

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.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

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	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 / Refraktärität	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

9 Literatur	12
11 Therapieprotokolle	14
12 Studienergebnisse.....	14
13 Zulassungsstatus	14
14 Links.....	14
15 Anschriften der Verfasser	15
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	16

Mantelzell-Lymphom

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

Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt einen heterogenen, bei einem Teil der Patienten aggressiven Verlauf. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.

Die große Mehrzahl der Patienten wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden. Der MIPI-c führt die klinische Prognoseabschätzung mit dem biologischen Marker Ki67 zusammen, und erlaubt eine differenziertere Risikoabschätzung, ohne zurzeit eine Therapiestratifizierung nach sich zu ziehen. Die mediane Überlebenszeit liegt für alle Patienten bei etwa 5 Jahren, mit erheblichen Unterschieden in den verschiedenen Risikogruppen.

Der Therapieanspruch bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom ist das Erreichen einer Langzeitremission mit Verlängerung der Überlebenszeit. Die Therapie orientiert sich vor allem am Allgemeinzustand. Jüngere Patienten werden mit einer aggressiven, Cytarabin-haltigen Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation mit Rituximab-Erhaltung behandelt, bei älteren Patienten wird eine Immunchemotherapie mit anschließender Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen.

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

Das klinische Bild ist heterogen, in aller Regel ist die Erkrankung bei Erstdiagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium. Beim sogenannten leukämischen, non-nodalen, eher indolenten (SOX11-negativen) Mantelzelllymphom steht die leukämische Erkrankung mit Splenomegalie im Vordergrund. Bei der klassischen Form sind Lymphknotenvergrößerungen häufig, Splenomegalie und Lymphozytose kommen ebenfalls vor. In ca. 80 - 90% liegt eine Knochenmarkinfiltration vor, mit leukämischer Ausschwemmung bei 20 - 30% der Fälle. Extranodale Manifestationen (z.B. Darmbefall) sind häufiger als bei anderen indolenten Lymphomen [2].

5 Diagnose

Beispiele der mikroskopischen Diagnostik finden Sie unter eLearning Curriculum Hämatologie (eLCH), <https://ehematology.com/>.

5.1 Diagnostik

5.1.1 Erstdiagnose

Die Diagnostik beruht auf der histologischen Untersuchung des befallenen Lymphknotens. Im charakteristischen, zytologischen Bild stellt sich der Zellkern unregelmäßig und mit einer Einkerbung dar, das Chromatin ist dicht, das Zytoplasma schmal. Daneben gibt es ein ganzes Spektrum von Varianten, bei denen die Lymphomzellen eher lymphozytisch (wie bei der CLL), pleomorph oder blastär imponieren. Zur Abgrenzung von anderen Lymphomsubtypen ist der immunhistochemische Nachweis einer Cyclin-D1-Überexpression oder einer t(11;14) in der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) obligat. Ki67 sollte obligat bestimmt werden, empfohlen wird zusätzlich zumindest eine p53-Immunhistochemie.

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, β^2 -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

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

I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so dass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

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

- nicht erklärbares Fieber $>38^{\circ}\text{C}$
- nicht erklärbares Nachtschweiß (mit Kleiderwechsel)
- nicht erklärbares Gewichtsverlust ($> 10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

