

Лимфома из клеток мантии

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет 2-7% от всех неходжкинских лимфом. В Западной Европе, Скандинавии и США её частота варьирует от 0,5 до 0,7 на 100 000 населения, причем у людей старше 65 лет заболеваемость возрастает до 3,9 на 100 000. Болеют преимущественно пожилые мужчины (медиана возраста 65-75 лет, М:Ж – 2-4:1). В США ежегодно заболевают почти 6000 человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в РФ ежегодно должно выявляться не менее 2500 новых случаев.

В подавляющем числе случаев лимфома представлена агрессивно протекающим заболеванием, вовлекающим различные группы лимфатических узлов, кольцо Вальдейера, печень, селезенку, костный мозг с лейкемическим составом периферической крови, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), орбиту и другие экстранодальные органы. ЛКМ характеризуется индолентным течением лишь в 10% случаев, что соотносится с отсутствием гиперэкспрессии SOX11, наличием мутаций в генах, кодирующих синтез тяжелых цепей Ig, спленомегалией и умеренным лейкоцитозом. В таких случаях, как правило, отсутствует значимое увеличение в размерах лимфатических узлов и вовлечение экстранодальных органов.

Диагностика

1. Критерии установления диагноза

Лимфома из клеток мантии – В-клеточная лимфома, характеризующаяся нодулярным, мантийным, диффузным типами роста или их сочетаниями. Морфологические варианты: классический (мелкоклеточный, классический) и бластоидный (плеоморфный и бластоидный).

Опухоль имеет иммунофенотип CD20+, CD5+/CD43+, Cyclin D1+, BCL-2+, CD3-, CD23- (редкие случаи могут экспрессировать CD10, CD23, BCL-6). Индекс пролиферации <30%, как правило, ассоциируется с благоприятным течением заболевания, при бластоидном варианте он может достигать 80-90%.

В сложных диагностических случаях целесообразно выполнение цитогенетического/FISH-исследования для выявления t(11;14).

В редких случаях, при типичной клинической и иммуноморфологической картине отсутствуют t(11;14)(q13;q32) и гиперэкспрессия Cyclin D1, имеется гиперэкспрессия Cyclin D2 или Cyclin D3. В случаях Cyclin D1-негативных лимфом из клеток мантии можно дополнительно использовать антитела к p27 (слабая ядерная экспрессия).

2. План обследования

После установления нозологического диагноза пациент должен быть обследован в соответствии со стандартами диагностики лимфом. Помимо стандартных диагностических процедур при бластоидном варианте и гиперлейкоцитозе желательно выполнение люмбальной

пункции с цитологическим исследованием ликвора для исключения нейрорлейкемии, эзофагогастродуоденоскопии и фиброколоноскопии с множественными биопсиями слизистой, даже при отсутствии визуальных признаков поражения (биопсии слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки, сигмовидной кишки, поперечной ободочной и слепой кишки). Кроме того, целесообразно выполнение иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи, определение уровня β -2 микроглобулина.

Для стадирования ЛКМ используется классификация Ann-Arbor, как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопрлиферативных заболеваний. Однако из-за высокой частоты вовлечения периферической крови и костного мозга стадирование по Ann-Arbor не имеет прогностического значения.

Клинической системой прогнозирования течения ЛКМ является международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии – MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index). Он включает такие параметры, как возраст, общее состояние пациента, уровень ЛДГ и количество лейкоцитов периферической крови. Его модификациями являются упрощенный индекс (sMIPI) и комбинированный биологический индекс (MIPI_b), учитывающий количество клеток, экспрессирующих Ki-67. По нашему мнению, предпочтительно использовать комбинированный биологический индекс. Формула расчета MIPI и MIPI_b достаточно сложна, поэтому для их определения возможно использование специализированных калькуляторов в сети интернет. При отсутствии доступа к электронным ресурсам допускается применение упрощенного индекса (табл. 1).

Таблица 1

Упрощенный вариант прогностического индекса для лимфомы из клеток мантии

Баллы	Возраст	ECOG	ЛДГ (от нормы)	Лейкоциты, 10 ⁹ /л
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59		0,67 – 0,99	6,7 – 9,9
2	60-69	2-4	1,0 – 1,49	10,0 – 14,9
3	>70		>1,5	>15

Низкий риск – 0-3 балла, промежуточный риск – 4-5 баллов, высокий риск – 6-11 баллов

Другими, наиболее часто выделяемыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания и высокий уровень β -2 микроглобулина в сыворотке крови.

Польза проведения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при опухоли, исходно характеризующейся множественными экстранодальными поражениями очевидна по данным

ретроспективных исследований: показана роль ПЭТ в оценке эффективности после завершения терапии. Проведение ПЭТ не исключает трепанобиопсии и исследования ЖКТ.

Лечение

Лечебная тактика ЛКМ сформирована на основании результатов рандомизированных клинических исследований и определяется распространенностью (стадией) заболевания, морфологическим вариантом/пролиферативной фракцией опухоли, возрастом и соматическим статусом больных. Определяющим в стратификации больных является возможность проведения высокодозной индукционной ПХТ/консолидации аутологичной ТСКК.

