

Annika Pasanen ja Hanne Kuitunen

## Manttelisolulymfooma

Manttelisolulymfooma on harvinainen, usein aggressiivisesti käyttäytyvä B-solulähtöinen lymfooma eli imukudossyöpä, jonka keskeinen biologinen tapahtuma on sykliini D1 -proteiinin yli-ilmentymä kasvainkudoksessa. Manttelisolulymfooma on diagnoosivaiheessa usein levinnyt muun muassa imusolmukkeisiin, luuytimeen ja ruuansulatuskanavaan. Nykytiedon mukaan tautia parantavaa hoitoa ei ole, mutta CD20-vasta-ainetta ja monisolunsalpaajahoidon yhdistävän esihoidon ja potilaan omien kantasolujen turvin toteutettavan suuriannoksisen solunsalpaajahoidon eli intensiivihoidon on todettu lisäävän tauditonta elossaoloaikaa useita vuosia. Uusiutuneen manttelisolulymfooman hoitoon on viime vuosina kehitetty uusia, kohdennettuja hoitomuotoja. Koska manttelisolulymfooma on harvinainen ja siitä on siksi niukasti kolmannen vaiheen lääketutkimuksia, suositellaan potilaiden hoitamista tilanteen salliessa kliinisten lääketutkimusten puitteissa.

**M**anttelisolulymfooma on harvinainen B-solulähtöinen lymfooma, jonka taudinkulku on yleensä aggressiivinen. Vuonna 2016 siihen sairastui Suomessa 65 miestä ja 29 naista (1). Sairastuneista kolme neljännestä on miehiä, ja keskimääräinen sairastumisikä on 68 vuotta (2).

Kliiniseltä kavaltaan tauti on usein aggressiivisesti etenevä ja vaatii ripeää hoitoa. Tavallisimpia, tutkimuksiin johtavia oireita ovat suurentunut pinnallinen imusolmuke, vatsakipu tai vatsan toiminnan muutokset sekä B-oireet eli selittämätön kuumeilu, laihtuminen ja yöhikoilu. Joskus ainoana jatkotutkimukseen johtavana löydöksenä voi olla pikkuhiljaa vuosien aikana lisääntyvä veren valkosolujen määrä eli leukosytoosi. Solunsalpaajista ja CD20-vasta-aine rituksimabista koostuvalla hoidolla saavutetaan yleensä hyvä hoitovaste. Tästä huolimatta nykytiedon mukaan hoito ei kuitenkaan ole kuratiivista, vaan tauti yleensä uusiutuu väistämättä. Nykyhoitojen avulla pitkät, jopa yli kymmenen vuoden remissiot ovat tosin mahdollisia. Taudin uusiutuessa hoitovasteiden kesto yleensä lyhenee ja taudinkuva saattaa muuttua entistä aggressiivisemmäksi. Taudin luonteen ja harvinaisuuden vuoksi suositellaan potilaiden hoitamista mahdollisuuksien mukaan kliinisten lääketutkimusten puitteissa (2,3).

