Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Chłoniak z komórek płaszcza – nawrót po leczeniu pierwszej linii

Mantle cell lymphoma – relapse after first line treatment

Michał Szymczyk *

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:
Otrzymano: 23.02.2015
Zaakceptowano: 03.03.2015
Dostępne online: 10.03.2015

Słowa kluczowe:
- chłoniak z komórek płaszcza
- nawrót
- oporność

Keywords:
- Mantle cell lymphoma
- Relapse
- Refractory

ABSTRACT

Mantle cell lymphoma (MCL) remains a challenge for the modern oncology and hematology. It combines the unfavorable features of non-Hodgkin lymphomas: it is recurrent and incurable as indolent lymphomas and it grows rapidly as most aggressive lymphomas. In most cases the disease develops rapidly and is characterized by persistent relapses. The available treatment options do not offer satisfying results. So far, there is no therapeutic standard available neither in the first nor in the subsequent lines of treatment. The observed prolongation of survival is undoubtedly associated with the intensification of treatment, including the addition of the cytarabine, as well as with the first line treatment consolidation with autologous hematopoietic cell transplantation and the use of monoclonal antibodies. The standard for the second and subsequent lines of treatment has not been established and the treatment approach to patients with relapsed or refractory disease should be highly individualized. When deciding on the therapy in subsequent lines of treatment following should be considered: patient general and functional condition, age, presence of concomitant diseases, possibility of high intensity treatment tolerance, prior treatments and achieved responses to those therapies, as well as biologic features of the lymphoma. High hopes are raised by new molecularly targeted therapies both for the first and subsequent lines of treatment, which could change the prognosis for MCL patients.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Chłoniak z komórek płaszcza (MCL; *Mantle Cell Lymphoma*) jest rzadkim nowotworem wywodzącym się z dojrzałych obwodowych limfocytów B. Stanowi ok. 5–10% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina (NHL; *Non-Hodgkin Lymphoma*). Wg raportu *National Histopathological Lymphoma Register* Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG; *Polish Lymphoma Research Group*), MCL stanowi trzeci pod względem częstości

* *Adres do korespondencji*: Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02–790 Warszawa, Polska. Tel.: +48 22 546 24 48; fax: +48 22 546 32 50.
Adres email: szymczyk@coi.waw.pl.

http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.03.003
0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

występowania typ chłoniaka nie-Hodgkinowskiego (9,04%). Występuje przewaga zachorowań u mężczyzn (3:1) z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 65–70 lat. W chwili rozpoznania większość chorych jest w zaawansowanym stadium (III–IV) wg klasyfikacji Ann Arbor. Choroba ma zwykle postać uogólnionej limfadenopatii, będącej dominującym objawem MCL, z częstym zajęciem szpiku, krwi, przewodu pokarmowego i śledziony, choć zdarza się również zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi, gałki ocznej i oczodołu. Patognomoniczna dla powstania MCL jest translokacja genu *CCND1* [t(11;14)(q13;q32)] do rejonu kodującego łańcuch ciężki immunoglobuliny, prowadząca do nadekspresji cykliny D1 w większości przypadków i wpływająca na rozregulowanie cyklu komórkowego, jak również warunkująca przeżycie komórki. Wtórne zaburzenia molekularne często obejmują szlaki INK4α/CDK4/RB1, ARF/MDM2/TP53 oraz NF-κB. Istotną rolę w patogenezie MCL odgrywa czynnik transkrypcyjny SOX11. Coraz dokładniejsze poznanie mechanizmów powstawania choroby przekłada się na coraz większą liczbę badań klinicznych nad nowymi lekami, z których zdecydowana większość stosowana jest w chorobie nawrotowej i opornej, a niektóre zostały już zarejestrowane w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Niemniej jednak heterogenność populacji chorych włączanych do badań klinicznych oraz trudności w ich bezpośrednim porównaniu uniemożliwiają wyłonienie jednolitego standardu postępowania w przypadku nawrotów i oporności [1–6].

