



## ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ  
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

## ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΜΑΝΔΥΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ .....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε. ....	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ .....	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΜΑΝΔΥΑ .....	9
Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ .....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	9
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ .....	9
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	10
ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ .....	11
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	11
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ.....	11
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	11
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	13
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΑΡΧΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΘΕΤΙΚΑ Β-ΜΗ HODGKIN ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ.....	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 2: ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΝΔΥΑ (MIP1)..	16
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΝΔΥΑ .....	17
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΜΑΝΔΥΑ- ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ.....	24
Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ.....	24
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ .....	25
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ.....	27
ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ .....	27
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	28

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ**

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

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

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

**ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**

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

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

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

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

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

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

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

**Γιώργος Γιαννόπουλος**

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

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

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

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

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

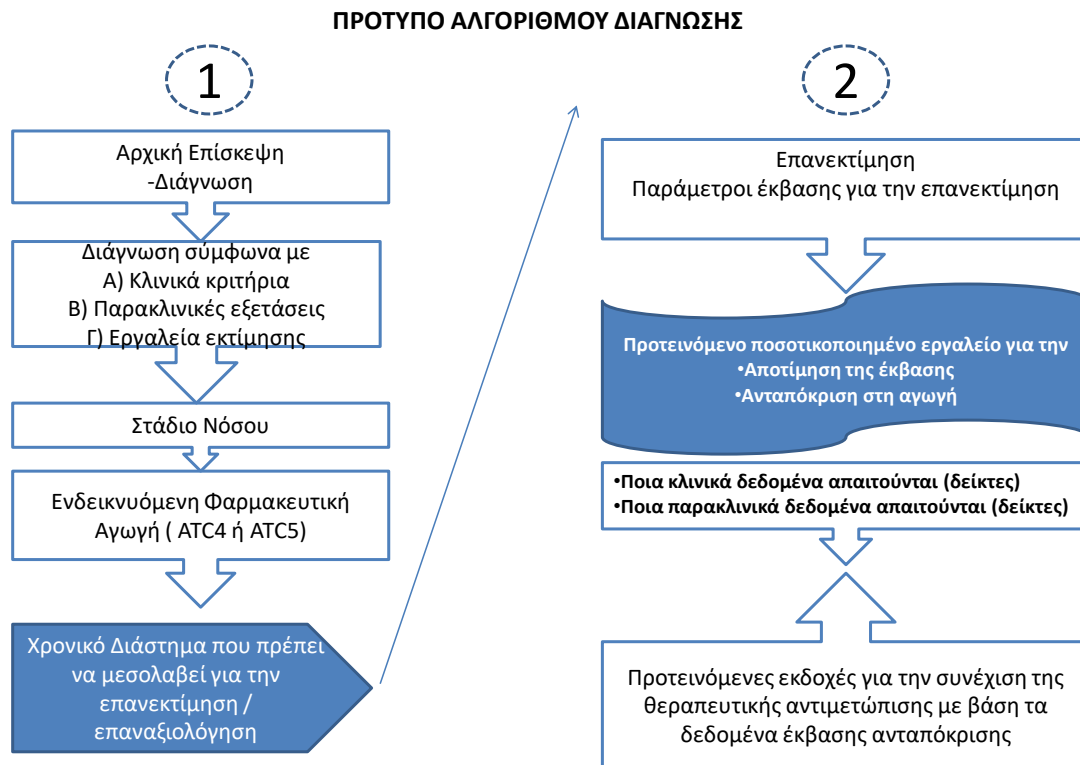
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που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

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

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

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

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

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

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

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

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

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



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΜΑΝΔΥΑ

### Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### Εισαγωγή

Το λέμφωμα μανδύα συνδυάζει τα δυσμενή στοιχεία τόσο των χαμηλής όσο και των υψηλής κακοηθείας λεμφωμάτων. Τυπικά παρουσιάζεται με γενικευμένη νόσο και είναι νόσημα με σχετικά σύντομη κλινική πορεία αλλά και ανίατο. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών φαίνεται ότι έχει βελτιωθεί από τα 3-4 στα 5-7 έτη. Ορισμένοι ασθενείς πάντως φαίνεται να έχουν πιο ήπια νόσο ώστε κατ' αρχήν να μην απαιτούν θεραπεία έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή της.

Η αρχική χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση του λεμφώματος μανδύα δεν είναι τυποποιημένη και δεν έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες ότι οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό σχήμα υπερτερεί των άλλων όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Κατά συνέπεια τα διάφορα αποδεκτά σχήματα πρώτης γραμμής δεν είναι σαφές εάν προσδίδουν πλεονέκτημα επιβίωσης και επιπλέον μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Μόνη εξαίρεση αποτελεί πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη σε νέους ασθενείς που καταδεικνύει πλεονέκτημα επιβίωσης με την ενσωμάτωση υψηλών δόσεων αρασιτίνης τόσο στην αρχική θεραπεία όσο και στο προπαρασκευαστικό σχήμα της αυτόλογης μεταμόσχευσης (έναντι του R-CHOP και αυτόλογης μεταμόσχευσης με προπαρασκευαστικό σχήμα χωρίς υψηλές δόσεις αρασιτίνης).

Σε αντίθεση με την επιλογή της χημειοθεραπείας, η προσθήκη ανοσοθεραπείας με Rituximab στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής καθώς και η θεραπεία συντήρησης με Rituximab συνδυάζονται με βελτιωμένη έκβαση και κυρίως βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, όπως προκύπτει από τυχαιοποιημένες μελέτες των τελευταίων ετών.

