



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Praca poglądowa/Review****Chłoniak z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach****Mantle cell lymphoma in patients non-eligible for high-dose chemotherapy****Jan Walewski\***

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. med. Jan Walewski, Poland

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 16.01.2013

Zaakceptowano: 21.01.2013

Dostępne online: 15.03.2013

Słowa kluczowe:

- chłoniak z komórek płaszczka
- diagnostyka
- immunochemioterapia

Keywords:

- Mantle cell lymphoma
- Diagnosis
- Immunochemotherapy

## A B S T R A C T

Mantle cell lymphoma typically occurs at the age of 65 or more, is usually a generalized neoplasm of B-cell origin involving lymph nodes, bone marrow, blood, and gastrointestinal tract. Initially, it is reasonably well responsive to treatment but relapses uniformly follow with increasing resistance to subsequent treatments. A diagnosis requires histopathologic examination by experienced hemato-pathologist, immunohistochemistry, and in cases of atypical morphology or immunophenotype – FISH and flow cytometry. A clinical course is heterogenous due to variable sites of involvement, rate of disease progression, and a burden of comorbidities in individual patient. The optimal treatment is a combination of anti-CD20 antibody and chemotherapy that needs to be tailored to the patient's particular health conditions. Rational choices include R-CHOP, bendamustine, and chlorambucil. If complete or partial remission is achieved, maintenance rituximab may prolong remission duration significantly. In rare cases of limited disease, involved field radiotherapy may result in long-term remissions. At relapse, treatment should be guided by symptoms or complications and aimed at the best possible quality of life. The optimal option would be a clinical trial of a new agent.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL; *mantle cell lymphoma*) jest jedną z najbardziej problematycznych chorób nowotworowych układu limfoidalnego ze względu na ograniczoną skuteczność dostępnych metod leczenia, mimo znaczącej poprawy przeżycia chorych w ostatnich latach (mediana przeżycia całkowitego 4–5 lat). Ponadto MCL występuje głównie po 65. roku życia (mediana wieku 60–70), zatem wiek i choroby współistniejące powodują ograniczenie możliwości zastosowania bardziej intensywnego leczenia [1].

MCL jest chorobą względnie rzadką, współczynnik standaryzowany zachorowań wynosi 2–3/10<sup>5</sup>, co stanowi 5–10% nowych zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina. Występuje znaczna przewaga zachorowań u mężczyzn (M:K = 3–4:1) [1, 2].

Aktualna klasyfikacja chłoniaków, WHO 2008 [3], definiuje MCL jako nowotwór wywodzący się z limfocytów B, zbudowany z jednorodnych małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, bez tworzenia ośrodków rozmnażania, naciekający strefę płaszczka wokół ośrodka rozmnażania.

\* Adres do korespondencji: Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa. Adres email: [walewski@coi.pl](mailto:walewski@coi.pl).

W diagnostyce różnicowej trzeba uwzględnić przede wszystkim przewlekłą białaczkę limfocytową/chłoniaka z małych limfocytów B (CLL/SLL) i chłoniaka strefy brzeżnej (MZL), ale i inne rodzaje chłoniaków.

W ponad 95% przypadków występuje translokacja genu *CCND1* [t(11;14)(q13;q32)] prowadząca do nadekspresji cykliny D1. Charakterystyczne jest częste występowanie wtórnych zmian cytogenetycznych (np. mutacje lub delecje *ATM*, *TP53*), które narastająco wiążą się z gorszym rokowaniem.

Immunofenotyp jest typowy dla dojrzałych komórek B (CD19+, CD20+, CD79a+), ale z koekspresją antygenów komórek T (CD5+) oraz *BCL2* i cykliny D1. Inaczej niż w PBL, CD23 jest ujemny i nie ma typowych dla ośrodka rozmnażania: *BCL-6* i *CD10*. Zdarzają się przypadki CD5- lub CD23+ (postacie śledzionowe). Rozstrzygające znaczenie w różnicowaniu ma wówczas badanie immunohistochemiczne ekspresji jądrowej cykliny D1 lub badanie FISH w kierunku t(11;14). Najsilniejszym biologicznym czynnikiem rokowniczym jest wielkość frakcji proliferacyjnej w tkance chłoniaka (odsetek komórek Ki67+). W przypadkach, w których wskaźnik proliferacji przekracza 40%, większość chorych umiera w ciągu ok. roku [2, 3].

