

FORTBILDUNG

Aktuelle Therapiestandards

Das Mantelzell-Lymphom

Beim Mantelzell-Lymphom (MCL) handelt es sich um eine relativ seltene Erkrankung. Nur etwa 3–5% aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) werden zu dieser Entität gezählt. Obschon sich die Prognose der Erkrankung in den letzten Jahren deutlich verbessert hat, liegt die Gesamtüberlebensrate in einem Bereich von nur etwa 4–5 Jahren.

Le lymphome à cellules du manteau est une maladie relativement rare. Seulement environ 3–5% de tous les lymphomes non hodgkiniens sont inclus dans cette entité. Bien que le pronostic s'est considérablement améliorée au cours des dernières années, le taux de survie globale se trouve dans une gamme de seulement 4–5 ans.

Meist wird die Erkrankung erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, in dem mit konventioneller Therapie keine Heilung möglich ist. Ein Extranodalbefall, insbesondere des Knochenmarks und Gastrointestinaltraktes, ist häufig. Typisch ist ein gutes Ansprechen auf eine Erstlinien-Immunchemotherapie. Trotzdem ist der Verlauf in aller Regel durch das Auftreten – oft früher – Rezidive mit in der Regel schlechter Langzeitprognose gekennzeichnet.

Diagnose, Staging und Risikoeinteilung

Voraussetzung für die Planung einer optimalen Therapiestrategie ist die Sicherung der Diagnose, die meist anhand einer Lymphknotenbiopsie, am Knochenmark oder aus dem peripheren Blut erfolgt.

Zur sicheren Abgrenzung gegenüber anderen lymphoproliferativen Erkrankungen sind immunhistochemische bzw. zytogenetische Untersuchungen essentiell. Eine besondere Rolle spielt hier der Nachweis der chromosomalen Translokation t(11;14)(q13;q32), die zu einer Überexpression von Cyclin D1 führt. Selten liegt alternativ eine Überexpression von Cyclin D2 oder D3 vor.



PD Dr. med. Ulrich Mey
Chur

Vor Festlegung der Behandlungsstrategie kommt dem exakten Staging eine ebenso wichtige Bedeutung zu. Hier kommen die üblicherweise in der Diagnostik maligner Lymphome angewandten Methoden zum Einsatz. Die Durchführung einer PET-CT ist bei jener Minderheit von MCL-Patienten sinnvoll, die in einem lokalisierten Stadium diagnostiziert werden und für eine kurativ intendierte Strahlen(chemo)therapie in Frage kommen, um prätherapeutisch weitere in der konventionellen CT-Diagnostik nicht nachweisbare Krankheitsmanifestationen bestmöglich auszuschliessen.

Darüber hinaus können – insbesondere bei entsprechenden Beschwerden – endoskopische Untersuchungen des Gastrointestinaltraktes sinnvoll sein. Eine routinemässige Untersuchung des Liquors wird bei Patienten mit blastoïder Variante des MCL empfohlen.

Für die Abschätzung der Prognose eines Patienten mit neu diagnostiziertem MCL wurde der sogenannte MIPI (mantle cell international prognostic index) entwickelt (1). Unter Berücksichtigung von Alter, Performancestatus, LDH- und Leukozytenwert erfolgt die Differenzierung in Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko. Daneben kommt dem Ki-67 Index als wichtigstem prognostischem Einzelfaktor hohe Bedeutung zu.

Wichtig zu wissen ist, dass bis etwa 30% der Patienten mit neu diagnostiziertem MCL durch einen klinisch indolenten Krankheitsverlauf gekennzeichnet sind, deren sichere Identifizierung jedoch problematisch sein kann. Diese Patienten können durchaus

ABB. 1

FDG-PET/CT unmittelbar vor und nach Immunchemotherapie mit Bendamustin und Rituximab bei einer 71-jährigen Patientin mit neu diagnostiziertem MCL (farbig: Detailaufnahme; schwarz-weiss: Übersicht)



- 1 a) Nachweis eines multinodalen Lymphombefalls (hilär, mediastinal, axillär, mesenterial) beidseits des Zwerchfells sowie Befall des terminalen Ileums (biotisch gesichert) und der Milz
- 1 b) Komplette metabolische und morphologische Remission nach 6 Zyklen Immunchemotherapie (Mehrbelegung im Magenbereich reaktiv)

zunächst nur beobachtet werden, ohne dass sich dadurch die Langzeitprognose zu verschlechtern scheint.