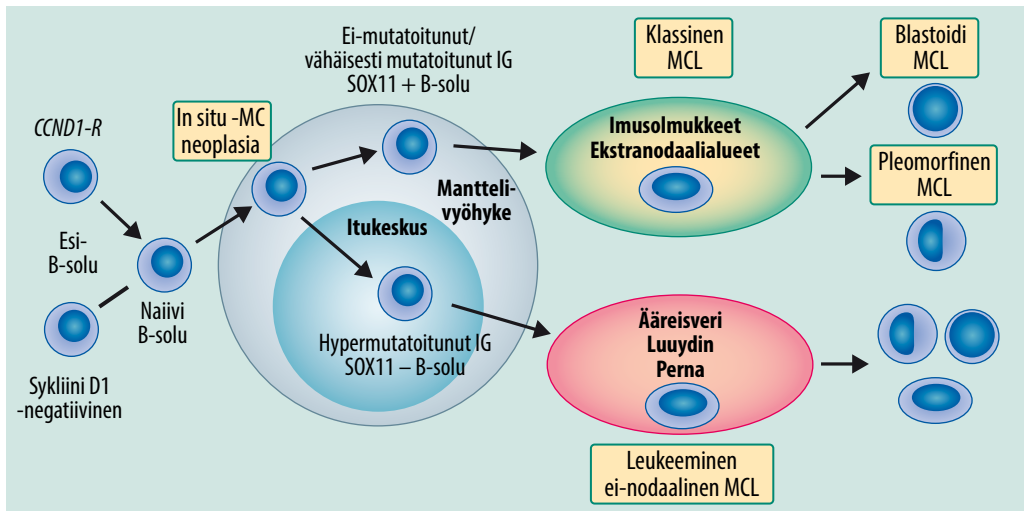
### Patogeneesi

Manttelisolulymfooma on follikkelialkuinen B-solulymfooma. Keskeinen geneettinen muutos on sykliini D1 -geenin siirtymä immunoglobuliinigeenin raskasketjun promoottorin alle, mikä johtaa sykliini D1 -proteiinin yli-ilmentymään (2,3). Tämä manttelisolulymfoomalle tunnusomainen kromosomimuutos t(11;14) todetaan yli 95 %:ssa tapauksista. Sykliini D1 on solusyklin säätelyyn osallistuva proteiini, joka osallistuu soluissa myös muun muassa geenien luennan säätelyyn sekä epigeneettiseen muokkaukseen, ja sen yli-ilmentymä johtaa solun kasvuetuun (3,4). Muita tunnettuja geneettisiä virheitä ovat muun muassa p53-kasvunrajoiteproteiinia koodaavan geenin mutaatiot ja deletiot sekä *NOTCH1/2*-geenin mutaatiot (3).

### Alatyypit

Manttelisolulymfooma voidaan jakaa biologisesti kolmeen alatyypiin, joiden patofysiologia ja kliininen käyttäytyminen poikkeavat toisistaan (**KUVA 1**) (5). Toistaiseksi hoidon valinta ei poikkea eri alatyypien osalta, mikäli sen tavoitteena on mahdollisimman pitkä remissio.

**Klassinen manttelisolulymfooma.** Klassisessa tautimuodossa immunoglobuliinin ras-



**KUVA 1.** Manttelisolulymfooman eri alatyypin patogeneesi. *CCND1* = sykliini D1 -geeni, IG = immunoglobuliini, MC = manttelsolu, MCL = manttelisolulymfooma

kasketjun vaihtelevassa osassa todetaan hyvin vähän tai ei ollenkaan mutaatioita. Näissä soluissa *SOX11*-geeni on ilmentynyt (5). *SOX11* on geenien luetaan vaikuttava proteiini, joka ilmentyy manttelisolulymfoomasoluissa mutta ei esimerkiksi normaaleissa B-soluissa tai muissa B-solulymfoomissa. Se vaikuttaa muun muassa solujen jakaantumiseen ja ohjelmoituneeseen solukuolemaan (6,7). Klassinen tautimuoto affisioi yleensä imusolmukkeita sekä ektranodaalisia kudoksia kuten luuydintä ja ruuansulatuskanavaa. Taudin biologinen eteneminen voi johtaa aggressiivisemmän blastoidin tai pleomorfisen tautimuodon kehittymiseen. Osa klassisista tautimuodoista etenee hitaasti, ja näissä tapauksissa Ki-67-proliferaatioaktiivisuus on usein alle 10 % (2,5).

**Leukeeminen, ei-nodaalinen manttelisolulymfooma** on usein rauhallisesti käyttäytyvä tauti, joka joskus todetaan sattumalöydöksenä. Tässä tautimuodossa immunoglobuliinigeenin raskasketju on usein mutatoitunut, *SOX11* on negatiivinen ja jakaantumisasiivisuus vähäistä, alle 30 %. Tauti voi kuitenkin muuntua aggressiivisemmaksi sekundaaristen geneettisten virheiden kuten *TP53*-mutaatioiden ilmaantuessa (2,5). Leukeeminen tautimuoto affisioi tyypillisesti luuydintä ja pernaa, imusolmukelöydökset ovat harvinaisia. Ennuste on yleensä hyvä, ja alkuun tautia voidaan seurata aktiivisesti ja

käynnistää hoito tarvittaessa (2,8).

