

Marginalzonen- B-Zell-Lymphome

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Bernhard Doleschal (OKL); OA Dr. Cornelia Sparber (PEK) Dr. Johannes Kraml (OKL); Dr. Manuel Orlinger (OKL)
Leitlinie geprüft von:	OA Dr. Natalia Magdalena Rotter (OKL); Prim. Dr. Johannes Andel (PEK); OA Dr. Sigrid Machherndl-Spandl (OKL); OA Dr. Gregor Aschauer (OKL); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Bernhard Doleschal Revision v. 03.02.2022

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	4
	Fertilität	4
I	Gastric MALT-Lymphoma	5
I.2	Diagnostik und Scoring	5
I.2.1	Diagnostik	5
I.2.2	Stadieneinteilung	5
I.3	Behandlungsplan	6
I.3.1	Therapieindikationen	6
I.3.2	Therapie gastric MALT-Lymphoma	6
I.4	Besondere Klinische Situationen	8
I.5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	9
I.5.1	Responsebeurteilung	9
I.5.2	Follow up	9
II	Non-Gastric MALT-Lymphoma	10
II.2	Diagnostik und Scoring	10
II.3	Behandlungsplan	11
II.3.1	Übersicht	11
II.3.2	Antibiotische Therapie in ausgewählten Fällen	11
II.3.3	Lokale Radiotherapie	12
II.3.4	Therapie bei Versagen von Lokaltherapie oder im fortgeschrittenen Stadium	13
II.4	Besondere Klinische Situationen	13
II.5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	13
III	Splenisches Marginalzonen-Lymphom	14
III.2	Diagnostik und Scoring	14
III.3	Behandlungsplan	15
III.3.1	Therapieindikationen	15
III.3.2	Therapiemöglichkeiten	15
III.3.3	Prognosescore	16
III.3.4	Responseevaluierung laut ESMO Guidelines 2020	16

III.4 Besondere Klinische Situationen.....	17
III.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	17
6 Dokumentation und Qualitätsparameter.....	18
7 Literatur/Quellenangaben.....	18
Anhang: Chemotherapieprotokolle.....	19
Anhang: Studienblatt.....	19
Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	19

1 Allgemeines

Definition: Gruppe von Lymphomerkrankungen, deren zellulärer Ursprung von B- Zellen der Marginalzone sekundärer Lymphfollikel ausgeht.

Subtypen laut WHO Klassifikation 2017:

1. MALT- Lymphom – Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (10%, Anteile bezogen auf Gesamtgruppe der NHL). Lokalisationen:

- a. Gastric: Magen
- b. Nongastric: GI, Lunge , HNO , Augenanhangsgebilde , Schilddrüse, Mamma, Haut

2. Splenisches Marginalzonenlymphom (<2%, Anteile bezogen auf Gesamtgruppe der NHL)

3. Nodales Marginalzonen-Lymphom (2%, Anteile bezogen auf Gesamtgruppe der NHL)

Die Diagnostik und Therapie des nodalen Marginalzonen-Lymphoms folgt den Empfehlungen des follikulären Lymphoms (siehe Leitlinie FL), da keine größeren Studien für diese seltene Entität existieren.

Kein Stellenwert einer AK-Therapie mittels Obinutuzumab.

CBL- MZ = Clonal B cell lymphocytosis of marginal cell origin

- Definiert als zirkulierende klonale B Zellen mit Merkmalen eines Marginalzonenlymphoms ohne Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, ohne Symptome
- Nur bei wenigen (15-20%) entwickelt sich ein MZL, meist Splenisches Marginalzonenlymphom **SMZL**

Fertilität

(Rodriguez-Wallberg KA et al., [Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines](#))

Männer: Bei Behandlung mit Chemotherapie, insbesondere mit alkylierenden Substanzen, kommt es innerhalb von 5 bis 7 Jahren zu einer Erholung der Spermatogenese. Da dies im Einzelfall nicht vorhersehbar ist, sollte bei Kinderwunsch vor der Chemotherapie eine Samenkonservierung erfolgen.

Bei **Frauen** kommt es im Anschluss an eine Behandlung mit den meisten Therapieregimen nicht zu bleibender Amenorrhoe. Häufig ist dagegen eine Verminderung der Ovarialreserve mit vorzeitiger Menopause (letzter Zyklus vor dem 40. Lebensjahr). Das zeitliche Fenster für die Erfüllung eines Kinderwunsches ist insbesondere für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Chemotherapie das 30. Lebensjahr überschritten haben, kurz. Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch sollten soweit vertretbar, vor Einleitung der Therapie einem reproduktionsmedizinischen Zentrum vorgestellt werden.

GnRH Analoga: Der Einsatz von GnRH Analoga zur Ovarialprotektion unter Chemotherapie ist keine Standardtherapie, kann jedoch die ovarielle Funktion und das Risiko einer langfristigen Chemotherapie-induzierten Amenorrhoe senken (Goserelin (Zoladex®) 3.6 mg subkutan alle 4 Wochen: Start 1 Woche vor dem 1. Zyklus Chemotherapie bis 2 Wochen vor oder nach Ende des letzten Zyklus Chemotherapie.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe: Die Kryokonservierung von laparoskopisch entnommenem Ovarialgewebe ist ein neuer, experimenteller Ansatz. Aufgrund der mit dem Alter abnehmenden Follikeldichte im Ovar wird diese fertilitätsprotektive Technik nur bei Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren empfohlen. Die Maßnahme ist partnerunabhängig und würde bei einem späteren erfolgreichen Angehen des Transplantates auch die endokrinologische Situation der Patientin verbessern. Der Zeitbedarf beträgt ca. 2 Tage.

Kontakt: Kepler Universitätsklinikum, Kinderwunsch Zentrum Tel.: 0043 (0)5 7680 84 – 24630.

