

Mantelcellymfoom

Versie 22 februari 2017

HOVON studies

HOVON 119: 1e lijn \geq 65 jaar (of \geq 60 jaar en ineligibel voor SCT), geopend

HOVON 133: 1^e lijn \leq 65 jaar: gepland

Check voor studies bij relapsed of refractair mantelcellymfoom de LLPC website:

<http://www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/llpc.html>

Pathologie

Inleiding

Mantelcellymfoom (MCL) is een rijpcellig B-cel lymfoom met expansie van IgM+, IgD+ B-cellen. Een klein deel heeft somatische hypermutaties van de immunoglobuline genen ondergaan die wijzen op passage door het kiemcentrum. Het fenotype is verder eenduidig: CD20+, in 95% CD5+, CD23 negatief of zwak positief en cycline D1 en SOX11 positief. Cycline D1 is betrokken bij de transitie door de celcyclus, SOX11 is een remmer van B-cel maturatie. De cycline D1 expressie is uniek en wordt veroorzaakt door de t(11;14). Sporadisch zijn MCL beschreven zonder deze translocatie en met een breuk in het cycline D2 gen. Additionele mutaties in o.a. p53 bepalen in hoge mate het verdere gedrag. Een groot aantal studies waaronder genexpressie studies hebben laten zien dat het gedrag gedomineerd wordt door de mate van proliferatie (zoals gereflecteerd door de ki67 proliferatie-index), DNA schade en DNA schade reparatie. Morfologisch zijn diverse subtypes beschreven, met name de blastoïde vorm, maar de reproduceerbaarheid is gering en de ki67 proliferatie index lijkt een meer betrouwbare parameter te zijn. MCL zal zich meestal presenteren als een nodale ziekte met splenomegalie en beenmerg betrokkenheid, maar een aanzienlijk deel heeft ook extranodale betrokkenheid zoals in de darm (eventueel lymfomateuze polyposis) en het KNO gebied. Een klein deel van de patiënten heeft geen nodale ziekte, maar alleen splenomegalie met beenmerg en bloed betrokkenheid. Ondanks de classificatie als agressieve ziekte zijn er klinische subgroepen met een ander beloop. Zo heeft een klein deel van de patiënten een indolent (niet-nodaal) beeld dat lijkt op een CLL of milt marginale zone B-cel lymfoom, waarbij vaak CD5 en SOX11 expressie ontbreekt en waarbij er plasmacel differentiatie is met een hogere frequentie van somatische mutaties van de IG genen, en heeft een ander deel een nodale indolente ziekte, veelal met een heel lage Ki67 proliferatie index.

Specifieke pathologie aspecten

Voor het stellen van de diagnose MCL is een histologisch biopt noodzakelijk. Dit kan een gehele lymfklier betreffen of een goed representatief biopt van een extranodale lokalisatie. Een dikke naaldbiopt van een lymfoom lokalisatie is in geval van MCL vaak voldoende om de diagnose te bevestigen, al verdient dit in het algemeen niet de voorkeur. Hetzelfde geldt voor een beenmergbiopt, dat in principe ook voldoende kan zijn om de diagnose te bevestigen. Een cytologische punctie is onvoldoende, zowel bij presentatie als bij follow-up.

Voor het stellen van een primaire diagnose MCL en uitsluiten van andere lymfoom soorten moet volledige immunofenotypering m.b.v. immunohistochemisch onderzoek verricht worden met tenminste de volgende immunohistochemische markers: CD20, CD10 (of BCL6), CD5, CD23, CyclineD1, CD3, BCL2 en MIB1. Het verdient echter aanbeveling een meer volledig, gestandaardiseerd panel van markers te gebruiken. Immunofenotypering m.b.v. FACS op perifere bloed of beenmerg is onvoldoende voor het stellen van de diagnose MCL, omdat hierbij geen

informatie over cyclineD1 verkregen kan worden. Translocatie onderzoek m.b.v. FISH en klassieke cytogenetica kan op indicatie verricht worden, bijvoorbeeld bij de differentiaal diagnose van DLBCL met zwakke cycline D1 expressie. Het bepalen van een proliferatie fractie m.b.v. MIB1 (Ki67) behoort door suboptimale reproduceerbaarheid niet tot de vereiste standaard bepalingen bij MCL, maar kan in specifieke gevallen wel belangrijke additionele informatie geven bij zeer opvallend hoge of lage expressie (<5% of >70-80%).

histologisch biopt	geïndiceerd	
cytologische punctie	onvoldoende	
immunohistochemisch onderzoek	geïndiceerd	gestandaardiseerd panel
flowcytometrisch onderzoek	onvoldoende	
genetisch/moleculair onderzoek	op indicatie	

Stadierung en respons

Zie hiervoor tabblad stadierung en responscriteria ([link](#))

Voor een adequate staging en respons evaluatie dient een patiënt met een MCL een diagnostische CT-scan van hals, thorax en abdomen/bekken te ondergaan. Afhankelijk van de verdenking op extranodale lokalisaties zijn aanvullende beeldvorming of andere diagnostiek geïndiceerd.