К настоящему времени нет четких критериев, позволяющих выделить небольшую популяцию больных с «индолентной» ЛКМ. В редких случаях у пациентов с бессимптомным течением болезни при возможности соблюдения постоянного динамического наблюдения возможно использование тактики «наблюдай и жди».

Особенностью ЛКМ является рецидивирующее течение, несмотря на различные режимы терапии. Применение (R)CHOP-подобных курсов эффективно только в достижении общего ответа (ОО): полные ремиссии (ПР) достигаются в трети случаев, а медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) составляет 16-20 месяцев.

Использование терапевтических моноклональных антител, высокодозной индукционной терапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) превратились в наиболее эффективный способ достижения ПР, длительной БСВ и общей выживаемости (ОВ) у больных моложе 65 лет. Введение высоких доз цитарабина в схемы индукционной терапии позволило достичь общего ответа (ОО) в 90-95%, а ПР не менее чем в половине случаев. Такое лечение достоверно улучшает ОВ и БРВ больных, кроме пациентов с высоким МIP1 и бластоидным вариантом. Важной особенностью терапии ЛКМ является отсроченное достижение ответа и, как следствие, необходимость проведения от 6 до 8 курсов индукционной терапии.

Целью высокодозной консолидации с поддержкой аутоТГСК является достижение молекулярной ремиссии, что коррелирует с более длительной безрецидивной выживаемостью (БРВ). Плато на кривой БСВ не регистрируется, но около половины больных могут пережить 10-летний рубеж.

Медиана возраста больных ЛКМ колеблется около 65 лет, что ограничивает проведение интенсивной терапии не менее чем в половине случаев. Обнадешивающие данные получены при добавлении бортезомиба к стандартной терапии R-CHOP (VR-CAP) – медиана выживаемости без прогрессирования возрастает с 14,4 месяцев при использовании R-CHOP до 24,7 месяцев в случае VR-CAP. Эффективным является применение бендамустина (RB) как у первичных больных, так и в рецидиве заболевания.

Постоянный поиск новых схем иммунохимиотерапии не позволяет выделить «золотой» стандарт, однако любая интенсификация лечения у больных пожилого возраста сопряжена с

развитием значимой токсичности. Например, добавление средних доз цитарабина к схеме ритуксимаб-бендамустин (R-BAC) позволяет значительно улучшить результаты индукционной терапии, но только у соматически сохранных больных в возрасте до 75 лет. При невозможности применения режимов R-CHOP или R-B у пациентов с неудовлетворительным соматическим статусом возможно использование кладрибина с ритуксимабом или метрономной терапии, такой как R-PEPC. В ряде случаев возможно использование лучевой терапии, особенно при I-II стадиях заболевания. В рецидиве возможно использование флударабина, высокая токсичность которого, связанная, в первую очередь, с развитием гипоплазии (вплоть до аплазии) костномозгового кроветворения, привела к исключению этого препарата из терапии первой линии как у молодых, так и у больных старшей возрастной группы (таблица 2).

Новым и очень перспективным направлением является активное внедрение в клиническую практику нового таргетного препарата – ингибитора ВТК (ибрутиниб), механизм действия которого направлен на блокирование передачи сигнала от В-клеточного рецептора к ядру клетки.

Таблица 2

Алгоритм терапии пациентов с лимфомой из клеток мантии.

	<60-65 лет, кандидаты для ВДХТ и аутоТСКК	> 60-65 лет, не кандидаты для ВДХТ и аутоТСКК
1 линия терапии	1. Индукция: R-HyperCVAD/R-HMA R-CHOP/R-DHAP R-EPOCH/R-HMA R-MaxiCHOP/R-NA R-CHOP 2. АутоТГСК (BEAM-R, TOT+ПХТ) 4. ±R-поддержка (в рамках исследований)	1. Индукция: R-B VcR-CAP HyperCVAD (модифицированный) R-CHOP R-PEPC при тяжелом соматическом статусе Клинические исследования 2. R-поддержка 375 мг/м² 1 раз в 2 месяца 2 года
Рецидив/прогрессия	R-DHAP(Ox), R-GIDOX R-HAD±B (AraC 1-2 г/м ² x 4) R-BAC, R-BB, R-B АллоТГСК(при достижении ответа) АутоТГСК при отсутствии на более раннем этапе и достижении ответа Ибрутиниб* Бортезомиб (лучше в комбинации) Клинические исследования Лучевая терапия	R-HAD±B (AraC 1 г/м ² x 4) R-DHAP(Ox), R-GIDOX R-BAC, R-BB или R-B (после CHOP) R-FC(M) R-PEPC Бортезомиб±R Ибрутиниб* Клинические исследования Лучевая терапия

* – регистрация ибрутиниба в РФ запланирована на 2015 г.

