

Mantelzelllymphom

Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	OÄ Dr. Olga Stiefel (OKL); OÄ Dr. Natalia Magdalena Rotter (OKL)
Leitlinie geprüft von:	OA PD Dr. Johannes Clausen (OKL); OA Dr. Alexander Andorfer (RI); OA Dr. Hanns Hauser (PEK); Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann (TZ); Dr. Leonard Vladi (KWG)
Fachliche Freigabe:	OÄ Dr. Olga Stiefel Revision v. 17.04.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Diagnostik und Scoring	4
2.1	Diagnostik.....	4
2.2	Stadieneinteilung	5
2.3	Risikoscoring.....	6
2.3.1	MCL International Prognostic Index (MIPI).....	6
2.3.2	Combined MIPI (MIPI-c).....	6
2.3.3	Ki67.....	6
2.3.4	SOX11.....	6
3	Behandlungsplan	7
3.1	Allgemeine Bemerkungen.....	7
3.2	Therapiealgorithmus Erstdiagnose	8
3.2.1	Therapiealgorithmus Erstdiagnose Alter ≤ 70 Jahre	8
3.2.2	Therapiealgorithmus Erstdiagnose Alter > 70 Jahre	9
3.3	Therapiealgorithmus Rezidiv (ab 2. Therapielinie)	10
3.3.1	Therapiealgorithmus Rezidiv Alter ≤ 70 Jahre.....	10
3.3.2	Therapiealgorithmus Rezidiv Alter > 70 Jahre.....	11
3.4	Prophylaxen unter Therapie.....	11
4	Besondere klinische Situationen	11
4.1	ZNS-Befall	11
4.2	Covid-19	11
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	12
5.1	Responsebeurteilung	12
5.2	Verlaufskontrollen unter Therapie und nach Therapieabschluss	14
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	14
7	Literatur/Quellenangaben	15
Anhang: Chemotherapieprotokolle		17
Anhang: Studienblatt		20
Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)		20

1 Allgemeines

Das Mantelzelllymphom (MCL) gehört zu den indolenten B-Zell-Lymphomen (ca. 4-8% aller NHL im Erwachsenenalter). Das Mantelzelllymphom ist genetisch durch die Translokation t(11;14) und die Überexpression von Cyclin-D1 charakterisiert. Eine kleine Gruppe von Lymphomen mit typischem Immunphänotyp und Morphologie des Mantelzelllymphoms zeigt jedoch eine negative Cyclin-D1 Expression. Das mediane Überleben liegt bei 4 – 6 Jahren.

Patienten mit Mantelzelllymphom werden meist in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, wobei insbesondere ein KM-Befall (>80%), aber auch extranoduläre Beteiligung (Darm und Meningeosis lymphomatosa) und/oder ein leukämisches Bild vorkommen. Das klinische Bild wird durch Lymphknotenvergrößerungen und eine Splenomegalie bestimmt. Obgleich zu den indolenten Lymphomen zählend, ist der Verlauf meist aggressiv, dies gilt insbesondere für die blastoiden und pleomorphen Varianten (5% aller MCL). Die indolent verlaufende Form des MCL ist seltener (10-15%). Aktuell gibt es keine guten prädiktiven Parameter zur Vorhersage, ob ein MCL aggressiv oder indolent verläuft. Patienten mit indolentem Verlauf präsentieren sich in der Regel jedoch in gutem Allgemeinzustand und haben normale LDH-Werte. SOX11-Negativität und niedriger Ki-67 (< 10%) sprechen ebenfalls eher für eine indolente Verlaufsform.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Diagnostik

Anamnese und Status

- v.a. B-Symptomatik, LK, Milzgröße, ECOG

Labor

- Blutbild mit Differentialblutbild, BSG, CRP, LDH, GOT, GPT, gamma-GT, AP, Bilirubin, Kreatinin, GFR, Harnsäure, beta-2-Microglobulin, Gesamteiweiß, Immunglobuline quantitativ, Serumelektrophorese (bei V.a. Paraprotein -> Immunfixation)
- Blutgruppe, Coombstest
- Hepatitis B und C-Serologie, HIV-Status
- Schwangerschaftstest
- Leukozytentypisierung aus peripherem Blut, insbesondere bei leukämischem Verlauf
- Molekularbiologie (PCR) für Cyclin-D1 und Sox11-Expression aus PB (sensitiver wie KM)
Anforderungsschein Molekularbiologie -> Zuweisung zur hämato-onkologischen Diagnostik

Knochenmarkpunktion mit

- Zytologie, FACS
- Histologie mit Angabe von Ki-67 und Cyclin-D1
- Sox11-Expression; t(11;14)(q13;q32) mittels FISH oder Zytogenetik
- Molekularbiologie (PCR) für Cyclin-D1 und Sox11-Expression
- Bestimmung IGHV-Status (v.a. bei Verdacht auf indolenten Verlauf und Erwägung von watch and wait)
- NGS mit TP53-Mutationsbestimmung bei Patienten, die eine intensive Therapie bekommen können (Anforderungsschein Molekularbiologie Ordensklinikum, siehe oben)
- Etablierung einer patientenspezifischen MRD bei Patienten vor allogener TX erwägen

