



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ν. ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ (ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ)»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΜΣ

ΣΤ. ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Λεμφώματα Μανδύα: Επιδημιολογία,
ιστολογική ταξινόμηση, Βιολογία και θεραπευτική προσέγγιση

Όν/μο: ΙΝΤΖΕΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ - ΦΙΛΙΠΠΟΣ

Αρ. μητρώου: 20180815

Ιδιότητα: ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

Επιβλέπων ΜΔΕ: ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΠΗΝΕΛΟΠΗ

ΑΘΗΝΑ 2023

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο:

**Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Π. ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

(Επιβλέπουσα)

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

Ε.ΛΑΚΙΩΤΑΚΗ

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

Θ. ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

.....

Περιεχόμενα

Εισαγωγή.....	3
Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά και Παράγοντες Κινδύνου.....	4
Κλινική εικόνα	6
Παθοφυσιολογία και παθολογοανατομικά Χαρακτηριστικά.....	7
Μοριακά και γενετικά χαρακτηριστικά	16
Σταδιοποίηση και Πρόγνωση	21
Θεραπεία	28
Θεραπεία πρώτης γραμμής	28
Θεραπεία διάσωσης.....	32
Μελλοντικές κατευθύνσεις.....	38
Περίληψη	41
Βιβλιογραφία.....	43

Εισαγωγή

Για μεγάλο χρονικό διάστημα, οι παθολογοανατόμοι γνώριζαν για ένα λέμφωμα από μικρά κύτταρα που, τότε, δεν ταίριαζε σε καμία από τις υπάρχουσες ταξινομήσεις. Οι πρώτες ονομασίες που προτάθηκαν για αυτό το λέμφωμα με διάχυτο πρότυπο ανάπτυξης ήταν μεταξύ του λεμφοκυτταρικού λεμφώματος και του κεντροκυτταρικού λεμφώματος. Το όνομα “λέμφωμα μανδύα” χρησιμοποιούνταν για τα λεμφώματα που εντοπίζονταν σε διογκωμένες ζώνες μανδύα [1-3]. Το λέμφωμα μανδύα (Mantle cell lymphoma MCL) αποτελεί το 3%-10% των περιπτώσεων των μη-Hodgkin λεμφωμάτων και εμφανίζεται συχνότερα στους άντρες. Πέραν της τυπικής του μορφολογίας, το λέμφωμα μανδύα είχε έναν πολύ χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο (CD5+, CD10-, Bcl-2+, Bcl-6-, CD20+), την παρουσία της διαμετάθεσης t(11;14)(q13;q32) καθώς και την έκφραση της κυκλίνης D1. Το 1990 η διαμετάθεση t(11;14) συσχετίστηκε για πρώτη φορά με το ενδιάμεσο λεμφοκυτταρικό λέμφωμα και το κεντροκυτταρικό λέμφωμα. Έτσι το 1991, οι Raffeld και Jaffe πρότειναν για πρώτη φορά τον όρο «λέμφωμα μανδύα» [4,5,6]. Προηγουμένως, τα λεμφώματα από κύτταρα μανδύα λάμβαναν μια ποικιλία ονομάτων με βάση τα τότε υπάρχοντα κριτήρια για την ιστολογική τους ταξινόμηση. Συχνά συγγέονταν με λεμφοκυτταρικό λέμφωμα από μικρά κύτταρα ή τα ονόμαζαν ως διάχυτο μικροκυτταρικό λέμφωμα. Άλλα ονόματα που τους δόθηκαν περιλάμβαναν το λεμφοβλαστικό λέμφωμα, το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα ή θυλακιώδες λέμφωμα. Αρχικές μελέτες σχετικά με την επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για λέμφωμα μανδύα έδειξε κακή έκβαση μετά από τυπική χημειοθεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη (CVP) και κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη (CHOP), με μέση επιβίωση περίπου τα τρία έτη ενώ η μακροχρόνια επιβίωση χωρίς νόσο ήταν σπάνια. Ωστόσο, με την ανάπτυξη του rituximab και σχημάτων ειδικά για αυτό τον τύπο λεμφώματος, το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών αυξήθηκε έως και 58% για 10ετή επιβίωση βάση μελετών [7-9].

Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά και Παράγοντες Κινδύνου

Το λέμφωμα μανδύα αντιπροσωπεύει περίπου το 5 έως 7% όλων των λεμφωμάτων. Στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη, η συχνότητα είναι παρόμοια με αυτή των μη δερματικών, περιφερικών λεμφωμάτων Τ-κυττάρων. Η διάμεση ηλικία των ασθενών είναι μεταξύ 60 και 70 ετών, παρόμοια με εκείνη των ασθενών με λέμφωμα από διάχυτα μεγάλα Β-κύτταρα. Ωστόσο, το ποσοστό εμφάνισης μεταξύ ανδρών και γυναικών έχει άνιση κατανομή (3:1,1), με περίπου το 70% όλων των περιπτώσεων να εμφανίζεται σε άνδρες. Δυστυχώς δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα για τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το λέμφωμα μανδύα, σε αντίθεση με άλλους τύπους non-Hodgkin λεμφωμάτων. Παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη λεμφωμάτων, όπως η ανοσοκαταστολή (ή άλλες διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος), έκθεση σε χημικούς και λοιμώδεις παράγοντες, δεν έχουν, προς το παρόν επιβεβαιωθεί με σαφήνεια ως προδιαθεσικοί παράγοντες για το λέμφωμα μανδύα, με μοναδική εξαίρεση το οικογενειακό ιστορικό [10-13].

Ωστόσο, αν και οι επιλογές θεραπείας που έχουμε στη διάθεσή μας ως νέες μονοθεραπείες για υποτροπιάζον/ανθεκτικό MCL είναι πολλές, δεν υπάρχει κάποιο σαφές πρότυπο φροντίδας στη θεραπεία του λεμφώματος μανδύα στην ΕΕ ή στις ΗΠΑ στις κατευθυντήριες οδηγίες. Υπάρχουν αρκετές διαφορές στις κατευθυντήριες οδηγίες για την επαγωγική θεραπεία και τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήμα μεταξύ των ΗΠΑ και της Ευρώπης. Η χρήση μοριακών παραγόντων μαζί με τη χημειοανοσοθεραπεία μπορεί να είναι κατάλληλη για ορισμένους ασθενείς αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πάντα η τοξικότητα του σχήματος. Οι θεραπείες διαφέρουν ως προς την αποτελεσματικότητα, το προφίλ ανεπιθύμητων παρενεργειών και τον τρόπο χορήγησης, επίσης η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από παράγοντες όπως η φυσική κατάσταση και οι επιθυμίες του ασθενούς. Μια μελέτη που διεξήχθη από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο MCL επιβεβαίωσε ότι η ανάλυση MCL35 που βασίζεται σε πλατφόρμα NanoString είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός βιοδείκτης σε ασθενείς με MCL που προσδιορίζει υποομάδες με διαφορετικά αποτελέσματα μέσω μιας βαθμολογίας βασισμένης στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων [14,15].

Σύμφωνα με το Munich Cancer Registry στη Γερμανία, για την περίοδο 2007-2020, η μέση θνησιμότητα των ασθενών με MCL ήταν 0,7/100.000, N = 249 για τους άντρες ενώ για τις γυναίκες ήταν 0.2/100.000 N = 111. Στη Γαλλία, αποδείχθηκε ότι κατά τη σύγκριση ασθενών με MCL που συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή ήταν καταγεγραμμένοι σε σχετικά πρωτόκολλα, οι ασθενείς από κλινικές δοκιμές ήταν νεότεροι και είχαν λιγότερο προχωρημένο στάδιο έναντι των υπολοίπων. Παρατηρήθηκε υπερβολική θνησιμότητα κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με MCL από τις λίστες πρωτοκόλλων, επιβεβαιώνοντας δυστυχώς την “προκατάληψη” για την επιλογή ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Μια ισπανική μελέτη που συμμετείχαν 177 ασθενείς με λέμφωμα μανδύα με ταυτόχρονη λοίμωξη COVID-19 έδειξε ότι εμφάνισαν συνολική θνησιμότητα 34,5% μετά από διάμεση παρακολούθηση 27 ημερών. Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες του θανάτου ήταν η ενεργός λοίμωξη από COVID-19 και η ηλικία ≥ 70 ετών. Στις ΗΠΑ, για σύγκριση, ήταν 8755 οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με MCL μεταξύ των ετών 2000 και 2013. Τα περιστατικά (περιπτώσεις MCL/100.000 άτομα) αυξήθηκαν από 0,711 το 2000-2006 σε 0,800 την περίοδο 2007-2013 ($p < 0,001$) και η αύξηση αυτή ήταν σημαντική ειδικά μεταξύ των ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών ασθενών ≥ 65 ετών, αλλά όχι μεταξύ ατόμων ηλικίας < 65 ετών [16-19].

Η κατάσταση σε ολόκληρη την Ευρώπη ποικίλλει ευρέως από χώρα σε χώρα όσον αφορά τις εφαρμοζόμενες πολιτικές της κυβέρνησης της κάθε χώρας, την κλινική τυποποίηση, την ευαισθητοποίηση και την εκπαίδευση των πολιτών και του ιατρικού προσωπικού, τις διατάξεις και τις νομοθεσίες για κάλυψη των εξόδων από το κράτος για τις εξετάσεις και τις θεραπείες των ασθενών, αν και οι προκλήσεις που παρουσιάζονται στο λέμφωμα μανδύα είναι σχεδόν παντού παρόμοιες. Υπάρχει σημαντική έλλειψη διαθεσιμότητας σύγχρονων διαγνωστικών τεχνικών—όπως για παράδειγμα της αλληλούχισης του p53 — και νέες θεραπείες που έχουν εγκριθεί από τον EMA, αλλά παραμένουν περιορισμένες, συχνά προσβάσιμες μόνο μέσω κλινικών δοκιμών και η κάλυψη του οικονομικού κόστους για τους ασθενείς για θεραπεία συντήρηση είναι δύσκολο έως ακατόρθωτο να πραγματοποιηθεί σε ορισμένες χώρες της Ε.Ε. Οι προκλήσεις όσον αφορά τις υποδομές περιλαμβάνουν ελλιπή ή απουσία Βιοτραπεζών αίματος και μυελού για ασθενείς με λέμφωμα μανδύα, περιορισμένη διαθεσιμότητα δεδομένων ή πληροφοριών με βάση τον πληθυσμό της κάθε χώρας σχετικά με τα τοπικά πρότυπα θεραπείας και την έκβαση αυτής, και απουσία αξιόπιστων

επικυρωμένων εργαλείων για την αξιολόγηση της νόσου και των μεταλλάξεων της κάθε περίπτωσης [20].

Κλινική εικόνα

Οι περισσότεροι ασθενείς με λέμφωμα μανδύα παρουσιάζουν διάχυτη, ψηλαφητή λεμφαδενοπάθεια, με ή χωρίς συστηματικά συμπτώματα. Τοπική ή εξωλεμφαδενική νόσος υπάρχει σε περίπου το 10% των ασθενών και περισσότερο από το 80% των ασθενών έχουν νόσο σταδίου III ή IV κατά τη διάγνωση. Περίπου το 30% των ασθενών έχουν πυρετό, εφίδρωση ή απώλεια βάρους, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς αναφέρουν κόπωση. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς έχουν βαθμολογία απόδοσης-κατάστασης κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ή 1 (σε κλίμακα από 0 έως 5, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός τόσο μεγαλύτερη και η αναπηρία). Ογκώδης λεμφαδενοπάθεια (δηλαδή, μάζες μέγιστης διαμέτρου ≥ 10 cm) παρατηρείται σε περίπου 25% των ασθενών και λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης. Οι ασθενείς εμφανίζουν πανκυτταροπενία κατά τον αιματολογικό έλεγχο ενώ συχνά μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα Β λεμφωμάτων (π.χ. σπληνομεγαλία κ.α). Επίσης μερικές φορές εμφανίζονται προβλήματα σχετιζόμενα με το νευρικό σύστημα, τα οποία είναι σπάνια στα αρχικά στάδια της νόσου, αλλά συνδέονται με πολύ μικρό χρόνο επιβίωσης του ασθενούς. Το λέμφωμα μανδύα μπορεί να έχει ως χαρακτηριστικό κυκλοφορούντα κύτταρα που αρκετές φορές συγχέονται με εκείνα της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Αυτή η πιθανή σύγχυση επιλύεται εύκολα με την εργαστηριακή μέθοδο «κυτταρομετρία ροής». Τόσο η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία όσο και το λέμφωμα μανδύα είναι CD5+, αλλά το λέμφωμα μανδύα είναι έντονα CD20+, συνήθως CD23- και CD200-. Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία είναι CD20+ (ήπια ένταση), CD23+ και CD200+. Στην ανοσοϊστοχημική χρώση, το λέμφωμα μανδύα είναι αρνητικό για LEF1, ενώ η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία είναι θετική για LEF1, και παρατηρείται διαμετάθεση t(11;14) με FISH σε λέμφωμα μανδύα ενώ η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία εμφανίζει διαγραφή 11q, τρισωμία 12, διαγραφή 13q και διαγραφή 17p. Ασθενείς με κλινικά ήπια μορφή λεμφώματος μανδύα παρουσιάζουν συχνά σπληνομεγαλία, διήθηση του μυελού των

οστών και κυκλοφορούντα κύτταρα χωρίς λεμφαδενοπάθεια και συστηματικά συμπτώματα (εξωλεμφαδενικό λέμφωμα μανδύα). Αυτά τα λεμφώματα μανδύα είναι σπάνια, τυπικά έχουν κάποια μετάλλαξη της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης, και δεν εκφράζουν SOX 11. Συνήθως χαρακτηρίζονται από ήπια κλινική πορεία και συχνά δεν απαιτούν άμεση θεραπεία. Ωστόσο, μπορεί να εξελιχθούν σε συμπτωματική ασθένεια που απαιτεί θεραπεία ή σε επιθετικό λέμφωμα λόγω νέων μεταλλάξεων ή διαγραφής του TP53. Ένα συναντώμενο κλινικό εύρημα του λεμφώματος μανδύα είναι η δημιουργία πολύποδα στη γαστρεντερική οδό. Οι πολύποδες μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε μέρος της γαστρεντερικής οδού, από το στομάχι έως το κόλον, αλλά συχνότερα εμφανίζονται στον τελικό ειλεό και στο κόλον. Η ανίχνευση αυτών γίνεται επειδή οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν ποικίλα γαστρεντερικά συμπτώματα και να προβούν σε εξετάσεις, ή να ανιχνευθούν τυχαία κατά την ενδοσκόπηση. Στην κολonosκόπηση (ή στην ενδοσκόπηση του ανώτερου γαστρεντερικού) εντοπίζονται εκτεταμένοι πολύποδες, και η διάγνωση γίνεται βάση της βιοψίας ενός αφαιρεθέντος πολύποδα. Ακόμη και σε απουσία λεμφοειδούς πολυποδίασης, το λέμφωμα μανδύα επηρεάζει συχνά το γαστρεντερικό σύστημα και με αποτέλεσμα πολλά δείγματα από τυφλές βιοψίες να είναι θετικά [21-24].

Παθοφυσιολογία και παθολογοανατομικά Χαρακτηριστικά

Το MCL είναι ένα νεόπλασμα εξ' ώριμων Β-κυττάρων που προέρχονται από τη ζώνη του μανδύα των λεμφοζιδίων και τυπικά αποτελείται από μικρού έως μεσαίου μεγέθους μονόμορφα κύτταρα που εκφράζουν CD5, SOX11 και κυκλίνη D1. Συνδέεται με αναδιατάξεις της οικογένειας CCND, συνηθέστερα του CCND1. Το MCL συνήθως διηθεί τους λεμφαδένες, αλλά η εξωλεμφαδενική προσβολή είναι επίσης συχνή, ιδιαίτερα του δακτυλίου Waldeyer, του γαστρεντερικού σωλήνα, του σπλήνα και του μυελού των οστών. Η προσβολή του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να παρουσιαστεί με πολυάριθμες πολυποδιδείς βλάβες. Άλλα όργανα που μπορεί να εμπλέκονται περιλαμβάνουν το δέρμα, τους ενδοκρινείς αδένες, τους πνεύμονες και το κεντρικό νευρικό σύστημα, που συνήθως εμφανίζονται ως υποτροπιάζουσα νόσος.

Ιστολογικά, οι “κλασικές” περιπτώσεις λεμφώματος μανδύα αποτελούνται από κύτταρα μικρού έως ενδιάμεσου μεγέθους με ακανόνιστους, με πυρήνες με ακανόνιστο περίγραμμα, πυκνή χρωματίνη και μη διακριτά πηρύνια. Οι κεντροβλάστες και οι ανοσοβλάστες τυπικά απουσιάζουν, διευκολύνοντας έτσι τη διαφοροδιάγνωση από άλλους τύπους λεμφώματος, ιδιαίτερα το λεμφοζιδιακό λέμφωμα. Εκτός από το “κλασικό” λέμφωμα μανδύα, μπορούν να διακριθούν σε πλειόμορφες και βλαστοειδείς παραλλαγές. Το λέμφωμα μανδύα με βλαστοειδή μορφολογία χαρακτηρίζεται από νεοπλασματικά κύτταρα που μοιάζουν με λεμφοβλάστες, με προέχοντες πυρήνες και άφθονες μιτωτικές μορφές και συχνά με υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού, παρουσιάζοντας πιο επιθετική κλινική πορεία [25].

