



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ ΜΑΝΔΥΑ

2025

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

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

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

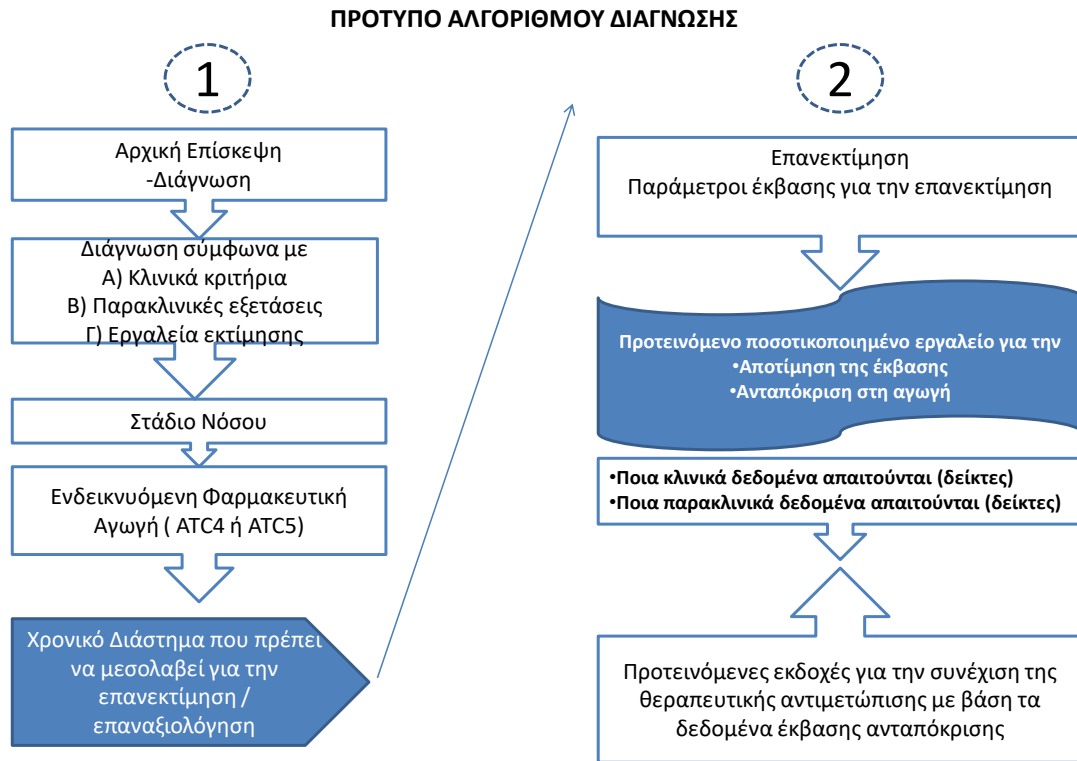
ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

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

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

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

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

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

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

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

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

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

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ 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. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών φαίνεται ότι έχει βελτιωθεί τα τελευταία έτη, το νόσημα όμως παραμένει ανίατο παρά την εφαρμογή καινοτόμων θεραπειών. Ορισμένοι ασθενείς πάντως φαίνεται να έχουν πιο ήπια νόσο ώστε κατ' αρχήν να μην απαιτούν θεραπεία έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξη της κατά την κρίση του θεράποντος.

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 (πλην του VR-CAP έναντι του R-CHOP). 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 τυχαιοποιημένη μελέτη σε νέους ασθενείς που καταδεικνύει πλεονέκτημα επιβίωσης με την ενσωμάτωση υψηλών δόσεων αραсутίνης 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 αραсутίνης), η σημασία όμως της οποίας πλέον καθίσταται μικρότερη με την υιοθέτηση στρατηγικών που περιλαμβάνουν ενσωμάτωση των νέων παραγόντων και την παράλειψη της μεταμόσχευσης.

