

Enfoque terapéutico del linfoma de células del manto

Clinical management updates in mantle cell lymphoma

Stemmelin G

Jefe del Servicio de Hematología. Hospital Británico de Buenos Aires

stemmelinr@gmail.com



**LINFOMA
DE CÉLULAS
DEL MANTO**

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 328-334
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin, linfoma.

Keywords: mantle cell lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, lymphoma.

El tratamiento del linfoma de células del manto (LCM) ha cambiado sustancialmente en los últimos quince años, no obstante, sigue siendo una enfermedad incurable y sin terapéutica estándar. Existe, sin embargo, cierto grado de consenso sobre algunos lineamientos básicos, a saber:

- Los factores pronósticos al diagnóstico (Ki67, variante histológica, MIPI, SOX11, citogenético, estado mutacional de la IGHV, etc.) no determinan el inicio ni forma de tratamiento.
- Existe un porcentaje menor de los pacientes con LCM que no deberían ser tratados al momento del diagnóstico.

- En pacientes en los cuales se desconoce la velocidad de progresión de la enfermedad y que no poseen un motivo de inicio de tratamiento sin dilaciones, esperar hasta entender el patrón de evolución es una alternativa válida.
- La edad y el estado general del paciente son las variables principales sobre las que se diseñan la mayoría de las propuestas de algoritmos terapéuticos para LCM.

A continuación se analizará la evidencia más relevante en el tratamiento del LCM, limitando las recomendaciones a indicaciones aprobadas por las agencias regulatorias.

LCM indolente y LCM localizado

En la última actualización de la clasificación WHO (2006) de neoplasias linfoides se reconocen dos variedades de LCM⁽¹⁾. Una forma clásica y otra leucémica no ganglionar, cuyo curso es generalmente indolente. Además, algunos pocos pacientes con la forma clásica, asintomáticos y con baja masa tumoral, pueden mostrar también este tipo de comportamiento.

Lamentablemente, el nivel de evidencia sobre conducta terapéutica para esta población de pacientes con LCM indolente es pobre. Las recomendaciones de diferentes guías se apoyan casi exclusivamente en un único análisis retrospectivo. Martin y colaboradores revisaron la casuística del Weill Cornell Medical Center entre los años 1997 y 2007, identificando 97 pacientes con LCM. Sesenta y seis habían sido tratados antes de los 3 meses desde el diagnóstico, definidos para el análisis estadístico como el grupo de tratamiento temprano (TT), mientras que en 31 pacientes el inicio de tratamiento había sido diferido por más de 3 meses, denominado grupo observación (OB). El grupo OB mostró ventajas en términos de supervivencia global sobre el grupo TT. Los pacientes del grupo OB tenían mejor estado general e índice pronóstico, lo cual representa un sesgo importante que impide arribar a conclusiones sólidas⁽²⁾. Considerando que el LCM es, hasta la fecha, considerando incurable y que no hay aún evidencia de que un tratamiento intensivo temprano pueda modificar esta condición, por el momento parece lógico adoptar una conducta expectante en pacientes con LCM indolente.

Con respecto al LCM localizado IA, su incidencia es extremadamente baja, razón por la cual no hay evidencia válida. En 2003 el grupo de la British Columbia Cancer Center publicó la serie más numerosa de pacientes en estadio IA y IIA analizados retrospectivamente. La conclusión fue que la radioterapia mejoraba la SG. Cuando se observa en detalle la poblaciones comparadas, surge que una parte había recibido sólo radioterapia, otros radioterapia más QT (era pre-rituximab), mientras que en el grupo sin radioterapia, algunos había sido tratados con QT y otros sólo observados⁽³⁾. Extrapolando la experiencia de otros linfomas indolentes, parecería posible que pacientes con LCM IA puedan alcanzar la curación con radioterapia.