Wyróżnia się następujące warianty morfologiczne MC: agresywne – blastoidny i pleomorficzny oraz inne – drobno-komórkowy (przypominający SLL) i typu strefy brzeżnej (podobny do MZL). W przypadkach wariantów agresywnych przebieg choroby może być szybki, z występowaniem oporności na leczenie [3].

W chwili rozpoznania choroba znajduje się zwykle w stadium uogólnionym (CS III-IV), z zajęciem węzłów chłonnych, szpiku, krwi, przewodu pokarmowego, śledziony, ale chorzy są zazwyczaj w dobrym stanie sprawności, a zmiany masywne występują rzadko. Cytometria przepływowa wykazuje zajęcie krwi obwodowej w prawie wszystkich przypadkach z wyjątkiem nielicznych przypadków choroby ograniczonej (CS I). Zdarza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, ale raczej w następstwie progresji choroby w jej fazie schyłkowej niż w chwili rozpoznania [2].

Ostatnio zidentyfikowano odmianę choroby o powolnym i skąpoobjawowym przebiegu (*indolent MCL*) występującą u ok. 15% chorych na MCL. Charakteryzuje się ona obrazem białaczkowym i zajęciem przewodu pokarmowego zazwyczaj bez zmian węzłowych, nieobecnością ekspresji czynnika transkrypcyjnego *SOX11*, typowego dla postaci klasycznej MCL i hipermutacją genu *IGHV*. Chorzy na tę odmianę MCL mogą nie wymagać leczenia przez dłuższy czas od rozpoznania, ale raczej przez kilka miesięcy niż lat. Przeżycie chorych na tę postać MCL może wynosić 5–12 lat [2, 4].

Niezależnie od różnic w przypadkach odmian skrajnych – *indolentnej* i *blastoidnej*, przebieg kliniczny MCL, zwłaszcza u osób starszych, jest bardzo zróżnicowany i wymaga zazwyczaj podejścia zindywidualizowanego, odpowiednio do szczególnych cech klinicznych związanych z umiejscowieniem choroby i jej dynamiką oraz stanem biologicznym i obciążeniem chorobami współistniejącymi.

Rozpoznanie choroby powinno być ustalone na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego materiału uzyskanego metodą biopsji wycinającej (węzeł chłonny lub tkanka pozawęzłowa). W przypadku

zmian trudnodostępnych cytometria przepływowa materiału uzyskanego metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej umożliwia ustalenie rozpoznania, a w większości przypadków także cytometria krwi obwodowej lub szpiku [1]. W każdym przypadku mogącym odpowiadać chłoniakowi rozpoznanie powinno być zweryfikowane przez doświadczonego hematopatologa. Zakres badań immunohistochemicznych wykonywanych w diagnostyce chłoniaków z komórek B powinien zawsze obejmować cyklinę D1. W przypadkach o nietypowym obrazie patomorfologicznym lub immunofenotypowym, z niejednoznacznym odczynem na cyklinę D1 lub o nietypowym obrazie klinicznym, należy wykonać badanie FISH w interfazie w celu weryfikacji obecności translokacji t(11;14).

Po ustaleniu rozpoznania MCL konieczna jest diagnostyka stanu zaawansowania choroby i ew. występowania schorzeń współistniejących, które mogą wpływać na postępowanie. Ustalenie stopnia zaawansowania wg klasyfikacji Ann Arbor wymaga przede wszystkim wykonania badań tomografii komputerowej z kontrastem doustnym i dożylnym obejmujących szyję, klatkę piersiową, jamę brzuszną i miednicę, a także – w razie podejrzenia klinicznego – rezonans magnetyczny OUN ze wzmocnieniem gadolinowym. Badanie PET nie jest zalecane w rutynowej diagnostyce ze względu na względnie niską czułość w MCL, mimo FDG-awidności, zwłaszcza postaci blastoidnych i umiejscowień węzłowych [2].

