

Лимфома из клеток мантии

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) составляет около 6% от всех вновь диагностированных случаев 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 мужчины старше 60 лет (медиана возраста 65-75 лет, М:Ж – 2-4:1). В США ежегодно заболевают от 5.000 до 6.000 человек, что косвенным образом свидетельствует о том, что в РФ ежегодно должно выявляться не менее 2.500 новых случаев.

Диагностика

План обследования

При постановке диагноза, перед выбором тактики лечения пациент должен быть полностью обследован в соответствии со стандартным планом обследования больных лимфомами, представленным в соответствующем разделе данных рекомендаций. Дополнительно должны быть выполнены:

1. Трепанобиопсия костного мозга. При отсутствии гистологических признаков целесообразно определение вовлечения костного мозга с использованием метода FISH, проточной цитофлюориметрии или определение В-клеточной клональности методом ПЦР на основании анализа реарранжировок генов тяжелых цепей иммуноглобулинов.
2. Желательно во всех ситуациях и обязательно при наличии показаний (бластоидный вариант ± гиперлейкоцитоз, общемозговая симптоматика) выполнение люмбальной пункции с цитологическим исследованием ликвора для исключения нейрорлейкемии. Профилактическое интратекальное введение цитостатиков на усмотрение лечащего врача.
3. Эзофагогастродуоденоскопия и фиброколоноскопия с обязательными биопсиями слизистых желудка, двенадцатиперстной кишки, сигмовидной кишки, поперечной ободочной и слепой кишки, даже при отсутствии визуальных признаков вовлечения органа («слепые» биопсии). Эндоскопическое исследование является обязательным для больных с локальными стадиями.
4. Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи с определением концентрации β 2-микроглобулина.
5. Рассмотрение вопроса об использовании антипневмококковой вакцины, особенно у пациентов старше 60 лет, кому планируется длительная поддерживающая терапия ритуксимабом.

Роль ПЭТ недостаточно определена из-за большой вероятности получения ложноотрицательных результатов у больных ЛКМ. Это связано с тем, что уровень пролиферативной активности опухолевых клеток в значительной части случаев близок к нормальному и повышенного накопления радиофармпрепарата не происходит. Исходная чувствительность метода достигает только 67%, особенно много ложноотрицательных результатов при вовлечении ЖКТ.

Сохранение остаточных образований после завершения высокодозной терапии и аутоТГСК является показанием для выполнения ПЭТ с целью решения вопроса о проведении локальной лучевой терапии.

Клинической системой прогноза ЛКМ является международный прогностический индекс лимфомы из клеток мантии – MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index). Его модификациями являются упрощенный индекс (sMIPI) и комбинированный биологический индекс (MIPI_b), учитывающий количество клеток экспрессирующих Ki-67.

- Низкий риск по шкале MIPI – 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 60%.
- Промежуточный риск по шкале MIPI – медиана ОВ составляет 51 месяц.
- Высокий риск по шкале MIPI – медиана ОВ составляет 29 месяцев.

Таблица №1.

Расчет упрощенного варианта международного прогностического индекса лимфомы из клеток мантии sMIPI.

Баллы	Возраст	ECOG	ЛДГ/ВН ЛДГ	Лейкоциты 10 ⁹ /л
0	<50	0-1	<0,67	<6,700
1	50-59	–	0,67-0,99	6,700-9,999
2	60-69	2-4	1,000-1,49	10,000-14,999
3	>=70	–	>=1,5000	>=15,000

Каждый прогностический фактор оценивается от 0 до 3 баллов, которые потом суммируются (максимально 11 баллов). Пациенты, набравшие от 0 до 3 баллов, относятся в группу низкого риска; 4-5 баллов – в группу промежуточного риска; 6-11 баллов – в группу высокого риска. При статусе по шкале ECOG >=2 больному присваивается 2 балла. Влияние концентрации ЛДГ оценивалось путем деления концентрации ЛДГ сыворотки больного на значение верхней нормы лаборатории (например, у больного концентрация ЛДГ на момент установления диагноза 390 Е/л, а лабораторные нормы составляют 250-480 Е/л; тогда проводится деление 390/480=0,81, что соответствует 1 баллу).