Choroba nawrotowa i oporna

Standardowe leczenie nawrotowego i opornego MCL nie istnieje, a podejście do chorych powinno być wysoce zindywidualizowane. Podejmując decyzję dotyczącą wyboru leczenia kolejnej linii, należy wziąć pod uwagę takie czynniki, jak stan ogólny i czynnościowy chorego, wiek, obecność chorób towarzyszących, możliwość tolerancji intensywnego leczenia, wcześniejsze leczenie oraz odpowiedź uzyskaną po jego zastosowaniu, jak również biologiczne cechy chłoniaka, takie jak uznawane za agresywne warianty morfologiczne blastoidny i pleomorficzny oraz wielkość frakcji proliferacyjnej określanej odsetkiem komórek Ki67+.

W leczeniu drugiej linii stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym. Wśród podejść terapeutycznych można wyodrębnić klasyczne chemioterapeutyki oraz tzw. nowe terapie obejmujące leki nowych generacji wpływające na wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne. Za opcję priorytetową należy uznać kwalifikację chorych do leczenia w ramach kontrolowanych badań klinicznych. U chorych w dobrym stanie sprawności i w wieku nieprzekraczającym 65 lat można rozważać konsolidację z zastosowaniem chemio- lub radiochemioterapii mieloablacyjnej z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHCT; *autologous hematopoietic cell transplantation*), o ile nie była wcześniej wykonana. W przypadku nawrotu po auto-HCT opcję terapeutyczną może stanowić allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHCT; *allogeneic hematopoietic cell transplantation*) u bardzo wyselekcjonowanej grupy chorych.

Konwencjonalna chemio- i immunochemioterapia

W chwili obecnej dostępne są wyniki zaledwie kilku badań klinicznych obejmujących chorych na nawrotową i/lub oporną postać MCL z zastosowaniem kombinacji klasycznych cytostatyków, jak również przeciwciała monoklonalnego anty-CD20. Niestety badania te obejmowały stosunkowo niewielkie grupy chorych (4–57) lub chorzy na MCL stanowili jedynie podgrupę wśród innych podtypów NHL włączanych do badań. Zastosowanie schematów RFCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron), RDHAP (rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon), R-GemOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) daje relatywnie krótkie czasy do progresji choroby (PFS; *progression-free survival*) w granicach 5–12 miesięcy [7–9]. Największe z cytowanych badań, porównujące schemat FCM z RFCM (4 cykle podawane co 28 dni) z leczeniem podtrzymującym rytuksymabem (4 podania rytuksymabu w odstępie tygodniowym w 3. i 9. miesiącu) lub bez niego, u chorych, którzy uzyskali całkowitą (CR; *complete remission*) lub częściową remisję (PR; *partial remission*), wykazało stosunkowo krótki czas trwania odpowiedzi, z niewielkim wpływem leczenia podtrzymującego rytuksymabem w porównaniu z wyłączną obserwacją (14 miesięcy *vs* 12 miesięcy, p = 0,049). U chorych otrzymujących RFCM uzyskano większy całkowity odsetek odpowiedzi (ORR; *overall response rate*) (58% *vs* 46%, p = 0,282) oraz większy odsetek całkowitych remisji (0 *vs* 29%) [7]. Zastosowanie schematu R-GemOX pozwala uzyskać 85% ORR (64% CR) z medianą PFS wynoszącą 45% i medianą OS wynoszącą 58% w 12. miesiącu obserwacji. Leczenie wykazało korzystny profil bezpieczeństwa, a najczęściej obserwowaną toksycznością była 3. i 4. stopnia trombocytopenia (35%). Do badania włączono 14 chorych (9 z chorobą nawrotową i 5 z oporną) [8].

Schematy zawierające bendamustynę są często stosowane u chorych na nawrotową i oporną postać MCL. Bendamustyna przez obecność grupy musztardowej jest strukturalnie podobna do leków alkilujących, a przez obecność pierścienia benzimidazolowego do analogów purynowych. W jednym z pierwszych badań wykazujących skuteczność bendamustyny u chorych na indolentne postacie chłoniaków nie-Hodgkina podawano ją (90 mg/m^2 w dniu 1. i 2.) w skojarzeniu z rytuksymabem (375 mg/m^2 w dniu 1.). Schemat RB (rytuksymab, bendamustyna) podawany był co 28 dni (max 4 cykle). Spośród 63 włączonych chorych 16 (25%) stanowili chorzy na MCL. ORR wyniósł 75% (CR 50%). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 20 miesięcy u chorych na MCL czas do progresji choroby wyniósł 18 miesięcy, a 6 chorych wciąż pozostawało w całkowitej remisji w chwili publikacji badania [10]. Wyniki potwierdzono w kolejnym badaniu, w którym leczenie RB zastosowano u 12 chorych (spośród 67 chorych na indolentne postacie NHL niewykazujące oporności na rytuksymab), uzyskując 92% ORR (42% CR i 17% CRu) z podobnym, 19-miesięcznym czasem trwania odpowiedzi [11]. Biorąc pod uwagę wyniki tych badań,