I Gastric MALT-Lymphoma

I.2 Diagnostik und Scoring

I.2.1 Diagnostik

- Anamnese, klinische Untersuchung (klin. LK Status, Begutachtung der Augen- und Hals-, Nasen-, Ohrenregion, Leber – und Milzregion)
- Differentialblutbild, LFP, NFP, LDH, Hepatitis-Serologie, HIV, Elektrophorese, Immunfixation (monoklonal in bis zu 40%), β 2MG
- Gastroskopie mit“ gastric mapping“ (Minimum: 10 Biopsien aus sichtbaren Läsionen, Mapping auch der unauffälligen Mucosa!)
- Endosonographie (vor Therapie, im Verlauf NICHT zwingend)
- Zweitbegutachtung der Histologie durch einen erfahrenen Hämatopathologen
- H.p. Nachweis aus Stuhl, serologisch od. C13 Harnstoff Atemtest → wenn in Histo H.p. neg.
- Immunhistochemie laut aktueller Empfehlung der ESMO Guidelines 2020:

Molecule	Type of test	Expected result	Level of recommendation
CD20	IHC	Positive	Mandatory
CD5	IHC	Negative ^a	Mandatory
CD23	IHC	Negative/positive	Suggested ^b
CD10	IHC	Negative	Mandatory
IgD	IHC	Negative ^c	Suggested
Cyclin D1	IHC	Negative	Mandatory ^d
MYD88 mutation	PCR	Negative	Suggested ^e

IgD, immunoglobulin D; IHC, immunohistochemistry; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; PCR, polymerase chain reaction; SMZL, splenic marginal zone lymphoma.

^a Few exceptions may occur.

^b In cases with small cell morphology, irrespectively of CD5-concurrent positivity.

^c In cases with splenomegaly, as it is usually positive in SMZL.

^d In cases positive for CD5.

^e When present, a differential diagnostic problem with LPL arises (cases of MZL with MYD88 mutation may represent rare exceptions).

- PCR oder FISH auf t(11; 18)(p21;p21) optional
 - CT- Abdomen + (Thorax/ Hals/ Becken), PET CT optional (bei V.a Transformation in DLBCL od. Planung von LK- Biopsien od. Lokaltherapie)
CAVE: 25-40% der MALT Lymphome PET negativ
 - Koloskopie und Dunndarmbildgebung fakultativ
 - Knochenmarksbiopsie nur bei klinischem Hinweis auf Infiltration
 - Prognostic Score **MALT IPI**:
 - Age >70
 - Elevated LDH
 - Disease stage >2
- 3 Risk groups (0, 1, >1 risk factors) -> 5-year EFS rates (69,8%, 55,7%, 28,7%) and also significant differences in PFS and OS.

I.2.2 Stadieneinteilung

	Lugano staging system	Paris staging system	Tumour extension
Stage I	Confined to the GI tract (single primary or multiple, non-contiguous)	T1m N0 M0 T1sm N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	Mucosa Submucosa Muscularis propria Serosa
Stage II	Extending into abdomen		
II1	Local nodal involvement	T1–3 N1 M0	Perigastric lymph nodes
II2	Distant nodal involvement	T1–3 N2 M0	More distant regional nodes
Stage IIE	Penetration of serosa to involve adjacent organs or tissues	T4 N0–2 M0	Invasion of adjacent structures with or without abdominal lymph nodes
Stage IV	Disseminated extranodal involvement or concomitant supra-diaphragmatic nodal involvement	T1–4 N3 M0 T1–4 N0–3 M1 T1–4 N0–3 M2	Extra-abdominal lymph nodes Distant (non-contiguous) GI sites involvement Non-GI sites involvement

