



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

**ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΑ (ΟΖΩΔΗ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ
ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ**

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. Παιδών «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.

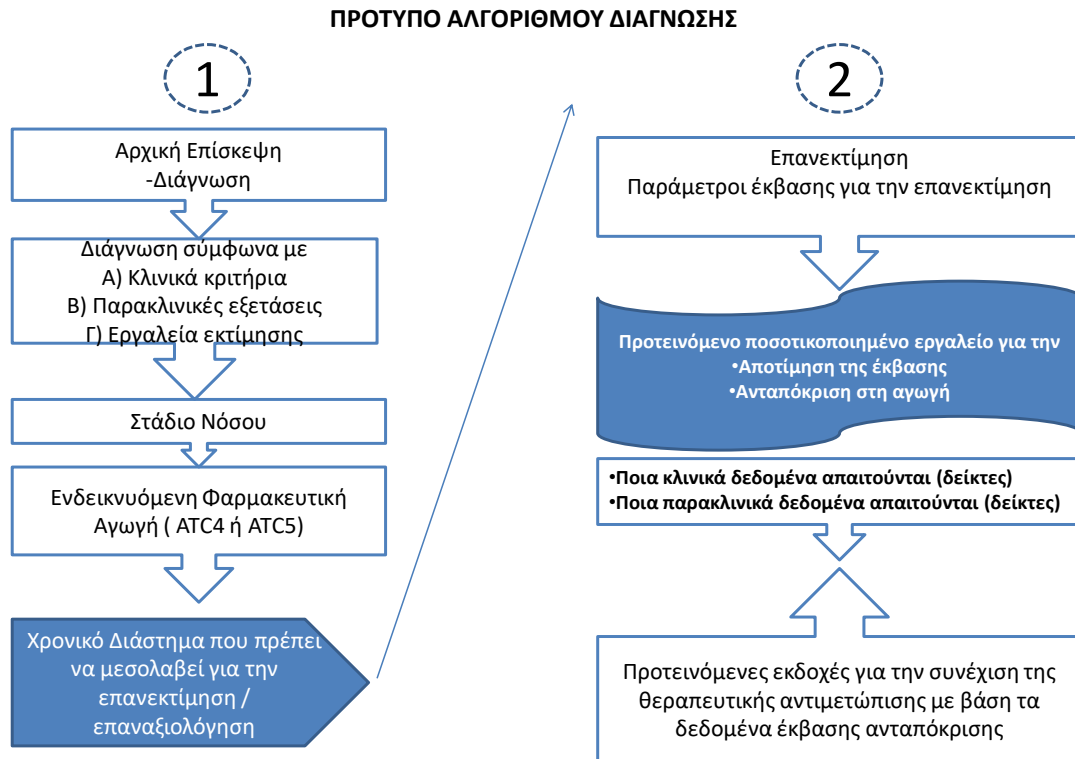
ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

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



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

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

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

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

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

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

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΩΝ (ΟΖΩΔΩΝ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΩΝ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΑ (ΟΖΩΔΗ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

A. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ – ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Εισαγωγή

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

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

Διαγνωστικά Κριτήρια

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

Η ιστολογική διάγνωση είναι μορφολογική και ανοσοϊστοχημική. Η ανεύρεση της αναδιάταξης t(14;18) με μοριακές τεχνικές (καρυότυπος, FISH ή/και PCR για αναδιατάξεις bcl2) καθώς και η αναζήτηση αναδιατάξεων του γονιδίου bcl6 (καρυότυπος, FISH) μπορεί να είναι απαραίτητη σε ειδικές περιπτώσεις.

Σταδιοποίηση

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

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

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

Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική

Ταξινόμηση

Οι εξετάσεις που χρησιμοποιούνται, πάντοτε ή μόνον επί ενδείξεων, για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των οζωδών λεμφωμάτων δίδονται στον πίνακα 1.