1. Локальные (I-II) стадии

С появлением высокочувствительных методов диагностики I-II стадия у пациентов с ЛКМ устанавливается исключительно редко (в 1-3% случаев). Стандартная терапия не разработана. В ретроспективных исследованиях показано преимущество комбинированного химиолучевого лечения над химиотерапией, ремиссии достигаются у 95% больных. Медианы ОВ и выживаемости без прогрессирования составили 6,4 и 3,2 года, соответственно.

2. Распространенные стадии, пациенты моложе 60-65 лет с сохранным соматическим статусом, являющиеся кандидатами для проведения высокодозной терапии и аутоТСКК

а. Первая линия терапии

Целью терапии является достижение полной ремиссии, в т. ч. молекулярной, что соотносится с длительными БСВ и ОВ.

Рекомендуется проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина. Принимая во внимание медиану возраста больных 50-55 лет, необходимость в проведении 6-8 циклов терапии длительностью 21-28 дней высокодозные режимы могут чередоваться с CHOP-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA, R-MaxiCHOP/R-HD-AraC, R-ЕРОСН/R-HMA, R-CHOP/R-DHAP. При высоком риске развития синдрома лизиса опухоли, особенно при гиперлейкоцитозе более $50,0 \times 10^9/\text{л}$, целесообразно исключение ритуксимаба из первого курса терапии.

Негативное влияние снижения дозы цитарабина в индукционной терапии (R-CHOP/R-DHAP) нивелируется его добавлением к тотальному облучению тела (TOT) во время предтрансплантационного кондиционирования.

К настоящему времени большинство исследователей склоняется к исключению из схем ПХТ высокодозного метотрексата из-за его высокой токсичности и отсутствия значимой эффективности.

При достижении ЧР или ПР выполняется сбор аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с очисткой трансплантата ритуксимабом *in vivo* от возможной контаминации CD20+ клетками. В качестве кондиционирования (высокодозной консолидации) при ЛКМ в большинстве случаев используются TOT в дозе 12-14 Гр со снижением дозы над легкими до 8 Гр в комбинации с цитостатическими препаратами (циклофосфамид, этопозид, мелфалан, цитарабин) или высокодозные схемы ПХТ, например, BEAM. Рандомизированных исследований различных режимов кондиционирования не существует, но четкой тенденцией является переход от TOT к использованию только иммунополихимиотерапии. По-видимому, TOT сохраняет свою актуальность только у больных с ЧР.

Поддерживающая терапия ритуксимабом после выполнения интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК соотносится с высоким риском развития рецидивирующих инфекционных

осложнений, не является стандартом лечения и может рассматриваться только в рамках клинических исследований.

Контрольные обследования в течение первого года после аутоТСКК выполняются каждые 3 месяца и включают КТ, УЗИ, контроль МРБ в костном мозге. Молекулярный рецидив может быть купирован монотерапией ритуксимабом. Эндоскопические методы исследования, особенно фиброколоноскопию, целесообразно выполнять у больных с вовлечением ЖКТ 1 раз в 6 месяцев. Большинство рецидивов возникают в течение первых трех лет после аутоТСКК. Динамическое наблюдение после аутоТГСК проводится не менее 5 лет с интервалом 3-6 месяцев.

При отсутствии полной ремиссии после интенсивной индукционной терапии и аутоТСКК у молодых больных МКЛ целесообразно рассмотрение вопроса о выполнении аллогенной ТГСК («тандемная» трансплантация).

Четких рекомендаций по профилактике нейрорлейкемии нет, однако её рекомендовано выполнять у больных с бластоидным вариантом заболевания и наличием опухолевого гиперлейкоцитоза.

в. Терапия рецидивов

Противорецидивная терапия определяется схемой индукционной терапии и продолжительностью ремиссии. При использовании в качестве первой линии терапии только СНОР-подобных или флударабин-содержащих схем возможно применение высоких/средних доз цитарабина (R-HAD±B) или платиносодержащих курсов терапии (R-DHAP, R-GIDOX), различных комбинаций бендамутстина с цитарабином и/или бортезомибом. Учитывая химиорезистентность, возможно включение новых таргетных препаратов. В клинических исследованиях показана эффективность бортезомиба, ибрутиниба, и ряда других препаратов. АутоТГСК может рассматриваться в качестве консолидации второй линии терапии при химиочувствительном рецидиве после длительной (более 3-5 лет) ремиссии у пациентов моложе 65 лет, ранее не получавших высокодозную терапию.

При развитии рецидива после интенсивной индукционной терапии, включающей высокодозный цитарабин и аутоТСКК, возможно применение платиносодержащих режимов и бендамутстина.

У больных моложе 50-55 лет развитие рецидива подразумевает рассмотрение вопроса о выполнении аллоТКМ с немиелоаблативным режимом кондиционирования. АллоТКМ является единственным методом, позволяющим вылечить больного ЛКМ. Возможность ее проведения определяется химиочувствительностью опухоли, возрастом и коморбидностью пациента, а также наличием донора.

