



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΟ
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN**

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.

ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ:

ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΣΩΤΗΡΙΟΣ, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

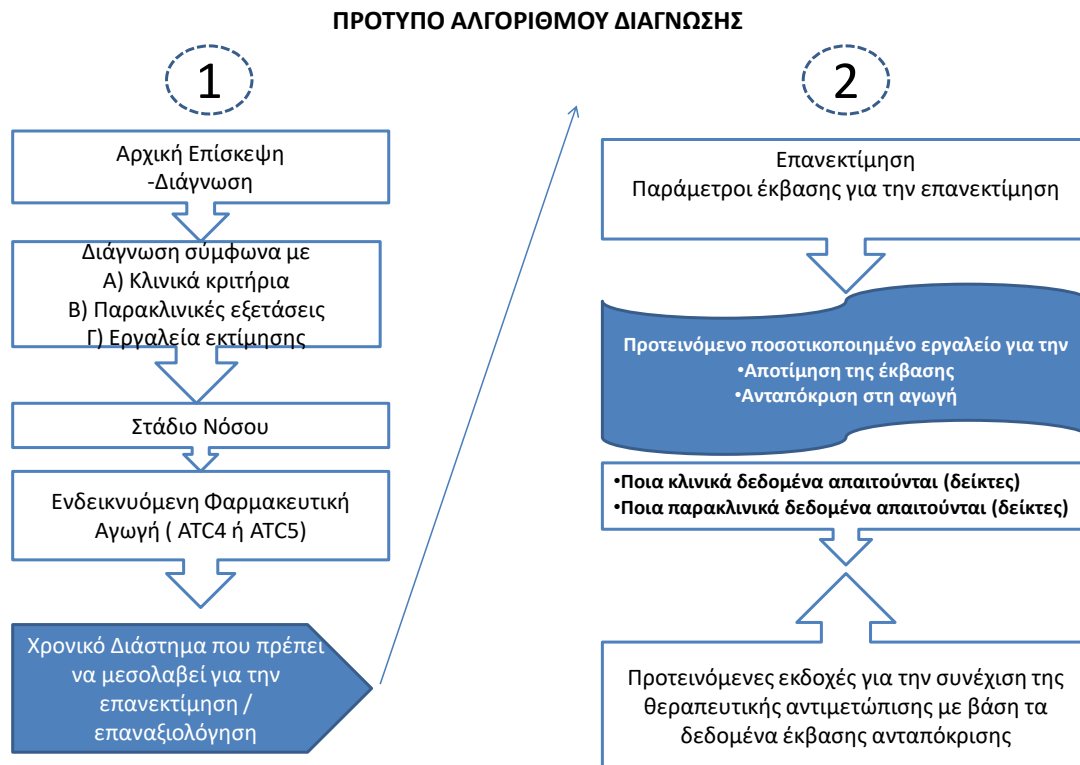
ΣΑΧΑΝΑΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ, Αιματολόγος, Αν. Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής, Ιατρικό Ψυχικού

ΣΙΑΚΑΝΤΑΡΗ ΜΑΡΙΝΑ, Αιματολόγος, Καθηγήτρια Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική και ΜΜΜΟ, ΓΝΑ Λαϊκό

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρικού 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 ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ HODGKIN

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Διαγνωστικά Κριτήρια

Το λέμφωμα Hodgkin διαγιγνώσκεται με βιοψία λεμφαδένου ή, σε σπάνιες περιπτώσεις, εξωλεμφικού προσβεβλημένου οργάνου ή μυελού των οστών. Απαιτείται ιστολογική εξέταση. Κυτταρολογική διάγνωση βασισμένη σε υλικό παρακέντησης διά λεπτής βελόνης δεν επαρκεί.

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

Σταδιοποίηση

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

Για τη σταδιοποίηση χρησιμοποιείται το σύστημα Ann Arbor με περαιτέρω αναφορά στις τροποποιήσεις Cotswolds (1989) και Lugano (2014). Οι ορισμοί των σταδίων της νόσου δίδονται στον πίνακα 1.

Η συμβατική σταδιοποίηση περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού και την αντικειμενική εξέταση, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, την απεικόνιση με αξονικές τομογραφίες τραχήλου, θώρακος άνω και κάτω κοιλίας και την οστεομυελική βιοψία. Περαιτέρω διευκρινιστικές εξετάσεις μπορεί να είναι απαραίτητες (π.χ. μαγνητική τομογραφία, υπερηχοτομογραφία, σπινθηρογράφημα οστών). Η σύγχρονη μεθοδολογία σταδιοποίησης περιλαμβάνει τη διενέργεια τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων σε συνδυασμό με αξονική τομογραφία (PET/CT), η οποία υποκαθιστά τις περισσότερες «διευκρινιστικές» εξετάσεις και εν γένει την οστεομυελική βιοψία.

Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική Ταξινόμηση

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

Προγνωστική Ταξινόμηση

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

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

Οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη διάκριση των «αρχικών σταδίων καλής πρόγνωσης» από τα «αρχικά στάδια δυσμενούς πρόγνωσης» είναι (πίνακας 3):

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

Για τα προχωρημένα στάδια, η προγνωστική ταξινόμηση βασίζεται στο διεθνή προγνωστικό δείκτη (International Prognostic Score – IPS), όπως φαίνεται στον πίνακα 4).

Αξιολόγηση της Ανταπόκρισης

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

Η πρώιμη ενδιάμεση αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία έχει ισχυρή προγνωστική σημασία και πρέπει να γίνεται αυστηρά μετά από 2 κύκλους χημειοθεραπείας και όσο το δυνατόν εγγύτερα προς την έναρξη του επομένου κύκλου. Τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια Lugano (Deauville 5-Pont Scale ή D5PS) δίδονται στις βιβλιογραφικές παραπομπές (#7, 8). Μια τέτοια στρατηγική δύναται να οδηγήσει σε πρώιμη τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής στα προχωρημένα στάδια καθώς και στα ενδιάμεσα στάδια. Η χρησιμότητά της στα αρχικά στάδια χωρίς δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες έχει καταδειχθεί αλλά είναι λιγότερο καλά καθορισμένη.

ΚΛΑΣΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN – ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

A. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Γενικές Παρατηρήσεις:

- Σε ασθενείς >60 ετών δε συνιστάται η χορήγηση BEACOPP-escalated. Αν και η σχετική μελέτη περιελάμβανε ασθενείς ≤60 ετών, η θεραπευτική ένδειξη δεν περιλαμβάνει όριο ηλικίας. Έτσι, βάσει πρόσφατων αποτελεσμάτων μελέτης φάσης II, ο συνδυασμός BrECADD δύναται να χρησιμοποιηθεί και σε επιλεγμένους ασθενείς ηλικίας 61-75 ετών κατά την κρίση του ιατρού.
- Ενθαρρύνεται η ένταξη ασθενών σε κλινικές μελέτες, εφ' όσον είναι διαθέσιμες.

