

Dansk Lymfomgruppe: Udkast til guidelines for Mantle Cell Lymfom: Diagnose, behandling og opfølgning

Version: 11. maj 2015

Udfærdiget af medlemmer af MCL arbejdsgruppen under DLG DMCG:

Hans Bentzen, Århus hansbent@rm.dk

Jacob Haaber, Odense jacob.h.christensen@rsyd.dk

Eva Holtved, Odense eva.holtved@rsyd.dk

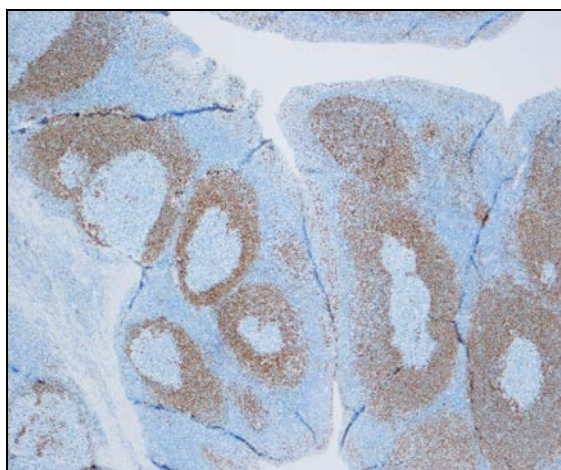
Martin Hutchings, Rigshospitalet martin.hutchings@regionh.dk

Pär Josefsson, Herlev par.lars.josefsson@regionh.dk

Herdis Larsen, Ålborg herdis.larsen@rn.dk

Christian Bjørn Poulsen, Roskilde cbpo@regionsjaelland.dk

Christian Geisler, Rigshospitalet christian.geisler@regionh.dk



Indholdsfortegnelse:	Side
Indledning	3
Epidemiologi, patofysiologi	4
Udredning, diagnostik	5
Prognostik, stadietinddeling og risikovurdering	5
Forløbsformer	6
Behandling	
Førstelniebehandling Yngre patienter, incl. Forsøgsbehandling.....	7
Førstelniebehandling ældre/svage patienter, incl. Forsøgsbehandling.....	8
Behandling af tilbagefald, incl. forsøgsbehandling.....	9
Behandlingsrefraktær MCL.....	10
Strålebehandling af MCL.....	11
Opfølgning	16
Appendix:	17
MIPI, MIPI-B	
Hyppigt anvendte kemoterapiregimer	

Indledning

Nærværende guidelines er udarbejdet på baggrund af eksisterende instrukser i danske klinikker (Odense, Rigshospitalet), nyere publicerede guidelines: Dreyling et al 2014 (ESMO guidelines), Dreyling et al 2014 (ældre) Robinson et al 2014 (transplantation) og egne erfaringer fra de nordiske MCL-forsøg (Geisler et al 2008, Kolstad et al 2014).

Evidensniveauet, angivet med rødt, er tilpasset efter Dykewics:

Levels of evidence

I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

Litteratur:

Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92.

Dreyling M, Ferrero S; European Mantle Cell Lymphoma Network. How to treat old MCL patients: one size fits it all? *Blood.* 2014 Aug 21;124(8):1207-8.

Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144. United States Public Health Service Grading System).

Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, 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.

Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, et al. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014 ;123(19):2953-9.

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*. 2014 Jul 18

Epidemiologi, patofysiologi

Mantle cell lymfom er en sjælden form for B-celle neoplasi og udgør 6%-9% af non-Hodgkin's lymfomer i Vesteuropa. Den årlige incidens er stigende til aktuelt 1-2/100,000, dvs i Danmark omkring 60-100 tilfælde årligt (Abrahamsson). MCL er hyppigere hos mænd end hos kvinder med 3:1 ratio.

Translokation(11;14) er patognomisk som primær cytogenetisk aberration og fører til cyclinD1 overekspression. Efterfølgende udvikles oftest yderligere cytogenetiske begivenheder.

MCL debuterer som hovedregel med udbredt sygdom (stadie III el. IV) på diagnosetidpunktet, med involvering af lymfeknuder, lever og milt, knoglemarv og ofte blod og mave-tarmkanal. CNS involvering er sjælden (<5%) (Cheah) Trods effektive behandlinger incl. Højdosisterapi (HDT) m. stamcellestøtte og vedligeholdelsesbehandling med CD20 antistof, opfattes MCL fortsat generelt som uhelbredelig [III].

Litteratur:

Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014;21;124(8):1288-95.

Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015 Jan 1;125(1):48-55.

