

Manttelisolulymfooman hoitosuositus

1. TIIVISTELMÄ.....	2
2. MANTTELISOLULYMFOOMAN DIAGNOSTISET KRITTEERIT.....	2
3. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSTUTKIMUKSET.....	5
4. MANTTELISOLULYMFOOMAN ENNUSTETEKIJÄT	5
5. HOITO	6
Indolentin tautimuodon hoito	6
Ensilinjan hoito	7
Uusiutuneen taudin hoito	7
6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI.....	9
7. SEURANTA.....	9
REFERENSSIT	10

1. TIIVISTELMÄ

Manttelisolulymfooma on harvinainen follikkelialkuinen B-solulymfooma, jonka taudinkulku on yleensä aggressiivinen. Vuonna 2021 75 miestä ja 21 naista sairastui manttelisolulymfoomaan Suomessa. Sairastuneista $\frac{3}{4}$ on miehiä keskimääräisen sairastumisiän ollessa 68 vuotta (1). Diagnostiikan kulmakivi on edustava histologinen tuorenäyte. Levinneisyystutkimuksina käytetään kaulan ja vartalon TT-tutkimusta sekä luuydinnäytteitä. Valtaosalla potilaista tauti on diagnoosivaiheessa levinnyt (stage III-IV) ja hoidon aloitus on tarpeellista. Tämänhetkiset hoitosuositukset pohjautuvat rituksimabia sisältävään immunokemoterapiaan ja siirtokuntoisilla potilailla konsolidaationa annettavaan korkea-annossolunsalpaahoitoon omien kantasolujen palautuksen turvin. Nykytiedon mukaan hoito ei ole kuratiivista vaan tauti yleensä uusii väistämättä, mutta pitkät, jopa yli 10 vuotta kestävät remissiot nykyhoidoin ovat mahdollisia. Taudin luonteen ja harvinaisuuden vuoksi potilaat tulisi hoitaa mahdollisuuksien mukaan kliinisten lääketutkimusten puitteissa.

2. MANTTELISOLULYMFOOMAN DIAGNOSTISET KRITERIT

Lymfoomadiagnostiikka perustuu yleisesti edustavaan, histologiseen tuorenäytteeseen. Kokonainen imusolmuke on suositeltavin, mutta mikäli imusolmukebiopsia ei ole mahdollinen (vatsaontelo, rintaontelo), runsas karkeaneulabiopsiamateriaali voi korvata laajemman kudosisiopsian. GI-kanavan polypoosimaisen manttelisolulymfooman diagnoosi voidaan useimmiten tehdä edustavista ja runsaista tähyystutkimusten yhteydessä otetuista biopsioista.

Histologisesta näytteestä suositeltavat diagnostiset minimivaatimukset (2,3):

- morfologiasta arvioidaan arkkitehtuuri ja solukuva (pienisoluinen, konventionaalinen, pleomorfinen tai blastoidi)
- immunohistokemialliset värjäykset: Sykliini D1+, CD20/19+, CD5+, ja Bcl-2+. CD23 on yleensä negatiivinen tai heikosti positiivinen.
- Immunohistokemiallisesti määritetään myös proliferaatio (Ki-67/ MIB1), joka ilmoitetaan prosentteina

Tyypillisissä tapauksissa minimivaatimukset saattavat riittää täsmälliseen diagnoosiin. On kuitenkin huomioitava, että sykliini D1 voi ilmentyä myös esim. diffuusissa suurisoluisessa B-solulymfoomassa, plasmasolukasvaimissa sekä karvasoluleukemiassa. Osa manttelisolulymfoomista on sykliini D1 tai CD5 negatiivisia. CD10 ja Bcl-6 ovat yleensä negatiiviset, mutta blastoidissa ja pleomorfisessa variantissa voi olla joskus CD10 tai Bcl-6-positiivisuutta. Pienisoluisen variantti voi olla CD200+ (2,3).

