

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Charakteristika, Therapiestrategien und Prognose von Patienten mit
Mantelzelllymphom in den Jahren 2003 - 2015 – Datenanalyse und Vergleich mit
nationalen und internationalen Ergebnissen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Ruzbeh Abdollahzadehsagha
aus Mainz

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------------|
| Abkürzungsverzeichnis | IV |
| Abbildungsverzeichnis | V |
| Tabellenverzeichnis..... | VII |
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Literaturdiskussion | 2 |
| 2.1. <i>Definition</i> | 2 |
| 2.2. <i>Epidemiologie</i> | 2 |
| 2.3. <i>Ätiologie</i> | 3 |
| 2.4. <i>Pathogenese</i> | 3 |
| 2.5. <i>Histologie</i> | 5 |
| 2.6. <i>Histochemie und Immunphänotypisierung</i> | 7 |
| 2.7. <i>Klassifikation</i> | 7 |
| 2.8. <i>Diagnostik</i> | 10 |
| 2.9. <i>Stadieneinteilung</i> | 11 |
| 2.10. <i>Prognose</i> | 12 |
| 2.10.1. <i>Prognose-Scores</i> | 13 |
| 2.11. <i>Klinisches Bild</i> | 13 |
| 2.12. <i>Therapie des MCL</i> | 15 |
| 2.12.1. <i>Therapieprinzipien</i> | 15 |
| 2.12.2. <i>Therapiestrategien</i> | 17 |
| 2.12.3. <i>Verlaufskontrolle</i> | 28 |
| 3. Statistische Methoden | 29 |
| 4. Ergebnisse der statistischen Analyse..... | 30 |
| 4.1. <i>Deskriptiver Teil</i> | 30 |
| 4.2. <i>Gesamtüberleben</i> | 39 |
| 4.3. <i>Progressionsfreies Überleben</i> | 49 |
| 5. Diskussion | 57 |
| 5.1. <i>Fehlerdiskussion</i> | 57 |
| 5.2. <i>Ergebnisdiskussion – Deskriptiver Teil</i> | 58 |
| 5.3. <i>Ergebnisdiskussion - Gesamtüberleben</i> | 60 |
| 5.4. <i>Ergebnisdiskussion - Progressionsfreies Überleben</i> | 63 |
| 5.5. <i>Ergebnisdiskussion – Therapie</i> | 64 |
| 6. Zusammenfassung..... | 69 |
| 7. Literaturverzeichnis | 71 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| ASCT | Autologe Stammzelltransplantation (<i>engl. autologous stem cell transplantation</i>) |
| CLL | Chronische Lymphatische Leukämie |
| CAR | Chimärer Antigenrezeptor (<i>engl. Chimeric antigen receptor</i>) |
| CR | Komplette Remission (<i>engl. complete remission</i>) |
| CT | Computertomographie |
| FDG | 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose |
| HDT | Hochdosis-Therapie |
| Hyper-CVAD | Cyclophosphamid (C), Vincristin (V), Adriamycin (A) und Dexamethason (D) |
| IFN-alpha | Interferon-Alpha |
| iPET | intermittierende Positronen-Emissions-Tomographie |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MCL | Mantelzelllymphom (<i>engl. mantle cell lymphoma</i>) |
| MIPI | Mantle cell International Prognostic Index |
| MRD | Minimale Resterkrankung |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| OS | Gesamtüberleben (<i>engl. overall survival</i>) |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion (<i>engl. polymerase chain reaction</i>) |
| PD | Progression (<i>engl. progressive disease</i>) |
| PFÜ/PFS | Progressionsfreies Überleben (<i>engl. progression free survival</i>) |
| PR | Partielle Remission (<i>engl. partial response</i>) |
| R-B | Rituximab und Bendamustin |
| R-BAC | Rituximab, Bendamustin und Cytarabin |
| R-CHOP | Rituximab (R), Cyclophosphamid (C), Doxorubicin (H), Vincristin (O) und Prednison (P) |
| R-DHAP | Rituximab (R), Dexamethason (D), Hochdosis-Ara-C (HA), Cisplatin (P) |
| R-FC | Rituximab, Cyclophosphamid und Fludarabin |
| SD | Stabile Erkrankung (<i>engl. stable disease</i>) |
| TTF | Zeit bis zum Therapieversagen (<i>engl. time to treatment failure</i>) |
| SCT | Stammzelltransplantation (<i>engl. stem cell transplantation</i>) |
| UM | Universitätsmedizin |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Die Pathogenese des MCL (9) | 4 |
| Abbildung 2: Die Histologie des MCL (13)..... | 6 |
| Abbildung 3: Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten angeordnet nach Alter der Patienten und Therapielinie (9)..... | 27 |
| Abbildung 4: Altersverteilung | 32 |
| Abbildung 5: Stadieneinteilung (Ann-Arbor) | 32 |
| Abbildung 6: Befallsmuster..... | 33 |
| Abbildung 7: Allgemeinzustand des Patienten nach ECOG | 34 |
| Abbildung 8: MIPI-Verteilung | 34 |
| Abbildung 9: MIPI-c Verteilung | 35 |
| Abbildung 10: Darstellung der relativen Häufigkeiten der pathologischen Charakteristika..... | 35 |
| Abbildung 11: Gesamtüberleben aller Patienten | 39 |
| Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Alters | 40 |
| Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des LDH-Wertes bei Erstdiagnose | 41 |
| Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Beta-2-Mikroglobulins | 42 |
| Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Anämie..... | 42 |
| Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Leukozytose..... | 43 |
| Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ki67-Wertes | 44 |
| Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des MIPI-Scores..... | 45 |
| Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des MIPI-c Scores..... | 45 |
| Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer HDT mit autologer SCT bei Ersttherapie..... | 46 |
| Abbildung 21: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs ≥ 65 Jahre in Abhängigkeit einer Erhaltungstherapie | 47 |
| Abbildung 22: Gesamtüberleben nach BERT-Regime bei MCL-Rezidiv..... | 48 |
| Abbildung 23: PFS aller Patienten | 49 |
| Abbildung 24: PFS in Abhängigkeit des Hämoglobin-Wertes bei Diagnosestellung | 50 |
| Abbildung 25: PFS in Abhängigkeit des Ki67-Wertes..... | 51 |
| Abbildung 26: PFS in Abhängigkeit des MIPI-Scores..... | 52 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 27: PFS in Abhängigkeit des MIPI-c-Scores | 53 |
| Abbildung 28: PFS bei Patienten unter 65 Jahren in Abhängigkeit einer Hochdosistherapie mit autologer SCT..... | 53 |
| Abbildung 29: PFS in Abhängigkeit des Remissionsstatus nach Induktionstherapie | 54 |
| Abbildung 30: PFS in Abhängigkeit einer Rituximab Erhaltungstherapie..... | 54 |
| Abbildung 31: PFS bei älteren Patienten mit R-CHOP versus R-Bendamustin | 55 |
| Abbildung 32: PFS nach Rezidiv in Abhängigkeit einer HDT und ASCT bei jungen Patienten | 56 |
| Abbildung 33: PFS nach Rezidivtherapie mit Rituximab, Bendamustin und Temsirolimus (BERT)..... | 56 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Lugano-Klassifikation (22) | 11 |
| Tabelle 2: Übersicht des Patientenkollektives..... | 30 |
| Tabelle 3: Zusammenfassung der Ersttherapie | 36 |
| Tabelle 4: Ansprechen nach Ersttherapie..... | 37 |
| Tabelle 5: Eingesetzte Rezidivtherapien..... | 38 |
| Tabelle 6: PFS in Abhängigkeit des MIPI-c-Scores | 52 |
| Tabelle 7: Gegenüberstellung der MIPI-Verteilungen in internationalen Studien .. | 59 |
| Tabelle 8: Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten | 62 |
| Tabelle 9: Vergleich der ersten Induktionstherapie | 64 |
| Tabelle 10: Vergleich der Ansprechraten nach Induktionstherapie | 65 |

1. Einleitung

In Deutschland erkranken jährlich etwa 32000 Menschen an einer lymphatischen Systemerkrankung. Man unterscheidet dabei zwischen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen (*NHL*) (1). Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen handelt es sich um eine sehr heterogene Gruppe maligner Erkrankungen, die auf einer Transformation von lymphatischen Zellen unterschiedlicher Reifungs- und Differenzierungsstufen basieren.

Lymphome können aufgrund der Präsenz von lymphatischem Gewebe praktisch in jedem Organ an heterogenen Lokalisationen entstehen. Typischerweise findet eine Dissemination in andere lymphatische aber auch extralymphatische Organe statt. Aufgrund der generalisierten Verteilung werden Lymphome auch als Systemerkrankungen bezeichnet.

Das Mantelzelllymphom (*MCL*) stellt dabei einen seltenen und prognostisch ungünstigen Subtyp dieser Non-Hodgkin-Lymphome dar. Jährlich erkranken ca. 900-1200 Menschen in Deutschland neu an einem MCL (1). Die genutzten epidemiologischen Verfahren erlauben bisher keine exaktere Erfassung der Anzahl an Neuerkrankungen.

Die Therapierealität für das Mantelzelllymphom hat sich in den vergangenen Jahren deutlich verändert. Hierzu haben die Einführung und Etablierung bestimmter Chemotherapien, Antikörpertherapien und der Einsatz von zielgerichteten Therapien beigetragen. Die Auswirkung dieser therapeutischen Veränderungen wurde bisher insbesondere in definierten klinischen Studien untersucht – welche therapeutische Effektivität sich in der Routinebehandlung zeigt, kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Gleichzeitig ist die Zahl von Patienten mit einem MCL so niedrig, so dass nicht alle Fragen im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie beantwortet werden können.

Die Erfassung sogenannter „Real World“ Daten kommt somit eine besondere Bedeutung zu, um Behandlungseffekte zu erfassen und für aktuelle und zukünftige Fragestellungen sinnvolle Vergleichsdaten zur Verfügung zu stellen.

Perspektivisch stellen diese Daten auch die Basis für gezielte Untersuchungen auf genetischer Basis von verfügbaren Patientenproben dar.

