

Lenalidomid v liečbe lymfómu z plášťových buniek

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA

Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Lymfóm z plášťových buniek (MCL – mantle cell lymphoma) patrí medzi zriedkavejšie malígne lymfómy s opakovanými relapsmi a jeho liečba predstavuje výzvu pre onkohematológov. Lenalidomid ako predstaviteľ skupiny imunomodulačných liekov s protinádorovým účinkom má potenciál v liečbe tohto lymfómu. Článok prináša prehľad o účinnosti a toxicite lenalidomidu v liečbe pacientov s lymfómom z plášťových buniek a jeho súčasné a perspektívne postavenie v stratégii liečby MCL.

Kľúčové slová: lymfóm z plášťových buniek, lenalidomid, monoterapia, kombinovaná liečba

Lenalidomide in the treatment of mantle cell lymphoma

Mantle cell lymphoma (MCL) represents one of the less common malignant lymphomas. It is characterized by repeated relapses and its treatment is a challenge for oncohematologists. Lenalidomide is a representative of immunomodulatory drugs with antineoplastic effect also potentially useful for the MCL therapy. This article summarizes the facts about its efficacy and toxicity in the treatment of patients with mantle cell lymphoma as well as the current and perspective position in the treatment strategy of MCL.

Key words: mantle cell lymphoma, lenalidomide, monotherapy, combined therapy

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(6): 441–444

Úvod

Lymfóm z plášťových buniek (mantle cell lymphoma – MCL) predstavuje 6 – 10 % všetkých malígnych lymfómov v Európe s mediánom veku v čase diagnózy okolo 65 – 70 rokov. Väčšina pacientov sú muži a celkové prežítie s mediánom 3 – 5 rokov závisí od viacerých faktorov a zlepšenými liečebnými možnosťami v poslednom období sa dosahuje aj 10-ročné prežítie. Ide o heterogénne nevyliciteľné ochorenie s typickým relabujúcim priebehom s narastajúcou chemorezistenciou pri opakovaných relapsoch. Pridanie rituximabu a pre mladších pacientov intenzívna chemoterapia s cytarabínom a vysokodávkovaná chemoterapia s autológou transplantáciou krvotvorných buniek sú oprávnené spájané s pokrokom v liečbe MCL. Niektoré nové lieky prinášajú do liečby MCL potenciál ďalšieho zlepšovania prognózy tohto ochorenia (1).

Liečba MCL

Prvá línia liečby MCL sa odvíja od histologického typu MCL (blastoidný, klasický, pleomorfny, malobunkový) a jeho klinického správania (indolentný, agresívny), rozsahu ochorenia, klinického stavu pacienta (závažné komorbidity). Medzinárodný prognostický index pre MCL (MIPI) umožňuje rozdelenie pacientov do troch prognostických skupín na základe veku, výkonnostného stavu, hladiny laktátdehydrogenázy a počtu leukocytov (2). Limitované ochorenie (klinické štádium I a II) sa odporúča liečiť chemoterapiou s rádioterapiou alebo sa aplikuje rádioterapia sólo.

Liečba pri pokročilom ochorení je závislá od schopnosti pacienta podstúpiť intenzívnu liečbu, zvyčajne u pacientov bez vážnych komorbidít vo veku do 65 rokov. V tejto skupine pacientov je štandardom podávanie chemoterapie R-CHOP (rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, vinkristín, prednizón) s alternujúcim režimom obsahujúcim cytozínarabinozid, ktorá vyústi do vysokodávkovanej chemoterapie s autológou transplantáciou krvotvorných buniek. Starším pacientom alebo pacientom s vážnou komorbiditou sa pri pokročilom MCL odporúča podávanie R-CHOP, BR (bendamustín, rituximab) alebo VR-CAP (bortezomib, rituximab, cyklofosamid, doxorubicín, prednizón), prípadne kombinácia rituximab, bendamustín, bortezomib. Efekt pridania/alternácie cytozínarabinozidu je priaznivý podobne ako v skupine mladších pacientov. Udržiavacia liečba rituximabom po dosiahnutí aspoň parciálnej remisie po prvoliniovom režime R-CHOP sa odporúča s cieľom predĺženia PFS (prežítie bez progresie) (3, 4).