Cheah CY, George A, Giné E, et al for the European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2119-23

Udredning, diagnostik

Diagnosen bør fortrinsvis stilles på grundlag af en kirurgisk lymfeknudebiopsi mhp. adækvate diagnostiske tests: Immunhistokemisk påvisning af B-cellemarkører, CD5, CD23, Ki-67 og overekspression af cyclin D1, og/eller FISH med påvisning af t(11;14)(q13;q32) samt vurdering af risikofaktorer: Cytomorfologi og Ki-67 ekspression. Nålebiopsier (med grov nål) reserveres til patienter uden nemt tilgængelig sygdom (feks. retroperitoneal tumor). Finnålsaspirat er utilstrækkeligt. Ved kun leukæmisk sygdom kan knoglemarvsbiopsi være tilstrækkeligt, hvis adækvate diagnostiske tests anvendes.

Patologisvaret bør angive diagnosen iht. World Health Organization (WHO) klassifikationen samt Ki-67-ekspressionen som den mest veletablerede biologiske risikofaktor (Swerdlow) [I, A]. Klassisk MCL cytomorfologi er med små-middelstore celler med irregulære kerner, men varianter ses incl. små runde (CLL-lignende), marginal zone-lignende, pleomorfe og blastoide celler. Revision ved hæmatopatolog anbefales.

I de sjældne cyclin D1-negative tilfælde, kan påvisning af Sox-11 være diagnostisk [III] (Fu, Campo & Rule).

Hvis muligt tilrådes udtagning af frisk frosset tumurvæv mhp supplerende molekylære analyser.

Litteratur:

Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood*. 2015 1;125(1):48-55.

Fu K, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Cyclin D1-negative mantle cell lymphoma: a clinicopathologic study based on gene expression profiling. *Blood*. 2005 15;106(13):4315-21.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (2008) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. IARC Press Lyon, 233-237.

Prognostik: Stadietinddeling og risikovurdering

Fuldstændig stadietinddeling iht. Ann Arbor klassifikationen (Tabel 1) med tilføjelse af bulky sygdom >5 cm hvis påvist, er obligatorisk, og omfatter:

- Sygehistorie incl. systematisk udspørgen om B-symptomer
- PET-CT scanning anbefales før behandlingsstart **[IV, B]**, subsidært CT.
- Knoglemarvsundersøgelse med materiale til morfologi/immunhistokemi og flowcytometri. Sekventering af IGHV eller BCL-1 udføres ikke lavet rutinemæssigt, men materiale sikres på diagnosetidspunktet mhp. senere analyse.
- Blod til udstryk og flowcytometri mhp. evt. leukæmisering.
- Blodprøver: Hæmatologiske værdier, biokemi incl. laktat dehydrogenase (LDH) og urinsyre, samt screening for human immunodeficiens virus (HIV) og hepatitis B og C.
- GI endoskopi kan overvejes ved lokaliseret sygdom eller udtalte symptomer.
- CNS involvering er sjældent (<1% på diagnosetidspunktet), men udvikles hos op mod 5% i løbet af sygdomsforløbet, udelukkende hos ptt. 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 (Cheah) **[IV, B]**. Lumbalpunktur kan overvejes i sådanne tilfælde, men først efter at evt. leukæmisering er under kontrol.

Prognostisk indeks: MIPI (MCL International prognostic index) er velvalideret også med Nordiske data (Hoster et al 2013) og kan udbygges til MIPI-B med ekspresionen af proliferationsantigenet Ki-67 som er den mest etablerede biologiske risikofaktor ved MCL (Swerdlow, Klapper). Da reproducerbarheden af kvantitative scores kan variere blandt patologer, er standardiserede metoder foreslået (Klapper), men i de nordiske forsøg har semikvantitativ vurdering ("eyeballing" bevist sin robusthed (Geisler) **[III, B]**).

Litteratur:

Cheah CY, George A, Giné E, et al for the European Mantle Cell Lymphoma Network. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2119-23.

Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood*. 2010;115(8):1530-3.

Klapper W, Hoster E, Determann O, et al. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematol.* 2009 2(2): 103–111

Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008 15;111(2):558-65.

Forløbsformer

Klassisk MCL:

Universelt stadium-IV sygdom, og oftest symptomgivende. Med intensiv cytarabin-holdig immunkemoterapi samt ASCT til yngre < 66 år hos opnås 10-års overlevelse >50% (Geisler 2012, Hermine 2011) **[I, A]**. Immunkemoterapi hos ældre efterfulgt af rituximab vedligeholdelse medfører median overlevelse på 5-6 år (Kluin-Nelemans). **[I, A]**

Indolent MCL

En indolent, CLL-lignende MCL variant hvor lymfomcellerne er små, ofte med leukæmisering, involvering af knoglemarv og milt (Fernandez) men ikke nodal involvering ved debut. Hos disse patienter ses ofte hypermuterede IGHV gener (mutationsrate <97%) og manglende immunhistokemisk ekspresion af SOX11 (Campo & Rule, Fernandez). Tp53 deletion/mutation kan dog trods SOX-11-negativ sygdom, medføre et aggressivt forløb (Nordström).

