

Suvremeni pristup ne-Hodgkinovu limfomu plaštene zone: pregled literature

Milunović, Vibor; Bogeljić Patekar, Martina; Mandac Rogulj, Inga; Planinc-Peraica, Ana; Ostojić Kolonić, Slobodanka

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2016, 138, 325 - 353**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:698289>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SUVREMENI PRISTUP NE-HODGKINOVU LIMFOMU PLAŠTENE ZONE: PREGLED LITERATURE

CURRENT APPROACH TO NON-HODGKIN MANTLE CELL LYMPHOMA: LITERATURE REVIEW

VIBOR MILUNOVIĆ, MARTINA BOGELJIĆ PATEKAR, INGA MANDAC ROGULJ,
ANA PLANINC-PERAICA, SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ*

Deskriptori: Limfom plaštene zone – liječenje, smrtnost; Protutumorski kombinirani kemoterapijski protokoli – terapijska primjena, neželjeni učinci; Transplantacija krvotvornih matičnih stanica; Autologna transplantacija; Rituksimab – terapijska primjena; Bendamustin – terapijska primjena; Pirazoli – terapijska primjena; Pirimidini – terapijska primjena; Citarabin – terapijska primjena; Biološko liječenje – metode; Recidiv; Indukcija remisije; Ishod liječenja

Sažetak. Limfom plaštene zone (engl. *Mantle cell lymphoma* – MCL) četvrti je najučestaliji ne-Hodgkinov limfom. Karakteriziran je agresivnim tokom s multiplim relapsima. Cilj je rada literaturnim pregledom opisati suvremeni pristup liječenju ovog limfoma. U mladih bolesnika zlatni je standard intenzivna kemoterapija visokim dozama citarabina. Pri kompletnoj ili parcijalnoj remisiji kao konsolidacija je indicirana autologna transplantacija perifernih matičnih stanica. U starijih bolesnika kemoterapija CHOP-R-om nije prikladno rješenje. Ove bolesnike treba liječiti bendamustinom u kombinaciji s rituksimabom. Pri kompletnoj ili parcijalnoj remisiji opcija je konsolidacija odgovora održavanjem rituksimabom. Većina će bolesnika s MCL-om relabirati pa je njihovo liječenje izazov i teškoća u daljnjim postupcima. Liječenje relapsnog MCL-a može se podijeliti u dvije skupine: kemoterapija i biološki lijekovi. U bolesnika s dobrim općim statusom prikladna može biti kemoterapija temeljena na bendamustinu i citarabinu. U bolesnika s komorbiditetima moguća je opcija biološka terapija. Od biološke terapije treba istaknuti ibrutinib, inhibitor Brutonove kinaze, zbog najveće stope odgovora i trajanja učinka liječenja. S razvojem novih potentnih inhibitora B-staničnoga receptorskog puta aktivnih u MCL-u uskoro bi biološki lijekovi mogli postati zlatnim standardom i uvesti liječenje MCL-a u eru bez kemoterapije.

Descriptors: Lymphoma, mantle-cell – therapy, mortality; Antineoplastic combined chemotherapy protocols – therapeutic use, adverse effects; Hematopoietic stem cell transplantation; Transplantation, autologous; Rituximab – therapeutic use; Bendamustine hydrochloride – therapeutic use; Pyrazoles – therapeutic use; Pyrimidines – therapeutic use; Cytarabine – therapeutic use; Biological therapy – methods; Recurrence; Remission induction; Treatment outcome

Summary. Mantle cell lymphoma (MCL) represents the fourth most common type of non-Hodgkin lymphomas. It is characterized by aggressive course and frequent relapses. The main aim of this review is to evaluate current treatment approach towards this type of lymphoma. In younger patients the chemotherapy including high doses of cytarabine is the gold standard. In case of complete or partial remission, the consolidation with autologous stem cell transplantation is indicated as consolidation approach. In older patients CHOP-R regimen is not the treatment of choice. These patients should be treated with bendamustine in combination with rituximab. In case of complete or partial remission, further therapy with rituximab maintenance as consolidation represents an option. The vast majority of patients with MCL will ultimately relapse which poses a challenge in treatment approach. The approach in relapsed MCL can be divided in two types: chemotherapy or biologic therapy. In young fit patients chemotherapy based on bendamustine and cytarabine is a reasonable option. In patients with comorbidities or poor performance status biologic agents are reasonable options. Ibrutinib, Bruton kinase inhibitor, is characterized by highest overall response rate and the longest duration of response and should be offered to these patients. With the development of novel potent inhibitor of B cell receptor signaling pathway, these agents may become the gold standard in future and introduce the treatment of MCL in „chemo-free“era.

Liječ Vjesn 2016;138:345–353

Ne-Hodgkinovi limfomi (NHL) heterogena su skupina neoplazma B ili T-staničnog podrijetla s procijenjenom incidencijom u Sjedinjenim Američkim Državama od 19,7 na 100.000 muškaraca i žena.¹ Procijenjena incidencija NHL-a u Hrvatskoj je 5,57 na 100.000 stanovnika na godinu.² U nedavnom projektu klasifikacije NHL-a u jugoistočnoj Europi najčešći podtipovi jesu difuzni B-velikostanični limfom i folikularni limfom, dok je udio limfoma plaštene zone

* Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington D.C., United States of America (Vibor Milunović, dr. med.), Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur, Zagreb (Martina Bogeljić Patekar, dr. med.; Inga Mandac Rogulj, dr. med.; prof. Ana Planinc-Peraica, dr. med.; prof. Slobodanka Ostojić Kolonić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Milunović, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Reservoir Road E501, 20007 Washington D.C., United States of America, e-mail: v_milunov@net.hr
Primljeno 16. svibnja 2016., prihvaćeno 13. rujna 2016.

(engl. *mantle cell lymphoma* – MCL) iznosio oko 5,9%, što ga čini četvrtim najučestalijim podtipom NHL-a.³

Patohistološki najčešći oblik MCL-a jest „klasična varijanta” karakterizirana difuznom ili nodularnom infiltracijom monomorfnih malih ili srednjih limfocita s nepravilnom jezgrom koja se nalazi u 87,5% slučajeva.⁴ Od ostalih oblika treba istaknuti blastoidni obilježen vrlo agresivnim kliničkim tijekom i nepovoljnom prognozom. Imunofenotipski ovaj limfom eksprimira CD20, CD5, ciklin D1 i BCL2-antigene. Nadalje, potrebno je odrediti i proliferacijski indeks limfoma s pomoću Ki-67-markera.^{5,6} Uz rutinsko određivanje stadija bolesti kompjutoriziranom tomografijom prema Cotswoldovoj modifikaciji Ann Arborske klasifikacije, u lokaliziranoj bolesti potrebno je razmotriti i endoskopske pretrage gastrointestinalnog trakta zbog njegova učestalog zahvaćanja MCL-om.^{7,8}

Bitno je da MCL ima osobitosti indolentnih i agresivnih limfoma. Kad je tijek limfoma indolentan, bolest obilježavaju učestali relapsi te je neizlječiv konvencionalnom terapijom, dok su agresivni limfomi zloćudnijeg tijeka te je potrebno liječenje intenzivnom kemoterapijom u mladih bolesnika. Povijesno gledajući, MCL je imao izrazito nepovoljnu prognozu sa stopom 5-godišnjeg preživljenja od 43,8%.⁹ No s napretkom medicinske znanosti i struke ishodi ovih bolesnika su se poboljšali. Nedavna studija s 502 bolesnika u različitim randomiziranim kliničkim pokusima pokazala je medijan ukupnog preživljenja (engl. *Overall Survival* – OS) od 8,5 godina te preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-free survival* – PFS) od 4,2 godine.¹⁰ No, moramo napomenuti da ovi podaci nužno ne prikazuju i stvarnu situaciju s obzirom na to da je teško ekstrapolirati klinički pokus u svakodnevnu praksu. Skandinavski registar s 1389 bolesnika s MCL-om pokazao je značajno bolju stopu trogodišnjeg OS-a od 61% u razdoblju od 2006. do 2011. za razliku od 51% u razdoblju od 2001. do 2005., što pokazuje određeni napredak, ali moramo naglasiti da ti rezultati nisu tako impresivni kao podaci iz kliničkih pokusa.¹¹

