Клиническая онкогематология. 2018;11(2):150–9
ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Первая линия терапии лимфомы из клеток зоны мантии: анализ эффективности и клинико-экономическая оценка

К.Д. Капланов[1], Н.П. Волков[1], Т.Ю. Клиточенко[1], А.Л. Шипаева[1], И.В. Матвеева[1], М.Н. Широкова[1], А.С. Проскурина[1], Н.А. Редькина[1], Э.Г. Гемджян[2]

[1] ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138

[2] ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4а, Москва, Российская Федерация, 125167

Clinical oncohematology. 2018;11(2):150–9
ONCO clinical HEMATOLOGY

LYMPHOID TUMORS

First-Line Treatment of Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Effectiveness and Cost-Effectiveness

KD Kaplanov[1], NP Volkov[1], TYu Klitochenko[1], AL Shipaeva[1], IV Matveeva[1], MN Shirokova[1], AC Proskurina[1], NA Red'kina[1], EG Gemdzhian[2]

[1] Volgograd Regional Clinical Oncologic Centre, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138

[2] National Medical Hematology Research Center, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

Цель. Исследование взаимосвязи непосредственной эффективности лечения лимфомы из клеток зоны мантии, неудач первой линии и прямых затрат, зависящих от выбора терапии первой линии.

Методы. С 2008 по 2016 г. проведено сравнительное одноцентровое контролируемое исследование эффективности и токсичности режима R-hyper-CVAD-R-HD-AraC (n = 16). Группу контроля составили пациенты, получавшие 6–8 циклов R-CHOP (n = 39). Доза цитарабина снижена в сравнении с оригинальным режимом до 1 г/м^2 2 раза в сутки в течение 2 дней. Дозы препаратов в блоке R-hyper-CVAD были стандартными. Курс R-HD-AraC начинался на 28-й день от начала R-hyper-CVAD. В группе R-hyper-CVAD-R-HD-AraC характеристика пациентов была следующая: медиана возраста 56 лет (диапазон 40–66 лет), старше 60 лет — 6 (38 %), мужчины — 12 (75 %), стадия IV — 12 (75 %), «bulky» — 7 (44 %), вовлечение костного мозга — 11 (69 %), высокий риск по $MIPI_b$ — 8 (50 %), бластоидный вариант — 7 (44 %). Только 2 пациента из группы R-hyper-CVAD-R-HD-AraC получили высокодозную консолидацию с трансплантацией аутологичных ГСК. ТГСК в контрольной группе не выполнялась. Результаты сравнительного анализа скорректированы по возрасту. По остальным значимым факторам сравниваемые группы были сопоставимы.

Результаты. Все пациенты основной (исследуемой) группы получили по 3 блока R-hyper-CVAD и 3 блока R-HD-AraC. Частота полных ремиссий была значимо выше, чем в контрольной группе, — 12 (75 %) *vs* 14 (36 %). Различий в 5-летней общей выживаемости не получено: 55 % в группе R-hyper-CVAD-R-HD-AraC и 58 % в группе R-CHOP (p = 0,75). Терапия второй линии проводилась у 8 (47 %) из 15 больных, получавших R-hyper-CVAD-R-HD-AraC, и у 18 (78 %) из 23 больных, получавших R-CHOP. Медиана времени до начала терапии второй линии была статистически значимо выше в группе R-hyper-CVAD-R-

ABSTRACT

Aim. To study the correlation between efficacy of mantle-cell lymphoma treatment in clinical practice and failure of first-line therapy and direct expenses depending on the first-line therapy selection.

Methods. During the period from 2008 to 2016 a comparative single-center controlled trial was performed to evaluate the effectiveness and toxicity of R-hyper-CVAD-R-HD-AraC (n = 16) regimen. The control group included patients treated with 6–8 cycles of R-CHOP (n = 39). Cytarabine dose was lower than the original regimen and contained not more than 1 g/m^2 twice a day for 2 days. R-hyper-CVAD regimen included the standard drug doses. R-HD-AraC treatment started on day 28 from the beginning of the R-hyper-CVAD therapy. The R-hyper-CVAD-R-HD-AraC group consisted of patients with the following characteristics: the median age was 56 years (range 40–66), older than 60 — 6 (38 %), male patients — 12 (75 %), stage IV — 12 (75 %), bulky — 7 (44 %), with bone marrow involved — 11 (69 %), $MIPI_b$ high-risk — 8 (50 %), blastoid variant — 7 (44 %). Only 2 patients of the R-hyper-CVAD-R-HD-AraC group received high-dose consolidation treatment with autologous HSC transplantation. HSCT was not performed in the control group. The results of comparative analysis were adjusted to age. In terms of the other significant factors the groups under comparison were similar.

Results. All the patients of the study group were treated with 3 R-hyper-CVAD and 3 R-HD-AraC regimens. The rate of complete remission was significantly higher than in the control group —12 (75 %) *vs.* 14 (36 %). No differences were observed in the 5-year overall survival: 55 % in the R-hyper-CVAD-R-HD-AraC group and 58 % in the R-CHOP group (p = 0.75). Second-line therapy was received by 8 out of 15 (47 %) patients treated with R-hyper-CVAD-R-HD-AraC, and by 18 out of 23 (78 %) patients treated with R-CHOP. Median time before second-line therapy was significantly higher in the R-hyper-CVAD-R-HD-AraC group — 26 *vs.*

© 2018 практическая медицина

HD-AraC — 26 *vs* 6 мес. (p = 0,018). Затраты на первую и последующие линии терапии подвергнуты анализу с применением модели Маркова. Анализ стоимости сравниваемых вариантов первой линии терапии проведен на основании расчетов коэффициента затрат на эффективность лечения (CER) и инкрементального коэффициента затрат на приращение эффективности лечения (ICER). Выполненный анализ затрат показал рентабельность программы R-hyper-CVAD-R-HD-AraC.

Заключение. Приемлемость программы R-hyper-CVAD-R-HD-AraC по критериям эффективности, токсичности и фармакоэкономической стоимости позволяет рассматривать эту терапию в качестве первой линии при лечении лимфомы из клеток зоны мантии и использовать ее для дальнейших сравнительных клинических исследований.

Ключевые слова: лимфома из клеток зоны мантии, иммунохимиотерапия, фармакоэкономика, модель Маркова, анализ «стоимость-эффективность».

Получено: 7 января 2018 г.
Принято в печать: 3 марта 2018 г.

Для переписки: Камиль Даниялович Капланов, канд. мед. наук., ул. Землячки, д. 78, Волгоград, Российская Федерация, 400138; e-mail: kamilos@mail.ru

Для цитирования: Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю. и др. Первая линия терапии лимфомы из клеток зоны мантии: анализ эффективности и клинико-экономическая оценка. Клиническая онкогематология. 2018;11(2):150–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-150-159

6 months (p = 0.018). The costs of the first and subsequent therapy lines were analysed using a Markov model. Cost analysis of first-line therapy variants to be compared was based on cost-effectiveness ratio (CER) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The analysis proved the cost-effectiveness of R-hyper-CVAD-R-HD-AraC program.

Conclusion. R-hyper-CVAD-R-HD-AraC program meets eligibility criteria for effectiveness, toxicity and cost-effectiveness and can, therefore, be recommended as first-line therapy of mantle-cell lymphoma and be used for the further comparative clinical trials.