Η πιθανότητα προσβολής του ΚΝΣ σε βάθος χρόνου είναι 4-5%, μπορεί όμως να φθάσει και το 15% σε ασθενείς «υψηλού κινδύνου». Η προφυλακτική χορήγηση ενδορραχιαίων εγχύσεων κυτταροστατικών δεν αποτελεί κοινή (ευρέως διαδεδομένη) πρακτική και δεν αποτελεί σύσταση στα πλαίσια κατευθυντηρίων οδηγιών. Παρ' όλα αυτά ο θεράπων ιατρός δύναται να χορηγήσει τέτοια αγωγή, και πάλι κατά την κρίση και πρακτική του σε ασθενείς «υψηλού κινδύνου», οι οποίοι όμως δεν είναι σαφώς καθορισμένοι (βλ. ανωτέρω παράγοντες και άλλους), ιδίως εάν η συστηματική θεραπεία δεν απευθύνεται στο ΚΝΣ.

#### Διαγνωστικά Κριτήρια

Το λέμφωμα μανδύα 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. Σε περιπτώσεις με συμμετοχή του αίματος (λευχαιμική εικόνα), σημαντικό ρόλο μπορεί να παίξει ο ανοσοφαινότυπος του αίματος και η κατάδειξη της μετάθεσης t(11;14) με FISH στο αίμα (ή το μυελό).

Η ιστολογική διάγνωση είναι μορφολογική και ανοσοϊστοχημική. Η έκφραση του δείκτη CD5 στην ανοσοϊστοχημεία ή τον ανοσοφαινότυπο με κυτταρομετρία ροής σε μονοκλωνικά B-κύτταρα που δεν εκφράζουν το CD23, η ανεύρεση της αναδιάταξης t(11;14) με μοριακές τεχνικές (τυπικά FISH σε ιστό, το αίμα ή το μυελό) και η ανοσοϊστοχημική κατάδειξη έκφρασης της κυκλίνης D1 (CCND1) αποτελούν ουσιώδη διαγνωστικά ευρήματα για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.

## 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 κλπ). 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 πλέον απαραίτητη στις σπάνιες περιπτώσεις ασθενών με εντοπισμένη νόσο για την επιβεβαίωση της προσθήκης ακτινοθεραπείας ως θεραπείας με σκοπό την ενδεχόμενη ίαση. Παρ' ότι υπερτερεί της συμβατικής σταδιοποίησης, στη συνήθη περίπτωση των ασθενών με γενικευμένη νόσο 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.

Στο λέμφωμα μανδύα εγείρονται και ειδικά ζητήματα επί της σταδιοποίησης: (1) Το εν λόγω νόσημα χαρακτηρίζεται από υψηλή πιθανότητα προσβολής του γαστρεντερικού και κυρίως του εντέρου. Κατά συνέπεια η κολονοσκόπηση (ή/και γαστροσκόπηση) συμπεριλαμβάνονται στις εξετάσεις σταδιοποίησης κατά την κρίση και πρακτική του ιατρού, ιδιαίτερα μάλιστα στις σπάνιες περιπτώσεις που κατά τα άλλα η νόσος φαίνεται εντοπισμένη (σταδίων I/II). (2) Το λέμφωμα μανδύα προσβάλλει το ΚΝΣ πολύ συχνότερα από τα λεμφώματα χαμηλής κακοηθείας. Η νόσος στο ΚΝΣ είναι συνήθως λεπτομηνιγγική (αμιγώς παρεγχυματική σε ~10% μόνο) και επομένως αξιολογείται επαρκώς με την οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Κατά τη διάγνωση η πιθανότητα προσβολής του ΚΝΣ είναι <1%. Έτσι, ως εξέταση σταδιοποίησης, η ΟΝΠ με κυτταρολογική και ανοσοφαινοτυπική εξέταση του ΕΝΥ περιορίζεται στους σπανιότατους ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα. Εναπόκειται στην κρίση και την πρακτική του θεράποντος ιατρού το κατά πόσον θα μπορούσε να εφαρμοσθεί σε ασθενείς «υψηλού κινδύνου», οι οποίοι όμως δεν είναι σαφώς καθορισμένοι (π.χ. βλαστοειδής ποικιλία, ιδίως σε συνδυασμό με υψηλή LDH ή κακή γενική κατάσταση).

## Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική

### Ταξινόμηση

Οι απαραίτητες και εν δυνάμει απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση των οζωδών λεμφωμάτων δίδονται στον πίνακα 1.

### Προγνωστική Ταξινόμηση

Πέραν της σταδιοποίησης και της κατάταξης σε 4 στάδια με ανατομικά κριτήρια, η νόσος ταξινομείται σε 4 προγνωστικές κατηγορίες με βάση το σύστημα MIPI (Mantle International prognostic Index) (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