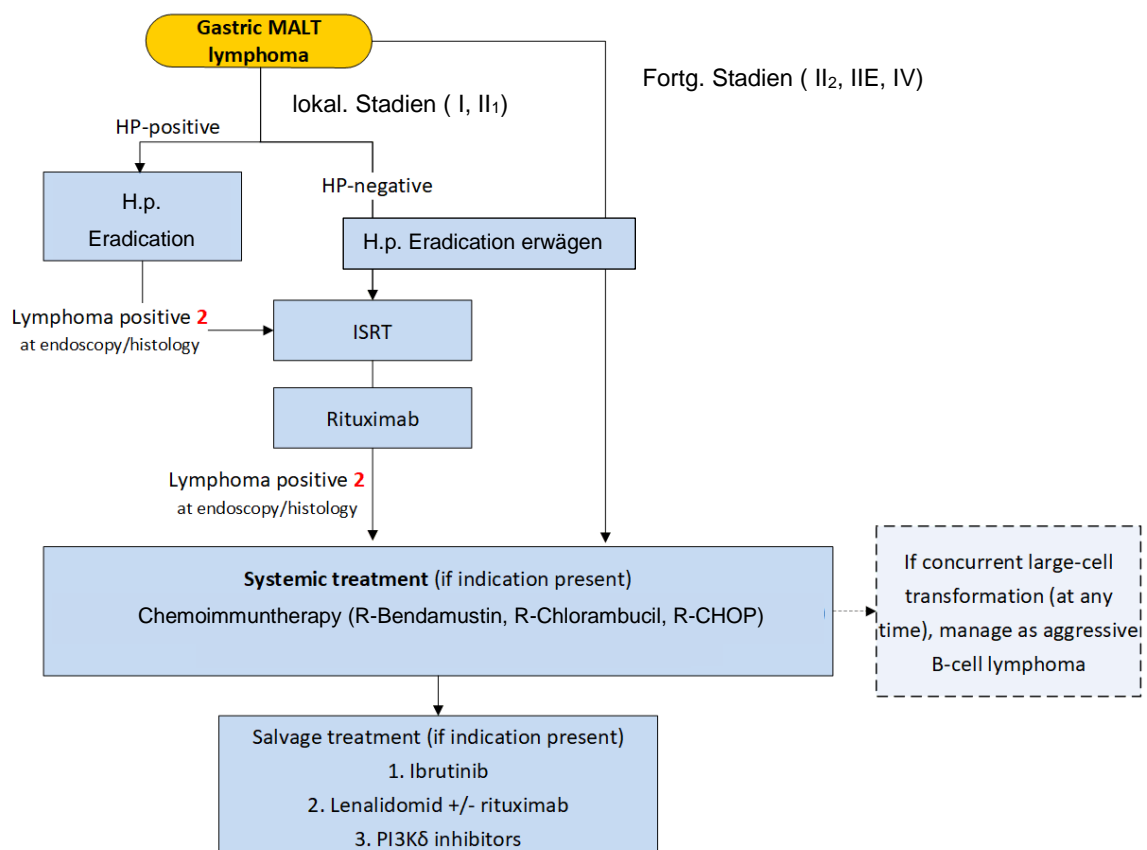
I.3 Behandlungsplan

I.3.1 Therapieindikationen

- Symptome
- Gastrointestinale Blutung
- Bulky disease
- Bedrohte Organfunktion
- Progrediente Erkrankung
- Patientenwunsch

I.3.2 Therapie gastric MALT-Lymphoma

Überblick



Treatment sequencing in gastric MALT lymphoma.

1 Lugano (or corresponding Paris/TNM [tumor, node, metastasis] staging system) for gastric MZL.

2 Endoscopy performed during follow-up is always associated with multiple biopsies of gastric mucosa. A shift should be made to the next treatment step when the patient is symptomatic or in cases of overt progression or deeper invasion within gastric walls. Consider repeating antibiotic therapy if HP positivity is still detected.

Ergänzend siehe [ESMO guideline](#) Marginalzonenlymphome.

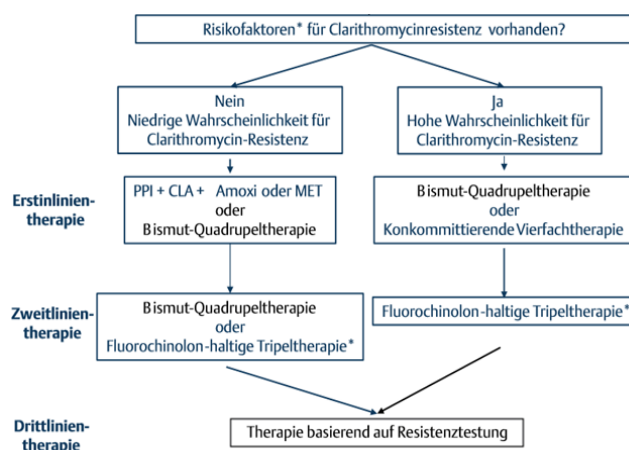
(1) H.p. Eradikation

Helicobacter-Eradikationstherapie ist die Initialtherapie der Wahl unabhängig vom Stadium der Erkrankung - auch bei fehlendem H.p.Nachweis. Dabei gibt es aktuell keine Präferenz eines bestimmten Schemas, lokale Resistenzlagen sollen in die Entscheidung miteinfließen.

CR- Rate ca. 75%.

Empfohlener Therapiealgorithmus zur H. pylori Eradikation

S3 Leitlinie 2016



*Risikofaktoren: Herkunftsland des Patienten (Süd-/Osteuropa), frühere Makrolidbehandlung

Standard-Triple-Therapie (italienisch)	1 ^a -Linie	PPI ¹ Clarithromycin 250 – 500 mg Metronidazol 400 – 500 mg	1-0-1 1-0-1 1-0-1	7 – 14 Tage
Standard-Triple-Therapie (französisch)	1 ^a -Linie	PPI ¹ Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg	1-0-1 1-0-1 1-0-1	7 – 14 Tage
Bismut-haltige Vierfachtherapie ²	1 ^a -Linie oder	PPI ² Bismut-Kalium-Salz 140 mg Tetracyclin 125 mg Metronidazol 125 mg	1-0-1	10 Tage
	2 ^a -Linie nach Standard-TT		3-3-3-3	
kombinierte („konkominierende“) Vierfachtherapie	1 ^a -Linie	PPI ¹ Clarithromycin 500 mg Amoxicillin 1000 mg Metronidazol 400 – 500 mg	1-0-1 1-0-1 1-0-1 1-0-1	7 Tage
Fluorochinolon-Tripletherapie	2 ^a -Linie	PPI ¹ Levofloxacin 500 mg/ Moxifloxacin 400 mg Amoxicillin 1000 mg ³	1-0-1 1 x 1 1-0-1	10 Tage

¹ Omeprazol 20 mg, Pantoprazol 40 mg, Esomeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, Rabeprazol 20 mg.

² Fixe Kombination (Pylera[®]) zugelassen in Kombination mit Omeprazol 20 mg.

³ Bei Penicillinunverträglichkeit Rifabutin 150 mg 1-0-1.

- Der Erfolg der Helicobactereradikation soll durch einen **C13 Atemtest** oder durch einen **Stuhlantigentest** überprüft werden, frühestens nach 6 Wochen; PPI Pause für zumindest 2 Wochen.

Falls die Eradikation nicht erfolgreich war: Beginn **2. Linien Eradikation**

- Responsebeurteilung (Gastroskopiekontrolle mit Gastric Mapping) (2-)3 Monate nach erfolgreicher Helicobactereradikation, ggf. bei Re- Gastroskopie H.p. Resistenzprofil bestimmen.

