Mantelzell-Lymphom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen
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 Zusammenfassung .................................................................................. 3

2 Grundlagen .......................................................................................... 3

2.1 Definition und Basisinformationen .................................................. 3

2.2 Epidemiologie .................................................................................... 4

2.3 Pathogenese ....................................................................................... 4

4 Klinisches Bild ..................................................................................... 4

4.1 Symptome ......................................................................................... 4

5 Diagnose ............................................................................................... 4

5.1 Diagnostik .......................................................................................... 4

5.1.1 Erstdiagnose .................................................................................. 4

5.3 Klassifikation .................................................................................... 5

5.3.1 Stadien .......................................................................................... 5

5.4 Risikogruppen .................................................................................... 5

6 Therapie ............................................................................................... 6

6.1 Therapiestruktur ............................................................................... 6

6.1.1 Erstlinientherapie .......................................................................... 6

6.1.2 Rezidiv / Progress / Refraktarität .................................................. 7

6.1.3 Konsolidierung / Erhaltung .......................................................... 7

6.2 Therapiemodalitäten ......................................................................... 8

6.2.3 Medikamentöse Therapie ............................................................... 8

6.2.3.1 Bendamustin .............................................................................. 8

6.2.3.2 Bortezomib ............................................................................... 8

6.2.3.3 CAR-T-Zellen ........................................................................... 8

6.2.3.4 Cyclophosphamid .................................................................... 9

6.2.3.5 Cytarabin .................................................................................. 9

6.2.3.6 Dexamethason .......................................................................... 9

6.2.3.7 Doxorubicin ............................................................................ 9

6.2.3.8 Ibrutinib .................................................................................... 10

6.2.3.9 Lenalidomid ............................................................................. 10

6.2.3.10 Prednison / Prednisolon ......................................................... 10

6.2.3.11 Rituximab .............................................................................. 10

6.2.3.12 Temsirolimus ........................................................................ 11

6.2.3.13 Venetoclax ............................................................................. 11

6.2.3.14 Vincristin ............................................................................... 11

7 Rehabilitation ...................................................................................... 11

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge .......................................................... 11

8.1 Verlaufskontrolle ............................................................................... 11
Mantelzell-Lymphom

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der COVID-19-Leitlinie

ICD-10: C83.1
Stand: Mai 2021

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte

Autoren: Martin Dreyling, Christian Buske, Anne Cairoli, Georg Heß, Ulrich J. M. Mey, Christiane Pott, Markus Raderer
Vorherige Autoren: Johannes Drach, Michael Herold, Mathias J. Rummel

1 Zusammenfassung


Im Krankheitsrückfall erfolgt eine individuelle Abschätzung der geeigneten Therapie unter Berücksichtigung klinischer und biologischer Faktoren und dem Krankheitsverlauf (POD 24). Optionen umfassen erneute Immunchemotherapie, zielgerichtete Therapien, Transplantationsverfahren und aktuell zusätzlich die CAR-T-Zell-Therapie. Im Frührezidiv (innerhalb der ersten 24 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie, POD 24) haben sich zielgerichtete Substanzen (BTK-Inhibitoren) konventionellen Therapien überlegen gezeigt.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Das Mantelzell-Lymphom wird unter den indolenten Lymphomen geführt, zeigt jedoch in einem Teil der Fälle einen rasch voranschreitenden Verlauf.
2.2 Epidemiologie

Fünf bis 7% der malignen Lymphome werden in Europa als Mantelzell – Lymphome klassifiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Etwa 75% der Patienten sind Männer.

2.3 Pathogenese

Das Mantelzell-Lymphom ähnelt den reifen B Lymphozyten der Mantelzone [1]. Pathognomonisch ist eine chromosomale Translokation zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem Cyclin-D1-Gen auf Chromosom 11. Die Translokation t(11;14) (q13;q32), die sich in ca. 95% aller Fälle findet, führt zur aberranten Überexpression von Cyclin-D1 und zur Aktivierung des Zellzyklus. Zusätzliche genetische Aberrationen beeinflussen das Krankheitsbild, dabei spielen p53-Mutationen und Deletionen eine zentrale Rolle.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome


