

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Мантийноклеточная лимфома: история, современные принципы диагностики, лечение (обзор литературы)

Mantle Cell Lymphoma: History, Current Principles of Diagnosis, and Treatment (Literature Review)

Г.С. Тумян

GS Tumyan

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

NN Blokhin National Medical Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ) — гетерогенное заболевание с широким спектром клинических проявлений от редких индолентных случаев, не требующих немедленного начала терапии, до агрессивных, быстро пролиферирующих типов опухоли. Разное клиническое поведение имеет молекулярное обоснование, которое позволило в последней редакции классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ разделить МКЛ на два варианта: классический (в большинстве случаев) и индолентный. Последние десятилетия расширили наши представления о биологии и механизмах развития заболевания. Это делает возможным в дальнейшем стратифицировать больных на разные группы риска не только в зависимости от клинических факторов (MIPI), но и с учетом молекулярных и биологических особенностей опухоли (индекс пролиферации Ki-67, мутации генов *TP53*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, комплексный кариотип, отсутствие мутаций генов *IGHV*). Алгоритмы лечения, основанные на интенсивной химиотерапии с включением цитарабина в высоких дозах, трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток с дальнейшей поддерживающей терапией ритуксимабом, позволили длительно контролировать заболевание у значительного числа больных МКЛ. Применение новых «chemo-free» режимов и рациональных комбинаций (бортезомиб, ингибиторы ВТК, леналидомид, венетоклакс) вселяет надежду на возможность ухода от традиционной химиотерапии у определенной части пациентов. Появление новых лекарственных средств с уникальными механизмами действия позволило в какой-то степени снять «печать фатальности» с МКЛ.

Mantle cell lymphoma (MCL) is a heterogeneous disease with a broad spectrum of clinical manifestations from rare indolent cases requiring no immediate treatment to aggressive fast-proliferating tumors. Differences in clinical behavior are rooted in molecular grounds which in the latest edition of WHO hematopoietic and lymphoid tissue tumor classification formed the basis for dividing MCL into two variants: classical (in most cases) and indolent. In last decades, our insight into biology and disease development mechanisms has been considerably enhanced. Further, it will help to risk stratify patients not only according to clinical factors (MIPI) but also taking into account molecular and biological properties of tumor (Ki-67 proliferation index, *TP53*, *NOTCH1*, and *NOTCH2* mutations, complex karyotype, and unmutated *IGHV* status). Treatment algorithms based on intensive chemotherapy with high-dose cytarabine and autologous hematopoietic stem cell transplantation with further rituximab maintenance therapy ensure long-term monitoring of the disease in many MCL patients. The use of new “chemo-free” regimens and rational combinations (bortezomib, BTK inhibitors, lenalidomide, and venetoclax) offers the hope of a departure from conventional chemotherapy for a certain part of patients. Novel drugs with unique modes of action enabled, to some extent, to deconstruct the stigma of MCL fatality.

Ключевые слова: мантийноклеточная лимфома, лечение.

Keywords: mantle cell lymphoma, treatment.

Получено: 17 июня 2020 г.

Received: June 17, 2020

Принято в печать: 2 сентября 2020 г.

Accepted: September 2, 2020

Для переписки: Гаяне Сепуговна Тумян, д-р мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; e-mail: gaytum@mail.ru

For correspondence: Gayane Sepugovna Tumyan, MD, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; e-mail: gaytum@mail.ru

Для цитирования: Тумян Г.С. Мантийноклеточная лимфома: история, современные принципы диагностики, лечение (обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2020;13(4):366–81.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-366-381

For citation: Tumyan GS. Mantle Cell Lymphoma: History, Current Principles of Diagnosis, and Treatment (Literature Review). Clinical oncohematology. 2020;13(4):366–81. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-4-366-381

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Современная история МКЛ начинается с классификации лимфом Генри Раппапорта, опубликованной в журнале «Cancer» в 1954 г. [1]. Она основана на морфологическом описании клеточного состава и определении характера роста опухоли (нодулярный и диффузный). К этому времени отсутствовало понимание феномена «бласт-трансформации» и была принята концепция, что крупные клетки в опухолевой ткани имеют нелимфоидное происхождение и являются потомками стромальных (ретикулярных) клеток лимфатического узла. Было выделено пять типов лимфом: лимфоцитарная (хорошо дифференцированная), лимфоцитарная (мало дифференцированная, лимфобластная), смешанная (лимфоцитарная и ретикулярная), ретикулярная, типа Ходжкина. Эта классификация нашла широкое распространение в США.

В течение последующего десятилетия в медицинской науке произошла настоящая революция, которая, безусловно, перевернула все ранее существующие понятия в иммунологии и онкогематологии. Стало очевидным, что лимфоциты представляют собой гетерогенную группу клеток, которые имеют разное линейное происхождение (Т-, В-, НК-) и выполняют разные функции. Лимфомы стали рассматриваться как опухоли иммунной системы, а лимфоцит перестал восприниматься как конечный продукт дифференцировки лимфоидных клеток. Было показано, что под влиянием различных факторов (митогенов или антигенов) лимфоидные клетки могут трансформироваться в крупные пролиферирующие клетки, ранее называвшиеся ретикулярными. Все эти знания легли в основу создания Кильской классификации, предложенной К. Леннертом и представителями его школы [2]. В новой классификации наряду с морфологическими особенностями учитывали иммунофенотип клеток лимфоидной опухоли и их соответствие нормальным лимфоцитам разных этапов В- и Т-клеточной дифференцировки. Так появилось новое понятие «неопухолевого эквивалента» (postulated normal counterpart). Уже в Кильской классификации было определено, что большинство лимфом происходит из В-клеток зародышевого (герминативного) центра вторичного лимфоидного фолликула. В зависимости от морфологии и характера течения заболевания было предложено разделять лимфомы на опухоли низкой (мелкие клетки) и высокой (преимущественно бластные элементы) степени злокачественности.

К этому времени возможности стадирования и лечения лимфом стали расширяться и возникла большая необходимость в проведении многоцентровых клинических исследований. Путаница в

систематизации опухолей делала невозможным сопоставление полученных результатов и тормозила дальнейшие научные изыскания. В Европе повсеместно использовалась Кильская классификация, которая плохо стыковалась с классификацией Г. Раппапорта, принятой патологами и клиницистами в США. По инициативе Национального института рака в 1982 г. публикуется «Рабочая схема» для клинического применения (Working Formulation, WF). По сути это «рабочая платформа», целью которой было совместить уже существующие классификационные системы для совместной работы патологов и клиницистов [3]. В этом руководстве учитывается степень злокачественности опухоли и характер ее роста, но не принимаются во внимание данные иммунофенотипа клеток. Несмотря на некоторую полезность WF, желаемая цель не была достигнута, поскольку в Европе продолжают использовать Кильскую классификацию, а отсутствие иммунологической составляющей в WF делает ее нежизнеспособной и бесперспективной.

В 1991 г. Peter Isaacson и Harald Stein создали Международную группу по изучению лимфом (ILSG), которая объединила европейских и американских гематопатологов для попытки систематизации опухолей лимфоидной природы с учетом современных понятий. К тому времени уже были внедрены в практику иммуногистохимические методы обработки парафиновых блоков, разработаны новые методики (полимеразная цепная реакция [ПЦР] и флюоресцентная гибридизация *in situ* [FISH]), которые позволяли провести генетические анализы на криостатных срезах, что значительно облегчило тестирование образцов рутинной биопсии. В качестве маркера определения клональности и линейной принадлежности опухоли изучались перестройки генов, кодирующих синтез В- и Т-клеточных рецепторов. Стало возможным определение соматических гипермутаций в генах, кодирующих синтез переменных участков тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV), что позволило не только говорить о линейной принадлежности опухоли, но и о стадии ее дифференцировки (герминальная, постгерминальная).

Именно в это время Международная группа представила консенсусный отчет по определению новой самостоятельной нозологической единицы, которую назвали мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) [4]. Установлено, что внутри большой группы лимфом низкой степени злокачественности можно выделить особый вариант, который на тот момент определялся как лимфоцитарная лимфома с промежуточной дифференцировкой (lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation), либо лимфома из клеток мантийной зоны (mantle zone lymphoma), либо центроцитарная лимфома (centrocytic lymphoma) согласно Кильской классификации. При этом В-клеточном варианте опу-

холь представлена лимфоидными клетками малого и среднего размера с неправильными, расщепленными ядрами типа центроцитов, которые отличаются как от центроцитов реактивного герминативного центра, так и от их опухолевых аналогов (субстрат фолликулярной лимфомы).

Уже в 1994 г. ILSG опубликовала «Пересмотренную Европейско-Американскую классификацию лимфоидных опухолей» (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms, REAL) [5]. Классификация REAL вошла в пятерку наиболее цитируемых работ по клинической медицине за это десятилетие. Она включала в себя список из четко очерченных 12 В-клеточных (2 условных) и 11 Т-/NK-клеточных (1 условная) лимфоидных опухолей. Основные положения новой классификации можно сформулировать следующим образом.

- Для определения нозологической формы используется совокупность клинических, иммуноморфологических и генетических характеристик опухоли.
- Показана нерациональность стратификации лимфом в соответствии с концепцией «степени», будь то гистологическая или клиническая, как это было сделано в Кильской классификации и WF. Так, например, МКЛ, которая определялась ранее как центроцитарная опухоль, в большинстве случаев отличается агрессивным течением.
- Концепция «происхождения опухолевых клеток» (cell of origin) или соответствия опухоли нормальным клеткам определенных этапов дифференцировки может быть полезной для понимания систематизации лимфом, но не может служить основанием для обозначения реальных вариантов. Авторы писали, что современные знания, по-видимому, недостаточны для поддержания биологически «правильной» классификации лимфом, строго основанной на теоретическом сопоставлении клеток опухоли и их неопухолевого эквивалента.
- Есть лимфомы, которые невозможно отнести ни к одной известной болезни; в этих случаях используется понятие «неклассифицируемые опухоли».
- Для некоторых подтипов лимфом нет четко определенных генетических поломок; в этих случаях включение клинических критериев в классификацию, например, Т-клеточных лимфом представляется инновационным подходом.
- Локализация опухоли может быть ведущей в определении отдельной нозологической формы, как, например, первичной медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы.
- Все перечисленные в классификации варианты являются «реальными» заболеваниями, которые хорошо воспроизводимы в рутинной практике и подтверждены на больших опубликованных выборках. Если информации по определенному варианту в литературе представлено недостаточно, то он обозначается как «условный».

И наконец, авторы подчеркнули, что REAL — это предварительная попытка систематизации в «хаосе» классификаций лимфом. Она должна периодически пересматриваться и обновляться для включения новой научной информации. Разделы, касающиеся лимфом, в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) были преемственны по отношению к REAL. В дальнейших переизданиях классификации ВОЗ (последняя в 2016 г.) МКЛ, обозначенная впервые в REAL, не претерпела существенных изменений, а только была дополнена новой информацией относительно молекулярно-генетических механизмов развития опухоли.