Um aktuelle Trends in der Behandlung und deren Auswirkung auf die Therapieergebnisse zu erfassen, wurde eine systematische Erfassung und Analyse der Behandlungsergebnisse aller Patienten mit einem MCL durchgeführt,

die im Zeitraum von 2003-2015 an der III. Med. Klinik behandelt wurden. Gleichzeitig stellten die Ergebnisse die Basis für einen Vergleich zu internationalen Daten im Sinne eines Abgleichs wesentlicher Qualitätsparameter dar.

2. Literaturdiskussion

2.1. Definition

Das Mantelzelllymphom beschreibt eine klinisch aggressiv und ungünstig verlaufende maligne Erkrankung, die zur großen Gruppe der B-Zell-Lymphome gezählt wird.

Historisch gesehen wurde die Erkrankung als zentrozytisches Lymphom bezeichnet und erst seit Einführung der R.E.A.L.-Klassifikation (*engl. Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*) mit dem Begriff des Mantelzelllymphoms definiert. Die Namensgebung dieser Erkrankung ist histomorphologisch bedingt, da die Tumorzellen den in der Mantelzone eines Lymphknotens befindlichen Zellen sehr ähneln. (2)

Für das MCL ist molekulargenetisch in der überwiegenden Zahl der Fälle die Translokation $t(11;14)(q13;q32)$ charakteristisch, die zu einer Überexpression von Cyclin D1 führt. (3)

2.2. Epidemiologie

An malignen Non-Hodgkin-Lymphomen, zu denen das MCL gezählt wird, erkranken seit der Jahrtausendwende international gesehen ca. 350.000-400.000 Menschen jährlich neu. Das Verhältnis von Mann zu Frau beträgt dabei 1,3:1. Die Neuerkrankungsraten unterscheiden sich weltweit gesehen teilweise deutlich. Die Länder der westlichen Welt (Europa, Nordamerika, Australien) weisen die höchsten altersstandardisierten Neuerkrankungsraten auf. Die niedrigsten Erkrankungsraten findet man in Asien, Osteuropa und Afrika. (4)

Es gibt Hinweise auf höhere Inzidenzraten bei der weißen Bevölkerung. Aktuell werden hierfür insbesondere genetische Faktoren verantwortlich gemacht. (5)

In Deutschland sind im Jahr 2016 laut dem Robert Koch Institut 16470 Männer und 13510 Frauen neu an einem Non-Hodgkin-Lymphom (*NHL*) erkrankt. Dabei wurden die chronisch lymphatische Leukämie (*CLL*) und das multiple Myelom mitgezählt. Das durchschnittliche Alter betrug dabei etwa 70 Jahre. (1)

Mantelzelllymphome machten im Jahr 2016 in Deutschland etwa 3% aller *NHL* aus, etwa 6-9% aller nodalen Lymphome. Die Patienten wiesen ein medianes Erkrankungsalter von 71 Jahren auf, wobei prinzipiell alle Altersklassen erkranken können. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 640 Männer und 240 Frauen neu an einem *MCL* (1, 2). Die altersstandardisierte Inzidenzrate beträgt 0,5/100.000 Personen pro Jahr in der entwickelten Welt (6). Mit einem Verhältnis von 2,3:1 sind Männer häufiger betroffen als Frauen (7).

2.3. Ätiologie

In retrospektiven Studien wurde der Einfluss von ionisierender Strahlung, Immunsuppression, Exposition gegenüber chemischen Stoffen (Insektizide usw.), viralen oder bakteriellen Infektionen auf das Auftreten der Erkrankung untersucht (7). Bei den meisten Patienten werden jedoch keine der wenigen definierten Risikofaktoren identifiziert.

2.4. Pathogenese

Wie bereits erwähnt wird die balancierte Translokation $t(11;14)(q13;q32)$ in über 90% der *MCL*-Fälle molekulargenetisch zum Beispiel mithilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung nachgewiesen. Das *BCL1*-Gen, das sich physiologisch auf dem Chromosom 11 befindet und für das Protein Cyclin D1 codiert, wird durch diese Translokation auf das Chromosom 14 lokalisiert. Auf diesem Abschnitt des Chromosoms 14 findet man den Genabschnitt der schweren Immunglobulinkette (IgH). Dadurch unterliegt die Regulation der Transkription des *BCL1*-Gens nun dem IgH-Promoter und es kommt zu einer daraus resultierenden Überexpression von Cyclin D1 (8). Es handelt sich beim Cyclin D1-Protein um einen Zellzyklusregulator, der durch Komplexbildung mit Cyclin-abhängigen Kinasen zur Phosphorylierung und damit zur Deaktivierung des Tumorsuppressor-Proteins

Retinoblastom-Protein (RB1) führt. Diese Deaktivierung hat zur Folge, dass es in der Zelle zu einem Übergang von der G1- zur M-Phase kommt und somit mit einer gesteigerten Zellproliferation einhergeht. Der immunhistochemische Nachweis dieser Cyclin D1-Überexpression gehört zu den wichtigsten diagnostischen Tests, um das MCL von anderen malignen hämatologischen Erkrankungen, wie der CLL, dem diffus-großzelligen Lymphom und dem follikulären Lymphom abzugrenzen (8). Alternativ kann der Nachweis mittels einer FISH-Untersuchung auf das Vorliegen der Translokation untersucht werden. Die erwähnte Translokation ist jedoch nicht ausschließlich verantwortlich für den malignen Phänotyp. Mitverantwortlich sind regelhaft Sekundärmutationen. Diese betreffen Gene für DNA-Reparaturproteine (ATM, CHK2) und Proteine, die Einfluss auf den Zellzyklus haben (INK4A, CDK4, RB1, ARF, MDM2, P53). (8)

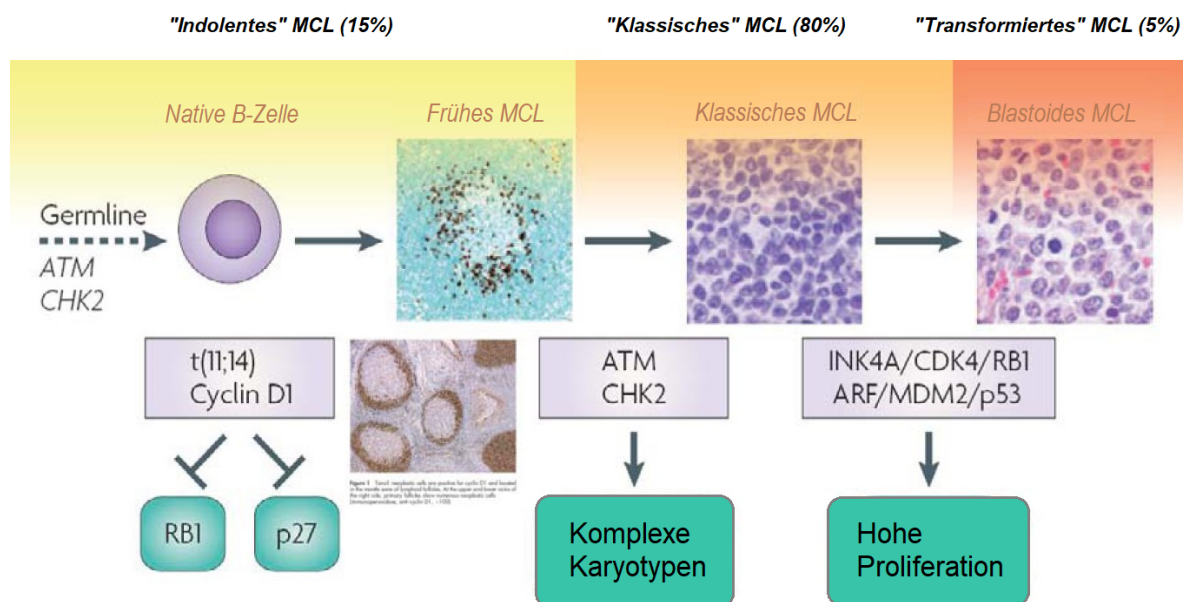


Abbildung 1: Die Pathogenese des MCL (9)

Im Gegensatz zu Cyclin D1 werden Cyclin D2 und D3 physiologisch von B-Zellen exprimiert. Eine Überexpression dieser beiden Cycline wurde insbesondere bei Cyclin D1-negativen MCL beobachtet. Inwieweit eine Dysregulation dieser Cycline eine Rolle bei der Diagnostik und Pathogenese der Cyclin D1-negativen Fälle spielt, ist noch nicht abschließend geklärt. (8)

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese wird auch dem Transkriptionsfaktor SOX-11 zugeschrieben, der in über 90% der Fälle nachgewiesen wird. Erwähnenswert ist hier, dass SOX11 in den seltenen Cyclin D1-negativen MCL mit nahezu 100%iger Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden kann und somit eine hohe

Relevanz bei der Diagnostik besitzt. Da in den SOX11-negativen MCL, wie unter anderem bei der nicht-nodalen und leukämisch verlaufenden Form des MCL, von einer besseren Prognose ausgegangen werden kann, kann der Nachweis von SOX11 auch bei der Abschätzung der Prognose hilfreich sein, auch wenn es in aktuellen Risikoscores noch keinen Einzug gefunden hat. (10)

Der SOX11-Status korreliert zudem mit dem Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (*IGHV*). So weist der leukämisch und nicht-nodal verlaufende Subtyp des MCL häufig neben dem negativem SOX-11 Status einen mutierten *IGHV*-Status auf. (11)

Der Funktionsverlust des p53-Tumorsuppressor-Genes wird bei vielen malignen Tumoren eine wichtige Rolle zugeschrieben. Beim MCL scheint hierbei insbesondere der Nachweis einer Mutation mittels Polymerase-Kettenreaktion (*PCR*) oder *Next Generation Sequencing* gegenüber einem 17p Verlust von Relevanz zu sein. Bei Auftreten von Fehlern im Erbgut durch Zellstress wird der Aktivierung des Transkriptionsfaktor p53 und der damit einhergehenden Expression eines breiten Spektrums von Genen, die etwa bei der Apoptose, Zelldifferenzierung und DNA-Reparatur mitwirken, eine zentrale Rolle zur Erhaltung der genetischen Stabilität zugeordnet. Auf diese Weise wirkt das Tumorsuppressor-Gen der Entstehung von malignen Zellen entgegen. Durch eine Mutation im p53-Tumorsuppressor-Gen und dem daraus resultierendem Funktionsverlust des Proteins p53 kommt dieser Regulationsmechanismus zum Erliegen. Beim MCL geht die Mutation dieses Genes wie auch bei anderen Tumoren mit einem prognostisch ungünstigeren Verlauf einher. (12)

2.5. Histologie

Histopathologisch präsentiert sich das MCL mit einem Infiltrat aus kleinen bis mittelgroßen Zellen, die sich durch mehr oder weniger stark eingekerbte Kerne mit wenig Zytoplasma, einer mittleren Chromatindichte und häufig unauffälligen Nukleolen beschreiben lassen. Das Auftreten von hyalinisierten Gefäßen und epithelartigen Histozyten (Epitheloidzellen) ist neben dem Fehlen von Zentroblasten, Immunoblasten, Prolymphozyten und Paraimmunoblasten charakteristisch für die Histologie des MCL.

