

Chłoniak z komórek płaszczu (MCL, *Mantle Cell Lymphoma*) jest rzadką postacią nowotworu układu chłonnego wywodzącą się z dojrzałego obwodowego limfocyta B. Stanowi jedno z większych wyzwań współczesnej onkologii. W chwili rozpoznania, choroba jest często w stadium zaawansowanym, z zajęciem narządów pozawęzłowych i wymaga leczenia systemowego. Charakterystycznymi cechami MCL są początkowa podatność na immunochemioterapię oraz występowanie nawrotów i oporności na leczenie. Brak wystarczającej wiedzy na temat MCL oraz jego stosunkowo niedawne wyodrębnienie jako oddzielnej podgrupy chłoniaków nie-Hodgkina (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*) skutkowało brakiem dedykowanych badań klinicznych i innych opracowań a tym samym brakiem ustalonego standardu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego opartego na wiarygodnych dowodach naukowych.

W ciągu ostatnich 15 lat autor opracowania brał udział w szeregu prac naukowo-badawczych, których celem była optymalizacja leczenia chorych na MCL. Prace prowadzone były w Centrum Onkologii-Instytucie we współpracy z Europejską Siecią Chłoniaka z Komórek Płaszczu (EMCLN, *European Mantle Cell Lymphoma Network*) oraz Polską Grupą Badawczą Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) a wyniki niektórych badań przyczyniły się do zmiany światowego standardu postępowania terapeutycznego w MCL. Celem prezentowanej rozprawy doktorskiej jest podsumowanie wyników prac związanych z optymalizacją leczenia chorych na MCL.

Optymalizacja leczenia chorych na chłoniaka z komórek płaszczu, w której autor brał udział, odbywała się poprzez:

1. wprowadzanie kolejnych generacji schematów leczenia:
 - R-CHOP z leczeniem podtrzymującym rytuksymabem
 - R-CHOP/R-DHAP z konsolidacją radiochemioterapią w dużych dawkach wspomaganą autoprzeszczepieniem komórek krwiotwórczych (auto-HCT, *autologous hematopoietic cell transplantation*)
 - radioimmunoterapia ibrytumomabem tiuksetanu
2. ocenę zastosowania radioterapii na całe ciało w ramach konsolidacji leczenia z autoprzeszczepieniem komórek krwiotwórczych

3. ocenę rokowania chorych w zależności od zastosowania odmiennych podejść terapeutycznych
4. ocenę nowego modelu rokowniczego - międzynarodowego wskaźnika prognostycznego chłoniaka z komórek płaszczka (MIPI, *Mantle Cell International Prognostic Index*)
5. wyodrębnienie grup chorych o odmiennym rokowaniu:
 - z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego
 - z izolowanym zajęciem tkanki chłonnej związanej z błoną śluzową
6. prognozowanie przebiegu leczenia z zastosowaniem metod molekularnych

Wyniki rozprawy doktorskiej opisane są w następujących artykułach:

1. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2012; 367(6): 520-531.
2. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma: long-term follow-up of the randomized European MCL Elderly trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019. In press.
3. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016; 388: 565–575.
4. Consolidation with 90Y ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in mantle cell lymphoma patients ineligible for high dose therapy: results of the phase II multicentre Polish Lymphoma Research Group trial, after 8-year long follow-up. *Leukemia and Lymphoma* 2019; doi: 10.1080/10428194.2019.1602261.
5. The necessity of post-induction therapy in mantle cell lymphoma patients: A multicenter retrospective real-world analysis by Polish Lymphoma Research Group (PLRG). *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2019; 73: 303-309.
6. Total body irradiation after high-dose cytarabine in mantle cell lymphoma: a comparison of Nordic MCL2, HOVON-45, and European MCL Younger trials. *Leukemia* 2016; 30(6): 1428-1430.
7. Confirmation of the Mantle-Cell Lymphoma International Prognostic Index in Randomized Trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(13): 1338-1346.

8. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Annals of Oncology* 2013; 24: 2119–2123.
9. Mantle cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: a retrospective multicenter observational study of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *HemaSphere* 2019. In press.
10. SOX11 expression as a MRD molecular marker for MCL in comparison with t(11;14) and IGH rearrangement. *Medical Oncology* 2018; 35(4):49.

Na podstawie wyników badania *MCL-Younger EMCLN*, u chorych młodszych (≤ 65 . roku życia) w zaawansowanym stadium choroby, w dobrym stanie ogólnym, wykazano iż rekomendowanym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) i R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, duże dawki cytarabiny, deksametazon) podawanych naprzemiennie oraz konsolidacja radioterapią na całe ciało (TBI, *total body irradiation*) z cytarabiną i melfalanem z auto-HCT.

