

## Mantle Cell Lymphoma

โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด mantle cell lymphoma (MCL) พบได้ประมาณร้อยละ 3 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองทั้งหมด ในปัจจุบันผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดจากโรคได้ แต่สามารถทำให้โรคสงบและผู้ป่วยมีอายุยืนนานขึ้น แนวทางการรักษาขึ้นอยู่กับระยะของโรค อายุ และสภาพร่างกายของผู้ป่วย การพยากรณ์โรคผู้ป่วย MCL ต้องอาศัยปัจจัยทางคลินิกโดยใช้ MIPI prognostic index<sup>1</sup> (ประกอบด้วย ปัจจัยเรื่อง อายุ , performance status, ระดับ LDH ในเลือดและจำนวนเม็ดเลือดขาว) ร่วมกับระดับ Ki67 ที่แสดงในชิ้นเนื้อ (MIPI-c risk categories)<sup>2</sup> รายละเอียดแสดงไว้ในตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 Simplified MIPI prognostic index<sup>1</sup>

Points	Age, y	ECOG	LDHULN	WBC, 10 <sup>9</sup> /L
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	1.000-14.999
3	≥70	—	≥1.5000	≥15000

0 to 3 = low risk (LR); 4 to 5 points = intermediate risk (IR); 6 to 11 points = high risk (HR)

LDH was weighted according to the ratio to the ULN (upper limit normal). Thus, for an ULN of 240 U/L, the cutpoints were 180 U/L, 240 U/L, and 360 U/L, for example.

ตารางที่ 2 MIPI-c and MIPI risk categories and associated survival outcomes<sup>2</sup>

MIPI-C risk group	MIPI risk group	Ki-67, %	Median OS, years
Low	Low	<30	9.4
Low-intermediate	Low	≥30	4.9
	Intermediate	<30	
High-intermediate	Intermediate	≥30	3.2
	High	<30	
High	High	≥30	1.8

### การวินิจฉัยและการตรวจพิเศษทางห้องปฏิบัติการ

MCL วินิจฉัยโดยการตรวจชิ้นเนื้อนำไปย้อม Immunohistochemistry พบ CD5+ , CD10-/+, CD20+, CD23-/+, CD43+ และ Cyclin D1+ แต่บางรายอาจพบ CD5- หรือ CD23+ได้ ในบางรายอาจใช้การตรวจพบโครโมโซม t(11;14) ช่วยในการวินิจฉัยได้ การตรวจพิเศษที่ช่วยในการวินิจฉัยได้แก่ SOX11 และ immunoglobulin heavy chain variable (IGHV) gene sequencing ซึ่งจะช่วยแยกชนิดย่อยของ MCL ส่วนการตรวจ Ki67 proliferative index และ TP53 mutation ใช้บอกพยากรณ์

โรคโดยผู้ป่วยที่มี Ki67 proliferative index > 30% มีลักษณะเซลล์เป็นแบบ blastoid หรือมี TP53 mutation มักมีพยากรณ์โรคไม่ดี

MCL แยกออกเป็น 2 แบบที่มีลักษณะทางคลินิก การดำเนินโรค และพยากรณ์โรคแตกต่างกันคือ classical MCL และ leukemic non-nodal MCL โดยกลุ่มแรกมักมาด้วยต่อมน้ำเหลืองโตหรือมีรอยโรคเป็นก้อนนอกต่อมน้ำเหลือง ตรวจชิ้นเนื้อพบ IGHV-unmutated B cells และ SOX11 expression มักมีการดำเนินโรคเรื้อรังรุนแรง ส่วน leukemic non-nodal MCL มาพบแพทย์ด้วยผลเลือดผิดปกติ มีรอยโรคในไขกระดูกและม้าม เซลล์มะเร็งตรวจพบ IGHV-mutated genes และไม่พบ SOX11 expression ส่วนใหญ่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการค่อยเป็นค่อยไปลุกลามช้า การแยกผู้ป่วยสองกลุ่มนี้ออกจากกันมีความสำคัญต่อการตัดสินใจรักษา