Blastoid MCL

MCL med dominans af blastære eller pleomorfe tumorceller. TP53 dysfunktion hyppigere end ved klassisk MCL. Aggressivt forløb med risiko for CNS involvering. Behandles dog ikke anderledes end alderssvarende non-blastoide MCL **[IV, C]**. (Shresta)

Litteratur:

Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. *Blood.* 2015 1;125(1):48-55.

Fernández V, Salamero O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 2010 Feb 15;70(4):1408-18.

Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients med mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):520-31.

Nordström L, Sernbo S, Eden P, et al. SOX11 and TP53 add prognostic information to MIPI in a homogenously treated cohort of mantle cell lymphoma-a Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol.* 2014 Jul;166(1):98-108.

Shrestha R, Bhatt VR, Guru Murthy GS, Armitage JO. Clinicopathologic features and management of blastoid variant of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015 Mar 27:1-9.

Behandling

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)¹ og lav MIPI (Martin et al) **[III, B]**.

Rituximab: Flere prospektive forsøg samt en systematisk meta-analyse støtter at tillæg af rituximab (R) til kemoterapi forøger responshyppigheden og forlænger progressionsfri- (PFS) og total overlevelse såvel som led i 1.-linie og senere faser af behandlingen (Rule, Lenz, Schulz) **[I, A]**.

Behandling, 1.-linie

Yngre patienter (<66 år):

Stadium I-II

Hos de sjældne patienter med begrænset non-bulky stadium I-II, kan radioterapi medføre længerevarende remission (Leitch, Engelhard). En kortere behandling med konventionel cytarabinholdig immunkemoterapi forud for bestrålingen, som ved DLBCL bør overvejes. **[IV, B]**.

Ved lokaliseret sygdom med stor tumor byrde eller andre risikofaktorer anbefales systemisk behandling som ved mere udbredt sygdom. Konsoliderende strålebehandling kan overvejes afhængig af tumor lokalisering og mulige bivirkninger. **[IV, B]**. Stadium II sygdom behandles dog ofte som Std III-IV. **[III, B]**

Stadium (II-) III-IV

Intensiv induktionsbehandling med cytarabinholdig immunkemoterapi (feks. R-maxi-CHOP alternerende med R-AraC, eller R-CHOP alternerende med R-DHAP fører til >90% response med ca 55% CR/CRu-hyppighed. Sådan induktionsbehandling efterfulgt af autolog stamcelletransplantation (ASCT) er standard hos "fit" patienter **[I, B]** (Geisler, Hermine). Induktionsbehandling alene med 4 cykler R-DHAP fører til endnu højere CR hyppigheder (>80% CR/CRu) (Le Gouill) **[I, A]** hvorimod højdosis cytarabin alene til højrisikopatienter ikke førte til tilfredsstillende responshyppighed (Laurell) **[III, D]**.

I en retrospektiv sammenligning af de Nordiske, HOVON and Europæisk MCL-Yngre forsøg, havde helkropsbestråling (TBI) før ASCT kun dokumenteret effekt hos PR patienter (Hoster) **[I, B]**.

Radioimmunoterapi (RIT) har ikke dokumenteret effekt på responsevarigheden (Kolstad). **[III,B]**

R-Hyper-CVAD-behandling med alternerende cykler intensiveret CHOP-lignende og methotrexat/cytarabin har vist effekt i fase II studier, men finder begrænset anvendelse pga betydelig toksicitet. (Romaguera, Merli, Bernstein) **[III,C]**

Tillæg af bortezomib til yngre patienter der kunne have været tilbudt autolog transplantation øger både responshyppighed og -varighed, men kan dog ikke erstatte høj-dosis behandling (Drach). **[I, B]**

Konsolidering/vedligeholdelse:

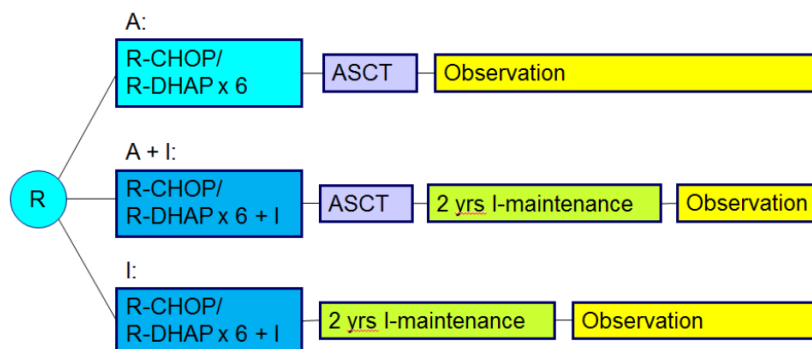
Betydningen af rituximab vedligeholdelse efter autolog transplantation er undersøgt i det randomiserede studie LyMa (Le Gouill), som viste signifikant ($P=0.015$) længere EFS og PFS hos patienter der modtog 3 års vedligeholdelse med rituximab **[IA]**. Vedligeholdelse med lenalidomid hos yngre er eksperimentel.

Allogen knoglemarvstransplantation har ikke dokumenteret værdi som en del af første-linie behandlingen, men kan anvendes i udvalgte tilfælde efter tilbagefald (Krüger, Robinson) **[II, D]** .

Forsøgsbehandling, 1.linie, yngre.

TRIANGLE protokollen med deltagelse af Nordisk Lymfomgruppe, forventes aktiveret 2015, i Norden dog først i 2016:

EUROPEAN MCL NET TRIANGLE TRIAL OUTLINE: 870 UNTREATED YOUNGER MCL PATIENTS



Primary endpoint: Time to treatment failure.

Secondary: Clinical response rate. PFS, Survival, Safety and tolerability, Quality of Life.

Ældre/svagelege:

Med en median alder på 65 år ved diagnosen kan højst halvdelen af MCL patienter tilbydes høj-dosis behandling.

Immunkemoterapi med R-CHOP (cyclofosamid, doxorubicin, vincristin, prednison) eller R-bendamustin (R-B) anbefales, **[I, B]** (Lenz, Rummel), mens R-CVP (cyclofosamid, vincristin, prednison) medfører ringere response og PFS [Flinn et al 2014]. Purin analog-baserede regimer (R-FC (fludarabin, cyclofosamid) eller R-FM [fludarabine and mitoxantrone]) må også frarådes pga langvarig myelosuppression [Kluin-Nelemans et al 2012] **[I, D]**.

Tillæg af bortezomib til CHOP-komponenterne forlænger PFS både efter 1. og 2. liniebehandling (Robak, Furtado) og også overlevelsen ved 2.-liniebehandling (Furtado et al 2014). Den væsentligste bivirkning er thrombocytopeni med behov for thrombocyttransfusion, og neutropeni **[I, B]**.

Hos svækkede patienter må pallierende immunkemoterapi anbefales (chlorambucil, VADC eller PEP-C) overvejes mhp palliation først og fremmest (Abrahamson et al 2014) **[II, B]**.

Antistof monoterapi (rituximab, radioimmunoterapi) medfører kun moderat respons og anbefales derfor ikke **[III, B]** [Ghielmini et al 2005].

Hos patienter med positiv hepatitis B serologi, må profylaktisk antiviral behandling stærkt anbefales. **[I, A]** [Huang 2013].

Konsolidering/vedligeholdelse

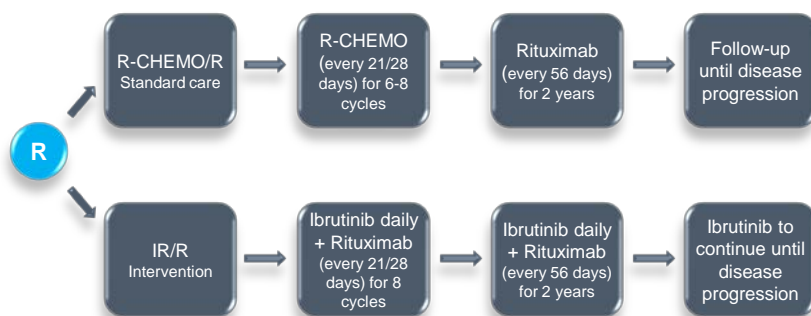
Rituximab vedligeholdelse forbedrer PFS og endda total overlevelsen signifikant efter R-CHOP (75% vs. 58% efter 3 år, $p < 0.0001$) **[I, A]** [Kluin-Nelemans et al 2012]. Om end ikke formelt dokumenteret tilbydes rituximab vedligeholdelse også efter induktionsbehandling med R-bendamustin i stedet for R-CHOP **[V, B]**.

