

Wojciech Jurczak¹, Jan Walewski²¹Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie²Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Chłoniak z komórek płaszczka — optymalne podejście do leczenia w świetle wyników badań klinicznych

Mantle cell lymphoma — optimal therapy choice based on clinical trial results

Adres do korespondencji:

Dr med. Wojciech Jurczak

Klinika Hematologii Collegium Medicum

Uniwersytet Jagielloński

ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków

e-mail: Wojciech.Jurczak@lymphoma.pl**STRESZCZENIE**

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) cechuje się szybkim pojawieniem się oporności na leczenie, co różni go od chłoniaków indolentnych, w których pomimo nawrotowego charakteru choroby rokowanie jest korzystne. Największe szanse na wyleczenie chorych na chłoniaka płaszczka daje konsolidacja całkowitej lub bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie I rzutu. Samo skojarzenie chemioterapii z rituksymabem zwiększa liczbę odpowiedzi na leczenie i wydłuża przeżycie wolne od choroby, niemniej nie wystarcza do wyleczenia choroby. Uznany leczeniem konsolidującym jest poddanie pacjentów autologicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HCT), które jest możliwe u większości chorych przed 60 rokiem życia. Chłoniak z komórek płaszczka jest chorobą starszych osób, u których możliwość zastosowania intensywnego leczenia zależy od ich stanu ogólnego i współistniejących chorób. Radioterapia jest uznaną i skuteczną formą konsolidacji MCL w rzadkich przypadkach, rozpoznanych w I/II stopniu zaawansowania klinicznego. W przypadkach uogólnionych alternatywną formą konsolidacji może być radioimmunoterapia pozwalająca na radioterapię całego guza, bez konieczności poddawania chorych procedurze przeszczepowej.

Słowa kluczowe: chłoniak z komórek płaszczka, chemoimmunoterapia, radioimmunoterapia

ABSTRACT

Mantle cell lymphoma (MCL) develops resistance and becomes refractory to therapy, which makes its clinical course different from so called "indolent lymphomas", where prognosis is relatively good, despite multiple relapses. Consolidation approach offered to patients in complete or very good partial regression after the 1st line therapy gives the best chance to cure the disease. Although the response rate is increased and event free survival is prolonged after Rituximab containing regimens, it is not enough to cure MCL. High dose therapy with stem cell support (ASCT) is the standard 1-st line approach feasible for most younger patients (< 60 years). MCL is the disease of the elderly where intensive treatment modalities are limited by patients' general status and co-morbidities. Radiotherapy is an effective consolidation method in a rare cases diagnosed in I/II clinical stage. For those in advanced clinical stage, radioimmunotherapy could be an alternative consolidation method, allowing for a "total tumor" radiotherapy without the necessity of the transplant procedure. .

Key words: mantle cell lymphoma, chemoimmunotherapy, radioimmunotherapy

Wstęp

Chłoniak z komórek płaszcz (MCL, *mantle cell lymphoma*) dla hematologów stanowi duże wyzwanie. Pomimo obrazu histologicznego często przypominającego chłoniaki przewlekłe o niskiej frakcji proliferacyjnej (nawet w postaci blastoidnej podziałom ulega zwykle jedynie 30–40% komórek) uznaje się go zwykle za chłoniaka agresywnego ze względu na **niekorzystne rokowanie związane z szybko pojawiającą się opornością na leczenie**. Ustalenie wiarygodnego rozpoznania MCL należy do trudniejszych zadań patologa w związku z koniecznością wykonania odpowiednich barwień immunohistochemicznych dobrej jakości w celu różnicowania z innymi, częstymi chłoniakami (grudkowy, z małych limfocytów, niekiedy rozlany z dużych komórek B). Według danych pochodzących z ośrodków referencyjnych MCL stanowi 7–11% chłoniaków nie-Hodgkina [1, 2], a według rejestru krajowego odsetek ten wynosi 5–6%. Można to tłumaczyć:

- kierowaniem większości chorych z MCL do ośrodków referencyjnych jako przypadków źle rokujących i opornych na leczenie;
- niezadawalającą diagnostyką (wiele przypadków MCL bywa rozpoznawanych jako przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniak grudkowy i inne).