Keywords: mantle-cell lymphoma, immunochemotherapy, pharmacoeconomics, Markov model, cost-effectiveness analysis.

Received: January 7, 2018
Accepted: March 3, 2018

For correspondence: Kamil' Daniyalovich Kaplanov, MD, PhD, 78 Zemlyachki str., Volgograd, Russian Federation, 400138; e-mail: kamilos@mail.ru

For citation: Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. First-Line Treatment of Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Effectiveness and Cost-Effectiveness. Clinical oncohematology. 2018;11(2):150–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-150-159

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома из клеток зоны мантии (ЛКЗМ) составляет около 6 % всех неходжкинских лимфом в США и 7–9 % в Европе [1, 2]. Частота случаев ЛКЗМ в популяции США, по данным недавних отчетов, составляет 0,64:100 000 [3]. Заболевание чаще встречается в группе пожилых мужчин с возрастной медианой на момент верификации диагноза 68 лет. Соотношение мужчин/женщин составляет приблизительно 2,6:1 [4].

В настоящее время определены два патогенетических пути развития ЛКЗМ. Классический вариант ЛКЗМ развивается из В-лимфоцитов, в которых отсутствуют мутации генов вариабельных областей тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGHV) и экспрессирующих транскрипционный фактор SOX-11. В противоположность этому подтип с лейкозным составом костного мозга/периферической крови и экстранодальными поражениями развивается из SOX-11-негативных В-лимфоцитов с мутацией IGHV-генов. В последнем случае исходно нередко наблюдается индолентное течение заболевания, однако вторичные мутации гена *TP53* могут приводить к весьма агрессивному прогрессированию [5].

Гистологическая картина при классическом варианте ЛКЗМ представлена лимфоидными клетками малого и среднего размера, с плотной или несколько разряженной структурой ядерного хроматина и неровными контурами ядер.

В классификации ВОЗ 2008 г. выделяется четыре различных морфологических варианта ЛКЗМ:

1) маргинально-клеточный, сходный с лимфомой из клеток маргинальной зоны и клинически представленный массивной спленомегалией более чем в 80 % случаев;
2) мелкоклеточный вариант, напоминающий лимфому из малых лимфоцитов;
3) плеоморфный;
4) бластоидный.

При бластоидном варианте размер клеток и разряженная структура ядерного хроматина имеют морфологическое сходство с бластными элементами, а при плеоморфном — субстрат опухоли представлен крупными анаплазированными клетками с неправильными контурами ядер и иногда определяющимися в них ядрышками. При агрессивных вариантах часто наблюдается высокая митотическая активность [6]. Классический иммунофенотип характеризуется интенсивной поверхностной экспрессией IgM/IgD, чаще с рестрикцией по λ-цепи, положительным окрашиванием с антителами против CD5, CD19, CD20 (яркая), CD22, слабо положительным или отрицательным окрашиванием с CD23 и отрицательным — с CD10 [6]. Тем не менее следует учесть, что до 26 % случаев ЛКЗМ на момент установления диагноза

CD23-позитивны [7], а при бластоидном и плеоморфных вариантах описывается утрата экспрессии CD5 и аберрантная экспрессия CD10 [8–10]. Наконец, все случаи ЛКЗМ характеризуются положительным окрашиванием на bcl-2 и циклин D1 [6, 11]. Транслокация t(11;14)(13q;q32), в результате которой протоонкоген bcl-1 перемещается в локус кодирования тяжелых цепей иммуноглобулинов, определяется в подавляющем большинстве случаев [6]. Важно отметить, что флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) более чувствительна и специфична для детекции перестроек, выявляющих гиперэкспрессию циклина D1, чем стандартная цитогенетика [12]. Выполнение цитогенетического и FISH-исследований крайне актуально при бластоидном и плеоморфном вариантах ЛКЗМ с аберрантной экспрессией В-клеточных антигенов, т. к. гиперэкспрессия bcl-1 и bcl-2 может встречаться в некоторых случаях при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Некоторые редкие циклин D1-негативные варианты могут быть идентифицированы по ядерной гиперэкспрессии транскрипционного фактора SOX-11 [13]. Кроме того, при циклин D1-негативных вариантах может отмечаться гиперэкспрессия и/или трансляция циклина D2 либо циклина D3 [14].

Терапия первой линии при ЛКЗМ во второй половине 90-х годов прошлого века ограничивалась CHOP- и CHOP-подобными программами. В последующем распространение получили режимы с включением пуриновых аналогов и ритуксимаба, и наконец, на современном этапе мы наблюдаем все большую популяризацию интенсифицированных индукционных программ. Последние прежде всего характеризуются включением высоких доз цитарабина и предполагают трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Интенсивные стратегии в целом повысили эффективность лечения ЛКЗМ, а в некоторых исследованиях показано улучшение и общей выживаемости (ОВ). Тем не менее, несмотря на этот прогресс, медиана ОВ при ЛКЗМ остается около 5 лет и неясно, как результаты, достигнутые в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), воспроизводятся в реальной клинической практике [15]. В большинстве опубликованных к настоящему времени исследований очевиден отбор пациентов по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний или по некоторым биологическим характеристикам опухоли. Первые два параметра, а также предпочтения врача и пациента могут быть решающими факторами в выборе лечебного подхода в реальной практике. Примечательно также, что в эру ритуксимаба и появившихся новых таргетных препаратов не выполнялось исследований III фазы, в которых сравнивались бы интенсивные и неинтенсивные подходы [16]. Для достижения цели получения максимально глубокого ответа, вплоть до МОБ-отрицательного, когда минимальная остаточная болезнь (МОБ) практически не определяется, большинство исследовательских групп предлагает пациентам молодого возраста высокодозную консолидацию в первой полной ремиссии с аутоТГСК. При этом следует отметить, что пациентам, не достигшим полной ремиссии, ТГСК не проводят и заболевание у них впоследствии быстро прогрессирует, что опять же актуализирует вопрос максимально эффективной индукции. Однако ни роль ТГСК в первой линии, ни большинство предтрансплантационных режимов не проанализированы в РКИ и эти аспекты терапии остаются неопределенными до настоящего времени [17].

Примечателен ретроспективный анализ базы данных NCCN, опубликованный в 2012 г. и включавший 167 пациентов с ЛКЗМ моложе 65 лет. В исследовании показано, что аутоТГСК улучшила клинические результаты только в группе пациентов, ранее получивших менее интенсивную индукцию. При медиане наблюдения около 3 лет различий в 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВПБ) в группах hyper-CVAD/MA, hyper-CVAD/MA с последующей аутоТГСК и R-CHOP с последующей аутоТГСК не было (58, 55 и 56 % соответственно). Статистически значимые низкие показатели ВБП были исключительно у пациентов, получивших только R-CHOP на индукционном этапе, в сравнении с группами R-hyper-CVAD ± аутоТГСК (p = 0,04 и p = 0,01 соответственно). Кроме того, по показателям ОВ преимуществ программ с аутоТГСК перед R-CHOP не отмечено [18]. Следует подчеркнуть также и некоторые актуальные для реальной практики аспекты применения hyper-CVAD/MA-протоколов. Американское рандомизированное исследование S1106, дизайн которого предполагал R-hyper-CVAD в качестве предтрансплантационной подготовки, было рано закрыто по причине высокой токсичности и частых неудач сбора периферических ГСК в группе R-hyper-CVAD [19]. В связи с этим в настоящее время R-hyper-CVAD, альтернирующий с высокими дозами метотрексата и цитарабина, не может быть рекомендован как стандартный режим сравнения в будущих РКИ [16].