Den netop afsluttede nordiske LenaBerit studie viste en meget høj komplet respons hyppighed efter R-B + lenalidomid, men den efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med lenalidomid tålte dårligt, muligvis pga af den forudgående R-B (Jerkeman M, personal communication). **[III, C]**

Forsøgsbehandling, 1.-linie, ældre

UK ENRICH protokollen vil blive tilbudt Nordisk Lymfomgruppe:

ENRICH – NCRI multicentre Randomised open label phase II/III trial of Rituximab & Ibrutinib vs Rituximab & Chemotherapy in Elderly mantle cell lymphoma



Behandling af tilbagefald

Fornyset biopsi er påkrævet mhp. dokumentation og prognostisering af recidiv.

Valget af "salvage" behandlingen afhænger af effekten af den tidligere givne behandling. Ved tidligt relaps (<12-24 months), må et ikke kryds-resistent regime foretrækkes (feks. bendamustin efter CHOP og vice versa). Rituximab bør tillægges hvis den tidligere immunkemoterapi medførte >6-12 mdrs. remissionsvarighed **[IV, B]**.

R-BAC: Rituximab, bendamustin, AraC er en effektiv men temmelig intensiv relapsbehandling som bør overvejes til yngre med langvarigt respons på "nordisk" behandling, eller som ikke tidligere har fået AraC (Visco C et al, JCO 20013). Vedr. Ara-C dosen i R-BAC kan man vælge 800 mg/m² eller 500 mg/m², 500 mg/m² vil oftest tåles bedst.

Høj-dosis kemoterapi med ASCT kan overvejes hos yngre patienter med relapse efter konventionel første-linie terapi, men er mindre effektivt her end i første linie (Cassaday), og gentagelse af ASCT ved tilbagefald er ikke indiceret. **[V, C]**

Allogen stamcelletransplantation er potentialt kurativ og har medført langvarig remission selv hos patienter med tidligt relapse eller med refraktær sygdom. Kan tilbydes op til ca. 70-årsalderen, som non-myeloablative transplantation **[IV, B]** (Robinson, Krüger). Allogen transplantation bør ikke tilbydes før ibrutinib er afprøvet.

Targeteret behandling:

I tilfælde af tidligt relapse (< 2 år) eller ved refraktær sygdom, bør nyere targeteret behandling stærkt overvejes. Aktuelt er temsirolimus og ibrutinib registreret til MCL efter relaps (Hess, Wang) mens lenalidomid forventes registreret snarligt (Trneny, Zinzani). Både lenalidomid og temsirolimus kan anvendes sammen med rituximab (Ansell, Ruan). Ibrutinib vil være førstevalg i denne situation **[III, B]**.

Rituximab vedligeholdelse har en gunstig toksicitetsprofil og forlænger PFS of total overlevelse ved relapset MCL **[I, A]** (Forstpointner). 2.-linie vedligeholdelsesbehandling er dog ikke afprøvet hos patienter med relaps efter første-linie vedligeholdelse **[IV, D]**.

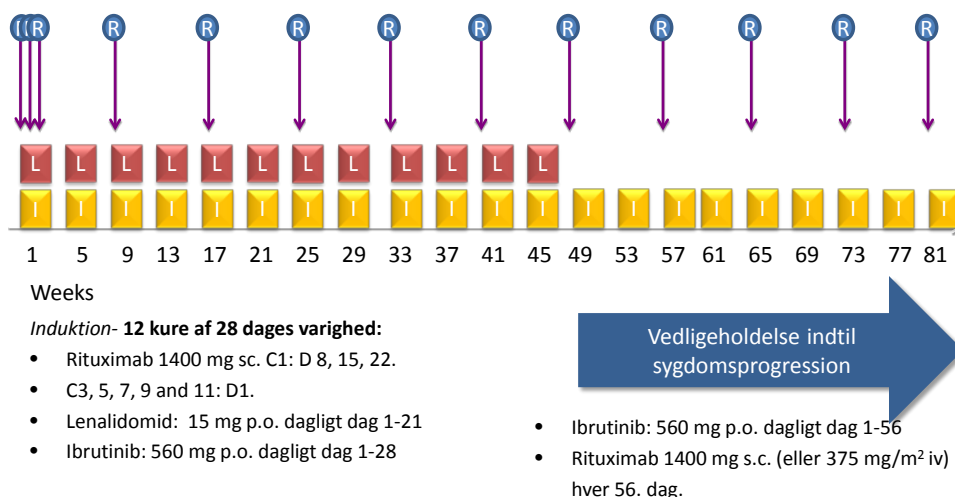
Bortezomib: Har en vis effekt alene (Goy) men bortezomib kombineret med CHOP komponenterne forlænger PFS efter relaps (Furtado et al 2014).

