

Received: 2006.08.23
Accepted: 2006.11.10
Published: 2006.12.29

Nowe kierunki leczenia chłoniaków nieziarniczych

New trends in non-Hodgkin's lymphoma therapy

Grzegorz Mazur¹, Tomasz Wróbel¹, Wojciech Jurczak², Aleksandra Butrym¹

¹ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Streszczenie

Chłoniaki nieziarnicze są zróżnicowaną grupą nowotworów układu limfatycznego. Choć w ostatnich latach dokonał się znaczący postęp w leczeniu tych chorób, to jednak w pewnych podtypach chłoniaków rokowanie pacjentów jest nadal złe i trudno jest osiągnąć i utrzymać remisję choroby. Stosowane już jako standard w niektórych chłoniakach przeciwciała monoklonalne, radioimmunoterapia czy autologiczne przeszczepianie komórek macierzystych coraz częściej uzupełniane są o nowe leki, których punkt uchwytu i mechanizm działania w komórce są inne niż znane dotychczas. W pracy przedstawiono przegląd leków badanych i stosowanych obecnie w terapii chłoniaków nieziarniczych.

Słowa kluczowe:

chłoniaki nieziarnicze • radioimmunoterapia • immunoterapia • inhibitor proteasomu • inhibitor deacetylazy histonowej • inhibitor mTOR • flavopiridol

Summary

Non-Hodgkin's lymphomas are a heterogeneous group of lymphoid malignancies. Although great progress in the treatment of these diseases has been made in the last years, it is still difficult to achieve and sustain remission in different lymphoma subtypes and some of patients have poor prognosis. Apart from monoclonal antibodies, radioimmunotherapy, and autologous stem cell transplantation, which are used as standard therapy for some lymphomas, new drugs with different mechanism of action are currently being tested. This article describes new methods and drugs which are used in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas.

Key words:

non-Hodgkin's lymphomas • radioimmunotherapy • immunotherapy • proteasome inhibitor • histone deacetylase inhibitor • mTOR inhibitors • flavopiridol

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9982.pdf

Word count:

6762

Tables:

6

Figures:

3

References:

109

Adres autora:

dr n. med. Grzegorz Mazur, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław; e-mail: grzegorzmaz@yahoo.com

Chłoniaki nieziarnicze (nHL – non Hodgkin's lymphomas) są grupą nowotworów układu limfatycznego, zróżnicowaną pod względem biologicznym i klinicznym, wywodzącą się z limfocytów B, T lub komórek NK (natural killers). Ostatnie lata cechuje wzrost zachorowalności na chłoniaki (o 3–4% rocznie). Klinicznie można wyróżnić chłoniaki o niskim (indolentne) oraz wysokim stopniu złośliwości (agresywne). Stosując konwencjonalną chemioterapię można uzyskać remisję u około 50–55% chorych na chłoniaki agresywne [109].

Heterogenność grupy chłoniaków jest związana ze zróżnicowaną biologią tych chorób oraz regulowanymi na poziomie molekularnym złożonymi mechanizmami dojrzewania i różnicowania limfocytów. Dotychczasowe liczne klasyfikacje chłoniaków opierały się głównie na morfologicznym aspekcie komórek nowotworowych. Zrozumienie immunologii, cytogenetyki oraz biologii molekularnej chłoniaków przyniosło znaczny postęp w poznaniu patogenetyki tych chorób, wskazując na potencjalne cele terapeutyczne i nowe strategie leczenia, które mogą wspomagać konwencjonalną terapię.

IMMUNOTERAPIA

Radioimmunoterapia (RIT)

W ciągu ostatnich kilku lat szerokie zastosowanie w leczeniu chłoniaków nieziarniczych znajdują przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko antygenom obecnym na powierzchni komórek chłoniakowych, np. anty-CD20 (rituksimab, Mabthera) lub anty-CD52 (alemtuzumab, MabCampath). Rituksimab jest nieskoniugowanym monoklonalnym przeciwciałem, które zawiera regiony stałe IgG1 (ludzkie) i rozpoznające antygen CD20 mysie regiony immunoglobuliny. Lek ten, wiążąc się z antygenem CD20 na powierzchni komórki, uruchamia mechanizmy lizy komórkowej w wyniku reakcji cytotoxyczności zależnej od przeciwciał oraz aktywacji dopełniacza. Rituksimab wykazuje działanie cytotoxyczne przez indukcję apoptozy i aktywację mechanizmów efektorowych w organizmie gospodarza. Indukcja apoptozy w komórkach docelowych jest związana z cytoplazmatycznym poziomem wapnia, mianowicie – wzrost stężenia wapnia powoduje zahamowanie cyklu komórkowego i inicjuje apoptozę. Dodatkowo, rituksimab na poziomie komórkowym obniża ekspresję niektórych białek antyapoptotycznych oraz wpływa na zwiększenie poziomu enzymów związanych z apoptozą (kaspazy 3 i 9) [18].

Antygen CD20 pełni prawdopodobnie funkcję kanału wapniowego, jest obecny na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Nie stwierdza się go na komórkach macierzystych układu krwiotwórczego, komórkach progenitorowych linii limfoidalnej B, zdrowych komórkach plazmatycznych oraz komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen CD20 występuje w 95% przypadków chłoniaków z linii B. Rituksimab jako pojedynczy czynnik wywoływał odpowiedź w 50–70% przypadków B-komórkowych chłoniaków indolentnych, ze średnim czasem trwania odpowiedzi wynoszącym rok i więcej [18]. W kombinacji z chemioterapią rituksimab indukował odpowiedź w 90–100% przypadków [20]. Brak całkowitej odpowiedzi na rituksimab mógł być związany z wieloma czynnikami: zbyt niskim

poziomem przeciwciał w surowicy, ograniczonym wiązaniem przeciwciał mającym związek z utratą ekspresji antygenów na komórkach chłoniakowych, czy też nawet z ograniczonym dostępem przeciwciał do komórek guza. Jednym ze sposobów zwiększenia skuteczności przeciwciał monoklonalnych było wykorzystanie swoistości ich miejsc wiązania antygenów do dostarczenia czynników cytotoxycznych (takich jak radioizotopy) w pobliżu komórki guza. Chłoniaki są radiowrażliwe, jednakże radioterapia z wykorzystaniem zewnętrznego źródła energii nie jest efektywna w większości przypadków, gdyż dawki promieniowania konieczne do zniszczenia komórek nowotworowych są zbyt szkodliwe dla innych tkanek. Z tego względu najczęściej jest ono wykorzystywane do leczenia chłoniaków o niskim stopniu zaawansowania, ze zlokalizowaną masą guza lub jako radioterapia paliatywna. Przeciwciała monoklonalne skoniugowane z radioizotopami stanowią postać terapii celowanej, swoistej dla komórek guza, mających na swojej powierzchni ekspresję antygenów, przeciwko którym dane przeciwciało zostało wytworzone. Promieniowanie emitowane przez izotop nie jest ograniczone do komórek z ekspresją danego antygeny, ale dotyczy również komórek sąsiednich, niemających na swojej powierzchni określonego antygeny, komórek trudno dostępnych, do których nie przyłączyło się przeciwciało monoklonalne. Jest to tzw. efekt „ognia krzyżowego” (cross fire effect), odgrywający szczególnie ważną rolę w przypadku guzów z heterogennymi antygenami na powierzchni komórek nowotworowych czy też guzów dużych lub słabo unaczynionych.

Radioimmunokoniugatami wykorzystywanymi w terapii chłoniaków B-komórkowych są: ibritumomab tiuxetan (Zevalin) – przeciwciało monoklonalne anty-CD20 skoniugowane z itrem - ^{90}Y oraz tositumomab (Bexxar) – skoniugowany z jodem ^{131}I . Itr 90 jest izotopem promieniotwórczym o energii 2,3 MeV, emitującym promieniowanie beta o zasięgu 5 mm w tkankach miękkich i okresem półtrwania 64 godziny. Dla porównania, jod ^{131}I ma dłuższy okres półtrwania oraz emituje zarówno promieniowanie beta, jak i gamma z mniejszą energią.

BADANIA KLINICZNE

Przeprowadzono wiele badań nad radioizotopami związanymi z przeciwciałami monoklonalnymi [26,61,76,89]. Do pierwszej i drugiej fazy badań włączono pacjentów z oporną lub nawrotową postacią chłoniaka grudkowego o niskim stopniu złośliwości (nawrót po co najmniej dwóch wcześniejszych cyklach chemioterapii), dodatkowo pacjentów z chłoniakami o średnim stopniu złośliwości i chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL – mantle cell lymphoma) [105]. W grupie chłoniaków o niskim stopniu złośliwości 26% pacjentów osiągnęło remisję całkowitą (CR), a 56% remisję częściową (PR). W grupie chłoniaków o średnim stopniu złośliwości – 29% CR i 14% PR. W III fazie badań porównywano ^{90}Y ibritumomab tiuxetan ze standardową terapią rituksimabem (113 pacjentów z chłoniakiem grudkowym o niskim stopniu złośliwości) uzyskując odpowiedź u 86% (Zevalin) *versus* 55% (rituksimab). CR osiągnęło odpowiednio 30 i 16% pacjentów [104]. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu porównującym ^{131}I -tositumomab z nieznakowanym przeciwciałem tositumomab [24]. W grupie otrzymują-

Tabela 1. Radioimmunoterapia w agresywnych B-komórkowych chłoniakach nieziarnicznych

Temat badania	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi [%]	Piśmiennictwo
Zevalin w nawrotowych B-komórkowych chłoniakach agresywnych	Faza I/II	12	CR 33 PR 25	[32]
Zevalin w nawrotowych/opornych po chemo- i immunochemioterapii DLBCL	badanie wielośrodkowe Faza II	104	ORR 44 pierwotnie oporne na chemioterapię 55 pierwotnie oporne na chemioterapię z rituksimabem 19	[62,63]
Bexxar + BEAM + ASCT w opornych chłoniakach B-komórkowych	Faza I	23	ORR 65 CR 57	[98]
Zevalin + etopozyd + cyklofosfamid + ASCT w chłoniakach B-komórkowych	Faza I/II	31	PFS 78, odsetek z 2-letnim przeżyciem 92	[65]

DLBCL – diffuse large B cell lymphoma, CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, BEAM – karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan

cej radioimmunoterapię odpowiedź na leczenie uzyskano w 55% przypadków w porównaniu do 33% pacjentów otrzymujących przeciwciała nieznakowane (CR – 17 i 8% odpowiednio). W fazie I/II badania przeprowadzonego przez Gordona i wsp. [32] zastosowano Zevalin u 12 chorych na chłoniaki agresywne, wcześniej leczonych średnio 2 schematami: ESHAP (etopozyd, cisplatyna, cytarabina, prednizon), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd). Całkowita odpowiedź (ORR – overall response rate) wynosiła 58% (33% CR i 25% PR). W średnim okresie obserwacji 35,5 miesięcy czas trwania odpowiedzi nie został osiągnięty (zakres 2,4–40 miesięcy). Średni czas do kolejnego leczenia wynosił 9,9 miesięcy. Dwoch pacjentów pozostawało w ciągłej remisji przez 60 miesięcy.

Morschhauser i wsp. przeprowadzili największe dotychczas badania Zevalinu w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B (DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma) [62,63]. Wielośrodkowym badaniem objęto 104 starszych pacjentów (mediana wieku 73 lata), którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszej linii (chemioterapia – 76 pacjentów lub chemioterapia plus przeciwciała monoklonalne – 28 pacjentów) lub doszło u nich do nawrotu. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 44%. Zevalin indukował odpowiedź w 52% przypadków pacjentów z chłoniakami pierwotnie opornymi na chemioterapię. Dobrą odpowiedź (45%) obserwowano także w grupie pacjentów, u których nawrót choroby nastąpił po okresie dłuższym niż rok. Z kolei niższy odsetek odpowiedzi (19%) obserwowano w przypadku pacjentów, którzy pierwotnie nie odpowiedzieli na leczenie pierwszej linii w postaci chemioterapii z rituksimabem. Średni okres obserwacji po leczeniu wynosił 18 miesięcy i u prawie 40% pacjentów obserwowano trwałą odpowiedź. Średnie całkowite przeżycie wynosiło 22 miesiące wśród chorych z nawrotem po pierwszej chemioterapii, a u chorych z nawrotem po chemioterapii z rituksimabem nie określono całkowitego przeżycia. Średni czas do wystąpienia progresji (PFS – progression free survival) wśród pacjentów pierwotnie opornych na leczenie wynosił 5,9 miesięcy, w porównaniu z pacjentami, u któ-

rych początkowa remisja trwała poniżej roku – 2,3 miesiąca, natomiast u pacjentów z pierwotną remisją powyżej roku PFS wynosił 6,2 miesiące. Wśród pacjentów wcześniej leczonych rituksimabem wyniki były gorsze: ORR – 19%, średni PFS – 1,6 miesięcy i średni czas przeżycia – 4,5 miesiąca. Najczęstsze obserwowane działania niepożądane to neutropenia i małopłytkowość. Badanie potwierdziło dobrą tolerancję i bezpieczeństwo RIT wśród starszych pacjentów.

