -1
Ifosfamide	5000 mg/m ² IV, ημέρα 2, σε 24ωρη έγχυση, με ισόποση Mesna (24ωρη),
Carboplatin	AUC mg IV, ημέρα 2, [AUC = 5x(CrCl+25), max 800 mg]
Etoposide	100 mg/m ² IV, ημέρες 1-3

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

R-GDP*

Rituximab 375mg/m² IV, ημέρα 1 ή 0
 Gemcitabine 1000mg/m² IV, ημέρες 1 και 8

Dexamethasone 40mg PO, ημέρες 1-4

Cisplatin 75mg/m² 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/m² IV, ημέρα 1 ή 0
 Mesna 1330 mg/m² IV, ημέρες 1-3

Ifosfamide 1330 mg/m² IV, ημέρες 1-3

Mitoxantrone 8 mg/m² IV, ημέρα 1

Etoposide 65 mg/m² 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/m² IV, ημέρα 1 ή 0
 Vinorelbine 25 mg/m² IV, ημέρες 1 και 8

Gemcitabine 1000 mg/m² 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/m² IV, ημέρα 0
 Gemcitabine 1000 mg/m² IV, ημέρα 1

Oxaliplatin 100 mg/m² IV, ημέρα 1

* Επανάληψη κάθε 15 ημέρες. Χορήγηση 8 κύκλων

Mounier N et al. Haematologica 2013; 98: 1726-1731

Glofit-GEMOX (off label)

Ενδοφλέβια gemcitabine 1000 mg/m² και oxaliplatin 100 mg/m² (ημέρα 2 του κύκλου 1 και ημέρα 1 των επόμενων κύκλων) συν κλιμακούμενη δόση glofitamab έως 30 mg για συνολικά 8 κύκλους, συν 4 πρόσθετοι κύκλοι μονοθεραπείας με Glofitamab . Χορήγηση προθεραπείας με Obinutuzumab (ημέρα 1 του κύκλου 1), 7 μέρες πριν την 1^η δόση Glofitamab.

Χορήγηση σε κύκλους των 21 ημερών.

Abramson J, et al. Lancet 2024; 404: 1940–54

R-CEPP*

Rituximab 375mg/m² IV, ημέρα 1 ή 0
 Cyclophosphamide**600 mg/m² IV, ημέρες 1 και 8

Etoposide*** 70 mg/m² IV, ημέρες 1-3

Procarbazine 60 mg/m² PO, ημέρες 1-10

Prednisone 60 mg/m² PO, ημέρες 1-10

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες, χορήγηση 8 κύκλων

**Αύξηση κατά 50 mg/m² επί καλής ανοχής

***Αύξηση κατά 15 mg/m² επί καλής ανοχής

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

Pixantrone*

Pixantrone 50 mg/m² 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/m² IV, ημέρα 1

Bendamustine 120 (ή 90 ή και 70) mg/m² 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

Pola-BR*

Polatuzumab Vedotin: 1.8 mg/kg ημέρα 1 του κύκλου

Rituximab 375 mg/m² IV, ημέρα 1

Bendamustine 90 mg/m² IV, ημέρες 2 και 3 στον κύκλο 1 και ημέρα 1 και 2 στους υπόλοιπους κύκλους

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

Sehn L, et al. Blood Advances. 2022; 6(2): 533-543

Tafasitamab-Lenalidomide*

Η συνιστώμενη δόση του Tafasitamab είναι 12 mg/Kg

• Κύκλος 1: ημέρες 1, 4, 8, 15 και 22

• Κύκλοι 2 και 3: ημέρες 1, 8, 15 και 22

• Κύκλος 4 έως την εξέλιξη της νόσου: ημέρες 1 και 15

Η εναρκτήρια δόση της λεναλιδομίδης** είναι τα 25 mg την ημέρα για 21 ημέρες. Τροποποιήσεις στη δόση της δύνανται να γίνουν βάσει της κάθαρσης της κρεατινίνης και της αιματολογικής τοξικότητας.

*Κάθε κύκλος διαρκεί 28 ημέρες

** Η λεναλιδομίδα χορηγείται για 12 κύκλους

Salles G, et al. *Lancet Oncol.* 2020; 21(7): 978-988.