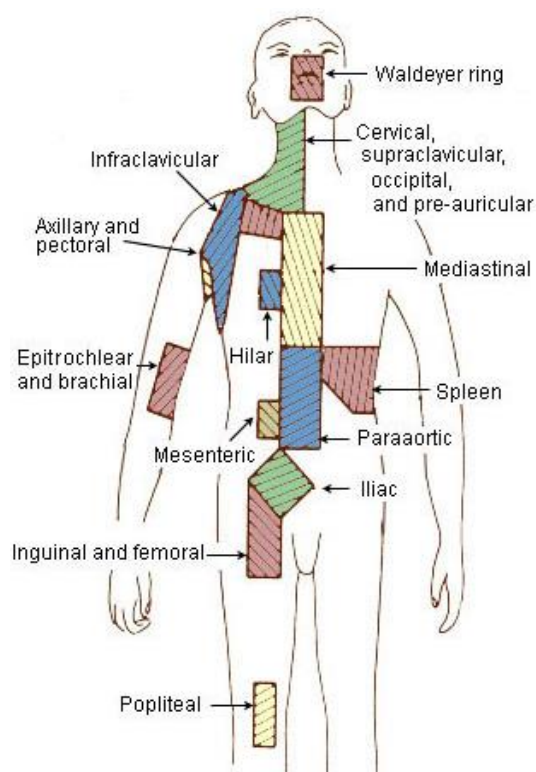
Diagnostik

- Lymphknotenexstirpation (alternativ Lymphknotenbiopsie, aber keine Feinnadelzytologie), falls Diagnose nicht aus peripherem Blut oder Knochenmark möglich ist.
- Ggf. Sonographie als Ausgangsbefund zur Verlaufskontrolle
- CT von Hals, Thorax, Abdomen und Becken bzw. PET/CT bei TX-Kandidaten
- Gastro- und Coloskopie bei gastrointestinaler Klinik und limitierten Stadien (I/II)
- Lungenfunktion bei geplanter ABSCT
- Lumbalpunktion und MRT Schädel bei neurologischen Symptomen und blastoide Variante des MCL (Befall des ZNS in 4-20% aller Fälle)
- Echokardiographie, EKG
- Vorstellung zur Kryokonservierung (Ovar, Spermien): siehe SOP „Kinderwunsch bei onkologischen PatientenInnen (Fertilitätserhalt)“ (Wissenspool -> Tumorzentrum)

2.2 Stadieneinteilung

Ann-Arbor Klassifikation	
Stadium I (IE)	Befall einer Lymphknotenregion (I) oder lokalisierter Befall eines einzigen extralymphatischen Organs (IE)
Stadium II (IIE)	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organes (oder Gewebes und einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (IIE)
Stadium III (IIIE)	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III) oder Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (IIIE)
Stadium IV	Diffuser oder multifokaler Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe oder Gewebe mit oder ohne Befall von lymphatischen Gewebe Als diffuser Befall gelten auch: - mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation - Leber- oder KM-Befall
Suffix S (Spleen)	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten und NICHT als extralymphatisches Organ/Gewebe)
B (B-Symptome)	≥ 1 der folgenden 3 Allgemeinsymptome: <ul style="list-style-type: none"> • Nicht anderweitig erklärbares Fieber > 38°C • Nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel • Nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust > 10 % des KG innerhalb von 6 Monate

Lymphknotenregionen



2.3 Risikoscoring

2.3.1 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: [German Lymphoma Alliance \(german-lymphoma-alliance.de\)](http://german-lymphoma-alliance.de)

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

2.3.2 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%

2.3.3 Ki67

Der immunhistochemische Proliferationsmarker Ki67 besitzt hohe prognostische Relevanz. Ki67 Positivität von <30% ist mit einer besseren Prognose assoziiert. Jedoch ist der Marker nicht therapientscheidend (4). Falls verfügbar, hat Ki67 Positivität prognostische Relevanz bei der Berechnung des biologischen MIPI-b (2).

2.3.4 SOX11

SOX11 ist ein neuronaler Transkriptionsfaktor mit höherer Expression in MCL Zellen im Vergleich zu anderen B-Zell-Lymphomen (mit Ausnahme Burkitt-NHL). SOX11-Expression findet sich auch in Cyclin-D1-negativen MCLs und ist daher hilfreich bei der Diagnose (17).

3 Behandlungsplan**3.1 Allgemeine Bemerkungen**

- Eine hochdosierte Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation ist die einzige Therapieform mit Langzeitremissionen, wobei auch nach 10 Jahren kein stabiles Plateau erreicht wird. Bei weniger intensiven Therapieschemata (R-CHOP mit R-Erhaltung, R-Benda) rezidivieren die meisten Patienten innerhalb von 3 Jahren. VR-CAP ist effektiver als R-CHOP, jedoch ebenfalls weniger effektiv als eine hochdosierte Chemotherapie mit konsolidierender autologe Stammzelltransplantation.

