

Keine kurativen Ansätze

## Therapie des Mantelzell-Lymphoms

Das Mantelzell Lymphom (MCL) gehört zu den reifzelligigen B-Zell Non-Hodgkin Lymphomen; es wurde in der Kiel Klassifikation noch als zentrozytisches Lymphom bezeichnet und in die Reihe der indolenten Lymphome eingereiht. Inzwischen hat sich die Bezeichnung des Mantelzell Lymphoms durchgesetzt. Obwohl das MCL traditionell mit indolenten Lymphomen in Verbindung gebracht wird, ist sein biologisches Verhalten oft genug aggressiv, und es wird so zunehmend den aggressiven Lymphomen zugeordnet mit wichtigen therapeutischen Implikationen [1].

Lymphome à cellules de manteau est l'un des lymphomes de cellules B mures non hodgkiniens, dans la classification de Kiel il était encore connu sous le nom de lymphome centrocytique et classé dans la série de lymphomes indolents. Entretemps, le terme de lymphome à cellules de manteau s'est établi. Bien que le lymphome à cellules de manteau soit traditionnellement associé à des lymphomes indolents, son comportement biologique est souvent agressif, et il devient alors associé de plus en plus avec les lymphomes agressifs avec des implications thérapeutiques importantes [1].

### Epidemiologie und Klinik

Das MCL umfasst etwa 7% der Non-Hodgkin Lymphome mit einer Inzidenz von 2–3/100'000/Jahr. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose beträgt 68 Jahre, wobei erstaunliche 75% der Patienten Männer sind [2]. 80–90% der Patienten zeigen bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium III oder IV nach Ann Arbor. Während 75% der Patienten initial eine Lymphadenopathie aufweisen, ist eine primär extranodale Manifestation, so insbesondere ein Befall des Gastrointestinaltrakts, in 25% vorhanden. Ein Knochenmarksbefall liegt in 75% vor, eine leukämische Ausschwemmung in 25% der Fälle.

### Morphologie, Immunphänotyp und Zytogenetik

Maligne MCL Zellen sind kleine bis mittelgrosse, monomorphe B-Lymphozyten mit einem unregelmässig imponierenden Kern, teils mit Einkerbung und dichtem Kernchromatin. Sie zeigen häufig eine lambda Leichtkettenrestriktion und exprimieren gewöhn-

lich CD19, CD20 und CD5, während sie negativ sind für CD23 und CD10. Typischerweise liegt eine Überexpression von Cyclin D1 vor als Folge der pathognomonischen chromosomalen Translokation t(11;14)(q13;q23), welche in gegen 60% mit konventioneller Zytogenetik und in einem signifikant höheren Anteil durch eine FISH-Analyse entdeckt werden kann.

Nebst der klassischen Variante des MCL weisen bis 35% der Patienten eine blastoide Variante auf, mit eher mittelgrossen Zellen mit feinem Kernchromatin, einem oder mehreren Nukleoli und einem schmalen Zytoplasmasaum.

### Prognose

Der klinische Verlauf des MCL ist unterschiedlich. Das mediane Überleben beträgt 3 bis 5 Jahre. Somit weisen MCL verglichen mit anderen B-Zell Neoplasien ungünstigere Langzeitverläufe auf. Zur Abschätzung der Prognose wurde der Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) eingeführt. Basierend auf Alter, ECOG-Performance Status, LDH und Leukozytenzahl bei Diagnose werden Patienten in drei Risikogruppen unterteilt. Einen weiteren robusten Prognosefaktor stellt der Proliferationsmarker Ki-67 dar, welcher als biologischer Faktor in den klinischen MIPI integriert werden kann und als MIPIb bezeichnet wird.

Das MCL wird als unheilbare Erkrankung betrachtet. Zwar zeichnet es sich durch initial hohe Ansprechraten aus, ist aber im weiteren Verlauf durch eine hohe Rezidivneigung charakterisiert. Auch intensivierete konventionelle Induktions-Chemotherapien mit



Dr. med. Martin D. Berger  
Bern



Prof. Dr. med. Thomas Pabst  
Bern

anschliessender autologer Stammzelltransplantation stellen immer noch keinen kurativen Ansatz dar.