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, 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 κολonosκόπηση (ή/και γαστροσκόπηση) συμπεριλαμβάνονται στις εξετάσεις σταδιοποίησης, ιδιαίτερα μάλιστα στις σπάνιες περιπτώσεις που κατά τα άλλα η νόσος φαίνεται εντοπισμένη (σταδίων I/II) ή και κατά την κρίση και πρακτική του ιατρού ακόμα και σε γενικευμένη νόσο. (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 η χρήση της σε ασθενείς «υψηλού κινδύνου», οι οποίοι όμως δεν είναι σαφώς καθορισμένοι.

Εξετάσεις για τη Διάγνωση, Σταδιοποίηση και Προγνωστική

Ταξινόμηση

Οι απαραίτητες και εν δυνάμει απαραίτητες εξετάσεις για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και προγνωστική ταξινόμηση του λεμφώματος από κύτταρα του μανδύα 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.

B. 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.
- Ορισμένοι ασθενείς πάντως φαίνεται να έχουν πιο ήπια νόσο ώστε κατ' αρχήν να μην απαιτούν θεραπεία έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξη της κατά την κρίση του θεράποντος.
- 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. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι πρόσφατα δεδομένα της μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης TRIANGLE υποστηρίζουν την ενσωμάτωση του ibrutinib στη θεραπεία 1ης γραμμής με R-I-CHOP/R-DHAP με αποφυγή πλέον της αυτόλογης μεταμόσχευσης. Τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν:
 - *Επιθετικά σχήματα για ασθενείς επιλέξιμους για αυτόλογη μεταμόσχευση*
 - R-I-CHOP/R-DHAP και συντήρηση με ibrutinib ή/και rituximab (μελέτη TRIANGLE) με στόχο την παράλειψη της αυτόλογης μεταμόσχευσης. Αναμένεται σύντομα η έγκριση από τον EMA του συγκεκριμένου σχήματος.
 - Rituximab-DHAP ακολουθούμενο από Rituximab-CHOP επί αποτυχίας επίπτωσης πλήρους ύφεσης
 - Εναλλασσόμενο Rituximab-CHOP / Rituximab-DHAP

- Rituximab-HyperCVAD / υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης-Αρασυστίνης
- Rituximab-maxi-CHOP / Rituximab-υψηλές δόσεις Αρασυστίνης
- *Λιγότερο επιθετικά-τοξικά σχήματα σε ασθενείς που δεν επιλέγονται για αυτόλογη μεταμόσχευση*
 - Rituximab-CHOP
 - Rituximab-Bortezomib-CAP
 - Rituximab-Bendamustine- ενδιάμεσες δόσεις Αρασυστίνης (R-BAC)
 - Rituximab-CVP
 - Rituximab-Χλωραμβουκίλη
 - Μονοθεραπεία με Rituximab συνιστάται σε περιπτώσεις που ο ασθενής αδυνατεί να λάβει χημειοθεραπεία
 - Rituximab-Μπενδαμουστίνη: 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).
 - Το acalabrutinib-rituximab-bendamustine (ABR) αποτελεί νεότερο συνδυασμό, που αναμένεται να εγκριθεί σύντομα από τον EMA.
 - 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 (χωρίς ibrutinib) με αμφίβολη όμως τη στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης. Χορηγείται κατά την κρίση του θεράποντος με ibrutinib μετά το R-I-CHOP/R-DHAP. Συνήθης δοσολογία: 375 mg/m² 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 αρασυστίνης 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 αρασυστίνης. Παρ' όλα αυτά δεν είναι γνωστό κατά πόσον οι προσεγγίσεις αυτές υπερτερούν της συμβατικής χημειοθεραπείας όταν ακολουθεί θεραπεία συντήρησης με Rituximab.

Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, από πρόσφατα δεδομένα της τυχαιοποιημένης μελέτης TRIANGLE φαίνεται ότι η προσθήκη του ibrutinib στα καθιερωμένα επιθετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα (Rituximab-CHOP+ibrutinib / Rituximab-DHAP και κατόπιν συντήρηση για 2 έτη με ibrutinib) με ή χωρίς αυτόλογη μεταμόσχευση υπερτερεί ως προς τον έλεγχο της νόσου και τη συνολική επιβίωση σε σχέση με τα αποτελέσματα των επιθετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων ακολουθούμενων από αυτόλογη μεταμόσχευση. Η προσθήκη του ibrutinib στην 1^η γραμμή σε ασθενείς <65 ετών με καλή κατάσταση φυσικής ικανότητας και χωρίς απαγορευτική συννοσηρότητα αποτελεί πλέον μία off-label θεραπευτική επιλογή, που υποστηρίζεται από ισχυρά δεδομένα και οδηγεί σε απαλοιφή της αυτόλογης μεταμόσχευσης.

