



# Mantle celle lymfom

Diagnostik og behandling

## Version 1.1

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

31. maj 2022 (DLG)

#### **Administrativ godkendelse**

4. juli 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. juni 2024

### **INDEKSERING**

DLG, mantle celle lymfom,  
behandling, diagnostik

# Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) .....	2
1. Anbefalinger (quick guide) .....	2
Patologi .....	2
Prognostik, stadietildeling og risikovurdering .....	2
Behandling .....	3
Opfølgning .....	6
2. Introduktion .....	7
3. Grundlag .....	8
Patologi .....	8
Prognostik, stadietildeling og risikovurdering .....	10
Behandling .....	11
Opfølgning .....	20
4. Referencer .....	21
5. Metode .....	25
6. Monitoreringsplan .....	27
7. Bilag .....	28
8. Om denne kliniske retningslinje .....	29

## Nyt siden sidst (ændringslog)

### Nyt siden version 1.0

Beskrivelse af ændring
Beskedne ændringer fra version 1.0 til 1.1 i form af en opdatering over protokollerede behandlingsmuligheder, opdatering af evidensen for Rituximab vedligeholdelses behandling, data for CAR-T behandling og mindre sproglige rettelser/ præciseringer.

## 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 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).**

8. TP53 mutations status har en dokumenteret prognostisk betydning (I,B), men aktuelt ingen betydning for behandlingsmæssig stratificering.

## Behandling

### Protokol behandling

9. 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

10. 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)

11. 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 immunkemoterapi forud for bestrålingen, som ved DLBCL, bør overvejes (IV, B) (4).
12. Stadium I-IIA, nodal sygdom anvendes strålebehandling med 30-36 Gy på 15-18 fraktioner (IV).
13. 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).
14. 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).

15. 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.

16. Stadie I-IIa. Strålebehandling bør overvejes efter samme anbefaling som beskrevet under yngre MCL patienter (IV).
17. 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.
18. 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)
19. 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).
20. 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).
21. Antistof monoterapi (Rituximab, radioimmunoterapi) medfører kun moderat respons og anbefales derfor ikke (10) (III).
22. 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). Efter andre typer induktionsbehandling, såsom R-Bendamustin, har retrospektiv opgørelse ligeledes vist effekt. Hvorfor anbefalingen er Rituximab vedligeholdelses behandling til denne gruppe (II,B).

### Behandling af tilbagefald

23. Fornyet biopsi er ofte påkrævet mhp. dokumentation og prognostisering af recidiv, behovet må dog afhænge af individuelt skøn (IV).
24. 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).
25. 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/m<sup>2</sup> eller 500 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup> vil oftest tales bedst (7) (II, B).
26. 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 (15, 18), og har formentlig en synergetisk effekt (III, B).
27. Rituximab vedligeholdelse er ikke afprøvet hos patienter med relaps efter første-linje vedligeholdelses behandling, kan ikke anbefales uden for klinisk protokol.
28. 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).
29. 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

30. 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

31. 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).
32. 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).
33. Den prognostiske betydning af minimal residual sygdom (MRD) med patient- eller sygdomsspecifikke primerer er velkendt (23), men MRD anbefales dog ikke rutinemæssigt. Nordiske forsøg indicerer at Rituximab ugentligt x 4 kan eradikere MRD (24) (III, B).

### Opfølgning

34. 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 protokolleret 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 antydet 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 ekspression. Ki-67 index anvendes som en del af den prognostisk model MIPI-b score (33), Ki-67 ekspression <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 ekspression. Den pleomorfe 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. Ofte 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 CCND1 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 CCND1 generne, findes i >95% og anses som den primære genetiske event. Varianttranslokationer er sjældne. Translokationen resulterer i overekspression af CCND1 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 cancere samt tilgængelig publicerede videnskabelige arbejder tilgængelig via PubMed.