Pri određivanju prognoze bolesnike stratificiramo prema Medunarodnom prognostičkom indeksu za MCL (engl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* – MIPI) prikazanom u tablici 1.¹² On dijeli bolesnike u tri prognostičke skupine povezane s ishodom, odnosno u bolesnika niskorizične grupe medijan OS-a nije dosegnut, dok u visokorizičnoj grupi medijan OS-a iznosi samo 29 mjeseci. Ovaj indeks može uključivati i biološke karakteristike limfoma s pomoću uključivanja stupnja proliferacije preko ekspresije Ki-67, no donedavno nije bilo poznato koja točna granica te ekspresije razvrstava bolesnike u povoljne i nepovoljne skupine. Bitno je da OS i PFS nisu rezultat linearne funkcije Ki-67, nego je nedavno predložena njegova ra-

zina ispod i iznad 30% koja može u kombinaciji s originalnim MIPI-jem razvrstati bolesnike u 4 različite prognostičke grupe.¹⁰

Cilj je našega preglednog članka prikazati suvremene opcije i kontroverze u liječenju ovih bolesnika kako bismo čitatelja upoznali s kompleksnošću pristupa ovom rijetkom, ali bitnom podtipu limfoma.

Treba li liječiti sve bolesnike s novodijagnosticiranim MCL-om?

S razvojem novih klasifikacija limfoma i randomiziranih kliničkih pokusa tradicionalno su se bolesnici s novodijagnosticiranim MCL-om počeli odmah liječiti. Ovu paradigmu doveli su u pitanje Martin i sur. u svojoj retrospektivnoj analizi 97 bolesnika.¹³ Ukupno 32% bolesnika nije liječeno od trenutka dijagnoze te je medijan do početka liječenja iznosio 12 mjeseci. Iznenađuje što su bolesnici u opservaciji imali bolji medijan OS-a za razliku od bolesnika u kojih je liječenje počelo odmah. Ta se razlika izgubila ako se OS računao od početka liječenja do smrti za obje skupine bolesnika. Ovakvi se rezultati mogu pripisati činjenici da postoji subpopulacija MCL-a s indolentnim tijekom nalik folikularnom limfomu. Usporedo s ovom studijom Eve i sur. u svojoj s retrospektivnoj kohorti na 52 bolesnika ustanovili da njih 33% nije liječeno od trenutka dijagnoze s medijanom početka liječenja od 11,1 mjesec.¹⁴ No, s obzirom na taj podatak, nijedna od ove dvije istraživačke skupine nije uspjela identificirati kliničke karakteristike bolesnika s indolentnim MCL-om. Usprkos pokušajima da se nađu biološke karakteristike indolentnog MCL-a preko genske ekspresije i nedostatke ekspresije SOX 11, do sada ne postoji jasan biološki korelat ovom entitetu.¹⁵⁻¹⁷ Za sada se preporučuje da bi praćenje moglo biti adekvatno u malom broju asimptomatskih bolesnika s izoliranom limfocitozom bez citopenija i nodalne prezentacije bolesti, no odluku o takvoj strategiji mora donijeti hematološki konzilij iskusan u liječenju rijetkih limfoproliferativnih poremećaja.¹⁸

Kako liječiti mlade bolesnike s MCL-om?

Uloga autologne transplantacije perifernih matičnih stanica

Za razliku od ostalih B-limfoproliferativnih bolesti autologna transplantacija perifernih matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplantation* – ASCT) indicirana je u prvoj kompletnoj remisiji (KR) ili parcijalnoj remisiji (PR) u mladih bolesnika s MCL-om.¹⁹⁻²¹ Početni podaci o ovom pristupu podrijetlom su iz kliničkih pokusa, dok je prvo veće iskustvo retrospektivna analiza Europskog društva za transplantaciju koštane srži i krvi (EBMT) na 195 bolesnika.²² Medijan OS-a iznosio je 59 mjeseci s petogodišnjom stopom OS-a od 48%, odnosno PFS-a od 33%, što je bilo značajno više nego u ostalim povijesnim studijama. Prema našim saznanjima, do sada je proveden samo jedan klinički randomizirani pokus Europske grupe za MCL koji je uspoređivao konsolidaciju ASCT-om u usporedbi s terapijom održavanja interferonom α na 122 bolesnika u prvom KR-u ili PR-u.²³ Nakon medijana praćenja od 25 mjeseci bolesnici liječeni ASCT-om imali su značajno bolji ishod s produženim PFS-om (medijan 39 mjeseci, trogodišnja stopa 54%) naspram bolesnika liječenih interferonom α (medijan 17 mjeseci, trogodišnja stopa 25%). No, ovaj klinički pokus doživio je dvije kritike. Prva je bila da nije pokazana prednost ASCT-a u OS-u zbog relativno malenog broja bolesnika uključenih u pokus, ali i kratkog vremena praćenja. No,

Tablica 1. *Internacionalni prognostički indeks za limfom plaštene zone*
Table 1. *International Prognostic Index for mantle cell lymphoma (MIPI)*

MIPI ¹¹	Varijable / Variables
	ECOG
	Dob / Age
	Broj leukocita / Leukocyte number
	Laktat dehidrogenaza / Lactate dehidrogenase

Izračun/Calculation:
 $(0,0335 \times \text{dob u godinama}) \times \text{dob u godinama} + 0,6798$ (ako je ECOG veći od 1) + $1,367 \times \log_{10}$ (omjer razine LDH i referentne gornje granice LDH) + $0,9393 \times \log_{10}$ (broj leukocita u iznosu 10^6 po mL krvi) / $(0,0335 \times \text{age in years}) \times \text{age in years} + 0,6798$ (if ECOG greater than 1) + $1,367 \times \log_{10}$ (ratio of LDH level and reference value for upper normal limit of LDH) + $0,9393 \times \log_{10}$ (leukocyte number defined as 10^6 per ml of blood)

s duljim praćenjem konsolidacija ASCT-om pokazala je prednost u OS-u.²⁴ Nadalje, u krivuljama preživljenja nije dosegnut plato, što sugerira da ASCT kao konsolidacija u MCL-u pruža bolju kontrolu bolesti, ali ne i definitivan kurativni pristup. S uvođenjem rituksimaba u kliničku praksu postavilo se i pitanje znači li ASCT u prvom KR-u ili PR-u i dalje aktualnu adekvatnu opciju. Jedan od najvećih pokusa jest nordijski pokus MCL2 koji je uključio 160 bolesnika tretiranih intenziviranim liječenjem temeljenim na rituksimabu s posljedičnim ASCT-om.²⁵ Bitno je da je i sam transplantat bio tretiran radi uklanjanja minimalne rezidualne bolesti. Četverogodišnji OS iznosio je 81% s PFS-om od 73%. Postignut je i plato koji sugerira da u doba rituksimaba ASCT može biti kurativan. No, nakon dužeg praćenja od 6,5 godina i dalje su u toj skupini zabilježeni relapsi (N = 6) premda je stopa desetogodišnjeg OS-a i dalje bila visoka te je iznosila 58%.²⁶ Najveći prilog u korist ASCT-a kao konsolidacijske terapije u prvoj liniji liječenja ovih bolesnika jest nedavna populacijska studija nordijske grupe na 1389 bolesnika koja prikazuje stvarnu kliničku praksu.¹¹ Trogodišnji OS za skupinu koja je liječena visokodoznom kemoterapijom i ASCT-om iznosio je 84% za razliku od 50% u drugoj skupini.

