

Andrzej Deptała<sup>1,2</sup>, Agnieszka Porowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Profilaktyki Onkologicznej,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Klinika Onkologii i Hematologii,  
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa  
Spraw Wewnętrznych i Administracji  
w Warszawie

Kierownik Zakładu i Kliniki:  
Dr hab. n. med. Andrzej Deptała

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:

Andrzej Deptała  
Klinika Onkologii i Hematologii  
CSK MSWiA  
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa  
tel.: 225081980, fax: 225081978  
e-mail: andrzej.deptała@cskmswia.pl

Received: 16.05.2011  
Accepted: 24.08.2011  
Published: 29.03.2012

## STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	2203/1873
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	16

## How I treat a patient with newly diagnosed mantle cell lymphoma?

### Jak lecę chorego z rozpoznaniem *de novo* chłoniakiem z komórek płaszczka?

Review article/Artykuł poglądowy

#### Summary

Treatment of mantle cell lymphoma is difficult due to lack of generally accepted standards for initial therapy. First-line chemotherapy even with rituximab is not curative despite providing frequent remissions of the disease. Therefore, remission consolidation strategies are mandatory for majority of patients. Remission consolidation with autologous hematopoietic stem cell transplantation improves the progression free survival, but is feasible only in a limited proportion of patients due to median age of diagnosis being 63 years. Patients ineligible for transplantation can benefit from radioimmunotherapy that is a valuable consolidative strategy. In this manuscript a comprehensive approach to initial treatment of mantle cell lymphoma is provided.

**Key words:** Mantle cell lymphoma – Chemoimmunotherapy – Hematopoietic stem cell transplantation – Radioimmunotherapy

#### Streszczenie

Leczenie chłoniaka z komórek płaszczka jest od początku skomplikowane z uwagi na brak powszechnie akceptowanych standardów postępowania terapeutycznego. Chemioterapia pierwszej linii nawet z dodaniem rytuksymabu nie zapewnia wyleczenia, pomimo, że pozwala na osiągnięcie częstych remisji choroby. Dlatego u większości pacjentów wskazane jest zastosowanie strategii konsolidujących uzyskaną remisję. Konsolidacja remisji za pomocą przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych poprawia przeżycie chorych wolne od progresji, ale jest możliwa do zastosowania u ograniczonej liczby pacjentów z powodu mediany wieku rozpoznania chłoniaka wynoszącej 63 lata. Radioimmunoterapia stała się wartościową metodą konsolidacji remisji u osób nie kwalifikujących się do transplantacji. W obecnej pracy przedstawiono syntetyczne podejście do początkowego leczenia chorych na chłoniaka z komórek płaszczka.

**Słowa kluczowe:** Chłoniak z komórek płaszczka – Chemoimmunoterapia – Przeszczepianie macierzystych komórek krwiotwórczych – Radioimmunoterapia

## INTRODUCTION

The treatment of a mantle cell lymphoma (MCL) poses a serious challenge to haemato-oncologists all over the world. The neoplasm's biodiversity, its aggressive course combined with a high recurrence rate and quick development of resistance to the applied therapies result in the median overall survival (OS) of MCL patients ranging from 30 to 43 months, while a 10-year survival is achieved by 10-15% of patients [1]. The advanced age of the majority of patients and a high level of disease advancement at the moment of its diagnosing are obstacles in establishing generally accepted clinical standards. In the present study, the authors, basing on scientific literature, present their views on a *de novo* treatment of MCL.

## CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES OF MCL

The mantle cell lymphoma occurs in 3 - 10 % of non-hodgkin lymphomas. The MCL median morbidity age is 63. Men suffer from the disease several times more frequently than women. In a substantial majority of cases, MCL is diagnosed in the stage IV of clinical advancement (according to Ann Arbor). Bone marrow infiltration occurs in ca. 65% of cases, and among organs other than lymphatic, the alimentary system is the most frequently affected one [1, 2].

According to the current view, MCL originates as a result of neoplastic transformation of peripheral lymphocytes B unexposed to antigens (*naive B-cells*), located in the inner mantle zone of lymphatic follicles. Apart from its classic form, several morphological varieties of MCL have been described, i.e. a small cell lymphoma (the cells resemble those in CLL/SLL), a marginal zone-like lymphoma, as well as pleomorphic and blastoid lymphomas. The latter variety has a very aggressive course [2]. With respect to its immunophenotype, MCL is characterized by an intense expression of surface IgM/IgD and light chains  $\delta$  (typically) or  $\epsilon$  (rarely), and displays positive staining for the antigens: CD20, CD5, CD43, FMC-7 and BCL2. Staining for CD10, BCL6 and CD23 is usually negative [2, 3].