- **ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ:** Το Rituximab δεν αποτελεί εγκεκριμένη αγωγή για το λέμφωμα μανδύα και ως εκ τούτου η χρήση του είναι τυπικά **off-label**. Παρ' όλα αυτά, η χρήση του στην καθ' ημέραν πράξη είναι τόσο διαδεδομένη που θα πρέπει να θεωρείται επί της ουσίας απολύτως ενδεδειγμένη θεραπεία, καθώς μάλιστα βασίζεται και σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες.
- Χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με Rituximab. Η χρήση του Rituximab βασίζεται πλέον και σε τυχαιοποιημένη μελέτη που καταδεικνύει πλεονέκτημα ως προς τη συνολική επιβίωση, ενώ ποικίλοι συνδυασμοί Rituximab-χημειοθεραπείας χρησιμοποιούνται ως «standard arms» στις τρέχουσες τυχαιοποιημένες μελέτες. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς, τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού και το ενδεχόμενο αυτόλογης μεταμόσχευσης. Τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν:
  - *Επιθετικά-τοξικά σχήματα με στόχο την αυτόλογη μεταμόσχευση*
    - Rituximab-DHAP ακολουθούμενο από Rituximab-CHOP επί αποτυχίας επίπτωσης πλήρους ύφεσης
      - Εναλλασσόμενο Rituximab-CHOP / Rituximab-DHAP
      - Rituximab-HyperCVAD / υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης-Αραυστίνης
      - Rituximab-maxi-CHOP / Rituximab-υψηλές δόσεις Αραυστίνης
    - *Λιγότερο επιθετικά-τοξικά σχήματα σε ασθενείς που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση*
      - Rituximab-CHOP
      - Rituximab-Bortezomib-CAP
      - Rituximab-Bendamustine- ενδιάμεσες δόσεις Αραυστίνης (R-BAC)
      - Rituximab-CVP
      - Rituximab-Χλωραμβουκίλη

- Μονοθεραπεία με Rituximab συνιστάται σε περιπτώσεις που ο ασθενής αδυνατεί να λάβει χημειοθεραπεία
  - Rituximab-Μπενδαμoustίνη: Ο συνδυασμός αυτός έχει συγκριθεί με τον συνδυασμό R-CHOP και διαπιστώθηκε ότι αποδίδει καλύτερο έλεγχο της νόσου με παρόμοια συνολική επιβίωση αλλά και με μικρότερη τοξικότητα σε ασθενείς με χαμηλής κακοηθείας λεμφώματα, οζώδη και μη, καθώς και λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα. Η υπεροχή αφορά και την υποομάδα των ασθενών με λέμφωμα μανδύα ξεχωριστά. Παρ' ότι δεν αποτελεί αποτελεί εγκεκριμένη θεραπεία πρώτης γραμμής, σαφώς περιλαμβάνεται στις σχετικές επιλογές (**off-label**).
  - Ο συνδυασμός FCR υστερεί έναντι του R-CHOP και ως εκ τούτου δε συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής.
- Συντήρηση με Rituximab: Παρατείνει σε στατιστικά αλλά και κλινικά σημαντικό βαθμό τη διάρκεια των υφέσεων αλλά και τη συνολική επιβίωση μετά από ανοσοχημειοθεραπεία με R-CHOP σε σχέση με την συντήρηση με ιντερφερόνη. Εύλογη η χορήγησή της και μετά από ανοσοχημειοθεραπεία με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες εκτός όμως του FCR. Ανάλογο αποτέλεσμα έχει και όταν χορηγείται μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση. Συνήθης δοσολογία: 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ανά 2 μήνες (8 εβδομάδες) έως την εξέλιξη της νόσου για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε συμβατική θεραπεία ή για 3 έτη μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση. Παρ' ότι η χρήση αυτή του Rituximab είναι τυπικά **off-label**, η χρήση του στην καθ' ημέραν πράξη είναι διαδεδομένη και θα πρέπει να θεωρείται επί της ουσίας ενδεδειγμένη θεραπεία, καθώς μάλιστα βασίζεται και σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες.
  - Μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων ως εδραίωση της πρώτης ύφεσης: Αφορά ασθενείς <65 ετών με καλή κατάσταση φυσικής ικανότητας και χωρίς απαγορευτική συνοσηρότητα. Έχει δειχθεί ότι παρατείνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση με οριακά αποτελέσματα ως προς τη συνολική επιβίωση σε σχέση με τη χημειοθεραπεία και συντήρηση με ιντερφερόνη. Όπως προαναφέρθηκε, η ενσωμάτωση υψηλών δόσεων αρασιτίνης τόσο στην αρχική θεραπεία όσο και στο προπαρασκευαστικό σχήμα της αυτόλογης μεταμόσχευσης βελτιώνει τη συνολική επιβίωση έναντι του R-CHOP και αυτόλογης μεταμόσχευσης με προπαρασκευαστικό σχήμα χωρίς υψηλές δόσεις αρασιτίνης. Παρ' όλα αυτά δεν είναι γνωστό κατά πόσον οι προσεγγίσεις αυτές υπερτερούν της συμβατικής χημειοθεραπείας όταν ακολουθεί θεραπεία συντήρησης με Rituximab.
  - Ασθενείς σταδίων I/II χωρίς ογκώδη νόσο είναι σπάνιοι. Μετά από επαρκή σταδιοποίηση (ενδοσκόπηση πεπτικού και PET) μπορούν να λάβουν τοπική ακτινοθεραπεία μόνο κατά το πρότυπο των οζωδών λεμφωμάτων ή βραχεία ανοσοχημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία κατά το πρότυπο των περιορισμένου σταδίου DLBCL. Οι στρατηγικές αυτές ενδέχεται να οδηγήσουν σε μακρές υφέσεις ή και «ίαση». Ασθενείς σταδίων I/II με ογκώδη νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν συστηματική θεραπεία ως επί προχωρημένων σταδίων με τη δυνατότητα ακτινοβόλησης ανάλογα με την εντόπιση της νόσου και την κρίση του ιατρού.

## Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Η επιλογή της θεραπείας δεύτερης γραμμής γίνεται ανάλογα με το είδος της θεραπείας πρώτης γραμμής και την ποιότητα της ανταπόκρισης, το χρόνο της υποτροπής, την ηλικία, τη φυσική κατάσταση και τις συνοσηρότητες του ασθενούς.
- Τα σχήματα που αναφέρονται ως θεραπεία πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως δεύτερης ή επακόλουθης γραμμής θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου και του FCR όπως και του R-FCM. Επίσης μπορεί να χορηγηθούν συνδυασμοί τύπου Rituximab-ESHAP, Rituximab-ICE κλπ. Στην Τρίτη και περαιτέρω γραμμή μπορεί να χορηγηθούν και άλλοι συνδυασμοί, όπως Rituximab-GN, Rituximab-GDP.
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς.
- Νεότεροι παράγοντες που είναι εγκεκριμένοι για το υποτροπιάζον/ανθεκτικό λέμφωμα μανδύα
  - Ibrutinib: Αποδίδει υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε προθεραπευμένους ασθενείς, ανεξάρτητα από την προηγούμενη έκθεσή τους στο Bortezomib ή μη (υφέσεις 68%, πλήρεις υφέσεις 21%, διάμεση διάρκεια υφέσεων 17.5 μήνες).
  - Λεναλιδομίδη: Τα ποσοστά ανταπόκρισης κυμαίνονται μεταξύ 30% και 55% με πλήρεις υφέσεις της τάξεως του 20% και διάμεση διάρκεια ύφεσης της τάξεως των 18 μηνών (14-22). Μπορεί να συνδυασθεί με δεξαμεθαζόνη ή και με Rituximab (4 εβδομαδιαίες εγχύσεις κατά τον 1<sup>ο</sup> μόνο κύκλο με μέγιστη ανεκτή δόση λεναλιδομίδης τα 20 mg αλλά ο συνδυασμός αποτελεί **off-label** χρήση).
  - Temsirolimus (μπορεί αποτελεσματικά και με ασφάλεια να συνδυασθεί και με το Rituximab).
  - Bortezomib: Έχει λάβει ένδειξη στις ΗΠΑ αλλά όχι στην Ευρωπαϊκή Ένωση, έχει όμως αποδώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

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

#### I. Συνήθεις Εξετάσεις

##### A. Ιστολογικές εξετάσεις

1. Ιστολογική εξέταση προσβεβλημένου λεμφαδένου ή εξωλεμφαδενικού οργάνου ή, σπανίως, μυελού των οστών
2. Ανοσοϊστοχημική εξέταση των ανωτέρω
3. Οστεομυελική βιοψία (και ανοσοφαινότυπος μυελού ή/και αίματος)
4. FISH για ανίχνευση της αναδιάταξης της μετάθεσης t(11;14), ιδιαίτερα σε μη τυπικές περιπτώσεις

##### 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. β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνη ορού
9. PT/INR, aPTT, Ινωδογόνο, d-Dimers
10. Άμεση Coombs

##### Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

1. Ακτινογραφία θώρακος (F+P)
2. Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, κάτω κοιλίας
3. Υπερηχογράφημα καρδιάς και ΗΚΓ

**II. Ειδικές Εξετάσεις (Προαιρετικές ή επί ενδείξεων)**

1. Μαγνητική τομογραφία διαφόρων ανατομικών περιοχών
2. Υπερηχογράφημα διαφόρων ανατομικών περιοχών
3. Ενδοσκόπηση πεπτικού: Κολonosκόπηση/γαστροσκόπηση [ιδέ σχόλιο στο κείμενο]
4. Οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ) [ιδέ σχόλιο στο κείμενο]
5. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT) [ιδέ σχόλιο στο κείμενο]
6. Triplex φλεβικών στελεχών επί υποψίας θρόμβωσης

## Πίνακας 2: Σύστημα προγνωστικής ταξινόμησης ασθενών με λέμφωμα μανδύα (MIPI).

<b>MIPI (Mantle International Prognostic Index)</b>	
<b>Παράγοντες Κινδύνου</b>	
• Ηλικία	
<50 ετών	0 βαθμοί
50 έως 59 ετών	1 βαθμός
60 έως 69 ετών	2 βαθμοί
≥70 ετών	3 βαθμοί
• ECOG Performance Status ≥2	2 βαθμοί
• Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ( $\times 10^9/L$ )	
<6.700	0 βαθμοί
6.700 έως 9.999	1 βαθμός
10.000 έως 14.999	2 βαθμοί
≥15.000	3 βαθμοί
• Λόγος LDH ορού προς την ανώτατη φυσιολογική τιμή	
<0.67	0 βαθμοί
0.67 έως 0.99	1 βαθμός
1.00 έως 1.49	2 βαθμοί
≥1.50	3 βαθμοί
<b>Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου</b>	
• 0-3 χαμηλού κινδύνου	
• 4-5 ενδιάμεσου κινδύνου	
• 6-11 υψηλού κινδύνου	
Hoster E et al. Blood. 2008; 111: 558-565.	



**ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΝΔΥΑ****R-CHOP\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide	750mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Doxorubicin	50mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων (8 εάν η ανταπόκριση διαπιστωθεί στον 6<sup>ο</sup>)

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

*Robak T, et al. N Engl J Med 2015; 372:944-953*

**R-DHAP\***

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Dexamethasone	40 mg PO, ημέρες 1-4
Cytarabine	2000 mg/m <sup>2</sup> IV x2 (δύο 3ωρες εγχύσεις), ημέρα 2
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> , ημέρα 1 σε συνεχή 24ωρη έγχυση

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες.