Расчет комбинированного биологического варианта международного прогностического индекса лимфомы из клеток мантии MIPI_b:

$$\begin{aligned}
 \text{MIPI}_b &= 0,03535 \times \text{возраст(годы)} \\
 &+ 0,6978 \text{ (если ECOG} > 1) \\
 &+ 1,367 \times \log_{10}(\text{ЛДГ/ВН ЛДГ}) \\
 &+ 0,9393 \times \log_{10}(\text{число лейкоцитов}) \\
 &+ 0,02142 \times \text{Ki-67(\%)}
 \end{aligned}$$

Группы риска при расчете MIPI_b:

1. Низкий: MIPI_b < 5,7
2. Промежуточный: 5,7 < MIPI_b < 6,5
3. Высокий: MIPI_b > 6,5

Применение индекса MIP_{I_b} позволяет избежать случаи включения молодых больных с бластоидным вариантом заболевания в группу низкого риска. Для расчета MIP_I и MIP_{I_b} возможно использование одного из специализированных медицинских калькуляторов, например QxMD Calculate (<http://www.qxmd.com>).

Другими, наиболее часто выделяемыми факторами неблагоприятного прогноза являются бластоидный вариант заболевания и высокий ($Ki-67 > 30\%$) пролиферативный индекс, а также высокий уровень β -2 микроглобулина.

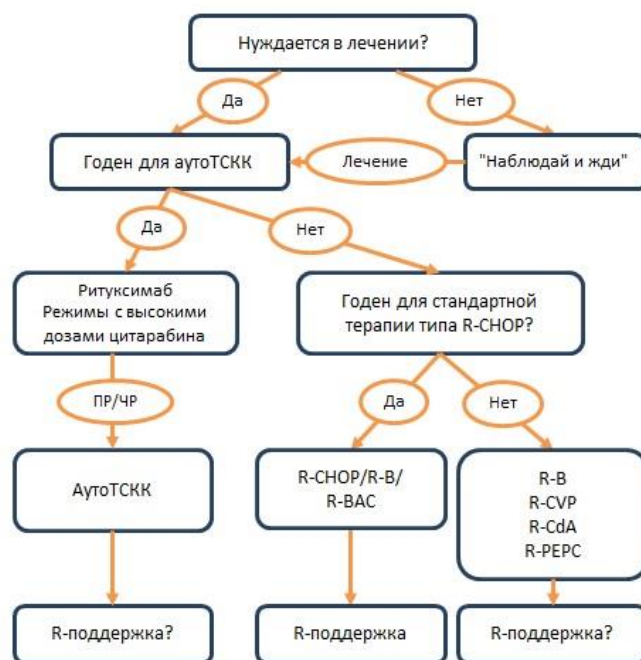
Для стадирования ЛКМ используется такая же модифицированная классификация по стадиям Ann Arbor, как при лимфоме Ходжкина и большинстве других лимфопролиферативных заболеваний. Принимая во внимание вовлечение периферической крови и костного мозга в абсолютном большинстве случаев, стадирование по Ann Arbor не имеет прогностического значения.

Лечение

Тактика лечения

Схема №1

Инициальная терапия больных с ЛКМ в зависимости от возраста и соматического статуса



Особенностью заболевания 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.