Według raportu Grupy Hematopatologów działających w ramach Polskiego Towarzystwa Patologów [3], w którym analizowano 5200 przypadków chłoniaków rozpoznanych w Polsce w 2006 roku potwierdzono 222 MCL (ok. 5%), co jest porównywalne z częstością chłoniaka grudkowego (221 przypadków).

Wstępne **rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszcz** na podstawie rutynowego barwienia preparatów powinno się potwierdzić badaniem cytometrii przepływowej lub immunohistochemicznym (CD5+/CD19+/CD20+/CD23–) oraz wykazaniem obecności cykliny D1. Ze względu na znaczenie prognostyczne określa się wartość indeksu proliferacyjnego lub wykonuje barwienia immunohistochemiczne na Ki67 czy MIB-1. W wątpliwych przypadkach należy wykonać badanie cytogenetyczne lub za pomocą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH, *fluorescence in-situ hybridization*), potwierdzające t(11;14). W materiale Kliniki Hematologii w Krakowie z ostatnich lat chłoniaka z komórek płaszcz rozpoznano u ponad 10% spośród 255 chorych kierowanych do tego ośrodka z wstępnym rozpoznaniem przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*). Większość z pacjentów to osoby starsze, po 60 roku życia, znacznie częściej chorują mężczyźni. **Przy rozpoznaniu proces jest już zazwyczaj w zaawansowanym stadium klinicznym:** z zajęciem szpiku, wysoką leukocytozą, masywną splenomegalią i uogólnioną limfadenopatią. Zajęcie przewodu pokarmowego, stwierdzane w niektórych seriach w 85% przy-

padków [4], wyraża się zwykle zaburzeniami czynnościowymi ze strony przewodu pokarmowego. Nie zaleca się jednak rutynowego wykonywania endoskopii, gdyż jej wynik rzadko (< 4%) wpływa na sposób leczenia. Inną stosunkowo częstą lokalizacją pozawęzłową jest pierścień Waldeyera, dlatego MCL można rozpoznać w wycinkach pobranych z migdałków. Objawy systemowe, choć obecne, są zwykle mało nasilone.

W ocenie rokowania praktyczną rolę odgrywają kliniczne czynniki ryzyka, co znalazło odzwierciedlenie w powszechnie znanym Międzynarodowym Indeksie Prognostycznym (IPI, *International Prognostic Index*) czy stosowanym przez Europejską Grupę Badawczą (EMCLN, *European MCL Network* — zajmującą się koordynowaniem i organizowaniem badań klinicznych u chorych z MCL) Międzynarodowym Wskaźnikiem Prognostycznym dla chłoniaka z komórek płaszcz (MIPI, *Modified International Prognostic Index*). W MIPI uwzględnia się wiek chorego, stan czynnościowy według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), dehydrogenazę mleczanową (LDH, *lactate dehydrogenase*) i leukocytozę. Wymaga on jednak bardziej skomplikowanych obliczeń, stąd w celu jego oznaczenia warto skorzystać z kalkulatora umieszczonego na stronie www.european-mcl.net. Niezależnie od klinicznych czynników ryzyka **rokowanie jest gorsze w przypadkach o wyższej frakcji proliferacyjnej**, za jakie uważa się obecność Ki67 już w 30 i więcej procentach komórek.