Ранние рецидивы после интенсивной индукционной терапии и аутоТСКК фактически некурабельны. Выполнение аллоТКМ в этой группе больных не позволяет достигнуть ремиссии, в первую очередь, из-за отсутствия достаточного времени для развития реакции трансплантат против

опухоли. Возможно эффект будет достигнут после включения в схемы противорецидивной терапии новых препаратов, таких как ибрутиниб¹.

3. Больные старше 60-65 лет и пациенты, не являющиеся кандидатами для проведения интенсивной терапии.

а. Первая линия терапии

Целью терапии в этой группе является достижение ремиссии и ее поддержание нехимиотерапевтическими агентами.

Выбор тактики, в первую очередь, определяется соматическим статусом пациента и наличием сопутствующей патологии. Проводится 6-8 курсов индукционной иммунохимиотерапии с последующей поддержкой ритуксимабом.

В настоящее время базовыми режимами терапии соматически сохраненных больных старше 65 лет являются комбинации R-B и R-CHOP. В проспективном рандомизированном исследовании эффективность режима R-B оказалась выше R-CHOP при более благоприятном профиле токсичности – медиана беспрогрессивной выживаемости составила 35,4 месяцев по сравнению с 22,1 месяцев, соответственно.

Применение флударабина в первой линии терапии нецелесообразно из-за высокой токсичности.

К более интенсивным вариантам индукции можно отнести схему R-BAC (бендамустин 70 мг/м² в 1-2 дни и цитарабин 500 мг/м² в 1-3 дни 1 р/д). Однако эффективность данного режима продемонстрирована на небольшом числе больных в нерандомизированном исследовании. При наличии тяжелой сопутствующей патологии рекомендуется использование менее интенсивных схем: R-CVP, метрономная терапия R-PEPC, участие в клинических исследованиях с применением новых таргетных препаратов.

Поддерживающая терапия ритуксимабом достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость пожилых пациентов ЛКМ, у которых достигнута ремиссия после стандартной терапии R-CHOP.

Профилактика нейрорлейкемии проводится только пациентам с бластоидным вариантом заболевания и при наличии симптомов вовлечения ЦНС.

б. Терапия рецидивов

Возможно применение средних доз цитарабина (R-HAD±B), платиносодержащих курсов (R-DHAP(Ox), R-GIDOX) различных комбинаций бендамутстина с цитарабином и/или бортезомибом после использования в первой линии терапии CHOP-подобных или флударабин содержащих схем.

¹ Препарат в процессе регистрации

У пациентов с наличием сопутствующей патологии или при втором рецидиве возможно применение таких схем как R-бортезомиб, R-PEPC, ибрутиниб² ± терапевтические моноклональные антитела.

Схемы лекарственного лечения

Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

R-CHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CVP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

² Препарат в процессе регистрации

R-miniCHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Доксорубицин 25 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 400 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1 мг в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CEPP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 600 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Этопозид 70 мг/м² в/в, дни 1-3
- Прокарбазин 60 мг/м² внутрь, дни 1-10
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-CEOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-CNOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в, день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-FND

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 20 мг в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

R-FCM

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 10 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-BAC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 2, 3
- Цитарабин 800 мг/м² в/в кап., дни 2, 3, 4

Лечение возобновляется на 29 день

CMED

- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Метотрексат 300 мг/м² в/в, день 1
- Лейковорин 15 мг в/в, через 24 часа после введения метотрексата и далее каждые 6 часов, всего 12 введений
- Этопозид 400 мг/м² в/в, дни 1, 2
- Дексаметазон 20 мг/м² внутрь, дни 1-5

R-CHOEP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Циклофосфамид 350 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
- Винкристин 1,4 мг/м² (суммарно не более 2 мг) в/в, день 1, нед. 2, 4, 6, 8, 10, 12
- Метотрексат 400 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 2, 6, 10
- Лейковорин
- Блеомицин 10 мг/м² в/в, день 1, нед. 4, 8, 12
- Преднизолон 75 мг/сут. внутрь непрерывно 10 недель с постепенным снижением дозы в течение 11-12 недель или только недели 1, 3, 5, 7, 9, 11

DA-R-EPOCH

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 все циклы курса
- Этопозид 50 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Доксорубин 10 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Винкристин 0,4 мг/м²/сут в/в, дни 1-4 (непрерывная 96-часовая инфузия)
- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в, день 5
- Преднизолон 60 мг/м² 2 раза в день внутрь, дни 1-5
- Г-КСФ 300 мкг подкожно 6-15 дни

Лечение возобновляется на 22 день

В данной дозировке проводится 1 курс. Далее дозы этопозид, доксорубин и циклофосфана корректируются относительно предыдущего в зависимости от низшего уровня показателей крови, определенных во время и после проведения курса, по следующей схеме:

- нейтрофилы выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – увеличение доз на 25%
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ при 1-2 измерениях, тромбоциты выше $25 \times 10^9/\text{л}$ – сохранение доз предыдущего курса
- Нейтрофилы менее $0,5 \times 10^9$ при 3 и более измерениях, тромбоциты ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ – редукция доз на 25%

