

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Sascha Dietrich

Die Rolle der autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation in der Behandlung des Mantelzelllymphoms

Retrospektive monozentrische Real World Analyse

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Ben-Niklas Bärmann

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Guido Kobbe

Zweitgutachter: PD Dr. Sujal Ghosh

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Baermann, B.-N. et al.: Ausgewählt zur Posterpräsentation (*Abstract* Nummer: P365) beim Jahreskongress der *European Society for Blood and Marrow Transplantation* 19.-23. März 2022 unter dem Titel: *High-dose therapy and autologous stem cell transplantation following platinum-free high-dose cytarabine induction results in excellent long term survival in younger patients with mantle cell lymphoma* [1]

Zusammenfassung

Das Mantelzelllymphom stellt eine seltene Subentität der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome dar und ist in seiner klinischen Präsentation und Verlauf wiederum heterogen. Genetisch gekennzeichnet durch die t(11;14) mit Beteiligung von CyclinD1 können sowohl die Beteiligung Veränderungen im TP53-Gen als auch die blastoide histologische Variante bereits bei Erstdiagnose einen Hinweis auf den weiteren Krankheitsverlauf geben. Behandlungsoptionen für jüngere Patienten stellen das *watch and wait* sowie insbesondere die intensive Induktionstherapie dar. Dabei wurde zuerst auf R-CHOP, später zusätzlich auf hochdosiertes Cytarabin (HDAC) zurückgegriffen. Seit fast zwei Jahrzehnten besteht die Standardtherapie bei jüngeren Patienten aus einer Induktion, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation in der Konsolidierung sowie eine mehrjährige Erhaltung mit Rituximab.

Diese Arbeit untersuchte die Patienten mit Mantelzelllymphom, die am Universitätsklinikum Düsseldorf eine Hochdosistherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (AutoHSCT) im Zeitraum von 1994 bis 2019 erhielten.

Dabei kristallisierten sich unter den 47 untersuchten Patienten zwei wesentliche Gruppen heraus. Patienten, die eine AutoHSCT als Erstlinientherapie erhielten (35), wiesen ein verlängertes medianes Ereignis-freies- (EFS, 67 vs. 7 Monate, $p<0,001$) und Gesamtüberleben (OS, 132 vs. 29 Monate, $p<0,01$) gegenüber Patienten mit einer AutoHSCT in einer späteren Therapielinie (*Salvage*) auf.

Wurde eine AutoHSCT in der zweiten oder folgenden Therapielinie eingesetzt, so war für das EFS/ OS insbesondere die Zeit von der Erstdiagnose bis zum ersten Progress bzw. dem fehlenden Ansprechen auf die Erstlinientherapie (POD) von prognostischer Relevanz. Hierbei diente das Zeitintervall von 24 Monaten (POD24) zur erfolgreichen Diskriminierung der Patientengruppen mit erhöhtem Risiko (EFS: 37 vs. 4 Monate, $p=0,006$).

Darüberhinaus konnte das mediane EFS durch eine Rituximab Erhaltungstherapie nach AutoHSCT verlängert werden (89 vs. 18 Monate, $p=0,015$), wenngleich sich dies für Patienten in der Erstlinientherapie alleine nicht signifikant darstellen ließ.

Im Unterschied zu dem häufig verwendeten platinhaltigen HDAC Schema DHAP wurden die Patienten in Düsseldorf in der Erstlinientherapie regelhaft mit einer mitoxantronhaltigen HDAC Kombination behandelt (R-HAM), das mit einem fünf Jahres OS von 93% (95% KI 83-100%) und einem bisher nicht erreichten medianen EFS eine potente und potenziell nebenwirkungsärmere Alternative darstellt.

Die wesentliche Todesursache nach einer AutoHSCT stellte auch im Düsseldorfer Kollektiv der Lymphomprogress dar. Daneben waren insbesondere die Sekundärneoplasien hauptverantwortlich für Todesfälle und unterstreichen das onkogene Potenzial dieser Therapie.

Zusammenfassend ist die Induktionstherapie mit R-CHOP, R-HAM mit folgender AutoHSCT in der Erstlinienbehandlung auch außerhalb von klinischen Studien gegenüber dem Einsatz in einer späteren Therapielinie zu bevorzugen, da sie in dieser Kombination einen besonders hohen Effekt auf die Therapiefreiheit der jüngeren Patienten hat. Patienten mit spätem Rezidiv ohne vorherige AutoHSCT können hiermit ebenfalls längerfristig in Remission bleiben. In der Zusammensetzung des HDAC besteht mit dem Kombinationspartner Mitoxantron eine Alternative zur Monotherapie oder dem nephro- und ototoxischen Platin.

Summary

Mantle Cell Lymphoma represents a rare subtype of B-Cell-Non-Hodgkin-lymphoma and clinical presentation and course of disease are heterogeneous. Marked by the overexpression of CyclinD1 and t(11;14), mutations in TP53 as well as blastoid morphology distinguish more aggressive variants with worse prognosis under conventional treatment. Younger patients with indolent course may initially be managed by watch and wait, but most need an intensive induction therapy. After implementation of R-CHOP, high dose Cytarabine (HDAC) was discovered to increase its efficacy. Since almost two decades high dose therapy with autologous blood stem cell transplantation (AutoHSCT) consolidates these results. Moreover maintenance therapy with Rituximab completes first-line treatment.

We focused on patients with Mantle Cell Lymphoma who received AutoHSCT at University Hospital Düsseldorf between 1994 and 2019.

In this group of 47 patients two subgroups of special interest could be identified. Patients who received AutoHSCT as first-line therapy ($n = 35$), had a significantly superior event-free-survival (EFS, 67 vs. 7 months, $p < 0.001$) and overall survival (OS: 132 vs. 29 months, $p < 0.01$) compared with those with AutoHSCT as part of salvage therapy ($n = 12$).

Progression after or failure of first-line therapy within 24 months after first diagnosis (POD24) could be identified as a significant discrimination criteria for EFS and OS after AutoHSCT in salvage therapy (EFS: 37 vs. 4 months, $p = 0.006$).

Rituximab maintenance therapy after AutoHSCT prolonged EFS (89 vs. 18 months, $p = 0.015$), although not significantly in the first-line treatment group.

Compared to other published studies patients in the first-line group predominantly received Mitoxantrone as a combination partner for HDAC sparing nephrotoxic side effects, resulting in excellent five year OS of 93% (95% CI 83-100%) and median EFS not reached after end of follow-up.

Most important cause of death was progression of lymphoma, despite the use of a wide spectrum of therapeutic options, indicating the unmet medical need in relapsed or refractory disease. Secondary neoplasm could be identified as another relevant side effect, underlining oncogenic potential of AutoHSCT.

In summary, this trial reveals real world evidence for long term event-free-survival and overall survival for the frontline induction regimen containing R-CHOP followed by R-HAM and consolidating AutoHSCT and rituximab maintenance in younger patients, especially compared to the usage in the salvage situation. When not obtained in frontline setting, patients without POD24 can also benefit from AutoHSCT. Mitoxantrone offers a potent alternative to HDAC monotherapy or more toxic platinum-based regimens.

Abkürzungsverzeichnis

AutoHSCT	Hochdosistherapie mit folgender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation
AlloHSCT	allogene Blutstammzelltransplantation
BCL2	<i>B-Cell Lymphoma 2</i> , Proteinfamilie
BEAC	Chemotherapiekombination aus Carmustin, Etoposid Cytarabine und Cyclophosphamid
Brexu-cel	Brexucabtagene autoleucel
BTK	Bruton Tyrosin Kinase
C	Cyclophosphamid
CCND1	Cyclin D1
CD	<i>Cluster of Differentiation</i> , Beschreibung von Oberflächenmerkmalen von Zellen
CDK	<i>Cyclin-dependante Kinase</i> , engl. für Cyclin-abhängige Kinase
CHOP	Chemotherapiekombination aus Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednisolon
cm	Zentimeter
CR	<i>Complete Remission</i> , engl. für komplette Remission
CT	Computertomographie
CTC	<i>Common Toxicity Criteria</i> , Klassifikationssystem für die Dokumentation von Toxizitäten
DHAP	Hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Cis- oder Carboplatin
DLBCL	<i>Diffuse Large Body Cell Lymphoma</i> , engl. für Diffus großzelligen B-Zell-Lymphom
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i> , engl. für europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmark Transplantation
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	<i>Event-free-Survival</i> , engl. für ereignisfreies Überleben
Eudra-CT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
FCM	Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron
FDG	Fluordesoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma Prognostic Index</i> , engl. für Follikuläres Lymphom internationaler Prognoseindex, Index zur Prognoseabschätzung von follikulären Lymphomen
g	gramm
GvL	<i>Graft-versus-Lymphoma</i> , engl. für Transplantat gegen Lymphom
Gy	Gray
H	Doxorubicin
HDAC	Hochdosiertes Cytarabine
ICE	Kombination aus Iphosphamid, Carboplatin, Etoposid
IPI	<i>International Prognostic Index</i> , engl. für internationaler Prognoseindex, Index zur Prognoseabschätzung für maligne Lymphome
95% KI	95% Konfidenzintervall
Ki-67	Protein zur Identifikation proliferierender Zellen
KO	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
Max.	Maximum
MCL	<i>Mantle Cell Lymphoma</i> , engl. für Mantelzelllymphom
Min.	Minimum
MIPI	<i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i> , engl. für Mantelzelllymphom internationaler Prognoseindex, Index zur Prognoseabschätzung für Mantelzelllymphome

MIPI _b	<i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index b</i> , engl. für Mantelzelllymphom internationaler Prognoseindex b, Index zur Prognoseabschätzung für Mantelzelllymphome unter Berücksichtigung der biologischen Komponente des KI-67 Proliferationsindex
MIPI-c	<i>combined Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i> , engl. für kombinierter Mantelzelllymphom internationaler Prognoseindex, Modifikation des MIPI _b
mm	Millimeter
MYC	Myelochromatose Gen
n.a.	not applicable, nicht verfügbar
NHL	Non-Hodgkin Lymphome
NRM	<i>Non-Relapse-Mortality</i> , engl. für Nicht Rezidiv Mortalität
O	Vincristin
o.g.	oben genannte
OS	<i>Overall Survival</i> , engl. für Gesamtüberleben
P	Prednisolon
PD	<i>Progressive Disease</i> , engl. für progrediente Erkrankung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	<i>Progression-free-Survival</i> , engl. für progressionsfreies Überleben
POD	<i>Progression of Disease</i> , engl. für Progress der Erkrankung oder fehlendes Ansprechen der Erstlinientherapie
POD6	<i>Progression of Disease within six months</i> , engl. für Progress der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach Erstdiagnose
POD12	<i>Progression of Disease within twelve months</i> , engl. für Progress der Erkrankung oder fehlendes Ansprechen der Erstlinientherapie innerhalb von zwölf Monaten nach Erstdiagnose
POD24	<i>Progression of Disease within 24 months</i> , engl. für Progress der Erkrankung oder fehlendes Ansprechen der Erstlinientherapie innerhalb von 24 Monaten nach Erstdiagnose
PR	<i>Partial Remission</i> , engl. für partielle Remission
R-CHOP	CHOP in Kombination mit Rituximab
R-HyperCVAD	Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vinristin, Doxorubicin, Dexamethason, Methotrexate, Cytarabine
R-Maxi-CHOP	Kombination aus Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Prednisolon höherdosiert als im konventionellen CHOP
SD	<i>Stable Disease</i> , engl. für stabile Erkrankung
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i> , engl. für Standardvorgehensweise
TBI	<i>Total Body Irradiation</i> , engl. für Ganzkörperbestrahlung
TP53	Gen des Proteins p53
vs.	versus
WBC	<i>White Blood Cell Count</i> , engl. für Zahl weißer Blutkörperchen, Leukozytenzahl im Blut

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1. Maligne Lymphome	1
1.1. Einteilung	1
1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren.....	2
1.3. Remissionsstadien	2
2. Das Mantelzelllymphom	8
2.1. Pathologische und genetische Kennzeichen.....	8
2.2. Epidemiologie	8
2.3. Klinik.....	8
2.4. Prognostische Faktoren	9
3. Therapie.....	10
3.1. Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder höherem Alter	10
3.2. Watch and Wait.....	10
3.3. Jüngere, fitte Patienten	10
3.4. Konventionelle Immunchemotherapie	11
3.5. Hochdosistherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation.....	11
3.5.1. Konventionelle Chemotherapie.....	12
3.5.2. TBI-basierte Konditionierung	12
3.6. Das Düsseldorfer Protokoll	12
3.7. Erhaltungstherapie.....	13
3.8. Rezidiv/Progress.....	13
3.9. Allogene Blutstammzelltransplantation	13
3.10. Neue Therapieoptionen	14
3.10.1. Bruton-Tyrosin-Kinase Inhibitoren.....	14
3.10.2. Chimärer-Antigen-Rezeptor-T-Zellen	15
Ziele der Arbeit.....	15
Material und Methoden	16
4. Design.....	16
4.1. Einschlusskriterien	16
4.2. Ausschlusskriterien	17
5. Auswertungen.....	17
5.1. Erstlinie vs. Salvage	17
Ergebnisse	19
6. Patienten	19
6.1. Patientencharakteristika	19

6.2. Vorthherapie.....	22
6.2.1. Erstlinienbehandlung.....	22
6.2.2. Salvage Therapie.....	22
6.2.3. Zeit zwischen Erstdiagnose und AutoHSCT.....	22
6.3. Konditionierungsregime.....	23
6.4. Rezidiv/Progress vor autologer Transplantation.....	23
6.5. Therapieansprechen.....	23
6.5.1. Vor autologer Transplantation.....	23
6.5.2. Nach autologer Transplantation.....	23
6.6. Frühe Mortalität.....	24
6.7. Erhaltungstherapie.....	25
6.8. Rezidiv/Progress nach autologer Transplantation.....	25
6.9. Allogene Blutstammzelltransplantation.....	26
7. Overall Survival (OS).....	27
7.1. Erstlinientherapie.....	29
7.2. Salvagetherapie.....	29
7.2.1. POD24.....	30
7.2.2. POD12.....	30
7.3. Erhaltung.....	30
7.4. Rezidiv/Progress nach Transplantation.....	30
7.5. Allogene Transplantation.....	31
8. Event-free Survival (EFS).....	32
8.1. Erstlinientherapie.....	33
8.2. Salvagetherapie.....	34
8.2.1. POD24.....	34
8.2.2. POD12.....	35
8.3. Erhaltung.....	36
8.4. Allogene Transplantation.....	37
9. Todesursachen.....	37
10. Therapieassoziierte Komplikationen.....	38
Diskussion.....	39
11. Hochdosistherapie als Erstlinientherapie.....	40
11.1. Das Düsseldorfer Protokoll.....	40
11.1.1. Effektivität.....	41
11.2. Patientencharakteristika.....	43
11.3. Induktionstherapie.....	44
11.3.1. Hochdosiertes Cytarabin.....	45

11.4.	Ansprechen vor Hochdosistherapie.....	47
11.5.	Konditionierungstherapie	48
11.6.	Erhaltungstherapie.....	49
12.	Transplantation in Erstlinie vs. Salvage.....	50
12.1.	Effektivität.....	50
12.2.	Patientencharakteristika	51
12.3.	Vorbehandlung	51
12.4.	Konditionierungstherapie	51
12.5.	Ansprechen vor Hochdosistherapie.....	52
12.6.	Frühmortalität.....	52
12.7.	Todesursachen.....	52
13.	Die Rolle des POD24	52
14.	Rezidiv nach autologer Blutstammzelltransplantation.....	53
14.1.	Bendamustin und Rituximab	54
14.2.	Ibrutinib	54
14.3.	Allogene Blutstammzelltransplantation	55
14.4.	CART-Zelltherapie.....	57
15.	Schlussfolgerungen	59
16.	Ausblick	60
	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	62
	Anhang	68
17.	Tabellenverzeichnis.....	68
18.	Abbildungsverzeichnis	69

Einleitung

1. Maligne Lymphome

Bei den malignen Lymphomen handelt es sich um Erkrankungen, die von einer klonalen, unkontrollierten Proliferation lymphatischer Zellen unterschiedlichen Reifungszustands ausgehen. Durch die Inhomogenität der betroffenen Zellpopulationen und zugrundeliegenden genetischen Veränderungen sind auch die klinischen Manifestationen von einer großen Variabilität gekennzeichnet. Der Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Lymphoms ergibt sich am häufigsten aus der Kombination aus schmerzloser Lymphadenopathie und B-Symptomatik (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) [2].

Es können sowohl die lymphatischen Organe Knochenmark, Thymus, Milz und Lymphknoten, als auch extralymphatisches Gewebe wie Haut-, Schleimhäute, Leber oder das zentrale Nervensystem betroffen sein[3].

1.1. Einteilung

Anhand histomorphologischer Kriterien mit dem Vorkommen von Sternberg-Reed und Hodgkin-Zellen erfolgt eine grobe Einteilung in zwei Gruppen: Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphome. Non-Hodgkin Lymphome wiederum lassen sich anhand der beiden übergeordneten Zellreihen in B- und T-Zell Neoplasien differenzieren, wobei ein deutliches Ungleichgewicht zugunsten der B-Zellreihe vorliegt [2].

Von den unreifsten lymphatischen Zellen, den Lymphoblasten, gehen B-/T-lymphoblastische Lymphome bzw. akute lymphoblastische Leukämien aus (vgl. [4] S. 21).

Differenzierte B-Lymphozyten bilden die reifen B-Zell Neoplasien, die durch Proliferationsrate und Reife der vorhandenen Zellen den eher aggressiven, hochmalignen oder indolenten B-Zell Lymphomen zugeordnet werden (vgl. [3] S. 449-450).

Die revidierte Ann-Arbor Klassifikation/ Lugano-Klassifikation stellt heute den Standard in der Beschreibung der Ausdehnung dar. Dabei wird sowohl die Zahl der betroffenen Lymphknotenregionen, das Auftreten von extranodalen Organmanifestationen als auch das vor allem für Hodgkin Lymphome relevante Vorliegen von B-Symptomen einbezogen. Die Differenzierung zwischen Stadien I und II, zusammengefasst als limited disease sowie III und IV bzw. bulky als advanced disease spielt insbesondere in der Entscheidung zur Therapie verschiedener Entitäten eine besondere Rolle (s. Tabelle 1) [5].

Tabelle 1: Modifizierte Ann-Arbor Klassifikation nach Cheson et al. 2014 [5]

Stadium	Ausbreitung	Extranodale Manifestation
I	Eine Lymphknoten oder eine Gruppe benachbarter Lymphknoten	Einzelne extranodale Läsion ohne nodale Beteiligung
II	Zwei oder mehr oder eine Gruppen von Lymphknoten auf einer Seite des Diaphragmas	Nodales Stadium I oder II mit limitierter, zusammenhängender extranodaler Beteiligung
II bulky	Entspricht Stadium II mit <i>Bulk</i>	/
III	Lymphknoten auf beiden Seiten des Diaphragmas; Lymphknoten oberhalb des Diaphragmas mit Milzbeteiligung	/
IV	Zusätzlich nicht zusammenhängende extralymphatische Beteiligung	/

Tabelle 1: Modifizierte Ann-Arbor Klassifikation verändert nach Cheson et al. 2014

„*Bulk*: einzelne Raumforderung mit mindestens 10cm Durchmesser oder mehr als einem Drittel des transthorakalen Durchmessers im Bereich des Thorax.“ Übersetzt nach [5]

1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Non-Hodgkin Lymphome betreffen etwas häufiger das männliche Geschlecht. Die Inzidenz betrug im Jahr 2016 24,2 bei Männern und 20,5 bei Frauen jeweils pro 100.000 mit einem medianen Alter bei Diagnose von 70 Jahren bei Männern und 72 Jahren bei Frauen (vgl. [6] S. 126). Hodgkin Lymphome machen mit einer Inzidenz von ca. 6 pro 100.000 einen geringeren Anteil aus (vgl. [6] S. 122). Während Non-Hodgkin Lymphome generell im Alter eine steigende Inzidenz zeigen, weisen Hodgkin Lymphome eine zweigipflige altersspezifische Inzidenz zwischen 15 und 29 Jahren sowie ab dem 75. Lebensjahr auf (vgl. [6] S. 123, 127).

Generell stellen Autoimmunerkrankungen, vorangegangene Strahlen- oder Chemotherapie sowie Immunsuppression Risikofaktoren für die Entwicklung eines Non-Hodgkin Lymphoms dar. Darüberhinaus konnten für einzelne Entitäten infektiologische Ursachen wie das Epstein-Barr Virus als auch *Helicobacter pylori* als Kofaktoren identifiziert werden [2].

1.3. Remissionsstadien

Die unterschiedlichen Subentitäten der malignen Lymphome machen eine differenzierte Beurteilung des Ansprechens auf therapeutische Maßnahmen notwendig.

Zur Beurteilung der nodalen Manifestationen wird insbesondere die konventionelle Bildgebung mittels Sonographie und Computertomographie eingesetzt, die Knochenmarkpunktion stellte lange den Standard zur Beurteilung einer Knochenmarkinfiltration dar [7].

Durch die Entwicklung der Positronenemissionstomographie (PET) kam die Möglichkeit der metabolischen Beurteilung von auffälligen Befunden aus der konventionellen Bildgebung hinzu. Inzwischen stellt die Kombination beider Verfahren, die Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) den Goldstandard für das Staging bei Erstdiagnose und

ermöglicht teilweise sogar den Verzicht auf teils invasivere Verfahren wie eine Knochenmarkpunktion [5]. Die *International Working Group Response Criteria*, die den Standard in der Beurteilung von Remissionen für Lymphome darstellen, wurden entsprechend 2007 um die PET-CT Beurteilung erweitert (s. Tabelle 2) [8].

Tabelle 2: Kriterien zur Evaluation des Ansprechens nach IWG 2007 [8]

Lokalisation	Komplette Remission (CR)	Partielle Remissionen (PR)	Stabile Erkrankung (SD)	Progrediente/ Rezipivierte Erkrankung (PD)
Nodale Masse	FDG-avid oder PET positive vor der Therapie, Maße jeglicher Größe erlaubt wenn PET negativ Variabel FDG-avid oder PET negativ; Rückgang auf normale Größe in CT	Mindestens 50 % Rückgang der Summe des Produkts der Durchmesser der bis zu sechs größten dominanten Massen; keine Zunahme in der Größe anderer Knoten FDG-avid oder PET positive vor der Therapie, ein oder mehr PET positiv an vorheriger beteiligter Stelle Variabel FDG-avid oder PET negativ; Rückgang in CT	FDG-avid oder PET positive vor der Therapie, Pat positiv an vorherigen Manifestationen und keine neuen Manifestationen in CT oder PET Variabel FDG-avid oder PET negativ; keine Veränderung in der Größe von vorherigen Läsionen im CT	Erscheinen neuer Läsionen größer 1,5 cm in einer beliebigen Achse Mindestens 50 % Zunahme der Summe des Produkts der Durchmesser von mehr als einem Knoten oder mindestens 50 % Zunahme im längsten Durchmesser eines bereits identifizierten Knotens von mehr als 1 cm in der kurzen Achse Läsionen PET positiv wenn FDG-avides Lymphom oder PET positiv vor der Therapie
Milz, Leber	Nicht tastbar, Knoten verschwunden	Mehr als 50 % Rückgang der Summe des Produktes der Durchmesser der Knoten (Für einen einzelnen Knoten im größten transversalen Durchmesser); keine Zunahme der Größe von Leber oder Milz		Über 50 % Zunahme vom Nadir in der Summe des Produkts der Durchmesser
Knochenmark	Infiltrat in wiederholten Biopsien nicht vorhanden, Falls nicht bestimmbar in Morphologie, sollte Immunhistochemie negativ sein	Irrelevant falls positiv vor Therapie; Zelltyp sollte spezifiziert sein		Neue oder rezidivierende Beteiligung

Tabelle 2: Kriterien zur Evaluation des Ansprechens nach IWG 2007 [8]

Übersetzt und verändert nach Cheson et al. 2007 [8]

Legende: CR: Komplette Remission, PR: Partielle Remission, SD: Stabile Erkrankung, PD: Progrediente Erkrankung, FDG: Fluordesoxyglukose, PET: Positronenemissionstomographie, CT: Computertomographie, mm: Millimeter, cm: Zentimeter

Auf der elften internationalen Konferenz zu malignen Lymphomen in Lugano wurde zuletzt 2011 die aktuell gültige, einheitliche Klassifikation der Remissionsstadien definiert (s. Tabelle 3). Dabei wird zwischen einer rein CT-basierten und der PET-CT basierten Beurteilung von Organen unterschieden. Es ergeben sich hieraus die folgenden Stadien: komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), kein Ansprechen oder stabile Erkrankung (SD) sowie progrediente Erkrankung (PD) [5].