Liečba refraktérneho a relabovaného (R/R) MCL predstavuje výzvu, využíva sa viacero režimov v závislosti od výkonnostného stavu pacienta a predchádzajúcich liečebných režimov. Vzhľadom na narastajúcu rezistenciu pri opakovaných relapsoch sa skúma potenciál viacerých molekúl, ktoré v predklinickom a klinickom výskume preukazujú účinnosť v liečbe R/R MCL. Aktuálne sa v liečbe používajú ibrutinib, temsirolimus, bortezomib a lenalidomid, klinické štúdie prebiehajú s venetoklaxom a CAR-T – bunkovou adoptívnou liečbou. Okrem monoterapie sa uvedené lieky používajú alebo skúmajú

v kombináciách a niektoré z nich sa posúvajú do včasných liečebných línií. MCL môže slúžiť ako príklad ochorenia s potenciálom pre úspechy liečebných stratégií bez použitia klasickej chemoterapie (5).

Lenalidomid v liečbe MCL – mechanizmus účinku (6)

Lenalidomid je perorálny imunomodulačný liek (IMiD) s dokázaným cytotoxickým a antiproliferačným účinkom proti bunkám MCL. Účinkuje priamo aj nepriamo cestou ovplyvnenia viacerých typov imunologických buniek v nádorovom mikroprostredí.

Mechanizmus účinku lenalidomidu proti lymfómovým bunkám spočíva jednak v antiproliferačných účinkoch na malígne B-bunky (zvyšuje napríklad počet nádorových buniek v G₀-G₁ fáze), ako aj v aktivácii T-lymfocytov (zvyšuje sa CD8+ T-efektorová aktivita stimulácie cytotoxických CD8+ a pomocných CD4+ T- buniek; zvyšuje sa tvorba imunologických synáps a zvyšuje sa antigénová prezentácia dendritických buniek). Účinky na NK bunky zvyšujú ich počet a aktivitu, vedú k zosilneniu ADCC (cytotoxicita sprostredkovaná bunkami závislá od protilátok; antibody dependent cell mediated cytotoxicity) a formovaniu imunologických synáps. Na bunky nodálneho mikroprostredia pôsobí zvýšením tvorby antiinflatórných cytokínov (IL-2, IL-8, IL-10, TNF-alfa, INF-gama a supresiou prozápalových cytokínov (IL-1, IL-6, IL-12). Cereblón (E3 ubiquitin ligase protein) je v súčasnosti považovaný za priamy molekulárny cieľ pre liečbu lenalidomidom.

Priama väzba lenalidomidu na endogénny cereblón vedie k E3 ligázovej aktivite, čo vedie k degradácii transkripčných regulátorov B-buniek a T-buniek. Účinok lenalidomidu na normálnu hemopoézu nepreukázal poškodenie CD34-positívnych krvotvorných progenitorových buniek.

Klinické skúsenosti s lenalidomidom v liečbe pacientov s MCL

Lenalidomid preukázal účinnosť v liečbe relabovaného/refraktérneho MCL v monoterapii (kde je aj schválený FDA/EMA) ako aj v kombinácii s rôznymi skupinami protinádorových liekov. Mechanizmus účinku lenalidomidu ho predurčuje na posilnenie efektu iných protilymfómových látok alebo s nimi dokonca vytvárať synergické kombinácie (6). V klinických štúdiách sa skúma úloha lenalidomidu nielen v liečbe relabovaných alebo refraktérnych MCL, ale aj v prvólíniovej situácii, zvyčajne v kombinácii.

Monoterapia

Multicentrická, otvorená štúdia fázy II hodnotila bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu v dávke 10 – 25 mg denne u 134 pacientov s MCL, ktorí relabovali alebo boli refraktérni na bortezomib (MCL-001). Vyššie MIPI skóre malo 67 % a medián počtu predchádzajúcich línii liečby bol 4. Celková liečebná odpoveď (ORR) sa dosiahla v 28 % s prevahou parciálnych remisíí (PR) 20 %. Medián trvania odpovede bolo 16,6 mesiaca, medián PFS (obdobia bez progresie) 4 mesiace a medián celkového prežívania 19 mesiacov. Účinnosť bola špeciálne hodnotená u 81 pacientov podľa expresie Ki-67 – bola zaznamenaná podobná frekvencia liečebných odpovedí bez rozdielu v skupine s nízkym aj vysokým Ki-67, pacienti s nízkou expresiou Ki-67 dosiahli vyššie odpovede (PFS a OS) a ich dlhšie trvanie (7, 8). Európska multicentrická, kontrolovaná a randomizovaná štúdia SPRINT hodnotila monoterapiu lenalidomidom v porovnaní s voľbou skúšajúceho (cytarabín, rituximab, gemcytabín, fludarabín chlorambucil) u 254 pacientov s MCL, ktorí relabovali alebo zlyhali na predchádzajúcej línii liečby a neboli vhodní na intenzívnu liečbu vrátane autológnej TKB. Lenalidomid bol randomizáciou pridelený 170 pacientom v dávke 25 mg denne (10 mg v prípade zhoršených obličkových funkcií) po dobu 21 dní v 28-dňovom cykle. Pacientom bolo po zlyhaní porovnávaného liečby umožnené podávanie lenalidomidu. Väčšina pacientov v oboch ramenách štúdie mala vyššie MIPI skóre (75 %) a Ki-67 > 30 % malo 18 a 23 % pacientov. Primárnym cieľom štúdie bolo hodnotenie