A characteristic feature of MCL is a primary anomaly of karyotype - t(11;14)(q13;q32). As a result of the translocation, the cyclin-coding gene D1 (*PRAD*=*BCL1*=*CCND1* - 11q13) is „passed on” under the transcription control of the immunoglobulin heavy chain gene (*IGH* - 14q32.33), which is manifested as a constitutive overproduction of cyclin D1 and of the transcription factor NF $\kappa$ B. As a result of those changes and of inactivating mutations of genes: *ATM* (11q22-23) and *CHK2* (22q12.1), the cell cycle becomes dysregulated, with intensified proliferation, inhibited apoptosis, and impaired processes of DNA damage correction. A consequence of the genetic instability arising due to the changes is a development of numerous secondary chromosomal aberrations and/or gene mutations, with their frequency increasing with the development and progression of the lymphoma [2, 3].

## WSTĘP

Leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL – *Mantle Cell Lymphoma*) stanowi istotne wyzwanie dla hematologów na świecie. Różnorodność biologiczna tego nowotworu, agresywny przebieg połączony z wysoką nawrotowością i szybkim rozwojem oporności na stosowane terapie powoduje, że mediana przeżycia całkowitego (OS) chorych na MCL waha się w granicach 30-43 miesięcy, a 10-lat przeżywa 10-15% pacjentów (1). Podeszły wiek większości chorych oraz duże zaawansowanie choroby w momencie rozpoznania komplikują ustalenie powszechnie akceptowanych standardów leczniczych. W obecnej pracy, na kanwie literatury naukowej, autorzy przedstawili poglądy na leczenie *de novo* MCL.

## CECHY KLINICZNO-PATOLOGICZNE MCL

Chłoniak z komórek płaszczka występuje z częstością od 3 do 10% wśród chłoniaków niehodgkinowskich. Mediana zachorowania na MCL wynosi 63 lata. Mężczyźni zapadają na tę chorobę kilkakrotnie częściej niż kobiety. W przeważającej większości przypadków MCL jest rozpoznawany w IV stadium zaawansowania klinicznego (wg Ann Arbor). Naciek szpiku kostnego występuje w około 65% przypadków, a spośród narządów innych niż limfatyczne, najczęściej dochodzi do zajęcia przewodu pokarmowego (1,2).

Obecnie uważa się, że MCL powstaje w wyniku transformacji nowotworowej obwodowych limfocytów B nieekspozowanych na antygeny (*naive B-cells*), zasiedlających wewnętrzną strefę płaszczka (*inner mantle zone*) grudek chłonnych. Oprócz postaci klasycznej (*classic*) opisano kilka wariantów morfologicznych MCL, a mianowicie: z małych komórek (*small cell* – komórki wyglądają jak w CLL/SLL), zbliżony do chłoniaka strefy brzeżnej (*marginal zone-like*) oraz pleomorficzny (*pleomorphic*) i blastoidny (*blastoid*). Ten ostatni podtyp przebiega bardzo agresywnie (2). Immunofenotypowo MCL charakteryzuje się intensywną ekspresją powierzchniowych IgM/IgD oraz łańcuchów lekkich l (typowo) lub k (rzadko) i wykazuje dodatnie barwienia dla antygenów: CD20, CD5, CD43, FMC-7 oraz BCL2. Barwienia w kierunku CD10, BCL6 i CD23 wypadają z reguły ujemne (2,3).

Cechą charakterystyczną MCL jest pierwotna anomalia karyotypu – t(11;14)(q13;q32). W wyniku tej translokacji gen kodujący cyklinę D1 (*PRAD*=*BCL1*=*CCND1* – 11q13) zostaje „oddany” pod transkrypcyjną kontrolę genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (*IGH* – 14q32.33), co objawia się konstytutywną nadprodukcją cykliny D1 oraz czynnika transkrypcyjnego NF $\kappa$ B. W wyniku tych zmian oraz inaktywujących mutacji genów *ATM* (11q22-23) i *CHK2* (22q12.1) dochodzi do dysregulacji cyklu komórkowego z nasileniem proliferacji, zahamowaniem apoptozy i upośledzeniem procesów naprawy DNA. Niestabilność genetyczna powstała w wyniku w/w zaburzeń skutkuje rozwojem licznych wtórnych aberracji chromosomowych i/lub mutacji ge-

Independent negative prognostic factors for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in MCL are: the proliferative index  $> 10\%$  determined by means of immunohistochemical staining of the Ki 67 antigen, and inclusion into a group of intermediate and high risk according to the MIPI scale (*Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*) for the degree III and IV of clinical advancement according to Ann Arbor [4, 5].