Zgodnie z wynikami drugiego badania *EMCLN: MCL-Elderly*, u starszych chorych (> 65 . roku życia) lub ≥ 60 . roku życia i niekwalifikujących się do auto-HCT, wykazano iż rekomendowanym postępowaniem jest R-CHOP oraz leczenie podtrzymujące remisję rytuksymabem. Dodatkowo, poprzez ekstrapolację wyników powyższego badania, leczenie podtrzymujące rytuksymabem po leczeniu immunochemioterapią stało się standardem postępowania w tej grupie chorych.

Wyniki badań *MCL-Elderly* oraz *MCL-Younger* przyczyniły się do zmiany światowego standardu postępowania terapeutycznego u chorych na MCL. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society For Medical Oncology*) oraz *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) uwzględniają wyniki badań jako jedno z rekomendowanych postępowień terapeutycznych.

Wyniki retrospektywnego badania PLRG potwierdziły iż, chory w pierwszej całkowitej lub częściowej remisji powinien otrzymać leczenie poindukcyjne (np. w postaci auto-HCT lub konsolidacji ibrytumomabem tiuksetanu).

Wyniki akademickiego badania klinicznego drugiej fazy PLRG wykazały, iż radioimmunoterapia ibrytumomabem tiuksetanu może być opcją leczenia poindukcyjnego u chorych starszych niekwalifikujących się do procedury auto-HCT.

Analiza danych z trzech międzynarodowych badań klinicznych wskazała na potrzebę stosowania schematów kondycjonowania opartych na radioterapii na całe ciało u chorych z częściową remisją poddawanych procedurze auto-HCT.

W wyodrębnionej podgrupie bardzo źle rokujących chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono, iż zastosowanie dużych dawek antymetabolitów (cytarabiny, metotreksatu) oraz auto-HCT pozwala na uzyskanie lepszych wyników leczenia. Wykazano, iż występowanie ≥ 1 z wymienionych czynników: histopatologiczny wariant blastoidny, objawy systemowe, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej, stan sprawności wg skali ECOG ≥ 2 , grupa wysokiego ryzyka wg. MIPI, wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

Określono nowy, kliniczny wariant chłoniaka z komórek płaszczka z zajęciem tkanki chłonnej związanej z błoną śluzową (MALT MCL, *mantle cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue*). Wykazano, iż MALT MCL cechuje się dobrym rokowaniem i przewlekłym przebiegiem klinicznym w porównaniu do postaci klasycznej, z zajęciem węzłów chłonnych a u chorych na MALT MCL można rozważyć zastosowanie mniej intensywnego i toksycznego leczenia.

Optymalizacja leczenia może odbywać się poprzez monitorowanie minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Wykazano możliwość monitorowania MRD w oparciu o technikę reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) z wykorzystaniem nowego markera - rearanżacji genu *SOX11*. Ustalono, iż poziom ekspresji *SOX11* jest czynnikiem prognostycznym dla czasu wolnego od progresji choroby.

W ramach optymalizacji leczenia chorych na MCL, oceniono również przydatność nowego modelu rokowniczego MIPI, który umożliwia określenie grup chorych o różnym rokowaniu i może pomóc w wyborze terapii w zależności od grupy ryzyka.

Zbiór prac dostarczył przesłanek nie tylko do opracowania optymalnego schematu postępowania terapeutycznego u chorych z noworozpoznanym MCL, ale również do otwarcia trzech nowych akademickich badań klinicznych, których autor jest koordynatorem krajowym i współautorem:

- OPERA PLRG-10 „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wyprzedzającego obinutuzumabem chorych na chłoniaka z komórek płaszczu w okresie nawrotu molekularnego po uprzedniej immunochemioterapii pierwszej linii i autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych” (nr *Eudract*: 2015-005439-41, identyfikator *ClinicalTrials.gov*: NCT03229382)
- TRIANGLE „Autologiczna transplantacja po leczeniu indukcyjnym zawierającym rytuksymab, ibrutynib, cytarabinę, w uogólnionym chłoniaku z komórek płaszczu - randomizowane badanie Europejskiej Sieci MCL” (nr *Eudract*: 2014-001363-12, identyfikator *ClinicalTrials.gov*: NCT02858258)
- MCL-R2 „Ocena skuteczności naprzemiennej immunochemioterapii R-CHOP+R-HAD w porównaniu do R-CHOP, z następowym leczeniem podtrzymującym z zastosowaniem lenalidomidu i rytuksymabu w porównaniu do rytuksymabu u starszych chorych z chłoniakiem z komórek płaszczu” (nr *Eudract*: 2012-002542-20, identyfikator *ClinicalTrials.gov*: NCT01865110)

Słowa kluczowe: chłoniak z komórek płaszczu, autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, cytarabina, rytuksymab, ibrytumorab, tiuksetan, radioimmunoterapia, napromienianie całego ciała, ośrodkowy układ nerwowy, chłoniak z komórek płaszczu z zajęciem tkanki chłonnej związanej z błoną śluzową, międzynarodowy wskaźnik rokowniczy chłoniaka z komórek płaszczu, minimalna choroba resztkowa, *SOX11*.