Προγνωστική Ταξινόμηση

Πέραν της σταδιοποίησης και της κατάταξης σε 4 στάδια με ανατομικά κριτήρια, η νόσος ταξινομείται σε 4 προγνωστικές κατηγορίες με βάση τα συστήματα FLIPI (Follicular Lymphoma International prognostic Index) και FLIPI2, που αφορούν ασθενείς της προ και μετά Rituximab εποχής αντίστοιχα (Πίνακας 2).

Αξιολόγηση της Ανταπόκρισης

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

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Περιορισμένα Στάδια (I και περιορισμένο II)

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

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

θεραπεία

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

- Αντι-CD20-Χλωραμβουκίλη
- Μονοθεραπεία με Rituximab
- Συντήρηση με Rituximab ή Obinutuzumab. Συνήθης δοσολογία: 375 mg/m² και 1000 mg i.v. αντίστοιχα ανά 2 μήνες (8 εβδομάδες) για 2 έτη. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματική όσον αφορά την παράταση της διάρκειας των υφέσεων σε ασθενείς με οζώδη λεμφώματα και έχει λάβει την ανάλογη ένδειξη.

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

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

- Ειδικά για τους νέους σε ηλικία ασθενείς με οζώδη λεμφώματα, εφ' όσον έχει προηγηθεί σχετικά εντατικοποιημένη ανοσοχημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και ιδίως εάν η νόσος είναι ανθεκτική ή η διάρκεια της ύφεσης μικρή, έχει θέση η χημειοθεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.
 - Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης και κινητοποίησης
 - Rituximab-ESHAP
 - Rituximab-DHAP
 - Rituximab-ICE
 - Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM
- Ένας εγκεκριμένος συνδυασμός ως θεραπεία 2^{ης} και περαιτέρω γραμμής για τα οζώδη λεμφώματα, που δεν περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, είναι το Rituximab-λεναλιδομίδη ή R². Ο συνδυασμός αυτός χορηγείται για έως 12 κύκλους των 28 ημερών (ιδέ σχετική ενότητα με θεραπευτικά σχήματα).
- Επί υποτροπής ή ανθεκτικής νόσου ενδείκνυται η χορήγηση ραδιοανοσοθεραπείας με Ibritumomab Tiuxetan. Ειδικά για τους ασθενείς με οζώδη λεμφώματα, η ραδιοανοσοθεραπεία ενδείκνυται και ως εδραίωση της πρώτης ύφεσης αλλά η θέση της είναι συζητήσιμη εάν έχει προηγηθεί χορήγηση Rituximab, πράγμα από πολλών ετών αποτελεί κοινή πρακτική.

Δ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Για τη θεραπεία της 3^{ης} και περαιτέρω γραμμής ισχύουν οι γενικές αρχές που αναφέρθηκαν παραπάνω για τη θεραπεία 2^{ης} γραμμής με τις εξής επιπλέον παρατηρήσεις:
 - Για τους ανθεκτικούς στο Rituximab ασθενείς ισχύει η δυνατότητα χορήγησης του εγκεκριμένου συνδυασμού Obinutuzumab-Μπενδαμουςτίνης
 - Μόνη εγκεκριμένη θεραπεία συντήρησης πλέον είναι η χορήγηση Obinutuzumab, εφ' όσον ακολουθεί τον συνδυασμό Obinutuzumab-Μπενδαμουςτίνης ή τη χορήγηση Zanubrutinib-Obinutuzumab (ιδέ σχετική αναφορά).
 - Rituximab+ Λεναλιδομίδη, εφόσον δεν έχει δοθεί ως θεραπεία 2ης γραμμής ή ακόμη εάν έχει μεσολάβησει μακρά ύφεση (π.χ. 12 μήνες) με τον ανωτέρω συνδυασμό.
 - Νεότερο εγκεκριμένο αμφιειδικό αντίσωμα (anti-CD3/anti-CD20) είναι το Mosunetuzumab, μετά από 2 τουλάχιστον γραμμές θεραπείας.
 - Το αμφιειδικό (anti-CD3/anti-CD20) αντίσωμα, Epcoritamab, προσφάτως έλαβε έγκριση ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό οζώδες λέμφωμα μετά από 2 τουλάχιστον γραμμές θεραπείας.
 - Ο αναστολέας της κινάσης του Bruton, Zanubrutinib, έλαβε πρόσφατα έγκριση σε συνδυασμό με Obinutuzumab για τη θεραπεία των ασθενών με οζώδες λέμφωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον 2 γραμμές θεραπείας βάσει της εγκριτικής μελέτης φάσης III, ROSEWOOD.
 - Τα CAR T-cells με το κυτταρικό προϊόν axicabtagene ciloleucel αποτελούν εγκεκριμένη αγωγή για τους ασθενείς με οζώδες λέμφωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον 3 γραμμές θεραπείας βάσει της εγκριτικής μελέτης ZUMA 5.