### Radiotherapie

In den eher seltenen Stadien I und II ist eine involved field Bestrahlung in lokal kurativer Intention die Therapie der Wahl.

### Konventionelle Chemotherapie/ Induktionstherapie

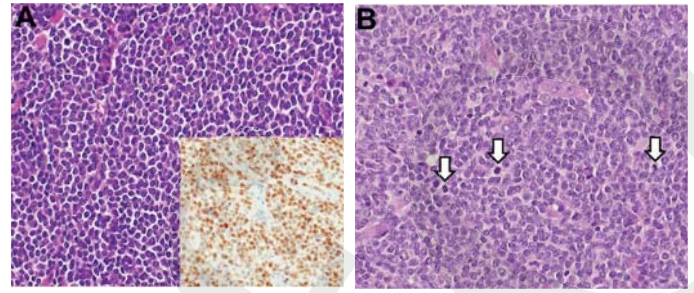
Zwei kleine randomisierte Studien verglichen das CHOP-Protokoll mit nicht Anthrazyklin-haltigen CVP-(Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison) oder MCP-(Mitoxantron, Chlorambucil und Prednison) Schemata im Rahmen der Erstlinientherapie [3, 4]. Sowohl das Gesamtansprechen, als auch das progressionsfreie und das Gesamtüberleben waren vergleichbar. In einer retrospektiven Analyse konnte jedoch bei Patienten mit niedrigem und niedrig-intermediärem Risikoprofil ein verlängertes Überleben nach Anthrazyklin-haltiger Therapie nachgewiesen werden [5].

Eine 2007 publizierte Metaanalyse zeigte einen Vorteil eines Rituximab enthaltenden Chemotherapie-Regimes bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen Chemotherapie, wobei jedoch nur drei kleine, in sich heterogene MCL Studien in dieser Metaanalyse (n=260) berücksichtigt wurden [6]. Eine kürzliche retrospektive Studie, welche 638 ältere Patienten einschloss, konnte ebenfalls die Überlegenheit einer initialen Chemotherapie mit Rituximab gegenüber einer alleinigen Chemotherapie im Hinblick auf das mediane Gesamtüberleben (37 versus 27 Monate) aufzeigen [7]. In einer prospektiven Phase III-Studie zeigte eine kombinierte Immunochemotherapie mit Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR) gegenüber einer alleinigen Chemotherapie mit FC ein signifikant verbessertes Outcome bezüglich Gesamtansprechen (90,6% versus 79,8%), medianem progressionsfreien Überleben (30,6 vs 16 Monate) und Gesamtüberleben (45,7 versus 37 Monate) [8]. Somit gilt die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab heute als Standard.

Fludarabinhaltige Kombinationschemotherapien erzielten im Vergleich zur Monotherapie deutlich erhöhte Remissionsraten [9]. In einer kleinen Phase III Studie konnte gezeigt werden, dass unter einer Kombinationsbehandlung mit FC +/- Rituximab der Erfolg einer peripheren Stammzellsammlung deutlich vermindert ist, wobei jedoch die kleine Fallzahl in der Interpretation dieser Studie zu berücksichtigen ist [10].

Eine multizentrische Phase III Studie verglich R-CHOP mit R-Bendamustin (BR) bei Patienten mit bisher unbehandelten indolenten Lymphomen und MCL. Die Patienten im BR-Arm hatten eine bessere Ansprechrate und ein längeres progressionsfreies Überleben, während das Gesamtüberleben in beiden Armen gleich war [11]. Zudem zeigte sich im BR-Arm eine erniedrigte hämatologische Toxizität sowie weniger Infektkomplikationen, so dass mit Bendamustin eine wirksame und weniger toxische Alternative besonders bei älteren oder multimorbiden Patienten zur Verfügung steht [12].

Eine multizentrische Phase II Studie untersuchte R-CHOP + Bortezomib bei 36 Patienten mit neu diagnostiziertem MCL. Das Gesamtansprechen betrug 81%, das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren und das Gesamtüberleben betragen 44% und 86% [13]. Phase III Studien sind zur Zeit im Gange, und wir erwarten gespannt die ersten Resultate.



