

MANTTELISOLULYMFOOMA

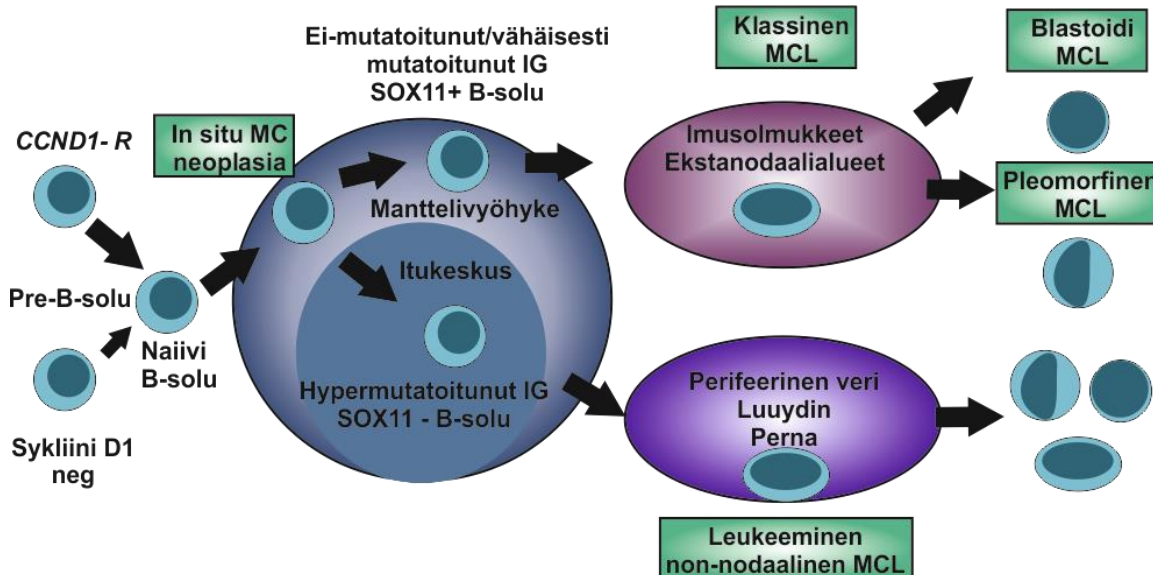
HOITOSUOSITUS 9/2018-

Tiivistelmä

Manttelisolulymfooma on harvinainen follikkelialkuinen B-solulymfooma, jonka taudinkulku on yleensä aggressiivinen. Vuonna 2015 55 miestä ja 16 naista sairastuivat manttelisolulymfoomaan Suomessa. Sairastuneista $\frac{3}{4}$ on miehiä keskimääräisen sairastumisikänsä ollessa 68 vuotta. Diagnostiikan kulmakivi on edustava histologinen tuorenäyte. Levinneisyystutkimuksina käytetään kaulan ja vartalon TT-tutkimusta sekä luuydinnäytteitä. Valtaosalla potilaista tauti on diagnoosivaiheessa levinnyt (stage III-IV) ja hoidon aloitus on tarpeellista. Tämän hetkiset hoitosuositukset pohjautuvat rituksimabia sisältävään immunokemoterapiaan ja siirtokuntoisilla potilailla konsolidaatiohoitona annettavaan korkeannosolunsalpaahoitoon omien kantasolujen palautuksen turvin. Nykytiedon mukaan hoito ei ole kuratiivista vaan tauti yleensä uusii väistämättä, mutta pitkät, jopa yli 10 vuotta kestävät remissiot nykyhoidoin ovat mahdollisia. Taudin luonteen ja harvinaisuuden vuoksi potilaat tulisi hoitaa mahdollisuuksien mukaan kliinisten lääketutkimusten puitteissa.

Alatyypit

Yli 95 % tapauksista on manttelisolulymfoomalle tunnusomainen kromosomimuutos $t(11;14)(q13;q32)$, joka johtaa solusykliä säätelevän sykliini D1 proteiinin poikkeavaan ilmentymään ja kasvuun. Manttelisolulymfooma voidaan jakaa biologisesti kolmeen eri alatyypin, joiden patofysiologia ja kliininen taudinkuva poikkeavat toisistaan (kuva 1). Toistaiseksi eri alatyypin hoidot eivät eroa toisistaan, mikäli tähdätään pitkään remissioon. Jatkossa spesifisten solusignaalointiin vaikuttavien lääkkeiden mukaantulo mahdollisesti ensilinjaan voi muuttaa hoitokäytäntöjä.