- Τα CAR T-cells, με το προϊόν tisagenlecleucel είναι επίσης εγκεκριμένη θεραπεία για ασθενείς με οζώδες λέμφωμα που έχουν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες γραμμές θεραπείας βάσει της εγκριτικής μελέτης ELARA.
- Μπορεί να χορηγηθεί περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς. Επιπλέον μπορεί να χορηγηθούν και άλλοι συνδυασμοί, όπως Rituximab-GN, Rituximab-GDP, Rituximab-CEPP ή Rituximab σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης και Αρασιτίνης
- Idelalisib ως μονοθεραπεία: Εγκεκριμένη θεραπεία για ασθενείς που έχουν λάβει και είναι ανθεκτικοί σε ≥ 2 γραμμές θεραπείας
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: Εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται ή δύνανται να χρησιμοποιηθούν για τη διάγνωση, αρχική σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των ασθενών με οζώδη λεμφώματα.

I. Συνήθεις Εξετάσεις

A. Ιστολογικές εξετάσεις

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

B. Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις

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

Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

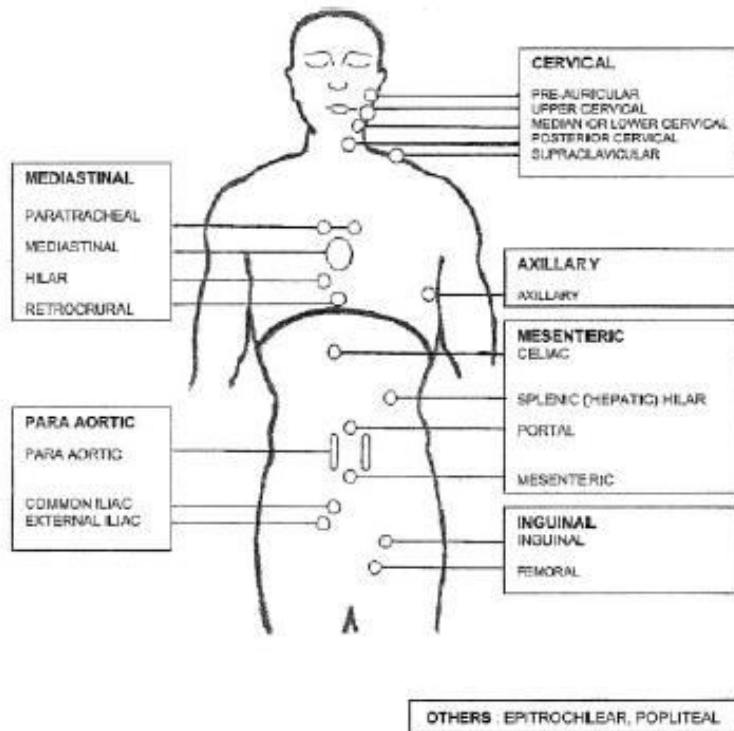
1. Ακτινογραφία θώρακος (F+P)
2. Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, κάτω κοιλίας
3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT) [ιδέ σχόλιο στο κείμενο]
4. Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ

II. Ειδικές Εξετάσεις (επί ενδείξεων)

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

Πίνακας 2: Συστήματα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με οζώδη λεμφώματα.