แม้ว่าผู้ป่วย MCL จะมีโอกาสพบรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้ได้ถึงร้อยละ 15-30 แต่ก็ไม่ทำให้เปลี่ยนแปลงแผนการรักษาผู้ป่วย จึงไม่แนะนำให้ทำการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารและลำไส้ในผู้ป่วยทุกราย แนะนำให้ทำในรายที่มาพบแพทย์ด้วยอาการทางระบบทางเดินอาหารหรือในรายที่ต้องการยืนยันว่าเป็นผู้ป่วย stage I/II จริงเท่านั้น<sup>3</sup>

### การรักษาผู้ป่วย stage I/II, non-bulky (ขนาดของก้อน < 7.5 cm)

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสน้อย มีรายงานการศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วย MCL 26 รายที่เป็น stage IA, IIA พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงแบบ involved-field radiation +/- ยาเคมีบำบัด มี progression-free survival (PFS) ที่ 5 ปีร้อยละ 68 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสง มี PFS ที่ 5 ปีร้อยละ 11 (P = 0.002) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสง +/- ยาเคมีบำบัดมี overall survival (OS) ที่ 6 ปีเท่ากับร้อยละ 71 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายแสงที่มี OS ที่ 6 ปี ร้อยละ 25 (P = 0.13)<sup>4</sup> ดังนั้นผู้ป่วย stage I/II, non-bulky แนะนำให้ local radiation ในขนาด 30-36 Gy +/- ยาเคมีบำบัด (IIIA)

ในกรณีที่โรคสงบสมบูรณ์หลังการฉายแสงโดยไม่ได้รับเคมีบำบัดแล้วเกิดการกลับเป็นซ้ำในภายหลัง อาจเลือกให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดชุดแรกที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย stage III/IV, stage II bulky ได้ (IVB)

มีรายงานการศึกษาพบว่าผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการชะลอการรักษาออกไปก่อนและเริ่มให้การรักษาเมื่อมีข้อบ่งชี้ มีระยะเวลารอดชีวิตโดยรวมดีกว่ากลุ่มที่ให้การรักษาทันที<sup>5,6</sup> ดังนั้นผู้ป่วยบางรายที่ไม่มีอาการ สภาพร่างกายทั่วไปดี ประเมินด้วย MIPI score แล้วอยู่ในกลุ่ม low risk ร่วมกับ Ki67 proliferative index ต่ำกว่าร้อยละ 30 อาจเลือกสังเกตอาการไปก่อนและเริ่มให้การรักษาเมื่อมีอาการ หรือเริ่มมีการลุกลามของโรค (IIA)

### การรักษาผู้ป่วย stage III/IV, stage II bulky

การรักษาพิจารณาตาม อาการ ลักษณะผู้ป่วย (patient's characteristics) และปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก (clinical risk factors) ดังตารางที่ 1 โดยแยกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ classical MCL และ leukemic non-nodal MCL

- **กลุ่ม classical MCL** ควรให้การรักษาทันทีด้วยเคมีบำบัดร่วมกับ Rituximab<sup>\*7,8</sup> (IA) การให้ Rituximab monotherapy ไม่แนะนำ เนื่องจากการตอบสนองไม่ได้ดีมาก<sup>9</sup> (IID)

กรณีผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปีและร่างกายโดยรวมแข็งแรง พิจารณาให้เคมีบำบัดที่มีองค์ประกอบของ anthracycline, high dose Ara-C ร่วมกับ Rituximab เช่น R\*-CHOP สลับ R\*-DHAP x 4-6 cycles (IA) หรือ Nordic MCL2 regimen (IIB) ตามด้วย autologous stem cell transplantation (ASCT)<sup>10,11,12</sup> สำหรับ R\*-Hyper-CVAD ถึงแม้จะมีข้อมูลว่าให้การรักษาตอบสนองต่อการรักษาดีมาก แต่มีปัญหาเรื่องอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงและรุนแรงและหากต้องการทำ ASCT ในภายหลัง

