


 <b>ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE</b>	Interne Leitlinie Interne Leitlinie Mantelzellymphom	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024 Vers: 2      Seite: 1 von 7
	Internes Dokument	

# Interne Leitlinie Mantelzellymphom

## Inhaltsverzeichnis

<b>DEFINITION UND ALLGEMEINES .....</b>	<b>2</b>
<b>DIAGNOSE .....</b>	<b>2</b>
GEWEBSPROBE .....	2
STAGING UND STADIENEINTEILUNG.....	2
PROGNOSTISCHE FAKTOREN .....	3
<i>MCL International Prognostic Index (MIPI)</i> .....	3
<i>Combined MIPI (MIPI-c)</i> .....	3
<b>HÄMATOLOGISCHE TUMORKONFERENZ .....</b>	<b>3</b>
<b>THERAPIE .....</b>	<b>3</b>
THERAPIESTRUKTUR.....	3
ERSTLINIE.....	4
<i>Junge Patienten (&lt; 65 J.)</i> .....	4
<i>Ältere Patienten</i> .....	5
<i>Erhaltungstherapie</i> .....	5
PROGRESS / REFRAKTÄRITÄT / REZIDIV .....	5
<b>VERLAUFSKONTROLLEN UND NACHSORGE .....</b>	<b>6</b>
VERLAUFSKONTROLLEN .....	6
NACHSORGE .....	6
<b>QUELLEN .....</b>	<b>7</b>
<b>VERSIONSHISTORIE .....</b>	<b>7</b>

 <b>ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE</b>	Interne Leitlinie	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024 Vers: 2      Seite: 2 von 7
	Interne Leitlinie Mantelzellymphom	
Internes Dokument		

## Definition und Allgemeines

Das Mantelzell-Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt einen heterogenen, bei einem Teil der Pat. aggressiven Verlauf. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1. In 80-90% findet sich eine Knochenmarkinfiltration, in 20-30% eine leukämische Ausschwemmung.

## Diagnose

### Gewebsprobe

Zur Diagnose erfolgt die histologische Untersuchung des befallenen Lymphknotens einschließlich Veranlassung einer Referenzhistologie.

### Staging und Stadieneinteilung

Zur exakten Ausbreitungsdiagnostik gehören:

- Anamnese, insbesondere von B-Symptomen
- Körperliche Untersuchung
- Blutbild, Differenzialblutbild
- LDH,  $\beta$ 2-Mikroglobulin
- Immunglobuline quantitativ und Eiweiß-Elektrophorese i.S., Immunfixation bei V.a. auf ein monoklonales Immunglobulin
- Hepatitis-, HIV-Serologie
- Immunphänotypisierung peripheres Blut (nur bei leukämischem Verlauf)
- Knochenmarkzytologie, Knochenmarkhistologie, Immunphänotypisierung (KM)
- CT Hals/Thorax/Abdomen
- Fertilitätsberatung
- Endoskopische Diagnostik nur bei eindeutiger klinischer Symptomatik

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix. Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Traditionell werden die Stadien ergänzt durch den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von

- nicht erklärbares Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$
- nicht erklärbares Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust ( $> 10\%$  des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

## Prognostische Faktoren

### MCL International Prognostic Index (MIPI)

Der Risiko-Score MIPI (MCL International Prognostic Index) enthält 4 unabhängige prognostische Faktoren (Alter, Performance Status, LDH, Leukozytenzahl) und erlaubt die Unterteilung in 3 Risikogruppen (low, intermediate, high risk) bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Stadium III + IV).

MIPI-Kalkulator: <https://german-lymphoma-alliance.de/Scores.html>

Risikogruppe	Medianes OS	5-y-OS
Low risk	Median nicht erreicht	60%
Intermediate risk	51 Monate	35%
High risk	29 Monate	21%

### Combined MIPI (MIPI-c)

Dieser Index kombiniert MIPI mit Ki-67, da sich gezeigt hat, dass der Grad der Zellproliferation ein unabhängiger prognostischer Marker ist. Unter oben genannter Internetadresse kann auch der MIPI-c- Score berechnet werden.