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



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

Παράγοντες Κινδύνου

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

Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

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

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

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

Παράγοντες Κινδύνου

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

Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου

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

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

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

Εβδομαδιαίο Rituximab

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

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

R-CHOP*

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων με 8 εγχύσεις Rituximab

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

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

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

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

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

R-CVP*

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 8 κύκλων

** Η ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης

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

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

Rituximab – Bendamustine*

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

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

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

Obinutuzumab – ΧΜΘ (CHOP, CVP ή bendamustine*)

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

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

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

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

R-Chlorambucil* (διάφοροι τρόποι χορήγησης της chlorambucil)

Rituximab 375 mg/m² IV, ημέρα 1

Chlorambucil 10 mg PO ημέρες 1-10

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

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

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

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

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

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

R-Fludarabine (1^η γραμμή)

Fludarabine 25mg/m² IV, ημέρες 1-5*

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

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

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

R-Fludarabine* (υποτροπή)

Rituximab 375 mg/m² IV, ημέρα 1

Fludarabine 25mg/m² IV, ημέρες 1-3

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

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

R-FM*

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

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

R-FND*

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

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

R- ESHAP*

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

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

R-DHAP*

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

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

R-ICE* (ανά 3 εβδομάδες)

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

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

R-ICE* (ανά 2 εβδομάδες)

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

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

R-GDP*

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1 ή 0
Gemcitabine	1000mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Dexamethasone	40mg PO, ημέρες 1-4
Cisplatin	75mg/m ² IV, ημέρα 1

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

⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan*

Ibritumomab 0.3-0.4 mCi/Kg IV εφάπαξ

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

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

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

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

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1 ή 0
Vinorelbine	25 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Gemcitabine	1000 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
G-CSF	5 µg/kg υποδορίως, ημέρες 2-7

* Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων

Spencer A et al. Intern Med J 2007; 37: 760-766

R-CEPP*

Rituximab	375mg/m ² IV, ημέρα 1 ή 0
Cyclophosphamide**	600 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 8
Etoposide***	70 mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Procarbazine	60 mg/m ² PO, ημέρες 1-10
Prednisone	60 mg/m ² PO, ημέρες 1-10

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες, χορήγηση 8 κύκλων

**Αύξηση κατά 50 mg/m² επί καλής ανοχής

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

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

Idelasilib*

Idelasilib 150mg PO x 2 καθημερινά

*Συνεχόμενη λήψη μέχρι πρόοδο νόσου ή τοξικότητα

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

Rituximab-Lenalidomide (R²)

12 Κύκλοι των 28 ημερών :

Rituximab: 375 mg/m² ημέρα 1, 8, 15, 22 του κύκλου 1 και ημέρα 1 των κύκλων 2-5

Λεναλιδομίδη: 20 mg την ημέρα 1-21 κάθε κύκλου (10 mg αν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι <60 ml/min)

Andorsky DJ, et al. Blood. 2016;128, Leonard J, et al. J Clin Oncol. 2019 May 10; 37(14): 1188–1199

Mosunetuzumab

Η χορήγηση γίνεται με σταδιακή αύξηση της δόσης στον 1^ο κύκλο για την ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου έκλυσης κυτταροκινών (CRS). Οι κύκλοι είναι διάρκειας 21 ημερών.

Κύκλος 1: ημέρα 1 → 1 mg, ημέρα 8 → 2 mg, ημέρα 15 → 60 mg χορηγούμενα ενδοφλεβίως για τουλάχιστον 4 ώρες.

Κύκλος 2: ημέρα 1 → 60 mg. Εάν οι εγχύσεις ήταν καλά ανεκτές στον κύκλο 1, οι επακόλουθες εγχύσεις μπορούν να χορηγηθούν σε διάστημα 2 ωρών.