มักมีปัญหาเรื่องเก็บ stem cells ไม่ได้<sup>13,14</sup> ดังนั้นหากจะเลือกใช้สูตรนี้ในการรักษาต้องแน่ใจว่าสามารถรับมือกับภาวะแทรกซ้อนได้ ไม่แนะนำให้ใช้สูตรนี้ในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพไม่เพียงพอ (IC) ล่าสุดข้อมูลจากการศึกษา LyMA trial ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย MCL จำนวน 298 รายที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร R\*-DHA ร่วมกับ cisplatin หรือ carboplatin หรือ oxaliplatin 4 รอบการรักษาแล้วตามด้วย ASCT พบว่าการใช้ oxaliplatin ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า cisplatin และ carboplatin โดยเมื่อติดตามไป 4 ปี ผู้ป่วยมีโอกาสปลอดโรค และ โอกาสรอดชีวิตเท่ากับร้อยละ 87 และร้อยละ 92 เทียบกับร้อยละ 65 และร้อยละ 76<sup>15</sup> อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลนี้ได้จากการทำ subgroup analysis ไม่ใช่การศึกษาเปรียบเทียบแบบ RCT และมีผู้ป่วยที่ได้รับ oxaliplatin เพียง 38 ราย ดังนั้นแม้ว่าผลการรักษามีแนวโน้มว่าให้ผลดีมากและอาจเลือกใช้ได้สำหรับผู้ป่วยที่อายุน้อยและแข็งแรงดี เคมีบำบัดสูตรนี้ก็ยังคงไม่ได้แนะนำให้ใช้เป็นมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยทั่วไปในขณะนี้ (IIC)

ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปีหรือมีโรคประจำตัวรุนแรงที่ทำให้ไม่เหมาะแก่การทำ ASCT พิจารณาให้ R\*-CHOP หรือ R\*-Bendamustine\* ได้ผลดีกว่า R-CVP ทั้ง OS และ PFS<sup>16,17</sup> (IA) หรืออาจเลือกใช้เคมีบำบัดที่มี Bortezomib เป็นส่วนประกอบ เช่นสูตร V\*R\*-CAP<sup>18</sup> ก็ได้ผลดีมากเช่นกันเพียงแต่มีค่าใช้จ่ายสูงขึ้นค่อนข้างมาก จึงไม่ได้แนะนำให้ใช้เป็นการทั่วไป (IC) ในกรณีที่ผู้ป่วยสูงอายุมากหรือมีโรคประจำตัวรุนแรงไม่เหมาะที่จะให้ R\*-CHOP หรือ R\*Bendamustine\* อาจเลือกใช้ R\*-CVP หรือ R\*chlorambucil ได้ (VB) หากต้องการหลีกเลี่ยงการใช้เคมีบำบัดอาจเลือกใช้การรักษาโดยใช้ Lenalidomide ร่วมกับ Rituximab ได้ข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 38 รายติดตามเป็นเวลา 64 เดือนพบโอกาสรอดชีวิตและโอกาสปลอดโรคที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 77 และร้อยละ 64 ตามลำดับ<sup>19</sup> หรืออาจเลือกใช้ Ibrutinib ร่วมกับ Rituximab ซึ่งเมื่อติดตามผู้ป่วยสูงอายุจำนวน 50 รายที่ได้รับการรักษาไป 45 เดือน พบโอกาสรอดชีวิตและโอกาสปลอดโรคที่ 3 ปี เท่ากับร้อยละ 94 และร้อยละ 87 ตามลำดับ<sup>20</sup> โดยชุดการรักษาแรกภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือเม็ดเลือดขาวต่ำจากการกดไขกระดูกพบได้ถึง ร้อยละ 42 ชุดการรักษาที่สองพบปัญหานี้เพียงร้อยละ 5 แต่พบ atrial fibrillation (AF) ได้ถึงร้อยละ 22 อย่างไรก็ตามการรักษาสองสูตรนี้มีอุปสรรคสำคัญของการเข้าถึง คือราคาขายซึ่งยังสูงอยู่มาก และข้อมูลที่ยังเป็นเพียงการศึกษา แบบ Cohort ที่มีจำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก จึงยังไม่ได้แนะนำให้เป็นการรักษามาตรฐานในขณะนี้ ในอนาคตเมื่อหากกลุ่มนี้มีราคาลดลงจนอยู่ในระดับที่ผู้ป่วยทั่วไปสามารถเข้าถึงได้และมีข้อมูลสนับสนุนที่หนักแน่นกว่านี้ ชุดการรักษานี้อาจได้รับการพิจารณาให้เป็นชุดการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยสูงอายุหรือมีสภาพไม่เหมาะสมต่อการทำ ASCT

