



Mantle celle lymfom

Diagnostik og behandling

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

3. december 2018

Administrativ godkendelse

06. december 2018 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2020

INDEKSERING

DMCG, kræftsygdom, delforløb,
intervention)

Indholdsfortegnelse

| | |
|---|----|
| Om denne kliniske retningslinje..... | 2 |
| 1. Anbefalinger (quick guide)..... | 3 |
| Patologi | 3 |
| Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering..... | 3 |
| Behandling | 3 |
| Opfølgning..... | 7 |
| 2. Introduktion | 9 |
| 3. Grundlag | 10 |
| Patologi | 10 |
| Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering..... | 12 |
| Behandling | 14 |
| Opfølgning..... | 24 |
| 4. Referencer | 25 |
| 5. Metode | 29 |
| 6. Monitoreringsplan..... | 30 |
| 7. Bilag | 31 |

(Opdater indholdsfortegnelsen når dokumentet er færdigt: markér indholdsfortegnelsen, højreklik, vælg: 'opdater felt', vælg: 'opdater kun sidetal')

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kræft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (quick guide)

Patologi

1. Udredning skal foretages ved hjælp af morfologi, immunhistokemi og evt. genetisk undersøgelse af tumor materiale (I,A).
2. Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto for at sikre adækvat prøve materiale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (IV).
3. Nålebiopsier (bør være grov nål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (IV).
4. Ved leukæmisk, ikke nodal sygdom gennemføres knoglemarvsundersøgelse med flowcytometri til at sikre diagnosen.
5. MCL diagnosticeres efter WHO classification (I,A).

Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering

6. Fuldstændig stadieinddeling skal ske iht. Ann Arbor klassifikationen (Tabel 1) med tilføjelse af bulky sygdom hvis påvist.
7. Prognostisk indeks: MIPI-B (MCL International prognostic index) er velvalideret prognostisk model ved MCL (bilag 1). Evt. anvendelse af app (Qx Calculate).

Behandling

Protokol behandling

8. Patienter med Mantle Celle Lymfom bør, om muligt, tilbydes behandling i en klinisk protokol. Dette med henblik på at give patienten den mest effektive behandling, samt øge evidensbyrden og derigennem effektivisere MCL behandlingsmulighederne.

Wait and watch strategi

9. **Wait and watch strategi:** kan i enkelte tilfælde være indiceret, hos asymptomatiske patienter med tegn på indolent MCL (ofte SOX11 negativ, hypermuteret IGVH og uden nodal sygdom/ lav tumorbyrde) og lav MIPI score (III).

Førstelinjebehandling af yngre (<66 år)

10. **Stadium I-II:** Hos de sjældne patienter med begrænset, non-bulky, sammenhængende stadium I-II, kan radioterapi medføre længerevarende remission og en potentiel kurativ behandling (1-3). En kortere behandling med immun-kemoterapi forud for bestrålingen, som ved DLBCL, bør overvejes (IV, B) (4).
11. **Stadium I-IIA, nodal sygdom** anvendes strålebehandling med 30-36 Gy på 15-18 fraktioner (IV).
12. **Target** defineres som det primært involverede område tillagt mindst mulig margin, idet behandlingen foretages så konform, som det er muligt i henhold til International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) principper for Involved Site Radiotherapy (ISRT) (I, A).
13. **Stadium I:** Ved lokaliseret sygdom med stor tumor byrde anbefales systemisk behandling, som ved mere udbredt sygdom. Konsoliderende strålebehandling kan overvejes afhængig af tumor lokalisation, respons på PET-CT og mulige bivirkninger (IV, B).
14. **Stadium II-IV:** Intensiv induktionsbehandling med immun-kemoterapi holdigt regime efterfuld af højdosis kemoterapi, +/- helkrops bestråling (TBI), med følgende autolog stamcelle transplantation (ASCT), bør tilbydes som førstelinje behandling til behandling af yngre patienter (<66 år) med MCL (I,B). Det hyppigt anvendte regime i norden er alternerende R-maxiCHOP/ R-AraC (3 serier af hver). Responsvurdering efter 5. behandling. Ved opnåelse af tilfredsstillende respons, gennemføres stamcellehøst efter 6. behandling og efterfølgende BEAM regime med autolog stamcellestøtte. Rituximab vedligeholdelsesbehandling gives hver 2. mdr. i 3 år efter ASCT

(I,B). De vigtigste fase II & III protokoller med anvendte regimer og respons på behandlingerne fremgår af tabel 2.

Førstelinjebehandling af ældre (>66 - 70 år) og patienter med betydelig co-morbiditet, der forhindrer mulighed for ASCT.

- 15. Stadie I-IIa. Strålebehandling bør overvejes efter samme anbefaling som beskrevet under yngre MCL patienter (IV).**
- 16. Ny-diagnoserede MCL patienter stadie II-IV, som ikke er egnet til autolog transplantations grundet alder eller co-morbiditet behandles med immunkemoterapi med R-CHOP (cyclofosamid, doxorubicin, vincristin, prednison) eller R-bendamustin (R-B) (5,6) (I, B). Vigtigste 1. linje regimer til ikke ASCT egnede, ny-diagnoserede, MCL patienter fremgår af figur 3.**
- 17. Tillæg af Ara-C til R-Bendamustin regimet (R-BAC) kan overvejes hos patienter i denne gruppe, hvis patienten er i god PS og ikke har væsentlig co-morbiditet. R-BAC regimet er formentlig et mere effektivt MCL regime end R-Bendamustin, men forbundet med flere bivirkninger (7) (II, B)**
- 18. Tillæg af Bortezomib til CHOP (VR-CAP regimet) kan overvejes, bevist at øge både PFS og overlevelse. Toksisiteten dog øget ved tillæg af Bortezomib, specielt med udvikling af thrombocytopeni (8,9) (Ib).**
- 19. Hos svækkede patienter må pallierende kemoterapi anbefales f.eks. Chlorambucil monoterapi, VADC (Vincristine, Doxorubicin, oral Dexamethasone og Chlorambucil eller PEP-C (Prednisone, Etoposide, Procarbazine og Cyclophosphamide (II,B), evt. i kombination med Rituximab (IV).**
- 20. Antistof monoterapi (Rituximab, radioimmunoterapi) medfører kun moderat respons og anbefales derfor ikke (10) (III).**
- 21. Rituximab vedligeholdelse til progression forbedrer PFS og endda total overlevelsen signifikant efter R-CHOP (75% vs. 58% efter 3 år, $p < 0.0001$) (11)**

(I, A). Om end ikke formelt dokumenteret, bør Rituxumab vedligeholdelse efter induktionsbehandling, med anden form for immun-kemoterapi, overvejes efter individuelt skøn (IV).

Behandling af tilbagefald

22. Fornyset biopsi er ofte påkrævet mhp. dokumentation og prognostisering af recidiv, behovet må dog afhænge af individuelt skøn (IV).
23. Valget af behandling ved recidiv afhænger af effekten af den tidligere givne behandling. Ved tidligt relaps (<12-24 months) må et ikke kryds-resistent regime foretrækkes (f.eks. Bendamustin efter CHOP og vice versa). Tillæg af Rituximab kan overvejes hvis den tidligere immunkemoterapi medførte >6-12 mdrs. remissionsvarighed (IV, B).
24. R-BAC: Rituximab, bendamustin, AraC er en effektiv, men temmelig intensiv, relapsbehandling med følgende risiko for specielt hæmatologisk toxicitet. Bør overvejes til yngre med langvarigt respons på "nordisk" behandling, eller som ikke tidligere har fået AraC(12). Vedrørende Ara-C dosen i R-BAC kan man vælge 800 mg/m² eller 500 mg/m², 500 mg/m² vil oftest tåles bedst (7) (II, B).
25. Aktuelt er der indregistreret Ibrutinib, Lenalidomid og Temsirolimus ved MCL recidiv (13-16) (IIa). Temsirolimus' har dog markant ringere effekt end Ibrutinib (17), hvorfor anvendelsen af dette stof synes at være begrænset (IB). Både Ibrutinib og Lenalidomide kan anvendes sammen med Rituximab (14,18), og har formentlig en synergetisk effekt (III, B).
26. Rituximab vedligeholdelse er ikke afprøvet hos patienter med relaps efter første-linje vedligeholdelses behandling, kan ikke anbefales uden for klinisk protokol.
27. Radioimminterapi-konsolidering med Zevalin har i et mindre studie medført forlænget remission (19) især hos ældre patienter med co-morbiditet, som ikke tåler dosis intensivering med kemoterapi (IV, B).