Leczenie I linii

Wyniki leczenia chorych, u których stosowano klasyczną chemioterapię, są niezadawalające: metaanaliza obejmująca ponad 500 chorych uczestniczących w 13 badaniach klinicznych wykazała, że częstość całkowitej remisji (CR, *complete remission*) wyniosła jedynie 44%, a średnie przeżycie wolne od wydarzeń (EFS, *event free survival*) było krótsze od 1 roku [5]. Nie wykazano istotnych różnic między wynikami monoterapii i polichemioterapii, w tym obejmującej antracykliny lub jej niezawierającej. **Dołączenie rituksymabu** do chemioterapii standardowej zwiększa częstość odpowiedzi na leczenie (także CR) i wydłuża EFS praktycznie niezależnie od stosowanego programu chemioterapii. Natomiast wpływu rituksymabu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) jednoznacznie nie potwierdzono. Badania randomizowane Niemieckiej Grupy Badawczej Chłoniaków o Niskiej Złośliwości (GLSG, *German Low Grade Lymphoma Study Group*) dotyczyły chorych na MCL leczonych z zastosowaniem chemioterapii wielolekowej i rituksymabu. W pierwszym z nich [6] do grup, w których stosowano chemioterapię CHOP lub R-CHOP, losowo przydzielono 224 wcześniej nieleczonych chorych. Dołączenie rituksymabu istotnie

zwiększyło częstość odpowiedzi na leczenie (RR, *relative response*), odpowiednio 77% vs. 92% ($p = 0,016$), w tym CR — 9% vs. 32% ($p = 0,002$) i wydłużyło czas wolny od niepowodzeń (FFS, *failure-free survival*) z 14 do 21 miesięcy ($p = 0,01$). Jednak przeżycie całkowite (OS) było porównywalne. W drugim badaniu, obejmującym chorych na chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) i MCL ($n = 24$) w okresie nawrotu lub oporności, porównywano chemioterapię FCM z R-FCM i wykazano istotne statystycznie wydłużenie zarówno EFS, jak i OS u chorych leczonych z zastosowaniem R-FCM. Jednak znaczenie kliniczne tych różnic statystycznych było znikome ze względu na ogólnie złe rokowanie w przypadkach oporności na leczenie [7]. W trwającym obecnie badaniu III fazy EMCLN immuno-chemioterapię uznano za postępowanie standardowe: w leczeniu indukującym remisję u osób po 60 roku życia porównuje się skuteczność R-CHOP z R-FC. Zatem rituksymab powszechnie stosuje się w leczeniu pierwszej linii indukującym remisję, mimo że formalnie nie zarejestrowano go jako preparatu wskazanego w leczeniu MCL.

U chorych na MCL konieczne jest leczenie poindukcyjne w celu utrzymania osiągniętej remisji. Za takim postępowaniem przemawia biologia i naturalny przebieg choroby: szansę na wyleczenie mają praktycznie jedynie ci pacjenci, u których zastosuje się odpowiednio skuteczne leczenie, zanim rozwinie się oporność. Wstępne doniesienia sugerują skuteczność podtrzymującego leczenia rituksymabem u chorych na MCL leczonych programem R-FCM [8] i zmodyfikowanym R-HyperCVAD [9]. Jednak ze względu na wysoką częstość wczesnych niepowodzeń leczenia (progresja w czasie indukcji) większe nadzieje budzi **leczenie konsolidujące lub wręcz intensyfikacja samej immunochemioterapii indukcyjnej.**

U chorych, których wiek i stan biologiczny na to pozwalają, stosuje się — po osiągnięciu zadowalającej odpowiedzi na leczenie indukcyjne (CR lub PR) — konsolidację w postaci leczenia mieloablacyjnego i autotransplantacji komórek krwiotwórczych (auto-HCT, *hematopoietic cell transplantation*). Jednym z najważniejszych dowodów klinicznych potwierdzających celowość takiego postępowania są wyniki badania randomizowanego grupy EMCLN, w którym chorych po wstępnej chemioterapii R-CHOP losowo przydzielano do procedury przeszczepowej (auto-HCT), po której następowało leczenie podtrzymujące interferonem alfa, lub jedynie do leczenia podtrzymującego z zastosowaniem interferonu alfa [10]. W badaniu wzięło udział 122 chorych, z których 60 poddano auto-SCT po napromienianiu całego ciała (TBI, *total body irradiation*). Wykazano znaczne wydłużenie czasu wolnego od progresji u chorych po auto-HCT (39 vs. 17 miesięcy, $p = 0,01$). Choć po 3 latach obserwacji liczba pacjentów żyjących była porównywalna (83% i 77%), to nieprzerwaną całkowitą remisję stwierdzano praktycznie jedynie u pa-