Glofitamab*

Την ημέρα 1 του κύκλου 1 χορηγείται Obinutuzumab 1000 mg για την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου έκλυσης κυτταροκινών (CRS)**

Ημέρα 8 του κύκλου 1: 2.5 mg Glofitamab σε 4 ώρες ενδοφλέβια έγχυση

Ημέρα 15 του κύκλου 1: 10 mg Glofitamab σε 4 ώρες ενδοφλέβια έγχυση

Ημέρα 1 του κύκλου 2: 30 mg Glofitamab σε 4 ώρες ενδοφλέβια έγχυση

Ημέρα 1 του κύκλου 3 έως 12: 2.5 mg Glofitamab σε 2 ώρες ενδοφλέβια έγχυση

*χορήγηση 12 κύκλων των 21 ημερών

**Ο κίνδυνος CRS είναι μεγαλύτερος στην 1^η χορήγηση Glofitamab στα 2.5 mg. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλη προετοιμασία πριν από το Glofitamab με γλυκοκορτικοειδή με αντισταμινικό/παρακεταμόλη για τις 4 πρώτες χορηγήσεις και αντισταμινικό/ παρακεταμόλη πριν από κάθε επόμενη χορήγηση. Μετά τον 1ο κύκλο γλυκοκορτικοειδή πριν το Glofitamab χρειάζονται μόνο όσοι εμφάνισαν CRS. Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο Tocilizumab.

Dickinson M, et al. *N Engl J Med* 2022; 387:2220-2231.

Epcoritamab*

Δοσολογικό σχήμα	Κύκλος θεραπείας	Ημέρες	Δόση epcoritamab (mg) ^α
Εβδομαδιαίο	Κύκλος 1	1	0,16 mg (Αυξανόμενη δόση 1)
		8	0,8 mg (Αυξανόμενη δόση 2)
		15	48 mg (Πρώτη πλήρης δόση)
		22	48 mg
Εβδομαδιαίο	Κύκλοι 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Κάθε δύο εβδομάδες	Κύκλοι 4 - 9	1, 15	48 mg
Κάθε τέσσερις εβδομάδες	Κύκλοι 10 +	1	48 mg
^α Τα 0,16 mg είναι μια αρχική δόση, τα 0,8 mg είναι μια ενδιάμεση δόση και τα 48 mg είναι μια πλήρης δόση.			

*Οι κύκλοι είναι των 28 ημερών. Για τον 1^ο κύκλο πρέπει να χορηγούνται Πρεδνιζολόνη (100 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή δεξαμεθαζόνη (15 mg από στόματος ή ενδοφλέβια) ή ισοδύναμο για τον κίνδυνο CRS. Πριν τη χορήγηση του Epcoritamab στον 1^ο κύκλο θα πρέπει επιπλέον να χορηγείται παρακεταμόλη/αντισταμινικό. Η πιθανότητα εμφάνισης CRS είναι μεγαλύτερη στη χορήγηση της 1^{ης} πλήρους δόσης. Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο Tocilizumab. Μετά τον 1^ο κύκλο γλυκοκορτικοειδή πριν το Epcoritamab χρειάζονται μόνο όσοι εμφάνισαν CRS.

Thieblemont C, et al. *J Clin Oncol.* 2022; 41:2238-2247

Loncastuximab tesirine *

Η συνιστώμενη δόση του είναι 0,15 mg/kg κάθε 21 ημέρες για 2 κύκλους, ακολουθούμενα από 0,075 mg/kg κάθε 21 ημέρες για τους επόμενους κύκλους έως την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η έγχυση του φαρμάκου διαρκεί 30 λεπτά και συστήνεται η χορήγηση δεξαμεθαζόνης 4 mg από του στόματος ή ενδοφλεβίως δις ημερησίως για 3 ημέρες, αρχής γενομένης την ημέρα πριν από τη χορήγηση του Loncastuximab tesirine για τον μετριασμό των τοξικοτήτων που σχετίζονται με την πυρρολοβενζοδιαζεπίνη (PBD). Εάν η χορήγηση της δεξαμεθαζόνης δεν ξεκινήσει την ημέρα πριν το Loncastuximab, από του στόματος ή ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 2 ώρες πριν από τη χορήγηση του.