Включение высоких доз метотрексата в индукционный этап при ЛКЗМ скорее спорно, нежели имеет вескую доказательную базу. Назначение оригинального режима hyper-CVAD/MA, ранее разработанного и применявшегося при других агрессивных лимфоидных опухолях, служит классическим примером эмпирического подхода к планированию исследований II фазы [20, 21].

В настоящее время опубликованы результаты протоколов как со сниженными до средних (< 1 г/м^2) дозами метотрексата, так и с полным отказом от последнего. Так, начало индукционного этапа в исследовании GALGB 59909 состояло из циклов R-M-CHOP, где метотрексат использовался в дозе 300 мг/м^2, а доза циклофосфамида была увеличена до 2000 мг/м^2. Последующий блок включал высокие дозы цитарабина (по 2 г/м^2 2 раза в сутки в 1–4-й день) и этопозид. АутоТГСК выполнялась после высокодозной программы CBV (циклофосфамид, кармустин, этопозид). Терапию по протоколу получило 78 пациентов. За 5 лет ОВ составила 64 %, ВБП — 56 % [22]. В 2 исследованиях III фазы European Lymphoma Mantle Cell Network, результаты которых опубликованы в настоящее время, применение высоких доз метотрексата не предполагалось. В первом протоколе индукционная терапия состояла из 4–6 циклов R-CHOP. В последующем, после тотального облучения тела, либо выполнялась аутоТГСК, либо назначался интерферон-α [23]. Во

втором исследовании в контрольной группе пациенты получали 6 циклов R-CHOP, Dexa-BEAM, кондиционирование тотальным облучением тела и высокими дозами циклофосфамида с последующей аутоТГСК. В исследуемой группе — 6 альтернирующих циклов R-CHOP и R-DHAP, кондиционирование тотальным облучением тела, высокими дозами цитарабина (1,5 г каждые 12 ч в течение 2 дней) и мелфаланом с последующей аутоТГСК [24].

Вариабельность доз цитарабина в различных исследованиях также заслуживает внимания. В исследовании итальянской группы GISL доза цитарабина для возрастной группы старше 60 лет в hyper-CVAD/MA (n = 21, 35 %) составляла 1 г/м^2 во 2–3-й день цикла [25]. Исследование Nordic MCL2 включало 42 (26 %) пациента старше 60 лет. Цитарабин в этой возрастной категории вводился между курсами maxi-CHOP по 2 г/м^2 2 раза в сутки в течение 2 дней (всего 4 инфузии за цикл) [26]. В работе группы GELA из Франции после 3 циклов CHOP-21 (третий включал ритуксимаб) проводилось 3 цикла R-DHAP с последующей аутоТГСК. Терапию получило 60 пациентов моложе 66 лет. Число больных возрастной группы 60–66 лет авторами публикации не уточняется. Доза цитарабина в 1 цикле R-DHAP соответствовала стандартной — по 2 г/м^2 2 раза в сутки [27].

В настоящем исследовании мы представляем собственный опыт лечения пациентов с ЛКЗМ, находившихся под наблюдением с 2005 по 2016 г. Данные популяционного регистра неходжкинских лимфом Волгоградского областного клинического онкологического диспансера включают все случаи впервые выявленной ЛКЗМ с соответствующими клинико-лабораторными характеристиками и анализом эффективности первой и последующих линий терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статистический и фармакоэкономический анализы

Выполнен анализ выживаемости (с лог-ранговым критерием и использованием модели Кокса) и сравнительный фармакоэкономический анализ (с использованием модели Маркова) затрат на терапию.

Данные регистра ЛКЗМ Волгоградского областного клинического онкологического диспансера использованы для оценки вероятностей переходов между состояниями пациента: 1) начало терапии (без прогрессирования); 2) первая неудача лечения и переход на вторую линию терапии; 3) вторая неудача и переход на третью линию терапии; 4) летальный исход.

Для фармакоэкономического анализа рассчитывались совокупные затраты, связанные с каждой линией терапии, на единицу эффекта лечения (коэффициент CER) и совокупные затраты, связанные со сменой терапии, на единицу приращения эффективности лечения (коэффициент ICER). Эффективность лечения оценивалась численностью остающихся под наблюдением пациентов на временной интервал 32 мес. Стоимость линий терапии рассчитывалась на основании предельных отпускных цен Государственного регистра лекарственных средств. При расчетах использовались статистические пакеты SPSS (версия 21) и среды R (версия 3.4.3).

Таблица 1. Характеристика больных в период 2005–2016 гг.

Показатель	Число больных (n = 84)
Возраст < 60 лет	35 (42 %)
Возраст 60–65 лет	23 (27 %)
Возраст ≥ 65 лет	26 (31 %)
Стадия IV	59 (70 %)
> 2 экстранодальных зон	39 (46 %)
Вовлечение костного мозга	43 (51 %)
«Bulky» (опухолевые очаги ≥ 10 см)	18 (21 %)
Статус по ECOG 2–3 балла	17 (20 %)
Бластоидный вариант	20 (24 %)
Высокий риск по $MIPI_b$	22 (26 %)
Терапия первой линии	
R-CHOP	39 (46 %)
R-hyper-CVAD-R-HD-AraC	16 (19 %)
FCR	10 (12 %)
R-CHOP-R-DHAP	8 (10 %)
Другие режимы (R-EPOCH, блоки NHL-BFM-90, R-FMC)	11 (13 %)

РЕЗУЛЬТАТЫ

В популяционный регистр ЛКЗМ гематологического отделения Волгоградского областного клинического онкологического диспансера с 2005 по 2016 г. включено 84 больных ЛКЗМ: 59 (70 %) мужчин, 25 (30 %) женщин; медиана возраста составила 61 год (диапазон 41–83 года). Некоторые характеристики популяции представлены в табл. 1.

При выборе терапии первой линии учитывался возрастной фактор, наличие сопутствующих заболеваний, бластоидного варианта и перспектива высокодозной консолидации с аутоТГСК. Срок наблюдения за популяцией пациентов позволяет сделать некоторые выводы об ОВ (рис. 1). Так, 5- и 8-летняя ОВ составила 46 и 38 % соответственно, медиана ОВ — 52 мес. (4,3 года). К июню 2017 г. под наблюдением остаются 39 (46 %) пациентов, умерло 45 (54 %).

Общая 5-летняя выживаемость в группе 65 лет и старше составила 34 % (медиана ОВ — 28 мес.), в группе моложе 65 лет — 52 % (рис. 2).

Следующим значимым фактором, негативно влияющим на ОВ, был бластоидный вариант заболевания. На рис. 3 представлены кривые ОВ в зависимости от наличия данного фактора. Медиана ОВ у больных с бластоидным вариантом ЛКЗМ составила 27 мес. (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 14–40 мес.), а с классическим — 73 мес. (95% ДИ 40–106 мес.).