Tabelle 3: Kriterien zur PET-/CT-basierten Evaluation des Ansprechens nach Cheson et al. 2014 [5]

Ansprechen	Komplette (metabolische) Remission (CR)	Partielle (metabolische) Remissionen (PR)	Stabile Erkrankung (SD)	Progrediente Erkrankung (PD)
Lymphknoten und extranodale Manifestation	Komplettes radiologisches ansprechen (alle folgenden Bedingungen erfüllt): Lymphknoten, Lymphom Masse kleiner oder gleich 1,5cm LTD <i>Score 1,2 oder 3 ohne verbliebenen Rest nach DS</i>	alle folgenden Bedingungen erfüllt: Mindestens 50 % Verkleinerung des Produktes der Durchmesser der Läsionen von bis zu sechs gemessenen Ziel Lymphknoten und extranodalen Manifestation Ist eine Läsion für eine Messung zu klein, werden 5*5 mm als Standard angesetzt Ist die Läsion nicht mehr sichtbar, werden 0*0 mm angesetzt Für Läsionen > 5*5mm, Aber kleiner als normal wird die tatsächliche Größe verwendet <i>Score 4 oder 5 mit reduzierter Aufnahme verglichen mit dem Ausgangsefund und residuelle Lymphommasse jeglicher Größe</i> <i>In einer Zwischen-untersuchung ist von einer anssprechenden Erkrankung auszugehen.</i> <i>Am Ende der Behandlung ist von einer residuellen Erkrankung auszugehen.</i>	Weniger als 50 % Rückgang des Produktes der Durchmesser der Läsionen von bis zu sechs dominanten messbaren Knoten und extranodalen Manifestationen <i>Score 4 oder 5 ohne signifikante Änderung der FDG-Aufnahme im Vergleich zum Ausgangsbefund</i>	Mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt: Eine individuelle Läsion/Knoten muss verändert sein mit: längster Transversal-durchmesser > 1,5cm und Zunahme von mind. 50% des Produktes aus transversal- und aufrechtem Durchmesser im Vergleich zum Nadir (0,5cm für Läsionen kleiner gleich 2cm, 1cm für Läsionen größer 2cm) Im Falle einer Splenomegalie, muss die Milzlänge mindestens um 50% im Vergleich zur vorherigen Vergrößerung zunehmen Bei keiner vorbekannten Splenomegalie Vergrößerung um mindestens 2 cm zum Ausgangswert <i>Score 4 oder 5 mit einem Anstieg der Aufnahmeintensität im Vergleich zum Ausgangsbefund oder neue FDG-avide Lokalisation vereinbar mit Lymphom im Vergleich zum Ausgangsbefund</i>
Nicht gemessene Läsionen	Abwesend <i>unzutreffend</i>	Abwesend; zurückgehen, aber ohne Vergrößerung <i>unzutreffend</i>	Keine Zunahme, die mit einem Progress vereinbar wäre <i>unzutreffend</i>	Neue oder klarer Progress einer existierenden nicht gemessenen Läsion <i>keine</i>

Neue Läsionen	Nicht vorhanden <i>keine</i>	Nicht vorhanden <i>keine</i>	Keine vorhanden <i>keine</i>	Erneutes Wachsen einer vorher aufgelösten Läsion Neuer Knoten größer 1,5 cm in einer beliebigen Achse Neue extranodale Manifestation größer 1 cm in einer beliebigen Achse Neue extranodale Manifestation kleiner 1cm: muss eindeutig vorhanden sein und muss attribuierbar zum Lymphom sein <i>Neue FDG-avide Lokalisation eher vereinbar mit Lymphom als einer anderen Ätiologie</i>
Knochenmark	Morphologisch normal, Falls unbestimmt, Immunhisto-chemie negativ <i>Kein Hinweis auf FDG-avide Erkrankung im Knochenmark</i>	unzutreffend <i>Residuelle Aufnahme höher als die Aufnahme in normalem Knochenmark aber reduziert verglichen mit dem Ausgangsbefund</i>	Unzutreffend <i>Keine Änderung zum Ausgangsbefund</i>	Neue oder wiederkehrende Infiltration <i>Neue oder wiederkehrende FDG-avide Lokalisationen</i>
Organvergrößerung	Rückgang auf normal <i>unzutreffend</i>	Rückgang der Milzvergrößerung um mehr als 50 % in der Länge über der Norm <i>unzutreffend</i>	Keine Zunahme, die mit einem Progress vereinbar wäre <i>unzutreffend</i>	Neue oder wiederkehrende Splenomegalie

Tabelle 3: Kriterien zur PET-/CT-basierten Evaluation des Ansprechens nach Cheson et al. 2014 [5]

Übersetzt und verändert nach Cheson et al. 2014 [5]

Kursiv ist jeweils das Kriterium für die metabolische (PET-basierte) Remission dargestellt.

Legende: FDG: Fluordesoxyglucose, LTD: längster transversaler Durchmesser, mm: Millimeter, cm: Zentimeter, DS: Score zur Beurteilung der FDG Aufnahme, 1 keine Aufnahme über dem Hintergrund, 2 Aufnahme weniger oder Gleich dem Mediastinum, 3 Aufnahme größer als Mediastinum aber maximal der Leber entsprechend, 4 Aufnahme moderate größer als die Leber, 5 Aufnahme deutlich höher als die Leber oder neue Läsion, X neue Areale mit Aufnahme vermutlich ohne Beziehung zum Lymphom

2. Das Mantelzelllymphom

Das Mantelzelllymphom gehört histologisch zu den indolenten, reifzelligen B-Zell Lymphomen und zeichnet sich durch die Translokation t(11;14) mit der daraus folgenden Überexpression eines Regulators des Zellzyklus, des Cyclin D1 (CCND1) aus [9-11].

2.1. Pathologische und genetische Kennzeichen

Zentrozyten, die nodal oder diffus angeordnet sein können und der Mantelzone von Lymphfollikeln entspringen, kennzeichnen das histologische Bild des Mantelzelllymphoms [3]. Etwa 80-90% entsprechen histologisch den klassischen Mantelzelllymphomen. Hiervon zu unterscheiden sind die pleomorphen oder blastoiden Mantelzelllymphome, die von einem hohen Proliferationsindex (Ki-67) und blastischen Zellformationen geprägt sind. Während die pleomorphe Variante größere Zellen mit Ähnlichkeiten zum (DLBCL) aufweist, kennzeichnen Lymphoblasten mit schmalen Zytoplasmasaum und eine Überexpression von c-MYC die blastoide Variante [12]. Immunzytologisch finden sich insbesondere der B-Zellmarker *Cluster of Differentiation* (CD) 20, CD5 sowie der Nachweis einer Überexpression von Cyclin D1 (Cyclin D1 positiv) und SOX11 [3, 9, 10]. Im Falle einer Negativität für Cyclin D1 finden sich in der Regel SOX11 in Kombination mit Cyclin D2 oder 3 [13]. Cyclin D1 ist mittels Interaktion mit den Cyclin abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6) und der Regulation der Cyclin E Expression maßgeblich für das zügige Durchlaufen der G1- und den Übergang in die S-Phase des Zellzyklus verantwortlich und damit ein Treiber der Zellproliferation [11]. Zusätzlich inaktiviert Cyclin D1 das tumorsuppressiv wirkende Retinoblastomgen [13]. Assoziiert mit dieser Überexpression sind verschiedene Abberationen im Cyclin D1 Gen, insbesondere die Translokation t(11;14)(q13;q32) bestehend aus den Genen von Cyclin D1 und der Immunglobulinschwerkette [9].

Eine zentrale Rolle in der Tumorgenese vieler Krebserkrankungen spielen Veränderungen (Mutationen, Deletionen) im TP53-Gen, die auch bei ca. 10-20% der Mantelzelllymphome gefunden werden und prognostische Relevanz besitzen [14].

2.2. Epidemiologie

Das seltene Mantelzelllymphom macht mit einer Inzidenz von 0,45 pro 100.000 in Europa zwischen drei und zehn Prozent aller malignen Lymphome bei Erwachsenen aus und tritt vor allem im höheren Lebensalter auf [10, 13, 15].

2.3. Klinik

Das Mantelzelllymphom kann durch unterschiedliche Organbeteiligungen klinisch apparent werden. Häufig sind schmerzlose Lymphadenopathie, eine Splenomegalie und eine Knochenmarkinfiltration sowohl mit Verdrängungsmielopathie als auch leukämischem Charakter anzutreffen [10, 13].

Allerdings kann auch der pathologische Nachweis in diversen extranodalen Organen wie dem Gastrointestinaltrakt mit den spezifischen klinischen Symptomen zur Diagnose führen.

Darüberhinaus sind Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß möglich [10, 13].

Es finden sich typischerweise zwei Konstellationen, die Einfluss auf die Therapiestrategie haben. Häufiger liegt die klassische Form mit einer symptomatischen, nodalen oder extranodalen Manifestation vor (70-80%) [10, 13]. Die asymptomatische Knochenmarkinfiltration in Kombination mit einer Splenomegalie oder Lymphadenopathie zeichnet die Indolente Form (leukämisch, nodales/nicht nodales Mantelzelllymphom) aus [10, 13].

2.4. Prognostische Faktoren

Lange Zeit existierte für die eher seltene Entität unter den NHL kein spezifischer prognostischer Index, obwohl einige Einflussfaktoren für den Verlauf bereits bekannt waren.

Die Indices *International Prognostic Index* (IPI) oder *Follicular Lymphoma Prognostic Index* (FLIPI), die beim DLBCL oder follikulären Lymphom (FL) Anwendung fanden, waren nicht suffizient zur Prognoseabschätzung für das Mantelzelllymphom [16].

Hoster et al. konnten mehrere unabhängige Risikofaktoren für das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenen Ann Arbor Stadien identifizieren, die sowohl Alter und Allgemeinzustand als auch der Lymphommasse bei Erstdiagnose Rechnung tragen. Hieraus entwickelten Sie den *Mantle Cell Lymphoma international prognostic index* (MIPI), der Alter, *Eastern cooperative oncology group* (ECOG) Score (Beschreibung des Allgemeinzustandes), Laktatdehydrogenase (LDH) und Leukozytenzahl (WBC) enthält. Da die histopathologische Identifikation der Proliferationsrate mittels Ki-67 ebenfalls einen Einflussfaktor darstellte, konnte diese ebenfalls in den erweiterten MIPI (MIPI_b) eingeschlossen werden [16]. Die Bedeutung des MIPI wurde durch die Bestätigung und Erweiterung des Index anhand anderer Studienkollektive von Hoster et. al im Jahre 2016 mit dem MIPI-c unterstrichen, der Ki-67 nun fest implementiert [17].

Eskelund et al. beschrieben in einer Analyse zweier klinischer Studien zur Erstlinientherapie jüngerer Patienten mit Mantelzelllymphom in 16% der analysierbaren Proben TP53 Deletionen sowie in 11% Mutationen im TP53 Gen [14].

Dieser Mutationsnachweis konnte zwar mit dem klinischen Bild bekannter Hochrisikokonstellationen wie einem hohen MIPIc sowie blastoider Zellmorphologie verbunden werden, hatte jedoch in einer Multivariatanalyse einen unabhängigen Einfluss auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie der Rezidivinzidenz [14].

Die prognostische Bedeutung der histologischen Variante des blastoiden Mantelzelllymphoms ist von untergeordneter Bedeutung im Vergleich zu den im MIPI enthaltenen Parametern [12].

Weitere genotypische Veränderungen wie ein komplexer Karyotyp, die insbesondere in blastoiden Varianten beschriebenen MYC-Veränderungen und eine Beteiligung des Zentralnervensystems stellen ebenfalls negative prognostische Marker dar [13].

Nach Erstlinientherapie ist darüberhinaus der Zeitraum bis zum Progress der Erkrankung für den weiteren Verlauf von großer Bedeutung. Für das Mantelzelllymphom bediente man sich des Modells des POD24, dem Progress der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach Diagnose und Beginn der Erstlinientherapie und beschrieb die besondere Bedeutung dieses Zeitraums für den weiteren Krankheitsverlauf [18].

3. Therapie

Die Herausforderung bei der Erstdiagnose eines Mantelzelllymphoms ist die Differenzierung zwischen der indolenten und symptomatischen Form, die maßgeblichen Einfluss auf die Initiierung einer Therapie hat. Insbesondere muss ein Progress der Erkrankung frühzeitig identifiziert werden, um Komplikationen zu vermeiden [10].

Die prognostischen Parameter sind dafür nur begrenzt geeignet und müssen daher durch eine retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufs ergänzt werden. Progrediente oder symptomatische Patienten sollten primär eine Immunchemotherapie erhalten, deren Intensität sich am Allgemeinzustand sowie dem Alter der Patienten orientiert [10].

3.1. Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder höherem Alter

Die Intensität der Immunchemotherapie begrenzt die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Komorbiditäten und höherem Alter. Ein Standardregime für ihre Behandlung konnte bislang nicht implementiert werden, sodass unterschiedliche Kombinationstherapien bestehend aus dem CD20 Antikörper Rituximab mit Bendamustin, Vincristin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Doxorubicin Methotrexat, Cytarabin oder Prednison verwendet werden [10, 13].

Bei den unterschiedlichen Kombinationen sind das individuelle Risikoprofil des einzelnen Patienten und das Nebenwirkungsprofil der Substanzen zu berücksichtigen.

Nach Abschluss der Immunchemotherapie konnte in mehreren prospektiven wie retrospektiven Analysen der Vorteil einer Erhaltungstherapie mit Rituximab beschrieben werden [10, 13].

3.2. Watch and Wait

Eine kleinere Subgruppe der Patienten vor allem mit leukämischer Verlaufsform ist aufgrund der Biologie des Mantelzelllymphoms für eine Beobachtungsstrategie, das *watch and wait* geeignet. Bislang wird die Abwesenheit klinischer Symptome als maßgeblicher Parameter hierfür herangezogen. Dabei wird der Krankheitsverlauf engmaschig überwacht, um einen Krankheitsprogress frühzeitig zu erkennen und einer Therapie zuzuführen. Dies erfordert jedoch die ausführliche Aufklärung des Patienten auch über die Alternativen dieses Ansatzes [10].

Mehreren Untersuchungen bestätigten die Überlegenheit dieser Strategie gegenüber der sofortigen therapeutischen Intervention [10, 13, 19, 20].

3.3. Jüngere, fitte Patienten

Für Patienten <66 Jahre wurde ein Therapiealgorithmus aus unterschiedlichen Kombinationen von Immun- und Chemotherapien entwickelt.

Diese werden eingeteilt in die Induktions- (konventionelle Immunchemotherapie), Konsolidierungs- (Hochdosistherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation) und Erhaltungstherapie [10].

3.4. Konventionelle Immunchemotherapie

Bis in die 2000er Jahre wurde eine Kombinationstherapie nach dem CHOP- bzw. im Verlauf nach dem R-CHOP-Schema mit sechsfacher Wiederholung im Abstand von drei Wochen zur Behandlung des Mantelzelllymphoms durchgeführt. Dieses besteht aus dem Antikörper Rituximab, dem Alkylanz Cyclophosphamid (C), dem Anthracyclin Doxorubicin (H), dem Spindelgift Vincristin (O) und Prednison (P). Hiermit konnten zwar Ansprechraten von über 90% (R-CHOP) beschrieben werden, der Zeitraum vom Beginn der Therapie bis zur Therapieresistenz blieb jedoch bei im Median unter 2 Jahren [21].

Durch Lefrère et al. wurde erstmals die Hinzunahme des Pyrimidin-Antagonisten Cytarabin in hoher Dosis (HDAC) in Kombination mit Cisplatin (P) und Dexamethason für die Induktionstherapie untersucht (R-DHAP) [22, 23].

Während die Kombination aus den Substanzen des R-CHOP Schemas (R-HyperCVAD) mit Hochdosis-Methotrexat und -Cytarabin zwar ebenfalls gute Ansprechraten und lange behandlungsfreie Intervalle erreichen konnte, wurde dieses aufgrund der erhöhten Toxizität in Europa inzwischen verlassen [9].

Nachdem eine große, multizentrische, randomisierte Phase 3 Studie des European Mantle Cell Lymphoma Network die Überlegenheit von alternierend drei Zyklen R-CHOP und R-DHAP im Vergleich zu R-CHOP allein zeigen konnte, hat sich dieses Induktionsschema als Standard in den deutschen Leitlinien etabliert. [10, 24]

3.5. Hochdosistherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Die der Hochdosischemotherapie zugrundeliegende Idee ist die Maximierung der Wirkung von Chemotherapie zur Erzielung einer langanhaltenden Remission in chemotherapiesensitiven Erkrankungen. Da die Knochenmarktoxizität in der Regel die dosislimitierende Toxizität darstellt, wurde die Stammzellsammlung (Knochenmarkentnahme, Apherese) vor und Rückgabe nach Abschluss der Chemotherapie zur Reduktion der Komplikationsrate entwickelt. Philip et al. beschrieben erstmals 1995 den anhaltenden Effekt einer Hochdosischemotherapie mit folgender autologer Knochenmarktransplantation zur Behandlung von rezidivierten und refraktären Non-Hodgkin Lymphomen. [25] Im Verlauf wurde die autologe Knochenmarkentnahme durch die zytotoxische und stimulierte periphere Stammzellapherese ersetzt. [26]

Die Rolle dieser intensiven Behandlungsform beim Mantelzelllymphom wurde erstmals durch Dreyling et al. in einer prospektiven Studie beleuchtet, in der Patienten nach einer Induktionstherapie mit R-CHOP ähnlichen Schemata und einer zytotoxischen Stammzellmobilisierung mit einer Hochdosistherapie und autologer hämatopoetischer

Stammzelltransplantation (AutoHSCT) behandelt wurden. Es wurde ein signifikanter Effekt auf das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Erhaltungstherapie mit Interferon alpha beschrieben [27].

Für lange Zeit stellte diese Art der konsolidierenden Therapie den Standard in der Erstlinienbehandlung von Mantelzelllymphomen dar [10, 28].

3.5.1. Konventionelle Chemotherapie

Insbesondere durch die Behandlung aggressiver Lymphome wurde eine vorbereitende Chemotherapie (Konditionierungstherapie) vor autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit dem Alkylanz Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea, BCNU), dem Topoisomerase-II-Hemmer Etoposid sowie den Alkylantien Cytarabin und Melphalan, kurz BEAM, etabliert [28]. Die Nordic Lymphoma Group beschrieb mit dieser Konditionierung auch für Mantelzelllymphome gute Langzeitergebnisse sowie eine tolerable Toxizität. Geisler et al. beschrieben für Patienten, die zwischen 2000 und 2006 eine Vorbehandlung mit hochdosiertem Cytarabin und eine Hochdosistherapie mit BEAM oder BEAC (Ersatz von Melphalan durch Cyclophosphamid) erhielten, ein 10 Jahres Gesamtüberleben von 58% bei einer non-*Progress*-Mortalität von 7,5% nach einer medianen Beobachtungszeit von 6,5 Jahren [29].

Aufgrund der besseren Verfügbarkeit wurde das Carmustin im Verlauf häufig durch Thiotepa ersetzt. Sellner et al. konnten in einer großen, retrospektiven, europäischen Registerstudie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Effektivität oder Toxizität zwischen beiden Substanzen nachweisen [30]. Eine prospektive Äquivalenzprüfung ist aktuell allerdings ausstehend.

3.5.2. TBI-basierte Konditionierung

Die erste Studie zur AutoHSCT bei Mantelzelllymphomen nutzte die myeloablative Ganzkörperbestrahlung von 12Gy in Kombination mit Cyclophosphamid als Konditionierung, um ein verlängertes therapiefreies Intervall zu erreichen. [27] Die Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid zeigte im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie mit BEAM einen nicht signifikanten Trend zu einem besseren progressionsfreien Überleben mit ähnlichem Toxizitätsprofil (5-Jahres PFS 66% TBI vs. 52% BEAM). In beiden Gruppen wurden erhöhte Raten an Sekundärneoplasien identifiziert (TBI vs. BEAM 14 vs. 28%). [31]

3.6. Das Düsseldorf Protokoll

Bereits vor den Ergebnissen mehrerer klinischer Studien zu HDAC für die Induktionstherapie des Mantelzelllymphoms stellte in Düsseldorf die Kombination aus drei Zyklen CHOP +/-R gefolgt von zwei Zyklen HDAC und einer AutoHSCT die Standardbehandlung für jüngere Patienten mit der Erstdiagnose eines Mantelzelllymphoms dar. Hier wurde allerdings im Gegensatz zu Platin der Topoisomerase-II-Hemmer Mitoxantron eingesetzt (HAM +/- R).

Die zytotoxische Stammzellapherese erfolgt nach dem ersten Zyklus HAM.

Die kumulative Dosis des Cytarabin ist bei der aktuell standardmäßig verwendeten Dosis trotz der niedrigen Zahl an Zyklen kumulativ erhöht im Vergleich zu DHAP (16 vs. 12g/m²).

Mit den ersten Hinweisen auf einen positiven Effekt einer dreijährigen Rituximab-Erhaltungstherapie wurde auch diese in das Behandlungsprotokoll aufgenommen.

3.7. Erhaltungstherapie

Durch die Ergänzung der Induktions- und Konsolidierungstherapie durch eine anschließende Erhaltungstherapie mit Rituximab konnte sowohl das progressionsfreie (4 Jahres PFS 83% vs. 64%, $p<0,001$) als auch das Gesamtüberleben (4-Jahres OS 89% vs. 80% $p=0,04$) gegenüber einer reinen Nachsorge verlängert werden. Dabei wird der CD20 gerichtete Antikörper Rituximab alle zwei Monate für insgesamt drei Jahre appliziert [32].

3.8. Rezidiv/Progress

Progress unter Primärtherapie und das frühe Rezidiv eines Mantelzelllymphoms stellen eine besondere Herausforderung dar.

In mehreren retrospektiven Analysen konnte das signifikant schlechtere Überleben von Patienten gezeigt werden, die innerhalb der ersten 24 Monate nach Diagnose/Beginn der Erstlinientherapie ein Rezidiv erlitten (POD24) [18, 33]. Eskelund et al. beschrieben ein signifikant kürzeres OS nach erstem Progress für Patienten mit POD24 (6,6 vs. 46 Monate, $HR=3,2$, $p<0,001$). Auch das PFS vom Beginn der Zweitlinientherapie an bestätigt diese Größe als Risikofaktor (medianes PFS 2,3 vs. 15 Monate, $HR=3,7$, $p<0,001$) [18].

Dies macht andere Therapieansätze notwendig und insbesondere eine Konsolidierungstherapie, deren Wirkung über eine konventionelle Immunchemotherapie hinausgeht.

Spätere Rezidive können von einer erneuten konventionellen Chemotherapie profitieren [10].

3.9. Allogene Blutstammzelltransplantation

Bei der allogenen Blutstammzelltransplantation (AlloHSCT) erhalten die Patienten nach einer hochdosierten Chemo-/ Strahlentherapie Blutstammzellen eines/einer verwandten oder unverwandten Spenders/ Spenderin (*Graft*) (vgl. [34] S. 3,11).

Eine langfristige Remission der Grunderkrankung soll nicht nur durch eine intensive zytostatische Behandlung erzielt werden, sondern insbesondere durch einen inhibitorischen/zytotoxischen Effekt der transplantierten Immunzellen auf die verbliebenen Lymphomzellen (GvL, *Graft-versus-Lymphoma-Effect*) [35].

Die Spenderauswahl erfolgt dabei anhand von Oberflächenmerkmalen der Spender- und Empfängerzellen, der humanen Leukozyten Antigene (HLA), von denen fünf Genloci und damit insgesamt zehn Allele verglichen werden. Eine hohe Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen sowie die erstgradige Verwandtschaft zwischen Spender und Empfänger können die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer unerwünschten immunologischen Überreaktion mit Abstoßung insbesondere von gesundem Empfängergewebe, eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (*Graft-versus-Host-Reaction*), verringern (vgl. [34] S. 65, 323-324).

Darüberhinaus soll die auf der *Graft-versus-Host-Reaction* basierende klinische Manifestation, die *Graft-versus-Host-Disease* (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung, GvHD) durch eine

immunsuppressive Therapie insbesondere in der Frühphase nach der Transplantation verhindert werden. Diese induziert eine Toleranz des Transplantat-Immunsystems gegenüber dem Empfänger und kann im Verlauf vollständig ausgeschlichen werden (vgl. [34] S. 326-327).

In einer größeren retrospektiven Analyse zur AlloHSCT bei Patienten mit Mantelzelllymphomen beschrieben Robinson et al. eine Progressrate von 40% nach 5 Jahren sowie ein 5-Jahres OS von 40% nach Transplantation [36]. Die AlloHSCT wird bei Mantelzelllymphomen in der Regel erst ab dem ersten Rezidiv eingesetzt und stellt hierbei eine Maßnahme zur langfristigen Remissionserhaltung nach vorangegangener Lymphom spezifischer Therapie dar [10, 13].

Es scheint hierbei nicht die Zahl der Vortherapien von prognostischer Bedeutung zu sein, allerdings das Erreichen einer Remission vor Konditionierungsbeginn [36].

Dabei werden insbesondere Patienten berücksichtigt, die bereits eine AutoHSCT erhalten haben, bei denen eine TP53 Mutation nachgewiesen werden konnte und solche, die früh nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden [10, 13, 37]. Der Anteil nicht progressbedingter Todesfälle (*Non-Relapse-Mortality*, NRM) ist bei dieser Therapieoption ein relevanter Aspekt, so liegt diese in einer retrospektiven Analyse nach einem Jahr bei 24% [36].

3.10. Neue Therapieoptionen

Zwei Probleme in der Behandlung von Mantelzelllymphomen machen die Entwicklung und Einführung alternativer Strategien notwendig. Zum einen konnten die bisherigen Therapieregime trotz teils langanhaltender Remissionen kein kuratives Potential nachweisen. Ein beträchtlicher Teil der Patienten benötigt daher im Verlauf eine erneute Therapie, der angesichts des fortgeschrittenen Alters bereits bei Erstdiagnose Limitierungen der Intensität zukünftiger Maßnahmen innewohnen [13].

Zum anderen ist zu vermuten, dass ein chemotherapiebasierter Ansatz bei Patienten mit frühem Progress der Erkrankung während oder nach der Erstlinientherapie keine adäquate Option zur längerfristigen Remissionserhaltung darstellt.

3.10.1. Bruton-Tyrosin-Kinase Inhibitoren

Diverse proonkogene Prozesse in B-Zellen werden durch Proteinkinasen beeinflusst [38].

Die Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK) befindet sich im Signalweg des B-Zell-Rezeptors, dessen Aktivierung für Überleben und Proliferation lymphatischer Zellen von übergeordneter Bedeutung ist. In Mantelzelllymphomen hält die BTK die lymphatischen Zellen im Gewebe und verhindert einen Austritt in das periphere Blut [38].

Mehrere Substanzen zur Inhibition der BTK wurden bereits erfolgreich bei rezidierten/refraktären Mantelzelllymphomen eingesetzt [39, 40].

Der irreversible, kovalente BTK-Inhibitor Ibrutinib konnte dabei als tägliche orale Therapie eine hohe Ansprech- (68%) bzw. PR/CR-Rate (47/21%) sowie ein medianes Anhalten der Remission von 17,5 Monaten erzielen. Unter den Nebenwirkungen waren insbesondere Diarrhoen (50%) und Müdigkeit (41%) sowie Erbrechen (31%) sowie periphere Ödeme (28%) und Atemnot (27%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen umfassten insbesondere Zytopenien (Neutropenie Grad 4 10%, Thrombopenie Grad 4 4%) [40]. Insbesondere deutet sich bei Patienten mit frühem Progress/Rezidiv nach Erstlinientherapie ein Vorteil gegenüber konventioneller Immunchemotherapie an [10, 38, 41].

Den Stellenwert dieser Substanz in der Erstlinientherapie ist aktuell Gegenstand klinischer Prüfungen wie der TRIANGLE Studie, die die Hinzunahme zur o.g. Induktionstherapie mit konsolidierender AutoHSCT sowie eine zweijährige Erhaltungstherapie untersucht [42].

Mit Acalabrutinib befindet sich aktuell eine weitere Substanz dieser Klasse in der klinischen Entwicklung und zeigte erste vielversprechende Ergebnisse [39].