28. **Allogen stamcelletransplantation er en potentialt kurativ behandling og har medført langvarig remission selv hos patienter med tidligt relaps eller med refraktær sygdom. Kan tilbydes op til ca. 70- årsalderen som non-myeloablative transplantation (IV, B). Allogen transplantation gennemføres som non-myeloablative allogen HCT og er indiceret ved 2. eller 3. CR/PR.**

Strålebehandling af Mantle Cell Lymfom

29. **Mantle-cell-lymfomer er relativt strålefølsomme, og der synes at være belæg for at overveje strålebehandling allerede i forlængelse af 1. linje behandling hvis der ikke er opnået CR vurderet ved PET-CT. Bestråling sker mod FDG optagende restlymfom (20) (III, A): 30-36 Gy på 15-18 fraktioner, 5 ugentlige fraktioner.**

Respons evaluering

30. **CT (evt. PET)-scanning anbefales midtvejs og PET-CT anbefales efter afsluttet behandling(21,22) og for non-respondere planlægges rettidig recidiv behandling. Begyndende tumorsvind på Ibrutinib og Lenalidomide følges og kan efterhånden udvikle sig til egentligt respons (IV).**
31. **Hvis der forud for behandlingsstart var involvering i KM og/eller colon anbefales hhv. fornyet KM prøve og/ eller koloskopi efter endt behandling med henblik vurdere behandlingsrespons (IV).**
32. **Den prognostiske betydning af minimal residual sygdom (MRD) med patient- eller sygdomsspecifikke primerer er velkendt(23), men MRD anbefales dog ikke rutinemæssigt. Nordiske forsøg indikerer at Rituximab ugentligt x 4 kan eradikere MRD (24) (III, B).**

Opfølgning

33. **MCL patienter der enten tidligere er behandlet eller følges med "wait and watch" anbefales:**
- **Klinisk kontrol med rutine blodprøver hver 3-6. måned i 5 år. Herefter klinisk og blodprøvekontrol én gang årligt i yderligere 5 år (III B). Herefter kan det overvejes at afslutte patienten til videre kontrol hos egen læge.**

- Billeddiagnostik, typisk CT-scanning, anvendes kun ved klinisk mistanke om recidiv.
- MRD screening udføres generelt ikke udenfor klinisk forsøg.
- Thyroideafunktion kontrolleres en gang årligt efter halsbestråling.
- Ved tegn på KM-svigt udføres fornyet KM.
- Ved uforklaret diarre' gennemføres koloskopi med random biopsi mhp. evt. MCL recidiv med involvering i colon mucosa.

2. Introduktion

Nærværende guideline er udarbejdet på baggrund af eksisterende instrukser i danske klinikker, nyeste publicerede guidelines: ESMO guidelines (25), transplantation(26,27) og egne erfaringer fra de nordiske Mantle Cell Lymfom (MCL)-forsøg (18,28,29).

MCL debuterer som hovedregel med udbredt sygdom (stadie III el. IV), med involvering af lymfeknuder, lever og milt, knoglemarv (evt. med sekundær leukæmisering) og mave-tarmkanal. CNS involvering er sjælden (<5%) (30).

MCL præsenterer sig ofte med B-symptomer, palpabel lymfeknudesvulst og evt. GI gener. Hermed vil langt de fleste patienter være behandlingskrævende på diagnosetidspunktet.

Til trods for effektive behandlinger incl. højdosisterapi med stamcellestøtte (ASCT) og vedligeholdelsesbehandling med CD20 antistof, opfattes MCL fortsat generelt som uhelbredelig, med undtagelse af lokaliserede former af MCL, som dog er en sjælden præsentation.

Mantle cell lymfom er en sjælden form for B-celle neoplasi som udgør 6%- 9% af non-Hodgkin's lymfomer i Vesteuropa. Den årlige incidens er stigende til aktuelt 1-2/100,000, svarende til 60-100 tilfælde årligt i Danmark (31). MCL er hyppigere hos mænd end hos kvinder, med en ratio 3:1. Median alder på diagnosetidspunkt er 65 år (32).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Desuden informerer om mulighederne for at tilbyde denne patientgruppe protokollert behandling. Dette er særligt vigtigt ved en sjælden lymfomtype som denne, da mængden af evidens, specielt efter 1. linje behandling er ganske begrænset. Herudover kommer der disse år flere nye behandlingsprincipper, som muligvis kan være bedre end eksisterende behandlinger, hvilket bør afklares i kliniske protokoller.

Patientgruppe

Patienter med MCL, som behandles ved hæmatologiske centre i Danmark

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundheds professionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Patologi

1. **Udredning skal foretages ved hjælp af morfologi, immunhistokemi og evt. genetisk undersøgelse af tumor materiale (I,A).**
2. **Diagnosen bør fortrinsvis stilles på lymfeknude extirperet in toto for at sikre adækvat prøve materiale og for at kunne vurdere morfologien optimalt (IV).**
3. **Nålebiopsier (bør være grov nål) reserveres til patienter med vanskelig tilgængelig sygdom, f.eks. retro-peritoneale tumorer (IV).**
4. **Ved leukæmisk, ikke nodal sygdom gennemføres knoglemarvsundersøgelse med flowcytometri til at sikre diagnosen.**
5. **MCL diagnosticeres efter WHO classification (I,A).**

Cytomorfologiske varianter

Klassisk MCL: Destrueret lymfeknudearkitektur med antydnet nodulær, diffus, mantle zone eller follikulært vækstmønster af monomorfe, små til mellemstore B-celler. Ved relaps tilkommer i nogle tilfælde øget pleomorfi med tiltagende mitoseaktivitet og Ki-67 ekspresion. Ki-67 index anvendes som en del af den prognostisk model MIPI-b score(33), Ki-67 ekspresion <10% indikerer et indolent forløb, mens Ki-67 >30% er associeret med en dårligere prognose. Med intensiv cytarabin-holdig immunkemoterapi samt ASCT til yngre (< 66 år) opnås 10-års overlevelse >50% (28) [I, A]. Immun-kemoterapi hos ældre efterfulgt af Rituximab vedligeholdelses behandling medfører median overlevelse på 5-6 år (11) [I,A].

Blastoid & pleomorf MCL variant: Tumorcellerne i den blastoide variant ligner lymfoblaster og fremviser en høj Ki-67 ekspresion. Den pleomofe variant karakteriseres ved varierende udseende tumorceller. Begge varianter er associeret med dårligere prognose. TP53 dysfunktion ses hyppigere i blastoid variant end ved klassisk MCL. Aggressivt forløb med risiko for CNS involvering. Behandles dog ikke anderledes end alderssvarende non-blastoide MCL (34) [IV, C].

Små-cellet MCL variant: Små, runde tumorceller med klumpet kromatinstruktur, som det ses ved småcellet lymfocytært lymfom.

Marginalzone-lignende variant: Mange monocytoide B-celler med rigeligt, blegt cytoplasma, som det ses ved marginalzone lymfom.

