

# Chłoniak z komórek płaszczu

Jan Walewski

## Definicja

Aktualna klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku definiuje chłoniaka z komórek płaszczu (MCL, *mantle cell lymphoma*) jako nowotwór wywodzący się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, zbudowany z jednorodnych małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, bez tworzenia ośrodków rozmnażania, naciekający strefę płaszczu wokół ośrodka rozmnażania.

## Epidemiologia

Chłoniak z komórek płaszczu jest chorobą względnie rzadką, standaryzowany współczynnik zachorowań wynosi  $2-3/10^5$ , co stanowi 5–10% nowych zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non Hodgkin lymphoma*). Występuje znaczna przewaga zachorowań u mężczyzn (M:K = 3–4:1), z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 68 lat.

## Etiopatogeneza

W ponad 95% przypadków występuje translokacja genu *CCND1* [t(11;14)(q13;q32)] prowadząca do nadekspresji cykliny D1. Konsekwencją translokacji jest ciągła produkcja cykliny D1, 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. Translokacja t(11;14) występuje też w około 20% przypadków szpiczaka plazmocytozy i części

przypadków śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, *splenic B-cell marginal zone lymphoma*), nie jest więc swoista dla MCL.

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 przypadkach tych stwierdzano natomiast wysoką ekspresję cykliny D2 lub D3.

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. Dodatkowe niepomysłne znaczenie rokownicze mają liczne wtórne zmiany genetyczne, w szczególności dotyczące 3q (> 30% chorych) i 9q (> 20% chorych).

## Obraz kliniczny

Choroba ma zwykle postać uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, często również śledziona, wątroby, szpiku i przewodu pokarmowego. Może mieć postać białaczkową z zajęciem śledziona i przypominać przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), SMZL lub chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*). U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień zaawansowania według 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, generalnie niewykonywanych w ramach wstępnej diagnostyki, z wyjątkiem sytuacji, gdy nakazują to objawy kliniczne lub podejrzenie niskiego stadium zaawansowania klinicznego. Zajęcie śledziona dotyczy około 50% chorych, 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.

Przebieg choroby ma charakter nawrotowy. Charakterystyczną cechą tego nowotworu jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych — coraz mniej skutecznych — liniach leczenia. Ostatnio zidentyfikowano odmianę choroby o powolnym i skąpoobjawowym przebiegu (*indolent MCL*), występującą u około 15% chorych na MCL. Charakteryzuje się ona obrazem białaczkowym i zajęciem przewodu pokarmowego, zazwyczaj bez zmian węzłowych, nieobecnością ekspresji czynnika transkrypcyjnego SOX11, typowego dla postaci klasycznej MCL, i hipermutacją genu *IGHV*. Chorzy na tę odmianę MCL mogą nie wymagać leczenia przez dłuższy czas od rozpoznania, ale raczej przez kilka miesięcy niż lat. Przeżycie może wynosić 5–12 lat.

## Kryteria rozpoznania

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

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

Immunofenotyp jest typowy dla dojrzałych komórek B (CD19+, CD20+, CD79a+), ale z koekspresją antygenów komórek T (CD5+) oraz BCL2 i cykliny D1. Inaczej niż w CLL, CD23 jest ujemny oraz nie ma typowych dla ośrodka rozmnażania: BCL-6 i CD10. Zdarzają się przypadki CD5- lub CD23+ (postacie śledzionowe). Rozstrzygające znaczenie w różnicowaniu ma wówczas badanie immunohistochemiczne ekspresji jądrowej cykliny D1 lub badanie FISH w kierunku t(11;14) (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*).

Wyróżnia się następujące warianty morfologiczne MCL: 1) agresywne, w tym blastoidny i pleomorficzny; 2) indolentne, w tym drobnokomórkowy (przypominający SLL, *small lymphocytic lymphoma*) i typu strefy brzeżnej [podobny do MZL (*marginal zone lymphoma*)].