**Blastoidi ja pleomorfinen manttelisolulymfooma.** Manttelisolulymfoomasta tunnetaan klassista tautimuotoa selkeästi aggressiivisemmat muodot, pleomorfinen ja blastoidi tautimuoto. Jälkimmäisessä todetaan usein *TP53*-geenin mutaatioita (2). Ennuste on yleensä huono, ja viimeaikaisten tutkimusten mukaan edes intensiivihoidon ei merkittävästi pidennä tauditonta elossaoloaikaa (9).

## Ennustetekijät

Manttelisolulymfooman ennustetta voidaan arvioida MIPI-pisteytyksellä (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), joka huomioi kliinisiä tekijöitä (10). Tämän kliinisen ennustemallin laskukaavan karkea malli esitetään **TAULUKOSSA 1** (11,12).

Merkittävin biologinen riskitekijä on Ki-67-proliferaatiomarkkeri (3,13). Se voidaan yhdistää MIPI-riskipisteytykseen, jolloin saadaan taudin jakaantumisasiiviteetin huomioiva malli (13). Toistaiseksi nämä riskipisteytykset ohjaavat hoidon valintaa vain hyvin rajallisesti, kun taudin levinneisyys ja potilaan komorbiditeetti vaikuttavat merkittävimmin hoidon valintaan. Muita biologisia riskitekijöitä ovat esimerkiksi *TP53*-geenin mutaatiot ja deleetiot sekä *NOTCH1/2*-geenin mutaatiot, mutta nämä

**TAULUKKO 1.** MIPI-riskipisteytys. Maksimipistemäärä 11. Pieni riski 0–3 pistettä, keskisuuri riski 4–5 pistettä, suuri riski 6–11 pistettä (12).

Pisteet	Ikä (v)	ECOG/WHO	LDH-pitoisuus (osuus viitealueen ylärajasta)	Leukosyyttimäärä (x 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	1,49	10 000–14 999
3	≥ 70	–	≥ 1,5	≥ 15 000

LDH = laktaattidehydrogenaasi, ECOG/WHO = suorituskykyluokka

eivät toistaiseksi ole kliinisessä käytössä. Suuren MIPI-pistemäärän, suuren Ki-67-proliferaatioindeksin, blastoidin histologian ja *TP53*-geenivirheiden tiedetään kuitenkin korreloivan huonoon ennusteeseen ja suuren Ki-67-proliferaatioindeksin, laktaattidehydrogenaasipitoisuuden sekä blastoidin histologian puolestaan riskiin todeta tautia keskushermostossa (2,3).

## Diagnosointi

Manttelisolulymfooman diagnosointi pohjautuu yleisesti edustavaan, histologiseen näytteeseen. Kokonaisen imusolmukkeen poisto tuorenäytteeksi on suositeltavin tapa edetä diagnosoinnissa, mutta mikäli se ei ole mahdollista, runsas paksuneulabiopsiamateriaali voi korvata laajemman kudosisiopsian. Histologisesta näytteestä arvioidaan solujen morfologiaa eli kudoksen rakennetta ja solukuvaa. Lisäksi tehdään immunohistokemiallisia värjäyksiä muun muassa immunoproteiinin ja jakaantumisasiivisuuden määrittämiseksi (2,14). **TAULUKOSSA 2** kuvataan manttelisolulymfooman diagnostiset vaatimukset. Tyypillisessä tilanteessa vähimmäisvaatimukset voivat riittää diagnoosin asettamiseen. On kuitenkin syytä muistaa, että esimerkiksi sykliini D1 ei ole täysin spesifinen manttelisolulymfoomalle eivätkä kaikki manttelisolulymfoomat toisaalta ole sykliini D1- tai CD5-positiivisia (15).

Leukeemisen, indolentin tautimuodon diagnoosi pohjautuu luuydinnäytteeseen, josta määritetään sykliini D1 -proteiinin yli-ilmentyminen ja immunofenotyyppi sekä tarvittaessa t(11;14)-translokaatio (2).

Manttelisolulymfooman kliiniseen taudinkuvaan kuuluu, että tauti on usein diagnoosi-

vaiheessa levinnyt jo laajalle. Ekstranodaaliset esimerkiksi suoliston ja luuytimen affisiot ovat tavallisia. Suolistoaffisioita on todettu jopa 90 %:lla potilaista (16). Vain harvan potilaan tauti on paikallinen.