## CHOICE OF FIRST-LINE THERAPY

In our opinion, the first step of the therapeutic decision is determining whether an MCL patient who is going to be treated actually requires the treatment. It has been revealed, namely, that a carefully selected group of MCL patients may be subject only to a strict observation (W&W - watch&wait), and the treatment shall be introduced at the moment of the lymphoma progression. In one of the studies, the survival time of 31 observed patients proved to be significantly longer than the survival time of 66 patients undergoing treatment immediately after MCL had been diagnosed (respectively: OS median not achieved vs OS median = 64 months,  $p=0.004$ ) [6]. As the study was neither prospective nor randomized, and the groups (observed and treated) differed considerably as to their survival probability (the first group included many more cases of early advancement and favourable prognoses), we are of the opinion that the W&W strategy may be considered an option solely for those patients who fulfill all of the following criteria: a very good performance status (PS=0), an advancement stage IA/IIA according to Ann Arbor, normal LDH activity, low or intermediate-lower IPI risk, low MIPI risk, and Ki-67  $< 10\%$ . Undoubtedly, no treatment is required in the case of the rare subtype of mantle cell lymphoma, described in 2011 by Ondrejek et al., the so-called indolent MCL (3%, asymptomatic, restricted to bone marrow and peripheral blood, without anaemia and thrombocytopenia, the median of lymphocytosis doubling - 18 months)[7].

MCL patients who do not qualify for the W&W strategy, should receive treatment after their stage of advancement and the survival prognoses have been established. Basing on literature [1, 8] and on our own experience, we can state that chemoimmunotherapy of the R-CHOP scheme (rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone) administered every 21 days seems to be the optimum (i.e. effective, at intermediate toxicity) in inducing MCL remission in untreated patients  $<$  the age of 80, in whom no contraindications to anthracycline therapy have been discovered. A study by Lenz et al. [9] indicated that the R-CHOP21 scheme led to a high overall response rate (ORR) reaching 94%, including a significant rate of complete response (CR) = 34%, which was reflected in the median time to treatment failure (TTF) = 21 months, and 2-year survival of 76.6% of patients.

nów, których częstość narasta wraz z rozwojem chłoniaka i jego progresją (2,3).

Niezależnymi czynnikami prognostycznie negatywnymi odnośnie przeżycia wolnego od progresji (PFS – *Progression Free Survival*) i przeżycia całkowitego (OS – *Overall Survival*) w MCL są: indeks proliferacyjny  $>10\%$ , badany za pomocą immunohistochemicznego barwienia antygenu Ki-67 oraz zaliczenie do grupy pośredniego i wysokiego ryzyka wg skali MIPI (*Mantle cell lymphoma International Prognostic Index*) dla III i IV stopnia klinicznego zaawansowania wg Ann Arbor (4,5).

## WYBÓR TERAPII PIERWSZEJ LINII

W naszej opinii pierwszym krokiem przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej będzie określenie czy chory na MCL, którego zamierza się leczyć, rzeczywiście tego leczenia wymaga. Okazuje się bowiem, że starannie wyselekcjonowana grupa chorych na MCL może być poddana pierwotnie jedynie uważnej obserwacji (*watch&wait* – W&W), a leczenie będzie zastosowane w momencie progresji chłoniaka. W jednym z badań czas przeżycia 31 chorych obserwowanych okazał się znacznie dłuższy w porównaniu do czasu przeżycia 66 chorych leczonych zaraz po rozpoznaniu MCL (odpowiednio: mediana OS nie osiągnięta vs. mediana OS = 64 miesiące,  $p=0,004$ ) (6). Ponieważ nie było to ani badanie prospektywne ani randomizowane, a grupy (obserwowana i leczona) różniły się znacznie pod względem prawdopodobieństwa przeżycia (w tej pierwszej było znacznie więcej przypadków mało zaawansowanych i korzystnie rokujących), uważamy, że strategia W&W może być rozważana tylko u chorych, którzy spełniają wszystkie podane poniżej kryteria: bardzo dobry stan sprawności (PS=0), stadium zaawansowania IA/IIA wg Ann Arbor, aktywność LDH w normie, ryzyko wg IPI niskie lub pośrednie-niższe, ryzyko wg MIPI niskie i Ki-67  $< 10\%$ . Niewątpliwie leczenia nie wymaga, opisany w 2011 r. przez Ondrejka i wsp., rzadko występujący podtyp chłoniaka z komórek płaszczka, tzw. indolent MCL (3%, bezobjawowy, ograniczony do szpiku kostnego i krwi obwodowej, bez niedokrwistości i małopłytkowości, mediana podwojenia limfocytozy 18 miesięcy) (7).