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

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

- ABVD (2-6 κύκλοι) και ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου. Η ακτινοθεραπεία προσβεβλημένου πεδίου μπορεί να παραληφθεί μετά από 4-6 κύκλους ABVD αναλόγως παραγόντων κινδύνου, εφ' όσον το PET/CT στο τέλος της θεραπείας είναι αρνητικό.
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου (σπανίως στο λέμφωμα Hodgkin): Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωμαική Δοξορουβικίνη ή εναλλακτικά MOPP ή ChIVPP. Εάν αντενδείκνυται πλήρως η ανθρακυκλίνη: MOPP ή ChIVPP
- Η διενέργεια ενδιάμεσου PET/CT μετά από 2 κύκλους θεραπείας με ABVD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής ως εξής:
 - Μετάβαση σε BEACOPP-escalated (2 κύκλοι) επί σαφώς θετικού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 4 ή 5). Η ακτινοθεραπεία διατηρείται επί απουσίας επιδεινούμενης νόσου στο πέρας της χημειοθεραπείας. Η μετάβαση σε BEACOPP-escalated στα «αρχικά στάδια» ή «αρχικά στάδια καλής πρόγνωσης» είναι αποδεκτή αλλά τα υπάρχοντα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα σε σχέση με τα «ενδιάμεσα στάδια» ή «αρχικά στάδια δυσμενούς πρόγνωσης». Επίσης, η χρήση του BrECADD αντί του BEACOPP-escalated θεωρείται εύλογη.
 - Παράλειψη της ακτινοθεραπείας επί αρνητικού ενδιάμεσου PET-Scan και αρνητικού τελικού PET-Scan. Στην περίπτωση αυτή, στα «ενδιάμεσα στάδια» ή «αρχικά στάδια δυσμενούς πρόγνωσης», συνιστάται η χορήγηση 6 κύκλων ABVD και μόνον. Η χορήγηση 4 μόνο κύκλων ABVD στα «αρχικά στάδια» ή «αρχικά στάδια καλής πρόγνωσης» συνδέεται με ποσοστά υποτροπής >10%, παρ' ότι η συνολική επιβίωση είναι άριστη. Η ακτινοθεραπεία δύναται να διατηρηθεί επί οριακού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 3) και απουσία επιδεινούμενης νόσου στο τέλος των 4-(6) κύκλων θεραπείας.

- Επί χορήγησης 6 κύκλων ABVD η μπλεομυκίνη δύναται να παραληφθεί μετά το 2^ο κύκλο επί αρνητικού ενδιάμεσου PET-Scan, ιδιαιτέρως δε σε ασθενείς > 40-45 ετών, όπου ο κίνδυνος τοξικότητας αυξάνεται σημαντικά.

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

Τα τελευταία έτη έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση συνδυασμένης ανοσοχημειοθεραπείας οδηγεί σε καλύτερο έλεγχο της νόσου, μικρότερα ποσοστά υποτροπών ή πρώιμης ανθεκτικής νόσου και καλύτερη συνολική επιβίωση για τους ασθενείς με προχωρημένα στάδια. Οι συνδυασμοί αυτοί, αν και δεν έχουν λάβει όλοι ακόμα έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, προτείνονται με ισχυρή σύσταση από διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (π.χ. National Comprehensive Cancer Network, NCCN guidelines Version 2.2025). Στα πλαίσια αυτά προτείνονται τα ακόλουθα σχήματα:

- Nivo-AVD (στάδια III και IV) (off-label)
- BrECADD (στάδια IIB με ογκώδη ή/και εξωλεμφαδενική νόσο, III και IV) ετών και ακτινοθεραπεία επί θετικού τελικού PET-Scan σε υπολειμματικές βλάβες. Αν και η σχετική μελέτη περιελάμβανε ασθενείς ≤60 ετών, η θεραπευτική ένδειξη δεν περιλαμβάνει όριο ηλικίας. Έτσι, βάσει πρόσφατων αποτελεσμάτων μελέτης φάσης II, ο συνδυασμός BrECADD δύναται να χρησιμοποιηθεί και σε επιλεγμένους ασθενείς ηλικίας 61-75 ετών κατά την κρίση του ιατρού.
- BV-AVD (στάδια III και IV)
- Διαδοχική χορήγηση BV (2 κύκλοι ανά 21 ημέρες), AVD (6 κύκλοι) και BV (4 κύκλοι ανά 21 ημέρες) σε ασθενείς ≥ 60 ετών

Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν οι παλαιότερες θεραπευτικές επιλογές, όπως;

- ABVD (6 κύκλοι) και ακτινοθεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς βάσει τελικού PET/CT
- Η διενέργεια ενδιάμεσου PET/CT μετά από 2 κύκλους θεραπείας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την τροποποίηση της θεραπευτικής στρατηγικής ως εξής:
 - Μετάβαση σε χημειοθεραπεία τύπου BEACOPP-escalated ή BEACOPP-14 επί θετικού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 4 ή 5) μετά από 2 κύκλους θεραπείας με ABVD. Η μετάβαση σε BrECADD θεωρείται πλέον εύλογη, παρ' ότι δεν έχει μελετηθεί.
 - Παράλειψη της μπλεομυκίνης επί αρνητικού ενδιάμεσου PET-Scan (Deauville Score 1, 2 ή 3) μετά από 2 κύκλους θεραπείας με ABVD
- Σε ασθενείς με υπόστρωμα σημαντικής καρδιακής νόσου (σπανίως στο λέμφωμα Hodgkin): Υποκατάσταση Δοξορουβικίνης με λιποσωματική Δοξορουβικίνη ή εναλλακτικά MOPP ή ChIVPP. Εάν αντενδείκνυται η ανθρακυκλίνη: MOPP ή ChIVPP.

B. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Τυπικά θεραπεία διάσωσης και μεγαθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (εφ' όσον το επιτρέπουν η φυσική κατάσταση και η ηλικία του ασθενούς). Με την προσθήκη νέων παραγόντων στα σχήματα διάσωσης έχουν επιτευχθεί εξαιρετικά αποτελέσματα και φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά ο αριθμός των ασθενών που τελικά θα υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Τα αποτελέσματα αυτά έχουν αναδειχθεί σε μελέτες φάσης II -μόνο το BR-ESHAP έχει ελεγχθεί και υπερέχει του ESHAP σε

μελέτη φάσης III. Έτσι -αν και δεν είναι τυπικά εγκεκριμένοι- προτείνονται οι κάτωθι συνδυασμοί:

- BR-ESHAP
- BV-ICE
- BV-DHAP
- Nivo-ICE
- Pembro-ICE
- Pembro-GND
- Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθούν τα παρακάτω χημειοθεραπευτικά σχήματα διάσωσης
 - IGEV
 - ESHAP
 - DHAP
 - ICE
 - DICE
 - GDP
 - Mini ή DEXA-BEAM
- Σύνηθες σχήμα προετοιμασίας για μεταμόσχευση: BEAM
- Brentuximab Vedotin: Έχει λάβει ένδειξη και δύναται να χορηγηθεί ως θεραπεία εδραίωσης, καθώς παρατείνει τη διάρκεια της ύφεσης μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση, σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για υποτροπή (πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσος, υποτροπή εντός 12 μήνου από τη λήξη της αρχικής θεραπείας, εξωλεμφαδενική υποτροπή). Δοσολογία: 1.8mg/kg (μέγιστη δόση 180 mg) ανά 3 εβδομάδες για 16 συνεδρίες.
- Δυνατότητα αντιμετώπισης με μόνη την ακτινοθεραπεία διάσωσης σε επιλεγμένους ασθενείς με εντοπισμένη υποτροπή που δεν έχει χορηγηθεί αρχικά ακτινοθεραπεία ή επί υποτροπής εκτός του πεδίου της αρχικής ακτινοθεραπείας.
- Ασθενείς που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση και δε μπορούν να ακτινοβοληθούν θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία διάσωσης με μη διασταυρούμενη αντοχή προς το αρχικώς χορηγηθέν σχήμα. Επί οψίμων υποτροπών μπορεί να επαναχορηγηθεί το αρχικό σχήμα, εφ' όσον δεν τίθενται ζητήματα συσσωρευτικής τοξικότητας (κυρίως ανθρακυκλίνες). Η προσθήκη των νέων παραγόντων και σ' αυτή την περίπτωση έχει βελτιώσει σημαντικά τα αποτελέσματα.
 - Σύνθητη σχήματα διάσωσης περιλαμβάνουν:
 - Pembro-GND (off-label)
 - Pembro (off-label)
 - BV (off-label)
 - BV-Nivo (off-label)
 - BV-Bendamustine (off-label)
 - GND
 - GN
 - MOPP ή ChIVPP
 - MOPP/ABV(D) εναλλασσόμενο ή υβριδικό
 - Τα προαναφερθέντα προμεταμοσχευτικά σχήματα διάσωσης και σχήματα τύπου BEACOPP, εφ' όσον προβλέπεται να είναι ανεκτά.
 - Bendamustine (off-label)