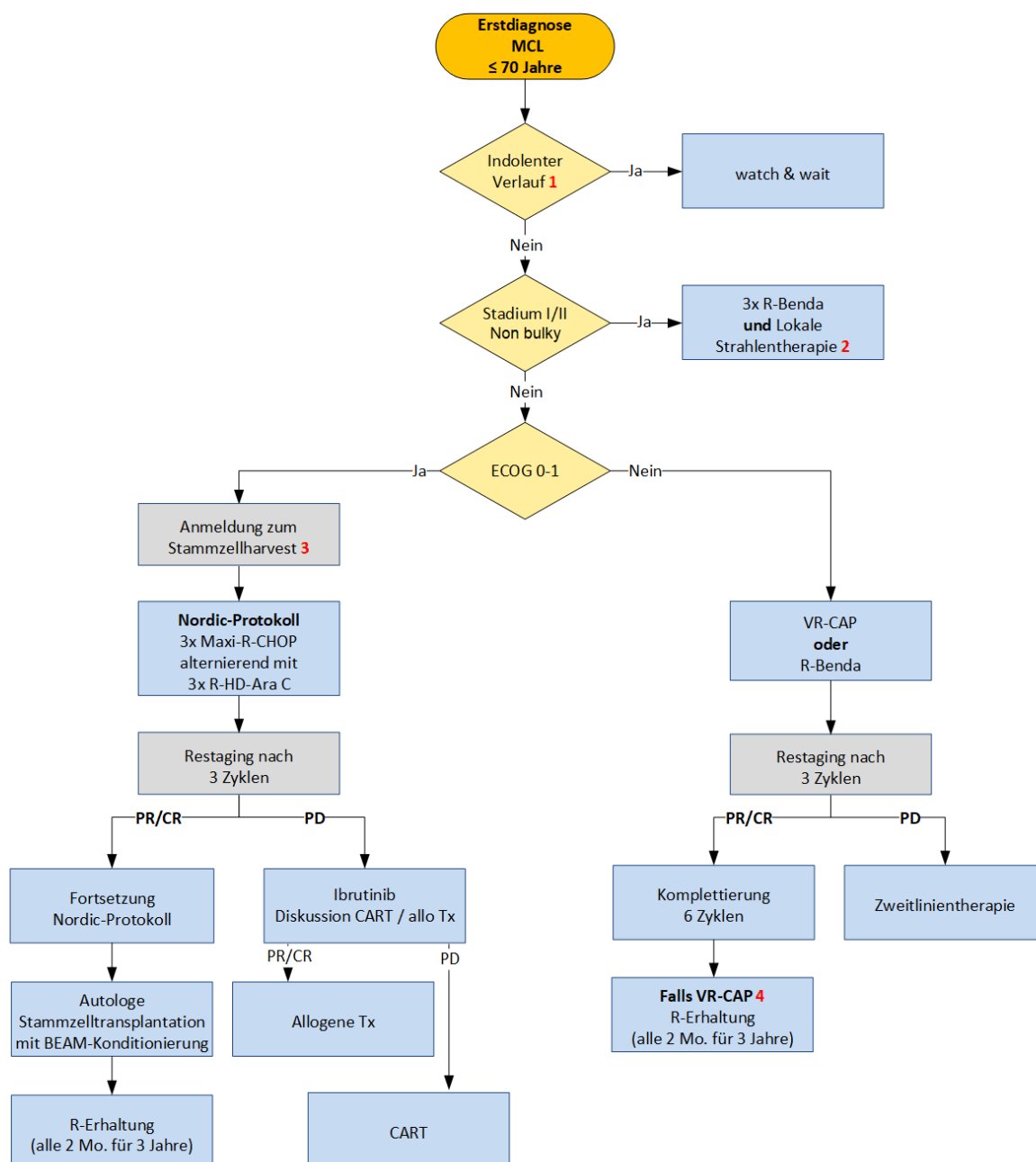
- Bei Hinweis auf einen indolenten Verlauf
 - SOX11 negativ
 - IGHV mutiert
 - leukämisch
 - nicht-nodal CLL-like mit Splenomegalie
 - niedrige Tumorlast
 - niedriger ki-67 (<10%)und gutem Allgemeinzustand ohne B-Symptome kann eine w&w-Strategie überlegt werden (10-15% der Patienten), da kein Nachteil im Überleben besteht.

- Dagegen sollten Patienten mit blastoider Form, p53-Mutation, B-Symptomatik, bulky disease oder hohem MIPI einer Therapie zugeführt werden.

- Bei den seltenen Fällen von Stadium I oder II, insbesondere bei indolentem Verlauf oder höherer Komorbidität kann eine alleinige Radiatio (involved side radiotherapy) erwogen werden, bei fitten Patienten in Kombination mit Immunchemotherapie (inkl. prophylaktischer Stammzellapherese bei abdomineller RT!)

