

Mantelzell-Lymphom

Textaufbereitung zum Vortrag „Mantelzell-Lymphom“ von Prof. Dr. Martin Dreyling, Klinikum der Universität München, beim DLH-Patientenkongress am 21./22. Juni 2014 in Freising. Aktualisiert in 6/2018, 7/2021 und 8/2023.

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Einleitung

Das Mantelzell-Lymphom ist mit ca. 1-2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr in Deutschland relativ selten. Ein deutscher Pathologe, Prof. Dr. Karl Lennert, hat diesen Lymphom-Typ in den 70er Jahren erstmals beschrieben. In den USA wurde das Mantelzell-Lymphom erst in den 90er Jahren als eigenständiger Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome anerkannt. Die krankhaft veränderten Zellen stammen von der sog. „Mantelzone“ des Lymphfollikels ab, die das Follikelzentrum umgibt [vgl. Abbildung auf dieser Seite], daher kommt die Bezeichnung. Relativ häufig ist beim Mantelzell-Lymphom ein Befall des Magen-Darm-Traktes. Der Verlauf kann sehr variabel sein, die Therapie richtet sich dementsprechend danach.

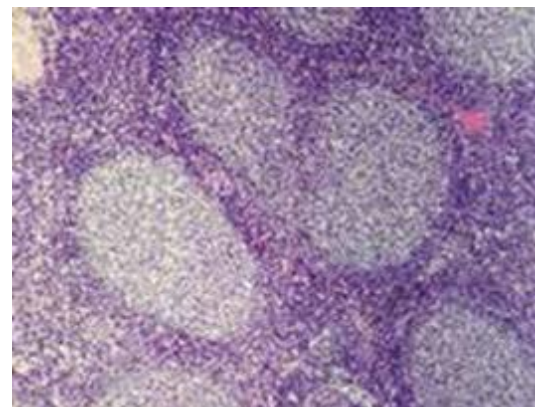
Es gibt zwei Gruppen von Non-Hodgkin-Lymphomen. Die niedrigmalignen bzw. indolenten Non-Hodgkin-Lymphome wachsen langsam, und der Gesundheitszustand der Patienten bleibt häufig über Jahre stabil. Oftmals muss man zunächst gar keine Therapie einleiten, sondern nur den Verlauf beobachten. Die hochmalignen bzw. aggressiven Non-Hodgkin-Lymphome wachsen schneller. Diese Lymphome müssen direkt behandelt werden. Da die Chemotherapie besonders auf Zellen wirkt, die sich gerade in Teilung befinden, sind schnell wachsende Lymphome besonders

empfindlich gegenüber der Chemotherapie. D.h. aggressive Lymphome kann man dauerhaft mit Chemotherapie heilen. Das Mantelzell-Lymphom - und das ist die Herausforderung - liegt bezüglich der Wachstumsgeschwindigkeit zwischen den langsam- und den schnellwachsenden Lymphomen.

Symptome

Bei einigen Patienten mit Mantelzell-Lymphom sind die Lymphknoten vergrößert. Manchmal ist die Krankheit aber auch nur im Blut nachweisbar. Die Erkrankung müsste dann genaugenommen nicht Mantelzell-„Lymphom“, sondern Mantelzell-„Leukämie“ heißen.

Feingewebliches Bild von Lymphfollikeln



Mit sehr empfindlichen Methoden sind bei fast allen Mantelzell-Lymphom-Patienten Lymphomzellen im Blut und auch im Knochenmark - dem Ort der Blutbildung - nachweisbar.

Sog. B-Symptome [vgl. nachstehende Tabelle] treten relativ häufig auf, sind aber nicht spezifisch für das Mantelzell-Lymphom. Nachtschweiß bedeutet, dass man nachts so stark schwitzt, dass man die Nachtwäsche wechseln muss. Manche Patienten verlieren an Gewicht. Wenn ein Gewichtsverlust ohne offensichtliche Ursache über eine längere Zeit anhält, sollte man der Ursache auf den Grund gehen.