Pacientes jóvenes y aptos

Cualquier límite etario es en parte arbitrario, pero la mayoría de los estudios recientes han usado como punto de corte los 65 años. Así que, a los fines de la presente revisión, se define joven a la persona <66 años. Hasta 2005 el tratamiento del LCM no difería en mucho de otros linfomas B, siendo el esquema CHOP/R-CHOP el más utilizado, pese a no alcanzarse medianas de SLP superiores a los 2 años. En 2005 Romaguera y colaboradores publicaron la experiencia del M.D. Anderson Cancer Center tratando la enfermedad con R-Hyper-CVAD/MA. Los resultados obtenidos cambiaron el paradigma del tratamiento de los pacientes jóvenes⁽⁴⁾. Una actualización reciente con 15 años de seguimiento mostró una mediana de FFS para pacientes <66 años de 6.7 años, la FFS estimada a 15 años fue 30% y se observó una meseta evidente más allá de los 10 años, permitiendo a los autores cuestionar la “incurabilidad” del LCM. La mediana de SG superó a los 10 años. En esta serie la incidencia de MDS/LMA secundarias a 10 años fue 6.2%⁽⁵⁾. El South West Oncology Group (SWOG), en un ensayo multicéntrico, no logró reproducir los resultados del MD Anderson en términos de tolerabilidad, ya que el 39% de los pacientes no pudieron completar el tratamiento (8 ciclos)⁽⁶⁾. El nuevo paradigma plateaba que el tratamiento de los pacientes jóvenes en condiciones aptas debía ser intensivo, incluyendo dos drogas, Ara-C y rituximab (la necesidad de metotrexate ha sido cuestionada). La mayoría de los esquemas intensivos que se mencionarán a continuación, incluyendo el hyper-CVAD, no compararon ramas con o sin rituximab, su utilidad fue simplemente dada por cierta y luego confirmada aparentemente en pacientes añosos por información general proveniente del SEER, comparando inducciones con o sin rituximab⁽⁷⁾.

En 2008 el Grupo Nórdico de Linfoma publicó los resultados de su ensayo MCL2. En el mismo se alternaba un maxi-R-CHOP con Ara-C a la dosis del hyperCVAD. Luego de 6 ciclos los pacientes eran consolidados con trasplante autólogo de médula ósea condicionados con BEAM/C y previamente purgados in vivo con rituximab. El diseño consideraba profilaxis con rituximab post-TAMO en pacientes con enfermedad mínima residual positiva. Dos actualizaciones posteriores, la última con un seguimiento de 15 años, mostraron medianas de SG

y SLP de 12.7 años y 8.5 años, respectivamente⁽⁸⁻¹⁰⁾. A diferencia de los datos actualizados del R-hyperCVAD/MA, el MCL2 no alcanzó meseta⁽¹⁰⁾.

El European MCL Network concretó quizás el ensayo con mejor nivel de evidencia. 466 pacientes jóvenes (<66 años) fueron randomizados a R-CHOP vs R-CHOP/R-DHAP, ambas ramas seguidas por TAMO. En la actualización más reciente con 6.1 años de media de seguimiento, la mediana de FFT fue 9.1 años para el grupo R-CHOP/R-DHAP vs 3.9 años en el grupo R-CHOP (p .038)⁽¹¹⁾.

Recientemente los grupos Lysa/Goelams presentaron resultados de un estudio (LyMa trial) que incorpora dos conceptos interesantes, a saber, evaluar la posibilidad de prescindir del R-CHOP del esquema R-CHOP/R-DHAP, administrando sólo 4 ciclos de R-DHAP, y comparar de forma aleatorizada la utilidad del mantenimiento con rituximab post-TAMO en pacientes jóvenes. Con su seguimiento medio de 54.4 meses las SLP y SG a 4 años de las ramas observación vs mantenimiento fueron 82.2% vs 64.6% (p .0005) y 88.7% vs 81.4% (p .041), respectivamente⁽¹²⁾.

Como sucede en la mayoría de las enfermedades malignas hematológicas, randomizar la consolidación con TAMO ha sido a lo largo de los años muy difícil y el LCM no es la excepción. De los ensayos enumerados arriba se desprende que se han alcanzado muy buenos resultados con y sin consolidación con TAMO. En términos generales, R-HyperCVAD/MA parecería ser demasiado tóxico sobre la reserva hematopoyética como para ser consolidado con TAMO, de hecho un ensayo reciente del SWOG, que consideraba TAMO post-R-hyperCVAD/MA en una de las ramas, debió ser suspendido prematuramente, ya que el 29% de los pacientes fallaron en la movilización⁽¹³⁾.

Los resultados del estudio LyMa⁽¹²⁾ respaldarían la utilización de mantenimiento post-TAMO por tres años con rituximab cada 2 meses. La duración y la frecuencia de la administración de rituximab, como ocurre en linfoma folicular, dependen en definitiva de los diseños de los ensayos, más que de deducciones basadas en la fisiopatología.