Κύκλος 3 και πέραν: ημέρα 1 → 30 mg

Διάρκεια θεραπείας:

Το Mosunetuzumab θα πρέπει να χορηγείται για 8 κύκλους, εκτός εάν ένας ασθενής εμφανίσει μη αποδεκτή τοξικότητα ή εξέλιξη της νόσου. Για ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση, δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία πέραν των 8 κύκλων. Για ασθενείς που επιτυγχάνουν μερική ύφεση ή έχουν σταθερή νόσο μετά από 8 κύκλους θα πρέπει να χορηγούνται επιπλέον 9 κύκλοι θεραπείας (17 κύκλοι συνολικά), εκτός εάν ο ασθενής εμφανίζει μη αποδεκτή τοξικότητα ή εξέλιξη της νόσου.

Budde L, et al. Lancet Oncol. 2022; 23(8): 1055-1065

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	3 mg (Αυξανόμενη δόση 3)
		22	48 mg (Πρώτη πλήρης δόση)
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

^αΤα 0,16 mg είναι μια αρχική δόση, τα 0,8 mg και τα 3 mg είναι ενδιάμεσες δόσεις και τα 48 mg είναι μια πλήρης δόση.

Το Epcoritamab θα πρέπει να χορηγείται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

- *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/αντιισταμινικό. Η πιθανότητα εμφάνισης CRS είναι μεγαλύτερη στη χορήγηση της 1^{ης} πλήρους δόσης. Θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο Tocilizumab Μετά τον 1ο κύκλο γλυκοκορτικοειδή πριν το Epcoritamab χρειάζονται μόνο όσοι εμφάνισαν CRS βαθμού 2 ή 3 με την προηγούμενη δόση.

Linton K, et al. Lancet Haematol. 2024;11(8): e593-e605

Zanubrutinib-Obinutuzumab

Το Zanubrutinib χορηγείται στη δόση των 320 mg ημερησίως. Χορηγείται με μορφή καψακίων των 80 mg, είτε 4 μαζί είτε 2 ανά 12ωρο.

Το Zanubrutinib πρέπει να χορηγείται από του στόματος πριν από την έγχυση του Obinutuzumab .

Η συνιστώμενη δόση του Obinutuzumab είναι 1.000 mg ενδοφλεβίως τις Ημέρες 1, 8 και 15 του Κύκλου 1, καθώς και την Ημέρα 1 κάθε κύκλου 28 ημερών από τους Κύκλους 2 έως 6. Κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού, το Obinutuzumab μπορεί να χορηγείται σε δόση 100 mg την Ημέρα 1 και σε δόση 900 mg την Ημέρα 2 του Κύκλου 1 αντί σε δόση 1.000 mg την Ημέρα 1 του Κύκλου 1.

Μπορεί να ακολουθήσει θεραπεία συντήρησης με Obinutuzumab (μία έγχυση κάθε δύο μήνες για έως και δύο έτη)

Zinzani PL, et al. J Clin Oncol. 2023; 41:5107-5117.

ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΑ (ΟΖΩΔΗ) ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΧΑΜΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ – ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

A. Γενικές αρχές

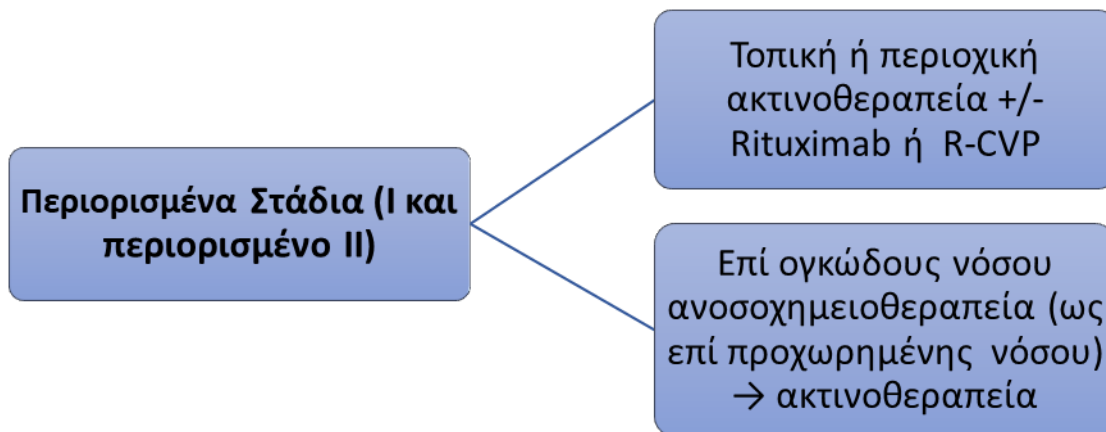
Υπό τον όρο χαμηλής κακοηθείας λεμφοζιδιακά (οζώδη) λεμφώματα νοούνται τα οζώδη λεμφώματα grade 1 και 2. Τα οζώδη λεμφώματα grade 3β αντιμετωπίζονται όπως τα διάχυτα λεμφώματα από μεγάλα Β-κύτταρα, ενώ τα grade 3α συνήθως συμπεριλαμβάνονται στις κλινικές μελέτες των χαμηλής κακοήθειας λεμφωμάτων.

