

# Chłoniak z komórek płaszczka — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie

## Mantle cell lymphoma: update on diagnosis and treatment

Michał Szymczyk, Jan Walewski

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

### Streszczenie

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) jest rzadką postacią nowotworu układu chłonnego wywodzącą się z dojrzałego obwodowego limfocyta B z patognomoniczną dla jej powstania translokacją (11,14)(q13;q32) powodującą nadekspresję cykliny D1 u większości chorych. Charakteryzuje się nawrotowym i często agresywnym przebiegiem klinicznym. W chwili rozpoznania choroba jest zwykle w stadium zaawansowanym, z zajęciem narządów pozawęzłowych i wymaga leczenia systemowego. Obecnie nie ma ustalonego standardu postępowania terapeutycznego, zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach leczenia. W przypadkach zaawansowanej choroby powszechnie uznaje się potrzebę stosowania leczenia o maksymalnej możliwej intensywności dostosowanej do wieku, stanu wydolności ogólnej i narządowej, z konsolidacją chemioterapią w dużych dawkach, z napromienianiem całego ciała (TBI) lub bez niego i autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) w pierwszej całkowitej lub częściowej remisji. Leczenie choroby nawrotowej ma raczej charakter paliatywny i nie prowadzi do wyleczenia, poza nielicznymi przypadkami zastosowania allotransplantacji (allo-HSCT), obciążonej jednak dużą śmiertelnością. Wiele grup badawczych stara się określić biologiczne markery, dzięki którym można byłoby dobrać właściwą terapię. Widoczne w ostatnich latach wydłużenie czasu przeżycia jest niewątpliwie związane z intensyfikacją leczenia oraz zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych. Ogromną nadzieję budzą nowe generacje leków ukierunkowanych molekularnie, będące w trakcie badań klinicznych.

**Słowa kluczowe:** chłoniak z komórek płaszczka, diagnostyka, leczenie

*Hematologia* 2010; 1, 4: 330–341

### Abstract

Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare disease of lymphoid system arising from mature B lymphocytes with a typical translocation (11,14)(q13;q32) resulting in cyclin D1 overexpression in majority of patients. The disease is incurable and characterized by a multiple relapsing and aggressive course. At the time of diagnosis disease is usually in advanced stage with a frequent extranodal involvement in the majority of patients, and requires systemic treatment. Currently, no standard for first or second line treatment is available. The common first line treatment strategy in advanced disease is aggressive therapy tailored to the patient's age and

**Adres do korespondencji:** Michał Szymczyk, Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa, ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa, e-mail: szymczyk@coi.waw.pl

*general health with a consolidation of high-dose chemotherapy, with or without total body irradiation (TBI) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in the first complete or partial remission. Treatment of relapse is essentially palliative except for limited cases of allotransplantation (allo-HSCT) burdened with high risk of treatment related mortality. Many research groups work on defining biomarkers that would prove useful in selecting appropriate therapy. Prolongation of survival seen in recent years is apparently related to more intensive therapy and use of monoclonal antibodies. New molecular targeted therapies currently arriving into clinical trials hold much of the promise for the future.*

**Key words:** mantle cell lymphoma, diagnosis, treatment

**Hematologia 2010; 1, 4: 330–341**

## Wprowadzenie

Chłoniak z komórek płaszcz (MCL, *mantle cell lymphoma*) stanowi jedno z większych wyzwań współczesnej onkologii. Łączy w sobie dwie niepołączalne cechy chłoniaków nieziarnicznych (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), w tym nieuleczalność, charakteryzującą chłoniaki o przewlekłym przebiegu, oraz obserwowany w większości przypadków szybki wzrost będący dominującym objawem chłoniaków agresywnych. Całość obrazu klinicznego ujawnia chorobę o szybkim i uporczywie nawrotnym charakterze, a obecne metody leczenia nie dają satysfakcjonujących rezultatów. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie standardu postępowania terapeutycznego ani w pierwszej, ani w kolejnych liniach leczenia.

Chłoniak z komórek płaszcz został zidentyfikowany jako oddzielny podtyp NHL w 1992 roku i włączony do zrewidowanej europejsko-amerykańskiej klasyfikacji nowotworów układu chłonnego (REAL, *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*) w 1994 roku. Znalazł się również jako oddzielna jednostka chorobowa w kolejnych edycjach klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [1, 2]. Według światowych rejestrów nowotworów MCL stanowi 5–7% wszystkich NHL, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) Centrum Onkologii 5–6%, natomiast według Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) — nawet do 8% przypadków NHL [3–5].

## Przebieg kliniczny oraz czynniki rokownicze

U większości chorych, w chwili rozpoznania, stwierdza się III lub IV stopień zaawansowania we-

dług klasyfikacji *Ann Arbor* oraz umiejscowienia pozawęzłowe (80% chorych), głównie zajęcie szpiku. Wykrywalność komórek nowotworowych we krwi obwodowej zależy od czułości metody. W przypadku zastosowania cytometrii przepływowej wynosi ona około 90%. Stosunkowo często (25–60%) rozpoznawane jest zajęcie przewodu pokarmowego pod postacią licznych polipów jelita widocznych w badaniach endoskopowych, zwykle niewykonywanych w ramach wstępnej diagnostyki, z wyjątkiem sytuacji, w których wynika to z objawów klinicznych lub podejrzenia niskiego stadium zaawansowania klinicznego. Rzadko występujące przypadki tak zwanego izolowanego polipa *in situ* mogą być korzystnym czynnikiem rokowniczym. Zajęcie śledziony dotyczy około 50% chorych, a w znacznie mniejszym odsetku — pierścienia Waldeyera (w tym migdałka podniebiennego), wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi czy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub gałki ocznej i oczodołu [6–8].

Większość chorych na MCL stanowią mężczyźni (proporcja do występowania u kobiet 3:1), z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 68 lat. Przebieg choroby ma charakter nawrotny, z medianą przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynoszącą w zeszłej dekadzie około 3 lata, a obecnie 5–6 lat [3, 9–11]. Charakterystyczną cechą tego nowotworu jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych, coraz mniej skutecznych, liniach leczenia. Ostatnio zidentyfikowano odmianę MCL o powolnym przebiegu, która charakteryzuje się długim okresem przeżycia, brakiem zmian węzłowych, złożonych zmian genetycznych i ekspresji SOX11 oraz obecnością, w większości przypadków, mutacji somatycznej w obrębie *IGV<sub>H</sub>*, w stosunku do której prawdopodobnie można będzie zastosować mniej intensywne podejścia terapeutyczne [12].