Блочные режимы лечения

CODOX-M/IVAC

- CODOX-M (циклы 1, 3)
 - Циклофосфамид 800 мг/м^2 в/в, день 1
 - Винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ (не более 2 мг) в/в, дни 1, 8
 - Доксорубин 40 мг/м^2 в/в, день 1
 - Циклофосфамид $200 \text{ мг/м}^2/\text{сут.}$ в/в, дни 2-5
 - Цитарабин 70 мг интратекально, дни 1, 3
 - Метотрексат 300 мг/м^2 в/в в течение 1 часа, далее – 2700 мг/м^2 в/в в течение последующих 23 часов (у больных старше 65 лет – 100 мг/м^2 в/в в течение 1 часа, далее – 900 мг/м^2 в/в в течение последующих 23 часов), день 10
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 15
 - Лейковорин 15 мг внутрь через 24 часа после интратекального введения метотрексата
 - Г-КСФ 5 мкг/кг подкожно до повышения уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$
- IVAC (циклы 2, 4)
 - Этопозид 60 мг/м^2 (на 500 мл физ. раствора или изотонического раствора глюкозы) в/в, дни 1-5
 - Ифосфамид $1,5 \text{ г/м}^2$ (у больных старше 65 лет – 1 г/м^2) в/в, дни 1-5
 - Цитарабин 2 г/м^2 (у больных старше 65 лет – 1 г/м^2) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
 - Г-КСФ подкожно до повышения уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$ без поддержки Г-КСФ

R-HyperCVAD/R-HMA

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD)
 - Циклофосфамид 300 мг/м^2 в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
 - Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14
 - Доксорубин 50 мг/м^2 в/в непрерывной 24-часовой инфузией в центральный катетер, день 4
 - Винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11
- Циклы 2, 4, 6, 8 (HMA)
 - Метотрексат 1000 мг в/в непрерывной 24-часовой инфузией, день 1

- Цитарабин 3 г/м² (у больных старше 60 лет – 1 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
- Метилпреднизолон 50 мг в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), дни 1, 11 (циклы 1, 3) и дни 2, 8 (циклы 2, 4) – всего 8 введений
- Профилактика поражения ЦНС проводится на каждом курсе, суммарно 16 интратекальных введений:
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 2
 - Цитарабин 100 мг интратекально, день 7

R-MaxiCHOP/R-HD-AraC

- Циклы 1, 3, 5, (MaxiCHOP)
 - Циклофосфамид 1200 мг/м² в/в, день 1
 - Доксорубицин 75 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Преднизолон 100 мг в/в или внутрь, дни 1-5
- Циклы 2, 4, 6 (HD-Ara-C)
 - Цитарабин 3 г/м² (у больных старше 60 лет – 2 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 1 каждого цикла

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

NHL-BFM 90 (В-НХЛ2004 маб.)

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска:
 - V – A – B
 - Группа промежуточного риска или высокого риска:

```

graph TD
    Start[V – AA – BB  
Рестадирирование] --> PR((ПР))
    Start --> NI((Неполный ответ))
    PR --> AAB[AA – BB (– AA – BB – у больных высокого риска)]
    NI --> CC[СС  
Рестадирирование 2]
    CC --> PR2((ПР или отсутствие опухолевой ткани по данным повторной биопсии))
    CC --> OT((Опухолевая ткань по данным повторной биопсии))
    PR2 --> ABB[AA – BB – CC]
    OT --> ATG[Аутологичная ТГСК]
          
```
- Профаза (V)
 - Преднизолон 30 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5

- Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
- Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок А
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок В
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 500 мг/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия)
 - Доксорубицин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 12 мг интратекально, день 1
 - Цитарабин 30 мг интратекально, день 1
 - Преднизолон 10 мг интратекально, день 1
- Блок АА
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м²)*
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
 - Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
 - Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок ВВ
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 5 г/м² в/в, день 1 (24-часовая инфузия) *(При лечении по протоколу В-НХЛ 2004 маб. - 1 г/м²)*
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Доксорубицин 25 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Метотрексат 6 мг интратекально, дни 1,5
 - Цитарабин 15 мг интратекально, дни 1,5
 - Преднизолон 5 мг интратекально, дни 1,5
- Блок СС
 - Дексаметазон 20 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-5
 - Виндезин 3 мг/м² (не более 5 мг) в/в, день 1

- Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 1-2 (всего 4 введения)
- Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5
- Метотрексат 12 мг интратекально, день 5
- Цитарабин 30 мг интратекально, день 5
- Преднизолон 10 мг интратекально, день 5
- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения), день 0 каждого блока (в рамках протокола В-НХЛ 2004 маб. в 0 день первых четырех блоков)