МОРФОЛОГИЯ

Классическая МКЛ характеризуется мономорфной инфильтрацией центроцитоподобных лимфоидных клеток малого и среднего размера с округлыми или расщепленными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Клетки типа центробластов, параиммунобластов и пролиферирующие центры отсутствуют. Характер роста фолликулоподобный с широкой опухолевой зоной мантии и «заселением» опухолевыми клетками герминативных центров. В случае слияния этих структур возможно формирование диффузных инфильтратов. Кроме классического варианта в классификации ВОЗ представлено также описание еще четырех, более редких морфологических подвариантов:

- 1) бластоидный (опухолевые клетки типа лимфобластов с дисперсным расположением хроматина и множеством митозов);
- 2) плеоморфный (полиморфные, часто крупные клетки с овальной или неправильной формой ядер и светлой цитоплазмой);
- 3) мелкоклеточный (мелкие лимфоидные клетки с глыбчатым хроматином, напоминающие субстрат лимфоцитарной лимфомы);
- 4) типа «маргинальной зоны» (присутствуют крупные очаги из клеток с обильной светлой цитоплазмой, напоминающие клетки маргинальной зоны или моноцитоподобные В-клетки).

Варианты 1 и 2 встречаются примерно в 20 % случаев. Их объединяет бластоидная морфология опухоли, обычно диффузный характер роста, высокий пролиферативный индекс и крайне агрессивное течение заболевания (рис. 1). Мелкоклеточный вариант чаще встречается при ненодальной лейкоэмической (индолентной) МКЛ. Гистологическая трансформация в типичную диффузную В-крупноклеточную лимфому не наблюдается. Обычно цитологический спектр в вовлеченных нодальных, экстранодальных и медуллярных поражениях при МКЛ сходный. Однако при рецидивах заболевания возможно изменение морфологической картины МКЛ (бластоидная опухоль при первичной диагностике в период рецидива может иметь классическую морфологию или наоборот). В зависимости от варианта МКЛ требует дифференциальной диагностики с лимфоцитарной, лимфобластной лимфомами и лимфомой из клеток маргинальной зоны.

ИММУНОФЕНОТИП

Опухолевые клетки ярко экспрессируют поверхностные IgM/IgD, CD5, FMC7, CD43, BCL2, при этом клетки CD10, BCL6, CD23 — негативные или слабо позитивные. В ряде случаев МКЛ наблюдается aberrantный иммунофенотип. При бластоидном варианте возможна потеря экспрессии CD5, описана положительная экспрессия CD10 и BCL6. Есть два маркера (CD20 и циклин D1), которые всегда ярко экспрессируются при МКЛ, включая редкие CD5-негативные случаи. Высокий индекс пролиферативной активности опухоли (пороговое значение Ki-67 ≥ 30 %) служит независимым фактором риска агрессивного течения опухоли и часто ассоциируется с бластоидным подвариантом МКЛ. Гиперэкспрессия белка p53 отчетливо коррелирует с мутационным статусом соответствующего гена и связана с крайне неблагоприятным прогнозом [7–9].

Понимание молекулярных механизмов развития любой опухоли — это, как правило, более поздний этап изучения болезни, который следует после описания ее морфологических, иммунофенотипических и клинических особенностей. В этом контексте не является исключением и МКЛ, при которой подробные патоморфологические и клинические характеристики опухоли предшествовали распознаванию ключевого гена *CCND1*, критичного в патогенезе этой болезни. Как только стали понятны механизмы становления заболевания, был получен широкий доступ к новым диагностическим инструментам (например, определение циклина D1), которые помогают в дифференциальной диагностике лимфом. Амплификация или перестройка гена *CCND1*, расположенного на хромосоме 11q13, и как следствие, гиперэкспрессия белка циклин D1 приводят к укорочению фазы G1, уменьшению размера клеток и потере контроля клеточного цикла [10, 11]. Кроме того, избыточная экспрессия циклина D1 нарушает экспрессию и других генов, участвующих в пролиферации и делении клеток (с-мус, с-jun и Cyclin A). Elaine S. Jaffe в журнале «Blood» еще в 2008 г. [12] представила наглядную схему эволюции понимания и идентификации МКЛ (рис. 2).

ПАТОГЕНЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

МКЛ является гетерогенным заболеванием с широким спектром клинических проявлений от редких индолентных случаев, не требующих немедленного начала терапии, до агрессивных, быстро пролиферирующих типов опухоли. Разное клиническое поведение имеет серьезное молекулярное обоснование, которое позволило в новой классификации ВОЗ разделить опухоль на два варианта. Классическая МКЛ (80–90 % случаев) происходит из наивных В-клеток прегерминального этапа дифференцировки, отличается отсутствием мутаций генов *IGHV*, обычно SOX11-позитивная, проявляется нодальным/экстранодальным вовлечением и агрессивным течением (рис. 3).

Напротив, более редкий индолентный ненодальный тип МКЛ (10–20 %) характеризуется нали-

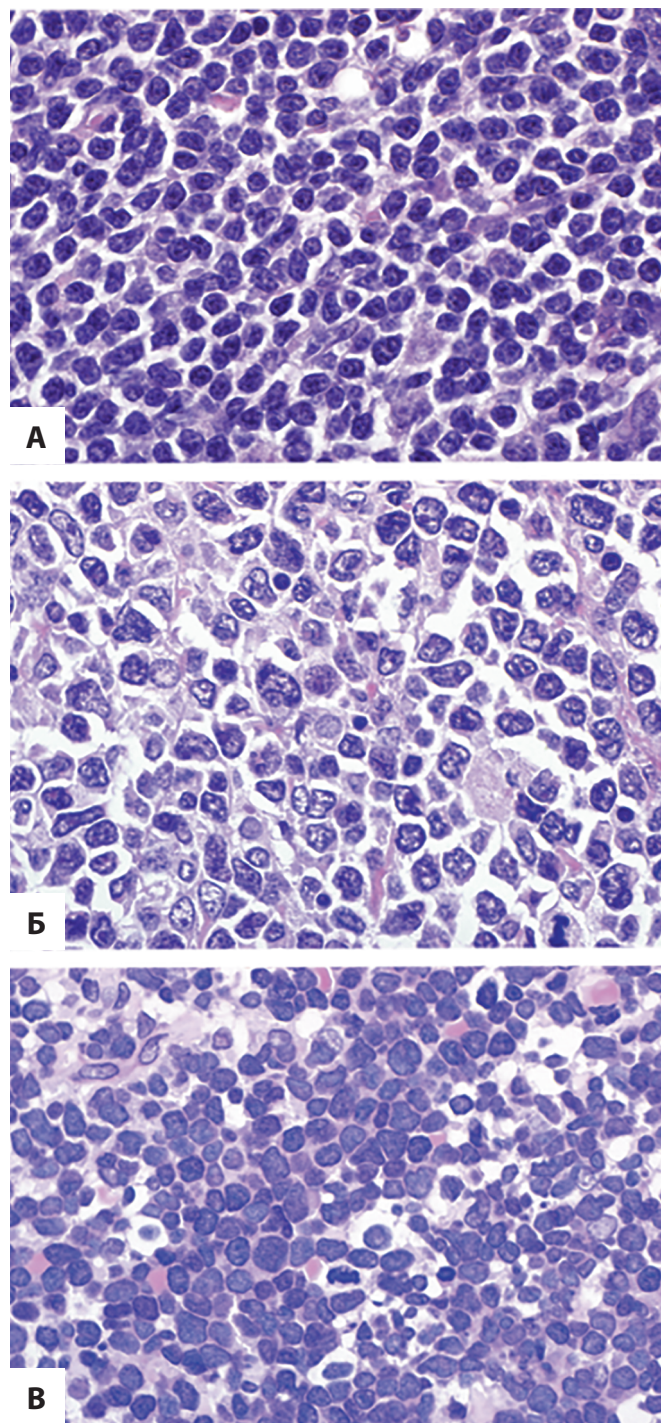


Рис. 1. Морфологические варианты МКЛ. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$ (цит. по [6]):

А — классический; Б — плеоморфный; В — бластоидный

Fig. 1. Morphological variants of MCL. H&E stain, $\times 1000$ (quoted from [6]):

A — classical; Б — pleomorphic; B — blastoid

чием мутаций генов *IGHV*, SOX11-негативный, клинически отличается лейкоэмическим лимфоцитозом и спленомегалией. Неопухолевым аналогом этого варианта, по-видимому, является В-клетка памяти, которая прошла «обучение» в герминативном центре. Индолентное поведение опухоли в этом случае объясняется небольшим числом дополнительных генетических повреждений и эпигенетических модификаций.

Самым ранним онкогенным событием при МКЛ является транслокация $t(11;14)(q13;q32)$. Кроме

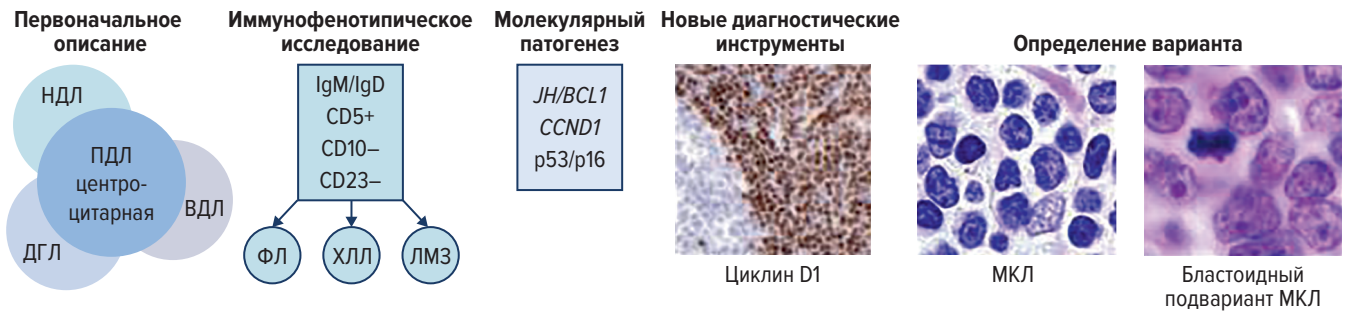


Рис. 2. Схема эволюции понимания и идентификации МКЛ (цит. по [12]). МКЛ в Кильской классификации и модифицированной классификации Раппапорта рассматривалась в группах centrocytic и лимфоцитарной лимфомы промежуточной степени дифференцировки. В это время еще отсутствовали точные критерии идентификации морфологически сходных форм лимфоидных опухолей. Определение характерного иммунофенотипа МКЛ (CD5+, CD23–, CD10–) помогло в дифференциальной диагностике мелкоклочных опухолей (ФЛ, ХЛЛ, ЛМЗ). Выявление в абсолютном большинстве случаев $t(11;14)(q13;q32)$ позволило в рутинной практике использовать в диагностике МКЛ иммуногистохимическое определение белка циклин D1. Кроме того, вторичные генетические события, такие как делеция/мутация p53 и p16, были идентифицированы при ряде агрессивных подвариантов МКЛ, которые ранее гистологически обозначались как бластоидный подтип. Все вышеперечисленное позволило четко обозначить границы нозологически очерченного варианта лимфоидной злокачественной опухоли, обозначенного как мантийноклеточная лимфома

ВДЛ — высокая степень дифференцировки, лимфоцитарная; ДГЛ — диффузная гистиоцитарная лимфома; ЛМЗ — лимфома маргинальной зоны; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; НДЛ — низкая степень дифференцировки, лимфоцитарная; ПДЛ — промежуточная степень дифференцировки, лимфоцитарная; ФЛ — фолликулярная лимфома; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз.