การให้ consolidation/maintenance โดย Rituximab\* ทุก 8 สัปดาห์ไปจนกว่าจะมีการลุกลามของโรค ทำให้ OS และ PFS ดีกว่าทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ ASCT และไม่ได้ทำ แนะนำให้ maintenance ด้วย rituximab ในคนไข้ทุกรายที่สามารถทำได้<sup>21</sup> (IA) อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลการศึกษาการให้ maintenance therapy สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยเคมีบำบัดสูตร V\*R\*-CAP สำหรับการให้ lenalidomide เป็น maintenance therapy นั้นไม่แนะนำเนื่องจากแม้จะทำให้ PFS ของผู้ป่วยดีขึ้นแต่มีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากยาค่อนข้างสูงและรุนแรง<sup>22</sup> (ID)

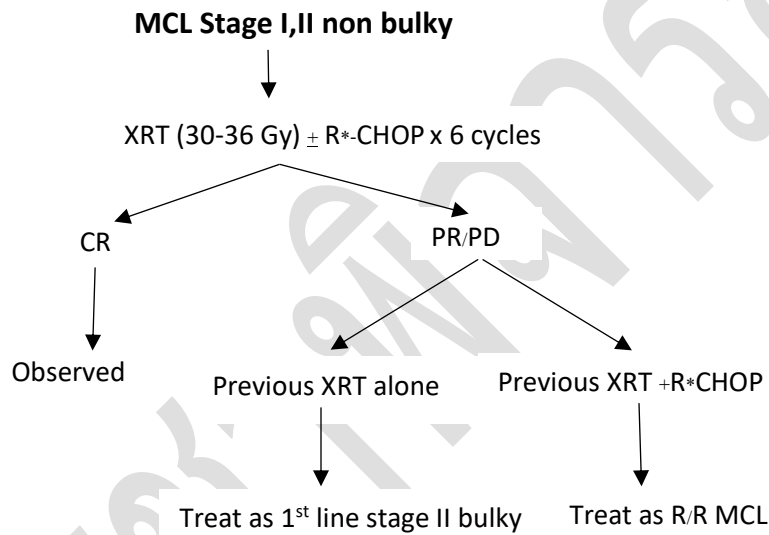
- **กลุ่ม leukemic non-nodal MCL** เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการดำเนินโรคช้าในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการ ตรวจพบ IGHV-mutated genes ไม่พบ SOX11 expression, Ki67  $\leq$  10% และไม่มี TP53 mutation อาจยังไม่ต้องเริ่มรักษาตั้งแต่แรกวินิจฉัย เพียงเฝ้าสังเกตและติดตาม หากมีข้อบ่งชี้ในการรักษาเกิดขึ้นจึงค่อยให้การรักษาด้วยแผนการรักษาเดียวกับ classical MCL (IIIA)