(2) Radiotherapie

In lokalisierten Stadien ist die **lokale Radiotherapie (involved field radiation 24-30Gy to the stomach und perigastric nodes given in 3-4 weeks)** die bevorzugte Therapie. ²³

(3) Systemische Therapieoptionen

1. R- Monotherapie¹⁷

- besonders geeignet für „elderly , frail patients“, „low tumor burden“ but symptomatic disease
- weekly 375mg/m² for 4 weeks
- Möglichkeit der Reinduktion im Falle eines Relapses

2. R- Bendamustin – Expertenempfehlung! ²⁶

- R...375mg/m² d1; B...90mg/m² d1, 2; Dosisreduktion auf 70 bzw. 50mg/m² je ECOG und Tumorburden erwägen

- q...28d; 4-6 Zyklen- abhängig vom Ansprechen nach 3 Zyklen: CR nach 3 Zyklen -> gesamt 4 Zyklen; PR -> gesamt 6 Zyklen)

3. R- Chlorambucil ¹⁷

- R...375mg/m² d1,8,15,22,56,84,112,140
- Chlorambucil 6mg/m² p.os für 6 Wochen durchgehend, anschließend bei Ansprechen weiter für 4 Monate (two weeks on, two weeks off)

(4) relapsed/ refractory disease

Reinduktion der Erstlinientherapie bei Response >= 24 Monate

R- Lenalidomid ¹⁶, Ibrutinib ²⁷, Clarithromycin ¹⁸, Copanlisib ²⁸, Obinutuzumab ³⁴, Y-Ibritumumab-Tiuxetan ²⁹

ad Clarithromycin: Antilymphomaktivität durch immunmodulierende Eigenschaften. Einsatz auch im Relapssetting

Clarithromycin 500mg 2x täglich über 6 Monate oder **Clarithromycin 500mg 2x täglich d1-21, q=35d**, 3 Zyklen oder **Clarithromycin 2g/d, d1-14, q=21d** über 4 Zyklen

- **Andere systemische Therapieoptionen:** Fludarabin ³¹, Cladribine ³², Cyclophosphamid ³³, Clarithromycin ¹⁸, Ofatumumab ¹⁵, Bortezomib ³⁰,

Gegenwärtig bestehen keine klaren Therapiestandards. Somit ist das Einschließen unserer Patienten in **klinische Studien** essentiell und die gute Prognose der Erkrankung bei der Auswahl der Therapie zu berücksichtigen.

Kontaktaufnahme mit AKH Wien bzgl. Einbringen eines Patienten in eine Studie oder Expertenmeinung:

Über email ad Prof Raderer: markus.raderer@meduniwien.ac.at oder barbara.kiesewetter@meduniwien.ac.at.

Oder Terminvereinbarung über Leitstelle 6i Onkologie 01/40400-44660.

I.4 Besondere Klinische Situationen

Chirurgische Intervention nur in Ausnahmefällen erforderlich (z.B.: Blutung, Perforation).

I.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

I.5.1 Responsebeurteilung

Mittels Gastroskopie und histologischer Sicherung

► Tab. 5 GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adult) -Score zur Beurteilung des Therapieansprechens [44].

GELA-Score	Histologie			Klinisches Management
	Lymphoides Infiltrat	LEL	Stroma	
Complete histological response (CR)	Abwesend oder einzelne Lymphozyten	-	Normal oder leer und/oder Fibrose	Keine zusätzliche Therapie
Probable minimal residual disease (pMRD)	Lymphozytenaggregate oder Knötchen	-	Leer und/oder Fibrose	Keine zusätzliche Therapie
Responding residual disease (rRD)	Dichte, diffuse oder knotige Ausbreitung	-/+	Fokal leer und/oder Fibrose	Individuelle Therapie
No change (NC)	Dicht, diffus oder knotig	+	Keine	Individuelle Therapie

LEL: lymphoepithelial lesions

- CR → Nachsorge → Kontrollgastroskopien inkl gastric mapping alle 6 Monate für 2 Jahre, dann alle 12-18 Monate
- pMRD, rRD, NC → asymptomatisch: **watch and wait** mit Kontrollgastroskopie alle 3-6 Monate inkl gastric mapping
- pMRD, rRD, NC → **symptomatisch** → Therapieindikation überprüfen
- PD → Therapieindikation überprüfen

Zeit bis zum "beste response" oft bis zu 12 Monate.-->

„It is reasonable to wait for at least 12 months before starting another treatment“

ESMO guideline

- Zusätzlich bildgebende Verlaufskontrollen abhängig von primär befallenen Lokalisationen und Krankheitsverlauf.
- Ein 6 fach höheres Adenocarcinomrisiko nach MALT Lymphom muss bedacht werden.

I.5.2 Follow up

Untersuchung (Monat)	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60	später
Anamnese und körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	individuell
Bildgebende Diagnostik der informativen Läsionen		X		X		X		X		X		individuell
Basislabor	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	individuell

Legende:

Basislabor: Blutbild, Differentialblutbild, LDH, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Die Wahl der zusätzlichen Laborparameter erfolgt in Abhängigkeit von prätherapeutisch auffälligen Werten und in Abhängigkeit von der Therapiemodalität.

II Non-Gastric MALT-Lymphoma

II.2 Diagnostik und Scoring

In vielen Fällen liegen Autoimmunerkrankungen oder chr. Infektionen zu Grunde. Bsp.: Sjögren Syndrom od. Hashimotothyreoiditis.

- Anamnese, klinische Untersuchung (klin. LK Status, Begutachtung der Augen- und Hals-, Nasen-, Ohrenregion, Leber – und Milzregion)
- Differentialblutbild, LFP, NFP, LDH, Hepatitis-Serologie, HIV, Elektrophorese, Immunfixation, β 2MG (Autoimmun-Diagnostik e nach Lokalisation z.b. Anti SSA, Anti- SSB, TPO-Ak, etc)
- Zweitbegutachtung der Histologie durch einen erfahrenen Hämatopathologen
Immunhistochemie: siehe [1.2.1](#)

[Onkopedia](#) MALT Lymphom

Staging und diagnostisches work-up orientieren sich in Abhängigkeit von der Primärlokalisierung.