5.4 Risikogruppen

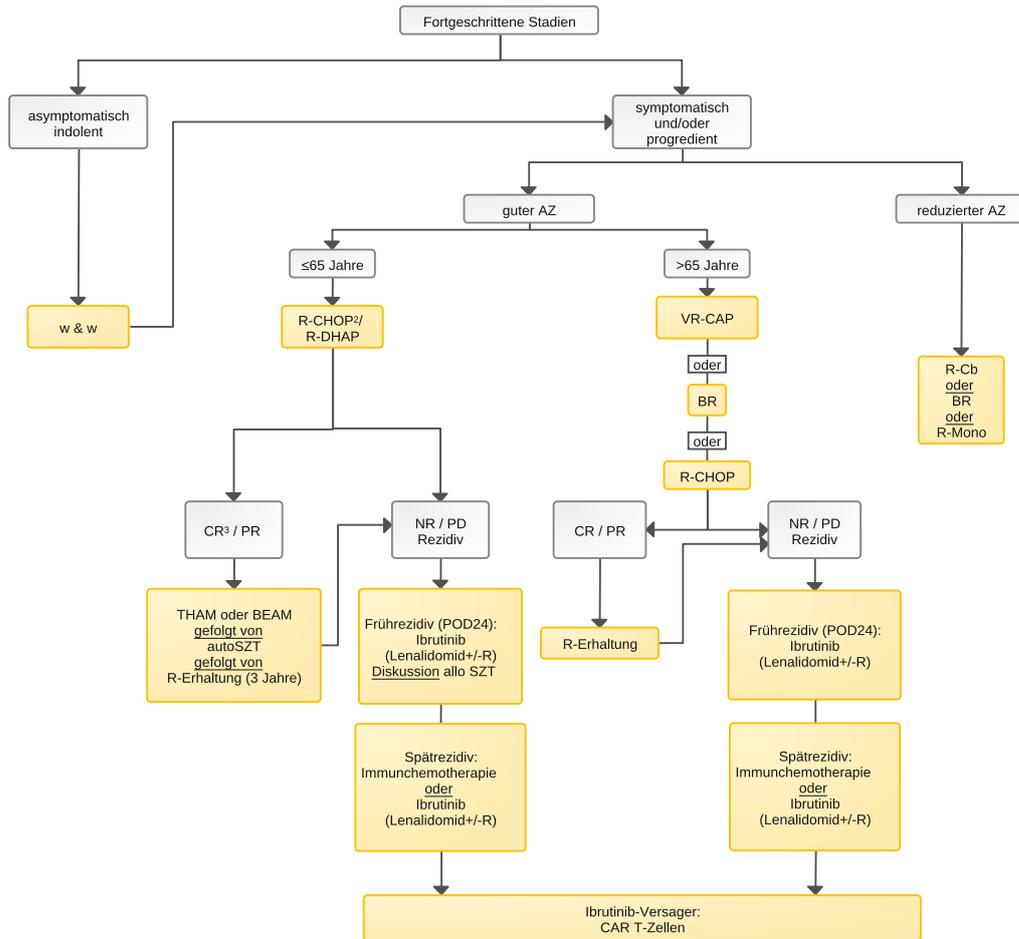
Der etablierte klinische Risiko-Score (MIPI: MCL International Prognostic Index) schließt den Allgemeinzustand und das Alter des Patienten sowie LDH- und Leukozytenwerte ein [3]. Für die Berechnung steht auch eine Internet-basierte Version zur Verfügung [4]. Zusätzlich besitzt der Proliferationsmarker Ki67 ($>30\%$) und das Vorliegen von p53-Alterationen (Mutationen oder eine Überexpression in der Immunhistochemie; der Stellenwert einer Deletion 17p ist zurzeit nicht ausreichend geklärt) eine hohe prognostische Relevanz für einen ungünstigen Verlauf [5, 6]. Die indolente Form des MCL kann anhand einzelner Parameter nicht identifiziert werden. Anamnestische Hinweise zum Krankheitsverlauf, fehlende Aktivitätsmarker und ein typisches Manifestationsmuster grenzen jedoch diese Variante ein. SOX11 kann unterstützend evaluiert werden. [1, 7].

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Patienten mit Mantelzell-Lymphomen sollten, wenn immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Ein Therapie - Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus



Legende:

AZ - Allgemeinzustand; Therapie: allo SZT - allogene Stammzelltransplantation, auto SZT - autologe Stammzelltransplantation, BEAM - Carmustin/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, BR - Rituximab/Bendamustin, R-Cb - Rituximab/Chlorambucil, R-CHOP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, VR-CAP - Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Bortezomib/Prednison, R-DHAP - Dexamethason/hochdosiertes Cytarabin/Cisplatin, R-Erhaltung - Rituximab Erhaltung, R-Mono - Rituximab Monotherapie, ABTHAM - Hochdosistherapie mit Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)/ Cytarabin/Melphalan, w&w - abwarten (watch & wait); CR - komplette Remission, NR - keine Remission (Non Response), PR - partielle Remission; POD24 - Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren.

6.1.1 Erstlinientherapie

1. Für die Minderheit der Patienten, die in einem limitierten Stadium I-II mit geringer Tumormass diagnostiziert werden, kann eine verkürzte Immunochemotherapie mit konsolidierender Strahlentherapie oder eine alleinige Radiotherapie diskutiert werden. Patienten im Stadium I-II mit hoher Tumormass sollten wie Patienten in fortgeschrittenen Stadien behandelt werden.
2. Bei jüngeren Patienten (≤ 65 Jahre) stellt ein dosisintensiviertes Konzept (Induktion plus Hochdosiskonolidierung mit autologer Stammzelltransplantation) aufgrund des deutlich verlängerten progressionsfreien und Gesamt-Überlebens die Standardtherapie dar [8, 9].