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: zaawansowany stan choroby (III/IV sto-

pień wg *Ann Arbor*), występowanie zmiany masywnej i objawów systemowych, zły stan ogólny oraz morfologiczny wariant blastoidny MCL. Młodszy chory (< 65. roku życia), u których nie występuje podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) ani  $\beta_2$ -mikroglobuliny, należą do lepiej rokującej grupy. Znaczącym patomorfologicznym czynnikiem rokowniczym dla OS jest wskaźnik proliferacji komórek nowotworowych określany metodą immunohistochemiczną (Ki67) [13, 14]. Wykazano, że każdy wzrost liczebności komórek Ki67+ o 10% wiąże się ze wzrostem wskaźnika ryzyka względnego (RR, *relative risk*) o 1,27 ( $p < 0,001$ ) [15]. Natomiast wskaźniki rokownicze powszechnie stosowane w odniesieniu do innych chłoniaków, takie jak Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny (IPI, *International Prognostic Index*) czy FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*), nie umożliwiają zidentyfikowania chorych o szczególnie złym rokowaniu.

Na podstawie dobrze scharakteryzowanej grupy 455 chorych z zaawansowanym MCL leczonych w ramach trzech prospektywnych badań kontrolowanych GLSG (*German Low Grade Lymphoma Study Group*) i EMCLN (*European MCL Network*) ustalono 4 niezależne czynniki rokownicze: wiek, stan sprawności według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) [16], aktywność LDH w surowicy oraz liczbę leukocytów (WBC, *white blood cells*) we krwi obwodowej, na podstawie których opracowano wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL (MIPI, *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*), pozwalający wyodrębnić 3 znaczące klinicznie grupy ryzyka.

Wzór na obliczenie MIPI jest następujący:  $[0,03535 \times \text{wiek (w latach)}] + 0,6978$  (jeśli ECOG > 1) +  $[1,367 \times \log_{10}(\text{LDH/ULN})] + [0,9393 \times \log_{10}(\text{wartość WBC})]$  i można go łatwo zastosować, korzystając z kalkulatora dostępnego pod adresem internetowym: [www.european-mcl.net/en/clinical\\_mipi.php](http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php). Wartości MIPI poniżej 5,5 oznaczają niskie ryzyko, wartości MIPI w przedziale 5,7–6,2 — średnie ryzyko, a wartości MIPI powyżej 6,2 świadczą o ryzyku wysokim i odnoszą się, odpowiednio, do 44%, 35% i 21% chorych na MCL w badanej grupie. Mediana OS w tych grupach ryzyka wyniosła odpowiednio ponad 60 (nieosiągnięta), 51 i 29 miesięcy. Znaczenie rokownicze grup ryzyka określanych na podstawie MIPI potwierdzono w niezależnych badaniach. W celu powiązania aktywności proliferacyjnej z MIPI zaproponowano tak zwany biologiczny MIPI (bMIPI). Wymaga on jednak dalszej weryfikacji i obecnie stosuje się go tylko w badaniach naukowych [17].

Analiza profili ekspresji genów może się stać kolejnym użytecznym narzędziem w prognozowaniu przebiegu choroby, a nawet podziału chorych na dwie grupy różniące się czasem przeżycia — z postacią klasyczną oraz indolentną o powolnym przebiegu. Może być szczególnie użyteczna, jeśli zostanie zastosowana na materiale utrwalonym w blokach parafinowych. Zidentyfikowano wzorzec ekspresji 13 genów, które ulegają silnej ekspresji w przypadku postaci klasycznej i wykazują wyraźnie mniejszą ekspresję w postaci indolentnej. Postacie niewykazujące jądrowej ekspresji genu neuronalnego czynnika wzrostu *SOX11* charakteryzują się lepszym rokowaniem. Przeżycie 5-letnie w tej grupie wynosi 78% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 56–100%) w porównaniu z 36% w przypadkach z ekspresją *SOX11* (95% CI 25–47%) [18–20]. Jakkolwiek wszystkie wymienione powyżej czynniki progностyczne korelują z czasem przeżycia chorych, to obecnie żaden z nich nie jest wykorzystywany do wyboru metody leczenia.

Obiecującą metodą prognozowania przebiegu choroby jest ocena remisji molekularnej na podstawie badania obecności minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) we krwi obwodowej lub szpiku, przeprowadzana w trakcie lub po zakończonym leczeniu. Wstępne wyniki dwóch prospektywnych badań kontrolowanych III fazy, prowadzonych przez EMCLN, wskazują na istotny wpływ osiągnięcia remisji molekularnej na czas trwania remisji choroby, chociaż wcześniejsze badanie II fazy z zastosowaniem leczenia konwencjonalnego (R-CHOP, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon) tego nie wykazało [21, 22].

### Ocena stopnia zaawansowania choroby

W celu ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego rutynowo wykonuje się badania laboratoryjne krwi (w tym morfologię z badaniem cytologicznym), biopsję szpiku (badanie histopatologiczne i mielogram) oraz tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Takie badania, jak: cytometria przepływowa krwi obwodowej oraz szpiku, endoskopia przewodu pokarmowego, badania obrazowe OUN czy płynu mózgowo-rdzeniowego są wykonywane w zależności od występowania wskazań klinicznych lub w ramach badań klinicznych. Obecnie nie ma jednoznacznych wskazań do wykonywania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy (18-FDG) [23–25].

## Diagnostyka patologiczna

Nazwa „chłoniak z komórek płaszcz” wywodzi się od obserwowanego w tym typie nowotworu pierwotnego zajęcia przez komórki nowotworowe strefy płaszcz otaczającego ośrodki rozmnażania grudek chłonnych. Wyróżnia się 4 typy cytologiczne MCL: klasyczny, z małej komórki (podobny do przewlekłej białaczki limfocytowej), pleomorficzny oraz blastoidny. Wyodrębniono również 3 typy architektury histologicznej: strefy płaszcz, grudkowy i rozlany [2, 26].

Rozpoznanie patomorfologiczne z reguły wymaga wykonania badań immunohistochemicznych w celu potwierdzenia obecności antygenów charakterystycznych dla dojrzałego limfocyta B (CD19, CD20, CD22, CD43, CD79a) i powierzchniowej immunoglobuliny IgM i/lub IgD. Komórki MCL z reguły wykazują ekspresję CD5 oraz brak ekspresji CD23. Patognomoniczne dla rozpoznania jest wykazanie dodatniego odczynu na obecność cykliny D1, szczególnie w przypadkach wątpliwych lub CD5-negatywnych. Pomocne może się również okazać potwierdzenie translokacji (11,14)(q13;q32) w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in-situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) [2, 27, 28].