PFS – medián PFS bol 8,7 mesiaca pre pacientov s lenalidomidom a 5,2 mesiaca pre porovnávané liečby. ORR a kompletne remisie boli signifikantne častejšie po podávaní lenalidomidu ako v porovnanom ramene (ORR 40 % vs 11 %; CR 5 % vs 0 %). Trvanie odpovede bolo dlhšie po liečbe lenalidomidom (16,1 mesiaca) ako v kontrolnom ramene (10,4 mesiaca). Celkové prežívanie (OS) po liečbe lenalidomidom bolo 27,9 mesiaca a v kontrolnej skupine 21,2 mesiaca napriek možnosti prechodu z kontrolného ramena na liečbu lenalidomidom. Výsledky potvrdila aj správa po ďalšom roku sledovania od primárnej analýzy (9). Analýza podskupín pacientov nezistila ovplyvnenie výsledkov štúdie vekom, štádiom ochorenia, výkonnostným stavom, LDH, MIPI skóre, veľkosťou nádorovej masy, renálnymi funkciami a proliferačnou aktivitou Ki-67. PFS bolo lepšie v ramene s lenalidomidom bez ohľadu na použitú liečbu v kontrolnom ramene. Univariačná a multivariačná analýza preukázala signifikantne dlhšie PFS lenalidomidového ramena – 8,6 mesiaca verzus 5,4 mesiaca v porovnaní s porovnaným ramenom podľa výberu skúšajúceho (10, 11).

Podobné štúdie s menším počtom pacientov alebo analýzy podskupiny pacientov s MCL liečených lenalidomidom v rámci celej skupiny NHL pacientov priniesli porovnateľné výsledky (12).

Lenalidomid v kombinovanej liečbe pacientov s MCL

Väčšina pacientov s MCL relabuje, časť je dokonca primárne refraktérna na iniciálnu prvólíniovú liečbu. Kombinácia chemoimunoterapie je považovaná za štandard v 1. línii liečby, v terapii relabovaných alebo refraktérnych pacientov sa najmä u tých s definovaným vyšším rizikom (vyšší MIPI, vysoká proliferatívna aktivita, mutácia TP53) preferuje taktiež kombinácia. Lenalidomid preukázal potenciál v monoterapii relapsu a refraktérneho MCL, je preto prirodzené hľadanie jeho miesta v kombináciách jednak s „klasickou“ protinádorovou cytostatickou chemoterapiou; nemenšou výzvou je skúmanie kombinácií bez chemoterapie (tzv. chemo-free režimy). Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu v rámci kombinovanej terapie je predmetom hodnotenia v skupinách pacientov liečených prvou a následnými líniami. Základné charakteristiky a výsledky liečby pacientov s MCL liečených lenalidomidom v kombinácii uvádza tabuľka. Vo všeobecnosti možno pozorovať pri použití lenalidomidu v kombináciách vyššiu účinnosť liečby vrátane dosiahnutia kompletnej remisie. Otvorenou

otázkou zostáva jeho optimálna dávka v jednotlivých režimoch, vyšší výskyt infekčných komplikácií vrátane tých s ťažším priebehom a výskyt sekundárnych primárnych malignít. Tieto faktory môžu limitovať použitie účinných kombinácií v liečbe pacientov s MCL, napríklad u starších pacientov (13). Doterajšie skúsenosti z klinických štúdií umožňujú konštatovať, že lenalidomid predstavuje vhodnú molekulu do kombinácií v liečbe relabovaných pacientov s MCL a nemenej zaujímavú voľbu do prvej línie liečby (5, 14).