Kuva 1. Manttelisolulymfooman alatyypin patogeneesi.

- ns.klassinen tautimuoto (2,3):
 - klassinen morfologia; pieni-keskikoinen solu, jossa epäsäännöllinen tuma ja monomorfinen solukuva
 - IGVH ei ole mutatoitunut tai on hyvin vähäisesti mutatoitunut
 - SOX11+

- erotusdg: B-soluinen pienilymfosyyttinen lymfooma (SLL/CLL), marginaalivyöhykkeen lymfooma, follikulaarinen lymfooma
- affisioi imusolmukkeita ja ekstranodaalialueita kuten luuydintä ja GI-kanavaa
- taudin eteneminen biologisesti voi johtaa blastoidin /pleomorfisen variantin kehittymiseen
- osa normaalivarianteistakin voi käyttäytyä indolentisti, näissä taudeissa yleensä matala Ki-67 ($\leq 10\%$)(3)
- ei-nodaalinen, leukeeminen tautimuoto (2,3):
 - IGVH on mutatoitunut
 - Usein ns. pienisolainen morfologia
 - SOX11-
 - Ki-67 < 30%
 - affisioi luuydintä ja mahdollisesti pernaa, harvoin imusolmukkeita
 - erotusdg: B-soluinen pienilymfosyyttinen lymfooma (SLL/CLL), prolymfosyyttileukemia, pernan lymfoomat ja karvasoluleukemia
 - indolentti taudinmuoto, kliininen taudinkuva tärkeä diagnosoitaessa
 - hyvä ennuste (5)
 - mahdolliset sekundaariset geneettiset virheet kuten TP53 mutaatiot voivat johtaa erittäin aggressiiviseen tautimuotoon
 - harvinainen mutta eräässä tutkimuksessa jopa 17-31% (4)
- pleomorfinen muoto (2):
 - kookkaat solut ja pleomorfinen solukuva
 - erotusdg: suurisolainen lymfooma
- blastoidi tautimuoto (2,3):
 - mm.TP53-geenin mutaatiot
 - esiintyvyyys vaihtelee eri tutkimuksissa 9-25 % välillä (4)
 - aggressiivinen tautimuoto (itsenäinen prognostinen tekijä suhteessa MIPI:n muttei Ki-67-arvoon)
 - erotusdg: lymfoblastilymfooma ja high grade (kääntyykö korkea-asteinen?) B-solulymfooma
 - poikkeuksena mikäli ei splenomegaliaa, anemiaa, normaali seerumin kevytketju, Cyclin D1 negat.ennuste parempi
 - CNS affiision riski
- CNS affiision riski (3-4, 25)
 - korkea Ki-67, korkea LDH ja blastoidi histologia

Ennustetekijät

Manttelisolulymfooman ennustetta voidaan arvioida MIPI- eli Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index-pisteytyksen avulla, joka ottaa huomioon kliinisiä muuttujia (6). Tähän kliinisen ennustemalliin on olemassa laskukaava http://www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php ja sen karkea malli on esitetty taulukossa 1.

Merkittävin biologinen riskitekijä on Ki-67-profilferaatiomarkkeri (4,7). Se voidaan yhdistää MIPI-riskipisteytykseen, jolloin saadaan myös biologisen riskin huomioon ottava pisteytys (7). Toistaiseksi nämä riskipisteytykset ohjaavat hoidon valintaa vain hyvin rajallisesti tautilevinneisyyden ja potilaan komorbiditeetin vaikuttaessa hoidon valintaan. Biologisia riskitekijöitä ovat myös esimerkiksi TP53 geenin mutaatiot ja deleetiot sekä NOTCH1/2 geenien mutaatiot, mutta nämä

eivät vielä ole kliinisessä käytössä. Korkea MIPI, korkea Ki-67, blastoidi tai pleomorfinen histologia ja TP53 geenivirheiden tiedetään kuitenkin korreloivan huonoon ennusteeseen (4).