Pacjenci z MCL, którzy nie kwalifikują się do strategii W&W powinni otrzymać leczenie po ustaleniu zaawansowania oraz rokowania co do przeżycia. Opierając się na piśmiennictwie (1,8) i własnym doświadczeniu możemy stwierdzić, że schemat chemoimmunoterapii R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon), podawany co 21 dni, wydaje się być optymalnym (tj. skuteczny, przy średniej toksyczności) w indukcji remisji MCL, u nieleczonych chorych  $< 80$  r.ż., u których nie stwierdza się przeciwwskazań do leczenia antracyklinami. Z badania Lenza i wsp. (9) wynika, że schemat R-CHOP21 prowadzi do uzyskania wysokiego odsetka odpowiedzi klinicznej (ORR – *Overall Response Rate*) wynoszącego 94%, w tym znaczącego odsetka odpowiedzi całkowitej (CR – *Complete Response*) = 34%, co przełożyło się na

In December 2009, at a congress of the American Society of Hematology (ASH), Rummel et al. presented extremely favourable results of a prospective, randomized trial of stage III, comparing the efficacy and safety of the R-CHOP scheme with the BR scheme (bendamustine + rituximab) in the first-line treatment of lymphoma patients. The study group of 513 patients included 95 (18.5%) patients with diagnosed MCL (as many as 285 patients suffered from follicular lymphoma - FL). The study revealed that in the group of 513 patients the BR scheme, as compared to the R-CHOP scheme, allowed to obtain a statistically significant higher CR rate (40.1% vs 30.8%,  $p=0.032$ ), which was reflected in significantly longer median progression-free survival (PFS) (54.8 months vs 34.8 months,  $p=0.0002$ ) and the median time to next treatment (TTNT - not reached vs 40.7 months,  $p=0.0002$ ); the OS medians did not differ [10].

Promising results manifested by long-term control of aggressive MCL forms (in 83 cases proliferation of the diffuse type, in 14 cases the blastoid subtype) were obtained in 2005 by American researchers [11]. Romaguera et al., who administered to 97 untreated patients, as the first-line treatment, the scheme of an alternate chemoimmunotherapy R-HyperCVAD/R-MA (rituximab + hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine and doxorubicin + dexamethasone / rituximab + high doses of methotrexate and cytarabine) and achieved ORR = 97%, with 87% of CR and 3-year OS in 82%, and 3-year failure-free survival (FFS) in 64% of patients [11]. However, the R-HyperCVAD/R-MA scheme proved to be toxic: 29% of the patients did not complete the planned 6 cycles of therapy, in 55% neutropenia of grade IV occurred, in 15% - neutropenic fever, in 50% - thrombocytopenia of grade IV, and 8 patients (8%) died due to the treatment-dependent toxicity [11]. Another study, published by Epner in 2007, did not achieve such good results (CR 58%, 3-year OS in 74%) as those of Romaguera [7, 11].

Therefore, if the survival results after the R-HyperCVAD/R-MA therapy do not differ significantly from those achieved in R-CHOP21 treatment, we are of the opinion that the R-HyperCVAD/R-MA scheme should be restricted to the first-line treatment of a particular group of MCL patients, i.e. those with the blastoid or pleomorphic subtype and those patients in whose case the use of remission consolidation by means of transplantation of autologous haematopoietic stem cells (HSCs) has not raised doubts since the moment of diagnosing the lymphoma.

In case of contraindications to anthracyclines, the first-line treatment for an MCL patient uses the R-COP scheme (rituximab + cyclophosphamide + vincristine + prednisone), which conforms to the literature data [1], because the role of bendamustine in the first-line therapy of MCL has not been defined yet.

medianę czasu do niepowodzenia leczenia (TTF – *Time to Treatment Failure*) = 21 miesięcy i 2-letnie przeżycie u 76,6% chorych.