No, moramo istaknuti da se ASCT usprkos tomu što poboljšava ishode nije pokazao kurativnom opcijom zbog nedostatka postignuća platoa u svim studijama. Nadalje, ASCT ne može nadvladati negativne prognostičke faktore kao što su MIPI ili MIPI kombiniran s proliferacijskim indeksom Ki-67. Subanaliza kliničkog pokusa MCL2 pokazala je da bolesnici s visokim MIPI-jem i Ki-67-indeksom imaju nepovoljniju prognozu u pogledu medijana OS-a od 4,5 godina naspram medijana koji nije dosegnut u skupini s povoljnim prognostičkim čimbenicima.²⁶ Na temelju svih ovih podataka zaključujemo da je ASCT u prvoj kompletnoj (KR) ili parcijalnoj (PR) remisiji omogućio adekvatnu kontrolu limfoma s poboljšanjem ishoda, što je u skladu s Hrvatskim konsenzusom za dijagnostiku i liječenje limfoma.²⁰ No, godine koje dolaze možda će promijeniti ulogu ASCT-a u MCL-u. Na temelju velike aktivnosti ibrutiniba u MCL-u, oralnog inhibitora B-staničnoga receptorskog sustava (engl. *B-cell receptor* – BCR) pokrenut je randomizirani klinički pokus TRIANGLE.²⁷ Prva kontrolna skupina primit će indukciju praćenu ASCT-om kao konsolidacijom, druga će skupina uz navedeni protokol primiti kontinuirano ibrutinib, dok će treća skupina umjesto konsolidacije ASCT-om nakon indukcije primiti ibrutinib tijekom dvije godine kao terapiju održavanja. Bude li boljih ili jednakih rezultata u pogledu PFS-a i OS-a u trećoj eksperimentalnoj skupini, ASCT kao invazivan postupak (smrtnost oko 5%, infekcije, trošak, rizik od sekundarnih hematoloških bolesti) trebao bi postati postupak povijesne vrijednosti u prvoj liniji liječenja mladih bolesnika koji boluju od MCL-a, no dostupnost i farmakoekonomski profil ibrutiniba odredit će stvarnu mogućnost promjene paradigme pri liječenju ovog limfoma.

Pitanje indukcije u prvoj liniji liječenja mladih bolesnika s MCL-om

Tradicionalno je u većini B-staničnih limfoma antraciklinski protokol CHOP (ciklofosamid, doksorubicin, vin-kristin, prednizolon), kasnije u kombinaciji s rituksimabom, bio okosnica prve linije liječenja ovih limfoma. No, usprkos visokoj stopi odgovora od 87% njegovo je trajanje kratko s medijanom od 21 mjeseca te medijanom OS-a od 61 mjeseca.²⁸ Postojala je nada da bi dodatak rituksimaba ovom protokolu poboljšao ishode tih bolesnika, no viša stopa ORR-a

(engl. *Overall Response Rate* – ORR) i KR-a nije pokazala bolje ishode, odnosno ne postoji značajna razlika između PFS-a i OS-a.²⁹ Ova je studija pokazala vrijednost rituksimaba u indukcijskoj terapiji, ali bitno je da je njegov učinak u klasičnom protokolu CHOP-R limitiran na trajanje indukcije. Usporedo s uvođenjem rituksimaba u liječenje MCL-a razvijali su se i različiti intenzivniji protokoli.

Prvi protokol u ovom okružju je R-HyperCVAD/MA (rituksimab, frakcionirani ciklofosamid, doksorubicin, vin-kristin, deksametazon alternirajući s rituksimabom, metotreksatom i visokim dozama citarabina). U najvećoj studiji faze II, u kojoj je sudjelovalo 97 bolesnika, stopa KR-a bila je izuzetno visoka (87%) s ukupnom stopom odgovora od 97%.³⁰ Trogodišnji OS iznosio je 82%, a PFS 65%. No, bolesnici stariji od 65 godina imali su lošije ishode te se ovaj protokol ne preporučuje za starije populacije. U desetogodišnjem praćenju ovih bolesnika medijan OS-a nije dosegnut, dok je PFS iznosio 4,6 godina.³¹ Ukupno je 64% bolesnika mladih od 65 godina doživjelo kraj praćenja. Prema našim saznanjima, ovo je jedini protokol u kojem nije provoden ASCT kao konsolidacija te daje usporedbe rezultate s ASCT-om premda ne postoji direktna usporedba tih dvaju modaliteta. No, postoji više faktora koji limitiraju njegovu upotrebu u svakodnevnome kliničkom okružju. Prvi je izrazita hematološka toksičnost s neutropenijom gradusa 4 između 51 i 64% ovisno o ciklusu. Nadalje, postoji i kumulativna hematološka toksičnost, odnosno trombocitopenija s porastom na 50% slučajeva gradusa 4 u posljednjem ciklusu. Liječenje protokolom R-HyperCVAD/MA ima i negativne reperkusije ako se planira konsolidacija ASCT-om jer je pokazano da smanjuje rezervu CD34-matičnih stanica i time kompromitira prikupljanje perifernih matičnih stanica.³¹ Ovaj protokol bolesnici teško podnose sa stopom odustajanja od 29%. U kohorti je nađen i povišen rizik od razvitka sekundarnih hematoloških neoplazma, odnosno u 5 se bolesnika razvio mijelodisplastični sindrom s posljedičnim letalnim ishodom. Nadalje, zbog složene sheme aplikacije citostatika i potporne njege potrebna je kontinuirana bolnička skrb te se ne preporučuje liječenje protokolom HyperCVAD/MA izvan centara bez dovoljno iskustva s intenzivnom kemoterapijom. Sva svojstva ovog protokola donekle su limitirala njegovu svakodnevnu primjenu. Drugi često provoden indukcijski protokol jest nordijski koji se sastoji od maksichop-a (više doze nego u originalnom CHOP-u), rituksimaba te alternirajućih visokih doza citarabina. Ovaj je protokol testiran u gore opisanoj studiji MCL2 s ukupnom stopom odgovora od 96% i 54,4% KR-a.²⁶ Kao povijesna kontrola služila je studija MCL1 u kojoj su ispitanici primili intenzivirani protokol CHOP praćen ASCT-om bez rituksimaba i visokih doza citarabina s ORR-om od 76% i stopom KR-a od 27%.³² Usporede li se svi ishodi studija MCL2 i MCL1, dodatak rituksimaba i visokih doza citarabina poboljšao je ishode četverogodišnjeg OS-a (81% prema 55%) i PFS-a (73% prema 37%) u ovih bolesnika, što podupire potrebu za dodatkom takvih doza citarabina u indukciji. No, moramo naglasiti da se ovaj protokol kulturalno najčešće rabi u skandinavskim zemljama, dok ostale europske zemlje preferiraju protokol CHOP-R u alternaciji s R-DHAP-om (deksametazon, cisplatin, visoke doze citarabina) na temelju pokusa Europske grupe za MCL u randomiziranome kliničkom pokusu.³³ Prva je skupina primila indukciju prema shemi R-CHOP, dok je druga, eksperimentalna skupina primila R-CHOP-R-DHAP te je, u slučaju KR-a ili PR-a, provedena konsolidacija ASCT-om. ORR među skupinama bio je sličan (95% prema 95%) s

većom stopom KR-a u eksperimentalnoj skupini (80% prema 65%). Primarni ishod studije bio je vrijeme do propasti liječenja (engl. *Time to treatment failure* – TTF). Medijan TTF-a u eksperimentalnoj skupini bio je značajno duži te je iznosio 88 mjeseci naspram 46 mjeseci u skupini CHOP-R. To se pripisalo primarno manjem broju relapsa u eksperimentalnoj skupini (40 prema 81). Sekundarni ishodi bili su trajanje remisije i OS. Bolesnici koji su zadržali ili postigli KR nakon ASCT-a u eksperimentalnoj su skupini imali značajno dužu remisiju bez obzira na sličnu stopu odgovora među skupinama (84 prema 49 mjeseci). Važnost ove studije jest u tome što je eksperimentalna skupina pokazala i značajno bolji OS, odnosno u njoj medijan nije dosegnut naspram 82 mjeseca u skupini CHOP-R. Usprkos tomu što su studije MCL2 i HyperCVAD/MA indirektno dale naslutiti da je dodatak citarabina poboljšao indukciju MCL-a, ovo je prva i jedina randomizirana studija koja je direktno pokazala prednost ove strategije i time etablirala visoke doze citarabina kao zlatni standard u mladih bolesnika.