3.10.2. Chimärer-Antigen-Rezeptor-T-Zellen

Ein neuer zielgerichteter Ansatz besteht in der Aktivierung des patienteneigenen Immunsystems unter Nutzung von Oberflächenmarkern der Lymphomzellen wie CD19, das als Pan-B-Zellmarker eine Struktur von besonderem Interesse darstellt [43]. Nach Apherese von autologen Lymphozyten erhalten diese z.B. mittels viralen Vektors einen CD19 gerichteten Rezeptor, dessen intrazelluläre Domäne die Zytokinproduktion stimuliert (chimärer Antigen Rezeptor – CAR). Dadurch werden zytotoxische Mechanismen aktiviert und Lymphomzellen vom körpereigenen Immunsystem abgebaut [44].

Hierauf basiert die Substanz KTE-X19, die nach den Ergebnissen einer Multicenter Phase 2 Studie hohe Ansprechraten (93%) und anhaltende Remissionen (PFS nach 12 Monaten 61%) bei rezidierten und refraktären Mantelzelllymphomen auch nach Behandlung mit Ibrutinib erzielen kann [45, 46]. Insbesondere die vergleichsweise niedrige NRM von 3% nach einer medianen Beobachtungszeit von ca. 12 Monaten rückt diese Therapie im Vergleich mit der AlloHSCT vermehrt in den Vordergrund [45].

Eine vergleichende Analyse beider Therapieoptionen ist aktuell noch ausstehend.

Ziele der Arbeit

Diese Arbeit beinhaltet eine Subgruppenanalyse der retrospektiven Betrachtung der autologen und allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen, die Patienten mit malignen Lymphomen am Universitätsklinikum Düsseldorf erhalten haben.

Es werden hier die Patienten mit Mantelzelllymphomen betrachtet, die eine Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation erhalten haben.

Diese Auswertung betrachtet als primäre und sekundäre Endpunkte insbesondere das Gesamt- und ereignisfreie Überleben (OS, EFS) in den unterschiedlichen Therapiesituationen.

Dabei wird insbesondere die Frage nach der Zusammensetzung der Vortherapie der Patienten und ihr Einfluss auf die primären Endpunkte beleuchtet.

Des Weiteren soll die Übertragbarkeit von in neuen Studien beschriebenen, prognostischen Parametern wie POD24 im Düsseldorfer Patientenkollektiv untersucht werden.

Material und Methoden

4. Design

Bei NHLTx handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Betrachtung, die eine Datenerhebung aus der im Rahmen der medizinischen Versorgung erfassten digitalen und analogen Dokumentation beinhaltet und deren anschließende pseudonymisierte Analyse.

Patienten- und Erkrankungscharakteristika wurden für den Zeitpunkt der Erstdiagnose erfasst. Dazu zählen das Ausbreitungsstadium sowie mögliche vorherige Erkrankungen, die mit der Lymphomentstehung assoziiert sind.

Darüberhinaus wurden die Behandlungsschemata, der Apheresezeitpunkt sowie der Remissionsstatus vor und nach der AutoHSCT einbezogen.

Nach Eintritt eines Progresses vor und nach AutoHSCT wurden ebenfalls die Behandlungsschemata dokumentiert.

Todesursachen wurden hier im Hinblick auf einen Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Erkrankung, den therapeutischen Maßnahmen und auf Folgen eines Sekundärmalignoms analysiert.

Sofern Originalmaterial in der Auswertung zur Verfügung stand, wurden die aktuell gültige modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation und die IWG-Kriterien von 2007 zur Beurteilung des Ansprechens verwendet. Ohne Originalmaterial wurde die zum jeweiligen Zeitpunkt abgegebene Bewertung aus der verfügbaren medizinischen Dokumentation übernommen. Bei unvollständigem Staging oder Untersuchungsmethoden, die vom IWG-Standard abwichen, wurde jeweils der Remissionsstatus verwendet, der aus den vorhandenen Unterlagen/ Untersuchungsmethoden in Annäherung an den IWG-Standard zu ermitteln war. [8]

Für die Beurteilung der Knochenmarkinfiltration wurde für eine komplette Remissionen keine repetitive Durchführung von histologischen Knochenmarkuntersuchungen, sondern eine Immunzytologie/Biopsie als ausreichend bewertet.

Eine separate Untersuchung des Einsatzes von Rituximab wurde aufgrund des vorwiegend betrachteten Zeitraums ab dem Jahr 2000 nicht durchgeführt. Angegeben wird das jeweilige Regime immer mit Rituximab, auch wenn dieses im Einzelfall nicht verwendet wurde.

Es erfolgte eine Konsultation der Ethikkommission an der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die sowohl am 04.09.2019 sowie für das erste Amendment 03.02.2020 ein positives Votum unter der Studien-Nr.: 2019-638/-1 abgab.

4.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle volljährigen Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines malignen Lymphoms eine autologe oder allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Düsseldorf im Zeitraum von 1988 bis 2019 erhalten haben.

4.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden minderjährige Patientinnen und Patienten sowie Patienten, die aufgrund einer anderen Erkrankung eine autologe oder allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten hatten. Darüberhinaus wurden Patienten, deren letzter Kontakt weniger als 90 Tage nach der AutoHSCT dokumentiert wurde, aus der Analyse ausgeschlossen, sofern in diesem Zeitraum nicht der Tod eingetreten war.

Berücksichtigt wurden nur die jeweils erste autologe Transplantation, zweite autologe Transplantationen wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

5. Auswertungen

Es erfolgte ausgehend von der Transplantation sowie von der Erstdiagnose des malignen Lymphoms an eine statistische Analyse unterschiedlicher Endpunkte.

Die primären Endpunkte der retrospektiven Studie waren das ereignisfreie Überleben (EFS), als Ereignis definiert wurden Tod oder Progress, ausgehend vom Tag der AutoHSCT und das Gesamtüberleben (OS) ebenfalls vom Tag der AutoHSCT.

Es werden jeweils 95% Konfidenzintervalle angegeben (KI), Intervalle bei Analysen nach Kaplan Meier Methode jeweils vom ersten bis zum letzten eingetretenen Ereignis.

Insbesondere wurden die Zeitpunkte drei bzw. fünf Jahre nach der AutoHSCT für die Überlebensanalyse betrachtet, da diese bei Mantelzelllymphomen gängige Vergleichszeitpunkte zur Beurteilung des langfristigen Überlebens nach Beendigung der Behandlung darstellen.

Sekundärer Endpunkt ist das Überleben nach einem Rezidiv nach AutoHSCT.

Die Analyse erfolgte unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode, vergleichende Analysen wurden mittels log-rank Test überprüft.

Das Statistikanalyseprogramm IBM SPSS Statistics in der Version 29 wurde hierfür verwendet. Diese Arbeit ist fokussiert auf die Entität der Mantelzelllymphome und dem Vergleich der hier angewandten therapeutischen Regime.

5.1. Erstlinie vs. Salvage

Ein grundlegender Unterschied in den Therapiepfaden von Patienten mit malignen Lymphomen ist der Zeitpunkt, an dem die AutoHSCT durchgeführt wird.

Während bei den aggressiven B-Zell Lymphomen die AutoHSCT ab dem ersten Rezidiv seinen Stellenwert besitzt, ist diese bei den Mantelzelllymphomen in Deutschland inzwischen stringenter Teil der Erstlinientherapie. [10, 47]

Einerseits gibt es in anderen Ländern auch alternative Therapieschemata für die Erstlinientherapie, die auf eine AutoHSCT als konsolidierende Maßnahme verzichten. [9]

Andererseits wurden insbesondere vor 2010 vermehrt Patienten erst im Rezidiv zur Evaluation einer AutoHSCT vorgestellt oder erhielten diese Behandlung in einer unter der medikamentösen Therapie nicht ansprechenden oder progredienten Erkrankung (*Salvage*).

Das Alter der beiden Gruppen wurde mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen, die Geschlechterverteilung und die Verteilung der Remissionen (CR/PR vs. andere) mittels exaktem Test nach Fisher.

Die Erstlinientherapie berücksichtigt in dieser Auswertung nur aktive therapeutische Eingriffe, nicht die engmaschige Beobachtung (*watch and wait*).

Daher wurde die Differenzierung dieser Gruppen in der Analyse der Daten und eine getrennte sowie vergleichende Darstellung vorgenommen.

Als *Progression of Disease* (POD) wurden das fehlende Ansprechen auf die Primärtherapie und ein Progress-/Rezidivereignis nach Beginn der ersten aktiven Therapielinie (nicht *watch and wait*) identifiziert.

Ergebnisse

6. Patienten

Die erste Patientin erhielt aufgrund eines Mantelzelllymphoms eine AutoHSCT am Universitätsklinikum Düsseldorf im August 1994.

Insgesamt wurden 47 Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien bis 2019 mit einer AutoHSCT behandelt und in diese Subgruppenanalyse einbezogen.

Die abschließende Analyse erfolgte anhand der medizinischen Datenerhebung am Universitätsklinikum Düsseldorf bis zum 31.12.2019.

Zum Zeitpunkt der Transplantation betrug das mediane Alter 57 Jahre, der jüngste Patient wurde mit 34, der Älteste mit 75 Jahren behandelt.

Primär wurden zwei Gruppen gebildet, die vergleichend und getrennt voneinander analysiert wurden, die AutoHSCT als Teil der Erstlinientherapie und der *Salvage* Therapie.

Die AutoHSCT in der Erstlinientherapie erhielten insgesamt 35 Patienten, im Rezidiv oder Progress 12 Patienten.

Die mediane Nachbeobachtungszeit von der AutoHSCT ausgehend betrug vier Jahre und erstreckte sich von 1,5 bis 181 Monaten.

Verstorben sind nach AutoHSCT 16 Patienten, der erste Todesfall trat nach 1,5, der letzte nach 140 Monaten ein.

6.1. Patientencharakteristika

Es wurden Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie zum Zeitpunkt der Transplantation erfasst und zwischen den gebildeten Gruppen verglichen (s. Tabelle 4).

In beiden Gruppen wurden mehr Männer als Frauen behandelt, in der Erstlinien-Gruppe 80% (28), in der *Salvage*-Gruppe 83% (10).

Bei allen Patienten lag bis auf eine Ausnahme (Stadium II) ein fortgeschrittenes AnnArbor Stadium (III-IV) bei Erstdiagnose vor (s. Tabelle 4).

In der *Salvage*-Gruppe fanden 75% (9) der AutoHSCT bis Ende 2010 statt, während in der Erstlinien-Gruppe 43% (15) in diesem Zeitraum behandelt wurden (s. Tabelle 5).

Tabelle 4: Patientencharakteristika vor Transplantation

Kriterium	Median (Min./Max.) Anteil in % (Anzahl)
Alter bei Transplantation (in Jahren)	57 (34/75)
Geschlecht	männlich 81% (38) weiblich 19% (9)
Stadium bei Erstdiagnose	I-II 2% (1) III-IV 98% (46)
Zeitpunkt Erstdiagnose	1991-1995 2% (1) 1996-2000 11% (5) 2001-2005 23% (11) 2006-2010 26% (12) 2011-2015 23% (11) 2016-2019 15% (7)
POD24 positiv (% der Salvage Gruppe)	58% (7)
POD12 positiv (% der Salvage Gruppe)	42% (5)
POD6 positiv (% der Salvage Gruppe)	8% (1)

Tabelle 4: Patientencharakteristika vor Transplantation

Min.: Minimum

Max.: Maximum

POD24: Progression der Erkrankung oder fehlendes Ansprechen auf die Primärtherapie innerhalb von 24 Monaten nach Erstdiagnose

POD12: Progression der Erkrankung oder fehlendes Ansprechen auf die Primärtherapie innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose

POD6: Progression der Erkrankung oder fehlendes Ansprechen auf die Primärtherapie innerhalb von 6 Monaten nach Erstdiagnose

Tabelle 5: Patientencharakteristika Erstlinien- vs. Salvage-Gruppe

Kriterium	Erstlinie	Salvage
Med. Alter bei Transplantation (Min./Max.)	54 (34/68)	63 (44/75)
	p = 0,018	
Geschlecht in % (Anzahl)	Männlich 80% (28) Weiblich 20% (7)	Männlich 83% (10) Weiblich 17% (2)
	p= 1,000	
Stadium	I-II 3% (1) III-IV 97% (34)	I-II 0% (0) III-IV 100% (12)
Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Transplantation (Min./Max.)	7 Mon. (Min. 5, Max. 41)	17 Mon. (Min. 9, Max. 81)
	p<0,001	
Konditionierungsregime	BEAM 77% (27) TEAM 14% (5) Andere 9% (3)	BEAM 58% (7) Treosulfan/Melphalan 25% (3) Andere 8% (1) Unbekannt 8% (1)
Transplantationen bis 2010	43% (15)	75% (9)
Transplantationen ab 2011	57% (20)	25% (3)
Vorbehandlung	CHOP/HDAC 86% (30) davon HAM 87% (26) DHAP 7% (2) Andere 7% (2) Anders als CHOP/HDAC 14% (5)	Häufigste Regime: CHOP 83% (10) HAM 50% (6) ICE 33% (4) DHAP 25% (3)
Ansprechen direkt vor Transplantation	CR/PR 83% (29) SD 14% (5) PD 0% (0) n.a. 3% (1)	CR/PR 67% (8) SD/PD 33%(4)
	p=0,251	

Tabelle 5: Patientencharakteristika Erstlinien- vs. *Salvage*-Gruppe

Die verwendeten Regime verstehen sich jeweils mit Rituximab (R).

Legende: BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; CR: Komplette Remission; DHAP: Hochdosiertes Cytarabin, Dexamethason, Cis- oder Carboplatin; HAM: Hochdosiertes Cytarabin, Mitoxantron; HDAC: Hochdosiertes Cytarabin; ICE: Iphosphamid, Carboplatin, Etoposid; Max.: Maximum; Med.: Median; Min.: Minimum; Mon.: Monat; n.d. nicht verfügbar; PD: Progrediente Erkrankung; PR: Partielle Remission; SD: Stabile Erkrankung; TEAM: Thiotepa, Etoposid, Cytarabin, Melphalan.

6.2. Vorthherapie

Es wurden alle unterschiedlichen Therapien erfasst, jedoch werden diese jeweils in Kombination mit Rituximab angegeben, auch wenn nicht detailliert erfasst wurde, ob eine Kombination hiermit im Einzelfall erfolgt ist.

6.2.1. Erstlinienbehandlung

Patienten in der Erstlinien-Gruppe erhielten zu 86 % (30) eine Vorbehandlung mit R-CHOP und R-HDAC, von diesen wurden 87% (26) mit R-HAM und 7% (2) mit R-DHAP sowie 7% (2) mit anderen R-HDAC Zyklen behandelt (s. Tabelle 5).

Bei einem Patienten wurden drei Zyklen R-CHOP und 1 Zyklus R-HAM um weitere 3 Zyklen R-Maxi-CHOP ergänzt anstatt eines zweiten Zyklus R-HAM, bei zwei weiteren Patienten wurde nur ein Zyklus R-HAM appliziert und ein Patient erhielt einen dritten Zyklus R-HAM ohne Mitoxantron.

Einem Patienten wurde nach R-CHOP und R-HAM im Rahmen der Erstlinientherapie Temsirolimus vor der AutoHSCT appliziert.

Insgesamt 14% (5 Patienten) wurden ohne bzw. unter Hinzunahme von niedriger dosiertem oder seltener appliziertem Cytarabin behandelt als dies in R-DHAP oder R-HAM vorgesehen ist, jedoch bildete bei 4 von 5 Patienten R-CHOP, teils ohne einzelne Bestandteile dieses Schemas die Grundlage der Behandlung. Lediglich ein Patient erhielt das aus dem follikulären Lymphom bekannte FCM-Schema bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron [48].

6.2.2. Salvage Therapie

Die Vorthherapie von Patienten, die nicht im Rahmen der Erstlinientherapie mit einer AutoHSCT behandelt wurden, zeigen ebenfalls einen Trend zur Kombination von R-CHOP und R-HAM im Behandlungsverlauf. 34% (4 Patienten) erhielten im Vorhinein eine solche Behandlung, 25% (3 Patienten) erhielten R-DHAP und ein weiterer Patient hoch dosiertes Cytarabin in einer anderen Kombination. Andere gängige Schemata waren die Kombination aus Iphosphamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) oder die Gabe von Bendamustin (s. Tabelle 5) [49].

Im Median erhielten diese Patienten zwei unterschiedliche Therapieregime vor der AutoHSCT (min. 2, max. 4).

6.2.3. Zeit zwischen Erstdiagnose und AutoHSCT

Im Median lagen acht Monate zwischen der Erstdiagnose und der AutoHSCT (min. 5, max. 81 Monate). Dieser Zeitraum betrug in der Erstlinien-Gruppe im Median 7 Monate (min. 5, max. 41 Monate), in der *Salvage*-Gruppe 17 Monate (min. 9, max. 81 Monate) (s. Tabelle 5).

Im Vergleich der Zeiträume mittels Log Rank Test zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,001$).

6.3. Konditionierungsregime

Das Konditionierungsregime bestand bei 83% (39 Patienten) aus der Kombination BEAM oder TEAM jeweils mit oder ohne Rituximab, bei einem Patienten wurden weder Carmustin noch Thiotepa, jedoch Etoposid, Cytarabin und Melphalan verwendet.

Zweimal wurde eine Ganzkörperbestrahlung verwendet (TBI) und dreimal Treosulfan mit Melphalan kombiniert.

Der Anteil von BEAM/TEAM+/- R ist in der Erstlinien-Gruppe mit 91% (32) höher als in der *Salvage*-Gruppe mit 58% (7) (s. Tabelle 5).

6.4. Rezidiv/Progress vor autologer Transplantation

Entsprechend der vorgenommenen Einteilung ist zu entnehmen, dass insgesamt 12 Patienten eine AutoHSCT nach vorangegangenem Progress oder Rezidiv sowie fehlendem Ansprechen auf die Vortherapie des Mantelzelllymphoms erhielten.

Im Median lagen 13 Monate zwischen der Erstdiagnose und dem ersten Progress/Rezidiv bzw. Versagen der Vortherapie nach Erstlinientherapie, der früheste Progress trat nach fünf, der späteste nach 77 Monaten auf.

Das Kriterium POD24 erfüllten damit insgesamt sieben dieser Patienten, fünf Patienten innerhalb von 12 Monaten, adaptiert an die Nomenklatur waren diese POD12 positiv (s. Tabelle 4).

6.5. Therapieansprechen

6.5.1. Vor autologer Transplantation

Insgesamt 83 % (29) der Patienten in der Erstlinien-Gruppe erreichten vor der AutoHSCT mindestens eine partielle Remission.

Bei fünf Patienten wurde ein Ansprechen dokumentiert, ohne dass dies die Kriterien einer partiellen oder kompletten Remission eindeutig erfüllt hätte, sodass diese als *Stable Disease* gewertet wurden (SD), bei einer Patientin lediglich ein klinisches Ansprechen unklaren Ausmaßes (s. Tabelle 5).

Von den Patienten der *Salvage*-Gruppe konnte bei insgesamt 67% (8) der Patienten eine mindestens partielle Remission erreicht werden, 33% (4) der Patienten hatten vor der AutoHSCT eine stabile oder progrediente Erkrankung (SD/PD) (s. Tabelle 5, Abbildung 1).

Die beiden Gruppen (Erstlinie/*Salvage*) unterschieden sich gemäß exaktem Test nach Fisher nicht signifikant hinsichtlich der Verteilung der Remissionskategorien (CR/PR vers. SD/PD/n.a.), $p=0,251$ (s. Tabelle 5).

6.5.2. Nach autologer Transplantation

Nach Abschluss der AutoHSCT wurde bei 94% (44/47) der Patienten mindestens eine partielle Remission des Mantelzelllymphoms erreicht, in der Erstlinien-Gruppe waren dies 97% (34) der Patienten, in der *Salvage*-Gruppe 83% (10) (s. Abbildung 2).

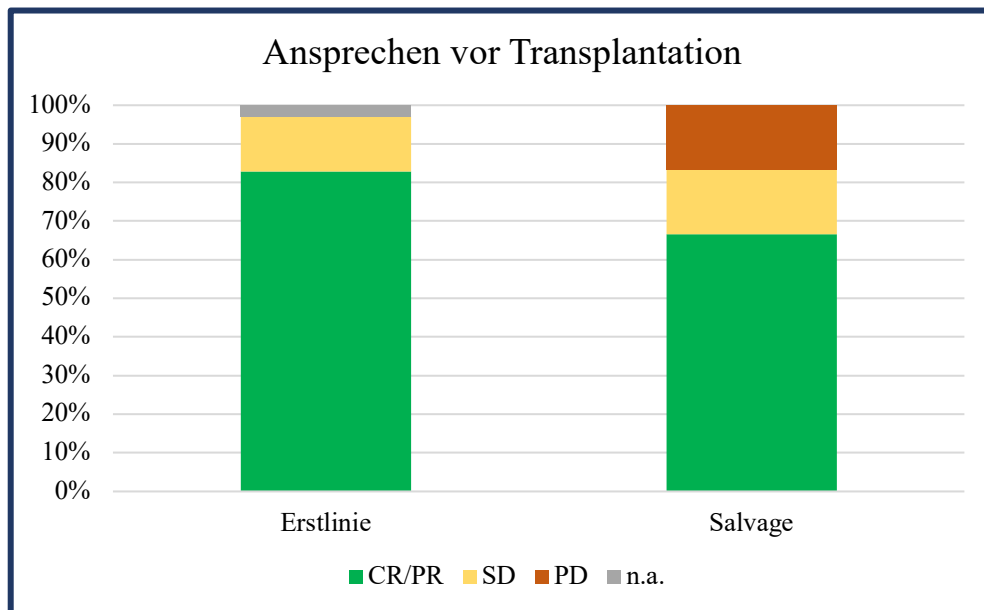


Abbildung 1: Ansprechen vor Transplantation
 Legende: CR: Komplette Remission, PR: Partielle Remission, SD: Stabile Erkrankung, PD: Progrediente Erkrankung, n.a.: nicht verfügbar

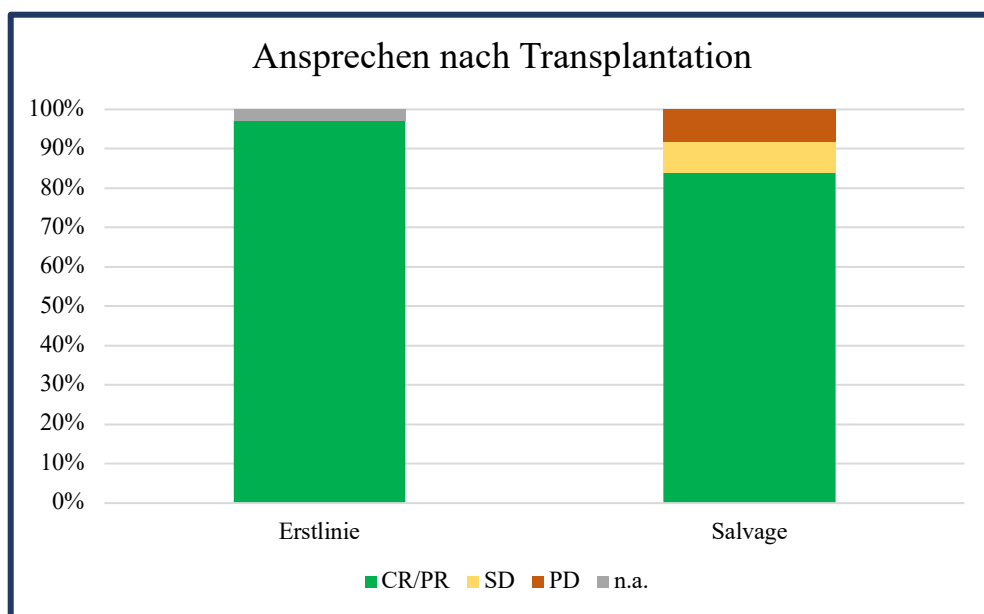


Abbildung 2: Ansprechen nach Transplantation
 Legende: CR: Komplette Remission, PR: Partielle Remission, SD: Stabile Erkrankung, PD: Progrediente Erkrankung, n.a.: nicht verfügbar

6.6. Frühe Mortalität

In den ersten 100 Tagen nach AutoHSCT verstarben insgesamt 2% (1) der Patienten, innerhalb des ersten Jahres 13% (6) (s. Tabelle 6)

Bei 83% (5) der Patienten, die innerhalb des ersten Jahres verstarben, war der Progress der Grunderkrankung die Todesursache, ein unklarer Todesfall trat auf. Todesfälle durch therapieassoziierte Mortalität traten nicht auf.

Zwei Patienten aus der Erstlinien-Gruppe waren betroffen (6%), vier Patienten aus der *Salvage*-Gruppe (33%).

Keiner der beiden Patienten, die eine TBI-haltige Konditionierung erhielten, verstarb innerhalb des ersten Jahres, vier Patienten hatten BEAM/TEAM+/-R, zwei Patienten Treosulfan/Melphalan erhalten.

6.7. Erhaltungstherapie

Ob eine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt wurde, ist bei 89% (42/47) der Patienten bekannt, bei insgesamt 47% (22) wurde im Nachgang der AutoHSCT dieser Behandlung durchgeführt.

Der Anteil in der Erstlinien-Gruppe war hierbei höher mit 54% (19 von 35) als in der *Salvage*-Gruppe mit 25% (3 von 12). Davon entfielen in der Erstlinien-Gruppe 37% (7) auf Patienten mit einer AutoHSCT vor 2014 und 63% (12) auf den Transplantationszeitraum danach. Von den Patienten ohne Erhaltungstherapie fielen 92% (11) auf den Zeitraum bis einschließlich 2013. Ein Patient erhielt in der Erstliniengruppe 2019 keine Erhaltungstherapie, da der Tod bereits vor Tag 100 eintrat (s. Tabelle 6)

6.8. Rezidiv/Progress nach autologer Transplantation

Insgesamt erlitten 23 Patienten (49%) ein Rezidiv oder einen Progress nach der AutoHSCT, im Median lagen 55 Monate zwischen Transplantation und dem Progress, beim ersten Patienten trat dieser nach 2 Monaten ein, der letzte wurde nach 89 Monaten dokumentiert.

In der Erstlinien-Gruppe kam es bei 37% der Patienten (13) zu einem Progress. In der *Salvage*-Gruppe trat im Verlauf bei 83% der Patienten (10) ein Progress ein (s. Tabelle 6).

In der Erstlinien-Gruppe lag der mediane Zeitraum zwischen Transplantation und Progress bei 88 Monaten (95% KI 29-146 Mon., 2-88 Mon.), in der *Salvage*-Gruppe bei 7 Monaten (95% KI 2-11 Mon., 2-89 Mon.). Zum letzten *Follow-up* lebten 43% (10) der Patienten, die einen Progress nach AutoHSCT erlitten hatten.

