

## Linfoma Não-Hodgkin de Células do Manto: Relato de Caso

### Non-Hodgkin's lymphoma of mantle cell: Case Report

Maron El Kik<sup>1</sup>, Antônio de Pádua de Freitas<sup>2</sup>, João Tadeu Damian Souto Filho<sup>2</sup>, Aline Alves Barbosa<sup>3</sup>, Aline Maria Rios Paes da Silva<sup>4</sup>, Fernanda Alves Barbosa<sup>4</sup>, Gustavo Fernandes Ribas<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Professor de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Campos, <sup>2</sup>Médico Hematologista, <sup>3</sup>Aluna do 3º ano curso de graduação da Faculdade de Medicina de Campos, <sup>4</sup>Alunos do 6º ano curso de graduação da Faculdade de Medicina de Campos.

#### RESUMO:

**Introdução:** Os linfomas constituem um grupo de neoplasias originárias do tecido linfóide, sendo o linfoma de células do manto um subtipo de Linfoma não-Hodgkin (LNH) derivado dos linfócitos B pequenos "virgens" da zona do manto. Corresponde a 6% de todos os LNH.

**Objetivo:** Descrever um caso de linfoma não-Hodgkin de células do manto.

**Método:** Revisão de prontuário médico.

**Relato de Caso:** J.N.A, 62 anos, sexo masculino, com história de adenomegalias cervicais indolores à esquerda, seguidas pelo aparecimento de adenomegalias axilares à direita e esquerda; inguinais bilaterais; supra-claviculares e aumento indolor da bolsa escrotal. Relata sudorese noturna, acompanhada de astenia e emagrecimento. Ao exame: Linfonodos firmes, aderidos a planos profundos, de consistência elástica. Abdômen: globoso, depressível, indolor à palpação superficial e profunda, apresentando hepatoesplenomegalia. Radiografia de tórax apresentando adenomegalia mediastinal bilateral. O diagnóstico foi realizado por biopsia do linfonodo cervical: linfoma não-Hodgkin de células do manto, apresentando imunohistoquímica com CD20 e Ciclina D1 positivos. Biopsia da medula óssea ilíaca direita e à esquerda: Infiltração difusa por Linfoma não-Hodgkin de pequenas células, compatível com linfoma de células do manto,

#### SUMMARY:

**Introduction:** Lymphomas are one group of malignancies originating in lymphoid tissue and the mantle cell lymphoma is a subtype of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) derived from small "virgin" B lymphocytes of the mantle zone. It corresponds to 6% of all NHL.

**Objective:** To describe a case of non-Hodgkin's lymphoma mantle cell.

**Method:** Review of medical records.

**Case Report:** J.N.A, 62 years old, male, with a history of painless left cervical lymphadenopathy, followed by the appearance of right and left axillary, bilateral inguinal and supraclavicular lymphadenopathies, and painless enlargement of the scrotum. He reported night sweats, followed by asthenia and weight loss. On examination: firm lymph nodes adhered to deep planes, elastic consistency. Abdomen: distended, depressing, painless to superficial and deep palpation, presenting hepatosplenomegaly. Chest radiograph presenting bilateral mediastinal lymphadenopathy. The diagnosis was made by cervical lymph node biopsy: non-Hodgkin's lymphoma of mantle cell, showing immunohistochemistry with positive CD20 and Cyclin D1. Iliac bone marrow biopsy on the right and left: diffuse infiltration by non-Hodgkin's small cells, consistent with mantle cell lymphoma, representing 90% of the total cellularity. It was

Autor para correspondência: Enrique Medina-Acosta, Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular (NUDIM), sede Hospital Escola Álvaro Alvim, Rua Barão da Lagoa Dourada 409, Prédio novo, 1º andar, Pelinca, Campos dos Goytacazes CEP 28035-010, Tel/Fax: (022) 2726 6758; E-mail: quique@uenf.br

correspondendo a 90% da celularidade total. Feito pulsoterapia com corticóide e após, início da quimioterapia com esquema CHOP. No momento em acompanhamento multidisciplinar.

**Conclusão:** Este caso retrata um linfoma agressivo, com doença disseminada (estágio IV de Ann Harbor) e índice de prognóstico (IPI) com escore elevado, indicando um pior prognóstico. Nestes casos os tratamentos têm sido insatisfatórios, sendo a remissão completa atingida por uma minoria, com sobrevida média entre 3 e 5 anos.