## Podstawy patogenezy molekularnej

Nadekspresja cykliny D1 wynika z translokacji protoonkogenu CCND1 z chromosomu 11q13 w rejon kodujący  $IGV_H$  na 14q32. Konsekwencją translokacji jest ciągła produkcja cykliny D1 (nieobecnej w prawidłowych limfocytach B), wpływająca na rozregulowanie cyklu komórkowego w fazie G1-S. Cyklina D1, poprzez wiązanie się z kinazami zależnymi od cyklin CDK4 i CDK6, powoduje fosforylację kompleksu *retinoblastoma* 1 (RB1) i tym samym hamuje jego supresorową rolę, promując przejście komórki do fazy S cyklu komórkowego. Zakłócenie kontroli nad późną fazą G1 i przejście z fazy G1 do S wynika również ze zmniejszenia aktywności p27. Mimo kluczowej roli cykliny D1 w patogenezie MCL, do rozwoju choroby niezbędne jest wystąpienie dodatkowych zmian genetycznych (ATM, CDKN2A, TP53, MYC, SYK, BCL2), wpływających na rozregulowanie mechanizmów naprawczych DNA oraz warunkujących przeżycie komórki, między innymi przez szlak ARF-MDM2-p53 [27].

Chociaż zidentyfikowano niewielki (< 5%) odsetek przypadków MCL niewykazujących ekspresji cykliny D1 i bez translokacji (11;14) (cyklino-D1-negatywny MCL), to zarówno cechy morfologiczne, fenotypowe, jak i drugorzędowe zmiany genetyczne są identyczne jak w MCL wykazującym ekspresję

cykliny D1. W tych przypadkach stwierdzano natomiast wysoką ekspresję cykliny D2 lub D3 [18, 27, 29, 30].

## Leczenie

Skuteczne leczenie MCL nie jest znane, dlatego też chorzy powinni być, w miarę możliwości, włączani do kontrolowanych badań klinicznych. Dostępne metody leczenia standardowego umożliwiają uzyskanie jedynie przejściowej remisji u znacznej części pacjentów, ale u większości z nich dochodzi do nieuniknionych nawrotów choroby, a następnie do oporności na leczenie. Z tego względu u chorych na indolentną postać MCL rozważano podejście analogiczne do uznanego u chorych na inne chłoniaki przewlekłe, polegające na pierwotnej obserwacji bez leczenia, chociaż ta strategia, z powodu braku wystarczających podstaw diagnostycznych, nie jest obecnie rekomendowana [10, 12]. Wcześniejsze klasyfikowanie MCL do grupy chłoniaków indolentnych zaowocowało licznymi badaniami klinicznymi, w których chorzy na MCL stanowili jedynie niewielki odsetek w badanej populacji, w efekcie czego praktycznie niemożliwe do wykonania są dokładne analizy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych strategii terapeutycznych.

W Polsce, zgodnie z „Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych”, rekomenduje się włączanie chorych do kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych w ramach grup badawczych, w tym PLRG lub EMCLN. W pozostałych przypadkach u chorych w dobrym stanie ogólnym i narządowym jest zalecana indukcja remisji immunochemioterapią R-CHOP, stosowaną w leczeniu chłoniaków agresywnych lub schematem o większej intensywności, na przykład R-hyper-CVAD/MA (rytuksymab, frakcjonowane duże dawki cyklofosfamidu, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon/naprzemiennie duże dawki arabinozydu cytozyny, duże dawki metotreksatu) z następową konsolidacją z zastosowaniem leczenia mieloablacyjnego i autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [28].

Wybór leczenia w I linii jest uzależniony od stanu ogólnego i narządowego chorego, wieku i schorzeń współistniejących oraz intencji radykalności podjętej terapii, możliwości skolekcjonowania komórek krwiotwórczych i zastosowania chemioterapii w dużych dawkach z auto-HSCT (np. nie-

korzystny wpływ na mobilizację macierzystych komórek krwiotwórczych po wcześniejszym zastosowaniu analogów purynowych). Biorąc pod uwagę zazwyczaj agresywny przebieg choroby, zastosowanie konwencjonalnej monochemioterapii lub polichemioterapii nie daje długotrwałej kontroli nad chorobą. Wielolekowa chemioterapia poprawia całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *overall response rate*) o 40–90%, a odsetek całkowitych remisji (CR, *complete remission*) — o 20–30% w porównaniu z monoterapią, nie powoduje jednak długotrwałej remisji choroby.

### Programy leczenia o średniej intensywności

Wśród standardowych programów o średniej intensywności często stosuje się metody immunochemioterapii oparte na antracyklinach, na przykład R-CHOP, mimo że w dwóch randomizowanych badaniach porównujących chemioterapię CHOP ze schematami bez antracyklin (COP, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; MCP, mitoksantron, chlorambucyl, prednizon) wykazano jedynie 10–20-procentową poprawę CR przy braku wpływu na inne parametry efektywności leczenia [31, 32]. Do innych stosowanych schematów należą terapie oparte na lekach alkilujących (LP, chlorambucyl, prednizon), analogach purynowych (FC, fludarbina, cyklofosfamid; CC, kładrybina, cyklofosfamid; FCM, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron) oraz, coraz częściej, na bendamustynie (BOP, bendamustyna, winkrystyna, prednizon). Leczenie jest często skojarzone z rytuksymabem [33–36].

### Programy leczenia o większej intensywności oraz auto-HSCT

Schematy o większej intensywności, planowane jako metody leczenia radykalnego, są stosowane u młodszych chorych (< 65. rż.), w dobrym stanie ogólnym i narządowym, bez istotnych obciążeń internistycznych, w zaawansowanym stadium choroby (II–IV stopień wg *Ann Arbor*). Celem terapii jest uzyskanie CR w wyniku leczenia indukcyjnego oraz jej konsolidacja lub konwersja częściowej remisji (PR, *partial remission*) do CR po zastosowaniu chemio- i/lub radioterapii w dużych dawkach wspomaganych auto-HSCT.

W badaniu III fazy EMCLN Dreyling i wsp. [37] wykazali znaczące wydłużenie czasu do progresji choroby (PFS, *progression free survival*) (39 mies. v. 17 mies.) u chorych, którzy po uzyskaniu CR lub PR po leczeniu indukcyjnym CHOP lub R-CHOP byli poddani auto-HSCT po kondycjonowaniu z zastosowaniem napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*) i dużych dawek cyklofosfami-

du, w porównaniu z chorymi poddanymi leczeniu podtrzymującemu interferonem  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ). Nie zaobserwowano wpływu zastosowanego leczenia na poprawę OS w 3. roku obserwacji (auto-HSCT v. IFN; 83% v. 77%; p = 0,18) [37]. W analizie przeprowadzonej według intencji leczenia (ITT, *intent-to-treat*) w grupie 144 chorych wykazano znamienne statystycznie istotne wydłużenie czasu trwania odpowiedzi (RD, *response duration*) u chorych po auto-HSCT (mediana 3,7 v. 1,6 roku; p = 0,0004). Szczególnie widoczne wydłużenie RD obserwowano u tych chorych, którzy uzyskali CR (mediana 4,5 v. 1,4; p = 0,0001). Uwidoczniła się także tendencja w kierunku wydłużenia OS w 10. roku obserwacji (mediana 6,1 roku) (7,5 roku v. 5,3; p = 0,075) [38].