Radioimmunterapi-konsolidering med Zevalin har i et mindre studie medført forlænget remission (Ferrero) især hos ældre patienter med comorbiditet, som ikke tåler dosis intensifikation **[IV, B]**.

Forsøgsbehandling efter relaps:

Det nordiske MCL6-fosøg Philemon forventes aktiveret maj 2015:

NLG-MCL6 (PHILEMON)



Behandlingsrefraktær MCL, som ikke tidligere er behandlet med ibrutinib:

Bør tilbydes Ibrutinib behandling (Wang) **[III, B]**.

Respons evaluering

CT (evt. PET)-scanning anbefales midtvejs og efter afsluttet behandling og for non-respondere planlægges rettidig "salvage" behandling. Begyndende tumorsvind på ibrutinib følges og kan efterhånden udvikle sig til egentligt respons.

Den prognostiske betydning af minimal residual sygdom (MRD) med patient- eller sygdomsspecifikke primerer er velkendt (Pott, Ladetto), men MRD anbefales dog ikke rutinemæssigt bortset som led i sygdomsmonitorering efter allogent transplantation (mhp donor-lymfocyt-infusion). Nordiske forsøg indikerer dog at rituximab ugentligt x 4 kan eradikere MRD (Andersen) **[III, B]**.

Strålebehandling af Mantle-cell lymfom

Mantle-cell-lymfomer er relativt strålefølsomme, og der synes at være belæg for at overveje strålebehandling allerede i forlængelse af 1.liniebehandling **[IV, B]** (Subramanian, Bernard, Leitch)

Stadium I-IIA, nodal sygdom:

30 Gy på 15 fraktioner, 5 ugentlige fraktioner

36 Gy på 18 fraktioner, 5 ugentlige fraktioner ved Bulky tumor

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 lymfommasser)

Target defineres som det primært involverede område tillagt mindst mulig margin CTV/involved site), 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]** (Lowry)

Dissemineret sygdom:

Efter endt systemisk behandling kan overvejes behandling af evt. restlymfom **[III, A]** (Haque): 30-36 Gy på 15-18 fraktioner, 5 ugentlige fraktioner

Behandlingsrefraktær sygdom: Dosiseskalering til 40 Gy overvejes

Ekstranodal sygdom: Target vil være primær-tumor (GTV), og som CTV hele det afficerede organ, hvis toxiciteten tillader det. For detaljerede anvisninger, se Yahalom et al 2015.

Pallierende strålebehandling kan gives som enten 30 Gy på 10 fraktioner, 25 Gy på 5 fraktioner eller 20 Gy på 4 fraktioner; alle med 5 ugentlige fraktioner **[II, B]** (Russo).

Litteratur

Andersen NS, Pedersen LB, Laurell A, et al. Pre-emptive treatment with rituximab of molecular relapse after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009 Sep 10;27(26):4365-70.

Ansell S, Tang H, Kurtin P, et al. Temsirolimus and Rituximab in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: a multi-center Phase 2 Study. Lancet Oncol. 2011 April ; 12(4): 361–368.

Bernard M, Tsang RW, Le LW, Hodgson DC, Sun A, Wells W, Vishal Kukreti V, John Kuruvilla J, Michael Crump M, Gospodarowicz MK. Limited-Stage mantle cell lymphoma: treatment outcomes at the Princess Margaret Hospital. Leukemia & Lymphoma, February 2013; 54(2): 261-267

Bernstein SH, Epner E, Unger JM, Leblanc M, Cebula E, Burack R, Rimsza L, Miller TP, Fisher RI. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1587-93.

Cavalli F, et al. Randomized phase-III study of R-CHOP or VR-CAP in newly diagnosed patients ineligible for bone marrow transplantation. [abstract]. J Clin Oncol 2014;32 (5s).

Cassaday RD, Guthrie KA, Budde EL, et al. Specific features identify patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma benefitting from autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Sep;19(9):1403-1410

Davids MS, Roberst AW, Anderson MA et al. The BCL-2-Specific BH3-Mimetic ABT-199 (GDC-0199) Is Active and Well-Tolerated in Patients with Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma: Interim Results of a Phase I Study. Am Soc Hematol Ann Meeting Abstr. 304 2013.

Delarue R, Haioun C, Ribrag V, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the GELA. Blood. 2013 3;121(1):48-53.

Drach J, Huang H, Smailova O, et al. Efficacy and safety of frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and dprendisone (VR-CAP) vs R-CHOP in a newly diagnosed subset of mantle cell lymphoma patients medically eligible for transplantation in the randomized phase 3 LYM-3002 Study. Blood 2014; 124:3064, Dec 5, 2014 (Abstract ASH 2014).

Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. Blood. 2005 Apr 1;105(7):2677-84.

Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii83-92.

Engelhard M, Unterhalt M, Hansmann M, et al: Follicular lymphoma, immunocytoma, and mantle cell lymphoma: randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stadie nodal sygdom. Ann Oncol 208; 19 (suppl 4): #418

Eve, H, Carey S, Richardson S. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences. British Journal of Haematology, 2012, 159, 154–163

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Open-label, randomized, noninferiority study of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line handling of advanced indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood. 2014 Mar 3. [Epub ahead of print]

Ferrero S, Pastore A, Forstpointner R, et al. Radioimmunotherapy In Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients: Final Results Of a European MCL Network Phase II Trial. 55th ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans, December 2013 #4384

Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy med rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy med a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients med recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2006 Dec 15;108(13):4003-8.

Furtado M, Johnson R, Kruger A, Turner D, Rule S. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2015 Jan;168(1):55-62. doi: 10.1111/bjh.13101. Epub 2014 Aug 22. PubMed PMID: 25146720.

- Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, 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.
- Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged behandling in patients med mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4):705-11
- Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al. Bortezomib in patients med relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Ann Oncol.* 2009 Mar;20(3):520-5.
- Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P. Effect of radiotherapy on the survival of patients with stage I and stage II mantle cell lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014 Sep;14 Suppl:S90-5.
- Haque W, Voong KR, Shihadeh F, et al. Radiation Therapy Is an Effective Modality in the treatment of Mantle Cell Lymphoma, even in heavily Pretreated Patients. *Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia,* 2014; 14 (6): 474-9.
- Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),* Nov 2012; 120: 151.
- Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared med investigator's choice therapy for the behandling of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 10;27(23):3822-9.
- Hoster E, Metzner B, Forstpointner R, et al. Autologous Stem Cell Transplantation and Addition of Rituximab Independently Prolong Response Duration in Advanced Stadie Mantle Cell Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),* Nov 2009; 114: 880.
- Hoster E, Geisler GH, Doorduijn JK, et al. Role Of High-Dose Cytarabine and Total Body Irradiation Conditioning before Autologous Stem Cell Transplantation In Mantle Cell Lymphoma - A Comparison Of Nordic MCL2, HOVON 45, and European MCL Younger Trials. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),* Nov 2013; 122:3367
- Jerkeman M et al ICML 2015: LenaBerit (Abstract to be published)
- Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients med mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):520-31.
- Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, et al. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. *Blood.* 2014 ;123(19):2953-9.

Krüger WH, Hirt C, Basara N, 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 Apr 30. [Epub ahead of print]

Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011;96(7):1008-1014.

Laurell A, Kolstad A, Jerkeman M, et al. High dose cytarabine med rituximab is not enough in first-line handling of mantle cell lymphoma med high proliferation: early closure of the Nordic Lymphoma Group Mantle Cell Lymphoma 5 trial. *Leuk Lymphoma*. 2014 May;55(5):1206-8

Le Gouill S, Callanan M, Macintyre E, et al. 146 Rituximab Maintenance Versus Wait and Watch after Four Courses of R-DHAP Followed By Autologous Stem Cell transplantation in Previously Untreated Young Patients with Mantle Cell Lymphoma: First Interim Analysis of the Phase III Prospective Lyma Trial, a Lysa Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014

Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2003;14(10):1555-61.

Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy med rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to handling failure, but not long-term outcome in patients med previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1984-92

Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology* 2011;100:86–92

Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1209-13.

Merli F, Luminari S, Ilariucci F, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating med high dose cytarabine and methotrexate for the initial handling of patients med mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012 Feb;156(3):346-53.

Navarro A, Clot G, Royo C, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the *IGHV* mutational status and *SOX11* expression have distinct biological and clinical features. *Cancer Res* Published OnlineFirst August 20, 2012

National Comprehensive Cancer Network guidelines v.2.2015. NCCN.org

Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, Beldjord K, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood*. 2010 Apr 22;115(16):3215-23.

Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):944-53.

Robinson SR, Corradini P, Dreger P et al. The EBMT Lymphoma Working Party-European Mantle Cell Lymphoma Network Consensus Project On The Role Of Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation In Mantle Cell Lymphoma: Recommendations Applying The Delphi Procedure. *Leukemia* 2014;29(2):464-73.

Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD: Phase ii multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent b-cell and mantle cell non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008

Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after handling of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma med rituximab plus hyper-CVAD alternating med rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7013-23.

