



Qualitatea
Serviciilor de Sănătate

Hospital
Donostia
Ospitalea



Protokoloa

MANTUKO ZELULEN LINFOMA

Donostia Ospitalea

23

MANTUKO ZELULEN LINFOMA

AURKIBIDEA

- 1. BEREZITASUN KLINIKOAK ETA BIOLOGIKOAK 5
- 2. TRATAMENDUA 6
 - 2.1. Tratamendu konbentzionala 6
 - 2.2. Tratamendu intentsiboak ATPHrekin 6
 - 2.3. Tratamendu intentsiboak Rituximab-ekin 7
 - 2.4. Transplante alogenikoa 9
 - 2.4.1. Mieloablatiboa 9
 - 2.4.2. Ez mieloablatiboa 10
 - 2.5. Tratamendu berriak 11
- 3. ONDORIOAK 13
- 4. IKERKETA-PROTOKOLOA ETA TRATAMENDUA 14
- 5. ERANSKINA 15
- 6. BIBLIOGRAFIA 16

1. BEREZITASUN KLINIKOAK ETA BIOLOGIKOAK

Mantuaren linfoma ez-Hodgkin linfomen kasuen %5-10 izaten da. Markagailu immunologikoei dagokienez, horren berezitasunak honakoak dira:

CD19 (+), CD20 (+), CD22 (+), CD23 (-), CD24 (+), CD79a (+), CD43 (+), FMC-7 (+), BCL-2 (+), CD5 (+), CD10 (-), HLA-DR (-).

Ohikoa da D1 (+) ziklina nuklearraren eta PRAD-1 (+) genearen adierazpena (1).

Mantuaren linfoma gehienetan, leuzemia linfoide kronikoan gertatzen denaren erabat alderantziz, immunoglobulinen kate zamatsuetako genearen sekuentziak ez daude mutaturik, eta mutaziorik izateak edo mutaziorik ez izateak ez du zeri-kusirik izango pronostikoari dagokionez (1).

Berariazko alterazio zitogenetikoa t(11;14) (q13;q32) da. 11q13 marran dagoen D1 (CCN D1, PRAD-1 ziklinaren genea IgH kateen eskualdearen ondoan jartzen da 14q32 marran. Gertaera horren ondorioz deserregulazioa sortzen da D1 ziklinaren adierazpenean (1).

Mikroarrays-en bidez egindako azterketetan mantuaren linfoma zelula handiko linfoma lausoetatik eta linfoblasto txikiaren linfoma linfoblastotik bereizten dituen 42 geneko multzo bat identifikatu da. Azterketa horiek linfoma marjinal esplenikotik ere bereizten dute (1).

Mantuaren linfoma gehienak III-IV. estadioetan diagnostikatzen dira. Horietatik, %90ak eragin estranodala du hezur-muinean, gibelean eta urdail-hesteetako traktuan (2).

Hestegorri-gastroduodenoskopiaren eta kolonoskopiaren hasierako estadiajean biopsiak sistematikoki eginez, mantuaren linfoma zuten 97 pazienteko talde baten %88an hesteetako afektazioa agertu zen (3).

SNCren afektazioa berragertutako mantuaren linfometako %4-22an agertzen da (2).

Indize Pronostiko garrantzitsuenak zelula-ugalketaren markagailu biologiko adierazgarriak dira, hala nola Ki-67 edo mitosi-kopurua (2).

2. TRATAMENDUA

2.1. TRATAMENDU KONBENTZIONALA

Pazienteen %25etik behera estadio lokalizatueta agertzen dira. Kasu horietan erradio-kimio-terapiari esker luze irauteko modua izaten da pazienteen portzentaje handi batean (1).

CHOP motako eskemekin RC tasa %20tik %40ra bitartean ibiltzen da (2).

Adin nagusikoak diren pazienteetan Doxorubicina edo CVP edo Klorambuzilo erabiltzen duten tratamenduak gomendatzen dira (1).