## Prognostik, stadieinddeling og risikovurdering

- 6. Fuldstændig stadieinddeling skal ske iht. Ann Arbor klassifikationen (Tabel 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).**
- 8. TP53 mutations status har en dokumenteret prognostisk betydning (I,B), men aktuelt ingen betydning for behandlingsmæssig stratificering. Det må på individuel basis besluttes om denne undersøgelse skal foretages.**

Fuldstændig stadieinddeling 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 ekspresionen 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 lymfeknuderegion, evt. med lokaliseret involvering af ét ekstralymfatisk område (IE)
II	Involvering af flere lymfeknuderegioner på en side af diaphragma, muligt ledsaget af lokaliseret involvering af en ekstralymfatisk region (IIE)
III	Involvering af lymfeknuderegioner på begge sider af diaphragma og muligt også milt
IV	Diffus eller dissemineret involvering af ekstralymfatiske 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 38C 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

- 9. 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 1 investigator initierede NLG studier i Danmark: ALTAMIRA, fase 2, open label studie, der inkluderer ny-diagnosticerede patienter med MCL. Der afprøves en kombination af Rituximab og 2. generations BTK inhibitoren, Acalabrutinib. Behandlingsvarigheden er minimum 1. år, hvorefter behandlingen kan stoppe ved opnået MRD negativitet. MCL med TP53 mutation og/ eller blastoid/ pleomorf varianter fortsætter dog behandlingen, så længe der observeres behandlingseffekt og ikke ses uacceptable bivirkninger.

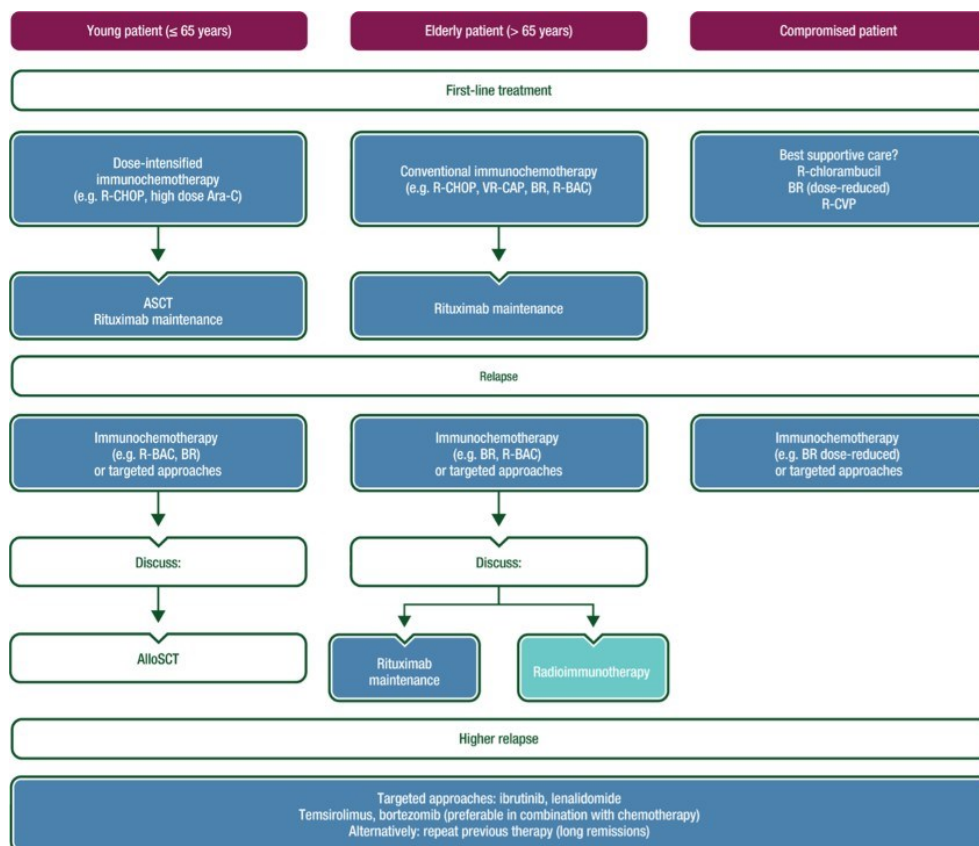
Herudover er der en række muligheder i Danmark for at inkludere patienter i firma initierede studier:

1. GCT3013-01 A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation Trial of GEN3013 in Patients with Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma: et fase 1/2, open-Label, dose-expansion studie til patienter med R/R non hodgkin B-celle lymfomer, med afprøvning af CD3/CD20 bispecifikt antistof (Epcoritamab). Kræver minimum afprøvning af 2 linjer standard behandling, inkludere R/R MCL patienter.
2. A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Naïve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN MCL-321): Inkluderer MCL patienter med relaps efter 1. linje behandling, hvor ny BTK inhibitor (LOXO-305) afprøves over for Ibrutinib. Patienter der tidligere har fået ibrutinib, kan ikke inkluderes.

### **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

**10. 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). Ved progression til behandlingskrævende sygdom, gennemføres fornyet status mhp. at sikre, at der ikke er sket progression til mere aggressiv MCL variant. I givet fald, sker behandling, som beskrevet under 1. linje behandling. Der foreligger ikke data, hvilken behandlingsstrategi, som er den optimale, hvis en indolent MCL variant, udvikler sig til behandlingskrævende sygdom (med samme indolente morfologi, immunhistokemi og billeddiagnostiske profil). Men højdosis behandling med ASCT kan formentlig udelades (IV).

## 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)

11. **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).
12. **Stadium I-IIA, nodal sygdom** anvendes strålebehandling med 30-36 Gy på 15-18 fraktioner (IV).
13. **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).
14. **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).
15. **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, transplantationsegnede 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 $\alpha$	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.

16. **Stadie I-IIa. Strålebehandling bør overvejes efter samme anbefaling som beskrevet under yngre MCL patienter (IV).**
17. **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.**
18. **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)**
19. **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).**
20. **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).**
21. **Antistof monoterapi (Rituximab, radioimmunoterapi) medfører kun moderat respons og anbefales derfor ikke (10) (III).**
22. **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). Efter andre typer induktionsbehandling, såsom R-Bendamustin, har retrospektiv opgørelse (45) ligeledes vist effekt. Hvorfor anbefalingen er Rituximab**

**vedligeholdelses behandling til denne gruppe (II.B). Der findes ingen viden om optimale varighed, men gives typisk hver 2. mdr. i 2 år (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 effektiv 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 protokolleret 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 $\alpha$ 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

- 23. Fornyet biopsi er ofte påkrævet mhp. dokumentation og prognostisering af recidiv, behovet må dog afhænge af individuelt skøn (IV).**
- 24. 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).**
- 25. 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/m<sup>2</sup> eller 500 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup> vil oftest tåles bedst (7)(II, B).**
- 26. 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 (15, 18), og har formentlig en synergetisk effekt (III, B).**
- 27. Rituximab vedligeholdelse er ikke afprøvet hos patienter med relaps efter første-linje vedligeholdelses behandling, kan ikke anbefales uden for klinisk protokol.**
- 28. 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).**

29. **Behandling med CD19 CAR-T har i et fase 2 studie (Zuma-2), med afprøvning af denne behandling til 74 inkluderede patienter, vist særdeles gode resultater (46) (II, B).**
30. **Allogen stamcelletransplantation er en potentialt kurativ behandling og har medført langvarig remission selv hos patienter med tidligt relaps eller medrefraktær 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

31. **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 Temsirolimus, 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, Temsirolimus, Zevalin og Bortezomib, samt kombinations regimer med Ibrutinib – Retuximab og Ibrutinib – Retuximab – 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 Temsirolimus monoterapi pga. beskeden effekt i fase II studier. Rituximab tillæg til Ibrutinib og Lenalidomid synes at have en syngestisk 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 (47, 48). Der henvises til den nationale transplantations rekommandation for nærmere beskrivelse af området (49).