**Caimi P, et al. Lancet Oncol. 2021; 22(6):790-800.*

Pembrolizumab*

Pembrolizumab 200mg IV κάθε 21 ημέρες

* Συνεχόμενη λήψη μέχρι πρόοδο νόσου ή τοξικότητα.
Zinzani P et al. Blood 2017; blood-2016-12-758383

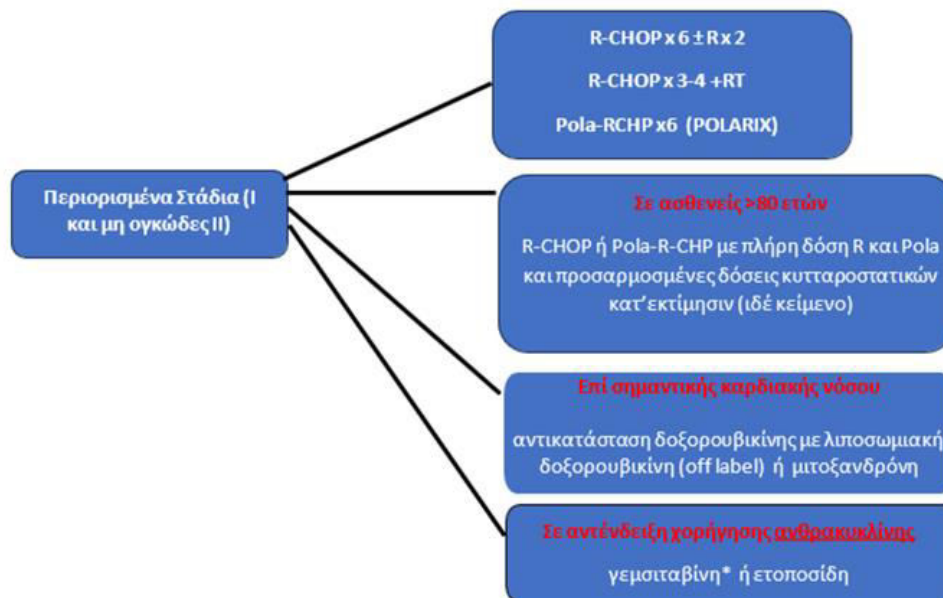
Selinexor* (off label)

60 mg από στόματος τις ημέρες 1 και 3 εβδομαδιαίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

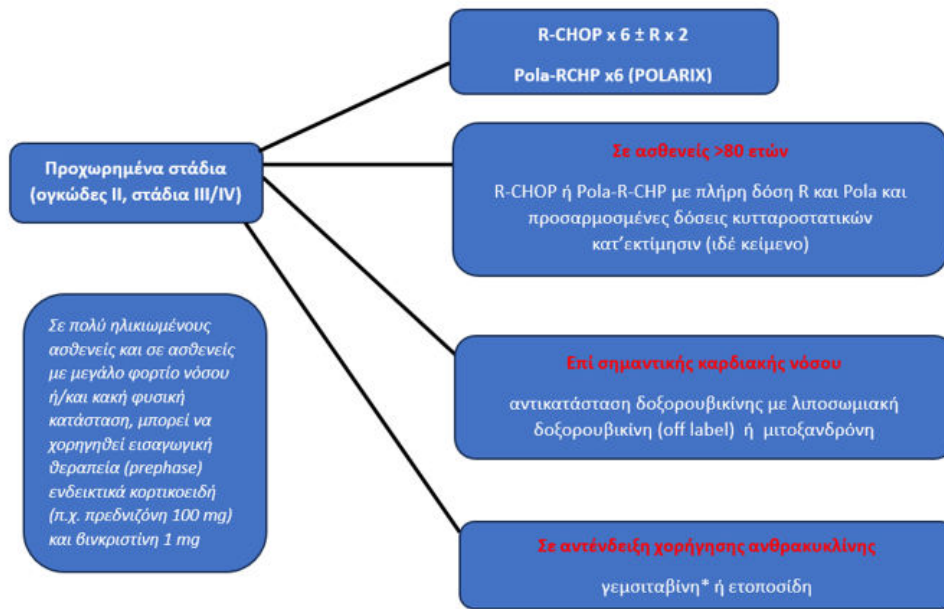
**Kalakonda S, et al. Lancet Haematol 2020; 7: e511-22*