Small intestine (IPSID)	PCR, IHC or ISH	<i>Campylobacter jejuni</i> search in the tumour biopsy
Colon	Colonoscopy and EGD	
Ocular adnexa	Orbital and salivary glands imaging (MRI or CT) Head and neck imaging (MRI or CT) PCR	If clinically indicated If clinically indicated <i>Chlamydomphila psittaci</i> search in the tumour biopsy and PBMCs (optional, according to the geographical distribution of the infection)
Salivary glands	ENT examination and echography EGD Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies	To rule out association with Sjogren syndrome
Lung	Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage EGD	
Breast	Mammography and breast sonography MRI (or CT scan)	
Thyroid	Thyroid echography CT scan of the neck Thyroid function tests	
Skin	PCR	<i>Borrelia burgdorferi</i> search in the tumour biopsy

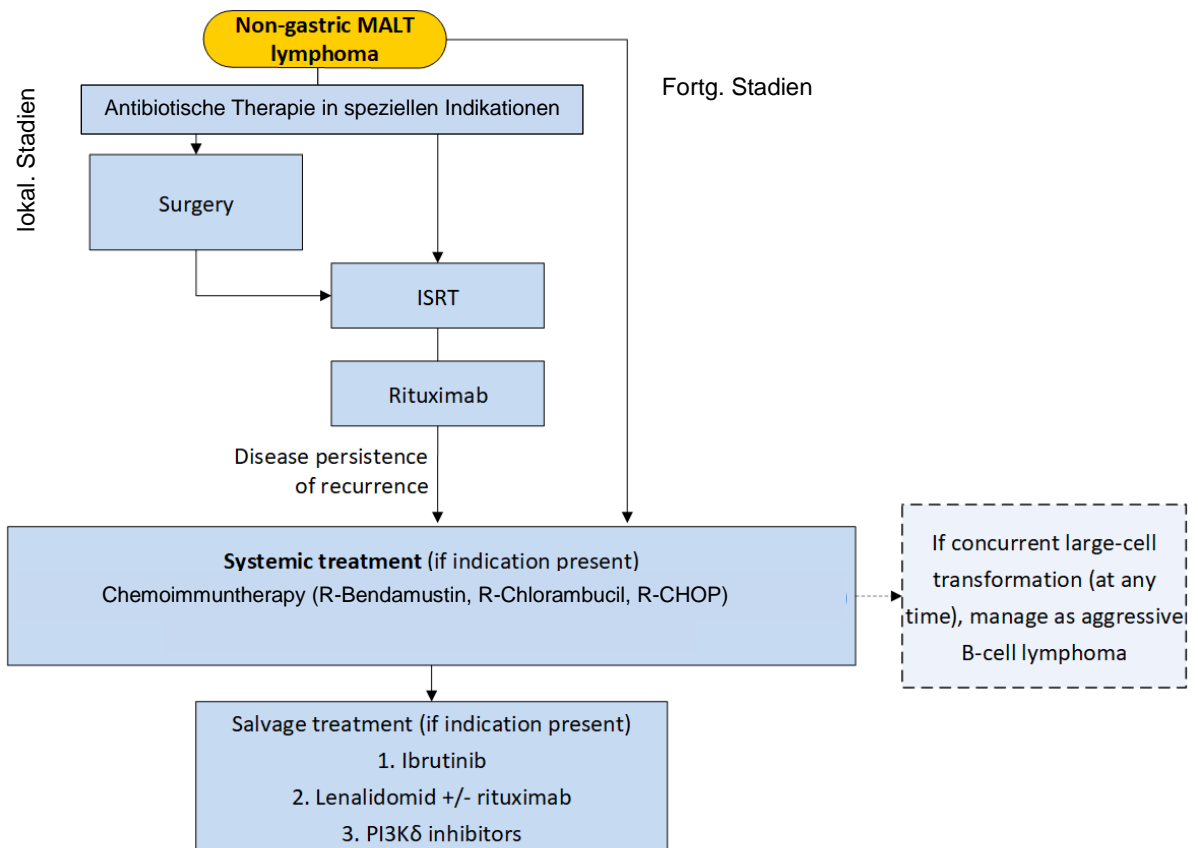
CT, computed tomography; EGD, oesophagogastrroduodenoscopy; EMZL, extranodal marginal zone B-cell lymphoma; ENT, ear, nose and throat; FISH, fluorescent *in situ* hybridisation; IHC, immunohistochemistry; IPSID, immunoproliferative small intestinal disease; ISH, *in situ* hybridisation; MRI, magnetic resonance imaging; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; PCR, polymerase chain reaction; US, ultrasound.

- optional PET CT (in selected cases: bei Hinweisen auf Transformation in DLBCL oder ggf bei Planung von LK- Biopsien oder Planung von lokalisierten Therapien hilfreich)
- Knochenmarksbiopsie in fortgeschrittenen Stadien

Prognostic Score [MALT IPI](#)

II.3 Behandlungsplan

II.3.1 Übersicht



Treatment sequencing in nongastric MALT lymphoma.

1 Ann Arbor staging system.

Ergänzend siehe [ESMO guideline](#) Marginalzonenlymphome oder aktuelle [Onkopedia LL](#).

II.3.2 Antibiotische Therapie in ausgewählten Fällen

OAL (ocular adnexal Lymphoma) - nach Magen zweithäufigste Form.

Unabhängig vom Nachweis von *Chlamydia psittaci* kann eine antibiotische Therapie mit

Doxycyclin 100mg 2x täglich über 21 Tage oder Clarithromycin 500mg 2x täglich über 6 Monate ¹⁸,
Clarithromycin 500mg 2x täglich d1-21, q=35d, 3 Zyklen¹⁸ oder Clarithromycin 2g/d, d1-14, q=21d über
4 Zyklen ¹⁸ versucht werden, falls keine Nervus opticus Gefährdung vorliegt.

