onkopedia

onkopedia leitlinien

Nodales Marginalzonen Lymphom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

OeGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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 **2**

2 Grundlagen **2**

2.1 Definition und Basisinformationen 2

2.2 Risikogruppen 2

3 Häufigkeit **2**

4 Klinisches Bild **2**

5 Diagnostik und Stadieneinteilung **2**

6 Therapie **2**

6.1 Primärtherapie 2

6.2 Rezidivtherapie 2

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge **2**

9 Literatur **2**

14 Links **2**

15 Anschriften der Verfasser **2**

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten **2**

Nodales Marginalzonen Lymphom

Stand: November 2021

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte

Autoren: Christian Buske, Martin Dreyling, Michael Herold, Markus Raderer, Emanuele Zucca
Vorherige Autoren: Mathias J. Rummel

1 Zusammenfassung

Das seltene nodale Marginalzonen - Lymphom (nMZL) bildet mit dem extranodalen und splenischen Marginalzonenlymphom die Gruppe der Marginalzonenlymphome. Das klinische Bild entspricht dem Bild anderer indolenter nodaler Lymphome wie dem follikulären Lymphom. Die Diagnostik beruht auf der histologischen Untersuchung des befallenen Lymphknotens. Bei Diagnosestellung liegt zumeist ein fortgeschrittenes Stadium vor. Wie beim follikulären Lymphom wird auch das fortgeschrittene nMZL nur bei krankheitsassoziierten Symptomen behandelt. Die Erst – und Rezidivtherapie des nMZL folgt den Empfehlungen des follikulären Lymphoms. Standard ist eine Rituximab/Chemotherapie Kombination.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Das nodale Marginalzonen - Lymphom (nMZL) bildet mit dem extranodalen und splenischen Marginalzonenlymphom die Gruppe der Marginalzonenlymphome.

Das nMZL ist ein reifzelliges indolentes B – Zell Lymphom und zeigt per definitionem keinen splenischen und extranodalen Befall [10]. Es weist in seinen biologischen Charakteristika Überlappungen zu anderen indolenten B – Zell Lymphomen auf, so dass die Diagnose häufig eine Ausschlussdiagnose darstellt.

2.2 Risikogruppen

Es gibt keinen speziell für das nMZL validierten prognostischen Score.

3 Häufigkeit

Das nMZL ist ein seltenes Lymphom und stellt 2 % aller Non-Hodgkin Lymphome und ca. 10% aller MZL. Die jährliche Inzidenz beträgt 0.83 pro 100.000 Erwachsene [6].

4 Klinisches Bild

Das klinische Bild entspricht dem Bild anderer indolenter nodaler Lymphome wie dem follikulären Lymphom (siehe Onkopedia Follikuläres Lymphom). Die große Mehrzahl aller Patienten ist im fortgeschrittenen Stadium und weist Lymphknotenvergrößerungen peripher, abdominell und thorakal auf. Das mediane Alter liegt zwischen 50 bis 64 Jahren. Eine Infiltration des Knochenmarkes findet sich in ca. 30% der Patienten. Eine Assoziation mit Hepatitis C und chronischen Entzündungen wurde beschrieben.

5 Diagnostik und Stadieneinteilung

Die Diagnostik beruht auf der histologischen Untersuchung des befallenen Lymphknotens. Die Abgrenzung des nodalen Marginalzonen - Lymphoms erfolgt in erster Linie vom lymphoplasmazytischen Lymphom oder dem follikulären Lymphom. Das nodale Marginalzonen - Lymphom ist vom splenischen und extranodalen Marginalzonen - Lymphom abzugrenzen. Die Diagnostik vor Therapiebeginn und die Stadieneinteilung entspricht der des follikulären Lymphoms (siehe Onkopedia Follikuläres Lymphom). 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.

6 Therapie

6.1 Primärtherapie

Wie beim follikulären Lymphom wird auch das fortgeschrittene nMZL nur bei krankheitsassoziierten Symptomen behandelt. Die Erst – und Rezidivtherapie des nMZL folgt den Empfehlungen des follikulären Lymphoms. Standard ist eine Rituximab/Chemotherapie Kombination. Als Chemotherapie werden unter anderem CVP, CHOP und Bendamustin verwendet. Die Wahl der Chemotherapie sollte sich an den individuellen Patientencharakteristika orientieren [11]. In einer großen randomisierten Studie für zuvor unbehandelte indolente Lymphome, in der neben follikulären Lymphomen auch 200 Patienten mit MZL eingeschlossen wurde, zeigte sich kein Vorteil einer Obinutuzumab/Chemotherapie im Vergleich zur Rituximab/Chemotherapie für die Gruppe der nMZL. Allerdings wurde in beiden Therapiearmen mit Bendamustin eine sehr hohe therapieassoziierte Mortalität festgestellt, insbesondere bedingt durch fatale Infektionen [3, 4]. Auf der Basis dieser Daten sollte bei Patienten mit nMZL unter Rituximab/Bendamustin eine PJP- (Pneumocystis jirovecii Pneumonie) Prophylaxe und CMV Monitoring erwogen werden.

In einer randomisierten Phase II-Studie führte eine 2-jährige Rituximab-Erhaltung zu einem deutlich verlängerten PFS, so dass dieser Therapieansatz auch beim nodalen Marginalzonen-Lymphom bei Patienten, die auf eine initiale R-Bendamustin Therapie ansprechen, zu diskutieren ist [9].

6.2 Rezidivtherapie

Beim Rezidiv nach längerer (>2 Jahre) vorheriger Ansprechdauer wird eine erneute Rituximab/ Chemotherapie empfohlen. Bei Frührezidiven ist bei geeigneten Patienten eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Therapieoption.