Sukladno preporukama EBMT-a smatramo da bi induksijski protokol u bolesnika pogodnih za ASCT trebao uključivati rituksimab i visoke doze citarabina. Stoga CHOP-R nije prikladan za prvu liniju liječenja ovih bolesnika.³⁴ S obzirom na to da ne postoje kliničke studije koje bi uspoređivale različite intenzivne protokole, nemoguće je preporučiti optimalan kemoterapijski protokol. Odluka o vrsti protokola ovisi o iskustvu i preferencijama samog centra. Ako centar nema puno iskustva s intenzivnom kemoterapijom i pripadajućom suportivnom njegom, preporučujemo da se bolesnik uputi u centar s adekvatnim iskustvom.

Kako liječiti starije bolesnike s MCL-om?

Možemo li bolje od CHOP-R-a?

Većina bolesnika koji boluju od MCL-a starije je životne dobi te nisu kandidati za visokodoznu kemoterapiju. Donekadno, usprkos gore navedenim nedostacima i lošijim dugotrajnim ishodima CHOP-R je bio zlatni standard za ovu populaciju.^{28,29} S obzirom na tu činjenicu, postavilo se pitanje kako poboljšati pristup starijim bolesnicima. Prvi je način uključivao promjenu kemoterapijskog protokola. Jedan od prvih pokušaja bilo je liječenje prema shemi FCR (fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab).³⁵ U studiji na 560 starijih bolesnika randomiziranih s obzirom na tip protokola (FCR ili CHOP-R) nije pokazana razlika u ukupnoj stopi KR-a ili PR-a. No, stopa ranih progresija i toksičnosti bila je viša u FCR-skupini, što je rezultiralo lošijom stopom 4-godišnjeg OS-a od 47% naspram 62% u skupini CHOP-R, a to je dovelo do napuštanja ovog protokola u liječenju MCL-a. Drugi pokušaj liječenja ovih bolesnika jest uvođenje bendamustina, alkilirajućeg agensa povijesno upotrebljavanog u Njemačkoj 70-ih godina prošlog stoljeća, koji se pokazao uspješnim u liječenju refraktornih limfoidnih neoplazma, što je dovelo do hipoteze da je aktivan u prvoj liniji liječenja indolentnih NHL-a i MCL-a.³⁶ Prva studija Njemačke grupe za indolentne limfome uspoređivala je protokol prema shemi B-R (bendamustin, rituksimab) s CHOP-R-om na 549 bolesnika s indolentnim NHL-om od čega su ukupno 94 bolesnika bolovala od MCL-a.³⁷ U subanalizi učinkovitosti prema histologiji B-R se pokazao boljim od protokola CHOP-R s medijanom PFS-a od 35,4 mjeseca naspram 22,1 mjesec te smanjenim rizikom od progresije u iznosu od 0,49. Protokol B-R karakterizira i drugačiji profil toksičnosti. S obzirom na hematološku toksičnost, u njemu je zabi-

lježeno znatno manje leukopenija i neutropenija gradusa 3 ili 4. Od nehematoloških toksičnosti B-R-protokol ima znatno manje infektivnih komplikacija, neuropatija i mukozitisa. Bitno je da bendamustin ne djeluje na folikule dlake te nije zabilježen nijedan slučaj alopecije. Bendamustin je jedino uzrokovao više lokalnih reakcija u obliku eritema i alergijskih reakcija kože. Drugi randomizirani pokus faze III BRIGHT obuhvatio je 447 bolesnika s indolentnim NHL-om od čega 74 bolesnika s MCL-om.³⁸ U tom je pokusu ispitivana efikasnost protokola prema shemi B-R naspram R-CHOP-u ili R-CVP-u (rituksimab, ciklofosfamid, prednizon). U svim analizama stope KR-a B-R je bio bolji s najvećom razlikom u bolesnika s MCL-om (50 prema 27). Što se tiče toksičnosti B-R je također pokazao prednost s manjom stopom hematoloških neželjenih događaja, no bez razlike u stopi infekcija. Nadalje, kvaliteta života bila je znatno bolja u skupini liječenoj B-R-protokolom.³⁹ Stoga je hematološka javnost taj protokol dočekala s oduševljenjem, kao kraj ere CHOP-R-a, no regulatorne ga agencije, nažalost, nisu prepoznale.⁴⁰⁻⁴²

Usporedo s razvojem B-R-protokola postavilo se pitanje može li dodatak drugog agensa s dokazanom djelotvornošću u relapsnom MCL-u pomoći protokolu CHOP-R. Bortezomib, inhibitor proteasoma djelotvoran u relapsnom ili refraktornom MCL-u, pokazao se kao atraktivan agens u ovom okružju.⁴³ Zamjena vinkristina bortezomibom u protokolu CHOP-R dovela je do hibrida VrCAP (bortezomib, ciklofosfamid, doksorubicin, prednizon) testiranog u randomiziranome kliničkom pokusu faze III na 487 bolesnika koji nisu kandidati za ASCT.⁴⁴ U skupini liječenoj VrCAP-hibridom medijan PFS-a iznosio je 24,7 mjeseci naspram 14,4 mjeseca u skupini CHOP-R, što je poboljšanje od 59%. No, dodatak bortezomiba rezultirao je povećanom hematološkom toksičnošću, primarno trombocitopenijom te je 23% bolesnika tijekom liječenja u jednom trenutku primilo transfuziju trombocita. Zahvaljujući ovim rezultatima, bortezomib je registriran za liječenje MCL-a u prvoj liniji terapije u Europi.⁴⁵

S obzirom na to da moderna hematologija teži početku ere bez klasične kemoterapije, ovakav je pristup iskušan i u MCL-u. Na temelju različitih kliničkih pokusa imunomodulator lenalidomid se pokazao aktivnim u relapsnom MCL-u te je u kombinaciji s rituksimabom (engl. *Revlimide Rituximab* – R²) ispitivan u prvoj liniji liječenja na 38 bolesnika.^{46,47} ORR je iznosio 87% sa 61% KR-a. Odgovor je bio dugotrajan s procijenjenom stopom dvogodišnjeg PFS-a od 85%. R²-protokol pokazao je izuzetnu aktivnost u prvoj liniji liječenja, no zbog malog broja ispitanika i nedostatka kontrolne skupine potreban je randomiziran klinički pokus faze III kako bi se odredilo njegovo mjesto u prvoj liniji liječenja MCL-a.