Η κατηγορία των νεοπλασμάτων από κύτταρα μανδύα κατανέμεται σε τρεις υποποικιλίες: In-situ νεόπλασμα μανδύα (ISMCN), λέμφωμα μανδύα και μη λεμφαδενικό λέμφωμα μανδύα (nhMCL). Το in situ νεόπλασμα (ISMCN) είναι σπάνιο και αντιπροσωπεύει έναν αποικισμό ζωνών μανδύα λεμφοζιδίων από B κύτταρα που φέρουν την αναδιάταξη IGH::CCND1 η οποία οδηγεί σε υπερέκφραση της κυκλίνης D1. Το ISMCN είναι τυπικά ένα τυχαίο εύρημα σε λεμφαδένες και σπάνια (<10%) εξελίσσεται σε λέμφωμα μανδύα (MCL). Η διαμετάθεση t(11;14)(q13;q32) που οδηγεί σε αναδιάταξη του IGH::CCND1 είναι το γενετικό χαρακτηριστικό του MCL, που υπάρχει σε $\geq 95\%$ των περιπτώσεων. Περιστασιακά τα κύτταρα του λεμφώματος μανδύα εκφράζουν ισχυρή και διάχυτη πρωτεΐνη κυκλίνης D1 αλλά δεν έχουν την αναδιάταξη CCND1. Σε αυτές τις περιπτώσεις, αναδιατάξεις των ενισχυτών των IGK ή IGL με CCND1 έχουν ως αποτέλεσμα την υπερέκφραση της Cyclin D1. Σπάνιες περιπτώσεις λεμφώματος μανδύα αρνητικού τόσο για την έκφραση της πρωτεΐνης κυκλίνης D1 όσο και για τις αναδιατάξεις CCND1 δείχνουν εναλλακτική ενεργοποίηση κυκλίνης κυρίως με σύντηξη IG-CCND2. Τα τελευταία χρόνια, η διάμεση συνολική επιβίωση ασθενών με λέμφωμα μανδύα έχει βελτιωθεί σημαντικά. Ο εντοπισμός προγνωστικών υποομάδων, όπως το “υψηλού κινδύνου” λέμφωμα μανδύα, αποκτάει ολοένα και μεγαλύτερη σημασία, ειδικά στην κλινική πράξη. Οι ευρέως διαθέσιμοι και καλύτερα καθιερωμένοι βιοδείκτες του λεμφώματος μανδύα υψηλού κινδύνου είναι η κυτταρομορφολογία, ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki67, η ανοσοϊστοχημεία για p53 και η ανάλυση μεταλλάξεων. Το nhMCL χαρακτηρίζεται από συμμετοχή του αίματος, μυελού των οστών και του σπλήνα, αλλά ελάχιστη ή καθόλου λεμφαδενοπάθεια και ως επί το πλείστον ασυμπτωματική κλινική εικόνα. Βιολογικά το nhMCL διαφέρει από το τυπικό λέμφωμα μανδύα, όπως

αποδεικνύεται από την έλλειψη έκφρασης SOX11, το χαμηλό δείκτη πολλαπλασιασμού Kι67 και τη συχνή κρυπτική χρώση για CD5. Επίσης υπάρχουν διαφορές στα γονίδια της μεταβλητής περιοχής της βαριάς αλυσού της ανοσοσφαιρίνης (IGHV), με εντυπωσιακή κυρίαρχη χρήση των γονιδίων IGHV1-8, μαζί με υψηλότερο φορτίο σωματικής υπερμετάλλαξης. Τέλος διαφέρουν και στο πλήθος των γενετικών αλλοιώσεων αλλά και στη σπάνια γονιδιωματική πολυπλοκότητα του ηηMCL, παρά τη συνολική παρόμοια συχνότητα εμφάνισης μεταλλάξεων TP53.

Το ISMCN γενικά εμπλέκει πολυάριθμα λεμφοζίδια στον ίδιο λεμφαδένα. Αν και μπορεί να υπάρχουν άλλες παθολογικές αλλοιώσεις, οι εμπλεκόμενοι λεμφαδένες ή οι εξωλεμφαδενικοί ιστοί συνήθως διατηρούν την ιστολογική αρχιτεκτονική και έχουν αντιδραστική υπερπλασία. Τα εμπλεκόμενα λεμφοζίδια εμφανίζουν φυσιολογική εικόνα ή ελάχιστα διευρυμένη ζώνη μανδύα χωρίς άτυπα κύτταρα. Τα θετικά για κυκλίνη D1 B κύτταρα τυπικά περιορίζονται στην εσωτερική ζώνη του μανδύα, με λίγα κύτταρα στην εξωτερική ζώνη του μανδύα και περιστασιακά κύτταρα στις διαλεμφοζιδιακές περιοχές. Σπάνιες περιπτώσεις εμφανίζουν λεμφοζιδιακό αποικισμό. Φαινοτυπικά, εκτός από την κυκλίνη D1, το ISMCN δείχνει έκφραση δεικτών ran B-κυττάρων (CD19, CD20, CD79a ή PAX5), μαζί με θετικότητα των IgD και BCL2. Είναι πιο συχνά αρνητικό για CD5 και CD43 σε σύγκριση με το κλασικό MCL. Η έκφραση του SOX11 ποικίλει. Το ISMCN πρέπει να διαφοροδιαγνώσκεται από το MCL με πρότυπο μανδύα (MCL-MZGP). Αυτή η διάκριση μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις το MCL-MZGP μπορεί να εμφανίζει εστίες τύπου ISMCN. Η ανίχνευση της αναδιάταξης CCND1 από φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό (FISH) μπορεί να επιβεβαιώσει τα ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα. Επιθυμητά διαγνωστικά κριτήρια είναι η διατήρηση της λεμφικής αρχιτεκτονικής χωρίς επέκταση πέραν της ζώνης του μανδύα, B κύτταρα θετικά στην κυκλίνη D1 τα οποία περιορίζονται κυρίως εντός των ζωνών του μανδύα των λεμφοζιδίων. Η διάγνωση του ISMCN απαιτεί αυστηρή κλινική σταδιοποίηση και προσεκτική παρακολούθηση για τον αποκλεισμό του κλασικού MCL. Τέλος με βάση τον περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων που έχουν παρατηρηθεί, το ISMCN είναι τυπικά μια σταθερή νόσος με ήπια πορεία και ευνοϊκή πρόγνωση. Μόνο σπάνια υπάρχει ανάγκη θεραπείας.

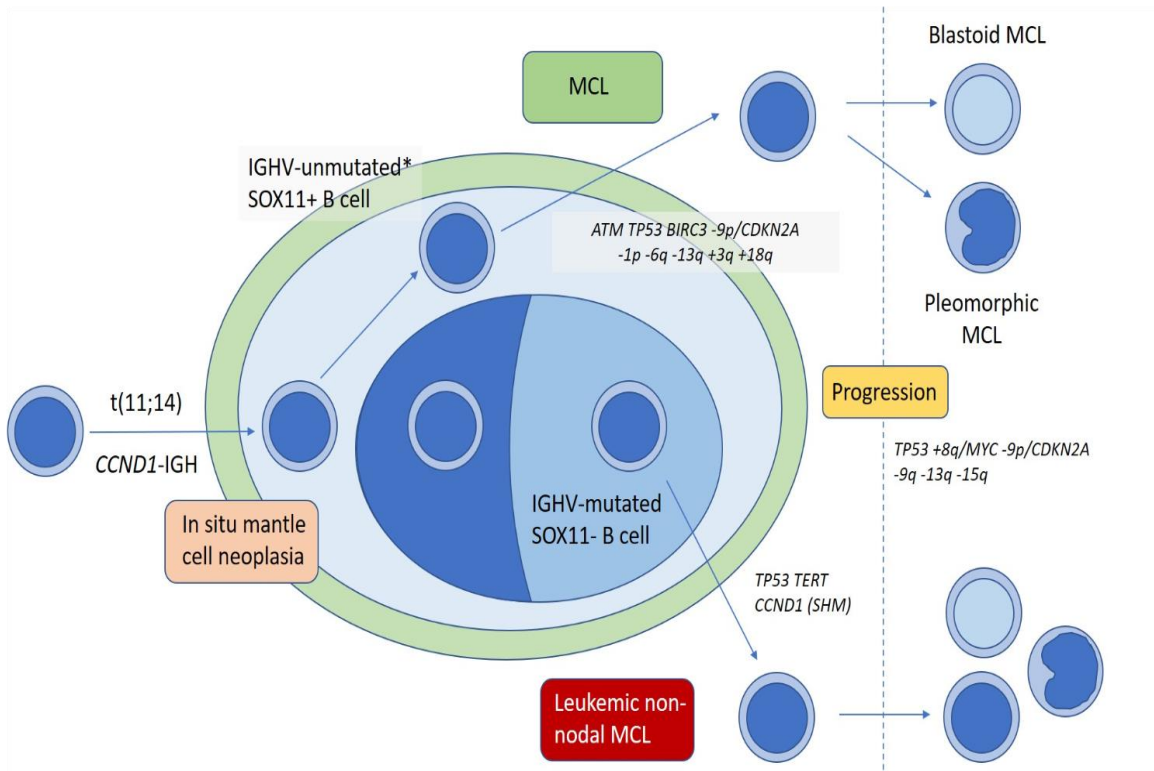
Το ηηMCL χαρακτηρίζεται από νεοπλασματικά κύτταρα με μορφολογικές και ορισμένες ανοσοφαινοτυπικές ομοιότητες με το λέμφωμα μανδύα, αλλά χωρίς ή πολύ λίγες ενδείξεις λεμφαδενοπάθειας και συνήθως με ασυμπτωματική παρουσίαση. Οι πιο

συχνά εμπλεκόμενες θέσεις είναι το περιφερικό αίμα, ο μυελός των οστών και ο σπλήνας, συνήθως με απουσία ή ελάχιστη λεμφαδενοπάθεια. Έχει επίσης αναφερθεί γαστρεντερική συμμετοχή κατά τη διάγνωση. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν τυχαία, σταθερή ή βραδέως αυξανόμενη λεμφοκυττάρωση αλλά όντας ταυτόχρονα ασυμπτωματικοί. Η λεμφαδενική συμμετοχή είναι ελάχιστη ή απουσιάζει τελείως. Η ηλικία κατά τη διάγνωση (δηλαδή τυπικά 6η δεκαετία της ζωής) και η κυριαρχία των ανδρών είναι παρόμοια με αυτή του κλασικού λεμφώματος μανδύα. Η παθογένεση είναι παρόμοια με το κλασικό λέμφωμα μανδύα. Το nhMCL χαρακτηρίζεται από υπερέκφραση της κυκλίνης D1 ως αποτέλεσμα κυρίως της $t(11;14)(q13;q32)$, η οποία αντιπαραθέτει το γονίδιο CCND1 με το γονίδιο IGH. Επιπλέον, τα nhMCL και MCL μοιράζονται παρόμοια, παγκόσμια, προφίλ γονιδιακής έκφρασης. Ωστόσο, το nh-MCL εμφανίζει σημαντικές βιολογικές διαφορές από το MCL. Έχει διακριτά ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά, όπως την έλλειψη έκφρασης SOX11, χαμηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 και συχνή έκφραση του δείκτη DBA.44. Επίσης έχει διακριτά ανοσογενετικά χαρακτηριστικά, που κατηγοριοποιούνται από τις διαφορές στα γονίδια της μεταβλητής περιοχής της βαριάς αλυσού της ανοσοσφαιρίνης (IGHV), με εντυπωσιακή κυρίαρχη χρήση του γονιδίου IGHV1-8, μαζί με ένα σημαντικά υψηλότερο φορτίο σωματικών υπερμεταλλάξεων. Τέλος έχει λιγότερες γενετικές αλλοιώσεις και σπάνια γονιδιωματική πολυπλοκότητα, παρά τη συνολική παρόμοια συχνότητα εμφάνισης μεταλλάξεων TP53. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το μικροπεριβάλλον επηρεάζει την παθογένεση του nh-MCL, διαμορφώνοντας την κλωνική εξέλιξη και, ως εκ τούτου, την κλινική εικόνα και την έκβαση του. Τα επιχρίσματα περιφερικού αίματος δείχνουν ελαφρώς άτυπα μικρού έως μεσαίου μεγέθους λεμφοειδή κύτταρα με υπερχρωματικούς πυρήνες και πυρηνικές σχισμές. Ορισμένες περιπτώσεις καταδεικνύουν μορφολογία μικρών κυττάρων τύπου CLL. Η κυτταρομετρία ροής αποκαλύπτει την παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 11%-76% με χαμηλότερη έκφραση του CD38 σε σύγκριση με κλασικό λέμφωμα μανδύα και έκφραση των CD200 και CD23 σε ένα υποσύνολο κυττάρων, χαρακτηριστικά κοινά με το CLL. Ο μυελός των οστών εμφανίζει διήθηση πάντα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο μυελός είναι νορμοκυτταρικός με τριγραμμένη αιμοποίηση και ελάχιστη ή καθόλου λεμφική συμμετοχή. Η ανοσοϊστοχημεία φέρνει στην επιφάνεια έναν πληθυσμό μικρών λεμφοειδών κυττάρων με διάμεση και/ή ενδοκολποειδική διήθησης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να σχηματίσουν μικρές αθροίσεις ή να

διδυσώσουν ως μεμονωμένα κύτταρα σε χαμηλά ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 1% και 10-20%. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν CD20 και κυκλίνη D1. Η θετικότητα σε CD5 παρατηρείται στις περισσότερες περιπτώσεις με μεταβλητή ένταση. Ωστόσο, έχουν περιγραφεί αρνητικές περιπτώσεις. Η έκφραση SOX11 τείνει να είναι χαμηλή ή αρνητική, ένα σημαντικό χαρακτηριστικό για τη διαφορική διάγνωση του nηMCL από το MCL και για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του nηMCL σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα. Σε περιπτώσεις με σπληνική ή εξωλεμφαδενική προσβολή, τα νεοπλασματικά κύτταρα CD20+/κυκλίνη D1+ παρατηρούνται σε μικρές αθροίσεις ή περιορίζονται στη ζώνη μανδύα δευτερογενών λεμφοζιδίων σε ένα πρότυπο που επικαλύπτεται με ISMCN. Είναι σημαντικό να αποκλειστούν άλλα λεμφώματα εκ μικρών B κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και του λεμφώματος της οριακής ζώνης του σπλήνα. Η ανίχνευση των αναδιατάξεων CCND1 μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διαφορική διάγνωση του nηMCL από άλλους τύπους λευχαιμικών λεμφωμάτων μικρών B κυττάρων, ιδιαίτερα εάν η ανοσοϊστοχημεία για κυκλίνη D1 είναι διφορούμενη. Βασικό διαγνωστικό κριτήριο είναι η τυπική κλινική εικόνα (λεμφοκυττάρωση, ως επί το πλείστον ασυμπτωματική, καθόλου ή ασήμαντη κομβική συμμετοχή), με συνήθως μονόμορφα μικρού έως μεσαίου μεγέθους κύτταρα B-γραμμής (CD20+), όπως και θετική κυκλίνη D1 και/ή ανίχνευση αναδιάταξης CCND1. Η σταδιοποίηση συνιστάται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για το κλασικό λέμφωμα μανδύα. Η κλινική πορεία είναι πιο ευνοϊκή από αυτή του MCL και, επομένως, μερικές φορές αντιμετωπίζεται με μια προσέγγιση «αναμονής και παρακολούθησης» ή με θεραπευτικές προσεγγίσεις που είναι πολύ λιγότερο εντατικές. Μελέτες δείχνουν ότι η διάμεση επιβίωση είναι σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα nηMCL σε σύγκριση με την ομάδα MCL [π.χ. 79 μήνες (εύρος 22-136) στην ομάδα nηMCL έναντι 30 μηνών (10-50) στην ομάδα MCL (P =,0 05)]. Ακόμη και με την παρουσία σπληνομεγαλίας και γαστρεντερικής συμμετοχής, οι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί και δεν χρειάζονται θεραπεία για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ωστόσο, μπορεί να αναπτυχθεί επιθετική νόσος με ταχέως διογκούμενο σπλήνα, λεμφαδενοπάθεια και μορφολογική εξέλιξη σε μια επιθετική παραλλαγή (δηλαδή βλαστοειδείς ή πλειόμορφες παραλλαγές). Η απόκτηση γενετικών βλαβών, όπως οι μεταλλάξεις του TP53, μπορεί να σχετίζεται με μια τόσο επιθετική κλινική πορεία. Το επιθετικό nηMCL ανταποκρίνεται ελάχιστα στην τυπική χημειοθεραπεία. Η

ανοσοθεραπεία και οι στοχευμένοι παράγοντες μπορεί να έχουν ρόλο στη βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος [26].

Εικόνα 1: Απεικόνιση των τριών υποποικιλιών [26]



Η διάγνωση του λεμφώματος μανδύα μπορεί να τεθεί από ειδικούς παθολογοανατόμους. Σε μια μελέτη που χρησιμοποίησε μόνο μορφολογικά χαρακτηριστικά και ανοσοφαινότυπο για τη διάγνωση, η αναπαραγωγικότητα ήταν κοντά στο 87%, όμοια με εκείνη για τα διάχυτα από μεγάλα Β-κύτταρα λεμφώματα, τα λεμφώματα οριακής ζώνης καθώς και τα λεμφοκυτταρικά λεμφώματα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μικρού έως μεσαίου μεγέθους λεμφοκύτταρα με λιγιστό κυτταρόπλασμα, πυκνά διατεταγμένη χρωματίνη, δυσδιάκριτο πυρήνα και προεξέχουσες πυρηνικές

σχισμές. Το πρότυπο ανάπτυξης του λεμφώματος του μανδύα μπορεί να είναι διάχυτο ή οζώδες (αν και είναι πιο ασαφές και λιγότερο διακριτό από εκείνο του λεμφοζιδιακού λεμφώματος). Επίσης εμφανίζεται επέκταση των ζωνών του μανδύα, και *in situ* νεοπλασία των κυττάρων του μανδύα (τυπικά κύτταρα με τη διαμετάθεση t(11;14), διάσπαρτα στη ζώνη του μανδύα των κατά τα άλλα φυσιολογικής εμφάνισης λεμφαδένων). Κυτταρολογικοί υποτύποι περιλαμβάνουν το βλαστοειδή υπότυπο (μεγάλα κύτταρα, λεπτή χρωματίνη, και υψηλό μιτωτικό ρυθμό), και τον πλειόμορφο υπότυπο (κύτταρα που ποικίλλουν σε μέγεθος, με τα περισσότερα να είναι μεγάλα, με πολύ αχνά χρωννύμενο κυτταρόπλασμα, στρογγυλούς ακανόνιστους πυρήνες και προβάλλονται πυρήνια). Το βλαστοειδές και πλειομορφικό πρότυπο είναι συνήθως πιο επιθετικά [27,28].