Χορήγηση είτε 3 κύκλων R-CHOP και 3 κύκλων R-DHAP εναλλασσόμενων προ της αυτόλογης μεταμόσχευσης ή 4 κύκλων R-DHAP ακολουθούμενων από 4 κύκλους R-CHOP-14 (επί επίτευξης τουλάχιστον μερικής ύφεσης αλλά με <75% ελάττωση της νόσου) προ της αυτόλογης μεταμόσχευσης. Κινητοποίηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μετά το 3<sup>ο</sup> ή το 4<sup>ο</sup> R-DHAP.

Δυνατή η υποκατάσταση της cis-πλατίνης με καρβοπλατίνα ή οξαλιπλατίνα επί αντένδειξης.

*Hermine O et al. Lancet. 2016; 388(10044): 565-575*

*Le Gouill S et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1250-1260*

**R-Hyper-CVAD/HDMTX-HiDAC\***

Για τους κύκλους 1, 3, 5 και 7:

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide	300 mg/m <sup>2</sup> IV σε 3ωρη έγχυση x 2 (κάθε 12 ώρες), ημέρες 2-4
Doxorubicin	16.6 mg/m <sup>2</sup> IV σε συνεχή έγχυση (72 ώρες), ημέρες 5-7
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV (μέγιστη δόση 2 mg) ημέρες 5 και 12
Dexamethasone	40 mg IV ή PO, ημέρες 2-5 και 12-15

Για τους κύκλους 2, 4, 6 και 8:

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Methotrexate	200 mg/m <sup>2</sup> IV σε 2 ώρες, ημέρα 2
Methotrexate	800 mg/m <sup>2</sup> IV σε συνεχή έγχυση (22 ώρες), ημέρα 2
Cytarabine**	3 g/m <sup>2</sup> IV x2 (κάθε 12 ώρες), ημέρες 3-4

\*Επανάληψη κάθε κύκλου ανά 21 ημέρες. Χορήγηση 8 κύκλων ή 6 επί CR/CRu μετά το 2<sup>ο</sup> κύκλο ή επί μη επίτευξης CR/CRu με τον 6<sup>ο</sup>.

\*\*Η δόση ελαττώνεται σε 1 g/m<sup>2</sup> IV σε ασθενείς >60 ετών ή επί κρεατινίνης >1.5 mg/dL Προφυλακτική αγωγή με MESNA και G-CSF / Διάσωση με Leucovorin, όπως περιγράφεται στο δημοσιευμένο άρθρο. Λοιπές προφυλάξεις έναντι λοιμώξεων και κερατίτιδος κατά τα συνήθη.

*Romaguera JE et al, J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23(28):7013-7023*

### **R-maxi-CHOP/R-HiDAC\***

#### Για τους κύκλους 1, 3, 5:

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (παραλείπεται στον κύκλο 1)
Cyclophosphamide	1200 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Doxorubicin	75 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Vincristine	2 mg IV, ημέρα 1
Prednisone	100 mg PO, ημέρες 1-5

#### Για τους κύκλους 2, 4 και 6:

Rituximab	375mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (ημέρες 1 και 9 στον κύκλο 6)
Cytarabine**	3g/m <sup>2</sup> IV x2 (κάθε 12 ώρες), ημέρες 1-2

\*Επανάληψη κάθε κύκλου ανά 21 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων (και 1-2 επιπλέον εάν η αυτόλογη μεταμόσχευση καθυστερεί)

\*\*Η δόση ελαττώνεται σε 2 g/m<sup>2</sup> IV σε ασθενείς >60 ετών  
*Geisler C et al, Blood. 2008; 112: 2687-2693*

**ΣΧΗΜΑΤΑ ΜΕΓΑΘΕΡΑΠΕΙΑΣ: (R)-ΒΕΑΜ, (R)-ΒΕΑC ή το κατωτέρω:****HiDAC-based Conditioning\***

TBI 10 Gy κλασματοποιημένα, ημέρες -7 έως -5 (μέγιστη δόση πνεύμονος 8 Gy)

Cytarabine 1.5 g/m<sup>2</sup> IV x2 (κάθε 12 ώρες), ημέρες -4 και -3

Melphalane 140 mg/m<sup>2</sup> IV ημέρα -2

\*Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων την ημέρα 0

*Geisler C et al, Blood. 2008; 112: 2687-2693*

*Le Gouill S et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1250-1260*

*Hermine O et al. Lancet. 2016; 388(10044): 565-575*

**Rituximab - Bendamustine\***

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

Bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρες 1 και 2

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

*Flinn IW et al. Blood. 2014; 123: 2944-2952*

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

**V-R-CAP\***

Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρες 1, 4, 8 και 11 προ του Rituximab

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

Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1

Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup> IV, ημέρα 1

Prednisone 100mg PO, ημέρες 1-5

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων (8 εάν η ανταπόκριση διαπιστωθεί στον 6<sup>ο</sup>)

*Robak T, et al. N Engl J Med 2015; 372:944-953*

**R-CVP\***

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide**	750mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

\*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 6-8 κύκλων

\*\*Προαιρετικά η δόση δύναται να αυξηθεί σε 1000mg/m<sup>2</sup> IV  
*Flinn IW et al. Blood. 2014; 123: 2944-2952*

**R-Chlorambucil\***

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1
Chlorambucil	10 mg PO, ημέρες 1-10

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Κατά τον 1<sup>ο</sup> κύκλο ιδίως μπορεί η χορήγηση chlorambucil να είναι 7ήμερη. Χορήγηση 8 κύκλων και επανεκτίμηση. Επί ανταπόκρισης χορηγούνται ακόμα 4 κύκλοι chlorambucil