Die Behandlung nach einem Progress variierte zwischen konventioneller Immunchemotherapie, immunmodulatorischer Behandlung, neuen zielgerichteten Substanzen und der allogenen Blutstammzelltransplantation (s. Tabelle 6)

Bei 8 Patienten ist eine Behandlung mit Bendamustin +/- Rituximab +/- Mitoxantron dokumentiert.

Insgesamt drei Patienten erhielten eine immunmodulatorische Therapie mit Thalidomid oder Lenalidomid.

Der Proteasominhibitor Bortezomib wurde bei drei Patienten, die Immunsuppressiva Temsirolimus und Everolimus ebenfalls bei drei Patienten eingesetzt.

Der Bruton-Tyrosin-Kinase Inhibitor Ibrutinib kam insgesamt viermal, der BCL2-Inhibitor Venetoclax einmal zum Einsatz.

Darüberhinaus wurden in Einzelfällen u.a. Y-90-Ibritumomab-tiuxetan, Ofatumumab, eine Bestrahlung, HDAC oder Gemcitabine eingesetzt.

Zwei Patienten erhielten eine zweite Hochdosischemotherapie mit erneuter autologer Transplantation.

Tabelle 6: Ergebnisse nach AutoHSCT

Kriterium	Erstlinie	Salvage
Erstes Ansprechen nach Transplantation	CR/PR 97% (34) n.a. 3% (1)	CR/PR 83%(10) SD 8% (1) PD 8% (1)
Mortalität 100 Tage	3% (1)	0% (0)
Mortalität Jahr 1	6% (2)	33% (4)
Progress/Rezidiv	37% (13)	83% (10)
Rituximab Erhaltungstherapie	Ja 54% (19) Nein 34% (12) Unbekannt 11% (4)	Ja 25% (3) Nein 67% (8) Unbekannt 8% (1)
Therapien nach Progress (Auswahl)	Allogene Transplantation (6) Autologe Transplantation (2) Konventionelle Immun- /chemotherapie (8) Bortezomib (2) Ibrutinib (4) Immunsuppressiva (0) Immunmodulatoren (0) Radiatio (2)	Allogene Transplantation (2) Autologe Transplantation (0) Konventionelle Immun- /chemotherapie (8) Bortezomib (1) Ibrutinib (0) Immunmodulatoren (3) Immunsuppressiva (3) Radiatio (4)

Tabelle 6: Ergebnisse nach AutoHSCT

Legende: AutoHSCT: Hochdosischemotherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, CR: Komplette Remission, n.a.: nicht verfügbar, PD: Progrediente Erkrankung, PR: Partielle Remission, SD: Stabile Erkrankung.

6.9. Allogene Blutstammzelltransplantation

Die allogene Blutstammzelltransplantation wurde nach AutoHSCT insgesamt bei acht Patienten eingesetzt, bei sechs Patienten nach einer Transplantation in der Erstlinientherapie.

Im Median kam es bei diesen Patienten 25 Monate (95% KI 0-49 Mon., 2-67) nach der AutoHSCT zu einem Progress. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt im Median 55,5 Jahre alt (41-68 Jahre) und hatten zu 75% vor der AutoHSCT eine Remission (CR/PR) erreicht. 20% der Patienten erhielten vor der AutoHSCT eine TBI-haltige Konditionierung. Beim letzten *Follow-up* lebten 38% (3) der Patienten.

7. Overall Survival (OS)

Nach der AutoHSCT zeigte sich über alle Gruppen hinweg ein medianes OS von 132 Monaten (95% KI 75-189 Mon., 2-140 Mon.). Es lag nach drei Jahren bei 81% (95% KI 70-93%) sowie bei 78% (95% KI 66-91%) nach fünf Jahren (s. Abbildung 3).

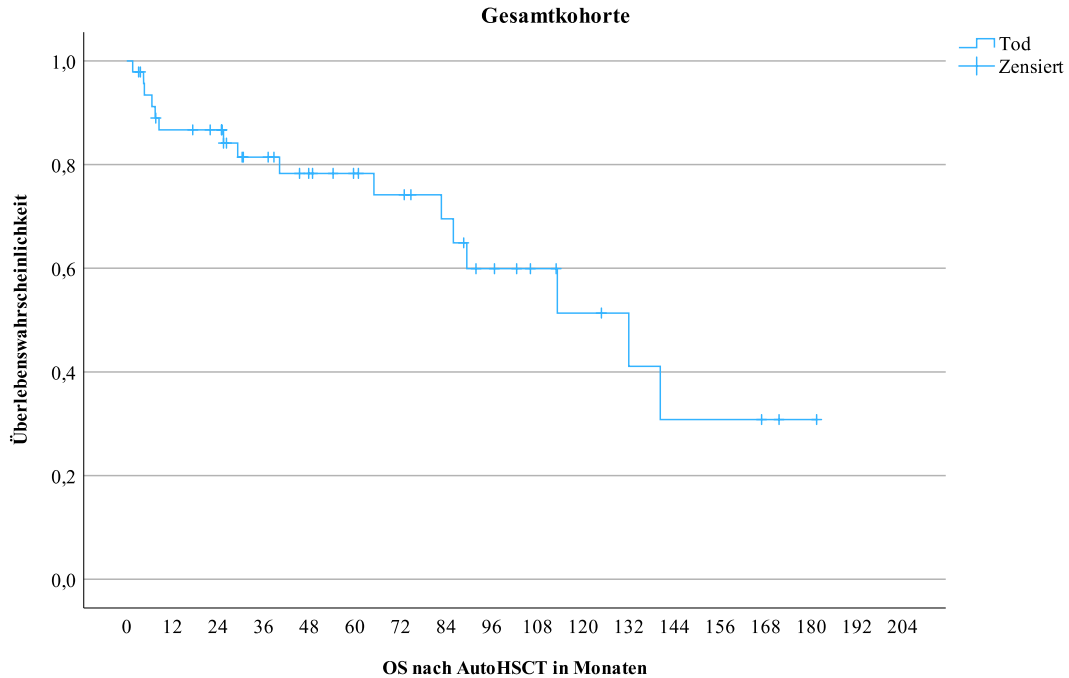


Abbildung 3: Gesamtkohorte
Gesamtüberleben aller Patienten
Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation,
OS: Gesamtüberleben

Das mediane OS der Patienten in der Erstlinien-Gruppe lag bei 132 Monaten (95% KI 103-161 Mon., 2-140 Mon.), in der *Salvage*-Gruppe bei 29 Monaten (95% KI 0-59 Mon., 4-86 Mon.) (s. Abbildung 4).

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,01$).

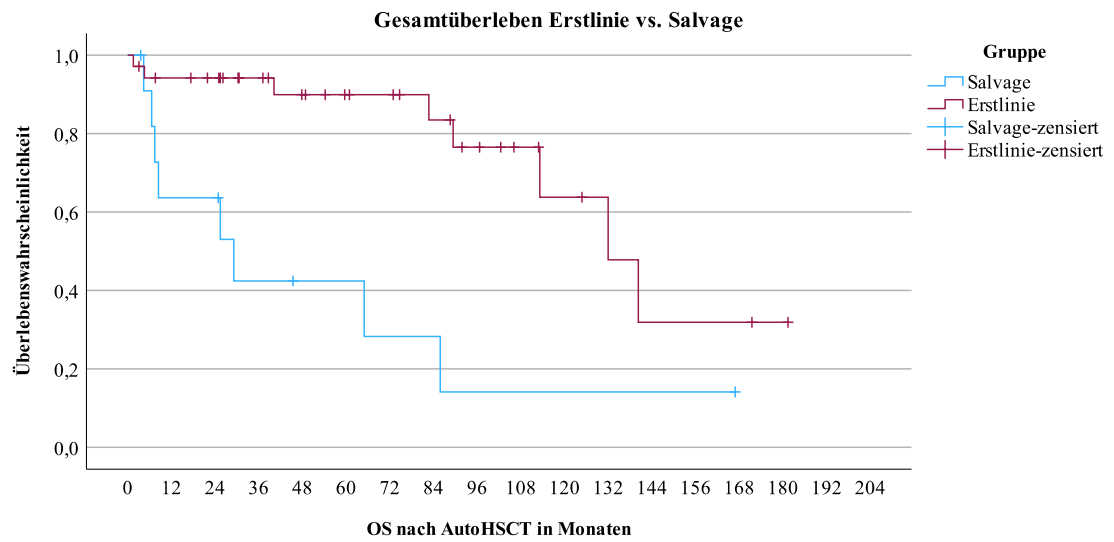


Abbildung 4: Gesamtüberleben Erstlinie vs. *Salvage*

Vergleich des Gesamtüberlebens nach AutoHSCT von Patienten in Erstlinie vs. *Salvage*

Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation,

OS: Gesamtüberleben

7.1. Erstlinientherapie

In der Erstlinien-Gruppe wurde das mediane OS der Patienten betrachtet, die eine Induktionstherapie bestehend aus einer Kombination von R-CHOP und R-HDAC erhalten haben, allerdings ohne Gabe von Platin. Dieses wurde bis zum letzten *Follow-up* nicht erreicht (s. Abbildung 5).

In der Beobachtung zeigte sich nach drei und fünf Jahren ein OS von 93% (95% KI 83-100%), nach 10 Jahren von 72% (95% KI 46-98).

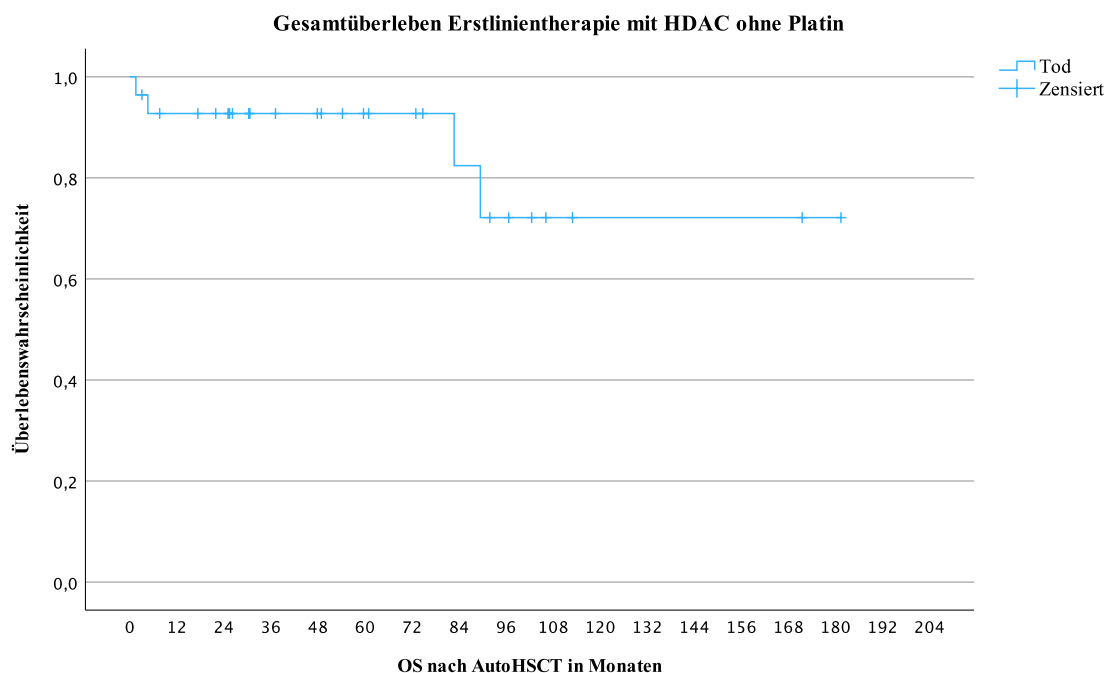


Abbildung 5: Gesamtüberleben Erstlinientherapie mit HDAC ohne Platin
Gesamtüberleben nach HDAC ohne Platin und folgender AutoHSCT in Erstlinie
Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, HDAC: Hochdosiertes Cytarabin, OS: Gesamtüberleben

7.2. Salvagetherapie

In der *Salvage*-Gruppe wird gruppiert nach dem Zeitraum zwischen Diagnose und erstem Progress/Rezidiv bzw. Versagen der Erstlinientherapie.

Dies wird allgemein als *Progression of disease* (POD) mit der jeweiligen Zahl an Monaten bezeichnet (12 Monate, 24 Monate).

Tritt dieses Ereignis innerhalb des Zeitraums ein, so bezeichnet man dies als POD positiv.

7.2.1. POD24

Patienten mit positivem POD24 zeigten ein medianes OS von 8 Monaten (95% KI 6-11 Mon., 4-29 Mon.) nach AutoHSCT, Patienten ohne POD24 von 86 Monaten (95% KI 52-119 Mon., 65-86 Mon.) mit einem signifikanten Unterschied beider Gruppen ($p=0,02$) (s. Abbildung 6).

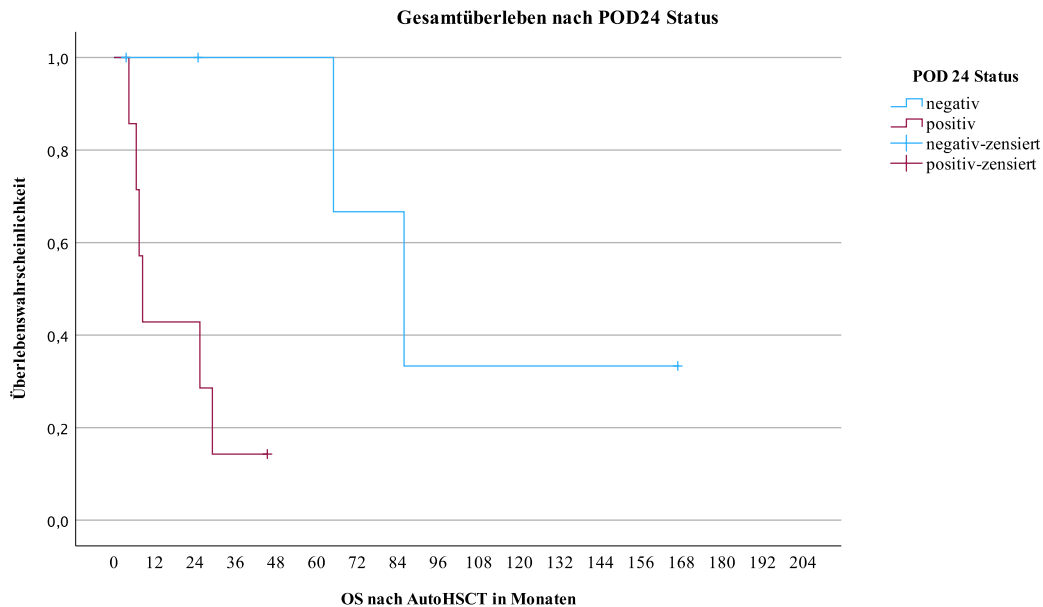


Abbildung 6: Gesamtüberleben nach POD24 Status

Gesamtüberleben nach *Salvage* AutoHSCT abhängig vom POD24 Status

Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, HDAC: Hochdosiertes Cytarabin, OS: Gesamtüberleben, POD24: Progression der Erkrankung oder fehlendes Ansprechen auf die Primärtherapie innerhalb von 24 Monaten nach Erstdiagnose

7.2.2. POD12

Patienten mit positivem POD12 zeigten ein medianes OS von 8 Monaten (95% KI 4-12 Mon., 4-29 Mon.) nach AutoHSCT, Patienten ohne POD12 von 65 Monaten (95% KI 0-148 Mon., 7-86 Mon.) mit einer Tendenz für ein längeres Überleben ohne POD12, allerdings nicht signifikant ($p=0,15$).

7.3. Erhaltung

Für Patienten, die nach AutoHSCT mit einer Erhaltungstherapie behandelt wurden, ergab sich ein medianes OS von 132 Monaten (95% KI 68-196 Mon., 25-132 Mon.) nach AutoHSCT, während dies ohne Erhaltungstherapie bei 113 Monaten lag (95% KI 13-214 Mon., 2-113 Mon.).

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied beider Gruppen ($p=0,223$).

7.4. Rezidiv/Progress nach Transplantation

Das mediane OS vom Zeitpunkt des ersten Rezidivs/Progresses nach AutoHSCT gerechnet, erreichte 49 Monate (95% KI 20-78 Mon., 2-85 Mon.).

In der Erstlinien-Gruppe wurde das mediane OS nach 54 Monaten erreicht (95% KI 36-72 Mon., 2-85 Mon.), in der *Salvage*-Gruppe nach 14 Monaten (95% KI 0-37 Mon., 3-49 Mon.), der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,066$) (s. Abbildung 7).

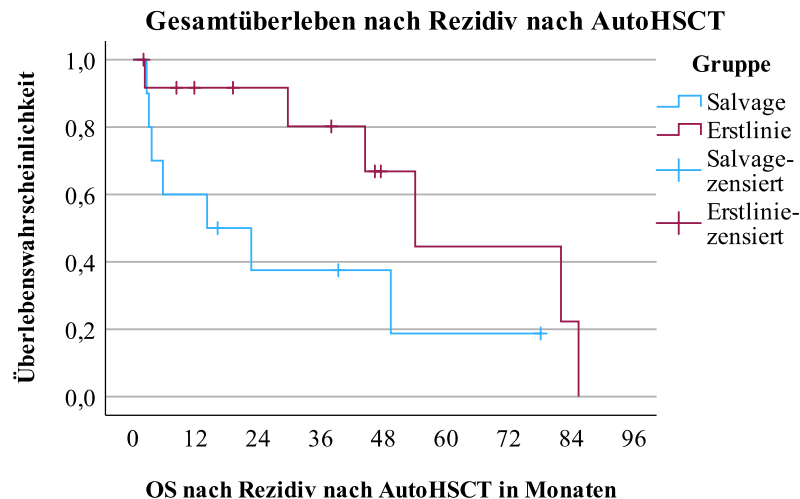


Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Rezidiv nach AutoHSCT
Gesamtüberleben ab dem ersten Rezidiv/Progress nach AutoHSCT abhängig von der Therapiesituation
Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, OS: Gesamtüberleben

7.5. Allogene Transplantation

Erfolgte nach der AutoHSCT eine AlloHSCT so lag das mediane OS vom Zeitpunkt der AutoHSCT an bei 113 Monaten (95% KI 34-192 Mon., 4-140 Mon.).

Das mediane OS vom Zeitpunkt des Rezidivs nach AutoHSCT betrug für Patienten, die im Folgenden eine AlloHSCT erhielten, 54 Monate (95% KI 0-108 Mon., 3-85 Mon.). Es lag bei 44 Monaten (95% (KI 8-81 Mon., 2-49 Mon.) wenn keine AlloHSCT erfolgt war, die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,17$) (s. Abbildung 8).

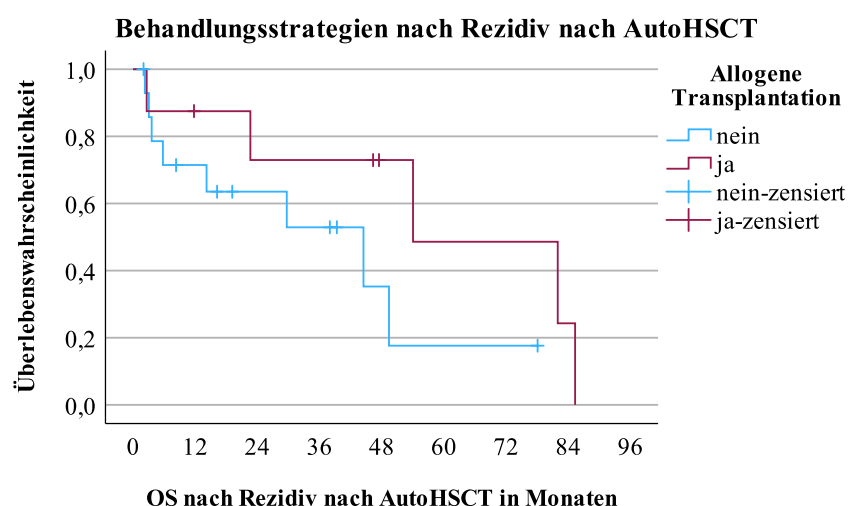


Abbildung 8: Behandlungsstrategien nach Rezidiv nach AutoHSCT
Vergleich des Gesamtüberlebens ab dem ersten Rezidiv nach AutoHSCT für Patienten mit und ohne allogene Transplantation im weiteren Verlauf
Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, OS: Gesamtüberleben

Wurde eine AlloHSCT in der Erstlinien-Gruppe durchgeführt, so lag das mediane OS nach AutoHSCT bei 113 Monaten (95% KI 78-149 Mon., 89-140 Mon.), in der *Salvage*-Gruppe bei 4 Monaten (95% KI n.a. , 4-29 Mon.) mit einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,01$).

8. Event-free Survival (EFS)

Das mediane EFS für alle untersuchten Patienten lag bei 53 Monaten (95% KI 35-71 Mon., 2-89 Mon.), nach drei Jahren lag dieses bei 63% (95% KI 48-78%) und nach fünf Jahren bei 44% (95% KI 28-60%).

Die Betrachtung der beiden Gruppen offenbarte ein medianes EFS von 67 Monaten (95% KI 23-110 Mon., 2-88 Mon.) für die Erstlinien-Gruppe sowie von 7 Monaten (95% KI 2-11 Mon., 2-89 Mon.) in der *Salvage*-Gruppe mit einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,001$) (s. Abbildung 9).

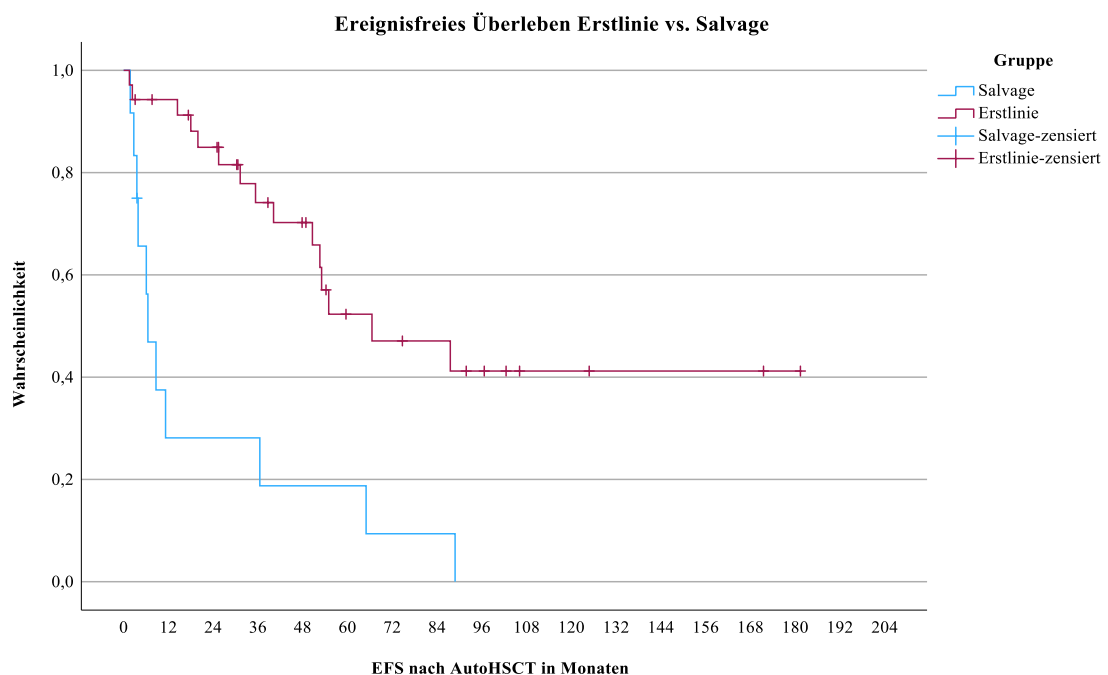


Abbildung 9: Ereignisfreies Überleben Erstlinie vs. *Salvage*

Vergleich des ereignisfreien Überlebens nach AutoHSCT von Patienten in Erstlinie vs. *Salvage*

Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, EFS: Ereignisfreies Überleben.

Für Patienten, die vor autologer Transplantation mindestens eine partielle Remission (PR, CR) erreichten, zeigte sich ein medianes EFS von 55 Monaten (95% KI 36-74 Mon., 2-89 Mon.), für Patienten mit PD/SD zum Zeitpunkt der Transplantation von 14 Monaten (95% KI 0-30 Mon., 2-18 Mon.). Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,02$) (s. Abbildung 10).

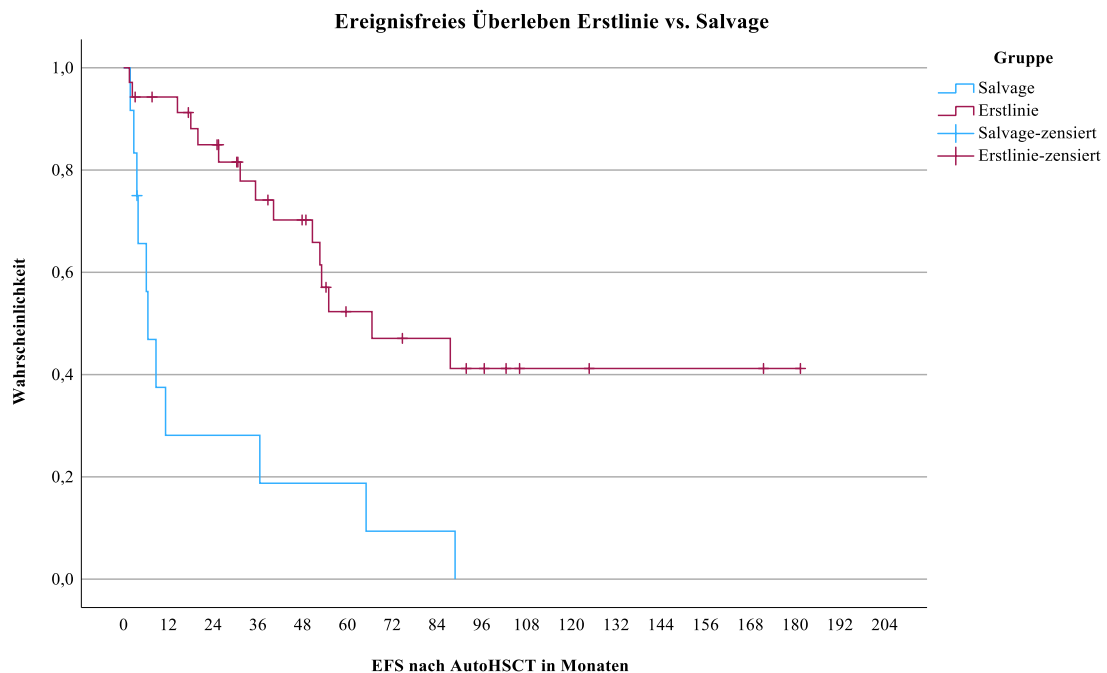


Abbildung 10: Ereignisfreies Überleben nach Remissionsstatus vor AutoHSCT

Ereignisfreies Überleben nach AutoHSCT abhängig vom Remissionsstatus vor AutoHSCT

Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, CR: Komplette Remission, EFS: Ereignisfreies Überleben, PD: Progrediente Erkrankung, PR: Partielle Remission, SD: Stabile Erkrankung

Im Vergleich des medianen EFS für Patienten, die eindeutig einer CR oder PR zugeordnet werden konnten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (CR: med. 55 Mon., 95% KI 17-93, 6-89, PR: med. 67 Mon., 95% KI 27-106 Mon., 2-88 Mon., $p=0,63$).

Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied für CR oder PR für Patienten in der Erstlinien-Gruppe (CR med. 55 Mon., 95% KI n.a., 20-55 Mon., PR: med. 88 Mon, 95% KI 50-125 Mon., 2-88 Mon., $p=0,892$)

Im ersten Jahr nach der AutoHSCT traten vier Ereignisse nach Erreichen einer PR und zwei Ereignisse nach Erreichen einer CR ein.

8.1. Erstlinientherapie

Für Patienten aus der First-Line Gruppe, die eine Kombination aus R-CHOP und R-HDAC ohne Hinzunahme von Platin erhielten, wurde das mediane EFS (2-67 Mon.) bis zum letzten *Follow-up* nicht erreicht, nach drei Jahren lag dieses bei 71% (95% KI 53-90%), nach fünf Jahren bei 59% (95% KI 38-81%) (s. Abbildung 11).

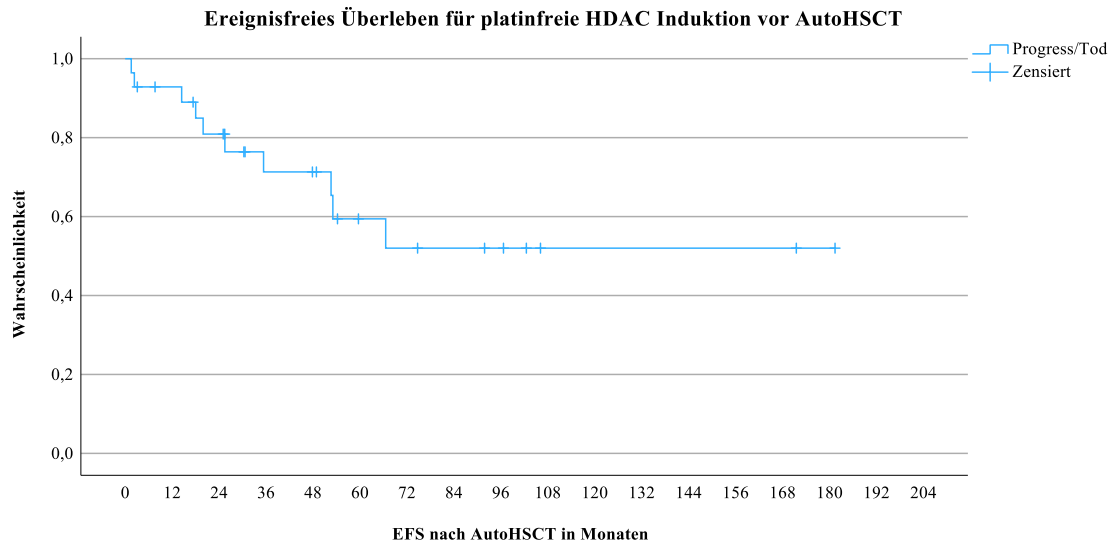


Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben für platinfreie HDAC Induktion vor AutoHSCT
 Ereignisfreies Überleben nach platinfreier HDAC-haltiger Induktion vor AutoHSCT in der Erstlinientherapie
 Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, EFS: Ereignisfreies Überleben, HDAC: Hochdosiertes Cytarabin

8.2. Salvagetherapie

Für die Beurteilung des EFS nach AutoHSCT als Salvagetherapie wurde auf die o.g. Einteilung bzgl. des Zeitpunkts des Progresses nach Erstdiagnose rückgegriffen.

8.2.1. POD24

Für Patienten mit POD24 lag das mediane EFS nach AutoHSCT bei 4 Monaten (95% KI 3-5 Mon., 2-11 Mon.), für Patienten ohne POD24 bei 37 Monaten (95% KI 0-92 Mon., 9-89 Mon.), es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit $p=0,006$ (s. Abbildung 12).

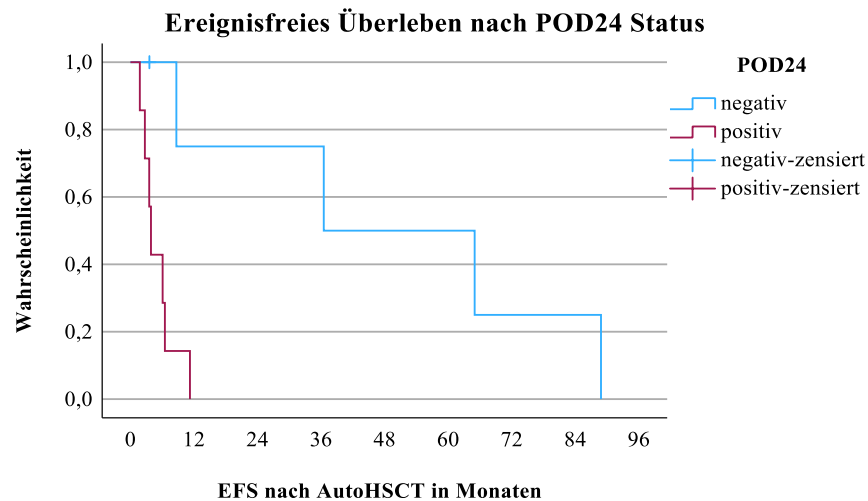


Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben nach POD24 Status

Ereignisfreies Überleben nach Salvage AutoHSCT abhängig vom POD24 Status

Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, EFS: Ereignisfreies Überleben, POD24: Progression der Erkrankung oder fehlendes Ansprechen auf die Primärtherapie innerhalb von 24 Monaten nach Erstdiagnose

8.2.2. POD12

Für Patienten mit POD12 lag das mediane EFS nach AutoHSCT bei 4 Monaten (95% KI 2-5 Mon., 2-7 Mon.), für Patienten ohne POD12 bei 11 Monaten (95% KI 0-45 Mon., 4-89 Mon.), es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit $p=0,004$.

8.3. Erhaltung

Mit einer Erhaltungstherapie lag das mediane EFS bei 89 Monaten (95% KI 45-132 Mon., 11-89 Mon.), ohne diese bei 18 Monaten (95% KI 0-55 Mon., 2-67 Mon.). Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit $p=0,015$ (s. Abbildung 13).

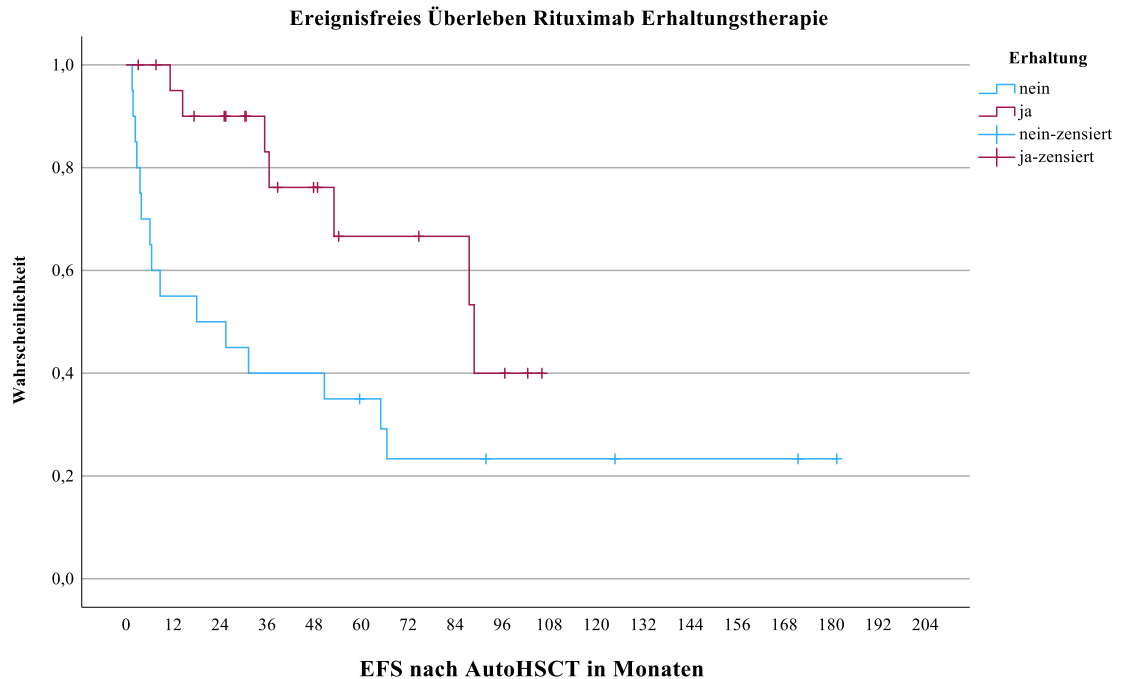


Abbildung 13: Ereignisfreies Überleben Rituximab Erhaltungstherapie
Ereignisfreies Überleben nach AutoHSCT abhängig von der Durchführung einer Rituximab Erhaltungstherapie
Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, EFS: Ereignisfreies Überleben.

Betrachtet man die Patienten in der Erstlinien-Gruppe, die mit einer Erhaltungstherapie behandelt wurden, so wurde das mediane EFS im Beobachtungszeitraum nicht erreicht (14-88 Mon.), ohne Erhaltungstherapie lag das mediane EFS bei 50 Monaten (95% KI 0-105 Mon., 2-113 Mon.). Hier ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit $p=0,16$ (s. Abbildung 14).

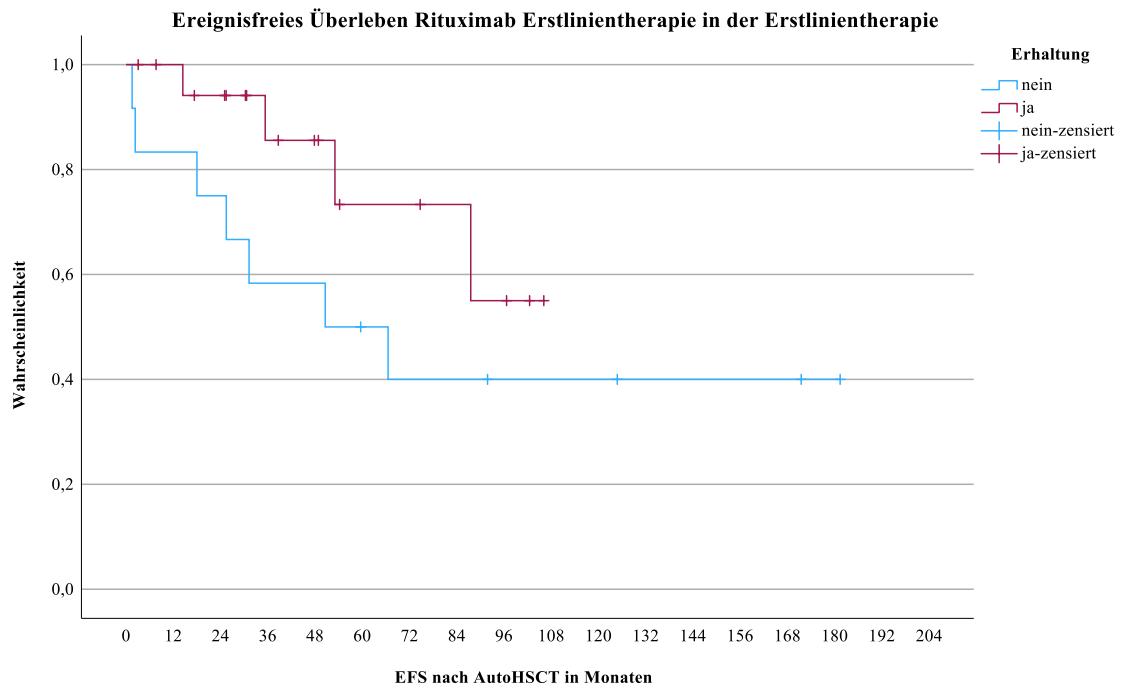


Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben Rituximab Erhaltung in der Erstlinientherapie
 Ereignisfreies Überleben nach AutoHSCT in der Erstlinientherapie abhängig von der Durchführung einer Rituximab Erhaltungstherapie
 Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation, EFS: Ereignisfreies Überleben.

8.4. Allogene Transplantation

Patienten, die in der Folge einer AutoHSCT eine allogene Transplantation erhielten, hatten ein medianes EFS nach AutoHSCT von 25 Monaten (95% KI 2-49 Mon., 2-67 Mon.).

Wurde eine allogene Transplantation in der Erstlinien-Gruppe durchgeführt, so lag das mediane EFS nach AutoHSCT bei 31 Monaten (95% KI 19-43 Mon., 14-67Mon.), in der *Salvage*-Gruppe bei 2 Monaten (95% KI n.a., 2-7 Mon.), mit einem signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,004$).

9. Todesursachen

Insgesamt 16 Patienten sind nach der AutoHSCT verstorben, der erste Patient verstarb nach 2 Monaten, der letzte nach 140 Monaten.

In der Erstlinien-Gruppe starben acht (23%), in der *Salvage*-Gruppe ebenfalls acht Patienten (67%) (s. Tabelle 7).

Der Progress des Mantelzelllymphoms stellte bei neun dieser Patienten (56%) die Todesursache dar, drei weitere Patienten verstarben aufgrund von Sekundärneoplasien (19%) und drei Patienten aufgrund von Infektionen (19%). Bei einem Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Todesursachen

Todesursache	Erstlinie	Salvage
Progress	2	7
Infektion	3	0
Sekundär malignom	2	1
unbekannt	1	0

Tabelle 7: Todesursachen

10. Therapieassoziierte Komplikationen

Bei drei Patienten traten in der Folge der allogenen Transplantation letale Infektionen insb. bei medikamentöser Immunsuppression auf, die kumulative *Non-Relapse-Mortality*, NRM (Nicht-Rezidiv-Mortalität) der allogenen Transplantation lag bei 38%.

Bei drei Patienten stellten nach AutoHSCT Sekundärneoplasien die Todesursache dar.

Die Rate der *Non-Relapse-Mortality* bezogen auf die AutoHSCT liegt daher über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 6%.

Diskussion

Die Rolle der Hochdosistherapie mit folgender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (AutoHSCT) ist trotz langjähriger Erfahrung bei unterschiedlichsten Neoplasien im Einzelnen nicht vollständig definiert. Dabei liegt der Fokus nicht nur auf dem Zeitpunkt der Transplantation, der bei unterschiedlichen B-Zell Neoplasien deutlich variiert. Es sind unterschiedliche Aspekte dieser Therapiemethode, der ihr vorausgehenden Vorbehandlung sowie der Auswahl der Patienten, die hierfür infrage kommen.

Philip et al. untersuchten 1995 die Rolle einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Knochenmarktransplantation für Patienten mit rezidiertem Non-Hodgkin Lymphom (NHL). Nach einer *Salvage*-Chemotherapie mit DHAP wurden Patienten, die mindestens eine partielle Remission erreicht hatten, entweder mit weiteren Zyklen dieses Schemas behandelt oder erhielten eine Konditionierungschemotherapie bestehend aus Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Cyclophosphamid mit anschließender AutoHSCT. In beiden Armen wurde jeweils im Einzelfall zusätzlich eine Radiotherapie in die Schemata eingebunden. Es wurde nach fünf Jahren eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) für den Transplantation-Arm mit 53% gegenüber der konventionellen Chemotherapie mit 32% berichtet ($p=0,038$) [25].

Eine signifikante Abweichung zu Gunsten des Transplantations-Armes wurde darüber hinaus auch für das Event-free-Survival (EFS) beschrieben ($p=0,001$) [25]. Hiermit wurde die Grundlage für die weitere Erprobung, Verfeinerung und Ausdehnung dieser Therapieform auf diverse Subentitäten der NHL gelegt.

Schon damals wurden wichtige Voraussetzungen für die erfolgreiche Durchführung und langanhaltende Wirkung definiert. Eine Transplantation erfolgte nur, sofern ein Ansprechen auf eine vorherige Chemotherapie erreicht werden konnte und damit eine maximale Reduktion der Lymphomlast zum Zeitpunkt der Konditionierung. Darüberhinaus definiert das Ansprechen die sog. Chemosensitivität [25].

Auch wurde mit dem DHAP-Schema HDAC in der Salvagetherapie verwendet, dessen Bedeutung für die Behandlung des MCL sich erst deutlich später herauskristallisierte [25].

Für das unbehandelte MCL wurde die Überlegenheit einer AutoHSCT gegenüber einer konventionellen Therapie hinsichtlich PFS und *time to treatment failure* (Zeit bis zum Therapieversagen) durch Dreyling et. al. 2005 in einer prospektiven randomisierten Studie beschrieben [27]. Weitere Studien analysierten die Auswirkungen unterschiedlicher Vorbehandlungen, Risikofaktoren bei Diagnosestellung und anschließender Maßnahmen wie einer Erhaltungstherapie [29, 32].

Die hier vorliegende Untersuchung versucht nun, die Übertragbarkeit der unterschiedlichen Konzepte in die reale Patientenversorgung und Besonderheiten des hiesigen Patientenkollektivs darzustellen.

Darüberhinaus wird eine abweichende Konzeption der Behandlung mit HDAC in Form von HAM auf deren Auswirkung auf das EFS und OS der Patienten untersucht und die Unterschiede verschiedener Transplantationsstrategien auch im zeitlichen Verlauf verglichen.

11. Hochdosistherapie als Erstlinientherapie

11.1. Das Düsseldorf Protokoll

Das Konzept der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mantelzelllymphoms umfasst in Düsseldorf heute die Kombination aus einer konventionellen Induktionschemotherapie zur Remissionsinduktion und der konsolidierenden Hochdosischemotherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Zur Remissionsinduktion wird dafür mit einer Therapie nach dem R-CHOP Schema begonnen, von dem die Patienten alle 21 Tage insgesamt drei Zyklen erhalten. Anschließend wird diese ergänzt durch zwei Zyklen des R-HAM Schemas, um den positiven Effekt einer hochdosierten Cytarabingabe in der Remissionsinduktion zu nutzen. Zwischen den Zyklen wird die hämatologische Toxizität dieses Schemas genutzt, um in der hämatologischen Regenerationsphase autologe Blutstammzellen durch eine periphere Apherese zu gewinnen. Wurden insgesamt zwei Zyklen appliziert, erfolgt eine Remissionskontrolle, die die Grundlage für die Entscheidung für oder gegen eine Hochdosischemotherapie darstellt. Kann hier ein Ansprechen erreicht werden, wird nach Prüfung der Eignung des Patienten eine Hochdosischemotherapie mittels R-BEAM/R-TEAM und anschließender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation durchgeführt (s. Abbildung 15).

Nach Regeneration erfolgt nach zwei bis drei Monaten der Start einer Rituximab-Erhaltungstherapie alle zwei Monate über insgesamt drei Jahre.

Mehrere Elemente dieser Therapie wie die Hinzunahme von Rituximab in der Induktions- und später in der Erhaltungstherapie, der Wechsel von der Knochenmarkentnahme zur peripheren Stammzellapherese sowie der Ersatz von Carmustin durch Thiotepa stellten Modifikationen des in den Grundsätzen seit ca. 20 Jahren praktizierten Prozedere dar.

Die Phase 2 MCL-2 Studie der *Nordic Lymphoma Group* untersuchte zwischen 2000 und 2006 die Behandlung von insgesamt 160 unbehandelten Patienten mit Mantelzelllymphom, die eine Induktionschemotherapie mit jeweils drei Zyklen Maxi-CHOP und alternierend HDAC sowie anschließender Hochdosischemotherapie mit BEAM oder BEAC und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation vorsah (s. Abbildung 15) [50].

In der randomisierten, kontrollierten Phase 3 MCL Younger Studie des *European Mantle Cell Lymphoma Network* wurden zwischen 2004 und 2010 insgesamt 497 Patienten entweder mittels sechs Zyklen R-CHOP oder drei Zyklen R-CHOP und drei Zyklen R-DHAP sowie einer Stammzellmobilisierung nach dem dritten Zyklus R-DHAP behandelt und erhielten anschließend

in beiden Armen eine Hochdosisschemotherapie mit 12Gy TBI sowie Cyclophosphamid oder HDAC und Melphalan (s. Abbildung 15) [24].

Beide Studien beschrieben einen Vorteil für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben gegenüber entweder dem Kontrollarm aus sechs Zyklen R-CHOP (MCL Younger) bzw. einer historischen Kohorte mit vier Zyklen Maxi-CHOP (MCL-2) [24, 50].

Abbildung 15: Therapieschemata der verglichenen Studien

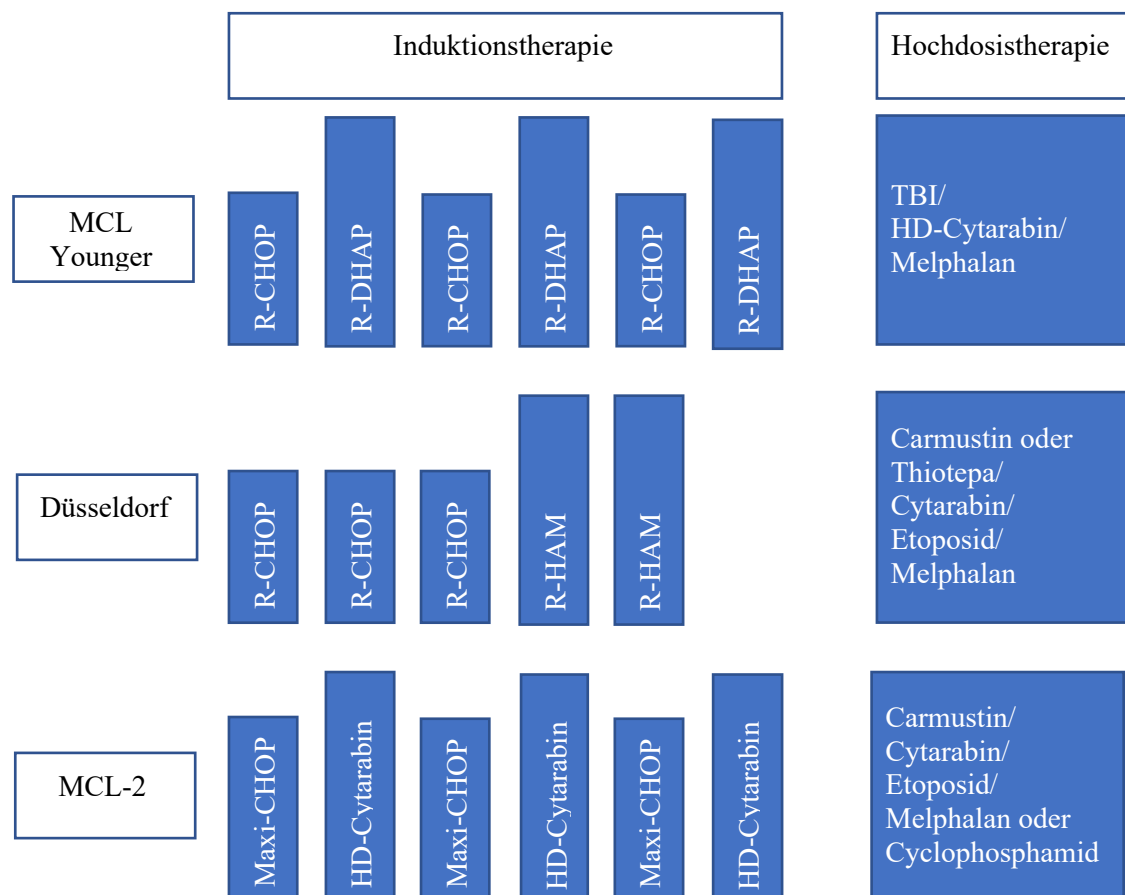


Abbildung 15: Therapieschemata der verglichenen Studienkollektive

Quellen: Hermine et al. 2016 [24], Geisler et al. 2008 [50]

Legende:

TBI: *Total Body Irradiation*, Ganzkörperbestrahlung

R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Daunorubicin, Prednisolon

R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin

R-HAM: Rituximab, Cytarabin, Mitoxantron

Maxi-CHOP: Dosis-intensiviertes Cyclophosphamid, Vincristin, Daunorubicin, Prednisolon

HD-Cytarabin: Hochdosiertes Cytarabin

11.1.1. Effektivität

Betrachtet wurden für diese Analyse die Düsseldorfer Patienten, die im Rahmen der Induktionstherapie eine Kombination aus CHOP und HDAC vor einer AutoHSCT in der Erstlinientherapie erhalten hatten. Es wurden aus dieser Gruppe 7% ausgeschlossen, die eine Kombination aus Platin und HDAC erhalten hatten, sodass eine homogene Gruppe aus 87% der Patienten mit HAM und 7% anderem HDAC entstand. Da es sich nicht um eine Behandlung im

Rahmen eines prospektiven Studienprotokolls sondern lediglich einer Standardarbeitsanweisung handelte, kam es zu Abweichungen sowohl in der Zahl der Zyklen als auch in der individuellen Dosierung der Chemotherapeutika.

Im Kollektiv der Erstlinien-Gruppe, die mit hochdosiertem Cytarabine und CHOP ohne Platin vorbehandelt wurden, wurde das mediane EFS nicht erreicht. Das letzte Ereignis (Progress/Tod) trat nach 67 Monaten ein. Wird die gesamte Kohorte der Patienten betrachtet, die eine AutoHSCT als Erstlinientherapie erhielten, so ergab sich ein medianes EFS von 67 Monaten (95% KI 23-110 Mon., 2-88 Mon.).

In der MCL-2 Studie wird ebenfalls das mediane EFS in einer ersten Analyse nach einer medianen Nachbeobachtung von 3,8 Jahren für lebende Patienten in Remission nicht erreicht, allerdings als *Intention-to-treat* Analyse mit Einschluss von zusätzlichen Ereignissen im Rahmen der Primärtherapie (Toxische Ereignisse, die eine protokollgerechte Behandlung verhinderten, fehlendes Ansprechen auf die Primärtherapie, unzureichendes Anwachsen der Stammzellen, Ablehnung durch den Patienten) [50].