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

Α. Θεραπεία πρώτης γραμμής



*: για τη χορήγηση γεμισταβίνης ως προς τις εγκεκριμένες ενδείξεις ιδέ κείμενο



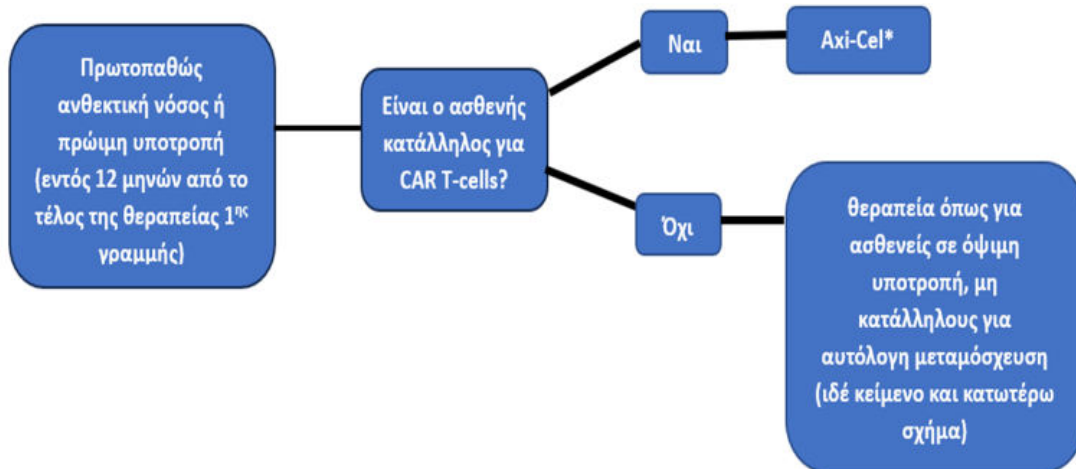
*: για τη χορήγηση γεμισταβίνης ως προς τις εγκεκριμένες ενδείξεις ιδέ κείμενο