B-Symptome

Fieber > 38.0 °C
Nachtschweiß
Gewichtsverlust > 10% in 6 Monaten

Diagnostik

Sind Lymphknoten über mehr als 6 Wochen vergrößert, sollte nach Möglichkeit ein Lymphknoten entnommen werden. Das Gewebe wird dann unter dem Mikroskop untersucht. Danach kann man genauer sagen, ob eine Entzündung oder ein Tumor vorliegt und wenn ja, welcher Tumor.

Das Mantelzell-Lymphom ist eine Art „Chamäleon“. Man kann es mit vielen anderen Krebserkrankungen, die von den Lymphozyten ausgehen, verwechseln. Deswegen ist es nicht einfach, ein Mantelzell-Lymphom zu diagnostizieren. Inzwischen weiß man, dass es beim Mantelzell-Lymphom typischerweise zu einer Überproduktion des Eiweißes „Cyclin D1“ kommt. Wenn der Pathologe einen Verdacht auf ein Mantelzell-Lymphom hat, färbt er das entnommene Gewebe entsprechend an. Fällt der Test positiv aus, ist die Diagnose sicher. Der Überproduktion von Cyclin D1 liegt auf molekularbiologischer Ebene meist eine Translokation t(11;14) zugrunde. Diese Veränderung kann mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen werden. Die FISH-Untersuchung ist auch an einer Blutprobe möglich und daher insbesondere für diejenigen Patienten von Bedeutung, die keine vergrößerten Lymphknoten, aber Lymphomzellen im Blut haben. Mithilfe weiterer Spezialuntersuchungen kann die Diagnose genauer eingegrenzt werden.

In Zweifelsfällen ist es sinnvoll, eine Zweitbegutachtung in einem Referenzzentrum zu veranlassen.

Referenzpathologische Institute für die Lymphomdiagnostik

Prof. Dr. Falko Fend, Institut für Pathologie und Neuropathologie, Liebermeisterstraße 8, 72076 Tübingen
www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/institute/pathologie-und-neuropathologie

Prof. Dr. Dr. Martin-Leo Hansmann, Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Heusner Straße 40, 42283 Wuppertal,
www.lymphknotendiagnostik.de

Prof. Dr. Wolfram Klapper, Institut für Hämatopathologie und Lymphknotenregister Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH, Campus Kiel), Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel
www.uni-kiel.de/path

Prof. Dr. German Ott, Abteilung für Pathologie, Robert-Bosch-Krankenhaus, Auerbachstraße 110, 70376 Stuttgart
www.rbk.de/standorte/robert-bosch-krankenhaus/abteilungen/pathologie.html

Prof. Dr. Andreas Rosenwald, Institut für Pathologie, Universität Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg
www.pathologie.uni-wuerzburg.de

Ausbreitungsdiagnostik

Um die genaue Ausbreitung des Lymphoms im Körper zu bestimmen, werden weitergehende Untersuchungen wie eine Computertomografie (CT) und eine Knochenmarkpunktion durchgeführt [sog. „Staging“]. Die Lymphomzellen können im Prinzip überall dort nachweisbar sein, wo sich normale Lymphozyten aufhalten, d.h. insbesondere in den Lymphknoten, aber auch im Knochenmark. Die Magnetresonanztomografie (MRT bzw. Kernspin) ist in vielen Regionen zu ungenau. Eine Positronen-Emissions-Tomografie (PET) wird lediglich in den seltenen lokalisierten Stadien empfohlen.

Wird bei der Knochenmarkuntersuchung ein Befall festgestellt, wird davon ausgegangen, dass das gesamte Knochenmark befallen ist. Da bei einem Großteil der Patienten mit Mantelzell-Lymphom ein Knochenmarkbefall nachgewiesen werden kann, befinden sich fast alle Patienten im Stadium IV.