Volgens de Luganocriteria dient er ook een PET scan bij start en einde van therapie te gebeuren.[1]

NB Een negatieve interim of end-of-therapy PET scan was niet significant geassocieerd met een betere EFS of OS. PET scans droegen niet belangrijk bij aan staging in een van de studies. Er was een trend tot betere overleving in patiënten met een negatieve end-of-therapy PET scan.[2] Tevens dient een beenmergbipt te worden verricht.

Op indicatie serologisch onderzoek naar HIV en hepatitis B en C. Bij alle patiënten die immunochemotherapie ondergaan dient in ieder geval hepatitis B en C serologie te worden verricht, vanwege het risico op reactivatie.

Respons wordt bepaald volgens de Lugano criteria.

Bij patiënten die onderhoudsbehandeling krijgen is het advies om (minimaal) 2 x per jaar een CT te verrichten, net zoals in de studies, omdat de onderhoudsbehandeling bij progressie gestaakt dient te worden.[3,4]

Behandeling

Overweeg allereerst inclusie in een studie.

Op dit moment is de H119 studie geopend, waar 25 NL centra aan deelnemen. "Efficacy of alternating immunochemotherapy consisting of R-CHOP + RHAD versus R-CHOP alone, followed by maintenance therapy consisting of additional lenalidomide with rituximab versus rituximab alone for older patients with mantle cell lymphoma".

Initiële behandeling buiten studieverband

Stadium I	alle leeftijden	3 x R-CHOP21 + IF-RT of 6 x R-CHOP21
Stadium II-IV	< 65 jaar	3 x R-CHOP21 gevolgd door 2 kuren hoge dosis cytarabine plus rituximab, gevolgd door stamcelmobilisatie, consolidatie (BEAM) met autologe stamceltransplantatie (conform H75 studie)[5] Alternatief: R-CHOP altemnerend met R-DHAP (totaal 6 kuren) gevolgd door

		autologe stamceltransplantatie[6]
	> 65 jaar	8 x R-CHOP21 met rituximab onderhoud na PR of CR, 1 x per 2 maanden tot progressie.[3] Alternatief indien niet eligible voor R-CHOP: R-bendamustine (zonder rituximab onderhoud)[7]

Bij jonge fitte patiënten is er consensus dat rituximab en hoge dosis cytarabine en autologe stamceltransplantatie bij responsive patiënten de basis moet zijn. [8-10] Er is geen standaard schema in gebruik. In de Nordic group en HOVON centra is veel ervaring met hoge dosis cytarabine, zoals in de H75. In de MCL netwerk studie voor patiënten < 65 jaar is altemnerend R-CHOP/R-DHAP gebruikt. Dit laatste schema zal ook de basis zijn in de nieuwe MCL studie voor jongere patiënten, de H133.

Een enkele patiënt heeft een indolent verlopend MCL. Een expectatief beleid is dan verantwoord.[11] Observatie zou overwogen kunnen worden indien: Ki-67 < 30%, geen blastoïde of pleiomorfe histologie, maximale tumor diameter < 3 cm, normaal LDH en beta2microglobuline, geen B-symptomen.[12]

Behandeling primair refractaire ziekte en recidief

Vrijwel alle patiënten zullen vroeg of laat progressie dan wel recidief van de ziekte ontwikkelen. Bij patiënten die aan het eind van de behandeling geen CR hebben bereikt, is het advies te wachten met 2^e lijns behandeling tot symptomatische progressie.

Het is altijd zinvol met een van de academische centra te overleggen of er mogelijkheden zijn voor een studie. Kijk tevens op www.hovon.nl/werkgroepen/studiewerkgroepen/LLPC.

Na respons op 2^e (of latere) lijns behandeling kan bij een selecte groep patiënten vervolgens een allogene stamceltransplantatie overwogen worden [10,13] De werkgroep adviseert hierover in een vroeg stadium te overleggen met de consulent van het centrum.