schemat RB, szczególnie u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia bendamustyną, stał się podstawą do konstrukcji kolejnych badań. Interesujący jest fakt, że coraz częściej schemat RB jest stosowany w ramach leczenia pierwszoliniowego u chorych w wieku powyżej 60 lat, zwłaszcza obciążonych chorobami serca lub w gorszym stanie sprawności oraz nie będących kandydatami do konsolidacji za pomocą chemio- lub radiochemioterapii mieloablacyjnej z autoHCT [12].

Schemat RBAC (rytuksymab, bendamustyna, arabinozyd cytozyny) był podawany chorym z nowo rozpoznanym MCL i u chorych, u których rozpoznano pierwszy nawrót lub oporność na pierwszą linię leczenia oraz którzy nie byli kandydatami do intensywnego leczenia i autoHCT. W pierwszej części badania ustalono maksymalną tolerowaną dawkę arabinozydu cytozyny (800 mg/m^2 w dniu drugim, trzecim i czwartym każdego cyklu we wlewie trwającym 2 godziny i podawanym dwie godziny po bendamustynie) w skojarzeniu z bendamustyną (70 mg/m^2 w dniu drugim i trzecim każdego cyklu w 30–60 min. wlewie) i rytuksymabem (375 mg/m^2 w dniu pierwszym pierwszego cyklu, a następnie w dniu drugim cyklu drugiego i kolejnych). Chorzy leczeni w ramach drugiej linii otrzymywali 4 cykle RBAC podawane co 28 dni. Chorzy z nowo rozpoznanym MCL mogli otrzymać do 6 cykli w zależności od wieku (<80. rż.), odpowiedzi na leczenie oraz jego tolerancji. Połowę z 40 chorych włączonych do badania stanowili pacjenci z nawrotowym i opornym MCL, u których ORR wyniósł 80% (70% CR). W drugim roku obserwacji PFS wyniósł 70%. Leczenie było dobrze tolerowane, chociaż odnotowano znaczącą toksyczność hematologiczną (trombocytopenia 3., 4. stopnia wystąpiła u 87% chorych, u 12% odnotowano epizody gorączki neutropenicznej). Podczas 67% cykli leczenia istniała konieczność toczenia koncentratu krwinek płytkowych, a 44% chorych otrzymało leczenie erytropoetyną. Należy podkreślić, że wyniki badania są trudne do bezpośredniego porównania z innymi, w których podawano RB u chorych po wielu liniach leczenia, jak również stosowano inne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (PET-CT w przypadku RBAC). Z powodu znaczącej, choć przejściowej, toksyczności hematologicznej zainicjowano nowe badanie (FIL-RBAC500) z mniejszą dawką arabinozydu cytozyny (500 mg/m^2) [13].

Leki nowej generacji

Wydaje się, że leczenie oparte na konwencjonalnych lekach, niezależnie od zwiększenia dawek, intensyfikacji, a także kojarzenia ich z klasycznymi przeciwciałami monoklonalnymi, nie spowoduje przełomu w rokowaniu chorych na nawrotową i oporną postać MCL. Ogromne nadzieje budzą leki nowej generacji, molekularnie ukierunkowane, z których część została już dopuszczona do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej.