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Brentuximab Vedotin: Εγκεκριμένη θεραπεία που ενδείκνυται σε:
 - Ασθενείς στους οποίους έχει αστοχήσει η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
 - Ασθενείς στους οποίους έχουν αστοχήσει 2 ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα και για οιονδήποτε λόγο δε μπορούν να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση (χημειοαντοχή, ηλικία, φυσική κατάσταση, αδυναμία συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων)
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Αναστολείς PD-1:
 - το Nivolumab αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία για ασθενείς στους οποίους έχει αστοχήσει η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ΚΑΙ το Brentuximab Vedotin
 - Ασθενείς στους οποίους έχει αστοχήσει η αυτόλογη μεταμόσχευση ή έχουν αστοχήσει ≥ 2 χημειοθεραπευτικά σχήματα και για οιονδήποτε λόγο δε μπορούν να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση (χημειοαντοχή, ηλικία, φυσική κατάσταση, αδυναμία συλλογής αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων) δύνανται να λάβουν Pembrolizumab (ενήλικες και παιδιά ≥ 3 ετών – για τα παιδιά η δόση είναι 2 mg/kg με μέγιστο τα 200 mg ανά 3 εβδομάδες)
- Περαιτέρω χημειοθεραπεία με τα σχήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω ανάλογα με την προηγούμενη θεραπεία, τη φυσική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς. Ιδιαίτερα ο συνδυασμός GND έχει μελετηθεί διεξοδικά σε ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση.
- Bendamustine (off-label)

Δ. ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

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

ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN – ΟΣΩΔΗΣ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΗ –**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ**

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

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

Ασθενείς με προχωρημένη νόσο (συνηθέστερα με διήθηση σπληνός, ήπατος, ενδοκοιλιακών λεμφαδένων) δύνανται να λάβουν θεραπεία με Rituximab-CHOP (R-CHOP). Συχνά υπόκειται λέμφωμα υψηλής κακοηθείας από μεγάλα Β-κύτταρα.

Επίσης μπορεί να χορηγηθεί το R-CVP καθώς και το Rituximab ως μονοθεραπεία.

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

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ (Ακριβή σχήματα στο τέλος του κεφαλαίου)

ABVD: Δοξορουβικίνη, Μπλεομυκίνη, Βιμπλαστίνη, Ντακαρμπαζίνη

Nivo-AVD: Nivolumab, Δοξορουβικίνη, Βιμπλαστίνη, Ντακαρμπαζίνη

BV-AVD: Brentuximab Vedotin, Δοξορουβικίνη, Βιμπλαστίνη, Ντακαρμπαζίνη

BrECADD: Brentuximab Vedotin, Ετοποσίδη, Δοξορουβικίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Δακαρβαζίνη, Δεξαμεθαζόνη

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

MOPP: Μεχλωραιθαμίνη, Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

ChIVPP: Χλωραμβουκίλη, Βιμπλαστίνη ή Βινκριστίνη, Προκαρβαζίνη, Πρεδνιζόνη

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αραсутίνη, cis-Πλατίνη

Br-ESHAP: Brentuximab Vedotin, Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αραсутίνη, cis-Πλατίνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αραсутίνη, cis-Πλατίνη

BV-DHAP: Brentuximab Vedotin, Δεξαμεθαζόνη, Αραсутίνη, cis-Πλατίνη

BV-BENDA: Brentuximab Vedotin, Μπενδαμουστίνη

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

BV-ICE: Brentuximab Vedotin, Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

NIVO-ICE: Nivolumab, Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

PEMBRO-ICE: Pembrolizumab, Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

DICE: Δεξαμεθαζόνη, Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

IGEV: Ιφωσφαμίδη, Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη, Μεθυλπρεδιζολόνη

GND: Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη, Λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη

PEMBRO-GND: Pembrolizumab, Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη, Λιποσωμιακή Δοξορουβικίνη

GN: Γκεμισιταμπίνη, Βινορελμπίνη

GDP: Γκεμισιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

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

ΠΙΝΑΚΕΣ

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

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

Συμβολισμοί Εφαρμόσιμοι σε Όλα τα Στάδια

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

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

I. Συνήθεις Εξετάσεις

A. Ιστολογικές εξετάσεις

1. Ιστολογική εξέταση προσβεβλημένου λεμφαδένος ή, σπανίως, εξωλεμφαδενικού οργάνου
2. Ανοσοϊστοχημική εξέταση των ανωτέρω
3. Οστεομυελική βιοψία (δύναται να παραληφθεί στις περισσότερες ή και όλες τις περιπτώσεις, εάν η σταδιοποίηση διενεργείται με PET/CT)

B. Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις

1. Γενική αίματος – ΔΕΚ
2. ΤΚΕ
3. CRP
4. Πλήρης βιοχημικός έλεγχος (σάκχαρο, ουρία, κρεατινίνη, ALT/AST, χολερυθρίνη (ολική και άμεση), αλκ. φωσφατάση/γGT, ουρικό οξύ, ολικά λευκώματα, λευκωματίνη και ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων, LDH
5. Ορολογικός έλεγχος (EBV, CMV, HSV, VZ IgM, IgG / HBsAg, anti-HBcore, anti-HBs, HCV, HIV)
6. Fe, φερριτίνη, B12, φυλλικό, απτοσφαιρίνες
7. IgG, IgA, IgM και ανοσοκαθήλωση ορού
8. β₂-μικροσφαιρίνη ορού
9. T3, T4, TSH
10. PT/INR, aPTT, Ινωδογόνο, d-Dimers
11. Άμεση Coombs

Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

1. Ακτινογραφία θώρακος (F+P)
2. Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, κάτω κοιλίας
3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT)
4. Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ
5. Λειτουργικές δοκιμασίες αναπνευστικού: Σπιρομέτρηση και διάχυση [προαιρετικώς]

II. Ειδικές Εξετάσεις (επί ενδείξεων)

1. Μαγνητική τομογραφία διαφόρων ανατομικών περιοχών

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

Πίνακας 3: Αδρή προγνωστική ταξινόμηση ασθενών με λέμφωμα Hodgkin.

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

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

Πίνακας 4: Διεθνές προγνωστικό Σύστημα (International Prognostic Score, IPS) για την προχωρημένη νόσο

Αποδίδεται 1 βαθμός για κάθε προγνωστικό παράγοντα	
<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία ≥ 45 έτη • Άρρεν φύλο • Στάδιο IV • Αιμοσφαιρίνη < 10.5 g/dL • Λευκοκυττάρωση (WBC $\geq 15 \times 10^9/L$) • Λεμφοκυτταροπενία (ποσοστό λεμφοκυττάρων $< 8\%$ και/ή απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0.6 \times 10^9/L$) • Λευκωματίνη < 4 g/dL 	
0- 2	Χαμηλού κινδύνου
3- 4	Ενδιάμεσου κινδύνου
≥ 5	Υψηλού κινδύνου

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN**ABVD***

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

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 2 έως 6 κύκλων
Santoro A, et al. Ann Intern Med. 1982; 96: 139-143.