Je nach histologischem Subtyp der Erkrankung kann entweder ein mantelartiges, noduläres oder diffuses Wachstumsverhalten vorliegen. In Anfangsstadien infiltriert das MCL typischerweise die Mantelzonen der Lymphfollikel. Das noduläre Wachstumsmuster in Form von Zellansammlungen in Keimzentren wird bei Fortschreiten der Erkrankung beschrieben und kann bei weiterem Progress in eine diffuse Infiltration des lymphatischen Gewebes übergehen. (13)

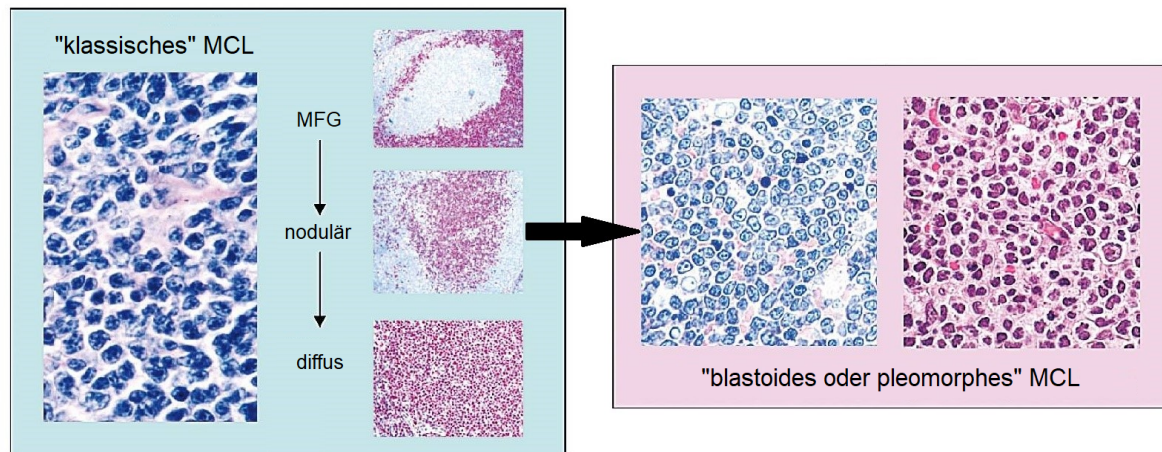


Abbildung 2: Die Histologie des MCL (13)

Zytologisch lassen sich neben der klassischen Form weitere Zellvarianten beschreiben, die Schwierigkeiten bei der Diagnostik bereiten können.

- Die blastoide und pleomorphe Varianten, die beide mit einem klinisch aggressiveren Verlauf einhergehen, erkennt man an einer Zunahme der Kerngröße, der Mitoseaktivität und einer Aufhellung des Zellkernchromatins.
- Eine der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) ähnelnde und prognostisch günstigere Variante wird als kleinzellige Form des MCL beschrieben und setzt sich aus kleinen lymphozytären Zellen zusammen, die ein verklumptes Chromatin aufweisen.
- Der Marginalzonen-ähnliche und klinisch oft gut verlaufende Subtyp ist charakterisiert durch Zellen mit einem blassen/hellen Zytoplasma und ist häufig mit einer Splenomegalie, einer Knochenmarkinfiltration, einem leukämischen Verlauf sowie einem nicht vorhandenen Lymphknotenbefall verbunden. (13)

2.6. Histochemie und Immunphänotypisierung

Immunphänotypisch kommt es bei den MCL-Zellen zu einer Ko-Expression der B-Zell Oberflächenmerkmale CD19, CD20, CD79a und das für die T-Zell-Reihe charakteristische Oberflächenmerkmal CD5. CD23-Oberflächenmerkmale werden im Gegensatz zur CD5-positiven CLL nur in den seltensten Fällen nachgewiesen. Außerdem reagiert das MCL negativ auf CD10 und bcl-6. Wie bereits in der Pathogenese erwähnt, lässt sich aufgrund der für das MCL typischen Translokation t(11;14) (IGH/CCND1) das Protein Cyclin D1 in fast allen Fällen nachweisen und wird somit zur Abgrenzung von anderen NHL-Entitäten verwendet. Zu den neueren diagnostischen Markern gehört das SOX11-Protein, das auch in den seltenen Cyclin D1-negativen Verlaufsformen nukleär exprimiert wird und eine bisher noch nicht vollständig erforschte Rolle in der Pathogenese spielt. (13)

2.7. Klassifikation

Erstmalig beschrieben wurde das Hodgkin-Lymphom 1832 durch den Namensgeber Thomas Hodgkin (14). Die histologische Charakterisierung der typischen Tumorzellen erfolgte 1898 von Carl Sternberg und Dorothy Reed. Der Nachweis der typischen einkernigen Hodgkin-Zellen und der mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen unterscheidet das Hodgkin-Lymphom von anderen Non-Hodgkin-Lymphomen. Es dauerte fast 90 Jahre bis mit dem folliculären Lymphom das erste gesondert abgegrenzte Non-Hodgkin Lymphom von Brill und Summers identifiziert wurde. (14) Im Jahre 1966 wurde durch Rappaport das erste Klassifikationssystem für Non-Hodgkin-Lymphome vorgestellt, das sich vor allem in Nordamerika und in den englischsprachigen Ländern Europas behauptete. Es teilte die malignen Lymphome primär anhand drei morphologischer Kriterien ein. Es handelte sich dabei um das Wachstumsmuster (diffus versus nodal), die Zellgröße (klein versus groß) und die zytomorphologische Differenzierung (schlecht-differenziert versus gut-differenziert). (14)

Obwohl die genannten Kriterien gut mit dem klinischen Verlauf korrelierten, wurden aufgrund von wissenschaftlichen Mängeln und Probleme bei der Integration von neuen Erkenntnissen und Lymphomentitäten nach wenigen Jahren

neue Klassifikationssysteme vorgeschlagen. (14) Dabei setzten sich in den 1970er Jahren vor allem die Kiel-Klassifikation von Karl Lennert in Europa und die Klassifikation von Lukes und Collins in den USA durch. (14) In der Kiel-Klassifikation wurden die verschiedenen Formen von lymphatischen Zellen in ihren zytomorphologischen, immunologischen und zytochemischen Eigenschaften analysiert. Anhand der zytologischen Kriterien wie Größe und Kerndichte wurden die Lymphomentitäten in „niedrig-maligne“ und „hoch-maligne“ eingeteilt. Bei niedrigem Malignitätsgrad liegen „Zyten“ vor und weisen zusätzlich „Blasten“ in geringen Anteilen auf, wobei bei hohem Malignitätsgrad eine Reinkultur von Blasten nachgewiesen wurde. (15)

Anhand des Beispiels des zentrozytischen Lymphoms, das heute als Mantelzelllymphom bezeichnet wird, lässt sich zeigen, dass dieses *Grading*-System nicht immer mit dem klinischen Verlauf korreliert. Das zentrozytische Lymphom, das aufgrund seiner Zellgröße in die Kategorie „niedrig-maligne“ eingestuft wurde, weist nämlich einen sehr ungünstigen klinischen Verlauf auf und stand damit im Widerspruch zur Einteilung. Die Kiel-Klassifikation bezog sich auf einen bis dahin noch nie verfolgten Ansatz. Zum ersten Mal wurden die Lymphom-Subtypen gemäß ihrer nicht neoplastischen Vorläuferzellen eingeteilt. In der überarbeiteten Version von Lennert wurde im Jahr 1988 bei den Non-Hodgkin-Lymphomen zudem zwischen T-Zell NHL und B-Zell NHL unterschieden. (15) Bis auf wenige Ausnahmen unterschied sich die Klassifikation von Lukes und Collins nur wenig von der Kiel-Klassifikation. Eine davon war die Beschreibung der Zellkernform als zusätzliches morphologisches Kriterium. Dabei wurden runde (*engl. cleaved*) und eingebuchtete (*engl. non-cleaved*) sowie gewundene (*engl. convoluted*) und nichtgewundene (*engl. non-convoluted*) Kernformen voneinander abgegrenzt. Im direkten Vergleich wurden von den 13 häufigsten Subtypen 11 gleich beschrieben und davon sogar 7 exakt gleich benannt. (16)

Da sich mittlerweile viele konkurrierende Klassifikationssysteme gegenüberstanden, versuchten amerikanische Pathologen und Hämatologen diese verschiedenen Formen der Klassifikationen zu vereinheitlichen.