Risikogruppe	5-y-OS
Low risk	85%
Low-intermediate	72%
High intermediate	43%
High risk	17%

Zusätzlich hat das Vorliegen von TP53-Alterationen (Mutationen oder eine Überexpression in der Immunhistochemie) eine hohe prognostische Relevanz für ungünstigen Verlauf.

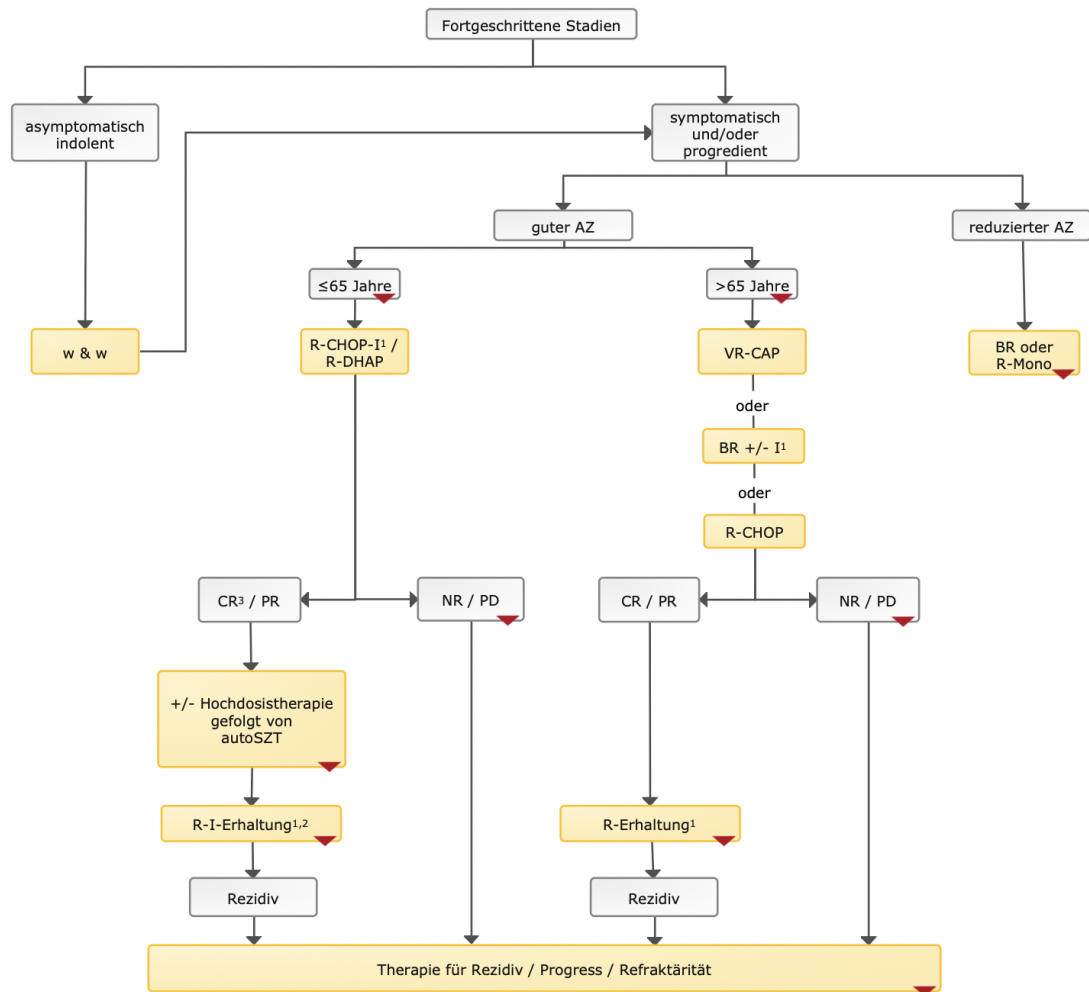
## Hämatologische Tumorkonferenz

Nach erfolgter Diagnostik und Staging werden ALLE Patienten zeitnah in der hämatologischen Tumorkonferenz vorgestellt zur Festlegung der weiteren Therapie und des Therapieziels. Dabei wird auch ein möglicher Studieneinschluß geprüft.