S analogijom produblivanja odgovora i sprečavanja relapsa strategijom održavanja rituksimabom nakon induksijske imunokemoterapije u folikularnom limfomu, postavilo se pitanje može li ta strategija poboljšati učinak liječenja u MCL-u.^{35,48} U studiji Kluijn-Nelemans i sur. koja je ispitivala protokole FCR i CHOP-R provedena je sekundarna randomizacija na 316 bolesnika s obzirom na održavanje rituksimabom svaka dva mjeseca ili interferonom α . Četverogodišnja stopa PFS-a u skupini s rituksimabom iznosila je 57% naspram samo 34% u skupini s interferonom α . U analizi OS-a svih bolesnika nije bilo razlike s obzirom na skupinu, no u subanalizi s obzirom na indukciju, bolesnici liječeni CHOP-R-om imali su značajno bolju 4-godišnju stopu OS-a u skupini s rituksimabom (87% prema 63%). Bitno je da razlike ni u PFS-u ni u OS-u, s obzirom na grupu održava-

vanja, nisu bile značajne u FCR-skupini, što pokazuje da učinak održavanja ovisi i o specifičnom protokolu upotrijebljenom u indukciji.

Sve navedene studije prikazane su u tablici 2.

Postoji li zlatni standard u liječenju starijih osoba s MCL-om 2016. godine?

Unatrag 10 godina svjedoci smo napretka liječenja starijih bolesnika s MCL-om, no postavlja se pitanje možemo li sa sigurnošću reći da postoji zlatni standard u prvoj liniji liječenja ovog limfoma. B-R-protokol pokazao se učinkovitim u produžavanju PFS-a te većoj stopi ukupnog odgovora.^{37,38} No, ta razlika u PFS-u nije se translirala u bolji OS. Jedan od ključnih razloga leži u dizajnu studije Njemačke grupe za indolentne limfome koji je dopuštao da bolesnici koji su progredirali pod protokolom CHOP-R prime reindukciju s B-R-protokolom. Takav ukrižen (crossover) dizajn studije onemogućio je da se dugotrajnim praćenjem ustanovi postoji li razlika u OS-u. Autori studije BRIGHT objavili su primarni ishod, odnosno stopu KR-a, u čijoj je analizi razlika u KR-u bila najviše izražena u MCL-u te je potrebno pričekati objavu sekundarnih ishoda kao što su OS i PFS. Nadalje, obje studije s obzirom na usredotočenost na indolentne limfome imale su relativno malen broj ispitanika s MCL-om (tablica 2.). Upotreba bendamustina primamljiva je i zbog niskog profila toksičnosti (izostanak alopecije, manja hematološka toksičnost, manja incidencija infekcija) te podnošljivosti bolesnika.³⁹ No, upotrebu bendamustina limitira činjenica da nije registriran za liječenje indolentnih NHL-a i MCL-a na razini Europske unije. U tijeku je studija koja će uspoređivati protokol B-R u kombinaciji s ibrutinibom u starijih osoba. Ona bi mogla dati odgovor o poziciji bendamustina u liječenju MCL-a.⁴⁹ S druge strane, hibrid VrCAP pokazao se boljim od protokola CHOP-R zbog dužeg PFS-a na velikom broju bolesnika (N = 487), no nakon medijana praćenja od 40 mjeseci razlika u OS-u nije bila značajna.⁴⁴ Nadalje, dodatak bortezomiba izaziva veću toksičnost (trombocitopenija, neutropenija, febrilna neutropenija, pneumonija), što može limitirati njegovu upotrebu u starijih bolesnika. Prema našim saznanjima, jedini protokol koji je pokazao prednost u OS-u jest CHOP-R naspram FCR-u s održavanjem rituksimabom koje se pokazalo ključnim za produblivanje i zadržavanje odgovora.³⁵ Bitno je da

CHOP-R s održavanjem nije uspoređen ni s jednim od novijih protokola. Nadalje, zbog dizajna studije, gdje su bolesnici primali rituksimab do progresije bolesti, za razliku od folikularnog limfoma, ostaje nepoznato koja je optimalna dužina održavanja. S druge strane, upitna je aplikacija ove strategije u kontekstu protokola B-R i VrCAP. Zaključno, odluka o izboru prve linije liječenja MCL-a u starijih osoba mora se donijeti u skladu s preferencijama centra, liječnika i bolesnika jer trenutno ne postoji zlatni standard za razliku od mladih bolesnika u ovom okružju.

Liječenje relapsnog MCL-a

Prema gore navedenim podacima, MCL je bolest neizlječiva konvencionalnim metodama izuzev alogeničnu transplantaciju matičnih stanica koja je karakterizirana visokom stopom relapsa i mortaliteta.⁵⁰ Nadalje, velika većina bolesnika s MCL-om u jednom će trenutku relabirati. Moderni pristup u ovom okružju možemo podijeliti na dva smjera: konvencionalna kemoterapija ili specifični inhibitori limfomogeneze.

Uloga kemoterapije u relapsnom MCL-u

Jedna od prvih randomiziranih studija u ovom okružju ispitala je dodatak rituksimaba protokolu FCM (fludarabin, ciklofosfamid, mitoksantron) (prva randomizacija) s posljedičnim održavanjem rituksimabom na 195 bolesnika s relapsnim folikularnim limfomom i MCL-om (N = 56).⁵¹ Prva je randomizacija zaustavljena zbog visokog ORR-a R-FCM-a (58%), no dodatak rituksimaba nije bio statistički značajan u histologiji MCL-a. Nadalje, trajanje odgovora u skupini održavanja bilo je duže za MCL, no ta je razlika klinički minorna (14 prema 12 mjeseci), što ide u prilog hipotezi da kemoterapija temeljena na fludarabinu nije pogodna za MCL.

Bendamustin se također nametnuo kao atraktivna opcija u ovom okružju zbog izostanka rezistencije u bolesnika koji su prije primili neki od alkilirajućih agenasa (doksorubicin u CHOP-u). Klinički pokus faze II ispitivao je B-R-protokol na 45 bolesnika.⁵² ORR je iznosio 82% s 40% KR-a te trajanjem odgovora od 18,9 mjeseci. Jednogodišnja stopa PFS-a bila je 67% s procijenjenom trogodišnjom stopom OS-a od 55%. S obzirom na aktivnost citarabina u mladih osoba s

Tablica 2. Odabrane studije prve linije liječenja starijih bolesnika s MCL-om
Table 2. Selected studies on first line regimens in elderly patients suffering from MCL

Studija / Study	Protokoli / Regimens	N ispitanika / N of examinees	Ishodi / Outcome	Rezultat / Results
Lenz i sur./et al. ²⁹	CHOP-R/CHOP	122	ORR	94% prema/vs. 75%*
Kluin-Nelemans i sur./et al. ³⁵	CHOP-R/FCR	532	KR 4-godišnji OS / CR 4-year OS	40% prema/vs. 36%*** 62% prema/vs. 47%
Friedberg i sur./et al. ³⁷	R-B/CHOP-R	94	PFS	35,4 prema/vs. 22,1 mjesec/month
Flinn i sur./et al. ³⁸	R-B/CHOP-R/CVP-R	74	KR / CR	50% prema/vs. 27%
Robak i sur./et al. ⁴⁴	VrCAP/CHOP-R	487	PFS	24,7 prema/vs. 14,4 mjeseca/months
Ruan i sur./et al. ⁴⁷	R ²	38	ORR	87%
Kluin-Nelemans i sur./et al. ³⁵	Održavanje rituksimabom prema održavanju interferonom α / Rituximab maintenance vs. interferon α maintenance	532	4-godišnji PFS / 4-year PFS	57% prema/vs. 47%***

* u navedenoj studiji nije bilo razlika u dugoročnim ishodima između grupa / no difference in long-term outcomes

** statistički neznačajno / statistically insignificant

*** u subanalizi terapija održavanja rituksimabom imala je bolje ishode samo u skupini CHOP-R / maintenance with rituximab yielded better PFS only in group of patients receiving CHOP-R as induction regimen

Tablica 3. Odabrani kemoterapijski protokoli u relapsnom MCL-u
Table 3. Selected chemotherapy based regimens in relapsed MCL