Auf der Basis der Rappaport Klassifikation und Einflüssen von Lukes und Collins sowie anderen Klassifikationen wurde die *Working Formulation* im Jahr 1982 entwickelt, die zwischen drei Prognosegruppen unterschied: „low“, „intermediate“ und „high grade“. Sie beruft sich dabei auf histomorphologische Kriterien wie die

Konfiguration des Zellkerns und das Wachstumsverhalten (follikulär versus diffus). Da neugewonnene Erkenntnisse aus der Immunologie, die Unterscheidung von B- und T-Zell Lymphomen und die Möglichkeit der Übersetzung in andere Systeme fehlten, wurde sie kein international anerkanntes Klassifikationssystem. (14)

Mit dem Ziel ein Klassifikationssystem zu etablieren, das international akzeptiert wird, gründeten Pathologen aus Europa und Amerika die *International Lymphoma Studygroup (ILSG)* und veröffentlichten im Jahr 1994 die R.E.A.L.-Klassifikation (*engl. Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*). Neben den bisher verwendeten histopathologischen Kriterien wurden dabei erstmals molekulargenetische und immunphänotypische Merkmale herangezogen und im Vergleich zu vorherigen Klassifikationssysteme auf ein *Grading-System* verzichtet. Unterteilt wurden die Lymphome nach ihrer B- oder T-Zell Zugehörigkeit. Subtypen aus der Kiel Klassifikation wurden dabei jeweils zum follikulären Lymphom und zum diffus großzelligen Lymphom zusammengefasst. Der Begriff des Mantelzelllymphoms wird in dieser Klassifikation erstmalig erwähnt. (14)

Die in den Folgejahren weltweit akzeptierte R.E.A.L.-Klassifikation diente als Basis für die WHO-Klassifikation, die im Jahre 2001 veröffentlicht wurde. Bis auf kleine Änderungen in der Terminologie und die Integration von neuen Subtypen sind keine Unterschiede erkennbar.(14). Gleichzeitig sind eine hohe diagnostische Reproduzierbarkeit und eine bessere praktische und klinische Anwendung sichergestellt, die auch eine bessere Vergleichbarkeit internationaler Studien erlaubt. (17)

Hinsichtlich des MCL ergänzt die WHO-Klassifikation die klassische Form neu durch ein leukämisch und nicht-nodales MCL (immunhistochemisch SOX-negativ, molekulargenetisch IGHV-mutiert) mit einem indolenten Verlauf und kann daher Subtyp-spezifisch eine bessere Aussage zur Prognose der Erkrankung treffen. Zudem trägt die Einteilung auch zur Therapieentscheidung bei, da bei der leukämischen und nicht-nodalen Verlaufsform des MCL eine Behandlung nach *Watch-and-wait-Strategie* erfolgt. (17)

2.8. Diagnostik

Um die Diagnose eines MCL zu sichern, ist in der Regel die histologische Untersuchung eines Lymphknotens oder einer extranodalen Manifestation notwendig. Alternativ kann bei leukämischem Verlauf oder KM-Befall eine Diagnose durchflusszytometrisch gestellt werden.

Die Primärdiagnostik des MCL nach Diagnosestellung umfasst eine ausführliche Anamnese, in der gezielt nach B-Symptomen, Vorerkrankungen und Fällen von onkologischen Erkrankungen in der Familie gefragt wird.

Eine gründliche körperliche Untersuchung mit Fokus auf Milz, Leber, Lymphknotenregionen und Zeichen einer Knochenmarksinsuffizienz (Blässe, Petechien) wird empfohlen.

Allgemeine laborchemische Untersuchungen umfassen die Bestimmung der Nieren-, Schilddrüsen- und Leberparameter. Um Patienten mit einem erhöhten Risiko für therapieassoziierte Akut- oder Spättoxizitäten identifizieren zu können, wird eine Untersuchung der Lungen- und Herzfunktion (EKG, Echokardiografie) vor Therapiebeginn empfohlen. (18)

Für die „Prognose-Scores“ MIPI (*engl.: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) und MIPI-c ist eine Bestimmung der Leukozytenzahl, des LDH-Quotienten (gemessener LDH-Wert/oberer Normalwert), des Ki67-Wertes durch die Pathologie und des ECOG-Performance-Status erforderlich.

Eine Lumbalpunktion wird nur bei wenigen Patienten mit blastoidem Subtyp, hohem LDH-Wert, niedrigem ECOG-Status oder neurologischen Symptomen empfohlen.(19) Eine Knochenmarkpunktion und Computertomografie des Halses, Thorax, Abdomens und Beckens vervollständigen die *Staging*-Untersuchungen. Die Positronen-Emissions-Tomographie (*PET*) konnte die Knochenmarkpunktion aufgrund der niedrigeren Sensitivität beim MCL nicht ersetzen und wird somit als Alternative zur Computertomografie (*CT*) für das *Staging* verwendet, wobei der Zusatzgewinn weiterhin kontrovers diskutiert wird. (20) In der aktuellen Lugano-Klassifikation wird jedoch ein PET-CT als Standardbildgebung für das *Staging* und *Restaging* empfohlen. (22)

2.9. Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung des MCL wird die Ann-Arbor Klassifikation herangezogen, die die Krankheit in vier Stadien einteilt und Aufschluss über die Ausbreitung des Tumors gibt. Die im Jahr 2014 entwickelte Aktualisierung, die Lugano-Klassifikation, stellt eine Weiterentwicklung der Ann-Arbor Klassifikation dar, teilt die Gruppe der Lymphome ebenfalls in vier Stadien ein. Im Gegensatz zur Ann-Arbor Klassifikation entfallen bei den Non-Hodgkin-Lymphomen die Zusätze A/B und X, da diese keine Bedeutung für die Therapieentscheidung haben. Jedoch sollte eine Angabe des maximalen Tumordurchmessers erfolgen. In den Stadien I und II wird von einem lokalisierten Befall gesprochen. In den fortgeschrittenen Stadien (>Stadium II) ist das Suffix E nach der Lugano-Klassifikation nicht relevant. Eine Beteiligung der Tonsillen, des Waldeyer-Rachenrings oder der Milz wird als nodaler Befall gewertet. (21)

Die Klassifikation empfiehlt den Einsatz von PET/CT als Standardbildgebung bei Fluordesoxyglucose (FDG)-aviden Lymphomen im Rahmen des prä- und posttherapeutischen Stagings.

Bei nicht FDG-aviden Lymphomen wird weiterhin der Einsatz der CT favorisiert. Die Wahl der richtigen Therapie erfolgt zudem nicht stadienabhängig, sondern basierend auf „Risikoscores“ und das Vorhandensein von prognostisch relevanten Risikofaktoren. (22)

Tabelle 1: Lugano-Klassifikation (21)

| Stadium | Befall | Extranodaler Status (E) |
|----------------|---|--|
| I | Befall von Lymphknoten einer Lymphknotenregion | Einzelne extranodale Läsionen ohne Lymphknotenbeteiligung |
| II | Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfelles | Stadium I oder II bezüglich nodalem Befall mit begrenzter zusammenhängender extranodaler Beteiligung |
| III | Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfelles | Nicht anzuwenden |

| | | |
|----|---|------------------|
| | oder Befall von Lymphknotenregionen oberhalb des Zwerchfelles mit zusätzlicher Milz-Beteiligung | |
| IV | Zusätzlich nicht zusammenhängende extralymphatische Beteiligung | Nicht anzuwenden |

2.10. Prognose

Das MCL ist durch einen häufig rasch progredienten, aggressiven Verlauf mit ungünstiger Prognose gekennzeichnet und weist in aktuellen Untersuchungen ein mittleres Gesamtüberleben von 4-5 Jahren auf. (22)

In seltenen Fällen präsentiert sich das MCL als indolente und prognostisch günstigere Verlaufsform. Charakteristisch für diese Untergruppe ist ein leukämischer Verlauf ohne nodalen Befall. Typisch für diesen Subtyp ist ein negativer SOX11-Status.

Die klassische Cyclin-D1- und SOX11-positive Form des MCL kann sich mit einem niedrigen Ki67-Wert (unter 10%) auch als klinisch indolente Form zeigen. (23)

Neben den genannten Faktoren wirken sich vorhandene B-Symptomatik, ein komplexer Karyotyp, eine blastoide Variante des MCL, die p16-Deletion (24) und eine del17p/TP53-Mutation ungünstig auf die Prognose aus. (25)

Im Vergleich dazu sprechen ein asymptomatisches Erscheinungsbild, ein niedriges Erkrankungsstadium und ein niedriger beta2-Mikroglobulin-Wert (26) für einen klinisch indolenten Verlauf. (25)

Letzte Untersuchungen an größeren Patientengruppen haben die besondere Bedeutung einer blastoiden Morphologie, einer p53-Mutation und einem erhöhtem Ki67 unabhängig von „Prognose-Scores“ herausgestellt. Patienten, die einen der genannten Risikofaktoren vorwiesen, hatten ein kürzeres progressionfreies Überleben und lebten signifikant kürzer. (27)

2.10.1. Prognose-Scores

Der MIPI-Score wurde anhand von 455 Patientendaten im Jahr 2008 entwickelt, um die Prognose von Patienten mit einem Mantelzelllymphom abschätzen zu können und damit eine Entscheidungsgrundlage für die Therapie zu ermöglichen. In einer Formel fließen dabei vier voneinander unabhängige Faktoren mit ein. Dabei handelt es sich um das Alter, den ECOG-Performance Status, den LDH-Wert und die Anzahl der Leukozyten/ μl .

Basierend auf diesem Wert wird der Patient einer der drei Risikogruppen „low-risk“, „intermediate-risk“ oder „high-risk“ zugeteilt.