Основными тенденциями в терапии ЛКМ за последнее десятилетие являются:

- интенсификация индукционной терапии высокими дозами цитарабина (3-4 курса по 12 г/м²/курс) для пациентов моложе 60 лет;
- широкое распространение аутоТГСК в качестве консолидации первой ремиссии у пациентов моложе 60-65 лет;
- применение комбинаций средних доз цитарабина с бендамустином, платиносодержащими препаратами, бортезомибом;
- постепенное исключение из протоколов интенсивной терапии высоких доз метотрексата, в первую очередь из-за отсутствия убедительных данных о его эффективности и высокой токсичности у пациентов старшей возрастной группы;
- добавление бортезомиба к CHOP-подобным режимам для пациентов старше 60-65 лет;
- использование поддерживающей терапии, в первую очередь моноклональными антителами, после среднедозной индукционной терапии (R-CHOP/R-B);
- внедрение ингибиторов тирозинкиназы Брутона и иммуномодуляторов в клиническую практику.

Основываясь на результатах различных исследований использование терапевтических моноклональных антител, высокодозной индукционной терапии и аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (аутоТГСК) превратились в наиболее эффективный способ достижения полных ремиссий, длительной бессобытийной и общей выживаемости у больных моложе 65 лет.

Введение высоких доз цитарабина в схемы индукционной терапии позволяет достигать ОО в 90-95%, а ПР не менее чем в половине случаев. 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 после высокодозной терапии переживают 10-летний рубеж.

Использование высоких доз цитарабина и метотрексата сопряжено с развитием гематологической токсичности IV степени, высоким риском тяжелых инфекционных осложнений и острой почечной недостаточности. Медиана возраста больных ЛКМ, которым предполагается проведение интенсивной индукционной полихимиотерапии (ПХТ), колеблется от 50 до 60 лет, что приводит к невыполнению высокодозной ПХТ в полном объеме у 30-50% больных. В результате редукции объема терапии у меньшего числа больных достигаются ПР, укорачивается БСВ и ОВ.

Снижение дозы цитарабина в индукционной ПХТ с 12 до 4 г/м² ведет к уменьшению сроков медианы БСВ с 5 до 3 лет, хотя ПР достигаются в 89 и 84% случаев, соответственно. Это подталкивает на поиск оптимальной по переносимости и эффективности индукционной ПХТ у больных с сопутствующей патологией в возрасте 55-65 лет. Альтернативой высоким дозам цитарабина и метотрексата могут быть курсы ПХТ, включающие средние дозы цитарабина с цисплатином (R-DHAP), бендамустином (R-BAC) и/или бортезомибом (R-HAD+B); различные комбинации гемцитабина и оксалиплатина. Их высокая эффективность продемонстрирована не только в терапии рецидивов и резистентных форм, но и у первичных больных.

Медиана возраста больных ЛКМ колеблется около 65 лет, что ограничивает проведение интенсивной терапии не менее чем в половине случаев. Постоянный поиск новых схем иммунополихимиотерапии не позволяет выделить «золотой» стандарт, однако любая интенсификация сопряжена с токсичностью. 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 среднедозных режимов терапии (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. Неудовлетворительные результаты среднедозной терапии подталкивают к активному внедрению в клиническую практику новых таргетных препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб) и ингибиторы PI3K, механизм действия которых направлен на блокирование передачи сигнала от B-клеточного рецептора к ядру клетки.

Высокая токсичность флударабина, связанная в первую очередь с развитием гипоплазии и аплазии костномозгового кроветворения, привела к исключению данного препарата из терапии первой линии как у молодых пациентов, так и у больных старшей возрастной группы.

Важной особенностью терапии ЛКМ является медленное достижение ответа и, как следствие, необходимость в проведении от 6 до 8 курсов индукционной терапии.

Таким образом, выбор терапии, в первую очередь, зависит от возраста больного и его соматического статуса.