NIVO-AVD*

Nivolumab**	240mg IV, ημέρες 1 και 15
Adriamycin	25 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 15
Vinblastine	6 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 15
Dacarbazine	375 mg/m ² IV, ημ. 1 και 15

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων
 ** Η δόση για άτομα κάτω των 18 ετών είναι 3 mg/kg
Herrera A, et al. N Engl J Med 2024; 391(15): 1379-1389.

BV-AVD*

Bretuximab Vedotin**	1.2mg/Kg IV, ημέρες 1 και 15
Adriamycin	25 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 15
Vinblastine	6 mg/m ² IV, ημέρες 1 και 15
Dacarbazine	375 mg/m ² IV, ημ. 1 και 15

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων
 ** Η μέγιστη δόση είναι 120 mg
Connors JM, et al. N Engl J Med 2018; 378: 331-344.

MOPP*

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

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες.
 §Η πρεδνιζόνη χρησιμοποιείται μόνο στον 1^ο και 4^ο κύκλο
DeVita VT Jr, et al. Ann Intern Med 1970; 73: 881-895
Moore MR, et al. Cancer. 1973; 32: 52-60

ChIVPP*

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

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

MOPP/ABV Hybrid (Υβριδικό)*

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

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες.

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

BEACOPP-baseline* και BEACOPP-14**

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. **Επανάληψη κάθε 14 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων.

Diehl V, et al. N Engl J Med. 2003; 348: 2386-2395

Sieber M, et al. J Clin Oncol. 2003; 21: 1734-1739

BEACOPP-escalated (ή increased dose)*, **

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 6 κύκλων.

** Προσοχή στις οδηγίες τροποποίησης των δόσεων, όπως δίδονται στη σχετική βιβλιογραφία

Diehl V, et al. N Engl J Med. 2003; 348: 2386-2395

BrECADD*, **

Bretuximab Vedotin	1.8 mg/Kg IV, ημέρα 0
Etoposide	150 mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Adriamycin	40 mg/m ² IV, ημέρα 1
Cyclophos- phamide(+MESNA)	1250 mg/m ² IV, ημέρα 1
Dacarbazine	250mg/m ² IV, ημέρες 2-3
Dexamethasone	40 mg/m ² PO, ημέρες 1-4

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4 ή 6 κύκλων αναλόγως interim PET.

** Προσοχή στις οδηγίες τροποποίησης των δόσεων, όπως δίδονται στη σχετική βιβλιογραφία

Borchmann P, et al. Lancet 2024; 404 :341-352

ESHAP*

Etoposide	40 mg/m ² , ημέρες 1-4
Cisplatin	25 mg/m ² /ημέρα, συνεχής 24ωρη έγχυση, ημέρες 1-4
Solumedrol	250 ή 500 mg IV, ημέρες 1-4 ή 1-5
Cytarabine	2000 mg/m ² IV, ημέρα 5

*Επανάληψη κάθε 21-28 ημέρες. Χορήγηση έως 3-4 κύκλων.

Labrador J et al. Ann Hematol. 2014; 93: 1745-1753.

Martinez C et al. Br J Haematol. 2016; 174: 859-867.

BR-ESHAP*

Brentuximab Vedotin	1.8mg/Kg ημέρα 1**
Etoposide	40 mg/m ² , ημέρες 1-4
Cisplatin	25 mg/m ² /ημέρα, συνεχής 24ωρη έγχυση, ημέρες 1-4
Solumedrol	250 ή 500 mg IV, ημέρες 1-4 ή 1-5
Cytarabine	2000 mg/m ² IV, ημέρα 5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση έως 3 κύκλων.

** Για ασθενείς με ΣΒ> 100Kg η δόση του Brentuximab Vedotin υπολογίζεται με 100Kg

Sureda A, et al. Blood 2024 ; 144 (Suppl. 1) : 3049

DHAP*

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες (ή όταν WBC ≥3000/μL και PLT ≥75000/μL). Χορήγηση έως 2-4 κύκλων.

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

BV-DHAP*

Brentuximab Vedotin	1.8mg/Kg ημέρα 1
Dexamethasone	40 mg IV, ημέρες 1-4
Cytarabine	2000 mg/m ² IV x2 (δύο 3ωρες εγχύσεις), ημέρα 2
Cisplatin	100 mg/m ² , ημέρα 1 σε συνεχή έγχυση

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες (ή όταν WBC ≥3000/μL και PLT ≥75000/μL). Χορήγηση έως 2-3 κύκλων.

** Για ασθενείς με ΣΒ> 100Kg η δόση του Brentuximab Vedotin υπολογίζεται με 100Kg

Kersten MJ, et al. Haematologica 2020; 106: 1129- 1137.

Mini-BEAM*

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

*Επανάληψη κάθε 4-6 εβδομάδες. Χορήγηση 2-4 κύκλων

Colwill R, et al. J Clin Oncol 1995; 13: 396-402

Dexa-BEAM*

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

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

IGEV*

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

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

ICE*

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

*Επανάληψη κάθε 2 εβδομάδες. Χορήγηση 2-3 κύκλων. Υποστήριξη με G-CSF
Moskowitz et al 2001; 97: 616-623

BV-ICE*+

Brentuximab Vedotin	1.8mg/Kg ημέρα 1
Ifosfamide	5 g/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

+ Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθούν και εναλλακτικά πρωτόκολλα BV-ICE με διαφορετικές δόσεις και ημέρες χορήγησης του Brentuximab Vedotin, και κλασματοποιημένες δόσεις Ifosfamide.

** Για ασθενείς με ΣΒ> 100Kg η δόση του Brentuximab Vedotin υπολογίζεται με 100Kg
Stamatoulas A, et al. Leuk Lymph 2022; 63(13): 3063- 3071
Lynch RC, et al Lancet Hematology 2021 ;(8) : e562-e571
Lynch RC, et al. Blood 2024 ; 144(Suppl. 1) : 343

NIVOLUMB ως μονοθεραπεία

- 240 mg I.V κάθε 2 εβδομάδες συνεχώς μέχρι την εξέλιξη νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή
- 480 mg I.V κάθε 4 εβδομάδες συνεχώς μέχρι την εξέλιξη νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Η διάρκεια χορήγησης εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού
Ansell S, et al. Blood Adv 2023;7(20): 6266- 6274

NIVO-ICE*,**

Nivolumab	240mg, 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 750 mg]
Etoposide	100 mg/m ² IV, ημέρες 1-3

*Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες. Προηγείται 1 έγχυση nivolumab. Χορήγηση 2-3 κύκλων.

** Δύνανται να χορηγηθούν και 6 εγχύσεις nivolumab χωρίς ICE

Υποστήριξη με G-CSF

Mei MG, et al. Blood 2022 ; 139(25): 3605-3616

PEMBROLIZUMAB ως μονοθεραπεία

- 200 mg I.V κάθε 3 εβδομάδες συνεχώς μέχρι την εξέλιξη νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή
- 400 mg I.V κάθε 6 εβδομάδες συνεχώς μέχρι την εξέλιξη νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η διάρκεια χορήγησης εναπόκειται στην κρίση του θεράποντος ιατρού

Chen R, et al. Blood 2019; 134(14): 1144- 1153

PEMBRO-ICE*

Pembrolizumab	200mg 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

Bryan LJ, et al. JAMA Oncol. 2023 ;9(5) : 683-691.