Fig. 2. Evolution in the understanding and identification of MCL (quoted from [12]). The Kiel classification and the modified Rappaport classification regarded MCL within centrocytic and lymphocytic lymphoma groups with intermediate grade of differentiation. At that time there were no precise criteria for identifying morphologically similar forms of lymphoid tumors. Determination of specific MCL immunophenotype (CD5+, CD23–, CD10–) helped in the differential diagnosis of small cell tumors (FL, CLL, MZL). Identification of $t(11;14)(q13;q32)$ in the vast majority of cases allowed to use immunohistochemical determination of Cyclin D1 protein in the routine practice for MCL diagnosis. Besides, secondary genetic events, such as p53 and p16 deletion/mutation, were identified in several aggressive MCL subvariants which had been previously histologically designated as blastoid subtype. All said above allowed to mark the boundaries of nosologically distinct variant of lymphoid malignant tumor designated as mantle cell lymphoma

ВДЛ — well-differentiated lymphocytic lymphoma; ДГЛ — diffuse histiocytic lymphoma; ЛМЗ — marginal zone lymphoma; МКЛ — mantle cell lymphoma; НДЛ — poorly differentiated lymphocytic lymphoma; ПДЛ — lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation; ФЛ — follicular lymphoma; ХЛЛ — chronic lymphocytic leukemia.

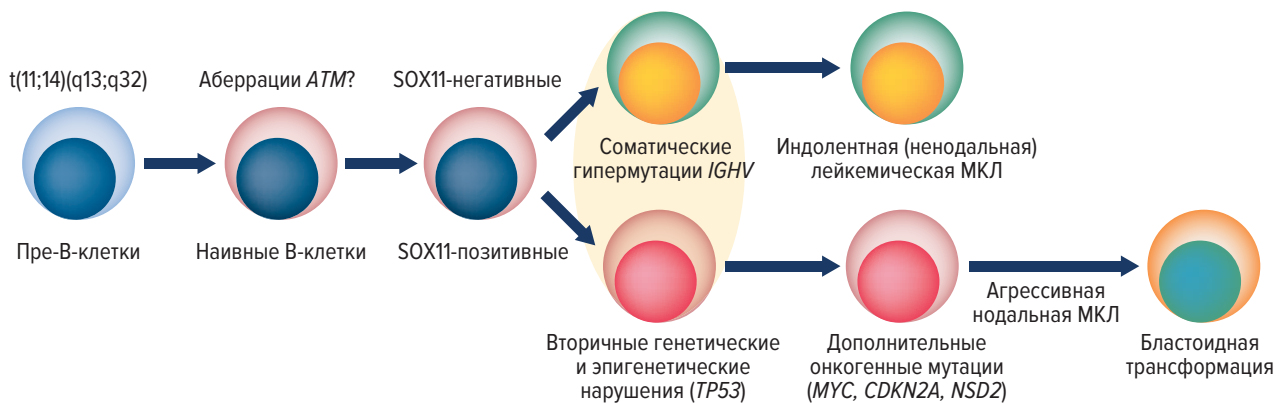


Рис. 3. Последовательные этапы патогенеза классической (нодальной) и индолентной (ненодальной) мантийноклеточной лимфомы (МКЛ) (цит. по [13])

Fig. 3. Successive phases in the pathogenesis of classical (nodal) and indolent (non-nodal) mantle cell lymphoma (МКЛ) (quoted from [13])

гиперэкспрессии полноценного белка циклин D1 при МКЛ в результате геномной делеции в 3'UTR-области гена *CCND1* происходит гипертранскрипция стабильных коротких вариантов мРНК циклина D1. Гиперэкспрессия циклина D1 дополнительно поддерживается за счет его повышенной стабильности, опосредованной aberrантной избыточной активацией сигнального пути PI3K/Akt.

Вместе с тем оказалось, что только одной описанной выше транслокации недостаточно для злокачественной трансформации нормальных лимфоцитов.

МКЛ — это опухоль с большим числом повторяющихся цитогенетических и молекулярных aberrаций. Только в 20 % случаев транслокация $t(11;14)(q13;q32)$ является единственным онкогенным событием. У большинства больных МКЛ определяется более одной или несколько цитогенетических поломок. Наряду с гиперэкспрессией циклина D1 при МКЛ происходит амплификация циклин-зависимых киназ 4 (*CDK4*) и делеция ингибиторов циклин-зависимых киназ 2A (*CDKN2A*), что обуславливает синергическое усиление активности комплекса Cyclin D1-CDK4.

Этот комплекс способствует фосфорилированию главного гена-супрессора опухолевого роста — гена ретинобластомы (*RB1*). Инактивация *RB1*, опосредованная комплексом Cyclin D1–CDK4 или делецией гена *RB1* (наблюдается в 30 % МКЛ), приводит к высвобождению фактора транскрипции E2F, ключевого триггера перехода клеток из фазы G1 в S-фазу клеточного деления [14]. Активность E2F может быть дополнительно повышена за счет амплификации гена *MYC*, что ассоциируется с бластоидным вариантом и крайне агрессивным течением заболевания [15, 16]. Описаны редкие случаи циклин D1-негативной МКЛ, при которой определяются перестройки в генах *CCND2* и *CCND3*. Эта крайне редкая подгруппа циклин D1-/D2-/D3-негативной МКЛ отличается агрессивным течением с признаками дисрегуляции циклина E [17].

Следующим важным звеном в патогенезе опухоли является гиперэкспрессия транскрипционного фактора SOX11, который не встречается в нормальных В-лимфоцитах. SOX11-опосредованная активация PAX5 блокирует программу дифференцировки В-лимфоцитов путем подавления белка BLIMP1 и тем самым предотвращает попадание клеток МКЛ в герминативный центр [18, 19]. В опухолевых клетках белок SOX11 регулирует клеточную миграцию, инвазию и рост, участвует в ангиогенезе и служит маркером агрессивного течения заболевания [20, 21]. Кроме того, экспрессия SOX11 — решающий маркер при установлении диагноза в тех крайне редких случаях, когда, несмотря на отсутствие t(11;14)(q13;q32) с гиперэкспрессией циклина D1, опухоль по другим параметрам, включая профиль экспрессии генов, демонстрирует соответствие МКЛ [22].

В зависимости от функции вовлеченного гена молекулярные нарушения при МКЛ можно объединить в несколько подгрупп. Это нарушения, связанные с генами контроля клеточного цикла (*CCND1*, *RB1*, *CDK2*, *CDK4*, *CDKN2A*, *CDKN1B*, *TP53*, *MYC*), участия в сигнальном пути генотоксического стресса (*TP53*, *ATM*, *CDKN2A*, *MDM2*), регуляции апоптоза (*BCL2*, *MDM2*, *TP53*, *CDKN2A*), выживания и пролиферации клеток (*TRAF2*, *BIRC3*, *CARD11*) и, наконец, генами эпигенетической модификации (*NSD2/WHSC1*, *MLL2*, *MLL3*) [23]. Наиболее частыми являются мутации генов *ATM* (40–50 %), *CCND1* (14–35 %), *TP53* (14–31 %), *MLL3* (16 %), *MLL2* (12–20 %), *TRAF2* (7–10 %), *RB1* (10 %), *NOTCH1* (5–14 %). В одних случаях, например при вовлечении гена *ATM*, увеличивается генетическая нестабильность опухоли, однако нет данных о неблагоприятном влиянии этой генетической поломки на прогноз МКЛ [24]. Другие, например мутация *TP53*, относятся к маркерам крайне агрессивного течения заболевания [25]. Изучение и понимание механизмов развития опухоли позволяют идентифицировать ключевые гены, вовлеченные в патогенез заболевания, и использовать их в дальнейшем в качестве мишеней для таргетной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

МКЛ составляет около 2–10 % всех неходжкинских лимфом. Медиана возраста составляет 60 лет, муж-

чины болеют значительно чаще, чем женщины (2:1). Заболевание обычно протекает с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и поражением костного мозга. Нередко диагностируется значимый лейкоцитарный лимфоцитоз, что требует дифференциальной диагностики с другими мелко-клеточными лимфомами. При бластоидном варианте с высоким лейкоцитозом необходимо исключить острый лейкоз. Из экстранодальных поражений часто наблюдается вовлечение ЖКТ, кольца Вальдейера, орбиты. Локальные стадии заболевания крайне редки.

Европейская группа по изучению МКЛ провела большой ретроспективный анализ (1998–2015 гг.) данных пациентов, у которых опухоль проявлялась изолированным или преимущественно изолированным экстранодальным вовлечением по типу MALT (MALT МКЛ). В работу были включены клинические данные 127 больных (61 % мужчин) с медианой возраста 65 лет. Зоны поражения распределялись следующим образом: кольцо Вальдейера (32 %), ЖКТ (25 %), орбита (13 %), слюнные железы (13 %), другие локализации (1 %). При медиане наблюдения 80 мес. 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 45 %, общая выживаемость (ОВ) — 71 %. В сравнении со 128 больными с классической МКЛ за тот же период времени показатели отдаленной выживаемости при MALT МКЛ оказались статистически значимо лучше: медиана ВБП 4,5 vs 2,8 года ($p = 0,001$), медиана ОВ 9,8 vs 6,9 года ($p = 0,018$) соответственно. Таким образом, кроме описанного в классификации ВОЗ индолентного подварианта следует иметь в виду наличие отдельной клинической формы MALT МКЛ, которая также характеризуется относительно благоприятным прогнозом и не требует интенсивных режимов терапии [26].

Для определения индивидуального прогноза ОВ на примере 455 случаев классической МКЛ был разработан международный прогностический индекс (MIPI). Он позволяет стратифицировать пациентов на три группы: низкий (44 % больных, медиана ОВ не достигнута), промежуточный (35 %, медиана ОВ 51 мес.) и высокий риск (21 %, медиана ОВ 29 мес.) [27].

В качестве независимых неблагоприятных факторов были выбраны возраст, соматический статус по ECOG, уровень лактатдегидрогеназы и число лейкоцитов в крови (табл. 1). Каждый прогностический признак оценивается от 0 до 3 баллов (сумма не должна превышать 11 баллов): низкий (0–3 балла), промежуточный (4–5 баллов), высокий риск (6–11 баллов).

Позднее проведено другое крупное исследование, в котором наряду с клиническими параметрами

Таблица 1. Упрощенный международный прогностический индекс мантийноклеточной лимфомы

Баллы	Возраст, лет	Статус по ECOG, баллы	ЛДГ, ×ВГН	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

ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; ВГН — верхняя граница нормы; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

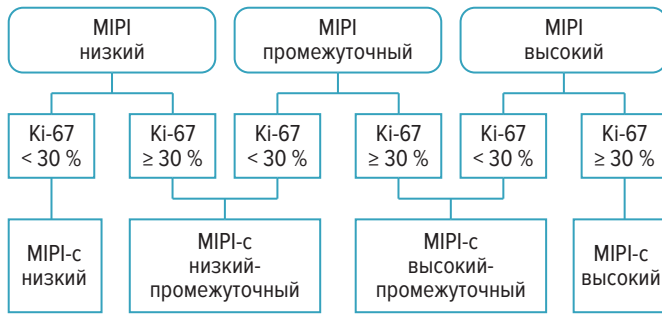


Рис. 4. Принцип распределения больных МКЛ на группы риска согласно модифицированному MIPI-c

Fig. 4. Risk distribution of MCL patients according to modified MIPI-c

была проанализирована опухолевая ткань больных МКЛ, которые получали лечение в рамках различных протоколов Германской группы по изучению лимфом (GLSG1996/GLSG2000) и Европейской группы по изучению МКЛ (European Mantle Cell Lymphoma) [10]. Изучалось влияние MIPI, морфологического варианта и индекса пролиферации Ki-67 на ОВ 508 больных МКЛ. Распределение на группы риска по комбинированному MIPI-c представлено на рис. 4 [10].

