

Nodales Marginalzonen 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. Michael Hallek

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.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.....	3
6 Therapie	3
6.1 Primärtherapie	3
6.2 Rezidivtherapie	3
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	3
9 Literatur	4
14 Links.....	4
15 Anschriften der Verfasser	5
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	5

Nodales Marginalzonen Lymphom

Stand: November 2018

Autoren: Christian Buske, Martin Dreyling, Michael Herold, Markus Raderer, Emanuele Zucca
Autoren früherer Versionen: 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 folliculären Lymphom. Die Diagnostik beruht auf der histologischen Untersuchung des befallenen Lymphknotens. Bei Diagnosestellung liegt zumeist ein fortgeschrittenes Stadium vor. Wie beim folliculären Lymphom wird auch das fortgeschrittene nMZL nur bei krankheitsassoziierten Symptomen behandelt. Die Erst - und Rezidivtherapie des nMZL folgt den Empfehlungen des folliculären 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 [7]. 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 [5].

4 Klinisches Bild

Das klinische Bild entspricht dem Bild anderer indolenter nodaler Lymphome wie dem folliculären Lymphom (siehe [Onkopedia Folliculäres 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 folliculären Lymphom. Das nodale Marginalzonen - Lymphom ist vom splenischen und extranodalen Marginalzonen - Lymphom abzugrenzen. Die Diagnostik vor Therapiebeginn und die Stadieneinteilung entspricht der des folliculären Lymphoms (siehe [Onkopedia Folliculäres 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 folliculären Lymphom wird auch das fortgeschrittene nMZL nur bei krankheitsassoziierten Symptomen behandelt. Die Erst - und Rezidivtherapie des nMZL folgt den Empfehlungen des folliculären 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 [8]. In einer großen randomisierten Studie für zuvor unbehandelte indolente Lymphome, in der neben folliculären 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 [6].

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 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Die Verlaufskontrollen und die Nachsorge entsprechen denen des folliculären 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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614598)
5. 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](https://doi.org/10.1002/cncr.27773)
6. 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:[10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7503](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.7503)
7. 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](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569)
8. 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](https://doi.org/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
Tel: 0731 50065801
Fax: 0731 50065802
christian.buske@uni-ulm.de

Prof. Dr. med. Martin Dreyling

Klinikum der Universität München
Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern
Marchioninstr. 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
Onkologisches Zentrum
Nordhäuser Str. 74
99089 Erfurt
Tel: 0361 781-5265
Fax: 0361 781-5264
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
1090 Wien
Tel: 0043 1 40400-44450
markus.raderer@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Emanuele Zucca

International Extranodal Lymphoma Study Group
Ospedale San Giovanni
6500 Bellinzona
Tel: 0041 91 811-9040
Fax: 0041 91 811-9182
ielsg@eoc.ch

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/ Fonds	Patent / Urheberrecht/ Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Andere finanzielle Beziehungen	Andere mögliche COI ¹
Dreyling	Klinikum der Universität München Großhadern	Acerta, Beyer, Celgene, Gilead, Janssen, Novartis Roche, Sandoz	.2	-	Beyer, Celgene, Gilead, Janssen, Roche	Celgene, Janssen, Mundipharma, Roche	Janssen, Celgene Roche	-
Buske	Universitätsklinikum Ulm	-	-	-	Roche, Janssen, Pfitzer, Ceutrion, Hexal, Celgene	Roche, Janssen, Bayer	-	-
Herold	Onkologisches Zentrum, Helios-Klinikum Erfurt	-	-	-	Roche, Celgene, Janssen	-	-	-
Raderer	Medizinische Universität Wien	-	-	-	Novartis, Celgene, Roche, Ipsen, Eisai	-	-	-
Zucca	International Extranodal Lymphoma Study Group Ospedale San Giovanni, Bellinzona (Schweiz)	Celgene, Roche, Celltrion Healthcare, Mei Pharma, Astra Zeneca	-	-	Gilead, Bristol-Myers Squibb, MSD	Celgene, Roche, Janssen	Abbvie, Gilead	-

Legende:

¹ COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt, ² - kein Interessenkonflikt