В данной статье мы не обсуждаем некоторые из вариантов индукционной терапии по причине малочисленности групп и малого срока наблюдений (R-CHOP/R-DHAP, например) или из-за отказа от опции после получения данных сравнительных клинических исследований и утверждения соответствующих клинических рекомендаций. Так, флударабин-содер-

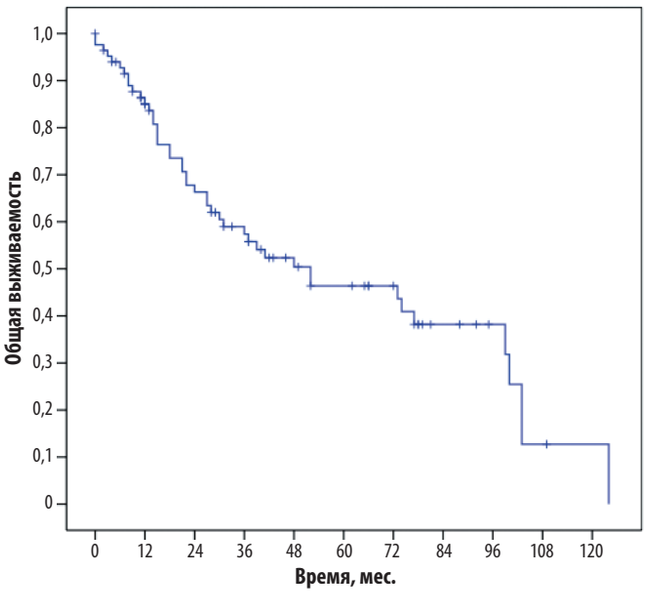

Рис. 1. Общая выживаемость во всей популяции пациентов с лимфомой из клеток зоны мантии (n = 84)

Fig. 1. Overall survival in the intention-to-treat population with mantle-cell lymphoma (n = 84)

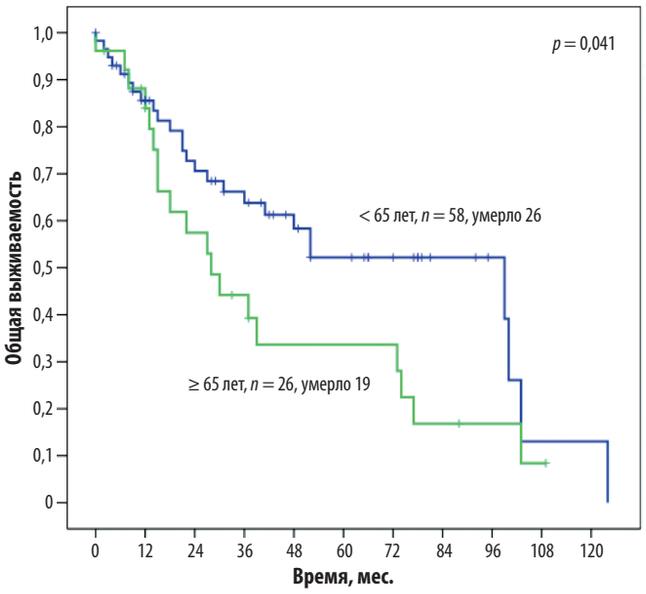

Рис. 2. Общая выживаемость в группах больных моложе и старше 65 лет

Fig. 2. Overall survival of patients aged < 65 years and > 65 years

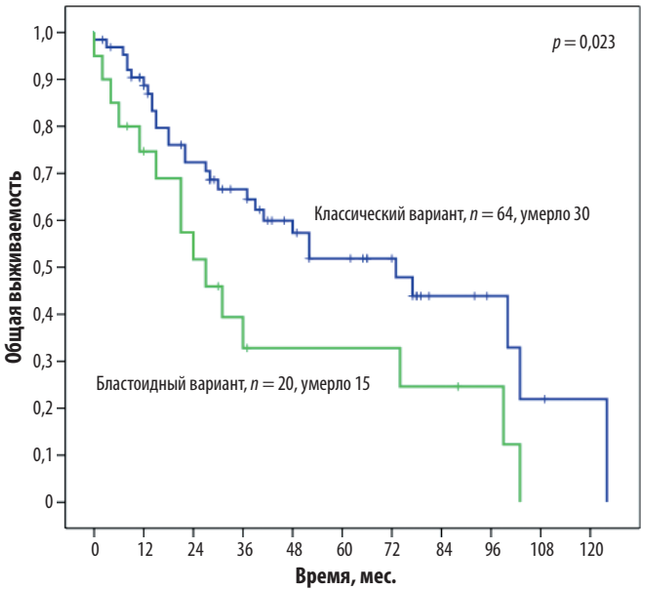

Рис. 3. Общая выживаемость больных с классическим и бластоидным вариантами лимфомы из клеток зоны мантии

Fig. 3. Overall survival of patients with classical and blastoid variants of mantle-cell lymphoma

Таблица 2. Характеристика больных по группам и оценка различий

Показатель	R-hyper-CVAD-R-HD-AraC (n = 16)	R-CHOP (n = 39)	p
Медиана (диапазон) возраста, лет	56 (40–66)	62 (43–81)	0,01
Возраст > 65 лет	1 (6 %)	16 (41 %)	0,01
Мужской пол	12 (75 %)	27 (69 %)	0,47
Бластоидный вариант	7 (44 %)	8 (10 %)	0,10
Высокий риск по $MIPI_b$	8 (50 %)	10 (26 %)	0,12
Стадия IV	12 (75 %)	26 (67 %)	0,12
Поражение костного мозга	11 (69 %)	19 (49 %)	0,23
«Bulky»	7 (44 %)	10 (26 %)	0,21
Полная ремиссия	12 (75 %)	14 (36 %)	0,02
5-летняя ОВ больных < 65 лет	55 %	58 %	0,75

жащие режимы в качестве терапии первой линии в практике работы отделения после 2011 г. не применяются. Аналогично более не используются какие-либо блоковые режимы, кроме hyper-CVAD.

Из представленных в табл. 2 данных очевидно, что кроме числа пациентов группы различаются прежде всего по возрастному критерию и сбалансированы по остальным параметрам. Так, терапию R-hyper-CVAD-R-HD-AraC получил лишь 1 пациент старше 65 лет, в то время как в группе R-CHOP таковых было 16 (41 %).

Таким образом, контрольная группа для пациентов старше 65 лет отсутствовала. В связи с этим какие-либо выводы по ОВ мы могли сделать только с учетом поправки на возраст. Расчет 5-летней ОВ был выполнен для 15 пациентов из группы R-hyper-CVAD-R-HD-AraC и 23 — из группы R-CHOP. В группах R-hyper-CVAD-R-HD-AraC и R-CHOP умерло 4 (27 %) и 12 (52 %) больных соответственно, 5-летняя ОВ в группах составила 55 и 58 % соответственно (p = 0,75). Однако сопоставимость двух подходов терапии первой линии по показателям ОВ имеет один важный практический аспект. Мы подвергли анализу время до назначения терапии второй линии в группах и ее структуру. Анализ также был выполнен в группах моложе 65 лет, поскольку R-hyper-CVAD-R-HD-AraC получил лишь 1 пациент старше 65 лет. Отсчет времени до начала терапии второй линии осуществлялся от даты установления диагноза и практически совпадал с датой констатации прогрессирования или рефрактерности заболевания на фоне первой линии терапии либо рецидива заболевания. Кривые выживаемости до времени начала терапии второй линии представлены на рис. 4. Медиана времени до начала терапии