Obecnie badania skupiają się nad zastosowaniem RIT w konsolidacji pierwszej remisji u pacjentów z DLBCL. W fazie II badań prowadzonych przez South-West Oncology Group (SWOG) pacjenci z DLBCL otrzymują standardową chemioterapię 3 cyklami CHOP, następnie naświetlania na obszar zajęty chorobą, a po nich konsolidację ⁹⁰Y ibritumomabem. W badaniu pilotowym starszych pacjentów z DLBCL wcześniej nieleczonych, SWOG stosuje 6 cykli CHOP plus rituksimab, następnie 2 cykle samego CHOP, a po nich ¹³¹I tositumomab.

W doniesieniu Jurczaka i wsp. [41] opisano wyniki podawania Zevalinu jako konsolidacji remisji u pacjentów po standardowej chemioterapii FCM (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron), którzy nie mogli zostać poddani autotransplantacji. Do badania włączono 18 chorych na MCL, którzy otrzymali 3–6 cykli FCM z/lub bez rituksimabu. U chorych, którzy osiągnęli CR lub PR po chemioterapii (łącznie 15 chorych) zastosowano Zevalin. Trzynastu pacjentów osiągnęło CR (12 z 13 pacjentów osiągnęło CR po PR uzyskanej po samej chemioterapii).

Wobec dobrze udowodnionej radiowrażliwości chłoniaków oraz wykorzystywania naświetlania całego ciała (TBI – total body irradiation) jako komponenty dużej dawki chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek hematopoetycznych (ASCT – autologous stem cell transplantation), zastosowano RIT jako pojedynczy czynnik lub w połączeniu z dużą dawką chemioterapii w ASCT. W badaniu przeprowadzonym przez Funga i wsp. u 12 starszych pacjentów zastosowano Zevalin w dawce 0,4 mg/kg m.c.

plus karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan (BEAM), a następnie ASCT [30]. Leczenie było dobrze tolerowane, a związana z przeszczepem toksyczność nie wydawała się większa niż przy samej preterapii BEAM. W czasie obserwacji trwającej 9 miesięcy tylko jeden pacjent zmarł z powodu progresji choroby, u pozostałych nie obserwowano wznowy chłoniaka. W badaniu Vose'a i wsp, którzy zastosowali ¹³¹I tositumomab plus BEAM z następczą autotransplantacją u 23 pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem B-komórkowym różnego typu, obserwowano ORR rzędu 65%, natomiast CR w 57% przypadków [98]. Toksyczność okołoprzeszczepowa była porównywalna z występującą przy schemacie BEAM bez radioimmunoterapii. Przy obserwacji trwającej 38 miesięcy odsetek chorych bez wznowy i całkowite przeżycie wynosiły odpowiednio 39 i 55%. W kolejnym badaniu I-II fazy ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan z etopozydem i cyklofosfamidem w dużych dawkach z następczym ASCT wzięło udział 31 pacjentów z różnymi typami chłoniaków B-komórkowych. Większość z nich stanowiły postaci oporne/nawrotowe, choć kilku pacjentów znajdowało się w pierwszej remisji [65]. Z obserwacji trwającej średnio 22 miesiące odsetek dwuletnich przeżyć wynosił 92%, natomiast przeżycie wolne od nawrotu – 78%.

Obecnie BMT CTN (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network) przeprowadza prospektywne randomizowane badania porównujące kombinację ¹³¹I tositumomab – BEAM z zestawem rituksimab-BEAM. Powyższe przykłady wskazują na możliwość stosowania RIT w terapii okołoprzeszczepowej, jednakże konieczne są randomizowane badania porównujące RIT i standardowe protokoły przedprzeszczepowe.

NOWE PRZECIWCIAŁA

Poza znanymi już w codziennej praktyce przeciwciałami rituksimab i alemtuzumab (anty-CD20 i anty-CD52), coraz częściej wprowadza się nowe przeciwciała, przeciwko innym determinantom antygenowym na komórkach chłoniakowych. Jednym z nich jest galiximab – przeciwciało monoklonalne anty-CD80. CD80 jest kostymulującą molekułą, odgrywającą rolę w aktywności komórek T [19]. Wykazano także jego rolę w regulacji prawidłowych i nowotworowych limfocytów B [95]. Ekspresja CD80 zachodzi przejściowo na aktywowanych komórkach B, komórkach prezentujących antygen (APCs – antygen-presenting cells) oraz komórkach B, natomiast zachodzi stale na komórkach niektórych chłoniaków niezarniczych (w tym na komórkach chłoniaka grudkowego). Galiximab jest chimerycznym przeciwciałem zbudowanym z ludzkich fragmentów stałych oraz małych fragmentów zmiennych. *In vitro* wykazano, że przeciwciało anty-CD80 hamuje proliferację komórek chłoniaków B-komórkowych, zwiększa ekspresję białek proapoptotycznych i indukuje cytotoxyczność zależną od przeciwciała [95].

Galiximab w badaniach fazy I/II u 37 pacjentów z nawrotową postacią chłoniaka grudkowego podawano w dawkach 125, 250, 375, 500 mg/m², z dobrą tolerancją [21]. U 11% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie (2 CR i 2 PR). Czas do uzyskania odpowiedzi wynosił 3, 6, 9, 12 miesięcy. U 12 pacjentów (34%) choroba ustabilizowała się. Dwóch z pacjentów, którzy odpowiedzieli na le-

czenie, pozostawało w badaniu przez 22 i 24,4 miesiące bez progresji choroby. W ostatnim doniesieniu przedstawiono próby łączonej terapii galiximabem i rituksimabem w chłoniaku grudkowym [54]. Pacjenci otrzymywali galiximab w dawce 500 mg/m² ze standardowym podaniem rituksimabu (375 mg/m² tygodniowo przez 4 tygodnie). Pacjenci oporni na rituksimab byli wykluczeni z badania. Leczenie otrzymało 64 chorych w średnim wieku 59 lat. 88% pacjentów było w III/IV stadium zaawansowania ze wskaźnikiem ryzyka FLIPI: niskim (27%), średnim (39%) i wysokim (34%). Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej przynajmniej jedną chemioterapię; 42% pacjentów nie było wcześniej leczonych rituksimabem. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia były: limfopenia (44%), leukopenia (38%), zmęczenie (38%) i dreszcze (26%). Profil toksyczności był porównywalny do stwierdzanego w monoterapii rituksimabem. Odsetek odpowiedzi wynosił 64% (17 CR, 16 CRu – remisja całkowita niepotwierdzona, 31 PR). Średni PFS wynosił 12,1 miesiące i był dłuższy od obserwowanego w leczeniu samym rituksimabem (9,4 miesiące). Wśród pacjentów nieleczonych wcześniej rituksimabem PFS wynosił 15,4 miesiące (rituksimab+galiximab) w porównaniu z pacjentami w monoterapii rituksimabem (9,4 miesiące).

Zachęcające wyniki leczenia rituksimabem w monoterapii skłoniły do podjęcia prób zastosowania innych przeciwciał. Epratuzumab jest humanizowanym przeciwciałem skierowanym przeciw determinancie antygenowej CD22, której ekspresja jest ograniczona do komórek linii B (zachodzi w cytoplazmie limfocytów pro- i pre-B oraz na powierzchni dojrzałych postaci tych komórek) i występuje w większości nHL (91–99%) wywodzących się z linii B [14]. Rola antygenu CD22 nie jest do końca poznana, prawdopodobnie jednak wchodzi on w skład kompleksu aktywnującego komórki B [85] oraz służy jako molekula adhezyjna [29]. W badaniu Otipoby'ego komórki mysie pozbawione antygeny CD22 charakteryzowała wzmożona apoptoza, co może sugerować rolę tego antygeny w przeżyciu komórek B [71]. Po związaniu do CD22 naturalnego ligandu bądź przeciwciała, CD22 ulega szybkiej internalizacji, stanowiąc sygnał stymulujący dla komórek B oraz sygnał proapoptotyczny dla nowotworowych limfocytów B [84]. Także Carnahan i wsp. wykazali, że wiązanie epratuzumabu do CD22 wywołuje internalizację tego receptora [14].

W monoterapii epratuzumab był dobrze tolerowany i wśród 40 pacjentów z FL wywołał 3 CR i 6 PR [51]. Epratuzumab zastosowany w chłoniakach agresywnych (głównie DLBCL) w dawce 120–1000 mg/m² 1 × w tyg. przez 4 tygodnie wywołał odpowiedź u 5 pacjentów (w tym 3 CR), ze średnim czasem odpowiedzi 26,3 tygodnie (średni czas do progresji – 35 tygodni) [52]. Badano również działanie epratuzumabu (360 mg/m² tygodniowo przez 4 tygodnie) w połączeniu z rituksimabem (375 mg/m² tygodniowo przez 4 tygodnie) u pacjentów z nHL (16 FL i 7DLBCL) [50]. Pacjenci otrzymali wcześniej 1–8 schematów chemioterapii, żaden nie był wcześniej leczony rituksimabem. U 10 pacjentów z FL uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (9 CR). U 4 pacjentów z DLBCL uzyskano obiektywną odpowiedź (3 CR, 1 PR). Średni czas do uzyskania odpowiedzi wynosił 57 dni. Leczenie było dobrze tolerowane, a średni czas do progresji choroby wśród pacjentów z chłoniakami indolentnymi wynosił 17,8 miesiące.

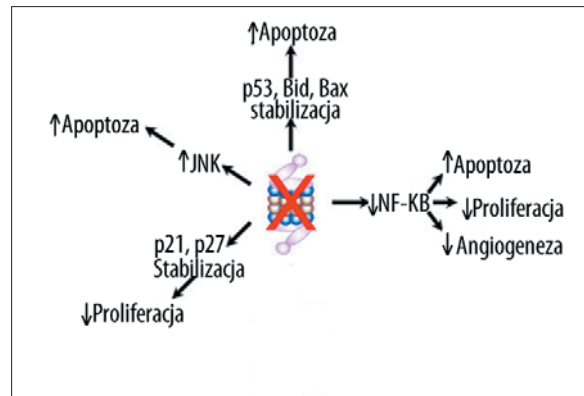
W fazie badań znajduje się kolejne przeciwciało – MT103 [5]. Jest to biswoiste przeciwciało przeciw determinantom antygenowym CD19 i CD3, które w stężeniach pikomolarnych wykazało właściwość kierowania niestymulowanych ludzkich limfocytów T przeciwko CD19+ ludzkim limfocytom B prawidłowym i chłoniakowym, co prowadzi do wywołania lizy komórek B [15]. W badaniu MT103 wzięło udział 19 pacjentów z indolentnymi nawrotowymi nHL, leczonych wcześniej średnio 4 cyklami chemo- i immunoterapii [5]. MT103 podawano we wlewie ciągłym od wyjściowej dawki 0,5 µg/m²/24 h, następnie dawkę zwiększano. Dodatkowo podawano steroidy jako leki przeciwzapalne. Deplecję krążących chłoniakowych limfocytów B obserwowano u 9 z 15 ocenianych pacjentów (z leczeniem dłuższym niż 2 tygodnie i z obecnością w krwi komórek chłoniakowych przed leczeniem). Odsetek badanych komórek zmienił się zależnie od zwiększanej dawki i zmniejszył się najbardziej (100%) przy maksymalnej dawce MT103. U 7 pacjentów obserwowano przed leczeniem nacieczenie szpiku przez komórki chłoniakowe. Po leczeniu u jednego z nich obserwowano zmniejszenie zajęcia szpiku, a u dwóch – całkowite wycofanie nacieku w szpiku kostnym. Najlepszą odpowiedź przeciwnowotworową osiągnięto u pacjentów (n=14), u których zastosowano najwyższą dawkę przeciwciała (leczenie dłuższe niż 2 tygodnie): 1CR, 2 PR, 1 mniejsza odpowiedź, 7 stabilizacja choroby i 3 progresja choroby. Leczenie było dobrze tolerowane.

Choć dane dotyczące zastosowania nowych przeciwciał w terapii chłoniaków nieziarnicznych są jeszcze bardzo ograniczone, to uzyskane dotychczas wyniki wskazują na aktywność biologiczną i kliniczną badanych przeciwciał w tych chorobach i stwarzają podstawy do podjęcia kolejnych badań na większej grupie chorych. Synergistyczne działanie galiximabu to dobrze już znanym przeciwciałem (rituksimab) daje nadzieję na uzyskanie nowej, skutecznej broni w walce z chłoniakami.