Beim **MALT Lymphom der Haut** und positivem Nachweis von *Borrelia burgdorferi* zeigen Case reports ein Ansprechen auf eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon 2g/d für 14 Tage.

Table 3. Antibiotic-induced lymphoma remission in MALT lymphomas

Involved organ	Targeted pathogen	Antibiotic regimen	No. of patients	Type of study	Overall lymphoma remission rate, %
Stomach	<i>H pylori</i>	Mostly PPI plus clarithromycin-based triple therapy with either amoxicillin or metronidazole for 10-14 d	1408	32 studies either retrospective or prospective	77.5
Ocular adnexa	<i>C psittaci</i>	Doxycycline 100 mg Twice daily ×21 d	120	2 prospective, 4 retrospective, 1 case report	48
		Clarithromycin* 500 mg Twice daily ×6 mo	11	Prospective	45
		Clarithromycin* 2 g/d, days 1-14, every 21 d (4 courses)	23	Prospective	52
Skin	<i>B burgdorferi</i>	Ceftriaxone 2 g/d ×14 d (in most cases)	5	Case reports	40

*The clarithromycin activity may also depend on the immunomodulatory and direct antitumor effect of this macrolide antibiotic.⁷¹

II.3.3 Lokale Radiotherapie

bevorzugte Therapie im lokalisierten Stadium. Standard 24Gy. 4Gy zeigen teils ähnliche Effektivität. Insb. an Organen mit mgl. NW zu bevorzugen.

Übersicht über Behandlungsoptionen von extranodalen MALT Lymphomen in Abhängigkeit von der Primärlokalisation.

Site	First-line, localized disease		First relapse	Advanced disease (bilateral or stage IV)	Notes
	First choice	Second choice			
Skin (single lesion)	Excision or punch; observe in case of negative margins	Radiotherapy (if margins are positive)	Rituximab	Rituximab or R-chemo	—
Skin (contiguous)	Radiotherapy	Rituximab	Rituximab or R-chemo	Rituximab or R-chemo	—
Skin (multiple)	Rituximab	None	R-chemo	Rituximab or R-chemo	—
Parotid	Parotidectomy; observe in case of negative margins	Rituximab (if residual tissue or positive margins)	R-chemo	Rituximab (if bilateral); R-chemo (if systemic)	Limit radiotherapy to reduce xerostomia (especially with Sjögren syndrome)
Orbit, lacrimal gland	Radiotherapy	Rituximab	Alternative first-line choice or R-chemo	Rituximab (if bilateral); R-chemo (if systemic)	—
Conjunctiva	Rituximab	Radiotherapy	Alternative first-line choice or R-chemo	Rituximab (if bilateral); R-chemo (if systemic)	Published experiences with intralesional rituximab
Thyroid	Thyroidectomy (total or partial)+R-chemo	None	R-chemo or targeted agents	R-chemo	Radiotherapy to be avoided to preserve residual thyroid function
Lung	Lob(ul)ectomy+rituximab or rituximab only	None	R-chemo	R-chemo (if bilateral or systemic)	Radiotherapy to be avoided to reduce lung fibrosis; avoid extensive surgery
Stomach	Antibiotics (if HP-positive)	Radiotherapy (if HP-negative) or rituximab	Alternative first-line second choice or R-chemo	R-chemo	—
Small bowel	Surgical resection+rituximab	None	R-chemo	R-chemo (if multiple lesions detected on CT scan or systemic)	Radiotherapy to be limited
Kidney	Nephrectomy (total or partial)+rituximab	None	R-chemo	R-chemo	Use of radiotherapy: to be discussed
Breast	Nodulectomy+rituximab or rituximab only	None	R-chemo	R-chemo (if bilateral or systemic)	Use of radiotherapy: to be discussed for unilateral disease

First-line treatment choices for localized disease are provided, when appropriate, according to our personal experience. Treatment of first relapse may be based on the approach not previously chosen for first-line treatment (alternative choice). Stage IV (according to Ann Arbor) indicates any dissemination of the disease to any nodal site and/or marrow and/or more than one extranodal site (apart from the initial extranodal site). R-chemo, chemoimmunotherapy.

II.3.4 Therapie bei Versagen von Lokaltherapie oder im fortgeschrittenen Stadium

Therapieindikationen z.B:

- Symptome
- Gastrointestinale Blutung
- Bulky disease
- Bedrohte Organfunktion
- Progrediente Erkrankung

Systemische Therapieoptionen siehe [I.3.](#)

II.4 Besondere Klinische Situationen

II.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Analog [gastric MALT-Lymphoma](#).

Prognose: 5 Jahres Überlebensraten liegen zwischen 70 und 95%.

III Splenisches Marginalzonen-Lymphom

III.2 Diagnostik und Scoring

- Anamnese, klinische Untersuchung (klin. LK Status, Begutachtung der Augen- und Hals-, Nasen-, Ohrenregion, Leber – und Milzregion)
- Differentialblutbild, LFP, NFP, LDH, Hepatitis-Serologie, HIV, Elektrophorese, Immunfixation, β 2MG
- Coombs Test, (vWF, C1 Esterase Inhibitor, Kälteantikörper)
- Immunhistochemie:

Molecule	Type of test	Expected result	Level of recommendation
CD20	IHC	Positive	Mandatory
CD5	IHC	Negative ^a	Mandatory
CD23	IHC	Negative/positive	Suggested ^b
CD10	IHC	Negative	Mandatory
IgD	IHC	Negative ^c	Suggested
Cyclin D1	IHC	Negative	Mandatory ^d
MYD88 mutation	PCR	Negative	Suggested ^e

IgD, immunoglobulin D; IHC, immunohistochemistry; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma; MZL, marginal zone lymphoma; PCR, polymerase chain reaction; SMZL, splenic marginal zone lymphoma.