Erstlinientherapie

1. Limitierte Krankheitsstadien

Für eine Minderheit (ca. 6–8%) der Patienten, deren MCL in einem limitierten Krankheitsstadium (IA oder IIA ohne „bulky“ disease) diagnostiziert wurde, existieren retrospektive Datenanalysen, die den Einsatz einer kombinierten Strahlentherapie mit verkürzter Chemo(immun)therapie untersucht haben. Manche Patienten blieben mit diesem Therapieansatz über lange Zeit progressionsfrei, so dass diese Strategie ausserhalb klinischer Studien in internationalen Guidelines empfohlen wird.

2. Jüngere Patienten, die für eine Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) in Frage kommen

In der Behandlung jüngerer Patienten (d.h. < 65 Jahre) hat sich gezeigt, dass durch Intensivierung der Erstlinientherapie eine Prognoseverbesserung erreicht werden kann. Dies beinhaltet einerseits die Hinzunahme von hochdosiertem Cytarabin (Ara-C) in die Induktionstherapie und andererseits die frühe Konsolidierung mit HDT und nachfolgender ASZT. Bezüglich Ara-C-haltiger Behandlungsregime ist einerseits das vor allem in den USA propagierte Hyper-CVAD-Schema, andererseits ein mit R-CHOP/R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Hochdosis-Ara-C, Cisplatin) alternierendes Behandlungsregime zu nennen, das von einer französischen Arbeitsgruppe entwickelt wurde (2). In einer grossen Phase III Studie des Europäischen Netzwerks für Mantelzell-Lymphome konnte bei fast 500 Patienten gezeigt werden, dass eine Induk-

tionstherapie mit alternierendem R-CHOP/R-DHAP gegenüber alleiniger R-CHOP-Induktionstherapie – jeweils gefolgt von myeloablativer Radiochemotherapie mit ASZT – in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) eindeutig überlegen ist (3).

Obschon die Überlegenheit einer HDT mit ASZT nach alleiniger CHOP-Induktionstherapie (d.h. ohne Rituximab) belegt werden konnte, ist der Stellenwert nach Rituximab-haltigen und insbesondere intensiveren, Hochdosis-Ara-C-basierten Induktionstherapien, die heute als Standard gelten müssen, nicht gesichert. Interessanterweise waren in einer grösseren retrospektiven Analyse des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die Ergebnisse mit R-CHOP gefolgt von HDT/ASZT vergleichbar mit jenen Patienten, die eine Hochdosis-Ara-C-basierte Induktionstherapie mit dem Hyper-CVAD-Regime erhalten hatten, unabhängig davon, ob diese mit oder ohne anschliessende HDT durchgeführt wurde (4). Demgegenüber hatten Patienten, die lediglich mit R-CHOP ohne konsolidierende HDT/ASCT behandelt wurden, ein schlechteres Outcome. Zukünftige Studien werden daher den Stellenwert einer konsolidierenden HDT mit ASZT nach optimaler Induktionstherapie erneut überprüfen müssen.

3. Ältere Patienten, die nicht für intensivere Induktionstherapien bzw. eine ASZT in Frage kommen

Für Patienten, die nicht für eine intensiverte Induktionstherapie bzw. HDT mit ASZT in Frage kommen, haben sich in den letzten zwei Jahren vor allem zwei Behandlungsansätze durchgesetzt. Im Jahre 2012 wurden im NEJM die Ergebnisse einer grossen internationalen Phase III Studie publiziert, die einerseits hinsichtlich Effektivität und Tolerabilität die Überlegenheit einer Induktions-

therapie mit R-CHOP versus R-FC (Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid) zeigen konnte (4-Jahres-OS 62% für R-CHOP versus 47% für R-FC; $p = 0.005$) (5). Andererseits zeigte sich ein deutlicher Vorteil hinsichtlich des PFS für eine Erhaltungstherapie mit Rituximab im Vergleich mit einer alleinigen Erhaltungstherapie mit Interferon- α , insbesondere bei den mit R-CHOP behandelten Patienten (4-Jahres OS 87% versus 63%; $p = 0.005$). Einen alternativen Therapieansatz verfolgte eine Phase II Studie mittels Einsatz einer konsolidierenden Radioimmuntherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan nach verkürzter Induktionstherapie mit vier Zyklen R-CHOP (6).

In einer ebenfalls 2013 publizierten Phase III Studie wurde bei Patienten mit indolentem NHL oder MCL eine Induktionstherapie mit R-CHOP mit R-Bendamustin (BR) verglichen (7). In diese Studie waren von insgesamt 514 auswertbaren Patienten auch 94 Patienten mit neu diagnostiziertem MCL eingeschlossen worden. Bei letzteren konnte nach einem medianen Follow-up von 45 Monaten für den BR-Arm ein deutlich verlängertes medianes PFS (35.4 versus 22.1 Monate zugunsten des BR-Arms; HR 0.49, 95% CI 0.28–0.79; $p = 0.0044$) belegt werden. Auch die sogenannte Bright-Studie belegte ein besseres Ansprechen von MCL-Patienten auf die Kombinationsstherapie mit BR im Vergleich zu R-CHOP. Somit stellt das BR-Regime heute ein häufig angewandtes Standardregime für Patienten dar, die für intensivere Induktionstherapien bzw. eine konsolidierende HDT nicht in Frage kommen. Zum Stellenwert einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach BR-Induktion liegen aktuell noch keine Daten vor.