Πίνακας 1: Μορφολογικοί υπότυποι [26]

Βλαστοειδής	Τα κύτταρα θυμίζουν λεμφοβλάστες (πρόδρομα κύτταρα) με στρογγυλό πυρήνα και λεπτή χρωματίνη, με ευκρινές πυρήνιο και λεπτή άλω κυτταροπλάσματος.
Πλειόμορφος	Τα κύτταρα είναι διαφόρων μεγεθών αλλά κυρίως μεγάλα με ακανόνιστο πυρήνα, εμφανή πυρήνιο και συχνά αχνά χρωννύμενο κυτταρόπλασμα.
Από μικρά κύτταρα	Μικρά κύτταρα με έντονη χρωματίνη, στρογγυλό πυρήνα και λεπτή άλω κυτταροπλάσματος τύπου χρόνια λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Απουσία παραανοσοβλαστών.
Τύπου οριακής ζώνης	Μεσαίου μεγέθους κύτταρα με άφθονο αχνά χρωννύμενο κυτταρόπλασμα τύπου οριακής ζώνης και μονοκυτταρικά Β κύτταρα

Το λέμφωμα του μανδύα εκφράζει δείκτες pan B-κυττάρων (CD19, CD20, CD22, CD79a). Η ένταση της έκφρασης ανοσοσφαιρίνης (IgM/IgD και λάμδα > κάππα) είναι μέτρια έως ισχυρή όπως ανιχνεύεται με κυτταρομετρία ροής. Τα CD5, FMC7 και CD43 είναι συνήθως θετικά, ενώ η έκφραση του CD10 ή του BCL6 είναι σπάνια, αλλά πιο συχνά εμφανίζεται σε επιθετικές παραλλαγές. Το CD23 είναι ασθενώς θετικό με κυτταρομετρία ροής σε περίπου 10% των περιπτώσεων. Το CD23 επισημαίνει επίσης τα δενδριτικά κύτταρα των λεμφοζιδίων εντός του περιβάλλοντος του λεμφώματος. Η απουσία έκφρασης CD200 στην κυτταρομετρία ροής είναι χρήσιμη στη διάκριση του MCL από τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL). Η έκφραση της κυκλίνης D1

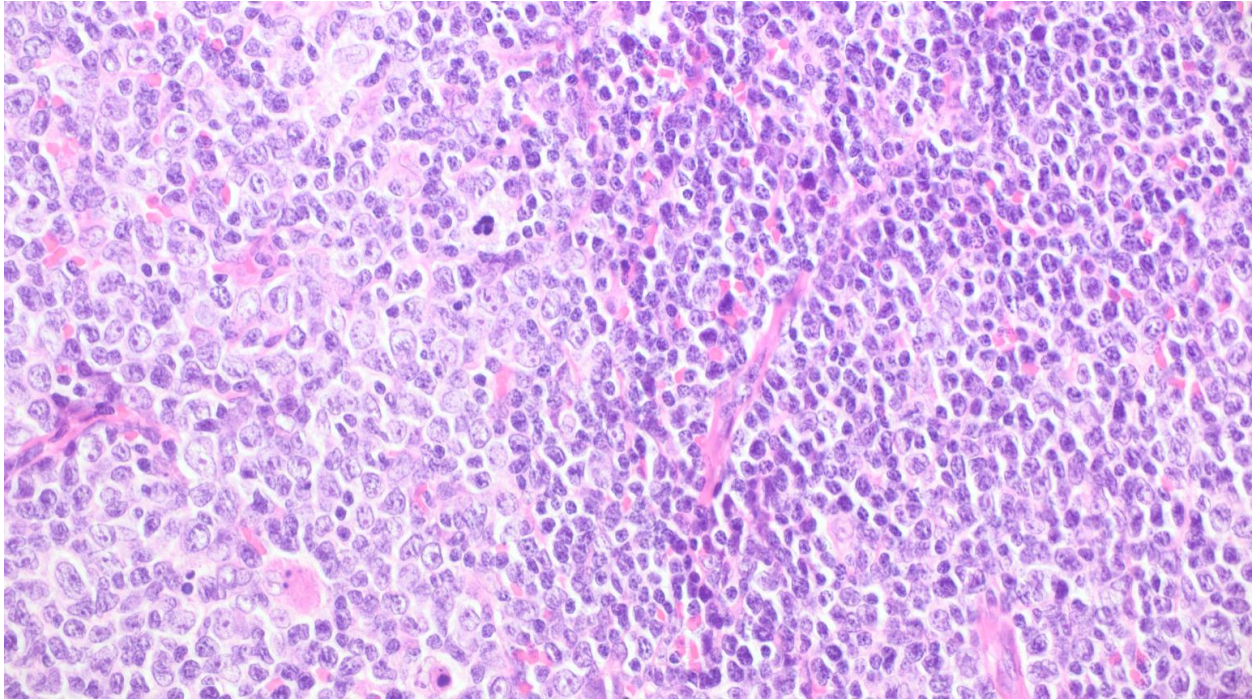
ανιχνεύεται σε >95% των MCL λόγω αναδιατάξεων του CCND1. Το SOX11 είναι ανιχνεύσιμο σε >90% των MCL και βοηθά στον εντοπισμό του αρνητικού για CD5 ή κυκλίνη D1 λεμφώματος μανδύα. Ωστόσο, το SOX11 δεν είναι ειδικό για το MCL και μπορεί να εκφραστεί σε άλλα λεμφοειδή νεοπλασμάτα, όπως λεμφοβλαστικό λέμφωμα, λέμφωμα Burkitt και λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων. Αξίζει να σημειωθεί ότι το SOX11 είναι συχνά αρνητικό στο λευχαιμικό ηη-MCL. Η έκφραση των δεικτών που βρίσκονται συνήθως στη CLL είναι σπάνια, με το δείκτη LEF1 πιο πιθανό να παρατηρηθεί σε βλαστοειδή ή πλειόμορφο MCL και το CD200 σε λευχαιμικό ηη-MCL. Το αρνητικό ανοσοϊστοχημικά για κυκλίνη D1 λέμφωμα μανδύα εμφανίζει απουσία CCND1. Περίπου οι μισές περιπτώσεις φέρουν αναδιατάξεις του CCND2 και οι υπόλοιπες περιπτώσεις έχουν άλλες γενετικές αλλοιώσεις που οδηγούν σε έκφραση της κυκλίνης D2 ή της κυκλίνης D3. Σε αντίθεση με την κυκλίνη D1, η κυκλίνη D2 και D3 εκφράζονται σε φυσιολογικά λεμφοκύτταρα και, ως εκ τούτου, παρατηρούνται επίσης σε άλλα λεμφώματα εκ μικρών B-κυττάρων που προέρχονται από λεμφοκύτταρα αντίστοιχων αναπτυξιακών σταδίων. Η έκφραση CD5, SOX11 και p27 είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό λεμφώματος μανδύα αρνητικού για κυκλίνη D1. Σπάνιες περιπτώσεις λεμφώματος μανδύα στερούνται ανοσοαντιδραστικότητας της κυκλίνης D1 παρά την παρουσία αναδιατάξεων CCND1 λόγω μεταλλάξεων στο mRNA του CCND1 ή λόγω του πρόωρου τερματισμού της πρωτεΐνης.

Με βάση μόνο την κυτταρομορφολογία, η διάκριση του MCL από άλλους τύπους λεμφωμάτων εκ μικρών β κυττάρων είναι πολύ δύσκολη χωρίς βοηθητικές εξετάσεις. Τα κυτταρολογικά δείγματα δείχνουν τυπικά μονόμορφο πληθυσμό λεμφοειδών κυττάρων που είναι ελαφρώς μεγαλύτερα με πιο αραιοχρωματική χρωματίνη από τα μη νεοπλασματικά μικρά λεμφοκύτταρα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν συχνά ελαφρώς έως εμφανώς ακανόνιστους πυρήνες, αν και ορισμένες περιπτώσεις MCL χαρακτηρίζονται από κύτταρα με στρογγυλούς πυρήνες. Τα πυρήνια είναι συνήθως (αλλά όχι πάντα) δυσδιάκριτα. Η βλαστοειδής παραλλαγή του MCL χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερους πυρήνες με λεπτή χρωματίνη, ενώ η πλειόμορφη παραλλαγή παρουσιάζει μεγάλα κύτταρα με ακανόνιστους πυρήνες. Η βιοψία αναρρόφησης διά λεπτής βελόνης (FNA) μπορεί να είναι μια χρήσιμη τεχνική για τη διάγνωση του MCL, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, όταν συνδυάζεται με ανοσοφαινοτυπική ανάλυση κυτταρομετρίας ροής, ιδιαίτερα όταν διατίθεται κύβος παραφίνης για ανοσοϊστοχημεία. Η αξιολόγηση με FISH για την ανίχνευση αναδιάταξης CCND1 μπορεί επίσης να είναι

χρήσιμη για τη διάγνωση. Η FNA είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση του υποτροπιάζοντος MCL [26].

Το κακόηθες κύτταρο που συναντάμε στο λέμφωμα μανδύα είναι πιο συχνά ένα B κύτταρο σε στάδιο προ του βλαστικού κέντρου με κλωνικά αναδιαταγμένα γονίδια ανοσοσφαιρίνης που είναι σε μεγάλο βαθμό μη μεταλλαγμένα. Ένα υποσύνολο φέρουν μεταλλαγμένα γονίδια βαριάς αλυσίδας, υποδηλώνοντας μια προέλευση εκ του βλαστικού κέντρου ή μετά το βλαστικό κέντρο. Η μετάλλαξη του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας δεν είναι τυχαία, θέτοντας το ερώτημα αν τα αρχικά συμβάντα στη λεμφωματογένεση είναι αντιγονο-καθοδηγούμενα. Οι λάμδα ελαφριές αλυσίδες είναι πιο συχνά αναδιατάγμένες έναντι των κάππα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εκφράζουν IgM και IgD στην επιφάνεια, καθώς και CD5, χαρακτηριστικά όμοια με τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Τα κύτταρα είναι αρνητικά για CD10 και Bcl-6 και συνήθως δεν εκφράζουν CD23. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, τα κύτταρα του όγκου υπερεκφράζουν την κυκλίνη D1 (μια ρυθμιστική πρωτεΐνη του κυτταρικού κύκλου που οδηγεί τα κύτταρα από τη G1 φάση στη φάση S), SOX11 (ένας μεταγραφικός παράγοντας που δεν εκφράζεται κανονικά στα B κύτταρα και επηρεάζει την έκφραση πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στην κυτταρική επιβίωση) και Bcl-2 (μια πρωτεΐνη κατά της απόπτωσης). Αυτές οι αλλαγές τείνουν να προάγουν την επιβίωση των κυττάρων καθώς και τον πολλαπλασιασμό τους, αν και ο ακριβής μηχανισμός της εξαλλαγής του κυττάρου και της πολλαπλασιαστικής αυτονομίας του δεν είναι γνωστός. Το μικρό ποσοστό των κυττάρων όγκου που εκφράζουν Ki-67 (ένας δείκτης για ενεργώς πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα) ποικίλλει για κάθε ασθενή και συσχετίζεται με την επιθετικότητα του λεμφώματος [29].

Εικόνα 2: Λέμφωμα μανδύα με πολλαπλό πρότυπο (κλασικά και πλειόμορφα κύτταρα)
[26]



Μοριακά και γενετικά χαρακτηριστικά

Η διαμετάθεση $t(11;14)(q13;q32)$, η οποία είναι συχνή, τοποθετεί την κυκλίνη D1 υπό τον, μεταγραφικό έλεγχο του γονιδίου της βαριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης, το οποίο είναι πάντα ενεργό στα ώριμα B κύτταρα. Ένας μεγάλος αριθμός άλλων γενετικών αλλαγών αναφέρεται σε ένα μεγάλο κλάσμα περιπτώσεων. Μεταξύ των πιο σημαντικών εξ' αυτών είναι απώλειες σε γονίδια που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό, όπως π.χ TP53, CDKN2A (κωδικοποίηση του p16, το οποίο κανονικά αναστέλλει την κυκλίνη D1), και το ATM. Έχουμε επίσης συχνά ενίσχυση σε γονίδια που προάγουν τον πολλαπλασιασμό, όπως το MYC και NOTCH. Η συνάθροιση των μεταλλάξεων που προάγουν τον πολλαπλασιασμό επηρεάζει την πορεία της νόσου και την ανταπόκριση της στη θεραπεία. Σε σπάνιες περιπτώσεις λεμφώματος μανδύα, η κυκλίνη D1 δεν εκφράζεται. Συχνά αυτοί οι όγκοι εκφράζουν κυκλίνη D2, D3, ή E, λόγω άλλων σπανιότερων χρωμοσωμικών διαμεταθέσεων. Οι όγκοι αυτοί γενικά εκφράζουν και SOX 11. Η πορεία του κυκλίνη D1-αρνητικού λεμφώματος μανδύα δεν φαίνεται να διαφέρει από εκείνη του θετικού στην κυκλίνη D1 λεμφώματος μανδύα [29].

Η ανάπτυξη του λεμφώματος μανδύα είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης παθογενετικής αλληλεπίδρασης μεταξύ κυτταρικών και μικροπεριβαλλοντικών διεργασιών. Το γενετικό χαρακτηριστικό του λεμφώματος μανδύα που θεωρείται και το κύριο ογκογόνο γεγονός στην παθογένεση είναι η διαμετάθεση t(11;14)(q13;q32). Αυτή η διαμετάθεση έχει ως αποτέλεσμα την υπερέκφραση της κυκλίνης D1 (CCND1) και την απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου στη φάση μετάβασης G1-S. Το λέμφωμα μανδύα που είναι CCND1-αρνητικό συνήθως φέρει αναδιατάξεις των CCND2/CCND3 με τα γονίδια των ανοσοσφαιρινών, συμπεριλαμβανομένου ενός μηχανισμού που εκμεταλλεύεται την ενίσχυση των IGK/L. Αυτές οι περιπτώσεις CCND1 αρνητικές, CCND2/CCND3 θετικές είναι παρόμοιες με τα θετικά CCND1 λεμφώματα μανδύα στην εμφάνιση θετικότητας στο SOX11 και έχουν παρόμοιο γονιδιωματικό προφίλ και κλινική πορεία. Ένα υποσύνολο CCND1 /D2 /D3 λεμφωμάτων μανδύα με επιθετικά χαρακτηριστικά έχει δυσρύθμιση του CCN E [30,31].

Ο μεταγραφικός παράγοντας SOX11 υπερεκφράζεται σε >90% των περιπτώσεων των λεμφωμάτων μανδύα, ενώ μια λευχαιμική μη λεμφαδενική παραλλαγή, που μοιάζει με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), στερείται έκφρασης του SOX11 και συνδέεται με μια πιο ήπια πορεία. Επομένως, η έκφραση του SOX11 έχει γίνει ένας σημαντικός διαγνωστικός δείκτης για τη διάκριση μεταξύ δύο διαφορετικών κλινικοβιολογικών υπότυπων αυτού του λεμφώματος. Η ανώμαλη έκφραση του SOX11 επηρεάζει τη βιολογία του λεμφώματος μανδύα με πολλούς διαφορετικούς τρόπους συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της σηματοδότησης του υποδοχέα B-κυττάρων (BCR), της μεταγραφικής ρύθμισης του BCL6, της ρύθμισης της έκφρασης του PAX5 και της πρωτεΐνης BLIMP1 από τα B-λεμφοκύτταρα, προάγοντας την αλλαγή από ένα ώριμο B κύτταρο στο αρχικό πλασματοκυτταρικής διαφοροποίησης κύτταρο καθώς και την επαγωγή της αγγειογένεσης του όγκου μέσω της μεταγραφικής ρύθμισης του PDGFA. Η έκφραση SOX11 αποδείχθηκε ότι είναι προγνωστικά σχετική σε μια υποομάδα ασθενών με λευχαιμική, μη λεμφαδενική κλινική εικόνα, προσδιορίζοντας ένα ευνοϊκό αποτέλεσμα σε ασθενείς με αρνητικό SOX11 και μεταλλαγμένο IGHV [32].

Η ενεργοποίηση του BCR και ο καταρράκτης του ανάλογου μονοπατιού σηματοδότησης διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Ενεργοποιημένη σηματοδότηση BCR επάγει το σχηματισμό του συμπλέγματος σηματοδοτικού (signalosome) που οδηγεί σε ενεργοποίηση βασικών μονοπατιών

από μόρια τελεστές, όπως π.χ Bruton τυροσινοκινάση (BTK), φωσφολιπάση C-c2 (PLC-c2), πρωτεϊνική κινάση C (PKC) και τη λεγόμενη «CBM» κασπάση, το σύμπλοκο (CARD11)–BCL10, του πυρηνικού παράγοντα κάππα Β (NFκΒ), 3-κινάση της φωσφοϊνοσιτιδόλης (PI3K), την πρωτεϊνική κινάση Β (AKT), και του στόχου της ραπαμυκίνης των θηλαστικών (mTOR) μεταξύ άλλων [33].