Beschreven resultaten: Relapse rate 26%, NRM 28%, 5jr OS 55%.[13]

Voor re-inductie zijn meerdere schema's in gebruik, de keuze hangt onder andere af van de eerstelijns behandeling. Er kan in eerste instantie een keuze gemaakt worden tussen "klassieke immunochemotherapie" en andere modaliteiten. Bij deze keuze spelen een rol: kans op respons en PFS, conditie van de patiënt, response op eerdere therapie, contra-indicaties (comorbiditeit, co-medicatie), wens tot behandelvrij interval.

Hieronder worden mogelijke behandelopties genoemd. Aangezien elke behandeling in de recidief setting een beperkte PFS heeft, zullen vaak meerdere behandelingen elkaar opvolgen.

De behandelingen van voorkeur:

Rituximab-bendamustine. Response rate 82%, PFS 17 maanden.[14] Eenzelfde PFS van 17 maanden is gevonden in een studie waarin R-bendamustine is vergeleken met R-fludarabine.[15]

Rituximab-fludarabine-cyclofosfamide (R-FC), waarbij rekening gehouden moet worden met soms langdurige ernstige hematotoxiciteit en bijkomende infectieproblematiek. Beschreven resultaten: response rate 75%, mediane duur van response 11 maanden.[16] Ook kan aan dit schema mitoxantrone worden toegevoegd (R-FCM) 4 kuren. Response rate 58%, PFS 8 maanden.[17]

Ibrutinib, 560 mg eenmaal daags tot progressie. Response rate 72%, PFS 14 maanden.[4,18] Let op bij responsbepaling: ibrutinib remt de adhesie van MCL cellen, en kan daardoor cellen uit weefsels naar perifere bloed mobiliseren. Hierdoor kan tot 40% van de patiënten een tijdelijke lymfocytose ontwikkelen, met de piek op 4 weken na start van de behandeling en geleidelijke daling tijdens de 4 cycli hierna. Dit betekent dus geen progressie. [4]

De werkgroep is van mening dat ibrutinib bij mantelcellymfoom in echelon A t/m D ziekenhuizen voorgeschreven kan worden (na overleg met de consulent van het centrum), en de voorkeur verdient bij chemo-refractaire patiënten in 2^e of latere lijn.

Andere opties, meestal voor 3^e of latere lijn:

Indien nog geen R-CHOP is gegeven is dit een goede optie.

Indien nog geen cytarabine is gegeven kan dat overwogen worden (R-DHAP, of bij ouderen R-HAD).

Lenalidomide. Response rate 40%, PFS 8 maanden.[19]

Bortezomib. Response rate 50%, PFS 5 maanden.[20]

Temsirolimus. Response rate 40%, PFS 6 maanden.[18]

Voor frail patienten kan chloorambucil lage dosis continu palliatief gebruikt worden.

Voor lokale palliatie kan 2 x 2 Gy radiotherapie worden overwogen.

NB: afhankelijk van vele factoren, patiënt en ziekte gerelateerd, moet bij recidief steeds afgewogen worden of behandeling zinvol is, of dat er voor supportive care moet worden gekozen.

Referenties

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
2. Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, et al. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2011;86(10):841-5.
3. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012;367(6):520-31.
4. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(6):507-16.
5. Doorduijn JK, Minnema MC, Kersten MJ, et al. Bortezomib Maintenance Therapy after Induction with R-CHOP, ARA-C and Autologous Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed MCL Patients, Results of a Multicenter Phase II HOVON Study. *Blood.* 2015;126(23):339-.
6. Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2016;388(10044):565-75.
7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-10.
8. McKay P, Leach M, Jackson R, et al. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;159(4):405-26.

9. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii83-92.
10. Robinson S, Dreger P, Caballero D, 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.
11. Cohen JB, Han X, Jemal A, et al. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2016.
12. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1256-69.
13. Vaughn JE, Sorrow ML, Storer BE, et al. Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Cancer*. 2015;121(20):3709-16.
14. Czuczman MS, Kahanic S, Forero A, et al. Results of a phase II study of bendamustine and ofatumumab in untreated indolent B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2015;94(4):633-41.
15. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):57-66.
16. Thomas DW, Owen RG, Johnson SA, et al. Superior quality and duration of responses among patients with mantle-cell lymphoma treated with fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab compared with prior responses to CHOP. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(4):549-52.
17. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104(10):3064-71.
18. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770-8.
19. Trneny M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):319-31.
20. O'Connor OA, Moskowitz C, Portlock C, et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre Phase 2 clinical trial. *Br J Haematol*. 2009;145(1):34-9.