Eine Cytarabin-haltige Induktionstherapie führt zusätzlich zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben [10]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab über 3 Jahre verlängert nach autologer Stammzelltransplantation das progressionsfreie und das Gesamt-Überleben [11], siehe Anhang [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#).

3. Bei älteren Patienten sind mögliche Kombinationsregime VR-CAP, R-Bendamustin oder R-CHOP (siehe Anhang [Medikamentöse Tumortherapie - Protokolle](#)). Allerdings rezidiert aufgrund des aggressiveren Krankheitsverlaufs die Mehrzahl der Patienten innerhalb weniger Jahren, wenn keine Erhaltungstherapie geplant wird. Die Gabe von Bortezomib anstelle von Vincristin (VR-CAP) führt zu einer Verlängerung des progressionsfreien und Gesamt-Überlebens [12], siehe Anhang [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#). R-Bendamustin erzielt trotz seiner relativ guten Verträglichkeit (keine Alopezie) langanhaltende Remission in den eher indolenten Fällen. Bei sehr fitten Patienten mit hohem Risikoprofil kann das R-BAC-500 Regime diskutiert werden [13]. Eine Fludarabin-haltige Induktion (R-FC) wird aufgrund hoher Toxizität und höherer Mortalität im Vergleich zu R-CHOP nicht empfohlen [14].
4. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab führt nach R-CHOP zu einer signifikanten Verlängerung der Remissionsdauer und der Gesamtüberlebenszeit [14]. Der Vorteil einer R-Erhaltung nach R-Bendamustin ist nur in retrospektiven Analysen belegt.
5. Bei indolentem klinischen Verlauf mit niedriger Tumorlast, leukämischer Präsentation ohne nodalen Befall) oder biologischer Marker (Ki67 <10%) kann zunächst eine engmaschige „watch & wait“ Strategie verfolgt werden und erst bei Progress eine Therapie eingeleitet werden [2].

Informationen zum Zulassungsstatus sind in [Mantelzell-Lymphom Zulassung](#) zusammengefasst.

6.1.2 Rezidiv / Progress / Refraktärität

1. Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie speziell bei initialer Remissionsdauer ≥ 24 Monate eine Behandlungsoption. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie.
2. Speziell bei Frührezidiven (POD 24) scheint Ibrutinib einer erneuten Chemotherapie überlegen zu sein [15, 16, 17]. Bei Rezidiven nach einem BTK-Inhibitor ist häufig ein aggressiver Verlauf zu beobachten. Die kürzlich zugelassene CAR-T-Zell-Therapie erzielt in diesem Patientengut lange anhaltende Remissionen [24]. Bei älteren Patienten kann (das für MCL nicht zugelassene) Venetoclax in bis zur Hälfte der Patienten eine Remission erzielen [25], allerdings ist die Ansprechdauer begrenzt.
3. Bei Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist Lenalidomid ebenfalls einer Chemotherapie überlegen [18, 19]. Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten bei vergleichbarer Verträglichkeit [20].
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 fiten 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 Therapiemodalitäten

6.2.3 Medikamentöse Therapie

Die Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien mit den einzelnen Substanzen und den Kombinationen sind in [Studienergebnisse Mantelzell-Lymphom](#) zusammengefasst. Informationen über den Zulassungsstatus der für die Therapie des Mantelzell-Lymphoms geeigneten Medikamente sind in [Zulassungsstatus Mantelzell-Lymphom](#) für Deutschland, Österreich und die Schweiz aufgeführt.