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	<p>1. Интенсивная индукция: R-(Maxi)CHOP/R-HD-AraC R-HyperCVAD/R-HMA R-CHOP/R-DHAP</p> <p>2. Консолидация: аутоТГСК (BEAM-R, TOT+ПХТ)</p> <p>3. ±R-поддержка 375 мг/м² 1 раз в 2-3 месяца 2-3 года (всего 12 введений)</p>	<p>1. Среднедозная индукция: R-BAC, R-B R-CHOP, R-CVP R-VcrCAP</p> <p>Кладрибин+R или R-PEPC при тяжелом соматическом статусе</p> <p>Клинические исследования</p> <p>2. R-поддержка 375 мг/м² 1 раз в 2-3 месяца 2-3 года (всего 12 введений)</p>

Рецидив/ прогрессия	1. R-DHAP(Ox), R-GIDOX R-BAC R-HAD±B (AraC 1-2 г/м ² x 4 ± бортезомиб) Ибрутиниб АллоТКМ (при достижении ответа) АутоТГСК (при отсутствии на более раннем этапе и достижении ответа) R-B (после R-CHOP) Бортезомиб (лучше в комбинации) Клинические исследования R-FC(M) R-PEPC Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве)	R-HAD±B (AraC 1 г/м ² x 4± бортезомиб) R-DHAP(Ox), R-GIDOX R-B, R-BAC (после CHOP) Ибрутиниб Бортезомиб ± ритуксимаб R-FC(M) R-PEPC Клинические исследования Лучевая терапия (особенно при локальном рецидиве)
------------------------	---	--

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. Вариантом терапии может явиться применение 4-6 курсов ПХТ по схеме R-CHOP и локальной лучевой терапии в СОД 30 Гр при достижении полной ремиссии или СОД 36-40 Гр при частичном ответе.

У пациентов моложе 60 лет при вовлечении более одного лимфатического узла/локуса целесообразно проводить интенсивную индукционную терапию. При определении стадии заболевания обязательно исключение вовлечения ЖКТ и костного мозга, желательно выполнение ПЭТ.

У пациентов с бессимптомным индолентным течением ЛКМ возможно использование тактики «watch and wait» - «наблюдай и жди».

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

Первая линия терапии.

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

Целесообразно проведение индукционной терапии с использованием высоких доз цитарабина. Принимая во внимание медиану возраста больных старше 50 лет, необходимость в

проведении 6-8 циклов терапии длительностью 21-28 дней, высокодозные режимы чередуются (альтернируются) с CHOP-подобными схемами: R-HyperCVAD/R-HMA, R-MaxiCHOP/R-HD-AraC, R-CHOP/R-DHAP. Однако, принимая во внимание отсутствие значимой эффективности курсов HyperCVAD и MaxiCHOP над курсом CHOP в терапии ЛКМ, а также превышающую токсичность над эффективностью метотрексата, схемой выбора в терапии молодых и соматически сохраненных пациентов может служить R-CHOP/R-HAD (6-8 курсов, в зависимости от времени достижения ремиссии).

При высоком риске развития синдрома лизиса опухоли, особенно при гиперлейкоцитозе более $50,0 \times 10^9/\text{л}$, возможно исключение из первого курса терапии ритуксимаба или проведение предфазы циклофосфамидом и дексаметазоном.

Ряд европейских исследователей придерживаются схем индукционной терапии, включающих средние дозы цитарабина в комбинации с цисплатином (R-CHOP/R-DHAP). Однако снижение дозы в индукционной терапии нивелируется добавлением цитарабина 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 стволовых кроветворных клеток с очисткой трансплантата *in vivo* от возможной контаминации CD20+ клетками ритуксимабом. В качестве кондиционирования (высокодозной консолидации) при ЛКМ в 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. При анализе регистра EBMT (Европейского общества трансплантации костного мозга) преимущество TOT продемонстрировано только у пациентов с частичной ремиссией заболевания. При достижении полной ремиссии лучшей эффективностью и безопасностью обладает кондиционирование по схеме BEAM±R. В реальной клинической практике в России тотальное облучение тела на сегодняшний день практически не используется. В связи с нерегулярностью поставок кармустина в режиме кондиционирования возможно использование ломустина или бендамустина 140-200 мг/м² однократно.