Оказалось, что комбинирование модифицированного индекса Ki-67 и MIPI (MIPI-c) позволяет более значимо, особенно в отношении высокого риска, стратифицировать больных на четыре прогностические группы: 5-летняя ОВ составляет 85, 72, 43 и 17 % соответственно ($p < 0,001$) (рис. 5).

Результаты молекулярно-генетических исследований при МКЛ позволили установить наличие большого числа повторяющихся нарушений генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и эпигенетической модификации [28]. Показано негативное влияние мутации генов *TP53*, *NOTCH1* и *NOTCH2* на прогноз заболевания [29–31]. Скандинавская группа по изучению лимфом провела серьезный анализ прогностической ценности повторяющихся генетических aberrаций в образцах костного мозга 183 первичных молодых пациентов с МКЛ, которые получали интенсивные режимы терапии в рамках протоколов MCL2 и MCL3 [32]. Показано, что наибольшее независимое неблагоприятное влияние на ОВ оказывает наличие мутации *TP53*, которая определялась у 11 % больных. В этой подгруппе у 50 % пациентов диагностированы рецидивы в течение 1-го года, а медиана ОВ составила 1,8 года по сравнению с 12,7 года у больных МКЛ с *TP53* без мутаций ($p < 0,0001$). Мутации *TP53* четко ассоциировались с индексом Ki-67 > 30 %, бластоидной морфологией, высоким риском по MIPI и плохим ответом на терапию (рис. 6).

Таким образом, наличие мутации гена *TP53* позволяет идентифицировать фенотипически отличную и высокоагрессивную форму МКЛ, которую не удастся контролировать содержащими цитарабин режимами и высокодозной химиотерапией (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Определение статуса *TP53* ко времени диагностики позволяет выделить эту

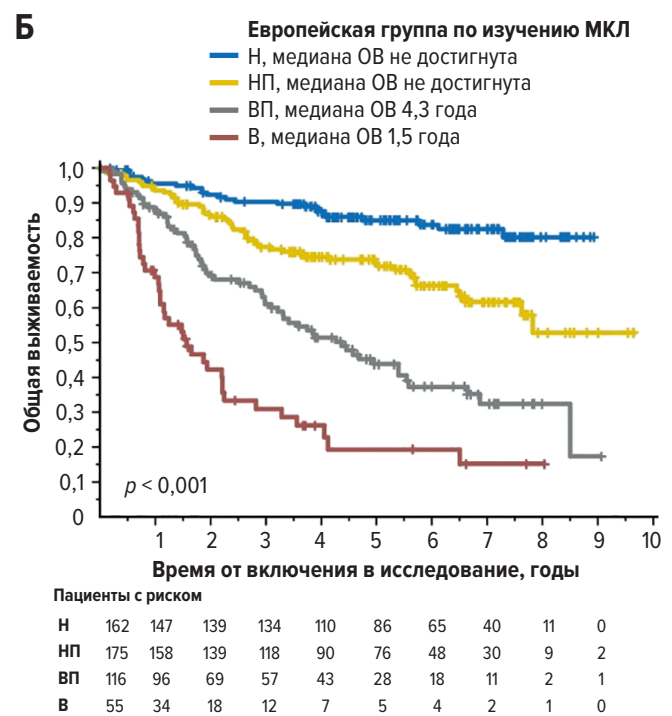
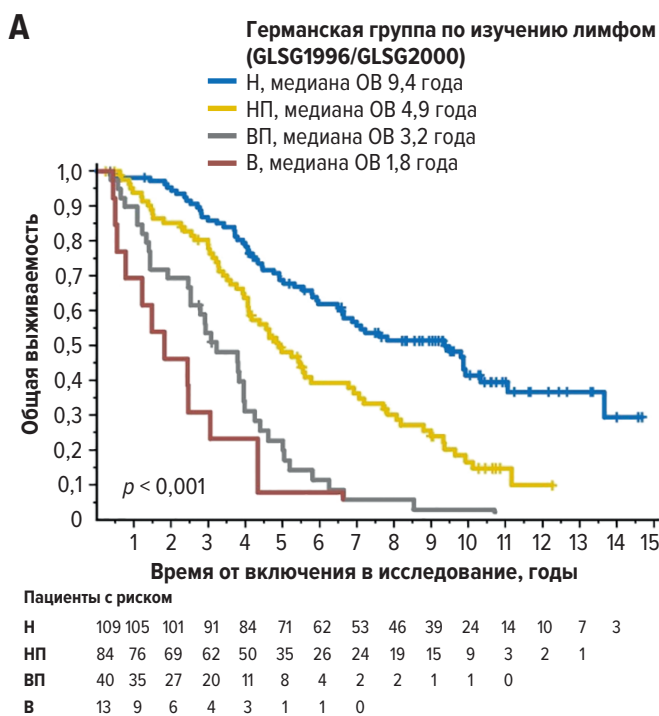


Рис. 5. (А, Б) Общая выживаемость (ОВ) больных в двух разных когортах в соответствии с модифицированным MIPI-c. Стратификация проводилась следующим образом: низкий риск (Н) — низкий MIPI + Ki-67 < 30 %; низкий-промежуточный риск (НП) — низкий MIPI + Ki-67 ≥ 30 % либо промежуточный MIPI + Ki-67 < 30 %; высокий-промежуточный риск (ВП) — промежуточный MIPI + Ki-67 ≥ 30 % либо высокий MIPI + Ki-67 < 30 %; высокий риск согласно MIPI-c (В) — высокий MIPI + Ki-67 ≥ 30 % (цит. по [10])

Fig. 5. (A, B) Overall survival (OS) of patients in two cohorts according to modified MIPI-c. Stratification was based on low risk (H), i.e. low MIPI + Ki-67 < 30 %; low intermediate risk (НП), i.e. low MIPI + Ki-67 ≥ 30 % or intermediate MIPI + Ki-67 < 30 %; high intermediate risk (ВП), i.e. intermediate MIPI + Ki-67 ≥ 30 % or high MIPI + Ki-67 < 30 %; high risk according to MIPI-c (B), i.e. high MIPI + Ki-67 ≥ 30 % (quoted from [10])

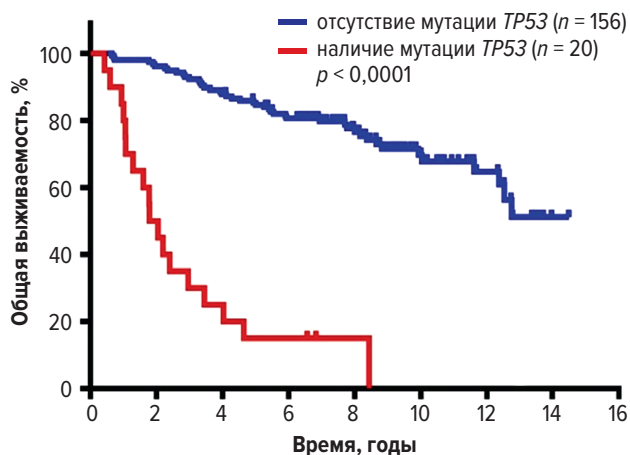


Рис. 6. Общая выживаемость больных МКЛ в зависимости от мутационного статуса гена *TP53* (цит. по [32])

Fig. 6. Overall survival of MCL patients depending on *TP53* mutation status (quoted from [32])

популяцию больных МКЛ, которым с самого начала требуется другая терапия, возможно, с включением новых лекарственных средств с последующей трансплантацией аллогенного костного мозга (аллоТКМ).

ЛЕЧЕНИЕ

Современные подходы к лечению первичных больных МКЛ продолжают изменяться по мере накопления данных о молекулярных механизмах развития болезни и появления новых лекарственных средств. Выбор программы терапии зависит от биологических особенностей опухоли, возраста и соматического статуса пациента, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний. В большинстве случаев МКЛ отличается агрессивным течением и требует начала противоопухолевой терапии. Вместе с тем примерно в 10–20 % случаев опухоль можно охарактеризовать как индолентную. Американские коллеги [33] предложили использовать термин «тлеющая» МКЛ, которая имеет ряд клинико-морфологических и других характеристик (табл. 2). Для этой категории больных, а также при бессимптомном лейкоэмическом небластоидном варианте допустима тактика «наблюдай и жди».

Первая линия лечения молодых больных МКЛ

Перед началом терапии специалисту необходимо ответить на два основных вопроса: является ли больной кандидатом для интенсивных режимов, включая ВДХТ с аутоТГСК, и с учетом конкретной ситуации (доступность трансплантационных стационаров, предпочтения пациента) видит ли он ограничения в реальной возможности выполнения аутоТГСК. Ответы на эти два вопроса позволяют принять правильное решение по выбору адекватной терапии (табл. 3).

В том случае, если у больного нет противопоказаний для получения интенсивных режимов, но существуют опасения невозможности своевременного проведения аутоТГСК, программой выбора может служить режим R-HyperCVAD/R-MA, который не тре-

Таблица 2. Клиническая манифестация мантийноклеточной лимфомы

Клиническое течение	Клинико-морфологические и другие характеристики
Тлеющая МКЛ	Нет В-симптомов Нормальный уровень ЛДГ и $\beta 2$ -микроглобулина Число лейкоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ Низкий риск по MIPI $Ki-67 < 30\%$ в опухолевой ткани Небластоидный/плеоморфный вариант по морфологии Максимальный размер лимфатического узла < 3 см, размер селезенки < 20 см По данным ПЭТ $SUV_{\text{max}} < 6$ Отсутствие мутаций <i>TP53</i> или <i>NOTCH1/2</i> Отсутствие делеции 17p или транслокации <i>MYC</i> по данным FISH, нет комплексного кариотипа
Бессимптомная лейкоэмическая небластоидная МКЛ	Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз с классическим фенотипом МКЛ и небластоидной морфологией в периферической крови или костном мозге с или без спленомегалии
Классическая МКЛ (наиболее часто)	Симптоматическая, часто «bulky», с нодальными/экстранодальными поражениями Классический или бластоидный/плеоморфный вариант Клинические признаки прогрессирования

FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; MIPI — международный прогностический индекс; SUV_{max} — максимальный стандартизованный уровень захвата; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

бует высокодозной консолидации. Согласно данным американских ученых, которые лечили 97 больных МКЛ по этой программе без аутоТГСК, при медиане наблюдения более 13 лет общая эффективность (ОЭ) терапии составила 97 %, а медиана ВВП у молодых пациентов была 78 мес. [34]. В дальнейших исследованиях было показано, что добавление бортезомиба к этому режиму не улучшило результаты лечения по сравнению с оригинальной программой R-HyperCVAD/R-MA [35]. Несмотря на эффективность, данный вид терапии характеризуется высокой гематологической токсичностью и значительным числом вторых опухолей (6,2 %). Так, согласно данным итальянских авторов ($n = 60$) и группы SWOG ($n = 49$), только у 40 и 60 % больных соответственно удалось завершить полную программу в связи с высокой ее токсичностью [36, 37].

