Клиническая онкогематология. 2017;10(2):187–90

Clinical oncohematology. 2017;10(2):187–90

Влияние эндокринного статуса пациента на эффективность терапии ритуксимабом: состояние вопроса

Ю.В. Комоза[1], В.А. Комоза[1], С.В. Чернавский[2], О.А. Рукавицын[2]

[1] ГАУЗ «Брянский областной онкологический диспансер», пр-т Станке Димитрова, д. 96, Брянск, Российская Федерация, 241033

[2] ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко», МО России, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105229

РЕФЕРАТ

Заболеваемость неходжкинскими лимфомами прогрессивно увеличивается, ее пик регистрируется у пациентов 45–60 лет. При этом население планеты неуклонно стареет. В схемах терапии пациентов с CD20-позитивными лимфомами уже более 20 лет используются моноклональные антитела — ритуксимаб. С появлением этого препарата эффективность лечения значительно возросла. Однако при разделении пациентов на группы по возрасту и полу выявлено, что лучшие результаты при использовании ритуксимаба отмечаются в группе женщин старше 60 лет. В обзоре приведены результаты нескольких исследований, в которых анализируется эффективность схем с ритуксимабом у пациентов с учетом пола и возраста при использовании различных доз и режимов введения препарата, а также собственные выводы о возможных причинах отличий эффективности препарата у разных категорий больных. Выявление причин, способствующих повышению эффективности ритуксимаба у пожилых женщин, может заметно изменить подходы к терапии лимфом у лиц обоего пола.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, ритуксимаб, эффективность терапии лимфом, отличия по полу, возрастные отличия.

Получено: 30 ноября 2016 г.
Принято в печать: 17 января 2017 г.

Для переписки: Юлия Валерьевна Комоза, пр-т Станке Димитрова, д. 96, Брянск, Российская Федерация, 241033; e-mail: smile-32@mail.ru

Для цитирования: Комоза Ю.В., Комоза В.А., Чернавский С.В., Рукавицын О.А. Влияние эндокринного статуса пациента на эффективность терапии ритуксимабом: состояние вопроса. Клиническая онкогематология. 2017;10(2):187–90.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-187-190

Effect of Patients' Endocrine Status on Effectiveness of Treatment with Rituximab: State of the Art

YuV Komoza[1], VA Komoza[1], SV Chernavskii[2], OA Rukavitsyn[2]

[1] Bryansk Regional Oncology Dispensary, 96 Stanke Dimitrova pr-t, Bryansk, Russian Federation, 241033

[2] Academician NN Burdenko Principal Military Clinical Hospital under the Ministry of Defence of the Russian Federation, 3 Gospital'naya pl., Moscow, Russian Federation, 105229

ABSTRACT

The non-Hodgkin's lymphoma morbidity rate is gradually increasing, and its peak is registered in patients aged 45–60 years. At the same time, the world population steadily becomes older. Monoclonal antibodies (Rituximab) have been used in the treatment of patients with CD20-positive lymphomas for more than 20 years. The use of this drug enhanced the effectiveness of the therapy significantly. However, when patients were divided into groups by age and sex, better results were obtained in the group of women over 60 years. The review presents the results of several studies which have analyzed the effectiveness of rituximab-based schemes in patients depending on their sex and age, using different dosages and administration regimens. The article also presents our personal conclusions about the possible causes of the differences in efficacy of the drug in some patient populations. Identification of the causes contributing to the improvement of the effectiveness of rituximab in elderly women may significantly change approaches to the treatment of lymphomas in patients of both sexes.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma, rituximab, lymphoma therapy effectiveness, gender differences, age differences.

Received: November 30, 2016
Accepted: January 17, 2017

For correspondence: Yuliya Valer'evna Komoza, 96 Stanke Dimitrova pr-t, Bryansk, Russian Federation, 241033; e-mail: smile-32@mail.ru

For citation: Komoza YuV, Komoza VA, Chernavskii SV, Rukavitsyn OA. Effect of Patients' Endocrine Status on Effectiveness of Treatment with Rituximab: State of the Art.
Clinical oncohematology. 2017;10(2):187–90 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-187-190

ВВЕДЕНИЕ

В современные стандарты лечения распространенных вариантов неходжкинских лимфом включены два основных метода: лекарственный (химиотерапия) и лучевой. Они используются обычно последовательно: полихимиотерапия, а затем лучевая терапия [1]. В 1997 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) впервые одобрило применение препарата, представляющего собой химерное моноклональное антитело мыши/человека, специфически связывающееся с трансмембранным антигеном CD20, — ритуксимаба при индолентных лимфомах. Таким образом, в схемы включались таргетные препараты [2–4]. С появлением ритуксимаба и внедрением в клиническую практику иммунохимиотерапии эффективность лечения лимфом значительно возросла. Ритуксимаб зарегистрирован в России для лечения CD20-позитивных В-клеточных лимфом и некоторых аутоиммунных заболеваний. Показания для его применения непрерывно расширяются [5, 6].