Badania laboratoryjne muszą uwzględniać rozmaz krwi obwodowej. W ok. 30% przypadków występuje limfocytoza i wówczas jest wskazana cytometria przepływowa. Z jednej strony potwierdza ona rozpoznanie (lub w szczególnych przypadkach jest metodą diagnostyczną), a z drugiej stanowi podstawę do ew. oceny choroby resztkowej (MRD; *minimal residual disease*), o ile program leczenia zakładałby dążenie do uzyskania optymalnej odpowiedzi i eliminacji MRD.

Badania biochemiczne, poza konwencjonalnymi, powinny obejmować dehydrogenazę mleczanową (LDH) ze względu na jej znaczenie rokownicze oraz proteinogram, ponieważ zdarzają się przypadki paraproteinemi, która może być markerem aktywności choroby.

Powinna być wykonana biopsja szpiku do oceny histopatologicznej oraz aspirat do oceny morfologicznej i cytometrycznej. Punkcja łądzwiowa i badanie cytologiczne oraz cytometryczne płynu mózgowo-rdzeniowego są wskazane w przypadku klinicznego podejrzenia zajęcia OUN, a także mogą być rozważane w przypadku wariantu blastoidnego. W związku z wysoką częstością zajęcia przewodu pokarmowego, zazwyczaj w postaci mnogiej polipowatości chłoniakowej lub mikroskopowego zajęcia błony śluzowej, dochodząca do ponad 90% przypadków badanych w tym kierunku, spotyka się zalecenia, aby panendoskopia była rutynowo stosowana w diagnostyce wstępnej MCL. Jednak wyniki tych badań rzadko zmieniają postępowanie, więc badania endoskopowe mogą być uzasadnione jedynie w przypadkach choroby ograniczonej w celu potwierdzenia stadium zaawansowania IA, w którym może być zastosowana radioterapia, jako leczenie wyłączne [1, 2].

W związku z powszechnym stosowaniem przeciwciała anty-CD20 w leczeniu MCL, wskazane jest wykonanie

wyjściowych badań wirusologicznych w kierunku wirusów wątrobowych B i C, a także wirusa HIV.

Zasadnicze znaczenie dla planowania leczenia ma określenie stanu sprawności (np. wg skali WHO/ECOG), który determinuje możliwość tolerowania leczenia systemowego i ma znaczenie rokownicze. Stopień zaawansowania wg Ann Arbor ma ograniczoną przydatność kliniczną, ponieważ w większości przypadków stwierdza się stopień IV lub III. Jednak przeżycie chorych jest w sposób wysoce znamieny statystycznie zależne od stopnia ryzyka określonego wg czterech czynników rokowniczych – wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w  $\mu\text{l}$ , zidentyfikowanych na podstawie oceny ponad 450 chorych włączonych do badań klinicznych *European MCL Network*, dzięki której opracowano model rokowniczy zwany MIPI (*MCL International Prognostic Index*) [5]. Wartość tego wskaźnika można obliczyć, korzystając z kalkulatora dostępnego pod adresem [http://www.european-mcl.net/en/clinical\\_mipi.php](http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php). Skategoryzowaną wersję uproszczoną przedstawia tabela I [5].

Charakterystyczną cechą kliniczną MCL jest początkowa podatność na chemioterapię wielolekową z zastosowaniem lub bez rytuksymabu, ale także nieuchronne występowanie nawrotów, zwykle w okresie od roku do 2 lat i wtórna oporność na leczenie. Do niedawna dane dotyczące wyników leczenia chorych na MCL były niepewne, ponieważ włączanych wraz z chorymi na różne rodzaje chłoniaków indolentnych, i opierały się na analizie podgrup. Ostatnio zakończono dwa badania randomizowane obejmujące chorych na MCL i jedno obejmujące także chorych na chłoniaki indolentne, które dostarczają istotnych informacji przydatnych w podejściu do leczenia starszych chorych na MCL.