Mahdolliset lisätutkimukset (2,3):

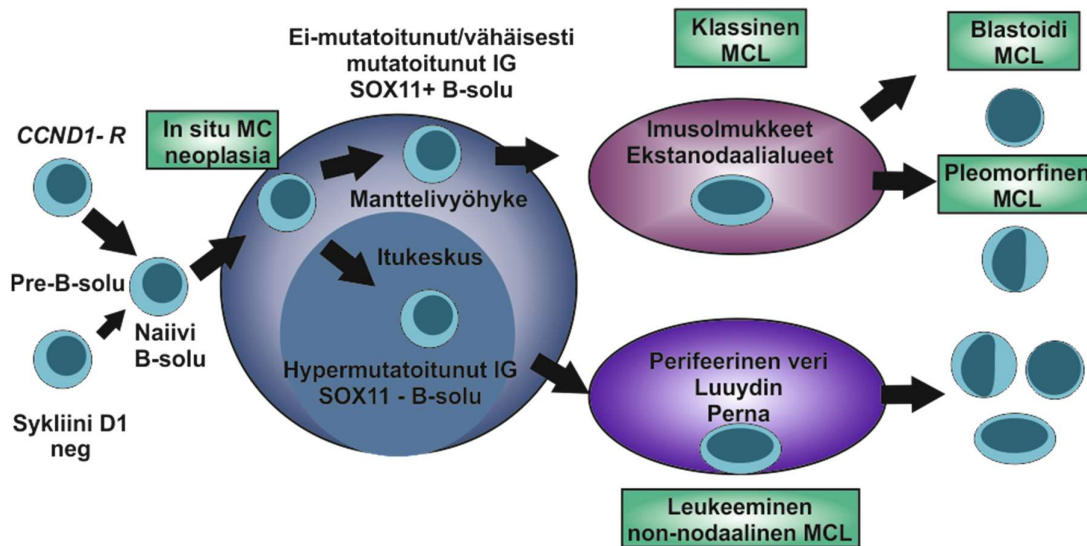
- virtausytometria
- 11;14-translokaation osoittaminen (yleensä FISH/CISH menetelmällä), mikäli morfologia tai immunofenotyyppi ei ole tyypillinen
- immunohistokemiallinen SOX11-värjäys, joka tehdään ainakin silloin, kun immunoprofiili on

epätyypillinen tai sykliini D1 jää negatiiviseksi. SOX11 on useimmiten positiivinen myös niissä harvoissa manttelisolulymfooman muodoissa, joissa ei ole todettavissa tyypillistä translokaatiota, vaan taustalla voi olla esim. CCND2 uudelleenjärjestymä.

Leukeemisen, indolentin tautimuodon kohdalla diagnoosi pohjautuu luuydinnäytteeseen, josta määritetään sykliini D1-proteiinin yliekspressio ja immunofenotyyppi (yleensä SOX11-), tarvittaessa t(11;14) translokaatio (2,3).

Alatyypit

Yli 95 % tapauksista on manttelisolulymfoomalle tunnusomainen kromosomimuutos t(11;14)(q13;q32), joka johtaa solusykliä säätelevän sykliini D1 proteiinin poikkeavaan ilmentymään ja kasvuetuun. Manttelisolulymfooma voidaan jakaa biologisesti kolmeen eri alatyyppiin, joiden patofysiologia ja kliininen taudinkuva poikkeavat toisistaan (kuva 1). Toistaiseksi eri alatyyppien hoidot eivät eroa toisistaan, mikäli tähdätään pitkään remissioon. Jatkossa spesifisten solusignalointiin vaikuttavien lääkkeiden mukaantulo mahdollisesti ensilinjaan voi muuttaa hoitokäytäntöjä.



Kuva 1. Manttelisolulymfooman alatyyppien patogeneesi. CCND1 = sykliini D1 -geeni, IG = immunoglobuliini, MC = manttelisolu, MCL = manttelisolulymfooma

Ns. klassinen tautimuoto (2,3):

- klassinen morfologia; pieni-keskikoinen solu, jossa epäsäännöllinen tuma ja monomorfinen solukuva
- IGHV ei ole mutatoitunut tai on hyvin vähäisesti mutatoitunut
- SOX11+
- erotusdg: B-soluinen pienilymfosyyttinen lymfooma (SLL/CLL), marginaalivyöhykkeen lymfooma, follikulaarinen lymfooma
- affisioi imusolmukkeita ja ekstranodaalialueita kuten luuydintä ja GI-kanavaa
- taudin eteneminen biologisesti voi johtaa blastoidin /pleomorfisen variantin kehittymiseen, tarvittaessa otetaan biopsia asian selvittämiseksi
- osa normaalivarianteistakin voi käyttäytyä indolentisti, näissä taudeissa yleensä matala Ki-67 ($\leq 10\%$) (3)