Wie hoch der prozentuale Anteil des Knochenmarkbefalls ist, ist von untergeordneter Bedeutung. Wichtiger ist, wie gut das Blutbild ist und ob noch normale Blutzellen nachproduziert werden können.

Stadieneinteilung nach Ann Arbor/Lugano

Stadium I:	Befall einer Lymphknoten-Region
Stadium II:	Befall mehrerer Lymphknoten-Regionen auf der gleichen Zwerchfellseite
Stadium III:	Befall von Lymphknoten-Regionen beidseits des Zwerchfells
Stadium IV:	Organbefall (z.B. Knochenmark, Leber, Lunge)

Therapie

Beim Mantelzell-Lymphom handelt es sich um eine sog. Systemerkrankung. Das heißt, bei den allermeisten Patienten hat sich die Krankheit von Anfang an im Körper ausgebreitet. Die Operation, bei der ein vergrößerter Lymphknoten entnommen wird, spielt therapeutisch keine Rolle. Bei den wenigen Patienten, bei denen die Krankheit regional begrenzt ist, hat die Bestrahlung einen Stellenwert. So kann beispielsweise in seltenen Fällen ein Mantelzell-Lymphom ausschließlich in der Magenschleimhaut vorkommen, ohne Befall des Knochenmarks. In diesem Fall reicht eine schonende Behandlung mit einer lokal begrenzten Bestrahlung aus.

Meistens reicht diese Art der Behandlung jedoch nicht, und es wird eine sog. Systemtherapie, d.h. eine Therapie, die über die Blutbahn im ganzen Körper wirkt, durchgeführt.

Watch and Wait

Bei einem Teil der Patienten mit Mantelzell-Lymphom mit niedriger Lymphomlast verläuft die Erkrankung langsam und schleichend. In diesem Fall muss nicht sofort mit einer Behandlung begonnen werden. Man kann zunächst abwarten und den weiteren Verlauf beobachten (sog. „Watch and Wait“-Strategie). Gewisse Rückschlüsse erlaubt der Prognose-Index „MIPI“, aussagekräftiger sind eine blastoide Zytologie, der Proliferations-Marker Ki-67 >30% oder eine p53 Mutation.

MIPI-Index

(0-3 Punkte: niedriges Risiko, 4-5 Punkte: mittleres Risiko, 6-11 Punkte: hohes Risiko); LDH = Laktatdehydrogenase, ULN = Upper Limit of Normal = oberer Normwert, ECOG: Index zur Bestimmung des Allgemeinzustandes eines Patienten

Punkte	Alter	ECOG	LDH/ ULN LDH	Leukozyten (10 ⁹ /L)
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,9
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10,0-14,9
3	≥ 70	-	≥ 1,50	≥ 15,0

Das Europäische Mantelzell-Lymphom Netzwerk stellt für die Bestimmung der Risikogruppe gemäß MIPI-Index eine Eingabemaske zur Verfügung, siehe: www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php

Therapie bei jüngeren Patienten

„Jünger“ bedeutet in Zusammenhang mit der Behandlung ≤ 65 Jahre, wobei es zunehmend mehr um das biologische Alter als um das rein kalendarische Alter geht. D.h. auch ältere Patienten, die körperlich sehr fit sind, fallen in diese Gruppe.

Sofern Patienten mit Mantelzell-Lymphom nicht zur o.g. Gruppe mit einem schleichenden Verlauf gehören, ist es sehr wichtig, direkt zu Beginn adäquat zu behandeln, denn man kann die Krankheit damit über viele Jahre zurückdrängen. Selbst mit sehr empfindlichen Methoden ist die Krankheit dann bei vielen Patienten im Blut und im Knochenmark nicht mehr nachweisbar (sog. MRD-Diagnostik; MRD = minimal residual disease / minimale Resterkrankung).