Europejska grupa badawcza MCL (*European MCL Network*; EMCLN) przeprowadziła duże badanie III fazy z podwójną randomizacją [6] w celu porównania skuteczności indukcji remisji (częstość odpowiedzi) z zastosowaniem programu R-CHOP lub R-FC oraz leczenia podtrzymującego (czas trwania remisji) z zastosowaniem rytuksymabu lub interferonu alfa ( $\text{IFN}\alpha$ ). Badanie planowano z założeniem wynikającym z wcześniejszych doniesień, że program chemioterapii zawierający fludarabinę będzie bardziej skuteczny od chemioterapii standardowej dla chłoniaków agresywnych i, być może, mniej toksyczny. Wcześniejsze badania niemieckiej grupy badawczej chłoniaków indolentnych wskazywały też na możliwość wydłużenia remisji u chorych na MCL

w wyniku leczenia podtrzymującego  $\text{IFN}\alpha$ . Do badania włączono 560 chorych w wieku co najmniej 60 l. (mediana 70), w stadium zaawansowania choroby II–IV, którzy nie kwalifikowali się do autotransplantacji komórek krwiotwórczych, a więc wykazujących cechy kliniczne najbardziej typowe dla tego rozpoznania. W wyniku pierwszej randomizacji chorzy otrzymywali R-CHOP x 8 kursów co 21 dni lub R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) x 6 kursów co 28 dni. Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji chorzy byli powtórnie randomizowani do leczenia podtrzymującego z zastosowaniem interferonu alfa ( $\text{IFN}\alpha$  3 x 3 MIU w tygodniu lub pegylowany  $\text{IFN}\alpha$  1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  1 x w tygodniu) lub do leczenia podtrzymującego z zastosowaniem rytuksymabu 375  $\text{mg}/\text{m}^2$  co 2 miesiące – do czasu wystąpienia progresji choroby w obu ramionach. Częstość całkowitych remisji (CR) była podobna w obu ramionach (odpowiednio 34% i 40%), ale częstość progresji choroby była większa w grupie chorych otrzymujących R-FC niż R-CHOP (14%, 5%). Czas przeżycia chorych otrzymujących R-FC był znamienne krótszy niż chorych otrzymujących R-CHOP (4-letnie przeżycie, odpowiednio, 47% i 62%,  $p=0,005$ ) i więcej chorych leczonych R-FC zmarło w pierwszej remisji (10% i 4%). W grupie R-FC było także więcej zgonów z powodu zakażeń i drugich nowotworów niż w grupie R-CHOP. Do drugiej randomizacji dotyczącej leczenia podtrzymującego kwalifikowało się 316 chorych. 29 chorych leczonych R-FC nie mogło być randomizowanych z powodu opóźnionej odnowy hematologicznej po indukcji. Czas trwania remisji był znamienne dłuższy u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem niż  $\text{IFN}\alpha$ . Po 4 latach 58% chorych leczonych rytuksymabem i 29% leczonych  $\text{IFN}\alpha$  było w remisji. W grupie chorych, którzy uzyskali odpowiedź na indukcję programem R-CHOP, leczenie podtrzymujące rytuksymabem znamienne wydłużało przeżycie w porównaniu z leczeniem interferonem (4-letnie przeżycie, odpowiednio, 87% i 63%,  $p=0,005$ ). Takiego korzystnego efektu rytuksymabu nie było w grupie chorych leczonych R-FC.

Z badania tego wynikają dwa istotne wnioski: po pierwsze, u starszych chorych indukcja remisji z zastosowaniem R-CHOP jest bardziej skuteczna i bezpieczna niż z zastosowaniem R-FC, po drugie, chorzy, którzy uzyskali PR lub CR po R-CHOP, odnoszą dalszą korzyść z bezterminowego leczenia podtrzymującego rytuksymabem.