Distinkte subtyper

Leukæmisk, ikke-nodal MCL: Defineres som MCL i blod, knoglemarv og evt. milt uden særlig affektion af lymfeknuder, hvor dette er defineret som lymfeknuder <1-2- cm ved CT undersøgelse. Lymfeknuderne kan have in-situ MCL forandringer. Tumorcellerne er ofte små-cellede, SOX11 negative(26,35) og er som regel IGHV hypermuterede. Oftest ses et indolent forløb, men erhvervede mutationer, f.eks. i TP53, resulterer i mere aggressiv sygdom (36).

In situ MCL: Neoplasi hvor der ses cyclin D1 positive B-celler med CCDN1 rearrangement i mantle zonen af hyperplastisk lymfoid væv, og kan ses sammen med leukæmisk subtype. Forløbet er indolent og progressionsrate til klassisk MCL er kontroversiel.

Immunfænotype

MCL er karakteristisk et CD5 positivt, CyclinD1 positivt B-celle lymfom med translokation af CCND1, t(11;14). Cyclin D1 er udtrykt i >95% af tilfældene, også i tilfælde som er CD5 negative. SOX11 ekspresion ses i >90%, inklusive cyclin D1 negative og blastoidt MCL. Tumorcellerne er altid positive i BCL2, FMC7 og CD43. De udtrykker IgM/IgD og er oftere lambda restriktive end kappa. CD23 er negativ, men kan være svagt positiv. CD10 og BCL6 er som regel negative. Afvigende ekspresion af CD5, CD10 og BCL6 er velbeskrevet. LEF1 kan ses ved blastoid eller pleomorf variant og CD200 kan være udtrykt i den leukæmiske ikke nodale variant.

Cytogenetiske og molekylærgenetiske fund

IGHV gener er umuterede eller minimalt muterede i de fleste tilfælde, somatisk hypermutation ses i 15-40%, hvorfor en del af MCL opfattes som antigen drevne. T(11;14)(q13;32), dvs. mellem IgH og CCDN1 generne, findes i >95% og anses som den primære genetiske event. Varianttranslokationer er sjældne. Translokationen resulterer i overekspression af CCDN1 mRNA og protein (Cyclin D1). MCL er præget af mange cytogenetiske forandringer, hvor deletion af 9p (CDKN2A) og 17p (TP53) opfattes som negative prognostiske faktorer uafhængig af proliferationsindexet (37). TP53 mutationer er associerede med ki-67 index >30 og blastoid cytomorfolgi, MIPI-høj-risiko gruppe og dårlig respons på induktions- og høj-dosis kemoterapi regimer (38). TP53 status undersøges endnu ikke rutinemæssigt i udredning af patienterne.

Litteratur og evidensgennemgang

Litteratur søgning er foretaget af hæmatopatolog Lise Mette Rahbek Gjerdrum. Der er søgt i WHO's klassifikation for hæmatologiske cancers samt tilgængelig publicerede videnskabelige arbejder tilgængelig via PubMed.

Prognostik, stadietinddeling og risikovurdering

6. Fuldstændig stadietinddeling skal ske iht. Ann Arbor klassifikationen (Tabel 1) med tilføjelse af bulky sygdom hvis påvist.

Bulky tumor defineres som

- enhver masse > 5 cm i længste diameter
- mediastinal masse > 1/3 af den indvendige thorax tværdiameter ved Th5/Th6 på CT-scanning (massen måles som summen af de største afstande fra midtlinien til hhv. højre og venstre side af de mediastinale lymfomasser)

7. Prognostisk indeks: MIPI-B (MCL International prognostic index) er velvalideret prognostisk model ved MCL (bilag 1). Evt. anvendelse af app (Qx Calculate).

Fuldstændig stadietinddeling iht. Ann Arbor klassifikationen (Tabel 1) med tilføjelse af bulky sygdom, hvis påvist. Desuden gennemføres følgende:

- Sygehistorie inkl. evaluering af B-symptomer
- PET-CT scanning anbefales før behandlingsstart [IV, B], alternativt CT scanning.
- Knoglemarvsundersøgelse med materiale til morfologi, immunhistokemi og flowcytometri.
- Sekventering af IGHV udføres ikke rutinemæssigt, men kan overvejes i udvalgte tilfælde f.eks. hvis indolent MCL variant mistænkes.
- Blod til udstryk og flowcytometri mhp. evt. leukæmisering.
- Blodprøver: Hæmatologiske værdier, biokemi, levertal og laktat dehydrogenase (LDH) og urat, samt screening for human immunodeficiens virus (HIV) og hepatitis B og C.
- Endoskopisk undersøgelse af mave-tarm systemet må overvejes ved GI-gener. Desuden hvis PET-CT viser lokaliseret sygdom, hvor der skal sikres at der ikke er tarm involvering (sensitiviteten ved PET-CT begrænset i forhold til at vise GI-involvering).
- CNS involvering er sjældent (<1% på diagnosetidspunktet), men udvikles hos op mod 5% i løbet af sygdomsforløbet, oftest hos patienter med højproliferativ sygdom (mindst én af følgende:
 - Blastoid MCL, høj LDH, B-symptomer, høj MIPI, dårlig performance). CNS-involvering ved MCL er oftest leptomeningeal, sjældnere parenchymal (30) [IV, B]. Lumbalpunktur må overvejes i sådanne tilfælde, men først efter at evt. leukæmisering er under kontrol.
- Prognostisk indeks: MIPI (MCL International prognostic index) er velvalideret med Nordiske data (33) og kan udbygges til MIPI-B, hvor indekset inkluderer ekspressionen af proliferationsantigenet Ki-67, som er den mest etablerede biologiske risikofaktor ved MCL(32,39).

Tabel 1 - Ann Arbor klassifikation

| Stadium | Definition |
|---------|--|
| I | Involvering af én lymfeknuderregion, evt. med lokaliseret involvering af ét ekstralymfatisk område (IE) |
| II | Involvering af flere lymfeknuderregioner på en side af diaphragma, muligt ledsaget af lokaliseret involvering af en ekstralymfatisk region (IIE) |
| III | Involvering af lymfeknuderregioner på begge sider af diaphragma og muligt også milt |
| IV | Diffus eller dissemineret involvering af ekstralymfatisk organ(er) med eller uden lymfeknudeengagement knoglemarvsinfiltration |

Stadieinddelingen foretages efter Ann Arbor systemet, med modifikationer efter de seneste Lugano kriterier (21,22).

Bogstavet A eller B angiver fravær eller tilstedeværelse af et eller flere af almensymptomerne feber (temperatur over 38°C den sidste måned), kraftig nattesved, vægttab på over 10 % af legemsvægten over 6 måneder.

- E er forkortelsen for lokaliseret ekstralymfatisk sygdom. Ekstralymfatisk spredning er ofte ensbetydende med stadium IV sygdom, men ordet "lokaliseret" betyder i denne sammenhæng: i nær tilslutning til engageret lymfeknude, hvor direkte overvækst per kontinuitatem kan formodes og her anvendes suffikset E til stadiet i øvrigt. Den oprindelige definition af E-stadiet var at al sygdom kunne omfattes af et strålefelt. E-betegnelsen er ikke relevant for patienter med avanceret sygdom (st. III-IV)
- Stadiet kan desuden klassificeres som CS eller PS svarende til clinical stage (f.eks. CS IA) eller pathological stage (f.eks. PS IA). PS opnås ved stadieinddeling, som inkluderer eksplorativ laparotomi eller tilsvarende kirurgisk procedure. I praksis anvendes i dag kun CS.