In einer weiteren Analyse nach im Median 6,5 Jahren Beobachtungszeit wird dieses EFS präzisiert mit 7,4 Jahren etwas oberhalb der Düsseldorfer Vergleichsgruppe [29].

Die MCL Younger Studie erreichte das mediane PFS ebenfalls nach der medianen Beobachtungszeit von 6,1 Jahren nicht [24].

Während die hiesigen Patienten ein 3-Jahres EFS von 71% (95% KI 53-90%, ab Transplantation) und nach fünf Jahren von 59% (95% KI 38-81%) erreichten, wird dies (Definition s.o.) in der MCL-2 Studie mit 63% nach vier Jahren angegeben sowie ein 4 Jahres PFS von 73% bzw. von 65,9% nach 6 Jahren für Patienten, die die Therapie abgeschlossen haben, beschrieben [50] (s. Abbildung 8). Die MCL Younger Studie wiederum gibt für die Patienten, die eine AutoHSCT erhalten haben, ein PFS von 73% (95% KI 66-80%) nach 5 Jahren an [24].

Es ergibt sich eine Tendenz zu einem längeren lymphomfreien Intervall in der MCL Younger-Studie, die MCL-2 Studie weist diesbezüglich eine geringe Differenz zum hiesigen Kollektiv auf. Zu erwähnen ist, dass sich dies im medianen EFS/PFS zwischen allen Erstlinien-Patienten aus Düsseldorf und den Patienten in der MCL-2 Studie nicht mehr differenzieren lässt. Dabei ist eine größere Unsicherheit der Vorhersage aufgrund des kürzeren *Follow-up* Zeitraums der Düsseldorfer Patienten (Median alle Patienten 4 Jahre) im Vergleich zur Folgeanalyse der MCL-2 Daten zu berücksichtigen. In der MCL-2 Studie wurden darüberhinaus späte Rezidive bis zu 9 Jahre nach Transplantation beschrieben, eine Beobachtung, die auch der grafischen Darstellung der *probability of treatment failure (Intention-to-treat)* in der MCL Younger Auswertung und der Beobachtung der Gesamtgruppe der hiesigen Erstlinien-Patienten entnommen werden kann (s. Abbildung 9) [29]. In der Subgruppe der platinfreien HDAC-Induktion finden sich diese späten Ereignisse jedoch über Monat 67 hinaus trotz längerer Beobachtung nicht mehr (s. Abbildung 11).

Die Unterstellung eines kurativen Potentials dieser Therapieform ist anhand dieser Daten nicht sicher möglich, unterstreicht aber die langfristige Rezidivfreiheit nach platinfreier Induktion.

Das mediane Gesamtüberleben der Gruppe der Erstlinien-Patienten, die eine Therapie mit CHOP und HDAC ohne Platin im Rahmen der Induktion vor AutoHSCT erhielten, wurde nach dem letzten *Follow-up* nicht erreicht, übereinstimmend mit den Analysen der beiden Vergleichsstudien [24, 29, 50].

Betrachtet man das fünf Jahres OS, so liegt dies bei MCL Younger bei 76% (95% KI 71-80%, Intention-to-treat), bei MCL-2 bei 81% (Intention-to-treat), etwas oberhalb von 72% (95% KI 46-98) im beschriebenen Kollektiv (ab Transplantation) [24, 50].

Dabei zu berücksichtigen ist der *Real-World* Charakter der hiesigen Daten. Patienten werden am Transplantationszentrum tendenziell eher wiedervorgestellt, wenn ein Rezidiv oder Progress eintritt und intensive Maßnahmen wie eine AlloHSCT durchgeführt werden. Daraus resultiert sowohl ein *Bias* im EFS als auch OS.

Tabelle 8: Vergleich des Überlebens in unterschiedlichen Kollektiven

Studienkollektiv	3 Jahre (in %)	4 Jahre (in %)	5 Jahre (in %)
Düsseldorf EFS (ab AutoHSCT)	71	-	59
MCL Younger PFS (ab AutoHSCT)	-	-	73
MCL-2 EFS (Intention to Treat)	-	63	-

Tabelle 8: Vergleich des Überlebens in unterschiedlichen Kollektiven

Quellen: Geisler et al. 2008 [50], Hermine et al. 2016[24]

Legende: AutoHSCT: Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

EFS: Ereignisfreies Überleben, PFS: Progressionsfreies Überleben

11.2. Patientencharakteristika

Sowohl das Düsseldorf Kollektiv der Erstliniengruppe als auch die beiden Vergleichsstudien (MCL-2, MCL Younger) haben Patienten mit einer ähnlichen Altersverteilung abgebildet (Median 54 Jahre Düsseldorf, 56 Jahre Cytarabin Gruppe MCL Younger, 56 Jahre MCL-2), wobei sich die Angabe des Düsseldorf Kollektivs auf den Transplantationszeitpunkt und nicht auf die Erstdiagnose bezieht [24, 50].

Der mediane Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Transplantation von sieben Monaten und insbesondere die Ausdehnung bis 41 Monate ist somit hier zu berücksichtigen.

Es wurden im Gegensatz zur MCL-2 und MCL Younger in Düsseldorf auch Patienten oberhalb des 65. Lebensjahrs behandelt (max. 68 Jahre), sofern die Organfunktionen eine Therapie erlaubten. Mit zunehmendem Alter ist einerseits eine höhere peritherapeutische Komplikationsrate als auch höhere Raten an Ereignissen zu erwarten, die nicht durch das Lymphom oder seine Behandlung hervorgerufen werden (z.B. Malignome, kardiovaskuläre Ereignisse) [24, 50].

Andererseits ist dem medianen Alter von 68 Jahren bei Erstdiagnose von Patienten mit Mantelzelllymphomen Rechnung zu tragen, da einer intensiven Therapie bei einer Grenze von 65 Jahren weniger als die Hälfte dieser überhaupt zugeführt werden können [13].

In allen Kohorten ist ein deutliches Übergewicht des männlichen Geschlechts zu erkennen (80%, 79%, 70,6%). Da sich die intensive systemische Therapie des Mantelzelllymphoms grundsätzlich an Patienten in fortgeschrittenen Stadien richtet, erklärt sich der überwiegende Anteil der Stadien III und IV nach AnnArbor in allen Kollektiven (97%, 95%, MCL-2 Stadium IV 85%) [24, 50].

Da insbesondere im aktuellen System zur Einteilung von primär nodalen Lymphomen die Trennung zwischen limitierten und fortgeschrittenen Lymphomen in Stadium II mit Bulk von weiteren Faktoren abhängig gemacht wird, ist ein geringer Anteil dieses Stadiums auch in der MCL Younger Studie zur erklären (Cytarabin Arm 4%) [5, 24].

In der Düsseldorfer Kohorte zeigt sich eine homogene Verteilung der Patienten mit 57% der Transplantationen nach 2010 bis zum Ende der Beobachtung 2019, während MCL-2 Patienten zwischen 2000 und 2006, MCL Younger zwischen 2004 und 2010 eingeschlossen hat [24, 50].

Neuere Entwicklungen sowohl in der Erstlinienbehandlung wie die Erhaltungstherapie mit Rituximab als auch die Rezidivtherapien mit Ibrutinib, die gesicherte bzw. potenzielle Auswirkungen auf EFS und OS haben, sind daher nur Teilen des Düsseldorfer und MCL-2, jedoch einem Großteil des MCL Younger Studienkollektivs im Falle eines Rezidivs zugänglich gewesen. [32, 40]

11.3. Induktionstherapie

Maßgeblich zum Durchbruch des Konzepts der Hinzunahme von hochdosiertem Cytarabin (HDAC) zur Induktionstherapie hat die MCL Younger Studie beigetragen, die im randomisiert, kontrollierten Phase 3 Format den Vergleich zu einer Induktion ausschließlich mit R-CHOP untersuchte. Es wurde eine Kombination aus Cytarabin in zwei Dosen von 2g/m^2 mit Cisplatin genutzt, die dreimal im Verlauf wiederholt wurde. Es resultiert daraus eine kumulative Cytarabin Dosis von 12g/m^2 während der Induktionsphase. Allerdings wurde hier im Gegensatz zu den beiden anderen Kollektiven hochdosiertes Cytarabin auch in der Konditionierung eingesetzt und damit additiv 6g/m^2 [24].

In der MCL-2 Studie wurde Cytarabin in drei Zyklen viermal pro Zyklus in einer Dosierung von 3g/m^2 verwendet, sodass eine deutlich höhere kumulative Dosis von bis zu 36g/m^2 vor Konditionierung erreicht wurde. Berücksichtigt werden muss allerdings, dass im Protokoll eine

Dosisreduktion auf 2g/m^2 für Patienten >60 Jahre vorgesehen war und damit kumulativ 24g/m^2 [50].

Für Patienten in Düsseldorf wurde in zwei Zyklen HAM gemäß aktueller *Standard Operating Procedure* (SOP) eine kumulative Dosis von 16g/m^2 kalkuliert, individuelle Dosisanpassungen aufgrund des Alters oder anderer Komorbiditäten wurden im Rahmen der Studie nicht erfasst.

Damit liegt das Kollektiv der Düsseldorfer Patienten zwischen den beiden Studiengruppen bzgl. des Einsatzes von hochdosiertem Cytarabin in der Induktionsphase. In der MCL-2 Studie kommt darüberhinaus kein Additiv zum HDAC zum Einsatz, im Gegensatz zu Mitoxantron bei nahezu allen Patienten des Düsseldorfer Kollektivs und Cisplatin in der MCL Younger Studie [24, 50].

Von besonderer Relevanz zur Beurteilung der Vorbehandlung ist nicht nur die Hinzunahme von HDAC zur Induktion, die zwischen MCL Younger und dem Düsseldorfer Kollektiv nur geringe Unterschiede, aber eine maßgebliche Differenz in der kumulativen Dosis zur MCL-2 Studie offenbart. In der MCL-2 Studie erhielten die Patienten darüberhinaus statt R-CHOP eine Therapie mit drei Zyklen Maxi-CHOP, die mit einer Dosissteigerung des Cyclophosphamid von 60%, des Doxorubicins von 50% und des Vincristins von 43% gegenüber dem R-CHOP aus der MCL Younger Studie entspricht [24, 50].

Des Weiteren ist nicht zu erkennen, wie viele Patienten einen zusätzlichen Zyklus Maxi-CHOP oder HDAC erhielten, wenn eine AutoHSCT verzögert durchgeführt wurde. Diese Vorgehensweise war weder in der MCL Younger Studie vorgesehen, noch war diese gehäuft bei Düsseldorfer Patienten dokumentiert [24, 50].

Während sich aus diesen Differenzen in den Therapieregimen zur Induktion kaum Differenzen zwischen den Patienten aus Düsseldorf und dem experimentellen Arm der MCL Younger Studie ableiten lassen, war die Behandlung in der MCL-2 Studie klar auf die Intensivierung der Vorbehandlung mit der Intention einer Verlängerung des therapiefreien Intervalls ausgelegt.

Die geringen Unterschiede im PFS/EFS zugunsten des MCL-2 Protokolls können auf diese strukturellen Unterschiede in der Vorbehandlung zurückgeführt werden, stellen aber keinen signifikanten Vorteil gegenüber dem Kollektiv der MCL Younger Studie dar.

11.3.1. Hochdosiertes Cytarabin

Das Konzept der Verwendung von HDAC in der Induktionstherapie des Mantelzelllymphoms wurde durch die MCL Younger Studie als Standard etabliert. Hier kommt eine Einzeldosis von 2g/m^2 und eine kumulative Dosis von 12g/m^2 zum Einsatz, während die aktuelle Düsseldorfer SOP 2g/m^2 mit kumulativ 16g/m^2 und die MCL2 Studie 3g/m^2 mit kumulativ 36g/m^2 vorsieht [24, 50]. Diese Differenz wiederum lässt sich wie oben beschrieben nicht in einer Verlängerung des EFS/OS darstellen, sodass die kumulative Dosis eine untergeordnete Rolle einnimmt.

Wie bereits beschrieben werden in den drei verglichenen Kollektiven teils sehr unterschiedliche kumulative Dosierungen des HDAC beobachtet (s. Tabelle 9).

Relevanz erhält die Ausgestaltung des Schemas für HDAC insbesondere im Hinblick auf die Toxizität der Behandlung. Die Verwendung einer Einzeldosis von 3g/m^2 ($12\text{g/m}^2/\text{Zyklus}$) über insgesamt sechs Zyklen in der MCL5 Studie (EudraCT number 2011-001557-85) konnte nicht abschließend in ihrem Einfluss auf das PFS beurteilt werden, da die Studie wegen häufigen Behandlungsabbruchs vorzeitig beendet wurde [24]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der gezielten Auswahl der Dosis des Cytarabins und einem möglichen Partner wie Platin oder Mitoxantron (MCL Younger, Düsseldorf) [24].

Geisler et al. beschreiben für die MCL-2 Studie insgesamt 5 Patienten (von 160; 3% der Patienten), die durch toxische Events nicht bis zu einer AutoHSCT fortschreiten konnten, ohne genauere Ursachen oder Zusammenhänge zur applizierten Therapie zu beschreiben [50].

Hermine et al. geben für die Cytarabin Kohorte lediglich drei Patienten an (von 232; 1%), die aufgrund von unerwünschten Ereignissen (abgesehen von unzureichender Stammzellmobilisierung) keine AutoHSCT erhielten, ebenfalls ohne genauere Beschreibung [24].

Insbesondere die Ergebnisse der MCL Younger Studie geben allerdings einen Hinweis auf die mit dem DHAP Schema verbundenen toxischen Effekte. Im Vergleich zum Kontrollarm wird eine höhere Rate an hämatologischer Toxizität Grad 3-4 sowie signifikant häufigere Grad 1-2 Kreatinin-Anstiege nach CTC (*Common toxicity criteria*) im Sinn einer Nephrotoxizität während der Induktionstherapie angegeben [24].

Darüberhinaus werden nur im Cytarabin-Arm insgesamt drei höhergradige (Grad 3-4) Kreatinin-Anstiege beschrieben, obwohl Patienten mit eingeschränkter renaler Funktion bereits ausgeschlossen waren [24]. Dies ist kohärent mit der Beobachtung von Nephrotoxizität in circa einem Drittel der Patienten, die singuläre Gaben von Cisplatin erhielten und limitiert den Einsatz im Sinne einer Kontraindikation bei eingeschränkter Nierenfunktion [51, 52]. Inwieweit diese Nebenwirkung langfristig die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität beeinflusst, ist nicht abschließend geklärt, es bestehen allerdings klare Hinweise für die Entwicklung von chronischen Nierenerkrankungen in Folge einer Cisplatin Therapie [53].

Mögliche Verzögerungen der Therapie bis zu einer Regeneration und deren Auswirkungen auf den Erfolg der gesamten Therapiestrategie lassen sich anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilen.

Eine für die Lebensqualität der Patienten bedeutsame und ebenfalls häufig auftretende Nebenwirkung von Cisplatin stellt die Ototoxizität dar, die bei circa 31% der Patienten mit der in der MCL Younger Studie verwendeten Dosis beschrieben werden und mit Ohrgeräuschen als auch einer Hörminderung reversibel oder irreversibel einhergehen kann [24, 52].

Neben einer erwarteten Myelosuppression ist für Anthrazykline hingegen insbesondere eine chronische kardiotoxische Wirkung relevant, die während aber auch nach Abschluss der Therapie auftreten kann [54]. Die kumulative Inzidenz der klinischen kongestiven Herzinsuffizienz wird

für onkologische Patienten mit einer kumulativen Dosis Mitoxantron von 140mg/m² mit 2,6% angegeben [54]. Diese Dosisbereiche wiederum werden bei der hiesigen Anwendung von Mitoxantron deutlich unterschritten, sodass diesbezügliche Komplikationen eine untergeordnete Rolle in der Risikobewertung einnehmen.

Insgesamt offenbart Mitoxantron ein optimiertes Nebenwirkungsprofil gegenüber der Gabe von Cisplatin in Kombination mit HDAC, ohne dass dadurch ein signifikanter Unterschied für das krankheitsfreie Überleben der Patienten nachgewiesen werden könnte.

Tabelle 9: Kumulative Dosis Cytarabin

Studienprotokoll	Dosis Cytarabin (Induktionstherapie) in g/m ² KO
Düsseldorf	24
MCL Younger	12
MCL-2	Bis 60 Jahre 36 Über 6 Jahre 24

Tabelle 9: Kumulative Dosis Cytarabin

Quellen: Geisler et al. 2008 [50], Hermine et al. 2016 [24]

g: gramm; m² KO: Quadratmeter Körperoberfläche

11.4. Ansprechen vor Hochdosistherapie

In der MCL-2 als auch MCL Younger Studie wurde nur nach Erreichen eines objektiven Ansprechens (CR/PR) eine AutoHSCT durchgeführt [24, 50].

In der hiesigen Erstlinien-Gruppe erreichten mit 83% ein geringerer Teil der Patienten diese Kriterien, sodass von einer insgesamt höheren Lymphommasse zum Zeitpunkt der Transplantation auszugehen ist. In der Betrachtung des Ansprechens vor AutoHSCT ergibt sich bei allen untersuchten Patienten ein signifikant besseres EFS, wenn vorher ein objektiviertes Ansprechen (CR/PR) erreicht wird (med. 55 vs. 14 Mon., p= 0,02). Allerdings lässt sich dieser Unterschied nicht mehr mit der Tiefe des Ansprechens korrelieren. CR und PR unterscheiden sich hinsichtlich EFS nicht mehr (med. 55 vs. 67 Mon., p= 0,63), sowohl in der Betrachtung aller als auch isoliert der Patienten in der Erstlinientherapie. Häufigere Ereignisse innerhalb der ersten zwölf Monate nach Erreichen einer PR könnten allerdings eine geringere Sensibilität für Chemoimmuntherapie suggerieren, die einen früheren Progress begünstigen könnten. Die Beobachtungen korrespondieren mit Delarue et al, die in einer Phase 2 Studie mit 60 Patienten, die nach Erstdiagnose eines Mantelzelllymphoms eine Induktionstherapie mit folgender AutoHSCT im Falle eines Ansprechens (CR/PR) erhielten, keinen Einfluss der Tiefe der Remission auf das Überleben der Patienten nachweisen konnten [23].

11.5. Konditionierungstherapie

Die Wahl der Konditionierungstherapie stellt neben der Induktionstherapie einen wesentlichen Faktor zur langfristigen Remissionserhaltung aber auch zur erwarteten therapieassoziierten Mortalität. Dabei lassen sich im Düsseldorfer Kollektiv und beiden Vergleichsstudien zwei wesentliche Ansätze unterscheiden, der Einsatz von TBI vs. konventionelle Chemotherapie.

In der gesamten hiesigen Erstliniengruppe erhielten 91% der Patienten eine konventionelle Chemotherapie nach dem BEAM/TEAM Schema jeweils +/- R, in der MCL-2 Studie wurde entweder BEAM oder BEAC zur Konditionierung verwendet [50].

Die eingeschränkte Verfügbarkeit von Carmustin hat in den vergangenen Jahren zu einem Ersatz durch Thiotepa geführt. Eine Registerstudie der europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmark Transplantation (EBMT, *European Society for Blood and Marrow Transplantation*) von Sellner et al. aus dem Jahr 2015 adressierte diese Problematik und untersuchte die Unterschiede in Effektivität und Sicherheit von Thiotepa basierten gegenüber BEAM-basierten Konditionierungstherapien vor autologer Blutstammzelltransplantation. Dabei wurde eine Subgruppenanalyse von TEAM gegenüber BEAM durchgeführt, die jeweils zu 92% (BEAM) und 90% (TEAM) Patienten mit diffus großzelligen B-Zell Lymphomen und Hodgkin Lymphomen beinhaltete. Weder in PFS, OS noch nachfolgenden Komplikationen konnten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Obwohl die Analyse keine Mantelzelllymphome als Entität berücksichtigte, ergaben sich hieraus keine Hinweise auf einen Einfluss des Substanzwechsels auf die Effektivität im Vergleich zu BEAM [30].

Demgegenüber stellt die Verwendung von 12Gy TBI eine wesentliche Abweichung dar.

In der MCL Younger Studie wird diese mit kumulativ Cytarabin 6g/m² und hochdosiertem Melphalan (140mg/m²) kombiniert [24].

Die Rationale zur Verwendung von TBI zur Konditionierung liegt in der effektiveren Erreichbarkeit aller Organe und Regionen des Körpers, insbesondere solche mit physiologischer Schranke für Zytostatika wie das zentrale Nervensystem oder gering durchblutete Gewebe [55].

Die ausgeprägte Schädigung des Knochenmarks ermöglicht darüberhinaus in der Theorie ein besseres Anwachsen neuer Stammzellen [56].

Unabhängig ist hier die Effektivität von Metabolisierung und Elimination durch Leber und Niere [55].

Der Einfluss der TBI auf das krankheitsfreie Überleben insbesondere im Vergleich zu anderen Konditionierungsregimen ist dabei nicht vollständig untersucht.

Prospektive klinische Studien, die diese Fragestellung adressieren, sind aktuell nicht verfügbar.

Eine retrospektive *single-center* (einzelnes Zentrum) Analyse von Milpied et al. beschrieb 1998 nach einem medianen *Follow-up* von 36 Monaten (13-80 Monate) eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens für eine TBI-haltige Konditionierung (71%) gegenüber BEAM (0%) bei Patienten mit Mantelzelllymphom ($p < 0,0001$) [57].

Eine weitere Analyse ähnlichen Designs bei Patienten mit Mantelzelllymphom von Tseng et al. aus dem Jahre 2017 konnte einen Trend zu, allerdings keine signifikante Verbesserung des PFS für eine TBI-haltige Konditionierung gegenüber BEAM nachweisen [31].

Eine Verbesserung des EFS/PFS ist daher im Vergleich der Kollektive zu berücksichtigen.

Tseng et al. sehen hinsichtlich der Toxizität keine signifikanten Unterschiede insbesondere im Hinblick auf Sekundärneoplasien. Die *Non-Relapse-Mortality* (Nicht-Rezidiv-Mortalität) wird allerdings mit 3 von 43 Patienten in der TBI Gruppe (7%) und 1 von 32 (3%) in der BEAM-Gruppe höher ausgewiesen [31]. Die MCL Younger Studie beschreibt kumulativ 6,7% Sekundärneoplasien (2,4% Akute myeloische Leukämie/Myelodysplastisches Syndrom, 4,3% andere Tumore) nach TBI, in der MCL2 Studie werden nach BEAM 2 Sekundärneoplasien bei 160 Patienten und einem *Follow-up* von im Median 3,8 Jahren berichtet (1%) [24, 50].

Diese Differenz zwischen den Patienten mit TBI-haltiger Konditionierung und einer konventionellen Chemotherapie wird darüberhinaus in weiteren Untersuchungen auch für die AlloHSCT insbesondere bei höher dosierter TBI beschrieben [58-60].

Zusätzlich sind weitere TBI-spezifische Komplikationen bei deren Verwendung zu berücksichtigen, wie die Assoziation mit Diabetes Mellitus, Schilddrüsen- oder Mammakarzinomen [58].

11.6. Erhaltungstherapie

Die Behandlung mit einer Erhaltungstherapie zielt primär auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Hinzunahme einer möglichst nebenwirkungsarmen Substanz wie dem CD20-Antikörper Rituximab. Diese geht auf eine randomisiert, kontrollierte Phase 3 Studie von Le Gouill et al. zurück, die die Gabe von Rituximab alle zwei Monate für insgesamt drei Jahre im Anschluss an eine Induktionstherapie und AutoHSCT vorsah. Für den Rituximab-Arm konnte gegenüber dem Beobachtungs-Arm nach vier Jahren sowohl für das EFS (79% vs. 61%, $p=0,001$), PFS (83% vs. 64%, $p<0,001$) als auch OS (89% vs. 80%, $p=0,04$) ein Vorteil gezeigt werden [32].

In der Erstlinien-Gruppe unseres Kollektivs erhielten insgesamt 54% der Patienten eine Erhaltungstherapie. Diese entfielen zu 63% auf den Zeitraum nach 2013. Ein signifikanter Effekt auf das EFS und OS zeigte sich für Patienten mit einer Rituximab Erhaltungstherapie über alle Gruppen hinweg, in der Erstlinien-Gruppe war allerdings lediglich ein Trend zu einem besseren EFS nachzuweisen ($p=0,16$). Es ist einschränkend zu berücksichtigen, dass Patienten mit einem Frührezidiv unter drei Monaten keine Erhaltungstherapie erhielten, sodass sich das EFS der Vergleichsgruppe hierdurch verkürzt und der Effekt überschätzt wird. Die Erhaltungstherapie ist überwiegend bei Patienten eingesetzt worden, die nach 2013 eine AutoHSCT erhielten, während die AutoHSCT ohne Erhaltungstherapie nahezu ausschließlich (92%) bis 2013 durchgeführt wurde.

Le Gouill et al. beschreiben einen signifikanten Effekt auf das EFS und OS nach einer medianen Beobachtungszeit von 50,2 Monaten vom Randomisierungszeitpunkt (innerhalb von 100 Tagen nach AutoHSCT) [32]. In der hiesigen Erstlinien-Gruppe betrug dies vom Transplantationszeitpunkt 4 Jahre. Hierdurch kann es durch das kürzere *Follow-up* von Patienten mit Erhaltungstherapie zu einer Unterschätzung des Effektes kommen, da der erzielte Effekt erst nach einer längeren Beobachtungszeit signifikant zum Tragen kommt.

In der MCL-2 Studie wurde zwar keine Erhaltungstherapie mit Rituximab durchgeführt, jedoch eine Subgruppe von Patienten (32 von 160, 20%) mit nachweisbarer *minimal residual disease* (MRD, Minimale Resterkrankung) ohne klinisches Rezidiv einer präemptiven Therapie bestehend aus vier Gaben Rituximab zugeführt [29].

Die MCL Younger Studie hat Patienten mit Erhaltungstherapie zensiert [24]. Dies lässt aufgrund der fehlenden Zahl der Erhaltungstherapien eine Einordnung hinsichtlich des Einflusses nicht zu. Da schon innerhalb des hiesigen Kollektivs der Erstlinien-Gruppe kein signifikanter Effekt einer Erhaltungstherapie nachgewiesen werden konnte, eine relevante Subgruppe (46%) ohne diese über einen langen Zeitraum nachbeobachtet wurde und nach unterschiedlichen Strategien in den anderen Studien nur kleinere Populationen erneut Rituximab nach der AutoHSCT erhielten, stellt diese wiederum keine relevante Störvariable für den vorgenommenen Vergleich der Vorthérapien dar [24, 29].