6.2.3.1 Bendamustin

Bendamustin gehört zu den Stickstoff-Lost-Derivaten. Es ist eine alkylierende Substanz und hat gleichzeitig Eigenschaften eines Purin-Antimetaboliten. In der Zulassungsstudie zum Vergleich von Bendamustin vs CHOP, jeweils in Kombination mit Rituximab, waren 94 Patienten mit MZL eingeschlossen. Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 35,1 vs 22,1 Monate signifikant gegenüber dem CHOP-Kontrollarm verlängert. In der BRIGHT-Studie waren 74 MZL-Patienten eingeschlossen. Die Remissionsrate war mit 94% im Bendamustin/ Rituximab-Arm ebenfalls hoch, Daten zur Überlebenszeit liegen noch nicht vor, siehe [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#). Nebenwirkungen von Bendamustin im CTCAE Grad 3/4 betreffen die Blutbildung: Neutropenie (23%), Thrombozytopenie (12%), Anämie (2,5%). Sie erfordern Dosisanpassungen. Andere häufigere Nebenwirkungen sind Fieber, Übelkeit/Erbrechen und Hautexanthem. Die Applikation von Bendamustin erfolgt intravenös.

6.2.3.2 Bortezomib

Der Proteasomeninhibitor Bortezomib wurde zuerst für die Therapie von Patienten mit Multiple Myelom zugelassen. Seine Wirksamkeit bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom wurde in einer Reihe von Phase II-Studien in Kombination mit Zytostatika, Steroiden und Rituximab gezeigt. In einer Phase-III-Studie war Bortezomib anstelle von Vincristin als Teil eines R-CHOP-Regimes wirksamer als Vincristin in Bezug auf Remissionsrate, progressionsfreies und Gesamt-Überleben, siehe [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#) [12]. In dieser Studie wurde Bortezomib intravenös appliziert, die subkutane Gabe ist ebenfalls von der EMA zugelassen. Besondere Nebenwirkungen der Monotherapie sind Thrombozytopenie und periphere Neuropathie. Letztere tritt seltener nach subkutaner als nach intravenöser Applikation auf. Weitere Nebenwirkungen sind Reaktivierung des Varizella zoster-Virus (Aciclovir-Prophylaxe empfohlen) und pulmonologische Komplikationen wie Pneumonitis, interstitielle Pneumonie oder ARDS.

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

Cytarabin gehört zu den Nukleosid-Analoga. Es ist seit mehr als 40 Jahren Standard in der Induktionstherapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML). In einer Phase-III-Studie bei jüngeren Patienten mit Mantelzell-Lymphom war die Kombination R-DHAP x 3 (Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin) in Kombination mit R-CHOP x 3 einer reinen R-CHOP Therapie in Bezug auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben überlegen, siehe [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#) [10]. Nebenwirkungen von hochdosiertem Cytarabin sind vor allem Hämatotoxizität, Übelkeit/Erbrechen, Mukositis und Alopezie. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktionen steigt das Risiko für Neurotoxizität.

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

Doxorubicin gehört zur Gruppe der Anthrazykline. Es wird beim Mantelzell-Lymphom vor allem in Kombination mit Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP) und Rituximab (R-CHOP) eingesetzt. In der bisher größten Studie zur Therapie des Mantelzell-Lymphoms führte die Therapie mit R-CHOP zu Remissionsraten von 86%, einem mittleren progressionsfreien Überleben von 28 Monaten und zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit gegenüber einer Kombination von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab, siehe [Studienergebnisse Mantelzell-Lymphom](#) [14]. In zwei kleineren randomisierten Studien wurde gezeigt, dass die Kombination Bendamustin/Rituximab dem R-CHOP mindestens gleichwertig ist in Bezug auf Remissionsraten und progressionsfreies Überleben ist. Hauptnebenwirkungen von Doxorubicin sind Übelkeit/Erbrechen, Alopezie und die Hämatotoxizität. Kritische Langzeitnebenwirkung ist eine Kardiomyopathie, das Risiko steigt ab einer kumulativen Dosis von 550 mg/m². Nebenwirkungen von CHOP im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftreten, sind Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Alopezie und Infektionen. Doxorubicin muss strikt intravenös appliziert werden. Paravasate erfordern sofortige Gegenmaßnahmen.

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 krankheitsassoziierter Symptome und zur Senkung der Nebenwirkungen. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens 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 trugen 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 $\geq 5\%$ der Patienten auftraten, waren Neutropenie (44%), Thrombozytopenie (18%), Anämie (8%) und febrile Neutropenie (6%). Lenalidomid wird oral appliziert.