*Sachanas S et al. Leuk Lymphoma. 2011; 52: 387-393*

**R-BAC\***

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 2 (ημέρα 1 μόνο στον 1 <sup>ο</sup> κύκλο)
Bendamustine	70 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 2 και 3 σε έγχυση 30-60'
Cytarabine	800 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 2, 3 και 4 σε 2h έγχυση, 2 ώρες μετά τη Benda

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 4-6 κύκλων (6 σε μη προθεραπευμένους ασθενείς υπό προϋποθέσεις)

*Visco C et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 1442-1449*

**R-BAC500\***

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 2 (ημέρα 1 μόνο στον 1 <sup>ο</sup> κύκλο)
Bendamustine	70 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 2 και 3 σε έγχυση 30-60'
Cytarabine	500 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 2, 3 και 4 σε 2h έγχυση, 2 ώρες μετά τη Benda

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων (σε μη προθεραπευμένους ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για αυτόλογημεταμόσχευση)

*Visco C et al. Lancet Haematol. 2017; 4: e15-e23*

**R-FCM\***

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 0
Fludarabine	25mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1-3
Cyclophosphamide	200mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρες 1-3
Mitoxantrone	8 mg/m <sup>2</sup> IV, ημέρα 1

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων. Προσθήκη 4 εβδομαδιαίων εγχύσεων Rituximab στους 3 και 6 μήνες από το πέρας της θεραπείας  
*Forstpointner R et al. Blood. 2004; 104: 3064-3071*

**R- ESHAP\***

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

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

**R-ICE\* (ανά 3 εβδομάδες)**

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

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

**R-ICE\* (ανά 2 εβδομάδες)**

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

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

**R-GDP\***

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

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

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

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

\* Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 4 κύκλων  
*Spencer A et al. Intern Med J 2007; 37: 760-766*

**R-GemOx\***

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

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

**R-CEPP\***

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

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες, χορήγηση 8 κύκλων  
 \*\*Αύξηση κατά 50 mg/m<sup>2</sup> επί καλής ανοχής  
 \*\*\*Αύξηση κατά 15 mg/m<sup>2</sup> επί καλής ανοχής  
*Chao NJ et al., Blood. 1990 ;76: 1293-1298*

**Ibrutinib\***

Ibrutinib 140mg PO x 4 (συνολική δόση: 560 mg ) μία φορά την ημέρα

---

\*Συνεχόμενη λήψη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα  
*Wang Ml et al, N Engl J Med. 2013; 369: 507-516*

**Lenalidomide\***

Lenalidomide 25mg PO x 1 ημέρες 1-21

---

\*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση τέτοιων κύκλων μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η δόση είναι 10 mg επί κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ 30 και 60 mL/min

Αντιθρομβωτική προφύλαξη: Ασπιρίνη 70-100mg, ή, επί αντένδειξης, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή κουμαρινικά αντιπηκτικά  
*Trneny M et al, Lancet Oncol. 2016; 17: 319-331*

**Temsirolimus\***

Temsirolimus 175mg IV άπαξ εβδομαδιαίως για 3 εβδ / μετά 75mg IV άπαξ εβδομαδιαίως

---

\*Συνεχόμενη λήψη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα  
*Hess G et al, J Clin Oncol. 2009; 27: 3822-3829*

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΜΑΝΔΥΑ- ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ

### A. Γενικές αρχές

Το λέμφωμα μανδύα συνδυάζει τα δυσμενή στοιχεία τόσο των χαμηλής όσο και των υψηλής κακοηθείας λεμφωμάτων. Τυπικά παρουσιάζεται με γενικευμένη νόσο και είναι νόσημα με σχετικά σύντομη κλινική πορεία αλλά και ανίατο. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών φαίνεται ότι έχει βελτιωθεί από τα 3-4 στα 5-7 έτη. Ορισμένοι ασθενείς πάντως φαίνεται να έχουν πιο ήπια νόσο ώστε κατ' αρχήν να μην απαιτούν θεραπεία έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή της.

Η σταδιοποίηση του λεμφώματος μανδύα 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. Η χρήση της PET/CT είναι πλέον απαραίτητη στους σπάνιους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο, όπου έχει θέση η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία. Παρ' ότι υπερτερεί της συμβατικής σταδιοποίησης, στη συνήθη περίπτωση των ασθενών με γενικευμένη νόσο 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.

Στο λέμφωμα μανδύα εγείρονται και ειδικά ζητήματα επί της σταδιοποίησης: (1) Το εν λόγω νόσημα χαρακτηρίζεται από υψηλή πιθανότητα προσβολής του γαστρεντερικού και κυρίως του εντέρου. Κατά συνέπεια η κολonosκόπηση (ή/και γαστροσκόπηση) συμπεριλαμβάνονται στις εξετάσεις σταδιοποίησης κατά την κρίση και πρακτική του ιατρού, ιδιαίτερα μάλιστα στις σπάνιες περιπτώσεις που κατά τα άλλα η νόσος φαίνεται εντοπισμένη (σταδίων I/II). (2) Το λέμφωμα μανδύα προσβάλλει το ΚΝΣ πολύ συχνότερα από τα λεμφώματα χαμηλής κακοηθείας. Η νόσος στο ΚΝΣ είναι συνήθως λεπτομηνιγγική (αμιγώς παρεγχυματική σε ~10% μόνο) και επομένως αξιολογείται επαρκώς με την οσφυονωτιαία παρακέντηση (ΟΝΠ). Κατά τη διάγνωση η πιθανότητα προσβολής του ΚΝΣ είναι <1%. Έτσι, ως εξέταση σταδιοποίησης, η ΟΝΠ με κυτταρολογική και ανοσοφαινοτυπική εξέταση του ΕΝΥ περιορίζεται στους σπανιότατους ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα. Εναπόκειται στην κρίση και την πρακτική του θεράποντος ιατρού το κατά πόσον θα μπορούσε να εφαρμοσθεί σε ασθενείς «υψηλού κινδύνου», οι οποίοι όμως δεν είναι σαφώς καθορισμένοι (π.χ. βλαστοειδής ποικιλία, ιδίως σε συνδυασμό με υψηλή LDH ή κακή γενική κατάσταση).