Levinneisyyttä selvitetään kaulan ja vartalon tietokonetomografialla (TT) sekä ottamalla luuydinnäytteet (luuytimen aspiraatin morfologia ja virtausytometria sekä kristabiopsia histologista tutkimusta varten). Samat tutkimukset toistetaan hoitovastetta arvioitaessa. Minimaalista jäännöstautia voidaan määrittää

**TAULUKKO 2.** Manttelisolulymfooman diagnostiset minimivaatimukset sekä mahdolliset lisätutkimukset.

Diagnostiset minimivaatimukset
Morfologian arviointi
Pienisoluihin
Konventionaalinen
Pleomorfinen
Blastoidi
Immunohistokemia
Sykliini D1 +
CD20/19 +
CD5+, Bcl-2 +, CD23 – tai heikosti +
CD10, Bcl6 yleensä –
Ki-67/MIB → prosentuaalinen osuus
Mahdolliset lisätutkimukset
Virtausytometria
11;14-translokaatio → tehdään mikäli morfologia tai immunofenotyyppi ei ole tyypillinen
SOX11-värjäys → tehdään ainakin, jos sykliini D1 – tai immunofenotyyppi ei ole tyypillinen

+ = positiivinen löydös, – = negatiivinen löydös, CD20/19/5/23/10 = B-imusolujen pinnalla ilmentyvä proteiini, Bcl-2 = ohjelmoitunutta solukuolemaa estävä proteiini, Bcl-6 = transkriptiotekijä, Ki-67/MIB1 = proliferaatiomarkkeri, 11;14-translokaatio = sykliini D1 -geenin siirtymä

luuytimeistä esimerkiksi polymeerasiketjureaktion (PCR) avulla, mutta toistaiseksi toimenpide on vielä tutkimuksellinen (17,18). Niissä harvinaisissa tilanteissa, joissa taudin epäilään olevan paikallinen ja hoidoksi harkitaan paikallista sädehoitoa, suositellaan tehtäväksi fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-TT (FDG-PET-TT) sekä gastroskopia ja kolonoskopia varmentamaan taudin paikallista luonnetta. Mikäli potilaalla on oireita, jotka herättävät epäilyn taudista keskushermostossa, tehdään myös pään magneettikuvaus sekä tutkitaan aivo-selkäydinnesteen sytologia, blastit ja virtaussytometria (2,14).

## Hoito

Valtaosa manttelisolulymfoomista käyttäytyy aggressiivisesti ja edellyttää hoidon viiveetöntä aloitusta. Hoitopäätökset suositellaan tehtäväksi moniammatillisena yhteistyönä. Olennaisinta hoitopäätöksissä on hoidon tavoitteen määrittäminen: tähdätäänkö pitkään remissioon, taudinkulkua hidastavaan solunsalpaajahoitoon vai puhtaasti oireenmukaiseen hoitoon.

Manttelisolulymfooman ensisijaisena hoitona pidetään immunokemoterapiaa, jonka tavoitteena ovat mahdollisimman hyvä taudin hallinta ja pitkäaikainen remissio (KUVA 2). Taudin uusiutuminen on yleistä intensiivisen primaarihoidonkin jälkeen. Intensiivihoidon ja rituksimabiylläpito-hoidon on osoitettu pidentävän remission kestoa (2,14). Kliiniset käytännöt vaihtelevat eikä vertailevia eteneviä tutkimuksia ole, joten nuoremmat (alle 65–70-vuotiaat) ja hyväkuntoiset potilaat (WHO-luokka 0–1) tulisi ensisijaisesti hoitaa kliinisissä tutkimuksissa. Vaikka taudin kliiniset ja biologiset riskitekijät tunnetaan jo melko hyvin, hoidon valintaa ohjaavia biologisia markkereita ei toistaiseksi ole käytössä.

