

onkopedia

onkopedia leitlinien

Mantelzell - Lymphom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Mathias Freund

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.dgho-onkopedia.de

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformationen	2
2 Klinisches Bild	2
3 Diagnostik	2
4 Stadieneinteilung	3
5 Risikogruppen	4
6 Therapie	4
6.1 Erstlinientherapie	5
6.1.1 Jüngere Patienten	5
6.1.2 Ältere Patienten	5
6.1.3 Indolenter klinischer Verlauf	5
6.2 Rezidiv	5
6.3 Konsolidierung / Erhaltung	5
7 Verlaufskontrolle und Nachsorge	6
8 Literatur	6
9 Aktive Studien	8
10 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle	8
11 Studienergebnisse	8
12 Zulassungsstatus	8
13 Links	8
14 Anschriften der Verfasser	8
15 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	9

Mantelzell - Lymphom

Autoren: Martin Dreyling, Michael Herold, Johannes Drach, Mathias J. Rummel, Christian Buske

Stand: März 2012

1 Definition und Basisinformationen

Das Mantelzell - Lymphom wird unter den indolenten Lymphomen geführt, zeigt jedoch in den meisten Fällen einen klinisch aggressiven Verlauf.

2 Klinisches Bild

Das klinische Bild wird durch Lymphknotenvergrößerungen und eine Splenomegalie bestimmt. In ca. 80-90% liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, in 20 -30% der Fälle werden Lymphomzellen im Blut nachgewiesen. Extranodale Manifestationen (z.B. Darmbefall, Meningeosis lymphomatosa) sind häufiger als bei den folliculären Lymphomen [1].

3 Diagnostik

Die Diagnostik beruht auf der histologischen Untersuchung des befallenen Lymphknotens. Zur Abgrenzung von anderen Lymphomsubtypen ist der immunohistochemische Nachweis einer CyclinD1-Überexpression bzw. einer t(11;14) in der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) obligat.

Da die Therapie des Mantelzell-Lymphoms vom Ausbreitungsstadium abhängt, ist eine ausführliche Diagnostik vor Therapiebeginn essentiell (Staging). Hierzu gehören (Erstuntersuchung):

- Anamnese, insbesondere von B-Symptomen
- Körperliche Untersuchung
- Zellzählung, Differentialblutbild, Retikulozyten
- BSG, Elektrophorese, Gesamteiweiß
- GOT, GPT, AP, γ -GT, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker
- LDH, β^2 -Mikroglobulin
- Quick-Wert, PTT
- Immunglobuline quantitativ, bei V.a. auf Paraproteinämie Immunelektrophorese
- Oberflächenmarker durch FACS-Analyse (nur bei leukämischen Verlauf)
- Knochenmarkzytologie, Knochenmarkhistologie

- CT Hals/Thorax/Abdomen
- (alternativ: Sonographie zur Verlaufskontrolle)

Die Durchführung einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hat keine therapeutischen Konsequenzen und wird nicht empfohlen.

Um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Akut- und/oder Spätkomplikationen identifizieren zu können, sind Untersuchungen der Lungenfunktion und des Herzens (EKG, Herz-Echo) vor Therapiebeginn obligat.

4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt in Stadium I bis IV nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Aufgrund des häufigen KM-Befalls liegt jedoch in den meisten Fällen ein fortgeschrittenes Stadium vor.

I Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)

II Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (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)

III₁ subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam

III₂ subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam

IV disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

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

Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von

- nicht erklärbares Fieber > 38°C
- nicht erklärbares Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