4. Rezidivtherapie

Für die Rezidivtherapie des MCL stehen eine Reihe von Substanzen und Kombinationsregimen zur Verfügung. Idealerweise sollten – wie auch in der Induktionstherapie – alle Patienten möglichst in klinische Studien eingebracht werden. Bei jüngeren Patienten, die für eine autologe (falls noch nicht in der Erstlinientherapie durchgeführt) oder allogene SZT in Frage kommen, sollten diese Optionen in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Zentrum geprüft werden.

Für die Rezidivsituation gibt es bislang keine etablierte Standardtherapie, die sich gegenüber anderen Regimen als eindeutig überlegen erwiesen hätte. Bei Spätrezidiven (> 12 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie) kann das initial eingesetzte Regime wiederholt werden. Neben auf konventionellen Chemotherapeutika basierenden Regimen stehen für die Rezidivtherapie der Proteasomeninhibitor Bortezomib sowie die mTOR-Inhibitoren Temsirolimus und Everolimus als wirksame Substanzen zur Verfügung. Viel versprechende Ergebnisse sind auch für die Immunmodulatoren Thalidomid und Lenalidomid (als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab) beschrieben worden (8).

Besondere Aufmerksamkeit haben kürzlich Daten mit dem Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)Inhibitor Ibrutinib erlangt. Daten einer Phase II Studie wurden kürzlich ebenfalls im NEJM publiziert und zeigten unerwartet hohe Ansprechraten bei zum Teil intensiv vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem MCL (ORR, CR und PR Raten von 68%, 22% und 46%) (9). Dabei ist besonders zu erwähnen, dass sich die orale Therapie durch ein sehr günstiges Toxizitätsprofil auszeichnete. Zahlreiche Studien sind derzeit in Planung, die den Stellenwert einer Ibrutinib-basierten Kombinationstherapie in der Erstlinien- und Rezidivtherapie untersuchen und mit bisherigen Standardtherapien vergleichen werden. Darüber hinaus liegen inzwischen erste Ergebnisse für den Einsatz des PI3K-Inhibitors Idelalisib vor (10).

PD Dr. med. Ulrich Mey

Medizinische Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital Graubünden, 7000 Chur
Ulrich.Mey@ksg.ch

Literatur:

1. Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2):558–565.
2. Delarue R, Haioun C, Ribrag V et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2013; 121(1):48–53.
3. Hermine O, Hoster E, Walewski J et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCLnet). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012; 120(21):151–151.
4. Lacasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA et al. Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database. *Blood* 2012; 119(9):2093–2099.
5. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012; 367(6):520–531.
6. Smith MR, Li H, Gordon L et al. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(25):3119–3126.
7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer 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* 2013; 381(9873):1203–1210.
8. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(7):716–723.
9. Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369(6):507–516.
10. Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR et al. Results of a phase I study of idelalisib, a PI3K γ -inhibitor, in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood* 2014. Prepublished online March 10, 2014(MCL). *Blood* 2014.

Take-Home Message

- ◆ In der Behandlung des MCL sind in den letzten wenigen Jahren grosse Fortschritte erzielt worden
- ◆ Die Wahl der bestmöglichen Therapiestrategie bleibt komplex und orientiert sich vor allem an Behandlungsziel, Patientenalter, Komorbiditäten und Krankheitsstatus
- ◆ Idealerweise sollten alle Patienten innerhalb klinischer Studien behandelt werden. In der Schweiz sind derzeit sowohl für die Erstlinien- wie auch für die Rezidivsituation klinische Studien in Planung
- ◆ Besonders vielversprechend für die Zukunft scheint der Einsatz zielgerichteter Medikamente zu sein, wie dem BTK-Inhibitor Ibrutinib

Message à retenir

- ◆ Dans le traitement de la MCL des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années
- ◆ Le choix de la meilleure stratégie de traitement reste complexe et repose essentiellement sur les objectifs du traitement, l'âge du patient, les comorbidités et l'état de la maladie.
- ◆ Idéalement, tous les patients devraient être traités dans des essais cliniques. En Suisse, des études cliniques à la fois pour la première ligne ainsi que pour la récurrence sont dans la planification
- ◆ L'utilisation des médicaments ciblés comme l'inhibiteur de la BTK Ibrutinibe semble particulièrement prometteur pour l'avenir