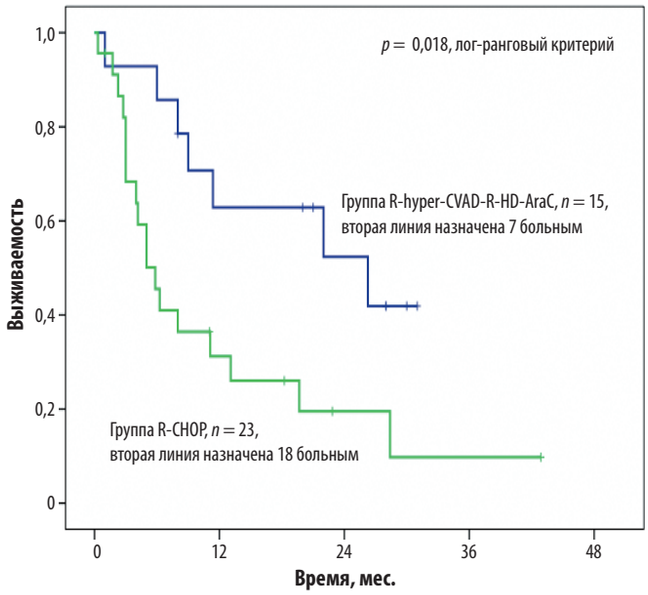

Рис. 4. Выживаемость до начала терапии второй линии в группах больных моложе 65 лет

Fig. 4. Survival of patients under 65 years before second-line therapy

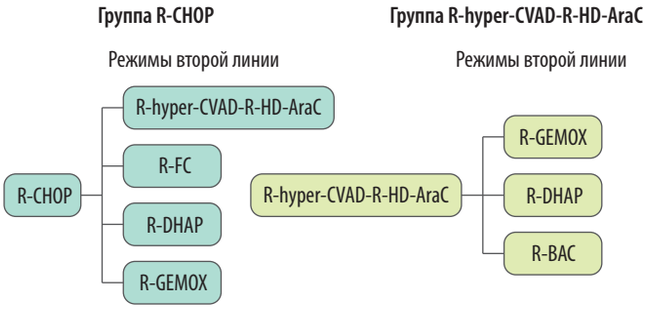

Рис. 5. Терапия второй линии в группах с различными вариантами терапии первой линии

Fig. 5. Second-line therapy in groups with different first-line therapy regimens

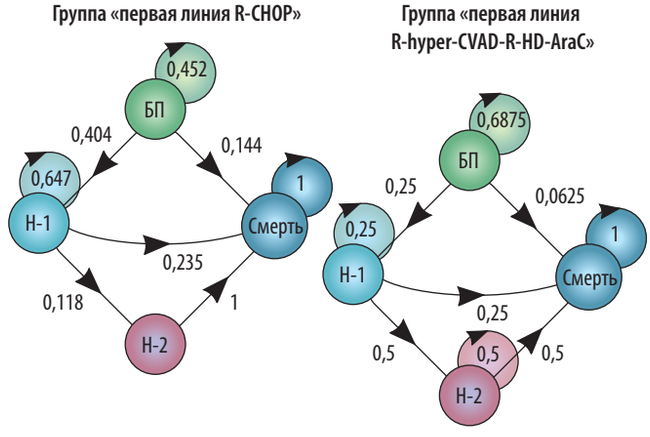

Рис. 6. Диаграммы вероятностных переходов между состояниями пациентов в группах с различными вариантами терапии первой линии

БП — без прогрессирования; Н — неудача.

Fig. 6. Transition probability diagrams in the groups of patients with different first-line therapy regimens

БП — progression-free; H — failure.

второй линии была статистически значимо выше в группе R-hyper-CVAD-R-HD-AraC и составила 26 *vs* 6 мес. (p = 0,018).

В группах R-hyper-CVAD-R-HD-AraC и R-CHOP терапия второй линии проводилась у 8 (47 %) из 15 и у 18 (78 %) из 23 больных.

Структура режимов второй линии в группе R-CHOP включала 8 случаев флударабин-содержащих программ (FC-R, R-FMC), 4 — R-hyper-CVAD-R-HD-AraC и 6 — R-DHAP. Только у 3 (17 %) из 18 пациентов в группе R-CHOP интервал времени до назначения терапии второй линии был более 12 мес. (поздние рецидивы). В остальных же 15 (83 %) случаях медиана времени до смены терапии составила 4 мес. (диапазон 2–12 мес.). У 12 (67 %) из 18 пациентов показанием к назначению терапии второй линии был факт резистентности к первым 2–4 циклам R-CHOP с регрессией очагов опухоли менее чем на 50 % в наибольшем диаметре. У 6 (33 %) из 18 больных имелись очевидные признаки увеличения некоторых очагов опухолевых поражений между курсами терапии.

Картина с назначением терапии второй линии в группе R-hyper-CVAD-R-HD-AraC выглядит иначе: медиана времени до смены терапии составила 26 мес. В 3 (43 %) из 7 случаев терапия второй линии была назначена соответственно через 13, 22 и 26 мес. после начала индукционного этапа (поздние рецидивы заболевания).

В качестве терапии второй линии 3 пациентам проводилась программа R-DHAP, остальные соответственно получили R-FC, R-BAC и R-GEMOX.

Варианты перехода между режимами лечения в двух группах представлены на рис. 5.

Вероятностные переходы между возможными состояниями пациентов для двух вариантов терапии первой линии представлены на рис. 6.

На рис. 6 переходы между состояниями обозначены стрелками. Состояние «без прогрессирования» характеризует терапию первой линии, состояния «неудача 1» и «неудача 2» — переходы соответственно на режимы второй и третьей линии в связи с рецидивом/прогрессированием заболевания. Возвратные стрелки с вероятностями соответствуют достижению ремиссии.

В группе R-CHOP затраты на фармакотерапию двух линий составили 1 204 787 рублей на 1 пациента, а в группе R-hyper-CVAD-R-HD-AraC — 1 552 503 рубля. Коэффициенты эффективности лечения равнялись 3,1 и 4,0 соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Результаты фармакоэкономического анализа

Режим	R-CHOP	R-hyper-CVAD-R-HD-AraC
Коэффициент эффективности	3,1	4,0
Общая стоимость терапии с учетом первой и второй линий на основании модели прогрессирования ЛКЗМ, тыс. рублей на 1 человека в год	1204	1553
Коэффициент CER, тыс. рублей на 1 человека в год	1173	1164
Коэффициент ICER, тыс. рублей на 1 человека в год	1131	

Коэффициент CER для 1 пациента (на год жизни) в случае режима R-hyper-CVAD-R-HD-AraC составил (по результатам моделирования) 1164 тыс. рублей, что говорит о финансовой предпочтительности данной терапии. Коэффициент ICER при сравнении двух рассматриваемых вариантов терапии первой линии составил 1173 тыс. рублей, что не превышает утроенную величину ВВП на 1 человека в стране, т. е. (согласно рекомендациям ВОЗ) говорит о рентабельности терапии R-hyper-CVAD-R-HD-AraC для практического здравоохранения [28].

Следует подчеркнуть и приемлемую токсичность R-hyper-CVAD-R-HD-AraC. Мы не встречались ни с одним случаем фатальных осложнений или прекращения дальнейшей терапии по причине тяжелых токсических осложнений. Безусловно, это связано с уменьшением дозы цитарабина в сравнении с оригинальной программой и исключением метотрексата в высоких дозах. После блока R-hyper-CVAD нейтропения III–IV степени отмечалась у 10 (63 %) пациентов, а тромбоцитопения — у 3 (19 %); после R-HD-AraC — в 9 (56 %) и 7 (44 %) случаях соответственно.