Für den klinischen Alltag gibt es eine vereinfachte Formel mit einem Punktesystem, das bei jedem der genannten Faktoren jeweils 0-3 Punkte vergibt. Anhand deren Summe lässt sich auch hier eine Aussage über das Risiko treffen. (28)

Da der Proliferationsmarker Ki67 eine hohe prognostische Relevanz besitzt, wurde dieser in einem „Scoresystem“ mit der Bezeichnung MIPI-c integriert, der die MCL-Patienten im Vergleich zum bisherigen MIPI-Score allerdings in vier Risikogruppen (niedrig, niedrig-intermediär, hoch-intermediär und hoch) einteilt und gegenüber den bisherigen „Scoresystemen“ eine größere prognostische Aussagekraft besitzt, insbesondere für die Patienten mit niedrigem und hohem Risiko. (29)

2.11. Klinisches Bild

Das Mantelzelllymphom ist eine Erkrankung des lymphatischen Systems, bei der es zu einer Beteiligung von Lymphknoten, der Milz und dem Knochenmark kommen kann. Wie bei anderen NHL präsentieren sich die Patienten meist mit einer schmerzlosen Lymphadenopathie und einer unspezifischen Symptomatik wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Übelkeit. Die B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsabnahme > 10% des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten) findet man in ca. 50% der Fälle vor. Die meisten Patienten werden beim MCL in einem fortgeschrittenen Stadium (Ann Arbor III/IV) diagnostiziert und weisen dabei in über 90% der Fälle eine Knochenmarkinfiltration und eine Splenomegalie auf. (2, 26)

Folglich kommt es häufig zu einer Beeinträchtigung der Hämatopoese, die zu einer Anämie, Thrombozytopenie oder Granulozytopenie führen kann. Extranodale Befälle werden in über 60% der Fälle im Gastrointestinaltrakt beschrieben, jedoch sollte hier nur bei symptomatischen Patienten eine endoskopische Untersuchung durchgeführt werden. (30)

Ein Befall des Zentralnervensystems kommt in sehr seltenen Fällen und vor allem in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien vor und führt zu einer neurologischen Symptomatik. Im peripheren Blut werden bei 80% der Patienten Lymphom-Zellen nachgewiesen. (26)

2.12. Therapie des MCL

Einführung

Auch wenn das MCL als inkurable Erkrankung gilt, gelingt es oft das Voranschreiten der Erkrankung über einen längeren Zeitraum zurückzudrängen. (31, 32) Die Therapie des MCL ist, aufgrund einhergehender Komorbiditäten und Minderung des Allgemeinzustands, insbesondere abhängig vom Alter des Patienten. Das Ausbreitungsstadium hat nur geringen Einfluss auf die Therapiewahl. Obwohl das MCL oft mit einem klinisch aggressiven Verlauf einhergeht, benötigen nicht alle Patienten eine Therapie zum Erstdiagnosezeitpunkt. Zu dieser kleinen Gruppe zählt man die asymptomatischen, klinisch indolenten Verlaufsformen. Bei diesen Patienten ist eine primär beobachtende Haltung gerechtfertigt. Diese „watch-and-wait“-Strategie erfordert regelmäßige Kontrolluntersuchungen des Patienten.

2.12.1. Therapieprinzipien

Etablierte Behandlungsverfahren beim MCL umfassen den Einsatz von Kombinations-Chemotherapien, monoklonalen Antikörpern, Bestrahlungen, Stammzelltransplantationen und den immer relevanter werdenden zielgerichteten Krebstherapien.

Bestrahlung

Bei dieser Therapieform werden die malignen Zellen durch „ionisierende Strahlung“ daran gehindert, sich zu teilen und damit zu vervielfältigen.

Kombinationschemotherapie

Die Grundlage der meisten Behandlungsstrategien sind chemotherapeutische Wirkstoffe, die in unterschiedlicher Dosierung und Kombination verabreicht werden. Die Chemotherapie wird meist in mehreren Zyklen in Abstand von wenigen Tagen und Wochen appliziert. Kommt es zusätzlich zum Einsatz von Antikörpern, spricht man von einer Immunchemotherapie. (23)

Stammzelltransplantationen

Bei einer autologen Stammzelltransplantation erfolgt die Rückübertragung zuvor gewonnener körpereigener Stammzellen des Patienten nach Hochdosischemotherapie.

Die Hochdosischemotherapie basiert auf dem Prinzip, dass eine möglichst hohe Dosis ohne Rücksicht auf die Myelotoxizität verabreicht wird. Der dadurch entstandenen Insuffizienz des hämatopoetischen Systems wird durch die anschließende Gabe körpereigener (autologer) Blutstammzellen begegnet. Vor der Hochdosistherapie erfolgt die Gabe einer remissionsinduzierenden Chemotherapie. In der sich anschließenden Regenerationsphase des Knochenmarks kann durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen in das periphere Blut verstärkt werden, wo sie mittels Leukapherese gewonnen und anschließend bis zur späteren Transplantation eingefroren werden können.

Im Gegensatz dazu werden bei der allogenen Transplantation körperfremde Stammzellen von einem Spender übertragen. Dieses Verfahren spielt insbesondere eine Rolle in der Rezidivtherapie des MCL und geht mit einer gesteigerten Toxizität und der Gefahr möglicher Abstoßungsreaktionen (Graft-versus-Host-Reaktion) einher. (23)

Monoklonale Antikörper

Ein bedeutender Vertreter dieser Gruppe ist der monoklonale Antikörper Rituximab, gerichtet gegen das B-Lymphozyten-Antigen CD20. (23)

Gezielte Therapiestrategien

Zunehmend wichtiger werden Wirkstoffe, die passgenau bestimmte pathologisch dysregulierte, zumeist besonders aktive Signalwege in der Tumorzelle blockieren sollen.

Diese neue molekularbiologische Therapie wird daher auch als zielgerichtete Therapie (englisch: *targeted therapies*) bezeichnet.

Zu den relevantesten Vertretern dieser Gruppe beim MCL zählen folgende Substanzen: Ibrutinib (Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor), Bortezomib (Proteasom-Inhibitor), Lenalidomid (immunmodulatorische und antiangiogene Wirkung), Temsirolimus (mTOR-Inhibitor). (23)

2.12.2. Therapiestrategien

Die „Watch-and-Wait“-Strategie

Die meisten MCL-Patienten folgen einem aggressiven klinischen Verlauf. Es gibt jedoch einen kleinen Anteil an Patienten, bei denen die Krankheit weniger aggressiv, sondern eher langsam, symptomarm und indolent verläuft. Zu dieser Gruppe zählt häufig der SOX11-negative, leukämisch verlaufende und nicht-nodale Subtyp des MCL.

Darüber hinaus tendiert auch der klassische SOX-11-positive MCL-Subtyp mit niedrigem ki67-Status (<10%) oder niedrigem MIPI-Risikoprofil dazu, einen indolenten Verlauf zu haben. In diesen Fällen erfolgt ein beobachtendes Abwarten, da man sich keinen Vorteil von einer sofortigen Behandlung verspricht. Allerdings muss die Erkrankung während dieser Zeit engmaschig kontrolliert werden, da sich einige zunächst indolent-verlaufende MCL jederzeit in aggressiv-verlaufende Formen verändern können und somit eine Therapie erfordern. Auch können bestimmte Werte der klinischen Chemie und der Pathologie auf einen Progress hinweisen (z.B. LDH-Wert, Anzahl der Leukozyten, β 2-Mikroglobulin-Wert, Ki-67 und histologischer Subtyp). Bei Krankheitsprogression erfolgt eine Therapie analog der in dem Kapitel „Therapie in fortgeschrittenen Stadien (Seite 18)“ aufgeführten Empfehlungen. (23)

Therapie in limitierten Stadien

Bei den wenigen Patienten, die in Stadium I und eingeschränkt im Stadium II diagnostiziert werden, wurde eine Bestrahlung als alleiniger Therapieansatz in Erwägung gezogen, jedoch zeigte dies aufgrund der hohen Rezidivrate nur eine vorübergehende Wirkung und sollte nur in ausgewählten Fällen eingesetzt werden. (33)

Allerdings stellt der Einsatz einer konsolidierenden Radiotherapie („involved-field“-Technik) nach Chemotherapie in den lokalisierten Stadien eines MCL eine Therapieoption dar, ohne dass es hierfür systematische prospektive Studien gibt (31).

Bei hoher Tumorlast sollten Patienten wie in den fortgeschrittenen Stadien behandelt werden. (23, 31)

Therapie in fortgeschrittenen Stadien

In den meisten Fällen präsentieren sich die Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium III und IV) und werden abhängig vom Alter und Allgemeinzustand therapiert.

Aktuelle Therapieempfehlungen unterscheiden zwischen älteren (> 65 Jahre) und jüngeren (\leq 65 Jahre) MCL-Patienten.

Ersttherapie bei jüngeren Patienten

In der Therapie des MCL werden bei fitten und jüngeren Patienten (\leq 65 Jahren) intensive Therapieprotokolle mit Hochdosischemotherapie (*HDT*) und autologer Stammzelltransplantation (*ASCT*, engl.: *autologous stem cell transplantation*) eingesetzt, um möglichst langfristige Remissionen zu erzielen.

Dieses Therapieprotokoll umfasst folgende Schritte: Induktionstherapie, Stammzellapherese, Konditionierung (Hochdosis-Therapie) mit nachfolgender Transplantation autologer Stammzellen und Erhaltungstherapie.

Zur aktuellen Standardtherapie von jungen und fitten Patienten zählt ein Cytarabin- und Rituximab-enthaltende Induktionsschema. (23, 34)

Diese Empfehlung basiert unter anderem auf Ergebnissen der Phase III-Studie des europäischen MCL-Netzwerkes, in der sich zeigte, dass sich vor einer ASCT der Einsatz von hochdosiertem Cytarabin in der Hochdosischemotherapie mit einer vorherigen, alternierenden R-CHOP/R-DHAP (R-CHOP: Rituximab, Hydroxdoxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin) Induktionstherapie positiv auf das progressionsfreie Überleben (*PFS*, engl. *progression free survival*) und die Zeit bis zum Therapieversagen auswirkt. (35)

Der Einsatz von hochdosiertem Cytarabin wurde ebenfalls in der einarmigen MCL2-Studie der nordischen Lymphom-Forschungsgruppe untersucht. Hier

erhielten die Patienten eine Induktionstherapie mit alternierenden Zyklen von R-CHOP und hochdosiertem Cytarabin gefolgt von einer anschließenden hochdosierten Chemotherapie mit Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan (*BEAM*) oder Carmustine, Etoposid, Cytarabin und Cyclophosphamid (*BEAC*) und anschließender ASCT. Das mediane PFS betrug 8,5 Jahre und das mediane OS belief sich in dieser Studie auf 12,7 Jahre. Mit diesen Ergebnissen wird dieses Protokoll daher zu den aktuellen Standards gezählt. (23)

Die alleinige Applikation von Cytarabin in Kombination mit Rituximab gefolgt von einer ASCT zeigte keine ausreichende Wirkung. Dies zeigte sich vor allem in den niedrigen Ansprechraten. (23)

Der Einsatz einer dreijährigen Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer R-DHAP-basierten Induktionstherapie und nachfolgender ASCT zeigte eine Verlängerung des PFS und des Gesamtüberlebens und ist daher aktuell etabliert in der Standardtherapie. (23, 34)

Eine Alternative zu den oben genannten Therapieprotokollen stellt die Applikation von R-Hyper-CVAD (Rituximab, hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason, alternierend mit hochdosiertem Methotrexat und Cytarabin) dar, das zu hohen Ansprech- und Remissionsraten führte.