INNE SPOSOBY LECZENIA: INHIBITOR PROTEASOMU – BORTEZOMIB

Proteasom jest składową wewnątrzkomórkowego szlaku ubiquityno-proteasomowego, odpowiadającego za degradację około 90% białek cytoplazmatycznych. Odgrywa on istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu komórki oraz jej odpowiedzi na chemioterapię. Ubikwitynacja białek i zależna od proteasomów ich degradacja pełni ważną rolę w regulacji cyklu komórkowego, replikacji DNA, transkrypcji, apoptozy oraz procesów wpływających na rozwój nowotworu [2]. Inhibitory proteasomów hamują procesy degradacji białek, powodując nagromadzenie białek uszkodzonych lub źle sfałdowanych, a co za tym idzie – reakcję typu szoku cieplnego i śmierć komórki.

Mechanizm działania proteasomu opiera się na zniszczeniu czynnika jądrowego NF-κB (nuclear factor kappa B) [73]. Wiadomo, że inhibitory proteasomu mogą blokować aktywację transkrypcyjnego czynnika NF-κB poprzez zahamowanie degradacji jego naturalnego inhibitora IκB (inhibitor kappa B). W prawidłowych komórkach NF-κB istnieje w postaci nieaktywnej, związanej do IκB. W komórkach nowotworowych oraz innych, stymulowanych przez cytokiny, leki czy wirusy, IκB jest fosforylowany i wiązany z ubiquityną, co prowadzi do jego degradacji i uwolnienia czynnika NF-κB. Działanie czynnika NF-κB wiąże



Ryc. 1. Wpływ zahamowania proteasomu na komórkę

się z wieloma aspektami rozrostu nowotworowego, takimi jak: wzmożona proliferacja, oporność na chemioterapię, apoptozę, zmniejszona degradacja inhibitorów kinaz zależnych od cyklu komórkowego (np. p27, p21) i wzmożona akumulacja białek proapoptotycznych w błonie mitochondrium. Wykazano, że zablokowanie proteasomu prowadzi także do akumulacji protein regulujących cykl komórkowy (w tym cyklin oraz inhibitorów kinaz cyklozależnych p21 i p27) [72].

Lim i wsp. wykazali, że w chłoniaku z komórek płaszczą (91 ze 112 przypadków) oraz w chłoniaku z dużych komórek B (12 z 19 przypadków) dochodzi do utraty ekspresji p27, w przeciwieństwie do innych typów nHL (takich jak chłoniak z małych limfocytów SLL – small lymphocytic lymphoma czy pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MZL – marginal zone lymphoma), w których ekspresja ta zostaje zachowana [55]. Wykazano korelację pomiędzy defektem p53 i p27 a przebiegiem klinicznym u pacjentów z MCL – chorzy z dwoma defektami wykazywali statystycznie krótsze przeżycie [17]. Opisane białki p21 i p27 należą do rodziny inhibitorów kinaz cyklozależnych (cdk – cykline dependent kinase) Cip/Kip, które zatrzymują cykl komórkowy na przełomie faz G1/S poprzez inaktywację kompleksu cyklina/cdk. Uważa się, że inhibitor cdk p21^{WAF/CIP1} (będący celem transkrypcyjnym p53) jest czynnikiem sprzęgającym różnicowanie komórek i zahamowanie cyklu komórkowego. Opisane białki stanowią substrat dla szlaku proteasomu, dlatego też można przypuszczać, że ingerencja w tenże szlak mogłaby spowodować akumulację białek regulatorowych (takich jak np. p27) powodujących zahamowanie cyklu komórkowego. Degradacja inhibitora cyklu komórkowego p27 odgrywa istotną rolę w przekroczeniu przez komórkę punktu G1/S cyklu, pozwalającym na syntezę DNA. Ta istotna regulacja proliferacji jest kontrolowana przez szlak ubiquitynowo-proteasomowy.

Bortezomib (Velcade®, PS-341, Janssen-Cilag) jest silnym, odwracalnym inhibitorem komponenty 26S proteasomu. Teoretyczną przesłankę do podjęcia prób zastosowania bortezomibu w niektórych typach nHL stanowią m.in. zaburzenia cytogenetyczne występujące w tych chorobach. W 50–70% przypadków MCL, w wyniku translokacji t(11;14)(q13;q32), która przenosi onkogen bcl-1 z locus 11q13 do locus ciężkiego łańcucha immunoglobulin na 14q32, dochodzi do konstytutywnej nadekspresji

cykliny D1 z następczą deregulacją cyklu komórkowego [96]. Cyklina ta wraz z cdk4 oraz cdk6 indukuje wejście komórki w fazę syntezy DNA. Defekt cykliny D1 jest dodatkowo nasilany przez utratę ważnych dla regulacji cyklu komórkowego białek p21 oraz p27. Badania przedkliniczne wskazują, że stosowanie inhibitorów proteasomu może prowadzić do akumulacji cdk-inhibitorów (np. p27) i być wystarczającym bodźcem do zahamowania cyklu komórkowego i indukcji apoptozy [68]. W 80–95% przypadków chłoniaka grudkowego obserwuje się obecność translokacji t(14;18), w wyniku której gen bcl-2 zostaje przeniesiony z chromosomu 18q21 do *locus* 14q32 łańcucha ciężkiego (IgH) immunoglobuliny, co prowadzi do nadekspresji antyapoptotycznej proteiny bcl-2 [83]. Dodatkowo w komórkach chłoniakowych ze wspomnianą aberracją dochodzi do nadekspresji czynnika jądrowego NFκB. Wykazano, że komórki wykazujące ekspresję supresora IκBα wykazują znaczną redukcję białka bcl-2, co mogłoby wskazywać na potencjalną rolę terapeutyczną inhibitora proteasomu również w chłoniaku grudkowym [83].

Udowodniono, że bortezomib *in vitro* hamuje wzrost komórek i indukuje apoptozę linii chłoniakowych pochodzących z MCL [83] i DLBCL [36], a jego działanie jest związane ze stabilizacją czynnika jądrowego NF-κB i jego zredukowanym wiązaniem do promotora [1,6]. W publikacji Perez-Galan i wsp. wskazano na nowy mechanizm indukcji apoptozy przez bortezomib w MCL poprzez generację wolnych rodników [74]. Bortezomib jest lekiem, który w nawrotowej/opornej postaci szpiczaka mnogiego pozwala na osiągnięcie odpowiedzi u 59% i dwukrotne wydłużenie mediany czasu przeżycia [91].

W badaniach bortezomibu prowadzonych przez Orłowskiego i wsp. włączono 27 pacjentów z opornymi na standardową chemioterapię nowotworami hematologicznymi: 12 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, 10 pacjentów z nHL, 4 z chłoniakiem Hodgkina i 1 z zespołem mielodysplastycznym [70]. Aktywność bortezomibu wykazano u 2 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi: u jednego z nich z nawrotowym MCL (pierwotnie leczony cyklofosfamidem, dokсорubicyną, winkrystyną i prednizonem – CHOP, autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych i radioterapią) po dwóch cyklach bortezomibu w dawce 1,38/m² osiągnięto częściową remisję. Drugi pacjent z nawrotowym chłoniakiem grudkowym (wcześniejsza terapia: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, rituksimab) również uzyskał częściową remisję (50% zmniejszenie pakietów węzłów chłonnych w śródpiersiu i jamie brzusznej). Chory zrealizował 4 z planowanych 6 cykli leczenia i pozostał w PR przez 12 miesięcy. W badaniu fazy II O'Connor i wsp. [69] u 5 z 10 pacjentów z MCL uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (50%; 1 CR, 4 PR). W kolejnym badaniu 29 pacjentów z MCL uzyskano CR w 6 przypadkach oraz PR w kolejnych 6 (całkowita odpowiedź 41%) [34]. W obu badaniach zastosowano bortezomib w dawce 1,5 mg/m², czyli dawce większej niż zalecana w leczeniu szpiczaka mnogiego (1,3 mg/m²). National Cancer Institute w Kanadzie przeprowadził badania fazy II w MCL, stosując dawkę 1,3 mg/m². Uzyskano odpowiedź na leczenie w 39% przypadków (4 PR i 5 SD) [4]. Opublikowano również wyniki badania dotyczące 65 pacjentów (35 MCL, 16 FL, 6 MZL, 5 CLL), którym podawano bortezomib w dawce 1,5 mg/m² dwa razy w tygodniu przez okres dwóch ty-

godni [66]. Odsetek odpowiedzi u wszystkich pacjentów wyniósł 52% (wśród pacjentów z MCL-60%, FL-54%). Co ciekawe, u 34% z MCL osiągnięto stabilizację choroby w czasie leczenia, mimo progresji choroby w chwili rozpoczęcia badania. Czas wolny od progresji choroby u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wynosił 18 miesięcy. W ostatnim badaniu Strauss i wsp. [94] oceniali kliniczną i laboratoryjną aktywność bortezomibu u 51 pacjentów (w tym: 24 MCL, 13 FL, 1 DLBCL, 1 chłoniak T-komórkowy, 6 z ziarnicą, 6 makroglobulinemia Waldenströma) leczonych uprzednio średnio 4 schematami chemioterapii. W badaniu pacjenci otrzymali do 8 cykli bortezomibu w dawce 1,3 mg/m² *i.v.* w dniach 1, 4, 8 i 11 w 21-dniowym cyklu. Największą aktywność kliniczną wykazano w chłoniaku z komórek płaszczka, mniejszą w chłoniaku grudkowym, potwierdzając wyniki poprzednich badań [34,66,69]. Oceniano też wpływ leczenia bortezomibem na stężenie TNF-α w surowicy pacjentów, gdyż jak wcześniej wykazano, chorzy na chłoniaki z dużym stężeniem TNF-α mają gorsze rokowanie [100]. W opisywanym badaniu bortezomib po pierwszej iniekcji nie obniżał dużego stężenia TNF-α u pacjentów z nHL. Obserwowano jednak trend do większej redukcji TNF-α po 4 cyklach leczenia u pacjentów odpowiadających na terapię niż u tych, którzy na leczenie nie odpowiedzieli (98 vs 38%). W doniesieniu Pitini i wsp. [75] opisano badania fazy II bortezomibu u 11 pacjentów (mediana wieku 60 lat): 2 SLL, 2 FL i 7 MCL. Pacjentom podawano bortezomib w dawce 1,5 mg/m² dwa razy w tygodniu, przez 2 kolejne tygodnie, następnie jednotygodniowa przerwa. U wszystkich pacjentów z SLL i FL nastąpiła progresja choroby. Wśród chorych z MCL uzyskano: 2 CR, 2 PR, w 1 przypadku stabilizację choroby. U pacjentów odpowiadających na leczenie w średnim okresie obserwacji 9,1 miesięcy nie uzyskano średniego czasu do progresji choroby.

Podjęto też próby terapii kombinowanej bortezomib-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, dokсорubicyna) w nawrotowych i opornych postaciach DLBCL. Wśród 13 pacjentów udało się uzyskać jedną częściową odpowiedź [28]. W jednym z ostatnich doniesień opisano wyniki badania drugiej fazy bortezomibu w kombinacji z rituksimabem u 74 pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym i chłoniakiem strefy brzeżnej [33]. Średni odsetek odpowiedzi wyniósł około 50% (4 CR, 5 CRu, 30 PR).

Na podstawie dotychczas prowadzonych badań zastosowania bortezomibu w chłoniakach nieziarniczych największą jego aktywność wykazano w chłoniaku z komórek płaszczka. Sugeruje to, że mechanizm, przez który zahamowanie proteasomu indukuje śmierć komórki jest inny w tej chorobie. Nadal wymaga badań rola bortezomibu w leczeniu nHL i określenie możliwości łączenia bortezomibu z innymi lekami, zwiększającymi jego skuteczność.