В Европе более распространены интенсивные режимы индукции, включающие цитарабин в высоких дозах с последующей консолидацией ВДХТ и аутоТГСК [38, 39]. В качестве индукционных режимов рассматриваются альтернирующие схемы R-CHOP/R-DHAP (European MCL network) или R-maxi-CHOP/R-HD-araC (Nordic group). Результаты этих двух режимов вполне сопоставимы: медиана ВВП составляет 8,5–9 лет. Все перечисленные выше протоколы, с одной стороны, демонстрируют преимущества в добавлении цитарабина в высоких дозах, с другой — ставят под сомнение целесообразность сохранения R-CHOP в программе. В небольшом исследовании показана эффективность альтернирующего режима BR/R-HD-araC у 23 больных МКЛ [40]. При сроке наблюдения 13 мес. ВВП составила 96 % и большинство больных (93 %) демонстри-

Таблица 3. Основные протоколы лечения первичных молодых больных с мантийноклеточной лимфомой

Протокол	Число больных	Медиана наблюдения, годы	ОЭ (ПР), %	Медиана ВБП, годы	Медиана ОБ, годы	Комментарий
R-HCVAD /Mtx-Ara-C (без аутоТГСК) [34]	97	13,4	97 (87)	4,8	10,7	Молодые (< 65 лет; $n = 65$): медиана ВБП 6,5 года и ОБ 13,4 года; пожилые (≥ 65 лет; $n = 32$): медиана ВБП 3 года и ОБ 4,9 года 6,2 % МДС и ОМЛ Бластидный вариант ($n = 15$) не влиял на ОБ Плато по ВБП после 10 лет
R-maxi-CHOP/R-HiDAC (с аутоТГСК) (Nordic protocol [38])	160	11,4	96 (54/89)	8,5	12,7	Выполнено 145 аутоТГСК, медиана ВБП 11 лет, медиана ОБ не достигнута 9,4 % вторых опухолей ($n = 20$, 15 — солидные, 5 — миелоидные) Плато выживаемости не достигнуто, у 50 % пациентов развивается рецидив после 12 лет
R-CHOP + аутоТГСК vs R-CHOP/R-DHAP + аутоТГСК [39]	234 и 232	6,1	97 (61) vs 98 (63)	4,3 vs 9,1	Не достигнута vs 9,8	Медиана ВБП в группе с Ara-C 9,1 vs 4,3 года ОБ статистически значимо не различается 2,4 % лейкозов и 4,3 % других опухолей в группе с Ara-C
4 R-DHAP + аутоТГСК + Rmaint vs наблюдение [41]	120 в каждой группе	4,2	89 (77) перед аутоТГСК	4-летняя ВБП 83 vs 64 %	4-летняя ОБ 89 vs 80 %	Rmaint после аутоТГСК предотвращает рецидив, при этом число инфекционных осложнений небольшое

Ara-C — цитарабин; Rmaint — поддерживающая терапия ритуксимабом; аутоТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток; ВБП — выживаемость без прогрессирования; МДС — миелодиспластический синдром; ОБ — общая выживаемость; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОЭ — общая эффективность; ПР — полная ремиссия.

ровали достижение полной ремиссии (ПР) с отрицательной минимальной остаточной болезнью (МОБ) еще до этапа высокодозной консолидации. Следует отметить, что французские авторы провели исследование, в котором в качестве индукции ремиссии перед аутоТГСК применяли режим R-DHAP (4 цикла). Тем не менее у 30 % больных из-за недостаточной его эффективности было принято решение добавить в программу 3-го цикла R-CHOP [41]. Однако целью этого исследования было не обсуждение режима индукции, а изучение целесообразности проведения поддерживающей терапии ритуксимабом в течение 3 лет после завершения аутоТГСК. Первичная конечная точка была достигнута: показатели ВБП и ОБ оказались статистически значимо лучше в группе с ритуксимабом в сравнении с группой наблюдения (4-летняя ВБП 83 и 64 %, 4-летняя ОБ 89 и 80 % соответственно).

Таким образом, в настоящее время стандартом лечения первичных молодых (< 65 лет) больных с МКЛ являются интенсивные режимы иммунохимиотерапии с включением цитарабина в высоких дозах, консолидация ВДХТ с аутоТГСК и дальнейшая поддерживающая терапия ритуксимабом. Какие изменения в этой стратегии ожидают нас в будущем? С одной стороны, возможна интенсификация лечения с включением новых препаратов (ингибиторы тирозинкиназы Брутона [ВТК]) и аллоТКМ в группе крайне высокого риска с мутацией *TP53*. С другой стороны, это попытка деэскалации с отказом от высокодозной консолидации у больных, достигших МОБ-отрицательной ремиссии (исследование E4151, № NCT03267433), или применение «chemo-free window» (нехимиотерапевтическое окно) режима (ибрутиниб + ритуксимаб)

с коротким курсом консолидации HyperCVAD без дальнейшего высокодозного этапа (исследование Window-1, № NCT02427620). Ответы на эти и другие вопросы ожидают нас в ближайшие 2–3 года.

Первая линия лечения пожилых больных МКЛ

Медиана возраста больных составляет 60–65 лет, а значит, лечение именно этой популяции представляет основную проблему при МКЛ. В качестве первой линии терапии рассматриваются содержащие антрациклин или бендамустин режимы [42]. В основе большого рандомизированного исследования M. Rummel и соавт. было как раз сравнение режимов R-CHOP и BR у первичных больных с индолентными лимфомами и МКЛ. Последняя группа была представлена 94 пациентами [43]. Бендамустин продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности у всей анализируемой группы. При МКЛ медиана ВБП составила 35 и 22 мес. соответственно ($p = 0,0044$), различий в ОБ не получено. Эти данные были подтверждены в протоколе BRIGHT [44], в котором сопоставлялись результаты лечения больных с индолентными лимфомами ($n = 373$) и МКЛ ($n = 74$) по программе BR или R-CHOP/R-CVP. Частота ответа оказалась значительно выше при лечении бендамустином: ОЭ была 94 (ПР 50 %) и 85 % (ПР 27 %) соответственно. Таким образом, бендамустин оказался высокоэффективным и нетоксичным препаратом для лечения пожилых больных МКЛ. Однако необходимо отметить, что в этих двух протоколах не предусматривалась поддерживающая терапия ритуксимабом (Rmaint). Вместе с тем ранее в протоколе Европейской группы по изучению МКЛ было показано, что под-

Таблица 4. Основные протоколы лечения первичных пожилых больных мантийноклеточной лимфомой

Протокол	Число больных	Медиана наблюдения	ОЭ (ПР), %	Медиана ВБП	Медиана ОВ	Комментарий
BR vs R-CHOP (StiL) [43]	46 vs 48	45 мес.	93 (40) vs 91 (30)	35,1 vs 22 мес.	Не достигнута	Различий в ОВ между группами не получено
R-CHOP или R-FC vs Rmaint или IFN-maint [42]	280 vs 280	7,6 года	—	5,4 vs 1,9 года	9,8 vs 7,1 года	32 % пациентов получали Rmaint в течение 5 лет без проявлений токсичности
BR vs R-CHOP (BRIGHT) [44]	37 vs 37	65 мес.	97 (31) vs 91 (25)	5-летняя ВБП 40 vs 14 %	5-летняя ОВ 82 vs 85 %	Вторых опухолей больше при терапии BR Токсичность меньше при терапии BR
VR-CAP vs R-CHOP [47]	243 vs 244	82 мес.	92 (53) vs 89 (42)	25 vs 14 мес.	91 vs 56 мес.	ОВ лучше при терапии бортезомибом при Ki-67 > 30 % 42 % пациентов умерли при терапии VR-CAP vs 57 % при R-CHOP
R-BAC [50]	20	—	95 %	3-летняя ВБП 95 %	Не достигнута	87 % тромбоцитопений при 800 мг/м ² Ara-C, 47 % — при 500 мг/м ² Ara-C

Ara-C — цитарабин; BR — бендамустин + ритуксимаб; IFNmaint — поддерживающая терапия интерфероном- α ; Rmaint — поддерживающая терапия ритуксимабом; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость; ОЭ — общая эффективность; ПР — полная ремиссия.

держивающая терапия ритуксимабом после R-CHOP снижает риск прогрессирования заболевания на 45 % и к 4 годам наблюдения 58 % пациентов продолжают оставаться в ремиссии, при этом 4-летняя ОВ составляет 87 % [45].

Таким образом, в лечении пожилых отчетливо прослеживаются две сопоставимые по эффективности программы (BR и R-CHOP + Rmaint), которые, однако, позволяют получить длительные ремиссии только у половины больных. Безусловно, исследователями предпринимаются попытки улучшить эти результаты путем добавления новых препаратов. Первой попыткой были замена винкристина на бортезомиб и проведение рандомизированного сравнения режимов R-CHOP и VR-CAP у больных МКЛ, у которых не планируется ВДХТ [46]. В протокол включено 487 первичных больных МКЛ. При медиане наблюдения 40 мес. медиана ВБП была статистически значимо выше в группе с бортезомибом (30 и 16 мес. соответственно; $p = 0,0044$). Однако это лечение оказалось более токсичным за счет большого числа серьезных тромбоцитопений (57 %). Интересен тот факт, что при более длительном сроке наблюдения (медиана 82 мес.) различия в ОВ после применения VR-CAP стали особенно очевидными (медиана ОВ 90 и 55 мес. соответственно; $p = 0,001$) [47].

Австралийские коллеги провели важный анализ результатов лечения 70 больных МКЛ (медиана возраста 69 лет) по содержащим антрациклин режимам с или без добавления цитарабина [48]. Были проанализированы следующие режимы: R-CHOP-like ($n = 39$), R-CHOP/R-DHAC ($n = 10$), R-HyperCVAD/R-MA ($n = 7$), R-CHOP/Cytarabine (Nordic Protocol) ($n = 10$) и другие ($n = 4$). ВДХТ с аутоТГСК выполнена 16 больным. При медиане наблюдения 37 мес. содержащие цитарабин режимы в сравнении с R-CHOP показали лучшие результаты ОЭ (70 и 33 % соответственно; $p < 0,001$) и отдаленной выживаемости ($p = 0,05$). Однако они отличались более высокой токсичностью и были выполнимы у относительно молодых больных МКЛ. В такой ситуации итальянские коллеги [49, 50] предложили добавлять цитарабин к менее токсичной схеме BR (сначала Ara-C по 800 мг/м² в 1–3-й день,

затем доза из-за гематологической токсичности была снижена после первого анализа до 500 мг/м² в 1–3-й день). Режим R-BAC был протестирован у 57 больных (медиана возраста 71 год) и продемонстрировал удовлетворительные результаты: ОЭ 96 % (МОБ-отрицательные ремиссии 55 %), 2-летняя ВБП 83 %, 2-летняя ОВ 91 %. Следует отметить, что у 49 % пациентов отмечалась нейтропения II–IV степени и у 52 % — тромбоцитопения; выполнить все 6 циклов удалось только у 63 % больных. Тем не менее режим R-BAC представляется перспективной опцией лечения МКЛ. Основные режимы первой линии лечения пожилых больных представлены в табл. 4.