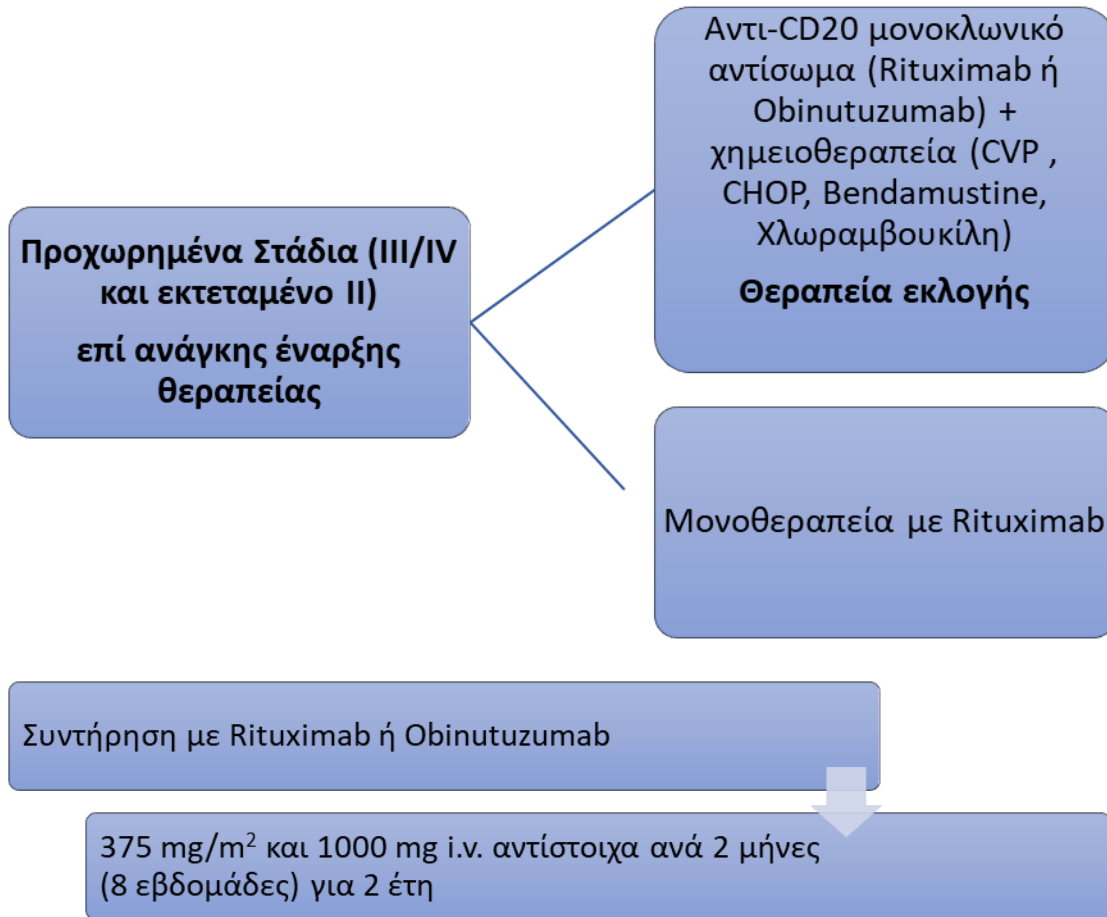
Στη μεγάλη τους πλειοψηφία τα χαμηλής κακοηθείας οζώδη λεμφώματα παρουσιάζονται με γενικευμένη νόσο και είναι νοσήματα με μακρά κλινική πορεία αλλά ανίατα. Πολλοί ασθενείς κατ' αρχήν δεν απαιτούν θεραπεία, αλλά μπορούν να παραμείνουν εκτός θεραπείας έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή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

γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Το μόνο που αδιαμφισβήτητα έχει αποδειχθεί είναι το ότι η προσθήκη του Rituximab στη χημειοθεραπεία βελτιώνει την έκβαση.

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

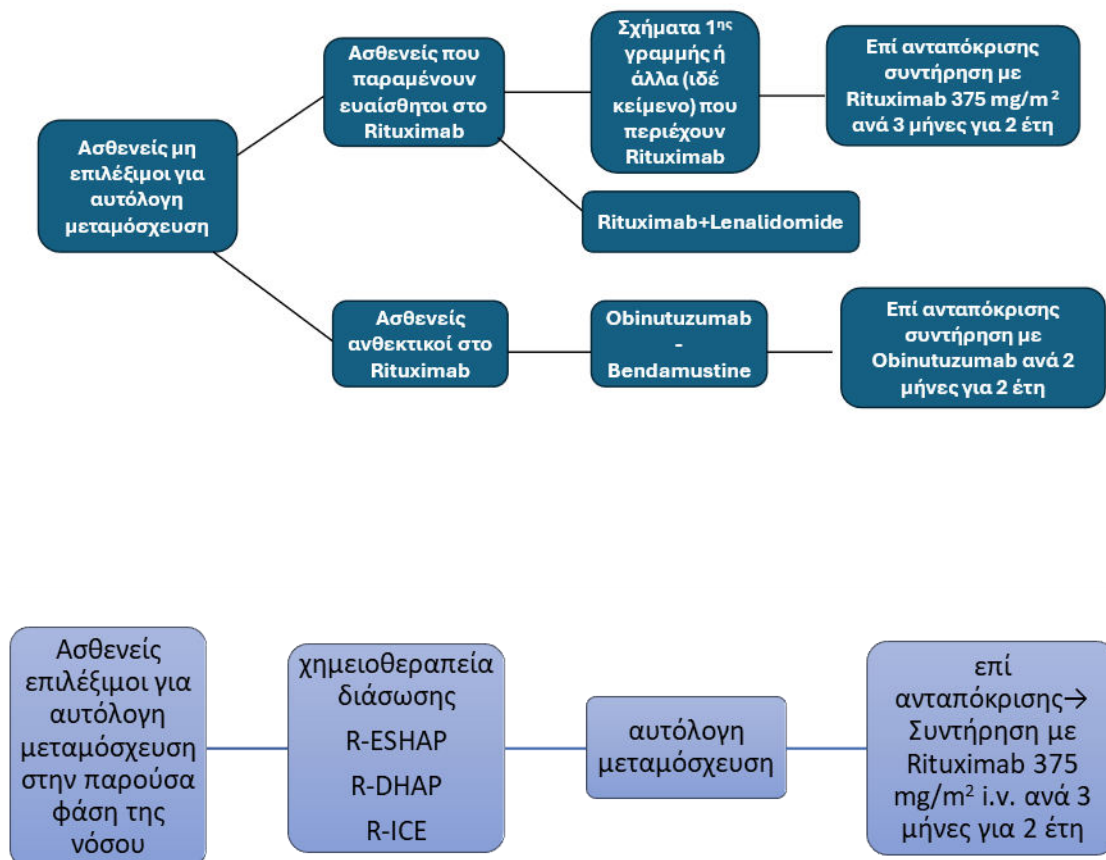
B. Θεραπεία πρώτης γραμμής





Γ. Θεραπεία δεύτερης γραμμής

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



Δ. Θεραπεία τρίτης και περαιτέρω γραμμής

- Για τη θεραπεία της 3^{ης} και περαιτέρω γραμμής ισχύουν οι γενικές αρχές που αναφέρθηκαν παραπάνω για τη θεραπεία 2^{ης} γραμμής με τις εξής επιπλέον:
 - Rituximab-Lenalidomide (αν δεν έχει δοθεί)
 - Mosunetuzumab , Epcoritamab
 - CAR T-cells, Tisa-cel (μετά από 2 γραμμές θεραπείας)
 - Zanubrutinib+ Obinutuzumab
 - CAR T-cells, Axi-cel (μετά από 3 γραμμές θεραπείας)
 - Σε ότι αφορά τη χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθούν και άλλοι συνδυασμοί, όπως Rituximab-GN, Rituximab-GDP, Rituximab-CEPP ή Rituximab σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης και Αρασυτίνης
 - Idelalisib ως μονοθεραπεία: Εγκεκριμένη θεραπεία για ασθενείς που έχουν λάβει και είναι ανθεκτικοί σε ≥ 2 γραμμές θεραπείας
 - Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

BEAM: Καρμουςτίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη
CEPP: Κυκλοφωσφαμίδη, Ετοποσίδη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη
CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη
CVP: Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη
DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη
ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη
F: Φλουνταραμπίνη
FCM: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη
FM: Φλουνταραμπίνη, Μιτοξανδρόνη
FND: Φλουνταραμπίνη, Μιτοξανδρόνη, Δεξαμεθαζόνη
GDP: Γκεμισιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη
GN: Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη
ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη
R: Rituximab

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

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

- follicular lymphoma: Results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 1506-1513.
17. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U et al. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 1905-1912.
 18. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3351-3359.
 19. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1331-1344.
 20. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat A, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non inferiority trial. *Lancet.* 2013; 381: 1203-1210.