Необходимость в применении поддерживающей терапии ритуксимабом после выполнения интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК на сегодняшний день не определена. В рандомизированном исследовании Le Gouill с соавт. в группе больных, получавших поддерживающую терапию ритуксимабом после аутоТГСК, отмечено статистически достоверное улучшение БСВ по сравнению с больными без поддерживающей терапии. Однако при анализе ОБ в обеих группах различий при медиане наблюдения 2 года не получено. Кроме того, длительное использование антиCD20 антител после интенсивной индукционной терапии приводит к необходимости массивной заместительной терапии иммуноглобулинами.

Контрольные обследования в течение первого года после аутоТГСК выполняются каждые 3 месяца и включают КТ (при необходимости УЗИ), желателен контроль минимальной остаточной болезни 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 аутоТГСК. Динамическое наблюдение после аутоТГСК проводится не менее 5 лет с интервалом 3-6 месяцев.

Сочетание высокого риска, определяемого по шкале MIP_{1b}, гиперлейкоцитоза более $40-50 \times 10^9/\text{л}$ и бластоидного варианта является фактором крайне неблагоприятного прогноза, даже при выполнении интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК. Это делает возможным рассмотрения вопроса о выполнении трансплантации аллогенного костного мозга в первой ремиссии болезни («тандемная» трансплантация).

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

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 ± бортезомиб, доза цитарабина $1-2 \text{ г/м}^2$, 2-4 введения каждые 12 часов) или платиносодержащих курсов терапии (R-DHAP, R-GemOx ± ифосфамид и дексаметазон), различных комбинаций бендамутстина с цитарабином и/или бортезомибом. Учитывая химиорезистентность, возможно включение новых таргетных препаратов. В клинических исследованиях показана эффективность ибрутиниба – использование этого препарата как в монорежиме, так и в различных комбинациях включено в американские, европейские и российские рекомендации.

Среди нецитостатических препаратов наибольшей эффективностью обладает ибрутиниб. Назначение ибрутиниба возможно у пожилых и соматически ослабленных больных уже в первом рецидиве при невозможности проведения адекватной ПХТ. При развитии раннего рецидива также целесообразно рассмотреть возможность назначения ибрутиниба.

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 аутоТГСК возможно применение платиносодержащих режимов и бендамутстина (в т.ч. с повторным использованием цитарабина – схема R-BAC).

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. Длительная ОВ после аллоТКМ достигает 40-50%.

Ранние рецидивы после интенсивной индукционной терапии и аутоТГСК 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, например, ибрутиниба.

Распространенные стадии. Больные старше 60-65 лет и пациенты, не являющихся кандидатами для проведения интенсивной терапии.

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, наличием сопутствующей патологии и признаков почечной недостаточности. Проводится 6-8 курсов индукционной ПХТ с последующей поддержкой ритуксимабом. В ряде случаев, у соматически сохранных больных в возрасте до 70 лет возможно выполнение аутоТГСК (режим кондиционирования BEAM-R).

В настоящее время базовыми режимами терапии соматически сохранных 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 против 22,1 месяцев, соответственно. Однако при более длительном наблюдении эффективность обоих режимов оказалась схожей.

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

К более интенсивным вариантам индукции можно отнести схему R-BAC (ритуксимаб 375 мг/м² в 0 или 1 дни, бендамустин 70 мг/м² в 1-2 дни и цитарабин 500 мг/м² в 1-3 дни 1 р/д). Применение более интенсивных режимов терапии сопряжено с высокой токсичностью и невыполнимостью плана терапии, что негативно сказывается на возможности достижения ЧР и ПР.

Другим, довольно интенсивно применяемым в Европе режимом терапии является комбинация RiBVD – ритуксимаб 375 мг/м² в 1 день, бендамустин 90 мг/м² в 1-2 дни, бортезомиб 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11 дни и дексаметазон 40 мг во 2 день однократно, шесть 28-дневных циклов.

Частота достижения полных ремиссий составляет 75%, а беспрогрессивная выживаемость достигает 70% в течение 2 лет.