Имеются сведения о снижении интенсивности аутоиммунных процессов в железах внутренней секреции под воздействием ритуксимаба. Получены доказательства эффективности данного препарата при лечении эндокринной офтальмопатии у пациентов с диффузным токсическим зобом [7, 8] и при аутоиммунном тиреоидите [9].

ДИНАМИКА ВОЗРАСТНОГО И ПОЛОВОГО СОСТАВА НАСЕЛЕНИЯ

По международным критериям население считается старческим, если доля людей в возрасте 65 лет и старше превышает 7 %. В начале 2010 г., по данным Федеральной службы государственной статистики, 12,9 % жителей нашей страны были в возрасте 65 лет и старше. По официальному прогнозу к 2030 г. этот показатель возрастет до 18–19,4 %. В структуре населения женщины указанного выше возраста составляют 68,7 % [10]. Такая скорость старения населения неизбежно приводит к формированию основной группы пациентов, состоящей из женщин старшего возраста.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ У ЧЕЛОВЕКА

Известно множество различий в особенностях выработки гормонов в гонадах, а также процессах регуляции деятельности половых желез в организме мужчин и женщин разных возрастных групп. Формирование яичников заканчивается к 7-му месяцу внутриутробного периода. На внутриутробном этапе своего развития яичники не проявляют признаков секреторной активности. Функции яичников и яичек регулируют гормоны гипофиза: фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ) и пролактин, а также гипоталамуса (гонадотропин-рилизинг гормон, ГнРГ). Кроме того, участвует фактор саморегуляции — ингибин, который подавляет продукцию ФСГ гипофизом. Чувствительность гипоталамуса к тормозящему влиянию половых гормонов меняется с возрастом. У женщин в возрасте 20–49 лет происходит почти 5-кратное возрастание уровня ФСГ и тотальных гонадотропинов [11]. Одновременно с этим истощается ткань яичников. Сначала снижение резерва компенсируется нарастанием концентраций ФСГ выше 40 мМЕ/мл и ЛГ в крови, но затем яичники прекращают свою циклическую функцию. Выработка эстрадиола уменьшается до уровня менее 20 пг/мл и наступает менопауза [12]. Как правило, это происходит в возрасте 45–55 лет, чаще в 50–51 год. Уровень ФСГ к менопаузе возрастает в 13–14 раз, уровень ЛГ — всего в 3 раза. Повышенные концентрации гонадотропинов сохраняются в течение 10–15 лет после наступления менопаузы, затем происходит их снижение. В период менопаузы значительно снижается выработка эстрадиола, на 50 % падает продукция прогестерона и андростендиона, на 25 % — тестостерона. В периоды менопаузы и постменопаузы половина тестостерона и $^{1}/_{3}$ андростендиона продолжают вырабатываться в яичниках [13].

Продукция андрогенов клетками Лейдига в яичках начинается в первые 7 нед. жизни эмбриона. В детском возрасте гормональная функция яичек угасает и возобновляется в 11–12 лет. Эндокринная часть яичек отвечает за производство андрогенов, большая часть которых представлена тестостероном и незначительная — эстрогенами.

Сперматогенез у мужчин пожилого и старческого возраста не прекращается в отличие от процесса созревания фолликулов у женщин. Способность к воспроизводству у мужчин снижается, но не прекращается вовсе. По имеющимся данным, продукция тестостерона у мужчин не претерпевает существенных изменений до 60–65 лет. Более того, даже у мужчин 80–90 лет некоторые исследователи регистрируют высокие концентрации тестостерона [14]. По другим сведениям, момент наступления андрогенного дефицита варьирует в пределах 35–70 лет. При этом в возрасте 30–50 лет доминирует дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, в 50–70 лет гипогонадизм имеет смешанный генез, и только после 70 лет на первое место в качестве причины выступает апоптоз клеток Лейдига [15].

ПОЛОВЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РИТУКСИМАБА

Учитывая неуклонные тенденции к росту заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и старению населения, а также тот факт, что НХЛ чаще развиваются в возрасте 45–60 лет, большой интерес представляют данные по изучению эффективности лечения и переносимости различных видов противоопухолевой терапии у пациентов разного пола и возраста.

Эти взаимосвязи являются предметом интенсивных исследований.

При изучении фармакокинетики ритуксимаба у 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин) старше

60 лет из крупного многоцентрового исследования RICOVER-60 было выявлено, что при введении ритуксимаба в стандартной дозе 375 мг/м^2 в составе терапии R-CHOP-14 общий средний клиренс ритуксимаба составил 9,43 мл/ч. При этом клиренс ритуксимаба у женщин был значительно снижен: 8,21 мл/ч *vs* 12,68 мл/ч у мужчин (p = 0,003). Период полувыведения препарата у женщин составил 30,7 *vs* 24,7 дня у мужчин (p = 0,003) [16].

В исследовании SEXIE-R-CHOP-14 протестировали более высокую дозу ритуксимаба у мужчин. Было проведено 6 курсов терапии R-CHOP-14 с дозой ритуксимаба 500 мг/м^2 у мужчин. Для сравнения доза у женщин оставалась стандартной (375 мг/м^2). У мужчин концентрация ритуксимаба достигла более высокого пикового уровня, но общее воздействие препарата оказалось таким же, как у женщин, из-за более высокой скорости выведения. У мужчин 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 74 *vs* 68 % у женщин, общая выживаемость (ОВ) также существенно не отличалась [17].

В исследовании Smarte-R-CHOP-14 частота полных ответов на терапию в среднем составила 85 % у 189 обследованных пациентов. У 90 пациентов с хорошим прогнозом (международный прогностический индекс, IPI 1–2) этот показатель был 90 %, а у 99 пациентов с плохим прогнозом (IPI 3–5) — 81 %. Безрецидивная 3-летняя выживаемость составила 71, 75 и 67 % соответственно, а 3-летняя ОВ в тех же группах была 84, 88 и 80 %, причем различий между мужчинами и женщинами не выявлено. В данном исследовании получены наилучшие результаты лечения пожилых мужчин. Авторы предположили, что большая частота введения ритуксимаба повышает эффективность лечения пожилых мужчин, т. к. позволяет поддерживать стабильно высокие концентрации препарата в крови. Однако для подтверждения подобных выводов необходимо провести исследование по независимому сравнению двух режимов введения ритуксимаба [18].

В следующем исследовании сравнивались показатели выживаемости и клиренс ритуксимаба у разных групп пациентов с разделением не только по полу, но и по возрасту. Отдельно были проанализированы результаты у молодых и пожилых пациентов с диагнозом крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Все пациенты получали ритуксимаб в стандартной дозе 375 мг/м^2. В результате показатели выживаемости и клиренса ритуксимаба у молодых мужчин и женщин не имели значительных отличий. Использование ритуксимаба улучшало у мужчин 3-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) на 23 % (с 58 до 81 %), 3-летнюю ВБП на 18 % (с 70 до 88 %) и 3-летнюю ОВ на 10 % (с 83 до 93 %). Эти же показатели у молодых женщин были выше на 15 % (с 64 до 79 %) для БСВ, на 14 % (с 71 до 85 %) для ВБП и на 7 % (с 87 до 94 %) для ОВ. При добавлении ритуксимаба к схемам терапии у пожилых мужчин и женщин все показатели разных видов выживаемости в этих группах также повышались. При этом у пожилых женщин разница была наиболее значимой. Ритуксимаб улучшал 3-летнюю БСВ у пожилых мужчин на 13 % (с 49 до 62 %), 3-летнюю ВБП на 13 % (с 55 до 68 %) и 3-летнюю ОВ на 10 % (с 63 до 73 %). У пожилых женщин ритуксимаб повышал на 17 % (с 51 до 68 %) показатель 3-летней БСВ, на 15 % (с 60 до 75 %) 3-летней ВБП и на 7 % (с 71 до 78 %) 3-летней ОВ. Согласно результатам исследования, пожилые женщины получили более существенные преимущества от добавления ритуксимаба, чем пожилые мужчины.