В лечении пожилых больных МКЛ продолжается поиск баланса между эффективностью и токсичностью. В этом контексте чрезвычайно интересным представляется применение режимов «chemo-free». Наиболее изученной является схема R2, которая включает индукционный этап и поддерживающее лечение максимально до 3 лет: леналидомид 20 мг в 1–21-й день каждые 28 дней (всего 12 циклов), затем леналидомид по 15 мг в режиме поддержки + ритуксимаб еженедельно (4 введения), далее каждые 2 мес. [51]. В протокол включено 38 пожилых больных МКЛ, причем $\frac{1}{3}$ из них составляла группу высокого риска по MIPI. При медиане наблюдения 64 мес. 5-летняя ВБП составила 64 %, 5-летняя ОВ — 77 %.

Продолжается большое число исследований с включением новых препаратов (ибрутиниб, акалабрутиниб) в комбинации с ритуксимабом или обинутузумабом, которые изучаются в первой линии терапии у пожилых больных МКЛ. Интересными представляются следующие протоколы лечения, результаты которых ожидаются в скором времени:

- исследование SHINE: BR + Rmaint vs BR + ибрутиниб (I) + IRmaint (№ NCT01776840);
- акалабрутиниб + BR vs BR \pm плацебо (№ NCT02972840);
- комбинация IR как стратегия «chemo-free» (№ NCT01880567);
- IR \pm леналидомид (№ NCT03232307).

Для контроля долгосрочной эффективности лечения больных МКЛ важна оценка МОБ как основного

маркера качества противоопухолевого ответа и риска развития рецидива [52]. Вместе с тем в отличие от хронического лимфолейкоза МОБ при МКЛ изучена недостаточно, поскольку не у всех больных имеется поражение костного мозга ко времени диагностики или достаточно высокий опухолевый лимфоцитоз в крови, который можно оценить проточной цитофлуориметрией или аллель-специфической ПЦР. В этой связи интересным представляется использование новых методов обнаружения IgH-клона или количественный ПЦР-анализ t(11;14)(q13;q32) периферической крови больных МКЛ [53]. Применение ритуксимаба, ингибиторов ВТК или леналидомида в качестве поддерживающей терапии может служить инструментом для достижения МОБ-отрицательной ремиссии.

РЕЦИДИВЫ

Несмотря на успехи в лечении больных МКЛ, заболевание считается неизлечимым. Американские ученые из Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) провели большой ретроспективный анализ своей базы данных за 15 лет (2000–2014 гг.). В исследование включено 404 больных МКЛ, которые получали лечение и наблюдались в этом центре на протяжении указанного периода времени [54]. Этот анализ предоставляет уникальную возможность проследить за течением заболевания, оценить эффективность множественных линий терапии. Согласно их данным, каждая последующая ремиссия при МКЛ значительно короче предыдущей, а срок жизни больных неизбежно уменьшается. Так, медиана ОВ после первой линии составила 116,3 мес., а далее — 41, 25, 14 и, наконец, 8,6 мес. соответственно линиям терапии; медиана

ВБП — 47, 14, 6, 5 и 3,2 мес. соответственно (рис. 7). Тем не менее необходимо отметить, что медиана ОВ больных, у которых заболевание диагностировано после 2000 г., превышает 11 лет, в то время как до 1990 г. этот показатель не достигал 3 лет [55]. Это связано с интенсификацией лечения и внедрением новых эффективных лекарственных средств. Особого внимания требуют больные МКЛ с ранним рецидивом или прогрессированием опухоли: медиана ВБП и ОВ после первого раннего рецидива составляет 9,6 и 29,9 мес. соответственно. Наиболее эффективны режимы первой и второй линий, все последующие линии терапии у больных МКЛ не различаются по длительности ремиссии и составляют в среднем менее 6 мес.

Полученные результаты вновь указывают на то, что на ранних этапах течения болезни необходимо внедрять новые препараты в схемы терапии и комбинировать лекарственные средства с различным механизмом действия. Представляем перечень перспективных новых препаратов, которые уже успешно применяются или проходят испытания при рецидивах МКЛ.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Бортезомиб — высокоселективный обратимый ингибитор активности протеасомы 26S, которая является ключевым компонентом, катализирующим расщепление основных белков-регуляторов клеточного деления при МКЛ. В частности, препарат участвует в блокировании сигнального пути NFκB, инициирует гиперэкспрессию белков p21, p27 и способствует остановке клеточного деления за счет дисрегуляции системы Cyclin D-CDK. Кроме того, бортезомиб через

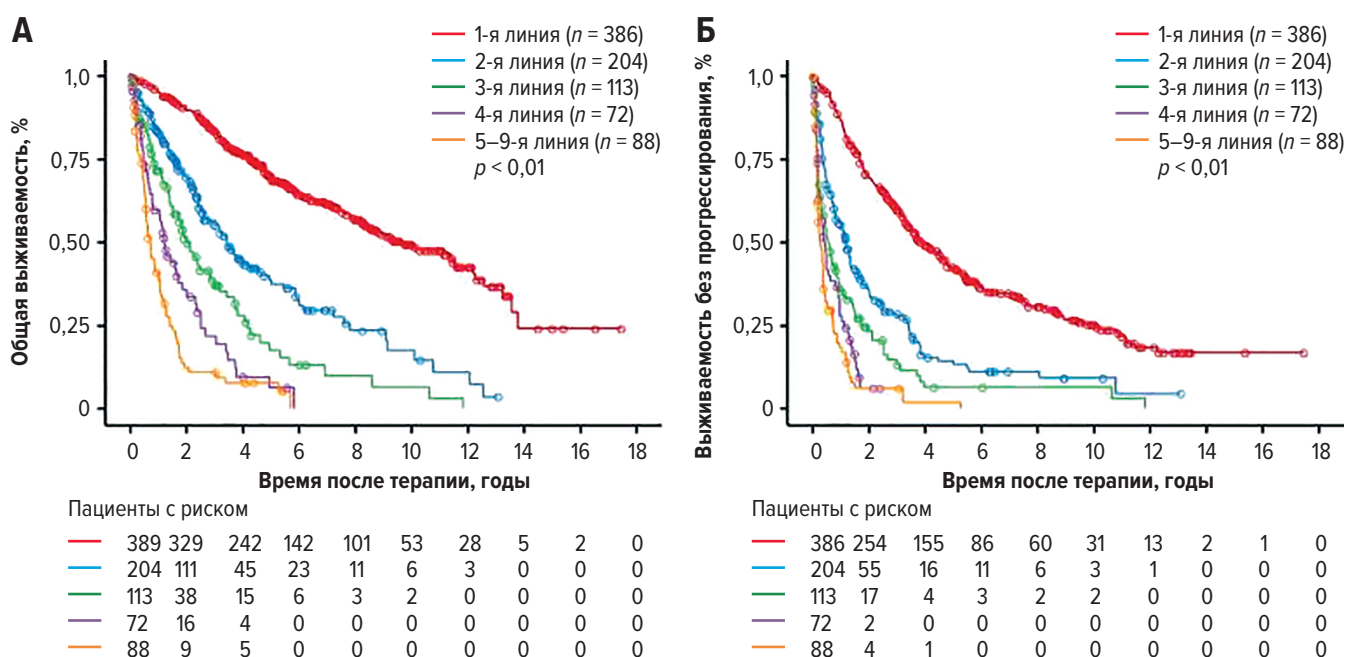


Рис. 7. (А) Общая выживаемость и (Б) выживаемость без прогрессирования больных с МКЛ после множественных (1–9) линий терапии (цит. по [54])

Fig. 7. (A) Overall survival and (B) progression-free survival of MCL patients after multiple (1–9) lines of therapy (quoted from [54])

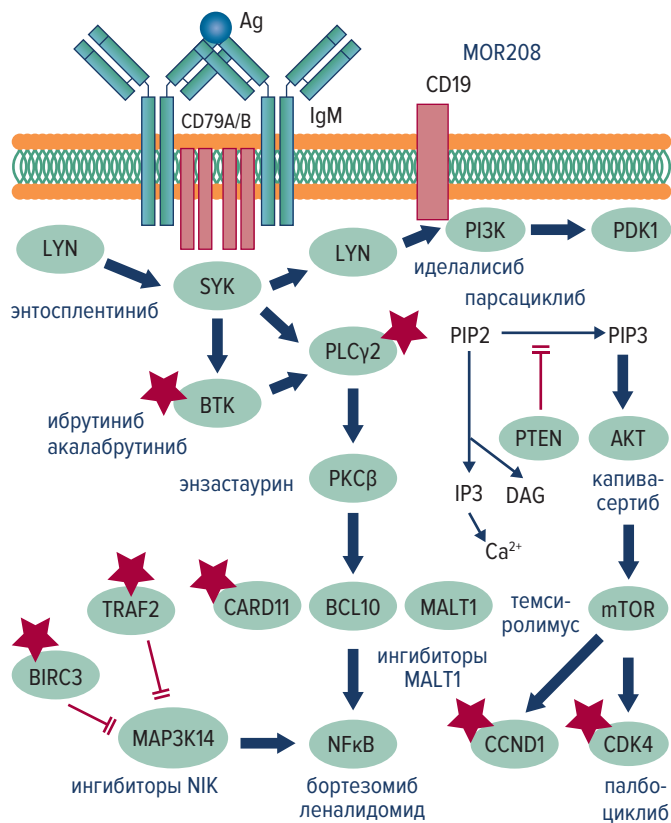


Рис. 8. Сигнальный путь BCR и основные мишени для терапии МКЛ (цит. по [11])

Fig. 8. BCR pathway and primary targets for MCL treatment (quoted from [11])

активацию каспазы-3 расщепляет белок Bcl-2 и индуцирует апоптоз опухолевой клетки. Необходимо отметить, что в монорежиме частота общего ответа и ПР при лечении бортезомибом составила 33 и 8 % соответственно [56], что послужило основанием для применения его в дальнейшем в различных комбинациях. Ранее мы уже представляли преимущества режима VR-CAP по сравнению с R-CHOP у первичных больных МКЛ, у которых не планируется ВДХТ [46]. Учитывая благоприятный профиль токсичности бортезомиба, препарат рассматривался также в качестве поддерживающего лечения как после комбинации с R-CHOP, так и совместно с ритуксимабом у больных после аутоТГСК. В последнее исследование включено 23 больных, которым в качестве консолидации первой ремиссии была проведена ВДХТ. Бортезомиб назначался в дозе 1,3 мг/м² еженедельно (4 введения) каждые 3 мес. в комбинации с ритуксимабом еженедельно (4 введения) каждые 6 мес. на протяжении 2 лет. При медиане наблюдения 35 мес. 2-летние ВБП и ОВ составили 90,2 и 94,7 % соответственно. Следует обратить внимание, что у 74 % больных была нейтропения III–IV степени и у 57 % — периферическая нейропатия I–II степени [57]. Таким образом, несмотря на крайне обнадеживающие результаты, оптимальный режим поддерживающего лечения при МКЛ с учетом баланса эффективности и токсичности требует дальнейшего изучения.