^a Few exceptions may occur.

^b In cases with small cell morphology, irrespectively of CD5-concurrent positivity.

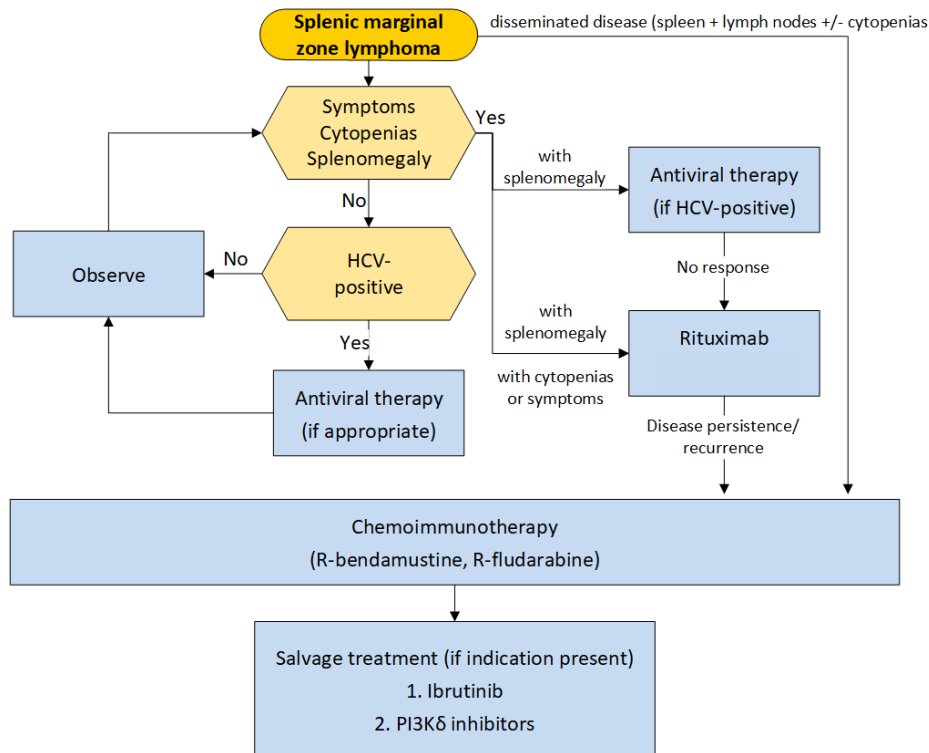
^c In cases with splenomegaly, as it is usually positive in SMZL.

^d In cases positive for CD5.

^e When present, a differential diagnostic problem with LPL arises (cases of MZL with MYD88 mutation may represent rare exceptions).

- Diagnosestellung aus dem Blut / Knochenmark **FACS** um diagnost. Splenektomie zu vermeiden
SMZL expresses B-cell antigens (CD19, CD20, CD22) and is typically CD5-negative, CD10-negative, CD43-negative, CD103-negative, and CD25-negative. The lack of CD5 distinguishes SMZL from chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma, and the lack of CD103 and CD25 distinguishes SMZL from hairy cell leukemia.
- Zytogenetik:
SMZL is associated with trisomy 3, del(7q31) and del(8p); in addition, del(17p) is often present with del(8p). The presence of either genomic del(17p) or del(8p) has a negative impact on outcomes in those with SMZL. t(11;18) not present
- Knochenmarksbiopsie obligat!
- CT-Hals/Thorax/ Abdomen/ Becken

III.3 Behandlungsplan



Treatment sequencing in splenic MZL. R, rituximab.

III.3.1 Therapieindikationen

- Progrediente oder symptomatische Splenomegalie
- Progrediente Zytopenie
 - Hb<10g/dl
 - Plt<80.000/μl
 - Neutro<1000/μl

Asymptomatische Erkrankung → wait and watch

– 3-6 monatliche Kontrollen (Anamnese, klinischer Status, Labor, Abdomensonografie)

III.3.2 Therapiemöglichkeiten

Hepatitis C- Positivität → antivirale Therapie → diesbezüglich Kontaktaufnahme mit Hepatologie.

Antivirale Therapie bei asymt. oder mild sympt. Pat. ORR: >90%.

Spezifische Therapie bei oftmals begleitender AIHA oder ITP; z.b: Rituximab

Systemische Therapie:

Rituximab mono 375mg/m²; 4 weekly doses ^{8,9}

- ORR >80% , CRR> 40%, 10year PFS >60%
- Kein Vorteil von Maintenance Therapie im Vergleich zu neuerlichem Rechallenge bei Relaps

R- Chemotherapie:

- Fitte Patienten mit symptomatischer disseminierter Erkrankung
- B Symptomatik
- a) **R- Bendamustin** ²⁵
 - Rituximab 375mg/m² d1 – Bendamustin 90mg/m² d1,2 q=28d
 - (Bendamustin 70mg/m² for elderly patients)
 - 6 Zyklen
 - ORR 91% CR 71%, OS at 3 years 93%
- b) **R- CDA** ²⁴
 - Rituximab 375mg/m² d1- Cladribine 5mg/m² i.v d1, weekly
 - 6 Zyklen
 - Begleitende Prophylaxen mit Aciclovir, Fluconazol, Cotrimoxazol
 - ORR 87%

Splenektomie (aufgrund hoher Mortalität Sytemtherapie zu bevorzugen)

III.3.3 Prognosescore

III Score: Intergruppo Italiano Linfomi Score

- Hb <12g/dl
- Elevated LDH
- Albumin <3,5 g/dl

No risk factor:	5 year CSS	88%
1 risk factor:	5 year CSS	73%
≥ 2 risk factors:	5 year CSS	50%