2.2. TRATAMENDU INTENTSIBOAK ATPH-REKIN

Jacobsen-en berrikuspenean hainbat serie jaso dira emaitza oso desberdinekin, egindako pazienteen aukeraketaren arabera (4).

Lenz-ek (2) ATPH gomendatzen du lehenengo erabateko gutxitzean paziente gazteentzako tratamendu estandar moduan.

Kasamon-ek (5) mantuaren linfoma zuten 58 pazienteetan transplantea egin ondoren lortutako emaitzak aztertuta esan du batez ere 1. RCan dauden pazienteei transplantea egin ez lortzen direla emaitzarik onenak.

Orain dela gutxi, errandomizaturako ikerketa baten emaitzak (6) argitaratu dira, ikerketa horretan mantuaren linfoma zuten 122 paziente ausaz banatu zituzten CHOP edo Dexametasonekin mantentzeko edo mobilizatzeko Interferon-en eta Ziklofosfamida eta Gorputzeko Erabateko Irradiazioaren (ICT) bidezko autotransplanteen artean.

39 hilabeteko batez besteko jarraipena egin ondoren, Progresio Libreko Biziraupena 17 hilabetekoa izan zen transplanterik gabe eta 39 hilabetekoa transplantea eginda ($p=0,01$). Biziraupen Orokorra 3 urtera %83koa izan zen, %77koa izan zen bestearen aurrean ($p=0,18$). Transplanteetako hilkortasuna %5ekoa izan zen.

Lefrere-k (7) 2002an Frantziako hainbat ospitaletan tratatutako mantuaren linfoma zuten 28 pazienteekin lortutako emaitza guztiz interesgarriak argitaratu zituen. Denak III. eta IV. estadioetan zeudenak ziren, eta horien batez besteko adina 56 urte, 65 urtetik gorakoak hortik kanpo utzi zituzten.

Hasieran 4 ziklo CHOP eman zizkieten, eta horien ondoren 2 RC (%7), 14 RP (%50), 5 erantzun txikiago (%18) lortu ziren, eta 7ren (%25) erantzunik ez genuen jaso.

CHOPekin RCan sartu ziren 2 pazienteri autotransplantea egin zitzaizen berehala ICT, Ziklofosfamida eta VP-16rekin.

Beste 25 pazientek DHAPko 4 ziklo hartu zituzten, horien ondoren 21 RC (%84) eta 2 RP (%8) lortu zituzten. Erantzun zuten 23 paziente horiei autotransplantea egin zitzaizen ICT, Melfalan eta Zitarabinarekin.

Tratamenduan zegoen bitartean paziente bat CHOPEkin hil zen. 47 hilabeteko batez besteko jarraipena egin ondoren, 7 paziente berriro gaixotu ziren eta horien Biziraupena 3 urtera %90ekoa zen, eta Gertaera hori Gabeko Biziraupena %83koa.

Orain dela gutxi, aurreko emaitza horiek eguneratu egin dituzte. (8) 81 hilabeteko batez besteko jarraipena egin ondoren, 16 paziente (%58) bizirik daude, eta 9k (%32) ez dute progresiorik izango.

Gaur egun aurreko taldeari Rituximab gehitzen zaio autotransplantea egin aurretik.

1998an, Khouri-k (9) 45 pazienteren tratamenduaren emaitzak argitaratu zituen, (25 aurrez tratamendurik izan gabe), Hiper-CVADko 4 ziklorekin eta Ziklofosfamida eta Gorputzeko Erabateko Irradiazioarekin transplantea eginda

Hiper-CVADrekin RC: %38 eta RP: %55 lortu ziren. Aurrez tratamendurik izan gabeko 25 pazienteen artean, Biziraupena eta Gaixotasunik Gabeko Biziraupena 3 urtera %92koa eta %72koa zen hurrenez hurren. Ez dute aipatzen jarraipenaren batez bestekoa. Hilkortasun toxikoa %11koa izan zen eta aurrez tratamendua izandako pazienteekin bakarrik gertatu zen hori.