cjentów poddanych transplantacji. W związku z tym badaniem **auto-HCT w CR-1 uznano powszechnie za postępowanie z wyboru,** a dalsze badania kliniczne koncentrują się na optymalizacji leczenia indukującego i podtrzymującego.

U pacjentów przed 65 rokiem życia wiele badań klinicznych II fazy wskazuje na istotną rolę **pośrednich i wysokich dawek arabinozydu cytozyny (Ara-C)** dla skuteczności leczenia indukcyjnego. W *MD Anderson Cancer Centre* (Houston) [11, 12] stosowano protokół HyperCVAD/MA (Ara-C 1000 mg/m² 2 × dziennie), Grupa Nordycka stosowała protokół Nordic MCL2 [13] MaxiCHOP-R/HD Ara-c-R (Ara-C 2000 mg/m² co 12 godz. w 2 kolejnych dniach), grupa włoska — sekwencyjną chemioterapię w wysokich dawkach według protokołu *Milano* [14] (Ara-C 24 000 mg/m²). Na szczególną uwagę zasługują wyniki 2 ostatnich wielośrodkowych badań klinicznych II fazy, w których osiągnięto *plateau* przeżycia chorych po 3 latach obserwacji na poziomie 70% i 80%. Wobec toksyczności sekwencyjnej chemioterapii w wysokich dawkach optymalny wydaje się być protokół Grupy Nordyckiej, w którym jako leczenie konsolidujące u chorych stosuje się autotransplantację kondycjonowaną chemioterapią BEAM lub — w razie częściowej odpowiedzi na leczenie indukujące — Z-BEAM (w której tradycyjna chemioterapia jest wzmocniona przez radioimmunoterapię). W trwającym obecnie badaniu III fazy EMCLN chorych w wieku poniżej 65 rż. losowo przydziela się do grupy leczonej chemioterapią indukcyjną R-CHOP lub naprzemiennym programem R-CHOP/R-DHAP przed auto-HCT kondycjonowanym przez radioterapię całego ciała (TBI).

W praktyce wielu starszych pacjentów z MCL nie można leczyć z zastosowaniem intensywnej immunochemioterapii czy autotransplantacji. Realistycznym leczeniem I linii pozostaje więc chemioterapia R-CHOP, chociaż niektóre badania fazy II wskazują na większą kliniczną skuteczność programów z zastosowaniem analogów puryn. Program R-FC jest obecnie porównywany z R-CHOP u pacjentów w wieku powyżej 60 rż. w ramach randomizowanego badania EMCLN. Wybór optymalnego programu konsolidacji, innej niż często niedostępna w tej grupie chorych auto-HCT, pozostaje otwarty.

Opcją możliwą do rozważenia jest **radioterapia** zmian rezydualnych, zwłaszcza w rzadkich przypadkach I lub II stadium klinicznego zaawansowania. Według danych retrospektywnych z Vancouver [15] po 6 latach obserwacji żyło 71% chorych poddanych radioterapii, podczas gdy u chorych, u których jej nie zastosowano, odsetek ten wynosił 25% ($p = 0,016$). **Radioimmunoterapia** stanowi nową metodę radioterapii o zasięgu systemowym dzięki wprowadzeniu do praktyki klinicznej przeciwciał monoklonalnych anti-CD20 sprzężonych z radioizotopem (itr-90 lub jod-131). W ramach Polskiej

Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG, *Polish Lymphoma Research Group*) prowadzi się wieloośrodkowe badanie II fazy dotyczące konsolidacji z zastosowaniem 90Y-ibritumomabu tiuksetanu u chorych na MCL w III/IV stadium klinicznego zaawansowania, których nie można zakwalifikować do procedury przeszczepowej, a uzyskano u nich częściową lub całkowitą remisję po immunochemioterapii R-FC(M) [16]. Wstępne wyniki u chorych poddanych radioimmunoterapii w ramach leczenia I linii są zachęcające (EFS po 2 latach — 80%, n = 30), jednak w celu ostatecznego potwierdzenia skuteczności tej metody niezbędny jest dłuższy okres obserwacji. Poza 45 chorymi leczonymi w ośrodkach PLRG [18] radioimmunoterapia jako konsolidacja I linii leczenia MCL była jednak wyłącznie testowana u 58 pacjentów po chemioterapii R-CHOP w badaniu ECOG [18]. W badaniach klinicznych u starszych osób sprawdza się również skuteczność **leczenia podtrzymującego** z zastosowaniem takich leków, jak interferon alfa, rituksymab czy lenalidomid.

Nawrotowy i oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszcz

Wyniki leczenia chorych na chłoniaka z komórek płaszcz w fazie nawrotu i/lub oporności na leczenie są niezadawalające, także po zastosowaniu auto-HCT czy radioimmunoterapii [19]. Średnie EFS nie przekraczają kilku miesięcy i są porównywalne z wynikami chemioterapii R-FCM [7]. Trwają ograniczone badania nad skutecznością przeszczepień komórek krwiotwórczych allogenicznym z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności [20]. Podejmuje się badania nowych leków (np. bortezomib w skojarzeniu z chemioterapią R-HAD: rituksymab z pośrednimi dawkami arabinozydu cytozyny jako badanie III fazy EMCL Network). Najlepszym jednak sposobem postępowania u chorych na MCL jest skuteczne leczenie I linii — immunochemioterapia z następowym leczeniem konsolidującym, które zmniejsza ryzyko nawrotu i oporności w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem chemicznym o małej intensywności.

Podsumowanie

Chorych na chłoniaki z komórek płaszcz w zaawansowanym stadium klinicznym powinno się leczyć tak intensywnie, jak pozwala na to ich wiek i stan ogólny. Chociaż rokowanie zależy od klinicznych i biologicznych czynników ryzyka (IPI, MIPI, indeks proliferacyjny), ze względu na złe wyniki leczenia wznowy/oporności procesu ich wpływ na wybór schematu postępowania jest stosunkowo niewielki. **Po leczeniu indukującym koniecz-**

na jest pewna forma leczenia konsolidującego lub podtrzymującego. **U osób starszych**, których stan nie pozwala na intensywne leczenie, jako indukcję należy stosować R-CHOP, R-FC lub podobne. Nawet w tych przypadkach po zakończeniu leczenia i poprawie stanu chorego należy ponownie rozważyć możliwość auto-SCT jako konsolidacji. Alternatywą może być radioimmunoterapia lub leczenie podtrzymujące rituksymabem. **U młodszych pacjentów** auto-HCT jako konsolidacja jest postępowaniem z wyboru, możliwe jest również zastosowanie intensywniejszego schematu immunochemioterapii indukującej.