Lenalidomid po zlyhaní alebo intolerancii BTK inhibítora

BTK (Brutonova tyrozínkináza) inhibítor ibrutinib je predstaviteľom novej efektívnej cielenej liečby MCL najmä v skupine relabovaných a refraktérnych pacientov s chemorezistentnou chorobou. Po zlyhaní ibrutinibu môže dôjsť k veľmi rýchlej progresii MCL s krátkym preživaním (medián 2,9 mesiaca). Otázkou účinnosti lenalidomidu u pacientov, ktorí boli liečení ibrutinibom a táto liečba zlyhala z dôvodu relapsu, progresie, refraktérnosti alebo z dôvodu intolerancie, sa zaoberala observačná štúdia MCL-004. Cieľom štúdie bolo sledovanie klinickej účinnosti monoterapie lenalidomidom alebo kombinácie s lenalidomidom v uvedenej skupine pacientov. Z 58 pacientov zahrnutých do analýzy 13 dostávalo lenalidomid sólo, 11 malo lenalidomid spolu s rituximabom a zvyšných 34 pacientov dostávalo lenalidomid spolu s inou liečbou. Medián času od poslednej dávky ibrutinibu do prvej dávky lenalidomidu bol 1,3 týždňa. Primárnou príčinou prerušenia podávania ibrutinibu bol relaps (50 %), refraktérnosť (38 %) a intolerancia/toxicita (9 %). Medián podaných cyklov lenalidomidu boli dva cykly. Sedemnást pacientov na liečbu lenalidomidom odpovedalo (29 % ORR, z toho 13 % KR), medián trvania odpovede bol 20 týždňov. Neboli zistené žiadne nové nežiaduce účinky. Štúdia preukázala možnosť použitia lenalidomidu vo vybranej skupine pacientov s R/R MCL, ktorí zlyhali na liečbe ibrutinibom (15).

Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami počas monoterapie lenalidomidom sú hematologické prejavy: neutropénia akéhokoľvek stupňa sa môže objaviť až u polovice pacientov, anémia a trombocytopenia zhruba v tretine prípadov. Hematologická toxicita 3. – 4. stupňa je prítomná menej často – od 10 % v prípade anémie a 20 % trombocytopenie do 40 % v prí-

Tabuľka. Klinické štúdie pacientov s MCL liečených lenalidomidom v kombinácii

Pacienti a kombinácia	Dizajn štúdie	Počet pacientov	Výsledky: ORR/KR	Výsledky: PFS, OS, DoR, MRD	Referencia
R/R MCL LEN+DEX+R	Otvorená, fáza II	12	ORR 60 %	Medián PFS: 19 m KR/Kru: 50 %; OS 82 % (FU: 14,9 m)	Ahmadi et al. 2011 (17)
R/R MCL LEN+DEX	Multicentrická, Fáza II	33	ORR 52 %	Medián PFS: 12 m Medián OS: 20 m Medián DoR: 18 m	Zaja et al. 2012 (21)
R/R MCL LEN+BOR	Fáza II	53	ORR 39,6 % KR 15,1 %	Medián PFS: 7 m Medián OS: 26 m PFS 3 roky: 18 % OS 3 roky: 4 %	Morrison et al. 2015 (22)
R/R MCL LEN+THA+R	Fáza II	3	FU 8 m ORR 100 %, KR 66 %	NA	Coleman et al. 2008 (18)
1. a 2. línia MCL LEN+R+BOR	Fáza I/II	22	Medián FU 15,4 m ORR 86 %, KR 36 %	Medián PFS: 27,7 m Medián OS: NR	Flinn et al. 2012 (23)
R/R MCL LEN+R	Fáza I/II	52	ORR 57 %	Medián PFS: 11,1 m Medián DoR: 18,9 m	Wang et al. 2012 (16)
2. línia MCL LEN+R+B	Fáza II	42	KR 55 %	Medián PFS: 20 m	Zaja et al. 2017 (19)
R/R MCL LEN+R+ibrutinib	Fáza II	50	ORR 83 % KR 41 %	MRD negativita: 7/12	Jerkeman et al. 2016 (20)
1. línia MCL LEN+R	Fáza II	38	Medián FU 30 m ORR 92 % KR 64 %	Medián PFS: NR PFS 2 roky: 85 % OS 2 roky: 97 %	Ruan et al. 2015 (14)
1. línia MCL > 65 rokov LEN+R+B	Otvorená, fáza I/II	51	KR 64 % MRD negativita: 36 %	Medián FU: 31 m Medián PFS: 42 m 3-ročné OS: 73 %	Albertsson-Lidblad et al. 2016 (13)