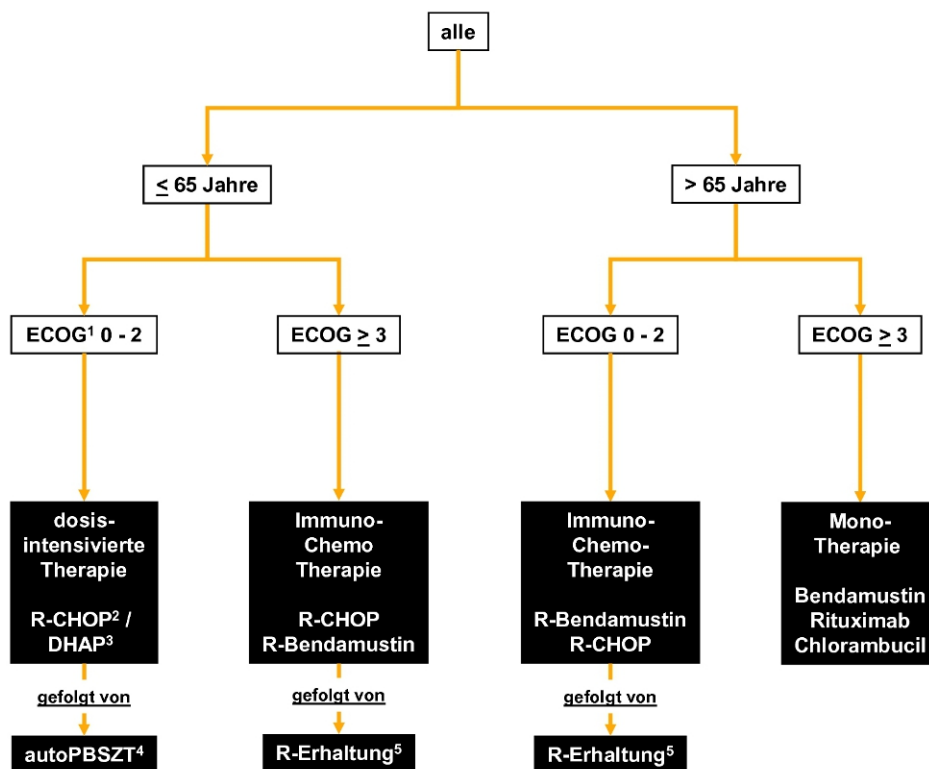
5 Risikogruppen

Kürzlich wurde ein klinischer Risiko-Score (MIPI: MCL International Prognostic Index) etabliert, der den Allgemeinzustand und das Alter des Patienten sowie LDH- und Leukozytenwerte einschließt [2]. Für die Berechnung steht auch eine Internet - basierte Version zur Verfügung [3]. Zusätzlich besitzt der Proliferationsmarker Ki67 eine hohe prognostische Relevanz [4]. Die ca. 10-15% indolent verlaufenden Fälle sind darüber hinaus nicht eindeutig zu identifizieren [5].

6 Therapie

Patienten mit indolenten Lymphomen sollten wenn immer möglich im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Ein Therapie - Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Altersangaben basieren auf den Einschlusskriterien Standard-setzender Studien. Entscheidend für die individuelle, Patienten-bezogene Empfehlung ist das biologische, nicht das chronologische Alter.

Abbildung 1: Erstlinientherapie



Legende: ¹entscheidend ist das biologische, nicht das chronologische Alter; ²ECOG - Score nach ECOG / WHO / Zubrod zur Klassifikation des Allgemeinzustands; ³R-CHOP - siehe medikamentöse Tumorthherapie; ⁴R-DHAP - siehe medikamentöse Tumorthherapie; ⁵autoPBSZT - autologe Stammzelltransplantation; ⁶Rituximab-Erhaltungstherapie;

6.1 Erstlinientherapie

6.1.1 Jüngere Patienten

Bei jüngeren Patienten (biologisches Alter <65 Jahre) stellt ein dosisintensiviertes Konzept (Induktion plus Hochdosiskonsolidierung mit autologer Stammzelltransplantation, oder HyperCVAD) aufgrund der deutlichen Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamt-Überlebens die Standardtherapie dar [6]. Ein Cytarabin-haltiges Regime führt zusätzlich zu einem signifikant verlängerten progressions-freien Überleben [7].