Behandling

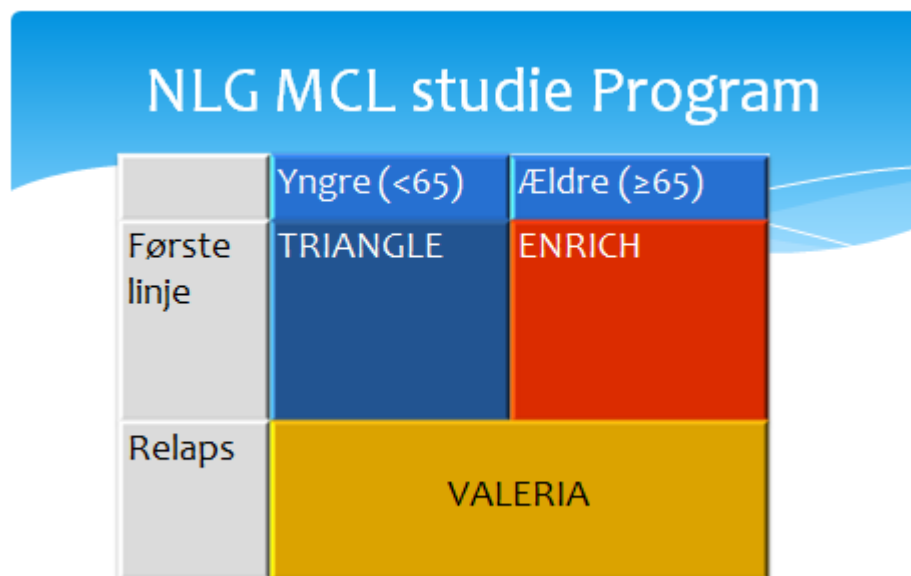
Protokol behandling

- 8. Patienter med Mantle Celle Lymfom bør, om muligt, tilbydes behandling i en klinisk protokol. Dette med henblik på at give patienten den mest effektive behandling, samt øge evidensbyrden og derigennem effektivisere MCL behandlingsmulighederne.**

Da MCL er en sjælden form for lymfekræft, er antallet af randomiserede studier begrænset. Nordisk Mantle Celle gruppe har dog i mange år været aktiv i forhold til at gennemføre kliniske studier. Såfremt patienten kan inkluderes i en klinisk protokol, bør dette altid tilbydes. Aktuelt er det muligt at inkludere patienten i tre investigator initierede NLG studier i Danmark: 1. linje protokoller, TRIANGLE & ENRICH, til hhv. yngre- og ældre patienter med behandlingskrævende MCL. VALERIA studiet inkluderer MCL recidiv patienter. Herudover findes flere firma initierede protokolmuligheder.

Der findes for nuværende tre investigator initierede protokoltilbud i Danmark (figur 1):

Figur 1: Oversigt over aktuelle MCL protokoltilbud til yngre og ældre med ny-diagnoseret MCL patienter samt ved recidiv.



TRIANGLE: Fase 3, 1. linje studie til behandling af yngre patienter som er transplantationsegne og med ny-diagnoseret MCL. Gennemføres i samarbejde mellem Nordisk lymfom gruppe (NLG) og European MCL network.. Et randomiseret 3-armet, open-label studie der sammenligner effekt af alternerende R-CHOP/R-DHAP efterfuldt af ASCT (standard arm) versus combination med Ibrutinib i induktions behandlingen og efterfølgende ASCT (eksperimentelle arm 1) eller uden ASCT (eksperimentelle arm 2). Alle patienter

behandles efterfølgende med 3 års Rituximab vedligeholdelses behandling. Studiet er åbent for inklusion i Danmark

ENRICH: Fase 3, open-label, 1. linje studie til behandling af ældre patienter som ikke-transplantations egnede, med ny-diagnoserede behandlingskrævende MCL. Gennemføres i samarbejde mellem Nordisk lymfom gruppe (NLG) og Plymouth Hospitals NHS Trust, Cancer Research, UK. Studiet er åbent for inklusion i Danmark. Et randomiseret 2-armet studie med sammenligning af Rituximab-kemoterapi versus Rituximab-Ibrutinib. Studiet er åbent for inklusion i Danmark

NNG-MCL7 (VALERIA): Kombineret fase 1B og fase II studie, til patienter med recidiv af MCL med anvendelse af kombinationen Lenalidomide-Venetoclax-Rituximab. Studiet forventes åben for inklusion i Danmark ultimo 2018, dog med indledende fase 1B behandling på få centre.

Firma initierede protokoller:

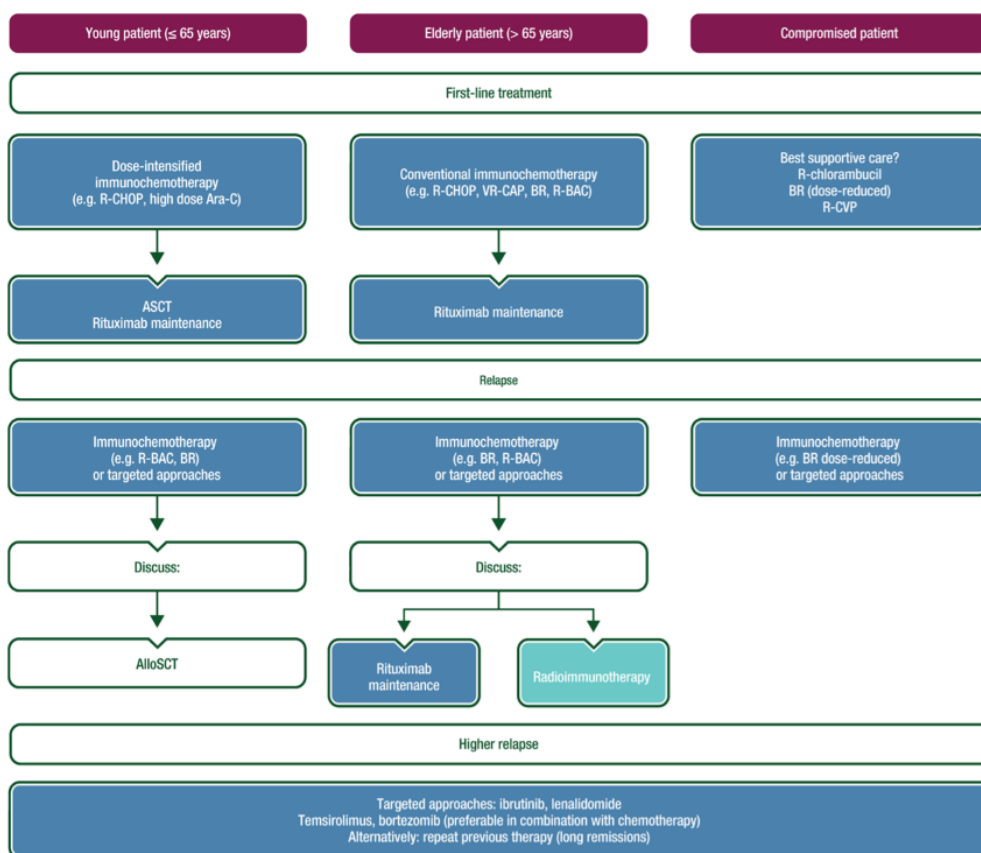
Citadel 205: Fase 2 MCL relaps studie med afprøvning af PI3K inhibitoren, INCB050465. Åben for inklusion ved hæmatologisk afdeling i Aarhus, Odense & Roskilde

NP30179, NP39488 og NP40126: Fase MCL 1 relaps med afprøvning af bi-specifik (BiTEs) antistof.

Behandling udenfor protokol:

Hvis MCL patienter ikke kan tilbydes protokoltilbud, tilbydes behandling som beskrevet nedenfor i figur 2. Denne behandlingsvejledning ligger sig tæt op at ESMO guidelines for området, hvor flow diagram for 1. linje og recidiv behandling fremgår af figur 2 (25).

Figur 2 - Oversigt over behandlingsvalg (fra ESMO guidelines 2017)



Wait and watch strategi

9. **Wait and watch strategi:** kan i enkelte tilfælde være indiceret, hos asymptomatiske patienter ved tegn på indolent MCL (ofte SOX11 negativ, hypermuteret IGVH og uden nodal sygdom/ lav tumorbyrde) og lav MIPI score (III).

Rationale

Desværre findes ingen sikre prognostiske redskaber der sikkert kan forudsige indolent MCL, så grundig kontrol under wait and watch er vigtigt.