Ei-nodaalinen, leukeeminen tautimuoto (2-4):

- IGHV on mutatoitunut, usein ns. pienisoluinen morfologia, SOX11-
- Ki-67 < 30%
- affisioi luuydintä ja mahdollisesti pernaa, harvoin imusolmukkeita
- erotusdg: B-soluinen pienilymfosyyttinen lymfooma (SLL/CLL), pernan lymfoomat ja karvasoluleukemia
- indolentti taudinmuoto, kliininen taudinkuva tärkeä diagnosoitaessa
- hyvä ennuste (5)
- mahdolliset sekundaariset geneettiset virheet kuten TP53 mutaatiot voivat johtaa erittäin aggressiiviseen tautimuotoon
- harvinainen mutta eräässä tutkimuksessa jopa 17-31% kaikista manttelisolulymfoomista (4)

Pleomorfinen muoto (2):

- harvinainen, aggressiivinen
- kookkaat solut ja pleomorfinen solukuva
- erotusdg: suurisoluinen lymfooma

Blastoidi tautimuoto (2,3):

- mm.TP53-geenin mutaatiot

- esiintyvyys vaihtelee eri tutkimuksissa 9-25 % kaikista manttelisolulymfoomista (4)
- aggressiivinen tautimuoto (itsenäinen prognostinen tekijä suhteessa MIPI:n muttei Ki-67-arvoon)
- erotusdg: lymfoblastilymfooma ja high grade B-solulymfooma
- poikkeuksena; mikäli ei splenomegaliaa, anemiaa, normaali seerumin kevytketju, Cyclin D1 negat., ennuste on parempi
- CNS affiision riski

3. LABORATORIO - JA LEVINNEISYYSTUTKIMUKSET

Manttelisolulymfooma on lähes aina laajalle levinnyt jo diagnoosivaiheessa. Ekstranodaaliset manifestaatiot ovat tavallisia (luuydin, suolisto). Keskushermostoaffisio on harvinainen, mutta sen riskiä lisäävät korkea proliferaatioaktiiviteetti, korkea LDH ja blastoidi histologia (3, 5). Hoitovasteen arviointi ja mahdollisesti todetun paikallisen taudin hoidon suunnittelu vaatii huolelliset levinneisysselvittelyt. Alla olevat tutkimukset ovat suositeltavia tehdä ennen lopullista hoitopäätöstä;

- vartalon ja kaulan TT
- luuydinnäytteet: biopsia, aspiraatin virtausytometria (ja tarvittaessa morfologia) intensiivihoidon ohjautuvilta potilaita
- rajoittuneissa taudeissa (stage I/II) mikäli suunnitellaan paikallista hoitoa, tehdään myös FDG-PET ja GI-kanavan skopiat varmistamaan taudin paikallista luonnetta, sillä valtaosalla potilaista on GI-alueen affisio
- likvornäytteet (sytologia, blastit ja virtausytometria) ja pään MRI CNS-oireisilta

Täydellinen metabolinen hoitovaste PET-TT:ssä on hyvän ennusteen merkki.

4. MANTTELISOLULYMFooman ENNUSTETEKIJÄT

Manttelisolulymfooman ennustetta voidaan arvioida MIPI- eli Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index-pisteytyksen avulla, joka ottaa huomioon kliinisiä muuttujia (6). Tähän kliinisen ennustemalliin on olemassa laskukaava http://www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php ja sen karkea malli on esitetty taulukossa 1.

Merkittävin biologinen riskitekijä on korkea (yli 30%) proliferaatiomarkkeriaktiiviteetti (MIB/Ki-67) (5,7). Se voidaan yhdistää MIPI-riskipisteytykseen, jolloin saadaan myös biologisen riskin huomioon ottava pisteytys (7). Toistaiseksi nämä riskipisteytykset eivät vaikuta hoidon valintaan. Biologisia riskitekijöitä ovat myös esimerkiksi TP53 geenin mutaatiot ja deleetiitit sekä NOTCH1/2 geenien mutaatiot, mutta nämä eivät vielä ole kliinisessä käytössä. Korkea MIPI, korkea Ki-67, blastoidi tai pleomorfinen histologia ja TP53 geenimuutosten tiedetään kuitenkin korreloivan huonoon ennusteeseen (3,5,8).