Vysvetlivky: R/R MCL = relabovaný a refraktérny MCL; LEN = lenalidomid; R = rituximab; DEX = dexametazón; BOR = bortezomib; THA = talidomid; B = bendamustín; ORR = celková liečebná odpoveď; KR = kompletná remisia; PR = parciálna remisia; PFS = prežívanie bez progresie; OS = celkové prežívanie; DoR = trvanie odpovede; MRD = minimálna reziduálna choroba; FU = follow-up; m = mesiace; NA = neudané; NR = nedosiahnuté

pade neutropénie. Únava, nevoľnosť, hnačky a vyrážka ako najčastejšie nehematologické nežiaduce účinky bývajú popisované približne u 30 % pacientov užívajúcich lenalidomid a drvivá časť z nich nebýva vážna. Infekcie bývajú najčastejšie v oblasti dýchacích ciest, febrilná neutropénia napriek vyššiemu výskytu neutropénie nebýva častá (okolo 5 – 7 %). Tromboembolické komplikácie sa vyskytujú u 7 % pacientov. Výskyt sekundárnych primárnych nádorov (SPM) sa pri liečbe IMID-mi dôsledne sleduje – incidencia invazívnych SPM po liečbe LEN je o niečo vyššia než v bežnej populácii staršej ako 65 rokov (2,21/100 pacientorokov vs 2,1/100 pacientorokov).

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky v štúdiu MCL 001 (ref) boli hematologické: neutropénia (19 % g3, 24 % g4), trombocytopenia (17 % g3, 10 % g4) a anémia (8 % g3, 3 % g4); vyskytli sa aj raš (22 %), hnačky (6 % g3), únava 7 % g3, pneumónia (8 % g3). Zníženie dávky bolo pre NÚ dokumentované u 38 % pacientov a prerušenie liečby u 19 % pacientov. Sekundárne primárne malignity sa vyskytli

u 4,5 % pacientov s mediánom sledovania 13,4 mesiaca, 2 % boli invazívne.

Použitie LEN v kombinácii s rituximabom sa neprejavilo v zmene štruktúry nežiaducich účinkov, ale hematologická toxicita bola častejšie pozorovaná. Opäť je potrebné upozorniť na výskyt infekcií, ale len málokto dosiahol vyšší stupeň škály (pneumónia g3 – 4 v 8 %), febrilná neutropénia napriek vysokému výskytu neutropénie bola popisovaná len zriedka (< 5 %). Treba byť však pozorný najmä pri kombináciách s bendamustínom a u starších pacientov (> 65 rokov), kde sa popisuje vyše 40 % výskyt závažných infekcií (stupeň 3 a viac) vrátane oportúnnych infekcií (13). Výskyt SPM neprevyšoval početnosťou údaje známe z monoterapie lenalidomidom (14), ale pri kombinácii LEN+ bendamustín + rituximab sa výskyt SPM po liečbe objavil u 18 % pacientov (13).

Syndróm rozpadu nádoru (tumor lysis syndrome) bol pozorovaný u pacientov s MCL liečených lenalidomidom, väčšia pravdepodobnosť rozpadu je u pacientov s veľkou nádorovou masou pred liečbou, preto je

potrebné dodržať štandardné preventívne opatrenia a pacientov s rizikom monitorovať. Inflamatorná reakcia vzplanutia nádoru („tumor flare“) je popisovaná pri používaní imunoterapie v liečbe nádorových ochorení. Prejavuje sa horúčkou, opuchom lymfatických uzlín a ich prechodným zväčšením, bolesťou a vyrážkou. Tieto prejavy môžu imitovať progresiu ochorenia. Najčastejšie bol pozorovaný u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou liečených lenalidomidom v rámci klinických štúdií, u pacientov s MCL bol v štúdiách s monoterapiou lenalidomidom pozorovaný výskyt do 10 %, zvyčajne po 1. cykle a väčšinou s ľahším priebehom (1. a 2. stupňa) (7). Pri kombinácii lenalidomid + rituximab bol popísaný v 34 % prípadov – 11 % z nich bolo 3. a 4. stupňa (14).