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 Temsirolimus har den svaghed, at den ene behandlingsarm (Temsirrolimus) er svag. Der er nemlig aldrig dokumenteret overbevisende gode behandlingsresultater med denne behandling. Hermed betydelig behov for bedre evidens på dette område.

## Respons evaluering

32. **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).**
33. **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 (50).

## Opfølgning

34. **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. Engelhard M UM, Hansmann Me. Follicular lymphoma, immunocytoma, and mantle cell lymphoma: randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stadie nodal sygdom. . *Ann Oncol*. 2018.
2. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14(10):1555-61.
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;100(1):86-92.
4. Bernard M TR, 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.
5. Lenz G DM, Hoster E, Wormann B, Duhrsen 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. *Clin Oncol*. 2005.
6. Rummel MJ NN, 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.
7. Visco C CA, 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.
8. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoiloova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(10):944-53.
9. Robak T JJ, 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.
10. Ghielmini M SS, 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.
11. Kluin-Nelemans HC, 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;367(6):520-31.
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;31(11):1442-9.
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;27(23):3822-9.

14. 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;17(3):319-31.
15. Wang ML LH, 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.
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;24(11):2892-7.
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;387(10020):770-8.
18. Jerkeman M EC, 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.
19. Ferrero S PA, 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.
20. Haque W VK, 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.
21. Barrington SF MN, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, 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.
22. Cheson BD FR, 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.
23. Pott C HE, 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.
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;27(26):4365-70.
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;28(suppl\_4):iv62-iv71.
26. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood.* 2015;125(1):48-55.
27. Robinson S, Dreger P, Caballero D, Corradini P, Geisler C, Ghielmini M, et al. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia.* 2015;29(2):464-73.

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;112(7):2687-93.
29. Kolstad A LA, 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.
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;24(8):2119-23.
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;124(8):1288-95.
32. Swerdlow H CE, Harris L, et al editors. Mantle cell lymphoma. WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon. 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;111(2):558-65.
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):2759-67.
35. Fernandez V, Salamero 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;70(4):1408-18.
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;166(1):98-108.
37. Delfau-Larue MH KW, 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.
38. Eskelund CW DC, 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.
39. Klapper W HE, Determann O, Oschlies I, van der Laak J, Berger F, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *J Hematop*. 2009.
40. Eskelund CW KA, 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.
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;121(1):48-53.
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;377(13):1250-60.
43. Hermine O HE, 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.
44. Hoster E RA, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Lodenkemper 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. *Clin Oncol*. 2016.
  45. Karmali R, Switchenko JM, Goyal S, Shanmugasundaram K, Churnetski MC, Kolla B, et al. Multi-center analysis of practice patterns and outcomes of younger and older patients with mantle cell lymphoma in the rituximab era. *Am J Hematol*. 2021;96(11):1374-84.
  46. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331-42.
  47. 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;19(4):625-31.
  48. Kruger WH HC, 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.
  49. transplantationsudvalg. DHS. Rekommandationer for knoglemarvstransplantation. 2018.
  50. udvalg. DHSb. Billeddiagnostiske guidelines for malignt lymfom. 2015.

## 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 Retningslinjeseekretariatet for administrativ godkendelse.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Denne retningslinje har ikke anbefalinger som er forbundet med betydelige merudgifter.

### Behov for yderligere forskning

Af denne retningslinje fremgår, at behovet for styrket evidens er afgørende. Aktuelt er der ganske beskedne 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.
- 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](http://www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php)). [I, A] (33) eller QxMD.

#### 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)

---

(Prognostisk model)

## 8. 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](http://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](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 sidehenvielse 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 sygdoms område: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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