Pisteet	Ikä (vuosia)	ECOG/WHO	LDH (osuus viitealueen ylärajasta)	Leuk (10E9/l)
0	<50	0-1	< 0.67	< 6.7
1	50- 59	-	0.67- 0.99	6.700- 9.9
2	60- 69	2-4	1.0- 1.49	10- 14.9
3	≥ 70	-	≥ 1.5	≥ 15 000

5. HOITO

Valtaosalla potilaita manttelisolulymfooma käyttäytyy aggressiivisesti ja hoito tulee aloittaa viiveettä. Harvinaisessa, selvästi indolentissa taudissa hoidon aloitus on tarpeen vasta taudin aiheuttaessa oireita tai taudinkulun muuttuessa aggressiivisesti eteneväksi. Hoitopäätökset suositellaan tehtäväksi moniammatillisena yhteistyönä. Ensisijaisena hoitona pidetään immunokemoterapiaa. Kirurginen hoito tulee kyseeseen ainoastaan tuumorin aiheuttamassa suolitukoksessa ja hallitsemattomassa GI-vuodossa. Sädehoidon merkitys korostuu palliatiivisessa hoidossa. Immunokemoterapian tavoitteena on mahdollisimman hyvä tautikontrolli sekä pitkäaikainen remissio. Taudin uusiutumukset ovat yleisiä intensiivisen primaarihoidonkin jälkeen. Intensiivihoidon ja sen jälkeisen rituksimabi-ylläpitoon on osoitettu pidentävän remissiota. Kliinisten käytäntöjen vaihdellessa ja vertailevien prospektiivisten tutkimusten puuttuessa siirtokuntoiset (<65-70) ja hyväkuntoiset potilaat tulisi ensisijaisesti hoitaa kliinisten tutkimusten puitteissa.

Indolentin tautimuodon hoito

Pienen tautimassan oireettomilla potilailla suositellaan aktiiviseurantaa (3-4, 9). Seurantamenetelmiin -ja aikatauluun vaikuttavat taudin aiheuttamat oireet, mahdolliset löydökset verenkuvassa ja kuvantamistutkimuksissa sekä se kuinka kauan tauti edeltävästi on pysynyt stabiilina. Seuranta pohjautuu kliiniseen tutkimukseen ja anamneesiin, laboratoriotutkimuksiin

tarkistetaan ainakin verenkuvaa, tulehdusarvot, tarvittaessa muita kokeita sekä kuvantaminen (kaulan ja vartalon TT). Alussa seuranta toteutetaan tiiviimmin 2-3 kk välein ja välein ja taudin seuranta-ajan pidentessä voidaan kontroleja yleensä harventaa olemaan 4-6 kk välein. Mikäli ilmaantuu hoidon tarve, suositellaan hoitoa klassisen manttelisolulymfooman mukaisesti

Ensilinjan hoito

Paikallinen tauti (stage I-II) (3)

- paikallinen, pienimassainen tauti iäkkäillä: IFRT 30-36Gy
- suurimassainen tauti tai jos huonon ennusteen tekijöitä, tulisi hoitaa kuten levinnyt tauti

Levinnyt tauti (stage III-IV) korkea-annoshoitokuntoinen potilas:

- antrasykliini- ja sytarabiinipohjainen immunokemoterapiahoito (MCL2/3) jonka jälkeen hyvän hoitovasteen saaneilla potilailla edetään intensiivihoidon (BEAM) autologisen kantasolusiirron turvin (10)
- intensiivihoidon jälkeinen rituksimabi-ylläpitohoito 2kk välein 3v ajan (aloitus 4kk sisällä) (11)

Levinnyt tauti, ei korkea-annoshoitokuntoinen potilas:

- R-bendamustiini (12)
- R-CHOP ja R-ylläpito taudin etenemiseen saakka (13)
- MCLFI-protokolla (sis.rituksimabi-ylläpitohoito) valikoiduille potilaille modifioidusti (14)

Hauraat/huonokuntoiset potilaat (3)