Wnioski te nie oznaczają jednak, że R-CHOP jest programem optymalnym. Jego stosowanie u osób starszych wiąże się ze znaczącym zagrożeniem gorączką w neutropenii, powikłaniami krążeniowymi, metabolicznymi, zakrzepowymi, śluzówkowymi i neuropatią obwodową. Ponadto, rola doksorubicyny w leczeniu MCL nie jest jednoznaczna. Jedyne randomizowane badanie dotyczące roli doksorubicyny u chorych na „chłoniaka centrocytarnego” nie wykazało wpływu na przeżycie [7]. Także duże badania retrospektywne nie wskazywały na istotny wpływ doksorubicyny na wyniki leczenia MCL. Mimo to, program R-CHOP jest powszechnie stosowany i stanowi komparator w badaniach kontrolowanych [2].

Dane wynikające z ostatnio aktualizowanego badania randomizowanego STiL NHL1 [8] porównującego program R-CHOP i B-R (bendamustyna i rytuksymab) u chorych na chłoniaki indolentne, w tym 93 chorych na MCL, sugerują,

**Tabela I – Uproszczony wskaźnik (sMIPI)**  
**Table I – Simplified MIPI rate**

Punktacja	Wiek	ECOG PS	LDH/ULN (IU/l)	WBC (G/l)
0	<50	0–1	<0,67	<6,7
1	50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,999
2	60–69	2–4	1,0–1,49	10,0–14,999
3	$\geq 70$	–	$\geq 1,5$	$\geq 15,0$

Suma punktów:  
0–3: niskie ryzyko.  
4–5: średnie ryzyko.  
6–11: wysokie ryzyko.  
ECOG PS – stopień sprawności; LDH/ULN – iloraz wartości LDH i górnej granicy normy; WBC – leukocyty.

że program dwulekowy może być bardziej skuteczny i mniej toksyczny niż R-CHOP u starszych chorych. Po blisko 4 latach obserwacji (mediana) 514 chorych włączonych do badania czas wolny od progresji (PFS) w grupie chorych leczonych R-CHOP i B-R wyniósł, odpowiednio, 31,2% i 69,5%, natomiast u chorych na MCL – 22,1% i 35,4%. Ten korzystny efekt B-R był niezależny od wieku chorych. U chorych leczonych R-CHOP częściej występowały zakażenia, zapalenie śluzówek i neuropatia niż u chorych otrzymujących B-R. Czas przeżycia całkowitego nie różnił się istotnie między grupami [8].

Zastosowanie rytuksymabu w leczeniu MCL opiera się głównie na ekstrapolacji pozytywnych wyników licznych badań randomizowanych obejmujących chorych na chłoniaki agresywne i indolentne oraz na metaanalizach badań, w których MCL był jednym ze wskazań kwalifikujących, a chorzy na MCL stanowili stosunkowo nieliczne podgrupy [2, 9]. Analiza danych zbiorczych i metaanalizy sugerowały, że dodanie rytuksymabu do chemioterapii wielolekowej wiązało się ze zwiększeniem częstości odpowiedzi na leczenie. Poprawa przeżycia była mniej jednoznaczna ze względu na heterogenność ocenianych badań. Ostatnio zakończono (opublikowane w formie streszczenia) badanie randomizowane grupy brytyjskiej (NCRI; *National Cancer Research Institute*) dotyczące specjalnie roli rytuksymabu w leczeniu chorych na MCL niekwalifikujących się do leczenia mieloablacyjnego [10]. Do badania włączono 370 uprzednio nieleczonych chorych wymagających chemioterapii. Mediana wieku chorych wyniosła 66 lat. Chorzy byli randomizowani do leczenia doustnego wg programu FC (fludarabina 40 mg/m<sup>2</sup> i cyklofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> dz. x 3) lub FC + rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> dz. 1, w rytmie co 4 tygodnie do 8 kursów. Stopień ryzyka średni lub wysoki wg MIPI w grupie chorych leczonych FCR i FC wyniósł, odpowiednio, 77% i 71%. Częstość odpowiedzi w grupie FCR i FC wyniosła, odpowiednio, 90,6% i 79,8%, remisji całkowitych (CR) i całkowitych niepotwierdzonych (CRu) – 64,7% i 46,9% ( $p=0,002$ ), a progresja choroby wystąpiła u 5,8% i 11,9% chorych. Po upływie 38,8 miesiąca obserwacji (mediana), zarówno czas przeżycia wolny od progresji, jak i przeżycia całkowitego (mediana) był znacząco dłuższy po leczeniu programem FCR niż FC (30,6 vs 16,1 m-ca,  $p < 0,001$  i 45,7 vs 37 m-cy,  $p=0,03$ ). Toksyczność 3.-4. stopnia była znaczna: trombocytopenia – 23,3%, neutropenia – 51,4%, niedokrwistość – 12,9%, zakażenia – 11,8% (w obu ramionach). Główną przyczyną zgonów był chłoniak, ale zgony z innych powodów nastąpiły u 29% chorych leczonych FCR i u 24% chorych leczonych FC. Prawie połowa zgonów była spowodowana zakażeniami. Jedenaścioro chorych zmarło z powodu drugich nowotworów, w tym 4 z powodu AML.