3.2 Therapiealgorithmus Erstdiagnose

3.2.1 Therapiealgorithmus Erstdiagnose Alter ≤ 70 Jahre



1 Charakteristika des indolenten Verlaufes siehe Text im Kapitel 3.1

2 Stammzellharvest, falls abdominelle Strahlentherapie vorgesehen ist (Anmeldung unter Tel.: 0732 / 7676 4402)

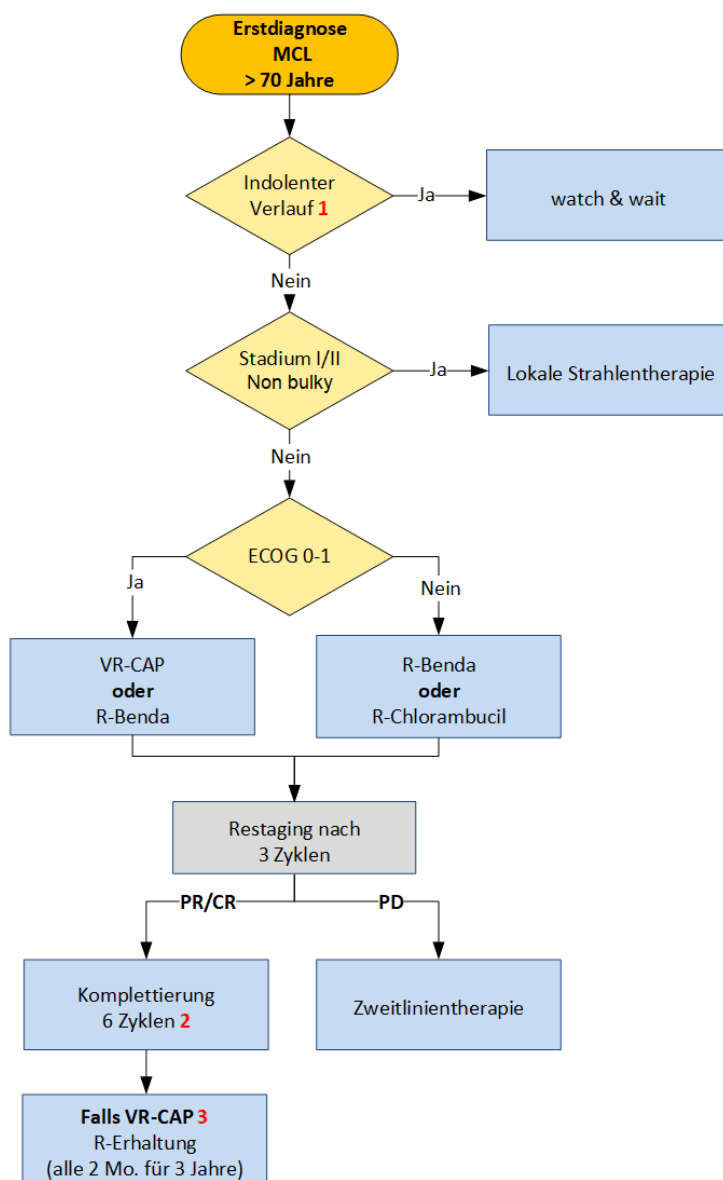
3 Bei Diagnosestellung unbedingt Anmeldung zum Stammzellharvest und -transplantation (Tel.: 0732 / 7676 4402); der Stammzellharvest erfolgt nach 1. ARA-C (KM frei) oder 2. ARA-C (vorher KMP)

4 In der Studie mit VR-CAP (Robak T. et al: LYM-3002 study) wurde keine R-Erhaltung durchgeführt. In Onkopedia wird jedoch aufgrund der positiven Studien zu R-CHOP mit R-Erhaltung bei allen R-CHOP-ähnlichen Regimen eine R-Erhaltung empfohlen. Diese Empfehlung wird auch in der vorliegenden Leitlinie übernommen. Keine R-Erhaltung ist nach Therapie mit R-Bendamustin vorgesehen.

Anhand der Triangle-Daten von Dreyling et al. im Rahmen des ASH 2022 zeigt sich eine besseres PFS im Ibrutinib-Arm auch ohne konsolidierende autologe TX. Da Ibrutinib in Österreich aber noch nicht in der Firstline zugelassen ist, wird die autologe TX bei transplantablen Patienten noch belassen.

Auch eine Erhaltungstherapie mit Ibrutinib nach Hochdosis-Chemotherapie ist derzeit nicht zugelassen und wird daher nicht routinemäßig empfohlen.

3.2.2 Therapiealgorithmus Erstdiagnose Alter > 70 Jahre



1 Charakteristika des indolenten Verlaufes siehe Text im Kapitel 3.1

2 Bei Patienten mit primärem ECOG 2 und schlechter Verträglichkeit von R-Benda → Deeskalation nach 3(-4) Zyklen auf Rituximab mono

3 In der Studie mit VR-CAP (Robak T. et al: LYM-3002 study) wurde keine R-Erhaltung durchgeführt. In Onkopedia wird jedoch aufgrund der positiven Studien zu R-CHOP mit R-Erhaltung bei allen R-CHOP-ähnlichen Regimen eine R-Erhaltung empfohlen. Diese Empfehlung wird auch in der vorliegenden Leitlinie übernommen. Keine R-Erhaltung ist nach Therapie mit R-Bendamustin vorgesehen.

3.3 Therapiealgorithmus Rezidiv (ab 2. Therapielinie)

Die Wahl des Rezidivschemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie und vom Therapieziel. Hinzugekommen ist die CART-Therapie nach mindestens 2 Therapielinien, darunter ein BTK-Inhibitor. Der betroffene Patient sollte zur Planung hierfür im Tumorboard „Spezielle Hämatologie und Zellulartherapie“ mittwochs um 14.30 Uhr vorgestellt werden.

Ab der 4. Therapielinie besteht die Möglichkeit den bispezifischen Antikörper Glofitamab (CD20/CD3) im Rahmen eines named patient program zu erhalten. Diese Therapie sollte in Zentren durchgeführt werden, die mit der Behandlung eines CRS bzw. ICANS Erfahrung haben.

Bei hohem Tumorload oder Niereninsuffizienz kann R-DHAOX anstatt R-DHAP verabreicht werden.

Eine lokale Radiatio kann bei lokalisiertem Restlymphom oder isolierten Rezidiv bei nicht kurativem Ansatz erwogen werden.

Es besteht die Möglichkeit um Venetoclax im Rahmen eines Heilversuchs anzusuchen. Dieses wird in Kombination mit Ibrutinib verabreicht (s.S.18).