5 Diagnose

5.1 Diagnostik

5.1.1 Erstdiagnose


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, Differenzialblutbild
- LDH, β²-Mikroglobulin
- Immunglobuline quantitativ, bei V.a. auf ein monoklonales Immunglobulin: Immunfixation
- Hepatitis-, HIV-Serologie
• Oberflächenmarker durch FACS-Analyse (nur bei leukämischem Verlauf)
• Knochenmarkzytologie, Knochenmarkhistologie
• CT Hals/Thorax/Abdomen
  (alternativ: Sonographie zur Verlaufskontrolle)

Die Durchführung einer 18F-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) wird bei geplanter lokaler Radiatio in frühen Stadien aufgrund der therapeutischen Konsequenzen empfohlen (CAVE: Ein PET-CT ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung, die Kostenübernahme ist daher nicht gesichert).

Je nach geplanter Therapie sind Untersuchungen der Lungenfunktion (Hochdosis-Konsolidierung) und des Herzens (CHOP, Ibrutinib) vor Therapiebeginn obligat.

### 5.3 Klassifikation

#### 5.3.1 Stadien


<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadium</th>
<th>Beschreibung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>I</td>
<td>Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder Vorliegen eines einzigen oder lokализierten extranodalen Herdes</td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder Vorliegen lokalerer extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells</td>
</tr>
<tr>
<td>III</td>
<td>Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Befall von lokализierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

- nicht erklärbarem Fieber >38°C
- nicht erklärbarem Nachtschweiß (mit Kleiderwechsel)
- nicht erklärbarem Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

### 5.4 Risikogruppen

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur


Abbildung 1: Therapiealgorithmus

Legende:

6.1.1 Erstlinientherapie

1. Für die Minderheit der Patienten, die in einem limitierten Stadium I-II mit geringer Tumorlast diagnostiziert werden, kann eine verkürzte Immunchemotherapie mit konsolidierender Strahlentherapie oder eine alleinige Radiatio diskutiert werden. Patienten im Stadium I-II mit hoher Tumorlast sollten wie Patienten in fortgeschrittenen Stadien behandelt werden.

2. Bei jüngeren Patienten (≤65 Jahre) stellt ein dosisintensiviertes Konzept (Induktion plus Hochdosiskonsolidierung mit autologer Stammzelltransplantation) aufgrund des deutlich verlängerten progressionsfreien und Gesamt-Überlebens die Standardtherapie dar [8, 9].


5. Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus erzielt bei Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) [21], siehe Mantelzell-Lymphom - Zulassung; ggf. kann eine Kombination z.B. mit Bendamustin-Rituximab erwogen werden [22].

5. Der Proteasomeninhibitor Bortezomib erzielt in der Monotherapie ebenfalls nur kurze Remissionen, je nach Vortherapie kann das VR-CAP-Regime diskutiert werden [12, 23].

6.1.2 Rezidiv / Progress / Refraktärheit


4. Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus erzielt bei Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) [21], siehe Mantelzell-Lymphom - Zulassung; ggf. kann eine Kombination z.B. mit Bendamustin-Rituximab erwogen werden [22].

5. Der Proteasomeninhibitor Bortezomib erzielt in der Monotherapie ebenfalls nur kurze Remissionen, je nach Vortherapie kann das VR-CAP-Regime diskutiert werden [12, 23].

6.1.3 Konsolidierung / Erhaltung

1. Frühe Studien lassen einen Vorteil einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Rituximab-unvorbehandelten Patienten vermuten [26].
2. Wenn die autologe Transplantation bei fitten Patienten nicht bereits in der Primärtherapie eingesetzt worden ist, kann sie im ersten Rezidiv diskutiert werden.

3. Bei Hochrisikopatienten (p53-Alteration, Ki67>30%, blastoides MCL) ist unter einem BTK-Inhibitor nur eine kurzzeitige Remission zu erwarten, daher sollte bei unzureichendem Ansprechen bereits frühzeitig eine Konsolidierung erwogen werden (allogene Transplantation bei jüngeren Patienten, CAR-T-Zellen) [2].