INHIBITORY DEACETYLAZY HISTONOWEJ

Acetylacja histonów jest potranslacyjną modyfikacją białek, mającą wpływ na chromatynę i ekspresję genów. DNA wewnątrz komórki jest nawinięte na histonowy rdzeń białkowy. Chromatyna w komórce może mieć dwojaką strukturę: zamkniętą (zbitą), nieaktywną transkrypcyjnie, drugą natomiast otwartą, aktywną transkrypcyjnie postać chroma-

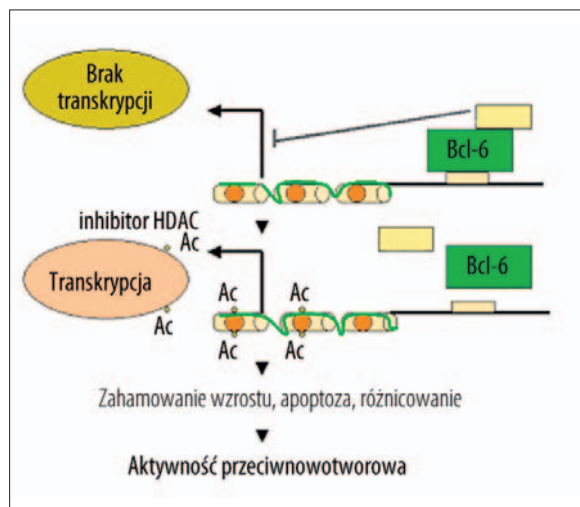
Tabela 2. Bortezomib w chłoniakach nieziarnicznych

Temat badania	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi	Piśmiennictwo
Bortezomib w nowotworach hematologicznych	faza I	27, w tym 10 z nHL	odpowiedź u 2 pacjentów z nHL	[70]
Bortezomib (1,5 mg/m ²) w nHL	faza II	10 z MCL	ORR 50% (1 CR, 4 PR)	[69]
Bortezomib (1,5 mg/m ²) w indolentnych nHL i MCL	faza II	29	ORR 41% (CR 6, PR 6)	[34]
Bortezomib (1,3 mg/m ²) w MCL	faza II	14	ORR 39% (4 PR, 5 SD)	[4]
Bortezomib (1,5 mg/m ²) w MCL, MZL, FL, CLL	badanie wieloośrodkowe faza II	65	ORR 52% (w MCL – 60%, FL – 54%)	[66]
Aktywność bortezomibu (1,3 mg/m ²) w różnych typach chłoniaków	nieokreślone	51	najwyższa aktywność w MCL i FL	[94]
Bortezomib (1,5 mg/m ²) w MCL, SLL, FL	faza II	11	odpowiedź tylko w MCL: 2 CR, 1 PR, 1SD	[75]
Bortezomib (1,3 mg/m ²) + EPOCH w DLBCL	faza I/II	13	1 PR	[26]
Bortezomib (1,3 mg/m ²) + rituksimab w indolentnych nHL	faza II	35	ORR 51% (2 CR, 2 CRu, 14 PR)	[33]
Bortezomib (1,5 mg/m ²) + rituksimab w indolentnych nHL	faza II	39	ORR 54% (2 CR, 3 CRu, 16 PR)	[33]

nHL – chłoniaki nieziarniczne, MCL- chłoniak z komórek płaszczka, MZL – chłoniak strefy brzeżnej, FL – chłoniak grudkowy, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, SLL – chłoniak z małych limfocytów DLBCL – diffuse large B cell lymphoma, CR – całkowita odpowiedź, CRu – całkowita odpowiedź niepotwierdzona, PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi, EPOCH – etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosamid, prednizon

ty. Równowaga między aktywną i nieaktywną postacią chromatyny w jądrze komórkowym jest zależna od stopnia acetylacji histonu. Stan acetylacji białek histonowych z kolei jest determinowany przez przeciwstawne działania acetylotransferaz histonowych (HAT-histone acetyltransferase) oraz deacetylaz histonowych (HDAC-histone deacetylase) [58]. HAT faworyzują otwartą strukturę chromatyny, natomiast HDAC jej kondensację. Leki hamujące aktywność HDAC pomagają zachować DNA w postaci chromatyny bardziej aktywnej transkrypcyjnie. Defekty aktywności enzymów obu grup opisano w wielu nowotworach, zarówno pochodzenia nabłonkowego, jak i z układu hematopoetycznego. Wykazano, że HDAC odgrywają rolę w transformacji nowotworowej, przez wpływ na funkcje czynników transkrypcyjnych [40]. Inhibitory aktywności HDAC należą do nowej klasy leków przeciwnowotworowych działających bardziej przez zaburzenie ekspresji genów niż wywołanie bezpośredniego efektu cytotoksycznego. Indukują one różnicowanie, zahamowanie wzrostu i/lub apoptozę komórek nowotworowych *in vitro*, a także hamują wzrost guzów u zwierząt [58]. Wydaje się, że inhibitory deacetylazy histonowej działają wybiórczo na aktywację genów odpowiadających za indukowanie różnicowania bądź hamowanie proliferacji komórek nowotworowych. Stwierdzono, że komórki prawidłowe są mało wrażliwe na działanie inhibitorów HDAC [58].

Translokacja chromosomalna obejmująca prążek 3q27, na którym jest umiejscowiony gen białka bcl-6 jest często obserwowanym zaburzeniem genetycznym w chłoniakach



Ryc. 2. Regulacja Bcl-6 przez deacetylazę histonową w chłoniakach

nieziarnicznych [107]. Obecność tego białka jest charakterystyczna dla dojrzałych limfocytów B w centrach rozrodczych. Jego ekspresja zachodzi w prawidłowej tkance limficytycznej oraz w chłoniakach wywodzących się z centrów rozrodczych, takich jak: chłoniak grudkowy (obecność opisywanej translokacji w 6–14% przypadków) i chłoniak rozlany z dużych komórek B (translokacja w 35% przypadków DLBCL). Bcl-6 jest proteiną jądrową wiążącą DNA jako represor transkrypcji. Nadekspresja tego białka jest

Tabela 3. SAHA w chłoniakach niezziarniczych

Temat badania	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi	Piśmiennictwo
SAHA w guzach litych i nowotworach hematologicznych (postać doustna i dożylna leku)	faza I	37, w tym 6 z nHL	odpowiedź u 2 pacjentów z nHL (1 CR, 1 PR)	[44, 45]
SAHA w nowotworach hematologicznych (postać doustna i dożylna leku)	faza I	35 w tym 19 z nHL	odpowiedź u 3 pacjentów z nHL (DLBCL: 1 CR, 1 PR)	[68]

SAHA – suberoylanilide hydroxamic acid, DLBCL – diffuse large B cell lymphoma, CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź

związana z brakiem różnicowania komórek B w centrach rozrodczych oraz z zahamowaniem apoptozy. Aktywacja bądź deaktywacja bcl-6 jest zależna od reakcji acetylacji lub deacetylacji tego białka, podobnie jak w przypadku chromatyny jądrowej. Na poziomie transkrypcyjnym acetylacja genu *bcl-6* negatywnie reguluje jego aktywność, poprzez zahamowanie jego transkrypcyjnej funkcji represorowej [80].

Opisany mechanizm działania mógłby sugerować możliwość zastosowania inhibitorów HDAC w chłoniakach z nadekspresją bcl-6, gdzie inhibitory HDAC promowałyby apoptozę, różnicowanie i regresję komórek guza.

Inhibitory HDAC okazały się również zdolne indukować apoptozę komórek chłoniaków B-komórkowych, w których obserwowana jest translokacja t(14;18) [27]. Działanie inhibitorów HDAC polegało w tym przypadku na negatywnej regulacji ekspresji proteiny bcl-2.

Znanych jest wiele różnych klas leków hamujących działanie HDAC. Są to m.in.: kwasy alifatyczne (fenyloaminy, kwas walproinowy), cykliczne peptydy, kwasy hydroksyaminowe (SAHA-suberoylanilide hydroxamic acid) oraz benzoamidy (MS-275, CI-994), epoksydy [93]. Wiele z nich jest aktywnych w nowotworach hematologicznych, natomiast SAHA wykazał aktywność zarówno w guzach litych, jak i w chłoniakach [45]. W mikromolarnych stężeniach SAHA indukuje różnicowanie, zahamowanie wzrostu i apoptozę ludzkich transformowanych linii komórkowych w hodowlach. Wykazano, że SAHA hamuje wzrost linii komórkowych raka prostaty [9] oraz indukuje apoptozę w transformowanych komórkach hematopoetycznych [58]. W ostatnich doniesieniach wykazano wpływ SAHA na wytwarzanie naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF – vascular endothelial growth factor) przez linie komórkowe MCL. Wiadomo, że w chłoniaku z komórek płaszczą zachodzi ekspresja VEGF, a jego podwyższony poziom wiąże się ze złym rokowaniem [77]. Heider i wsp. wykazali, że inhibitory HDAC działają antyangiogenicznie przez zmniejszenie wytwarzania VEGF przez komórki MCL oraz hamują wzrost i indukują apoptozę komórek chłoniakowych [37].

Podjęto próby podawania SAHA w zaawansowanych guzach litych oraz u pacjentów z nowotworami hematologicznymi (oporna/nawrotowa białaczka, szpiczak mnogi, indolentne i agresywne chłoniaki niezziarnicze, ziarnica złośliwa) zarówno w postaci doustnej [45] podając doustnie dawkę 75 mg/m²/dziennie przez 3 dni, jak i doustnej [44,82]. Leczenie SAHA wiązało się z wystąpieniem

przejściowej trombocytopenii, jadłowstrętu, biegunki czy zmęczenia. We wspomnianym badaniu Kelly'ego i wsp. w badaniu uczestniczyło 37 pacjentów (6 z nHL, 5 z chłoniakiem Hodgkina, 1 ze szpiczakiem mnogim, 25 z guzami litymi). Uzyskano odpowiedź u 2 pacjentów z agresywnym transformowanym chłoniakiem B, którzy osiągnęli trwałą całkowitą i częściową remisję w czasie badania. U dwóch chorych na ziarnicę złośliwą uzyskano odpowiedź na leczenie. U jednego w postaci 30% zmniejszenia rozsianych zmian w płucach, u drugiego z nawrotową postacią ziarnicy osiągnięto stabilizację choroby. Dodatkowo obserwowano działanie przeciwnowotworowe u 3 z 25 pacjentów z guzami litymi. W nowszym badaniu O'Connor i wsp. [68] wzięło udział 35 pacjentów. Wśród nich 12 pacjentów z DLBCL, 3 z chłoniakiem T-komórkowym, 2 z MCL, 2 z SLL, 12 chorych z chłoniakiem Hodgkina, 2 ze szpiczakiem mnogim i 2 z białaczką szpiczkową. Dwunastu pacjentów otrzymywało SAHA doustnie, natomiast 23 doustnie (dwóch pacjentów zdyskwalifikowano z powodu progresji choroby). W grupie pacjentów otrzymujących lek doustnie, u 7 zastosowano SAHA w dawce 300 mg/m²/dziennie przez 3 kolejne tygodnie (5 dni w tygodniu), z tygodniową przerwą. Pięciu pozostałym pacjentów otrzymało SAHA w dawce 600 mg/m²/dziennie. W grupie przyjmującej doustną postać leku, 11 pacjentów otrzymało 400 mg dziennie w dawce jednorazowej, 3 pacjentów 600 mg dziennie w dawce jednorazowej, 6 pacjentów – 200 mg dwa razy dziennie, 3 pacjentów – 400 mg dwa razy dziennie. W grupie przyjmującej lek doustnie średnia wieku wynosiła 33 lata (zakres 19–77 lat), w grupie z doustnym SAHA – 60 lat (zakres 20–81 lat). Pacjenci byli uprzednio leczeni średnio siedmioma (doustnie SAHA) i pięcioma (doustnie SAHA) schematami chemioterapii. Leczenie w obu grupach było dobrze tolerowane. Przy stosowaniu postaci doustnej częściej obserwowano trombocytopenię, neutropenię i biegunki. U pacjentów otrzymujących SAHA doustnie odpowiedź uzyskano u 3 z 5 pacjentów z chłoniakiem Hodgkina, natomiast u żadnego z nHL. W badaniu doustnej postaci leku na leczenie odpowiedział 1 z 7 pacjentów z ziarnicą, 1 pacjent z chłoniakiem T-komórkowym oraz 2 z 7 pacjentów z DLBCL. Jeden z chorych z DLBCL uzyskał CR przez 10 miesięcy, drugi – PR, utrzymaną przez 4 miesiące terapii SAHA.

Zahamowanie aktywności HDAC może wywoływać wiele działań w komórce, związanych z remodelingiem chromatyny czy wpływem na aktywność bcl-6 czy bcl-2. Inhibitory HDAC, zmieniając ekspresję niektórych genów, mogą wpływać na powstanie komórek o nowym genotypie i fenotypie, potencjalnie bardziej wrażliwych na działanie leków cytostatycznych, na które pierwotnie komórki nowotworo-

Tabela 4. Talidomid w leczeniu chłoniaków nieziarniczych

Temat badania	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi	Piśmiennictwo
Talidomid w nawrotowych nHL	faza II	18	1 CR, 3 SD	[78]
Talidomid w MCL	opis 2 przypadków	2	1 CR, 1 PR	[18]
Talidomid + rituksimab w MCL	nieokreślone	16	ORR 81% (5 CR) PFS 20,4 miesiące 3-letnie przeżycie 75%	[42]

MCL – chłoniak z komórek płaszczą, CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi, PFS – przeżycie wolne od progresji

we były odporne. Jednak mechanizm działania tej grupy leków pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Nie wiadomo dlaczego inhibitory deacetylazy histonowej działają głównie na komórki nowotworowe i są bardziej selektywne wobec niektórych typów nowotworów, a nie działają na komórki prawidłowe organizmu. Przeprowadzane w dalszym ciągu badania dotyczące inhibitorów HDAC z pewnością pozwolą na lepsze poznanie tej grupy leków.