6.2.3.10 Prednison / Prednisolon

Prednison oder Prednisolon sind häufig eingesetzte Glukokortikoide. Sie sind fester Bestandteil des CHOP-Regimes und seiner Modifikationen. Kurzfristige Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind Flush, innere Unruhe und Störungen des Glukose-Stoffwechsels. Mittel- und längerfristige Nebenwirkungen entsprechen den Symptomen des Cushing-Syndroms u. a. Osteoporose und Veränderung des Körperbildes. Kritische Nebenwirkungen insbesondere bei CLL-Patienten sind Infektionen, vor allem auch viraler und fungaler Genese, aufgrund Verstärkung der Immunsuppression. Glukokortikoide können oral und intravenös appliziert werden.

6.2.3.11 Rituximab

Rituximab ist ein chimärer Anti-CD20 Antikörper. Die Kombination mit Chemotherapie-Regimen wie CHOP führt zu einer Steigerung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zur Chemotherapie allein, siehe [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#). Nach erfolgreicher Induktionstherapie mit R-CHOP verlängert eine Rituximab-Erhaltungstherapie die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit [14]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Rituximab sind unmittelbar infusionsbedingt mit Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl. Ein Zytokin-Release-Syndrom kann (speziell bei ausgeprägter leukämischer Ausschwemmung) zu schwerer Hypotonie mit hohen Temperaturen, Hypoxie und Intensivpflichtigkeit führen. Rituximab kann intravenös und subkutan appliziert werden.

6.2.3.12 Temsirolimus

Temsirolimus ist ein mTOR Kinase - Inhibitor. Zuerst wurde es für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen. Die Wirksamkeit beim Mantelzell-Lymphom wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Rezidiv/Refraktarität im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes/Zentrums belegt [21]. Temsirolimus führte zu einer Remissionsrate von 22% und zu einer statistisch signifikanten Verbesserung von progressionsfreiem Überleben, siehe [Mantelzell-Lymphom Studienergebnisse](#). Bei über 5% der Patienten in der Phase-III-Studie aufgetretene schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) bei Mantelzell-Lymphom waren Thrombozytopenie (59%), (Anämie (20%), Neutropenie (15%), Asthenie (11%), Infektionen (9%), Diarrhoe (7%), Exanthem (7%), Dyspnoe (7%) und Mukositis (6%). Seltener, aber belastende Nebenwirkung von mTOR Kinase-Inhibitoren ist eine Pneumonitis. Temsirolimus wird intravenös appliziert.

6.2.3.13 Venetoclax

Venetoclax ist ein Arzneimittel der Wirkstoffklasse der B-Cell-Lymphoma-2-Protein (Bcl-2)-Hemmer. Durch Blockade des antiapoptotisch wirksamen Bcl-2 induziert es den programmierten Zelltod. Mittels einer Monotherapie mit Venetoclax konnte in einer Phase I Studie in der Subgruppe von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom ein vielversprechendes Gesamtansprechen bei 75% der Patienten mit einer CR-Rate von 21% erzielt werden [27]. Darüber hinaus wurden kürzlich Ergebnisse einer Phase II Studie publiziert, die hohe Effektivitätsraten für die Kombinationstherapie von Ibrutinib mit Venetoclax zeigten. Häufigste Nebenwirkungen von Venetoclax sind Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit, Anämie, Infekte der oberen Luftwege, Fatigue und eine Erhöhung von Phosphat im Blut. Als schwere Nebenwirkungen können febrile Neutropenie, Pneumonie und ein initiales Tumorlyse-Syndrom auftreten. Venetoclax wird oral appliziert.

6.2.3.14 Vincristin

Vincristin gehört zu den Vinca-Alkaloiden. Beim Mantelzell-Lymphom ist es Bestandteil von Kombinationsregimen wie R-CHOP. Spezifische Nebenwirkung ist neben der Hämatotoxizität vor allem eine Polyneuropathie, beginnend als sensorische Missempfindungen der Akren. Vincristin wird intravenös appliziert. Paravasate erfordern sofortige Gegenmaßnahmen.

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

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
- Bildgebende Diagnostik (CT, Sonographie)
- Ausschluss von Therapiekomplicationen (Labor; ggf. Echokardiographie, Lungenfunktion)

3. Verlaufskontrollen nach Abschluss der Therapie in 3-monatigen, ab dem dritten Jahr in 6- bis 12-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