12. Transplantation in Erstlinie vs. Salvage

Während die AutoHSCT bei aggressiven Lymphomen primär der Rezidivsituation vorbehalten war und ist, wurde beim Mantelzelllymphom frühzeitig diese Form der Konsolidierung in der Erstlinien-Situation untersucht und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Erhaltungstherapie erreicht [25, 27]. Seitdem wurde in mehreren prospektiven klinischen Studien diese Therapieoption weiter optimiert, unter anderem durch die Hinzunahme von hochdosiertem Cytarabin [24, 50].

Eine Minderheit der Patienten erhielt eine AutoHSCT in der Vergangenheit jedoch aufgrund unterschiedlicher Erwägungen auch in anderen Situationen, die entweder eine zweite oder höhere Remission oder auch eine refraktäre Erkrankung beinhalteten.

12.1. Effektivität

Im hiesigen Kollektiv erhielten 35 Patienten im Rahmen der Erstlinie eine AutoHSCT, 12 Patienten als Teil einer Salvagetherapie. Das mediane EFS und OS wurden durch eine AutoHSCT in der Erstlinie signifikant gegenüber einer Transplantation als *Salvagetherapie* verlängert (OS 132 vs. 29 Monaten, $p < 0,01$, EFS 67 vs. 7 Monaten, $p < 0,001$).

37% der Patienten in der Erstlinie weisen im Verlauf einen Progress/Rezidiv der Erkrankung auf, dieser tritt heterogen im Verlauf der Nachbeobachtungszeit bis ca. 7,3 Jahre nach AutoHSCT auf. Demgegenüber steht eine kumulative Progress-/Rezidivrate von 83% in der *Salvage*-Gruppe, die sich primär innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation manifestiert (s. Abbildung 9).

Die medianen Zeiträume zwischen Erstdiagnose und Transplantation waren zwar in der *Salvage*-Gruppe um zehn Monate und signifikant länger (17 vs. 7 Monate, $p < 0,001$), können die deutlichen Unterschiede im medianen EFS zwischen 7 und 88 Monaten allerdings nicht aufwiegen.

12.2. Patientencharakteristika

Beide Kollektive (Erstlinie, *Salvage*) unterscheiden sich nicht hinsichtlich des Ausbreitungsstadium nach AnnArbor (III-IV First-Line 97%, *Salvage* 100%), was die Indikation zu dieser Therapie maßgeblich beeinflusst.

Eine Tendenz in Richtung eines höheren Alters weist die *Salvage*-Gruppe zum Zeitpunkt der Transplantation auf (Median Alter First-Line 54 vs. *Salvage* 63 Jahre) ebenso wie der mediane Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Transplantation mit 7 vs. 17 Monaten.

12.3. Vorbehandlung

Die Erstlinien-Gruppe weist in der Mehrzahl der Patienten ein eher homogenes Behandlungsschema bestehend aus der Kombination von CHOP und HDAC auf, deren Kombination sich als Induktion bei Mantelzelllymphomen inzwischen als Standard etabliert hat [10, 24].

Obwohl wie bereits in 6.1 beschrieben die Transplantationen in der *Salvage*-Gruppe vor allem vor 2010 durchgeführt wurden, bleibt dieses Konzept bei den hier vorbehandelten Patienten erhalten, wenn auch häufig nicht als geschlossene Behandlungsfolge, sondern von therapiefreien Zeiten unterbrochen. Daher scheint die frühzeitige Kombination dieser Wirkstoffe innerhalb einer Therapielinie einen höheren Effekt aufzuweisen als die fragmentierte Therapie im Krankheitsverlauf.

12.4. Konditionierungstherapie

In beiden Gruppen wurde die Mehrheit der Patienten nach dem BEAM- oder TEAM-Schema vor AutoHSCT konditioniert (91% Erstlinie, 58% *Salvage*), eine Melphalan basierte Konditionierung erhielten in der *Salvage*-Gruppe weitere 25% der Patienten, sodass beiden Gruppen eine homogene Konstitution der Regime unterstellt werden kann.

Hinsichtlich des Einflusses des Austauschs von Carmustin, Etoposid und Cytarabine durch Treosulfan auf die Effektivität und Toxizität bestehen aktuell wiederum keine Daten zur AutoHSCT bei Lymphomen. Eine Phase Ib/II Studie von Koenigsmann et al. aus dem Jahr 2004, die den Einsatz von hochdosiertem Treosulfan zur Behandlung von 21 Patienten mit High-Grade B-Zell Lymphomen untersuchte, konnte insbesondere für Spätrezidive eine erfolgreiche Remissionsinduktion (CR bei 6/7 Patienten) mit nach Ansicht der Autoren akzeptabler Toxizität erreichen und unterstreicht die Potenz dieser Substanz zur Lymphombehandlung insbesondere in der *Salvage* Situation [61]. Die kleine Studienpopulation und die geplante Durchführung von Tandem Transplantationen in einer anderen Lymphom Entität wiederum schränken die Aussagekraft und damit auch die Übertragbarkeit auf das hiesige Kollektiv ein [61].

12.5. Ansprechen vor Hochdosistherapie

Der Erstlinien Strategie immanent ist die Notwendigkeit eines Ansprechens des Mantelzelllymphoms auf Chemotherapie vor der AutoHSCT. Während ein Progress der Erkrankung vor Hochdosistherapie unweigerlich in die Gruppe der *Salvage*-Therapie verweist, so wurde in dieser Analyse ein Ansprechen auch unterhalb der Kriterien einer PR/CR in die Erstlinien Analyse einbezogen, um die Stringenz des Konzeptes der komprimierten Behandlung nach der Induktionstherapie Rechnung zu tragen. Der Anteil der Patienten mit einer deutlichen Reduktion der Lymphommasse im Sinne einer CR/PR unterscheidet sich in beiden Gruppen allerdings nicht wesentlich (83% vs. 67%, $p=0,251$).

12.6. Frühmortalität

Hinsichtlich der 1 Jahres Mortalität ergibt sich ein deutlicher Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen. Während 6% der Patienten aus der Erstlinien-Gruppe innerhalb des ersten Jahres verstarben, waren es 33% aus der *Salvage*-Gruppe.

Dabei ist der Krankheitsprogress die bedeutendste Todesursache (83%) bezogen auf beide Gruppen, sodass sich bereits früh nach AutoHSCT die wesentlichen Unterschiede im Rezidivrisiko zwischen beiden Gruppen manifestieren. Unterschiede in der therapieassoziierten Frühmortalität für eine AutoHSCT in den unterschiedlichen Krankheitssituationen lässt sich in dieser Population damit nicht erkennen.

12.7. Todesursachen

Bei der Frühmortalität hat sich der Krankheitsprogress als die wesentliche Todesursache in der *Salvage*-Gruppe herauskristallisiert, insgesamt verstarben am Progress sieben Patienten aus dieser Gruppe. Demgegenüber stehen zwei Patienten in der Erstlinien-Gruppe, die an dem Progress der Erkrankung verstorben sind. Dies lässt sich sowohl mit der in der Regel längeren Krankheitsvorgeschichte der *Salvage*-Gruppe als auch dem höheren Alter dieser Patienten erklären, da dieses die Möglichkeiten einer intensiven Therapie im weiteren Verlauf deutlich einschränkt. Die erheblichen Risiken, die mit folgender intensiver Therapie einhergehen, unterstreichen wiederum die drei infektionsbedingten Todesfälle, die jeweils nach allogener Blutstammzelltransplantation auftraten.

Hinsichtlich der Sekundärmalignome als Todesursache lassen sich allerdings anhand dieser beiden Kollektive keine sicheren Aussagen treffen (zwei vs. ein Patient).

13. Die Rolle des POD24

Dieses Kollektiv illustriert eindrucksvoll den hohen Stellenwert der Hochdosistherapie als Teil der Erstlinienbehandlung. Nichtsdestotrotz gibt dieses auch die Behandlungsrealität wieder, in der ein signifikanter Anteil der Patienten erst in der Rezidiv Situation dieser Therapie zugeführt werden.

Daher ist es von besonderer Relevanz herauszuarbeiten, welche Faktoren in diesem Kontext den Erfolg der Therapie beeinflussen, damit die damit verbundenen Risiken die Erfolgchancen nicht überwiegen.

Für die Prognose im Rezidivfall konnten Visco et al. bereits der Wert des POD24 herausarbeiten. Diese untersuchten retrospektiv mehrere Studienkollektive, in denen nach Erstdiagnose eines Mantelzelllymphoms jeweils Rituximab und HDAC in der Induktionstherapie eingesetzt und anschließend eine AutoHSCT durchgeführt wurde [33].

Eskelund et al. untersuchten diese Zeitspanne darüberhinaus bei den Patienten aus der o.g. MCL-2 sowie der MCL-3 Studie und beschrieben für Patienten mit Progress vor AutoHSCT ein medianes OS von 5,3 Monaten vom Progress an sowie 6,6 Monate für Patienten mit POD24. Demgegenüber stand ein medianes OS von 46 Monaten für Patienten mit späterem Progress [18]. Da die Patienten in der hiesigen *Salvage*-Gruppe jedoch erst im Rezidiv eine Hochdosistherapie erhalten haben, stellt sich die Frage der Übertragbarkeit dieses Parameters auf diese Situation.

Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach Erstdiagnose und Erstlinientherapie eines Progress der Erkrankung erlitten (POD24 positiv) zeigten in der hiesigen *Salvage*-Gruppe ein signifikant schlechteres EFS und OS nach AutoHSCT (EFS 4 vs. 37 Mon, $p=0,006$, OS 8 vs. 86 Mon., $p=0,02$) im Vergleich zu Patienten mit späterem Krankheitsprogress.

Auch wenn das Intervall zwischen Erstdiagnose und Progress auf 12 Monate verkürzt wird, lässt sich dieser signifikante Einfluss auf das EFS noch nachweisen (EFS 4 vs. 11 Mon., $p=0,004$), nicht mehr jedoch auf das OS (OS 8 vs. 65 Mon., $p=0,15$).

Es lässt sich daher auch für die Dauer der Krankheitsfreiheit nach einer Hochdosis in der *Salvage*-Situation eine Vorhersage anhand der Länge dieses Zeitintervalls definieren.

14. Rezidiv nach autologer Blutstammzelltransplantation

Durch die intensive Induktions- und Konsolidierungstherapie mit AutoHSCT konnte das progressionsfreie Überleben so deutlich verlängert werden, dass weitere Therapien hinausgezögert werden können [28].

Allerdings werden der Rezidivtherapie mit der komplexeren Erstlinienbehandlung u.a. durch die Hinzunahme von HDAC Substanzen entzogen und damit eine neue Herausforderung für die weitere Versorgung geschaffen.

Die Patienten aus Düsseldorf erreichten ein OS ab erstem Progress nach AutoHSCT von 49 Monaten (95% KI 20-78 Mon., 2-85 Mon.). Eine früher im Therapiealgorithmus eingesetzte AutoHSCT scheint dabei ein längeres OS nach einem Progress zu begünstigen. So war der Unterschied im OS nach Progress zwischen Erstlinien- und *Salvage*-Gruppe zwar nicht signifikant, jedoch ein deutlich Trend zu erkennen (OS 54 vs. 14 Mon., $p=0,066$).

Die Effektivität der hiesigen Erstlinientherapie unterstreicht der Unterschied in dieser Variable gegenüber Vergleichskollektiven. Eskelund et al. beschrieben lediglich ein medianes OS von 22 Monaten nach dem ersten Progress nach Erstlinientherapie, für die Patienten, die in den MCL-2

und MCL-3 Studien behandelt wurden. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass mit 85% im Rahmen der Erstlinientherapie weniger Patienten eine AutoHSCT erhielten, sodass dieser Effekt partiell fehlt [18].

In einer retrospektiven Analyse der *EBMT* beschrieben Dietrich et al. das Überleben und die Therapien von 360 Patienten mit einem Progress eines Mantelzelllymphoms nach AutoHSCT in den Jahren 2000 bis 2009, allerdings wurde diese hier sowohl in der First-Line- (63%) als auch Salvage-Therapie verwendet. Es wurde ein medianes Gesamtüberleben von 19 Monaten angegeben. Übereinstimmend mit unseren Daten wurde auch durch Dietrich et al. ein signifikant längeres Gesamtüberleben für Patienten mit einem Progress nach AutoHSCT im Rahmen der Erstlinie beobachtet ($p < 0,006$) [62].

Eine Analyse hinsichtlich der Auswirkungen der vorherigen Exposition gegenüber HDAC erfolgte im hiesigen Kollektiv nicht separat, da der überwiegende Einsatz keine vergleichende Analyse erlaubte. Dietrich et al. beschreiben für die multivariate Analyse jedoch einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben nach dem Rezidiv, welches eine Folge des häufigeren Einsatzes in der Erstlinientherapie sein könnte [62].

14.1. Bendamustin und Rituximab

Am häufigsten erhielten die Patienten im Düsseldorfer Kollektiv nach dem Progress eine Therapie mit Bendamustin und Rituximab (8 Patienten), die in der retrospektiven Analyse von Eskelund et al. ebenfalls mit einer signifikanten Verlängerung des PFS im Vergleich zu den anderen verwendeten Regimen einherging. In dieser Analyse wurden 23% (absolut 34 Patienten) mit Bendamustin-haltigen Regimen behandelt [18].

Die fehlenden alternativen Regime im Beobachtungszeitraum spielten vermutlich hier die bedeutendste Rolle in der häufigen Auswahl von Bendamustin und Rituximab. Andererseits ist auch das fortschreitende Alter der Patienten im Falle eines Progresses zu berücksichtigen, die eine erneute intensive Therapie erschweren. R-CHOP war bereits Teil der Erstlinientherapie, während Rituximab-Bendamustin-haltige Regime mit ähnlicher Effektivität bei älteren Patienten eine geringere Toxizität aufweisen [9].

Ähnliche Erwägungen sind am ehesten als Gründe zur Verwendung von Thalidomid, Lenalidomid sowie Bortezomib anzuführen.

14.2. Ibrutinib

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib nimmt in den vergangenen zehn Jahren einen zunehmenden Stellenwert in der Behandlung von Patienten mit Mantelzelllymphomen ein.

Insgesamt vier Patienten erhielt nach einem Progress im untersuchten Kollektiv Ibrutinib, welches sich inzwischen als Zweitlinientherapie beim Mantelzelllymphom vollständig etabliert hat [10].

Damit erscheint dieses auf den ersten Blick in der Rezidivtherapie unterrepräsentiert.

Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass für Ibrutinib in dieser Therapiesituation erst seit den Daten der Phase 2 Studie von Wang et al. aus dem Jahre 2013 eine Grundlage bestand und einer

wesentlichen Gruppe noch nicht zur Verfügung stand [40]. Dieser Tatsache tragen auch Eskelund et al. in ihrer o.g. retrospektiven Analyse Rechnung, die eine Datenerhebung bis März 2019 durchführten und lediglich sieben Patienten mit Ibrutinib Behandlung identifizieren konnten. Allerdings beschreiben die Autoren bereits für diese Patienten eine Tendenz zu einem längeren PFS [18].

Dabei ist insbesondere das Applikationsregime von Ibrutinib zu berücksichtigen, die als orale Therapie mit lediglich 16% Grad 3/4 Neutropenien und einem geringen Anteil schwerer nicht-hämatologischer Nebenwirkungen einherging. Dies ist gerade in Anbetracht des erhöhten Alters nach Abschluss der Primärtherapie und eines Progresses zu berücksichtigen [40].

Eine Analyse von Rule et al. zum Outcome von 370 Patienten unterschiedlicher Studienkollektive unter Ibrutinib Therapie erbrachte eine PR/CR-Rate von 46% respektive 20% mit einem Hinweis auf eine Verbesserung des Ansprechens für den Einsatz in früheren Therapielinien. Hierfür besonders relevant ist der positive Effekt der Remissionstiefe auf das PFS und OS [41].

Darüberhinaus zeigen die Kollektive mit Ibrutinib-Behandlung außerhalb der Erstlinie über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg Progressereignisse, die an einer langfristigen Krankheitsfreiheit insbesondere für jüngere Patienten zweifeln lassen [41].

Eine konsolidierende Maßnahme nach Erreichen einer Remission wie die allogene Blutstammzelltransplantation sind daher wie auch im Falle anderer *Salvage*-Regime zu erwägen. [10]

Während im Düsseldorfer Kollektiv Ibrutinib überwiegend als Monotherapie eingesetzt wurde, nimmt aktuell der Einsatz mit anderen Kombinationspartnern deutlich zu, um die o.g. höhere Remissionstiefe und -dauer zu erzielen [63-65].

Dabei ist der hier einmalig verwendete BCL2-Inhibitor Venetoclax sowie der CD20-Antikörper Rituximab bereits für die Rezidivsituation und auch die Erstlinientherapie älterer Patienten untersucht worden [63-65].

14.3. Allogene Blutstammzelltransplantation

Nach dem Progress des Mantelzelllymphoms nach Hochdosistherapie und autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation besteht die Rationale einer allogenen Blutstammzelltransplantation in der Nutzung des *Graft-versus-Lymphoma* Effekts (GvL, Transplantat gegen Lymphom), um ein erneutes Rezidiv langfristig zu unterbinden [66].

Die allogene Stammzelltransplantation wurde im hiesigen Kollektiv insgesamt bei acht Patienten nach der AutoHSCT eingesetzt, sechs Patienten aus der Erstliniengruppe und zwei aus der *Salvage*-Gruppe. Damit erhielten nach Erstlinien AutoHSCT 46% der Patienten mit Progress und insgesamt 17% aller Erstlinien Patienten eine allogene Blutstammzelltransplantation.

Dies entspricht dem von Marangon et al. beschriebenen Anteil der Patienten mit MCL, für die eine AlloHSCT infrage kommt [66]. Als Teil der Erstlinientherapie nach AutoHSCT wurde diese Behandlung im hiesigen Kollektiv nicht eingesetzt, nach aktuellen Leitlinien wird diese in

Kombination oder allein nicht empfohlen [66]. Für das Mantelzelllymphom als auch das Multiple Myelom wird dieser Ansatz für definierte Patientengruppen jedoch diskutiert [66, 67].

Im Median lagen zwischen der AutoHSCT und dem Rezidiv bei diesen Patienten 25 Monate (95% KI 2-49 Mon., 2-67 Mon.), allerdings mit einer breiten Streuung dieses Zeitraums. Dietrich et al. wählten zur Risikostratifizierung eine Grenze von 12 Monaten und konnten für spätere Progresse ein besseres Gesamtüberleben (HR 0,32) und eine niedrigere Rezidivrate zeigen [62].

Für POD24 beschrieben bereits Visco et al. keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nach einer allogenen Transplantation. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass diese bereits die Zeit von der Erstdiagnose bis zum ersten Progress umfasst und nicht vom Transplantationszeitpunkt [33]. Diese Variable, die wie in Abschnitt 13 beschrieben eine grundsätzliche prognostische Relevanz besitzt, scheint daher im hiesigen Kollektiv nicht maßgeblich für die Indikationsstellung gewesen zu sein.

Das Ansprechen vor der allogenen Transplantation wurde im hiesigen Kollektiv nicht erhoben, 91% erreichten in der *EBMT* Analyse von Dietrich et al. vorher eine Remission (CR/PR) [62].

Dem ist eine prädiktive Komponente zugesprochen worden und stellt eine Voraussetzung dar, Effektivität ist allerdings auch bei Patienten mit refraktärer Erkrankung zu erwarten [66].

Da Krankheitscharakteristika wie der Zeitraum bis zum Progress oder die Exposition von HDAC zwar prognostisch relevant aber für die Auswahl der allogenen Transplantation von untergeordneter Bedeutung sind, lohnt ein Blick auf patienten- und spenderspezifische Merkmale [62]. Das mediane Alter von 55,5 Jahren (41-68 Jahre) zum Zeitpunkt des Progresses nach AutoHSCT im hiesigen Kollektiv spiegeln die Daten von Dietrich et al. zum Zeitpunkt der Transplantation wider (med. 57 Jahre, 37-70). Einen Effekt der generell für diese Therapiemodalität relevanten Spenderauswahl (verwandt, unverwandt) auf das OS, die Rezidivrate oder die NRM konnten Dietrich et al. nicht nachweisen [62].

Hinsichtlich der Effektivität ist kein direkter Vergleich möglich, da Dietrich et al. das OS vom Zeitpunkt der allogenen Transplantation angeben, im hiesigen Kollektiv vom Zeitpunkt der AutoHSCT und des Rezidivs nach AutoHSCT [62].

Das Zwei- und Fünf-Jahres-Überleben wird mit 46% bzw. 34% angegeben, während zum letzten *Follow-up* 38% der hiesigen Patienten lebten, die eine allogene Transplantation erhalten hatten [62]. Es konnte kein signifikanter Vorteil hinsichtlich des OS für die allogene Transplantation gegenüber anderen Therapiestrategien im hiesigen Kollektiv nachgewiesen werden (med. OS 54 vs. 44 Mon., $p=0,17$), wenngleich sich jedoch ein Trend hierzu abzeichnet.

Berücksichtigt werden muss die sowohl im hiesigen Kollektiv als auch in obiger Analyse beschriebene NRM von 38% nach allogener Transplantation, konkordant mit den Daten von Dietrich et al. mit 30% NRM nach 2 Jahren [62].

Es bestätigt sich daher die Möglichkeit eines langfristigen Überlebens für Patienten mit einem Rezidiv nach AutoHSCT, jedoch ist diese aufgrund der hohen NRM nur für fittere Patienten eine adäquate Therapieoption [62, 66].

Die Effektivität und beschriebene Verträglichkeit weniger aggressiver Therapieansätze wie Bendamustin-Rituximab sowie Ibrutinib unterstreicht die herausgehobene Position insbesondere für Patienten in höherem Alter oder mit Komorbiditäten [9, 18, 40].

14.4. CART-Zelltherapie

Die CD19 gerichtete CART-Zelltherapie stellt eine neue Therapieoption in der Behandlung des rezidierten Mantelzelllymphoms dar. Basis hierfür waren die Daten der ZUMA 2 Studie, eine prospektive, einarmige Phase 2 Studie, in der Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzelllymphom nach vorheriger Therapie mit BTK-Inhibitoren eine Apherese mit folgender Reinfusion von Brexucabtagene autoleucel (Brexu-cel) erhielten [45].

Die CD19 gerichtete CART-Zelltherapie hat insbesondere seit dem verbesserten Zugang im Jahr 2020 eine zunehmende Bedeutung in der Behandlung der rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphome [68]. Demzufolge erhielt von den beobachteten Patienten keiner diese Therapie, insgesamt erfüllten vier Patienten durch die Vorbehandlung mit Ibrutinib die Voraussetzungen für die Indikationsstellung [69].

Inzwischen liegen mehrere retrospektive Analysen zur klinischen Anwendung auch außerhalb von klinischen Studien aus Europa und den USA vor [68, 70].

Iacoboni et al. untersuchten 39 Patienten mit Mantelzelllymphom, die zwischen Februar 2020 und August 2021 im Rahmen eines *Early Access Program* (früher Zugang Programm) eine Apherese für Brexu-cel erhielten, von denen 33 reinfundiert wurden. Die Patienten waren im Median 67 Jahre alt und repräsentierten zu 88% fortgeschrittene Erkrankungen, die zu 55% bis zu zwei vorherige Therapielinien und zu 36% vorher eine AutoHSCT erhalten hatten. Primär refraktär waren 21% der Patienten [68].

Ein Ansprechen wurde in 91% beobachtet (CR-Rate 79%), das PFS lag nach zwölf Monaten bei 51% (95% KI 31-83%) [68].

Wang et al. erweitern dies um die Perspektive von 189 in den Vereinigten Staaten zwischen August 2020 und Dezember 2021 apherisierten Patienten, von denen 89% letztlich eine Infusion mit Brexu-cel erhielten [70]. In den oben genannten Patientencharakteristika unterscheiden Sie sich nicht wesentlich von den Daten von Iacoboni et al., der Anteil des POD24 positiv wurde von Wang et al. mit 51% angegeben [68, 70]. Hier wird allerdings nicht eindeutig angegeben, ob dies vom Ende der Erstlinientherapie oder der Erstdiagnose berechnet wurde [70]. Nach einem medianen *Follow-up* von 14,3 Monaten bestätigt sich die Ansprechrate von Iacoboni et al., das PFS liegt nach zwölf Monaten bei 59% (95% KI 51-66%) und im Median bei 16,4 Monaten [68, 70].

Für Patienten, die im hiesigen Kollektiv eine AutoHSCT als *Salvage*-Therapie erhielten, stellt die Therapie mit CART-Zellen zum gegenwärtigen Zeitpunkt damit potenziell eine Alternative dar. Das mediane EFS, nur eingeschränkt mit dem PFS vergleichbar, liegt im gesamten *Salvage* Kollektiv mit 7 Monaten (95% KI 4-40 Mon., 2-89 Mon.) unterhalb der berichteten Daten von Wang und Iacoboni (medianes PFS 14,3 Monate) [68, 70].

Bei der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve (s. Abbildung 9) fallen insbesondere sehr frühe Rezidive besonders auf, eine gute Diskriminierung der Ergebnisse ließ hier das POD12/24 zu.

Für Patienten mit späterem Rezidiv, bei Wang et al. ein Anteil von 49%, war das mediane EFS für diese Subgruppe im hiesigen Kollektiv mit 37 Monaten (95% KI 0-92 Mon., 2-11 Mon.) signifikant länger [70]. Hinsichtlich der Effektivität profitieren daher Patienten, die keine AutoHSCT in der Vorbehandlung erhalten haben, von diesem Ansatz auch im Rahmen der Rezidivtherapie und dies sogar stärker als von der CART-Zelltherapie.

Das mediane Alter beider Gruppen zeigt keine Unterschiede, dieses scheint kein diskriminierender Faktor in der Auswahl der Patienten zu sein [68, 70].

Betrachtet man den Remissionsstand vor der AutoHSCT, so zeichnet sich im hiesigen Kollektiv ein deutlicher Trend zu einem verlängerten EFS für Patienten mit einem Ansprechen vor der AutoHSCT ab (EFS 55 vs. 14 Mon., $p=0,02$). Die Wahl der AutoHSCT als *Salvagetherapie* ist daher auch maßgeblich vom Erfolg der vorherigen Behandlung abhängig. Wang et al. konnten für die CART-Zelltherapie wiederum keinen Einfluss des Ansprechens auf die vorangegangene Salvagetherapie für das PFS nachweisen ($p=0,775$) [70]. Hier liegt ein wesentlicher Ansatzpunkt für die Auswahl der konsolidierenden Therapie in der Rezidivsituation.