Η καλύτερη κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών έναρξης και εξέλιξης της νόσου καθώς και της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης των μορίων που εμπλέκονται στη σηματοδότηση BCR μας έχουν οδηγήσει στην ανίχνευση πολλαπλών μορίων ως πιθανούς στόχους φαρμάκων που μπορούν να ληφθούν ως θεραπεία για το λέμφωμα μανδύα και έχουν ήδη ανοίξει το δρόμο για την ανάπτυξη και την κλινική εισαγωγή εναλλακτικών ουσιών στοχευμένης θεραπείας όπως το temsirolimus, το ibrutinib, το lenalidomide και το bortezomib [32,33].

Επιπλέον, το γονιδιωματικό προφίλ αποκάλυψε μεγάλο αριθμό δευτερογενών γενετικών αλλοιώσεων και συχνά επαναλαμβανομένων μεταλλάξεων που επηρεάζουν τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, την απόκριση σε βλάβες του DNA (DDR) και μονοπάτια απόπτωσης που συμβάλλουν στην παθογένεση και επιθετικότητα του λεμφώματος μανδύα. Το λέμφωμα μανδύα έχει ένα από τα υψηλότερα επίπεδα γονιδιωματικής αστάθειας μεταξύ των λεμφοειδών νεοπλασμάτων. Αυτές οι γενετικές ανωμαλίες περιλαμβάνουν απώλειες των 1p22-p13, 6q, 9p21/CDKN2A, 9q22-q31, 11q22-q23/ATM, 13q14/ RB1, 13q33-q34, 10q21.1, 15q14-q21.1 και 17p/TP53 και προσθήκες στα 3q25-q29 και 7p. Η πιο επιθετική μορφή του κλασικού λεμφώματος μανδύα, σε σύγκριση με το μη λεμφαδενικό λέμφωμα μανδύα, φάνηκε ότι σχετίζεται με μεγαλύτερο αριθμό οδηγών γενετικών αλλοιώσεων, ιδιαίτερα αλλοιώσεων αντιγραφής [34].

Τα τελευταία χρόνια, η αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS) φτάνει όλο ένα και πιο κοντά στην ανακάλυψη του γενετικού υποβάθρου του λεμφώματος μανδύα και έχει οδηγήσει στον εντοπισμό πολυάριθμων επαναλαμβανομένων σωματικών μεταλλάξεων, συμπεριλαμβανομένων γονιδίων που εμπλέκονται σε μονοπάτια γονιδιοτοξικού στρες [ataxia-telangiectasia mutant (ATM), TP53, CDKN2A], επιγενετικών ρυθμιστών (WHSC1), (KMT2D), (MEF2B), KMT2C, SWI/SNF, (SMARCA4)] και γονιδίων που ρυθμίζουν την ομοίωση των κυττάρων, την κυτταρική ανάπτυξη και τον κυτταρικό

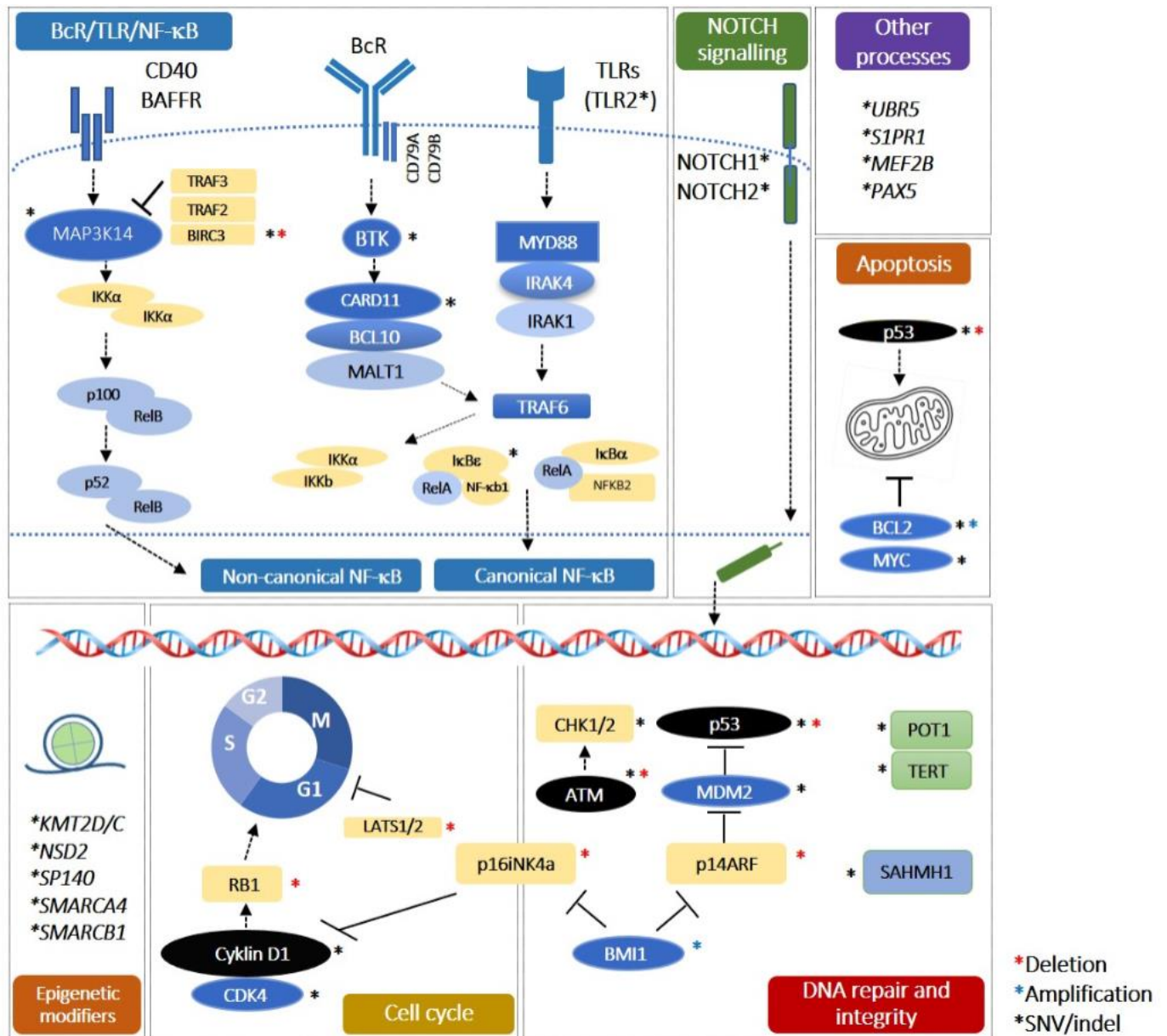
θάνατο [CCND1, TP53, CDKN2A, BIRC3, CARD11, παράγοντας που σχετίζεται με τον υποδοχέα νέκρωσης όγκου (TNF). (TRAF2), RB1, (POT1), NOTCH1/2].

Πρόσφατα, εντοπίστηκαν νέα γονίδια που εμπλέκονται σε διαφορετικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την παθογένεση του λεμφώματος μανδύα, όπως στο μηχανισμό σχετιζόμενο με τον κυτταρικό κύκλο (CDKN1B), σε μηχανισμούς σχετικά με την αντιγραφή του DNA και το DDR [S-αδενοσυλομεθειονίνη (SAM) και περιοχή HD που περιέχει τον τριφωσφορικό δεοξυνουκλεοζίτη τριφωσφοϋδρολάση (SAMHD1)], σχετιζόμενο με την επεξεργασία του RNA [ετερογενής πυρηνική ριβονουκλεοπρωτεΐνη H1 (HNRNP1)], καθώς και με το μηχανισμό τροποποίησης της χρωματίνης (SMARCB1). Μεταξύ αυτών των γονιδίων, το γονίδιο ATM είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο στα πρόσφατα διαγνωσμένα λεμφώματα μανδύα. Σε μια μετα-ανάλυση, το ATM (DDR) είχε το υψηλότερο ποσοστό μετάλλαξης στην αρχική εμφάνιση της νόσου (43,5%) και μετά από υποτροπή/εξέλιξη της νόσου (57,6%). Οι ανωμαλίες του ATM διευκολύνουν τη γονιδιωματική αστάθεια στα κύτταρα του λεμφώματος μέσω της μειωμένης ανταπόκρισης για επιδιόρθωση των βλαβών του DNA. Τα PI3K και mTOR είναι σημαντικοί στόχοι αυτού του σηματοδοτικού μονοπατιού. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο δεν συσχετίστηκαν με διαφορετική κλινική έκβαση σε σύγκριση με ασθενείς με μη μεταλλαγμένο ATM. Περαιτέρω υποτροπιάζουσες σωματικές μεταλλάξεις με υψηλά ποσοστά μετάλλαξης ανιχνεύθηκαν στα TP53 (26,8%), RB1 (24,3%), CDKN2A (23,9%) και CCND1 (20,2%). Ωστόσο, εκτός από το TP53, η λειτουργική συνάφεια των περισσότερων μεταλλάξεων είναι επί του παρόντος ασαφής και υπό περαιτέρω διερεύνηση [34,35].

Μια μελέτη πραγματοποίησε μια ανάλυση αλληλούχισης ολόκληρου του εξονιώματος (exome) 152 πρωτογενών δειγμάτων που προέρχονταν από 134 ασθενείς με λέμφωμα μανδύα, συμπεριλαμβανομένων 16 ασθενών από τους οποίους δείγματα λήφθηκαν σε πολλαπλά χρονικά σημεία σε και matched RNA-Seq data από 48 ασθενείς. Ταξινόμησαν το λέμφωμα μανδύα σε 4 ισχυρές ομάδες (C1-C4). Το C1 παρουσίαζε μεταλλάξεις στα γονίδια της μεταβλητής περιοχής της βαριάς αλυσού της ανοσοσφαιρίνης (IGHV), μετάλλαξη CCND1, amp(11q13) και σηματοδότηση ενεργού υποδοχέα B κυττάρων (BCR). Το C2 είχε εξτρά μεταλλάξεις del(11q)/ATM καθώς και αναρροϊκή ρύθμιση των μονοπατιών επιδιόρθωσης NF-κB και DNA. Το C3 χαρακτηρίστηκε από μεταλλάξεις στα SP140, NOTCH1 και NSD2, με μείωση της σηματοδότησης BCR και MYC. Το C4 περιλάμβανε μεταλλάξεις del(17p)/TP53, del(13q)

και del(9p) και ενεργή οδό MYC και μοριακές υπογραφές υπερπολλαπλασιασμού. Οι ασθενείς σε αυτές τις 4 ομάδες είχαν διακριτά αποτελέσματα (τα ποσοστά συνολικής 5ετούς επιβίωσης [OS] για το C1-C4 ήταν 100%, 56,7%, 48,7% και 14,2% αντίστοιχα). Κατασκεύασαν επίσης ένα διάγραμμα με τη χρονική σειρά των γενετικών συμβάντων και μελέτησαν την κλωνική εξέλιξη 16 ασθενών πριν από τη θεραπεία και κατά την εξέλιξη/υποτροπή. Έντεκα από αυτά τα δείγματα έδειξαν δραστική κλωνική εξέλιξη που συνδέθηκε με λιγότερη επιβίωση, ενώ τα λοιπά δείγματα έδειξαν μέτρια ή καθόλου εξέλιξη [36].

Εικόνα 3: Εμπλεκόμενα μοριακά μονοπάτια στο λέμφωμα μανδύα [26]



Σταδιοποίηση και Πρόγνωση

Το λέμφωμα μανδύα σταδιοποιείται με τη χρήση είτε της ταξινόμησης Ann Arbor είτε της ταξινόμησης Lugano. Τις περισσότερες φορές που οι ασθενείς εξετάζονται με τη μέθοδο PET, τουλάχιστον το 80% των ασθενών έχει στάδιο III ή IV κατά τη διάγνωση. Βιοψία του μυελού των οστών καθώς και τυχαίες βιοψίες του γαστρεντερικού σωλήνα, συνήθως, αυξάνουν το ποσοστό των ασθενών με νόσο σταδίου IV. Στο τέλος της προγραμματισμένης θεραπείας, η τελική σταδιοποίηση πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν στο αρχικό στάδιο καθώς και μια νέα βιοψία μυελού των οστών, εάν δεν είχε πραγματοποιηθεί αρχικά. Ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (IPI) είναι προγνωστικό της έκβασης του λεμφώματος μανδύα. Το MIPI έχει αναπτυχθεί και αναφέρεται ειδικά για το λέμφωμα μανδύα. Προβλέπει την έκβαση και ταξινομεί την πρόγνωση ως καλύτερη, ενδιάμεση ή χειρότερη. Αυτοί οι δείκτες χρησιμοποιούνται μερικές φορές στη λήψη αποφάσεων για τη επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την ένταξη των ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Τα υπάρχοντα προγνωστικά συστήματα εξελίσσονται συνεχώς χάριν στη δημιουργία νέων θεραπευτικών σχημάτων. Η ποσοτική μέτρηση κυκλοφορούντος DNA του όγκου και ο ρυθμός κάθαρσής του, καθώς και μελέτες μέτρησης υπολειπόμενης ασθένειας μετά τη θεραπεία, μπορούν να επιτρέψουν την ταυτοποίηση των ασθενών με ιδιαίτερα καλή ή κακή πρόγνωση [37-39].

Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες ανεξάρτητα από τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι ο ρυθμός πολλαπλασιασμού (Ki67) και η έκφραση του p53. Υψηλό p53 και Ki-67 >30%, μαζί με βλαστοειδή μορφολογία, ορίζουν μια βιολογική συμπεριφορά του λεμφώματος ως υψηλού κινδύνου με σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής και μικρότερο ποσοστό ολικής επιβίωσης (OS). Σε κλινικό πλαίσιο, ο ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός της έκφρασης Ki-67, μιας πρωτεΐνης που σχετίζεται με τον κυτταρικό κύκλο, έχει επιβεβαιωθεί ως αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης και είναι, σε συνδυασμό με το MIPI (MIPI-c) ένα ιδιαίτερα συνιστώμενο εργαλείο για την εκτίμηση του προφίλ κινδύνου και για τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου (Ki-67 >30%) που μπορεί να πληρούν τις προϋποθέσεις για μια πιο επιθετική θεραπευτική προσέγγιση. Επιπλέον, ένα γονίδιο σχετιζόμενο με τον

κυτταρικό πολλαπλασιασμό (βάση της μελέτης MCL35) έχει εντοπιστεί και επικυρωθεί ως διαγνωστικό μέσο που διαχωρίζει τα υποσύνολα των ασθενών όπου ο μέσος όρος επιβίωσης διαφέρει κατά >5 έτη μέσα από τις κλινικές δοκιμές MCL Younger (NCT00209222) και MCL Elderly (NCT00209209) του European MCL Network. Πρόσφατα, το προφίλ γονιδιακής έκφρασης στα πλαίσια της κλινικής δοκιμής MCL-0208 από τη Fondazione Italiana Linfomi έφερε στο προσκήνιο άλλα 6 γονίδια σχετιζόμενα με το λέμφωμα μανδύα AKT3, BCL2, BTK, CD79B, PIK3CD και SYK που σχετίζονται με το BCR μονοπάτι σε ένα υποσύνολο ασθενών με MCL με μικρότερη περίοδο χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) μετά από θεραπεία με rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine και prednisone (R-CHOP), ακολουθούμενη από υψηλή δόση cytarabine και ASCT. Ωστόσο, σε κυτταρικές σειρές λεμφώματος μανδύα, αυτή η υποψία εμπλοκής των γονιδίων αυτών αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με υψηλότερη ευαισθησία στη θεραπεία με ibrutinib [40-42].

Μερικές από τις πολυάριθμες επανεμφανιζόμενες γενετικές βλάβες που παρατηρήθηκαν στο λέμφωμα μανδύα ταυτοποιήθηκαν και επιβεβαιώθηκαν ότι σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση για τους ασθενείς. Διαγραφές του 17p13 ή μεταλλάξεις του TP53, καθώς και διαγραφές του CDKN2A γονιδίου, αναφέρθηκαν ότι σχετίζονται με χειρότερη κλινική έκβαση στην πλειονότητα των μελετών. Παρά τη εξέλιξη των τελευταίων ετών στις ανοσοχημειοθεραπεία, ειδικότερα με υψηλές δόσεις cytarabine και ASCT, νεότεροι ασθενείς με λέμφωμα μανδύα θετικοί σε διαγραφές του γονιδίου CDKN2A (p16) και TP53 έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση, όπως καταγράφηκε και αναφέρθηκε στην κλινική μελέτη European MCL Clinical Trial και αργότερα επιβεβαιώθηκε από τις κλινικές μελέτες Nordic MCL2 και MCL3. Επιπρόσθετα, ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια NOTCH και KMT2D έχουν επίσης συσχετιστεί με δυσμενέστερη πρόγνωση. Μια πρόσφατη μελέτη επιβεβαίωσε την προγνωστική επίδραση των μεταλλάξεων στο TP53 και NOTCH1, με σημαντικά μικρότερο μέσο όρο επιβίωσης για ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη ανοσοχημειοθεραπεία μαζί με R-CHOP. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις στο NOTCH2 και το KMT2D δεν επηρέασαν τα ποσοστά επιβίωσης. Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση του CDKN2A, TP53 και NOTCH1 στις δοκιμές MCL2 και MCL3, μόνο οι μεταλλάξεις του TP53 διατήρησαν προγνωστικό αντίκτυπο για το ποσοστό επιβίωσης (διάμεσος, 1-8 έναντι 12-7 ετών). Επιπλέον, οι μεταλλάξεις του TP53 συσχετίστηκαν σημαντικά με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 (>30%), μορφολογία βλαστοειδούς μανδύα, βαθμολογία υψηλού κινδύνου στο MIPI

και κατώτερες ανταποκρίσεις και στις δύο θεραπείες (επαγωγής και χημειοθεραπείας υψηλής δόσης) [43].