## Różnicowanie

Diagnostyka patomorfologiczna jest trudna ze względu na częste podobieństwo obrazu MCL do CLL, MZL, FL, a nawet chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) oraz ograniczenia metody immunohistochemii w zakresie najważniejszych odczynów: CD5 i cykliny D1. Dlatego też w różnicowaniu bardzo pomaga wykonanie cytometrii przepływowej krwi, szpiku i/lub zawiesiny komórek z biopsji cienkoigłowej (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego*; ryc. 3A–3C).

## Ocena stopnia zaawansowania

Po ustaleniu rozpoznania MCL konieczna jest diagnostyka stanu zaawansowania choroby i ewentualnie występowania schorzeń współistniejących, które mogą wpływać na postępowanie. Ustalenie stopnia zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor (patrz rozdział *Chłoniaki rozlane z dużych komórek B*; tab. 34) wymaga przede wszystkim wykonania badań tomografii komputerowej z kontrastem doustnym i dożylnym obejmujących szyję, klatkę piersiową, jamę brzuszną i miednicę, a także — w razie podejrzenia klinicznego — rezonansu magnetycznego OUN ze wzmocnieniem gadolinium. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) nie jest zalecane w rutynowej diagnostyce ze względu na stosunkowo niską czułość w MCL, mimo FDG-awidności, zwłaszcza postaci blastoidnych i umiejscowień węzłowych. Wychwyt <sup>18</sup>FDFG przez ogniska MCL jest mniej przewidywalny niż w przypadkach DLBCL i FL. Jeżeli badanie PET ma być wykorzystane do oceny odpowiedzi na leczenie, którego celem jest uzyskanie całkowitej remisji (CR), wówczas powinno być zaplanowane badanie przed leczeniem dla potwierdzenia awidności i zarejestrowania zmian wyjściowych.

Badania laboratoryjne muszą uwzględniać rozmaz krwi obwodowej. W około 30% przypadków występuje limfocytoza i wówczas jest wskazana cytometria przepływową. Potwierdza ona rozpoznanie (lub w szczególnych przypadkach jest metodą diagnostyczną) oraz stanowi podstawę do ewentualnej oceny choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*), o ile program leczenia zakładałby dążenie do uzyskania optymalnej odpowiedzi i eliminacji MRD.

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

Należy wykonać biopsję szpiku do oceny histopatologicznej oraz aspirat do oceny morfologicznej i cytometrycznej. Punkcja łądźwiowa i badanie cytologiczne oraz cytometryczne płynu mózgowo-rdzeniowego są wskazane w przypadku klinicznego podejrzenia zajęcia OUN, a także mogą być rozważane w przypadku wariantu blastoidnego. Ze względu na dużą częstość zajęcia przewodu pokarmowego zazwyczaj w postaci mnogiej polipowatości chłoniakowej lub mikroskopowego zajęcia błony śluzowej, dochodzącą do ponad 90% przypadków badanych w tym kierunku, spotyka się zalecenia, aby panendoskopia była rutynowo stosowana w diagnostyce wstępnej MCL. Jednak wyniki tych badań rzadko zmieniają postępowanie, więc badania endoskopowe mogą być uzasadnione jedynie w przypadkach choroby ograniczonej w celu potwierdzenia stadium zaawansowania IA, w którym może być zastosowana radioterapia jako leczenie wyłączone.

W związku z powszechnym stosowaniem przeciwciała anti-CD20 w leczeniu MCL wskazane jest wykonanie wyjściowych badań wirusologicznych w kierunku wirusów wątrobowych B i C, a także ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*).

Zasadnicze znaczenie dla planowania leczenia ma określenie stanu sprawności, który determinuje możliwość tolerowania leczenia systemowego i ma znaczenie rokownicze. Stopień zaawansowania według Ann Arbor ma ograniczoną przydatność kliniczną, ponieważ w większości przypadków stwierdza się stopień IV lub III.

## Czynniki rokownicze

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się zaawansowany stan choroby (III–IV stopień wg Ann Arbor), występowanie zmiany masywnej i objawów systemowych, zły stan ogólny oraz morfologiczny wariant blastoidny MCL. Młodszy chorzy (< 65. rż.), u których nie występuje podwyższona aktywność LDH ani  $\beta_2$ -mikroglobuliny, należą do grupy lepiej rokującej. Najsilniejszym biologicznym czynnikiem rokowniczym jest wielkość frakcji proliferacyjnej w tkance chłoniaka (odsetek komórek Ki67+). Większość chorych, u których wskaźnik proliferacji przekracza 40%, umiera w ciągu około roku.