LMB

- Схема лечения:
 - Группа низкого риска
 - **COPAD – COPAD**
 - Группа промежуточного риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYM #1 – CYM #2 – m1**
 - Группа высокого риска
 - **COP – COPADM #1 – COPADM #2 – CYVE #1– CYVE #2– m1 – (ЛТ 24 Гр при поражении ЦНС) – m2 – m3 – m4**
- COP
 - Циклофосфамид 300 мг/м² в/в, день 1
 - Винкристин 1 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-7
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 1 (в группе высокого риска – в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 1, 3, 5)
- COPADM
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1 (+ день 6 в COPADM #2)
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов, в группе высоко риска 8 г/м² в течение 4 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м² (1000 мг/м² в COPADM #2) в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, дни 2, 6 (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг в дни 2, 4, 6)
- COPAD
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, дни 1, 6
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Циклофосфамид 500 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-4 (всего 6 введений)
 - Преднизолон 60 мг/м² в/в или внутрь, дни 1-6
- CYM
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов, день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Цитарабин 100 мг/м²/сут. непрерывная инфузия, дни 2-6
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 2

- Цитарабин 30 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально, день 6
- CYVE
 - Цитарабин 50 мг/м² непрерывная 12-часовая инфузия (до высоких доз цитарабина, 20⁰⁰-8⁰⁰), дни 1-5
 - Цитарабин 3 г/м² в/в (в течение 3 часов, 8⁰⁰-11⁰⁰), дни 2-5
 - Этопозид 200 мг/м² в/в, дни 2-5 (14⁰⁰-16⁰⁰)
- m1
 - Винкристин 1,4 мг/м² (не более 2 мг) в/в, день 1
 - Метотрексат 3 г/м² в/в в течение 3 часов (в группе высокого риска 8 г/м² в течение 4 часов), день 1
 - Лейковорин 15 мг/м² в/в 4 раза в сутки, дни 2-4
 - Циклофосфамид 500 мг/м² в/в, дни 1, 2
 - Доксорубицин 60 мг/м² в/в, день 2
 - Преднизолон 60 мг/м² внутрь, дни 1-5
 - Метотрексат 15 мг + гидрокортизон 15 мг интратекально (в группе высокого риска в сочетании с цитарабином 30 мг), день 2
- m3 - аналогичен m1, но без высоких доз метотрексата и интратекального введения химиопрепаратов
- m2, m4
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 1-3
 - Цитарабин 100 мг/м²/сут. непрерывная 24-часовая инфузия, дни 1-5

Начало следующего блока – после стабилизации уровня гранулоцитов > 1,5 × 10⁹/л и уровня тромбоцитов > 100 × 10⁹/л без поддержки Г-КСФ

Интервал между курсами поддерживающей терапии (m1-m4) – 28 дней

ЛБ-М-04

- Схема лечения: предфаза – А – С – А – С
- Предфаза
 - Циклофосфамид 200 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок А
 - Ифосфамид 800 мг/м² в/в, дни 1-5
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винкристин 2 мг в/в, день 1
 - Доксорубицин 50 мг/м² в/в, день 3
 - Цитарабин 150 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 4-5 (всего 4 введения)
 - Этопозид 100 мг/м² в/в, дни 4-5
 - Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5
- Блок С
 - Метотрексат 1,5 г/м² в/в (в течение 12 часов), день 1
 - Винбластин 5 мг/м² в/в, день 1
 - Цитарабин 2 г/м² в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Этопозид 150 мг/м² в/в, дни 3-5

- Дексаметазон 10 мг/м² в/в, дни 1-5

Профилактику нейролейкемии проводят в 1 день предфазы и в 1 день каждого блока в виде интратекального введения химиопрепаратов:

- Цитарабин 30 мг
- Метотрексат 15 мг
- Преднизолон 30 мг

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в или ритуксимаб 1400 мг п/к (кроме первого введения) в 0 день каждого блока (всего 4 введения)

Схемы для лечения рецидивов лимфом:

Схемы 2-ой линии (кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2 г/м² в/в кап., дни 1-4
- Винорельбин 20 мг/м² в/в, день 1
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в кап., дни 1, 5

DHAP

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап. 24-часовая инфузия, день 1
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап. 2 раза в день, день 2

ESHAP

- Этопозид 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4
- Метилпреднизолон 500 мг в/в кап., дни 1-5
- Цисплатин 25 мг/м²/сут. в/в непрерывная инфузия, дни 1-4
- Цитарабин 2 г/м² в/в кап., день 5

MINE

- Ифосфамид 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Месна 1330 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Этопозид 65 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Митоксантрон 8 мг/м² в/в кап., день 1

IVAM

- Ифосфамид 1500 мг/м² в/в кап., дни 1-5
- Этопозид 150 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Метотрексат 3000 мг/м² в/в кап., день 5

ICE

- Вепезид 100 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Ифосфамид 5 г/м² в/в 24-часовая инфузия, день 2
- Карбоплатин 400 мг/м² в/в кап., день 2

VBR

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 и день 1 каждого последующего цикла
- Бортезомиб 1,6 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15, 22
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 29 день

Всего 5 курсов

GEM-P

- Гемцитабин 1 г/м² в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1 г в/в кап., дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

AspMetDex (режим лечения НК/Т-клеточной лимфомы, назальный тип)