Ruan J, Martin P, Shah BD, et al. Sustained Remission with the Combination Biologic Doublet of Lenalidomide Plus Rituximab As Initial Treatment for Mantle Cell Lymphoma: A Multi-Center Phase II Study Report. *Blood* 2014; 124. (ASH Abstract).

Rule S, Smith P, Johnson PW, et al. The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves overall survival in newly diagnosed mantle cell lymphoma (MCL): results of the randomised UK National Cancer Research Institute (NCRI) trial. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011;118(21):440.

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line handling for patients med indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10.

Russo AL, Chen YH, Martin NE, Vinjamoori A, Luthy SK, Freedman A, Michaelson EM, Silver B, Mauch PM, Ng AK. Low-Dose Involved-Field Radiation in the Treatment of Non-Hodgkin Lymphoma: Predictors of Response and Treatment Failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:121-7..

Schulz H, Bohlius JF, Trelle S et al. Immunochemotherapy med rituximab and overall survival in patients med indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 706–714.

Smith MR, Li H, Gordon L, Gascoyne RD, et al. Phase II study of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone immunochemotherapy followed by yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in untreated mantle-cell lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1499. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 1;30(25):3119-26.

Trneny M, Lamy T, Walewski j, et al. Phase II Randomized, Multicenter Study of Lenalidomide Vs Best Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL-002 (SPRINT) Study. *Blood* 2014; 124. (ASH Abstract).

Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK med ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16.

Witzig, TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology* 22: 1622–1627, 2011

Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 May 1;92(1):11-31.

Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol.* 2013 Nov;24(11):2892-7.

Opfølgning

Nedenstående rekommandationer bygger på erfaringer fra de nordiske MCL forsøg:

Yngre patienter efter intensiv immunkemoterapi og ASCT:

- Klinisk kontrol med rutine blodprøver hver 6 måned i 5 år. Herefter klinisk og blodprøvekontrol én gang årligt livslangt **[III B]**.
- CT-scanning hver 6 måned i 2 år, herefter årligt i max. 3 år. PET-CT anvendes ikke mhp opfølgning.
- MRD screening udføres generelt ikke udenfor forsøg.
- Thyroideafunktion kontrolleres 1, 2 og 5 år efter halsbestråling.

For MCL-patienter i watch and wait bør man nok anlægge end hyppigere CT-kontrol end ved andre, mere indolente ælymfomtyper, feks. CT to gnbge årligt.

I øvrigt anbefales Dansk Hæmatologisk Selskabs opfølgningsprogram for lymfeknudekræft og kronisk lymfatisk leukæmi (lymphoma.dk), hvori rekommandationerne for opfølgningen relaterer sig til lymfomtypen, den kliniske problemstilling, prognostiske faktorer og alder.

Appendix

MIPI, MIPI-B, simplified MIPI: 'Mantle cell lymphoma lymphoma-specific International Prognostic Index' (MIPI, Table 3; web-based calculator: www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php). [I, A] [Hoster 2008] 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:	≥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)

Hypigt anvendte kemoterapi regimer: som hovedregel anvendt med rituximab 375 mg/m² D1:

CHOP: Cyklofosamid 750 mg/m² D1, Doxorubicin 50 mg/m² D1, vincristin 2 mg D1, Prednison 100 mg dgl. D1-5.

VR-CAP: Som R-CHOP, men med bortezomib 1,3 mg/m² iv. Dag 1,4,8,11 **i stedet** for vincristin.

Maxi-CHOP: som CHOP men med Cyklofosamid 1200 mg/m² D1, Doxorubicin 75 mg/m² D1.

AraC (Nordiske MCL protokoller): Cytarabin 3g/m² hver 12. time x 3 (infusionshastighed varierer fra 1-3 timer afh. af lokal rutine).

DHAP: AraC 2g/m² hver 12.time x 2 (3-timers infusion). Dexametason 40 mg dgl. D1-4. Cisplatin 100mg/m² D1 (kan evt. erstattes med oxaliplatin eller carboplatin).

Bendamustin 90 mg/m² dgl. D1-2, ved relapsbehandling 70 mg/m² dgl. D1-2.

BAC: Bendamustin 70 mg/m² dgl. D1-2. AraC 800 eller 500 mg /m² dgl. D1-3.

BEAM: BCNU 300 mg/m² D1, etoposid 100 mg/m² x 2 D2-5, AraC 400 mg/m² D2-5, Melphalan 140 mg/m² D5 eller 6.

BEAC: Som BEAM, med cyclofosamid 1.5 g/m² D2-5 istedet for melphalan.