Bortezomib jest lekiem zatwierdzonym przez *Food and Drug Administration* (FDA) w Stanach Zjednoczonych do leczenia nawrotowego MCL. Jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem podjednostki 26S proteasomu hamującym aktywność szlaku NF-κB poprzez blokowanie degradacji IKB. Podstawą rejestracji było badanie PINNACLE, w którym u 141 chorych zastosowano bortezomib w dawkowaniu standardowym (1,3 mg/m^2 w dniach 1., 4., 8., 11. w cyklu 21-dniowym) 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. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 26,4 miesiąca, mediana czasu do progresji choroby wyniosła 6,7 miesiąca, a mediana przeżycia całkowitego 22,5 miesiąca [14]. Ponieważ profil toksyczności bortezomibu okazał się stosunkowo korzystny i ograniczony głównie do neuropatii obwodowej, zmęczenia i trombocytopenii, wiele grup badawczych rozpoczęło badania II i III fazy nad skojarzeniem bortezomibu z obecnie stosowanymi schematami. Grupa *European MCL Network* (EMCLN) prowadzi wielo ośrodkowe randomizowane badanie u chorych uprzednio leczonych porównujące chemioterapię rytuksymabem, arabinozydem cytozyny i deksametazonem (RHAD) z RHAD skojarzonym z bortezomibem podawanym w 1. i 4. dniu każdego cyklu. Skojarzenie bendamustyny, rytuksymabu i bortezomibu podawanego w dniu 1., 4., 8. i 11. u 7 chorych (spośród wszystkich 31 włączonych do badania) na nawrotowego/opornego MCL pozwoliło uzyskać 71% ORR [15]. W kolejnym badaniu podawanie bortezomibu w dniu 1., 4., 8. i 11. i gemcytabiny w dniu 1. i 8. każdego cyklu u 26 chorych na nawrotowego/opornego MCL dało 60% ORR z medianą czasu do progresji choroby wynoszącą 11,4 miesiąca [16]. Bortezomib był badany u chorych wymagających leczenia drugiej linii z powodu nawrotu lub oporności. W randomizowanym badaniu drugiej fazy, do którego włączano chorych z nawrotem lub opornością na leczenie pierwszej linii, bortezomib podawany był w skojarzeniu z chemioterapią CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). W ramieniu badanym bortezomib podawany był w dniu 1. i 8. (cykle 21 dniowe) w dawce 1,6 mg/m^2 (maksymalnie do 8 cykli). Do badania włączono 46 chorych, z których żaden nie otrzymał w przeszłości autoHCT. Mediana wieku wyniosła 71 lat w ramieniu z CHOP i 69 lat w ramieniu z BCHOP (bortezomib, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). 95% chorych otrzymało leczenie pierwszej linii z zastosowaniem fludarabiny. W ramieniu z BCHOP 43% otrzymało uprzednio rytuksymab, w ramieniu CHOP 17%. Spośród 46 chorych u 41 udało się ocenić odpowiedź na leczenie. Pięciu chorych, u których nie udało się ocenić toksyczności, zostało wyłączonych z powodu toksyczności lub progresji choroby. ORR wyniósł 47,8% (CR 21,7%) w ramieniu CHOP i 82,6% (CR 34,8%) w ramieniu BCHOP. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 34 miesiące, PFS po leczeniu BCHOP wyniósł 16,5 miesiąca w porównaniu z CHOP (8,1 miesiąca) ($p = 0,12$), przy czym u 30,4% chorych w ramieniu CHOP zaobserwowano progresję choroby w trakcie leczenia (w porównaniu z 8,7% w ramieniu BCHOP). Mediana OS wyniosła 35,6 miesiąca w ramieniu BCHOP i 11,8 miesiąca w ramieniu CHOP ($p = 0,01$). Najczęściej obserwowaną toksycznością była odwracalna mielosupresja, przy czym u chorych leczonych BCHOP odnotowano więcej przypadków neutropenii 3. i 4. stopnia, gorączki neutropenicznej i infekcji oraz neuropatii czuciowej (23,9% w BCHOP *vs* 10,9% w CHOP) [17].