Taulukko 1. MIPI-riskipisteytys. Maksimipisteet 11. Matala riski 0-3 pistettä, keskikorkea riski 4-5 pistettä, korkea risk 6-11 pistettä (18).				
Pisteet	Ikä (vuosia)	ECOG/WHO	LDH (osuus viitealueen ylärajasta)	Leuk (109/l)
0	<50	0-1	< 0.67	< 6700
1	50- 59	-	0.67- 0.99	6700- 9999
2	60- 69	2-4	1.0- 1.49	10 000- 14 999
3	≥ 70	-	≥ 1.5	≥ 15 000

Diagnostiikka

Lymfoomadiagnostiikka perustuu yleisesti edustavaan, histologiseen tuoreenäytteeseen. Kokonainen imusolmuke on suositeltavin, mutta mikäli imusolmukebiopsia ei ole mahdollista (vatsaontelo, rintaontelo), runsas karkeapaksuunelabiopsiamateriaali voi korvata laajemman kudosisiopsian. GI-kanavan lymfomatoidin polyposin diagnoosi voidaan useimmiten tehdä edustavista ja runsaista endokolonoskopian yhteydessä otetuista biopsioista.

Histologisesta näytteestä suositeltavat diagnostiset minimivaatimukset:

- morfologiasta arvioidaan arkkitehtuuri ja solukuva (pienisoluinen, konventionaalinen, pleomorfinen tai blastoidi)
- immunohistokemialliset värjäykset: Sykliini D1+, CD20/19+, CD5+, ja Bcl-2+. CD23 on yleensä negatiivinen tai heikosti positiivinen.
- Immunohistokemiallisesti määritetään myös proliferaatio (Ki-67/ MIB1), joka ilmoitetaan prosentteina

Tyypillisissä tapauksissa minimivaatimukset saattavat riittää täsmälliseen diagnoosiin. On kuitenkin huomioitava, että sykliini D1 voi ilmentyä myös esim. diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa, plasmaklasvaimissa sekä karvasoluleukemiassa. Osa manttelisolulymfoomista on sykliini D1 tai CD5 negatiivisia. CD10 ja Bcl-6 ovat yleensä negatiiviset, mutta blastoidissa ja pleomorfisessa variantissa voi olla joskus CD10 tai Bcl-6-positiivisuutta. Pienisoluinen variantti voi olla CD200+.

Mahdolliset lisätutkimukset:

- virtausytometria
- 11;14-translokaation osoittaminen (yleensä FISH/CISH menetelmällä), mikäli morfologia tai immunofenotyyppi ei ole tyypillinen
- immunohistokemiallinen SOX11 värjäys, joka tehdään ainakin silloin, immunoprofiili on epätyypillinen tai sykliini D1 jää negatiiviseksi. SOX11 on useimmiten positiivinen myös niissä harvoissa manttelisolulymfooman muodoissa, joissa ei ole todettavissa tyypillistä translokaatiota, vaan taustalla voi olla esim. CCND2 uudelleenjärjestymä.

Leukeemisen, indolentin tautimuodon kohdalla diagnoosi pohjautuu luuydinnäytteeseen, josta määritetään sykliini D1-proteiinin yliekspressio ja immunofenotyyppi, tarvittaessa t(11;14) translokaatio.

Levinneisyystutkimukset

Manttelisolulymfooma on lähes aina laajalle levinnyt jo diagnoosivaiheessa. Ekstranodaaliset manifestaatiot ovat tavallisia (luuydin, suolisto). Keskushermostoaffisio on harvinainen mutta mahdollinen esim. blastoidin variantin sekä korkea Ki-67:n yhteydessä. Hoitovasteen arviointi ja mahdollisesti todetun paikallisen taudin hoidon suunnittelu vaatii huolelliset levinneisysselvittelyt. Alla olevat tutkimukset on suositeltavaa tehdä ennen lopullista hoitopäätöstä;

- vartalon ja kaulan tt
- luuydinnäytteet: biopsia ja siitä tehtävät immunohistokemialliset värjäykset, aspiraatin morfologia ja virtaussytometria
- rajoittuneissa taudeissa (stage I/II) mikäli suunnitellaan paikallista hoitoa, tehdään myös FDG-PET ja GI-kanavan skopiat varmistamaan taudin paikallista luonnetta, sillä valtaosalla potilaista on GI-alueen affisio
- verikoheet: TVK, LD, maksan ja munuaisten toimintakoheet, HCV/HBV/HIV
- likvornäytteet (sytologia, blastit ja virtaussytometria) ja pään MRI CNS-oireisilta