**Abb. 1: MCL, Detailaufnahme, Hämatoxylin-Eosin Färbung, 400 x Vergrößerung:**

Klassisches Mantelzell Lymphom (A) mit Infiltraten kleiner bis mittelgrosser lymphatischer Zellen mit leicht unregelmässiger Kernkontur, relativ dichtem Kernchromatin und nur kleinem unauffälligem Nukleolus. Blastoide Variante eines Mantelzelllymphoms (B) bestehend aus grösseren Zellen, welche morphologisch an Lymphoblasten erinnern. Auffällig erhöhte proliferative Aktivität (weisse Pfeile zeigen auf Mitosefiguren), entsprechend einer Mitosezahl von mindestens 20–30/10HPF (Kriterium zur Diagnose einer blastoiden Variante). Subpanel A zeigt immunohistochemisch die Cyclin D1 Überexpression (nukleäre, braune Positivität) als Ausdruck der Translokation t(11;14)(q13;q32) mit Fusion von IGH@ und Cyclin D1.

### Dosisintensivierte Induktionschemotherapie

Bei jüngeren Patienten (<65 Jahren) werden intensivere Protokolle eingesetzt, um eine bessere Langzeitkontrolle der Erkrankung zu erzielen. In einer monozentrischen Observationsstudie wurden Patienten mit bisher unbehandeltem MCL mit 6 Zyklen R-Hyper-CVAD (Rituximab, hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason, alternierend mit hochdosiertem Methotrexat und Cytarabin) behandelt. Das Gesamtansprechen betrug 97% (87% CR/CRu), mit einem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben nach 8 Jahren von 43% und 56% [14]. Eine eben publizierte multizentrische italienische Studie zeigte gleicherweise gute Resultate mit einem Gesamtansprechen von 83% (CR 72%). Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren betragen 61% und 73% [15].

Das Hyper-CVAD Regime weist eine relevante Therapie assoziierte Toxizität auf, so dass es häufig zu Therapieabbrüchen kommt [14, 15]. Ein modifiziertes (Dosis reduziertes) R-Hyper-CVAD Behandlungsprotokoll mit dem zusätzlichen Einsatz von Bortezomib zeigte ein progressionsfreies Überleben und ein Gesamtüberleben nach 3 Jahren von 63% und 86% [16].

Eine weitere randomisierte Studie verglich 3x R-CHOP und 3x R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin) gefolgt von einer high-dose Cytarabine enthaltenden myeloablativen Radiochemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) mit einem Kontrollarm mit 6x R-CHOP gefolgt von einer myeloablativen Radiochemotherapie [17]. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 27 Monaten war die Zeit bis zum Therapieversagen im Cytarabin-Studienarm signifikant verbessert (Median noch nicht erreicht versus 49 Monate im Kontrollarm) [17]. Somit ist eine Cytarabin-haltige Induktionstherapie als aktueller Therapiestandard zu betrachten bei fiten Patienten, bei welchen eine autologe Stammzelltransplantation geplant ist.

### Konsolidierungstherapie

Eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann die Remission verlängern, während diese therapeuti-

sche Option in zweiter Remission weniger wirksam scheint [18]. In einer randomisierten Studie wurden 122 Patienten unter 65 Jahren mit fortgeschrittenem MCL nach CHOP ähnlicher Induktionstherapie entweder einer autologen Stammzelltransplantation oder einer Erhaltungstherapie mit Interferon-alpha zugeteilt. Dabei war das progressionsfreie Überleben nach autologer Stammzelltransplantation mit 39 Monaten signifikant länger als unter der Erhaltungstherapie (17 Monate), obwohl im Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte (86% versus 82%) [19]. Eine weitere monozentrische retrospektive Studie wies nach, dass der MIPI bei Diagnosestellung der wichtigste prädiktive Faktor für das Überleben nach autologer Stammzelltransplantation darstellt. Eine weitere Intensivierung der Induktionstherapie vor autologer Transplantation war jedoch nicht mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert [20].