TALIDOMID

Talidomid, pierwotnie stosowany jako środek uspokajający, został na nowo odkryty jako lek aktywny w szpiczaku mnogim [106]. Talidomid jest mieszaniną racemiczną, której izomery stanowią pochodne kwasu l- (izomer S) i d- (izomer R) glutaminowego [48]. Talidomid jest czynnikiem immunomodulującym, którego dokładny mechanizm działania w nowotworach nie jest do końca wyjaśniony. Wiadomo, że wykazuje on działanie antyangiogenne, poprzez zmniejszenie wytwarzania VEGF i czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF – basic fibroblastic growth factor). Talidomid hamuje wytwarzanie TNF- α (nasilając degradację mRNA TNF- α), a także wpływa na wytwarzanie innych cytokin, interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 12 (IL-12), nasila syntezę interleukiny 2 (IL-2). Talidomid działa bezpośrednio na limfocyty T, stymulując proliferację limfocytów T cytotoksycznych oraz zmniejsza stosunek krążących limfocytów T CD4+ do CD8+. Talidomid indukuje wytwarzanie cytokin przez limfocyty Th2, a hamuje wytwarzanie cytokin przez komórki Th1 [59]. Hamuje chemotaksję neutrofilii i zmienia ekspresję receptorów integrynowych na leukocytach. Przeciwnowotworowe działanie talidomidu może być także związane z jego wpływem na aktywność komórek NK [23]. Innym sugerowanym mechanizmem działania jest hamowanie aktywności czynnika NF- κ B, poprzez blokowanie kinazy I- κ B oraz enzymów cyklooksygenazy 1 i 2 [43].

W badaniu fazy II talidomidu u pacjentów z nawrotowym nHL: 3 SLL, 3 FL, 6 DLBCL, 2 MCL, 1 chłoniak MALT (mucosa associated lymphoid tissue), 1 chłoniak z obwodowych komórek T i chłoniakiem Hodgkina (2) stosowano talidomid początkowo w dawce 200 mg dziennie [78]. Dawkę zwiększono o 200 mg co 2 tygodnie do maksymalnej 800 mg. Średni wiek pacjentów wynosił 66 lat (zakres 30–78 lat). Pacjenci uprzednio leżeni byli średnio 5 kursami chemioterapii. W badanej grupie 1 pacjent osiągnął całkowitą remisję, a u 3 uzyskano stabilizację choroby.

Damaj i wsp. [22] opublikowali opis dwóch pacjentów z nawrotowym MCL, u których uzyskano częściową od-

powieź po leczeniu talidomidem. Pierwszy 70-letni chory, leczony uprzednio: 4 cyklami CHOP, 1 cyklem DHAP, konsolidacją ASCT z kondycjonowaniem melfalanem, cytarabiną i TBI, po kolejnej wznowie cytarabiną z etopozydem, fludarabiną i rituksimabem. Leczenie wiktane było głęboką pancytopenią (4 stopień wg WHO), dyskwalifikującą go od jakiegokolwiek dodatkowej chemioterapii z postępującą limfadenopatią. U chorego rozpoczęto leczenie talidomidem początkowo w dawce 200 mg/dziennie, następnie sukcesywnie zwiększanej o 100 mg/dziennie co 2 tygodnie do maksymalnej dawki 500 mg/dziennie. W ciągu 2 miesięcy pacjent stał się niezależny od transfuzji, w ciągu 4 miesięcy uzyskano 50% redukcję węzłów chłonnych z całkowitym zniknięciem atypowych limfocytów we krwi obwodowej. Przez kolejny rok, stosując dawkę 300 mg/dziennie, utrzymywano remisję. Po redukcji do 200 mg/dziennie (przez 2 tygodnie w miesiącu), po 4 miesiącach doszło do progresji choroby. Pacjentowi włączono talidomid (200 mg/dziennie) z 3 kursami deksametazonu miesięcznie (40 mg/dziennie przez 4 dni). Pacjent utrzymał częściową remisję przez 19 miesięcy od rozpoczęcia terapii talidomidem. Drugi pacjent (56 lat, leczony: 4 \times CHOP, 3 \times DHAP plus rituksimab, ASCT z TBI), po 2 latach od przeszczepu – wznowa. Zastosowano talidomid w dawce 100 mg/dziennie, początkowo z deksametazonem (5 miesięcy), następnie w monoterapii. Po miesiącu uzyskano częściową remisję, która utrzymywała się przez 10 miesięcy obserwacji.

W pracy Kaufmanna i wsp. badano połączenie rituksimabu (375 mg/m² i.v. tygodniowo, 4 tygodnie) oraz talidomidu (200 mg po dziennie, z dawką wzrastającą do 400 mg dnia 15) [42]. U 13 pacjentów (81%) uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (5 CR – 31%). Średni okres przeżycia bez progresji choroby wynosił 20,4 miesiące, a 3-letnie przeżycie osiągnęło 75% pacjentów. PFS osiągnięty w tym badaniu był dłuższy niż osiągnięty za pomocą pierwotnie stosowanej chemioterapii. Ponadto leczenie było dobrze tolerowane; zanotowano 2 przypadki zakrzepów żylnych oraz jeden przypadek neutropenii.

W oparciu o przeciwnowotworowe działanie talidomidu, skupiono się na badaniu innych molekuł strukturalnie jemu podobnych, a funkcjonalnie odmiennych. Te nowe substancje, znane jako ImiDs (immunomodulatory derivatives), są dostępne w postaci doustnej i mają duży profil bezpieczeństwa. Jednym z nich jest lenalidomid (Revlimid), obecnie oceniany w fazie I/II szpiczaka mnogiego [91]. Typowe działanie toksyczne, obserwowane przy terapii talidomidem (sedacja, zakrzepy żyłne, zaparcia, neuropatie) są znacznie

zredukowane w przypadku lenalidomidu [79]. Badano także działanie lenalidomidu w połączeniu z konwencjonalnymi chemioterapeutykami na linie komórkowe chłoniaka Burkitta (Namalwa CSN.70) [31]. Nie wykazano addycyjnego działania antyproliferacyjnego lenalidomidu z większością badanych leków (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metotretksat, cytarabina, ifosfamid, karmustyna). Jedynie w przypadku etopozydu i prednizonu w połączeniu z lenalidomidem obserwowano nieznacznie zwiększone działanie addycyjne. Rozpoczęto badania nad skutecznością lenalidomidu w kombinacji z rituksimabem na liniach komórkowych agresywnych chłoniaków [38].

Dane na temat talidomidu w chłoniakach niezziarniczych (w porównaniu do szpiczaka mnogiego) są nadal znacznie ograniczone, jednak aktywność tego leku, wykazana w kilku przypadkach chłoniaków (MCL, chłoniak MALT) stwarza podstawy do rozważenia możliwości dalszych badań w tej grupie chorób.

INHIBITORY mTOR

Kinaza serynowo-treoninowa mTOR (mammalian target of rapamycin), to istotny element w szlaku fosfoinozytolo-3 kinazy (PI3K)/Akt, odgrywającym ważną rolę w negatywnej regulacji translacji białek niezbędnych do przejścia z fazy G1 do S cyklu komórkowego. Aktywacja tych kinaz prowadzi do proliferacji zarówno limfocytów T jak i B. Wykazano, że wzmożona aktywność PI3K indukuje powstanie T-komórkowej choroby limfoproliferacyjnej, która prowadzi do wczesnego rozwoju chłoniaków T-komórkowych [12,87]. Konstitutywna aktywacja szlaku Akt została opisana w wielu liniach komórkowych, w tym także w szpiczaku mnogim. Przypuszcza się, że indukcja apoptozy w liniach komórkowych chłoniaków z komórek B poprzez przeciwciała anti-IgM i anti-IgD zachodzi w wyniku hamującego działania szlaku PI3K [7]. Z kolei w DLBCL apoptoza indukowana jest przez zahamowanie szlaku [92]. Wendel i wsp., wykorzystując model chłoniaka B-komórkowego u myszy, wykazali, że aktywacja Akt promowała rozwój chłoniaka przez upośledzenie apoptozy komórek chłoniakowych [101]. W niedawnym badaniu Rudeliusa i wsp. [81] wykazano, że szlak PI3K/Akt jest konstitutywnie aktywowany w MCL, zwłaszcza w jego postaci blastycznej. Badania przedkliniczne wykazały, że inhibitory mTOR skutecznie blokują wzrost i proliferację limfocytów i nowotworowych linii komórkowych.

Jednym z inhibitorów mTOR jest rapamycyna. W opublikowanym przez Hippa i wsp. badaniu analizowano wpływ rapamycyny na progresję cyklu komórkowego w 3 liniach komórkowych MCL z translokacją t(11;14) [39]. Proliferacja komórek była zahamowana we wszystkich 3 badanych liniach. Dodatkowo obserwowano redukcję poziomu cykliny D3, przy niezmięnionej ekspresji cykliny D1, co mogłoby sugerować, że cyklina D1 nie stanowi celu dla inhibitorów mTOR. Z kolei Kuo i wsp., stosując everolimus (RAD001) – doustny analog rapamycyny, wykazali, że w agresywnych chłoniakach B-komórkowych obniża on ekspresję nie tylko cykliny D3, ale i onkogenu c-Myc, a w konsekwencji powoduje zahamowanie cyklu komórkowego na przełomie faz G0/G1 [49].

Yee i wsp. w badaniach fazy I/II zastosowali everolimus u 27 pacjentów chorych na nawrotowe/oporne nowotwo-

ry hematologiczne (wśród nich znajdowało się 4 pacjentów z MCL oraz 6 z CLL), celem określenia dawki i bezpieczeństwa stosowania leku [108]. Everolimus stosowano w dawce 5 mg i 10 mg *p.o.*/dziennie. Lek wykazał większą aktywność jedynie u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym. W czasie leczenia obserwowano działania niepożądane 3 stopnia: hiperglikemia (22%), zmęczenie (7%), hipofosfatemia (7%), biegunki (4%), jądłowstręt (4%).

Witzig i wsp. przeprowadzali badania fazy II analogu rapamycyny CCI-779 (temsiriolimus) u pacjentów z uprzednio leczonym MCL [103]. Pacjentom podawano 250 mg *i.v.* 1, 8, 15 i 22 dnia co 4 tygodnie. Wśród 18 pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie w 44% przypadków (1 CR, 7 PR). W końcowym badaniu fazy II (temsiriolimus 250 mg *p.o.* tygodniowo) wzięło udział 35 pacjentów, wśród których 38% odpowiedziało na leczenie (1 CR, 12 PR). Średni czas do progresji choroby wynosił 6,5 miesiąca. Dominowała toksyczność hematologiczna (trzeciego stopnia – w 71% i czwartego stopnia w 11% przypadków) [102]. W kolejnym badaniu Ansella i wsp. [3] u 29 pacjentów z nawrotowym MCL w monoterapii zastosowano zredukowaną dawkę leku (25 mg *i.v.*). W ostatecznej ocenie leczenia udział wzięło 27 pacjentów (całkowity odsetek odpowiedzi – 41% (11/27), w tym 1 CR i 10 PR). Odpowiedź na leczenie utrzymywała się średnio przez 6,2 miesiąca, natomiast średni czas do progresji choroby wynosił 5,5 miesiąca. Z działań niepożądanych obserwowano trombocytopenię (3 stopnia – 12% pacjentów, 4 stopnia – 0% pacjentów). Badacze wykazali, że temsiriolimus w monoterapii w dawce 25 mg *i.v.* wykazuje podobną aktywność przeciwnowotworową, jak w dawce 250 mg *p.o.* u pacjentów chorych na MCL.

W badaniu Wannera i wsp. analizowano wpływ inhibitora mTOR RAD001 na linie komórkowe DLBCL [99]. Wykazano, że RAD001 powoduje zahamowanie cyklu komórkowego w fazie G1, bez indukcji apoptozy. Jednocześnie obserwowano spadek fosforylacji białka retinoblastomy (rb) oraz zmniejszoną ekspresję cykliny D3 i A we wszystkich liniach komórkowych. Badano także wpływ RAD001 na leczenie winkrystyną i rituksimabem. Everolimus nie wpływał na działanie winkrystyny na komórki DLBCL, ale nasilał cytotoksyczność indukowaną rituksimabem w komórkach wrażliwych na to przeciwciało. Stąd nasuwa się potencjalna rola inhibitorów mTOR w kombinacji z rituksimabem w terapii chłoniaków niezziarniczych.