Wiele badań klinicznych wskazuje na istotną rolę arabinozydu cytozyny (Ara-C) w dużych dawkach znanych z programów stosowanych w leczeniu ratunkowym innych typów chłoniaków (DHAP, cisplatyna, duże dawki Ara-C, deksametazon) oraz w większych dawkach stosowanych w leczeniu ostrych białaczek (hyper-CVAD/MA). Romaguera i wsp. [39] z *M.D. Anderson Cancer Center* opublikowali bardzo obiecujące wyniki badania II fazy z zastosowaniem R-hyper-CVAD/MA. W 3. roku obserwacji ORR wyniósł 97% (87% CR/CRu [CRu, *CR unconfirmed*]). Równocześnie raportowano 82-procentowy OS [39]. Niestety nie udało się potwierdzić tych rezultatów w kolejnym badaniu przeprowadzonym przez SWOG (*Southwest Oncology Group*). Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 88%, z jedynie 40% CR i 18% CRu, z OS w drugim roku obserwacji wynoszącym 76% [40]. Dodatkowo, wyniki 10-letniej obserwacji badania prowadzonego w *M.D. Anderson Cancer Center* wykazały 52-procentowe przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS, *failure free survival*) oraz 64% OS (mediana obserwacji 84 mies.). Brak utrzymującego się w czasie *plateau* nawet u chorych uzyskujących CR po intensywnym leczeniu oraz wyraźna tendencja w kierunku nawrotów nie dają podstaw do rezygnacji z konsolidacji leczenia chemioterapią w dużych dawkach wspomaganą auto-HSCT [41].

Wyniki porównawcze dwóch badań klinicznych II fazy NLG (*Nordic Lymphoma Group*), obejmujących grupę 160 uprzednio nieleczonych chorych, wykazały wyższą skuteczność schematu R-maksy-CHOP wzmocnionego o 3 naprzemiennie podawane cykle dużych dawek Ara-C z rytuksymabem oraz konsolidację w postaci chemioterapii mieloablacyjnej BEAM (BCNU, etopozyd, Ara-C, melfalan) lub BEAC (BCNU, etopozyd, Ara-C, cyklofosfamid) z następczym auto-HSCT, w porównaniu z lecze-

niem według schematu maksi-CHOP (ORR 96%, CR 54% oraz w 6. roku obserwacji OS 70% i PFS 66%).

Mimo znaczącej roli konsolidacji, na uwagę zasługuje fakt skojarzenia każdego cyklu chemioterapii z rytuksymabem oraz wykorzystanie tego leku do tak zwanej procedury *purging in vivo*, polegającej na eliminacji komórek CD20+ z krwi obwodowej przed wykonaniem aferezy i kolekcją macierzystych komórek krwiotwórczych. Dodatkowym, wyjątkowo interesującym elementem mogącym wpływać na wydłużenie czasu trwania remisji, PFS i OS może być zastosowanie leczenia wyprzedzającego (*preemptive therapy*) rytuksymabem (4 dawki po 375 mg/m<sup>2</sup> w odstępie tygodniowym) w chwili stwierdzenia molekularnego nawrotu choroby [42, 43].

Potwierdzeniem wysokiej skuteczności auto-HSCT w I linii w skojarzeniu z intensywnym leczeniem indukcyjnym R-hyper-CVAD/MA jest uzyskiwane 100-procentowe ORR z odsetkiem CR/CRu w przedziale 81–92%, przy odsetkach PFS w przedziale 78–92% oraz OS w przedziale 92–97% w 3. roku obserwacji. Leczenie to jest obciążone dużą toksycznością. Obserwowano związanych z tym 2–8% zgonów. U około 50% chorych nie udało się ukończyć zaplanowanej terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Dodatkowo, tak dobre wyniki dotyczące skuteczności zastosowanego leczenia mogą być związane z bardzo restrykcyjnymi kryteriami włączenia do badań, selekcjonującymi młodych pacjentów w bardzo dobrym stanie ogólnym, którzy nie stanowią jednak grupy reprezentatywnej dla całej populacji chorych z MCL [44–47].

### Rytuksymab

Leczenie chorych na MCL z zastosowaniem rytuksymabu jest uzasadnione efektywnością stosowania go w przypadku innych CD20+ NHL oraz wynikami badań klinicznych. Mimo że monoterapia rytuksymabem pozwala uzyskać jedynie około 27% ORR oraz czas wolny od zdarzenia (EFS, *event-free survival*) wynoszący 6–12 miesięcy w zależności od zastosowanego schematu dawkowania oraz czasu jego podawania, to skojarzenie rytuksymabu z różnymi schematami chemioterapii jest obecnie standardem postępowania w przypadku leczenia chorych na MCL [48–50].

Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu ze schematem CHOP, w porównaniu z podawaniem samego CHOP w leczeniu I linii, powoduje znacząco wyższy odsetek odpowiedzi (94% *v.* 75%;  $p = 0,0054$ ), z większą częstością CR (34% *v.* 7%;  $p = 0,0002$ ), oraz wydłuża medianę PFS z 14 do 28 miesięcy ( $p = 0,003$ ) [51, 52]. Podobne wyniki

uzyskano, porównując schemat R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron) z FCM (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron) — ORR 58% *v.* 46%, CR 29% *v.* 0% u chorych uprzednio leczonych [53].

Efekt zastosowania rytuksymabu był badany w dwóch metaanalizach porównujących skuteczność immunochemioterapii z chemioterapią. Schulz i wsp. [54], analizując grupę 260 chorych z trzech randomizowanych badań klinicznych, wykazali wyższość schematów zawierających rytuksymab w odniesieniu do OS (ryzyko zgonu, HR = 0,6; 95% CI 0,37–0,98;  $p = 0,07$ ). Po wyłączeniu z analizy pacjentów, którzy byli leczeni z powodu oporności lub nawrotu choroby, obserwowano tendencję na korzyść schematów immunochemioterapii z wykorzystaniem rytuksymabu (ryzyko zgonu, HR = 0,78; 95% CI 0,45–1,35;  $p = 0,54$ ) [54]. Wyniki metaanalizy Gao i wsp. [55] wskazują jedynie na tendencję w kierunku poprawy OS po zastosowaniu immunochemioterapii (RR = 1,16; 95% CI, 1,00–1,36;  $p = 0,06$ ). Prawdopodobnie na uzyskane wyniki wpłynęła mała liczebność analizowanej grupy chorych uniemożliwiająca osiągnięcie istotności statystycznej wyników [55].

### Leczenie poindukcyjne i radioimmunoterapia

Odrębnym zagadnieniem jest zastosowanie leczenia poindukcyjnego innego niż auto-HSCT, szczególnie u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii w dużych dawkach. Mimo że do tej pory nie udało się potwierdzić wyższości leczenia podtrzymującego rytuksymabem, to podejście to jest przedmiotem aktualnie prowadzonych badań klinicznych [48, 50, 55, 56].