Førstelinjebehandling af yngre (<66 år)

10. **Stadium I-II:** Hos de sjældne patienter med begrænset, non-bulky, sammenhængende stadium I-II, kan radioterapi medføre længerevarende remission og en potentiel kurativ behandling (1-3). En kortere behandling med immun-kemoterapi forud for bestrålingen, som ved DLBCL, bør overvejes (IV, B) (4).

- 11. Stadium I-IIA, nodal sygdom anvendes strålebehandling med 30-36 Gy på 15-18 fraktioner (IV).**
- 12. Target defineres som det primært involverede område tillagt mindst mulig margin, idet behandlingen foretages så konform, som det er muligt i henhold til International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) principper for Involved Site Radiotherapy (ISRT) (I, A).**
- 13. Stadium I: Ved lokaliseret sygdom med stor tumor byrde anbefales systemisk behandling, som ved mere udbredt sygdom. Konsoliderende strålebehandling kan overvejes afhængig af tumor lokalisation, respons på PET-CT og mulige bivirkninger (IV, B).**
- 14. Stadium II-IV: Intensiv induktionsbehandling med immun-kemoterapi holdigt regime efterfuld af højdosis kemoterapi, +/- helkrops bestråling (TBI), med følgende autolog stamcelle transplantation (ASCT), bør tilbydes som førstelinje behandling til behandling af yngre patienter (<66 år) med MCL (I,B). Det hyppigt anvendte regime i norden er alternerende R-maxiCHOP/ R-AraC (3 serier af hver). Responsvurdering efter 5. behandling. Ved opnåelse af tilfredsstillende respons, gennemføres stamcellehøst efter 6. behandling og efterfølgende BEAM regime med autolog stamcellestøtte. Rituximab vedligeholdelsesbehandling gives hver 2. mdr. i 3 år efter ASCT (I,B).
De vigtigste fase II & III protokoller med anvendte regimer og respons på behandlingerne fremgår af tabel 2.**

Litteratur

Stadium II-IV: Intensiv induktionsbehandling med med cytarabinholdig immun-kemoterapi efterfuld af højdosis kemoterapi +/- helkrops bestråling (TBI) efterfuldt af Autolog StamCelle Transplantation (ASCT) er det dokumenterede mest effektive regime. De mest effektive induktionsregimer består af immunkemoterapi regimer i form af enten (f.eks. R-maxi-CHOP alternerende med R-AraC (28,40), R-CHOP alternerende med R-DHAP eller 4 serier R-DHAP hvilket fører til >90% responserate med 55 - 80% CR/CRu (41,42). R-CHOP alene er mindre effektivt og bør ikke anvendes (43). Autolog stamcelle transplantation (ASCT) gennemføres efterfølgende, hvis der er opnået tilfredsstillende respons på induktionsbehandling samt tilfredsstillende udbytte ved stamcellehøst (I, BX). De vigtigste fase II & III studier og respons rater fremgår af tabel 2.

Vedligeholdelses behandling: Betydningen af Rituximab vedligeholdelse efter autolog transplantation er undersøgt i det randomiserede studie LyMa (42), som viste signifikant ($P < 0.001$) længere PFS og OS ($P = 0,04$) hos patienter der modtog 3 års vedligeholdelse med Rituximab [IA]. Dette er derfor en standard behandling efter ASCT.

Hos yngre, transplantationsegne patienter, med ny-diagnoseret MCL, findes flere studier med lang follow-up, i form af et fase II studie og 3 fase III studier. Længst progressions fri overlevelse ses i studier hvor der er valgt induktionsregimer med anvendelse af R-DHAP (Rituximab, Cisplatin, Cytosar, Dexamethason eller et kombinations regime). De kombinationsregimer der har været anvendt er i R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Oncovin, Prednisolon) i kombination med R-DHAP eller i kombination med Rituximab-Cytarabin. Der er ikke lavet sammenlignende studier mellem disse regimer, men de enkelte studier har vist tæt sammenlignelig PFS (42-44). Dernæst er der bred enighed om at konsoliderende behandling efter induktionsregimet, dette i form af højdosis kemoterapi behandling med stamcellestøtte (ASCT), forlænger PFS & overlevelsen. Der er dog begrænset evidens for dette, da antallet af studier der randomisere +/- ASCT er begrænsede (17), men PFS synes at være betydelig længere i studier hvor ASCT konsolidering er anvendt, sammenlignet med studier uden ASCT konsolidering (vigtigste studier uden ASCT fremgår af tabel 2, Bilag 1). Aktuelt gennemføres det til dato største studie, TRIANGLE, hvor det bl.a. efterprøver hvorvidt ASCT kan undlades, når immun-kemoterapi induktions behandling kombineres med Ibrutinib. Dette studie er åben for inklusion i Dk.

Tabel 2 - Vigtigste fase II & III 1. linje studier til yngre MCL, transplantations egnede, patienter

| Studie | Type | Inkluderede patienter | Regime | ORR% (CR%) | Median PFS | Median OS |
|----------------------|----------|-----------------------|---|------------|--------------------|--------------------|
| Dreyling et al.(17) | Fase III | 122 | CHOP+TBI+ASCT | 98 (81) | 3,3 år | NR (83% 3 års OS) |
| | | | versus CHOP+TBI+IFN α | 99 (37) | 1,4 år | NR (77% 3 års OS) |
| Hermie et al.(43) | Fase III | 455 | R-CHOP+TBI+ASCT | 98 (63) | 3,8 år | 6,8 år |
| | | | versus R-CHOP/R-DHAP + HD-AraC + ASCT | 99 (61) | 7,3 år. | NR |
| Eskelund et al.(38) | Fase II | 160 | R-CHOP/R-HD Ara-C +ASCT | 96 (54) | 7,4 år | NR (64% 10 års OS) |
| Le Gouill et al.(42) | Fase III | 299 | R-DHAP+ASCT | 83 (77) | NR (61% 4 års PFS) | NR (80% 4 års OS) |
| | | | versus R-DHAP+ASCT + R-vedligehold. | | NR (79% 4 års PFS) | NR (89% 4 års OS) |

Største 1. linje studier med afprøvning af ASCT baserede MCL regimer

Evidensgennemgang

Anbefalingen bygger på flere fase 3 studier og et fase 2 studie, hvilket fremgår af tabel 3. Der foreligger hermed randomiserede, kontrollerede studier (Ib) og kontrollerede, ikke randomiserede studier (IIa) for anvendelse af induktionsregimer og ASCT. Der foreligger et fase III randomiseret, kontrolleret studie for anvendelse af Rituximab vedligeholdelses behandling efter ASCT.

Patientværdier og – præferencer

Baseret på klinisk erfaring, ønsker yngre MCL patienter den mest effektive behandling, typisk selvom denne er forbundet med betydelig bivirkninger (specielt som følge af ASCT). Mere lempelige, men mindre effektive regimer, som typisk anvendes til ældre, anvendes hermed meget sjældent til yngre ny-diagnoserede mantle celle lymfom patienter.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser

Førstelinjebehandling af ældre (>66 - 70 år) og patienter med betydelig co-morbiditet, der forhindrer mulighed for ASCT.