Behandelt wird zunächst mit 6 Zyklen einer Kombination aus Antikörper plus Chemotherapie (3x R-CHOP+1/3x R-DHAP im Wechsel). In Hochrisikofällen schließt sich daran eine Hochdosistherapie mit Rückübertragung eigener, zuvor gesammelter blutbildender Stammzellen an (= autologe Stammzelltransplantation). Alle Patienten erhalten anschließend eine kombinierte Rituximab/Ibrutinib-Erhaltungstherapie.

Therapie bei älteren Patienten

Für ältere Patienten ist die Hochdosis-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation zu belastend, denn sie ist deutlich intensiver als eine normale Chemotherapie. Hier kommt eine Kombination wie R-CHOP oder R-Bendamustin infrage. In Deutschland ist die Sub-

stanz Bendamustin schon lange bekannt, denn sie ist in den 60er Jahren in der DDR entwickelt worden. Bendamustin ist relativ gut verträglich. Es kommt daher insbesondere bei älteren Patienten bzw. bei Patienten mit Begleiterkrankungen in Betracht. Einen Stellenwert hat es außerdem bei Patienten, bei denen nur das Knochenmark oder das Blut befallen ist bzw. die keine großen Lymphknoten haben.

R-Bendamustin wurde in einer Studie bei Patienten mit langsam-wachsenden Lymphomen mit R-CHOP verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten, die R-Bendamustin erhielten, ein etwas besseres Ansprechen hatten und auch länger krankheitsfrei lebten. Außerdem traten weniger Nebenwirkungen auf, speziell wurde kein Haarausfall beobachtet. Insbesondere Patienten ohne biologische Risikofaktoren sprechen gut auf R-Bendamustin an. In einer internationalen Studie wurde die Krankheitsfreiheit durch die kombinierte Gabe mit Ibrutinib deutlich verlängert.

Polyneuropathie

Vincristin, das „O“ im CHOP-Schema, kann zu Nervenschädigungen (Polyneuropathie) führen. Dies äußert sich u.a. durch Beschwerden wie Kribbeln, Taubheitsgefühle und Schmerzen in den Fingern, aber auch in den Füßen. Solche Beschwerden treten häufig noch nicht bei der ersten Gabe auf, aber bei der zweiten oder bei späteren Gaben. Dann muss das Medikament ggf. abgesetzt werden (bei 20-25% der Patienten ist dies der Fall). Die Beschwerden lassen dann ganz langsam wieder nach. Medikamentös lässt sich die Symptomatik leider nur schwer beeinflussen.

Das Mantelzell-Lymphom kann aber auch rasch voranschreiten, dann reicht Bendamustin in der Regel nicht aus. In dem Falle sollte eher CHOP zum Einsatz kommen. In einer internationalen Studie hat die Gabe des Proteasomen-Hemmers Bortezomib (V) in dem Protokoll VR-CAP zu einer weiteren Verbesserung der Langzeitergebnisse geführt.

Vorbeugung eines Rückfalls

Das Mantelzell-Lymphom kann meistens zunächst gut zurückgedrängt werden, es ist aber bisher in vielen Fällen mit einem Rückfall zu rechnen. Es wurde daher überlegt, was man tun kann, um die Rückfallgefahr weiter zu reduzieren. Jüngere Patienten werden mit einer kombinierten Rituximab/Ibrutinib-Erhaltung behandelt. Ältere Patienten erhalten ebenfalls eine Rituximab-Erhaltungstherapie, um die Erkrankung möglichst lange zurückzudrängen.