Opierając się na dobrze scharakteryzowanej grupie 455 chorych leczonych w ramach 3 prospektywnych badań kontrolowanych *German Low Grade Lymphoma Study Group* (GLSG) i *European MCL Network* (EMCLN), ustalono 4 niezależne czynniki rokownicze:

- wiek;
- stan sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG);
- aktywność LDH w surowicy;
- liczba leukocytów (WBC, *white blood cell*) we krwi obwodowej.

Na ich podstawie opracowano wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL (MIPI, *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*), pozwalający wyodrębnić 3 znaczące

**Tabela 33. Uproszczony wskaźnik MIPI (*simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*)**

Punktacja	Wiek	ECOG PS	LDH/ULN (jm./l)	WBC (g/l)
0	< 50	0–1	< 0,67	< 6,7
1	50–59	–	0,67–0,99	6,7–9,999
2	60–69	2–4	1,0–1,49	10,0–14,999
3	≥ 70	–	≥ 1,5	≥ 15,0

Suma punktów: 0–3: niskie ryzyko; 4–5: średnie ryzyko; 6–11: wysokie ryzyko  
 ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; PS — stopień sprawności według ECOG; LDH/ULN — iloraz wartości aktywności dehydrogenazy mleczanowej i jej górnej granicy normy; WBC — liczba leukocytów

klinicznie grupy ryzyka. Wartość tego wskaźnika można obliczyć, korzystając z kalkulatora dostępnego pod adresem [http://www.european-mcl.net/en/clinical\\_mipi.php](http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php). Skategoryzowaną wersję uproszczoną przedstawiono w tabeli 33.

## Leczenie

Charakterystyczną cechą kliniczną MCL jest początkowa podatność na chemioterapię wielolekową z zastosowaniem rytuksymabu lub bez niego, ale nieuchronnie występują nawroty, zwykle w okresie 1–2 lat, i wtórna oporność na leczenie. Niezależnie od różnic w przypadkach odmian skrajnych — indolentnej i blastoidnej — przebieg kliniczny MCL, zwłaszcza u osób starszych, jest bardzo zróżnicowany i wymaga zazwyczaj podejścia zindywidualizowanego, odpowiednio do szczególnych cech klinicznych związanych z umiejscowieniem choroby i jej dynamiką oraz stanem biologicznym i obciążeniem chorobami współistniejącymi.

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

W przypadkach choroby zaawansowanej (CS I i obecność zmiany masywnej o wymiarze > 7 cm, CS II–IV) wybór metody leczenia systemowego zależy od możliwości tolerowania przez chorego intensywnej chemioterapii, wynikających z wieku, stanu sprawności i współwystępowania innych schorzeń. U chorych poniżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności [PS (*performance status*) 0–1], bez poważnych schorzeń współistniejących, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii zawierającej między innymi rytuksymab i duże dawki cytarabiny, a następnie konsolidacja za pomocą chemio- lub chemioradioterapii mieloablacyjnej i autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*).

Randomizowane badanie kliniczne EMCLN, w którym porównano indukcję remisji za pomocą 6 cykli R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)

podawanych co 21 dni wraz z konsolidacją napromienianiem całego ciała (TBI, *total body irradiation*) 12 Gy, cyklofosfamidem (60 mg/kg × 2) i auto-HSCT z indukcją remisji za pomocą naprzemiennych 3 cykli R-CHOP/R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) i konsolidacją TBI 10 Gy, cytarabiną (1,5 g/m<sup>2</sup> × 4), melfalanem (140 mg/m<sup>2</sup>) i auto-HSCT, wykazało po upływie 51 miesięcy mediany czasu obserwacji chorych, że schemat leczenia zawierający cytarabinę w dużych dawkach jest bardziej skuteczny pod względem częstości CR (36% vs. 25%, p = 0,012), mediany czasu trwania remisji (84 vs. 49 miesięcy, p = 0,0001) i czasu przeżycia całkowitego (mediana nieosiągnięta vs. 82 miesiące, p = 0,045). Schemat zawierający cytarabinę był bardziej toksyczny dla szpiku (małopłytkowość III–IV stopnia, 74% vs. 10%) i nerek (wzrost kreatyniny: 44% vs. 10%). Śmiertelność zależna od procedury wyniosła 4% w obu ramionach badania.