15. Stadie I-IIa. Strålebehandling bør overvejes efter samme anbefaling som beskrevet under yngre MCL patienter (IV).

16. Ny-diagnoserede MCL patienter stadie II-IV, som ikke er egnet til autolog transplantations grundet alder eller co-morbiditet behandles med immunkemoterapi med R-CHOP (cyclofosamid, doxorubicin, vincristin, prednison) eller R-bendamustin (R-B) (5,6) (I, B). Vigtigste 1. linje regimer til ikke ASCT egnede, ny-diagnoserede, MCL patienter fremgår af figur 3.
17. Tillæg af Ara-C til R-Bendamustin regimet (R-BAC) kan overvejes hos patienter i denne gruppe, hvis patienten er i god PS og ikke har væsentlig co-morbiditet. R-BAC regimet er formentlig et mere effektivt MCL regime end R-Bendamustin, men forbundet med flere bivirkninger⁽⁷⁾ (II, B)
18. Tillæg af Bortezomib til CHOP (VR-CAP regimet) kan overvejes, bevist at øge både PFS og overlevelse. Toksisiteten dog øget ved tillæg af Bortezomib, specielt med udvikling af thrombocytopeni (8,9) (Ib).
19. Hos svækkede patienter må pallierende kemoterapi anbefales f.eks. Chlorambucil monoterapi, VADC (Vincristine, Doxorubicin, oral Dexamethasone og Chlorambucil eller PEP-C (Prednisone, Etoposide, Procarbazine og Cyclophosphamide (II,B), evt. i kombination med Rituximab (IV).
20. Antistof monoterapi (Rituximab, radioimmunoterapi) medfører kun moderat respons og anbefales derfor ikke (10) (III).
21. Rituximab vedligeholdelse til progression forbedrer PFS og endda total overlevelsen signifikant efter R-CHOP (75% vs. 58% efter 3 år, $p < 0.0001$) (11) (I, A). Om end ikke formelt dokumenteret, bør Rituximab vedligeholdelse efter induktionsbehandling, med anden form for immun-kemoterapi, overvejes efter individuelt skøn (IV).

Litteratur

Der foreligger flere fase III studier med afprøvning af initial behandling for alment svækkede eller ældre, ny-diagnoserede MCL patienter, som ikke vurderes egnede til gennemførelse af ASCT. Sammenlignende studier mellem de enkelte regimer er sparsomme. I de 2 studier hvor der er inkluderet flest patienter, er der anvendt R-CHOP som den ene behandlingsarm, men kun i det ene studie er der anvendt efterfølgende Rituximab vedligeholdelses behandling (givet til progression eller uacceptable bivirkninger). Rituximab ser ud til effektivt at forlænge PFS og OS efter R-CHOP behandling, men ikke bevist efter andre regimer.

Et fase III studie har vist at VR-CAP er mere effektivt end R-CHOP, men forbundet med højere hæmatologisk toksicitet. I et andet mindre fase III studie er vist at R-Bendamustine er mere effektivt end R-CHOP, men i begge tilfælde er der ikke anvendt Rituximab vedligeholdelses behandling efter endt kemoterapi behandling. Hermed er der ikke klarhed over hvorvidt R-CHOP med efterfølgende Rituximab vedligeholdelses behandling, Rituximab-Bendamustine eller VR-CAP er det bedste 1. linje regime. Desuden ikke vist om Rituximab vedligeholdelse behandling efter Rituximab-Bendamustine eller VR-CAP øger PFS og OS, hvilket dog er oplagt at tro. Valg af hvilket regime der vælges som 1. linje behandling og om Rituximab vedligeholdelses behandling bør tilbydes, må derfor bero på et individuelt skøn, med en afvejning af regimernes effekt og toxicitet i forhold til den enkelte patient. Endelig må det overvejes om R-BAC regimet kunne være en mulighed. I dette tilfælde er der ligeledes ikke data der støtter anvendelse af Rituximab vedligeholdelsesbehandling.

Afklaring af hvilken behandlingsstrategi, som er den mest effektive 1. linje behandling, til denne gruppe patienter, er tydeligvis ikke helt klar. Nye behandlings principper, såsom Brutons Tyrosin Kinase inhibitorere, har vist meget lovende resultater og afprøves aktuelt ved protokollert behandling (ENRICH). Der opfordres derfor til at patienterne tilbydes inklusion i klinisk protokol.

Tabel 3 – Vigtigste studier over 1. linje behandling til ikke-transplantations egnede MCL patienter

| Studie | Type | Inkluderede patienter | Regime | ORR% (CR%) | Median PFS | Median OS |
|---------------------------|----------|-----------------------|---|------------------------|----------------------------|--|
| Kluin-Nelemans et al.(11) | Fase III | 485 | R-CHOP versus R-FC | 86 (34) versus 78 (40) | 58% versus 29% efter 4 år. | 62% versus 47% efter 4 år. |
| | | | Herefter +/- vedligeh. med: R eller IFN α vedligeh. | | | 79% versus 67% efter 4 år. |
| Rummel et al.(6) | Fase III | 514 (94 MCL) | R-CHOP versus R-Bendamustin | 91 (30) 93 (40) | 21 mdr. 35 mdr. | Ingen forskel mellem R-CHOP og R-B. |
| | | | | | | |
| Robak et al.(8) | Fase III | 487 | R-CHOP versus VR-CAP | 89 (42) 92 (53) | 16 mdr. 31 mdr. | NR (54% 4 års OS) NR (64% 4 års OS) |
| | | | | | | |

Største 1. linje studier uden ASCT

Evidensgennemgang

Der foreligger 3 større fase III, randomiserede, kontrollerede studier med afprøvning af R-CHOP versus R-FC og efterfølgende +/- Rituximab vedligeholdelses behandling, R-CHOP versus R-Bendamustine og R-CHOP versus VR-CAP. Hermed evidens grad Ib. R-BAC regimet har vist lovende resultater som 1. linje behandling, men gennemført som fase II, ikke-randomiseret studie og hermed uden kontrolgruppe, evidens grad IIa.

Patientværdier og – præferencer

Ældre og eller svækkede MCL patienter ønsker i langt de fleste tilfælde den mest effektive behandling, som medfører længst mulig sygdomskontrol. Da der ikke er klarhed over den mest effektive 1. linje behandling,

som tydeligvis fremgår af ovenstående beskrivelse, må beslutning om behandlingsvalg ske efter individuelt skøn og i samråd med patienten.

Behandling af tilbagefald

- 22. Fornyset biopsi er ofte påkrævet mhp. dokumentation og prognostisering af recidiv, behovet må dog afhænge af individuelt skøn (IV).**
- 23. Valget af behandling ved recidiv afhænger af effekten af den tidligere givne behandling. Ved tidligt relaps (<12-24 months) må et ikke kryds-resistent regime foretrækkes (f.eks. Bendamustin efter CHOP og vice versa). Tillæg af Rituximab kan overvejes hvis den tidligere immunkemoterapi medførte >6-12 mdrs. remissionsvarighed (IV, B).**
- 24. R-BAC: Rituximab, bendamustin, AraC er en effektiv, men temmelig intensiv, relapsbehandling med følgende risiko for specielt hæmatologisk toxicitet. Bør overvejes til yngre med langvarigt respons på "nordisk" behandling, eller som ikke tidligere har fået AraC(12). Vedrørende Ara-C dosen i R-BAC kan man vælge 800 mg/m² eller 500 mg/m², 500 mg/m² vil oftest tåles bedst (7) (II, B).**
- 25. Aktuelt er der indregistreret Ibrutinib, Lenalidomid og Temsirolimus ved MCL recidiv (13-16) (IIa). Temsirolimus' har dog markant ringere effekt end Ibrutinib(17), hvorfor anvendelsen af dette stof synes at være begrænset (IB). Både Ibrutinib og Lenalidomide kan anvendes sammen med Rituximab (14,18), og har formentlig en synergetisk effekt (III, B).**
- 26. Rituximab vedligeholdelse er ikke afprøvet hos patienter med relaps efter første-linje vedligeholdelses behandling, kan ikke anbefales uden for klinisk protokol.**
- 27. Radioimminterapi-konsolidering med Zevalin har i et mindre studie medført forlænget remission (19) især hos ældre patienter med co-morbiditet, som ikke tåler dosis intensivning med kemoterapi (IV, B).**
- 28. Allogen stamcelletransplantation er en potentialt kurativ behandling og har medført langvarig remission selv hos patienter med tidligt relaps eller med**

refraktær sygdom. Kan tilbydes op til ca. 70- årsalderen som non-myeloablative transplantation (IV, B). Allogen transplantation gennemføres som non-myeloablative allogen HCT og er indiceret ved 2. eller 3. CR/PR.