Aurreko egile horrek berak aurreko taldeko 33 pazienteri egindako jarraipenaren emaitza argitaratu zuen 2003an, gaixotasuna erabat iraungita zutenean egin zitzaizen transplantea. (10) 49 hilabeteko batez besteko jarraipenarekin, Biziraupena eta Gaixotasuna Gabeko Biziraupena 5 urtera %77koa eta %43koa izan zen.

Mantuaren limfomaren autotransplantearen gaiari buruz orain dela gutxi egin den berrikuspen batean ikusten da horren eragina gehitu egiten dela RCan egiten bada, eta ia batere eraginik ez duela gaixotasuna kimiosentikorra ez bada (11).

2.3. TRATAMENDU INTENTSIBOAK RITUXIMAB-EKIN

Jacobsen-en berrikuspenean (4) Kanadako ikerketa bat aipatzen da, bertan CHOPEkin tratatutako eta CBVrekin autotransplantea egin zitzaizen 13 paziente sartu ditu, autotransplantea egin aurretik Rituximab dosi bat eman zitzaizen, eta ondoren 4 dosiko bi ziklo, eta hor ikusten da Rituximab hartu ondoren RC tasa asko igotzen dela. Alemaniako lan bat ere aipatzen da, eta hor ere autotransplantearen ondoren Rituximabekin izandako emaitzak onak direla ikusten da.

Garbi ikusi da RC tasa gehitu egiten dela R-CHOPEkin, nahiz eta Biziraupenak gora ez egin. Alemaniako Taldeak emaitza interesgarriak lortu ditu R-FCMrekin (2).

2003an, Gianni-k (12) mantuko zelulen limfomaren 28 kasuren tratamenduan izandako emaitzak argitaratu zituen. Aurrez tratamendurik hartu gabekoak eta 61 urtetik beherakoak ziren. Txanda horretan Italiako 9 zentrotako pazienteak sartu dira.

Gianni-ren lanetik hartutako 1. taulan egindako tratamendua azaltzen da:

Hasierako fasea "debulky" QTren 2-3 ziklo, Doxorubizina edo Zisplatinoa izango duten dosi estandarretan.

Eta ondoren:

1. zikloa (21 egun)
Ziklofosfamida 7g/m ² 0 egunean G-CSF 5 mcg/Kg/e 1-12 egunetan Rituximab 375 mg/m ² 2. eta 11. egunetan 1-aferesia, 12 egunean.
2. zikloa (21 egun)
Zitarabina 2g/m ² /12h -7. egunetik -2.ra Rituximab 375 mg/m ² -1 eta +11. egunetan G-CSF 5 mcg/Kg/e +1. egunetik -12.era 1-erreinfusioa (gutxienez 2x10 ⁶ CD34/Kg) 0 egunean 2-aferesia, 12. egunean.
3. zikloa (21 egun)
Melfalán 180 mg/m ² -1. egunean G-CSF 5 mcg/Kg/e +1. egunetik -12.era 2-erreinfusioa (gutxienez 3x10 ⁶ CD34/Kg) 0 egunean.
4. zikloa
Mitoxantrone 60 mg/m ² -4. egunean Melfalán 180 mg/m ² -1 egunean G-CSF 5 mcg/Kg/e +1. egunetik -12.era 3-erreinfusioa, (gutxienez 5 x10 ⁶ CD34/Kg) 0 egunean Rituximab 375 mg/m ² 28. eta 35. egunetan.

1. taula

Ikus daitekeen moduan, kimioterapia intentsiboko 4 ziklo sartzen dira, eta 4.a izango da intentsiboena, aferesi 2 txanda eta odol periferikoko zelula amen 3 infusio eginez. Gainera, Rituximab-en 6 dosi emango dira guztira (lehenengo zikloa, bigarrena eta laugarrena).

28 paziente horiek III. eta IV. estadiotan zeuden. Horietatik, bat toxikotasunagatik hil zen eta beste 27ak RCn sartu ziren, horietatik 24 dira RCn daudenak 35 hilabeteko batez besteko jarraipenarekin. Biziraupena eta Gertaera hori Gabeko Biziraupena 54 hilabetera %89koa eta %79koa izan ziren hurrenez hurren.