Леналидомид как иммуномодулирующее средство с противоопухолевой активностью продемонстрировал небольшую активность в монотерапии при рецидивах

МКЛ (медиана ВБП 4–5,7 мес.). Наиболее успешной оказалась комбинация леналидомида с ритуксимабом в первой линии терапии, о чем уже говорилось выше [51]. Nordic lymphoma Group представила данные по эффективности сочетания леналидомида и BR с дальнейшей поддерживающей терапией леналидомидом в течение 52 нед. у первичных пожилых больных МКЛ. После завершения индукционной терапии полный ответ был достигнут в 64 % случаев. У 36 % пациентов констатирована МОБ-отрицательная ремиссия. При медиане наблюдения 31 мес. медиана ВБП и ОВ составила 42 и 53 мес. соответственно [58]. Основным ограничением этой комбинации было большое число серьезных инфекционных осложнений, что делает лечение затруднительным у пожилых пациентов. Возможно, это связано с предшествующим применением бендамустина, поэтому в дальнейшем планируется в качестве партнера для леналидомида использовать другие лекарственные средства.

Ингибиторы ВТК. Передача сигнала через В-клеточный рецептор (BCR) играет ключевую роль в патогенезе В-клеточных лимфом, поддерживая выживание и пролиферацию опухолевых клеток (рис. 8).

Нарушение регуляции сигнального пути BCR при МКЛ связано с мутациями или эпигенетическими модификациями регуляторных белков. Одним из таких ключевых белков является ВТК, важный и неотъемлемый компонент сигнального пути BCR. Именно успех в лечении ингибитором ВТК и другими средствами, нацеленными на различные компоненты BCR, свидетельствует о том, что регуляция пути передачи сигналов BCR является эффективным методом контроля болезни. Сложность и многоступенчатость сигнального пути BCR указывает на наличие других потенциальных мишеней для лечения МКЛ, которые могут обладать синергизмом в различных комбинациях (см. рис. 8).

Ибрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys 481) в активном центре ВТК, приводя к стойкому необратимому ингибированию его ферментативной активности. Первые данные на примере 111 больных МКЛ, которые ранее получали в среднем три линии терапии, показали эффективность ибрутиниба в дозе 560 мг внутрь однократно в 68 % случаев (ПР 21 %), при этом 2-летние ВБП и ОВ составили 31 и 47 % соответственно [59]. Тогда же появились первые сообщения о новых нежелательных явлениях (кровоточивость, мерцательная аритмия), связанных с нецелевым ингибированием препаратом других киназ. В крупном международном рандомизированном исследовании RAY [60] показано очевидное преимущество по всем показателям ибрутиниба перед темсиролимусом. Далее был проведен объединенный анализ данных 370 больных с рецидивами МКЛ, которые получали ибрутиниб с медианой наблюдения 41 мес. Было сделано несколько выводов, основанных на этом исследовании [61].

- ВБП значительно выше, если ибрутиниб назначается в первом рецидиве (частота общего ответа 77 %, медиана длительности ответа 36 мес.).
- Наличие мутации *TP53* снижает эффективность лечения в сравнении с общей популяцией без мутаций *TP53*: медиана ВБП 4 и 12 мес., медиана ОВ 10 и 33 мес. соответственно.

- Кроме мутации *TP53* неблагоприятным предиктором плохого ответа на ибрутиниб является высокий индекс Ki-67 и бластоидный вариант опухоли.
- Частота нежелательных явлений по мере продолжения лечения не увеличивается; тяжелых фатальных кровотечений не отмечено.

В настоящее время изучаются комбинации ибрутиниба с иммунохимиотерапией (BR) и другими «non-chemo» препаратами (ритуксимаб, венетоклак, палбоциклиб). Интересными представляются данные о проникновении ибрутиниба через гематоэнцефалический барьер, его эффективности при лимфомах ЦНС и опухолевом поражении ЦНС при рецидивах МКЛ.

В целом ибрутиниб является инновационным препаратом в лечении МКЛ, тем не менее нерешенными остаются проблемы резистентности к нему и механизмы ее преодоления. У 10–35 % пациентов отмечалась первичная рефрактерность к ибрутинибу. У небольшого числа больных МКЛ (15–20 %) определяются мутации в *C481S*, которые делают обратимым ингибирование ВТК ибрутинибом. Кроме того, существует определенная популяция больных, лечение которых прерывается из-за различных побочных эффектов. В основном они связаны с тем, что ибрутиниб перекрестно ингибирует и другие киназы семейства TEC (*Bmx*, *Itk* и *Blk*), а это приводит к таким нецелевым эффектам, как мерцательная аритмия и кровотечение. В этой связи особенно актуальным представляется создание более селективных ингибиторов ВТК.

Акалабрутиниб является высокоселективным необратимым ингибитором ВТК второго поколения для приема внутрь с улучшенными фармакологическими свойствами, включая быстрое всасывание, короткий период полураспада и отсутствие нецелевого влияния на другие киназы (*EGFR*, *Itk* и *Txk*). Наиболее важным представляется то, что акалабрутиниб сохраняет активность киназы семейства *Src*, участвующей в процессах адгезии коллагена к тромбоцитам. Таким образом, в отличие от ибрутиниба при терапии акалабрутинибом отсутствуют нарушения тромбообразования и значительно реже наблюдаются геморрагические осложнения.

Акалабрутиниб в монорежиме применялся у 124 больных с рецидивами МКЛ (медиана линий предшествующей терапии составила 2) [62]. Препарат продемонстрировал высокую эффективность при благоприятном профиле токсичности. Так, медиана ВБП составила 19,5 мес., медиана ОВ не была достигнута, причем 40 % пациентов продолжали прием акалабрутиниба на момент анализа. Следует отметить, что кровотечения III степени были отмечены только у 3 больных и ни у одного не было эпизодов мерцательной аритмии, связанных с приемом акалабрутиниба. В другом исследовании [63] данные этих 124 больных сравнивались с результатами лечения другой группы больных с рецидивами МКЛ. Сопоставление выполнено по полу, возрасту, статусу ECOG, показателю МРП, уровню ЛДГ, числу предшествующих линий терапии, наличию экстранодальных поражений и «bulky», вовлечению костного мозга. В контрольной группе больные получали различные лекарственные средства в монорежиме (ибрутиниб, бортезомиб, леналидомид, темсиролимус) или ком-

бинации ибрутиниб + ритуксимаб, BR или R2. После проведения анализа оказалось, что акалабрутиниб ассоциировался с большей частотой ответа и ПР в сравнении с ибрутинибом (ОЭ 9,3 %, ПР 14,9 %), бортезомибом (ОЭ 50,6 %, ПР 18,8 %), леналидомидом (ОЭ 38,1 %, ПР 43,5 %) и темсиролимусом (ОЭ 40,7 %, ПР 27,1 %). ВБП при лечении акалабрутинибом была значимо лучше по сравнению со всеми перечисленными препаратами, за исключением ибрутиниба. ОВ была статистически значимо выше по сравнению с бортезомибом и темсиролимусом. Это сравнительное исследование показало, что акалабрутиниб является высокоэффективным и безопасным препаратом для лечения рецидивов МКЛ. В настоящее время проводится большое число клинических исследований по анализу оптимальной комбинации его с другими препаратами (венетоклак, ритуксимаб, леналидомид). Изучается возможность применения акалабрутиниба и в первой линии терапии МКЛ (комбинация с BR).

Венетоклак — селективный ингибитор антиапоптотического белка Bcl-2 для приема внутрь. Гиперэкспрессия Bcl-2 обычно наблюдается при различных В-клеточных опухолях, в т. ч. и при МКЛ, и способствует выживанию клеток, блокируя в них апоптоз. В I фазу клинического исследования включено 28 больных с рецидивами МКЛ (медиана возраста 72 года, в среднем три линии предшествующей терапии). Препарат оказался эффективным в 75 % наблюдений с частотой ПР у 21 % больных и с медианой ВБП 14 мес. [64]. Обнадешивающие результаты получены при использовании комбинации венетоклакса с ибрутинибом в рамках протокола AIM [65]. В анализ включены данные 23 больных (75 % пациентов имели высокий риск по МРП, у 50 % определялась мутация *TP53*). Эта комбинация оказалась эффективной в 71 % случаев (ПЭТ-отрицательные ремиссии у 62 % больных). Медиана ВБП не достигнута, 12-месячная ВБП составила 75 %. Особо следует отметить, что у половины больных с мутацией *TP53* ($n = 12$) достигнута ПР. Основным побочным эффектом III–IV степени была диарея (71 %) и нейтропения (33 %). Венетоклак имеет большой потенциал в лечении больных МКЛ, особенно в случае прогрессирования после применения ингибиторов ВТК.

Ингибиторы mTOR-киназы и других сигнальных путей. Наиболее изученным при рецидивах МКЛ из группы ингибиторов mTOR представляется **темсиролимус**, который применялся в дозе 175 мг еженедельно в течение 3 нед., далее по 75 мг еженедельно до прогрессирования или непереносимой токсичности. Препарат вводился внутривенно, что затрудняло его длительное применение, при этом частота общего ответа составила 22 %, а медиана ВБП не превышала 4,8 мес. [66].

Ингибиторы PI3K являются перспективным классом препаратов в лечении больных с рецидивами МКЛ, особенно после терапии ибрутинибом. Первый в этом классе ингибитор PI3K- δ **иделалисиб** показал активность при различных В-клеточных опухолях, в т. ч. и при МКЛ [67]. **Парсациклиб** (ингибитор PI3K δ второго поколения), **энтосплентиниб** (ингибитор SYK-киназы) и **энзастаурин** (протеинкиназа C, PKC) сейчас проходят клиническое исследование при рецидивах МКЛ.

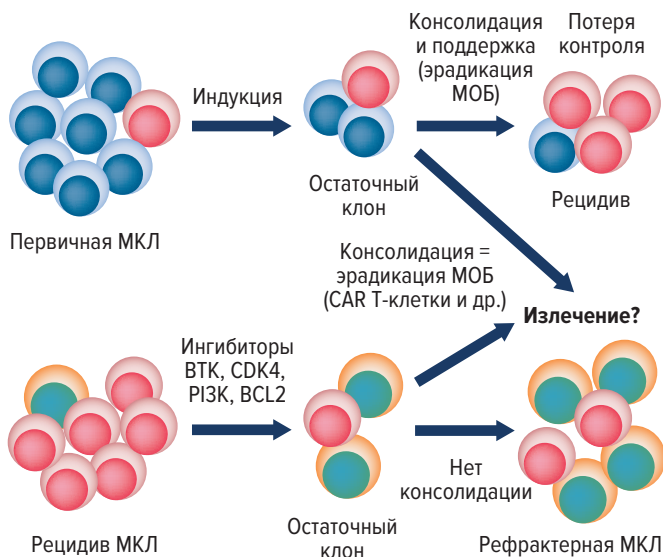


Рис. 9. Настоящее и будущее лечения МКЛ (цит. по [13])

ВТК — тирозинкиназа Брутона; МКЛ — мантийноклеточная лимфома; МОБ — минимальная остаточная болезнь.

Fig. 9. Present and future in the treatment of MCL (quoted from [13])

ВТК — Bruton tyrosine kinase; МКЛ — mantle cell lymphoma; МОБ — minimal residual disease.

Иммунотерапия. Ингибиторы контрольных иммунных точек (ипилимумаб, ниволюмаб, пембролизумаб) и биспецифические моноклональные антитела (блинатумомаб) представляются определенным прорывом в лечении солидных опухолей и различных гематологических злокачественных опухолей (лимфома Ходжкина, лимфобластная лимфома). Однако при МКЛ отмечается очень низкая экспрессия PD-L1, PD-L2 на опухолевых клетках и не определяются PD1-экспрессирующие Т-лимфоциты в окружающей ткани при биопсии. Этим можно объяснить неэффективность перечисленных выше препаратов при МКЛ.