Strålebehandling af Mantle Cell Lymfom

29. Mantle-cell-lymfomer er relativt strålefølsomme, og der synes at være belæg for at overveje strålebehandling allerede i forlængelse af 1. linje behandling hvis der ikke er opnået CR vurderet ved PET-CT. Bestråling sker mod FDG optagende restlymfom (20)(III, A): 30-36 Gy på 15-18 fraktioner, 5 ugentlige fraktioner.

Litteratur

Der foreligger kun få kontrollerede, randomiseret, recidiv studier. De studier der foreligger, er oftest mindre fase II studier. Der foreligger dog et fase III studie, hvor der er randomiseret mellem Ibrutinib og Temozolomid, som viste at Ibrutinib var langt mere effektivt. Resultatet medførte at Ibrutinib blev godkendt i Danmark ved MCL recidiv. Andre stoffer der er afprøvet i fase II studier er monoterapi med Lenalidomid, Temozolomid, Zoledron og Bortezomib, samt kombinations regimer med Ibrutinib – Rituximab og Ibrutinib – Rituximab – Lenalidomid. Da der ikke findes randomiserede studier de enkelte regimer imellem, kan man ikke anbefale det ene regime frem for det andet, dog anbefales ikke Bortezomib eller Temozolomid monoterapi pga. beskeden effekt i fase II studier. Rituximab tillæg til Ibrutinib og Lenalidomid synes at have en synergetisk effekt vurderet ved sammenligning af fase II studier, men ikke bevist i randomiseret studie.

Der findes kun ganske begrænset evidens for anvendelse af immun-kemoterapi regimer ved MCL recidiv, R-BAC regimet er afprøvet i et mindre fase II studie.

Allogen knoglemarvstransplantation er en mulighed, Der er dokumentation for, at alloHCT er den eneste kurative behandling for relapsed eller refraktær (R/R) MCL med en sygdomsfri overlevelse på 35-40% 3 år efter transplantationen (45,46). Der henvises til den nationale transplantations rekommandation for nærmere beskrivelse af området (47).

MCL er generelt meget strålefølsomt, hvorfor anvendelse af konsoliderende strålebehandling af FDG optagende restsygdom bør gennemføres, hvis dette er muligt. Denne anbefaling udspringer af klinisk erfaring, da der ikke foreligger kliniske studier på området.

Evidensgennemgang

Rekommandationen for behandling ved relaps er hovedsageligt baseret på kontrolleret, ikke randomiserede fase II studier. Det fase III studie der foreligger, hvor der randomiseres mellem Ibrutinib og Temozolomid har den svaghed, at den ene behandlingsarm (Temozolomid) er svag. Der er nemlig aldrig dokumenteret overbevisende gode behandlingsresultater med denne behandling. Hermed betydelig behov for bedre evidens på dette område.

Respons evaluering

- 30. CT (evt. PET)-scanning anbefales midtvejs og PET-CT anbefales efter afsluttet behandling(21,22) og for non-respondere planlægges rettidig recidiv behandling. Begyndende tumorsvind på Ibrutinib og Lenalidomide følges og kan efterhånden udvikle sig til egentligt respons (IV).**
- 31. Hvis der forud for behandlingsstart var involvering i KM og/eller colon anbefales hhv. fornyet KM prøve og/ eller koloskopi efter endt behandling med henblik vurdere behandlingsrespons (IV).**

Den prognostiske betydning af minimal residual sygdom (MRD) med patient- eller sygdomsspecifikke primerer er velkendt(23), men MRD anbefales dog ikke rutinemæssigt. Nordiske forsøg indikerer at Rituximab ugentligt x 4 kan eradikere MRD (24) (III, B).

Litteratur

Der henvises i øvrigt til rekommandation udført af DLG's billeddiagnostiske udvalg (48).

Opfølgning

- 32. MCL patienter der enten tidligere er behandlet eller følges med "wait and watch" anbefales:**
- Klinisk kontrol med rutine blodprøver hver 3-6. måned i 5 år. Herefter klinisk og blodprøvekontrol én gang årligt i 5 år (III B). Herefter kan det overvejes at afslutte patienten til videre kontrol hos egen læge.
 - Billeddiagnostik, typisk CT-scanning, anvendes kun ved klinisk mistanke om recidiv
 - MRD screening udføres generelt ikke udenfor forsøg.
 - Thyroideafunktion kontrolleres en gang årligt efter halsbestråling.
 - Ved tegn på KM-svigt udføres fornyet KM.
 - Ved uforklaret diarre' gennemføres koloskopi med random biopsi mhp. evt. MCL recidiv med involvering i colon mucosa.

4. Referencer

- (1) Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003 Oct;14(10):1555-1561.
- (2) Engelhard M, Unterhalt M, Hansmann Me. Follicular lymphoma, immunocytoma, and mantle cell lymphoma: randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stadie nodal sygdom. *Ann Oncol* ;208(19).
- (3) Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011 Jul;100(1):86-92.
- (4) Bernard M, Tsang RW, Le LW, Hodgson DC, Sun A, Wells W, et al. Limited-stage mantle cell lymphoma: treatment outcomes at the Princess Margaret Hospital. *Leuk Lymphoma* 2013 Feb;54(2):261-267.
- (5) Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wormann B, Duhren U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005 Mar 20;23(9):1984-1992.
- (6) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, 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 Apr 6;381(9873):1203-1210.
- (7) Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, 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* 2017 Jan;4(1):e15-e23.
- (8) Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2015 03/05; 2018/12;372(10):944-953.
- (9) Robak T, Jin J, Pylypenko H, Verhoef G, Siritanaratkul N, Drach J, 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* 2018 Nov;19(11):1449-1458.
- (10) Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey MF, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005 Feb 1;23(4):705-711.
- (11) Kluin-Nelemans H, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2012 08/09; 2018/12;367(6):520-531.

- (12) Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013 Apr 10;31(11):1442-1449.
- (13) Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 Aug 10;27(23):3822-3829.
- (14) Wang ML, Lee H, Chuang H, Wagner-Bartak N, Hagemeister F, Westin J, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016 Jan;17(1):48-56.
- (15) Trneny M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford 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* 2016 Mar;17(3):319-331.
- (16) Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, Reeder CB, Haioun C, Polikoff J, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013 Nov;24(11):2892-2897.
- (17) Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016 Feb 20;387(10020):770-778.
- (18) Jerkeman M, Eskelund CW, Hutchings M, Raty R, Wader KF, Laurell A, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018 Mar;5(3):e109-e116.
- (19) Ferrero S, Pastore A, Scholz CW, Forstpointner R, Pezzutto A, Bergmann L, et al. Radioimmunotherapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma patients: final results of a European MCL Network Phase II Trial. *Leukemia* 2016 Apr;30(4):984-987.
- (20) Haque W, Voong KR, Shihadeh F, Arzu I, Pinnix C, Mazloom A, et al. Radiation therapy is an effective modality in the treatment of mantle cell lymphoma, even in heavily pretreated patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014 Dec;14(6):474-479.
- (21) Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014 09/20;32(27):3059-3068.
- (22) Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, MÅ¼eller S,P., et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014 09/20;32(27):3048-3058.