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

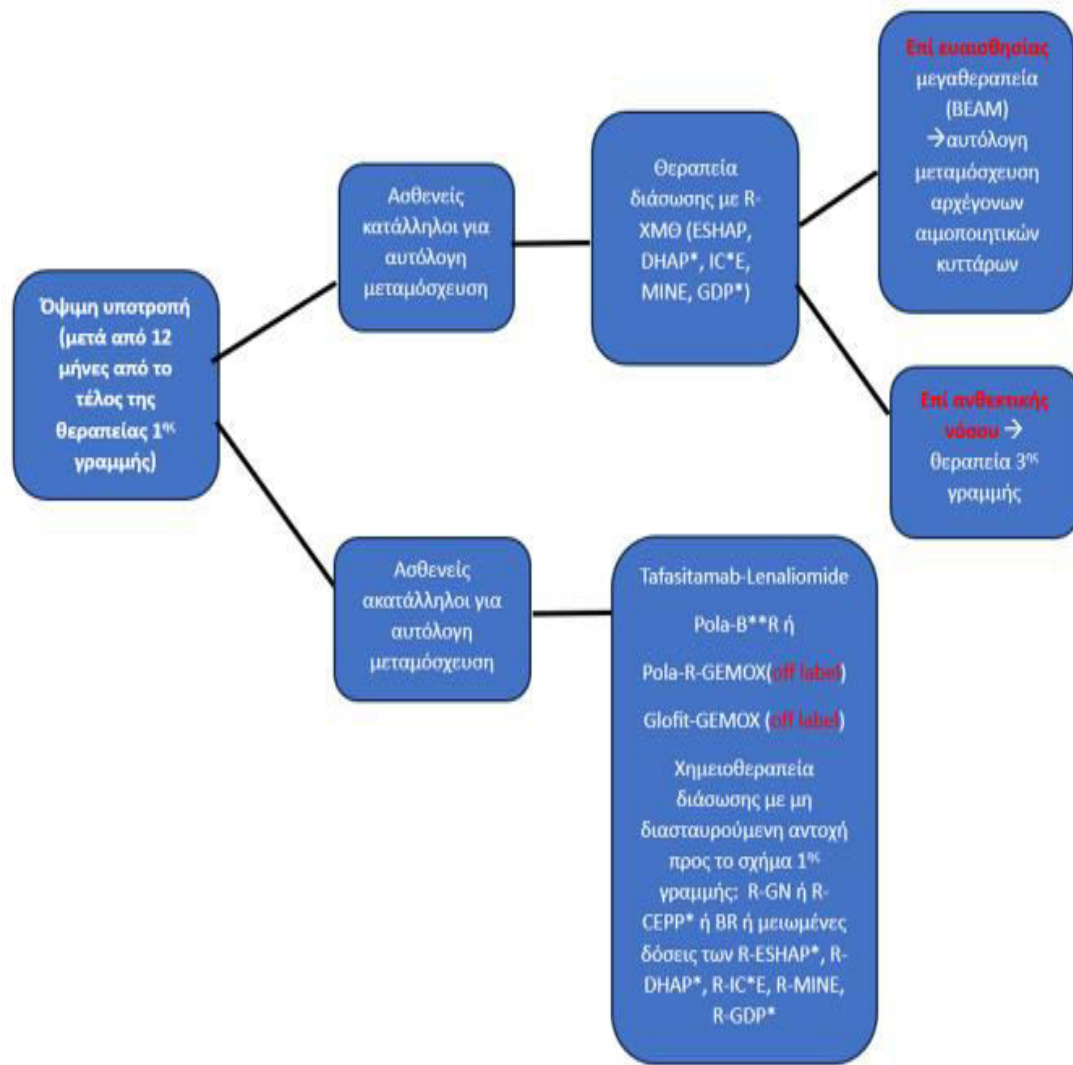


- Αξιολόγηση ανταπόκρισης 4 εβδομάδες μετά το πέρας της ανοσοχημειοθεραπείας με PET/CT
- Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μπορεί να παραλειφθεί κυρίως επί αρνητικού PET/CT μετά την ανοσοχημειοθεραπεία με σχήματα τύπου R-CHOP ή R-MACOP-B