В качестве иллюстрации приводим описание 2 клинических наблюдений из нашего исследования.

Клиническое наблюдение № 1: пациент без сопутствующих заболеваний, раннее прогрессирование на фоне интенсивной терапии

Пациент О., 57 лет, длительность заболевания — 5 лет. Дебют заболевания 12.2012 г.: уплотнение и опухание век, повышение температуры тела в вечернее время до 37,5 °С. К 06.2013 г. — снижение массы тела на 40 кг, увеличение шейных, затылочных, подчелюстных, подмышечных и паховых лимфатических узлов до 4 см в диаметре, двусторонняя инфильтрация век, гиперплазия миндалин III степени, спленомегалия (селезенка +8 см из-под реберного края). КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 17.06.2013: увеличение паратрахеальных, бронхопульмональных, перибронхиальных лимфатических узлов до 3 см в диаметре. Перибронховаскулярные участки инфильтрации легочной ткани с обеих сторон. Увеличение левой доли печени до +10 см, правой — до +20 см, селезенка 19 × 9 см. Увеличенные лимфатические узлы ворот печени, парапанкреатические — до 2,5 × 1,4 см, парааортальные — до 3,5 × 2 см, подвздошные с обеих сторон — до 2,7 × 1,7 см. МРТ придаточных пазух носа и орбит от 22.04.2013: диффузный инфильтративный процесс в правой и левой орбитах (по типу псевдотумора) с инфильтрацией жировой клетчатки и слезных желез. Стадия IV, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки — 293 ед./л, индекс MIPI — 3 балла, Ki-67 — 40 % в клональных клетках CD5+, циклин D1+, CD20+, CD23–.

Терапия первой линии с 07.2013 г. — R-hyper-CVAD. Результат — раннее прогрессирование/резистентность: прогрессирующее опухолевое поражение век, шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Терапия второй линии с 08.2014 г. — R-DHAP 4 цикла, констатирована частичная ремиссия заболевания. С 03.2014 г. — прогрессирование: опухоль в области корня брыжейки по данным КТ 10 × 4 см, отдельные лимфатические узлы в области брыжейки до 1,3 см, отдельные забрюшинные лимфатические узлы до 3 см в диаметре. ПЭТ от 04.2014 г.: специфическая метаболическая активность в мягких тканях шеи (подкожные очаговые и диффузно-сетчатые образования), грудной клетки и живота, в межреберных мышцах, косых мышцах живота, мышцах задней группы правого бедра, разгибателе спины слева, ягодичных мышцах, верхних и нижних веках, верхней доле левого легкого (SUVmax 7–17). Селезенка 12 × 12 × 5 см.

Терапия третьей линии с 04–07.2014 г. — R-GEMOX 3 цикла, прогрессирование с поражением век и периферических лимфатических узлов. Терапия четвертой линии — BBD 4 цикла (бортезомиб, бендамустин, дексаметазон), частичная ремиссия к 12.2014 г. С мая 2015 г. — прогрессирующее поражение обоих век, по поводу чего получал паллиативный режим PEP-C (прокарбазин, этопозид, циклофосфамид, преднизолон). К октябрю 2015 г. — выраженный опухолевый рост в области обоих век.

Очередная частичная ремиссия заболевания достигнута на фоне терапии ибрутинибом 560 мг/сут с 11.2015 г. Отмечена регрессия опухолевых очагов в области век.

Эффект сохранялся до 03.2016 г. Отмечено очередное прогрессирование заболевания, проведено 4 цикла R-кладрибин. Достигнута очередная частичная ремиссия, продолжающаяся 1,5 года.

Планируется ПЭТ-КТ и решение вопроса о возможной трансплантации аллогенного костного мозга.

Клиническое наблюдение № 2: пациент с серьезными сопутствующими заболеваниями

Пациент Б., 58 лет. Дебют заболевания 09.2014 г.: поражение околоушных лимфатических узлов слева, шейных лимфатических узлов с обеих сторон, кольца Вальдейера. Биоптат шейного лимфатического узла 30.09.2014: CD45, CD20, bcl-2, циклин D1, PAX-5 (интенсивное ядерное окрашивание), bcl-6 (слабое окрашивание ядер). Ki-67 в 30 % опухолевых клеток. КТ 13.10.2014: опухолевое образование левой половины ротоглотки с размерами около 2,5 × 2,3 × 2,8 см, а также немногочисленные шейные лимфатические узлы с обеих сторон (больше слева) до 1 см в диаметре и образование околоушной области слева до 1,5 см.

Установлена II стадия, $MIPI_b$ 6 баллов (промежуточный риск, ЛДГ 197 ед./л, лейкоциты — 5,3 × 10^9/л). Сопутствующие заболевания — ишемическая болезнь сердца, перманентная форма фибрилляции предсердий, тахисистолия, хроническая сердечная недостаточность IIA, функциональный класс 2. Гипертоническая болезнь III стадии.

Терапия первой линии — R-CFOP 6 циклов (замена доксорубицина на фарморубицин как менее кардиотоксичный препарат). По данным КТ от 21.05.2015, определяется невыраженная положительная динамика в виде уменьшения опухолевого образования боковой стенки ротоглотки до 1,6 × 0,8 × 1,2 см. Образование в левой околоушной области 1,8 × 1,0 × 1,8 см, цепочка шейных лимфатических узлов, имеющих максимальные линейные размеры в аксиальной плоскости 0,7 см, во фронтальной — 1,1 см. Констатирована частичная ремиссия. С 26.05.2015 —

4 курса монотерапии высокими дозами цитарабина R-HD-AraC (доза цитарабина в каждом курсе — 8 г суммарно). Лечение цитарабином пациент переносил удовлетворительно. Методом ПЭТ-КТ в августе 2015 г. подтверждена полная ремиссия. Высокодозная консолидация с аутоТГСК и лучевая терапия не проводились, обоснование отказа документировано. В течение 2 лет пациент получал поддерживающую терапию ритуксимабом в дозе 800 мг каждые 2 мес. Сохраняется подтвержденная ПЭТ ремиссия (октябрь 2017 г.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные нашего одноцентрового исследования возвращают к дискуссии о преимуществе различных программ первой линии при ЛКЗМ.

Пожалуй, едва ли при каком-либо еще варианте неходжкинских лимфом вопрос об интенсификации и ее объеме вызывает столько споров. Ряд авторов подчеркивают проблему отсутствия исследований, в которых непосредственно сравниваются интенсивный и неинтенсивный подходы к лечению ЛКЗМ на этапе индукции ремиссии. Безусловно, нельзя недооценивать и роль различий клинических исследований в количестве групп и неблагоприятных факторов прогноза (бластоидный вариант, высокий риск по $MIPI_b$ и др.).

Связь глубины ответа на индукционную терапию или ВБП и ОВ в настоящее время однозначно не определена [16]. Более того, выбор ОВ в качестве основного оцениваемого показателя в РКИ для ЛКЗМ сопряжен с рядом серьезных проблем, обсуждение которых выходит за рамки данной статьи и представляет собой задачу скорее для будущих исследований.