**Indolentisti käyttäytyvä tauti.** Ainoastaan pieni osa manttelisolulymfoomista käyttäytyy indolentien lymfoomien tavoin. Tällöin kasvu on hidasta eikä vaadi hoidon välitöntä aloittamista. Näiden potilaiden hoito on tarpeen aloittaa vasta, kun tauti aiheuttaa oireita tai muuttuu aggressiivisesti eteneväksi. Tämän potilasryhmän tunnistaminen voi olla vaikeaa, sillä tavan-

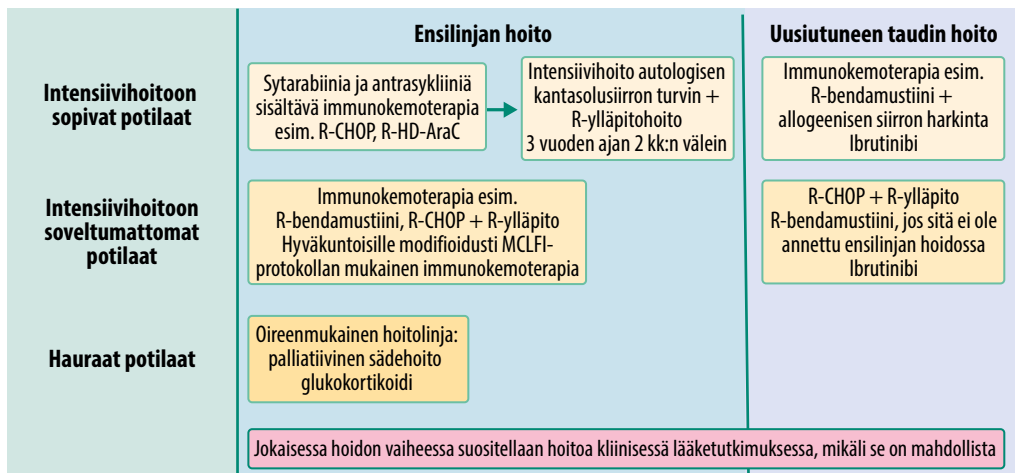
omaiset potilaista ja taudista johtuvat tekijät (ikä, yleistila, levinneisyysaste, mahdollinen ekstranodaalinen levinneisyys, laktaattidehydrogenaasipitoisuus) eivät ennusta taudin käyttäytymistä. Nykytietämyksen mukaan hitaasti kasvavien manttelisolulymfoomien tyyppillisiä piirteitä ovat yhtäaikainen lymfocytoosi ja splenomegalia (leukeeminen, ei-nodaalinen taudinkuva), SOX11-negatiivisuus ja alle 30 %:n Ki-67-proliferaatioindeksi (10,19).

Oireetonta potilasta, jonka tautimassa on pieni, voidaan näissä tilanteissa seurata aktiivisesti. Seurannassa arvioidaan potilaan kliinistä vointia, syövän levinneisyyttä vartalon TT:llä sekä laboratoriokokeista verenkuvaa ja tulehdusarvoja. Hoitoidikaatioiden täytyessä pyritään hoidon käynnistämiseen klassisen manttelisolulymfooman mukaisesti.

**Primaaritaudin hoito.** Iäkkäiden potilaiden paikallisten (levinneisyysaste I–II) pienimassaisten tautien affisioimat alueet voidaan hoitaa paikallisella sädehoidolla (involved field radiotherapy, IFRT), mutta taudin pitkiä remissioita todetaan harvoin (2). Suurimassaiset taudit sekä tilanteet, joissa tautiin liittyy huonon ennusteen piirteitä, tulisi hoitaa samoin kuin levinnyt tauti.

Jos potilas kestää intensiivihoidon, levinneen taudin (levinneisyysaste III–IV) hoito tähtää pitkään remissioon. Kansainvälisissä monikeskustutkimuksissa hoidetut potilaat ovat olleet enintään 65–67-vuotiaita, mutta tutkimusten ulkopuolella vanhempiakin potilaita voidaan ohjata intensiivihoidon, mikäli yleiskunto ja perussairaudet sen sallivat. Hoidon kulmakivenä pidetään antrasykliini- ja sytarabiinipohjaisista immunokemoterapiaa, jonka jälkeen hyvän hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden hoito vakautetaan intensiivihoidolla (karmustiinin, etoposidin, sytarabiinin ja melfalaanin yhdistelmä BEAM tai kolmen ensiksi mainitun ja syklofosamidin yhdistelmä BEAC) autologisen kantasolusiirteen turvin (12,20). Remission pidentämiseksi suositellaan rituksimabi (R) -ylläpitohoitoa kahden kuukauden välein kolmen vuoden ajan (21).