CSS..... case-specific survival

III.3.4 Responseevaluierung laut ESMO Guidelines 2020

Complete response	Resolution of organomegaly (spleen longitudinal diameter <13 cm) Hb >12 g/dl, platelets >100 × 10 ⁹ /l and neutrophils >1.5 × 10 ⁹ /l No evidence of circulating clonal B cells by flow cytometry (light chain-restricted B cells) No evidence of bone marrow infiltration detected by IHC Negative DAT and PET (if positive at diagnosis)
Partial response	Regression ≥50% in all the measurable disease manifestations No new sites of disease Improvement of cytopaenias Decrease of infiltration and improvement of haematopoietic reserve at bone marrow biopsy
No change	<10% Improvement on the disease manifestations Colonoscopy and EGD
Progression	>50% measurable signs of the disease from nadir
Relapse	Reappearance of any measurable sign of the disease

DAT, direct antiglobulin test; EGD, oesophagogastrroduodenoscopy; Hb, haemoglobin; IHC, immunohistochemistry; PET, positron emission tomography; SMZL, splenic marginal zone lymphoma.

III.4 Besondere Klinische Situationen

III.5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

- Blutbild + FACS und bildgebende Diagnostik 3 Monate nach Therapie mit Sonographie (ev. CT) der Milz im ersten Jahr
- Ab Jahr 2 alle 6 Monate

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37.

7 Literatur/Quellenangaben

1. ESMO Clinical Practice Guidelines: Marginal zone lymphomas; Ann Oncol (2020); 31(1): 17-29.
2. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT; Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A; EGILS group. Gut. 2011 Jun;60(6):747-58. Epub 2011 Feb 11.
3. NCCN Guidelines
4. Marginal Zone Lymphomas: Management of Nodal, Splenic, and MALT NHL. Brad Kahl, David Yang; Hematology 2008
5. Gastric Marginal Zone Lymphoma of MALT Type: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6) vi144-vi 148.
6. Comparative outcomes of rituximab – based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. Ann Hematology 2013 Sep 22.
7. Splenic marginal zone lymphoma: disease features and management. Expert Rev. Hematol. 2013 Dec; 6(6): 735-45
8. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: should splenectomy be abandoned? Leuk Lymphoma 2013 Nov 6.
9. Ann Hematol. 2013 Comparative outcomes of rituximab- based systemic therapy and splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. Olszewski AJ
10. September 15, 2013 | Hematologic Malignancies [1], Leukemia & Lymphoma [2], Oncology Journal [3] By Robin Reid, MD [4] and Jonathan W. Friedberg, MD [5] Management of Marginal Zone Lymphoma
11. Onkopedia Leitlinie
12. The Spektrum of MALT Lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance Zucca E and Bertoni F Blood, 28 April 2016, Volume 127, number 17
13. Chemoimmunotherapy for Mucosa Associated Lymphoid Tissue Type Lymphoma: A Review of the Literature; Kiesewetter B, Ferreri A, Raderer M The Oncologist 2015; 20:1-11
14. Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma, Thieblemont et al. Blood 28 April 2016, Volume 127, number 17
15. A pilot phase II Study of ofatumumab monotherapy for extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, Hematol Oncol 2017 Jul 10
16. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Blood 2017 129; 383-385 Barbara Kiesewetter et al.
17. Final results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression- Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy, JCO 2017 Jun 10;35(17):1905-1912 Zucca E et al.
18. Clarithromycin as a „repurposing drug“ against MALT lymphoma, Br J Haematol. 2017 Aug 2 Ferreri et al.
19. Homepage der ÖGGH
20. www.awmf.org „ S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit“
21. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, E. Zucca et al, Annals of Oncology 2019.10.010

22. How I treat MALT lymphoma: „ a subjective interpretation of the gospel according to Isaacson...“
23. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas : field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92:11-31
24. Cervetti G et al Significant efficiency of 2 CDA +/- rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL) Ann Oncology 2013;24: 2434-2438
25. Ianitto E et al. Efficiency of bendamustin and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/ IELSG36 study . Br J Haematol.2018; 183:755-765
26. Salar A et al Long term results of phase II study of rituximab and bendamustin for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma Blood. 2017;130:1772-1774
27. Noy A et al. Bruton tyrosin kinase with ibrutinib in relapse/refractory marginal zone lymphoma Blood 2017; 129:2224-2232.
28. Dreyling M et al. Phosphatidylinositol 3- kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma JCO 2017;35:3898-3905
29. Vanacci et al Efficiency of 90 Yttrium-Ibritumomabtiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma. Hematol Oncol 2014;10-15
30. Kiesewetter B et al. Chemoimmunotherapy for mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. Hematol Oncol 2018; 36:49-55
31. Brown JR et al. A phase 2 study of concurrent fludarabin and rituximab for the treatment of marginal zone lymphomas. Br J Haematol.2009; 145:741-748
32. Jager G. et al. Treatment of extranodal marginal zone b- cell lymphoma of mucosa- associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. JCO 2002;20:3872-3877
33. Hammel P et al. Efficiency of single agent chemotherapy in low grade mucosa associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression JCO 1995;13:2524-2529
34. Grunenberg et al. Phase II trial evaluating the efficiency and safety of the anti- CD20 monoclonal antibody Obinutuzumab in patients with marginal zone lymphoma. Future Oncol. 2020;16:817-25
35. [Onkopedia-Leitlinie](#) Extranodales Marginalzonen-Lymphom (MALT LYMPHOM); Stand Januar 2021.
36. Broccoli A, Zinzani PL, How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas?, Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2020) 2020 (1): 295–305.
37. Fischbach W, Gastric MALT lymphoma - Update on diagnosis and treatment, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 28 (2014) 1069e1077.

Anhang: Chemotherapieprotokolle

Anhang: Studienblatt

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