Β. Θεραπεία δεύτερης γραμμής



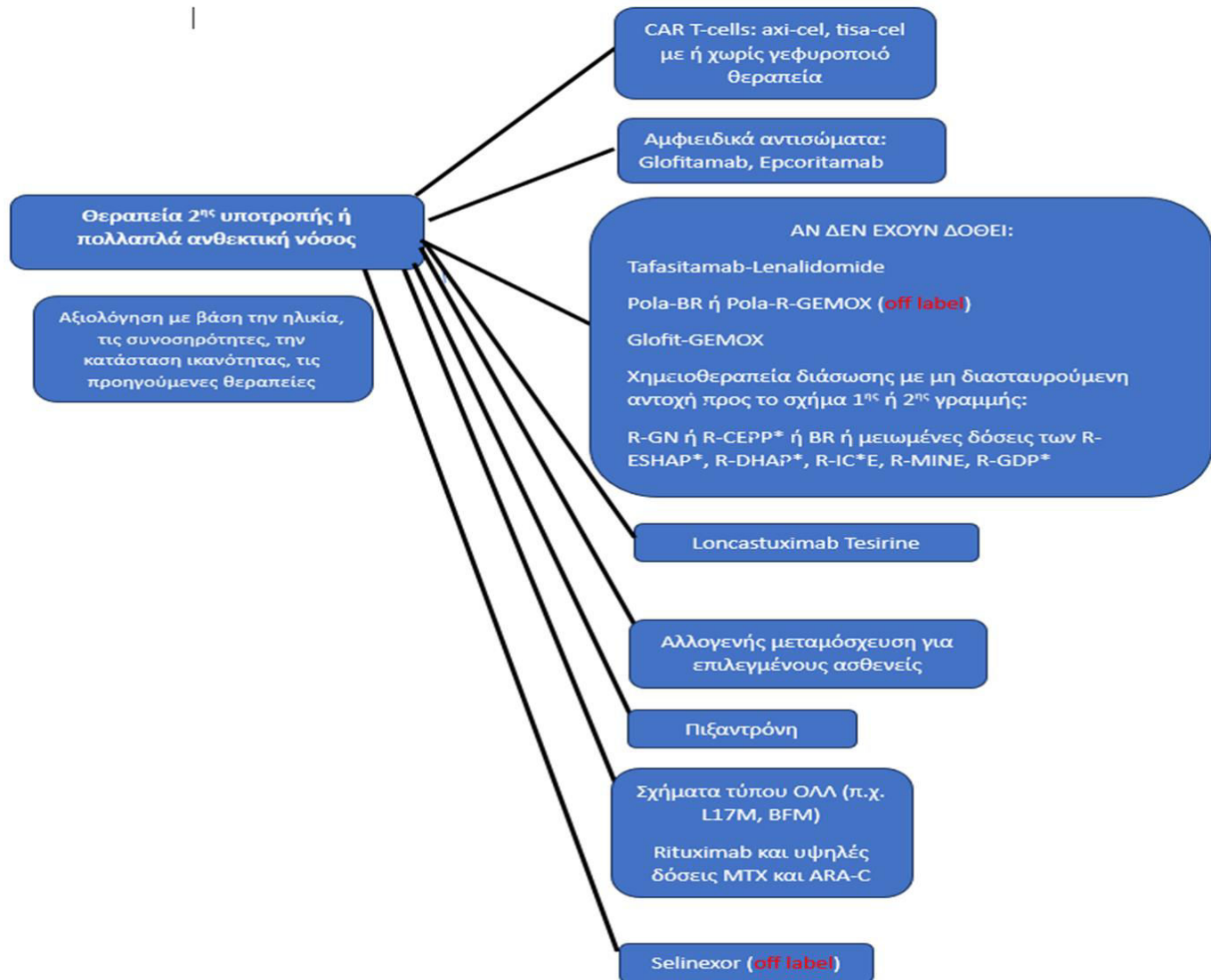
*Ενδέχεται να χρειαστεί γεφυρωποιός θεραπεία: (τοπική ακτινοβολήση, κορτικοειδή, Pola-BR, BR, R-GN, R-GEMOX, Pola-R-GEMOX, Pola-R, R-CEPP)



*για τη χορήγηση των σκευασμάτων πλατίνας ως προς τις εγκεκριμένες ενδείξεις ιδέ κείμενο

** για τη χορήγηση της Βενδαμουςτίνης ιδέ κείμενο

Γ. Θεραπεία τρίτης και περαιτέρω γραμμής



* για τη χορήγηση των σκευασμάτων πλατίνας ως προς τις εγκεκριμένες ενδείξεις ιδέ κείμενο

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, Αραυστίνη

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδνιζολόνη, Αραυστίνη, cis-Πλατίνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αραυστίνη, cis-Πλατίνη

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

MINE: MESNA, Ιφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη, Ετοποσίδη

GN: Γκεμσιταμπίνη, Βινορελμπίνη

GemOx: Γκεμσιταμπίνη, Οξαλιπλατίνη

GDP: Γκεμσιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

CEPP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

BEAM: Καρμουςτίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη

Pola-RCHP: Polatuzumab vedotin, Rituximab, Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Πρεδνιζόνη