Diesen Ergebnissen stehen allerdings eine hohe therapieassoziierte Toxizität und häufige Therapieabbrüche gegenüber (23). Daher ist das Schema in Deutschland nicht verbreitet.

Der optimierte Einsatz von zielgerichteten Substanzen im Rahmen der Erstlinientherapie wird zurzeit in verschiedenen klinischen Studien evaluiert. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse von Ibrutinib bei therapierefraktärem oder rezidivierendem MCL wird aktuell insbesondere die Anwendung von Ibrutinib-enthaltenden Therapieregimen untersucht. In einer Phase II Studie zeigten sich bei jungen Patienten mit erstdiagnostiziertem MCL bereits vielversprechende Ergebnisse. Hier wurde Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Rahmen der Induktionstherapie mit anschließender HDT mit R-Hyper-CVAD eingesetzt. Im Vergleich zur alleinigen R-Hyper-CVAD Therapie wurde in dieser Studie die Zykluszahl reduziert. Mit guten Ansprechraten und einer niedrigeren Toxizität

könnte der Einsatz von Ibrutinib in Zukunft zu einer Reduzierung der Chemotherapie in Protokollen bei erstdiagnostiziertem MCL führen. (36)
In der randomisierten Phase-III „Triangle“-Studie des europäischen MCL-Netzwerkes wird aktuell ein kombinierter Einsatz von Ibrutinib und einer Cytarabin-enthaltenden Chemotherapie vor ASCT bei jungen Patienten untersucht. (36)

Eine Applikation von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei erstdiagnostizierten MCL-Patienten zeigt vielversprechende Ergebnisse. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 77%. 64% der Patienten waren nach 5 Jahren in Remission. Die Gesamtansprechrage belief sich auf 87%. (37)
Gegenstand einer aktuellen Phase 1-Studie ist der kombinierte Einsatz von Rituximab, Lenalidomid und Venetoclax bei erstdiagnostiziertem MCL. (36)

In einer Phase-III-Studie wurde der Einsatz einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach einer HDT mit Cytarabin und anschließender autologer Stammzelltransplantation bei jungen Patienten mit erstdiagnostiziertem MCL untersucht. Gegenüber Patienten, die keine Erhaltungstherapie erhielten, zeigte sich ein Vorteil im PFS (3-Jahres-Rate: 80% bei Lenalidomid-Erhaltung versus 64% bei fehlender Erhaltungstherapie). Eine Verlängerung des OS konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. (38)

Therapie bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten (>65 Jahren) oder jüngeren Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand werden primär Therapieschemata ohne konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie eingesetzt.

Für dieses Patientenkollektiv ist das R-CHOP Regime gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie ein häufig angewendetes Standardregime (23).

Es existieren zwei kleine randomisierte Studien, die sich mit der Wirksamkeit von Anthrazyklinen bei der Therapie des MCL beschäftigten. Hierbei wurde das CHOP-Protokoll mit den jeweils nicht Anthrazyklin-enthaltenden CVP/COP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison)- und MCP (Mitoxantron, Chlorambucil und Prednison)-Regimen im Rahmen der Induktionstherapie bei erstdiagnostiziertem MCL verglichen (39, 40). Mit vergleichbaren Ansprechraten zwischen dem CHOP- und dem CVP/COP-Regime, einer niedrigeren Toxizität gegenüber dem MCP-Regime und einem leicht verlängerten Gesamtüberleben bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil zeigte sich das CHOP-Regime überlegen (41). Die Purinanaloga wie beispielsweise Fludarabin zeigten bei alleinigem Einsatz in der Therapie des MCL im Gegensatz zur CLL-Therapie nur eine moderate Wirkung (42). In der Kombination mit Alkylanzien wie z.B. Cyclophosphamid oder Anthrazyklinen erzielte man in Studien bei erstdiagnostizierten MCL deutlich höhere Ansprech- und Remissionsraten. Die Ansprechrate lag bei 100% und der Anteil an kompletten Remissionen (*engl.: complete remission, CR*) belief sich auf 70% (43). Im Vergleich zu dem R-CHOP-Regime schnitt jedoch das R-FC-Regime (Rituximab, Fludarabin und Cyclophosphamid) in einer Studie des europäischen MCL-Netzwerkes bei 560 älteren Patienten (>60 Jahre) mit erstdiagnostiziertem MCL schlechter ab. Trotz fehlenden signifikanten Unterschieden in den Ansprech- und Remissionsraten wurden signifikante Differenzen in der 4-Jahres-Überlebensrate (R- CHOP: 62% vs. R-FC: 47%) sowie in der Häufigkeit von Nebenwirkungen (z.B. hämatologische Toxizität) festgestellt. Zudem war der Erfolg einer peripheren Stammzellsammlung unter R-FC deutlich vermindert (44). Mit einem verlängerten Gesamtüberleben und einer niedrigeren Toxizität ist R-CHOP klar dem R-FC-Regime vorzuziehen und auch in Hinblick auf eine Folgetherapie (Erhaltungs- und Konsolidierungstherapie) aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils besser geeignet (44, 45).

Im Jahr 2013 wurde eine randomisierte multizentrische Phase-III-Studie veröffentlicht, die Bendamustin in Kombination mit Rituximab der bisherigen Standardtherapie nach dem R-CHOP-Protokoll gegenüberstellte. Mit vergleichbaren Ansprechraten, einem längeren progressionsfreien Überleben und einer besseren Verträglichkeit stellt dieses Regime besonders bei älteren Patienten mit Komorbiditäten eine gute Therapiealternative zu R-CHOP dar. (46) Eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer BR-Induktion wird weiterhin diskutiert. Aktuelle Ergebnisse konnten keine signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zeigen (47). Zusätzliche evidenzbasierte Ergebnisse aktuell laufender, klinischer Studien (z.B. SHINE-Studie) werden zur weiteren Einordnung der Bedeutung einer Rituximab-Erhaltungstherapie erwartet (48).

Das VR-CAP-Regime (Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednisolon) stellt aufgrund aktueller Studienergebnisse eine weitere Therapieoption bei dieser Patientengruppe dar. In einer offenen Phase-III-Studie mit 487 unbehandelten Patienten mit MCL, die für eine Transplantation nicht in Frage kamen, erreichte man durch das Bortezomib-enthaltende Chemotherapie-Regime VR-CAP eine relative Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um 59% (primärer Endpunkt der Studie) im Vergleich zum Standardregime R-CHOP (25 versus 12 Monate). Ebenfalls konnte eine Verlängerung des OS gezeigt werden. Bei Patienten, die VR-CAP erhielten betrug die komplette Ansprechrate 44%, unter R-CHOP nur 34%. Es wurde jedoch eine erhöhte Hämatotoxizität (Neutropenie, Thrombozytopenie) und das Auftreten einer peripheren Polyneuropathie unter VR-CAP dokumentiert. (48)

Bei fitten und älteren Hochrisikopatienten (blastoide Variante; hoher MIPI-Score) kann über einen Einsatz von Rituximab, Bendamustin und niedrig-dosiertem Cytarabin (R-BAC500) diskutiert werden, das in Studien gute Ergebnisse erzielte. Die Gesamtansprechrate belief sich auf 96%, davon zeigten sich 93% in kompletter Remission. Die 2-Jahres-PFS-Rate lag bei 81%.

Jedoch stand diesen Ergebnissen eine hohe hämatologische Toxizität gegenüber. Am häufigsten wurden dabei Thrombozyto- und Neutropenien beobachtet. (49, 50) Ein Einsatz von hochdosiertem Cytarabin bei älteren Patienten ist Gegenstand aktueller Studien (23).

Bei älteren Patienten wird aktuell der Einsatz von zielgerichteter Krebstherapie bei unbehandeltem MCL untersucht. Bei älteren Patienten mit erstdiagnostiziertem MCL ist die Beurteilung von R-Bendamustin kombiniert mit Ibrutinib Gegenstand der Phase-III Shine-Studie. Ergebnisse wurden bisher noch nicht veröffentlicht (48). In der „MCL2-Elderly“-Studie wird die Effektivität der alternierenden R-CHOP und R-HAD (Rituximab, hochdosiertes Cytarabin und Dexamethason)-Chemotherapie gegen R-CHOP alleine, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit zusätzlich Lenalidomid und Rituximab, oder nur Rituximab bei diesem Patientenkollektiv untersucht (48). Es bleibt abzuwarten, wie sich die zukünftigen Ergebnisse dieser Studien auf die Therapieempfehlungen auswirken.

Patienten mit limitierenden Komorbiditäten

Bei Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten oder eines schlechten Allgemeinzustandes nicht für eine Kombinationschemotherapie in Frage kommen, kann eine palliative Monochemotherapie (gegebenenfalls kombiniert mit Rituximab) in Betracht gezogen werden. Hierfür steht zum einen das gut verträgliche Bendamustin und eine orale Therapie mit Chlorambucil zur Auswahl. (2) Auch wenn nicht zugelassen, sind die zielgerichteten Therapien gerade für diese Patienten auch bei reduziertem Allgemeinzustand noch oft tolerabel und sollten wie bei anderen Malignomen (beispielsweise Bronchialkarzinom und malignem Melanom) bedacht werden. Außerdem besteht hier die Möglichkeit einer alleinigen Radiotherapie. (32, 39)

Rezidivtherapie

Bei Auftreten eines Rezidivs erfolgt die Wahl der Therapie in Abhängigkeit des Alters, des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Vortherapie des Patienten, das wesentlichste Kriterium stellt jedoch insbesondere das progressionfreie Überleben seit letzter Therapie dar. Die Immunchemotherapie und die zielgerichteten Therapeutika stellen bei einem rezidierten MCL die relevantesten Therapieoptionen dar. Besonders bei den frührezidivierenden oder refraktären MCL sollte über den Einsatz zielgerichteter Therapien diskutiert werden (23).