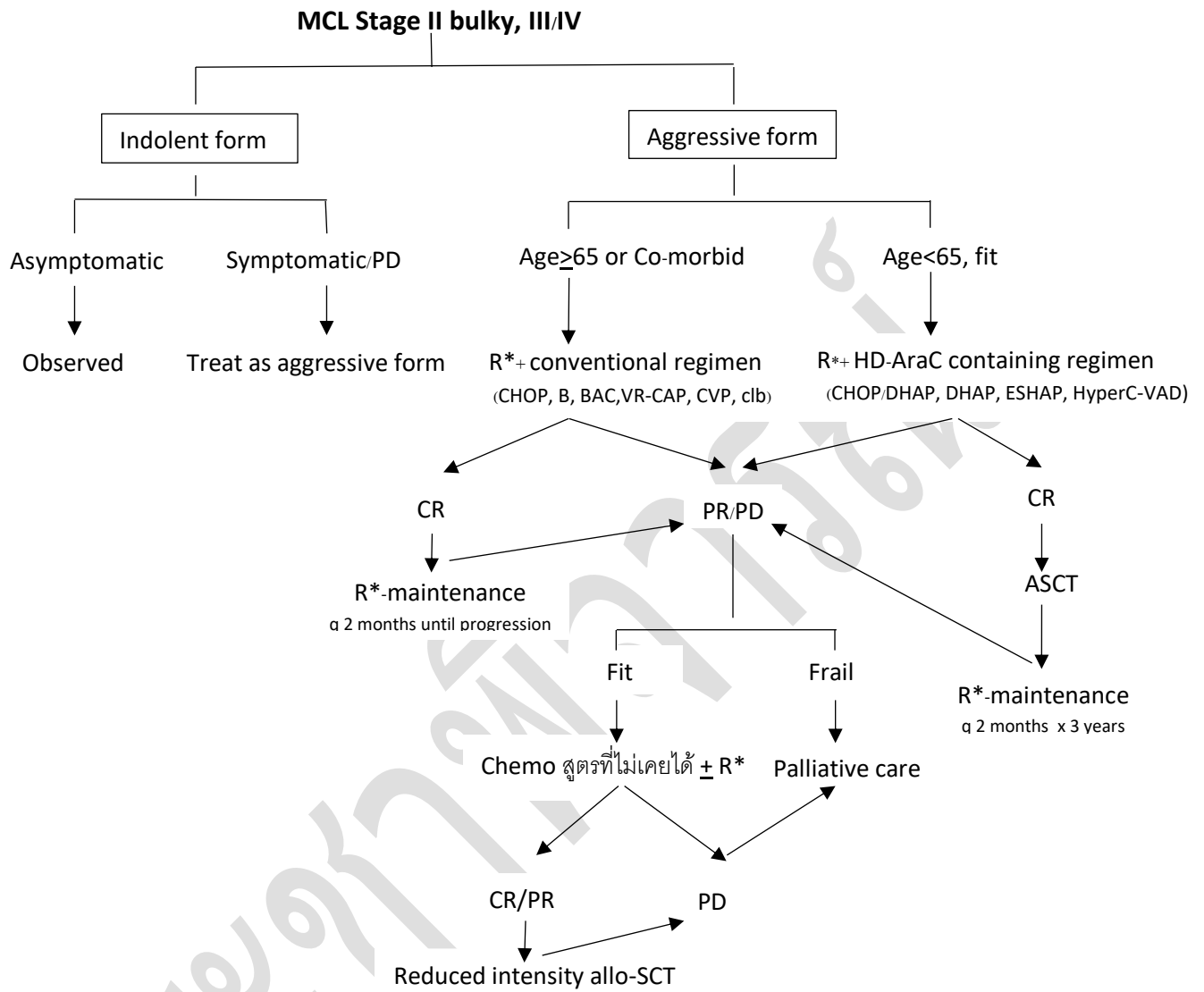
### ผู้ป่วยที่มีการกลับมาของโรค (Relapsed MCL)

ผู้ป่วยที่มีการกลับมาของโรคหลังจากที่ได้รับการรักษาตามที่กล่าวมาข้างต้น มีการพยากรณ์โรคไม่ดี ยาที่ให้ผลการรักษาที่ดีที่สุดแก่ Ibrutinib ขนาด 560 mg/day โดยมีข้อมูล ORR ร้อยละ 68, CR ร้อยละ 21 เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว<sup>23</sup> และ