Mantuaren linfoma duten pazienteen serierik zabalena orain dela gutxi argitaratu du Anderson Institutuko Taldeak (3).

Talde horrek mantuko zelulen linfoma zuten 100 paziente tratatu zituen 1999ko martxotik 2002ko martxora bitartean, eta horietatik 97 baloratzekoak izan ziren. Denak IV. estadioan zeuden, 65 urtetik beherakoak ziren 65, eta 32, berriaz, adin horretatik gorakoak. Hedapenaren ikerketan, ohiko probak egiteaz gain, gastroduodenoskopia bat eta kolonoskopia bat egin ziren biopsiekin. Araketa horri esker hesteetako afektazioa sumatu zuten pazienteen %88an.

Erabilitako eskema R-Hiper-CVAD izan zen, horren bidez Rituximab dosi bat gehitzen zitzaion Hiper-CVADko ziklo alternatzaile bakoitzari eta Metotrexate/Zitarabina (2. taula).

Rituximab 375 mg/m² 1. e

Ziklofosfamida 300 mg/m² (3h) /12h 2-4 e (guztira 6 dosi)

Doxorubicina 16,6 mg/m²/2. e Etengabeko infusioa 72h. 5-7. e

Vincristina 1,4 mg/m² (geh. 2mg) 5 eta 12. e

Dexametasona 40 mg/e (ZB-AB) 2-5. e eta 12-15. e

2. taula

Tratamendu horrekin RCren %87 lortu zuten. 40 hilabeteko batez besteko jarraipenarekin, Biziraupena eta Hutsegitetik Libre dagoen Biziraupena 3 urtera %82koa eta %64koa izan zen hurrenez hurren, "plateau"rik ez zen sumatu.

97 paziente horietatik, 5 toxikotasunagatik hil ziren, 3 pazienteek sindrome mielodisplasi-koa izan zuten eta hil egin ziren, eta paziente 1ek leuzemia mieloide akutua izan zuen, hori oraindik bizirik zegoen hau argitaratu denean.

Egileek ez dute aurreko tratamendua estandar moduan gomendatzen 65 urteko gorako pazienteentzat, toxikotasun handiegia izateagatik.

2.4. TRANSPLANTE ALOGENIKOA

2.4.1. TRANSPLANTE MIELOABLATIBOA

Kasu isolatu batzuetan, tumorearen aurka injertoak duen eragina nabarmendu baldin bada ere, literaturan eztabaida ugari sortzen da horren existentziari dagokionez (11). Kiss-en berrikuspenean 4 serie zifradun jaso dira emaitza heterogeneoak eta interpretazio zailekoak dituzten 12 eta 22 pazienteren artean (11) (3. taula).

Berrikuspen horretan Armitage-k 112 pazienterekin egindako IBMTRren lan bat ere jaso da. %16 1. RCn zegoen, %38 berrirori gaixo edo 2.RCn eta %46 RCn sartu gabe zegoen oraindik. 12 hilabeteko batez besteko jarraipena egin ondoren, Biziraupena %40koa zen, eta Gertaerarik Gabeko Biziraupena, berriz, oso baxua eta "plateau"rik gabe.

Aurreko lanarekin alderatuz, badira pazienteentzako serie laburragoak ere, eta emaitzak oso onak izaten dira (11).

Beste tumoreekin gertatzen den moduan, mantuko limfomaren kimiosentsibilitatea funtsezkoa da emaitza onak lortzeko.

2.4.2. TRANSPLANTE ALOGENIKO EZ MIELOABLATIOA

Kiss-en berrikuspenean (11) zentzoko hiru lan eta EBTMren berrikuspen bat jaso dira (4. taula).