Studija Study	Protokoli Regimens	N ispitanika N of examinees	Ishodi Outcome	Rezultat Results
Forstpointner i sur./et al. ⁵¹	FCM-R/FCM+R održavanje/ opservacija / FCM-R/FCM+R maintenance/ observation	56	ORR Trajanje odgovora / Response duration	58% prema/vs. 46%* 14 prema 12 mjeseci /14 vs. 12 months
Czuczman i sur./et al. ⁵²	R-B	45	ORR Jednodišnji PFS / One year PFS	82% 67%
Visco i sur./et al. ⁵³	R-BAC	40 (20 R/R)	ORR Dvodišnji PFS / Two year PFS	80% 87%

* statistički neznačajna razlika/statistically insignificant

MCL-om, nametnulo se pitanje može li se B-R-protokol poboljšati. U studiji faze I/II Visca i sur. na 40 bolesnika, od kojih je 20 bilo s relapsnim MCL-om, nepogodnih za visokoznu terapiju prema protokolu R-B, određena je doza podnošljivosti citarabina od 800 mg/m².⁵³ ORR je iznosio 80% s 2-godišnjim PFS-om od 87%. U usporedbi s protokolom B-R efikasnost R-BAC-a (kombinacija rituksimaba, bendamustina i citarabina) veća je u pogledu stope KR-a i duljeg PFS-a uz cijenu veće toksičnosti (trombocitopenije, neutropenije, transfuzije trombocita). Na temelju ove studije pokrenuta je studija Talijanske grupe za limfome koja će istraživati dodatak citarabina u nižoj dozi (500 mg/m²) R-B-protokolu u starijih bolesnika s neliječenim MCL-om.⁵⁴

Sažetak navedenih studija nalazi se u tablici 3.

Uloga bioloških lijekova u liječenju relapsnog MCL-a

mTOR-inhibitori

Na temelju pretkliničkih dokaza o ulozi mTOR-signalnog puta u patogenezi MCL-a mTOR-inhibitori everolimus i temsirolimus, najčešće upotrebljavani u transplantaciji solidnih organa, mogući su atraktivni agensi.⁵⁵ Jedina randomizirana klinička studija faze III u ovom okružju uspoređivala je na 152 bolesnika dva protokola davanja temsirolimusa (visoke doze i niske doze), dok je kontrolna skupina liječena prema izboru ispitivača.⁵⁶ PFS za skupinu liječenu visokim dozama bio je značajno duži u usporedbi s kontrolnom skupinom (4,8 mjeseci prema 1,9 mjeseci), dok je postojao trend prema značajnosti u skupini liječenoj niskim dozama (3,4 mjeseca). U analizi toksičnosti značajna nuspojava temsirolimusa jest trombocitopenija bez znatnih krvarenja. Premda je PFS za ovu populaciju malen ili klinički beznačajan, bitno je da je studija uključivala bolesnike koji su prije bili liječeni multiplim terapijama (medijan 3) od čega 32% ASCT-om. Na temelju ove studije temsirolimus je odobrila Europska agencija za lijekove.⁵⁷ S druge strane, everolimus se pokazao manje aktivnim u ovom okružju s ORR-om od 32% i samo 2% KR-a.⁵⁸ Zaključno, everolimus i temsirolimus kao monoterapija pokazuju aktivnost u relapsnom MCL-u, no zbog kratkog trajanja odgovora i niske stope ukupnog odgovora njihova upotreba leži u mogućim kombinacijama. Klinička istraživanja u tijeku,

Tablica 4. Odabrane studije s biološkim lijekovima u relapsnom MCL-u
Table 4. Selected "chemo-free" regimens in relapsed MCL

Studija Study	Lijek Drug	N ispitanika N of examinees	Ishodi Outcome	Rezultat Results
Hess i sur./et al. ⁵⁵	Temsirolimus Izbor ispitivača /Investigator choice	152	Medijan PFS-a / Medijan PFS	4,8 prema 1,9 mjeseci /4,8 vs. 1.9 months
Fisher i sur./et al. ⁶⁰	Bortezomib*	155	ORR Trajanje odgovora / Response duration	33% 9,2 mjeseca /months
Goy i sur./et al. ⁶⁴	Lenalidomid /Lenalidomide*	134	ORR Trajanje odgovora / Response duration	22% 16,6 mjeseci /months
Trněný i sur./et al. ⁶⁵	Lenalidomid /Lenalidomide* Izbor ispitivača /Investigator choice	254	ORR PFS	40% prema/vs. 11% 9,1 prema /vs. 5,7 mjeseci /months
Wang i sur./et al. ⁶⁹	Ibrutinib	111	ORR PFS	68% 17,5 mjeseci /months
Wang i sur./et al. ⁷⁰	Ibrutinib	111	Dvodišnji PFS / Two year PFS Dvodišnji OS / Two year OS	31% 47%

* navedeni lijekovi nisu odobreni u Europskoj uniji/not approved for MCL by EMA

poput dodatka temsirolimusa protokolu B-R, pozicionirat će mTOR-inhibitore u liječenju relapsnog MCL-a.⁵⁹

Inhibitori proteasoma

Bortezomib, inhibitor proteasoma najčešće upotrebljavan u liječenju multiplog mijeloma, atraktivan je lijek u liječenju relapsnog MCL-a. Studija PINNACLE uključila je 155 bolesnika s relapsnim ili refraktornim MCL-om s medijanom prijašnje terapije u iznosu od 1.⁶⁰ ORR je bio 33% s 8% KR-a te trajanjem odgovora od 9,2 mjeseca za cijelu skupinu. Nakon 13,4 mjeseca praćenja medijan OS-a nije dosegnut. Pri dugotrajnom praćenju od 26,4 mjeseca medijan OS-a iznosio je 35,4 mjeseca za cijelu skupinu.⁶¹ Bitno je da su u bolesnika koji su postigli KR, ishodi bili puno bolji s trajanjem odgovora čiji medijan nije dosegnut. Na temelju ovih podataka američka Agencija za hranu i lijekove odobrila je bortezomib za liječenje bolesnika s MCL-om koji su primili barem jednu terapiju.⁶² Ipak, u Europskoj uniji bortezomib za ovu indikaciju nije odobren.

Imunomodulatori

Lenalidomid je imunomodulator koji u MCL-u potiče antitumorsku aktivnost NK i T-stanica, premda njegov mehanizam djelovanja nije potpuno istražen.⁶³ Na temelju kliničke aktivnosti na manjem broju bolesnika pivotalna studija EMERGE uključila je 134 visokopretretirana bolesnika (medijan prijašnjih terapija 4) koji su refraktorni na bortezomib.⁶⁴ Lenalidomid je apliciran do progresije bolesti ili nepodnošljivosti terapije. ORR je iznosio 22% s trajanjem odgovora od 16,6 mjeseci te PFS-om od 4 mjeseca. Toksični

nost je bila blaga s primarno izraženim hematološkim nuspojavama, odnosno mijelosupresijom. Još veći dokaz o učinku lenalidomida nalazi se u studiji provedenoj na 254 bolesnika s relapsnim MCL-om koji nisu kandidati za visokodoznu terapiju.⁶⁵ Nakon randomizacije 2 : 1 prva je skupina liječena lenalidomidom, dok je druga skupina liječena prema izboru istraživača. Ukupna stopa odgovora u lenalidomidskoj skupini bila je 40% naspram samo 11% u drugoj skupini. Medijan PFS-a također je bio značajno duži u lenalidomidskoj skupini (9,1 prema 5,7 mjeseci). Bitno je da upotreba bortezumiba nije bila dopuštena pa trenutačno ne postoje podaci koji bi govorili u prilog jednom od ta dva lijeka. Na temelju ovih dokaza lenalidomid je odobren u Sjedinjenim Američkim Državama za relapsni MCL koji je liječen s dvije prethodne terapije.⁶⁶ Na osnovi ohrabrujućih podataka o R²-protokolu, on je testiran u studiji faze I/II na 44 bolesnika.⁶⁷ Stopa odgovora bila je visoka, odnosno iznosila je 57% s trajanjem odgovora od 18,9 mjeseci. Medijan PFS-a iznosio je 11,1 mjesec s medijanom OS-a od 24,3 mjeseca. S obzirom na strukturu studije, nemoguće je pozicionirati ovaj protokol u liječenje relapsnog MCL-a, odnosno potrebna su opsežnija istraživanja.