Lograr mínima enfermedad residual negativa mejora la SLP como demuestra por ejemplo el estudio Nórdico/MCL2⁽¹⁰⁾, sin embargo hasta la actualidad este concepto no modifica en la práctica la conducta terapéutica en la “vida real”.

En resumen, algunos puntos que se pueden resaltar del tratamiento de personas jóvenes en buen estado general son:

- La inducción debe ser más intensiva que R-CHOP. La inducción debe incluir Ara-C en altas dosis y rituximab.
- Los esquemas R-HyperCVAD/MA, MCL2, R-CHOP/R-DHAP, DHAP x 4 son efectivos, siendo por el momento imposible recomendar con fundamentos sólidos alguno en particular, ya que no han sido comparados.
- El TAMO parece mejorar la SLP en pacientes inducidos con MCL2, R-CHOP/R-DHAP y DHAP x 4. R-HyperCVAD/MA no sería una buena alternativa si se considera consolidar con TAMO.
- El mantenimiento con rituximab por un tiempo relativamente prolongado (tres años en el estudio LyMa) mostró en resultados preliminares mejorar la evolución de estos pacientes.
- No sorprende que los pacientes con EMR negativa post-tratamiento tengan mejor evolución, ya que es así en todas las enfermedades que pueden monitorearse, no obstante, hasta la fecha, alcanzar este objetivo no cambia algoritmos terapéuticos en la “vida real”.

Pacientes añosos y no aptos

La edad media al diagnóstico del LCM es 68 años, de forma tal que analizar las alternativas terapéuticas en esta población es importante.

Los esquemas intensivos de inducción descriptos arriba para pacientes jóvenes han sido extremadamente tóxicos para la población mayor, a modo de ejemplo en el estudio SWOG 0213 se observó que con R-HyperCVAD/MA la SLP para >65 años fue <2 años vs 5.5 años para los más jóvenes. La mayoría de los pacientes añosos no pudieron completar el tratamiento⁽⁶⁾.

En 2012 el European MCL Network publicó un gran estudio randomizado, comparando R-CHOP vs FCR y luego mantenimiento con rituximab (R-M) o interferón. La SG a 4 años de la rama R-CHOP/R-M fue 87%, superior a cualquier resultado previo en pacientes mayores a 65 años y con buena tolerancia⁽¹⁴⁾. Estos resultados permitieron que guías como la NCCN le asignaran el máximo nivel de evidencia y recomendaran R-CHOP/R-M como tratamiento

estándar para esta población.

Tanto el estudio alemán StiL como el estudio BRIGHY mostraron resultados donde la combinación bendamustina más rituximab (BR) fue superior en SLP a R-CHOP en LCM. En el caso del estudio de Rummel y colaboradores, la medianas de SLP para BR y R-CHOP fueron 35.4 meses y 22.1 meses, respectivamente (p .0044). En ambos estudios el perfil de toxicidad favoreció a BR^(15,16). A la vista de los resultados con R-M post-R-CHOP y que BR mostraba superioridad sobre R-CHOP, plantear la posibilidad de incorporar el mantenimiento luego de BR surgía como una consecuencia lógica. Es así cómo los investigadores del estudio StiL le ofrecieron a los pacientes de la rama BR, continuar con una segunda randomización (estudio StiL Mantain) entre observación y R-M. Sin embargo, contra todos los pronósticos previos, el mantenimiento post-BR no mostró superioridad sobre la rama observación en LCM⁽¹⁷⁾.

En realidad, entre los pacientes que no pueden recibir el tratamiento más intensivo, como sería inmunoterapia con altas dosis de Ara-C, seguido por TAMO y eventualmente R-M, existe un rango muy amplio de evaluaciones previas de tolerabilidad. Así por ejemplo, algunos pacientes añosos con patologías asociadas y mal estado funcional no serían candidatos a R-CHOP en dosis plenas seguido por R-M o 6 ciclos de BR. Para tales pacientes no contamos con estudios controlados, sino sólo recomendaciones de expertos. Reducir la dosis de bendamustina a 70 mg/m² ha sido una de las opciones más exploradas. En nuestra institución bajamos también el número de ciclos a 4. En el otro extremo del rango antes mencionado, encontramos pacientes que *a priori* podría recibir Ara-C a dosis intermedias. BR más Ara-C a 500 mg/m² (R-BAC500) ha mostrado resultados muy alentadores (SLP a 3 años: 75%) con un adecuado perfil de toxicidad en pacientes >65 años⁽¹⁸⁾. VR-CAP, esquema que reemplaza la vincristina del CHOP por bortezomib, ha resultado superior a R-CHOP, sin embargo al momento de elaborar este manuscrito, bortezomib no está aprobado para su uso en primera línea⁽¹⁹⁾, como tampoco otra asociación promisoriosa como lenalidomida más rituximab⁽²⁰⁾.