**Palavras-chave:** Linfoma, Linfoma não-Hodking, neoplasia, células do manto.

accomplished steroid pulse therapy and after, initiated chemotherapy with CHOP scheme. At this moment, he is in multidisciplinary follow.

**Conclusion:** This case portrays an aggressive lymphoma with disseminated disease (stage IV of Ann Harbor) and prognostic index (IPI) with high scores indicating a worse prognosis. In these cases the treatments have been unsatisfactory, with complete remission achieved by a minority, with median survival of 3 to 5 years.

**Keywords:** Lymphoma, Non-Hodgkin's Lymphoma, neoplasm, mantle cell.

## INTRODUÇÃO

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) constituem um grupo heterogêneo de neoplasias do tecido linfóide com diferentes características histológicas. São formados por populações monomorfos de células derivadas de linfócitos, ou seus precursores, sendo as diferenças entre os tipos histológicos bastante sutis. Assim sendo os LNH diferem muito na biologia, história natural e resposta ao tratamento, sendo necessário classificá-los, analisá-los individualmente objetivando maior sucesso terapêutico. Atualmente, os LNH são classificados morfológicamente segundo a classificação proposta em 2008, da Organização Mundial da Saúde (OMS) que leva em conta a morfologia, clínica, informações imunológicas e genéticas<sup>1,2,3,4</sup>.

O Linfoma de Células do Manto (LMC) é uma doença linfoproliferativa de células B maduras de caráter agressivo que corresponde a aproximadamente 6% de todos os LNH<sup>4</sup>. Trata-se de uma neoplasia com pequena chance de cura, apresentando 25% de sobrevida média em cinco anos<sup>5</sup>.

Os pacientes são, comumente, do sexo masculino, com idade média de 60 anos, apresentando sintomatologia B (febre acima de 38°,

sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos 6 meses), linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia e infiltração da medula óssea<sup>6,7</sup>. Em 70% dos casos, são diagnosticados em estágio IV de Ann Harbor<sup>7,8</sup>.

As terapias atuais para LMC são insatisfatórias. Pacientes com doença localizada podem ser tratados com a combinação de quimioterapia seguida pela radioterapia; entretanto esses pacientes são excepcionalmente raros. Para a apresentação usual com doença disseminada, os tratamentos têm sido insatisfatórios, sendo a remissão completa atingida por uma minoria. A combinação de regimes agressivos com quimioterápicos seguidos pelo transplante alogênico de medula óssea é frequentemente utilizada em pacientes jovens. Já no paciente idoso assintomático, observação seguida por quimioterapia com agente isolado pode ser a melhor conduta<sup>5</sup>.

Este artigo tem como objetivo relatar um caso raro de Linfoma não-Hodgking de Células do Manto e salientar a importância do conhecimento deste subtipo pelo seu pior prognóstico, analisando as características clínicas, imunofenotípicas e o seu tratamento.

## RELATO DO CASO

J.N.A, 62 anos, sexo masculino, negro, residente em São Francisco do Itabapoana, Rio de Janeiro. História de adenomegalias cervicais indolores à esquerda, que surgiram há 5 meses, seguidas pelo aparecimento de adenomegalias axilares à direita e esquerda, inguinais bilaterais, supra-claviculares e aumento indolor da bolsa escrotal. Relatava sudorese noturna, acompanhada de astenia há 3 meses, concomitante a perda de 15kg neste período. Evoluiu nas 2 últimas semanas com dispnéia aos mínimos esforços. Negava febre e anorexia. História Patológica Pregressa: Negava Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial Sistêmica e patologias prévias. Cirurgia de catarata bilateral há 1 ano. História Fisiológica: Há 5 meses surgiu-lhe hesitação, gotejamento terminal, incontinência de urgência e jato fino. Negava disúria e alterações gastro-intestinais. História Social: Negava tabagismo. Etilista social. História Familiar: Pais falecidos por cardiopatias, relacionadas a HAS. Terceiro filho de uma prole de quatro, irmãos hígidos. Sem antecedentes de diabetes mellitus. Ao exame: paciente encontrava-se em regular estado geral, bem orientado no tempo e no espaço, hidratado, hipocorado +/-, anictérico, acianótico, afebril, eupneico. Linfonodos firmes, aderidos a planos profundos, de consistência elástica. Aparelho Cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos sem sopros. Pressão arterial: 120 x 80mmHg, frequência cardíaca: 102 batimentos por minuto. Aparelho Respiratório: murmúrio vesicular positivo bilateralmente sem ruídos adventícios, frequência respiratória: 24 incursões respiratórias por minuto. Abdômen: globoso, depressível, indolor à palpação superficial e profunda, baço palpável a 5 cm do rebordo costal esquerdo e fígado a 3 cm do rebordo costal direito, com borda lisa. Membros Inferiores: pulsos presentes, sem edemas, panturrilhas livres. Aumento do volume escrotal bilateral com ausência de sinais flogísticos. Exames laboratoriais: Hemácias: 3.530.000/mm<sup>3</sup>, Hemoglobina: 9,7g%, Hematócrito: 29,7%, Leucócitos: 5.900mm<sup>3</sup>; Segmentados: 30%; Linfócitos: 45%; Monócitos: 04%, Plaquetas: 84.000/mm<sup>3</sup>, Glicose: 70mg/dL, Uréia: 59mg/dL, Creatinina: 1,3mg/dL, Na: 136mEq/L, K:

4,0mEq/L, HDL: 40mg/dL, LDL: 48mg/dL, Triglicerídeos: 84mg/dL, EAS: 5 piócitos/campo, Coprocultura negativa. Radiografia de tórax apresentando adenomegalia mediastinal bilateral. Biopsia do linfonodo cervical: linfoma não-Hodgkin de Células do Manto. Imunohistoquímica: CD20 e Ciclina D1 positivos. Biopsia da medula óssea ilíaca à direita e à esquerda: Infiltração difusa por Linfoma não-Hodgkin de pequenas células, compatível com Linfoma do Manto, correspondendo a 90% da celularidade total.

O paciente recebeu pulsoterapia com dexametasona 10mg, sendo posteriormente iniciada quimioterapia com esquema CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina e prednisona) a cada 21 dias em regime ambulatorial. Dois meses após o início da quimioterapia foi reinternado, com o diagnóstico de neutropenia febril e anemia, sendo introduzido ceftazidime 1g de 8/8h e submetido a hemotransfusão de quatro concentrados de hemácias. O paciente referiu perda de aproximadamente quarenta quilos desde o diagnóstico. No momento encontra-se aguardando o quinto ciclo de quimioterapia em sua residência.

## DISCUSSÃO

Os linfomas não-Hodgkin (LNHs) constituem grupo heterogêneo de neoplasias originadas de linfócitos T ou B. A sua classificação histológica é complexa, sendo utilizados vários sistemas para este fim. O LCM está entre as neoplasias linfóides de células B maduras, de acordo com a Classificação da OMS atualizada em 2008<sup>1,2,9</sup>.

## SINTOMATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O LCM se apresenta com maior frequência nos estágios III-IV do Estadiamento Ann Harbor (**Tabela 1**). O quadro clínico é caracterizado por linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia, acometimento da medula óssea e leucemização (linfócitos neoplásicos no sangue periférico). O anel de Waldeyer (amígdalas palatinas, faríngeas, linguais e adenóides) e o trato gastrointestinal também podem ser acometidos<sup>10,11</sup>. A presença de Sintomas B (febre

acima de 38°, sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos 6 meses), possuem valor prognóstico e podem ser explicados pela liberação de mediadores inflamatórios como a IL-1 e TNF-alfa pelas células neoplásicas e pela resposta à neoplasia

do sistema imunológico do paciente<sup>12</sup>. No caso em questão, o paciente apresentava além de adenomegalias, hepatoesplenomegalia, infiltração da medula óssea e sintomas B (sudorese noturna e perda ponderal).

**Tabela 1 - Estadiamento de Ann-Harbor, modificado por Costwald.**

<b>Estágio</b>	<b>Descrição</b>
<b>Estágio I</b>	Acometimento de uma única cadeia linfonodal ou estrutura linfóide (ex. baço, timo).
<b>Estágio II</b>	Acometimento de duas ou mais cadeias linfonodais no mesmo lado do diafragma.
<b>Estágio III</b>	Acometimento de cadeias linfonodais ou estruturas linfóides em ambos os lados do diafragma – III1: Andar superior do abdome (celíacos, portais, hilo esplênico) – III2: Andar inferior do abdome (para-aórticos, ilíacos, mesentérico).
<b>Estágio IV</b>	Acometimento extranodal (ex. fígado, medula óssea) não decorrente de extensão direta de um sítio linfonodal conhecido. O baço não está incluído, por ser considerado uma estrutura linfóide.
<b>Sufixos</b>	<p><b>A:</b> Sem sintomas B (IA, IIA, IIIA, IVA).</p> <p><b>B:</b> Com sintomas B (IB, IIB, IIIB, IVB) – Febre, perda de peso &gt; 10% e sudorese noturna</p> <p><b>E:</b> Acometimento de um único sítio extranodal, contíguo a uma cadeia linfonodal conhecida (ex. IIE – acometimento cervical, mediastinal e pulmonar contíguo).</p> <p><b>S:</b> Acometimento do baço.</p> <p><b>X:</b> Presença de grande massa (&gt;30% do mediastino ou maior que 10 cm de diâmetro máximo).</p>