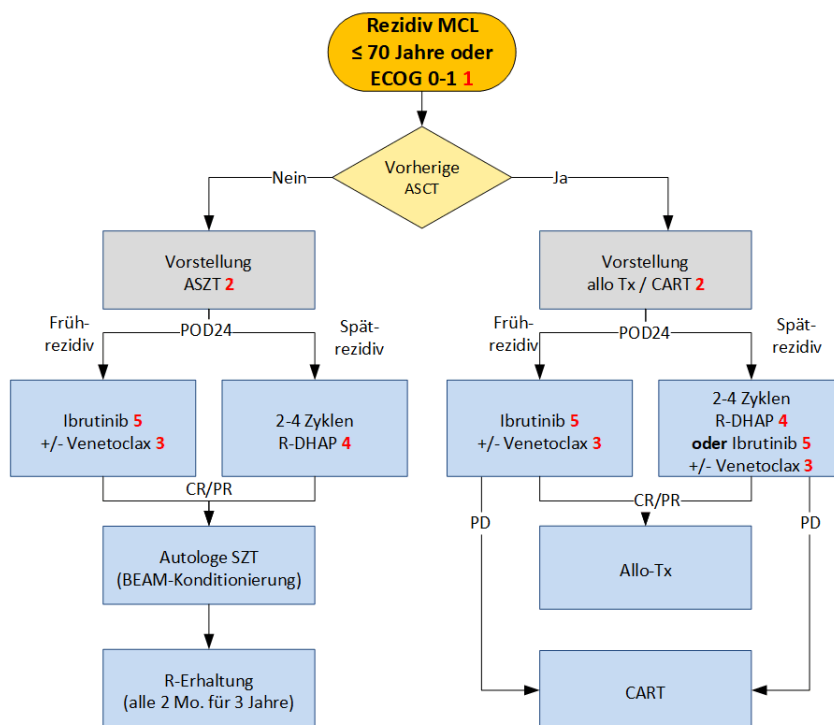
Sowohl Acalabrutinib, Zanubrutinib als auch Pirtobrutinib sind ebenso im Rahmen eines Heilversuchs erhältlich, eine Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor ist für Pirtobrutinib Voraussetzung.

Für Situationen ohne Möglichkeit einer Stammzelltransplantation im Rezidiv gilt:

Bortezomib-hältige Schemata (Monotherapie, VR-CAP, R-HAD+Bortezomib) können im Rezidiv eingesetzt werden, wenn die Substanz zuvor nicht verwendet wurde oder eine längere Remissionsdauer vorlag.

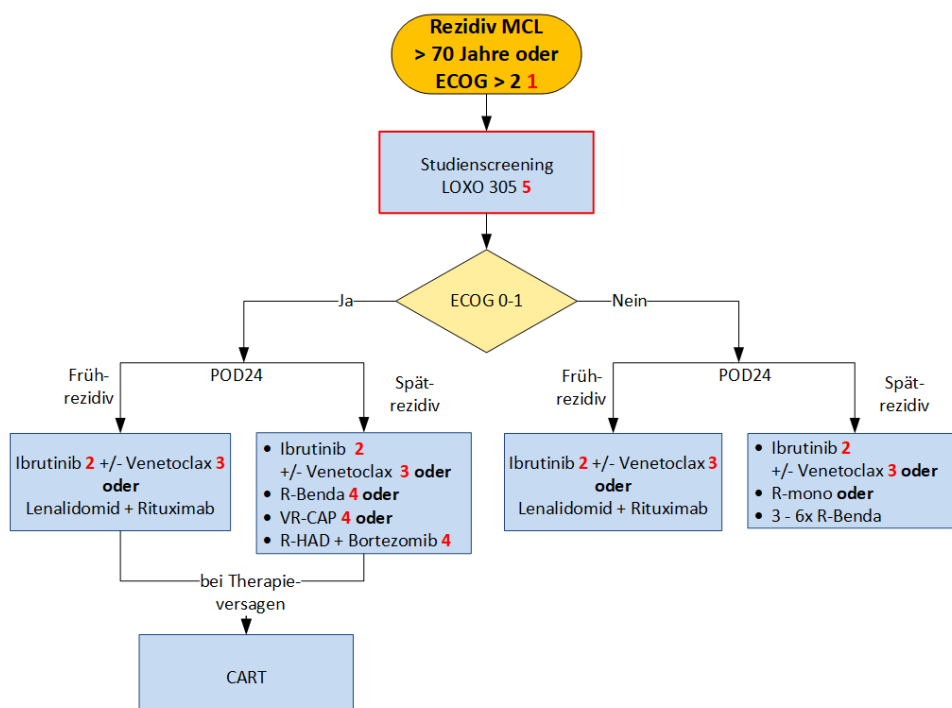
Auch wenn kein direkter Vergleich vorliegt, scheint die Therapieeffektivität von Ibrutinib größer zu sein als die von Lenalidomid +/- Rituximab oder anderen Substanzen.

3.3.1 Therapiealgorithmus Rezidiv Alter ≤ 70 Jahre



- 1 Biologisches Alter < 65 Jahre (geriatisches Assessment)
- 2 Anmeldung zum Stammzellharvest bzw. -transplantation (Tel.: 0732 / 7676 4402)
- 3 Venetoclax im Rahmen eines Heilversuchs verfügbar
- 4 Bei eingeschränkter Nierenfunktion oder großem Tumorload R-DHAOX
- 5 Cave: engmaschige Gerinnungskontrollen bei laufender OAK.

3.3.2 Therapiealgorithmus Rezidiv Alter > 70 Jahre



- 1 Biologisches Alter > 65 Jahre (geriatrisches Assessment)
 2 Cave: engmaschige Gerinnungskontrollen bei laufender OAK.
 3 Venetoclax im Rahmen eines Heilversuchs verfügbar
 4 Je nach Vortherapie
 5 siehe Anhang S. 20 / Studienblatt

3.4 Prophylaxen unter Therapie

Siehe [Leitlinie antimikrobielle Prophylaxe](#).

4 Besondere klinische Situationen

4.1 ZNS-Befall

Bei ZNS-Rezidiv stellt Ibrutinib eine gute Therapiealternative dar, da die Substanz gut ZNS-gängig ist. Rusconi et al. konnten in einer retrospektiven Studie zeigen, dass Ibrutinib verglichen mit ZNS-gängiger Chemotherapie oder intrathekaler Chemotherapie ein signifikant besseres overall survival hatte (29).