- (23) Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, Beldjord K, Bottcher S, Asnafi V, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood* 2010 Apr 22;115(16):3215-3223.
- (24) Andersen NS, Pedersen LB, Laurell A, Elonen E, Kolstad A, Boesen AM, et al. Pre-emptive treatment with rituximab of molecular relapse after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 Sep 10;27(26):4365-4370.
- (25) Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71.
- (26) Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood JID* - 7603509 2015.
- (27) Robinson S, Dreger P, Caballero D, Corradini P, Geisler C, Ghilmini M, et al. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2015 Feb;29(2):464-473.
- (28) Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, 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* 2008 Oct 1;112(7):2687-2693.
- (29) Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Gronbaek K, Elonen E, Raty R, et al. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. *Blood* 2014 May 8;123(19):2953-2959.
- (30) Cheah CY, George A, Gine E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol* 2013 Aug;24(8):2119-2123.
- (31) Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood* 2014 Aug 21;124(8):1288-1295.
- (32) Swerdlow H, Campo E, Harris L, et al editors. Mantle cell lymphoma. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
- (33) Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008 Jan 15;111(2):558-565.
- (34) Shrestha R, Bhatt VR, Guru Murthy GS, Armitage JO. Clinicopathologic features and management of blastoid variant of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(10):2759-2767.
- (35) Fernandez V, Salameró O, Espinet B, Sole F, Royo C, Navarro A, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res* 2010 Feb 15;70(4):1408-1418.

- (36) Nordstrom L, Sernbo S, Eden P, Gronbaek K, Kolstad A, Raty R, et al. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogenously treated cohort of mantle cell lymphoma--a Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol* 2014 Jul;166(1):98-108.
- (37) Delfau-Larue MH, Klapper W, Berger F, Jardin F, Briere J, Salles G, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood* 2015 Jul 30;126(5):604-611.
- (38) Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017 Oct 26;130(17):1903-1910.
- (39) Klapper W, Hoster E, Determann O, Oschlies I, van der Laak J, Berger F, et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma--consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematop* 2009 Jul;2(2):103-111.
- (40) Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Raty R, Laurell A, Eloranta S, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016 Nov;175(3):410-418.
- (41) Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, 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 01/03;121(1):48.
- (42) Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017 09/28; 2018/12;377(13):1250-1260.
- (43) Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, 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):565-575.
- (44) Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, 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):1386-1394.
- (45) Hamadani M, Saber W, Ahn KW, Carreras J, Cairo MS, Fenske TS, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-unresponsive mantle cell lymphoma: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013 Apr;19(4):625-631.
- (46) Kruger WH, Hirt C, Basara N, Sayer HG, Behre G, Fischer T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma--final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). *Ann Hematol* 2014 Sep;93(9):1587-1597.
- (47) Dansk Hæmatologisk Selskabs transplantationsudvalg. Rekommandationer for knoglemarvstransplantation. 2018; Available at: https://hematology.dk/filer/vejledninger/diverse/KMT_2018_final.pdf.

(48) Dansk Hæmatologisk Selskabs billeddiagnostiske udvalg. Billeddiagnostiske guidelines for malignt lymfom. 2015; Available at: http://www.lymphoma.dk/wp-content/uploads/2016/11/Billeddiagnostiske_guidelines_for_malign_lymfom_040416.pdf.

5. Metode

Litteratursøgning og litteraturgennemgang

Der er primært tale om en omlægning af DLGs version af Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik og behandling af Mantle Cell Lymfom. Maj 2015 til i denne version 1.0 af retningslinjen om diagnostik og behandling af MCL. Der er ikke gennemført en systematisk søgning.

Anbefalingerne er delvist graderet ud fra Dykewics metode til kritisk gennemgang af evidens og delvist efter Oxford 2009.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne tager udgangspunkt i DLGs version Guidelines for diagnostik og behandling af Mantle Cell Lymfom. Maj 2015 og er tilpasset af Jacob Haaber. Guidelines er desuden revideret og opdateret til nyeste viden på området. Efter omlægning og tilpasning af anbefalingerne, er retningslinjen rundsendt til arbejdsgruppen til gennemlæsning og kommentering. Processen har været uformel og er mundet ud i en konsensus arbejdsgruppen imellem.

Interessentinvolvering

Der har ikke i denne version af retningslinjen være patientinvolvering. I arbejdsgruppen har været både hæmatologer, en patolog og en radio-terapeuter præsenteret. Alles synsvikler og viden er implementeret i retningslinjens anbefalinger for at sikre en tværfaglig indsats på området.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er hørt internt i arbejdsgruppen og derefter i DLG. Kommentarer er indarbejdet og eventuelle uoverensstemmelser er der opnået konsensus om ved et kort møde. Fagligt er retningslinjen blevet godkendt af Dansk Mantlecelle gruppe (arbejdsgruppe under Dansk lymfomgruppe). Retningslinjen er indsendt til Retningslinjese sekretariatet for administrativ godkendelse.

Behov for yderligere forskning

Af denne retningslinje fremgår, at behovet for styrket evidens er afgørende. Aktuelt er der ganske beskedent evidens for optimale behandling, specielt ved recidiv af MCL. Nordisk Lymfom Gruppe (NLG) har en langvarig og stærk tradition for at gennemføre klinisk forskningsprotokoller inden for denne sjældne form for lymfekræft. Således er der i Norden aktuelt 3 åbne investigator initierede protokoller, herudover flere industri initierede protokoller. Hæmatologer som behandler disse patienter, opfordres til at deltage i dette arbejde. Desuden opfordres til at bidrage til gennemførelse af de mange para-kliniske undersøgelser der sker på MCL området på flere universitets afdelinger i Danmark.

Forfattere

Anfør hvem der har forfattet retningslinjen (førsteforfatter først – rækkefølge afklares ved opstart af arbejdet)

- Jacob Haaber, Hæmatolog, Overlæge, OUH. Ingen interesse konflikter.
- Christian Bjørn Poulsen, Hæmatolog, Overlæge, SUH, Ingen interesse konflikter
- Dorte Maegaard Tholstrup, Hæmatolog, Overlæge, SUH, Ingen interesse konflikter.
- Eva Holtved, Onkolog og radioterapeut, Overlæge, OUH. Ingen interesse konflikter.
- Hans Bentzen, Hæmatolog, Overlæge, AUH, Ingen interesse konflikter.
- Lise Mette Rahbek Gjerdrum, Hæmatopatolog, Overlæge, SUH, Ingen interesse konflikter.
- Martin Hutchings, Hæmatolog, Overlæge, RH, Ingen interesse konflikter.
- Par Josefsen, Hæmatolog, Overlæge, Herlev, Ingen interesse konflikter.
- Tarec Christoffer El-Galaly, Overlæge, Aalborg universitetshospital. Ingen interesse konflikter

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Det kunne være relevant fortsat at måle på:

1. Antal MCL patienter der inkluderes i kliniske protokoller
2. Behandlingseffekt med monitorering af PFS & OS, dette både efter 1. linje behandling og senere.
3. Livskvalitet under og efter behandling.
4. Bivirkninger ved nye MCL targiterede behandlinger (fase 4 monitorering).
5. Monitorering af sekundære malignitet og dødsårsag.

Ovenstående data registreres til dels i LYFO databasen.

Plan for audit og feedback

Dette kommer ved næste opdatering.

7. Bilag

Bilag 1 – Mantle cell lymphoma lymphoma-specific International Prognostic Index

MIPI, MIPI-B, simplified MIPI: 'Mantle cell lymphoma lymphoma-specific International Prognostic Index' (MIPI, Table 3; web-based calculator: www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php). [I, A] (33) eller QxMD.

(Prognostisk model)

Prognostisk model: MIPI-B/ MIPI

Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index-Biological MIPI-B:

0.03535 x age (years) +
 0.6978 (if ECOG/WHO > 1) +
 1.367 x \log_{10} (LDH/ULN) +
 0.9393 x \log_{10} (WBC count) +
 0.02142 x Ki-67 (5)

MIPI-B Low risk: < 5.70
 MIPI-B Intermediate risk: 5.70 – less than 6.50
 MIPI-B High risk: \geq 6.50

Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index MIPI

0.03535 x age (years) +
 0.6978 (if ECOG/WHO > 1) +
 1.367 x \log_{10} (LDH/ULN) +
 0.9393 x \log_{10} (WBC count)

MIPI-B Low risk: < 5.70
 MIPI-B Intermediate risk: 5.70 – less than 6.20
 MIPI-B High risk: >6.20

MIPI and MIPI-B is easily calculated via the web (Example: *Calculate* by QxMD)