Πρόσφατα, μια άλλη μελέτη επιβεβαίωσε τον προγνωστικό αντίκτυπο των μεταλλάξεων στο γονίδιο TP53 και NOTCH1 με σημαντικά μικρότερη συνολική επιβίωση για ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη ανοσοχημειοθεραπεία μαζί με R-CHOP. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις στο NOTCH2 και το KMT2D δεν επηρέασαν τα ποσοστά επιβίωσης [44].

Άλλες γενετικές βλάβες που έχουν συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολών του πρωτο-ογκογονιδίου MYC (MYC), που πρόσφατα αποδείχθηκε ότι προσθέτουν περαιτέρω προγνωστικές πληροφορίες όσον αφορά στην επιρροή που έχει το πλήθος των μεταβολών, καθώς και μεταλλάξεις στα γονίδια WHSC141 και CCND1 [43].

Αρκετές γενετικές μεταλλάξεις έχουν συνδεθεί με την αποτυχία στοχευμένων θεραπειών. Για παράδειγμα μεταλλάξεις στο γονίδιο CARD11 (~8% σε πρώτη διάγνωση), το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη ικρίωματος, μέρος του συμπλόκου CBM που απαιτείται για την επαγόμενη από BCR ενεργοποίηση NFκB σε κύτταρα του λεμφώματος μανδύα, συσχετίστηκαν με αντίσταση σε θεραπείες με ibrutinib και αναστολέα NFκB lenalidomide [45].

Διαγραφές στα 11q21-q23 του γονιδίου BIRC3 συμβαίνουν συχνά στο λέμφωμα μανδύα με συχνότητα κοντά στο 10-15% και έχει υποθεθεί ότι προσδίδουν μειωμένη ανταπόκριση στο ibrutinib λόγω της αποτυχίας καταστολής της εναλλακτικής διαδρομής του NFκB. Πρόσφατα, η απώλεια του χρωμοσώματος 9p21.1-p24.3 και/ή μεταλλάξεις σε συστατικά του συμπλέγματος SWI-SNF (συμπεριλαμβανομένων των μεταλλάξεων του SMARCA4) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με πρωτογενή ή δευτερογενή αντίσταση στο ibrutinib σε συνδυασμό με venetoclax. Η υπόθεση που έγινε στην παρατήρηση αυτή ήταν ότι υπήρχε μια αναποτελεσματικότητα έναντι του ibrutinib - venetoclax λόγω της μεταγραφικής αναρροϊκής ρύθμισης του BCL2L1 (Bcl-xL) λόγω βλάβης του συμπλέγματος SWI-SNF [46,47].

Η καταγραφή του προφίλ των μικροσυστοιχιών microRNA (miR) σε όλο το γονιδίωμα των δειγμάτων από ασθενείς με λέμφωμα μανδύα στις κλινικές δοκιμές NORDIC MCL2 και MCL3 εντόπισαν την υπερέκφραση του miR-18b ως σχετιζόμενη με

τη νόσο και μάλιστα με κακή πρόγνωση, κάτι που βοήθησε στην προσθήκη προγνωστικών πληροφοριών στο βιολογικό MIPI [48].

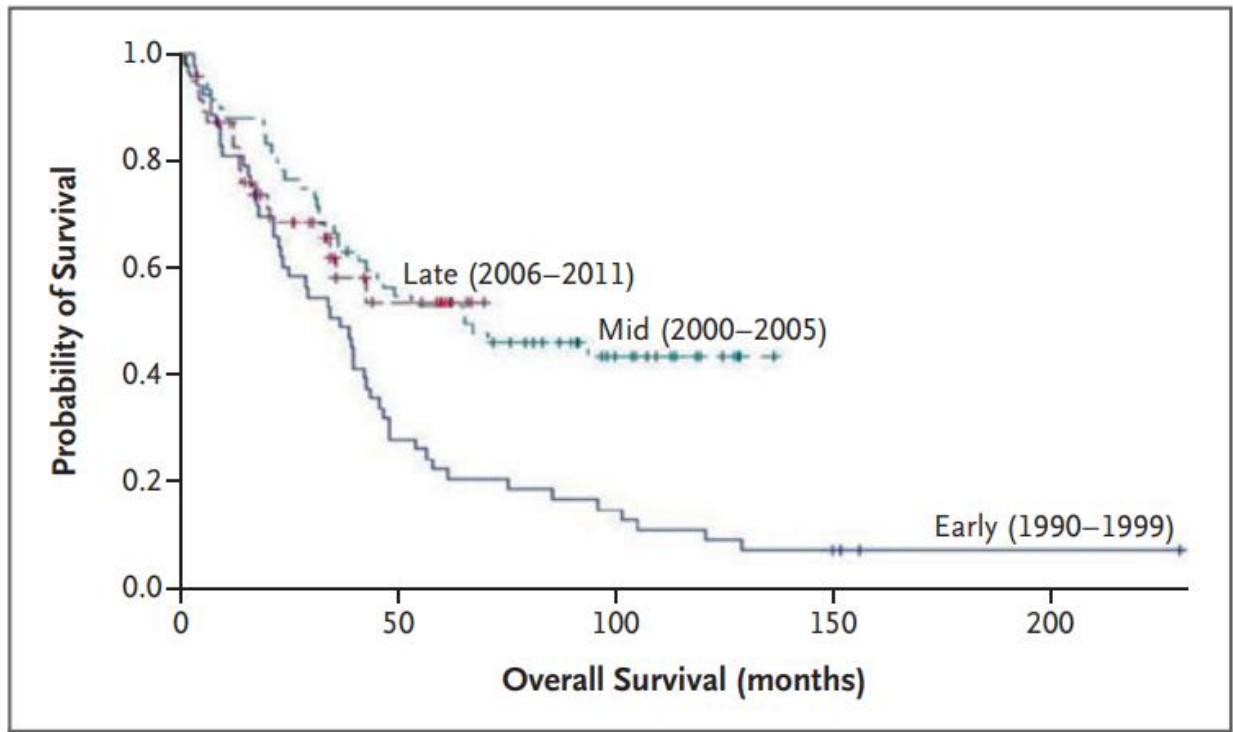
Ενώ αρκετές γενετικές βλάβες έχουν αναγνωριστεί ως υποσχόμενοι υποψήφιοι για σωστή πρόβλεψη της πορείας των ασθενειών υψηλού κινδύνου αλλά και αυτών με μειωμένη ανταπόκριση στις διαθέσιμες θεραπείες, καμία δεν έχει εφαρμοστεί ακόμα σε κλινική χρήση ρουτίνας. Μια πρόσφατη μελέτη εντόπισε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της πρωτεΐνης p53 και των TP53 missense μεταλλάξεων και προτείνει ανοσοϊστοχημική ποσοτικοποίηση του p53 ως έγκυρο προγνωστικό υποκατάστατο όταν ο προσδιορισμός μεταλλάξεων TP53 δεν είναι διαθέσιμος. Ωστόσο, για να χρησιμοποιηθούν μελλοντικά στην κλινική πράξη για την ατομική καθοδήγηση της θεραπείας στο λέμφωμα μανδύα τέτοιοι “υποψήφιοι”, χρειάζονται να γίνουν περαιτέρω κλινικές μελέτες που διερευνούν ομοιογενείς κατηγορίες ασθενών για την ορθότερη διασταύρωση των αποτελεσμάτων [49].

Όσον αφορά τον προγνωστικό αντίκτυπο της κατάστασης ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD), έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες, οι οποίες παρέχουν στοιχεία για το ισχυρό προγνωστικό δυναμικό του MRD status ενός ασθενούς που προβλέπει βελτίωση στα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) για ασθενείς αρνητικούς σε υπολειπόμενη νόσο στο τέλος της θεραπείας επαγωγής και πριν από τη λήψη υψηλής δόσης χημειοθεραπείας. Επιπλέον, η έλλειψη μοριακής ύφεσης μετά το τέλος της τρέχουσας συνιστώμενης τυπικής θεραπείας αποδείχθηκε ότι είναι ισχυρά προγνωστική για την πρώιμη κλινική υποτροπή εντός 1–2 ετών σε ασθενείς με λέμφωμα μανδύα. Ωστόσο, πρόσφατα αναφέρθηκε ότι η ύπαρξη ή όχι υπολειπόμενης νόσου δεν ήταν πλέον προγνωστικά σημαντική σε ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία επαγωγής τύπου R-CHOP και θεραπεία συντήρησης με rituximab. Μέχρι σήμερα, η ανάλυση της υπολειπόμενης νόσου έχει περιορισμένη χρησιμότητα στην πρακτική ρουτίνας. Αυτό οφείλεται εν μέρει στους τεχνικούς περιορισμούς για την ανίχνευση υπολειπόμενης νόσου. Επί του παρόντος, η ανίχνευση κλωνικών αναδιατάξεων IGH ή BCL1/IGH με αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (qPCR) είναι το «χρυσό πρότυπο» και το βασικό “εργαλείο” παρακολούθησης υπολειπόμενης νόσου στα λεμφώματα μανδύα. Η πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής (MFC) είναι μια άλλη πολλά υποσχόμενη τεχνική. Ωστόσο, η qPCR βασίζεται στη σχετική ποσοτικοποίηση και επομένως είναι αναξιόπιστη για δείγματα με χαμηλά ή άγνωστα επίπεδα βασικής διήθησης, καθώς απαιτεί διαγνωστική πρότυπη

καμπύλη DNA με γνωστό επίπεδο διείσδυσης, κατά προτίμηση πάνω από 1- 10%. Η MFC, αν και γρήγορη και φθηνή, δεν είναι τόσο ευαίσθητη όσο το qPCR. Η Droplet Digital PCR (ddPCR) πρόσφατα ελέγχθηκε και αποδείχθηκε ότι έχει παρόμοια ευαισθησία με την qPCR, με πολλά τεχνικά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένης της απόλυτης ποσοτικοποίησης του χαμηλού επιπέδου θετικότητας. Ένα άλλο εμπόδιο για να μπορέσουμε να υιοθετήσουμε την ανάλυση της υπολειπόμενης νόσου στην κλινική πράξη είναι η έλλειψη δεδομένων που να υποστηρίζουν την προσαρμογή της θεραπείας με βάση την κατάσταση της, σε συνδυασμό με την αβεβαιότητα σχετικά με την αξία της παρακολούθησης της στο πλαίσιο των στοχευμένων θεραπειών, όπως π.χ. ibrutinib. Οι προσπάθειες για την ανάπτυξη προσαρμοσμένης θεραπείας στην ύπαρξη ή μη υπολειπόμενης νόσου είναι σε εξέλιξη παράλληλα με τη βελτιστοποίηση της τεχνικής για ανίχνευση κλωνικότητας IgH και ποσοτικοποίηση με βάση την PCR του t(11; 14) [50-52].

Η επιβίωση των ασθενών με λέμφωμα μανδύα έχει βελτιωθεί με την προσθήκη του rituximab στα θεραπευτικά σχήματα και, ίσως, με τις νέες θεραπείες που είναι σε στάδιο μελέτης. Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης για ασθενείς με λέμφωμα μανδύα έχει αυξηθεί έως και 5 φορές παραπάνω ανά τα έτη αφ' ότου το rituximab άρχισε να εντάσσεται στα θεραπευτικά σχήματα. Με εξαίρεση ορισμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών, η ίαση του λεμφώματος μανδύα ήταν αβέβαιη. Σε μια κλινική μελέτη με υψηλή δόση θεραπευτικού σχήματος που εμπειρείχε cytarabine, ακολουθούμενο από αυτόλογη μεταμόσχευση, με follow-up τα 6,5 έτη και για ορισμένους ασθενείς το follow-up ήταν στα 10 έτη, ο μέσος όρος χωρίς εμφάνιση νόσου ήταν 7,4 έτη, αλλά υποτροπές εμφανίστηκαν μέχρι και 9 χρόνια μετά τη θεραπεία. Μια ανάλυση, που περιλαμβάνει δεδομένα από 1029 ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών που παρακολουθήθηκαν για 6,3 έτη κατά μέσο όρο (μέγιστη παρακολούθηση 17 έτη) έδειξε καλύτερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου αλλά και συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση σε σχέση με αυτούς που δεν υποβλήθηκαν, όμως δεν υπήρχε ξεκάθαρο plateau σε καμία από τις 2 κατηγορίες. Μια μειοψηφία ασθενών με λέμφωμα μανδύα δεν εμφανίζει ποτέ υποτροπή μετά από μια αρχική πλήρη ύφεση [53].

Εικόνα 4: Ποσοστό επιβίωσης ασθενών με λέμφωμα μανδύα από την πρωτοδιάγνωση [29]



Πίνακας 2. Προγνωστικοί δείκτες [43]

Σε ισχύ	Πιθανή μελλοντική χρήση
Ηλικία	MCL35 RNA ανάλυση έκφρασης
Φυσική κατάσταση	SOX11 έκφραση
Εμπλοκή του νευρικού συστήματος με τη νόσο κατά τη διάγνωση	TP53 μεταλλάξεις/αλλαγές (έλεγχο με αλληλούχιση ή ανοσοϊστοχημεία)
Στάδιο της νόσου (I/II ή III/IV)	NOTCH1 μεταλλάξεις
Επίπεδα LDH και B2 μακροσφαιρίνη στον ορό του αίματος	CDKN2A μεταλλάξεις
Μορφολογία (Κλασικό ή βλαστοειδές)	WHSC1 μεταλλάξεις
MIPI	MYC ανωμαλίες
Ki67 (<30% ή >30%)	CCND1 μεταλλάξεις
Πρότυπο (Λεμφαδενικό ή μη λεμφαδενικό)	BIRC3 μεταλλάξεις (σχετιζόμενο με θεραπεία ibrutinib)
	CARD11 μεταλλάξεις (σχετιζόμενο με θεραπεία ibrutinib)
	SMARCA4 μεταλλάξεις (σχετιζόμενο με θεραπεία venetoclax)
	MRD έλεγχος

Θεραπεία

Θεραπεία πρώτης γραμμής

Μια υποομάδα ασθενών με λέμφωμα μανδύα δεν χρειάζεται άμεση θεραπεία και απλά πραγματοποιείται συχνή παρακολούθηση. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, ασθενείς που παρουσιάζουν σπληνομεγαλία, διήθηση του μυελού των οστών και κυκλοφορούντα κύτταρα του λεμφώματος αλλά δεν έχουν λεμφαδενοπάθεια είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και συχνά δεν απαιτείται άμεση αντιμετώπιση. Επίσης, ασθενείς με λεμφαδενική διήθηση αλλά μικρή σε έκταση νόσο και χωρίς κάποιο άλλο σύμπτωμα παρακολουθούνται και δεν λαμβάνουν κάποια θεραπεία. Αρκετές μελέτες συγκρίνουν τα ποσοστά ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία και αυτών που εντάσσονται σε πρόγραμμα παρακολούθησης. Οι ασθενείς που έλαβαν άμεσα θεραπεία, ήταν νεότεροι και λιγότερο πιθανό να βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο ή να έχουν εμφανίσει συστηματικά συμπτώματα ή να έχουν αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης ή να παρατηρούνται μη κλασικά μορφολογικά χαρακτηριστικά ή να υπάρχει ένας αυξημένος δείκτης Ki-67 ή να έχουν υψηλό IPI σκορ. Οι ασθενείς αυτοί παρατηρήθηκε πως είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση και ήταν πιθανότερο να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι ασθενείς με λέμφωμα μανδύα χωρίζονται συχνά σε δύο ομάδες όσον αφορά τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Η μία ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς που είναι αρκετά νέοι και υγιείς και μπορούν να υποβληθούν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η άλλη ομάδα ασθενών θεωρείται ότι είναι «κακοί υποψήφιοι» για υψηλή δόση χημειοθεραπείας και αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού των οστών και συνεπώς αντιμετωπίζονται με τυπικά σχήματα χημειοθεραπείας, με ή χωρίς θεραπεία συντήρησης, κυρίως με rituximab [54-55].

Ο τύπος και η ένταση των θεραπευτικών σχημάτων χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται για την επιτυχία ύφεσης της νόσου πριν την αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών ποικίλει ευρέως αναλόγως με το σχήμα που θα χρησιμοποιηθεί. Μια ανασκοπική έρευνα από τη βάση δεδομένων του National Comprehensive Cancer έδειξε ότι το R-CHOP (CHOP συν rituximab) από μόνο του είχε χαμηλότερο ποσοστό

επιβίωσης άνευ νόσου από ό,τι χημειοθεραπεία που ακολουθήθηκε με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν διαφέρουν μεταξύ του R-CHOP που ακολουθήθηκε από αυτόλογη μεταμόσχευση έναντι θεραπειών με πιο εντατικά αρχικά σχήματα, όπως το rituximab μαζί με υπερκλασματοποιημένη κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, δοξορουβικίνη και δεξαμεθαζόνη (R-hyper-CVAD), ακολουθούμενα από μεταμόσχευση. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με rituximab και bendamustine, σε σύγκριση με το σχήμα R-hyper-CVAD, είχε μια εξίσου σημαντική αρχική ύφεση της νόσου και ως εκ τούτου περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν rituximab και bendamustine μπόρεσαν και ολοκλήρωσαν επιτυχώς μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Η 2ετής επιβίωση χωρίς νόσο και των δύο ομάδων που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήταν ισοδύναμη και σε περιπτώσεις ξεπέρασε το 80%. Νέοι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με R-hyper CVAD, με εναλλασσόμενη δόση μεταξύ υψηλής δόσης methotrexate και cytarabine, αλλά δεν είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, είχαν ποσοστό 5ετούς επιβίωσης χωρίς νόσο 57%, με την ένταξη στο στάδιο plateau να φτάνει το 30% στα 15 έτη. Μία κλινική μελέτη (Nordic MCL2) χρησιμοποίησε εναλλασσόμενες περιόδους μεταξύ CHOP με έντονη δόση (κύκλοι 2 εβδομάδων αντί για κύκλους 3 εβδομάδων) και υψηλής δόσης cytarabine, για την προετοιμασία των ασθενών για αυτόλογη μεταμοσχευση. Το ποσοστό επιβίωσης χωρίς νόσο στα 5 χρόνια ήταν πάνω από 60% και δεν αναφέρθηκαν υποτροπές μετά από 5 χρόνια. Ωστόσο, οι ασθενείς με υψηλό δείκτη MIPI και η υψηλή έκφραση του Ki-67 (που υποδηλώνει επιθετική νόσο) είχαν συνολικό ποσοστό επιβίωσης 23% στη 10ετία, σε αντίθεση με τους ασθενείς με χαμηλές ή ενδιάμεσες βαθμολογίες MIPI που είχαν ποσοστό επιβίωσης στο 70%. Οι τελευταίες αναφορές από το European Mantle Cell Lymphoma Network επιβεβαίωσαν καλύτερη πορεία νόσου μετά από χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, στο οποίο αρχικό σχήμα χημειοθεραπείας δόθηκε cytarabine, σε σύγκριση με το κλασσικό σχήμα R-CHOP [56-59].