W grudniu 2009 r. na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH) Rummel i wsp. przedstawili niezwykle korzystne wyniki prospektywne-go, randomizowanego badania III fazy porównującego skuteczność i bezpieczeństwo schematu R-CHOP ze schematem BR (bendamustyna + rytuksymab) w leczeniu 1 linii chorych na chłoniaki. W analizowanej grupie 513 chorych znalazło się 95 (18,5%) z rozpoznaniem MCL (aż 285 chorych miało chłoniaka grudkowego – FL). Okazało się, że w grupie 513 chorych schemat BR w porównaniu z R-CHOP pozwolił na osiągnięcie statystycznie znamienne wyższego odsetka CR (40,1% vs 30,8%,  $p=0,032$ ), co przełożyło się na istotne wydłużenie mediany PFS (54,8 m-cy vs 34,8 m-cy,  $p=0,0002$ ) oraz mediany czasu do podania kolejnego leczenia (TTNT – nie osiągnięto vs 40,7 m-cy,  $p=0,0002$ ); mediany OS nie różniły się (10).

Obiecujące wyniki w postaci długotrwałej kontroli agresywnych postaci MCL (u 83 rozrost typu *diffuse*, u 14 podtyp blastoidny) uzyskali w 2005 r. badacze amerykańscy (11). Romaguera i wsp., podając 97 nieleczonej chorą w 1. linii schemat naprzemiennej chemoimmunoterapii R-HyperCVAD/R-MA (rytuksymab + hiperfrakcjonowane cyklofosfamid, winkrystyna i doksorubicyna + deksametazon / rytuksymab + wysokie dawki metotreksatu i cytarabiny), osiągnął ORR = 97%, w tym 87% CR oraz 3-letni OS u 82% i 3-letni czas wolny od niepowodzenia – FFS (*Failure Free Survival*) u 64% chorych (11). Schemat R-HyperCVAD/R-MA okazał się jednak toksyczny: 29% pacjentów nie ukończyło zaplanowanych 6 cykli terapii, u 55% wystąpiła neutropenia 4 stopnia, u 15% gorączka neutropeniczna, u 50% małopłytkowość 4 stopnia, a 8 chorych (8%) zmarło z powodu toksyczności zależnej od leczenia (11). W innej pracy opublikowanej w 2007 r. (CR 58%, 3-letni OS u 74%) Epner nie uzyskał tak dobrych wyników jak Romaguera (7,11).

Skoro wyniki przeżycia po terapii R-HyperCVAD/R-MA nie różnią się istotnie od tych, które uzyskano po leczeniu za pomocą R-CHOP21, uważamy, że schemat R-HyperCVAD/R-MA powinien być zarezerwowany do leczenia 1. linii szczególnej grupy chorych na MCL, tj.: z podtypami blastoidnym lub pleomorficznym oraz tych chorych, u których zastosowanie konsolidacji remisji za pomocą przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (KKM) od momentu rozpoznania chłoniaka nie budzi wątpliwości.

W przypadku przeciwwskazań do antracyklin chorego na MCL leczymy w 1. linii za pomocą schematu R-COP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon), co jest zgodne z danymi z piśmiennictwa (1), gdyż rola bendamustyny w terapii 1 linii MCL nie została na dzień dzisiejszy zdefiniowana.

## CONSOLIDATION OF THE FIRST REMISSION WITH AUTOTRANSPLANTATION

A chemoimmunotherapy does not ensure a stable and long period of time free from MCL progression, which is confirmed by the absence of the *plateau* phase and a quick drop of PFS and OS curves. Therefore, MCL patients who achieved a stable clinical response (i.e. CR or PR - partial response - maintained for over 1 month) after the first-line treatment, require a consolidating treatment. One of the accepted methods of remission consolidation in lymphomas is autologous haematopoietic stem cell transplantation (AH SCT). The standard criteria of qualification for AH SCT are: the age < 65, a good performance status (PS=0-1), an absence of co-existing serious general internal diseases and psychic disorders, an absence of active viral infection, the central nervous system not affected by the lymphoma, a chemosensitive neoplastic disease. From the patient's perspective, it is extremely important that the procedure of autotransplantation involves low (<5%) transplant-related mortality (TRM).