- 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 ανοσοχημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία κατά το πρότυπο των περιορισμένου σταδίου DLBCL, αλλά με τη χημειοθεραπευτική επιλογή του λεμφώματος του μανδύα. 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. 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).
 - Η θεραπεία με Acalabrutinib και Zanubrutinib είναι εγκεκριμένη από τον FDA, όχι όμως από τον EMA. Αναμένεται πολύ σύντομα έγκριση από τον EMA για το Acalabrutinib.
 - 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. Μπορεί να συνδυασθεί με δεξαμεθαζόνη ή και με Rituximab (4 εβδομαδιαίες εγχύσεις κατά τον 1^ο 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.
- Προσφάτως έλαβε έγκριση ο μη ομοιοπολικός αναστολέας της κινάσης του Bruton, ibrutinib, για ασθενείς με ανθεκτικό/υποτροπιάζον λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ibrutinib (ή άλλους αναστολείς κινάσης του Bruton).
- Η κυτταρική θεραπεία με γενετικά τροποποιημένα T λεμφοκύτταρα που εκφράζουν τον χιμαιρικό υποδοχέα για το CD3 και το CD19 (CAR T-cells) με το προϊόν brexucabtagene autoleucel είναι πλέον εγκεκριμένη για τους ασθενείς με λέμφωμα μανδύα που έχουν λάβει τουλάχιστον 2 γραμμές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένου ενός αναστολέα της κινάσης του Bruton.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: Εργαστηριακές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται ή δύνανται να χρησιμοποιηθούν 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, απποσφαιρίνες
7. IgG, IgA, IgM και ανοσοκαθήλωση ορού
8. β₂-μικροσφαιρίνη ορού
9. PT/INR, aPTT, Ινωδογόνο, d-Dimers
10. Άμεση Coombs

Γ. Απεικονιστικές και άλλες εξετάσεις

1. Ακτινογραφία θώρακος (F+P)
2. Αξονική τομογραφία τραχήλου, θώρακος, άνω κοιλίας, οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, κάτω κοιλίας

3. 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/ απαραίτητη επί κατά τα άλλα εντοπισμένης νόσου]
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).

MIPI (Mantle International Prognostic Index)	
Παράγοντες Κινδύνου	
• 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 (x10 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
Προγνωστική Ταξινόμηση Αναλόγως Αριθμού Παραγόντων Κινδύνου	
• 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 ² IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	50mg/m ² IV, ημέρα 1
Vincristine	1.4 mg/m ² IV, ημέρα 1 (μεγίστη δόση 2 mg)
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων (8 εάν η ανταπόκριση διαπιστωθεί στον 6^ο)

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 ² IV, ημέρα 1
Dexamethasone	40 mg PO, ημέρες 1-4
Cytarabine	2000 mg/m ² IV x2 (δύο 3ωρες εγχύσεις), ημέρα 2
Cisplatin	100 mg/m ² , 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^ο ή το 4^ο 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-I-CHOP/R-DHAP (TRIANGLE)

Έξι εναλλασσόμενοι κύκλοι R-CHOP και R-DHAP (ή R-DAOX με αντικατάσταση της cis-platin την ημέρα 1 από οξαλιπλατίνα 130 mg/m² ενδοφλεβίως εντός 30 λεπτών) και Ibrutinib 560 mg po για τις ημέρες 1-19 του R-CHOP και ως συγκεκριμένης διάρκειας συντήρηση 560 mg p.o. για 2 έτη.

Η προσθήκη της συντήρησης με Rituximab 375 mg/m² για 2 έτη είναι στη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος.

Dreyling M, et al. Lancet. 2024 May 25;403(10441):2293-2306.