เพิ่มขึ้นเป็น ORR ร้อยละ 88, CR ร้อยละ 44 เมื่อใช้คู่กับ rituximab <sup>24</sup>(IB) Acalabrutinib ORR ร้อยละ 81, CR ร้อยละ 40 โดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 12 เดือน ร้อยละ 87<sup>25</sup>(IIC) นอกจากนั้นการใช้ Ibrutinib และ lenalidomide ร่วมกับ rituximab มีอัตราการตอบสนอง ORR ร้อยละ 76, CR ร้อยละ 56<sup>26</sup> (IIB) อย่างไรก็ตามเนื่องจาก Ibrutinib และ lenalidomide มีราคาสูง ผู้ป่วยในประเทศไทยที่มีโอกาสเข้าถึงยาได้น้อยและ acalabrutinib ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย ดังนั้นหากผู้ป่วย MCL ที่ต้องการรักษาหรือกลับเป็นซ้ำและไม่สามารถเข้าถึงยา Ibrutinib , lenalidomide หรือ Acalabrutinib ได้ยังคงมีสภาพร่างกายแข็งแรงและอายุน้อยกว่า 60 ปี พิจารณาให้ยา RB\*, R-DHAP/ESHAP\* (หรือสูตรที่ไม่เคยได้) (กรณี remission นานกว่า 12 เดือน ให้ rituximab ซ้ำได้) (IVB) หากตอบสนองต่อการรักษาอาจพิจารณา reduced intensity allogeneic stem cell transplantation

### สรุปแนวทางการรักษา Mantle cell lymphoma





ตารางที่ 3 สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา Mantle cell lymphoma

สูตรยา	ยา	Dose		Days	remarks
R*CHOP	Rituximab*	375mg/m <sup>2</sup> IV	IV	Day 1	Every 3 weeks
	Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1	
	Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1	
	Vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	IV	Day 1	
	Prednisolone	100 mg/day	PO	Day 1-5	
R*DHAP	Rituximab*	375mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1	Every 3 weeks ใช้ Carboplatin AUC=5 หรือ Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> แทน Cis-platin ได้ มี renal toxicity น้อยกว่า
	Dexamethasone	40 mg once a day	IV/PO	Day 1-4	
	Cytarabine	2,000 mg/m <sup>2</sup> q12 hrs.	IV	Day 2	
	Cis-Platin	100 mg /m <sup>2</sup>	IV	Day 1	
R*B*	Rituximab*	375mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1	Every 4 weeks
	Bendamustine*	90mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1-2	
R*-B*AC	Rituximab*	375mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1	Every 4 weeks
	Bendamustine*	70mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 2-3	
	Cytarabine	500mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 2-4	
V*R*-CAP	Rituximab*	375mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 0	Every 3 weeks
	Bortezomib	1.3 mg/m <sup>2</sup>	SC	Day1 , 4	
	Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1	
	Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1	
	Prednisolone	100 mg/day	PO	Day 1-5	
Nordic regimen	<u>Maxi-CHOP (Cycle 1,3,5)</u>				Every 3 weeks (Cycle 6 used as chemomobilization for hematopoietic stem cell collection)
	Doxorubicin	75 mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1	
	Cyclophosphamide	1,200 mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1	
	Vincristine	2 mg	IV	Day 1	
	Prednisolone	100 mg/day	PO	Day 1-5	
	<u>HiDAC (Cycle 2,4,6)</u>				
	Cytarabine	3,000 mg/m <sup>2</sup> q 12 hrs.	IV	Day 1-2	
	(If age >60 years reduced dose to 2,000 mg/m <sup>2</sup> q 12 hrs.)				
Rituximab* (Cycle 2-5)	375mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1		
(Cycle 6)	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Day 1,9		