Менее интенсивные схемы для больных с наличием тяжелой сопутствующей патологии: R-CVP, комбинации аналогов пуринов (кладрибин) с ритуксимабом и алкилирующими препаратами, метрономная терапия R-PEPC. Возможно участие в клинических исследованиях первой линии терапии, т.к. применение новых малотоксичных таргетных препаратов позволит, по всей видимости, увеличить общую выживаемость в этой группе больных.

Поддерживающая терапия ритуксимабом достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость пожилых пациентов ЛКМ, достигших ремиссию после среднедозной индукционной терапии. Проводится каждые 2 месяца в дозе 375 мг/м² в течение 2 лет или до прогрессирования болезни.

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

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 СНОР-подобных или флударабин содержащих схем.

У пациентов с наличием сопутствующей патологии или при втором рецидиве возможно применение таких схем как R-бортесомиб, R-PEPC, ибрутиниб±ритуксимаб. Использование ибрутиниба целесообразно начинать на более ранних этапах противорецидивной терапии. При их неэффективности во втором рецидиве выполняются альтернативные противорецидивные схемы лечения или рассматривается возможность участия в клинических исследованиях.

Приложения

Схемы лекарственного лечения

Монотерапия ритуксимабом

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

R-СНОР

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

Лечение возобновляется на 22 день

RB

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 90 мг/м² в/в кап., дни 1, 2

Лечение возобновляется на 22 день

R-miniCHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1

- 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

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-CHOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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-CNOP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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-FC

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Флударабин 25 мг/м² в/в кап., дни 1-3
- Циклофосфамид 250 мг/м² в/в кап., дни 1-3

Лечение возобновляется на 29 день

R-FND

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- 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., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 1, 2
- Цитарабин 500 мг/м² в/в кап., дни 1, 2, 3

Лечение возобновляется на 29 день

Ri-BVD

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бендамустин 70 мг/м² в/в кап., дни 1-2
- Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в, день 2

Лечение возобновляется на 29 день

VcR-CAP

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
- Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к, дни 1, 4, 8, 11
- Доксорубин 50 мг/м² в/в кап. (короткая инфузия 20 мин), день 1

- Циклофосфамид 750 мг/м² в/в кап., день 1
- Преднизолон 60 мг/м² внутрь или в/в, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

R-MACOP-B

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1, нед. 1, 3, 5, 7, 9, 11
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, 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., день 0, все циклы курса
или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0
- 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%

Блоковые режимы лечения

R-HyperCVAD/R-HMA

- Циклы 1, 3, 5, 7 (HyperCVAD)
 - Циклофосфамид 300 мг/м² в/в каждые 12 часов, дни 1-3 (всего 6 введений)
 - Дексаметазон 40 мг в/в или внутрь, дни 1-4, 11-14
 - Доксорубицин 50 мг/м² 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-CHOP/R-DHAP

- Циклы 1, 3, 5, 7 (R-CHOP)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - Доксорубицин 50 мг/м² в/в кап., день 1
 - 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
- Циклы 2, 4, 6, 8 (R-DHAP)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 или
 - 1400 мг п/к, день 1
 - Цисплатин 100 мг/м² в/в постоянная инфузия за 24 часа (при почечной недостаточности цисплатин заменяется на оксалиплатин 120 мг/м² за 6 часов)
 - Цитарабин 2000 мг/м² 2 раза в день, день 2 (всего 2 введения)
 - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

R-MaxiCHOP/R-HAD

- Циклы 1, 3, 5, (R-MaxiCHOP)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 0 или 1 все циклы курса или
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 0 или 1
 - 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 (R-HAD)
 - Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 или
 - 1400 мг п/к, день 1
 - Цитарабин 3000 мг/м² (у больных старше 60 лет – 2 г/м²) в/в каждые 12 часов, дни 2-3 (всего 4 введения)
 - Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-4

Лечение возобновляется на 22 день или после восстановления показателей периферической крови

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

IGEV

- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1-5
- Ифосфамид 2000 мг/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