FLAVOPIRIDOL – INHIBITOR KINAZ CYKLINOZALEŻNYCH

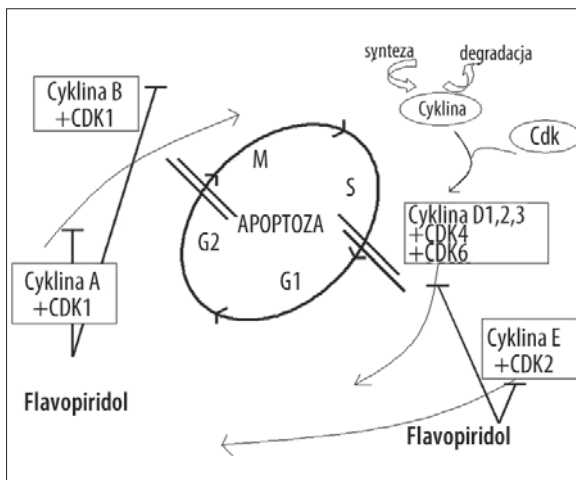
Flavopiridol jest półsyntetycznym, N-metylopiperydynowym, chlorfenylowym flawonem indukującym zahamowanie cyklu komórkowego przez bezpośrednią blokadę kinaz cyklinozależnych. Konkuruje on z trójfosforanem adenozy (ATP) o miejsce aktywne w kinazach [80], przez co zapobiega fosforylacji cdk. Flavopiridol hamuje cdk7 oraz cyklinę H, a także obniża ekspresję cyklin D1 i D3, które prowadzą do zatrzymania komórki w fazie G1 cyklu [13,88].

Wykazano, że flavopiridol ma właściwości antyangiogenne [61] oraz hamuje apoptozę przez negatywną regulację *bcl-2* [46]. W przewlekłej białaczce limfocytowej poznano także inny mechanizm działania flavopiridolu – hamuje on

Tabela 5. Inhibitor m-TOR w chłoniakach nieziarnicznych

Temat badania	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi [%]	Piśmiennictwo
Everolimus (RAD001) u pacjentów z nowotworami hematologicznymi	faza I/II	27 (w tym 4 MCL i 6 CLL)	odpowiedź u chorych z MDS	[108]
Temsirolimus w nawrotowym MCL	faza II	29	ORR 41 (1 CR, 10 PR)	[3]
Temsirolimus w MCL	faza II	18	ORR 44 (1 CR, 1 PR)	[103]
Temsirolimus w MCL	faza II	35	ORR 38 (1 CR, 12 PR) PFS 6,5 miesiąca	[102]

MCL – chłoniak z komórek płaszczka, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, MDS – zespół mielodysplastyczny, CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi, PFS – przeżycie wolne od progresji



Ryc. 3. Mechanizm działania flawopiridolu

transkrypcję niektórych białek (P-TEFb, CDK9/cyklina T), przez co indukuje śmierć komórek białaczkowych [16].

Flawopiridol jest pierwszym inhibitorem cdk, którego skuteczność badano wśród chorych na MCL z nadekspresją cykliny D1 [25]. Flawopiridol dodany do linii komórkowych MCL indukuje apoptozę, obniża ekspresję cykli-

ny D1 i hamuje aktywność cdk4 i cdk6 [35]. W ostatnim badaniu na liniach komórkowych JeKo-1 chłoniaka z komórek płaszczka wykazano, że flawopiridol negatywnie reguluje podstawowe proteiny, istotne przy przekraczaniu przez komórkę punktów restrykcyjnych na przełomie faz G1/S, a indukowana przez niego apoptoza ma związek z negatywną regulacją antyapoptotycznego białka Mcl-1 [97].

W National Cancer Institute w Kanadzie przeprowadzono badania fazy II nad flawopiridolem w MCL. Lek podawano 30 pacjentom w dawce 50 mg/m²/dziennie *i.v.* przez 3 kolejne dni co 3 tygodnie. Częściową odpowiedź na leczenie wywołało u 11% badanych, ze średnim czasem trwania odpowiedzi wynoszącym około 3 miesięcy (zakres 3–13). U 20 pacjentów choroba ustabilizowała się [47]. W Dana-Farber Cancer Institute, gdzie lek podawano w tej samej dawce w 72-godzinny wlew ciągły, jedynie 3 pacjentów osiągnęło stabilizację choroby w czasie leczenia [57]. Różnice w skuteczności leczenia mogą być związane z farmakokinetyką flawopiridolu i jego zwiększonym wiązaniem się do białek osocza (92–95%). Być może wyższe niż oczekiwano koncentracje leku są niezbędne *in vivo* do osiągnięcia jego skuteczności.

Szczególną uwagę zwrócono na flawopiridol w przewlekłej białaczce limfocytowej [8]. Byrd i wsp. przedstawili

Tabela 6. Badania flawopiridolu w chłoniakach nieziarnicznych

Temat badania	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi [%]	Piśmiennictwo
Flawopiridol w MCL	faza II	30	PR 11, SD 33, PFS 3 miesiące	[47]
Flawopiridol w MCL	nieokreślone	10	3 SD	[57]
Flawopiridol w CLL	faza I	22	ORR 41	[10]
Flawopiridol w CLL (wlew 72-godzinny)	faza II	15	SD 27, PFS 3 miesiące	[11]
Flawopiridol w CLL (bolus <i>i.v.</i>)	faza II	36	PR 11, SD 54, PFS 3 miesiące	[11]
Flawopiridol + rituksimab w indolentnych rozrostach limfoproliferacyjnych	faza I	15 (u 9 oceniano skuteczność)	ORR 100 (7 CR, 2 PR)	[56]

MCL – chłoniak z komórek płaszczka, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, CR – całkowita odpowiedź, PR – częściowa odpowiedź, SD – stabilizacja choroby, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi, PFS – przeżycie wolne od progresji

wyniki dwóch badań fazy II flawopiridolu u uprzednio leczonych pacjentów z CLL [11]. W jednym z nich stosowano flawopiridol u 15 pacjentów w dawce 50 mg/m²/dzień wlewie 72-godzinny co 2 tygodnie i uzyskano stabilizację choroby w 27% badanych chorych. Do drugiego badania włączono 36 chorych, u których stosowano 50 mg/m²/dzień w bolusie jednogodzinnym przez 3 dni, co 3 tygodnie. Uzyskano częściową odpowiedź na leczenie 4 przypadkach (11%) i stabilizację choroby w 53% przypadków. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie średnie przeżycie bez progresji choroby wyniosło średnio 3 miesiące (zakres 3–19 miesięcy). Przytoczone dane wskazują na wyższość podania flawopiridolu w bolusie w porównaniu do wlewu ciągłego. W nieco wcześniejszym badaniu fazy I, w którym 22 pacjentom z nawrotową CLL podawano 30-minutowy bolus, a następnie 4-godzinny wlew, odsetek odpowiedzi wyniósł 41% (9 pacjentów). Obserwowano jednak dużą toksyczność leczenia i zespół lizy guza [10]. Flawopiridol w kombinacji z fludarabiną i rituksimabem wykazał ograniczoną toksyczność i wysoki odsetek odpowiedzi u pacjentów z indolentnymi rozrostami limfoproliferacyjnymi i MCL [56].

PIŚMIENICTWO

- [1] Adams J., Palombella V.J., Elliott P.J.: Proteasome inhibition: a new strategy in cancer treatment. *Invest. New Drugs*, 2000; 18: 109–121
- [2] Almond J.B., Cohen G.M.: The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy. *Leukemia*, 2002; 16: 433–443
- [3] Ansell S.M., Geyer S.M., Kurtin P.J., Inwards D.J., Kaufmann S.H., Flynn P.J., Morton R.F., Luyun R.F., Dakhil S.R., Gross H., Witzig T.E.: Anti-tumor activity of mTOR inhibitor temsirolimus for relapsed mantle cell lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: supl., abstract 7532 (ASCO Meeting Abstracts)
- [4] Assouline S, Belch A, Sehn L., Kouroukis T., Gascoyne R., Meyer R., Powers J., Eisenhauer E.: A phase II study of bortezomib in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*, 2003; 102: supl., 902a, abstract 3358 (ASH Annual Meeting Abstracts)
- [5] Bargou R., Kufer P., Kirchinger P., Noppeney R., Schuler M., Viardot A., Weigang-Köhler K., Zettl F., Gerecke C., Libicher M., Riethmüller G., Lutterbüse R., Klinger M., Reinhardt C., Baeuerle P.: MT 103 (anti-CD19 x anti-CD3 bite) induces B-cell depletion, clearance of bone marrow infiltration and clinical responses in heavily pre-treated NHL patients: first data from dose escalation study MT103-104. *Haematologica*, 2006; 91(Suppl.1): abstract 0503 (11th Congress of the EHA)
- [6] Bogner C., Ringshausen I., Schneller F., Fend F., Quintanilla-Martinez L., Hacker G., Goetze K., Oostendorp R., Peschel C., Decker T.: Inhibition of the proteasome induces cell cycle arrest and apoptosis in mantle cell lymphoma cells. *Br. J. Haematol.*, 2003; 122: 260–268
- [7] Brennan P., Mehl A.M., Jones M., Rowe M.: Phosphatidylinositol 3-kinase is essential for the proliferation of lymphoblastoid cells. *Oncogene*, 2002; 21: 1263–1271
- [8] Brown J.R.: Chronic lymphocytic leukemia: a niche for flawopiridol? *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 3971–3973
- [9] Butler L.M., Agus D.B., Scher H.I., Higgins B., Rose A., Cordon-Cardo C., Thaler H.T., Rifkind R.A., Marks P.A., Richon V.M.: Suberoylanilide hydroxamic acid, an inhibitor of histone deacetylase, suppresses the growth of prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res.*, 2000; 60: 5165–5170
- [10] Byrd J.C., Lin T.S., Dalton J.T., Wu D., Fischer B., Moran M.E., Blum K.A., Shank R.S., Lucas D.M., Lucas M.S., Suarez J.R., Grever M.R.: Flawopiridol administered as pharmacologically-derived schedule demonstrated marked clinical activity in refractory, genetically high risk, chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2004; 104: supl., abstract 341 (ASH Annual Meeting Abstracts)
- [11] Byrd J.C., Peterson B.L., Gabrilove J., Odenike O.M., Grever M.R., Rai K., Larson R.A., Cancer and Leukemia Group: Treatment of relapsed chronic lymphocytic leukemia by 72-hour continuous infusion of flawopiridol: results of Cancer and Leukemia Group B study 19805. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 4176–4181
- [12] Cantley L.C.: The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*, 2002; 296: 1655–1657
- [13] Carlson B.A., Dubay M.M., Sausville E.A., Brizuela L., Worland P.J.: Flawopiridol induces G1 arrest with inhibition of cyclin-dependent kinase (CDK) 2 and CDK4 in human breast carcinoma cells. *Cancer Res.* 1996; 56: 2973–2978
- [14] Carnahan J., Wang P., Kendall R., Chen C., Hu S., Boone T., Juan T., Talvenheimo J., Montestrucque S., Sun J., Elliott G., Thomas J., Ferbas J., Kern B., Briddell R., Leonard J.P., Cesano A.: Epratuzumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD22: characterization of *in vitro* properties. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9: 3982S–3990S
- [15] Cheadle E.J.: MT-103 Micromet/MedImmune. *Curr. Opin. Mol. Ther.*, 2006; 8: 62–68
- [16] Chen R., Keating M.J., Gandhi V., Plunkett W.: Transcription inhibition by flawopiridol: mechanism of chronic lymphocytic leukaemia cell death. *Blood*, 2005; 106: 2513–2519
- [17] Chiarle R., Budel L.M., Skolnik J., Frizzera G., Chilosi M., Corato A., Pizzolo G., Magidson J., Montagnoli A., Pagano M., Maes B., De Wolf-Peeters C., Inghirami G.: Increased proteasome degradation of cyclin-dependent kinase inhibitor p27 is associated with a decrease overall survival in mantle cell lymphoma. *Blood*, 2000; 95: 619–626
- [18] Colombat P., Salles G., Brousse N., Eftekhari P., Soubeyran P., Delwail V., Deconinck E., Haioun C., Foussard C., Sebban C., Stamatoullas A., Milpied N., Boue F., Taillan B., Lederlin P., Najman A., Thieblemont C., Montestruc F., Mathieu-Boue A., Benzohra A., Solal-Celigny P.: Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood*, 2001; 97: 101–106
- [19] Coyle A.J., Gutierrez-Ramos J.C.: The expanding B7 superfamily: Increasing complexity in costimulatory signals regulating T-cell function. *Nat. Immunol.*, 2001; 2: 203–209
- [20] Czuczman M.S., Grillo-Lopez A.J., White C.A., Saleh M., Gordon L., LoBuglio A.F., Jonas C., Klippenstein D., Dallaire B., Varns C.: Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17: 268–276
- [21] Czuczman M.S., Thall A., Witzig T.E., Vose J.M., Younes A., Emmanouilides C., Miller T.P., Moore J.O., Leonard J.P., Gordon L.I., Sweetenham J., Alkuzweny B., Finucane D.M., Leigh B.R.: Phase I/II study of galiximab, an anti-CD80 antibody, for relapsed or refractory follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 4390–4398