Die Rolle einer konsolidierenden Radioimmunochemotherapie mit Ibritumomab tiuxetan (Zevalin), einem an Yttrium-90 (90Y) gekoppelten CD20-Antikörper, ist bisher noch nicht integrativer Bestandteil der Therapie und im Gegensatz zum follikulären Lymphom nicht zugelassen. Es liegen vielversprechende Daten vor, die jedoch noch prospektiv geprüft werden müssen [21].

### Erhaltungstherapie

Eine am ASH 2011 vorgestellte randomisierte Phase-III Studie verglich eine Erhaltung mit Rituximab mit einer Behandlung mit Interferon-alpha bei älteren Patienten mit nicht vorbehandeltem MCL, welche in der Induktionsphase entweder nach R-CHOP oder nach R-FC behandelt wurden [22]. Nebst der Überlegenheit von R-CHOP bezüglich Gesamtansprechen und Gesamtüberleben, verdoppelte die Rituximab-Erhaltung die Remissionsdauer eindrücklich im Vergleich zu Interferon-alpha (nach 4 Jahren 57% vs 26% in Remission). Die Rituximab-Erhaltung führte im R-CHOP Arm auch zu einem signifikant erhöhten Gesamtüberleben nach 4 Jahren (87% vs 57% im Interferon-Arm). Demgegenüber ist der Stellenwert der Rituximab-Erhaltung nach einer autologen Stammzelltransplantation aktuell noch unklar.

### Rezidivtherapie

Unter Berücksichtigung von Alter, Vortherapien, Allgemeinzustand und Komorbiditäten stehen unterschiedliche therapeutische Optionen zur Verfügung. Bei jungen Patienten können intensive Protokolle wie R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid), R-DHAP oder Hyper-CVAD herangezogen werden zur Salvagetherapie, wobei anschliessend eine allogene Stammzelltransplantation evaluiert werden kann. Bei einer allogenen Stammzelltransplantation wird der Benefit einer möglichen Langzeitremission mit der relevanten peritransplantären Mortalität und der Graft versus Host Entwicklung mit Verlust an Lebensqualität erkaufte. Das 3-Jahres Gesamtüberleben liegt etwa bei 50%. Randomisierte Studien zum Stellenwert der allogenen Transplantation in 2. Remission existieren nicht.

Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit relevanten Komorbiditäten sollte eine weniger intensive Strategie angestrebt werden, wie etwa eine Kombinationstherapie mit Rituximab und Bendamustin. Der Einsatz von Rituximab und Bendamustin resultierte in Gesamtansprechraten von 75% bis 92%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 19 bzw. 21 Monate [23, 24]. Die Hinzugabe von Bortezomib ist eine vielversprechende Option [25].

Eine grosse Phase II Studie, die eine Monotherapie mit Bortezomib untersuchte, zeigte ein Gesamtansprechen von 33% mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 9 Monaten [26]. Die Zugabe von Rituximab und Dexamethason konnte in einer kleinen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% zeigen, mit einem medianen progressionsfreien und Gesamtüberleben von 12 bzw. 38 Monaten [27].

Die Therapie mit Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (R-FCM) bei Patienten mit therapierefraktärem oder rezidivierendem MCL nach autologer Stammzelltransplantation zeigte ein Gesamtansprechen von 58%, bzw. eine komplette Remission in 29%. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8 Monate, während das mediane Gesamtüberleben nicht erreicht wurde [28].

Mehrere Phase-II Studien berichteten über eine Wirksamkeit einer Monotherapie mit Lenalidomid beim rezidivierenden MCL mit einem Gesamtansprechen zwischen 42 und 53% [29, 30]. In der aktuellen Studie von Witzig et al. betrug das mediane progressionsfreie Überleben 5,7 Monate [30].

Eine nicht randomisierte Studie untersuchte weiter eine Monotherapie mit Cladribine bei Patienten mit rezidivierendem MCL. Das Gesamtansprechen war 46% mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 5.4 Monaten und einem 2-Jahres Gesamtüberleben von 36 Monaten [31]. Auch eine Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus zeigt ein ermutigendes progressionsfreies Überleben [32]. Eine Kombination mit Rituximab scheint eine additive Wirksamkeit zu haben [33]. In Phase I und II Studien zeigten weiter die sog. small molecules (BTK-, PI3K-Inhibitoren) ermutigende Remissionsraten [34].