Nachdem bereits in einigen Studien eine Wirksamkeit von Temsirolimus in der Monotherapie von MCL-Patienten mit einer rezidierten oder refraktären Erkrankung nachgewiesen wurde, konnte eine Phase III-Studie zeigen, dass mit einer dreiwöchigen Induktionstherapie mit 175mg Temsirolimus wöchentlich, gefolgt von 75mg pro Woche eine Verbesserung der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens (4,8 Monate vs. 1,9 Monate bei Behandlung nach Wahl des Prüfers) erreicht werden kann. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Thrombozytopenie, Asthenie, Diarrhoe und Abgeschlagenheit. (52) Mit diesen Daten wurde Temsirolimus zur ersten in Europa zugelassenen zielgerichteten Therapie des MCL.

Eine Phase-I/II-Studie untersuchte bei Patienten im Rezidiv die Kombination von Temsirolimus mit einer konventionellen Chemotherapie nach Rituximab-Bendamustin-Schema (BERT). Eine dosislimitierende Toxizität wurde nicht beobachtet. Das Gesamtansprechen lag beim MCL bei 89% (44% in kompletter Remission). Das mediane PFS belief sich auf 1,5 Jahre beim MCL. Nach 3 Jahren lebten noch 57% der Patienten. In Kombination mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil kann dieses Regime als Therapieoption nach MCL-Rezidiv erwogen werden. (23, 53)

Der Einsatz des Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Hemmers Ibrutinib führte bereits in einer Phase-I-Studie zu guten Ansprechraten nach MCL-Rezidiv (54).

In einer Phase-II-Studie mit 111 Patienten, bei denen ein refraktäres oder rezidiertes MCL vorlag, wurde nach täglicher oraler Einnahme von Ibrutinib eine Gesamtansprechrates von 68% (davon 21% CR), ein progressionsfreies Überleben von 14 Monaten und eine Gesamtüberlebensrate von 59% nach 18 Monaten erzielt. Somit ergibt sich mit Ibrutinib eine Therapieform, die mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil effektiver wirkt als die bisher üblichen Therapiearten. (55)

Im Vergleich zu Temsirolimus erzielte Ibrutinib bei therapierefraktärem oder rezidiertem MCL in der RAY-Studie (Phase III) bessere Ergebnisse.

Die Patienten nach Monotherapie mit Ibrutinib zeigten ein längeres progressionsfreies Überleben (15,6 Monate bei Ibrutinib versus 6,2 Monate bei Temsirolimus), eine höhere Ansprechrates (77% bei Ibrutinib versus 47% bei Temsirolimus) und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. (51)

In einer Phase II-Studie wurde der Einsatz von Lenalidomid-Monotherapie bei rezidiertem oder refraktärem MCL untersucht. Die Patienten erhielten in der Studie täglich 25mg Lenalidomid über 21 Tage in 28-Tages-Zyklen. Bei Unverträglichkeit oder Progress wurde die Therapie abgesetzt. Die Gesamtansprechrates belief sich auf 42% und das mediane PFS betrug 5,7 Monate. (23)

Die randomisierte SPRINT-Studie (Phase-II) verglich Lenalidomid mit einer Monotherapie nach Wahl des Prüfers. Patienten, die mit Lenalidomid behandelt wurden, zeigten ein längeres medianes PFS (8,7 Monate bei Lenalidomid versus 5,2 Monate bei Monotherapie nach Wahl des Prüfers) und bessere Ansprechrates. Als schwerwiegende Nebenwirkungen wurden am häufigsten Thrombozyto- und Neutropenien beschrieben. (56)

In Kombination mit Rituximab konnten diese guten Ergebnisse in einer weiteren Phase-II-Studie verbessert werden. Die Gesamtansprechrate betrug 57% (davon 36% CR) und das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 11,1 Monaten. Das mediane OS belief sich auf 24,3 Monate. (56)

Falls eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht bereits im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde, sollte sie nach dem ersten Rezidiv in Betracht gezogen werden, sofern das Alter und der klinische Zustand des Patienten dies zulassen.

Die allogene Stammzelltransplantation stellt beim MCL die einzige potenziell kurative Therapiemethode dar. Jedoch wird sie aufgrund der möglichen therapieassoziierten Toxizität mit einhergehender hoher Mortalität bis jetzt nur bei ausgewählten, jungen Patienten im Rezidiv angewendet. Eine häufige Komplikation ist dabei die *Graft-versus-Host-Disease* (GvHD), bei der sich das Spenderimmunsystem gegen das Gewebe des Empfängers richtet. (57)

Eine mögliche neue Therapieoption bei rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom ist die Behandlung mittels einer individuell angepassten chimären Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie.

Bei der Chimären-Antigenrezeptor-(CAR)-T-Zelltherapie werden die zum Immunsystem gehörenden T-Zellen aus dem Blut der Patienten extrahiert und genetisch mit CAR-Molekülen umgebaut. Diese Veränderung führt dazu, dass die T-Zellen in der Lage sind, Krebszellen anzugreifen, für die sie vorher biochemisch blind waren.

In der multizentrischen ZUMA-2-Studie sprachen 87% der Patienten auf eine CD19-spezifische CAR-T-Zelltherapie an, wobei bei 62% eine komplette Remission erzielt wurde. Nach einer medianen Nachverfolgungszeit von 12,3 Monaten waren noch 57% der 60 Patienten in Remission.

Häufige schwere Nebenwirkungen (Grad 3 oder schlimmer) waren Zytopenien bei 94% und Infektionen bei 32% der Patienten, neurologische Ereignisse bei 31% und ein Zytokin-Freisetzungssyndrom bei 15%. (58)

Zusammenfassung der Therapiewahl

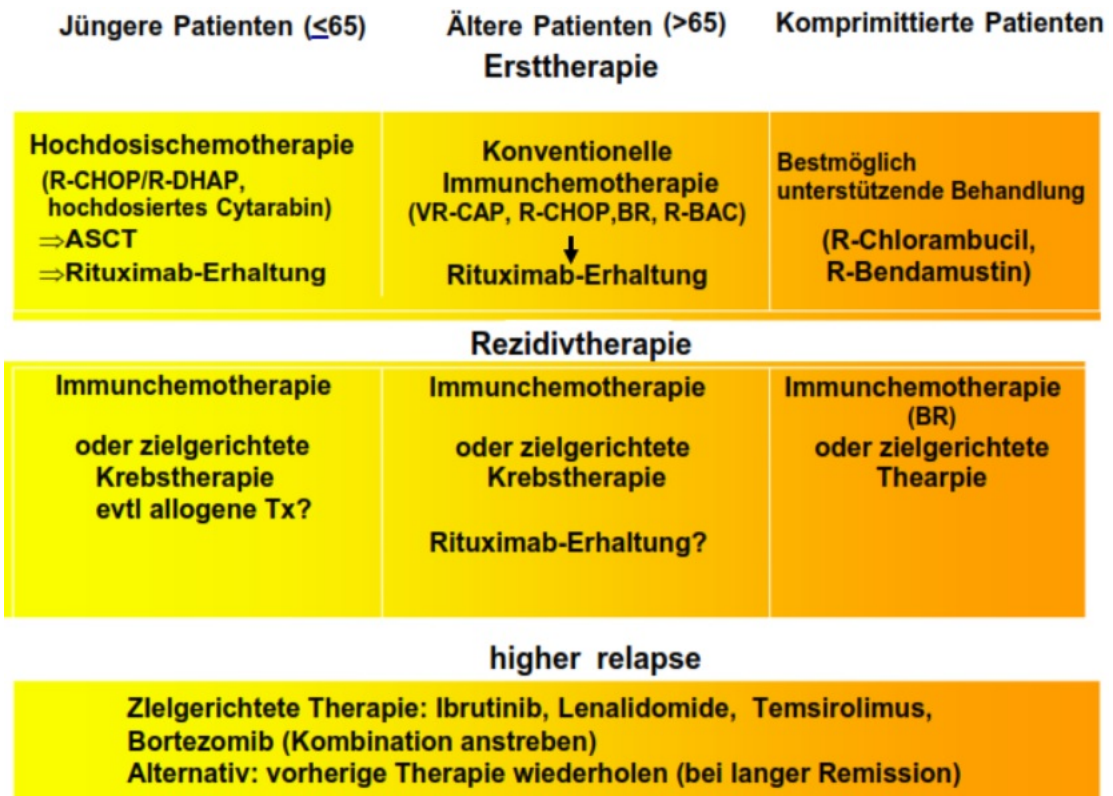


Abbildung 3: Zusammenfassung der Therapiemöglichkeiten angeordnet nach Alter der Patienten und Therapielinie (9)

2.12.3. Verlaufskontrolle

Nach Abschluss der Therapie und der Erfassung des Remissionsstatus sollten regelmäßige Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um ein Rezidiv/Progress oder langfristige Komplikationen der Therapie frühzeitig zu erkennen. Eine durch Studien belegte Standardempfehlung ist bisher nicht vorhanden. In den ersten zwei Jahren werden Verlaufskontrollen in 3-monatigen Abständen, ab dem dritten Jahr in 4-6-monatigen Abständen im Rahmen der Nachsorge empfohlen.

Die Diagnostik sollte eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, insbesondere der initialen Lymphom-Manifestationen, ein Blutbild sowie gegebenenfalls eine Sonographie des Abdomens und ein Röntgenbild des Thorax beinhalten. Weitere bildgebende Untersuchungen sollten nur bei klinischem Verdacht eines Rezidivs oder bei Symptomen durchgeführt werden. (18)

In Studien wurden der minimalen Resterkrankung (*engl.: Minimal Residual Disease, MRD*) eine große Bedeutung für die Prognose und die Verlaufskontrolle zugesprochen, bisher bleibt der Einsatz von MRD-Untersuchungen jedoch weiterhin klinischen Studien vorbehalten (18).

3. Statistische Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Daten von 99 Patienten retrospektiv erhoben, die aufgrund ihrer MCL-Erkrankung zwischen 2003 und 2015 an der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Die Patienten wurden mittels SAP-Umfeldsuche identifiziert.

Die gesamte Datenakquirierung erfolgte aus der internen Klinikdatenbank und papierbasierten Patientenakten.

Zur statistischen Analyse wurden zunächst die erfassten Patientendaten und auszuwertenden Parametern mittels einer eigens erstellten tabellarischen Auflistung in einer Microsoft Excel-Datenbank eingetragen.