- [22] Damaj G., Lefrere F., Delarue R., Varet B., Furman R., Hermine O.: Thalidomide therapy induces response in relapsed mantle cell lymphoma. *Leukemia*, 2003; 17: 1914–1915
- [23] Davies F.E., Raje N., Hideshima T., Lentzsch S., Young G., Tai Y.T., Lin B., Podar K., Gupta D., Chauhan D., Treon S.P., Richardson P.G., Schlossman R.L., Morgan G.J., Muller G.W., Stirling D.L., Anderson K.C.: Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*, 2001; 98: 843a, abstract 3503 (ASH Annual Meeting Abstracts), 210–216
- [24] Davis T.A., Kaminski M.S., Leonard J.P., Gregory S.A., Wahl R., Hsu F.Y., Wilkinson M., Zelenetz A., Wahl R.L., Kroll S., Coleman M., Goris M., Levy R., Knox S.J.: Results of randomized trial of Bexxar (tositumomab and iodine I 131 tositumomab) vs unlabeled tositumomab in patients with relapse and refractory low-grade or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 2001; 98: 843a, abstract 3503
- [25] de Boer C.J., Schuurin E., Dreef E., Peters G., Bartek J., Kluijn P.M., van Krieken J.H.: Cyclin D1 protein analysis in the diagnosis of mantle cell lymphoma. *Blood*, 1995; 86: 2715–2723
- [26] Dillman R.O.: Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with radio-labelled anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clin. Exp. Med.*, 2006; 6: 1–12
- [27] Duan H., Heckman C.A., Boxer L.M.: Histone deacetylase inhibitors down-regulate bcl-2 expression and induce apoptosis in t(14;18) lymphomas. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 25: 1608–1619
- [28] Dunleavy KM, Janik J, Grant N., White T., Pittaluga S., Jaffe E.S., Staudt L.: Phase I/II study of bortezomib combined with dose adjusted EPOCH chemotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphomas. *Blood*, 2003; 102: suppl., 636a–637a, abstract 2349 (ASH Annual Meeting Abstracts)
- [29] Engel P., Nojima Y., Rothstein D., Zhou L.J., Wilson G.L., Kehrl J.H., Tedder T.F.: The same epitope on CD22 of B lymphocytes mediates the adhesion of erythrocytes, T and B lymphocytes, neutrophils, and monocytes. *J. Immunol.*, 1993; 150: 4719–4732
- [30] Fung H., Forman S., Nademanee A.: A new preparative regimen for older patients with aggressive CD20-positive B-cell lymphoma utilizing standard-dose yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy (RIT) combined with high-dose BEAM followed by autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT): targeted intensification without increased transplant related toxicity. *Blood*, 2003; 102: suppl., 248a, abstract 870 (ASH Annual Meeting Abstracts)
- [31] Gandhi A., Kang J., Schafer P., Stirling D.: Combination studies on lenalidomide and lymphoproliferative agents on the proliferation on the chromosome 5 deleted Burkitts lymphoma Namalwa CSN.70 cell lines. *Haematologica*, 2006; 91(Suppl.1): abstract 1390 (11th Congress of the EHA)
- [32] Gordon L.I., Molina A., Witzig T., Emmanouilides C., Raubitschek A., Darif M., Schilder R.J., Wiseman G., White C.A.: Durable responses after ibritumomab-tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long term follow-up of phase 1/2 study. *Blood*, 2004; 103: 4429–4431
- [33] Goy A., De Vos S., Dakhlil S., McLaughlin P., Saleh M., Belt R., Flowers C., Knapp M., Hart L., Patel-Donnelly D., Glenn M., Gregory S., Holladay C., Borral A., Zhang T.: Bortezomib plus rituximab in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL), a phase 2 study. *Haematologica*, 2006; 91(Suppl.1): abstract 0187, (11th Congress of the EHA)
- [34] Goy A., Younes A., McLaughlin P., Pro B., Romaguera J.E., Hagemeister F., Fayad L., Dang N.H., Samaniego F., Wang M., Broglio K., Samuels B., Gilles F., Sarris A.H., Hart S., Trehu E., Schenkein D., Cabanillas F., Rodriguez A.M.: Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 667–675
- [35] Guedez L., Quintanilla-Martinez L., Lahusen T.: Flavopiridol-induced apoptosis is associated with decrease in cyclin D1 in mantle lymphoma cell lines. Presented at Am. Assoc. Cancer Res. Annual Meeting, Philadelphia, PA, 1999
- [36] Heckman C.A., Mehew J.W., Boxer L.M.: NF-kappaB activates Bcl-2 expression in t(14;18) lymphoma cells. *Oncogene*, 2002; 21: 3898–3908
- [37] Heider U., Kaiser M., Sterz J., Zavrski I., Jakob C., Fleissner C., Eucker J., Possinger K., Sezer O.: Histone deacetylase inhibitors reduce VEGF production and induce growth suppression and apoptosis in human mantle cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2006; 76: 42–50
- [38] Hernandez-Ilizaliturri F.J., Reddy N., Holkova B., Ottman E., Czuczman M.S.: Immunomodulatory drug CC-5013 or CC-4047 and rituximab enhance antitumor activity in a severe combined immunodeficient mouse lymphoma model. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 5984–5992
- [39] Hipp S., Ringshausen I., Oelsner M., Bogner C., Peschel C., Decker T.: Inhibition of the mammalian target of rapamycin and the induction of cell cycle arrest in mantle cell lymphoma cells. *Haematologica*, 2005; 90: 1433–1434
- [40] Johnstone R.W.: Histone-deacetylase inhibitors: novel drugs for the treatment of cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1: 287–299
- [41] Jurczak W., Giza A., Krochmalczyk D., Wegrzyn J., Hubalewska-Dydejczyk A., Sowa-Staszczak A., Knopinska-Posluszny W., Zdziarska B., Krycz-Krzemien S., Boguradzki P., Poplawska L., Skotnicki A.: Consolidation of chemotherapy response in mantle cell lymphoma (MCL) patients with 90Y-ibritumomab tiuxetan (90Y-Zevalin) radioimmunotherapy (RIT). *Blood*, 2005; 105: abstract 2453 (ASH Annual Meeting Abstracts)
- [42] Kaufmann H., Raderer M., Wohrer S., Puspok A., Bankier A., Zielinski C., Chott A., Drach J.: Antitumor activity of rituximab plus thalidomide in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*, 2004; 104: 2269–2271
- [43] Keifer J.A., Guttridge D.C., Ashburner B.P., Baldwin A.S. Jr: Inhibition of NF-kappa B activity by thalidomide through suppression of IkkappaB kinase activity. *J. Biol. Chem.*: 2001; 276: 22382–22387
- [44] Kelly W.K., O'Connor O.A., Krug L.M., Chiao J.H., Heaney M., Curley T., MacGregor-Cortelli B., Tong W., Secrist J.P., Schwartz L., Richardson S., Chu E., Olgac S., Marks P.A., Scher H., Richon V.M.: Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 3923–3931
- [45] Kelly W.K., Richon V.M., O'Connor O., Curley T., MacGregor-Curtelli B., Tong W., Klang M., Schwartz L., Richardson S., Rosa E., Drobnjak M., Cordon-Cordo C., Chiao J.H., Rifkind R., Marks P.A., Scher H.: Phase I clinical trial of histone deacetylase inhibitor: suberoylanilide hydroxamic acid administered intravenously. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 9: 3578–3588
- [46] Kitada S., Zapata J.M., Andreeff M., Reed J.C.: Protein kinase inhibitors flavopiridol and 7-hydroxy-staurosporine down-regulate antiapoptosis proteins in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2000; 96: 393–397
- [47] Kourouk C.T., Belch A., Crump M., Eisenhauer E., Gascoyne R.D., Meyer R., Lohmann R., Lopez P., Powers J., Turner R., Connors J.M., National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21: 1740–1745
- [48] Kumar S., Witzig T.E., Rajkumar S.V.: Thalidomid: current role in the treatment of non-plasma cell malignancies. *J. Clin. Oncol.*, 2004; 22: 2477–2488
- [49] Kuo S.H., Hsu C.H., Yeh P.Y., Hsu H.C., Gao M., Cheng H.J., Cheng A.: RAD001 (everolimus) down-regulates cyclin D3 and c-Myc and is particularly effective in the treatment of aggressive B-cell lymphomas. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: abstract 17573 (ASCO Meeting Abstracts)
- [50] Leonard J.P., Coleman M., Ketas J., Ashe M., Fiore J.M., Furman R.R., Niesvizky R., Shore T., Chadburn A., Horne H., Kovacs J., Ding C.L., Wegener W.A., Horak I.D., Goldenberg D.M.: Combination of antibody therapy with epratuzumab and rituximab in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 5044–5051
- [51] Leonard J.P., Coleman M., Ketas J., Chadburn A., Ely S., Furman R.R., Wegener W.A., Hansen H.J., Ziccardi H., Eschenberg M., Gayko U., Cesano A., Goldenberg D.M.: Phase I/II trial of Epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21: 3051–3059
- [52] Leonard J.P., Coleman M., Ketas J., Chadburn A., Furman R., Schuster M.W., Feldman E.J., Ashe M., Schuster S.J., Wegener W.A., Hansen H.J., Ziccardi H., Eschenberg M., Gayko U., Fields S.Z., Cesano A., Goldenberg D.M.: Epratuzumab, a humanized anti-CD22 antibody, in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: phase I/II clinical trial results. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 5327–5334
- [53] Leonard J.P., Coleman M., Matthews J.C.: Phase I/II trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) in non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood*, 2002; 100: suppl., 358a (ASH Annual Meeting Abstracts)
- [54] Leonard P., Friedberg J., Younes A., Fisher D., Gordon L., Moore J., Czuczman M., Miller T., Stiff P., Cheson B., Forero-Torres A., McKinney B., Molina A.: Galiximab (anti-CD80 antibody) in combination with rituximab in relapsed or refractory follicular NHL: results of a phase II study. *Haematologica*, 2006; 91(Suppl.1): abstract 502 (11th Congress of the EHA)