- L-аспарагиназа 6 000 МЕ/м² в/в кап., дни 2, 4, 6, 8
- Метотрексат 3 г/м² в/в кап., день 1
- Дексаметазон 40 мг/м² в/в кап., дни 1-4

Лечение возобновляется на 29 день

Схемы 2-ой линии (не кандидаты для ВДХТ с аутоТГСК)

GDP

- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

GemOx

- Гемцитабин 1 г/м² в/в кап., день 1
- Оксалиплатин 100 мг/м² в/в кап., день 1

ViGePP

- Винорельбин 25 мг/м² в/в, день 1, 8
- Гемцитабин 800 мг/м² в/в, дни 1, 8, 15
- Прокарбазин 100 мг/м² внутрь, 1-7
- Дексаметазон 60 мг/м² внутрь, дни 1-15

CEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м² внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30мг/м² в/м, дни 1, 8, 21, 23

DEXA-BEAM

- Дексаметазон 24 мг внутрь, дни 1-10
- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 2
- Мелфалан 20 мг/м² в/в, день 3
- Этопозид 200 мг/м² в/в кап., дни 4-7
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2раза в день, дни 4-7

miniBEAM

- Кармустин 60 мг/м² в/в кап., день 1
- Этопозид 75 мг/м² в/в кап., дни 2-5
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 2-5
- Мелфалан 30 мг/м² в/в, день 6

BAEM

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, 1 день
- Цитарабин 100 мг/м² в/в кап. 2 раза в день, дни 1-5
- Этопозид 100 мг/м² в/в кап., дни 3-5
- Преднизолон 40 мг/м² внутрь, дни 1-5

PERC

- Преднизолон 20 мг внутрь

- Циклофосфамид 50 мг внутрь
- Этопозид 50 мг внутрь
- Прокарбазин 50 мг внутрь

Препараты принимаются ежедневно до снижения уровня лейкоцитов ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, и возобновляется после восстановления показателей крови в ежедневном режиме, через день или в фракционированном режиме (5 дней в неделю, 2 дня перерыв) в зависимости от индивидуальной переносимости. Ежедневная доза препаратов всегда остается постоянной, возможно только изменение количества дней в неделю, которые принимаются препараты.

Библиография

1. Воробьев А.И., Кременецкая А.М. Лорие Ю.Ю. Лимфома из клеток мантийной зоны. Атлас. Опухоли Лимфатической системы. 2007. стр. 117–27
2. И.В. Поддубная. Терапевтические проблемы при лимфоме зоны мантии. Современная онкология. 2010;12(2):38-48
3. Воробьев В.И., Кравченко С.К., Гемджян Э.Г. и др. Программное лечение первичных больных мантийноклеточной лимфомой в возрасте до 65 лет. Клиническая онкогематология. 2013. Том 6, № 3. С. 274–281
4. Воробьев В.И., Лорие Ю.Ю., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К., Кременецкая А.М. Возможности терапии рецидивов и резистентного течения лимфомы из клеток мантийной зоны. Гематология и трансфузиология. 2011. №1: 34–37
5. Поддубная И.В. Терапевтические проблемы при лимфоме зоны мантии. Современная онкология. 2010;2:48-53
6. Akinleye A, Avvaru P, Furqan M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as cancer therapeutics. J Hematol Oncol. 2013;6(1):88
7. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. Blood. 1997;89:2067-78
8. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of HyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. Ann Oncol. 2013;24(6):1587-93
9. Codet R, Mrhalova M, Krskova L, et al. Mantle cell lymphoma: improved diagnostics using a combined approach of immunohistochemistry and identification of t(11;14)(q13;q32) by polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. Virchows Arch. 2003;442: 538–47
10. Coleman M, Martin P, Ruan J, et al. Prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide (PEP-C) oral combination chemotherapy regimen for recurring/refractory lymphoma: low-dose metronomic, multidrug therapy. Cancer 2008;112:2228-2232
11. Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;64:907-16
12. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, et al. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. Ann Oncol. 2006;17 (Suppl 4):iv18–24

13. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, et al. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6101-08
14. Dietrich S, Tieslesch B, Rieger M, et al. Patterns and outcome of relapse after autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2010;117(9):1901-10
15. Dreyling MH, Hoster E, Van Hoof A, et al. Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission in mantle cell lymphoma: long term follow up of a randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2008;112:769
16. Dreyling M, Kluin-Nelemans HC, Bea S, et al. Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle cell lymphoma: report of the 11th Annual Conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):699-707
17. Fenske TS, Carreras J, Zhang M, et al. Outcome of patients with mantle-cell lymphoma undergoing autologous versus reduced-intensity allogenic transplantation. *Ann Oncol*. 2011;22(Suppl. 4) Abstract 018
18. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared to FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized study of the German low grade lymphoma study group (GLSG). *Blood* 2004;104:3064-3071
19. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, et al. The Combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117(10):2807-12
20. Fu K., Weisenburger D.D., Greiner T.C., et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005;106:4315-21
21. Furtado M, Rule S. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(8):1086-8
22. Geisler C. Front-line therapy of MCL. *Hematologica*. 2010;95:1241-43
23. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. 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(3):355-62
24. Gill S, Herbert KE, Prince HM, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *Br J Haematol*. 2009;147:83-88
25. Gill S, Wolf M, Prince H, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8(3):159-65
26. Gironella M, López A, Pau A, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin as salvage therapy in patients with relapsed/refractory mantle-cell lymphoma ASH 54th Annual Meeting. 2012;120(21). Abstract 2825
27. Gladkikh A, Potashnikova D, Korneva E, Khudoleeva O, Vorobjev I. Cyclin D1 expression in B-cell lymphomas. *Exp Hematol*. 2010;38(11):1047-57
28. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. 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 (ASH Annual Meeting Abstracts). 120(21): Abstract 151
29. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558-65
 30. Howard OM, Gribben JG, Neuberger DS, et al. Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2002;20:1288-94
 31. Kahl BS, Long WL, Eickhoff JC, et al. Maintenance rituximab following induction chemoimmunotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: A pilot study from the Wisconsin Oncology Network. *Ann. Oncol*. 2006; 17: 1418-1423
 32. Kirschey S, Wagner S, Hess G. Relapsed and/or Refractory Mantle Cell Lymphoma: What Role for Temsirolimus? *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:153-64
 33. Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012;367(6):520-31
 34. Komatsu H, Iida S, Yamamoto K, et al. A variant chromosome translocation at 11q13 identifying PRAD1/Cyclin D1 as the BCL-1 gene. *Blood*. 1994;84:1226-31
 35. LaCasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood*. 2012;119(9):2093-9
 36. Le Gouill S, Kröger N, Dhedin N, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2695-2703
 37. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited stage mantle cell lymphoma: Clinical outcome in patients from British Columbia. *Ann Oncol*. 2003;14(10):1555-61
 38. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. 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
 39. Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, et al. CD5- mantle cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(2):216-24
 40. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-13
 41. Mato AR, Svoboda J, Feldman T, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer*. 2012;118(14):3565-70
 42. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012;156(3):346-53
 43. Mozos A, Royo A, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*. 2009;94(11):1555-62
 44. Ondrejka SL, Lai R, Kumar N, et al. Indolent mantle cell leukemia: clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, κ light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica*. 2011;96:1221-27

45. Orchard J, Garand R, Davis Z, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood*. 2003;101(12):4975–81
46. Park BB, Kim WS, Eom HS, et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs*. 2011;29:154-60
47. Pott C, Hoster E, Beldjord K, et al. R-CHOP/R-DHAP compared to R-CHOP induction followed by high dose therapy with autologous stem cell transplantation induces higher rates of molecular remission in MCL: results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network. *Blood*. 2010;116 (ASH Annual Meeting Abstracts): Abstract 965
48. Rodriguez J, Gutierrez A, Obrador-Hevia A, et al. Therapeutic concepts in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2010;85(5):371-86
49. Rodriguez J, Gutierrez A, Palacios A, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:2172-78
50. Romaguera J, Fayad L, Feng L, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab-HyperCVAD alternating with rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;150(2):200-08
51. Ruan J, Martin P, Coleman M, et al. Durable responses with the metronomic rituximab and thalidomide plus prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(11):2655-64
52. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, Phase 3 non-inferiority Trial. *Lancet*. 2013;381(9873): 1203-10
53. Schaffel R, Hedvat CV, Teruya-Feldstein J, et al. Prognostic impact of proliferative index determined by quantitative image analysis and the International Prognostic Index in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2010;21:133-39
54. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). *Cancer Res*. 1971;31(11):1869-70
55. Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1488-1494
56. Sun T, Nordberg M, Cotelingam J, et al. Fluorescence in situ hybridization: method of choice for a definitive diagnosis of mantle cell lymphoma. *Am J Hemat*. 2003;74(1):78-84
57. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, <http://www.seer.cancer.gov>
58. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (International Agency for Research on Cancer (IARC)) 4th ed., 2008
59. Tam C, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the MD Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;113(18):4144-52
60. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. 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(1):29-38
61. Visco C, Finotto S, Zambello R, et al. 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;31(11):1442-49

62. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:716-723
63. Wang M, Rule SA, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507-16
64. Wlodarska I, Meeus P, Stul M, et al. Variant t(2;11)(p11;q13) associated with the IgK-CCND1 rearrangement is a recurrent translocation in leukemic small-cell B-non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia.* 2004;18:1705-10
65. Yatabe Y, Suzuki R, Matsuno Y, et al. Morphological spectrum of cyclin D1-positive mantle cell lymphoma: Study of 168 cases. *Pathology International.* 2001;51:747-61
66. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood.* 2000;95:2253-61
67. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer.* 2008;113:791–8.
68. Spurgeon SE, Pindyck T, Okada C, et al. Cladribine plus rituximab is an effective therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1488-1494.