Záver

Lenalidomid je vhodná alternatíva pre liečbu pacientov s relapsom MCL v monoterapii. Dosahuje relevantné liečebné odpovede v tejto skupine pacientov a jeho profil toxicity je predvídateľný. S rozšírením jeho používania v budúcnosti na základe nádejných výsledkov publikovaných, ako aj ešte prebiehajúcich klinických štúdií možno počítať najmä v kombináciách, kde očakávame vyšší terapeutický efekt – hlbšie a dlhšie trvajúce odpovede. Možnosti použitia v prvej línii liečby u vhodných pacientov sú taktiež perspektívne. Nevyhnutnou súčasťou starostlivosti o pacientov s MCL liečených lenalidomidom ostáva monitorovanie a riešenie nežiaducich účinkov.

Literatúra

- Ladická M. Lymfóm z plášťových buniek. *Onkológia* (Bratisl), 2017;12(4):262–267.
- Hoster E, Klapper W, Hermone O, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1338–1346.
- Dreiling M, Schnaiter A, Schmidt C, et al. Aktuelle Therapiestrategien beim Mantelzellymphom. *Internist*. 2016;57:230–237.
- Dreiling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl 3):iii83–92.
- Martin P, Ruan J, Leonard JP. The potential for chemotherapy-free strategies in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(17):1881–1888.
- Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanism of action of lenalidomid in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2803–2811.
- Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single agent lenalidomid in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3688–3695.

- 8.** Goy A, Kalayoglu Besisik S, Drach J, et al. Longer-term follow-up and outcome by tumour cell proliferation rate (Ki-67) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with lenalidomide on MCL-001(EMERGE) pivotal trial. *Br J Haematol.* 2015;170(4):496–503.
- 9.** Arcaini L, Rule S, Lamy T, et al. MCL-002 : Updated efficacy and safety results for lenalidomide vs investigators choice monotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (poster). Oresented at: 21st Congress of the European Hematological Society (EHA); June 9-12,2016; Copehagen, Denmark
- 10.** Trneny M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomized, multicenter trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):319–331.
- 11.** Trneny M, Lamy T, Walewski J, et al. Subgroup analysis of the Phase II Randomized MCL-002 (SPRINT) study of lenalidomide vs. investigators choice in relapsed/refractory MCL. Poster presented at 13th ICML; June 17-20,2015, Lugano, Switzerland
- 12.** Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2009;145(3):344–349.
- 13.** Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, et al. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma. *Blood.* 2016;128(14):1814–1818.
- 14.** Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1835–1844.
- 15.** Wang M, Schuster SJ, Phillips T, et al. Effectiveness of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib: The MCL-004 study. *Journal of Hematology & Oncology.* 2017;10:171
- 16.** Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:716–23.
- 17.** Ahmadi T, Chong EA Gordon A, et al. Phase II trial of lenalidomide – rituximab +/- dexamethasone in relapsed or refractory indolent B-cell or mantle cell lymphomas resistant to rituximab. Orálna prezentácia na: Annual meeting and exposition of the American Society of Hematology; December 10-13, 2011; San Diego, CA, USA.
- 18.** Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. he THRIL regimen for chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma and mantle cell lymphoma: Daily alternating IMiDs and rituximab maintenance (Poster). Prezentované na: 44th ASCO; 30. máj- 3. jún, 2008; Chicago, IL, USA
- 19.** Zaja F, Ferrero S, Stelitano C, et al. Second – line rituximab, lenalidomide, and bendamustine in mantle cell lymphoma: a phase II clinical trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Hematologica.* 2017;102(5):e203–e206.
- 20.** Jerkeman M, Hutchings M, RättyR, et al. Ibrutinib-lenalidomide-rituximab in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: first results from the Nordic Lymphoma Group MCL6 (PHILEMON) phase II trial (abstract). *Blood.* 2016;128(22). Abstract 148
- 21.** Zaja F, De Luca S, Vitolo U, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinica results and effects on micro-environment and neo-angiogenic biomarkers. *Haematologica.* 2012;97(3):416–422.
- 22.** Morrison VA, Jung S-H, Johnson J, et al. Therapy with bortezomib plus lenalidomide for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a final results of a phase II trial (CALGB 50501). *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):958–964.
- 23.** Flinn IW, Mainwaring M, Peacock N, et al. Rituximab, lenalidomide and bortezomib in the first or second line treatment of patients with mantle cell lymphoma, a phase I/II trial (meeting abstract).Prezentované na 54. Mítingu ASH, 8-11. December 2012; Atlanta, GA, USA (Abstrakt 2748)

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA
 Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ
 Klenová 1, 833 10 Bratislava
 lubos.drgona@nou.sk