4.2 Covid-19

Impfung:

- Bei NHLs liegt grundsätzlich eine Impfeempfehlung gegen COVID-19 unter und nach laufender Immun-/Chemotherapie vor. Es ist jedoch eine geringere Schutzwirkung anzunehmen. Daher ist eine Impfung VOR Therapiebeginn anzustreben.
- Unter B-Zell-Depletion besteht wahrscheinlich eine deutlich reduzierte Impfantwort, die sich erst 3-6 Monate nach Therapieabschluss bessert. Dies stellt jedoch keine absolute Kontraindikation dar. Gegebenfalls ist eine erneute Impfung nach Regeneration sinnvoll.

Ausführliche und aktuelle Empfehlungen sind in der [Corona-Leitlinie von Onkopedia](#) ausgeführt

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

5.1 Responsebeurteilung

Es stehen derzeit 2 international gültige Klassifikationen zur Responsebeurteilung zur Auswahl (The Lugano Classification 2014; RECIL 2017). In der vorliegenden Leitlinie wird die Lugano-Klassifikation (Cheson BD, 2014) verwendet.

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT–Based Response
Complete Remission	Complete metabolic response	Complete radiologic response (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2 or 3 (1) with or without a residual mass on SP5 (2) It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial Remission	Partial metabolic response	Partial remission (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5 (2) with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim, these findings suggest responding disease At end of treatment, these findings indicate residual disease	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm × 5 mm as the default value When no longer visible, 0 × 0 mm For a node > 5 mm × 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation Absent/normal, regressed, but no increase Spleen must have regressed by > 50% in length beyond normal
Nonmeasured lesions	Not applicable	None
Organ enlargement	Not applicable	Not applicable
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable
Stable disease	No metabolic response	Stable disease
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 (2) with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	< 50% decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable

Fortsetzung der Tabelle und **Legende** zur Tabelle auf der nächsten Seite

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
Progressive disease	Progressive metabolic disease	Progressive disease requires at least 1 of the following
Individual target nodes/nodal masses	Score 4 or 5 (2) with an increase in intensity of uptake from baseline and/or	PPD progression:
Extranodal lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by ≥ 50% from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly
Nonmeasured lesions	None	New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

Abbreviations:

SPS 5-point scale	CT computed tomography
FDG fluorodeoxyglucose	IHC immunohistochemistry
LDi longest transverse diameter of a lesion	MRI magnetic resonance imaging
PET positron emission tomography	PPD cross product of the LDi and perpendicular diameter
SDi shortest axis perpendicular to the LDi	SPD sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions

(1) A score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment). Measured dominant lesions: Up to six of the largest dominant nodes, nodal masses, and extranodal lesions selected to be clearly measurable in two diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs (eg, liver, spleen, kidneys, lungs), GI involvement, cutaneous lesions, or those noted on palpation. Nonmeasured lesions: Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant or measurable or that do not meet the requirements for measurability but are still considered abnormal, as well as truly assessable disease, which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses, and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites (eg, GI tract, liver, bone marrow), FDG uptake may be greater than in the mediastinum with complete metabolic response, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake (eg, with marrow activation as a result of chemotherapy or myeloid growth factors).

(2) PET 5 – Point Scale (Deauville Criteria)

- 1 no uptake above background
- 2 uptake ≤ mediastinum
- 3 uptake > mediastinum but ≤ liver
- 4 uptake moderately > liver
- 5 uptake markedly higher than liver and/or new lesions
- X new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

5.2 Verlaufskontrollen unter Therapie und nach Therapieabschluss

Restaging nach der Hälfte der Therapiezyklen und 4-6 Wochen nach Abschluss einer zytostatischen Therapie (bei klinischem Ansprechen nur die initial pathologischen Untersuchungen).

Klinische Verlaufskontrollen **nach** Abschluss der medikamentösen Therapie sollten in den ersten beiden Jahren in dreimonatigen, im 3.-5. Jahr in halbjährlichen Abständen und ab dem 5. Jahr jährlich als Nachsorge (Remissionsüberwachung bzw. Rezidiverkennung, Erkennung von Langzeittoxizität) erfolgen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Blutbild mit Differentialblutbild
- LDH, Leber- und Nierenfunktionsparameter

Nur bei klinischem Verdacht bildgebendes Staging und Knochenmarkpunktion.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation entsprechend der Parameter in celsius37.

7 Literatur/Quellenangaben

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia, ESMO und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

1. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. NCCN Guidelines: <http://www.nccn.org/>
3. Dreyling M. et al.: ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 Suppl 3:iii83-iii92, 2014
4. Cheah CY et al.: Mantle Cell Lymphoma; *J Clin Oncol.* 2016 Apr 10;34(11):1256-69. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5904
5. Hoster E. et al: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 111:558-565, 2008
6. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. The Mantel Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood.* 2010;115-1530-1533.
7. Sara Ek, Michael Dictor, Mats Jerkeman, Karin Jirstrom, and Carl A. K. Borrebaeck. Nuclear expression of the non-B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood*, 2008 vol. 111 no. 2 800-805
8. Hoster E et al.: Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network; *J Clin Oncol.* 2016 Apr 20;34(12):1386-94. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8387
9. Cheson B.D. et al.: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-68.
10. Geisler, C.H. et al: Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in-vivo purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group, *Blood*, Vol 112 (7), pp 2687-2693, 2008
11. Eskelund C.W. et al.: 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau; *Br J Haematol.* 2016 Jul 5. doi: 10.1111/bjh.14241
12. Hermine O et al.: Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2016 Aug 6;388(10044):565-75. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00739-X
13. Andersen NS, Pederson LB, Laurell A, et al. Pre-Emptive Treatment with Rituximab of Molecular Relapse After Autologous Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:4365-4370.
14. Le Gouill S et al.: Rituximab Maintenance Versus Wait and Watch after Four Courses of R-DHAP Followed By Autologous Stem Cell transplantation in Previously Untreated Young Patients with Mantle Cell Lymphoma: First Interim Analysis of the Phase III Prospective Lyma Trial, a Lysa Study; *Blood* 2014 124:146
15. Kluin-Nelemans H.C. et al.: Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 367:520-531, 2012
16. Flinn I.W. et al: Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study; *Blood.* 2014 May 8;123(19):2944-52. doi: 10.1182/blood-2013-11-531327
17. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *LANCET* 381(9873): 1203-1210
18. Rummel M.J. et al.: Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). Abstract ASCO annual Meeting 2016