Разница в показателях выживаемости у пожилых женщин и мужчин не могла объясняться значимым отличием относительных дозировок химиопрепаратов, т. к. они были идентичными у лиц обоего пола. При анализе зависимости клиренса ритуксимаба от возраста и пола была выявлена несущественная положительная корреляция у 44 мужчин и значительная отрицательная корреляция у женщин. Средний клиренс ритуксимаба у пожилых женщин составил 8,47 мл/ч, у пожилых мужчин — 10,59 мл/ч, при этом средний клиренс у молодых женщин равнялся 10,38 мл/ч, а у молодых мужчин — 9,89 мл/ч. Стадия заболевания не оказывала существенного влияния на клиренс ритуксимаба. Все пациенты, включенные в данное исследование, имели нормальную функцию почек и печени.

Цитотоксическое влияние ритуксимаба на опухолевые клетки у молодых мужчин и женщин одинаково, поэтому был сделан вывод, что в данном случае причина различий не в половых особенностях чувствительности опухолевых клеток к препарату, а в различии фармакокинетики.

По мнению авторов, результаты исследований, которые приведены выше, следует трактовать так, что снижение клиренса ритуксимаба у пожилых женщин связано с существенными изменениями в неспецифическом метаболизме ритуксимаба в печени и других органах [19].

Еще один анализ данных нескольких исследований (LNH-03-2b, LNH-03-6b и LNH-98-5) лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) с использованием ритуксимаба у 985 пациентов также подтвердил, что женщины имеют значительно лучшую ВБП и лучшую ОВ, причем эти различия более выражены у лиц старше 60 лет [20].

ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ПОЛА

Заболеваемость у лиц разного пола, а также фармакокинетические особенности и эффективность препаратов изучены недостаточно широко. Еще в 1994 г. Национальные институты здоровья США потребовали проводить дополнительный анализ результатов исследований с разделением групп по признаку пола. Однако при анализе статей за 1993–1998 гг. в 4 ведущих медицинских журналах выявлено, что как минимум в 20 % исследований женщины не включались вовсе. В ряде случаев речь шла о заболеваниях, которые не имеют половой специфичности. Анализ результатов с учетом пола проводится лишь в 25–30 % исследований, и эта цифра не имеет тенденции к росту [21].

Известно, что из двух наиболее распространенных вариантов НХЛ у женщин чаще встречается фолликулярная лимфома (ФЛ), а у мужчин — ДВКЛ. При этом обнаружено протективное воздействие доношенных беременностей на заболеваемость ФЛ у женщин, аналогичных данных по ДВКЛ не получено. По некоторым

сообщениям, прием комбинированных пероральных контрацептивов повышает частоту ФЛ, хотя в большинстве источников эти сведения противоречивы [22].

Есть данные о лучших результатах терапии НХЛ у женщин, получающих леналидомид — препарат с антипролиферативным, антиангиогенным и иммуномодулирующим свойствами. Однако, из-за малого числа наблюдений (n = 26), исследователи не смогли выявить предположительные механизмы повышения эффективности препарата [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ритуксимаб широко применяется в клинической практике уже более 20 лет, далеко не все особенности этого препарата изучены достаточно полно. Приведенные выше результаты исследований показывают, что сохраняется возможность оптимизировать терапию лимфом у больных разного пола и возраста, хотя и в настоящее время производители рекомендуют использовать одинаковые дозы ритуксимаба у мужчин и женщин вне зависимости от возраста. Выявление причин, способствующих повышению эффективности препарата у пожилых женщин, может заметно изменить подходы к терапии лимфом у лиц обоего пола.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Ю.В. Комоза.
Сбор и обработка данных: В.А. Комоза, Ю.В. Комоза.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: В.А. Комоза, Ю.В. Комоза.
Окончательное одобрение рукописи: О.А. Рукавицын, С.В. Чернавский.
Административная поддержка: О.А. Рукавицын, С.В. Чернавский.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гранов А.М., Ильин Н.В. Лимфомы: Научно-практическое издание. СПб.: ФГУ «РНЦРХТ», 2010. С. 144–5.
[Granov AM, Il'in NV. Limfomy: nauchno-prakticheskoe izdanie. (Lymphomas: scientific-and-practical publication.) Saint Petersburg: FGU RNTSRCHT Publ.; 2010. pp. 144–5. (In Russ)]

2. Scott SD. Rituximab: a new therapeutic monoclonal antibody for non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Pract. 1998;6(3):195–7. doi: 10.1046/j.1523-5394.1998.006003195.x.

3. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 920 с.
[Davydov MI, Gantsev ShKh. Onkologiya. (Oncology.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2010. 920 p. (In Russ)]

4. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 776 с.
[Rukavitsyn OA, ed. Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo. (Hematology: national guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2015. 776 p. (In Russ)]

5. Shah S, Geetha D. Place in therapy of rituximab in the treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Immunotargets Ther. 2015;4:173–83. doi: 10.2147/ITT.S55516.

6. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13(5):554–86.

7. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with Rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: A randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):422–431. doi: 10.1210/jc.2014-3014.

8. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of Rituximab in patients with Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):432–41. doi: 10.1210/jc.2014-2572.

9. Mondello P, Sindoni A, Pitini V, et al. Thyroid function, autoimmunity and nodules in hematological malignancies. Arch Endocrinol Metab. 2015;59(3):236–44. doi: 10.1590/2359-3997000000044.

10. Гонтмахер Е. Проблема старения населения в России. Мировая экономика и международные отношения. 2012;1:22–9.
[Gontmakher E. Problem of aging of the Russian population. Mirovaya ekonomika i mezhdunarodnye otnosheniya. 2012;1:22–29. (In Russ)]

11. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. Л.: Медицина, 1983. С. 42–5, 54–5.
[Dil'man VM. Endokrinologicheskaya onkologiya: rukovodstvo dlya vrachei. (Endocrinological oncology: manual for physicians.) Leningrad: Meditsina Publ.; 1983. pp. 42–5, 54–5. (In Russ)]

12. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Онкологические аспекты заместительной менопаузальной гормональной терапии. Практическая онкология. 2009;10(2):76–81.
[Ul'rikh EA, Urmancheeva AF. Oncological aspects of menopausal hormone replacement therapy. Prakticheskaya onkologiya. 2009;10(2):76–81. (In Russ)]

13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: учебная литература для студентов медицинских вузов. М.: Медицина, 2000. С. 323–8, 360, 386–9.
[Dedov II, Mel'nichenko GA. Endokrinologiya: uchebnaya literature dlya studentov meditsinskikh vuzov. (Endocrinology: a textbook for medical students.) Moscow: Meditsina Publ.; 2000. pp. 323–8, 360, 386–9. (In Russ)]

14. Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L. Testosterone secretion and metabolism in male Senescence. J Clin Endocrinol Metabol. 1972;34(4):730–5. doi: 10.1210/jcem-34-4-730.

15. Дедов И.И., Калиниченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006. С. 38–58.
[Dedov II, Kalinchenko SYu. Vozrastnoi androgennyi defitsit u muzhchin. (Age-related androgen deficiency in men.) Moscow: Prakticheskaya meditsina Publ.; 2006. pp. 38–58. (In Russ)]

16. Muller C, Murawski N, Wiesen MH, et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. Blood. 2012;119(14):3276–84. doi: 10.1182/blood-2011-09-380949.

17. Pfeundschuh M, Held G, Zeynalova S, et al. Increased rituximab (R) doses and effect on risk of elderly male patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: results of the SEXIE-R-CHOP-14 trial of the DSHNHL. J Clin Oncol. 2014;32(Suppl):5s.

18. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S, et al. Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (II): extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the German High-Grade non-Hodgkin Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2014;32(36):4127–33. doi: 10.1200/JCO.2013.54.6861.

19. Pfreundschuh M, Muller C, Zeynalova S, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. Blood. 2014;123(5):640–6. doi: 10.1182/blood-2013-07-517037.

20. Sarkozy C, Mounier N, Delmer A, et al. Impact of BMI and gender on outcomes in DLBCL patients treated with R-CHOP: a pooled study from the LYSA. Lymphoma. 2014;2014:1–12. doi: 10.1155/2014/205215.

21. Берг М.Г. Гендерная специфичность лекарств: фармакологические различия между мужчинами и женщинами. Акушерство, гинекология, педиатрия. 2007;14:148.
[Berg MG. Drug gender specificity: pharmacological difference between men and women. Akusherstvo, ginekologiya, pediatriya. 2007;14:148. (In Russ)]

22. Kane EV, Roman E, Becker N, et al. Menstrual and reproductive factors, and hormonal contraception use: associations with non-Hodgkin lymphoma in a pooled analysis of InterLymph case-control studies. Ann Oncol. 2012;23(9):2362–74. doi: 10.1093/annonc/mds171.

23. Eve HE, Carey S, Richardson SJ, et al. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences. Br J Haematol. 2012;159(2):154–63. doi: 10.1111/bjh.12008.