GND* για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση

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

*Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες. Χορήγηση 2-6 κύκλων

Bartlett N et al. Ann Oncol. 2007; 18: 1071-1079.

GND* για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε αυτόλογη μεταμόσχευση

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

*Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες. Χορήγηση 2-6 κύκλων

Bartlett N et al. Ann Oncol. 2007; 18: 1071-1079.

PEMBRO-GND*

Pembrolizumab	200mg IV ημέρα 1
---------------	------------------

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

*Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες. Χορήγηση 2-4 κύκλων
Moskowitz AJ, et al J Clin Oncol 2021; 39(28): 3109- 3117

BV-BENDA*

Brentuximab Vedotin	1.8mg/Kg IV ημέρα 1**
Bendamustin	90mg/m ² IV ημέρες 1 και 2

*Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες. Χορήγηση έως 6 κύκλους.

** Για ασθενείς με ΣΒ> 100Kg η δόση του Brentuximab Vedotin υπολογίζεται με 100Kg
LaCasce AS, et al. Blood 2018 ; 132(1) : 40- 48

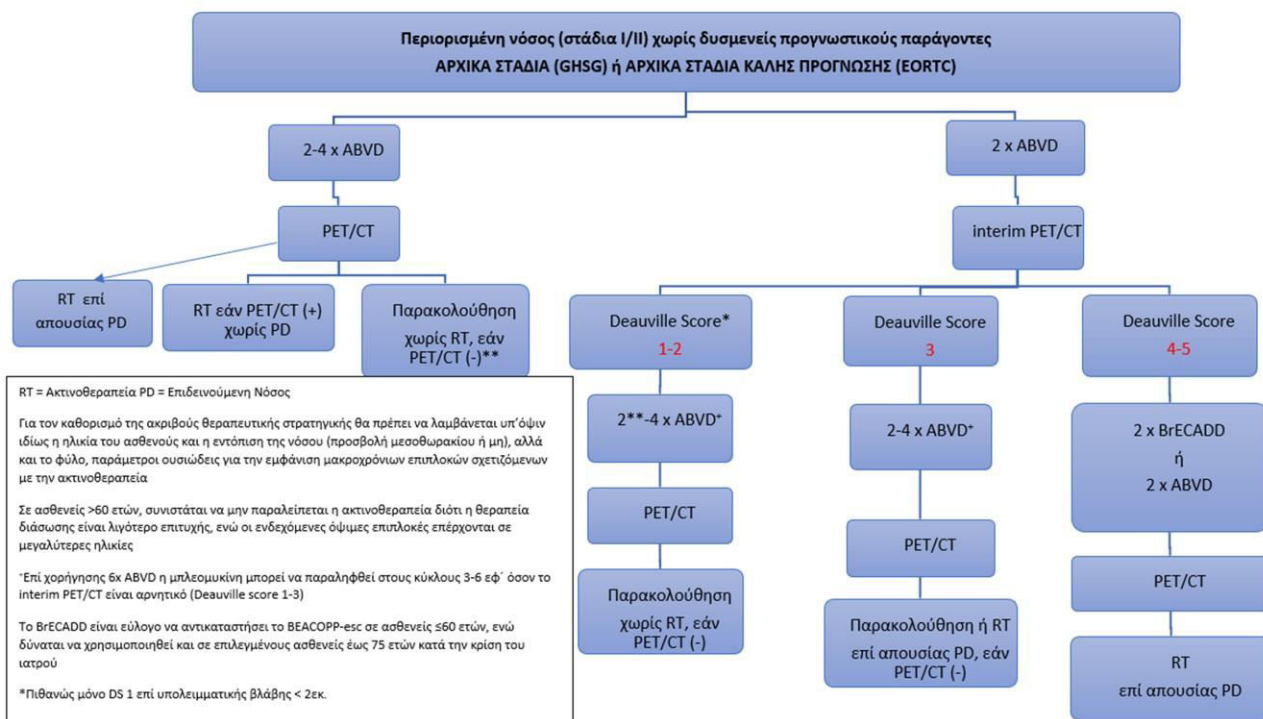
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ:

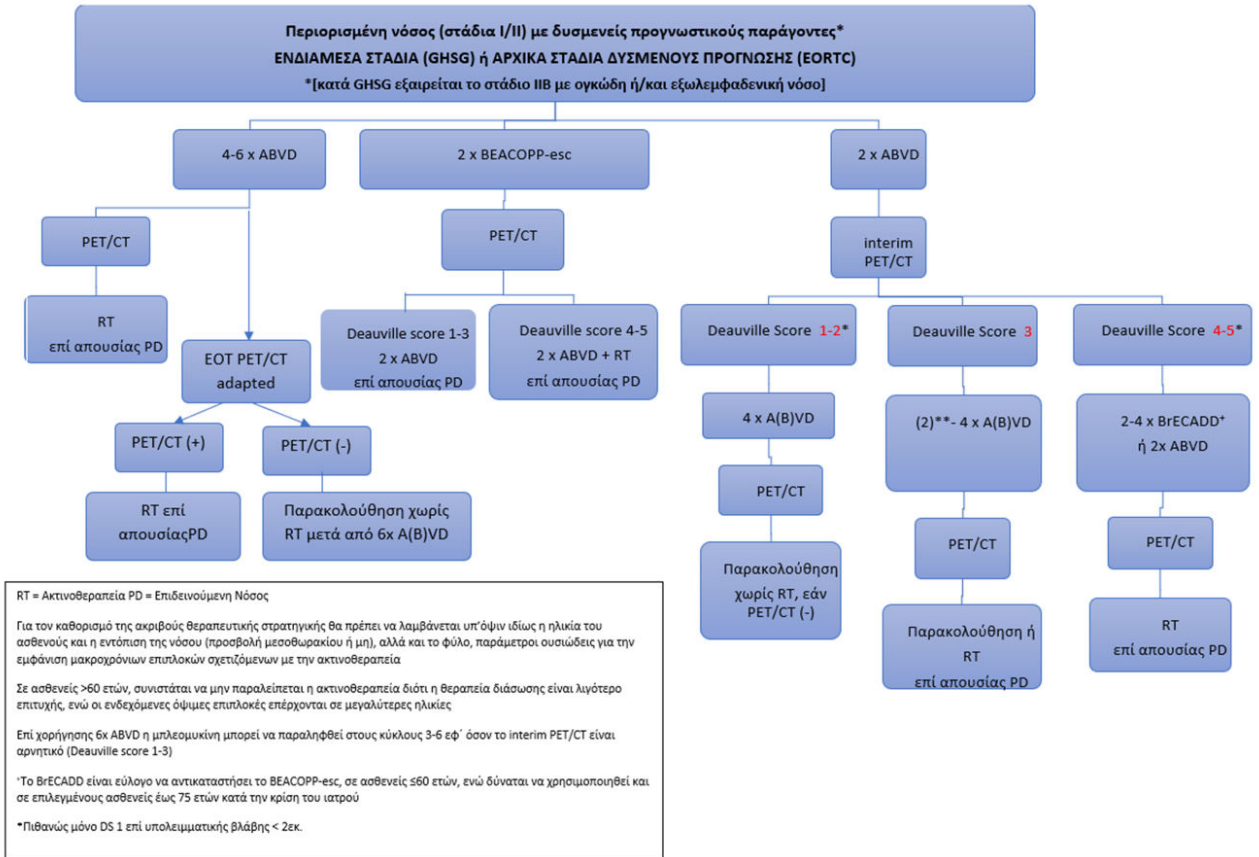
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ
HODGKIN