Im fortgeschrittenen Rezidiv haben PI3K-Inhibitoren (Idelalisib, Copanlisib) auch bei Rituximab-refraktären Rezidiven lang anhaltende Remissionen erzielt, so dass dieser Therapieansatz individuell zu diskutieren ist [1, 2, 8]. Zwei Studien belegen zudem die Wirksamkeit der BTK Inhibition beim MZL: so induzierte Ibrutinib als Monotherapie in einer Phase II Studie bei rezidivierten/refraktären Marginalzonenlymphomen (n=63; 17 Patienten mit nodalen MZL) ein Gesamtansprechen von 48 % mit einem PFS von 14.2 Monaten [5]. Der Zweitgenerations – BTK Inhibitor Zanubrutinib erreichte ebenfalls in einer Phase II Studie bei 68 Patienten mit rezidivierten/ refraktären MZL ein Gesamtansprechen von 68,2 %, wobei bei den 26 Patienten mit nodalem MZL ein OR von 76% erzielt wurde [7].

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Die Verlaufskontrollen und die Nachsorge entsprechen denen des follikulären Lymphoms.

9 Literatur

1. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al.: Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol 35:3898-3905, 2017. DOI:10.1200/JCO.2017.75.4648
2. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al.: PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med 370:1008-1018, 2014. DOI:10.1056/NEJMoa1314583
3. Herold M, Hoster E, Janssens A, et al.: Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab in a subset of patients in the randomised GALLIUM trial with previously untreated marginal zone lymphoma (MZL). Hematological Oncology 35(S2):146–147, 2017. DOI:10.1002/hon.2437_136
4. Marcus R, Davies A, Ando K, et al.: Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med 377 (14):1331-1344, 2017. DOI:10.1056/NEJMoa1614598
5. Noy A, de Vos S, Coleman M, et al.: Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv 4:5773-5784, 2020. DOI:10.1182/bloodadvances.2020003121
6. Olszewski AJ, Castillo. Survival of patients with marginal zone lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Cancer 119:629-638, 2013. DOI:10.1002/cncr.27773
7. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al.: The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma [published online ahead of print, 2021 Sep 15]. Clin Cancer Res 2021;10.1158/1078-0432.CCR-21-1704. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-1704
8. Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, et al.: Efficacy and safety of copanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. Blood Adv 5:823-828, 2021. DOI:10.1182/bloodadvances.2020002910
9. Rummel MJ, Koenigsmann M, Chow KC, et al.: Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with marginal zone lymphoma (MZL): Results of a prospective, randomized, multicenter phase 2 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 7515). DOI:101200/JCO.2016.34.15_suppl.7503
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127:2375-2390, 2016. DOI:10.1182/blood-2016-01-643569
11. Thieblemont C, Molina T, Davi F. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma. Blood 127:2064-2071,2016. DOI:10.1182/blood-2015-12-624296

14 Links

GLA: www.german-lymphoma-alliance.de

OSHO: http://osho.uni-leipzig.de

Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome: www.lymphome.de

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

15 Anschriften der Verfasser

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

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. Michael Herold
Helios Klinikum Erfurt GmbH
Onkologisches Zentrum
Nordhäuser Str. 74
99089 Erfurt
michael.herold@helios-gesundheit.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

Prof. Dr. Emanuele Zucca
International Extranodal Lymphoma Study Group
Ospedale San Giovanni
CH-6500 Bellinzona
emanuele.zucca@eoc.ch

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Buske, Christian	Universitätsklinikum Ulm	**Ja** Gilead Sciences, Janssen, Roche, Pfizer, BeiGene, Celltrion, AbbVie, Incyte, Regeneron, MorphoSys, Novartis	**Nein**	**Nein**	**Ja** Roche/ Genentech, Janssen, BeiGene, Novartis, Pfizer, Incyte, AbbVie, Gilead Sciences, Celltrion, MorphoSys, Regeneron	**Ja** Roche/ Genentech, Janssen, Celltrion, MSD, Pfizer, Amgen	**Nein**	**Nein**
Dreyling, Martin	Med Klinik III, LMU Universitätsklinik München	**Ja** Astra Zeneca, Bayer, Beigene, Celgene, Genmab, Gilead, Incyte, Janssen, Lilly/ Loxo, Morphosys, Novartis, Roche	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Celgene, Gilead, Incyte, Janssen, Novartis, Roche	**Ja** Abbvie, Bayer, Celgene, Gilead, Janssen, Roche	**Nein**	**Nein**
Herold, Michael	Rentner bis 31.12.19 Helios Klinikum Erfurt GmbH	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Raderer, Markus	Medizinische Universität in Wien, Universitätsklinik f. Innere Medizin I, Klinische Abt. für Onkologie	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Gilead, Roche, Janssen, Ipsen, Novartis, Eisai, Celgene, Johnson und Johnson	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Zucca, Emanuele	Oncology Institute of Southern Switzerland Ente Ospedaliero Cantonale 6500 Bellinzona and Institute of Oncology Research Via Francesco Chiesa 5 6500 Bellinzona	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Advisory Board Beigene, Celgene/BMS, Incyte, Janssen, Merck, Miltenyi Biomedicine, Roche, Celltrion Healthcare, Kite (Gilead)	**Ja** Research Grant (Institution) AstraZeneca, Celgene/BMS, Incyte, Janssen, Merck, Roche	**Ja** Travel Support Abbvie, Roche	**Nein**

Legende:

[1] - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

*[2] - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

[3] - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

[4] - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

*[5] - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag*

eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

[6] *- Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftrags-instituts oder einer Versicherung*

[7] *- Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat*

[8] *- Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*