GIDOX

- Гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8
- Оксалиплатин 130 мг/м² в/в кап., день 2
- Ифосфамид 2000 мг/м² в/в кап., день 1 (с уромитексаном)
- Дексаметазон 40 мг внутрь, дни 1-4

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 2000 мг/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 5000 мг/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 1000 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15
- Цисплатин 100 мг/м² в/в кап., день 15
- Метилпреднизолон 1000 мг в/в кап., дни 1-5

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 1000 мг/м² в/в кап., день 1

- Оксалиплатин 120 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

СЕМ

- Ломустин 100 мг/м² внутрь, день 1
- Этопозид 100 мг/м² внутрь, дни 1-3, 21-23
- Метотрексат 30 мг/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. 2 раза 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.

Дополнительные терапевтические опции для рецидивов и рефрактерных форм ЛКМ

Монотерапия ибрутинибом

- Ибрутиниб 560 мг в сутки внутрь (4 капсулы). Принимается через 2 часа после и за 1 час до приема пищи. Запивается стаканом воды. 4 капсулы принимаются вместе. При возникновении осложнений лучше временно снижать дозу препарата, а не отменять его целиком. При необходимости отмены препарата следует его возобновить в течение 7 дней

Библиография

1. 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.
2. 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.
3. Поддубная И.В. Терапевтические проблемы при лимфоме зоны мантии. Современная онкология. 2010;2:48-53
4. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, et al. Mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study of 80 cases. Blood. 1997;89:2067–78.
5. 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
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Dietrich S, Tiesch 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
12. 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
13. 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
 14. Fenske TS, Carreras J, Zhang M, et al. Outcome of patients with mantle-cell lymphoma undergoing autologous versus reduced-intensity allogeneic transplantation. *Ann Oncol*. 2011; 22 (Suppl. 4) Abstract 018
 15. 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
 16. Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005;106:4315–21
 17. Furtado M, Rule S. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(8):1086–8
 18. Geisler C. Front-line therapy of MCL. *Hematologica*. 2010;95:1241–43
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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. Vol.: 120, Issue 21. Abstract # 2825.
 23. 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* (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012;120(21):Abstract 151
 24. 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
 25. Howard OM, Gribben JG, Neuberg 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
 26. 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
 27. 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
 28. 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

29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, et al. CD5- mantle cell lymphoma. *American Journal of Clinical Pathology*. 2002;118(2):216–24
34. 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
35. 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
36. 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
37. Mozos A, Royo A, Hartmann E, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclinD1-negative subtype. *Haematologica*. 2009;94(11):1555–62
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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 (ASH Annual Meeting Abstracts);116:Abstract 965
42. Rodriguez J, Gutierrez A, Obrador-Hevia A, et al. Therapeutic concepts in mantle cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2010;85(5):371–86
43. 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
44. 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
45. 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
 46. 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 *Annals of Oncology*. 2010;21:133–39
 47. Smithers DW. Summary of papers delivered at the Conference on Staging in Hodgkin's Disease (Ann Arbor). *Cancer Res*. 1971;31(11):1869–70
 48. 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
 49. 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 Hematol*. 2003;74(1):78–84
 50. 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.
 51. Tam C, Bassett R, Ledesma C, et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2009;113(18):4144–52
 52. 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
 53. 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
 54. 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
 55. 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
 56. 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
 57. 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
 58. 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.
 59. 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
 60. Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*. 2011;118:3419-25
 61. Ruan J, Martin P, Coleman M, et al. Durable Responses with the Metronomic Regimen RT-PEPC in Elderly Patients with Recurrent Mantle Cell Lymphoma. *Cancer*. 2010;116(11):2655–64.

62. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016 Jul 5. [Epub ahead of print].
63. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770-8
64. Wang ML, Lee H, Chuang H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):48-56
65. Mato R, 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*. Volume 118, Issue 14.
66. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126:739-45
67. Chihara D, Cheah CY, Westin JR, et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol*. 2016;172(1):80-8