Mikäli potilas ei sovellu intensiivihoidon ikänsä tai perussairauksiensa puolesta, pyritään aloittamaan kevyempi, taudin etenemistä



**KUVA 2.** Levinneen manttelisolulymfooman hoito. R-CHOP = rituksimabin, syklofosfamidin, doksorubisiinin, vinkristiinin ja prednisolonin yhdistelmä; R-HD-AraC = rituksimabin ja sytarabiinin yhdistelmä; R-bendamustiini = rituksimabin ja bendamustiinin yhdistelmä; R-ylläpito = rituksimabiylläpitohoito; MCLFI = iäkkäiden manttelisolulymfoomapotilaiden suomalainen hoitoprotokolla, joka sisältää muun muassa R-CHOP- ja R-AraC-hoitoja sekä rituksimabiylläpito-hoidon.

hidastava hoito, joka kuitenkin tähtää mahdollisimman pitkään remissioon. Hyväkuntoisille potilaille voidaan antaa yhdistelmäsolusalkaajahoidoja. Selkeää näyttöä taudittoman ja kokonaisuolossaoloajan osalta on saatu muun muassa R-bendamustiinin, R-CHOP:n (syklofosfamidi, doksorubisiini, vinkristiini, prednisoni ja rituksimabi) ja suomalaisen iäkkäiden manttelisolulymfoomapotilaiden MCLFI-hoitoprotokollan mukaisesta yhdistelmähoidosta (22–24). Rituksimabiylläpito-hoidon hyöty on voitu osoittaa R-CHOP-hoidon jälkeen (24).

Hauraiden ja huonokuntoisten potilaiden hoidon päätavoitteena on oireiden lievitys. Potilaskohtaisesti voidaan harkita yksittäisten solusalkaajien, kevyiden yhdistelmähoitojen tai palliatiivisen sädehoidon käyttämistä.

**Uusiutuneen taudin hoito.** Epäiltäessä manttelisolulymfooman uusiutumista asia pyritään varmentamaan histologisella näytteellä. Levinneisyys selvitetään vartalon ja kaulan TT:llä sekä luuydinnäytteillä. Kuten ensilinjan hoidon yhteydessäkin, manttelisolulymfooman uusiutuessa suositellaan hoitoa osana mahdollisesti tarjolla olevaa lääketutkimusta. Nykyiset uusiutuneen taudin hoitosuosituksot pohjautuvat pitkälti pieniin, toisen vaiheen tutkimuksiin, eikä tuloksia vertailevista kolmannen vaiheen tutkimuksista juuri ole.

Uusiutuneen manttelisolulymfooman hoidon valintaan vaikuttavat uusiutumisen aikataulu (varhainen vai myöhäinen relapsi), aiempien hoitojen teho, siedettävyyden ja kumulatiiviset annokset sekä potilaan perussairaudet ja ikä. Nuorien, alle 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa tavoitteena on edetä tehokkaan esihoidon jälkeen hyvässä hoitovasteessa allogeeniseen eli vieraan luovuttajan kantasolusiirtoon, joka saattaa jopa parantaa jotkut potilaat (2). Toistuvien uusiutumien yhteydessä hoitovasteiden kesto kuitenkin yleensä lyhenee asteittain, kun tauti usein muuttuu luonteeltaan aggressiivisemmaksi, joskus pleomorfiseksi tai blastoidiksi alatyypiksi. Näissä tilanteissa ennuste on yleensä huono.