Selected studies (>5 patients) of conventional allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma

Author	N	Median age	Disease status at transplant	NRM	EFS/DFS	OS	Relapse	Comment
Sohn <i>et al</i> ³⁰	12 (+16 auto)	47 years ^a	25% refractory ^a	Seven of 12	12% at 3 years	23% at 3 years	NA	1 year FFP 90% vs 44% for chemosensitive vs refractory disease
Khoury <i>et al</i> ³³	16	52 years	5 refractory	Six of 16	55% at 3 years	55% at 3 years	1	Refractory disease prognostic or worse EFS
Berdeja <i>et al</i> ⁴⁵	19 (+38 auto)	55 years ^a	4% refractory ^a	10 of 19	~37% at 3 years	?	20% at 3 years	1 late relapse at 51 months
Updated in Kasamon <i>et al</i> ⁴³								One patient in ongoing remission at 11 years
Rifkind <i>et al</i> ³⁴	6	48.3 years	No refractory	0%	100% at 4 years	100% at 4 years	0	
Poppellewell <i>et al</i> ³⁶	13 (+64 auto)	47 years	23% refractory	NA	53% at 3 years	51% at 3 years	14% at 3 years	
Vandenberghie <i>et al</i> ¹³ /EBMT	22 (+150 auto)		NA	NA	50% at 2 years	62% at 2 years	NA	Refractory disease for EFS and OS ^a
Armitage ³⁵ /IBMTR	212 (+553 auto)	50 years	CR1 16% Never in CR	NA	<20% at 2 years	~40% at 2 years	NA	AlloSCT has increased NRM but lower relapse vs autoSCT
			46%Relapse/CR2 38%					

NRM = nonrelapse mortality; EFS = event-free survival; DFS = disease-free survival; OS = overall survival; NA = not available; FFP = freedom from progression

^a Both autologous stem cell transplant (autoSCT) an allogeneic stem cell transplant (alloSCT).

3. taula

Selected studies (>5 patients) of conventional allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma

Author	N	Median age	Conditioning	Disease status at transplant	NRM	EFS/DFS	OS	Relapse	Comment
Khoury <i>et al</i> ²⁰	18	56.5 years	Cisplau/Flu/AraC <i>n</i> = 5 Flu/Cy/Mab <i>n</i> = 13	Refractory in two	1	82% at 3 years	86% at 3 years	3	One sustained response to DLI
Marris <i>et al</i> ³⁹	33	53.5 years	Flu/TBI	39% refractory	24% at 2 years	60% at 2 years	64% at 2 years	16% at 2 years	Chemosensitivity not predictive of relapse
Morris <i>et al</i> ⁴¹	10 (+78 other lymphoma)	NA	Campath/Flu/Mel	Refractory in one	20% at 3 years	50% at 3 years	60% at 3 years	50% at 3 years	
Robinson <i>et al</i> ⁴² / _J	144	49 years	Various	Refractory in 22	50% at 2 years	26% at 2 years	31% at 2 years	57% at 2 years	Chemorefract9ry disease adversely prognostic for TRM, OS and relapse
Updated in Robinson <i>et al</i> ⁴⁶									

NRM = nonrelapse mortality; EFS = event-free survival; DFS = disease-free survival; OS = overall survival; NA = not available; DLI = donor lymphocyte infusion; TRM = treatment-related mortality; Cisplau = cisplatin; Flu = fludarabine; AraC = cytarabine; Mel = melphalan; Mab = monoclonal antibody; TBI = total body irradiation.

4. taula

Aurrez tratamendua izandako LCMren 18 pazienterekin lortutako emaitzak azaltzen ditu Khouri-k. (13) Adinaren batez bestekoa 56 urtekoa zen, diagnostikoa egin zenetik igarotako batez besteko denbora 40 hilabete. Pazienteen %72 IV. estadioan zegoen, eta aurrez autotransplantea egin zitzairen 5 ere baziren horien artean. 16 pazienteren gaixotasuna kimiosentikorra zen. 13 pazienteren emaila HLA bateragarria zuen anaia bat izan zen eta beste kasu batean guztiz bateragarria ez zuen anaia bat. 13 pazienteren egokitzapena Fludarabina, Ziklofosfamida eta Rituximab-ekin egin zen eta 5 kasutan Zisplatino, Fludarabina eta Zitarabinarekin.