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

9 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.: (2017) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised Fourth Edition. IARC Press Lyon, 285-290, 2017.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O 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 28 Suppl 4:iv62-iv71, 2017. DOI:10.1093/annonc/mdx223
3. 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
4. <https://german-lymphoma-alliance.de/Scores.html>
5. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, et al.: Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. Blood 131:417-420, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-07-797019
6. Hoster E, Rosenwald A, Berger F et al.: Prognostic value of Ki-67 index, cytology, and growth pattern in Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 34:1386-1389, 2016. DOI:10.1200/JCO.2015.63.8387
7. 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
8. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, 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
9. Zoellner, Unterhalt M, Stilgenbauer S, et al.: Autologous Stem Cell Transplantation in First Remission Significantly Prolongs Progression-Free and Overall Survival in Mantle Cell Lymphoma: 15-ICML 2019 Lugano, June 2019, Abstract #013
 10. Hermine OE, Hoster E, Walewski J, 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* 388:565-575, 2016. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00739-X
 11. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al.: Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 377:1250-1260, DOI:10.1056/NEJMoa1701769
 12. Robak T, Jin J, Pylypenko H, 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* 19:1449-1458, 2018;. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30685-5
 13. Visco C, Chiappella A, Nassi L et al. Rituximab, bendamustine, and low dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 4: e15–e23, 2017. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30185-5
 14. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al.: Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol* 38:248-256, DOI:10.1200/JCO.19.01294
 15. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al.: Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 387:770-778, 2016. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00667-4
 16. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-1342. DOI:10.1056/NEJMoa1914347
 17. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al.: Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study [published online ahead of print, 2020 Aug 11] [published correction appears in *Leukemia*. 2021 Jan 22]. *Leukemia* 2020;10.1038/s41375-020-01013-3. DOI:10.1038/s41375-020-01013-3
 18. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol* 17:319-331, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00559-8
 19. Goy A, Sinha R, Williams ME et al.: Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 31:3688-3695, 2013. DOI:10.1200/JCO.2013.49.2835
 20. Ruan J, Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 373: 1835-1844, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1505237
 21. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, et al.: Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Temsirolimus compared with investigator's choice therapy. *J Clin Oncol* 27:3822-3829. 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977

22. Hess G, Wagner K, Keller U, et al.: Final Results of a Phase I/II Trial of the Combination Bendamustine and Rituximab With Temsirolimus (BeRT) in Relapsed Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. *Hemasphere* 4:e398, 2020. DOI:10.1097/HS9.0000000000000398
23. 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* 20:520-525, 2009. DOI:10.1093/annonc/mdn656
24. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-1342. DOI:10.1056/NEJMoa1914347
25. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al.: Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 104:e68-e71, 2019. DOI:10.3324/haematol.2018.198812
26. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al.: Maintenance therapy with Rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 108:4003-4008, 2006. DOI:10.1182/blood-2006-04-016725
27. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al.: Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 35: 826-833, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.70.4320

11 Therapieprotokolle

- [Mantelzell-Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie - Protokolle](#)

12 Studienergebnisse

- [Mantelzell-Lymphom - Studienergebnisse \(randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen\)](#)

13 Zulassungstatus

- [Mantelzell-Lymphom - Zulassungstatus der Medikamente](#)

14 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

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
Marchioninstr. 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**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	Astra Zeneca, Bayer, Beigene, Celgene, Genmab, Gilead, Incyte, Janssen, Novartis Roche	-	-	Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Celgene, Gilead, Janssen, Roche	Abbvie, Bayer, Celgene, Janssen, Roche	-	-
Buske	Universitätsklinikum Ulm	Roche, Janssen, Pfizer, Celltrion, Hexal, Celgene, BMS	-	-	Roche, Janssen, Pfizer, Celltrion, Hexal, BMS	Roche, Janssen, Bayer, Celltrion, MSD	-	-
Cairolì	Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois							
Hess	Universitätsmedizin Mainz	AbbVie, Roche, Novartis, Gilead, Incyte, Janssen			Kite, Gilead, Roche, Janssen, Novartis, Incyte, Abbvie	AbbVie, Incyte, Janssen, Roche, Gilead		
Mey	Kantonspital Graubünden	Celgene, Roche, Janssen-Cilag	-	-	-	Mundipharma, Celgene, Amgen	Celgene, Roche, Amgen, Janssen-Cilag	-
Pott	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	Astra Zeneca, Genmab, Gilead, Janssen, Roche	-	-	Roche Takeda, Gilead, Janssen	Roche, Morphosys Amgen	-	-
Raderer	Medizinische Universität Wien		-	-	Roche, Celgene, Novartis, Ipsen, Eli Lilly, Gilead, Ipsen	-	-	-

Legende:

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