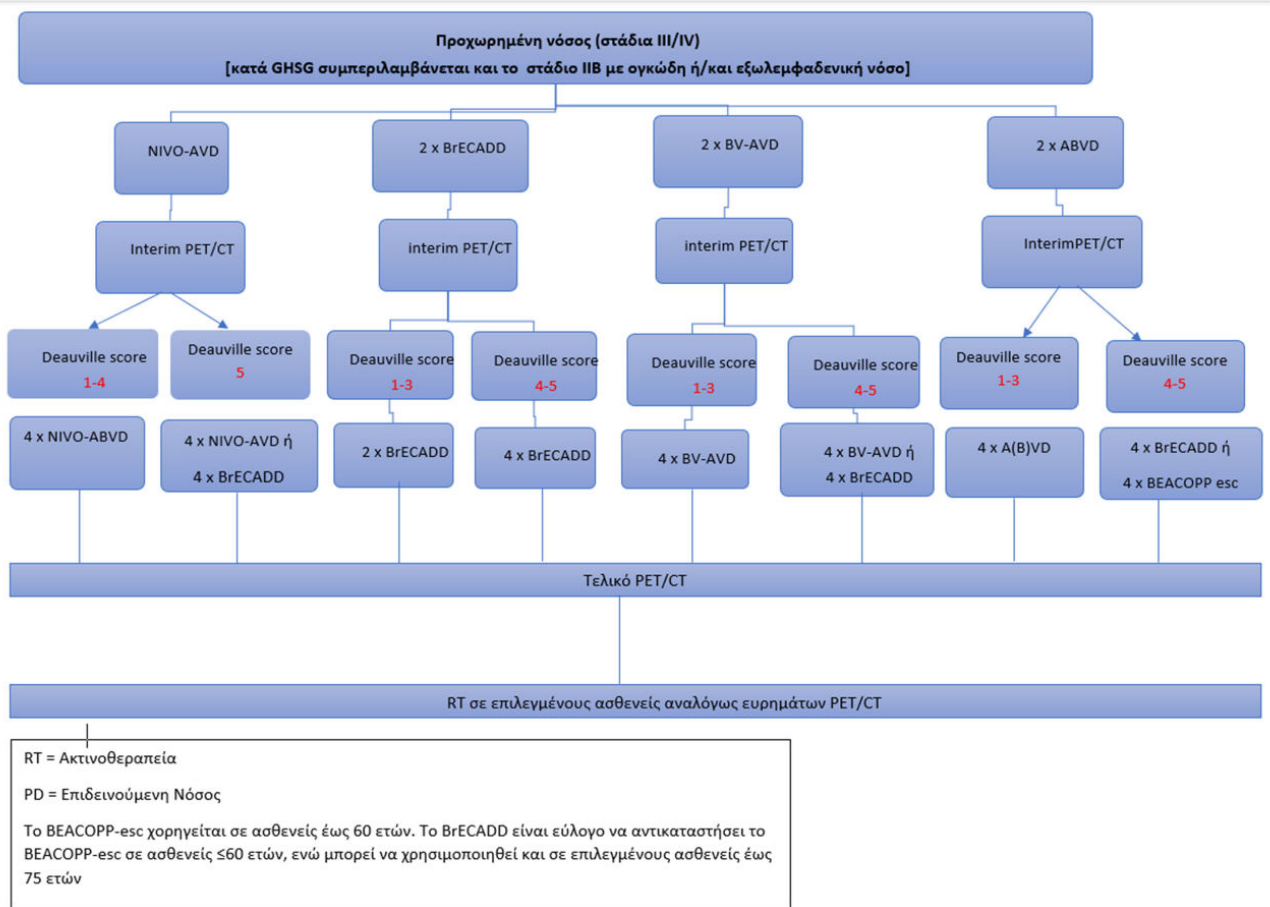
ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

ΚΛΑΣΙΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

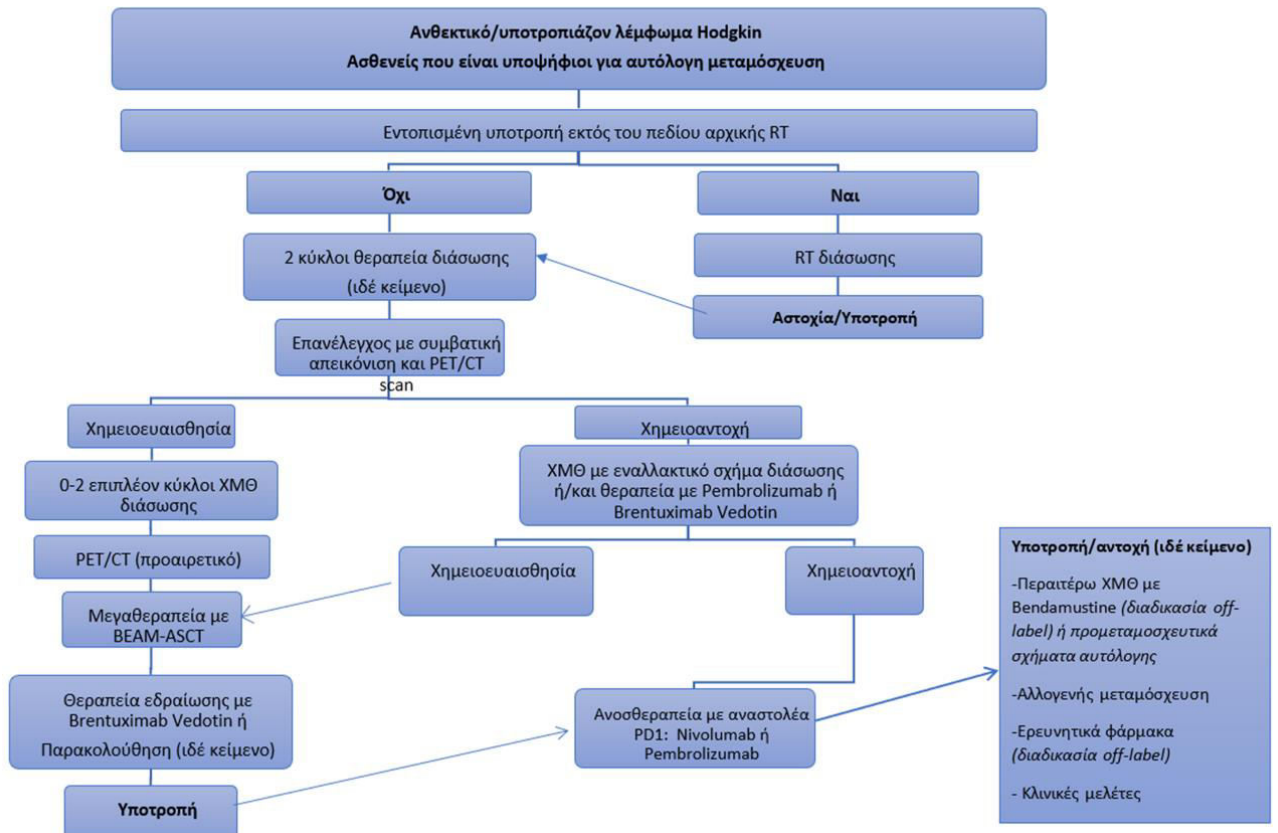
Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