6.2.3 Medikamentöse Therapie

6.2.3.1 Bendamustin


6.2.3.2 Bortezomib


6.2.3.3 CAR-T-Zellen

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom, die unter oder nach Therapie mit BTK-Inhibitoren eine Krankheitsprogression zeigen, haben eine ausgesprochen schlechte Prognose. Wie in einer multizentrischen Phase II-Studie (ZUMA II) gezeigt werden konnte, erzielte eine gegen das Oberflächenantigen CD19 gerichtete Therapie mit CAR-T-Zellen (KTE-
X19) bei diesen prognostisch ungünstigen Verläufen hohe Ansprechraten und anhaltende Remissionen. Die Therapie mit KTE-X19 wurde im Januar 2021 durch die EMA für das rezidierte oder refraktäre Mantelzell-Lymphom zugelassen. Die zum Teil ernsten und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen entsprachen dem, was auch bei anderen CAR-T-Zell Therapien beobachtet wurde [24]).

6.2.3.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid hat eine Wirkung als Monosubstanz bei indolenten Lymphomen, wird beim Mantelzell-Lymphom aber vor allem in Kombinationen mit Doxorubicin, Vincristin, Prednison und Rituximab (R-CHOP) eingesetzt. Hauptnebenwirkung von Cyclophosphamid ist die Hämatotoxizität. Bei höheren Dosierungen (>1.000 mg) kann eine hämorrhagische Zystitis auftreten, die durch die prophylaktische Gabe von Uromitexan vermeidbar ist. Cyclophosphamid wird in den gängigen Lymphom-Schemata intravenös appliziert.

6.2.3.5 Cytarabin


6.2.3.6 Dexamethason

Dexamethason ist ein hochwirksames Steroid. Beim Mantelzell-Lymphom wird es in der Induktionstherapie bei jüngeren Patienten beim R-DHAP-Regime eingesetzt (siehe Kapitel 6.2.3.5, Cytarabin). Nebenwirkungen entsprechen denen anderer Steroide (siehe Kapitel 6.2.3.10, Prednison/Prednisolon).

6.2.3.7 Doxorubicin

6.2.3.8 Ibrutinib

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Ibrutinib führte in einer multizentrischen, randomisierten Studie gegenüber Temsirolimus zu einer Steigerung der Remissionsraten auf 72%, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43; Median 8,4 Monate), zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten krankheitsassoziierten Symptome und zur Senkung der Nebenwirkungen. Die Verbesserung des Gesamtoberlebens war statistisch nicht signifikant, möglicherweise auch beeinflusst durch Switching vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm [15]. Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der Studie MCL3001 vom Schweregrad CTCAE 3/4 waren Neutropenie (13%), Thrombozytopenie (9%), Anämie (8%), Fatigue (4%), Diarrhoe (3%) und Fieber (1%). Schwere Nebenwirkungen tragen signifikant seltener als im Temsirolimus-Arm auf. Ibrutinib wird oral appliziert.

6.2.3.9 Lenalidomid

Lenalidomid ist eine immunmodulatorisch wirksame Substanz. Bei Patienten mit rezidiviertem/ refraktärem Mantelzell-Lymphom führte es in einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes zur Erhöhung der Remissionsrate von 11 auf 40% und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,61; Median 3,5 Monate) [18]. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie, Anämie, Fatigue, Thrombozytopenie, Diarrhoe und Obstipation. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei ≥5% der Patienten auftraten, waren Neutropenie (44%), Thrombozytopenie (18%), Anämie (8%) und febrile Neutropenie (6%). Lenalidomid wird oral appliziert.

6.2.3.10 Prednison / Prednisolon


6.2.3.11 Rituximab

6.2.3.12 Temsirolimus


6.2.3.13 Venetoclax


6.2.3.14 Vincristin


7 Rehabilitation

Nach einer Dosis-intensivierten Therapie (autologe oder allogene Transplantation) sollten mit dem Patienten spezielle Rehabilitationsmaßnahmen diskutiert werden.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

1. Unter und unmittelbar nach Therapie (Therapiekontrolle, Erkennung von Komplikationen und Nebenwirkung)
   ◦ Anamnese und körperliche Untersuchung
   ◦ Zellzählung, Differenzialblutbild, LDH
   ◦ ggf. weitere Labordiagnostik zur Therapieüberwachung und Komplikationskontrolle
1. 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
   - Bildgebende Diagnostik (CT, Sonographie)
   - Ausschluss von Therapiekomplikationen (Labor; ggf. Echokardiographie, Lungenfunktion)