- kortisoni
- palliativinen sädehoito

Vaiheen 3 satunnaistetussa tutkimuksessa (TRIANGLE) selvitettiin, voidaanko intensiivihoidon jättää antamatta, jos immunokemoterapiahoitoon lisätään Brutonin tyrosiinikinaasi-inhibiittori, ibrutinibi ja sitä jatketaan ylläpitohoitona 2 vuoden ajan (27). Tässä kolmihaaraisessa (A: R-CHOP/R-DHAP x3 +ASCT vs A+I: R-CHOP+ibrutinibi/R-DHAP x3 +ASCT+ 2v ibrutinibi vs I: R-CHOP+ibrutinibi/R-DHAP x3 + 2v ibrutinibi) ns. standardihaara ei ollut kahta tutkimuksellista haaraa parempi. 3 vuoden tautivapaaelossaosuus oli 72% standardihaarassa ja 88% (A+I) sekä 86% (I) ibrutinibi-haaroissa.

Uusiutuneen taudin hoito

Taudin uusiutuessa hoidon valintaan vaikuttavat uusiutumisen aikataulu (varhainen vs myöhäinen relapsi), aiempien hoitolinjien teho ja siedettävyyden, sekä potilaan perussairaudet ja ikä. Nuorilla potilailla (<65v-) pyritään etenemään tehokkaasti induktiohoidon jälkeen hyvässä hoitovasteessa allogeeniseen kantasolusiirtoon, joka joidenkin kohdalla saattaa olla jopa kuratiivinen (3). Hoitoa mahdollisesti tarjolla olevassa lääketutkimuksessa suositellaan. Paikallisessa taudin uusiutumassa

voidaan antaa sädehoitoa. Nykyiset hoitosuositukset pohjautuvat pitkälti pieniin, faasi II tason tutkimuksiin.

Varhaisessa relapsissa (alle 12 -24 kk hoidon päättymisestä) suositellaan sellaisten lääkeaineiden käyttöä, joita potilas ei vielä ole saanut, eli toisen linjan hoito riippuu ensilinjassa käytetystä hoidosta. Rituksimabi suositellaan lisäämään hoitoon, mikäli hoidon päättymisestä on kulunut yli 6kk (3,9). Hoitovaihtoehtoja ovat R-bendamustiini, R-BAC (rituksimabi, bendamustiini, sytarabiini) (15) sekä R-CHOP yhdistettynä R-ylläpitohoitoon. Rituksimabi-ylläpito hoidon on osoitettu hyödyttävän myös relapsin hoidossa, mutta on epävarmaa, onko siitä hyötyä, mikäli potilas on saanut ensilinjassa ylläpitohoitoa (3).

Uusista, kohdennetuista lääkehoidoista Brutonin tyrosiinikinaasi-inhibiittori ibrutinibi on toistaiseksi johtanut parhaimpiin hoitovasteisiin (16-20). Ibrutinibi on rajoitetusti erityiskorvattava käytettäessä monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet vähintään kolmea hoitoa.

Lenalidomidilla on saavutettu hyviä hoitotuloksia uusiutuneessa manttelisolulymfoomassa (ORR 28-46%) ja sille on indikaatio uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon, mutta sen käyttöä rajoittava tekijä on lääkekorvattavuuden puuttuminen. Niinikään bortetsomibista (ORR 33%) ja temsirolimuusista (ORR 6-22%) on näyttöä relapsin hoidossa etenkin yhdistettynä solunsalpaajahoitoon (3).

CAR-T-soluhoido breksukabtageeni autoleuseelilla (Tecartus®) on todettu tehokkaaksi uusiutuneen manttelisolulymfooman hoidossa (ORR 93%, CR 67%). Se on tarkoitettu hyväkuntoisille (WHO 0–1) uusiutunutta tai hoitoon reagoimatonta manttelisolulymfoomaa sairastaville aikuisille, joita on hoidettu vähintään kahdella aiemmalla hoitolinjalla, joihin sisältyy hoito Brutonin tyrosiinikinaasin (BTK) estäjällä (21). CART-hoitoehdokkaat käsitellään kansallisessa CART-kokouksessa.