Οι νεότερες κλινικές μελέτες εστιάζουν στην εύρεση ενός νέου καλού «αρχικού» σχήματος χημειοθεραπείας για ασθενείς με λέμφωμα μανδύα οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χημειοθεραπεία υψηλής δόσης ούτε για αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Οι πρώτες ενδείξεις αναφέρουν πως το R-CHOP σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ανώτερο έναντι ενός συνδυασμού rituximab, fludarabine και cyclophosphamide, κάτι το οποίο επιβεβαιώθηκε με μακροχρόνια παρακολούθηση (μέσος όρος, 7,6 έτη).

Επίσης το rituximab έδειξε καλύτερα αποτελέσματα από τις ιντερφερόνες ως θεραπεία συντήρησης. Επιπρόσθετα η αντικατάσταση του bortezomib από vincristine στο R-CHOP ανέδειξε καλύτερα αποτελέσματα στο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία (53% R-CHOP με vincristine έναντι 42% R-CHOP με bortezomib), στη διάρκεια ολικής ανταπόκρισης στη θεραπεία (42 μήνες έναντι 18 μηνών) όπως επίσης και στο διάμεσο συνολικό ποσοστό επιβίωσης (90 μήνες έναντι 55 μηνών). Σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη, δύο άλλες μελέτες έχουν δείξει υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης χωρίς νόσο με το συνδυασμό bendamustine και rituximab αντί για R-CHOP. Ωστόσο, σε αυτές τις μελέτες η προσθήκη του bortezomib στο συνδυασμό bendamustine και rituximab δεν έδειξε κάποιο σημαντικό όφελος. Μια κλινική δοκιμή με μεγάλο αριθμό ασθενών που συμμετείχαν, περιελάμβανε ασθενείς που ήταν 65 ετών και άνω, και αξιολογούσε το συνδυασμό bendamustine και rituximab, με ή χωρίς ibrutinib. Οι ασθενείς που είχαν ανταπόκριση έλαβαν rituximab ως θεραπεία συντήρησης. Τα σχήματα που περιείχαν ibrutinib έδειξαν μεγαλύτερο μέσο όρο νόσου χωρίς εξέλιξη (81 μήνες έναντι 53 μηνών, αναλογία κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου, 0,75) αλλά όχι αυξημένο ποσοστό συνολικής επιβίωσης [60-66].

Ασθενείς που δεν λαμβάνουν αυτόλογη μεταμόσχευση ως μέρος της αρχικής τους θεραπείας για λέμφωμα μανδύα συχνά λαμβάνουν θεραπεία εδραίωσης ή θεραπεία συντήρησης με rituximab ή άλλους παράγοντες σχετιζόμενους με το CD20. Δύο μελέτες αξιολόγησαν τη χρήση του yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan μετά από R-CHOP ή R-hyper-CVAD. Αυτές οι μελέτες φάσης 2 δεν έδειξαν κάποιο αξιολογικό συγκρίσιμο αποτέλεσμα κατά την ολοκλήρωσή τους σε σύγκριση με άλλα υπάρχοντα σχήματα. Στη κλινική μελέτη European Mantle Cell Lymphoma Elderly, το rituximab συγκρίθηκε με την ιντερφερόνη άλφα ως θεραπεία συντήρησης. Η θεραπεία συντήρησης με Rituximab οδήγησε σε μεγαλύτερη διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (5,4 έτη, έναντι 1,9 ετών για την ιντερφερόνη) καθώς και σε μεγαλύτερο ποσοστό συνολικής επιβίωσης (9,8 έτη έναντι 7,1 ετών) [60,67].

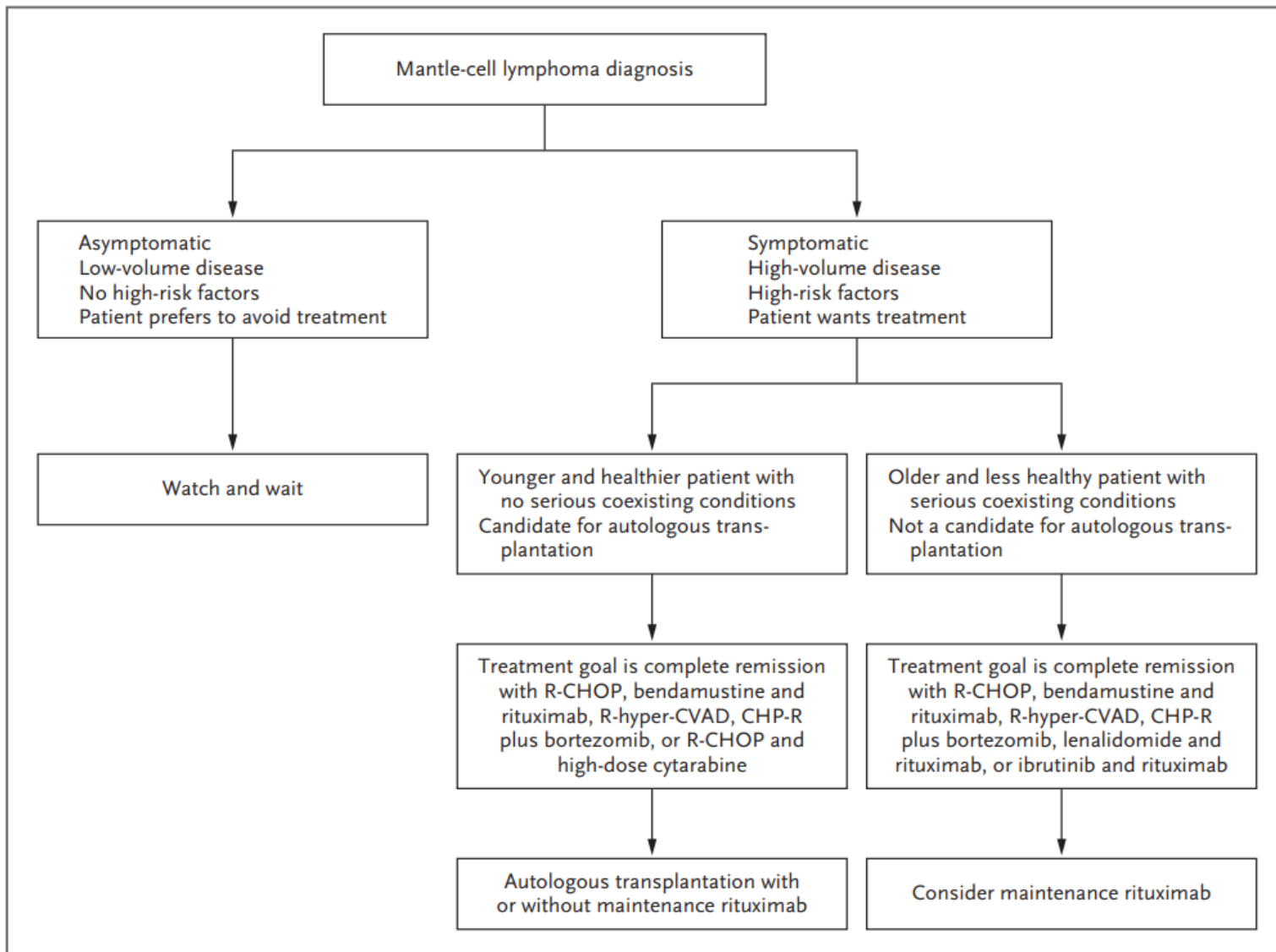
Ο συνδυασμός ibrutinib και rituximab μελετήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες σε 50 ασθενείς. Ασθενείς με πολύ υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 ή τον βλαστοειδή υπότυπο λεμφώματος μανδύα αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη αυτή. Συνολικά το 71% των ασθενών είχαν πλήρη ανταπόκριση και τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου αλλά και της συνολικής επιβίωσης στην 3ετία ήταν 87% και 94%, αντίστοιχα. Μια ισπανική μελέτη επίσης αξιολόγησε το συνδυασμό ibrutinib και rituximab σε 50

ασθενείς. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 80%, και το 72% των ασθενών είχαν μη ανιχνεύσιμη υπολειπόμενη νόσο στο περιφερικό αίμα και το μυελό των οστών. Το ποσοστό χωρίς εξέλιξη της νόσου στους 42 μήνες ήταν 81%. Τέλος, μια αμερικανική μελέτη αξιολόγησε το συνδυασμό venetoclax, lenalidomide και rituximab σε 28 ασθενείς. Η πλήρης ύφεση ήταν σε ποσοστό 89% και το 71% των ασθενών δεν είχαν ανιχνεύσιμη υπολειμματική νόσο [67].

Πρόσφατες δοκιμές μελέτησαν τη χρήση σχημάτων «χωρίς χημειοθεραπεία» ως αρχική θεραπεία για το λέμφωμα μανδύα. Αυτός ο νεολογισμός έχει στόχο τις δημόσιες σχέσεις, δεδομένου ότι το ευρύ κοινό έχει συνδέσει την έννοια της χημειοθεραπείας με τις παρενέργειες. Στην πραγματικότητα, ο όρος είναι ασαφής και ανακριβής. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται στα σχήματα «χωρίς χημειοθεραπεία» είναι χημικών και βιολογικών παραγόντων, αλλά στοχεύουν μέρη του κυττάρου που είναι διακριτά από το DNA και τη μιτωτική άτρακτο. Όλοι αυτοί οι παράγοντες έχουν ένα ποσοστό τοξικότητας αλλά μπορούν και είναι δραστικοί σε δόσεις κάτω από το όριο της δόσης που θα προκαλούσε τοξικότητα σε έναν ασθενή. Σε μια μελέτη, 38 ασθενείς έλαβαν lenalidomide συν rituximab για την αρχική τους θεραπεία. Το ποσοστό ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών που μπορούσαν να αξιολογηθούν ήταν 92%, και το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 64%. Η 2ετής επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ήταν σε ποσοστό 85% και το ποσοστό συνολικής επιβίωσης 2ετίας ήταν 97% [68].

Πρέπει να αναφερθεί ότι πολλές από αυτές τις πιλοτικές μελέτες νέων σχημάτων και ουσιών συμπεριέλαβαν περιορισμένο αριθμό ασθενών με πολύ αυστηρά κριτήρια.

Εικόνα 5: Αλγόριθμος θεραπείας πρώτης γραμμής [29]



Θεραπεία διάσωσης

Στους περισσότερους ασθενείς με λέμφωμα μανδύα, το πρωταρχικό θεραπευτικό σχήμα δεν καταφέρνει ίαση και έτσι απαιτείται θεραπεία διάσωσης πολύ συχνά. Στο σχεδιασμό της δεύτερης γραμμής θεραπείας, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι οι παράγοντες κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς ποικίλουν ευρέως. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ασυμπτωματική υποτροπή μπορεί να έχουν καλή πορεία για κάποιο χρονικό διάστημα απλά με παρακολούθηση και χωρίς άμεση θεραπεία. Άλλοι

παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στη θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνουν τον ιστολογικό υπότυπο (ο βλαστοειδής υπότυπος είναι πιθανό να απαιτεί άμεση θεραπεία) καθώς και το ποσοστό έκφρασης του Ki-67 και του TP53 (υψηλή έκφραση Ki-67 και ανωμαλία του TP53 σχετίζονται και τα δύο με ταχεία εξέλιξη και κακή πρόγνωση). Σίγουρα, η ηλικία του ασθενούς, η φυσική του κατάσταση καθώς και η συνύπαρξη ή όχι άλλων νοσημάτων παίζουν καταλυτικό ρόλο στην απόφαση της κατάλληλης θεραπείας. Το είδος των προηγηθέντων θεραπειών και η ανταπόκριση του ασθενούς σε αυτές, καθώς και η διάρκεια της αρχικής ανταπόκρισης, επηρεάζουν άμεσα τις θεραπευτικές επιλογές σε αυτό το στάδιο [29].

Στο σχεδιασμό της θεραπείας διάσωσης για ασθενείς με λέμφωμα μανδύα, είναι σημαντικό να σκεφτόμαστε την ακτινοθεραπεία. Το λέμφωμα μανδύα είναι ένα από τα πιο ραδιοευαίσθητα λεμφώματα από τα μη-Hodgkin λεμφώματα και το ποσοστό της ανταπόκρισης στη θεραπεία, ακόμη και σε χαμηλή δόση ακτινοθεραπείας, είναι υψηλότερο από το ποσοστό που με περαιτέρω χημειοθεραπείες. Η ανακούφιση των συμπτωμάτων επιτυγχάνεται σε περισσότερο από το 90% των ασθενών. Ποσοστά στην ανταπόκριση σε περιπτώσεις που αντιμετωπίζονται με ακτινοθεραπεία κυμαίνονται από 85 έως 100% και τα ποσοστά πλήρους ύφεσης κυμαίνονται από 60 έως 70%. Υπάρχουν σίγουρα ασθενείς για τους οποίους η ακτινοθεραπεία σε ένα συμπτωματικό σημείο είναι η πιο παρηγορητική προσέγγιση και είναι πιθανό να επιλύσει τα συμπτώματα. Στη σπάνια περίπτωση της τοπικής υποτροπής, η ακτινοθεραπεία είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή. Ωστόσο, για τους περισσότερους ασθενείς, το λέμφωμα από κύτταρα μανδύα είναι συστηματική ασθένεια και απαιτεί συστηματική θεραπεία [69].

Στο παρελθόν, οι παραδοσιακές αγωγές χημειοθεραπείας, με ή χωρίς rituximab, ήταν η τυπική προσέγγιση. Για ασθενείς που δεν είχαν ήδη λάβει bendamustine, τόσο το συνολικό ποσοστό όσο και το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν στο εύρος του 50% ή και υψηλότερα. Όταν τους χορηγήθηκαν σχήματα που περιέχουν bendamustine τα αποτελέσματα είναι συνήθως καλύτερα από ό,τι με τα σχήματα που περιέχουν fludarabine [70].

Ο συνδυασμός rituximab, dexamethasone, cytarabine και platinum είναι ένα από τα πιο δραστικά σχήματα. Μια μελέτη αξιολόγησε αυτό το σχήμα, ακολουθούμενο από αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων, σε ασθενείς μικρότερους από 66 ετών, με rituximab ως θεραπεία συντήρησης. Με ένα follow-up

στους 50 μήνες, το ποσοστό επιβίωσης χωρίς νόσο στην 4ετία ήταν 79% στην ομάδα rituximab και 61% στην ομάδα απλής παρακολούθησης της νόσου [71].

Μια σύγκριση του bendamustine μαζί με rituximab και του bendamustine μαζί με rituximab και cytarabine έδειξε υπεροχή για το σχήμα που περιέχει cytarabine. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 91% και το ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στη 2ετία ήταν 87%. Ωστόσο, μεγάλο πλήθος των ασθενών εμφάνισαν τοξικότητα βαθμού 3 ή 4 με συχνότερο σύμπτωμα (50% αυτών) την θρομβοπενία [72].

Πολλές νέες, στοχευμένες θεραπείες βρίσκονται σε εξέλιξη σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικά λεμφώματα μανδύα. Αυτά περιλαμβάνουν τους αναστολείς κινάσης της τυροσίνης του Bruton (μη αναστρέψιμοι αναστολείς: ibrutinib, zanubrutinib και acalabrutinib, αναστρέψιμοι αναστολέας: pirtobrutinib), lenalidomide, bortezomib, αναστολείς mTOR, αναστολείς PI3K και τον αναστολέα του Bcl-2 venetoclax. Αυτά τα φάρμακα χορηγούνται συχνά σε συνδυασμό με rituximab ή άλλο αντίσωμα κατά του CD20. Τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι αρκετά υψηλά και όταν τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό, τα πλήρη ποσοστά ανταπόκρισης είναι συχνά στο εύρος του 50%. Ο συνδυασμός του ibrutinib και του venetoclax μελετήθηκε σε 24 ασθενείς, οι περισσότεροι από τους οποίους είχαν υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο. Οι μισοί ασθενείς είχαν ανωμαλίες του TP53 και η πλειοψηφία είχε προγνωστική βαθμολογία υψηλού κινδύνου. Το πλήρες ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 71% και το 67% των ασθενών δεν είχαν μετρήσιμη υπολειπόμενη νόσο. Μια άλλη μελέτη αξιολόγησε το ibrutinib σε συνδυασμό με venetoclax σε 21 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης ήταν 62%. Επίσης μια πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε το ibrutinib και το bortezomib ως επαγωγική θεραπεία, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με ibrutinib, σε 58 ασθενείς. Το ποσοστό ανταπόκρισης αυξήθηκε στο 87% κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης και η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 22 μήνες. Επίσης μια μελέτη χρησιμοποίησε lenalidomide συν rituximab, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης, σε 73 ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 31 μήνες. Σε μια μελέτη follow-up, μετά τη 10ετία, σχετικά με ένα σχήμα lenalidomide συν rituximab, ακολουθούμενο από lenalidomide ως θεραπεία συντήρησης, η 10ετής επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου είχε ποσοστό περίπου στο 25% και η 10ετής συνολική επιβίωση ήταν 36% [73-76].