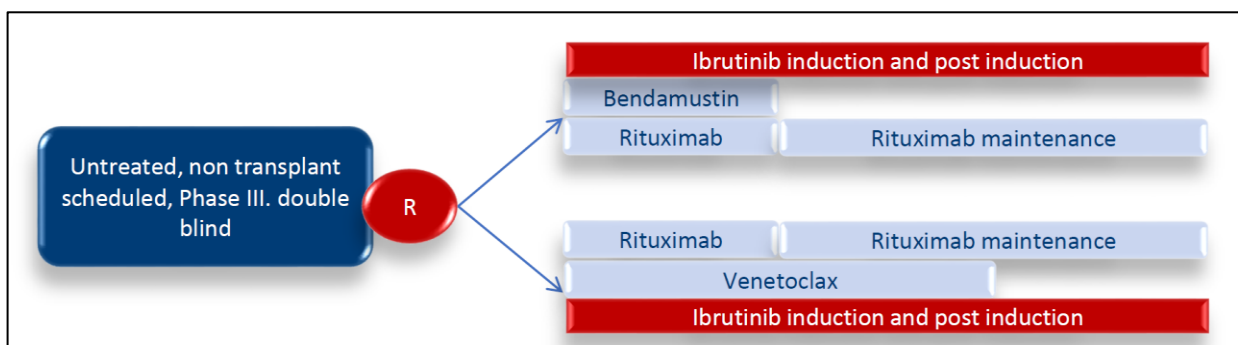
Rituximab wird dabei alle zwei Monate über einen Zeitraum von zwei oder drei Jahren verabreicht. Diese Erhaltungstherapie ist in der Regel gut verträglich, allerdings kann der Antikörper das Immunsystem schwächen.

Studien

In der aktuellen Studie „MCL-Elderly-3“ wird die aktuelle Standardtherapie (R-Chemotherapie + Ibrutinib) erstmals mit einer Chemotherapie-freien Kombination (Rituximab, Ibrutinib, Venetoclax) verglichen. [vgl. Abbildung unten].

Ablaufschema der MCL-Elderly-3

(MCL = mantle cell lymphoma, elderly = älter, untreated = unbehandelt, non-transplant scheduled = keine Stammzelltransplantation vorgesehen, double blind = doppelt blind, R = (hier) Randomisierung, maintenance = Erhaltung)



In der aktuellen „CARMAN-Studie“ für Hochrisiko-Patienten (Ki-67>30%, p53-Mutationen) wird die aktuelle Standardtherapie (R-Chemotherapie + Ibrutinib) ebenfalls mit einer Chemotherapie-freien Option, nämlich einer Immuntherapie (CAR-T-Zellen, s.u.) mit Ibrutinib verglichen.

Rückfall

Sollte trotz allem ein Rückfall auftreten, ist auch in dieser Situation eine Chemoimmuntherapie, d.h. eine Kombination aus Chemotherapie plus Antikörper, möglich, sofern die Krankheitsfreiheit länger als 2 Jahre angehalten hat. Voraussetzung ist, dass der Allgemeinzustand des Patienten diese Therapie zulässt.

Auf der anderen Seite stehen inzwischen verschiedene hochwirksame „gezielte“ Therapieansätze speziell zur Behandlung von frühen Rückfällen (< 2 Jahre) zur Verfügung.

Ibrutinib

Ibrutinib weist von allen gezielten Therapien die höchste Ansprechrate auf. Das Medikament wird als Kapsel eingenommen und hemmt ein bestimmtes Enzym (Bruton'sche Tyrosinkinase), das bei der Signalübertragung in B-Lymphozyten eine wichtige Rolle spielt. Das Ansprechen ist selbst bei stark vorbehandelten Patienten erstaunlich gut. Zudem ist das Medikament relativ gut verträglich.

Lenalidomid

Ein weiteres im Rückfall zugelassenes Medikament ist Lenalidomid. Empfehlenswert ist eine Kombination mit Rituximab. Auch wenn die Ansprechrate etwas niedriger ist, wird z.T. anhaltende Krankheitsfreiheit erzielt. Diese Therapie bietet sich für Patienten mit Kontraindikationen für Ibrutinib an (z.B. Blutverdünnung, Herzrhythmusstörungen).