Pola-BR: Polatuzumab Vedotin, Βενδαμουςτίνη, Rituximab

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. *AIMA*. 2017; 8: 18-38.
4. Βασιλακόπουλος ΘΠ, Πέτεβη Κ, Αγγελοπούλου ΜΚ. Πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα Β-κύτταρα. *AIMA*. 2017; 8: 39-53.
5. Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Moris T, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. *Blood*, 2013; 122: 61-67
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Sehn LH, Oestergaard 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).
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, Friedberg J, Trněný M, Sharman J, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386:351-363
14. Kurz D, Alizadeh A. *N Engl J Med Cell-of-Origin Subtypes and Therapeutic Benefit from Polatuzumab Vedotin* 389;8, 2023
15. Salles G, et al. Five-Year Analysis of the POLARIX Study: Prolonged Follow-up Confirms Positive Impact of Polatuzumab Vedotin Plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (Pola-R-CHP) on Outcomes. *ASH 2024 Annual Meeting Abstracts*. Abstract # 469.
16. National Comprehensive Cancer Network Guidelines, version 3.2024ΠΧΠ
17. Polivy, ΠΧΠ

18. 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.
19. 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.
20. Atallah-Yunes SA, Rees M, Witzig T, Habermann T, Munoz J, Iqbal M, et al. CODOX-M/IVAC-R versus DA-EPOCH-R in double-hit/triple-hit lymphoma patients aged 60 years or under. *Haematologica*; 110 (2), 2025
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. Chua BC, Low CE, Yau CE, Tan YH, Chiang J, Yin Chang EW, et al. Recent updates on central nervous system prophylaxis in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Experimental Hematology & Oncology* (2024) 13:1
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Vassilakopoulos TP, Michail M, Papageorgiou S, Kourti G, Angelopoulou MK, Panitsas F, et al. Identification of Very Low-Risk Subgroups of Patients with Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP. *Oncologist.* 2021 Jul;26(7):597-609
37. Vassilakopoulos TP, Piperidou A, Mellios Z, Verigou E, Katodritou E, Kalpadakis C, et al. PET for Response Assessment to R-da-EPOCH in Primary Mediastinal Large B-cell lymphoma: Who Is Worthy to be Irradiated? *HemaSphere*, 2023. 7: e965. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000965>
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Westin J, Olalekan M, Oluwole O, Kersten MJ, Miklos D, Perales MA, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2023; 389:148-157
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Roddie C, Neill L, Osborne W, Iyengar S, Tholouli E, Irvine D, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 2023; 7(12): 2872-2883.
50. Sehn L, Hertzberg M, Opat S, Herrera A, Assouline S, Flowers C, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/ refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Advances*. 2022; 6(2): 533-543.
51. Abramson J, Ku M, Hertzberg M, Huang H, Fox C, Zhang H, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet* 2024; 404: 1940-54
52. Budde LE, Olszewski AJ, Assouline S, et al. Mosunetuzumab with polatuzumab vedotin in relapsed or refractory aggressive large B cell lymphoma: a phase 1b/2 trial. *Nat Med* 2024;30:229-239.
53. Kawasaki N, Tomita M, Yamashita-Kashima Y, et al. Efficacy of retreatment with polatuzumab vedotin in combination with rituximab in polatuzumab vedotin-resistant DLBCL models. *Leuk Lymphoma* 2023;64:1938-1948.
54. Qayed M, McGuirk J, Myers D, Parameswaran V, Waller E, Holman P et al. Leukapheresis guidance and best practices for optimal chimeric antigen receptor T-cell manufacturing. *Cytotherapy*. 2022; 24 : 869- 878.
55. Salles G, Duell J, Barca G, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7): 978-988.
56. Duell J., Maddocks, K. J., González-Barca, E., Jurczak, W., Liberati, A. M., De Vos, S., Nagy, Z., et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2021. *Haematologica*, 106(9), 2417-2426.
57. Neelapu S, Jacobson C, Ghobadi A, Miklos D, Lekakis L, Oluwole O, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023; 141 (19): 2307- 2315.
58. Schuster S, Tam C, Borchmann P, Worel N, McGuirk J, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(10): 1403-1415.

59. Dickinson M, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387:2220-2231.
 60. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah C, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2022; 41:2238-2247.
 61. Caimi P, Ai W, Alderuccio JP, Ardeschna K, Hamadani M, Hess B, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6):790-800.
 62. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat J Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7: e511-22
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. 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.
 68. <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm610670.htm>
 69. 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.
- Exp Hematol Oncol. 2024 Jan 3;13:1. doi: 10.1186/s40164-023-00467-2