Huonokuntoisilla, iäkkäillä ja oireenmukaisessa hoidossa olevilla potilailla voidaan käyttää palliatiivista sädehoitoa, mikäli hoidosta saatava hyöty katsotaan mahdollisia sädehoidon akuutteja haittoja suuremmaksi.

Hoitolinja	Nuoret pt≤65v, fit	lökäs pt≥65v, fit	Un-fit iästä riippumatta
1L	Intensiivinen immunokemoterapia (R-CHOP, HD-AraC) ->ASCT ->R ylläpitohoito	Konventionaalinen immunokemoterapia R-CHOP, BR, R-BAC, R ylläpitohoito R-CHOP jälkeen	BSC R-Leukeran BR redusoituna
2L	Immunokemoterapia, R-BAC, BR Allogeeninen kantasolusiirto Tarketoidut hoidot (Ibrutinibi ^{**} , lenalidomidi [*] , temsirolimuusi, bortetsomibi [*])	Immunokemoterapia, R ylläpitohoito harkinta, tarketoidut hoidot (Ibrutinibi ^{**} , lenalidomidi [*] , temsirolimuusi, bortetsomibi [*])	Immunokemoterapia, BR BSC
3L tai enemmän	Tarketoidut hoidot; Ibrutinibi ^{**} , lenalidomidi [*] , temsirolimuusi, bortetsomibi [*] , CAR-T-hoito		-

*korvattavuus puuttuu

**korvattavuus 4L

6. HOITOVASTEEN ARVIOINTI

Saavutettua hoitovastetta arvioidaan kaulan ja vartalon TT-kuvauksen sekä luuydinnäytteiden avulla. Minimal residual disease (MRD) eli jäännöstaudin tiedetään useiden tutkimuksien mukaan korreloivan itsenäisesti taudin ennusteeseen, mutta sen käyttö on toistaiseksi tutkimuksellista (3, 22-23).

7. SEURANTA

Hoidon jälkeen seurannassa oleellisessa osassa ovat anamneesi ja kliininen tutkimus. Rutiinikuvantamisesta ei ole vahvaa tutkimusnäyttöä (3). Nuorten potilaiden kohdalla on myös huomioitava TT-tutkimuksiin liittyvä säderasitus. Seuranta toteutetaan kahden ensimmäisen vuoden aikana 3-6 kk välein, ja sen jälkeen 12 kk välein. Kokonaisseuranta-ajaksi suositellaan 3-5 vuotta. Intensiivihoidon saaneille potilaille suositellaan 3-4 kuukauden välein kontrollia hoidosta toipumisen seuraamiseksi vuoden ajan kokonaisseuranta-ajan ollessa 5 vuoden.

REFERENSSIT

1. Suomen syöpäreisteri <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022 Jul 22;36(7):1720–48.
3. Dreyling M, Campo E, Herminen O et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28: iv62-iv71, 2017.
4. Orchard J, Garand R, Davis Z, ym. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood* 2003;101:4975-81
5. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification and clinical management. *Am J Hematol.* 2017; 92: 806-813
6. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558–565.
7. 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: 1386–1394.
8. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017; 130: 1903-1910.
9. James O. Armitage and Dan L. Longo. *N Engl J Med* 2022;386:2495-506.
10. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016; 175: 410–418.
11. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 2017; 377: 1250-60.
12. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–1210.
13. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 367: 520–531.
14. Rätty R, Honkanen T, Jantunen E et al. Prolonged immunochemotherapy with rituximab, cytarabine and fludarabine added to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone and followed by rituximab maintenance in untreated elderly patients with mantle cell lymphoma: a prospective study by the Finnish Lymphoma Group. *Leukemia & Lymphoma* 2012; 53(10): 1920-1928.
15. Visco C, Chiappella A, Nassi L et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017; 4: e15–e23.

16. Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 507–516.
17. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 770–778.
18. Wang ML, Lee H, Chuang H et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 48–56.
19. Jerkeman M et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. 2018 Feb 2. doi: 10.1038/s41375-018-0023-2. [Epub ahead of print]
20. Jain P, Romeguera J, Srour SA et al. Four-year follow-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 404–411.
21. M. Wang et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382:1331-42.
22. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* 2010; 115: 3215–3223.
23. Ladetto M, Magni M, Pagliano G et al. Rituximab induces effective clearance of minimal residual disease in molecular relapses of mantle cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1270–1276