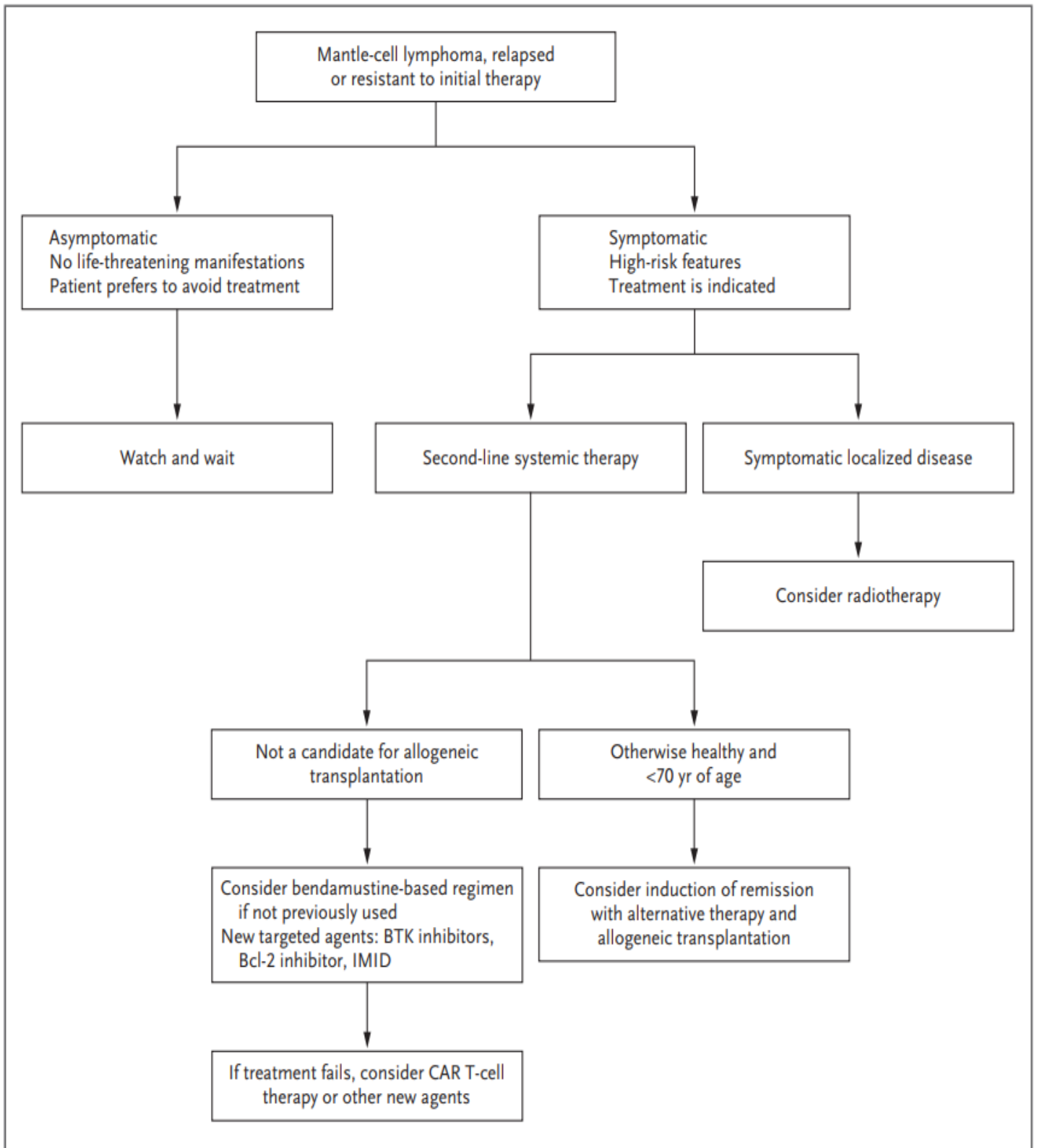
Τόσο οι αυτόλογες όσο και οι αλλογενείς μεταμοσχεύσεις αιματοποιητικών προγονικών κυττάρων έχουν χρησιμοποιηθεί για ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικά λεμφώματα μανδύα. Οι αυτόλογες μεταμοσχεύσεις από τη μία εμφανίζουν μικρότερο ποσοστό θανάτου σχετιζόμενο με τη θεραπεία αλλά πολύ υψηλό ποσοστό υποτροπής (80 έως 90% στην 5ετία). Σε αντίθεση οι αλλογενείς μεταμοσχεύσεις εμφανίζουν μεν υψηλότερο ποσοστό θανάτων σχετιζόμενων με τη θεραπεία αλλά έχουν ως αποτέλεσμα πολύ μακρά ύφεση και πιθανή ίαση στο 30 έως 50% των περιπτώσεων. Δυστυχώς, δεδομένης της προχωρημένης ηλικίας των περισσότερων ασθενών με λέμφωμα μανδύα, μόνο μια υποομάδα ασθενών είναι υποψήφιοι για αλλογενή μεταμόσχευση [77,78].

Οι νέες ανοσοθεραπείες είχαν σημαντική επίδραση σε ένα αρκετά μεγάλο αριθμό καρκίνων, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων λεμφωμάτων. Δυστυχώς, οι αναστολείς του PD-1 ή του PD-L1 φαίνεται να μην έχουν μεγάλη αποτελεσματικότητά για το λέμφωμα μανδύα. Ο διειδικός δεσμευτής T-κυττάρων glofitamab (χαρακτηρίζεται από δύο Fab βραχίονες, έναν για δέσμευση CD20 σε B κύτταρα, μαζί με έναν βραχίονα για δέσμευση CD3 σε T κύτταρα) αναφέρθηκε να έχει ένα συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 81% και 67% στον μεταβολικό ρυθμό (δηλαδή στο PET η σάρωση έγινε αρνητική). Η θεραπεία σχετίζεται τόσο με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκίνης όσο και με τις νευρολογικές τοξικές επιδράσεις. Το αντισωματικό φάρμακο loncastuximab tesirine (το οποίο είναι ειδικό για το CD19 με ένα αλκυλιωτικό φορτίο) έχει δείξει θετικά αποτελέσματα, με 7 απαντήσεις, συμπεριλαμβανομένων 5 πλήρων ανταποκρίσεων, σε 19 ασθενείς. Η θεραπεία T-κυττάρων με χμιαϊκό υποδοχέα αντιγόνου (CAR) με KTE-X19 (brexucabtagene autoleucel), έναν αντι-CD19-κατευθυνόμενο παράγοντα, είχε επίσης θετικά αποτελέσματα με ποσοστό ανταπόκρισης 93% και ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης 67% σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 68 ασθενείς. Μετά από 12 μήνες, το εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 61%. Τόσο το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκίνης όσο και οι νευρολογικές τοξικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν, αλλά κανένα από αυτά δεν είχε θανατηφόρα αποτελέσματα. Ωστόσο, 2 ασθενείς πέθαναν από λοιμώξεις. Αυτή η προσέγγιση είναι πιθανό να αντικαταστήσει την αλλογενή μεταμόσχευση ως θεραπεία διάσωσης και μπορεί να γίνει μέρος θεραπευτικών σχημάτων πριν τη θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου, εφόσον η προηγηθείσα θεραπεία δεν είχε προκαλέσει σοβαρή λεμφοπενία (η οποία θα καθιστούσε δύσκολη τη συλλογή T κυττάρων) [79].

Πίνακας 3: Στοχεύουσες μοριακές θεραπείες για το λέμφωμα μανδύα [43]

Regimen	Phase	No. of patients	ORR (CR), %	Median PFS, months
Bortezomib	Phase II	141	33 (8)	6·7 (TTP)
Bortezomib + R-HAD	Retrospective	8	50 (25)	5
CHOP vs. bortezomib + CHOP	Phase II	46	48 (22)	8·1
			83 (35)	16·5
Temsirolimus 175/75 mg vs. emsirolimus 175/25 mg vs. chemotherapy	Phase III	162	22 (2)	4·8
			6 (0)	3·4
			2 (2)	1·9
Temsirolimus + BR	Phase I/II	29	89 (36)	18
R + temsirolimus	Phase II	69	59 (19)	9·7
Lenalidomide	Phase II	134	28 (7·5)	4
Lenalidomide	Phase II	57	35 (12)	8·8
Lenalidomide vs. monochemotherapy	Phase II	170	46 (11)	8·7
		84	23 (8)	5·2
Lenalidomide + rituximab	Phase II	44	57 (36)	11·1
Lenalidomide + rituximab	Phase II	38		64% (after 5 years)
Ibrutinib	Phase II	111	68 (21)	13·9
Ibrutinib vs. temsirolimus	Phase III	280	72 (19)	14·6
			40 (1)	6·2
Ibrutinib + rituximab	Phase II	50	88 (44)	
Ibrutinib + lenalidomide +rituximab	Phase II	50	76 (56)	
Idelalisib	Phase I	40	40 (5)	3·7
Abt-199 (venetoclax)	Phase I	28	75 (21)	14
Abt-199 (venetoclax)+ ibrutinib	Phase II	24	71	
Acalabrutinib	Phase II	124	81 (40)	
Zanubrutinib	Phase II	86	84 (68·6)	22·1

Εικόνα 6: Αλγόριθμος θεραπείας διάσωσης [29]



Μελλοντικές κατευθύνσεις

Οι μελέτες που πραγματοποιούνται τα τελευταία χρόνια δείχνουν με εντυπωσιακό τρόπο την αντικαρκινική δράση μιας ποικιλίας ουσιών και δραστικών παραγόντων, κάτι το οποίο όχι μόνο έχει δημιουργήσει πολλές ευκαιρίες αλλά έχει φέρει και στην επιφάνεια νέα προβλήματα.

Η σημαντικότερη ευκαιρία είναι η ικανότητα κατασκευής νέων συνδυαστικών φαρμάκων και σχημάτων με βάση τους μηχανισμούς δράσης των παραγόντων αυτών. Η πορεία των ασθενών έχει βελτιωθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες λόγω της βελτιστοποίησης των χημειοθεραπευτικών σχημάτων, ιδίως της προσθήκης rituximab και cytarabine σε επαγωγικά σχήματα. Αυτές οι σταδιακές βελτιώσεις ακολουθήθηκαν από την κλινική ανάπτυξη του ibrutinib, που οδήγησε σε πρωτοποριακές θεραπείες της νόσου με υψηλό R/R [29].

Νέοι αναστολείς BCL-2 και στρατηγικές CAR-T στην κλινική ανάπτυξη έχουν τη δυνατότητα να συνεχίσουν αυτή τη σταδιακή βελτίωση των θεραπειών. Η θεραπεία με T-κύτταρα πραγματοποιείται με την έγχυση γενετικά τροποποιημένων αυτόλογων T-κυττάρων που εκφράζουν υποδοχείς έναντι επιφανειακών αντιγόνων των κυττάρων του όγκου. Το CAR συνήθως αποτελείται από μια εξωκυττάρια περιοχή που επιτρέπει την αναγνώριση του αντιγόνου του όγκου με μεμονωμένους ή πολλαπλούς ενδοκυτταρικούς συγδιεγερτικούς τομείς. Μαζί, αυτά τα συστατικά επάγουν την ενεργοποίηση T-κυττάρων. Υπάρχουσες θεραπείες CAR T-cell για B-κύτταρα σε μη- Hodgkin λεμώματα (B-NHL) στοχεύουν το CD19 επιφανειακό αντιγόνο στα B λεμφοκύτταρα. Επειδή ο χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση T-κυττάρων CAR μπορεί να πάρει αρκετές εβδομάδες, οι ασθενείς που αναμένουν έγχυση CAR T-cell διατρέχουν κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, κάτι που μερικές φορές απαιτεί μια θεραπεία σαν “γέφυρα” για τη σταθεροποίηση της νόσου στην ενδιάμεση αυτή περίοδο. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας ποικίλει με βάση τα χαρακτηριστικά της νόσου του κάθε ασθενούς, το στάδιο της νόσου, την κατάσταση απόδοσης, την ανταπόκριση σε προηγούμενες θεραπείες καθώς και την ύπαρξη ή μη συνοδών νοσημάτων. Η χημειοθεραπεία λεμφικής εξάντλησης χορηγείται σε ασθενείς λίγες ημέρες πριν από την έγχυση CAR T-cell για να ενισχύσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και ποικίλει ανά CAR T-cell. Σε μία μελέτη με ασθενείς με υποτροπιάζον λέμφωμα μανδύα που είχαν λάβει προηγουμένως

θεραπεία με BTKi, CAR T-cell με brexu-cel ή lisocabtagene maraleucel (liso-cel) η θεραπεία με CAR T-cell είχε ως αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης και βελτιωμένο συνολικό ποσοστό επιβίωσης. Στην ίδια μελέτη, ασθενείς που τους χορηγήθηκε brexu-cel σε υποτροπιάζον λέμφωμα μανδύα είχαν ποσοστό ανταπόκρισης 93% και τα εκτιμώμενα ποσοστά χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και ολικής επιβίωσης (OS) για 12 μήνες ήταν 61% και 83%, αντίστοιχα. Επίσης, στη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η επέκταση των CAR T-cell ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά από ibrutinib έναντι μετά από acalabrutinib. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκαν οι κατανομές πληθυσμών των T-κυττάρων CD4+ και CD8+ και των κυττάρων μνήμης μετά από έγχυση CAR T-cell. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε ibrutinib ή σε acalabrutinib. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια τάση προς τον εμπλουτισμό των υποπληθυσμών Th1/Th17 εντός του πληθυσμού T-κυττάρων CAR+ CD4+ και αυξημένος επιπολασμός του φαινοτύπου Th1 σε μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος στις περιπτώσεις των ασθενών που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ibrutinib. Σε μια αμερικανική μελέτη που σύγκρινε τα αποτελέσματα με το brexu-cel σε 95 ασθενείς με υποτροπιάζον λέμφωμα μανδύα, το 82% των ασθενών είχε λάβει BTKs και ένα άλλο 44% των ασθενών ήταν ανθεκτικοί στο τελευταίο κύκλο της θεραπείας του κατά του λεμφώματος μανδύα. Με διάμεση παρακολούθηση του 6,7 μήνες, το ποσοστό ανταπόκρισης μεταξύ αξιολογήσιμων ασθενών (n=95) ήταν 89%, με το 81% να επιτυγχάνει πλήρη ύφεση. Μεταξύ ασθενών με βλαστοειδή ή πλειόμορφο MCL, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 95% και 87%, αντίστοιχα. Σε ασθενείς με TP53 μεταλλάξεις ή διαγραφές, τα ποσοστά ήταν 87% και 71%, αντίστοιχα. Τέλος τα ποσοστά μεταξύ των εκτεθειμένων σε BTKi ασθενών ήταν 88% και 79%, αντίστοιχα. Σε μια άλλη αναδρομική ανάλυση των ΗΠΑ 66 ασθενών με υποτροπιάζον λέμφωμα μανδύα που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με BTKi και στη συνέχεια έλαβαν brexu-cel, το ποσοστό ανταπόκρισης σε αξιολογήσιμους ασθενείς (n=56) ήταν 86%, με το 77% να επιτυγχάνει ύφεση (μέση παρακολούθηση 4,1 μηνών). Τα ποσοστά μετά από 6 μήνες παρακολούθησης ήταν 77% όσον αφορά την εξέλιξη της νόσου και 88% για την ολική επιβίωση. Συνολικά, αυτές οι μελέτες δείχνουν ένα εξαιρετικό κλινικό όφελος της θεραπείας με CAR T-cell σε ασθενείς με υποτροπιάζον λέμφωμα μανδύα που είχε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με BTKi, όπως και σε ασθενείς με επιθετική νόσο ή στην κατηγορία υψηλού κινδύνου [80].

Τέλος, η ολοένα και συχνότερη ανανέωση της βάσης δεδομένων της MIPI, η εξειδικευμένη ανοσοϊστοχημεία καθώς και η ταυτοποίηση του μοριακού και γενετικού προφίλ της νόσου μας ανοίγει το δρόμο για την αξιολόγηση κινδύνου του κάθε ασθενούς και τη δημιουργία προσαρμοσμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων ειδικών για την κάθε κατηγορία ασθενών.

Τα προβλήματα όμως αφορούν τις συνδυαστικές δυνατότητες ή περιορισμούς, οι οποίοι είναι αρκετοί. Η ικανότητα χορήγησης ενός συνδυασμού ουσιών με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητη σε αυτή την ασθένεια. Επιπλέον, πολλές από τις περισσότερες πολλά υποσχόμενες ουσίες ανήκουν σε διαφορετικές φαρμακευτικές εταιρείες, οι οποίες καλούνται να συνεργαστούν μεταξύ τους κάτι το οποίο δεν είναι πάντα εφικτό. Αν σκεφτούμε επίσης και την τοξικότητα των σχημάτων και των συνδυασμών αυτών καθώς επίσης και την πιθανότητα της μη επίτευξης των επιθυμητών αποτελεσμάτων έχουμε αρκετούς αποτρεπτικούς παράγοντες στην δημιουργία νέων ιδεών και καινοτομιών με στόχο, ακόμα και, την θεραπεία του λεμφώματος μανδύα.