## Therapie

### Therapiestruktur

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie (nach Onkopedia)



**Legende:**

AZ – Allgemeinzustand; w&w – abwarten (watch & wait); R-CHOP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison; I- Ibrutinib, R-DHAP – Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin; VR-CAP -

Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison; BR – Bendamustin/Rituximab; autoSZT – autologe Stammzelltransplantation; CR – komplette Remission; NR – keine Remission (Non Response); PR – partielle Remission;

<sup>1</sup>I – Ibrutinib, R (Rituximab)-Erhaltung off label

<sup>2</sup>die Dauer der R-Erhaltung beträgt 3 Jahre, von Ibrutinib 2 Jahre

## Erstlinie

### Junge Patienten (≤ 65 J.)

Diese Patienten sollen eine Cytarabin-haltige Induktionstherapie (R-CHOP/R-DHAP im Wechsel, insgesamt 6 Zyklen) mit zusätzlicher Gabe von Ibrutinib (off label) während der Induktion (mit R-CHOP) erhalten. Ob eine autologe SZT zusätzlich zu Ibrutinib den Langzeitverlauf verbessert, ist zurzeit nicht gesichert, kann aber vorzugsweise bei hohem Risiko (Ki-67 > 30%) diskutiert werden; im Anschluss dann dreijährige Erhaltungstherapie mit Rituximab bzw. zweijährige Erhaltung mit Ibrutinib (I. nur 2 Jahre, damit im Rezidiv wieder „empfindlich“).

Da Ibrutinib derzeit nicht zugelassen ist zur Therapie in der Erstlinie, muss eine Kostenübernahme beantragt werden (ggf. positives Votum über Prof. Dreyling anfordern).

 <b>ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE</b>	Interne Leitlinie Interne Leitlinie Mantelzellymphom	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024 Vers: 2      Seite: 5 von 7
	Internes Dokument	

Bei indolentem klinischen Verlauf mit niedriger Tumorlast, leukämischer Präsentation ohne nodalen Befall oder biologischem Niedrigrisiko (Ki-67 <10%) kann zunächst eine engmaschige „watch & wait“ Strategie verfolgt werden und erst bei Progress eine Therapie eingeleitet werden.

#### Ältere Patienten

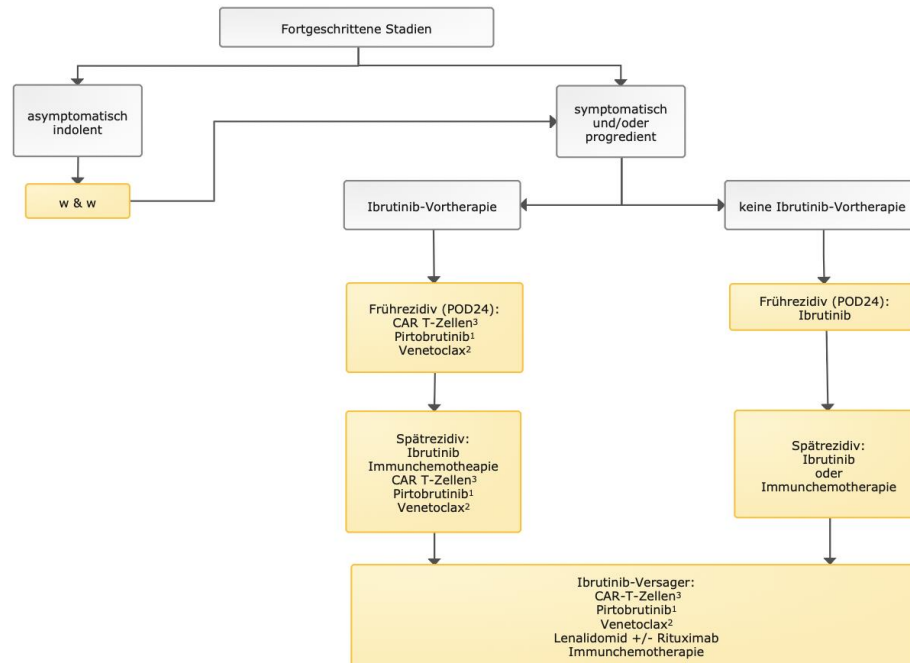
Bei älteren Pat. sind mögliche Kombinationsregime VR-CAP (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) mit Ersatz von Vincristin in R-CHOP durch Bortezomib (ggf. nur 2 Gaben an d1+4), R-Bendamustin+/- Ibrutinib (off label) oder R-CHOP.