Znaczenie tego badania polega przede wszystkim na rozstrzygnięciu wątpliwości co do roli rytuksymabu w leczeniu MCL: wykazało ono z zadowalającą wiarygodnością, że dodanie przeciwciała do chemioterapii FC znacząco poprawia PFS i OS. Jednocześnie badanie to wykazało, że znaczna liczba chorych leczonych programem opartym na analogu purynowym umiera z powodu powikłań – zakażeń i drugich nowotworów. Oznacza to, że mimo względnie dobrej skuteczności programu FCR, charakterystyka jego toksyczności sugeruje, że nie jest to optymalny program dla starszych chorych na MCL. Wniosek ten jest skądinąd zbieżny

z wynikami badania *EMCL Network*. Rytuksymab powinien być stosowany łącznie z chemioterapią, co do której inne badania wskazują na CHOP lub bendamustynę jako preferowane jej rodzaje.

Spośród innych leków przeciwnowotworowych o udokumentowanej dla MCL skuteczności w skojarzeniu z rytuksymabem należy wymienić kaldrybinę i chlorambucil [11, 12].

Szczególnie wysoką aktywność wobec MCL wykazuje arabinozyd cytozyny, zwłaszcza stosowany w wysokich dawkach (4–12 g/m<sup>2</sup>) w kontekście takich programów, jak Hyper-CVAD MA czy DHAP. Częstości odpowiedzi sięgają 90%, a odpowiedzi całkowitych – 50%. Jednak nie są to remisje długotrwałe. Ponadto, toksyczność programów związających wysokie dawki cytarabiny jest znaczna, zwłaszcza hematologiczna i neurotoksyczna ośrodkowa, a w przypadku DHAP – także nerkowa, co czyni te programy w zasadzie nieprzydatnymi w leczeniu pacjentów w wieku >65 lat [2].

Rytuksymab stosowany u chorych na MCL w monoterapii (4 dawki co 7 dni) wykazuje umiarkowaną aktywność: częstość obiektywnych odpowiedzi rzędu 30% o czasie trwania 6–12 miesięcy. Leczenie przedłużone (4 dodatkowe dawki co 8 tygodni) nie zwiększa częstości odpowiedzi ani czasu jej trwania w sposób znamieny. Aktywność przeciwciała jest podobna w pierwszej linii, jak i w nawrotach choroby [13]. Monoterapia rytuksymabem nie jest zalecana, ale może stanowić opcję terapeutyczną w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii [2].

Natomiast monoterapia rytuksymabem w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu odpowiedzi z zastosowaniem R-CHOP prowadzi do podwojenia czasu trwania remisji choroby, jak to wynika z omawianego badania *EMCL Network*, i może być uznana za standard postępowania w obecnym stanie wiedzy.

W rzadkich przypadkach choroby ograniczonej (stadium I lub II) właściwym postępowaniem prowadzącym do długotrwałych remisji może być napromienianie okolicy zajętej. Nieliczne doniesienia retrospektywne z analizą podgrup uwzględniającą zastosowanie radioterapii, chemioterapii lub leczenia skojarzonego sugerują, że częstość odpowiedzi i czas ich trwania są wielokrotnie dłuższe w przypadkach, w których zastosowano radioterapię. Możliwość zastosowania radioterapii jako leczenia wyłącznego implikuje przeprowadzenie pełnej diagnostyki stanu zaawansowania choroby, obejmującej w szczególności biopsję szpiku i badania endoskopowe przewodu pokarmowego [2].