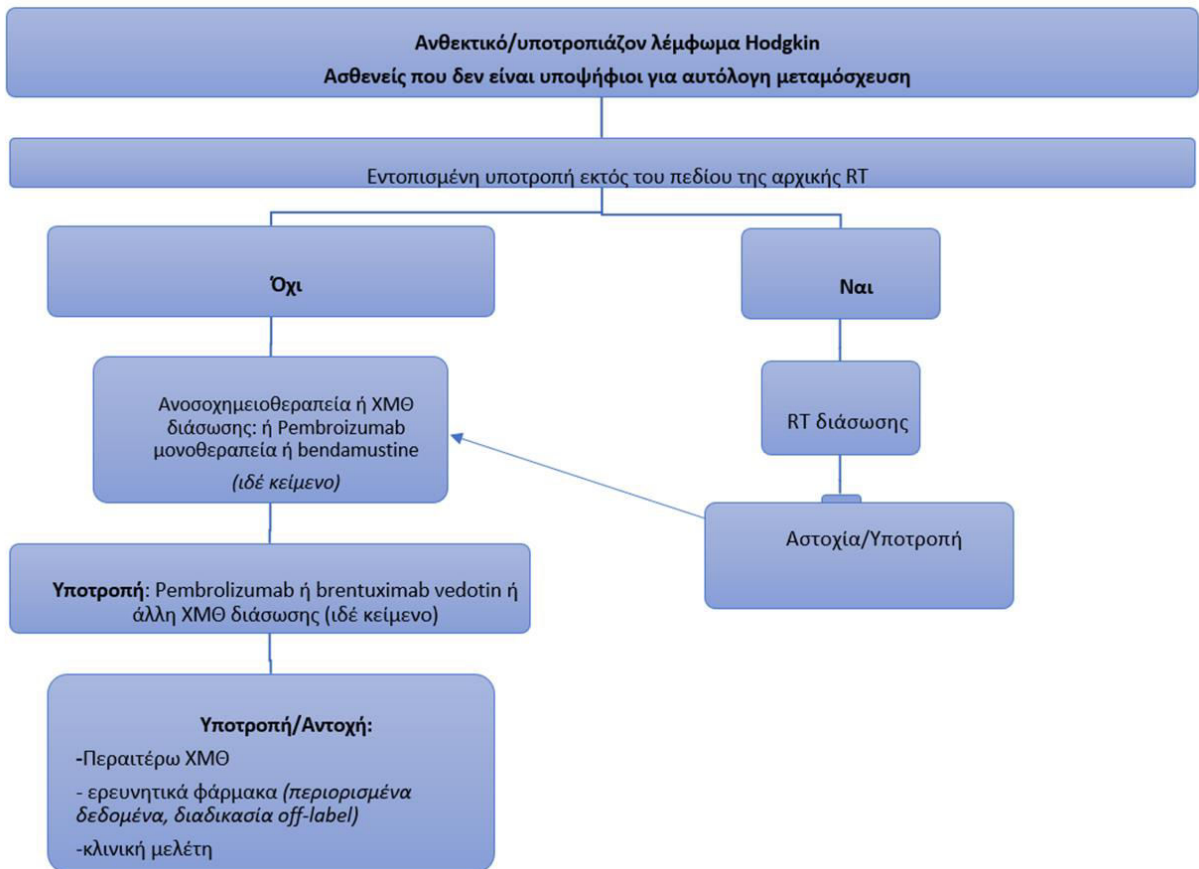




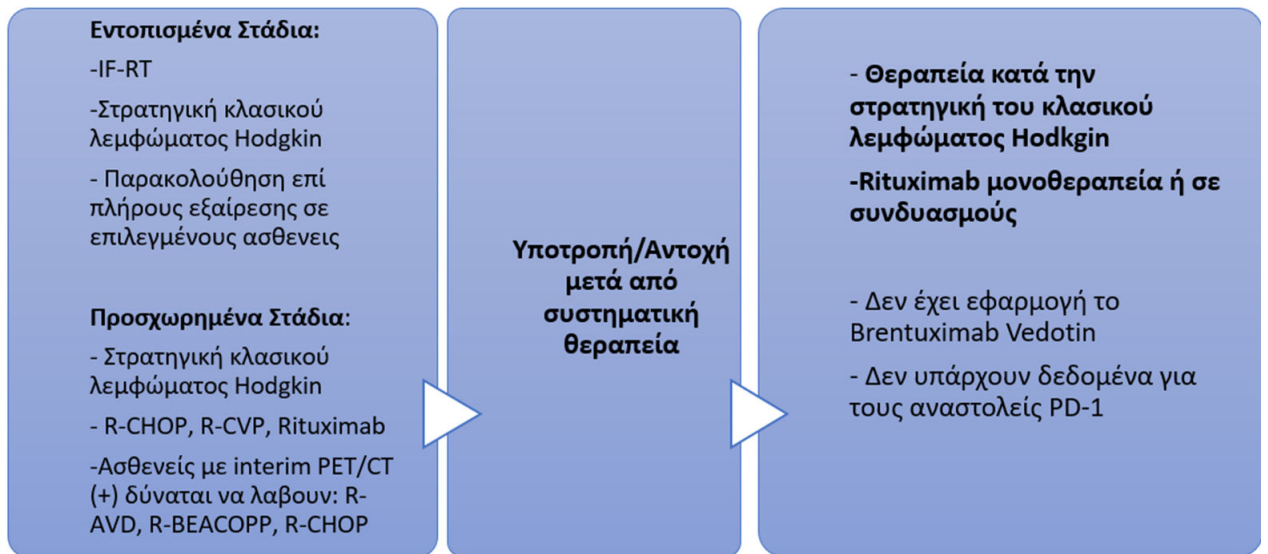


Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ





ΟΖΩΔΗΣ ΔΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΗ



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 2.2025 – January 1, 2025.
2. Santoro A, Bonfante V, Bonadonna G. Salvage chemotherapy with ABVD in MOPP-resistant Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1982; 96: 139-143.
3. DeVita VT, Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1970; 73: 881-895.
4. Moore MR, Jones SE, Bull JM, William LA, Rosenberg SA. MOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer.* 1973; 32: 52-60.
5. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 579-586.
6. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 571-578.
7. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA et al. Recommendations for the initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3059-3067.
8. Barrington SF, Mikhaeel GN, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 3048-3058.
9. Broeckelman P, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol.* 2016; 53: 155-164.
10. Gallamini A, Fillipi A, Camus V, Vassilakopoulos TP. Toward a paradigm shift in prognostication and treatment of early-stage Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2024; 205(3): 823- 832.
11. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: Long-term results. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2835-2841.
12. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010; 363:640-652.
13. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4199-4206.
14. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-Intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 907-913.
15. Fermé C, Thomas J, Brice P, Casasnovas O, Vranovsky A, Bologna S, et al. ABVD or BEACOPP_{baseline} along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017; 81: 45-55.
16. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1598-1607.

17. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 1786-1794.
18. Vassilakopoulos TP, Liaskas A, Pereyra P, Galamini A. H10 : Long-term results could be misleading without an updated reading key for positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2024; 42(18): 2236- 2237.
19. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1478-1484.
20. Connors JM, Klimo P, Adams G, Burns BF, Cooper I, Meyer RM, et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy - comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: a report from the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 1638-1645.
21. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 607-614.
22. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-2395.
23. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-Stage Hodgkin's lymphoma: 10 Years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009; 20: 4548-4554.
24. Sieber M, Bredenfeld H, Josting A, Reineke T, Rueffer U, Koch T, et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1734-1739.
25. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379: 1791-1799.
26. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 2011; 365: 203-212.
27. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, Cascavilla N, Mammi C, Ilariucci F, et al. Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 1175-1181.
28. Mounier N, Brice P, Bologna S, Briere J, Gaillard I, Heczko M, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol*. 2014; 25: 1622-1628.
29. Vassilakopoulos TP, Rondogianni Ph, Chatziioannou SN, Vrakidou EP, Telonis VI, Efthymiadou RD, Andreou JA, Prassopoulos VK. PET/CT in Hodgkin lymphoma. In: Andreou JA, Kosmidis PA, Gouliamos AD, in collaboration with Vrakidou EP, Prassopoulos VK, Vassilakopoulos TP (eds.) *PET/CT in lymphomas. A case-based atlas*. Springer International Publishing, Switzerland 2016, pp. 51-107.
30. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, Brice P, Khaled H, Casasnovas O, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of

- BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 2028-2036.
31. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossà A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
 32. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Pacardi M, Di Raimondo F, Cantonetti M, et al. Interim PET-adapted chemotherapy in advanced Hodgkin lymphoma (HL). Results of the second interim analysis of the Italian GITIL/FIL DH0607 trial. *Hematol Oncol*. 2015; 33(S1): 163 (abstr. 118).
 33. Press OW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 2020-2027.
 34. Vassilakopoulos TP, Johnson PWM. Treatment of advanced Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol*. 2016; 53: 171-179.
 35. Casasnovas O, Brice P, Bouabdallah R, Salles GA, Stamatoullas A, Dupuis J, et al. Randomized phase III study comparing an early PET driven treatment de-escalation to a not PET-monitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin lymphoma: Interim analysis of the AHL2011 Lysa study. *Blood*. 2015; 126: 577 (abstract).
 36. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPP^{escalated} alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 454-463.
 37. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018; 390(10114): 2790-2802.
 38. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:331-344.
 39. Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illes A, Picardi M, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8:e410-e421.
 40. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Dlugosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387:310-320.
 41. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2018; 36(30): 3015-3022.
 42. Herrera A, LeBlanc M, Castellino SM, et al. Nivolumab+AVD in advanced-stage classic Hodgkin Lymphoma. *N Engl J Med* 2024; 391(15): 1379-1389.
 43. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomized, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 404 :341-352.

44. Savage KJ, Mottok A, Fanale M. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol.* 2016; 53: 190-202.
45. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood* 2003; 101: 4285-4289.
46. Schulz H, Rehwald V, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rüdiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: Long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2008; 111: 109-111.
47. Eichenauer DA, Fuchs M, Pluetschow A, Klimm B, Halbsguth T, Boll B, et al. Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2011; 118: 4363-4365.
48. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35-41.
49. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18: 1071-1079.
50. Josting A, Müller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Döhner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5074-5080.
51. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E, Mateos MV, Vázquez L, Caballero MD, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2014; 93: 1745-1753.
52. Martínez C, Díaz-López A, Rodríguez-Calvillo M, García-Sanz R, Terol MJ, Pérez-Ceballos E, et al. Phase II trial of ofatumumab plus ESHAP (O-ESHAP) as salvage treatment for patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after first-line chemotherapy. *Br J Haematol.* 2016; 174: 859-867.
53. Pfreundschuh MG et al. Dexamethasone-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: A trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 580-586.
54. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359(9323): 2065-2071.
55. Colwill R, Crump M, Couture F, Danish R, Stewart AK, Sutton DM, et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 396-402.
56. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001; 97: 616-623.
57. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK. Advanced and relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: What has been achieved during the last 50 years. *Semin Hematol.* 2013; 50: 4-14.
58. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:2183-2189.

59. Chen RW, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016; 128: 1562-1566.
60. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 512-524
61. Vassilakopoulos TP. Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: which immunotherapy, and when? *Lancet Oncol*. 2021;22: 417-419.
62. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385(9980): 1853-1862.
63. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 1283-1294.
64. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 2125-2132.
65. Vassilakopoulos TP, Asimakopoulos JV, Konstantopoulos K, Angelopoulou MK. Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720902911.
66. Vassilakopoulos TP, Chatzidimitriou C, Asimakopoulos JV, Arapaki M, Tzoras E, Angelopoulou MK, et al. Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: Present Status and Future Strategies. *Cancers (Basel)*. 2019;11.
67. Armand P, Zinzani PLL, Lee HJ, Johnson N, Brice P, Radford J, et al. Five-Year Follow-up of Keynote-087: Pembrolizumab Monotherapy in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (R/R cHL). *Blood*. 2021;138:1366-1366.
68. Ansell SM, Bröckelmann PJ, von Keudell G, Lee HJ, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: 5-Year Survival from the Pivotal Phase 2 Checkmate 205 Study. *Blood Adv*. 2023 Oct 24;7(20):6266-6274.
69. Vassilakopoulos TP, Liaskas A, Pereyra P, Panayiotidis P, Angelopoulou MK, Gallamini A. Incorporating Monoclonal Antibodies into the First-Line Treatment of Classical Hodgkin Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13187.
70. Ghesquières H, Stamatoullas A, Casasnovas O, Morschhauser F, Gyan E, Gabarre J, et al. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54: 2399-2404.
71. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar M, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 456-460.
72. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010; 85: 320-324.
73. Johnston PB, Pinter-Brown L, Rogerio J, Warsi G, Chau Q, Ramchandren R. Everolimus for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: Multicenter, open-

- label, single-arm phase 2 study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012; 120: Abstract 2740.
74. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, Zinzani PL, Ong TC, Prince HM, et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2197-2203.
 75. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, Siegel MJ, Cashen AF, Blum KA, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011; 118: 5119-5125.
 76. Böll B, Borchmann P, Topp MS, Hänel M, Reinert KS, Engert A, et al. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2010; 148: 480-482.
 77. Seok Jin Kim, Hye Jin Kang, Shin Dong-Yeop, Ho Sup Lee, Sung Yong Oh, Ho-Jin Shin, et al. The Efficacy of JAK2 Inhibitor in Heavily Pretreated Classical Hodgkin Lymphoma: A Prospective Pilot Study of Ruxolitinib in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma and Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Blood.* 2016; 128: 1820 (abstract).
 78. van den Neste EW, Andre M, Gastinne T, Stamatoullas A, Haioun C, Belhabri A, et al. Phase II study of oral JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in advanced relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2018 Jan 19. pii: haematol.2017.180554. doi: 10.3324/haematol.2017.180554.
 79. Hamadani M, Balasubramanian S, Hari PN. Ibrutinib in Refractory Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1381-1382.
 80. Sureda A, Cespedes J, Castera M, et al. The Addition of Brentuximab Vedotin to ESHAP Significantly Increases the Rate of Metabolic Complete Remissions Vs Chemotherapy Alone. in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma. Final Results of a Phase IIB Prospective Randomized Clinical Trial (BRESELIBET) *Blood* 2024 ; 144 (Suppl. 1) : 3049
 81. Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM, et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study *Haematologica* 2020; 106: 1129- 1137.
 82. Lynch RC, Cassaday RD, SmithSD, et al. Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study. *Lancet Hematology* 2021 ;(8) : e562-e571
 83. Lynch RC, Cassaday RD, SmithSD, et al. Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year long-term follow-up. *Blood* 2024 ; 144(Suppl. 1) : 343
 84. Mei MG, Lee HJ, Palmer JM, et al. Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood* 2022 ; 139(25): 3605-3616
 85. Bryan LJ, Casulo C, Allen PB, et al. Pembrolizumab Added to Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy for Relapsed or Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: A Multi-institutional Phase 2 Investigator-Initiated Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 ;9(5) : 683-691.
 86. Moskowitz AJ, Shah G, Schoder H, et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for

- Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2021; 39(28): 3109- 3117
87. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2018 ; 132(1) : 40- 48