В качестве общего положения для пациентов молодого возраста остается представление о пользе высоких доз цитарабина и выполнении аутоТГСК с целью консолидации.

До настоящего времени нет определенного ответа, достаточно ли чередования высоких доз цитарабина с различными (не содержащими цитарабин) программами химиотерапии или использования потенциала данного препарата в комбинации с другими агентами в одной схеме (например, как в DHAP). В некоторых исследованиях рассматривалось полное ограничение терапии первой линии высокими дозами цитарабина в монорежиме. В нашей работе суммарная доза цитарабина в 1 цикле R-hyper-CVAD-R-HD-AraC составляла 4 г/м^2, что соответствует суммарной дозе препарата в программе DHAP и встречается во многих исследованиях.

Исследование II фазы Nordic MCL5, в котором цитарабин назначался в дозе 3 г/м^2 каждые 12 ч в 1-й и 2-й дни в комбинации с ритуксимабом (всего 6 циклов), далее — программы BEAM и аутоТГСК, было закрыто по причине высокой частоты неудач в группе пациентов с высоким риском. Авторы исследования делают вывод о неадекватности ограничения индукционной терапии ЛКЗМ только цитарабином [29].

В исследовании III фазы LyMa терапия первой линии предполагала 4 цикла R-DHAP с последующей аутоТГСК и рандомизацией на группы с поддержкой ритуксимабом и наблюдением. Достижение после R-DHAP общего ответа в 89,3 % случаев с частотой полной ремиссии 77,3 % позволило рассмотреть R-DHAP как новый стандарт для молодых пациентов [30]. В многоцентровом проспективном исследовании чешской группы CLSG-MCL1 для некандидатов на аутоТГСК в возрасте 58–83 года (медиана 70 лет) терапия включала 3 цикла R-CHOP, чередующихся с 3 циклами R-HD-AraC с дозой цитарабина 1–2 г/м^2 в 1-й и 2-й дни (всего 2 дозы) [31]. Выбор дозы цитарабина зависел от решения лечащего врача. Поддерживающая терапия ритуксимабом была назначена 58 пациентам. На срок 4 года ОВ составила 68,6 %, ВБП — 51,3 %. Авторы исследования обращают внимание на сопоставимость показателей ВБП с данными работы O. Hermine и соавт., в которой на фоне высокодозной консолидации аутоТГСК в группе с медианой возраста 57 лет медиана ВБП составила 3,9 года, а 5-летняя ВБП — 40 % [24, 31].

Предположение о важности аутоТГСК в случае менее интенсивной индукции следует из исследования J.D. Sandoval-Sus и соавт., в котором на основании ретроспективного анализа базы данных NCCN, включавшего 167 больных ЛКЗМ моложе 65 лет, показано улучшение результатов при применении аутоТГСК только в группе больных, получивших менее интенсивные режимы в первой линии [17].

Группы рандомизированного исследования III фазы European Lymphoma Mantle Cell Network, о котором шла речь выше, отличались по использованию высоких доз цитарабина, однако различий в ОВ не получено. Роль аутоТГСК, которая выполнялась как в контрольной, так и в исследуемой группе, представляется наиболее значимым фактором нивелирования различий индукционной терапии [24]. В этом смысле интересны выводы рандомизированного исследования II фазы, в котором сравнение проводилось между терапией BR (n = 35) и R-hyper-CVAD/MA (n = 16) с последующей аутоТГСК в группе первичных пациентов с ЛКЗМ в возрасте 18–65 лет. АутоТГСК была выполнена в половине случаев каждой из групп. Не было отмечено различий в 2-летней ВБП и ОВ между группами BR и R-hyper-CVAD/MA — 88 *vs* 87 % и 87 *vs* 86 % соответственно. Кроме того, у 5 (31 %) из 16 пациентов, включенных в группу R-hyper-CVAD/MA, не удалось получить достаточное количество ГСК CD34+. В группе же BR неадекватный сбор ГСК наблюдался только в 1 (3 %) случае. К сожалению, в представленном ICML в 2015 г. отчете отсутствует анализ показателей выживаемости в подгруппах с аутоТГСК и без таковой [32].

Как уже отмечалось ранее, назначение в первой линии оригинального hyper-CVAD/MA может не сопровождаться проведением консолидирующей аутоТГСК. В наших наблюдениях в группе R-hyper-CVAD-R-HD-AraC только 2 пациентам были выполнены сбор и трансплантация аутоГСК. Следует отметить также, что все случаи из регистра больных ЛКЗМ моложе 65 лет при достижении полной ремиссии были консультированы в различных центрах, занимающихся аутоТГСК. Тем не менее сравнимые с литературными данными показатели ОВ при прогнозируемой и контролируемой токсичности позволяют рассматривать данный режим как одну из опций первой линии.

Когда отличия в ОВ в группах пациентов с использованием различных методов лекарственной и лучевой терапии спорны или отсутствуют, одним из рассматриваемых аспектов становится в т. ч. стоимость терапии. В нашем случае ретроспективные данные показывали бóльшую частоту назначения режимов «спасения» при выборе в качестве первой линии R-CHOP, что позволило смоделировать возможные затраты на лечение вновь выявляемых больных. Безусловно, выводы, полученные при фармакоэкономическом анализе, представляют интерес только в контексте дальнейшей приверженности к описанной тактике. Возможно, результаты новых исследований позволят кардинально пересмотреть принципы лечения ЛКЗМ, в т. ч. за счет включения в первую линию новых препаратов.

Нам известно 2 исследования, где очевидные высокие прямые затраты при лечении ЛКЗМ потребовали фармакоэкономического анализа. В исследовании M. van Keep и соавт. анализ «эффективность-стоимость» был выполнен для режимов VR-CAP (бортезомиб, ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, преднизолон) и R-CHOP [33]. Предложенная модель Маркова включала состояния без прогрессирования, прогрессирования после первой и второй линий терапии и смерть. Предел прогнозирования во времени был определен как 20 лет, а характеристики популяции пациентов и вероятности переходов между состояниями были взяты из исследования LYM-3002. Авторы исследования доказывают экономическую рентабельность режима VR-CAP и обоснованность одобрения данной программы для здравоохранения Великобритании [33].

В исследовании F. Widmer и соавт. проведена оценка стоимости R-CHOP с последующей аутоТГСК и R-hyper-CVAD/MA без аутоТГСК на основании анализа результатов лечения 43 пациентов в период с января 1996 г. по январь 2016 г. [34]. Группа R-CHOP (n = 29) с последующей аутоТГСК была неоднородной и включала следующие подгруппы: только R-CHOP — 8 пациентов, R-CHOP с чередованием R-DHAP — 14, R-maxi-CHOP с чередованием HD-AraC — 7. Группу R-hyper-CVAD/MA составили 14 пациентов. Средний возраст в общей группе был 54,4 года (диапазон 38–68 лет). Различий в показателях 5- и 10-летней ОВ и ВБП между группами не было (5-летняя ОВ в группе R-CHOP/аутоТГСК — 88,7 %, в группе R-hyper-CVAD/MA — 76,9 %).