Η αρχική χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση του λεμφώματος μανδύα επίσης δεν είναι τυποποιημένη και δεν έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες ότι οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό σχήμα υπερτερεί των άλλων όσον αφορά τη συνολική επιβίωση. Κατά συνέπεια τα διάφορα αποδεκτά σχήματα πρώτης γραμμής δεν είναι σαφές εάν προσδίδουν πλεονέκτημα επιβίωσης και επιπλέον μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Μόνη εξαίρεση αποτελεί πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη σε νέους ασθενείς που καταδεικνύει πλεονέκτημα επιβίωσης με την ενσωμάτωση υψηλών δόσεων αρασιτίνης τόσο στην αρχική θεραπεία όσο και στο προπαρασκευαστικό σχήμα της αυτόλογης μεταμόσχευσης (έναντι του R-CHOP και αυτόλογης μεταμόσχευσης με προπαρασκευαστικό σχήμα χωρίς υψηλές δόσεις αρασιτίνης).



Σε αντίθεση με την επιλογή της χημειοθεραπείας, η προσθήκη ανοσοθεραπείας με Rituximab στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής καθώς και η θεραπεία συντήρησης με Rituximab συνδυάζονται με βελτιωμένη έκβαση και κυρίως βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, όπως προκύπτει από τυχαιοποιημένες μελέτες των τελευταίων ετών.

Η πιθανότητα προσβολής του ΚΝΣ σε βάθος χρόνου είναι 4-5%, μπορεί όμως να φθάσει και το 15% σε ασθενείς «υψηλού κινδύνου». Η προφυλακτική χορήγηση ενδορραχιαίων εγχύσεων κυτταροστατικών δεν αποτελεί κοινή (ευρέως διαδεδομένη) πρακτική και δεν αποτελεί σύσταση στα πλαίσια κατευθυντηρίων οδηγιών. Παρ' όλα αυτά ο θεράπων ιατρός δύναται να χορηγήσει τέτοια αγωγή, και πάλι κατά την κρίση και πρακτική του σε ασθενείς «υψηλού κινδύνου», οι οποίοι όμως δεν είναι σαφώς καθορισμένοι (βλ. ανωτέρω παράγοντες και άλλους), ιδίως εάν η συστηματική θεραπεία δεν απευθύνεται στο ΚΝΣ.

## Β. Θεραπεία πρώτης γραμμής

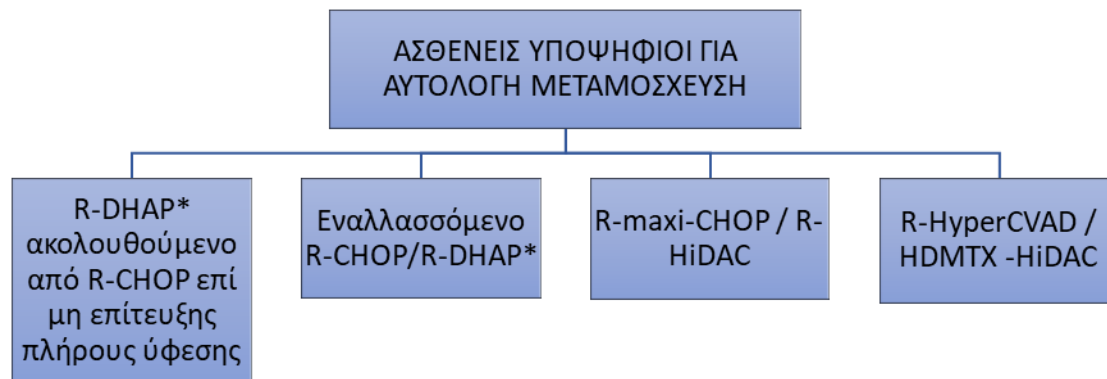
### Ασθενείς Σταδίων I/II

Ασθενείς σταδίων I/II χωρίς ογκώδη νόσο είναι σπάνιοι. Μετά από επαρκή σταδιοποίηση (ενδοσκοπήση πεπτικού και PET) μπορούν να λάβουν τοπική ακτινοθεραπεία μόνο κατά το πρότυπο των οζωδών λεμφωμάτων ή βραχεία ανοσοχημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία κατά το πρότυπο των περιορισμένου σταδίου DLBCL. Οι στρατηγικές αυτές ενδέχεται να οδηγήσουν σε μακρές υφέσεις ή και «ίαση».

Ασθενείς σταδίων I/II με ογκώδη νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν συστηματική θεραπεία ως επί προχωρημένων σταδίων με τη δυνατότητα ακτινοβολήσης ανάλογα με την εντόπιση της νόσου και την κρίση του ιατρού.