Περίληψη

Το λέμφωμα μανδύα είναι ένα non-Hodgkin λέμφωμα από ώριμα B-κύτταρα (μικρού ή μεσαίου μεγέθους) που προέρχονται από τη ζώνη μανδύα των λεμφοζιδίων. Αντιπροσωπεύει το 5-7% όλων των λεμφωμάτων, με διάμεση ηλικία των ασθενών τα 65 έτη και με συχνότερη εμφάνιση στους άνδρες. Κατανέμεται σε τρεις υποποικιλίες. Το in-situ νεόπλασμα μανδύα (INMCN), το λέμφωμα μανδύα (MCL) και το μη λεμφαδενικό λέμφωμα μανδύα (nmMCL). Οι συχνότεροι υπότυποι του MCL είναι ο πλειόμορφος και ο βλαστοειδής, οι οποίοι είναι και πιο επιθετικοί. Ανοσοϊστοχημικά το MCL εκφράζει Cyclin D1 (στο 95%), SOX11 (στο 90%), δείκτες ran-B κυττάρων και αρκετά συχνά παρατηρείται υπεροχή της λάμδα αλυσίδας έναντι της κάππα. Τα ποσοστά του Ki67 και η έκφραση ή μη του p53 χρησιμοποιούνται ως βασικοί προγνωστικοί δείκτες. Τα γονίδια που έχουν σχετισθεί με το MCL είναι τα CCND1, TP53, CDKN2A, ATM, MYC και NOTCH μεταξύ άλλων. Με συχνότερη και σημαντικότερη τη διαμετάθεση t(11;14)(q13;q32) του γονιδίου CCND1. Ως κυριότερη θεραπεία πρώτης γραμμής είναι το R-CHOP, στη συνέχεια προβαίνουμε σε αυτόλογη μεταμόσχευση με ή χωρίς θεραπεία συντήρησης (αν ο ασθενής πληροί τα κριτήρια) αλλιώς δίνεται μόνο θεραπεία συντήρησης. Σε όλα (ως επί το πλείστον) τα σχήματα δίνεται Rituximab. Στη θεραπεία διάσωσης δίνονται σχήματα που δεν χρησιμοποιήθηκαν ως πρώτης γραμμής, ακτινοθεραπεία (σε συμπτωματική τοπική νόσο) και ως τελική λύση θεραπεία με CAR t-cell. Η σωστή ταυτοποίηση καθώς και η ένταξη του Rituximab στις θεραπείες αύξησε κατά πολύ το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών. Η καλύτερη κατανόηση του μοριακού προφίλ της νόσου έχει ανοίξει το δρόμο σε νέες κλινικές δοκιμές με στόχο τη δημιουργία πιο εξειδικευμένων και αποτελεσματικότερων θεραπευτικών σχημάτων.

Abstract

Mantle lymphoma is a non-Hodgkin lymphoma of mature B-cells (small to medium-sized monomorphic cells) originating from the mantle zone of lymphoid follicles. It represents 5-7% of all lymphomas, with a median age of patients of 65 years, with a more frequent appearance in men. It is divided into three subvarieties. In-situ mantle neoplasm (INMCN), mantle lymphoma (MCL) and non-nodal mantle cell lymphoma (nnMCL). The most common subtypes of MCL are pleomorphic and blastoid, which tend to be more aggressive. Immunohistochemically, MCL expresses Cyclin D1 (in 95%), SOX11 (in 90%), pan-B cell markers, and a predominance of lambda over kappa chain is quite often. Ki67 and p53 expression are used as key prognostic markers. Genes that have been associated with MCL are CCND1, TP53, CDKN2A, ATM, MYC and NOTCH among others. With more frequent and significant the translocation t(11;14)(q13;q32) of the CCND1 gene. As primary therapy R-CHOP is chosen in most cases, followed by autologous transplantation with or without maintenance therapy (if the patient meets the criteria) otherwise only maintenance therapy is given. Rituximab is used in all regimens. Salvage therapy includes regimens that were not used as primary therapy, radiation therapy (in symptomatic local disease) and as a final solution CAR t-cell therapy. The correct diagnosis as well as the inclusion of Rituximab in treatments has greatly increased the survival rate of patients. A better understanding of the molecular profile of the disease has paved the way for new clinical trials aimed at creating more specific and effective treatment regimens.

Βιβλιογραφία

1. Jaffe ES, Bookman MA, Longo DL. Lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation — mantle zone lymphoma: a distinct subtype of B-cell lymphoma. *Hum Pathol* 1987;18:877-80.
2. Pileri SA, Falini B. Mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2009;94:1488-92.
3. Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H. Mantle-zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer* 1982;49:1429-38.
4. Williams ME, Westermann CD, Swerdlow SH. Genotypic characterization of centrocytic lymphoma: frequent rearrangement of the chromosome 11 bcl-1 locus. *Blood* 1990;76:1387-91.
5. Medeiros LJ, Van Krieken JH, Jaffe ES, Raffeld M. Association of bcl-1 rearrangements with lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation. *Blood* 1990; 76:2086-90.
6. Raffeld M, Jaffe ES. bcl-1, t(11;14), And mantle cell-derived lymphomas. *Blood* 1991;78:259-63.
7. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes: Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16:2780-95.
8. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:511-8.
9. Harmanen M, Hujo M, Sund R, Sorigue M, Khan M, Prusila R, Klaavuniemi T, Kari E, Jantunen E, Sunela K, Rajamäki A, Alanne E, Kuitunen H, Sancho JM, Jukkola A, Rönkä A, Kuittinen O. Survival of patients with mantle cell lymphoma in the rituximab era: Retrospective binational analysis between 2000 and 2020. *Br J Haematol*. 2023 Apr;201(1):64-74.
10. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2078-85.

11. de Sanjose S, Benavente Y, Vajdic CM, et al. Hepatitis C and non-Hodgkin lymphoma among 4784 cases and 6269 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:451-8.
12. Grulich AE, Vajdic CM, Cozen W. Altered immunity as a risk factor for nonHodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:405-8.
13. Wang Y, Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 2014;7:233- 43.
14. Hoster, E.; Rosenwald, A.; Berger, F.; Bernd, H.-W.; Hartmann, S.; Loddenkemper, C.; Barth, T.F.; Brousse, N.; Pileri, S.; Rymkiewicz, G.; et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results from Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J. Clin. Oncol.* 2016, 34, 1386–1394.
15. Rauert-Wunderlich, H.; Mottok, A.; Scott, D.W.; Rimsza, L.M.; Ott, G.; Klapper, W.; Unterhalt, M.; Kluin-Nelemans, H.C.; Hermine, O.; Hartmann, S.; et al. Validation of theMCL35 gene expression proliferation assay in randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Br. J. Haematol.* 2019, 184, 616–624.
16. Munich Cancer Registry. ICD-10 C83.1: Mantle cell lymphoma-Incidence and Mortality. 2021.
17. Ghesquières, H.; Rossi, C.; Cherblanc, F.; Le Guyader-Peyrou, S.; Bijou, F.; Sujobert, P.; Fabbro-Peray, P.; Bernier, A.; Belot, A.; Chartier, L.; et al. A French multicentric prospective prognostic cohort with epidemiological, clinical, biological and treatment information to improve knowledge on lymphoma patients: Study protocol of the “REal world dAta in LYmphoma and survival in adults” (REALYSA) cohort. *BMC Public Health* 2021, 21, 1–15. [CrossRef]
18. Tilch, M.-K.; Visco, C.; Kinda, S.; Hermine, O.; Kohn, M.; Besson, C.; Lamure, S.; Duléry, R.; Ragaini, S.; Eyre, T.A.; et al. Outcome of COVID-19 in Patients with Mantle Cell Lymphoma—Report from the European MCL Registry. *HemaSphere* 2022, 6, e0711. [CrossRef]
19. Epperla, N.; Hamadani, M.; Fenske, T.S.; Costa, L.J. Incidence and survival trends in mantle cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2018, 181, 703–706. [CrossRef]
20. Horgan D, Walewski J, Aurer I, Visco C, Giné E, Fetica B, Jerkeman M, Kozaric M, da Silva MG, Dreyling M. Tackling Mantle Cell Lymphoma in Europe. *Healthcare (Basel).* 2022 Sep 3;10(9):1682.

21. Jain P, Dreyling M, Seymour JF, Wang M. High-risk mantle cell lymphoma: definition, current challenges, and management. *J Clin Oncol* 2020;38:4302-16.
22. Orchard J, Garand R, Davis Z, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood* 2003;101: 4975-81.
23. Fernández V, Salameró O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010;70:1408- 18.
24. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97:586-91
25. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2008
26. WHO Classification Of Haematolymphoid Tumours 5th Edition
27. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-18.
28. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
29. Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Jun 30;386(26):2495-2506. doi: 10.1056/NEJMra2202672.
30. Martín-García D, Navarro A, Valdes-Mas R, Clot G, Gutierrez-Abril J, Prieto M, et al. CCND2 and CCND3 hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood*. 2019;133:940–51.
31. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, Clot G, Navarro A, Valera A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121:1394–402
32. Navarro A, Clot G, Royo C, Jares P, Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res*. 2012;72:5307–16

33. Merolle MI, Ahmed M, Nomie K, Wang ML. The B cell receptor signaling pathway in mantle cell lymphoma. *Oncotarget*. 2018;9:25332–41.
34. Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, Diaz-Navarro A, Duran-Ferrer M, Navarro A, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood*. 2020;136:1419–32
35. Hill HA, Qi X, Jain P, Nomie K, Wang Y, Zhou S, et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4:2927–38.
36. Yi S, Yan Y, Jin M, Bhattacharya S, Wang Y, Wu Y, Yang L, Gine E, Clot G, Chen L, Yu Y, Zou D, Wang J, Phan AT, Cui R, Li F, Sun Q, Zhai Q, Wang T, Yu Z, Liu L, Liu W, Lyv R, Sui W, Huang W, Xiong W, Wang H, Li C, Xiao Z, Hao M, Wang J, Cheng T, Bea S, Herrera AF, Danilov A, Campo E, Ngo VN, Qiu L, Wang L. Genomic and transcriptomic profiling reveals distinct molecular subsets associated with outcomes in mantle cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2022 Feb 1;132(3):e153283.
37. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-68.
38. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329: 987-94.
39. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-65.
40. Dreyling M, Hoster E, Unterhalt M, Rosenwald A, Kluin-Nelemans H, Hermine O, et al. Clinical outcome of Mantle cell lymphoma patients with high risk biology (high Ki-67, blastic MCL, or high p53 expression). *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):3996.
41. Scott DW, Abrisqueta P, Wright GW, Slack GW, Mottok A, Villa D, et al. New molecular assay for the proliferation signature in Mantle cell lymphoma applicable to formalin-fixed paraffin-embedded biopsies. *J Clin Oncol*. 2017;35:1668–77
42. Rauert-Wunderlich H, Mottok A, Scott DW, Rimsza LM, Ott G, Klapper W, et al. Validation of the MCL35 gene expression proliferation assay in randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Br J Haematol*. 2019;184:616–24
43. Silkenstedt E, Linton K, Dreyling M. Mantle cell lymphoma - advances in molecular biology, prognostication and treatment approaches. *Br J Haematol*. 2021 Oct;195(2):162-173. doi: 10.1111/bjh.17419. Epub 2021 Mar 30.

44. Pararajalingam P, Coyle KM, Arthur SE, Thomas N, Alcaide M, Meissner B, et al. Coding and noncoding drivers of mantle cell lymphoma identified through exome and genome sequencing. *Blood*. 2020;136:572–84.
45. Wu C, de Miranda NF, Chen L, Wasik AM, Mansouri L, Jurczak W, et al. Genetic heterogeneity in primary and relapsed mantle cell lymphomas: Impact
46. Rahal R, Frick M, Romero R, Korn JM, Kridel R, Chan FC, et al. Pharmacological and genomic profiling identifies NF- κ B-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma. *Nat Med*. 2014;20:87–92.
47. Agarwal R, Chan YC, Tam CS, Hunter T, Vassiliadis D, Teh CE, et al. Dynamic molecular monitoring reveals that SWI-SNF mutations mediate resistance to ibrutinib plus venetoclax in mantle cell lymphoma. *Nat Med*. 2019;25:119–29.
48. Husby S, Ralfkiaer U, Garde C, Zandi R, Ek S, Kolstad A, et al. miR-18b overexpression identifies mantle cell lymphoma patients with poor outcome and improves the MIPI-B prognosticator. *Blood*. 2015;125:2669–7
49. Rodrigues JM, Hassan M, Freiburghaus C, Eskelund CW, Geisler C, R aty R, et al. p53 is associated with high-risk and pinpoints TP53 missense mutations in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;191:796–805.
50. Cheminant M, Derrieux C, Touzart A, Schmit S, Grenier A, Trinquand A, et al. Minimal residual disease monitoring by 8-color flow cytometry in mantle cell lymphoma: an EU-MCL and LYSA study. *Haematologica*. 2016;101:336–45.
51. Drandi D, Alcantara M, Benmaad I, Sohlbrandt A, Lhermitte L, Zaccaria € G, et al. Droplet digital PCR quantification of mantle cell lymphoma follow-up samples from four prospective trials of the European MCL Network. *Hemasphere*. 2020;4:e347.
52. Pott C, Bruggemann M, Ritgen M, van der Velden VH, van Dongen JJ, € Kneba M. MRD detection in B-Cell non-Hodgkin lymphomas using Ig gene rearrangements and chromosomal translocations as targets for realtime quantitative PCR. *Methods Mol Biol*. 2019;1956:199–228.
53. Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma treated in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2019;37:471- 80.
54. Cohen JB, Han X, Jemal A, Ward EM, Flowers CR. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Cancer* 2016;122:2356-63

55. Kumar A. Who is a candidate for watch and wait therapy in mantle cell lymphoma?
Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019;19:Suppl 1:S109-S111
56. Chen RW, Li H, Bernstein SH, et al. RB but not R-HCVAD is a feasible induction regimen prior to auto-HCT in frontline MCL: results of SWOG Study S1106. Br J Haematol 2017;176:759-69.
57. Chihara D, Cheah CY, Westin JR, et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. Br J Haematol 2016;172:80-8
58. Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stemcell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Blood 2021;138: Suppl 1:S380. Abstract
59. EA4151 available through ECOG-ACRIN Cancer Research Group. A randomized phase III trial of consolidation with autologous hematopoietic cell transplantation followed by maintenance rituximab vs. maintenance rituximab alone for patients with mantle cell lymphoma in minimal residual disease-negative first complete remission. New Haven, CT: Yale Medicine, 2022 (<https://www.yalemedicine.org/clinical-trials/rituximab-w-or-w-o-stem-cell-transplant-in-patients-with-minimal-residual-disease-neg-mantle-cell>)
60. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the randomized European MCL Elderly Trial. J Clin Oncol 2020;38: 248-56.
61. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2015; 372:944-53.
62. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, openlabel, phase 3 study. Lancet Oncol 2018; 19:1449-58.

63. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustinerituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944- 52.
64. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-10.
65. Smith MR, Jegede O, Martin P, et al. ECOG-ACRIN E1411 randomized phase 2 trial of bendamustine-rituximab (BR)- based induction followed by rituximab (R) ± lenalidomide (L) consolidation for mantle cell lymphoma: effect of adding bortezomib to front-line BR induction on PFS. *J Clin Oncol* 2021;39:SI7503. abstract.
66. Wang M, Jurczak W, Jurkeman M, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:2482-94
67. Smith MR, Li H, Gordon L, et al. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *J Clin Oncol* 2012;30:3119-26.
68. Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835-44.
69. Ben Barouch S, Kuruvilla J, Tsang RW, Yashphe E, Sarid N. Radiotherapy in mantle cell lymphoma: a literature review. *Hematol Oncol* 2020;38:223-8
70. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:57-66.
71. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:125
72. Bega G, Olivieri J, Riva M, et al. Rituximab and bendamustine (BR) compared with rituximab, bendamustine, and cytarabine (R-BAC) in previously untreated elderly patients with mantle cell lymphoma. *Cancers (Basel)* 2021;13:6089
73. Wang M, Ramchandren R, Chen R, et al. Concurrent ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the safety run-in of the phase 3 SYMPATICO study. *J Hematol Oncol* 2021; 14:179.

74. Novak U, Fehr M, Schär S, et al. Ibrutinib plus bortezomib and ibrutinib maintenance for relapsed and refractory mantle cell lymphoma: final report of a phase I/II trial of the European MCL Network. *Hematol Oncol* 2021;39:Suppl:S107-S108. abstract.
75. Sharman JP, Melear JM, Yacoub A, et al. Induction R2 followed by maintenance in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: interim analysis from the phase 3b MAGNIFY study. *Hematol Oncol* 2021;39:Suppl:S108-S109.
76. Gupta A, Schuster SJ, Svoboda J, et al. Lenalidomide plus rituximab in patients with rituximab-resistant indolent B-cell and mantle cell lymphomas: 10-year follow-up. *J Clin Oncol* 2021;39:S7539. Abstract
77. Freedman AS, Neuberg D, Gribben JG, et al. High-dose chemoradiotherapy and anti-B-cell monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in mantle-cell lymphoma: no evidence for long-term remission. *J Clin Oncol* 1998; 16:13-8.
78. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;113:4144-52.
79. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTEX19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382:1331-42
80. Munoz JL, Wang Y, Jain P, Wang M. BTK Inhibitors and CAR T-Cell Therapy in Treating Mantle Cell Lymphoma-Finding a Dancing Partner. *Curr Oncol Rep.* 2022 Oct;24(10):1299-1311. doi: 10.1007/s11912-022-01286-0. Epub 2022 May 21.