Inhibitori BCR-puta

Na temelju pretkliničke i kliničke aktivnosti u B-limfoidnim neoplazmama ibrutinib, oralni inhibitor Brutonove kinaze opcija je u liječenju relapsnog ili refraktornog MCL-a.⁶⁸ Pivotalna studija uključila je 111 pretretiranih bolesnika (medijan 3) koji su liječeni ibrutinibom do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.⁶⁹ ORR je bio 68% s 21% KR-a. Odgovor je trajao 17,5 mjeseci s medijanom PFS-a od 17,5 mjeseci. U daljnjoj analizi bolesnici su randomizirani s obzirom na prethodno liječenje bortezumibom te nije bilo statistički značajne razlike u ishodima. Nedavno je objavljena studija s dužim praćenjem u iznosu od 26,7 mjeseci.⁷⁰ Što se tiče trajanja terapije, 46% bolesnika bilo je liječeno duže od godinu dana, a 22% bolesnika duže od 2 godine. Dvogodišnji PFS iznosio je 31% s dvogodišnjim OS-om od 47%. Od profila toksičnosti moramo istaknuti fibrilaciju atrija i sklonost krvarenju, no ibrutinib je karakteriziran niskim profilom toksičnosti i zato je privlačno rješenje za ovu skupinu bolesnika. Izuzetnu efikasnost ibrutiniba u okruženju relapsnog MCL-a prepoznale su i regulatorne agencije te je on indiciran za liječenje MCL-a.^{71,72}

Biološki lijekovi ili kemoterapija u relapsnom MCL-u – što odabrati?

Svjedoci smo napretka liječenja bolesnika s relapsnim MCL-om, odnosno postoji niz opcija liječenja koje se mogu ponuditi tim bolesnicima. Kemoterapijski protokoli temeljeni na bendamustinu imaju najveću stopu odgovora, no studije su provedene na relativno malom broju bolesnika.^{52,53} Takav pristup, odnosno BAC-protokol može se ponuditi bolesniku s ECOG-om 0 – 1 koji može podnijeti toksičnost terapije.⁵³ Ibrutinib postiže ukupnu stopu odgovora sličnu kemoterapijskim protokolima sa zadovoljavajućim ishodima u pogledu OS-a i PFS-a.^{69,70} Nadalje, izuzev atrijsku fibrilaciju i krvarenje, ima nizak profil toksičnosti. Liječenje ibrutinibom moglo bi postati zlatnim standardom u ovom okruženju. Ostali biološki lijekovi (bortezumib, temsirolimus, lenalidomid) imaju malenu stopu odgovora i relativno kratko trajanje PFS-a te se mogu ponuditi bolesnicima u kasnijim linijama liječenja.^{55,60,64,65} Liječenje relapsnog MCL-a klinički je izazov te su potrebne randomizirane studije koje bi odgovorile na pitanje koji je način njegova liječenja optimalan.

Zaključak: budućnost liječenja MCL-a

Na temelju aktivnosti inhibitora BCR-puta u MCL-u žarište kliničkih istraživanja okrenulo se dodatku tih lijekova kemoterapiji, ali i liječenju bez klasičnih citostatika. Studija TRIANGLE (opisana u odjeljku *Uloga autologe transplantacije perifernih matičnih stanica*) u mlađih bi bolesnika mogla eliminirati potrebu za ASCT-OM, visokotoksičnim liječenjem.²⁷ U tijeku je i studija faze II koja ispituje održavanje ibrutinibom nakon intenzivne indukcijske terapije u mlađih bolesnika s neliječenim MCL-om.⁷³ Također, bortezumib se trenutačno ispituje kao terapija održavanja u tih bolesnika.⁷⁴ U relapsnom okruženju ispituju se kombinacije bez kemoterapije kao efikasnost bortezumiba i ibrutiniba ili lenalidomida i ibrutiniba.^{75,76} Budu li rezultati ovih studija pozitivni, možemo očekivati randomizirane pokuse koji bi uspoređivali klasičnu kemoterapiju i biološke lijekove. U tom bi slučaju liječenje MCL-a ušlo u eru bez kemoterapije. Bitno je da se ubrzano radi i na novim biološkim lijekovima kao što je akalabrutinib, potentniji inhibitor Brutonove kinaze. Budućnost liječenja MCL-a vjerojatno leži u kombinacijama bioloških lijekova, ali treba biti oprezan i naučiti da navedene kombinacije mogu biti i neprihvatljivo toksične kao što se pokazalo s idelalizibom u prvoj liniji liječenja kronične limfocitne leukemije i folikularnog limfoma.⁷⁶ U svakom slučaju rezultati različitih kliničkih studija mogli bi promijeniti način kako doživljavamo i liječimo MCL.

LITERATURA

1. *Surveillance, Epidemiology and End Results Program*. SEER Stat Fact Sheets: Non-Hodgkin Lymphoma. Dostupno na: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>. Datum pristupa: 3. 3. 2016.
2. *Novak I, Jakšić O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A*. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988–2009. *Croat Med J* 2012;53:115–23.
3. *Dotlic S, Perry AM, Petrussevska G i sur*. Classification of non-Hodgkin lymphoma in South-eastern Europe: review of 632 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Br J Haematol* 2015;171:366–72.
4. *Tiemann M, Schrader C, Klapper W i sur*. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol* 2005;131:29–38.
5. *McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S*. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159:405–26.
6. *Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J i sur*. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:133–9.
7. *Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB i sur*. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630–6.
8. *Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB i sur*. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97:586–91.
9. *Marcos-Gragera R, Allemanni C, Tereanu C i sur*. Survival of European patients diagnosed with lymphoid neoplasms in 2000–2002: results of the HAEMACARE project. *Haematologica* 2011;96:720–8.
10. *Hoster E, Rosenwald A, Berger F i sur*. 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. Epub ahead of print.
11. *Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN i sur*. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood* 2014;124:1288–95.
12. *Hoster E, Dreyling M, Klapper W i sur*. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558–65.
13. *Martin P, Chadburn A, Christos P i sur*. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1209–13.
14. *Eve HE, Furtado MV, Hamon MD, Rule SA*. Time to treatment does not influence overall survival in newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:e189–90.