### Ασθενείς Σταδίων III/IV

**ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ:** Το Rituximab δεν αποτελεί εγκεκριμένη αγωγή για το λέμφωμα μανδύα (χρήση **off-label**). Παρ' όλα αυτά, η χρήση του στην καθ' ημέραν πράξη είναι τόσο διαδεδομένη και απολύτως ενδεδειγμένη θεραπεία, καθώς μάλιστα βασίζεται και σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες



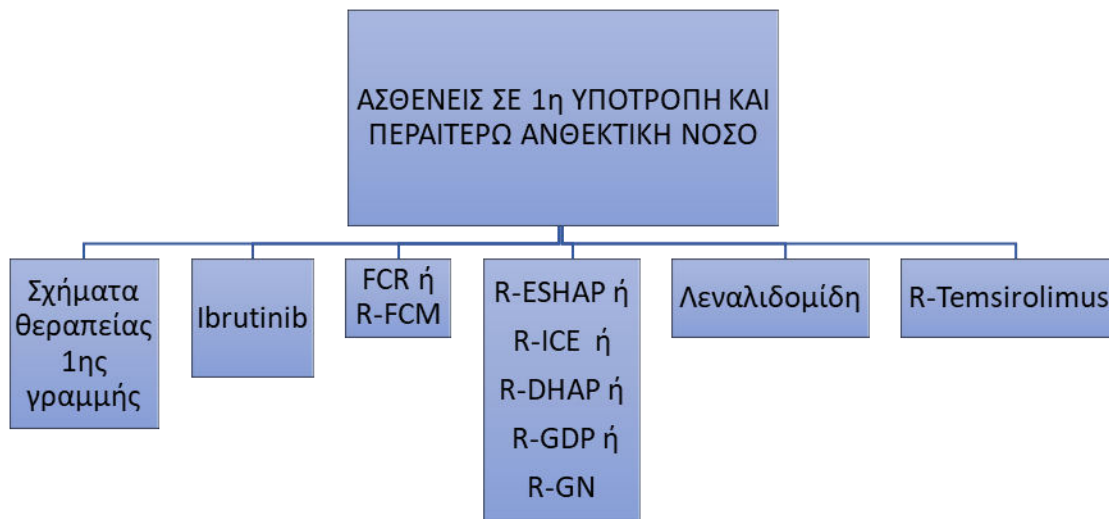
- Επί χημειοευαίσθητης νόσου, μεγαθεραπεία και αυτόλογη μεταμόσχευση
- Συντήρηση με Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ανά 2 μήνες (8 εβδομάδες) για 3 έτη μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση (χρήση **off-label**, αλλά ενδεδειγμένη θεραπεία)



- Επί χημειοευαίσθητης νόσου συντήρηση με Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. ανά 2 μήνες (8 εβδομάδες) έως την εξέλιξη της νόσου (χρήση **off-label**, αλλά ενδεδειγμένη θεραπεία)
- Ο συνδυασμός FCR υστερεί έναντι του R-CHOP και ως εκ τούτου δε συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής

\*Δύναται να χορηγηθεί και ο συνδυασμός R-BAC (ιδέ πλήρες κείμενο και σχήματα)

## Γ. Θεραπεία δεύτερης και περαιτέρω γραμμής



- Η επιλογή της θεραπείας δεύτερης ή μεταγενέστερης γραμμής γίνεται ανάλογα με το είδος της θεραπείας πρώτης γραμμής και την ποιότητα της ανταπόκρισης, το χρόνο της υποτροπής, την ηλικία, τη φυσική κατάσταση και τις συνοσηρότητες του ασθενούς.
- Αλλογενής μεταμόσχευση σε επιλεγμένους ασθενείς

## ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

**R:** Rituximab

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

**V-R-CAP:** Bortezomib, Rituximab, Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, nΠρεδνιζόνη

**CVP:** Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

**FCM:** Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη

**FC:** Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη

**BAC:** Bendamustine- ενδιάμεσες δόσεις Αρασυτίνης

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

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

**ICE:** Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

**GN:** Γκεμισταβίνη, Βινορελμπίνη

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

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

**HiDAC :** υψηλές δόσεις Αρασυτίνης

**HD-MTX :** υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-cell lymphomas. Version 7.2017; 05 Dec 2017.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl\_4): iv62-iv71.
3. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol.* 2013; 24: 2119-2123.
4. Apostolidis JP, Skilakaki MG, Nikaki AV. Mantle cell 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. 183-195.
5. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Duhrsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1984-1992.
6. Rule S, Smith P, Johnson PW, Bolam S, Follows G, Gambell J, et al. The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide chemotherapy results in a significant improvement in overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: results of a randomized UK National Cancer Research Institute trial. *Haematologica.* 2016; 101: 235-240.
7. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, Pro B, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus Hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7013-1023.
8. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105:2677-2684.
9. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2016; 388(10044): 565-575.
10. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1250-1260.
11. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood.* 2008; 112: 2687-2693.

12. 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 or mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 381: 1203-1210.
13. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014; 123: 2944-2952.
14. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoiloova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 944-953.
15. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trnety M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012; 367: 520-531.
16. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004; 104: 3064-3071.
17. Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1442-1449.
18. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol*. 2017; 4: e15-e23.
19. Kane RC, Dagher R, Farrell A, Ko CW, Sridhara R, Justice R, et al. Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5291-5294.
20. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3822-3829.
21. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, Koenig PA, Inwards DJ, Shah K, et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 361-368.
22. Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 319-331.
23. Zaja F, De Luca S, Vitolo U, Orsucci L, Levis A, Salvi F, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: Clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers. *Haematologica/THJ*. 2012; 97: 416-422.
24. Wang M, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister F, Neelapu SS, Samaniego F, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 716-723.
25. Wang L, Rule SA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369: 507-516.

26. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol.* 2017; 179: 430-438.