Kasu guztietan itsatsi egin zen. Ez zuten EICHArak izan, eta ez zen inor hil lehenengo 100 egunetan. Gerora paziente bat progresioagatik hil zen, 1 infekzioagatik eta 1 TEParengatik. Bederatzi pazienteri tratamendua egin behar izan zitzairen garaia baino lehen CMVren antigenemiaren positibotasunagatik.

26 hilabeteko batez besteko jarraipenarekin, Biziraupena eta Progresiorik gabeko Biziraupena %85ekoa eta %82koa izan zen hurrenez hurren. RCan transplantatutako 8 pazienterekin erantzuna ez zen aldatu eta gainerako 10etatik 9tan gertatu zen hori.

Egokitzapena Fludarabina eta ICTrekin egin zitzairen 33 pazienterekin Seattle taldeak izandako emaitzak ere jasotzen dira Kiss-en berrikuspenean (11).

16 kasutan emailak harremana bazuen eta 17 kasutan ez zuen harremanik. 13 pazienteren gaixotasuna (%39) kimioerrefraktarioa zen. Toxikotasunagatik hilkortasuna 2 urtera %24koa zen eta berrerorketa-tasa %16koa. Gaixotasun neurgarria zuten 20 pazienterekin izandako erantzun-tasa RCren %85 %75ekoa izan zen. Biziraupena eta Gaixotasunik Gabeko Biziraupena 2 urtera %64 eta %60koa zen, 24 hilabeteko batez besteko jarraipena egin ondoren. Serie honetan, kimiosentsibilitatea ez zen izan pronostiko positiboko faktore bat.

Aurreko emaitza horien guztiz bestelakoak dira EBMTren serie zabal baten emaitza txarrak, hilkortasun handia izan zelako toxikotasunagatik eta berrerorketa-tasa ere handia izan zelako (4. taula).

2.5. TRATAMENDU BERRIAK

Emaitzarik onenak erradioimmuno-kimioterapia emanez lortu dira, odol periferikoko zelula amekin lagunduta.

Alde horretatik, Seattleko FHCCak mantuko limfomaren gaixotasuna zuten 16 paziente (errefraktarioak edo berriro gaixotutakoak) tratatu zituen l131rekin markatutako (Tositumomab) anti-CD20ko infusio batekin. Eman zitzairen antigorputzaren dosia 1,7 mg/kg.koa izan zen, eta l131ren dosia kalibratu egin zen organo bital normalei 20-25 Gy administratu ahal izateko. 10 egunera VP-16 30-60 mg/kg. administratu zitzairen, cpsp-ak 0 egunean emanez (5. taula).

16 paziente horiek batez beste 3 tratamendu hartuta zeuden aurrez. Horietatik, 9 Rituximab hartuta zeuden eta 7k kimioerresistentea zen gaixotasuna zuten. Paziente horien adina 18 eta 60 urte bitartekoa da.

Toxikotasunagatik ez zen inor hil. Gaixotasun neurgarria zuten 11 pazienterekin RCren tasa %91koa izan zen eta jasotako erantzun orokorrak %100. 16 paziente horietatik, 15 bizirik daude; 12 linfomaren progresiorik gabe 6-57 hilabetez ATPhtik eta 16-97 hilabetez diagnostikotik. ATPhtik 19 hilabetez batez besteko jarraipena egin ondoren, Biziraupena eta Progresiorik gabeko Biziraupena 3 urtera %93koa eta %61ekoa izan zen hurrenez hurren.

Interesgarria da Rituximab-ekin errefraktarioak ziren pazienteak eskema horrekin erantzun dutela ikustea, horri esker esan daiteke erradioterapiaren eragina mesedegarria dela.

Jacobsen-en berrikuspenean (11) antzeko eran tratatutako 7 pazienteren beste serie labur bat jaso da, horietatik 6 bizirik daude, -5 RCan-, 25 hilabetez batez besteko jarraipena egin ondoren.