Wysoce aktywnym schematem w tej grupie chorych jest również R-Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon)/MA (metotretksat, cytarabina), ale wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach nie są powtarzalne (czas trwania remisji), a toksyczność leczenia jest wysoka (wtórne zespoły mielodysplastyczne/ostre białaczki szpikowe u 5% chorych).

Stosowanie rytuksymabu wraz z chemioterapią w indukcji remisji powinno być postępowaniem standardowym, mimo że MCL nie jest wymieniony we wskazaniach charakterystyki produktu leczniczego, ponieważ zastosowanie tego przeciwciała wiąże się ze znamienym statystycznie i istotnym klinicznie wzrostem częstości remisji, czasu jej trwania oraz czasu przeżycia całkowitego, co wynika z badania randomizowanego i metaanaliz. Leczenie podtrzymujące u chorych na MCL po auto-HSCT nie jest zalecane.

U chorych powyżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności (PS 0–1), bez przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem konwencjonalnej immunochemioterapii (R-CHOP) i leczenie podtrzymujące rytuksymabem. Podstawę tego zalecenia stanowią wyniki randomizowanego badania klinicznego EMCLN, w którym porównano skuteczność indukcji remisji (częstość odpowiedzi) z zastosowaniem R-CHOP × 8 co 21 dni lub R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) × 6 co 28 dni (pierwsza randomizacja) i leczenie podtrzymujące (czas trwania remisji) z zastosowaniem interferonu α (IFN-α 3 × 3 MIU w tygodniu) lub pegylowanego IFN-α (1 μg/kg 1 × w tygodniu), lub rytuksymabu 375 mg/m<sup>2</sup> co 2 miesiące (druga randomizacja). U chorych otrzymujących R-CHOP częstość niepowodzeń leczenia była znamienne mniejsza, a czas przeżycia dłuższy niż u chorych otrzymujących R-FC (4-letnie przeżycie, odpowiednio, 62% i 47%, p = 0,005). Czas trwania remisji był znamienne dłuższy u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem niż IFN-α. Po 4 latach 58% chorych leczonych rytuksymabem i 29% leczonych IFN-α było w remisji. W grupie chorych, którzy uzyskali odpowiedź na indukcję programem R-CHOP, leczenie podtrzymujące rytuksymabem znamienne wydłużyło przeżycie w porównaniu z leczeniem interferonem (4-letnie przeżycie, odpowiednio, 87% i 63%, p = 0,005). Więcej chorych leczonych R-FC zmarło w pierwszej remisji (10% vs. 4%). W grupie R-FC było także więcej zgonów z powodu zakażeń i innych nowotworów niż w grupie R-CHOP.

Alternatywnym programem immunochemioterapii indukującej remisję u chorych powyżej 60. roku życia, zwłaszcza obciążonych schorzeniami serca lub w gorszym stanie sprawności (PS > 1), może być schemat B-R (rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> dzień 1. co 28 dni w połączeniu z bendamustyną 90 mg/m<sup>2</sup> dni 1. i 2.). Dane wynikające z ostatnio aktualizowanego badania randomizowanego StiL NHL1, porównującego programy R-CHOP i B-R (bendamustyna

i rytuksymab) u chorych na chłoniaki indolentne, w tym 93 chorych na MCL, sugerują, że schemat dwulekowy może być bardziej skuteczny i mniej toksyczny niż R-CHOP u starszych chorych. Po blisko 4 latach obserwacji (mediana) 514 chorych włączonych do badania czas wolny od progresji (PFS, *progression free survival*) w grupie leczonej R-CHOP i B-R wyniósł, odpowiednio, 31,2% i 69,5%, natomiast u chorych na MCL — 22,1% i 35,4%. U chorych leczonych R-CHOP częściej niż u chorych otrzymujących B-R występowały zakażenia, zapalenie śluzówek i neuropatia. Czas przeżycia całkowitego nie różnił się istotnie między grupami. U pacjentów poważnie obciążonych chorobami współistniejącymi opcję terapeutyczną może stanowić R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), rytuksymab w skojarzeniu z chlorambucilem lub w monoterapii.