Published results of at least 13 clinical studies of stage II and III may serve as an evidence of advantages of AH SCT application in consolidating the first CR/PR. To sum up the publications, let me quote after Ghielmini and Dreyling, and Szymczyk, that after AH SCT the median PFS ranged within the limits of 42-54 months, and the median OS - within 82-93 months [7, 12]; 3 or 4 progression-free years was the survival time of, respectively, 54-92% or 63-83% of MCL patients [1, 7, 12]. Even though autotransplantation does not result in curing the majority of patients (the survival curves lack the plateau phase), still, consolidating the first CR/PR by means of AH SCT offers a longer PFS than the management consisting solely of observation and introducing therapy at the moment of lymphoma progression. Also, the treatment maintaining the first CR/PR with interferon alpha (IFN $\alpha$ ) until MCL progression appears to bring worse results (median PFS = 17 months, median TTF = 15 months) than using a single consolidation with AH SCT (median PFS = 39 months,  $p=0.0108$ ; median TTF = 29 months,  $p=0.0023$ ) [13].

The authors of the present study eagerly support using AH SCT in the first MCL remission because that approach frees the patient for a long time from the necessity of receiving a chemotherapy (higher quality of life) and, all in all, the patient lives longer than a patient treated in the classic way (from progression to progression), with an omission of the transplantation procedure.

## KONSOLIDACJA PIERWSZEJ REMISJI Z POMOCĄ AUTOTRANSPLANTACJI

Chemoimmunoterapia nie zapewnia stabilnego długotrwałego czasu wolnego od progresji MCL, czego potwierdzeniem jest brak fazy *plateau* i szybki spadek krzywych PFS i OS. Dlatego u chorych na MCL, którzy po leczeniu 1. linii osiągnęli stabilną odpowiedź kliniczną (tj. utrzymującą się ponad 1 miesiąc CR lub PR – *Partial Response* = częściowa odpowiedź), konieczne staje się zastosowanie leczenia konsolidującego. Jednym z uznanych sposobów konsolidacji remisji w chłoniakach jest przeszczepienie autologicznych KKM (AH SCT – *Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*). Standardowymi kryteriami kwalifikującymi do AH SCT są: wiek < 65 r.ż., dobry stan sprawności (PS=0-1), brak współistniejących poważnych chorób ogólno-internistycznych oraz zaburzeń psychicznych, brak czynnego zakażenia wirusowego, brak zajęcia OUN przez chłoniaka, chemiowrażliwa choroba nowotworowa. Z punktu widzenia pacjenta niezmiernie ważne jest to, że procedura autotransplantacji charakteryzuje się niską (<5%) śmiertelnością okołoprzeszczepową (TRM – *Transplant-Related Mortality*).

Opublikowano wyniki co najmniej 13 badań klinicznych II i III fazy, na podstawie których można dostrzec korzyści, które niesie zastosowanie AH SCT w konsolidacji pierwszej CR/PR. Podsumowując te publikacje podaję (za Ghielmini i Dreylingem oraz Szymczykiem), że po AH SCT mediany PFS wahały się w granicach 42-54 miesięcy, a mediany OS w granicach 82-93 miesięcy (7,12); 3 lub 4 lata wolne od progresji przeżyło odpowiednio 54-92% lub 63-83% chorych na MCL (1,7,12). I choć procedura autotransplantacji nie skutkuje wyleczeniem większości chorych (na krzywych przeżycia brak fazy *plateau*), to konsolidacja pierwszej CR/PR za pomocą AH SCT oferuje dłuższy PFS niż postępowanie polegające wyłącznie na obserwacji i włączeniu terapii w momencie progresji chłoniaka. Także leczenie podtrzymujące pierwszą CR/PR, za pomocą interferonu alfa (IFN $\alpha$ ) do progresji MCL, wypada gorzej (mediana PFS = 17 miesięcy; mediana TTF = 15 miesięcy) niż zastosowanie pojedynczej konsolidacji AH SCT (mediana PFS 39 miesięcy,  $p=0,0108$ ; mediana TTF = 29 miesięcy,  $p=0,0023$ ) (13).

Autorzy obecnej pracy są gorącymi zwolennikami AH SCT w pierwszej remisji MCL, ponieważ pacjent zostaje uwolniony na długi czas od konieczności przyjmowania chemioterapii (lepsza jakość życia) i *summa summarum* żyje dłużej niż pacjent leczony w sposób klasyczny (od progresji do progresji) z pominięciem procedury przeszczepowej.