Lekiem zarejestrowanym w Unii Europejskiej przez *European Medicines Agency* (EMA) do leczenia nawrotowego i opornego MCL jest temsyrolimus — inhibitor kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*) regulującej translację cykliny

D1 poprzez szlak PI3K/AKT/mTOR. W badaniu II fazy u chorych uprzednio intensywnie leczonych, z medianą wcześniejszych linii leczenia wynoszącą 3 (zakres 1–11), uzyskano 38% odpowiedzi (3% CR, 35% PR) trwających 6, 9 miesiąca oraz obserwowano 6,5-miesięczne PFS. U większości chorych konieczna była redukcja dawki, głównie z powodu odwracalnej toksyczności hematologicznej (trombocytopenia, neutropenia, anemia). W trójramiennym randomizowanym badaniu rejestracyjnym chorzy otrzymywali: temsyrolimus 175 mg/tydzień × 3 tygodnie, następnie 75 mg lub 25 mg/tydzień oraz w ramieniu kontrolnym — monoterapię lekiem z wyboru badacza (min. gemcytabinę, fludarabinę, rytuksymab, chlorambucyl). U chorych otrzymujących temsyrolimus w większej dawce w porównaniu z pacjentami otrzymującymi mniejsze dawki i komparator PFS był znamiennie dłuższy (4,8 *vs* 3,4 *vs* 1,9 miesiąca), a częstość odpowiedzi była większa (odpowiednio: 22%, 6%, 2%). Stwierdzono dość znaczną toksyczność leczenia, obejmującą między innymi małopłytkowość, astenię, biegunkę, gorączkę i zakażenia [18]. W celu dalszej poprawy skuteczności podawano temsyrolimus w skojarzeniu z rytuksymabem, uzyskując 59% ORR (19% CR) oraz czas trwania odpowiedzi 10,6 miesiąca i czas do progresji choroby 9,7 miesiąca. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były trombocytopenia (55%), neutropenia (45%), zmęczenie (27%), leukopenia (27%), zapalenie płuc (20%) [19]. W chwili obecnej toczy się badanie czwartej fazy porównujące zarejestrowany schemat podawania ze schematem 75 mg/tydzień (bez dawek początkowych 175 mg/tydzień przez 3 tygodnie).

Lenalidomid jest doustnym lekiem immunomodulującym działającym wielokierunkowo. Został zatwierdzony przez FDA w Stanach Zjednoczonych w 2013 roku do leczenia nawrotowego i opornego MCL po co najmniej 2 liniach leczenia, z których jedna zawierała bortezomib. Podstawę rejestracji stanowiło badanie EMERGE, do którego włączono 134 chorych, u których nawrót wystąpił po co najmniej dwóch liniach leczenia, z których jedna zawierała bortezomib. Lenalidomid podawany był w dawce 25 mg dziennie doustnie, przez 21 dni w cyklach 28 dniowych. ORR wyniósł 28% (CR 7,5%), a mediana PFS 4 miesiące [20]. W badaniu NHL-003 w podgrupie 57 chorych na nawrotowego/opornego MCL leczenie lenalidomidem w dawce 25 mg dziennie dało 35% ORR (12% CR/CRu, *unconfirmed*) z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 16,3 miesiąca i medianą PFS wynoszącą 8,8 miesiąca. Lenalidomid był dobrze tolerowany, chociaż około 50% chorych wymagało redukcji dawek z powodu toksyczności hematologicznej [21]. Skojarzenie rytuksymabu z lenalidomidem w dawce 20 mg (maksymalna tolerowana dawka ustalona w pierwszej fazie badania) pozwala uzyskać 57% ORR (36% CR) z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 18,9 miesiąca i medianą PFS 11,1 miesiąca. Głównymi toksycznościami hematologicznymi 3. i 4. stopnia były neutropenia, limfopenia, leukopenia i trombocytopenia [22].

Ibrutynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK; *Bruton's tyrosine kinase*) hamującym przekazywanie sygnału w szlaku związanym z receptorem komórek B (BCR; *B-cell antigen receptor*). W badaniach przedklinicznych wykazano, że ibrutynib skutecznie hamuje nowotworową proliferację komórek B, przeżycie *in vivo*, migrację i adhezję komórek *in vitro* poprzez nieodwracalną, kowalencyjną inhibicję kinazy tyrozynowej Brutona. Został on zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych przez FDA w 2013 roku oraz w Unii Europejskiej przez EMA w 2014 roku do leczenia chorych na nawrotową lub oporną postać MCL, w dawce 560 mg w postaci kapsułek doustnych przyjmowanych 1 × dziennie. Podstawą rejestracji były wyniki wieloośrodkowego, nierandomizowanego badania drugiej fazy, do którego włączono 115 chorych, a 111 z nich objęto oceną. U 50 pacjentów choroba była oporna na leczenie. Częstość obiektywnych odpowiedzi wyniosła aż 68%, w tym odpowiedź całkowitą uzyskano u 21% chorych. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 17,5 miesiąca, zaś PFS – 13,9 miesiąca. Leczenie było dobrze tolerowane. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, przeważnie 1. i 2. stopnia, należała biegunka, zmęczenie oraz nudności. Stosunkowo rzadko występowała toksyczność 3. lub 4. stopnia: neutropenia (16%), trombocytopenia (11%) i anemia (10%) [23]. Bazując na wynikach badania rejestracyjnego, podawano ibrutynib z rytuksymabem w celu dalszej poprawy efektywności. Podstawą zaproponowanego skojarzenia było uprzednie wykazanie przejściowego zwiększenia liczby krążących we krwi obwodowej komórek MCL pochodzących ze zmniejszających się zmian węzłowych i naciekowych podczas początkowej fazy leczenia. Ibrutynib podawano doustnie w dawce 560 mg raz dziennie. Rytuksymab podawano dożylnie w dawce 375 mg/m^2 raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie pierwszego dnia w cyklach 3–8 (czas trwania cyklu 28 dni) i dalej w dniu pierwszym co drugi cykl, przez 2 lata. Leczenie ibrutynibem kontynuowano po zakończeniu podawania rytuksymabu do chwili progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Wstępne wyniki badania, do którego włączono 50 chorych (45 poddano ocenie) na nawrotowego MCL, wykazały 87% ORR (38% CR). Do najczęściej obserwowanych hematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. należały neutropenia i trombocytopenia (oba zdarzenia wystąpiły w pojedynczych przypadkach) [24].

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

U chorych w dobrym stanie sprawności i w wieku do 65 lat można rozważać konsolidację z zastosowaniem autoHCT, o ile nie była wcześniej wykonana, chociaż rola konsolidacji kolejnej linii z zastosowaniem autotransplantacji jest mniej oczywista. W retrospektywnym badaniu obejmującym 56 chorych, 20 otrzymało autoHCT w kolejnej linii leczenia. Chorzy konsolidowani w pierwszej całkowitej lub częściowej remisji mieli dłuższy szacowany 3-letni OS (93% *vs* 63%) i PFS (46% *vs* 36%) niż chorzy przeszczepieni w nawrocie lub oporności [25]. W analizie przeprowadzonej przez *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) obejmującej 159 chorych na MCL, u których wykonano auto- lub alloHCT po kondycjonowaniu o zredukowanej intensywności (RIC; *reduced-intensity conditioning*), wykazano, że u chorych w pierwszej CR lub PR uzyskano podobne wyniki po zastosowaniu zarówno auto-, jak i RIC alloHCT (OS po

transplantacji w 5. roku obserwacji: 61% po auto-HCT *vs* 62% po RIC alloHCT) oraz w drugiej i dalszej linii leczenia (OS po transplantacji w 5. roku obserwacji: 44% po autoHCT *vs* 31% po RIC alloHCT). Sugeruje to, że optymalnym postępowaniem jest wykonanie transplantacji w pierwszej CR lub PR i raczej nie później niż w drugiej linii leczenia [26].

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Rola allotransplantacji jest zdecydowanie mniej poznana u chorych na MCL, zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych zarezerwowane jest jedynie dla osób młodych z chorobą nawrotową lub progresywną, w bardzo dobrym stanie ogólnym i bez innych obciążeń internistycznych, po odpowiednim leczeniu pierwszej linii. Wskazuje się, że powinno być stosowane w ramach kontrolowanych badań klinicznych, a nie rutynowego postępowania terapeutycznego. Najlepsze efekty uzyskiwane są u pacjentów z chorobą wrażliwą na chemioterapię. Mimo zastosowania leczenia niemieloablacyjnego z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności, śmiertelność okołoprzeszczepowa i niezwiązana z MCL może wynosić nawet około 50%, a uzyskiwane przeżycia nie przekraczają 50% w trzecim roku obserwacji [26–28]. W analizie CIBMTR opisano u chorych z nawrotową postacią MCL jedynie 30% OS i 25% PFS w trzecim roku obserwacji [27]. Kolejne oparcowanie CIBMTR wskazuje na istotną rolę czasu wykonania alloHCT – nie później niż jako konsolidację drugiej linii leczenia (PFS 55% *vs* 24% oraz OS 62% *vs* 31% w 5. roku obserwacji) [26]. W ostatnio opublikowanym badaniu *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) u chorych z nawrotem MCL po autoHCT opisano w drugim roku obserwacji 46% OS z 30% śmiertelnością niezależną od MCL [28].