<u>Day*</u>	<u>Event</u>
-24	I-131-anti-B1 Trace-Labeled infusiion (outpatient)
-24 ->-17	Gamma Camera Imaging (outpatient)
-14	I-131-anti-B1 Therapeutic infusion (inpatient)
-4	Patient removed from radiation isolation (if radiation exposure <7 mR/h at 1 meter). High-dose etoposide is administered
-3	Rest
-2	High-dose cyclophosphamide is administered
-1	Rest
0	Peripheral blood stem cell infusion (if radiation exposure is <2 mR/h at 1 meter).

5. taula

3. ONDORIOAK

- 1. LCMa I. edo II. estadiotan agertzen den kasu gutxietan liseri-hodiaren afektazioa baztertzea komeni da.
- 2. LCMren emaitza terapeutikoak hobetu egiten dira ATPH bat egiten denean, berezi-ki 1. RCan.
- 3. Ia segurtasun osoarekin Zitarabinaren adizioa izateak hobetu egiten ditu tratamen-duaren emaitzak.
- 4. Emaitza terapeutikoen artean aipatzekoak dira Romaguera-k (3), Lefrere-k (7) eta Gianni-k (12) lortutakoak. Romaguera-ren lanetik hartu dugun 6. taulan eskema des-berdinekin lortutako emaitzak azaltzen dira.

Reports of Therapy for Untreated Mantle-Cell Lymphoma Containing More Than 25 Patients

Reference	Regimen	Age (years)	No. of Patients	CR/CRu (%)	Outcome	Median Follow-Up Time (months)
Howard et al ¹¹	CHOP-R	31-69	40	48	Median PFS, 16.5 months	25
Hiddeman et al ²²	CHOP-R	NA	62	42	Median TTF,NR	NA
Wilson et al ²¹	EPOCH-R	22-73	26	92	50% 2-year EFS	24
Gianii et al ²⁶	R-HDS-autoSCT	23-65	28	100	80% 3-year EFS	35
Khouri et al ²⁷	Hyper-CVAD-autoSCT	38-66	33	100	43% 5-year DFS	49
Khouri et al ¹²	Hyper-CVAD-auto/alloSCT	41-65	25	100	72% 3-year EFS	25
Vandenberghe et al ²⁸	Chemo-autoSCT	24-70	195*	67	33% 5-year PFS†	44
Andersen et al ²⁹	Maxi-CHOP-autoSCT	38-65	41	89	15% 4-year FFS	33
Lefrere et al ³¹	CHOP/DHAP-autoSCT	33-64	28	89	83% 3-year DFS	47
Dreyling et al ³⁰	CHOP/interferon	35-65	122	28	25% 3-year PFS	25
	CHOP/autoSCT			81	54% 3-year PFS	
Current trial	Hyper-CVAD-R+mothotrexate-cytarabine-R	41-65	65	89	75% 3-year FFS	40
		41-80	97	88	64% 3-year FFS	40

Abbreviations: CR, complete response; CRu, complete response unconfirmed; NR, not reached; SCT, stem-cell transplatation; NA, not available; FFS, failure-free survival; PFS, progression-free survival; TTF, time to treatment failure; EFS, event-free survival; DFS, disease-free survival; Chemo, varied regimens; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; R, rituxi-mab; EPCH-R, etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, rituximab; Hyper-CVAD, fractionated cyclo-phosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone; DHAP, dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin; auto, autologous; allo, allogeneic; Maxi, maximum.

* Fifteen percent underwent transplatation at relapse.

† Five-year PFS of 52% if received transplatation in first CR.

Romaguera-ren (3), Lefrere-ren (7) eta Gianni-ren (12) eskemetako hilkortasun toxi-koa hurrenez hurren %5ekoa, %3,5ekoa eta %3,5ekoa izan zela esan behar da. Gainera Romaguera-ren (3) tratamenduarekin %4 izan ziren ondoriozko neoplasia hematologikoak.

- 5. Ez mieloablatiboa den TPH alogenikoarekin izandako emaitzak oso onak izan dira.
- 6. Hasieran emaitza oso onak erradioimmunokimioterapiarekin.