O diagnóstico definitivo é, geralmente, estabelecido através de exame histopatológico e imunohistoquímico<sup>13</sup>. Este último é utilizado para detectar imunoglobulinas na superfície dos linfócitos e determinar se uma população celular é policlonal ou monoclonal. O exame histopatológico e a imunofenotipagem das biópsias realizadas apontaram para o diagnóstico de Linfoma não-Hodgkin de células da zona do manto (zona intermediária). A aparência citológica clássica do LCM é de uma proliferação monomórfica de células linfóides de pequeno e médio tamanho com núcleo de contorno irregular e nucléolo pouco visível. Quatro variantes do LCM podem ser reconhecidas, incluindo as variantes de pequenas células, de zona marginal, blastóide e a variante pleomórfica. As variantes blastóide e pleomórfica são associadas a pior prognóstico<sup>10,13</sup>.

A Imunofenotipagem do LCM é semelhante a dos linfócitos B maduros (CD10-, CD19+, CD20+,

CD22+, CD43+,CD79a+) com co-expressão de antígenos de células T CD5. Em contraste com a leucemia linfocítica crônica, suas células são usualmente CD23 negativo. Devido ao amplo espectro histológico e citológico, a detecção da superexpressão da característica ciclina D1 através da imunohistoquímica ou a detecção da translocação t (11;14) (q13;q32) através da técnica FISH (fluorescence in situ hybridization) é essencial para a confirmação diagnóstica<sup>14</sup>. O paciente do relato apresentava CD20 e ciclina D1 positivos à imunohistoquímica.

### PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

O Prognóstico dos LNH depende do tipo histológico, sendo alguns fatores comprovadamente de mau prognóstico organizados em um índice denominado IPI (International Prognostic Index)<sup>15,16</sup>. São eles: (**Tabela 2**)

**Tabela 2 . Itens de mau prognóstico para os Linfoma não-Hodgkin.**

Itens
Idade > 60 anos.
LDH elevada
Estágio de Ann Harbor III ou IV
Doença extranodal em mais de uma localização
Performance status >2

O Performance Status estima o estado geral do paciente oncológico através de uma pontuação<sup>15,16</sup>. Observe a **Tabela 3** abaixo:

**Tabela 3 . Performance Status.**

Pontuação	Clínica
0	Paciente assintomático.
1	Paciente sintomático em ambulatorio.
2	Sintomático com até 50% do tempo acamado.
3	Sintomático com mais de 50% do tempo acamado.
4	Acamado o tempo todo.

O escore IPI considera 1 ponto para cada item de mau prognóstico que o paciente apresenta, somando-os em seguida para estimar a sobrevida média em cinco anos conforme nos

mostra a **Tabela 4**. No caso relatado o paciente encontra-se pelo menos em escore 4 do IPI não sendo preciso sua pontuação pois o LDH não foi dosado na sua admissão hospitalar.

**Tabela 4 . International Prognostic Index (IPI).**

Pontuação	Clínica
Risco (escore)	<b>Sobrevida média em 5 anos</b>
Risco baixo (0-1)	73%
Risco intermediário baixo (2)	51%
Risco intermediário alto (3)	43%
Risco alto (4-5)	26%

Recentemente foi descrito o IPI específico para o LCM, chamado MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), que utiliza a idade, performance status, LDH e

contagem de leucócitos demonstrando a capacidade de separar pacientes com LCM em três grupos com diferentes significados prognósticos (**Tabela 5**)<sup>15</sup>.