Kolejną możliwością poprawy efektywności leczenia indukcyjnego jest zastosowanie radioimmunoterapii (RIT) polegającej na dostarczeniu dawki promieniowania do poszczególnych komórek nowotworowych poprzez sprzęgnięcie przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 z radioizotopem <sup>90</sup>Y (<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuksetan) lub <sup>131</sup>Jodu (tositumomab) w celu obniżenia toksyczności promieniowania na otaczające tkanki w porównaniu z klasyczną radioterapią [57]. Po zastosowaniu <sup>90</sup>Y-ibritumomabu tiuksetanu u chorych na nawrotową i/lub oporną postać MCL uzyskano 31% odpowiedzi z medianą EFS wynoszącą 6 miesięcy oraz wyraźnie lepszym efektem u chorych z maksymalnym wymiarem guza poniżej 5 cm (mediana EFS 9 mies.) [58]. <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuksetan zastosowany po 4 cyklach leczenia indukcyjnego R-CHOP zwiększał odsetek całkowitych odpowiedzi z 15% do 55% [59].

Badano również możliwość włączenia RIT do procedury chemioterapii mieloablacyjnej z następczym auto-HSCT [60]. Wyjątkowo zachęcające wyniki uzyskano, podając <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuksetan przed chemioterapią mieloablacyjną BEAM. W analizie podgrup w grupie chorych na MCL szacowany 2-letni PFS i OS wyniosły odpowiednio 84,6% (95% CI 58,3–95,0) oraz 68,4% (95% CI 47,3–82,5), przy toksyczności porównywalnej do obserwowanej w przypadku zastosowania samej chemioterapii BEAM [61]. Obecnie jest prowadzonych kilka badań klinicznych II i III fazy z zastosowaniem wspomnianego schematu [62].

### Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) jest jedyną metodą zawierającą przesłankę wyleczenia dzięki potencjalnemu efektowi przeszczep przeciw chłoniakowi (GVL, *graft versus lymphoma*). Postępowanie to jest zarezerwowane do stosowania w ramach protokołu klinicznego u młodych osób z chorobą nawrotową lub progresywną, w bardzo dobrym stanie ogólnym i bez innych obciążeń chorobowych, po odpowiednim leczeniu I linii. Najlepsze efekty są uzyskiwane u pacjentów z chorobą podatną na chemioterapię. Jednak nawet w przypadku zastosowania kondycjonowania o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) śmiertelność okołoprzeszczepowa (TRM, *transplant-related mortality*) może wynosić nawet do 50%, a OS — nie przekraczać 30% w 2. roku obserwacji [63, 64]. Publikowano również lepsze wyniki z szacunkowym 3-letnim PFS na poziomie 82% (95% CI 65–99%) oraz 3-letnim OS wynoszącym 85,5% (95% CI 53–96%) [65]. W analizie chorych z *M.D. Anderson Cancer Center* wykazano tendencję w kierunku utrzymywania się trwałych remisji po allo-HSCT w porównaniu z autotransplantacją [44].

### Nowe leki

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 z MCL [8]. Może o tym świadczyć duża liczba badań I i II, a nawet III fazy, z zastosowaniem nowych generacji leków, zwanych często molekularnie ukierunkowanymi, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym.

Jednym z bardziej obiecujących leków wydaje się lenalidomid należący do nowej grupy, zwanej

immunomodulatorami. Jego wielokierunkowe działanie wiąże się z bezpośrednim wpływem na sam guz nowotworowy, poprzez zakłócenie wspierającej działalności komórek podścieliska, indukowanie genów supresorowych (p21, p27, p15 i SPARC) i systemu kaspaz powodujących zahamowanie podziału komórki i promowanie apoptozy, oraz z wpływem na układ odpornościowy przez aktywację limfocytów T i komórek naturalnej cytotoxyczności (NK, *natural killer*), wzmocnieniem zdolności do prezentacji antygenów nowotworowych oraz wzmocnieniem synapsy immunologicznej między limfocytom T a komórką nowotworową [66–69]. U chorych na nawrotową i/lub oporną postać MCL, u których zastosowano monoterapię lenalidomidem, udaje się uzyskać 42–53% odpowiedzi, z medianą PFS 5–7 miesięcy [70–72].

Również talidomid, zaliczany do grupy leków immunomodulujących pierwszej generacji, wykazuje aktywność przeciwnowotworową w MCL. U 16 chorych na nawrotową i/lub oporną postać MCL po leczeniu skojarzonym talidomidem i rytuksymabem uzyskano 81% obiektywnych odpowiedzi (31% CR) z medianą PFS wynoszącą 20,4 miesiąca (95% CI, 17,3–23,6 mies.) oraz szacowanym 75-procentowym 3-letnim OS [73].

Kolejnym obiecującym lekiem jest bortezomib, selektywny i odwracalny inhibitor podjednostki 26 S proteasomu, dopuszczony w Stanach Zjednoczonych do leczenia nawrotowej i/lub odpornej postaci MCL na podstawie wyników badania PINNACLE, w którym obserwowano 33% obiektywnych odpowiedzi (7% CR/CRu) u chorych z postacią nawrotową i/lub oporną oraz medianę czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 9,2 miesiąca i medianę PFS wynoszącą 6,7 miesiąca [74, 75]. Wynik kolejnego badania przeprowadzonego w grupie chorych uprzednio intensywnie leczonych (15% po auto-HSCT i 12,5% po leczeniu hyper-CVAD/MA), z medianą wcześniejszych terapii wynoszącą 2, wykazał 47% obiektywnych odpowiedzi. Niestety czas trwania odpowiedzi był stosunkowo krótki. Czas do progresji choroby u osób z postacią nawrotową wyniósł 5,6 miesiąca, a z postacią oporną — 3,9 miesiąca [76]. 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 EMCLN prowadzi wieloośrodkowe, randomizowane badanie u chorych uprzednio leczonych porównujące chemioterapię rytuksymabem, dużymi dawkami Ara-C i deksametazonem (R-HAD) z R-HAD

wzbogaconą o bortezomib podawany w 1. i 4. dniu każdego cyklu.

Temsirolimus (dihydroester rapamycyny), substancja o aktywności przeciwnowotworowej oraz immunosupresyjnej, jest inhibitorem kinazy mTOR (*mammalian target of rapamycin*) regulującej transkrypcję cykliny D1 poprzez szlak PI3K/AKT [77]. 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 (95% CI 5,2–12,4 mies.) oraz obserwowano 6,5-miesięczne PFS (95% CI 2,9–8,3 mies.). U większości chorych konieczne było zmniejszenie dawki, głównie

z powodu odwracalnej toksyczności hematologicznej (trombocytopenia, neutropenia, anemia) [78].