Należy zastanowić się, w jaki sposób dane te odnoszą się do polskiej praktyki klinicznej. Program lekowy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z rituksymabem nie obejmuje pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcz, stąd konieczne jest każdorazowe sporządzanie wniosków o zastosowanie chemioterapii niestandardowej. Jedyną alternatywą jest włączanie chorych do badań klinicznych dostępnych w Polsce w ośrodkach PLRG. **Szczególnie polecane są wspomniane już wyżej badania EMCLN**, w których pacjentów po 60 roku życia losowo przydziela się do chemio-immunoterapii R-FC vs. R-CHOP z następowym leczeniem podtrzymującym interferonem lub rituksymabem. Protokół dla chorych przed 65 rokiem życia przewiduje chemioterapię indukującą R-CHOP vs. R-CHOP/R-DHAP z następowym auto-HCT kondycjonowanym radioterapią. Bortezomib w schemacie R-HAD badany jest we wznowie procesu. W Klinice Hematologii w Krakowie młodszych pacjentów leczy się zgodnie z Protokołem Nordyckim. Lecząc pacjentów z chłoniakiem płaszcz suboptymalnie, zgodnie z katalogiem NFZ, należy pamiętać, że we wznowie procesu praktycznie choremu można zaoferować jedynie postępowanie paliatywne.

Piśmiennictwo

1. Jurczak W., Rudzki Z., Gałazka K. i wsp. High prevalence of non-Hodgkin's lymphomas in Polish population — 1106 new cases diagnosed according to WHO classification in only one district. *Pol. J. Pathol.* 2006; 57: 45–52.
2. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. i wsp. The World Health Organization classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting — Airlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000; 1: 53–66.
3. Gałazka K., Olszewski W., Maryniak R. i wsp. Rejestr Chłoniaków — 5200 przypadków. Sprawozdanie Grupy Hematopatologii Polskiego Towarzystwa Patologów. *Acta Haematol.* 2007; 38 (Supl. 2): 117.
4. Romaguera J.E., Medeiros L.J., Hagemeister F.B. i wsp. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003; 97: 586–591.
5. Hiddemann W., Dreyling M. Mantle cell lymphoma: therapeutic strategies are different from CLL. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2003; 4: 219–226.
6. 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 untreat-

- ated 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Romaguera J.E., Khouri I.F., Kantarjian H.M. i wsp. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk. Lymphoma* 2000; 39: 77–85.
 12. Jurczak W., Giza A., Krochmalczyk D. i wsp. Complete remission achieved after the first line chemoimmunotherapy (HyperCVAD-MAR) is a single most important predictive factor for overall survival in MCL patients. Results of multicentre PLRG study. *Pol. J. Envir. Sci.* 2005; 14: 569–573.
 13. Geisler C.H., Elonen E., Kolstad A. i wsp. Nordic Mantle Cell Lymphoma (MCL) Project: Preemptive Rituximab Treatment of Molecular Relapse Following Autotransplant Can Reinduce Molecular Remission and Prolonged Disease-Free Survival. 2005; 2429.
 14. Gianni A.M., Magni M., Martelli M. i wsp. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003; 102: 749–755.
 15. Leitch H.A., Gascoyne R.D., Chhanabhai M., Voss N.J., Klasa R., Connors J.M. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 1555–1561.
 16. Jurczak W., Giza A., Szostek M. i wsp. 90Y-Zevalin(R) (90Y-Ibritumomab Tiuxetan) Radioimmunotherapy (RIT) Consolidation of FCM Induction Chemotherapy in Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients: Results from the PLRG upon Completed Enrollment. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006; 108: 2747.
 17. Jurczak W., Giza A., Krochmalczyk D. i wsp. Chemoimmunoterapia I rzutu z następowym leczeniem konsolidującym jako standard leczenia chłoniaka płaszczka (MCL): podsumowanie wielośrodkowych badań Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Acta Haematol.* 2007 (Supl. 2): 76.
 18. Smith M.R., Chen H., Gordon L. i wsp. Phase II study of rituximab + CHOP followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1499). *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 2006; 24 (Supl. 18): 7503.
 19. Weigert O., Jurczak W., Von Schilling C. i wsp. Efficacy of radioimmunotherapy with (90Y) ibritumomab tiuxetan is superior as consolidation in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Results of two phase II trials of the European MCL Network and the PLRG. *ASCO Meeting Abstracts* 2006; 24 (Supl. 18): 7533.
 20. Khouri I.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.