19. Wang M.L. et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma; *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16. doi: 10.1056/NEJMoa1306220
20. Abrahamsson A et al.: Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1288-95. doi: 10.1182/blood-2014-03-559930
21. Leonard JP et al.: Selective CDK4/6 inhibition with tumor responses by PD0332991 in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2012 May 17;119: 4597-4607.
22. Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2015;373:1835-44.
23. Baiocchi RA, Alinari L, Lustberg ME, et al. :Phase 2 trial of rituximab and bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell and follicular lymphoma. *Cancer* 2011;117:2442-2451.
24. Drach J et al.: Marked activity of bortezomib, rituximab, and dexamethasone (BORID) in heavily pretreated patients with mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18_suppl):17522.
25. Le Gouill S et al., ASH 2016, Abstract 145
26. Tam CS et al: Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment Wnof Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1211-23.
27. Robak T et al: Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* Vol 19 Nov 2018: 1449.
28. Le Guill S et al: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle-cell-lymphoma, a phase I/II trial, *Blood* 2020 Nov 12;blood.2020008727; doi: 10.1182/blood.2020008727
29. Rusconi C et al: Ibrutinib compared to immune-chemotherapy for central nervous system relapse of mantle cell lymphoma: a report from Fondazione Italiana Linfomi (FIL) and European Mantle Cell Lymphoma Network (EMCLN). Abstract S229. Presented as part of EHA25 Virtual, June 12, 2020.
30. Wang et al: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1331-1342. doi: 10.1056/NEJMoa1914347. PMID: 32242358; PMCID: PMC7731441.
31. Wang et al: LOXO-305, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated Mantle Cell Lymphoma, Waldenström's Macroglobulinemia, and Other Non-Hodgkin Lymphomas: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1): 8–10. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134314>
32. Phillips et al.: Glofitamab Step-up Dosing Induces High Response Rates in Patients (pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL), Most of Whom Had Failed Prior Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Therapy, ASH 2021, Abstract 130
33. Dreyling et al.: R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network, ASH 2021, Abstract 383
34. Tlsi et al: Rituximab Plus Bendamustine and Cytarabine (R-BAC) in Elderly Patients with Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma: Long Term Follow-up and Mrd Results of a Phase 2 Study from the Fondazione Italiana Linfomi, ASH 2021, Abstract 384
35. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, Bouadballah K, Gyan E, Damaj G, Ribrag V, Gressin R, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Lemonnier F, Maisonneuve H, Joubert C, Van Den Neste E, Lamy T, Tilly H, Moreau A, Hermine O, Le Gouill S. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jul;56(7):1700-1709. doi: 10.1038/s41409-020-01198-2. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33658645.
36. 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, ASH 2022 Abstract 1; <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper163018.html>

Anhang: Chemotherapieprotokolle
Nordic-Protokoll

Maxi-R-CHOP alternierend mit R-HD-AraC	
Zyklus 1	Maxi-CHOP ohne R
Zyklus 2	R-HD-AraC Ggf. Stammzellmobilisierung bei initial fehlendem KM-Befall
Zyklus 3	Maxi-R-CHOP
Restaging inklusive KMP bei KM-Befall	
Zyklus 4	R-HD-AraC Stammzellmobilisierung bei initialem KM-Befall
Zyklus 5	Maxi-R-CHOP
Zyklus 6	R-HD-AraC
Abschlussstaging	
Hochdosis-CTX + autologe SCT	

R-HD-AraC

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Rituximab	375 mg/m ²	i.v. über 180 min	Tag 1
Cytarabin	4x 3000 mg/m ² bei Alter > 60J: 4x 2000mg/m ²	i.v. über 3h im Abstand von 12h	Tag 2-3
Wiederholung Tag 22		3 Zyklen (alternierend mit 3x Maxi-R-CHOP)	

R-DHAP

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Rituximab	375 mg/m ²	i.v. über 180 min	Tag 0 o. Tag 1
Dexamethason	40 mg	p.o.	Tag 1-4
Cisplatin	100 mg/m ²	i.v. über 24 h	Tag 1
Cytarabin	2 x 2000 mg/m ²	i.v. über je 3 h	Tag 2
bei Niereninsuffizienz alternativ zu Cisplatin:			
Oxaliplatin	130 mg/m	i.v. über 120 min	Tag 1
Wiederholung Tag 22		3 Zyklen (alternierend mit 3x R-CHOP)	

VR-CAP

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Bortezomib	1,3mg/m ²	s.c.	d1,4,8,11
Rituximab	375mg/m ²	i.v.	d1
Cyclophosphamid	750mg/m ²	i.v.	d1
Doxorubicin	50mg/m ²	i.v.	d1
Prednisolon	100mg	p.o.	d1-5