Para pacientes con LCM añosos y/o no apto, el estado actual del tratamiento podría resumirse en los siguientes puntos:

- R-CHOP seguido por R-M es una alternativa con evidencia sólida de respaldo.
- BR es superior a R-CHOP en SLP, sin embargo, por alguna razón difícil de comprender el R-M no sería efectivo post-BR.
- Reducir la dosis de bendamustina y el número de ciclos del esquema BR es una buena opción para pacientes muy lábiles.
- R-BAC500 sería una excelente opción para pacientes añosos y apto.

LCM recaído/refractario

Cuatro monodrogas han sido aprobadas por diferentes agencias (FDA, EMEA, ANMAT) para el tratamiento del LCM R/R, a saber:

- Bortezomib
- Temsirolimus
- Lenalidomida en pacientes tratados previamente con bortezomib
- Ibrutinib

El bortezomib fue aprobado luego de la publicación de los resultados del estudio PINNACLE en 2006. En el estudio mencionado se lograba sólo 8% de remisiones completas (RC) y una mediana de duración de la respuesta (mDOR) de 9.2 meses⁽²¹⁾. Actualmente, en la “vida real” rara vez se considera el bortezomib monodroga como una alternativa para LCM R/R.

Temsirolimus (TE) fue aprobado por EMEA en 2009 a partir de la publicación de Hess y colaboradores. En este estudio multicéntrico comparado contra la elección del investigador, sólo 1 paciente en una de las ramas con TE logró alcanzar RC y la mDOR fue 7.1 meses⁽²²⁾. Durante algunos años, temsirolimus fue considerada la primera opción de rescate en algunos países, como Alemania, hoy pocas instituciones consideran su uso como monodroga. En pocos pacientes con LCM y linfoma folicular, la asociación con BR (BeRT) ha mostrado resultados alentadores⁽²³⁾.

Tras la publicación de los resultados del estudio EMERGE, lenalidomida monodroga fue aprobada en 2013 para su uso en pacientes con LCM R/R tratados previamente con bortezomib. En el mencionado ensayo, la respuesta global (ORR) fue 28%, RC 7.5% y la mDOR 16.6 meses⁽²⁴⁾. En la “vida real” pocos pacientes han sido tratados con lenalidomida

monodroga, existen dos motivos para explicar esta situación, a saber, al momento de su aprobación la mayoría de los pacientes ya no recibía bortezomib y la incorporación casi simultánea del ibrutinib al arsenal terapéutico con mejores resultados y sin condicionamientos sobre tratamientos previos. La asociación de lenalidomida con rituximab parecería mejorar significativamente el porcentaje de respuestas, pero aún no contamos con aprobación para ese uso.

Si bien el ibrutinib no ha sido comparado directamente con las tres monodrogas arriba mencionadas, el estudio de Wang y colaboradores muestra claramente mejores resultados. Sobre 111 pacientes R/R la ORR, RC y mDOR fueron 67%, 23% y 17.5 meses, respectivamente^(25,26). El MD Anderson CC ha presentado resultados de su institución tratando pacientes con la asociación ibrutinib más rituximab, los resultados son muy promisorios, tanto en primera como segunda línea, pero deben aún ser testeados en estudios multicéntricos y hasta la fecha no contamos con aprobación para su uso.

Para pacientes progresados o refractarios al ibrutinib el panorama es incierto y mayormente desalentador. Martin y colaboradores identificaron 114 pacientes en esta condición. La mediana de SG post-ibrutinib fue sólo de 2.9 meses y los autores no pudieron identificar una mejor alternativa terapéutica para este grupo⁽²⁷⁾.