Podsumowanie

Podsumowując, w leczeniu drugiej linii stosuje się programy terapeutyczne zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym. Kwalifikując chorego do leczenia, należy wziąć pod uwagę stan ogólny i czynnościowy chorego, wiek, obecność chorób towarzyszących, możliwość tolerancji intensywnego leczenia, wcześniejsze leczenie oraz odpowiedź uzyskaną po jego zastosowaniu, jak również biologiczne cechy MCL. Wśród podejść terapeutycznych można wyodrębnić leczenie oparte na klasycznych chemioterapeutykach, takich jak arabinozyd cytozyny, bendamustyna, fludarabina, doksorubicyna, mitoksantron, gemcytabina w skojarzeniu z rytuksymabem lub bez oraz tzw. leki nowych generacji, takie jak ibrutynib, bortezomib, lenalidomid, temsyrolimus. U chorych w dobrym stanie sprawności i w wieku nieprzekraczającym 65 lat można rozważać konsolidację mieloablacyjną z autoHCT, o ile nie była wcześniej wykonana, a w przypadku nawrotu po autoHCT opcję może stanowić alloHCT u bardzo wyselekcjonowanej grupy chorych. W każdym przypadku nawrotu lub oporności po leczeniu pierwszej linii należy rozważyć kwalifikację chorych do leczenia w ramach kontrolowanych badań klinicznych.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

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.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

[1] Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszcza. Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki P (red.). Onkologia Kliniczna 2015, rozdział 63, *in press*.
[2] 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.
[3] Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood 2015;125:48–55.
[4] McKay P, Leach M, Jackson R, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. Brit J Haematol 2012;159:405–426.
[5] Witzens-Harig M, Hess G, Atta J, et al. Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting. Ann Hematol 2012;91:1765–1772.
[6] Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(suppl. 3):iii83–iii92.
[7] Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood 2006;108:4003–4008.
[8] Rodríguez J, Gutierrez A, Palacios A, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2007;48:2172–2178.
[9] Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, et al. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. Leuk Lymphoma 2008;49:1074–1080.
[10] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2005;23:3383–3389.

[11] Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:4473–4479.
[12] 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 non-inferiority trial. Lancet 2013;381:1203–1210.
[13] Visco C, Finotto S, Pomponi F, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. J Clin Oncol 2013;31:1442–1449.
[14] Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, 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.
[15] Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. Blood 2011;117:2807–2812.
[16] Kouroukis CT, Fernandez LA, Crump M, et al. A phase II study of bortezomib and gemcitabine in relapsed mantle cell lymphoma from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Leuk Lymphoma 2011;52:394–399.
[17] Furtado M, Johnson R, Kruger A, Turner D, Rule S. Addition of bortezomib to standard dose CHOP chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. Brit J Haematol 2015;168:55–62.
[18] Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, 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.
[19] Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. Lancet Oncol 2011;12:361–368.
[20] Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol 2013;31:3688–3695.
[21] Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. Ann Oncol 2013;24:2892–2897.
[22] Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol 2012;13:716–723.
[23] Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;369:507–516.
[24] Wang ML, Hagemeister F, Westin JR, et al. Ibrutinib and Rituximab Are an Efficacious and Safe Combination in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: Preliminary Results from a Phase II Clinical Trial. Blood 2014;124(21) (ASH Annual Meeting Abstracts), abstract 627.
[25] Till BG, Gooley TA, Crawford N, et al. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2008;49:1062–1073.
[26] Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. J Clin Oncol 2014;32:273–281.
[27] Hamadani M, Saber W, Ahn KW, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-unresponsive mantle cell lymphoma: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transpl 2013;19:625–631.
[28] Dietrich S, Boumendil A, Finel H, et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Oncol 2014;25:1053–1058.