Ocena odpowiedzi na leczenie jest przeprowadzana z zastosowaniem konwencjonalnego obrazowania metodą tomografii komputerowej oraz – w zależności od stanu wyjściowego, biopsji szpiku i badań endoskopowych.

Ocena choroby resztkowej (MRD; *minimal residual disease*) prowadzona w ramach badań *EMCL Network* wykazała wysoce znamienne znaczenie rokownicze remisji molekularnej (nieobecność choroby resztkowej) dla czasu trwania remisji klinicznej [14]. U chorych młodszych kwalifikujących się do leczenia mieloablacyjnego, badania markerów molekularnych choroby z zastosowaniem metody reakcji ilościowej polimerazy łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR) wykonywano we krwi i/lub szpiku przed leczeniem, po 4 kursach indukcji, po zakończeniu indukcji oraz

w odstępach 3-miesięcznych po wykonaniu autotransplantacji do progresji choroby. Czulość metody wynosiła  $1 \times 10^{-5}$ , a wynik negatywny MRD zdefiniowano jako nieobecność markera na poziomie czulości  $1 \times 10^{-4}$ . U chorych leczonych wg protokołów przeszczepowych remisja molekularna (MRD-) w krwi i szpiku w trakcie fazy indukcji wystąpiła częściej w ramieniu zawierającym cytarabinę niż w kontrolnym (43% vs 13%,  $p < 0,0001$ ) oraz – oceniana po zakończeniu leczenia, wykazała wysoce znamiennej korelację z osiągnięciem długotrwałej remisji klinicznej (mediana nieosiągnięta vs 42 m-ce,  $p = 0,0002$ ). Konsolidacja mieloablacyjna miała istotny wpływ na poprawę jakości remisji – częstość MRD(-) zwiększyła się z 50% po zakończeniu indukcji do 75% po autoSCT w całej grupie chorych. Z badań tych wynika m.in., że odpowiedź molekularna na leczenie chorych na MCL jest istotnym celem terapeutycznym i może stanowić wiarygodny marker skuteczności leczenia. Wartość prognostyczna MRD jest także większa niż metod klinicznej oceny remisji choroby. Wartość rokownicza MRD jest szczególnie znamiennej po leczeniu mieloablacyjnym, ale jest również znacząca u chorych starszych leczonych z zastosowaniem immunochemioterapii i leczenia podtrzymującego przeciwciałem anty-CD20 [14].

Leczenie chorych na MCL w pierwszym i kolejnych nawrotach ma w zasadzie znaczenie paliatywne. O ile pacjent nie jest kandydatem do auto- lub allotransplantacji komórek krwiotwórczych, co w wieku  $>65$  lat jest regułą, mediana przeżycia nie przekracza w takiej sytuacji 2 lat [2]. Zatem wybór leczenia powinien w głównej mierze uwzględniać zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia jako celu terapeutycznego, a nie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. Szereg nowych leków jest obecnie przedmiotem badań klinicznych, które stanowią dodatkową szansę dla chorych na MCL w fazie nawrotu lub oporności choroby.

Bortezomib jest lekiem zaakceptowanym przez FDA w USA do leczenia nawrotowego MCL. Podstawą rejestracji było badanie PINNACLE, w którym u 141 chorych zastosowano bortezomib w dawkowaniu standardowym ( $1,3 \text{ mg/m}^2 \times 2 \text{ x w tyg. x 2}$ ) i uzyskano odpowiedź obiektywną u 33% chorych (CR/CRu – 8%). Mediana czasu odpowiedzi wyniosła 9,2 miesiąca, ale u chorych w CR była znacznie dłuższa [15].