Hinsichtlich der Toxizität existieren aktuelle Daten vor allem für die Erstlinientherapie mit einer AutoHSCT aus der MCL Younger Studie von Hermine et al. Hier wird eine AutoHSCT assoziierte Mortalität von 3,4% angegeben, ausgehend von der im Abschnitt 11.5 beschriebenen TBI-haltigen Konditionierung. Kumulativ lag die Inzidenz für sekundäre Tumore bei 4,3% und myeloische Neoplasien bei 2,4% im Cytarabine-Arm [24]. Der bedeutende Anteil der Sekundärneoplasien an der kumulativen AutoHSCT assoziierten NRM von 6% im hiesigen Kollektiv unterstreicht diese Beobachtung.

Für die CART-Therapie existieren aufgrund des fehlenden *Follow-ups* für die Beurteilung der Rolle der Sekundärneoplasien aktuell noch zu wenige Daten, die 1-Jahres-NRM von 9,1% weist jedoch für Brexu-cel ein eher höheres Toxizitätsrisiko aus als die AutoHSCT [70].

Weder Effektivität noch Toxizität geben daher aktuell eine klare Präferenz für Patienten in Rezidivsituation, die mit einer *Salvage*-Therapie eine Remission erreichen konnten.

15. Schlussfolgerungen

Das Mantelzelllymphom als Subgruppe der indolenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome stellt in sich eine heterogene Erkrankung dar. Überwiegend gekennzeichnet von der Translokation t(11;14) und einer Überexpression von Cyclin D1 und SOX11 haben sich verschiedene basale klinische und histologische Kriterien als prognostisch relevant herauskristallisiert [9, 10]. Die blastoide Variante, Veränderungen in p53 sowie ein hoher MIPI-Index können Patienten mit einem aggressiveren und ungünstigeren Verlauf frühzeitig identifizieren [10, 12].

Für Patienten ohne oben genannte Risikofaktoren und fehlende klinische Symptomatik besteht die Möglichkeit eines *watch and wait* Ansatzes, eine Therapie ist jedoch häufig insbesondere bei jüngeren Patienten notwendig und indiziert [9, 10]. Zu dem bereits lang etablierten Induktionsregime mit R-CHOP kristallisierte sich die Hinzunahme von HDAC als bedeutender Schritt zur Verbesserung der Chancen auf eine langanhaltende Remission heraus [21, 24, 29].

Eine konsolidierende Therapie zur Verlängerung der Rezidivfreiheit und des Überlebens bietet die sich anschließende AutoHSCT gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit dem Antikörper Rituximab [27, 32].

Die Komposition des HDAC unterscheidet sich bei den in Düsseldorf behandelten Patienten von dem häufig in Studien verwendeten platinhaltigen Schema oder der Monotherapie, sowohl hinsichtlich der Kombination mit Mitoxantron als auch der verwendeten Dosis des Cytarabin [24, 50]. Sowohl das ereignisfreie- als auch das Gesamtüberleben dieser *Real-World* Analyse von Patienten, die eine platinfreie, HDAC-haltige Induktionstherapie erhielten, ist mit Einschränkungen durch ein weniger teils weniger intensives Induktionsregime (MCL-2) oder Konditionierungsregime (MCL Younger) dennoch mit den bisher publizierten klinischen Studien vergleichbar und ist damit hinsichtlich der Effektivität als äquivalent zu betrachten.

Hinsichtlich des Toxizitätsprofils lassen die hiesigen Daten keine signifikanten Nachteile zu einem platinhaltigen oder kombinationsfreien Regime erkennen, die erhöhte Nephrotoxizität von Platin konnte jedoch eindrucksvoll durch Hermine et al. beobachtet werden und öffnet daher weitere Möglichkeiten zum optimierten Einsatz von Cytarabin [24].

Die Kombination aus hochdosiertem Cytarabin mit Mitoxantron stellt eine potente und sichere Alternative für die Induktionstherapie beim Mantelzelllymphom dar.

Vor einer anschließenden AutoHSCT scheint auch das Erreichen einer Remission von prognostischer Bedeutung für den langfristigen Verlauf, sodass die Entscheidung hierfür erst unmittelbar vorher endgültig getroffen werden sollte.

Die Patienten in Düsseldorf erhielten überwiegend eine chemotherapiebasierte Konditionierung vor der AutoHSCT, die in den klinischen Studien in unterschiedlichem Maße verwendet wird. Eine TBI-haltige Konditionierung scheint zwar tendenziell eine höhere Effektivität aufzuweisen, ist jedoch sowohl als fehlende Modalität für eine später notwendige allogene Transplantation als auch in ihrer erhöhten Rate von sekundären Neoplasien sehr kritisch zu betrachten [31]. Der hier

überwiegend gewählte Ansatz von BEAM/TEAM weist eine geringe NRM auf und stellt übereinstimmend mit weiteren prospektiven und retrospektiven Daten eine erfolgreiche Konditionierungsstrategie für die AutoHSCT dar.

Diese retrospektive Analyse der AutoHSCT berücksichtigt in einem großen zeitlichen Rahmen multiple Therapieansätze in der Behandlung des Mantelzelllymphoms. Dabei lassen sich allerdings größere Gruppen mit jeweils einheitlichen Strategien sowohl in der Behandlung vor als auch nach dieser diskriminieren, die sich relevant in der Effektivität unterscheiden.

Das EFS und OS der AutoHSCT ist für Patienten, die diese im Rahmen der Erstlinientherapie erhalten, deutlich verlängert gegenüber einer späteren Therapiesituation, sodass ein möglichst früher Einsatz klar zu präferieren ist.

Nichtsdestotrotz können auch Patienten, die erst in der Rezidivsituation behandelt werden, von dieser Modalität profitieren. Hierbei kristallisiert sich die Zeit zwischen Erstdiagnose und Progress der Erkrankung nach Erstlinientherapie (POD) im hiesigen Kollektiv als besonders relevant heraus. Wie bereits von Visco et al. für die AutoHSCT in der Erstlinie publiziert, ist hierfür ein Intervall von 24 Monaten besonders gut geeignet (POD24), um Patienten mit einem besonders hohen Risiko zu identifizieren [33].

Patienten ohne POD24, im hiesigen Kollektiv sogar POD12, weisen nach AutoHSCT ein signifikant längeres EFS und OS auf. Eine AutoHSCT kann unter Berücksichtigung des Remissionsstatus wie bereits beschrieben für diese Subgruppe eine langfristige Rezidivfreiheit gewährleisten. Dabei kann die AutoHSCT hier als erfolgreiche Alternative zu der neuartigen CART-Zelltherapie betrachtet werden und sollte, sofern nicht in der Erstlinienbehandlung eingesetzt, evaluiert werden.

Durch die Verfügbarkeit von Ibrutinib und der CART-Zelltherapie hat sich die Rezidivtherapie, die vorher gerade bei jüngeren Patienten insbesondere die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation als wesentliche konsolidierende Maßnahme einschloss, deutlich verändert. Ein wesentlicher Grund wird im hiesigen Kollektiv anhand des nicht signifikanten Überlebensvorteils und der hohen NRM von 38% dargestellt. Patienten sind daher angesichts der nebenwirkungsärmeren und potenten Alternativen eher seltener und noch gezielter für die allogene Blutstammzelltransplantation auszuwählen, als es in der Vergangenheit notwendig war. Die häufigste Todesursache bleibt der Lymphomprogress, wodurch der *unmet medical need* (ungedeckter medizinischer Bedarf) für diese den indolenten Lymphomen zugerechnete Entität unterstrichen wird. Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Zahl der todesursächlichen Sekundärneoplasien, die eine konsequente Krebsvorsorge als Teil der onkologischen Nachsorge nach einer AutoHSCT impliziert.

16. Ausblick

Eine effektive Erstlinientherapie des Mantelzelllymphoms ist insbesondere in Anbetracht des häufig fortgeschrittenen Alters der Patienten von besonderer Bedeutung. Die Entwicklung der

vergangenen ca. 20 Jahre spiegelt diese Entwicklung durch die Inkorporation von AutoHSCT, HDAC und Rituximab Erhaltung anschaulich wider.

Nachdem sich Ibrutinib und Brexu-cel in den vergangenen Jahren als erfolgreiche Ansätze in der Rezidivtherapie erwiesen haben, rückt ihr Einsatz immer weiter im Algorithmus auf. Für ältere Patienten wurde bereits im Rahmen der SHINE Studie eine Verlängerung des PFS durch Hinzunahme von Ibrutinib zu Bendamustin und Rituximab gezeigt [71].

Mit der Phase 3 TRIANGLE Studie (Eudra-CT 2014-001363-12) wird Ibrutinib erstmals in der Erstlinientherapie mit folgender Erhaltung zusätzlich zur intensiven, HDAC-haltigen Induktionstherapie mit und ohne AutoHSCT untersucht [42]. Die ersten Ergebnisse nach im Median 31 Monaten *Follow-up* zeigten eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Zeitraums gegenüber der bisherigen Standardtherapie und suggerieren sogar eine äquivalente Wirksamkeit für Ibrutinib ohne oder mit AutoHSCT [72]. Eine abschließende Analyse ist ausstehend, Ibrutinib wird aber voraussichtlich die Erstlinientherapie erreichen.

Für Hochrisikogruppen wird ab dem Jahr 2023 die CARMAN-Studie Brexu-cel in Kombination mit Ibrutinib mit der Ibrutinib-haltigen Erstlinientherapie sowohl für jüngere als auch ältere Patienten untersuchen.

Da nun zwei der effektivsten, zugelassenen Therapien bereits frühzeitig eingesetzt werden, wird die Entwicklung neuer Substanzen für die Rezidivsituation von besonderer Bedeutung sein.

BGB-11417 stellt eine neue Substanz mit dem Ziel der BCL2-Inhibition dar, die aktuell auch in einer Phase 2 Studie im Mantelzelllymphom untersucht wird [73].

Mit den bispezifischen Antikörpern rücken schnell verfügbare Substanzen in den Vordergrund, die mit der Verknüpfung von Lymphom- und T-zellen über Oberflächenantigene eine neue Alternative zu den aufwändigeren CART-Zellen herstellen könnten [74].

Diese enthalten eine antigen-bindende Domäne für T-Zellen, in der Regel CD 3 sowie eine Lymphom-gerichtete Domäne (z.B. CD20) [75]. Nachdem bereits erste vielversprechende Daten für die aggressiven B-Zell Lymphome vorliegen, wird der CD3-CD20-Antikörper Glofitamab aktuell in einer Phase 2 Studie bei Patienten mit Mantelzelllymphom nach CART-Zelltherapie untersucht (NCT04703686) [76, 77].

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Baermann, B.-N., et al., *High-dose therapy and autologous stem cell transplantation following Platinumfree high-dose Cytarabine induction results in excellent long term survival in younger patients with mantle cell lymphoma*, Poster Presentation at Annual Meeting of European Bone and Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant, 2022. **57**(Suppl 1): p. 300-301.
2. Armitage, J.O., et al., *Non-Hodgkin lymphoma*. The Lancet, 2017. **390**(10091): p. 298-310.
3. Böcker, W., et al., *Pathologie*. Vol. 5. Auflage. 2012: Elsevier GmbH, München.
4. Kremer, M., S. Ihrler, and M. Rudelius, *Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome*, in *Maligne Lymphome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, M. Dreyling, Editor. 2019, W. Zuckwerd Verlag GmbH München: München. p. 21.
5. Cheson, B.D., 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): p. 3059-68.
6. o.V., *Cancer in Germany in 2015/2016*. 12 ed. Vol. 12. 2020, Berlin: Robert Koch Institute (ed.) and Association of Population-based Cancer Registries in Germany (ed.). p. 122-128.
7. Goldschmidt, H., et al., *Malignant lymphoma. Pathology, diagnosis, therapy*. Radiologe, 1997. **37**(1): p. 1-9.
8. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. J Clin Oncol, 2007. **25**(5): p. 579-86.
9. Maddocks, K., *Update on mantle cell lymphoma*. Blood, 2018. **132**(16): p. 1647-1656.
10. Dreyling, M., et al. *Onkopedia Leitlinie Mantelzelllymphom*. 2021 05/2021 29.08.2021]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
11. Pecorino, L., *Molecular Biology of Cancer Mechanisms, Targets and Therapeutics*. Vol. 4. 2016: Oxford University Press. p. 111.
12. Dreyling, M., W. Klapper, and S. Rule, *Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge!* Blood, 2018. **132**(26): p. 2722-2729.
13. Jain, P. and M. Wang, *Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management*. Am J Hematol, 2019. **94**(6): p. 710-725.
14. Eskelund, C.W., et al., *TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy*. Blood, 2017. **130**(17): p. 1903-1910.
15. Sant, M., et al., *Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project*. Blood, 2010. **116**(19): p. 3724-34.
16. Hoster, E., et al., *A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma*. Blood, 2008. **111**(2): p. 558-65.

17. Hoster, E., et al., *Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network*. J Clin Oncol, 2016. **34**(12): p. 1386-94.
18. Eskelund, C.W., et al., *Detailed Long-Term Follow-Up of Patients Who Relapsed After the Nordic Mantle Cell Lymphoma Trials: MCL2 and MCL3*. HemaSphere, 2021. **5**(1).
19. Cohen, J.B., et al., *Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma*. Cancer, 2016. **122**(15): p. 2356-63.
20. Martin, P., et al., *Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1209-13.
21. Lenz, G., et al., *Immunotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 1984-92.
22. Lefrere, F., et al., *Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study*. Leukemia, 2002. **16**(4): p. 587-93.
23. Delarue, R., et al., *CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. Blood, 2013. **121**(1): p. 48-53.
24. Hermine, O., et al., *Addition of high-dose cytarabine to immunotherapy 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*. The Lancet, 2016. **388**(10044): p. 565-575.
25. Philip, T., et al., *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1995. **333**(23): p. 1540-5.
26. Wenzel, F., *Hämatopoietische Stammzellprodukte*, in *Blutstammzelltransplantation Bilanz des aktuellen Wissens*, R. Haas and G. Kobbe, Editors. 2012, Düsseldorf University Press: Düsseldorf. p. 31.
27. Dreyling, M., 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. **105**(7): p. 2677-84.
28. Zahid, U., et al., *A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma*. Curr Hematol Malig Rep, 2017. **12**(3): p. 217-226.
29. Geisler, C.H., et al., *Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur*. Br J Haematol, 2012. **158**(3): p. 355-62.
30. Sellner, L., et al., *Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT*. Bone Marrow Transplant, 2016. **51**(2): p. 212-8.

31. Tseng, Y.D., et al., *Total Body Irradiation Is Safe and Similarly Effective as Chemotherapy-Only Conditioning in Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma*. Biol Blood Marrow Transplant, 2018. **24**(2): p. 282-287.
32. Le Gouill, S., et al., *Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma*. N Engl J Med, 2017. **377**(13): p. 1250-1260.
33. Visco, C., et al., *Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death*. Br J Haematol, 2019. **185**(5): p. 940-944.
34. Carreras (ed.), E., et al., *The EBMT Handbook*. 2019, o.O.: Springer.
35. Bishop, M.R., et al., *Clinical evidence of a graft-versus-lymphoma effect against relapsed diffuse large B-cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation*. Ann Oncol, 2008. **19**(11): p. 1935-40.
36. Robinson, S.P., et al., *Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party*. Bone Marrow Transplant, 2018. **53**(5): p. 617-624.
37. Robinson, S., 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): p. 464-73.
38. Pal Singh, S., F. Dammeijer, and R.W. Hendriks, *Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies*. Mol Cancer, 2018. **17**(1): p. 57.
39. Wang, M., et al., *Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. The Lancet, 2018. **391**(10121): p. 659-667.
40. Wang, M.L., et al., *Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2013. **369**(6): p. 507-16.
41. Rule, S., et al., *Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies*. Br J Haematol, 2017. **179**(3): p. 430-438.
42. Klinikum der Universität München. *Synopse TRIANGLE: autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nach einer Rituximab/Ibrutinib/Ara-C-haltigen Induktion bei Patienten mit generalisiertem Mantelzell-Lymphom – eine randomisierte Studie des Europäischen Mantelzelllymphom-Netzwerkes*. [Studiensynopse] 2018 24.05.2018 05.12.2021]; Available from: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/media/public/27FE9BB6-5809-3E81-78DF-882731C1AA75/2018-05-24-TRIANGLE-Synopse-DE.pdf?ts=1571063294>.
43. Morris, E.C. and J.H.F. Falkenburg, *What Defines a Good Tumour Antigen?*, in *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*, N. Kroger, et al., Editors. 2022: Cham (CH). p. 11-4.
44. Miliotou, A.N. and L.C. Papadopoulou, *CAR T-cell Therapy: A New Era in Cancer Immunotherapy*. Curr Pharm Biotechnol, 2018. **19**(1): p. 5-18.
45. Wang, M., et al., *KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma*. N Engl J Med, 2020. **382**(14): p. 1331-1342.

46. EMA. *Zusammenfassung der Merkmale Tecatrus*. 2021 [29.08.2021]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_de.pdf.
47. Dührsen, U., et al. *Onkopedia Leitlinie Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom*. Onkopedia Leitlinie [PDF] 2018 [11.2018 18.10.2020]; Available from: www.onkopedia.com.
48. Magnano, L., et al., *Long-term safety and outcome of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) regimen in previously untreated patients with advanced follicular lymphoma: 12 years follow-up of a phase 2 trial*. *Ann Hematol*, 2017. **96**(4): p. 639-646.
49. Hagberg, H., C. Gisselbrecht, and C.s. group, *Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study*. *Ann Oncol*, 2006. **17 Suppl 4**: p. iv31-2.
50. Geisler, C.H., 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): p. 2687-93.
51. Ozkok, A. and C.L. Edelstein, *Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury*. *Biomed Res Int*, 2014. **2014**: p. 967826.
52. Accord Healthcare GmbH. *Fachinformation Cisplatin Accord 1mg/ml*. [pdf] 2015 04/2015 [cited 2022 22.02.2022]; V.01:[Available from: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-06/FI_Cisplatin_Stand%20042015.pdf].
53. Manohar, S. and N. Leung, *Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature*. *J Nephrol*, 2018. **31**(1): p. 15-25.
54. Accord Healthcare Limited. *Mitoxantron Fachinformation*. [Fachinformation] 2016 November 2016 [cited 2021 07.02.2022]; Available from: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-01/FI_Cytarabin_100%20mg_Stand%20042011_bhso_clean_0.pdf.
55. Sabloff, M., et al., *Total Body Irradiation for Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Can We Agree on?* *Curr Oncol*, 2021. **28**(1): p. 903-917.
56. Hill-Kayser, C.E., et al., *TBI during BM and SCT: review of the past, discussion of the present and consideration of future directions*. *Bone Marrow Transplant*, 2011. **46**(4): p. 475-84.
57. Milpied, N., et al., *High-dose therapy with stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: results and prognostic factors, a single center experience*. *Bone Marrow Transplant*, 1998. **22**(7): p. 645-50.
58. Pommier, P., et al., *Second cancer after total-body irradiation (TBI) in childhood*. *Strahlenther Onkol*, 2009. **185 Suppl 2**: p. 13-6.
59. Metayer, C., et al., *Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study*. *Blood*, 2003. **101**(5): p. 2015-23.
60. Marnitz, S., et al., *Long-term results of total body irradiation in adults with acute lymphoblastic leukemia*. *Strahlenther Onkol*, 2014. **190**(5): p. 453-8.

61. Koenigsmann, M., et al., *High-dose treosulfan in patients with relapsed or refractory high-grade lymphoma receiving tandem autologous blood stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2004. **34**(6): p. 477-83.
62. Dietrich, S., et al., *Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. Ann Oncol, 2014. **25**(5): p. 1053-8.
63. Tam, C.S., et al., *Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma*. N Engl J Med, 2018. **378**(13): p. 1211-1223.
64. Wang, M., et al., *Concurrent ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the safety run-in of the phase 3 SYMPATICO study*. J Hematol Oncol, 2021. **14**(1): p. 179.
65. Jain, P., et al., *Ibrutinib With Rituximab in First-Line Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma*. J Clin Oncol, 2022. **40**(2): p. 202-212.
66. Marangon, M., et al., *Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma in the Era of New Drugs and CAR-T Cell Therapy*. Cancers (Basel), 2021. **13**(2).
67. Greil, C., et al., *Allogeneic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma*. Cancers (Basel), 2021. **14**(1).
68. Iacoboni, G., et al., *Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. Blood Adv, 2022. **6**(12): p. 3606-3610.
69. Gilead Sciences GmbH. *Fachinformation Tecartus*. 2022 September 2022 [cited 2023 17.02.2023]; Available from: https://www.gileadpro.de/-/media/project/gileadpro/germany/product-catalog/tecartus/fachinformation/fachinformation_tecartus_infusionsdispersion_gilead.pdf.
70. Wang, Y., et al., *Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium*. J Clin Oncol, 2023: p. JCO2201797.
71. Wang, M.L., et al., *Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma*. N Engl J Med, 2022. **386**(26): p. 2482-2494.
72. Dreyling, M., et al., *Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network*. Blood, 2022. **140**(Supplement 1): p. 1-3.
73. *Study of BGB-11417 Monotherapy in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma*. 2023 16.04.2023]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05471843?term=BGB-11417&cond=MCL&draw=2&rank=1>.
74. Einsele, H., et al., *The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types*. Cancer, 2020. **126**(14): p. 3192-3201.

75. Thieblemont, C., et al., *Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial*. J Clin Oncol, 2022: p. JCO2201725.
76. *Treatment by a Bispecific CD3xCD20 Antibody for Relapse/Refractory Lymphomas After CAR T-cells Therapy*. 16.04.2023]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04703686?term=bispecific&cond=MCL&draw=2&rank=3>.
77. Dickinson, M.J., et al., *Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. N Engl J Med, 2022. **387**(24): p. 2220-2231.

Anhang

17. Tabellenverzeichnis

Tabelle mit Beschreibung	Seite
Tabelle 1: Modifizierte Ann-Arbor Klassifikation verändert nach Cheson et al. 2014 [5]	2
Tabelle 2: Kriterien zur Evaluation des Ansprechens nach IWG 2007 [8] Übersetzt und verändert nach Cheson et al. 2007 [8]	4
Tabelle 3: Kriterien zur PET-/CT-basierten Evaluation des Ansprechens nach Cheson et al. 2014 [5] Übersetzt und verändert nach Cheson et al. 2014 [5]	6-7
Tabelle 4: Patientencharakteristika vor Transplantation	20
Tabelle 5: Patientencharakteristika Erstlinien- vs. <i>Salvage</i> -Gruppe	21
Tabelle 6: Ergebnisse nach AutoHSCT	26
Tabelle 7: Todesursachen	38
Tabelle 8: Vergleich des Überlebens in unterschiedlichen Kollektiven Quellen: Geisler et al. 2008 [50], Hermine et al. 2016[24]	43
Tabelle 9: Kumulative Dosis Cytarabin Quellen: Geisler et al. 2008 [50], Hermine et al. 2016 [24]	47

18. Abbildungsverzeichnis

Abbildung mit Beschreibung	Seite
Abbildung 1: Ansprechen vor Transplantation	24
Abbildung 2: Ansprechen nach Transplantation	24
Abbildung 3: Gesamtkohorte Gesamtüberleben aller Patienten	27
Abbildung 4: Gesamtüberleben Erstlinie vs. <i>Salvage</i> Vergleich des Gesamtüberlebens nach AutoHSCT von Patienten in Erstlinie vs. <i>Salvage</i>	28
Abbildung 5: Gesamtüberleben Erstlinientherapie mit HDAC ohne Platin Gesamtüberleben nach HDAC ohne Platin und folgender AutoHSCT in Erstlinie	29
Abbildung 6: Gesamtüberleben nach POD24 Status Gesamtüberleben nach <i>Salvage</i> AutoHSCT abhängig vom POD24 Status	30
Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Rezidiv nach AutoHSCT Gesamtüberleben ab dem ersten Rezidiv/Progress nach AutoHSCT abhängig von der Therapiesituation	31
Abbildung 8: Behandlungsstrategien nach Rezidiv nach AutoHSCT Vergleich des Gesamtüberlebens ab dem ersten Rezidiv nach AutoHSCT für Patienten mit und ohne allogene Transplantation im weiteren Verlauf	31
Abbildung 9: Ereignisfreies Überleben Erstlinie vs. <i>Salvage</i> Vergleich des ereignisfreien Überlebens nach AutoHSCT von Patienten in Erstlinie vs. <i>Salvage</i>	32
Abbildung 10: Ereignisfreies Überleben nach Remissionsstatus vor AutoHSCT Ereignisfreies Überleben nach AutoHSCT abhängig vom Remissionsstatus vor AutoHSCT	33
Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben für platinfreie HDAC Induktion vor AutoHSCT Ereignisfreies Überleben nach platinfreier HDAC-haltiger Induktion vor AutoHSCT in der Erstlinientherapie	34
Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben nach POD24 Status Ereignisfreies Überleben nach <i>Salvage</i> AutoHSCT abhängig vom POD24 Status	35
Abbildung 13: Ereignisfreies Überleben Rituximab Erhaltungstherapie Ereignisfreies Überleben nach AutoHSCT abhängig von der Durchführung einer Rituximab Erhaltungstherapie	36

Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben Rituximab Erhaltung in der Erstlinientherapie Ereignisfreies Überleben nach AutoHSCT in der Erstlinientherapie abhängig von der Durchführung einer Rituximab Erhaltungstherapie	37
Abbildung 15: Therapieschemata der verglichenen Studienkollektive Quellen: Hermine et al. 2016 [24], Geisler et al. 2008 [50]	41

Danksagung

Zunächst danke ich dem ehemaligen sowie aktuellen Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, den Professoren Haas und Dietrich.

Ein besonderes Dankeschön geht an Herrn Professor Kobbe für die Überlassung des Promotionsthemas, seine stetige Unterstützung in inhaltlichen und formalen Aspekten sowie seine geduldige Beantwortung meiner zahlreichen Fragen.

Herrn Waßenberg danke ich für die vielfache Beantwortung von statistischen Fragen.

Meiner Schwester Marie-Kristin, meinem Schwager Mark und meinen Eltern Hilde und Volker gebührt ein großes Danke für den großartigen fachlichen und privaten Austausch.

Ich danke darüberhinaus meinen Eltern für die lebenslange finanzielle und emotionale Unterstützung, die diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Über diese lange Zeit haben ihr fachliches Vorbild und Rat, ihre endlose Geduld und ihre liebevolle Hilfe in allen Aspekten meines Schaffens das Zusammenleben mit meiner Freundin Dr. Celina Gerrlich ausgezeichnet. Das werde ich dir nie vergessen, ich stehe für immer in deiner Schuld.