Hoito

Valtaosalla potilaita manttelisolulymfooma käyttäytyy aggressiivisesti ja hoito tulee aloittaaviiveittä). Selvästi harvinaisessa indolentissa taudissa hoidon aloitus on tarpeen vasta taudin aiheuttaessa oireita tai taudinkulun muuttuessa aggressiivisesti eteneväksi. Hoitopäätökset suositellaan tehtäväksi moniammatillisena yhteistyönä. Ensisijaisena hoitona pidetään immunokemoterapiaa. Kirurginen hoito tulee kyseeseen ainoastaan tuumorin aiheuttamassa suolitukoksessa ja hallitsemattomassa GI-vuodossa. Sädehoidon merkitys korostuu palliatiivisessa hoidossa. Immunokemoterapian tavoitteena on mahdollisimman hyvä tautikontrolli, sekä pitkäaikainen remissio. Taudin uusiutumukset ovat yleisiä intensiivisen primaarihoidonkin jälkeen. Intensiivihoidon ja rituksimabi-ylläpito-hoidon on osoitettu pidentävän remissiota. Kliinisten käytäntöjen vaihdellessa ja vertailevien prospektiivisten tutkimusten puuttuessa siirtokuntoiset (<65-70) ja hyväkuntoiset potilaat tulisi ensisijaisesti hoitaa kliinisten tutkimusten puitteissa.

Indolenttisesti käyttäytyvä tauti (3-4, 25)

- aktiivinen seuranta pienen tautimassan, oireettomilla potilailla
- seurantamenetelmiin- ja aikatauluun vaikuttavat taudin aiheuttamat oireet, mahdolliset löydökset verenkuvassa ja kuvantamistutkimuksissa sekä se kuinka kauan tauti edeltävästi on pysynyt stabiilina
- seuranta pohjautuu kliiniseen tutkimukseen ja anamneesiin, laboratoriokokeista tarkistetaan ainakin verenkuvat, tulehdusarvot, tarvittaessa muita kokeita sekä kuvantaminen (kaulan ja vartalon TT)
- alussa seuranta toteutetaan tiiviimmin 2-3 kk välein ja välein ja taudin seuranta-ajan pidentessä voidaan kontrolleja yleensä harventaa olemaan 4-6 kk välein
- mikäli ilmaantuu hoidon tarve, suositellaan hoitoa klassinen manttelisolulymfooman mukaisesti

Primaaritaudin hoito

- paikallinen tauti (stage I-II) (3)
 - paikallinen, pienimassainen tauti iäkkäillä → IFRT 30-36Gy
 - suurimassaiset taudit, tai jos huonon ennusteen tekijöitä tulisi hoitaa kuten advanced stage-taudit
- levinnyt tauti (stage III-IV) korkea-annoshoitokuntoinen potilas:
 - antrasykliini- ja sytarabiinipohjainen immunokemoterapiahoito jonka jälkeen hyvän hoitovasteen saaneilla potilailla edetään konsolidaationa annetaan intensiivihoidon (BEAM/BEAC) autologisen kantasolusiirron turvin (9)
 - intensiivihoidon jälkeinen rituksimabi-ylläpitohoito 2kk välein 3v ajan (10)
 -
- levinnyt tauti, ei korkea-annoshoitokuntoinen potilas:
 - MCLFI-protokolla valikoiduille potilaille modifioidusti (13)
 - R-bendamustiini (11)
 - R-CHOP-R-ylläpito taudin etenemiseen saakka (12)
- hauraat/huonokuntoiset potilaat (3)
 - kortisoni, viikko-syklo, klorambusiili?
 - palliatiivinen sädehoito

Relapsin hoito

Taudin uusiutuessa hoidon valintaan vaikuttavat uusiutuman aikataulu (varhainen vs myöhäinen relapsi), aiempien hoitolinjojen teho ja siedettävyyden, sekä potilaan perussairaudet ja ikä. Nuorilla potilailla (<65v-) pyritään etenemään tehokkaan induktiohoidon jälkeen hyvässä hoitovasteessa allogeeniseen kantasolusiirtoon, joka joidenkin kohdalla saattaa olla jopa kuratiivinen (3). Hoitoa mahdollisesti tarjolla olevassa lääketutkimuksessa suositellaan. Nykyiset hoitosuositukset pohjautuvat pitkälti pieniin, faasi II tason tutkimuksiin.