R-Hyper-CVAD/HDMTX-HiDAC*

Για τους κύκλους 1, 3, 5 και 7:

Rituximab	375 mg/m ² IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV σε 3ωρη έγχυση x 2 (κάθε 12 ώρες), ημέρες 2-4
Doxorubicin	16.6 mg/m ² IV σε συνεχή έγχυση (72 ώρες), ημέρες 5-7
Vincristine	1.4 mg/m ² IV (μέγιστη δόση 2 mg) ημέρες 5 και 12
Dexamethasone	40 mg IV ή PO, ημέρες 2-5 και 12-15
<u>Για τους κύκλους 2, 4, 6 και 8:</u>	
Rituximab	375 mg/m ² IV, ημέρα 1
Methotrexate	200 mg/m ² IV σε 2 ώρες, ημέρα 2
Methotrexate	800 mg/m ² IV σε συνεχή έγχυση (22 ώρες), ημέρα 2
Cytarabine**	3 g/m ² 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^ο κύκλο ή επί μη επίτευξης CR/CRu με τον 6^ο.

**Η δόση ελαττώνεται σε 1 g/m² 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.

Romaquera 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 ² IV, ημέρα 1 (παραλείπεται στον κύκλο 1)
Cyclophosphamide	1200 mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	75 mg/m ² 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 ² IV, ημέρα 1 (ημέρες 1 και 9 στον κύκλο 6)
Cytarabine**	3g/m ² 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/m² IV σε ασθενείς >60 ετών
Geisler C et al, *Blood*. 2008; 112: 2687-2693

ΣΧΗΜΑΤΑ ΜΕΓΑΘΕΡΑΠΕΙΑΣ: (R)-BEAM, (R)-BEAC ή το κατωτέρω:

HiDAC-based Conditioning*

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

Cytarabine 1.5 g/m² IV x2 (κάθε 12 ώρες), ημέρες -4 και -3

Melphalane 140 mg/m² 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/m² IV, ημέρα 1

Bendamustine 90 mg/m² 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

Acalarutinib-Bendamustine-Rituximab (ABR) (σύντομα on label))

Acalabrutinib 100 mg p.o. δύο φορές την ημέρα*

Rituximab** 375 mg/m² IV, ημέρα 1

Bendamustine** 90 mg/m² IV, ημέρες 1 και 2

*χορήγηση μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας

** Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Χορήγηση 6 κύκλων

1Wang M, Mayer J, Belada D, et al. EHA 2024 Congress. Abstract LB3439. Presented June 16, 2024.

V-R-CAP*

Bortezomib	1.3 mg/m ² IV, ημέρες 1, 4, 8 και 11 προ του Rituximab
Rituximab	375 mg/m ² IV, ημέρα 1
Cyclophosphamide	750mg/m ² IV, ημέρα 1
Doxorubicin	50mg/m ² IV, ημέρα 1
Prednisone	100mg PO, ημέρες 1-5

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες, χορήγηση 6 κύκλων (8 εάν η ανταπόκριση διαπιστωθεί στον 6^ο)

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

R-CVP*

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

*Επανάληψη κάθε 21 ημέρες. Χορήγηση 6-8 κύκλων

**Προαιρετικά η δόση δύναται να αυξηθεί σε 1000mg/m² IV
Flinn IW et al. Blood. 2014; 123: 2944-2952

R-Chlorambucil*

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

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες. Κατά τον 1^ο 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 ² IV, ημέρα 2 (ημέρα 1 μόνο στον 1 ^ο κύκλο)
Bendamustine	70 mg/m ² IV, ημέρες 2 και 3 σε έγχυση 30-60'
Cytarabine	800 mg/m ² 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 ² IV, ημέρα 2 (ημέρα 1 μόνο στον 1 ^ο κύκλο)
Bendamustine	70 mg/m ² IV, ημέρες 2 και 3 σε έγχυση 30-60'
Cytarabine	500 mg/m ² 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 ² IV, ημέρα 0
Fludarabine	25mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Cyclophosphamide	200mg/m ² IV, ημέρες 1-3
Mitoxantrone	8 mg/m ² 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 ² IV, ημέρα 1 ή 0
Etoposide	40 mg/m ² , ημέρες 1-4
Cisplatin	25 mg/m ² (συνεχής 24ωρη έγχυση), ημέρες 1-4