BEAM

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Carmustin/BCNU	300mg/m ²	i.v. über 60 min	Tag -7
Cytarabin	2x 200 mg/m ²	i.v. über je 60 min (8 Uhr/18 Uhr)	Tag -6 bis -3
Etoposid	2x 100 mg/m ²	i.v. Bolus (9 Uhr/19 Uhr)	Tag -6 bis -3
Melphalan	140mg/m ²	30 min	Tag -2
autologe Stammzelltransplantation			Tag 0

R-Bendamustin

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Rituximab	375 mg/m ²	i.v. über 180 min	Tag 0 oder 1
Bendamustin	90 mg/m ²	i.v. über 30-60 min	Tag 1 und 2
Wiederholung Tag 29		4-6 Zyklen, abhängig von Ansprechen u. Toxizität	

Temsirolimus

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Temsirolimus	175 mg	i.v. über 30-60 min	Tag 1, 8 und 15
Temsirolimus	75 mg/m ²	i.v. über 30-60 min	ab Tag 22 weekly
Wiederholung wöchentlich		Bis zum Progress oder Toxizität	

Dosisreduktion 1: 75mg 1x/Woche gefolgt von 50mg 1x/Woche iv

Dosisreduktion 2: 50mg 1x/Woche gefolgt von 25mg 1x/Woche iv

Bei ANC < 1000/μL oder PLT < 50 G/L Pause

Ibrutinib + Venetoclax

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Ibrutinib	560 mg	p.o.	ab Tag 1
Wiederholung täglich		Bis zum Progress oder Toxizität	
Venetoclax	50 mg	p.o.	Woche 5, täglich
	100mg	p.o.	Woche 6, täglich
	200mg	p.o.	Woche 7, täglich
	400mg	p.o.	Woche 8, täglich

Beginn zuerst für 4 Wochen mit Ibrutinib 560mg mono und dann zusätzlich

ab Woche 5 Venetoclax in aufsteigender Dosierung (s. oben).

BORID

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Bortezomib	1,3mg/m ²	s.c.	Tag 1, 4, 8 und 11
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Dexamethason	40mg	p.o.	Tag 1-4
Wiederholung d21		6 Zyklen	

Bei Therapieansprechen 4 zusätzliche Gaben Rituximab als Erhaltung (alle 8 Wochen)

R-HAD + Bortezomib

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cytarabin	2g/m ² , >65 J.: 1g/m ²	i.v.	Tag 2 und 3
Dexamethason	40mg	p.o.	Tag 1-4
Bortezomib	1,5mg/m ²	s.c.	Tag 1, 4

Wiederholung alle 4 Wochen

R-BAC

Medikament	Dosis	Applikation	Zeitpunkt
Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Bendamustin	70mg/m ²	i.v.	Tag 2 und 3
Cytarabin	500mg/m ²	i.v.	Tag 2-4

Wiederholung alle 3 Wochen

Anhang: Studienblatt

Laufende Studien:

LOXO-BTK-20019:

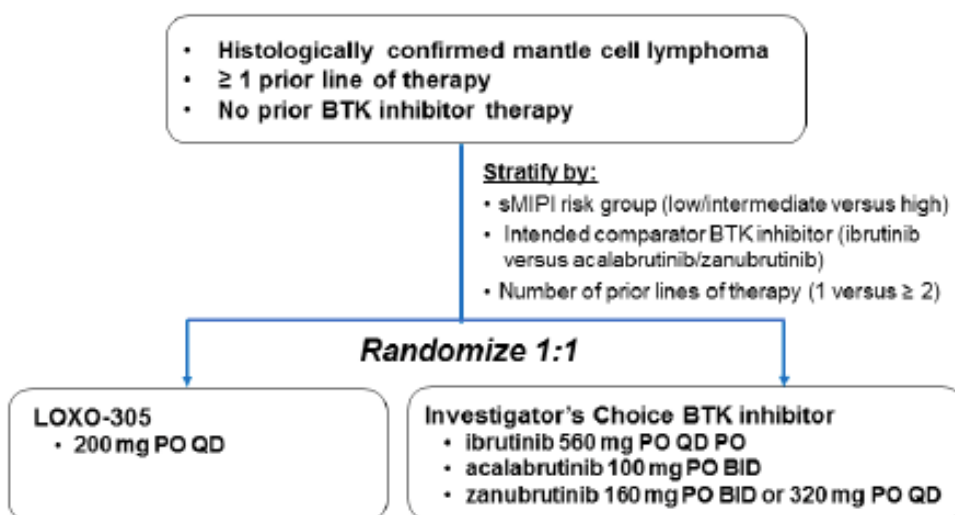
Phase 3 open-label, randomisierte Studie mit LOXO-305 vs. Investigators choice eines BTK-Inhibitors bei Patienten mit bereits therapiertem, jedoch BTK-Inhibitor naivem Mantelzelllymphom (BRUIN MCL-321).

Principle Investigator: OÄ Dr. Olga Stiefel, Ordensklinikum, Elisabethinen

Einschlusskriterien:

- bestätigte MCL-Diagnose
- ≥ 1 vorherige systemische Therapielinie
- messbare Läsion anhand der Lugano Kriterien
- dokumentierte Progression unter rezenter Therapie oder Rezidiv
- ausreichende Organfunktion:
 - Hb ≥ 8 g/dL
 - ANC ≥ 0.75 x 10⁹/L;
 - Plt > 50 x 10⁹/L
- ECOG 0-2

LOXO-BTK-20019 Study Design



Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