Na podstawie tych doświadczeń w kolejnym, obejmującym 3 grupy, badaniu z randomizacją 1:1:1 zastosowano 2 schematy z mniejszymi dawkami leku (175 mg raz w tygodniu przez 3 tyg. z leczeniem podtrzymującym 75 mg raz w tygodniu lub 175 mg raz w tygodniu przez 3 tyg. z leczeniem podtrzymującym 25 mg raz w tygodniu prowadzone do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności) oraz porównano je z lekami wybranymi przez badaczy. Wykazano wydłużenie PFS po zastosowaniu temsirolimusu w porównaniu z monoterapią klasycznymi lekami [79]. W trakcie badań klinicznych

**Tabela 1.** Prospektywne badania kliniczne u chorych na chłoniaka z komórek płaszczka uprzednio nieleczonych

**Table 1.** Prospective clinical trials in previously untreated mantle cell lymphoma patients

Schemat indukcji	Schemat konsolidacji	ORR (CR)	Mediana PFS lub EFS (mies.)	Mediana OS (mies.)	Autor, rok publikacji
R-CHOP	—	96% (CR/CRu: 48%)	16,6	bd	Howard, 2002 [21]
CHOP/ DHAP	auto-HSCT	92% (84%)	51	81	Lefrere, 2004 [86]
R-DHAP	auto-HSCT	96% (CR/CRu: 92%)	65% (3 lata)	69% (3 lata)	de Guibert, 2006 [87]
R-CHOP lub CHOP	auto-HSCT + R	100% (94%)	83% (4 lata)	87% (4 lata)	Dreger, 2007 [88]
R-CHOP	auto-HSCT lub IFN (podtrzymanie)	94% (33%)	28 (TTF)	59% (5 lat)	Hoster, 2008 [52]
CHOP		75% (8%)	14 (TTF)	46% (5 lat)	
MCP	IFN (podtrzymanie)	63% (15%)	18	50	Herold, 2008 [89]
R-MCP	IFN (podtrzymanie)	71% (32%)	20	56	
R-CHOP/R-DHAP	auto-HSCT	95% (61%) po indukcji, CR 96% po auto-HSCT	83	75% (5 lat)	Delarue, 2008 [90]
R-CHOP lub R-CHOP/R-DHAP	auto-HSCT	91% (CR/CRu: 56%) po indukcji	82% (rok)	88% (rok)	Dreyling, 2008 [91]
R-hyper-CVAD/MA	auto-HSCT	100% (CR/CRu: 81%)	78% (3 lata)	97% (3 lata)	Vose, 2006 [46]
R-hyper-CVAD/MA	—	88% (CR/CRu: 58%)	63% (2 lata)	76% (2 lata)	Epner, 2007 [40]
R-hyper-CVAD/MA	auto-HSCT	100% (92%)	92% (3 lata)	92% (3 lata)	Ritchie, 2007 [45]
R-maksi-CHOP-HA	auto-HSCT	96% (54%)	63% (4 lata)	81% (4 lata)	Geisler, 2008 [42]
Hyper-CVAD ± R	auto-HSCT	100% (CR/CRu: 86%)	81% (3 lata)	94% (3 lata)	Till, 2008 [47]
R-Ctx, Ara-C, Mel, mitoksantron	auto-HSCT	97% (97%)	57% (niskie ryzyko) 34% (wysokie ryzyko)	76% (niskie ryzyko) 68% (wysokie ryzyko)	Magni, 2009 [92]
R-hyper-CVAD/MA	—	97% (CR/CRu: 87%)	55 (wszyscy), 70 (< 65 lat)	64% (< 65 lat) (10. rok)	Romaguera, 2010 [41]

ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi; CR (*complete remission*) — całkowita remisja; PFS (*progression free survival*) — czas wolny od progresji choroby; EFS (*event-free survival*) — czas wolny od zdarzenia; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; R — rytuksymab; CHOP — cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CRu (*CR unconfirmed*) — całkowita remisja niepotwierdzona; bd — brak danych; DHAP — cisplatylna, arabinozyd cytozynowy, deksametazon; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych; IFN — interferon; TTF (*time to treatment failure*) — czas do niepowodzenia leczenia; MCP — mitoksantron, chlorambucyl, prednizon; R-hyper-CVAD/MA — rytuksymab, frakcjonowane duże dawki cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon/naprzemiennie duże dawki arabinozydu cytozynowego, duże dawki metotreksatu; R-maksi-CHOP-HA — rytuksymab, duże dawki cyklofosfamid, adriamycyna, winkrystyna, prednizon/naprzemiennie duże dawki arabinozydu cytozynowego; hyper-CVAD — frakcjonowane duże dawki cyklofosfamid, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon; Ctx — cyklofosfamid; Ara-C — arabinozyd cytozynowy; Mel — melfalan



wczesnej fazy jest nowa pochodna inhibitora szlaku mTOR — ewerolimus (RAD001).

Lekiem starej generacji, ale przeżywającym swój renesans, jest bendamustyna. Została po raz pierwszy zsyntezowana we wczesnych latach 60. XX wieku w celu obniżenia toksyczności leków alkilujących bez utraty ich skuteczności i wystąpienia oporności krzyżowej. Poprzez obecność grupy musztardowej jest strukturalnie podobna do leków alkilujących (cyklofosfamid, melfalan, karmustyna, chlorambucyl), a przez obecność pierścienia benzimidazolowego — do analogów purynowych (fludarabina, kładrybina, klofarabina). Stosuje się ją w leczeniu indolentnych NHL, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz szpiczaka [80, 81]. W leczeniu MCL wykazuje podobną skuteczność jak klasyczne schematy oparte na antracyklinach. W badaniu Rummela i wsp. [82], porównującym schemat bendamustyna, rytuksymab (BR) z R-CHOP u chorych uprzednio nieleczonych, ORR wyniósł w obu grupach 93%, z podobnym odsetkiem CR (47% dla BR i 42% dla R-CHOP). Po leczeniu BR nie osiągnięto mediany PFS w 48. miesiącu obserwacji w porównaniu z medianą PFS wynoszącą 39 miesięcy po leczeniu R-CHOP [82]. W badaniach II fazy, zarówno w leczeniu pierwszej, jak i kolejnych linii, ORR wynosił 75–92%, z CR 35–60% [82–86].

### Podsumowanie

Chłoniak z komórek płaszczka jest rzadką postacią nowotworu układu chłonnego wywodzącą się z dojrzałego obwodowego limfocyta B. Charakteryzuje się nawrotowym i często agresywnym przebiegiem klinicznym. W chwili rozpoznania choroba jest zwykle w zaawansowanym stadium i wymaga leczenia systemowego. Obecnie nie ma ustalonego standardu postępowania terapeutycznego ani w pierwszej, ani kolejnych liniach leczenia (tab. 1).