Taudin uusiutuessa varhain, alle 12–24 kuukautta hoidon päättymisestä, suositellaan yleensä sellaisten lääkeaineiden käyttöä, joita potilas ei vielä ole saanut. Hoitovaihtoehtoja ovat aiemman hoitolinjan mukaan muun muassa R-bendamustiini, R-BAC (rituksimabi, bendamustiini, ja sytarabiini) ja R-CHOP yhdistettynä R-ylläpitohoitoon. Rituksimabin liittäminen hoitoon suositellaan, mikäli edeltäneen hoitolinjan päättymisestä on kulunut yli puoli vuotta taudin uusiutuessa. Rituksimabiylläpito-hoidosta on osoitettu olevan hyötyä myös uusiutuneen manttelisolulymfooman hoidossa, mutta on epävarmaa, onko siitä hyötyä, jos po-

## Ydinasiat

- ▶ Manttelisolulymfooma on harvinainen B-solulymfooma eli imukudossyöpä.
- ▶ Keskeisin geneettinen muutos on sykliini D1 -geenin uudelleen järjestäytyminen immunoglobuliinigeenin promoottorin alle, mikä johtaa sykliini D1 -proteiinin ylitilmentymiseen.
- ▶ Manttelisolulymfoomasta tunnetaan useita eri alatyyppejä.
- ▶ Nykytiedon mukaan manttelisolulymfoomaan ei ole parantavaa hoitoa, mutta pitkät, useiden vuosien pituiset remissiot ovat mahdollisia etenkin intensiivihoidon avulla.
- ▶ Hoitojen kohdentaminen ja minimaalisen jäännöstaudin mittaaminen muokkaavat tulevaisuudessa manttelisolulymfooman hoitoa ja ennustetta.

tilas on saanut sitä jo ensimmäisen hoitolinjan yhteydessä (2).

Uusista, kohdennetuista lääkeshoidoista Brutonin tyrosiiniikinaasin estäjä ibrutinibi on toistaiseksi johtanut parhaisiin hoitovasteisiin, ja joissakin tilanteissa myös pitkäkestoiseen remissioon yksin tai yhdistettynä rituksimabiin (25–28). Kun ibrutinibia käytettiin uusiutuneen manttelisolulymfoomaan hoitoon yksinään, arvioitu keskimääräinen taudin etenemättömyysaika oli 13,9 kuukautta (24). Suomessa ibrutinibi on rajoitetusti peruskorvattava (40 %) aikuispotilaiden uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitona, kun potilas on saanut vähintään kolme aiempaa hoitoa. Immuunivasteen muuntaja lenalidomidilla on saavutettu hyviä tuloksia uusiutuneen manttelisolulymfooman hoidossa, ja sille on käyttöaihe uusiutuneen tai hoitoon reagoimattoman manttelisolulymfooman hoitoon. Sen käyttöä tosin rajoittaa lääkekorvattavuuden puuttuminen. Tämän lisäksi hyöty bortetsomibista ja temsirolimuusista yhdistettynä solunsalpaajahoitoon uusiutuneiden tautien hoidossa on osoitettu (2).

Etenkin iäkkäiden potilaiden paikallisia uusiutumia voidaan hoitaa palliatiivisella sädehoidolla esimerkiksi 4 Gy:n tai 2 Gy:n annoksella. Manttelisolulymfooma on sädeherkkä syöpä, mutta systeemisenä se etenee usein nopeasti sädehoitokentän ulkopuolella. Joissain tapauksissa eteneminen saattaa kuitenkin olla varsin hidasta, ja systeemisen hoidon aloitusta saatetaan pystyä lykkäämään jopa kuukausia tai vuosia. Täysin oireettoman, indolentisti käyttäytyvän taudin aktiivinen seuranta on usein alkuun suositeltavaa (2).

## Lopuksi

Manttelisolulymfooman hoidon odotetaan lähivuosina kehittyvän merkittävästi. Käynnissä on lukuisia kliinisiä lääketutkimuksia, joissa tutkitaan uusien lääkeaineiden kuten ibrutinibin roolia ensilinjan hoidossa. Käynnissä olevassa TRIANGLE-lääketutkimuksessa selvitetään, onko ensilinjan intensiivihoido tarpeellinen. Uusista lääkeaineista tutkimuksen alla on muun muassa ohjelmoituneeseen solu-kuolemaan vaikuttava BCL2-proteiinin estäjä venetoklaksi. Pohjoismaisen lymfoomaryhmän VALERIA-lääkehoidotutkimuksessa selvitetään venetoklaksin, rituksimabin ja lenalidomidin yhdistelmän tehoa uusiutuneeseen manttelisolulymfoomaan. Mukaan pääsevät myös potilaat, jotka ovat saaneet aiemmin taudin hoidoksi ibrutinibia.