---

**Dr. med. Martin D. Berger**  
**Prof. Dr. med. Thomas Pabst**

Universitätsklinik für Medizinische Onkologie  
Inselspital, 3010 Bern  
martin.berger@insel.ch  
thomas.pabst@insel.ch

---

**+ weitere Literatur**

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Take-Home Message

- ◆ Die MCL stellen eine heterogene Gruppe dar mit unterschiedlichem klinischem Verlauf. Daher sollte zur Abschätzung des Risikoprofils der MIPI Score unter Berücksichtigung des Proliferationsmarkers Ki-67 (MIPIb) und des histologischen Typs (klassische vs. blastoide Variante) herangezogen werden
- ◆ Selbst dosisintensive Induktionstherapien mit konsolidierender autologer Transplantation ermöglichen keinen kurativen Therapieansatz. Die allogene Stammzelltransplantation bietet mögliche Langzeitremission, welche jedoch angesichts der relevanten peritransplantären Morbidität und Mortalität nur bei jüngeren Patienten mit refraktärer Erkrankung oder im 1. Rezidiv durchgeführt werden sollte
- ◆ Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab gilt als Standard
- ◆ Jüngere Patienten (<65 Jahre) profitieren von einer cytarabinhaltigen Induktionstherapie (R-CHOP/R-DHAP, R-HyperCVAD)
- ◆ Bei älteren Patienten (>65 Jahre) ist eine Therapie mit Rituximab und Bendamustin eine effektive, wenig toxische Alternative zu R-CHOP
- ◆ Bei älteren Patienten zeigt eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach konventioneller Chemotherapie mit R-CHOP einen bedeutsamen Überlebensvorteil
- ◆ Zur Behandlung des rezidivierenden MCL stehen verschiedene Optionen wie Lenalidomid, Bortezomib und Temozolimum zur Verfügung. Auch zeigen die sog. small molecules (BTK-, PI3K-Inhibitoren) in Phase I und II Studien ermutigende Remissionsraten

### Message à retenir

- ◆ Les lymphomes à cellules de manteau sont un groupe hétérogène avec différents cours cliniques. Par conséquent, pour évaluer le profil de risque, la consultation du MPI Score, tout en tenant compte du marqueur de prolifération Ki67 (MIPIb) et du type histologique (classique vs blastoïde)
- ◆ Même un traitement d'induction à dose-intensive avec autogreffe est recommandée nécessaire ne permet pas d'approche thérapeutique curative. La transplantation allogénique de cellules souches offre la possibilité de rémission à long terme, qui, cependant, compte tenu de la morbidité et mortalité pertinente peritransplantaire ne devrait être effectuée que chez les jeunes patients avec une maladie réfractaire ou dans la 1<sup>ère</sup> récurrence
- ◆ La combinaison de la chimiothérapie avec le rituximab est considérée comme la norme
- ◆ Les patients plus jeunes (<65 ans) bénéficieront d'un traitement d'induction contenant de la cytarabine (R-CHOP/R-DHAP, R-HyperCVAD)
- ◆ Chez les patients âgés (>65 ans) une thérapie d'entretien avec le rituximab et le bendamustine est une alternative efficace, moins toxique que le R-CHOP
- ◆ Chez les patients âgés la thérapie d'entretien avec le rituximab après chimiothérapie classique avec R-CHOP montre un avantage en survie significatif
- ◆ Pour le traitement de la rechute du lymphome de cellules de manteau, diverses options telles que le lenalidomide, le bortézomib et le temsirolimus sont disponibles. Les molécules soi-disant petits (BTK, PI3K inhibiteur) montrent également des taux de rémission encourageants dans des études de phase I et II