Lekiem zarejestrowanym w Europie (*European Medicines Agency*) do leczenia nawrotowego i opornego MCL jest temsirolimus – inhibitor szlaku mTOR. Badanie rejestracyjne obejmowało 3 ramiona randomizacji: temsirolimus 175 mg/tydzień  $\times$  3 tyg., następnie 75 mg lub 25 mg/tydzień oraz ramię kontrolne – monoterapia lekiem z wyboru badacza [16]. U chorych otrzymujących temsirolimus w większej dawce w porównaniu z chorymi otrzymującymi komparator PFS był znamiennej dłuższy (22% vs 2%), a częstość odpowiedzi – większa. Toksyczność leczenia była dość znaczna i obejmowała m. in. małopłytkowość, astenię, biegunkę, gorączkę i zakażenia. Ponadto, po przerwaniu leczenia zazwyczaj następowała szybka progresja choroby.

Lenalidomid jest doustnym lekiem immunomodulującym o wielokierunkowych działaniach, który jest przedmiotem oceny w szeregu badań klinicznych z udziałem chorych na MCL w nawrocie lub pierwszej linii. Aktywność lenalidomidu w nawrotowym i opornym MCL jest znacząca – częstość odpowiedzi ok. 50%, CR – ok. 20%, a czas trwania

odpowiedzi zazwyczaj wydłużony (ok. 12 m-cy). Lek jest dobrze tolerowany, chociaż ok. 50% chorych wymaga redukcji dawek z powodu toksyczności hematologicznej [17].

Obiecującą aktywność w nawrotowym MCL wykazuje ibrutynib – inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), który aktywuje apoptozę i hamuje migrację oraz adhezję komórek chłoniaka. W badaniu fazy II u chorych na nawrotowego MCL, którzy otrzymywali bortezomib lub nie, stosowano ibrutynib doustnie w dawce 560 mg dz. w rytmie ciągłym. W grupie 24 chorych uzyskano 67% odpowiedzi, w tym nieco więcej u chorych uprzednio leczonych bortezomibem (75% vs 58%). Tolerancja leczenia była dobra, żaden z chorych nie przerwał leczenia z powodu toksyczności. Toczą się badania fazy III tego wysoce aktywnego leku [18].

---

## Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

---

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Częściowe wsparcie badania *European MCL Network „elderly”* przez firmę Roche Polska przez niodpłatne dostarczenie leku rytuksymab do leczenia podtrzymującego.

---

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

---

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki, a ich uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział.

---

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Weiglein T, Dreyling M. Mantle cell lymphoma. W: Ghielmini M, Montoto S, reds. *Lymphomas: essentials for clinicians*. ESMO Press; 2012. p. 49–54.
- [2] McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Brit J Haematol* 2012;159:405–426.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Müller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. W: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, reds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC; 2008. p. 229–232.
- [4] Fernández V, Salameo O, Espinet B, Solé F, Royo C, Navarro A, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010;70:1408–1418.

- [5] Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-565.
- [6] Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2012;367:520-531.
- [7] Meusers P, Engelhard M, Bartels H, Binder T, Fülle HH, Görg K, et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematological Oncol* 1989;7: 365-380.
- [8] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol* 2012;30(S). Abstract 3.
- [9] Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Nat Cancer Inst* 2007;99:706-714.
- [10] Rule S, Smith P, Johnson PW. The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves overall survival in newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL): Results of the randomised UK National Cancer Research Institute (NCRI) trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118. Abstract 440.
- [11] Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, Chen Y, Chen Z, Mater E, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leukaemia & Lymphoma* 2011;52:1488-1494.
- [12] Sachanas S, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Korkolopoulou P, Kontopidou FN, Athanasoulia M, et al. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen. *Leukaemia & Lymphoma* 2011;52: 387-393.
- [13] Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey MF, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: A study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23: 705-711.
- [14] Pott C, Hoster E, Delfau-Larue M-H, Beldjord K, Böttcher S, Asnafi V, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* 2010;115: 3215-3223.
- [15] Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520-525.
- [16] Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3822-3829.
- [17] Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22: 1622-1627.
- [18] Wang L, Martin P, Blum KA. The Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 Is Highly Active As Single-Agent Therapy in Previously-Treated Mantle Cell Lymphoma (MCL): Preliminary Results of a Phase II Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;118. Abstract 442.