El trasplante alogénico siempre surge como una última opción a la hora de diagramar algoritmos terapéuticos y, como sucede invariablemente, carece de estudios controlados y debemos remitirnos a datos aportados por los diferentes registros. Para el LCM esta situación es aún más evidente que en otras entidades. Todas las series cuentan con un número reducido de casos y acarrear un sesgo de selección incuestionable. Quizás el dato más interesante para mencionar es que en un análisis del CIBMTR, el linfoma folicular y el LCM resultaron ser los linfomas sobre los cuales el efecto injerto vs linfoma es más pronunciado⁽²⁸⁾. La conclusión de las diferentes series publicadas sería que el TMO alogénico es una alternativa curativa para un porcentaje muy reducido de pacientes con LCM R/R.

En resumen, algunos puntos que se pueden resaltar del tratamiento del LCM R/R son:

Bortezomib, temsirolimus y lenalidomida como monodrogas difícilmente tengan lugar en el algorit-

mo terapéutico.

Ibrutinib es, hasta la fecha, la mejor opción para pacientes sin contraindicaciones formales.

El TMO alogénico podría ser una alternativa curativa para un número muy reducido de pacientes.

Existen numerosos trabajos con diferentes combinaciones o diferentes monodrogas (lenalidomida + rituximab, ibrutinib + rituximab, BR + temsirolimus, bortezomib + rituximab + ciclofosfamida, venetoclax, etc.) que podrían ser opciones para un futuro próximo.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara haber recibido honorarios por asesoría a laboratorios: Roche, Janssen, Takeda, Teva Ivax, Abbvie, Bristol Myers Squibb, Novartis y honorarios por conferencias de laboratorios: Roche, Bristol Myers Squibb, Janssen, Takeda.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA y col. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127:2375-90.
2. Martin P, Chadburn A, Christos P y col. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1209-13.
3. Leitch HA, Gascoyne R, Chanabhai M y col. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013; 24: 1555-61.
4. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA y col. 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. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7013-23.
5. Chihara D, Cheah CY, Westin JR y col. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol*. 2016; 172 (1): 80-88.

6. Bernstein SH, Epner E, Unger JM y col. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol.* 2013; 24 (6): 1587-93.
7. Griffiths R, Mikhael J, Gleeson M y col. Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma. *Blood.* 2013; 118 (18): 4808-16.
8. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A y col. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue. A nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood.* 2008; 112: 2687-93.
9. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A y col. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol.* 2012; 158: 355-62.
10. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M y col. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remission without survival plateau. *Br J Haematol.* 2016; 175: 410-18.
11. Hermine O, Hoster E, Walewski J y col. 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 randomized, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2016; 388: 565-75.
12. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L y col. Rituximab maintenance after autologous stem cell transplantation prolongs survival in younger patients with mantle cell lymphoma: final results of the randomized phase 3 LyMa trial of the Lysa/Goelams group, ASH 2016, San Diego, CA, 2016.
13. Chen RW, Bernstein SH, Kahwash S y col. RB but not R-HCVAD is a feasible induction regimen prior to auto-HCT in frontline MCL: results of SWOG Study S1106. *Br J Haematol.* 2017; 176 (5): 759-69.
14. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O y col. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012; 367 (6): 520-31.
15. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G y col. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 non-inferior trial. *Lancet.* 2013; 381: 1203-10.
16. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS y col. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood.* 2014; 123 (19): 2944-52.
17. Rummel M, Knauf W, Goerner M y col. Two years rituximab maintenance vs observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: first results of a prospective, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). 2016 ASCO Meeting. *J Clin Oncol.* 2016; 34 (Suppl.) abstract 7503.
18. Visco C, Chiappella A, Nassi L y col. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017; 4 (1) e15-e23. Epub 2016, Dec 5.
19. Robak T, Huang H, Jin J y col. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 944-53.
20. Ruan J, Martin P, Shah B y col. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1835-44.
21. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS y col. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4867-74.

22. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J y col. 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.
23. Hess G, Keller U, Scholz CW y col. Safety and efficacy of Temsirolimus in combination with Bendamustine and Rituximab in relapsed mantle cell and follicular lymphoma. *Leukemia.* 2015; 29 (8): 1695-701.
24. Goy A, Sinha R, Williams ME y col. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3688-95.
25. Wang ML, Rule S, Martin P y col. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369 (6): 507-16.
26. Wang ML, Blum KA, Martin P y col. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015; 126: 739-45.
27. Martin P, Maddocks K, Leonard JP y col. Post-ibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood.* 2016; 127 (12): 1559-63.
28. Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME y col. The impact of graft-versus-host disease on the relapsed rate in patients with lymphoma depends on histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (10): 1743-53.