15. Fernández V, Salamero O, Espinet B i sur. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010;70:1408–18.
16. Xu W, Li JY. SOX11 expression in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1962–7.
17. Hsi ED, Martin P. Indolent mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;55:761–7.
18. Ghielmini M. Is there such thing as an "indolent" Mantle Cell Lymphoma? Dostupno na: http://www.samo-workshop.ch/images/documents/arch_14/lymph14/Ghielmini%20-%201s%20there%20anything%20like%20indolent%20Mantle%20Cell%20lymphoma.pdf. Datum pristupa: 8. 3. 2016.
19. Dreyling M, Geisler C, Hermine O i sur. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014 Sep;25(Suppl 3):i183–92.
20. Aurer I, Gasparov S, Kralik M i sur. Lymphoma diagnosis and treatment – second Croatian consensus. *Liječ Vjesn* 2013;135:63–76.
21. Zelenz AD, Gordon LI, Wierda WG i sur. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) Non-Hodgkins Lymphoma. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf. Datum pristupa: 8. 3. 2016.
22. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR i sur. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol* 2003;120:793–800.
23. Dreyling M, Lenz G, Hoster E i sur. 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;105:2677–84.
24. Hoster E, Metzner B, Forstpointner R i sur. Autologous Stem Cell Transplantation and Addition of Rituximab Independently Prolong Response Duration in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2009;114:880.
25. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A i sur. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008;112:2687–93.
26. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A i sur. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol* 2012;158:355–62.
27. Dreyling M, Ferrero S. The role of targeted treatment in mantle cell lymphoma: is transplant dead or alive? *Haematologica* 2016;101:104–14.
28. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E i sur. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer* 2006;107:1014–22.
29. Lenz G, Dreyling M, Hoster E i sur. 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 untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005;23:1984–92.
30. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA i sur. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013–23.
31. Hill BT, Rybicki L, Smith S i sur. Treatment with hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone combined with cytarabine and methotrexate results in poor mobilization of peripheral blood stem cells in patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:986–93.
32. Andersen NS, Pedersen L, Elonen E i sur. Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant. *Eur J Haematol* 2003;71:73–80.
33. Hermine O, Hoster E, Walewski J i sur. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood* 2012;120:151.
34. Robinson S, Dreger P, Caballero D i sur. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2015;29:464–73.
35. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O i sur. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367:520–31.
36. Friedberg JW, Cohen P, Chen L i sur. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008 Jan;26:204–10.
37. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G i sur. 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;381:1203–10.
38. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS i sur. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944–52.
39. Burke JM, van der Jagt RH, Kahl BS i sur. Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:182–190.
40. Jacobson CA, Freedman AS. First-line treatment of indolent lymphoma: axing CHOP? *Lancet* 2013;381:1163–5.
41. Food and Drug Agency. TREANDA® (bendamustine hydrochloride) for Injection, for intravenous infusion. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/0223031bl.pdf. Datum pristupa: 11. 4. 2016.
42. European Medicine Agency. Levact – Article 29 referral – Annex I, II, III, IV. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Levact_29/WC500111589.pdf. Datum pristupa: 11. 4. 2016.
43. Vallumsetta N, Paludo J, Kapoor P. Bortezomib in mantle cell lymphoma: comparative therapeutic outcomes. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1663–74.
44. Robak T, Huang H, Jin J i sur. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372:944–53.
45. European Medicines Agency. 25. 1 2016. Velcade – EMEA/H/C/000539-II/0079. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf. Datum pristupa: 11. 4. 2016.
46. Dawar R, Hernandez-Ilizaliturri F. The emerging role of lenalidomide in the management of mantle cell lymphoma (MCL). *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:185–90.
47. Ruan J, Martin P, Shah B i sur. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835–44.
48. Salles G, Seymour JF, Offner F i sur. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:42–51.
49. Clinicaltrials.gov. A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01776840?term=ibrutinib+AND+phase+3+AND+mantle+cell+lymph>. Datum pristupa: 13. 5. 2015.
50. Vaughn JE, Sorrow ML, Storer BE i sur. Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Cancer* 2015;121:3709–16.
51. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M i sur. 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;108:4003–8.
52. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D i sur. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol* 2015;94:2025–32.
53. Visco C, Finotto S, Zambello R i sur. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013 Apr 10;31:1442–9.
54. Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. Phase II Study of Age – Adjusted Rituximab, Bendamustine, Cytarabine as Induction Therapy in Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (FIL-RBAC500). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01662050>. Datum pristupa: 18. 4. 2016.
55. Smith SM. Targeting mTOR in mantle cell lymphoma: current and future directions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:175–83.
56. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J i sur. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3822–9.

57. *European Medicine Agency*. Torisel : EPAR – Product Information. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf. Datum pristupa: 19. 4. 2016.
58. *Witzig TE, Reeder CB, LaPlant BR i sur.* A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. *Leukemia* 2011;25:341–7.
59. *Hess G.* Temsirolimus, Bendamustine and Rituximab for Relapsed Follicular Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma (BERT). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01078142?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=temsirolimus&rank=1>. Datum pristupa: 19. 4. 2015.
60. *Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS i sur.* Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4867–74.
61. *Goy A, Bernstein SH, Kahl BS i sur.* Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol* 2009;20:520–5.
62. *Food and Drug Agency.* FDA approves bortezomib (Velcade) for the treatment of patients with mantle cell lymphoma who have received at least one prior therapy. Dostupno na: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm094929.htm>. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
63. *Skarbnik AP, Smith MR.* Therapies for mantle cell lymphoma: current challenges and a brighter future. *Discov Med* 2013;15:177–87.
64. *Goy A, Sinha R, Williams ME i sur.* Single-agent lenalidomide 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;31:3688–95.
65. *Trněný M, Lamy T, Walewski J i sur.* Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016;17:319–31.
66. *Food and Drug Agency.* FDA Approves Lenalidomide. Dostupno na: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm355438.htm>. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
67. *Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N i sur.* 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.
68. *Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP i sur.* Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88–94.
69. *Wang ML, Rule S, Martin P i sur.* Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.
70. *Wang ML, Blum KA, Martin P i sur.* Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015 Aug 6;126(6):739–45.
71. *Food and Drug Agency.* Imbruvica. Dostupno na: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205552s002lbl.pdf. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
72. *European Medicines Agency.* Imbruvica : EPAR – All Authorised presentations. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Datum pristupa: 20. 4. 2015.
73. *Northwestern University.* Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242097?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=ibrutinib&rank=1>. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
74. *City of Hope Medical Center.* Bortezomib and Rituximab in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Have Previously Undergone Stem Cell Transplantation. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01267812?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=bortezomib&rank=1>. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
75. *Swiss Group for Clinical Cancer Research.* Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02356458?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=ibrutinib&rank=2>. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
76. *National Cancer Institute (NCI).* Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01955499?cond=mantle+cell+lymphoma&intr=lenalidomide&rank=31>. Datum pristupa: 21. 4. 2015.
77. *European Medicines Agency.* EMA reviews cancer medicine Zydelig. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002487.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Datum pristupa: 21. 4. 2015.

NEALKOHOLNA MASNA BOLEST JETRE – MULTISISTEMSKA BOLEST?

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – A MULTISYSTEM DISEASE?

IVANA MIKOLAŠEVIĆ, LIDIJA ORLIĆ, DAVOR ŠTIMAC, VOJKO MAVRINAC,
ANTUN FERENČIĆ, ANAMARIJA RUNDIĆ, VESNA BABIĆ, SANDRA MILIĆ*

Deskriptori: Nealkoholna masna bolest jetre – dijagnoza, komplikacije, patofiziologija; Ciroza jetre – etiologija, dijagnoza; Hepatocelularni karcinom – etiologija; Tumori jetre – etiologija; Jetra – patologija, biopsija; Tranzijentna elastografija

Sažetak. S porastom incidencije debljine i metaboličkog sindroma raste i incidencija nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD). Osim što ovi bolesnici imaju znatan rizik od progresije u terminalni stadij kronične bolesti jetre, poznato je da imaju i povećan rizik od razvoja hepatocelularnog karcinoma. S druge strane, posljednjih godina sve je veći broj publikacija koje govore u prilog tomu da NAFLD nije samo bolest ograničena na jetru, nego je udružena s nizom izvanjetrenih bolesti i stanja, a najčešće s kardiovaskularnim bolestima, kroničnom bubrežnom bolesti i šećernom bolesti tipa II. Posljedično, NAFLD je postao rastući javnozdravstveni problem. Brojni supspecijalisti,

* **Zavod za gastroenterologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (dr. sc. Ivana Mikolašević, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.; Vojko Mavrinac, dr. med.; prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.), **Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Lidija Orlić, dr. med.; Anamarija Rundić, bacc. med. tech.; Vesna Babić, bacc. med. tech.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci** (Antun Ferenčić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Mikolašević, Zavod za gastroenterologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: ivana.mikolasevic@gmail.com

Primljeno 17. studenoga 2015., prihvaćeno 20. listopada 2016.