Methylprednisolone 250 ή 500 mg IV, ημέρες 1-4 ή 1-5

Cytarabine 2000 mg/m² 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/m² IV, ημέρα 1 (ή και ημέρα -1 στον 1^ο κύκλο)
 Ifosfamide 5000 mg/m² IV σε 24ωρη έγχυση, ημέρα 2 με Mesna
 Carboplatin AUC mg IV, ημέρα 2, [AUC = 5x(CrCl+25), max 800 mg]
 Etoposide 100 mg/m² 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/m² IV, ημέρα -1
 Ifosfamide 5000 mg/m² 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/m² IV, ημέρες 1-3

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

R-GDP*

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

Dexamethasone 40mg PO, ημέρες 1-4

Cisplatin 75mg/m² IV, ημέρα 1

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

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

Rituximab 375mg/m² IV, ημέρα 1 ή 0
 Vinorelbine 25 mg/m² IV, ημέρες 1 και 8

Gemcitabine 1000 mg/m² IV, ημέρες 1 και 8

G-CSF 5 µg/kg υποδορίως, ημέρες 2-7

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

R-GemOx*

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

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

R-CEPP*

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

*Επανάληψη κάθε 28 ημέρες, χορήγηση 8 κύκλων
 **Αύξηση κατά 50 mg/m² επί καλής ανοχής
 ***Αύξηση κατά 15 mg/m² επί καλής ανοχής
Chao Nj et al., Blood. 1990 ;76: 1293-1298

Ibrutinib*

Ibrutinib	560 mg PO 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
Trnety 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

Pirtobrutinib*

Pirtobrutinib 200 mg PO μία φορά την ημέρα (2 χάπια των 100 mg)

* Συνεχόμενη λήψη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα
Mato A, et al. Lancet 2021; 397: 892-901

ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ

BAC: Bendamustine- ενδιάμεσες δόσεις Αρασυτίνης

BEAM: Καρμουςτίνη, Ετοποσίδη, Αρασυτίνη, Μελφαλάνη

CHOP: Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

CVP: Κυκλοφωσφαμίδη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη

DHAP: Δεξαμεθαζόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

EMA: European Medicines Agency

ESHAP: Ετοποσίδη, Μεθυλπρεδιζολόνη, Αρασυτίνη, cis-Πλατίνη

FC: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη

FCM: Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Μιτοξανδρόνη

FDA: Food and Drug Administration

GDP: Γκεμισιταμπίνη, Δεξαμεθαζόνη, cis-Πλατίνη

GN: Γκεμισιταβίνη, Βινορελμπίνη

HD-MTX: υψηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης

HiDAC: υψηλές δόσεις Αρασυτίνης

ICE: Ιφωσφαμίδη, Καρβοπλατίνη, Ετοποσίδη

R: Rituximab

V-R-CAP: Bortezomib, Rituximab, Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Πρεδνιζόνη

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-celltransplantation 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. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny 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. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell

- transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2293-2306
18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Wang M, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Le Gouill S, Długosz-Danecka M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Smith S, et al. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. *Haematologica*. 2023. 20;109(1):343-350
 29. Sarkozy C, Thieblemont C, Oberic L, et al. Very long-term follow-up of rituximab maintenance in young patients with mantle cell lymphoma included in the LYMA trial, a LYSA study. *JCO*. 2023; 41(16). Suppl.
 30. Mato A, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach J, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 2021; 397: 892-901

31. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke F, Jacobson C, Hill B, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol.* 2021;43(3): 555-467.
32. Wang M, Mayer J, Belada D, Song Y, Jurczak , Paludo Y, et al: Acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle cell lymphoma: Results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled ECHO trial. EHA 2024 Congress. Abstract LB3439. Presented June 16, 2024.
33. Dreyling M, Doodruijn, Gine E, et al. Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Context of Ibrutinib-Containing First-Line Treatment in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. *Blood* (2024) 144 (Supplement 1): 240.