## CONSOLIDATION OF THE FIRST REMISSION WITHOUT AUTOTRANSPLANTATION

Due to the patients' advanced age and frequent occurrence of general internal diseases associated with aging, the AHSCT procedure may be introduced in ca. 25% of MCL patients. Because of unfavourable prognoses for that type of lymphoma, it seems purposeful to apply in the remaining group of patients, after achieving CR/PR, another method of remission consolidation. Radioimmunotherapy (RIT) offers this opportunity by means of a monoclonal antibody directed against the CD20 antigen and conjugated to yttrium isotope ( $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan -  $^{90}\text{Y}$ -IT).

In an ECOG study E1499 [14], after consolidating CR/PR (after R-CHOP21) with  $^{90}\text{Y}$ -IT, 92% of patients survived 18 months, 71% of them - free from MCL progression. In an international retrospective study - RIT-Network - Jurczak, Skotnicki, Deptała et al. [15] demonstrated that after a  $^{90}\text{Y}$ -IT consolidation 3-year survival was probable for 72% of the whole group of 115 patients, and in 41% the survival was free from progression. After an analysis of subgroups it was revealed that OS and PFS of the patients who had received a  $^{90}\text{Y}$ -IT consolidation after achieving the first CR/PR displayed a significant trend for longer duration (respectively 3-year OS in 80% and 3-year PFS in 60%) as compared to the cases of recurrent MCL and to MCL resistant to a first-line chemotherapy [15].

## SUMMARY

Correct management of a mantle cell lymphoma patient requiring treatment poses numerous problems for haematologists and oncologists. One of them is the choice of a first-line chemotherapy. At the clinical hospital of which I am in charge, we usually administer the chemotherapy scheme containing rituximab and doxorubicin (R-CHOP21, or R-HyperCVAD/R-MA if the blastoid subtype has been diagnosed). Very promising results of a first-line therapy were published by Ruan et al. who, having treated 36 MCL patients with the chemotherapy scheme: R-CHOP21 + bortezomib, obtained 91% of clinical responses, with 72% of CR/CRu, and 2-year PFS and OS in, respectively, 44% and 86% of patients [16]. However, in our opinion, a routine first-line use of bortezomib has not been sufficiently documented yet (the drug has established its position in the treatment of recurrent and resistant MCL) and requires confirmation in subsequent well-designed randomized clinical trials of phase III. Despite very encouraging results of a study conducted by Rummel et al. [10], the value of the BR scheme as the first-line MCL therapy is not evident and, as yet, has not been verified positively - there are no results of prospective randomized trials of phase III including exclusively MCL patients.

After a stable remission of the lymphoma has been achieved, the patient should be qualified for a consolidating treatment (AHSCT or RIT) or for close observa-

## KONSOLIDACJA PIERWSZEJ REMISJI BEZ AUTOTRANSPLANTACJI

Z uwagi na podeszły wiek i częste występowanie chorób ogólnie-internistycznych, związanych ze starzeniem się organizmu, procedura AHSCT może być wdrożona u około 25% chorych na MCL. Biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie w tym typie chłoniaka zasadne wydaje się zastosowanie w pozostałej grupie chorych, po uzyskaniu CR/PR, innego sposobu konsolidacji remisji. Radioimmunoterapia (RIT - *RadioImmuno Therapy*) za pomocą przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD20 i sprzężonego z izotopem itru ( $^{90}\text{Y}$ -ibrytumomab tiuksetan -  $^{90}\text{Y}$ -IT) oferuje chorym tę szansę.

W badaniu ECOG E1499 (14) po konsolidacji CR/PR (po R-CHOP21) za pomocą  $^{90}\text{Y}$ -IT, 18 miesięcy przeżyło 92% chorych, w tym 71% w stanie wolnym od progresji MCL. W międzynarodowym badaniu retrospektywnym RIT-Network Jurczak, Skotnicki, Deptała, i wsp. (15) wykazali, że po zastosowaniu konsolidacji  $^{90}\text{Y}$ -IT prawdopodobieństwo przeżycia 3 lat w całej grupie 115 chorych dotyczy 72%, a u 41% były to przeżycia wolne od progresji. Po analizie podgrup okazało się, że OS i PFS pacjentów, którzy otrzymali konsolidację  $^{90}\text{Y}$ -IT po uzyskaniu pierwszej CR/PR, wykazuje trend znamienności do dłuższego trwania (odpowiednio 3-letni OS u 80% i 3-letni PFS u 60%), w porównaniu przypadkami MCL nawrotowego i opornego na pierwszą linię chemioterapii (15).