#### Erhaltungstherapie

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach R-CHOP (oder R-Bendamustin) ist Standard und führt zu einer signifikanten Verlängerung der Remissionsdauer und der Gesamtüberlebenszeit. Üblicherweise wird eine Rituximab-Erhaltungstherapie für 2 Jahre durchgeführt (+/-Ibrutinib-Dauertherapie), nach einer autologen SZT für 3 Jahre (+ Ibrutinib für 2 Jahre). Auch ohne autologe SZT soll nach R-CHOP/R-DHAP eine Erhaltungstherapie mit Rituximab und Ibrutinib erfolgen (analog zur TRIANGLE-Studie).

#### Progress / Refraktärität / Rezidiv

Abbildung 2: Therapiealgorithmus Rezidiv/Progress (nach Onkopedia)



Legende: w&w – abwarten (watch & wait); POD24 – Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren.

<sup>1</sup>Zulassung im Sommer 2023 erwartet,

<sup>2</sup>off label,

<sup>3</sup>eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patienten in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden .

Bei Frührezidiv innerhalb von 24 Monaten und Ibrutinib naiven Patienten soll eine Ibrutinib Therapie erfolgen; alternativ oder nach Ibrutinib-Vorbehandlung oder bei Kontraindikationen CAR-T Zellen, Pirtubrutinib oder Venetoclax (nicht zugelassen). Bei Spätrezidiv kommt zusätzlich eine Immunchemotherapie in Frage. Wenn die autologe Transplantation bei fitten Pat. nicht bereits in der Primärtherapie eingesetzt worden ist, kann sie im ersten Rezidiv diskutiert werden.

## Verlaufskontrollen und Nachsorge

### Verlaufskontrollen

Während der Erstlinien- oder Rezidivtherapie wird zur Bestätigung eines Therapieansprechens nach der Hälfte des Therapieprotokolls und nach Abschluss der Therapie sowie bei v.a. Rezidiv eine klinische und bildgebende Kontrolle durchgeführt (i.d. Regel CT, ggf. MRT).

### Nachsorge

Verlaufskontrollen nach Abschluss der Therapie in 3-monatigen, ab dem dritten Jahr in 6- bis 12-monatigen Abständen als Nachsorge (Remissionsüberwachung, Erkennung von Langzeittoxizität):

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Zellzählung, Differenzialblutbild

 <b>ONKOLOGISCHES ZENTRUM BOCHUM HERNE</b>	Interne Leitlinie Interne Leitlinie Mantelzellymphom	Abteilung/Bereich: OZ Bochum Herne AKA-Nr: gültig ab: 21.06.2024 Vers: 2      Seite: 7 von 7
	Internes Dokument	

- LDH
- Bildgebende Diagnostik (Sonographie; Schnittbildverfahren) bei unklarer Situation und therapeutischer Konsequenz
- weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit von den initial und im Verlauf erhobenen Befunden

## Quellen

Onkopedia Leitlinie Mantelzellymphom (Juni 2023)

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>

ESMO clinical practice guideline Mantle cell lymphoma (2017)

<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-haematological-malignancies/mantle-cell-lymphoma>

Martin Dreyling et al.: Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network

<https://doi.org/10.1182/blood-2022-163018>

## Versionshistorie

Erstellt von Annette Nolte, 01.11.23