 21. Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 377: 42-51.
 22. Moccia A, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Slack GW, et al. Front-line therapy with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (R-CVP) followed by 2 years of rituximab maintenance for follicular lymphoma (FL) is associated with excellent outcomes and improved progression-free survival (PFS) in comparison to no maintenance. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: Abstract 1803.
 23. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 27;JCO2017763656. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656.
 24. Andorsky DJ, Yacoub A, Bitran JD, Melear J, Brooks HD, MAGNIFY: phase IIIb et al. randomized study of lenalidomide plus rituximab (R) followed by lenalidomide vs. rituximab maintenance in subjects with relapsed/refractory follicular, marginal zone, or mantle cell lymphoma. *Blood.* 2016:128.
 25. Leonard J, Trneny M, Izutsu K, MD, Fowler N, Hong X, MD, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 May 10; 37(14): 1188-1199
 26. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-2463.
 27. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab refractory follicular non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262-3269.

28. Witzig, TE, White CA, Gordon, LI, Wiseman GA, Emmanouilides C, Murray JL, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1263-1270.
29. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 57-66.
30. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2853-2858.
31. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5404-5409.
32. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1081-1093.
33. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1008-1018.
34. Budde L, Sehn L, Matasar M, Schuster S, Assouline S, Giri P, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23(8): 1055-1065
35. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nature Medicine.* 2022; 28: 325-332
36. Linton K, Vitolo U, Jurczak W, Lugtenburg P, Gyan E, Sureda A, et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study *Lancet Haematol.* 2024;11(8): e593-e605
37. Zinzani PL, Mayer J, Auer R, Bijou F, de Oliveira A, Flowers C, et al. Zanubrutinib plus obinutuzumab (ZO) versus obinutuzumab (O) monotherapy in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) follicular lymphoma (FL): Primary analysis of the phase 2 randomized ROSEWOOD trial. *J Clin Oncol.* 2023; 41:5107-5117.
38. Jacobson C, Chavez J, Sehgal A, William B, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Hematol.* 2022;23(1): 93-101.