Показатели прямых затрат были выше при R-hyper-CVAD/MA, хотя и с лучшими значениями качества жизни (QUALY). Однако более низкие показатели экономической нагрузки и непосредственной токсичности были преимуществом R-CHOP с последующей аутоТГСК [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели эффективности терапии в обеих наших группах сопоставимы с литературными данными, если учитывать размер популяции и такие параметры, как $MIPI_b$ и бластоидный вариант. Последние два и некоторые другие биологические факторы высокого риска вообще могут нивелировать роль различных современных подходов терапии, что следует учитывать при оценке собственных эмпирических данных и результатов РКИ. Несмотря на весь арсенал современных средств лечения, разброс показателей 5-летней ОВ составляет от 17 до 85 % [35]. Вероятно, изменение спектра возможностей на индукционном и поддерживающем этапах лечения ЛКЗМ за счет новых молекул позволит пересмотреть объем интенсификации лечения и получить более приемлемый баланс между эффективностью, токсичностью и стоимостью терапии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: К.Д. Капланов, Н.П. Волков.
Сбор и обработка данных: К.Д. Капланов, Н.П. Волков, Т.Ю. Клиточенко, А.Л. Шипаева, М.Н. Широкова, И.В. Матвеева, А.С. Проскурина, Н.А. Редькина, Э.Г. Гемджян.
Предоставление материалов исследования: К.Д. Капланов, Н.П. Волков, А.Л. Шипаева, И.В. Матвеева.
Анализ и интерпретация данных: К.Д. Капланов, Н.П. Волков, Э.Г. Гемджян.
Подготовка рукописи: К.Д. Капланов, Н.П. Волков.
Окончательное одобрение рукописи: К.Д. Капланов, Н.П. Волков, Э.Г. Гемджян, Т.Ю. Клиточенко, И.В. Матвеева.
Административная поддержка: К.Д. Капланов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;89(11):3909–18.
2. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 4.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(9):1282–303.
3. Aschebrook-Kilfoy B, Caces DB, Ollberding NJ, et al. An upward trend in the age-specific incidence patterns for mantle cell lymphoma in the USA. Leuk Lymphoma. 2013;54(8):1677–83. doi: 10.3109/10428194.2012.760041.
4. Zhou Y, Wang H, Fang W, et al. Incidence Trends of Mantle Cell Lymphoma in the United States Between 1992 and 2004. Cancer. 2008;113(4):791–8. doi: 10.1002/cncr.23608.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press; 2008.
7. Kelemen K, Peterson LC, Helenowski I, et al. CD23+ Mantle Cell Lymphoma. Am J Clin Pathol. 2008;130(2):166–77. doi: 10.1309/R94MAFJY5EA4A8C3.
8. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol. 2015;90(8):739–45. doi: 10.1002/ajh.24094.
9. Liu Z, Dong HY, Gorczyca W, et al. CD5– mantle cell lymphoma. Am J Clin Pathol. 2002;118(2):216–24. doi: 10.1309/TE56-A43X-29TT-5H8G.
10. Zanetto U, Dong H, Huang Y, et al. Mantle cell lymphoma with aberrant expression of CD10. Histopathology. 2008;53(1):20–9. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03060.x.

11. Torlakovic E, Nielsen S, Vyberg M, et al. Antibody selection in immunohistochemical detection of cyclin D1 in mantle cell lymphoma. Am J Clin Pathol. 2005;124(5):782–9. doi: 10.1309/TYE7-K2CQ-MQ70-7FRT.

12. Belaud-Rotureau MA, Parrens M, Dubus P, et al. A comparative analysis of FISH, RT-PCR, PCR, and immunohistochemistry for the diagnosis of mantle cell lymphomas. Mod Pathol. 2002;15(5):517–25. doi: 10.1038/modpathol.3880556.

13. 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.

14. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. Cancer Cell. 2003;3(2):185–97. doi: 10.1016/S1535-6108(03)00028-X.

15. Chandran R, Gardiner SK, Simon M, Spurgeon SE. Survival trends in mantle cell lymphoma in the United States over 16 years 1992–2007. Leuk Lymphoma. 2012;53(8):1488–93. doi: 10.3109/10428194.2012.656628.

16. Spurgeon SE, Till BG, Martin P, et al. Recommendations for clinical trial development in mantle cell lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2017;109(1):1–10. doi: 10.1093/jnci/djw263.

17. Sandoval-Sus JD, Sotomayor EM, Shah BD. Mantle cell lymphoma: Contemporary diagnostic and treatment perspectives in the age of personalized medicine. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017;10(3):99–115. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.02.003.

18. LaCasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. Blood. 2013;119(9):2093–9. doi: 10.1182/blood-2011-07-369629.

19. Chen R, Li H, Bernstein SH, et al. Pre-Transplant R-Bendamustine Induces High Rates of Minimal Residual Disease in MCL Patients: Updated Results of S1106: US Intergroup Study of a Randomized Phase II Trial of R-HCVAD Vs. R-Bendamustine Followed By Autologous Stem Cell Transplants for Patients. Blood. 2015;126: Abstract 518.

20. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: An active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 1998;16(12):3803–9. doi: 10.1200/JCO.1998.16.12.3803.

21. 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(28):7013–23. doi: 10.1200/JCO.2005.01.1825.

22. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D. Immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation for untreated patients with mantle-cell lymphoma: CALGB 59909. J Clin Oncol. 2009;27(36):6101–8. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2554.

23. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood. 2005;105(7):2677–84. doi: 10.1182/blood-2004-10-3883.

24. 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.

25. 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.

26. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: Six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: Still very long survival but late relapses do occur. Br J Haematol. 2012;158(3):355–62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.

27. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2012;121(1):48–53. doi: 10.1182/blood-2011-09-370320.

28. Sachs JD. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Revista Panamericana de Salud Publica. 2002;12(2):143–4. doi: 10.1590/s1020-49892002000800017.

29. Laurell A, Kolstad A, Jerkeman M, et al. High dose cytarabine with rituximab is not enough in first-line treatment of mantle cell lymphoma with high proliferation: early closure of the Nordic Lymphoma Group Mantle Cell Lymphoma 5 trial. Leuk Lymphoma. 2014;55(5):1206–8. doi: 10.3109/10428194.2013.825906.

30. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab maintenance after autologous stem-cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma, final result of the LyMA trial conducted on behalf the LYSA group. Hematol Oncol. 2017;35:209. doi: 10.1002/hon.2438_74.

31. Klener P, Fronkova E, Belada D, et al. Alternating R-CHOP and R-cytarabine is a safe and effective regimen for transplant-ineligible patients with a newly diagnosed mantle cell lymphoma. Hematol Oncol. 2017;1–6. doi: 10.1002/hon.2483

32. Chen R, Li H, Bernstein SH, et al. Results of a randomized phase II trial of R-Hyper-CVAD versus bendamustine and rituximab followed by consolidation with ASCT in previously untreated patients with MCL. ICML Abstracts. 2015:062.

33. van Keep M, Gairy K, Seshagiri D, et al. Cost-effectiveness analysis of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (VR-CAP) in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. BMC Cancer. 2016;16(1):598. doi: 10.1186/s12885-016-2633-2.

34. Widmer F, Balabanov S, Soldini D, et al. R-hyper-CVAD versus R-CHOP/cytarabine with high-dose therapy and autologous haematopoietic stem cell support in fit patients with mantle cell lymphoma: 20 years of single-center experience. Ann Hematol. 2017;97(2):277–87. doi: 10.1007/s00277-017-3180-x.

35. 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.