



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)**Praca poglądowa/Review****Chłoniak z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach****Mantle cell lymphoma in patients non-eligible for high-dose chemotherapy****Jan Walewski\***

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Kierownik: prof. dr hab. med. Jan Walewski, Poland

## INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 16.01.2013

Zaakceptowano: 21.01.2013

Dostępne online: 15.03.2013

Słowa kluczowe:

- chłoniak z komórek płaszczka
- diagnostyka
- immunochemioterapia

Keywords:

- Mantle cell lymphoma
- Diagnosis
- Immunochemotherapy

## A B S T R A C T

Mantle cell lymphoma typically occurs at the age of 65 or more, is usually a generalized neoplasm of B-cell origin involving lymph nodes, bone marrow, blood, and gastrointestinal tract. Initially, it is reasonably well responsive to treatment but relapses uniformly follow with increasing resistance to subsequent treatments. A diagnosis requires histopathologic examination by experienced hemato-pathologist, immunohistochemistry, and in cases of atypical morphology or immunophenotype – FISH and flow cytometry. A clinical course is heterogeneous due to variable sites of involvement, rate of disease progression, and a burden of comorbidities in individual patient. The optimal treatment is a combination of anti-CD20 antibody and chemotherapy that needs to be tailored to the patient's particular health conditions. Rational choices include R-CHOP, bendamustine, and chlorambucil. If complete or partial remission is achieved, maintenance rituximab may prolong remission duration significantly. In rare cases of limited disease, involved field radiotherapy may result in long-term remissions. At relapse, treatment should be guided by symptoms or complications and aimed at the best possible quality of life. The optimal option would be a clinical trial of a new agent.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL; *mantle cell lymphoma*) jest jedną z najbardziej problematycznych chorób nowotworowych układu limfoidalnego ze względu na ograniczoną skuteczność dostępnych metod leczenia, mimo znaczącej poprawy przeżycia chorych w ostatnich latach (mediana przeżycia całkowitego 4–5 lat). Ponadto MCL występuje głównie po 65. roku życia (mediana wieku 60–70), zatem wiek i choroby współistniejące powodują ograniczenie możliwości zastosowania bardziej intensywnego leczenia [1].

MCL jest chorobą względnie rzadką, współczynnik standaryzowany zachorowań wynosi 2–3/10<sup>5</sup>, co stanowi 5–10% nowych zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina. Występuje znaczna przewaga zachorowań u mężczyzn (M:K = 3–4:1) [1, 2].

Aktualna klasyfikacja chłoniaków, WHO 2008 [3], definiuje MCL jako nowotwór wywodzący się z limfocytów B, zbudowany z jednorodnych małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, bez tworzenia ośrodków rozmnażania, naciekający strefę płaszczka wokół ośrodka rozmnażania.

\* Adres do korespondencji: Klinika Nowotworów Układu Chłonnego, Centrum Onkologii – Instytut, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa. Adres email: [walewski@coi.pl](mailto:walewski@coi.pl).

W diagnostyce różnicowej trzeba uwzględnić przede wszystkim przewlekłą białaczkę limfocytową/chłoniaka z małych limfocytów B (CLL/SLL) i chłoniaka strefy brzeżnej (MZL), ale i inne rodzaje chłoniaków.

W ponad 95% przypadków występuje translokacja genu *CCND1* [t(11;14)(q13;q32)] prowadząca do nadekspresji cykliny D1. Charakterystyczne jest częste występowanie wtórnych zmian cytogenetycznych (np. mutacje lub delecje *ATM*, *TP53*), które narastająco wiążą się z gorszym rokowaniem.

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 PBL, CD23 jest ujemny i 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). Najsilniejszym biologicznym czynnikiem rokowniczym jest wielkość frakcji proliferacyjnej w tkance chłoniaka (odsetek komórek Ki67+). W przypadkach, w których wskaźnik proliferacji przekracza 40%, większość chorych umiera w ciągu ok. roku [2, 3].

Wyróżnia się następujące warianty morfologiczne MC: agresywne – blastoidny i pleomorficzny oraz inne – drobno-komórkowy (przypominający SLL) i typu strefy brzeżnej (podobny do MZL). W przypadkach wariantów agresywnych przebieg choroby może być szybki, z występowaniem oporności na leczenie [3].

W chwili rozpoznania choroba znajduje się zwykle w stadium uogólnionym (CS III-IV), z zajęciem węzłów chłonnych, szpiku, krwi, przewodu pokarmowego, śledziony, ale chorzy są zazwyczaj w dobrym stanie sprawności, a zmiany masywne występują rzadko. Cytometria przepływowa wykazuje zajęcie krwi obwodowej w prawie wszystkich przypadkach z wyjątkiem nielicznych przypadków choroby ograniczonej (CS I). Zdarza się zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, ale raczej w następstwie progresji choroby w jej fazie schyłkowej niż w chwili rozpoznania [2].

Ostatnio zidentyfikowano odmianę choroby o powolnym i skąpoobjawowym przebiegu (*indolent MCL*) występującą u ok. 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 chorych na tę postać MCL może wynosić 5–12 lat [2, 4].

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.

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

zmian trudnodostępnych cytometria przepływowa materiału uzyskanego metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej umożliwia ustalenie rozpoznania, a w większości przypadków także cytometria krwi obwodowej lub szpiku [1]. 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 FISH w interfazie w celu weryfikacji obecności translokacji t(11;14).

Po ustaleniu rozpoznania MCL konieczna jest diagnostyka stanu zaawansowania choroby i ew. występowania schorzeń współistniejących, które mogą wpływać na postępowanie. Ustalenie stopnia zaawansowania wg klasyfikacji Ann Arbor 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 – rezonans magnetyczny OUN ze wzmocnieniem gadolinowym. Badanie PET nie jest zalecane w rutynowej diagnostyce ze względu na względnie niską czułość w MCL, mimo FDG-awidności, zwłaszcza postaci blastoidnych i umiejscowień węzłowych [2].

Badania laboratoryjne muszą uwzględniać rozmaz krwi obwodowej. W ok. 30% przypadków występuje limfocytoza i wówczas jest wskazana cytometria przepływowa. Z jednej strony potwierdza ona rozpoznanie (lub w szczególnych przypadkach jest metodą diagnostyczną), a z drugiej stanowi podstawę do ew. 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) ze względu na jej znaczenie rokownicze oraz proteinogram, ponieważ zdarzają się przypadki paraproteinemi, która może być markerem aktywności choroby.

Powinna być wykonana biopsja szpiku do oceny histopatologicznej oraz aspirat do oceny morfologicznej i cytometrycznej. Punkcja łądzwiowa 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. W związku z wysoką częstością zajęcia przewodu pokarmowego, zazwyczaj w postaci mnogiej polipowatości chłoniakowej lub mikroskopowego zajęcia błony śluzowej, dochodząca 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 wyłączne [1, 2].

W związku z powszechnym stosowaniem przeciwciała anty-CD20 w leczeniu MCL, wskazane jest wykonanie

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328144>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328144>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)