W przypadkach choroby zaawansowanej powszechnie uznaje się potrzebę stosowania leczenia o maksymalnej możliwej intensywności, uwzględniającej wiek, stan wydolności ogólnej i narządowej chorego, z konsolidacją z zastosowaniem leczenia miełoblastycznego i auto-HSCT w pierwszej CR lub PR. Nie określono jednoznacznie optymalnego schematu leczenia indukcyjnego, choć najczęściej stosuje się R-CHOP i inne programy o większej intensywności (np. R-hyper-CVAD/MA, R-maksi-CHOP/HA) w zależności od doświadczenia ośrodka onkologicznego. Podobnie, w odniesieniu do leczenia konsolidującego nie ma jednoznacznie ustalonego standardu. Leczenie choroby nawrotowej ma raczej charakter paliatywny i nie prowadzi do wyleczenia, poza nielicznymi

przypadkami zastosowania allo-HSCT obarczonej jednak wysoką toksycznością.

Prowadzone obecnie badania kliniczne EMCLN mogą się przyczynić do ustalenia w przyszłości jednolitego standardu postępowania. Nadzieja postępu w dziedzinie leczenia MCL wiąże się z kolejnymi generacjami badań klinicznych III fazy, które będą obejmowały leki o działaniu ukierunkowanym molekularnie oraz stratyfikację chorych uwzględniającą biologiczne markery podatności.

### Piśmiennictwo

1. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. i wsp. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–1392.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008.
3. Zhou Y., Wang H., Fang W. i wsp. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer* 2008; 113: 791–798.
4. <http://epid.coi.waw.pl>; 06-wrzesień-2010.
5. <http://www.plrg.pl/index.php/rejestr-patologiczny-choniakow/50-lymphonix-4>; 06-wrzesień-2010.
6. Romaguera J.E., Medeiros L.J., Hagemaster F.B. i wsp. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97: 586–591.
7. Martin P., Chadburn E., Christos P. i wsp. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1327–1330.
8. Martin P., Coleman M., Leonard J.P. Progress in mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 481–483.
9. Herrmann A., Hoster E., Zwingers T. i wsp. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 511–518.
10. Martin P., Chadburn A., Christos P. i wsp. Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1327–1330.
11. Herrmann A., Hoster E., Zwingers T. i wsp. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 511–518.
12. Martin P., Chadburn A., Christos P. i wsp. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1209–1213.
13. Tiemann M., Schrader C., Klapper W. i wsp. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br. J. Haematol.* 2005; 131: 29–38.
14. Garcia M., Romaguera J.E., Inamdar K.V., Rassidakis G.Z., Medeiros L.J. Proliferation predicts failure-free survival in mantle cell lymphoma patients treated with rituximab plus hyper-fractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *Cancer* 2009; 115: 1041–1048.

15. Determann O., Hoster E., Ott G. i wsp. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008; 111: 2385–2387.
16. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. i wsp. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5: 649–655.
17. Hoster E., Dreyling M., Klapper W. i wsp. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558–565.
18. Rosenwald A., Wright G., Wiestner A. i wsp. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003; 3: 185–197.
19. Mozos A., Royo C., Hartmann E. i wsp. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica* 2009; 94: 1555–1562.
20. Fernández V., Salamero O., Espinet B. i wsp. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2010; 70: 1408–1418.
21. Howard O.M., Gribben J.G., Neuberg D.S. i wsp. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1288–1294.
22. Pott C., Hoster E., Böttcher S. i wsp. Molecular remission after combined immunochemotherapy is of prognostic relevance in patients with MCL: results of the randomized intergroup trials of the European MCL Network. *Blood* 2010; 115: 3215–3223.
23. Tsukamoto N., Kojima M., Hasegawa M. i wsp. The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 2007; 110: 652–659.
24. Gill S., Wolf M., Prince H.M. i wsp. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2008; 8: 159–165.
25. Brepoels L., Stroobants S., De Wever W. i wsp. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2008; 49: 1693–1701.
26. Bertoni F., Ponzoni M. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39: 1747–1753.
27. Jares P., Colomer D., Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 750–762.
28. Walewski J. Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B. W: Krzakowski M. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom II. Via Medica, Gdańsk 2009: 574–597.
29. Salaverria I., Zettl A., Bea S. i wsp. Specific secondary genetic alterations in mantle cell lymphoma provide prognostic information independent of the gene expression-based proliferation signature. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1216–1222.
30. Fu K., Weisenburger D.D., Greiner T.C. i wsp. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood* 2005; 106: 4315–4321.
31. Nickenig C., Dreyling M., Hoster E. i wsp. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer* 2006; 107: 1014–1022.
32. Meusers P., Engelhard M., Bartels H. i wsp. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol. Oncol.* 1989; 7: 365–380.
33. Foran J.M., Rohatiner A.Z., Coiffier B. i wsp. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 546–553.
34. Unterhalt M., Herrmann R., Tiemann M. i wsp. Prednimustine, mitoxantrone (PmM) versus cyclophosphamide, vincristine, prednisone (COP) for the treatment of advanced low-grade non-Hodgkin's lymphoma: German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Leukemia* 1996; 10: 836–843.
35. Inwards D.J., Fishkin P.A., Hillman D.W. i wsp. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer* 2008; 113: 108–116.
36. Cohen B.J., Moskowitz C., Straus D., Noy A., Hedrick E., Zelenetz A. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2001; 42: 1015–1022.
37. Dreyling M., Lenz G., Hoster E. i wsp. 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.
38. Dreyling M., Lenz G., Hoster E. i wsp. Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission in mantle cell lymphoma: long term follow up of a randomized trial. *Blood* 2008; 112: abstrakt 769.
39. Romaguera J.E., Fayad L., Rodriguez M.A. i wsp. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7013–7023.
40. Epner E.M., Unger J., Miller T. i wsp. A multi center trial of hyperCVAD + rituxan in patients with newly diagnosed cell lymphoma. *Blood* 2007; 110: abstrakt 387.
41. Romaguera J.E., Fayad L.E., Feng L. i wsp. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-hyperCVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2010; 150: 200–208.
42. Geisler C.H., Kolstad A., Laurell A. i wsp. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with *in vivo* purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008; 112: 2687–2693.
43. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B. i wsp. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1244–1253.