Lääkehoitojen lisäksi myös hoidonjälkeinen seuranta kehittyi minimaalisen jäännöstaudin mittauksen yleistyessä. Tämä mahdollistaa tulevaisuudessa hoitovasteeseen perustuvan hoidon, jossa voidaan paremmin arvioida sitä, ketkä potilaat tarvitsevat intensiivisempää tai pidempää hoitoa ja keitä voidaan toisaalta hoitaa kevyemmin. ■

**ANNIKA PASANEN, LT, erikoislääkäri, kliininen opettaja**  
HYKS Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto,  
tutkimusohjelmajaksikko

**HANNE KUITUNEN, LT, erikoislääkäri, syöpätautien ja hematologian vastualuejohtaja**  
OYS

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Majja Tarkkanen



## KIRJALLISUUTTA

1. Suomen syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, ym. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(suppl4): iv62–71.
3. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34: 1256–69.
4. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122:3416–23.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, ym. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375–90.
6. Vegliante MC, Palomero J, Perez-Galan P, ym. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood* 2013;121:2175–85.
7. Palomero J, Vegliante MC, Rodriguez ML, ym. SOX11 promotes tumor angiogenesis through transcriptional regulation of PDGFA in mantle cell lymphoma. *Blood* 2014;124:2235–47.
8. 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, non-nodal disease. *Blood* 2003;101:4975–81.
9. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, ym. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017;130:1903–10.
10. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, ym. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558–65.
11. MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index. European MCL Network 2016. [www.european-mcl.net/de/clinical\\_mipi.php](http://www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php).
12. Hermine O, Hoster E, Walewski J, ym. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016;388:565–75.
13. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, ym. 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;34:1386–94.
14. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol* 2017;92:806–13.
15. Gesk S, Klapper W, Martin-Subero JI, ym. A chromosomal translocation in cyclin D1-negative/cyclin D2-positive mantle cell lymphoma fuses the CCND2 gene to the IGH locus. *Blood* 2006;108:1109–10.
16. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, ym. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer* 2003;97: 586–91.
17. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, ym. 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; 115:3215–23.
18. Ladetto M, Magni M, Pagliano G, ym. Rituximab induces effective clearance of minimal residual disease in molecular relapses of mantle cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1270–6.
19. Determann O, Hoster E, Ott G, ym. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2008;111:2385–7.
20. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, ym. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016;175:410–8.
21. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, ym. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1250–60.
22. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, ym. 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;381:1203–10.
23. Rätty R, Honkanen T, Jantunen E, ym. 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. *Leuk Lymphoma* 2012; 53:1920–8.
24. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, ym. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012;367:520–31.
25. Wang ML, Rule S, Martin P, ym. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.
26. Wang ML, Lee H, Chuang H, ym. 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.
27. Jain P, Romaguera J, Srour SA, ym. 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). *Br J Haematol* 2018; 182:404–11.
28. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, ym. 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. *Leukemia* 2018;32:1799–803.

## SIDONNAISUDET

**Annika Pasanen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Janssen-Cilag, Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Janssen-Cilag, Novartis, Takeda, Eli-Lilly)

**Hanne Kuitunen:** Luento-/asiantuntijapalkkio (Roche, MSD, Takeda), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche, Takeda)

## SUMMARY

### Mantle cell lymphoma

Mantle cell lymphoma is a relatively uncommon B cell lymphoma, which usually has an aggressive clinical course. The pivotal event in the pathogenesis is the overexpression of cyclin D1 protein in the tumor. At the time of diagnosis mantle cell lymphoma is usually disseminated into lymph nodes, bone marrow and gastrointestinal tract. At the moment there is no known curative treatment option for mantle cell lymphoma, but combined CD20 antibody therapy and chemotherapy followed by high-dose chemotherapy can contribute several disease-free years. During the last few years new, targeted approaches have been developed to treat relapsed mantle cell lymphoma. Since mantle cell lymphoma is a rare lymphoid malignancy and randomized phase III trials are thus exceptional, treatment in clinical trials is advised.