Одним из примеров адоптивной иммунотерапии являются генетически модифицированные Т-лимфоциты, экспрессирующие химерные антигенные рецепторы (CAR Т-клетки), которые широко применяются при агрессивных лимфомах. В исследовании I фазы ZUMA-2 изучается эффективность аутологичных анти-CD19 CAR Т-лимфоцитов (КТЕ-C19) у больных с рецидивами МКЛ [33]. Другим видом CAR Т-клеточной терапии (JCAR-017) является CD19-направленный 4-1BB CAR Т-клеточный продукт, применяемый при рецидивах МКЛ. Эти два протокола проходят первый этап изучения, но могут стать потенциально важным направлением в лечении рецидивов МКЛ после применения ингибиторов ВТК.

АллоТКМ рекомендуется больным из группы высокого риска с мутациями *TP53* при рецидивах МКЛ. Эта стратегия позволяет получить длительный контроль над болезнью примерно у 30 % больных [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние десятилетия расширили наши знания о биологии и клональной эволюции МКЛ. Алгоритмы лечения, основанные на интенсивной химиоте-

рапии, с включением цитарабина в высоких дозах, аутоТГСК с дальнейшей поддерживающей терапией ритуксимабом позволили длительно контролировать заболевание у значительного числа больных. С другой стороны, появление инновационных лекарственных средств (ингибиторы ВТК, леналидомид, венетоклакс) с уникальным механизмом действия расширило возможности лечения рецидивов заболевания. Дальнейшее изучение различных молекулярных нарушений позволит в будущем стратифицировать больных МКЛ на группы риска и проводить адаптированную терапию с учетом МОБ-статуса (рис. 9).

Применение новых препаратов вселяет надежду на возможность ухода от традиционной химиотерапии у определенной части больных. Основной целью лечения МКЛ станет рациональная комбинация препаратов с эффективным уничтожением остаточного клона, что в итоге может привести к долгосрочному контролю заболевания.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Г.С. Тумян, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB. Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*. 1956;9(4):792–821. doi: 10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<792::aid-cn-cr2820090429>3.0.co;2-b.
2. Gerard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*. 1974;2:406–8.
3. Tubbs RR, Fishleder A, Weiss RA, et al. Immunohistologic cellular phenotypes of lymphoproliferative disorders. Comprehensive evaluation of 564 cases including 257 non-Hodgkin's lymphomas classified by the International Working Formulation. *Am J Pathol*. 1983;113(2):207–21.
4. Banks PM, Chan J, Cleary ML, et al. Mantle cell lymphoma: a proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. *Am J Surg Pathol*. 1992;16(7):637–40. doi: 10.1097/0000478-199207000-00001.
5. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361–92. doi: 10.1182/blood.v84.5.1361.bloodjournal8451361.
6. Dreyling M, Klapper W, Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood*. 2018;132(26):2722–9. doi: 10.1182/blood-2017-08-737502.
7. Hernandez L, Fest T, Cazorla M, et al. p53 gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood*. 1996;87(8):3351–9. doi: 10.1182/blood.v87.8.3351.bloodjournal8783351.
8. Stefancikova L, Moulis M, Fabian P, et al. Loss of the p53 tumor suppressor activity is associated with negative prognosis of mantle cell lymphoma. *Int J Oncol*. 2010;36(3):699–706. doi: 10.3892/ijo_00000545.
9. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, et al. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood*. 2018;131(4):417–20. doi: 10.1182/blood-2017-07-797019.
10. 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):1386–94. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8387.
11. Jiang W, Kahn SM, Zhou P, et al. Overexpression of Cyclin D1 in Rat Fibroblasts Causes Abnormalities in Growth Control, Cell Cycle Progression and Gene Expression. *Oncogene*. 1993;8(12):3447–57.

12. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood*. 2008;112(12):4384–99. doi: 10.1182/blood-2008-07-077982.
13. Klener P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4417. doi: 10.3390/ijms20184417.
14. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: Perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):750–62. doi: 10.1038/nrc2230.
15. Vincent-Fabert C, Fiancette R, Rouaud P, et al. A defect of the INK4-Cdk4 checkpoint and Myc collaborate in blastoid mantle cell lymphoma-like lymphoma formation in mice. *Am J Pathol*. 2012;180(4):1688–701. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.01.004.
16. Choe JY, Yun JY, Na HY, et al. MYC overexpression correlates with MYC amplification or translocation, and is associated with poor prognosis in mantle cell lymphoma. *Histopathology*. 2016;68(3):442–9. doi: 10.1111/his.12760.
17. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1– mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(8):1394–402. doi: 10.1182/blood-2012-08-452284.
18. Bea S, Valdes-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(45):18250–5. doi: 10.1073/pnas.1314608110.
19. Vegliante MC, Palomero J, Perez-Galan P, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2175–85. doi: 10.1182/blood-2012-06-438937.
20. Kuo PY, Jatiani SS, Rahman AH, et al. SOX11 augments BCR signaling to drive MCL-like tumor development. *Blood*. 2018;131(20):2247–55. doi: 10.1182/blood-2018-02-832535.
21. Balsas P, Palomero J, Eguileor A, et al. SOX11 promotes tumor protective microenvironment interactions through CXCR4 and FAK regulation in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(4):501–13. doi: 10.1182/blood-2017-04-776740.
22. Narurkar R, Alkayem M, Liu D. SOX11 is a biomarker for cyclin D1-negative mantle cell lymphoma. *Biomark Res*. 2016;4(1):6. doi: 10.1186/s40364-016-0060-9.
23. Zhang J, Jima D, Moffitt AB, et al. The genomic landscape of mantle cell lymphoma is related to the epigenetically determined chromatin state of normal B cells. *Blood*. 2014;123(19):2988–96. doi: 10.1182/blood-2013-07-517177.
24. Yang P, Zhang W, Wang J, et al. Genomic landscape and prognostic analysis of mantle cell lymphoma. *Cancer Gene Ther*. 2018;25(5–6):129–40. doi: 10.1038/s41417-018-0022-5.
25. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 Mutations Identify Younger Mantle Cell Lymphoma Patients Who Do Not Benefit From Intensive Chemotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903–10. doi: 10.1182/blood-2017-04-779736.
26. Morello L, Rattotti S, Giordano L, et al. Mantle Cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. A European Mantle Cell Lymphoma Network Study. *Hemasphere*. 2019;4(1):e302. doi: 10.1097/hs9.0000000000000302.
27. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIP1) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558–65. doi: 10.1182/blood-2007-06-095331.
28. Scott DW, Abrisqueta P, Wright GW, et al. New Molecular Assay for the Proliferation Signature in Mantle Cell Lymphoma Applicable to Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Biopsies. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1668–77. doi: 10.1200/jco.2016.70.7901.
29. Kridel R, Meissner B, Rogic S, et al. Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1 mutations in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2012;119(9):1963–71. doi: 10.1182/blood-2011-11-391474.
30. Halldorsdottir AM, Lundin A, Murray F, et al. Impact of TP53 mutation and 17p deletion in mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2011;25(12):1904–8. doi: 10.1038/leu.2011.162.
31. Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, et al. European Mantle Cell Lymphoma Network. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(5):604–11. doi: 10.1182/blood-2015-02-628792.
32. Cohen JB. TP53 mutations in MCL: more therapy is not better. *Blood*. 2017;130(17):1876–7. doi: 10.1182/blood-2017-08-803551.
33. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(6):710–25. doi: 10.1002/ajh.25487.
34. 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. doi: 10.1111/bjh.13796.
35. Romaguera JE, Wang M, Feng L, et al. Phase 2 trial of bortezomib in combination with rituximab plus hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with bortezomib, rituximab, methotrexate, and cytarabine for untreated mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2018;124(12):2561–9. doi: 10.1002/cncr.31361.
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. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08958.x.
37. 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. doi: 10.1093/annonc/mdt070.
38. 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;175(3):410–8. doi: 10.1111/bjh.14241.
39. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. 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;388(10044):565–75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X.
40. Armand P, Redd R, Bsai J, et al. A phase 2 study of Rituximab-Bendamustine and Rituximab-Cytarabine for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173(1):89–95. doi: 10.1111/bjh.13929.
41. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250–60. doi: 10.1056/NEJMoa1701769.
42. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):248–56. doi: 10.1200/JCO.19.01294.
43. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
44. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or RCHOP/RVP in first line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944–52. doi: 10.1182/blood-2013-11-531327.
45. Kluijn-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. doi: 10.1056/NEJMoa1200920.
46. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(10):944–53. doi: 10.1056/NEJMoa1412096.
47. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. 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;19(11):1449–58. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30685-5.
48. Ratnasingham S, Casan J, Shortt J, et al. Cytarabine-based induction immunochemotherapy in the front-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *Sci Rep*. 2019;9(1):13544. doi: 10.1038/s41598-019-49776-9.
49. 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):1442–9. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9842.
50. Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol*. 2017;4(1):e15–e23. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30185-5.
51. Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(19):2016–25. doi: 10.1182/blood-2018-07-859769.
52. Hoster E, Pott C. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: insights into biology and impact on treatment. *Hematology*. 2016;2016(1):437–45. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.437.
53. Pott C, Bruggemann M, Ritgen M, et al. MRD detection in B-cell non-Hodgkin lymphomas using Ig gene rearrangements and chromosomal translocations as targets for real-time quantitative PCR. In: R Kuppers (ed). *Lymphoma. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*. Vol. 971. Totowa: Humana Press; 2013. pp. 175–200. doi: 10.1007/978-1-62703-269-8_10.
54. Kumar A, Sha F, Toure A, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: Progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J*. 2019;9(6):50. doi: 10.1038/s41408-019-0209-5.
55. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):511–8. doi: 10.1200/JCO.2008.16.8435.
56. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4867–74. doi: 10.1200/JCO.2006.07.9665.
57. Chen RW, Palmer JM, Tomassetti S, et al. Multi-center phase II trial of bortezomib and rituximab maintenance combination therapy in patients with mantle cell lymphoma after consolidative autologous stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):87. doi: 10.1186/s13045-018-0631-3.
58. Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, et al. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;128(14):1814–20. doi: 10.1182/blood-2016-03-704023.
59. 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(6):739–45. doi: 10.1182/blood-2015-03-635326.
60. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib vs temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia*. 2018;32(8):1799–803. doi: 10.1038/s41375-018-0023-2.
61. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow-up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;194(5):e211–e214. doi: 10.3324/haematol.2018.205229.

- 62.** Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Long-Term Follow-Up of Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myel Leuk*. 2019;19:S316. doi: 10.1016/j.clml.2019.07.291.
- 63.** Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, et al. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clin Ther*. 2019;41(11):2357–79. e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.09.012.
- 64.** Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I first-in-human study of Venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):826–33. doi: 10.1200/JCO.2016.70.4320.
- 65.** Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1211–23. doi: 10.1056/NEJMoa1715519.
- 66.** Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3822–9. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7977.
- 67.** Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, et al. A phase 1 study of the PI3K δ inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood*. 2014;123(22):3398–405. doi: 10.1182/blood-2013-11-537555.
-