6.1.2 Ältere Patienten

Bei ‚älteren Patienten‘ sind mögliche Kombinationsregime R-CHOP, R-Bendamustin (siehe Anhang Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle), und speziell bei ausschließlich leukämischen Fällen R-FC. Allerdings rezidivieren aufgrund des aggressiveren Krankheitsverlaufs die Mehrzahl der Patienten in den ersten 3 Jahren [8]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab führt nach R-CHOP zu einer signifikanten Verlängerung der Remissionsdauer und der Gesamtüberleben [9].

6.1.3 Indolenter klinischer Verlauf

Im Einzelfall kann bei Verdacht auf indolenten klinischen Verlauf eine engmaschige watch & wait Strategie verfolgt werden und erst bei Progress eine Therapie eingeleitet werden [5].

Informationen zum Zulassungsstatus sind im Anhang Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle zusammengefasst.

6.2 Rezidiv

1. Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie Standard (bei initialer Remissionsdauer \geq 6 Monate). Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie.
2. Im fortgeschrittenen Rezidiv ist der mTOR-Inhibitor Temsirolimus einer Monochemotherapie überlegen, siehe Anhang Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle [10].
3. Weitere vielversprechende Therapieansätze stellen die Proteasominhibitoren (Bortezomib) und immunmodulatorischen Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid) dar, hier liegen allerdings keine randomisierten Studien vor [11, 12].

6.3 Konsolidierung / Erhaltung

1. Wenn die autologe Transplantation nicht bereits in der Primärtherapie eingesetzt worden ist, sollte sie im ersten Rezidiv diskutiert werden.

2. Bei Rezidiv nach Hochdosistherapie kann bei jüngeren Patienten eine allogene Transplantation mit reduzierter Konditionierung diskutiert werden [1].
3. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab führte in einer kleinen randomisierten Studie zu deutlich verlängertem progressionsfreiem Überleben und kann individuell eingesetzt werden.
4. Alternativ kann eine Radioimmunotherapie - Konsolidierung diskutiert werden.

7 Verlaufskontrolle und Nachsorge

1. Unter und unmittelbar nach Therapie (Therapiekontrolle, Erkennung von Komplikationen und Nebenwirkung)

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Zellzählung, Differentialblutbild, LDH
- Leber- und Nierenfunktionsparameter, ggf. weitere Labordiagnostik zur Therapieüberwachung und Komplikationskontrolle

2. Therapiebewertung (Zytoreduktion, Nebenwirkungen) nach der Hälfte der Therapiezyklen und nach Abschluss einer zytostatischen Therapie sowie bei Verdacht auf Progression oder Komplikation:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Kontrolle initial pathologischer Befunde, soweit zur Entscheidungsfindung erforderlich
- Ausschluss von Therapiekomplikationen (Leber- Nierenparameter; bei klinischen Verdacht Echokardiographie, Röntgen Thorax, ggf. Lungenfunktion)

3. Verlaufskontrollen nach Abschluss der Therapie in 3monatigen, ab dem dritten Jahr in zwölfmonatigen Abständen als Nachsorge (Remissionsüberwachung bzw. Rezidiverkennung, Erkennung von Langzeittoxizität:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Zellzählung, Differentialblutbild
- LDH, Leber und Nierenfunktionsparameter
- Kontrolle initial pathologischer Befunde (bildgebende Verfahren)
- weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit von den initial und im Verlauf erhobenen Befunden

4. Bestimmung der ‚minimalen Resterkrankung‘ (MRD) nur innerhalb von Studien.

8 Literatur

1. Dreyling M, Hiddemann W. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009:542-551. <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2009/1/542.long>

2. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111:558-565, 2008. DOI: 10.1182/blood-2007-06-095331
3. www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php
4. Determann O, Hoster E, Ott G, et al: Ki-67 predicts outcome in advanced stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemo-therapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 111:2385-2387, 2008. DOI: 10.1182/blood-2007-10-117010
5. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al: Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 27: 1209-1213, 2009. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6121
6. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, van Hoof A, et al. Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression - free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 105: 2677-2684, 2005. DOI 10.1182/blood-2004-10-3883
7. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood*, Volume 116, Number 21, 19 November 2010, #110. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/116/21/110>
8. Hoster E, Unterhalt M, Wörmann B, et al. The addition of rituximab to first-line chemotherapy (R-CHOP) results in superior response rates, time to treatment failure and response duration in patients with advanced stage mantle cell lymphoma: long term results of a randomized GLSG trial. *Blood* 2008; 112: 11: Abstract 3049. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/3049>
9. Kluin-Nelemans JC, Hoster E, Walewski J, et al: R-CHOP Versus R-FC Followed by Maintenance with Rituximab Versus Interferon-Alfa: Outcome of the First Randomized Trial for Elderly Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 118, Number 21, 18 November 2011, Abstract 493, 2011. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/439?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=439&searchid=1&FIRSTINDEX=0>
10. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al: 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 Aug 10;27:3822-3829. DOI 10.1200/JCO.2008.20.7977
11. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al: Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol*. 2009 Mar;20: 520-525. DOI: 10.1093/annonc/mdn656
12. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1622-7. Epub 2011 Jan 12 . PMID: 21228334

9 Aktive Studien

10 Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle

Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle

11 Studienergebnisse

12 Zulassungsstatus

Mantelzell-Lymphom - Zulassungsstatus der Medikamente

13 Links

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome

<http://www.lymphome.de>

Deutsche Leukämie - und Lymphom - Hilfe e. V.
www.leukaemie-hilfe.de

14 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Martin Dreyling

Klinikum der Universität München
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
Tel: 089 7095-2202
Fax: 089 7095-2201
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Michael Herold

Helios Klinikum Erfurt GmbH
4. Medizinische Klinik
Hämatologie / internistische Onkologie
Nordhäuser Str. 74
99089 Erfurt
Tel: 0361 781-5298
Fax: 0361 781-5291
michael.herold@helios-kliniken.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Johannes Drach

Klinische Abteilung für Onkologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin I
 Allgemeines Krankenhaus Wien, Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 AT-1090 Wien
 Tel: 0043 1 40400-5457
 Fax: 0043 1 40400-4451
 johannes.drach@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel

Klinikum der Justus-Liebig-Universität
 Medizinische Klinik IV
 StiL-Studienzentrale
 Klinikstr. 36
 35392 Giessen
 Tel: 0641 985-42600
 Fax: 0641 985-42609
 Mathias.Rummel@innere.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. med. Christian Buske

Universitätsklinikum Ulm
 Institut für Experimentelle Tumorforschung
 Albert-Einstein-Allee 11
 89081 Ulm
 Tel: 0731 50065801
 Fax: 0731 50065802
 christian.buske@uni-ulm.de

15 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

Name	Anstellung / Führungs- position	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheber- recht / Lizenz	Honorare	Finanzierung wissen- schaftlicher Unter- suchungen	Ande- re finanzi- Beziehu-
Buske	Universitäts-klinikum Ulm	-	-	-	Roche Pharma, Pfizer Pharma, Johnson & Johnson		-
Drach	Medizinische Univer- sität Wien	-	-	-	Celgene, Janssen-Cilag, Mundipharma, Pfizer Pharma, Roche Pharma	-	-
Dreyling	Klinikum der Universität München	Celgene, Janssen-Cilag, Pfizer Pharma, Roche Pharma	-	-	Celgene, Janssen-Cilag, Mundipharma, Pfizer Pharma Roche Pharma	Celgene, Janssen-Cilag, Mundipharma, Pfizer Pharma, Roche Pharma	-
Herold	Helios Klinikum Erfurt	Celgene, Roche Pharma	-	-	Novartis, Roche Pharma	Roche Pharma	-

Rummel	Uniklinik Gießen	-	-	-	Amgen, GSK, Janssen-Cilag Mundipharma, Roche Pharma	Mundipharma, Roche Pharma	-
---------------	------------------	---	---	---	-----------------------------------------------------------------	------------------------------	---