Leczenie chorych na MCL w pierwszym i kolejnych nawrotach ma w zasadzie znaczenie paliatywne. O ile pacjent nie jest kandydatem do auto- lub allo-HSCT, co w wieku powyżej 65 lat jest regułą, mediana przeżycia nie przekracza w takiej sytuacji 2 lat, zatem wybór leczenia powinien w głównej mierze uwzględniać zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia jako celu terapeutycznego, a nie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej. W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym: DHAP, ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), Hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kladrybina). Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności u chorych na MCL są także: bortezomib, temsirolimus (inhibitor szlaku mTOR) i lenalidomid. U osób w dobrym stanie sprawności i w wieku poniżej 65 lat może być rozważana konsolidacja auto-HSCT, o ile nie była wykonana uprzednio. W przypadku nawrotu po auto-HSCT opcją terapeutyczną może być allo-HSCT.

Przy kolejnym nawrocie (drugim i następnym) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności takiego leczenia. Nie należy przeoczyć momentu w przebiegu choroby, poza którym chemioterapia jedynie pogarsza jakość życia i optymalnym postępowaniem jest łagodzenie dolegliwości bez stosowania cytostatyków.

## Rokowanie

Rokowanie w przypadku MCL jest poważne i chorobę uważa się za nieuleczalną ze względu na brak *plateau* krzywych przeżycia w większości publikowanych badań. Prawdopodobieństwo przeżycia w wysokim stopniu zależy od kategorii ryzyka według MIPI. Projektowane 3-letnie przeżycie wynosi w przypadku wysokiego ryzyka około 40%, pośredniego 70% i niskiego 90%. Czas przeżycia chorych jest również bardzo zróżnicowany ze względu na zależnych od obrazu klinicznego w konkretnym przypadku oraz od rodzaju leczenia, a mediana przeżycia zawiera się w przedziale 3–7 lat.

## Zalecane piśmiennictwo

- Dreyling M., Thieblemont C., Gallamini A. i wsp. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 857–877.
- Fernández V., Salameró O., Espinet B. i wsp. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2010; 70: 1408–1418.

- Ghielmini M., Schmitz S.H., 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.
- Goy A., Bernstein S.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.
- Griffiths R., Mikhael J., Gleeson M., Danese M., Dreyling M. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2011; 118: 4808–4816.
- Hermine O., Hoster E., Walewski J. i wsp. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: abstrakt 151.
- 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 cel lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3822–3829.
- 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.
- Kluin-Nelemans H.C., Hoster E., Hermine O. i wsp. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N. Eng. J. Med.* 2012; 367: 520–531.
- McKay P., Leach M., Jackson R., Cook G., Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2012; 159: 405–426.
- Pérez-Galán P., Dreyling M., Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood* 2011; 117: 26–38.
- Prochorec-Sobieszek M. Pułapki w diagnostyce chłoniaków z komórek B. *Hematologia* 2010; 4: 271–279.
- Romaguera J., 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.
- Sachanas S., Pangalis G.A., Vassilakopoulos T.P. i wsp. Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen. *Leukaemia & Lymphoma* 2011; 52: 387–393.
- 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. Nat. Cancer Inst.* 2007; 99: 706–714.
- Spurgeon S.E., Pindyck T., Okada C. i wsp. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leukaemia & Lymphoma* 2011; 52: 1488–1494.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Szymczyk M., Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 2010; 4: 330–341.
- Witzens-Harig M., Hess G., Atta J. i wsp. Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting. *Ann. Hematol.* 2012; 91: 1765–1772.
- Witzig T.E., Vose J.M., Luigi Z.P. i wsp. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2011; 22: 1622–1627.