4. IKERKETA-PROTOKOLOA ETA TRATAMENDUA

4.1. MIAKETA OSAGARRIAK

1. Hemograma osoa.
2. Biokimika osoa, enzimograma hepatikoa, proteinograma, Immunoglobulinen dosifikazioa, LDH eta Beta-2 mikroglobulina.
3. CMV, HS, VZ eta VEBen Serologiak, B eta C Hepatitisak, HIV eta Toxoplasma.
4. TAC C-TAP eta PET.
5. Bi aldeetako hezur-biopsia.
6. Gastroduodenoskopia eta Kolonoskopia biopsiekin I. eta II. estadioetan.

4.2. TRATAMENDUA

I. eta II. ESTADIOAK

R-CHOP 4 ziklo eta Erradioterapia eragindako aldeetan.

III. eta IV. ESTADIOAK

65 URTETIK GORAKO PAZIENTEAK

1. R-CHOP 14 egunez behin, 4 ziklo.
2. R-DHAP 3 ziklo adinaren arabera.

65 URTETIK BEHERAKO PAZIENTEAK

1. R-CHOP 14 egunez behin, 4 ziklo.
2. R-DHAP 3 ziklo.
3. TAM-8 eskemarekin egokitutako ATPHa.

5. ERANSKINA

R-CHOP

RITUXIMAB: 375 mg/m, 1. egunean.

ZIKLOFOSFAMIDA: 750 mg/m, 1. egunean.

ADRIAMICINA: 50 mg/m, 1. egunean.

VINCRISTINA 1,4 mg/m (geh. 2 mg), 1. egunean.

PREDNISONA 100 mg/ egunean, 1. egunetik 5. egunera.

R-DHAP

RITUXIMAB: 375 mg/m, 1. egunean.

ZISPLATINO: 100 mg/m ZB 24 orduko perfusioa, +++++ egunean.

ZITARABINA: 2g/m/12 h (bi dosi oso), +++++ egunean.

DEXAMETASONA: 40 mg ZB edo AB ***** egunetan.

TAM-8

ICT: 1.200 Rad, 1.tik 3. egunera (200 Rad/12 h 3 egunez).

ZITARABINA: 4 g/m/e, 5. eta 6. egunean.

MELFALAN: 140 mg/m, 8. egunean.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Bertoni F. "Mantle Cell Lymphoma". *Current Opinion in Hematology* 2004; 11: 411-418.
2. Lenz G. "Mantle cell lymphoma: established therapeutic options and future directions". *Annals of Hematology* 2004; 83: 71-77.
3. Romaguera J. "High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with Rituximab plus Hyper-CVAD alternating with Rituximab plus high-dose Methotrexate and Cytarabine". *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 7013-7023.
4. Jacobsen E. "An update on the role of high-dose therapy with autologous or allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma". *Current Opinion in Oncology* 2004; 16: 106-113.
5. Kasamon Y. "Outcomes of autologous and allogeneic blood or marrow transplantation for mantle cell lymphoma". *Biology of Blood and marrow transplantation* 2005; 11: 39-46.
6. Dreyling M. "Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network". *Blood* 2005; 105: 2677-2684.
7. Lefrère F. "Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study". *Leukemia* 2002; 16: 587-593.
8. Lefrère F. "Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study". *Haematologica* 2004; 89: 1275-1276.
9. Khouri IF. "Hyper-CVAD and high-dose Methotrexate/Cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma". *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16: 3803-3809.
10. Khouri IF. "Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse mantle cell lymphoma in first disease remission: the prognostic value of beta2-microglobulin and the tumor score". *Cancer* 2003; 98: 2630-2635.
11. Kiss TL. "Stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: if, when and how?". *Bone Marrow Transplantation* 2005; 36: 655-661.
12. Gianni A. "Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo Rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen)". *Blood* 2003; 102: 749-755.
13. Khouri IF. "Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma". *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 4407-4412.
14. Gopal A. "High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma". *Blood* 2002; 99: 3158-3162.