Varhaisessa relapsissa (alle 12 -24 kk hoidon päättymisestä) suositellaan sellaisten lääkeaineiden käyttöä joita potilas ei vielä ole saanut, eli toisen linjan hoito riippuu ensilinjassa käytetystä hoidosta. Rituksimabi suositellaan lisäämään hoitoon, mikäli hoidon päättymisestä on kulunut yli 6kk (3). Hoitovaihtoehtoja ovat R-bendamustiini, R-BAC (rituksimabi, bendamustiini, sytarabiini) (21) sekä R-CHOP yhdistettynä R-ylläpitohoitoon. Rituksimabi-ylläpitoon on osoitettu hyödyttävän myös relapsin hoidossa, mutta on epävarmaa, onko siitä hyötyä, mikäli pt on saanut ensilinjassa ylläpitohoitoa (3).

Uusista, kohdennetuista lääkehoidoista Brutonin tyrosiinikinaasi-inhibiittori, ibrutinibi on toistaiseksi johtanut parhaimpiin hoitovasteisiin (22 -24). Ibrutinibi on rajoitetusti peruskorvattava (40 %) käytettäessä monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolme aiempaa hoitoa. Myös lenalidomidilla on saavutettu hyviä hoitotuloksia uusiutuneessa manttelisolulymfoomassa ja sille on indikaatio uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon, mutta sen käyttöä rajoittava tekijä on lääkekorvattavuuden puuttuminen. Myös bortetsomibista ja temsirolimuusista on näyttöä relapsin hoidossa etenkin yhdistettynä solunsalpaajahoitoon.

Huonokuntoisilla, iäkkäillä ja oireenmukaisessa hoidossa olevilla potilailla voidaan käyttää palliatiivista sädehoitoa, mikäli hoidosta saatava hyöty katsotaan mahdollisia sädehoidon akuutteja haittoja suuremmaksi.

Hoitovasteen arviointi

Saavutettua Hoitovastetta arvioidaan kaulan ja vartalon TT-kuvauksen sekä luuydinnäytteiden avulla. Minimal residual disease (MRD) eli jäännöstaudin tiedetään useiden tutkimuksien mukaan korreloivan itsenäisesti taudin ennusteeseen, mutta sen käyttö on toistaiseksi tutkimuksellista (3, 19 -20).

Seuranta (3)

Intensiivihoidon saaneille potilaille suositellaan 3-4 kuukauden välein kliinistä kontrollia hoidosta toipumisen seuraamiseksi vuoden ajan. Hoidon jälkeen seurannassa oleellisessa osassa ovat anamneesi ja kliininen tutkimus. Rutiinikuvantamisesta ei ole vahvaa tutkimusnäyttöä (3). Nuorten potilaiden kohdalla on myös huomioitava tt-tutkimuksiin liittyvä säderasitus. Kontrollikäynnit toteutetaan kahden ensimmäisen vuoden aikana 3-4 kk välein, ja sen jälkeen 12 kk välein. Kokonaisseuranta-ajaksi suositellaan 5 vuotta.

VIITTEET

1. Suomen syöpärekisteri <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
3. Dreyling M, Campo E, Hermines O et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28: iv62-iv71, 2017.
4. ASH 2017 Educational book voikohan tätä käyttää viitteenä?
5. Orchard et al *Blood*.2003
6. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-565.
7. Hoster E, Rosenwald A, Berger F et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1386-1394.
8. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017; 130: 1903-1910.
9. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016; 175: 410-418.
10. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 2017; 377: 1250-60.
11. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203-1210.
12. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 520-531.
13. Rätty R, Honkanen T, Jantunen E et al. Prolonged immunochemotherapy with rituximab, cytarabine and fludarabine added to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone and followed by rituximab maintenance in untreated elderly patients with mantle cell lymphoma: a prospective study by the Finnish Lymphoma Group. *Leukemia&lymphoma* 2012; 53(10): 1920-1928.
14. Visco C, Chiappella A, Nassi L et al. Rituximab, bendamustine, and lowdose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017; 4: e15-e23.
15. Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 507-516.

16. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 770–778.
17. Wang ML, Lee H, Chuang H et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 48–56.
18. Dreyling M et al. *Leukemia* 2014; 28:2117-2130
19. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* 2010; 115: 3215–3223.
20. Ladetto M, Magni M, Pagliano G et al. Rituximab induces effective clearance of minimal residual disease in molecular relapses of mantle cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1270–1276
21. Visco C, Chiappella A, Nassi L et al. Rituximab, bendamustine, and lowdose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017; 4: e15–e23.
22. Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 507–516.
23. Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018 Feb 2. doi: 10.1038/s41375-018-0023-2. [Epub ahead of print]
24. Jain P, Romeguera J, Srour SA et al. Four-year follow-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 404–411.
25. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification and clinical management. *Am J Hematol*. 2017; 92: 806-813.