## PODSUMOWANIE

Właściwe postępowanie z chorym na chłoniaka z komórek płaszczka, który wymaga leczenia, stwarza hematologom i onkologom szereg problemów. Jednym z nich jest wybór chemioterapii pierwszej linii. W klinice, którą kieruję, w pierwszej linii, podajemy na ogół schemat chemioterapii zawierającym rytuksymab i doksorubicynę (R-CHOP21 lub R-HyperCVAD/R-MA przy rozpoznaniu podtypu blastoidnego). Bardzo obiecujące wyniki terapii 1-jej linii opublikowali Ruan i wsp., lecząc 36 chorych na MCL za pomocą schematu chemioterapii R-CHOP21 + bortezomib - uzyskano 91% odpowiedzi klinicznych, w tym 72% CR/CRu, a 2-letni PFS i OS dotyczył odpowiednio 44% i 86% chorych (16). Jednakże, w naszej opinii, rutynowe stosowanie bortezomibu w 1. linii jest jeszcze zbyt słabo udokumentowane (lek ten ma ustaloną pozycję w leczeniu nawrotowego i opornego MCL) i wymaga potwierdzenia w kolejnych dobrze zaprojektowanych randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. Mimo bardzo zachęcających wyników wynikających z badania Rummela i wsp (10), wartość schematu BR w 1. linii terapii MCL nie jest oczywista i jak do tej pory nie została pozytywnie zweryfikowana - brak wyników prospektywnych, randomizowanych badań III fazy, obejmujących wyłącznie chorych na MCL.

Po uzyskaniu stabilnej remisji chłoniaka pacjent powinien być kwalifikowany do leczenia konsolidującej

tion until the moment of progression if he cannot undergo the treatment for health reasons. Advantages of applying a maintenance treatment aimed - just like the two consolidation methods - at lengthening the period of the first CR/PR and delaying the MCL progression have not been proved and therefore we do not practise maintaining remission with IFN $\alpha$  or rituximab.

go (AHSCT lub RIT) lub do uważnej obserwacji do momentu progresji, jeśli z przyczyn zdrowotnych nie można poddać go leczeniu. Korzyści z zastosowania leczenia podtrzymującego, które podobnie jak obie metody konsolidacji, miałyby za zadanie wydłużyć czas trwania pierwszej CR/PR i opóźnić progresję MCL, nie zostały udowodnione i dlatego nie stosujemy podtrzymywania remisji za pomocą IFN $\alpha$  ani rytuksymabu.

#### References/Piśmiennictwo:

- Ghielmini M, Zucca E. How I treat mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;114:1469-1476.
- Pileri SA, Falini B. Mantle cell lymphoma. *Haematologica*, 2009;94:1488-1492.
- Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Müller-Hermelink HK. Mantle cell lymphoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 2008; 229-232.
- 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 MCLNetwork and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008;111:2385-2387.
- Hoster E, Dreyling MH, Klapper W, i wsp. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558—565.
- Martin P, Chadburn A, Christos P i wsp. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1209-1213.
- Ondrejka SL, Lai R, Kumar N, i wsp. Indolent mantle cell leukemia: clinicopathologic variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica* 2011;96: doi:10.3324/haematol. 2010.036277.
- Dreyling M, Hiddemann W. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology 2009 – Educational Book of the 51<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology*, December 5-8, New Orleans USA, 2009;542-551.
- 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.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, i wsp. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Proceeding of the 51<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology*, December 5-8, New Orleans USA. *Blood* 2009;114:405a.
- Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, 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.
- Szymczyk M, Walewski J. chłoniak z komórek płaszczka – współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 2010;1(4):330-341.
- 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 MCLNetwork. *Blood* 2005; 105: 2677-2684.
- Smith MR, Zhang L, Gordon LI, i wsp. Phase II study of R-CHOP followed by 90-Y-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study E1499. *Proceeding of the 49<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology*, December 7-11, Atlanta USA *Blood* 2007;110:389a.
- Jurczak W, Skotnicki AB, Deptala A, i wsp. Consolidation with radioimmunotherapy may prolong survival in first remission of mantle cell lymphoma patients ineligible for stem cell transplantation, an analysis of the International RIT-Network. *Proceeding of the 51<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology*, December 5-8, New Orleans USA. *Blood* 2009; 114: 3746a.
- Ruan J, Martin P, Furman RR, i wsp. Bortezomib plus CHOP-Rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;29:690-697.