**Tabela 5 . Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI).**

Pontos	Idade	ECOG	LDH	Leucócitos, 10 <sup>9</sup> /L
0	<50	0-1	<0,67	<6,700
1	50-59	-	0,67-0,99	6,700-9,999
2	60-69	2-4	1,000-1,49	10,000-14,999
3	≥70	-	≥1,5000	≥15000

De acordo com a tabela a soma dos pontos se correlaciona com os seguintes grupos de risco:

- Baixo risco (0-3 pontos): sobrevida mediana ainda não estabelecida.
- Risco intermediário (4-5 pontos): sobrevida mediana de 51 meses
- Alto Risco (6-11 pontos): sobrevida mediana de 29 meses

No caso em questão, o paciente encontra-se entre o risco intermediário e alto pelo MIPI, pois a ausência de LDH admissional também impediu uma melhor precisão do seu escore.

Durante anos, o tratamento padrão para pacientes com LCM consistia na poliquimioterapia baseada em regimes compostos usualmente com Adriamicina sendo o esquema CHOP (ciclofosfamida,



adriamicina, vincristina e prednisona) o regime mais utilizado. Mais recentemente, a estratégia de tratamento do LCM foi modificada pela introdução da imunoterapia e por novos fármacos que atuam como alvo nos mecanismos moleculares da doença<sup>17,18</sup>. A combinação de regimes quimioterápicos como CHOP, hyperCVAD (Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona, Citarabina e Metotrexate) ou FCM (fludarabina, ciclofosfamida, mitoxantrone) com Rituximab, um anticorpo anti-CD20 monoclonal quimérico com eficácia limitada isoladamente, pode produzir uma expressiva resposta global acima de 80-95% e uma remissão completa entre 30-87% em pacientes sem tratamento prévio. Regimes intensos, incluindo transplante autólogo e alogênico de medula óssea apresentam melhores respostas na sobrevida, mas como a maioria dos pacientes são diagnosticados em idade avançada, tais tratamentos estão limitados a uma minoria dos pacientes<sup>4,19,20,21</sup>.

## CONCLUSÃO

Este caso retrata um linfoma agressivo que apresenta um dos piores prognósticos dentre os linfomas não-Hodgkin, normalmente com sobrevida média entre 3-5 anos. Trata-se de um caso típico, acometendo um paciente com mais de 60 anos, com presença de sintomas B e diagnosticado em estágio avançado (Ann Harbor IV). A determinação dos índices prognósticos (IPI e MIPI) permitiram a estratificação pela gravidade do risco de mortalidade.

Apesar da disponibilidade de avançados métodos diagnósticos complementares como a imunofenotipagem e a análise genética molecular, o linfoma representa, para clínicos e patologistas um desafio quanto ao diagnóstico e ao prognóstico. No entanto, os recentes avanços na compreensão da biologia do LCM nos oferece perspectivas futuras quanto a inovadoras estratégias terapêuticas que promovam um aumento na sobrevida destes pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Hoffman R. Hematology: Basic principles and practice. 5ª Ed. New York: Churchill Livingstone; 2008.
2. Greer JP, Foerster J, Rodgers, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 12ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November. Mod Pathol; 2000. p.193-207.
4. Dobbin JÁ, Najaman HL, Gadelha MIP. Tratamento de linfoma do manto com Rituximab. Revista Brasileira de Cancerologia, Rio de Janeiro 2002; 48(2): 257-262.
5. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17ª ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2008.
6. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. RCHOP and RDHAP followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): final results of a phase II study from the GELA [abstract]. Blood 2008; 112:581.
7. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphomas. Cancer 2003; 97: 586-92.
8. Campos LC, de Andrade DAP. Linfoma não-Hodgkin de células do manto: relato de caso. Rev. Med. Minas Gerais 2009; 19(2): 177-179.
9. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al. Wintrobe's clinical hematology. 11a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008.
11. Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. Br J Haematol 2008;142:149-65.
12. Cecym KZ, Oliveira JSR, Alves AC, et al. Prognostic factors in non-Hodgkin lymphomas. Sao Paulo Med J/Rev Paul Med 2000; 118(1): 7-12.

13. Bertoni F, Ponzoni M. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 1747-1753.
14. Dreyling M, Hiddemann W. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *American Society of Hematology* 2009. p. 542-551.
15. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558-65.
16. Hartmann E, Fernandez V, Moreno V, et al. Five-gene model to predict survival in mantle cell lymphoma using frozen or formalin-fixed, paraffinembedded tissue. *J Clin Oncol* 2008; 26:4966-72.
17. Brody J, Advani R. Treatment of mantle cell lymphoma: current approach and future directions. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006; 58: 257-265.
18. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 750-762.
19. 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; 104: 3064-3071.
20. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1984-1992.
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. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 7013-7023.