2. Verlaufskontrollen nach Abschluss der Therapie in 3-monatigen, ab dem dritten Jahr in 6-bis12-monatigen Abständen als Nachsorge (Remissionsüberwachung, Erkennung von Langzeittoxizität):
   - Anamnese und körperliche Untersuchung
   - Zellzählung, Differenzialblutbild
   - LDH
   - Bildgebende Diagnostik (Sonographie; Schnittbildverfahren) bei unklarer Situation und therapeutischer Konsequenz
   - weiterführende Diagnostik in Abhängigkeit von den initial und im Verlauf erhobenen Befunden


9 Literatur


11 Therapieprotokolle

- Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle

12 Studienergebnisse

- Mantelzell-Lymphom - Studienergebnisse (randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen)

13 Zulassungsstatus

- Mantelzell-Lymphom - Zulassungsstatus der Medikamente

14 Links

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome
http://www.lymphome.de/

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

German Lymphoma Alliance
https://www.german-lymphoma-alliance.de/

Europäisches Mantelzell-Lymphom-Netzwerk
http://www.european-mcl.net/
15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Martin Dreyling
Klinikum der Universität München
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern
Marchioninistr. 15
81377 München
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Christian Buske
Universitätsklinikum Ulm
Innere Medizin III
Inst. f. Experimentelle Tumorforschung
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm
christian.buske@uni-ulm.de

Dr. med. Anne Cairoli
Service d'hématologie et Laboratoire Central d'Hématologie
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV
Rue du Bugnon 46
1011 LAUSANNE
anne.cairoli@chuv.ch

Univ.-Prof. Dr. med. Georg Heß
Universitätsmedizin Mainz
III. Medizinische Klinik
Universitäres Centrum f. Tumorerkrankungen (UCT)
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
georg.hess@unimedizin-mainz.de

Prof. Dr. med. Ulrich J. M. Mey
Kantonsspital Graubünden
Medizinische Onkologie und Hämatologie
Loestr. 170
CH-7000 Chur
ulrich.mey@ksgr.ch

Prof. Dr. Christiane Pott
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Medizinische Klinik II
Hämatologie / Onkologie
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 50
24105 Kiel
c.pott@med2.uni-kiel.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Markus Raderer
Med. Universität in Wien
Universitätsklinik f. Innere Medizin I
Klinische Abt. für Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
markus.raderer@meduniwien.ac.at
### Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Name</th>
<th>Anstellung</th>
<th>Beratung / Gutachten</th>
<th>Aktien / Fonds</th>
<th>Patent / Urheberrecht / Lizenz</th>
<th>Honorare</th>
<th>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen</th>
<th>Andere finanzielle Beziehungen</th>
<th>Andere mögliche COI¹</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dreyling</td>
<td>Klinikum der Universität München Großhadern</td>
<td>Astra Zeneca, Bayer, Beigene, Celgene, Genmab, Gilead, Incyte, Janssen, Novatis Roche</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Amgen, Ass tra Zeneca, Bayer, Celgene, Gilead, Janssen, Roche</td>
<td>Abbvie, Bayer, Celgene, Janssen, Roche</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Buske</td>
<td>Universitätsklinik Ulm</td>
<td>Roche, Janssen, Pfizer, Celltrion, Hexal, Celgene, BMS</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Roche, Janssen, Pfizer, Celltrion, Hexal, BMS</td>
<td>Roche, Janssen, Bayer, Celltrion, MSD</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Cairoli</td>
<td>Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hess</td>
<td>Universitätsmedizin Mainz</td>
<td>AbbVie, Roche, Novartis, Gilead, Incyte, Janssen</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Kite, Gilead, Roche, Janssen, Novartis, Incyte, AbbVie</td>
<td>AbbVie, Incyte, Janssen, Roche, Gilead</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Mey</td>
<td>Kantonspital Graubünden</td>
<td>Celgene, Roche, Janssen-Cilag</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Mundi pharma, Celgene, Amgen</td>
<td>Celgene, Roche, Amgen, Janssen-Cilag</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Pott</td>
<td>Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel</td>
<td>Astra Zeneca, Genmab, Gilead, Janssen, Roche</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Roche, Takeda, Gilead, Janssen</td>
<td>Roche, Morphosys Amgen</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
<tr>
<td>Raderer</td>
<td>Medizinische Universität Wien</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>Roche, Celgene, Novartis, Ipsi n, Eli Lilly, Gilead, Ipsen</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
<td>-</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Legende:**

1. **COI**: Conflict of Interest, Interessenkonflikt

2. **kein Interessenkonflikt**