**Literatur:**

1. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B, Fisher RI, Cabanillas F, Cavalli F, Nadler LM, De Vita VT, Lister TA, Armitage JO. Lymphoma classification – the gap between biology and clinical management is closing. *Blood*. 1996 Dec 1;88(11):4085-9.
2. Sant M, Allemanni C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F, HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724.
3. Meusers P, Engelhard M, Bartels H, Binder T, Fülle HH, Görk K, Gunzer U, Havemann K, Kayser W, König E, et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol*. 1989 Sep-Oct;7(5):365-80.
4. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E et al. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer* 2006 107(5):1014-1022.
5. Zucca E, Roggero E, Pinotti G, Pedrinis E, Cappella C, Venco A, Cavalli F. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 1995 Mar;6(3):257-62.
6. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, Skoetz N, Reiser M, Kober T, Schwarzer G, Herold M, Dreyling M, Hallek M, Engert A. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 2;99(9):706-14.
7. Griffiths R, Mikhael J, Gleeson M, et al. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2011;118:4808.
8. Rule S, Smith P, Johnson PW et al. The Addition of Rituximab to Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Improves Overall Survival in Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma (MCL): Results of the Randomised UK National Cancer Research Institute (NCRI) Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 118: Abstract 440*
9. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, Noy A, Hedrick E, Zelenetz A. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001 Sep-Oct;42(5):1015-22.
10. Eve HE, Seymour JF, Rule SA. Impairment of peripheral blood stem-cell mobilization in patients with mantle-cell lymphoma following primary treatment with fludarabine and cyclophosphamide +/- rituximab. *Leuk Lymphoma* 2009;50:463.
11. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line therapy of patients with advanced follicular, indolent and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2000; 114: 168.
12. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, Neise M, von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann ML, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3383-9.
13. Ruan J, Martin P, Furman RR et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:690
14. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L et al. Ten-year follow up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010;150:200.
15. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, Stelitano C, Carracciolo F, Di Renzo N, Angrilli F, Carella AM, Capodanno I, Barbolini E, Galimberti S, Federico M. 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 Feb;156(3):346-53.
16. Chang JE, Peterson C, Choi S et al. VCr-CVAD induction chemotherapy followed by maintenance rituximab in mantle cell lymphoma: a Wisconsin Oncology Network study. *Br J Haematol* 2011;155:190.
17. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP plus rituximab followed by a high dose ARA-C containing myeloablative regimen and autologous stem cell transplantation (ASCT) is superior to 6 courses CHOP plus rituximab followed by myeloablative radiochemotherapy and ASCT in mantle cell lymphoma: results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net) [abstract 110]. *Blood*. 2010;116.
18. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR et al. Outcome of autologous transplantation for mantle-cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol* 2003;120:793
19. 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; 105:2677
20. Budde LE, Guthrie KA, Till BG et al. Mantle cell lymphoma international prognostic index but not pretransplantation induction regimen predicts survival for patients with mantle-cell lymphoma receiving high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29:3023.
21. Berger MD, Hoffmann J, Moor K, Klaeser B, Pabst T, Zevalin (Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan) and BEAM conditioning chemotherapy (Z-BEAM) is superior to rituximab and BEAM (R-BEAM) prior to autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. Abstract 439, EBMT 2012, April 23th, Geneva, Switzerland
22. Kluijn-Nelemans J.C, Hoster J, Walewski, S et al. R-CHOP Versus R-FC Followed by Maintenance with Rituximab Versus Interferon-Alpha: Outcome of the First Randomized Trial for Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011; 118: 439.
23. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:4473-9.
24. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten KM, Dürk H, Rost A, Neise M, von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann ML, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3383-9.
25. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, Rich L, Blumel S, Proia NK, Liesveld J, Fisher RI, Armitage JO, Grant S, Leonard JP. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011 Mar 10;117(10):2807-12.
26. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, Epner E, Krishnan A, Leonard JP, Lonial S, Stadtmayer EA, O'Connor OA, Shi H, Boral AL, Goy A. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4867-74.
27. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, Hoffmann M, Chott A, Zielinski C, Drach J. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2011 Jul;96(7):1008-14.
28. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3064-71.
29. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 145(3):344-9.
30. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1622-7.
31. Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, Brown DW, Ansell SM, Kurtin PJ, Fonseca R, Morton RF, Veeder MH, Witzig TE. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):108-16.
32. 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;27:3822-9.
33. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2011 Apr;12(4):361-8.
34. Wang L, Martin P, Blum KA et al. The Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 Is Highly Active As Single-Agent Therapy in Previously-Treated Mantle Cell Lymphoma (MCL): Preliminary Results of a Phase II Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2011; 118: 442.