สูตรยา	ยา	Dose	Days	remarks
Hyper-CVAD/MA	<u>Course คี (1,3,5.&amp;7)</u>			สลับ course คี /คู่ Every 3 weeks
	Cyclophosphamide	300mg/m <sup>2</sup> q 12 hrs.	IV Days 1-3	
	Mesna	600mg/m <sup>2</sup> /day	IV continuous Days 1-3	กรณี creatinine >1.5 mg/dL พิจารณาลดขนาด
	Doxorubicin	50mg/m <sup>2</sup>	IV Day 4	
	Vincristine	1.4mg/m <sup>2</sup> (max 2mg)	IV Days 4 ,11	Methotrexate และ cytarabine ลง 50%
	Dexamethasone	40mg/day	IV or PO Days 1- 4 Days 11-14	
	<u>course คู่ (2,4,6.&amp;8):</u>			
	Methotrexat	1000mg/m <sup>2</sup>	IV continuous Day 1	
	Leucovorin	50mg	IV or PO 12 hrs.	
			completion of methotrexate infusion	
	15mg	IV or PO q6hrs. X 8		
	doses			
	Cytarabine	3,000 mg/m <sup>2</sup> q 12 hrs.	IV Day 1-2	
	(If age >60 years reduced dose to 2,000 mg/m <sup>2</sup> q 12 hrs.)			

#### หมายเหตุ

1. ควรพิจารณาให้ G-CSF support และให้ prophylaxis antibiotics เพื่อป้องกันการติดเชื้อด้วย
2. กรณีใช้ high dose cytarabine ควรให้ dexamethasone หรือ prednisolone หยอดตาวันละ 4 ครั้งอย่างน้อย 7 วันเพื่อป้องกันการเกิด conjunctivitis
3. หลัง cycle ที่ 1 แล้วสามารถให้ Rituximab 1400 mg subcutaneous form แทน Rituximab IV form ได้
4. ก่อนให้ high dose methotrexate ควรให้ hydration และ alkalization จน urine pH>7 ก่อนเพื่อป้องกัน toxicity
5. พิจารณาให้ tumor lysis syndrome prophylaxis หากมี high tumor burden
6. กรณีให้ Rituximab พิจารณาให้ยาเพื่อป้องกัน viral hepatitis re activation ด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558-565.
2. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in mantle-cell lymphoma: results from randomized trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386-1394.
3. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003 Feb 1;97(3):586-91. doi: 10.1002/cncr.11096.
4. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2003 Oct;14(10):1555-61
5. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:1209-1213.
6. Cohen JB, et al. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2016. PMID: 27153197
7. 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;23:1984-1992.
8. Hoster E, Unterhalt M, Wормmann B, et al. The addition of rituximab to first-line chemotherapy (RCHOP) results in superior response rates, time to treatment failure and response duration in patients with advanced stage mantle cell lymphoma: long term results of a randomized GLSG trial [abstract]. *Blood*. 2008;112:16.
9. Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, Bertoni F, et al.; Swiss Group for Clinical Cancer Research. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):705-11.
10. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, et al. European Mantle Cell Lymphoma Network. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10044):565-75.



11. Geisler CH, 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. Geisler CH, et al. *Br J Haematol*. 2012.
12. Eskelund CW, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016. PMID: 27378674
13. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013–7023.
14. Epner EM, Unger J, Miller T, et al. A multicenter trial of hyperCVAD+Rituxan in patients with newly diagnosed cell lymphoma [abstract]. *Blood*.2007;110:387.
15. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jul;56(7):1700-1709.
16. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, Wood P, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 20;37(12):984-991.
17. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). 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 Apr 6;381(9873):1203-10.
18. Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, et al. LYM-3002 investigators. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1449-1458
19. Ruan J, Martin P, Christos P, Cerchiatti L, et al. 16. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018 Nov 8;132(19):2016-2025.
20. Jain P, Zhao S, Lee HJ, Hill HA, et al. Ibrutinib With Rituximab in First-Line Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 10;40(2):202-212.
21. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, et al.; LYSA Group. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260.
22. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, Evangelista A, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jan;8(1):e34-e44.

23. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. *Br J Haematol.* 2017 Nov;179(3):430-438.
24. Jain P, Romaguera J, Srouf SA, Lee HJ, et al. Four-year follow-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Br J Haematol.* 2018 Aug;182(3):404-411.
25. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2018 Feb 17;391(10121):659-667.
26. Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, Rätty R, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2018 Mar;5(3):e109-e116.