44. Tam C.S., Bassett R., Ledesma C. i wsp. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009; 113: 4144–4152.
45. Ritchie D.S., Seymour J.F., Grigg A.P. i wsp. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann. Hematol.* 2007; 86: 101–105.
46. Vose J., Loberiza F., Bierman P. i wsp. Mantle cell lymphoma (MCL): induction therapy with hyperCVAD/high-dose methotrexate and cytarabine (M-C) (+/- rituximab) improves results of autologous stem cell transplant in first remission. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 424S (abstrakt 7511).
47. Till B.G., Gooley T.A., Crawford N. i wsp. Effect of remission status and induction chemotherapy regimen on outcome of autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2008; 29: 1–12.
48. Ghielmini M., Schmitz S.F., Cogliatti S. i wsp. 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.
49. Forstpointner R., Unterhalt M., Dreyling M. i wsp. 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.
50. Foran J.M., Cunningham D., Coiffier B. i wsp. Treatment of mantle-cell lymphoma with rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. *Ann. Oncol.* 2000; 11: 117–121.
51. Lenz G., Dreyling M., Hoster E. i wsp. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1984–1992.
52. Hoster E., Unterhalt M., Wormmann B. i wsp. The addition of rituximab to first-line chemotherapy (RCHOP) results in superior response rates, time to treatment failure and response duration in patients with advanced stage mantle cell lymphoma: long term results of a randomized GLSG trial. *Blood* 2008; 112: 16 (abstrakt 3049).
53. Forstpointner R., Dreyling M., Repp R. i wsp. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 3064–3071.
54. Schulz H., Bohlius J.F., Trelle S. i wsp. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 706–714.
55. Gao G., Liang X., Jiang J. i wsp. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2010; 49: 3–12.
56. Kahl B.S., Longo W.L., Eickhoff J.C. i wsp. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1418–1423.
57. Ahmed S., Winter J.N., Gordon L.I., Evens A.M. Radioimmunotherapy for the treatment of non-Hodgkin lymphoma: current status and future applications. *Leuk. Lymphoma* 2010; 51: 1163–1177.
58. Wang M., Oki Y., Pro B. i wsp. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5213–5218.
59. Smith M., Chen L., Gordon L. i wsp. Phase II study of R-CHOP and <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: abstrakt 7503.
60. Gopal A.K., Rajendran J.G., Petersdorf S.H. i wsp. High-dose chemo-radioimmunotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. *Blood* 2002; 99: 3158–3162.
61. Krishnan A., Nademanee A., Fung H.G. i wsp. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 90–95.
62. Illidge T.M. Radioimmunotherapy of lymphoma: a treatment approach ahead of its time or past its sell-by date? *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2944–2946.
63. Kiss T.L., Mollee P., Lazarus H.M., Lipton J.H. Stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: if, when and how? *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 655–661.
64. Robinson S.P., Goldstone A., Mackinnon S. i wsp. Chemo-resistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced intensity allogeneic progenitor transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 4310–4316.
65. Khouri L.F., Lee M.S., Saliba R.M. i wsp. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4407–4412.
66. Gorgun G., Ramsay A.G., Holderried T.A. i wsp. *Eμ-TCL1* mice represent a model for immunotherapeutic reversal of chronic lymphocytic leukemia-induced T-cell dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 6250–6255.
67. Gaidarova S., Corral L.G., Gleizer E. i wsp. Lenalidomide enhances anti-tumor effect of  $\gamma\delta$  T cells against mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 112: abstrakt 2616.
68. Zhang L.H., Schafer P.H., Muller G., Stirling D., Bartlett B. Direct inhibitory effects of lenalidomide on the proliferation and VEGF production of non-Hodgkin lymphoma cells are associated with increased SPARC expression. *Blood* 2008; 112: abstrakt 2612.
69. Verhelle D., Corral L.G., Wong K. i wsp. Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34+ progenitor cells. *Cancer Res.* 2007; 67: 746–755.
70. Habermann T.M., Lossos I.S., Justice G. i wsp. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 344–349.

71. Zinzani P.L., Witzig T.E., Vose J.M. i wsp. Confirmation of the efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: results of an international study (NHL-003). *Blood* 2008; 112: abstrakt 262.
72. Witzig T.E., Vose J.M., Zinzani P.L. i wsp. Durable responses after lenalidomide oral monotherapy in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from an international phase 2 study (CC-5013-NHL-003). *Blood* 2009; 114: abstrakt 1676.
73. Kaufmann H., Raderer M., Woehrer S. i wsp. Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004; 104: 2269–2271.
74. Goy A., Bernstein H., Kahl B.S. i wsp. 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.
75. Fisher R.I., Bernstein S.H., Kahl B.S. i wsp. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4867–4874.
76. O'Connor O.A., Moskowitz C., Portlock C. i wsp. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre phase 2 clinical trial. *Br. J. Haematol.* 2009; 145: 34–39.
77. Witzig T.E., Kaufmann S.H. Inhibition of the phosphoinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin pathway in hematologic malignancies. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006; 7: 285–294.
78. Witzig T.E., Geyer S.M., Ghobrial I. i wsp. Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5347–5356.
79. Hess G., Herbrecht R., Romaguera J. i wsp. 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.
80. Cheson B.D., Rummel M. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1492–1501.
81. Plosker G.L., Carter N.J. Bendamustine. A review of its use in the management of indolent non-Hodgkin lymphoma. *Drugs* 2008; 68: 2645–2660.
82. Weide R., Pandorf A., Heymanns J. i wsp. Bendamustine/mitoxantrone/rituximab (BMR): a very effective, well tolerated outpatient chemoimmunotherapy for relapsed and refractory CD20-positive indolent malignancies-final report of a pilot study. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 2445–2449.
83. Rummel M.J., Al-Batran S.E., Kim S.Z. i wsp. 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.
84. Rummel M.J., von Gruenhagen U., Niederle N. i wsp. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with indolent and mantle-cell lymphomas: the first interim results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2007; 110: abstrakt 385.
85. Robinson K.S., Williams M.E., van der Jagt R.H. i wsp. 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.
86. Lefrère F., Delmer A., Levy V., Delarue R., Varet B., Hermine O. 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.
87. de Guibert S., Jaccard A., Bernard M., Turlure P., Bordessoule D., Lamy T. Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 425–426.
88. Dreger P., Rieger M., Seyfarth B. i wsp. Rituximab-augmented myeloablation for first-line autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: effects on molecular response and clinical outcome. *Haematologica* 2007; 92: 42–49.
89. Herold M., Haas A., Doerken B. i wsp. Immunochemotherapy (R-MCP) in advanced mantle cell lymphoma is not superior to chemotherapy (MCP) alone — 50 months up date of the OSHO phase III study. *Ann. Oncol.* 2008; 19: abstrakt 012.
90. Delarue R., Haioun C., Ribrag V. i wsp. RCHOP and RDHAP followed by autologous stem cell transplantation (auto-HSCT) in mantle cell lymphoma (MCL): final results of a phase II study from the GELA. *Blood* 2008; 112: abstrakt 581.
91. Dreyling M., Hoster E., Hermine O. i wsp. European Mantle Cell Lymphoma Network: an update on current first line trials. *Ann. Oncol.* 2008; 19: abstrakt 300.
92. Magni M., di Nicola M., Carlo-Stella C. i wsp. High-dose sequential chemotherapy and *in vivo* rituximab purged stem cell autografting in mantle cell lymphoma: a 10-year update of the R-HDS regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 509–511.