- [55] Lim M.S., Adamson A., Lin Z., Perez-Ordóñez B., Jordan R.C., Tripp S., Perkins S.L., Elenitoba-Johnson K.S.: Expression of Skp2, a p27(Kip1) ubiquitin ligase in malignant lymphoma: correlation with p27(Kip1) and proliferation index. *Blood*, 2002; 100: 2950–2956
- [56] Lin T.S., Fischer B., Moran M.E., Lucas D.M., Shank R.S., Kraut E.H., Farag S.S., Lucas M.S., Colevas A.D., Grever M.R., Byrd J.C.: Phase I dose escalation study of flavopiridol in combination with fludarabine and rituximab: activity in indolent B cell lymphoproliferative disorders. *Blood*, 2004; 104: suppl., abstract 2492 (ASH Annual Meeting Abstracts)
- [57] Lin T.S., Howard O.M., Neuberg D.S., Kim H.H., Shipp M.A.: Seventy-two hour continuous infusion flavopiridol in relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Leuk. Lymphoma*, 2002; 43: 793–797
- [58] Marks P., Rifkind R.A., Richon V.M., Breslow R., Miller T., Kelly W.K.: Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nat. Rev. Cancer*, 2001; 1: 194–202
- [59] McHugh S.M., Rifkin I.R., Deighton J., Wilson A.B., Lachmann P.J., Lockwood C.M., Ewan P.W.: The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995; 99: 160–167
- [60] Melillo G., Sausville E.A., Cloud K., Lahusen T., Varesio L., Senderowicz A.M.: Flavopiridol, a protein kinase inhibitor, down-regulates hypoxic induction of vascular endothelial growth factor expression in human monocytes. *Cancer Res.*, 1999; 59: 5433–5437
- [61] Meredith R.F.: Ongoing investigations and new uses of radioimmunotherapy in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006; 66: S23–S29
- [62] Morschhauser F., Huglo D., Martinelli G., Paganelli G., Zinzani P.L., Haadjiyannakis D., Liberati A., Illidge T.M., Milpied N.: Yttrium-90 ibritumomab Tiuxetan for patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: results of an open-label phase II trial. *ASH* 2004; abstract 130
- [63] Morschhauser F., Huglo D., Martinelli G., Paganelli G., Zinzani P., Hadjiyiannakis D., Liberati A., Illidge T., Milpied N., Kalmus J., Morel P., Reimann U., Marcus R.: Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) induces high response rate in previously treated patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann. Oncol.*, 2005; Suppl.5, abstract 65
- [64] Motwani M., Jung C., Sirotnak F.M., She Y., Shah M.A., Gonen M., Schwartz G.K.: Augmentation of apoptosis and tumor regression by flavopiridol in the presence of CPT-11 in Hct116 colon cancer monolayers and xenografts. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 4209–4219
- [65] Nademane A., Forman S., Molina A., Fung H., Smith D., Dags A., Kwok C., Yamauchi D., Anderson A.L., Falk P., Krishnan A., Kirschbaum M., Kogut N., Nakamura R., O'donnell M., Parker P., Popplewell L., Pullarkat V., Rodriguez R., Sahebi F., Smith E., Synder D., Stein A., Spielberger R., Zain J., White C., Raubitschek A.: Phase I/II trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 2005; 106: 2896–2902
- [66] O'Connor J., Wright C., Moskowitz D., Straus C., Portlock N., Hamlin E., Neylon A., Evans J., Winter L., Gordon O.: Targeting the proteasome pathway with bortezomib in patients with mantle cell (MCL) and follicular lymphoma (FL) produces prolonged progression free survival among responding patients: results of a multicenter phase II experience. *Ann. Oncol.*, 2005; 16(Suppl.5): abstract 099
- [67] O'Connor O.A.: Targeting histones and proteasomes: new strategies for the treatment of lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 29: 6429–6436
- [68] O'Connor O.A., Heaney M.L., Schwartz L., Richardson S., William R., MacGregor-Cortelli B., Curly T., Moskowitz C., Portlock C., Horvitz S., Zelenetz A.D., Frankel S., Richon V., Marks P., Kelly W.K.: Clinical experience with intravenous and oral formulation of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxyamic acid in patients with advanced hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 166–173
- [69] O'Connor O.A., Wright J., Moskowitz C., Muzzy J., MacGregor-Cortelli B., Stubblefield M., Straus D., Portlock C., Hamlin P., Choi E., Dumetrescu O., Esseltine D., Trehu E., Adams J., Schenkein D., Zelenetz A.D.: Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 676–684
- [70] Orłowski R.Z., Stinchcombe T.E., Mitchell B.S., Shea T.C., Baldwin A.S., Stahl S., Adams J., Esseltine D.L., Elliott P.J., Pien C.S., Guerciolini R., Anderson J.K., Depcik-Smith N.D., Bhagat R., Lehman M.J., Novick S.C., O'Connor O.A., Soignet S.L.: Phase I trial of the proteasome inhibitor PS-341 in patients with refractory hematologic malignancies. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20: 4420–4427
- [71] Otipoby K.L., Andersson K.B., Draves K.E., Klaus S.J., Farr A.G., Kerner J.D., Perlmutter R.M., Law C.L., Clark E.A.: CD22 regulates thymus-independent responses and the lifespan of B cells. *Nature*, 1996; 384: 634–637
- [72] Pagano M., Tam S.W., Theodoras A.M., Beer-Romero P., Del Sal G., Chau V., Yew P.R., Draetta G.F., Rolfe M.: Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. *Science*, 1995; 269: 682–685
- [73] Palombella V.J., Conner E.M., Fuseler J.W., Destree A., Davis J.M., Laroux F.S., Wolf R.E., Huang J., Brand S., Elliott P.J., Lazarus D., McCormack T., Parent L., Stein R., Adams J., Grisham M.B.: Role of the proteasome and NF-kappaB in streptococcal cell wall-induced polyarthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 15671–15676
- [74] Perez-Galan P., Roue G., Villamor N., Montserrat E., Campo E., Colomer D.: The proteasome inhibitor Bortezomib induces apoptosis in mantle cell lymphoma through generation of ROS species and Noxa activation independent of p53 status. *Blood*, 2006; 107: 257–264
- [75] Pitini V.P., Altavilla G.A., Arrigo C.A., Naro C.N., Cavallari V.C., Righi M.R.: Phase II clinical experience with bortezomib in patients with indolent non-Hodgkins lymphoma and mantle cell lymphoma. *Haematologica*, 2006; 91(Suppl.1): abstract 1197
- [76] Pohlman B., Sweetenham J., Macklis R.M.: Review of clinical radioimmunotherapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2006; 6: 445–461
- [77] Potti A., Ganti A.K., Kargas S., Koch M.: Immunohistochemical detection of C-kit (CD117) and vascular endothelial growth factor (VEGF) overexpression in mantle cell lymphoma. *Anticancer Res.*, 2002; 22: 2899–2901
- [78] Pro B., Younes A., Albitar M.: Phase II of thalidomide in patients with recurrent Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 2001; 98: 246b, abstract 4712
- [79] Rajkumar S.V.: Novel approaches to the management of myeloma. *Oncology*, 2005; 19: 621–625
- [80] Richon V.M., Emiliani S., Verdin E., Webb Y., Breslow R., Rifkind R.A., Marks P.A.: A class of hybrid polar inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 3003–3007
- [81] Rudelius M., Pittaluga S., Nishizuka S., Pham T.H., Fend F., Jaffe E.S., Quintanilla-Martinez L., Raffeld M.: Constitutive activation of Akt contributes to the pathogenesis and survival of mantle cell lymphoma. *Blood*, 2006; 108: 1668–1676
- [82] Ryan Q.C., Headlee D., Acharya M., Sparreboom A., Trepel J.B., Ye J., Figg W.D., Hwang K., Chung E.J., Murgo A., Melillo G., Elsayed Y., Monga M., Kalnitskiy M., Zwiebel J., Sausville E.A.: Phase I and pharmacokinetics study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced and refractory solid tumors or lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 3912–3922
- [83] Sanchez-Beato M., Sanchez-Aguilera A., Piris M.A.: Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. *Blood*, 2003; 101: 1220–1235
- [84] Sato S., Miller A.S., Inaoki M., Bock C.B., Jansen P.J., Tang M.L., Tedder T.F.: CD22 is both a positive and negative regulator of B lymphocyte antigen receptor signal transduction: altered signaling in CD22-deficient mice. *Immunity*, 1996; 5: 551–562
- [85] Sato S., Tuscano J.M., Inaoki M., Tedder T.F.: CD22 negatively and positively regulates signal transduction through the B lymphocyte antigen receptor. *Semin. Immunol.*, 1998; 10: 287–297
- [86] Schwartz G.K., Ilson D., Saltz L., O'Reilly E., Tong W., Maslak P., Werner J., Perkins P., Stoltz M., Kelsen D.: Phase II study of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol administered to patients with advanced gastric carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2001; 19: 1985–1992
- [87] Sekulic A., Hudson C.C., Homme J.L., Yin P., Otterness D.M., Karnitz L.M., Abraham R.T.: A direct linkage between the phosphoinositide 3-kinase-AKT signaling pathway and the mammalian target of rapamycin in mitogen-stimulated and transformed cells. *Cancer Res.*, 2000; 60: 3504–3513
- [88] Senderowicz A.M.: Cyclin-dependent kinase modulators: a novel class of cell cycle regulators for cancer therapy. *Cancer Chemother. Biol. Response. Modif.*: 2001; 19: 165–188
- [89] Seyfarth B., Josting A., Dreyling M., Schmitz N.: Relapse in common lymphoma subtypes: salvage treatment options for follicular lymphoma, diffuse large cell lymphoma and Hodgkin disease. *Br. J. Haematol.*, 2006; 133: 3–18
- [90] Shapiro G.I., Supko J.G., Patterson A., Lynch C., Lucca J., Zaccarola P.F., Muzikansky A., Wright J.J., Lynch T.J. Jr, Rollins B.J.: A phase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in patients with previously untreated stage IV non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 1590–1599

- [91] Sinha R., Lonial S.: Novel treatment approaches for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2006; 7: 246–257
- [92] Smith P.G., Wang F., Wilkinson K.N., Savage K.J., Klein U., Neuberg D.S., Bollag G., Shipp M.A., Aguiar R.C.: The phosphodiesterase PDE4B limits camp associated PI3K/AKT-dependent apoptosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2005; 105: 308–316
- [93] Stepulak A., Stryjecka-Zimmer M., Kupisz K., Polberg K.: Inhibitory deacetylaz histonów jako potencjalne cytostatyki nowej generacji. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 68–74
- [94] Strauss S.J., Maharaj L., Hoare S., Johnson P., Radford J.A., Vinnecombe S., Millard L., Rohatiner A., Boral A., Trehu E., Schenkein D., Balkwill F., Joel S.P., Lister T.A.: Bortezomib therapy in patients with relapsed or refractory lymphoma: potential correlation of *in vitro* sensitivity and tumor necrosis factor alpha response with clinical activity. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24: 2105–2112
- [95] Suvas S., Singh V., Sahdev S., Vohra H., Agrewala J.N.: Distinct role of CD80 and CD86 in the regulation of the activation of B cell and B cell lymphoma. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 7766–7775
- [96] Tsujimoto Y., Jaffe E., Cossman J., Gorham J., Nowell P.C., Croce C.M.: Clustering of breakpoints on chromosome 11 in human B-cell neoplasms with the t(11;14) chromosome translocation. *Nature*, 1985; 315: 340–343
- [97] Venkataraman G., Maududi T., Ozpuyan F., Bahar H.I., Izban K.F., Qin J.Z., Alkan S.: Induction of apoptosis and down regulation of cell cycle proteins in mantle cell lymphoma by flavopiridol treatment. *Leuk. Res.*, 2006; 30: 1377–1384
- [98] Vose J.M., Bierman P.J., Enke C., Hankins J., Bociek G., Lynch J.C., Armitage J.O.: Phase I trial of iodine-131-tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 461–467
- [99] Wanner K., Hipp S., Oelsner M., Ringshausen I., Bogner C., Peschel C., Decker T.: Mammalian target of rapamycin inhibition induces cell cycle arrest in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) cells and sensitizes DLBCL cells to rituximab. *Br. J. Haematol.*, 2006; 134: 475–484
- [100] Warzocha K., Salles G., Bienvenu J., Bastion Y., Dumontet C., Renard N., Neidhardt-Berard E.M., Coiffier B.: Tumor necrosis factor ligand-receptor system can predict treatment outcome in lymphoma patients. *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15: 499–508
- [101] Wendel H.G., De Stanchina E., Fridman J.S., Malina A., Ray S., Kogan S., Cordon-Cardo C., Pelletier J., Lowe S.W.: Survival signalling by Akt and eIF4E in oncogenesis and cancer therapy. *Nature*, 2004; 428: 332–337
- [102] Witzig T., Geyer S., Ghobrial D., Inwards D.J., Fonseca R., Curtin P., Ansel S.M., Luyun R., Flynn P.J., Morton R.F., Dakhil S.R., Gross H., Kaufmann S.H.: Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2005; 23: 5347–5356
- [103] Witzig T., Geyer S., Salim M.: A phase II trial of the rapamycin analog CCI-779 in previously treated mantle cell Non-Hodgkin's lymphoma: interim analysis of 18 patients. *Blood*, 2003; 102: suppl., abstract 2374 (ASH Annual Meeting Abstracts)
- [104] Witzig T.E., Gordon L.I., Cabanillas F., Czuczman M.S., Emmanouilides C., Joyce R., Pohlman B.L., Bartlett N.L., Wiseman G.A., Padre N., Grillo-Lopez A.J., Multani P., White C.A.: Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20: 2453–2463
- [105] Witzig T.E., White C.A., Wiseman G.A., Gordon L.I., Emmanouilides C., Raubitschek A., Janakiraman N., Gutheil J., Schilder R.J., Spies S., Silverman D.H., Parker E., Grillo-Lopez A.J.: Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17: 3793–3803
- [106] Wróbel T., Mazur G., Usnarska-Zubkiewicz L., Łacko A., Kuliczowski K.: Talidomid w leczeniu opornych postaci szpiczaka plazmocytoowego. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2002; 11: 329–332
- [107] Ye B.H., Lo Coco F., Chang C.C., Zhang J., Migliazza A., Cechova K., Knowles D.M., Offit K., Chaganti R.S., Dalla-Favera R.: Alterations of the BCL-6 gene in diffuse large-cell lymphoma. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 1995; 194: 101–108
- [108] Yee K.W., Zeng Z., Konopleva M., Verstovsek S., Rayandi F., Ferrajoli A., Thomas D., Wierda W., Apostolidou E., Albitar M., O'Brien S., Andreeff M., Giles F.J.: Phase I/II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies. *Clin. Cancer Res.*, 2006; 12: 5165–5173
- [109] Younes A.: New treatment strategies for aggressive lymphoma. *Semin. Oncol.*, 2004; 31(Suppl.15): 10–13