CAR-T-Zellen

Rückfälle nach einer Ibrutinib-Behandlung sind häufig rasch fortschreitend. Seit Ende 2020 sind in dieser Situation CAR-T-Zellen zugelassen. Das ist eine Gentherapie, bei der den T-Lymphozyten des eigenen Immunsystems ein CAR (**C**himärischer **A**nti-**C**D19-**A**ntigen-**R**ezeptor) eingepflanzt wird und die Immunzellen damit auf die bösartigen Lymphomzellen ausgerichtet werden.

Nachsorge

Üblicherweise findet in den ersten 2 Jahren nach Beendigung der Therapie alle drei Monate eine Nachsorgeuntersuchung statt und im 3.-5. Jahr alle sechs Monate.

Dabei stehen die körperliche Untersuchung und die Kontrolle bestimmter Blutwerte (insbesondere Blutbild und LDH) im Vordergrund. Hinsichtlich der bildgebenden Verfahren besteht ein mögliches Vorgehen darin, dass in größeren Abständen eine CT-Untersuchung durchgeführt wird (z.B. nach 6, 12 und 24 Monaten) und im weiteren Verlauf mehr und mehr auf Ultraschall-Untersuchungen übergegangen wird. Die Lunge kann man leider nicht mit Ultraschall untersuchen, hier kommt als Alternative zum CT eine normale Röntgenaufnahme in Betracht. Je nach Ausgangslage sowie abhängig von möglichen Beschwerden kommen ggf. weitere Untersuchungen hinzu.

Fazit

In den letzten Jahrzehnten wurden große Fortschritte in der Behandlung des Mantelzell-Lymphoms erzielt. Die Erkrankung kann immer besser zurückgedrängt werden, u.a. durch die Chemoimmuntherapie +/- Ibrutinib und die Erhaltungstherapie. Weitere Medikamente mit ganz neuem Wirkmechanismus sind im Rückfall zugelassen. Es besteht die berechtigte Hoffnung, dass sich die Prognose durch die gezielten Therapieansätze auch längerfristig in der Erstlinientherapie verbessert.

Die Leitlinie zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [DGHO] ist öffentlich zugänglich unter: www.dgho-onkopedia.de

Referentenkontakt

Prof. Dr. Martin Dreyling, Med. Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, 81377 München,
E-Mail:
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

Autologe Stammzelltransplantation:

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosistherapie

B-Zellen:

B-Lymphozyten; bestimmte weiße Blutkörperchen, die eine wichtige Funktion bei der Antikörperbildung haben

Chemoimmuntherapie: Behandlung mit Chemotherapie in Kombination mit einem Antikörper

R-CHOP+I: **R**ituximab, **C**yclophosphamid, Doxorubicin (**H**), Vincristin (**O**), Prednison, Ibrutinib (**I**)

R-DHAP: **R**ituximab, **D**examethason, Cytarabin (Hochdosis-**A**ra-C, **C**isplatin)

VR-CAP: Bortezomib (**V**), **R**ituximab, **C**yclophosphamid, Doxorubicin (**A**), Prednison

Induktion:

erste Therapiephase zur Einleitung einer Rückbildung der Erkrankung

LDH:

Laktatdehydrogenase; eine erhöhte LDH ist bei Non-Hodgkin-Lymphomen in der Regel ein ungünstiger Risikofaktor

Leukozyten:

weiße Blutkörperchen

Lymphozyten:

siehe B-Zellen

Maligne:

Bösartig

Proliferationsmarker Ki-67:

Dieser Marker gibt an, wie viele Zellen in einer Gewebeprobe sich in der Wachstumsphase befinden.

Randomisierung:

Zufallszuteilung zu verschiedenen Studienarmen

Refraktär:

Ein Tumor ist refraktär, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf die bisher durchgeführte Therapie erreicht wird.

Remission:

Ansprechen auf die Therapie; unterschieden wird eine Teil- von einer Vollremission

Rezidiv:

Rückfall

Staging:

Ausbreitungsdiagnostik

Translokation:

Veränderung, bei der ein Teil eines Chromosoms auf ein anderes übertragen wird.