Die Tabelle beinhaltet die folgenden Parameter: Demographie (Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Beobachtungszeitraum), Patientenfaktoren (ECOG, BMI), Staging (Stadium nach Ann-Arbor, B-Symptomatik, Befallsmuster), Pathologie (Ki67-Status, Cyclin-D1-Expression, etc.), Prognose-Scores (MIPI- und MIPI-c-Score), Laborparameter (u.a. Blutbild, Kreatinin, LDH, β 2-Mikroglobulin, Albumin, HBV-, HCV- und HIV-Status), Erst- und Folgetherapien (Regime, Remissionsstatus, Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie). Die Datenanalyse erfolgte anhand anonymisierter Daten.

Die Daten wurden mithilfe von Excel und GraphPad PRISM 8.01 ausgewertet. Der deskriptive Teil der Statistik wurde mit Excel erstellt. Für alle Graphen, Kaplan-Meier-Kurven und Rechnungen zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben wurde das Statistikprogramm Graphpad PRISM genutzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden mithilfe des Log-Rank-Testes formal auf Signifikanz überprüft (Signifikanz-Niveau: p -Wert $< 0,05$). Hier sei darauf hingewiesen, dass die im Ergebnisteil geschilderten signifikanten Unterschiede angesichts des Studienaufbaus und der niedrigen Fallzahl unter Berücksichtigung der damit einhergehenden geringen statistischen Stärke und Aussagekraft betrachtet werden müssen, also eher explorativer Natur sind.

4. Ergebnisse der statistischen Analyse

4.1. Deskriptiver Teil

Allgemein

Es wurden insgesamt 99 Patienten mit einem MCL erfasst und ausgewertet. Von allen Patienten gelten 42 (42,42 %) als sicher verstorben (Stand Januar 2018). Davon sind 27 (27,27%) Patienten an den Folgen der MCL-Erkrankung gestorben. Die restlichen Patienten gelten als *Lost-to-follow-up* oder sind noch in fortlaufender onkologischer Behandlung bzw. Nachbeobachtung. Der mediane Beobachtungszeitraum liegt bei 4,12 Jahren. Nachfolgend sind in Tabelle 2 deskriptive Daten zur Übersicht dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht des Patientenkollektives

| | Alle Patienten (n=99) | < 65 Jahre (n=58) | ≥ 65 Jahre (n=41) |
|--------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Geschlecht | | | |
| Männlich | 74 (74,75%) | 46 (79,31%) | 28 (68,29%) |
| Weiblich | 25 (25,25%) | 12 (20,69%) | 13 (31,71%) |
| | | | |
| Stadien | | | |
| Stadium I | 2 (2,02%) | 2 (3,45%) | 0 (0%) |
| Stadium II | 7 (7,07%) | 4 (6,90%) | 3 (7,32%) |
| Stadium III | 7 (7,07%) | 4 (6,90%) | 3 (7,32%) |
| Stadium IV | 83 (83,84%) | 48 (82,76%) | 35 (85,37%) |
| | | | |
| Extranodaler Befall | 44 (44,44%) | 23 (39,66%) | 21 (51,22%) |
| Kein extranodaler Befall | 54 (54,55%) | 34 (58,62%) | 20 (48,78%) |
| Unbekannt | 1 (1,01%) | 1 (1,72%) | 0 (0%) |
| | | | |
| Ohne B-Symptome | 53 (53,54%) | 34 (58,62%) | 19 (46,34%) |
| Mit B-Symptomen | 35 (35,35%) | 20 (34,48%) | 15 (36,59%) |
| Unbekannt | 11 (11,11%) | 4 (6,90%) | 7 (17,07%) |
| | | | |
| ECOG 0 | 42 (42,42%) | 30 (51,72%) | 12 (29,27%) |
| ECOG 1 | 40 (40,40%) | 21 (36,21%) | 19 (46,34%) |
| ECOG 2 | 8 (8,08%) | 1 (1,72%) | 7 (17,07%) |
| ECOG 3 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| ECOG 4 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Unbekannt | 9 (9,09%) | 6 (10,34%) | 3 (7,32%) |

| | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Erhöhtes β 2-Mikroglobulin | 23 (23,23%) | 10 (17,24%) | 13 (31,71%) |
| Normales β 2-Mikroglobulin | 19 (19,19%) | 11 (18,97%) | 8 (19,51%) |
| Unbekannt | 57 (57,58%) | 37 (63,79%) | 20 (48,78%) |
| Leukozytose | 23 (23,23%) | 10 (17,24%) | 13 (31,71%) |
| Ohne Leukozytose | 54 (54,55%) | 30 (51,72%) | 24 (58,54%) |
| Unbekannt | 22 (22,22%) | 18 (31,03%) | 4 (9,76%) |
| normale LDH | 36 (36,36%) | 17 (29,31%) | 19 (46,34%) |
| erhöhte LDH | 38 (38,38%) | 22 (37,93%) | 16 (39,02%) |
| Unbekannt | 25 (25,25%) | 19 (32,76%) | 6 (14,63%) |
| ki67 < 30% | 32 (32,32%) | 22 (37,93%) | 10 (24,39%) |
| ki67 \geq 30% | 26 (26,26%) | 15 (25,86%) | 11 (26,83%) |
| Unbekannt | 41 (41,41%) | 21 (36,21%) | 20 (48,78%) |
| MIPI | | | |
| <i>low risk</i> | 23 (23,23%) | 20 (34,48%) | 3 (7,32%) |
| <i>intermediate risk</i> | 21 (21,21%) | 11 (18,97%) | 10 (24,39%) |
| <i>high risk</i> | 31 (31,31%) | 8 (13,79%) | 23 (56,10%) |
| Unbekannt | 24 (24,24%) | 19 (32,76%) | 5 (12,20%) |
| MIPI-c | | | |
| <i>low-risk</i> | 11 (11,11%) | 11 (18,97%) | 0 (0%) |
| <i>low intermediate risk</i> | 12 (12,12%) | 8 (13,80%) | 4 (9,76%) |
| <i>high intermediate risk</i> | 15 (15,15%) | 8 (13,80%) | 7 (17,07%) |
| <i>high risk</i> | 12 (12,12%) | 3 (5,17%) | 9 (21,95%) |
| Unbekannt | 49 (49,49%) | 28 (48,28%) | 21 (51,22%) |

Alter und Geschlecht

Von den 99 Patienten mit der Erstdiagnose eines MCL waren 74,75% männlich. Damit belief sich die Männer-Frauen-Ratio auf 2,96:1.

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigte sich ein medianes Alter von 63,1 Jahren, das mittlere Alter betrug 62,8 Jahre. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 58,59% der Patienten jünger als 65 Jahre. Der jüngste Patient war bei der Erstdiagnose 41 Jahre, der älteste Patient 84 Jahre alt.

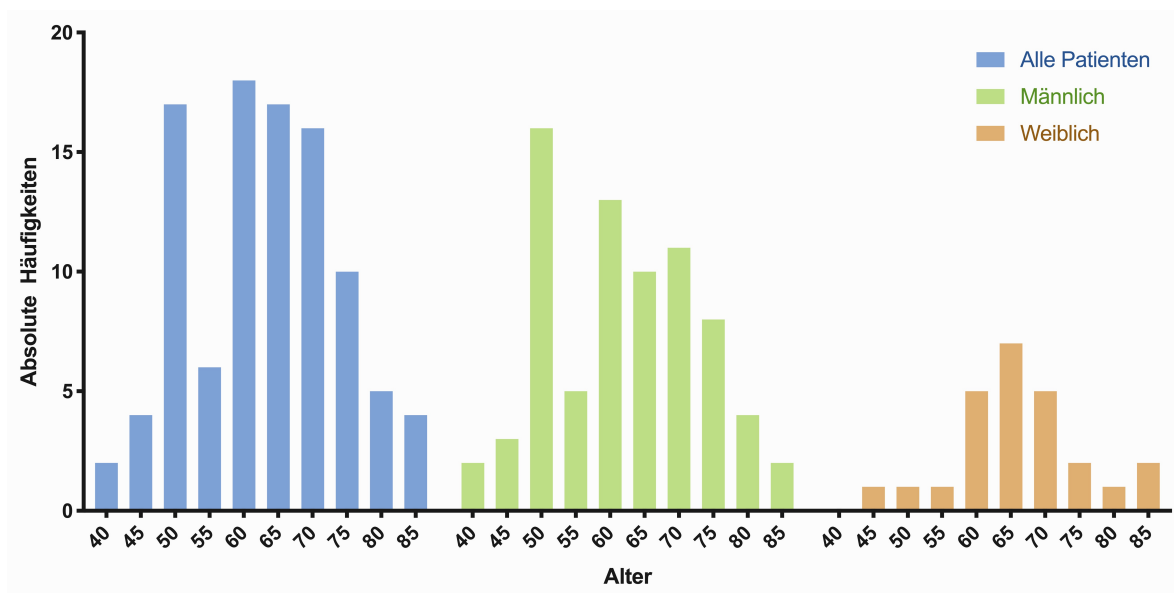


Abbildung 4: Altersverteilung

Stadienverteilung und Befallsmuster

Die Stadieneinteilung erfolgte gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation. Die Erkrankung wurde bei 83,84% der Fälle im Stadium 4 diagnostiziert.

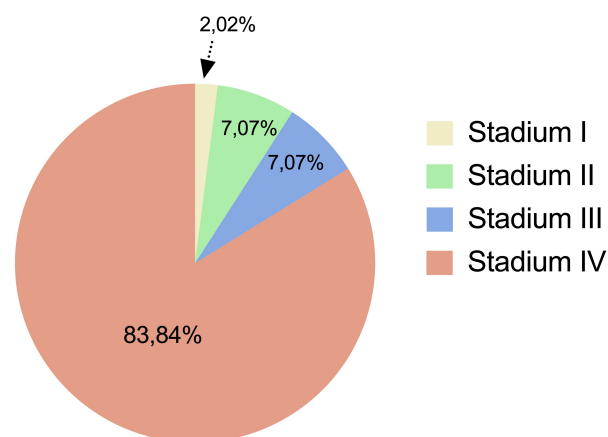


Abbildung 5: Stadieneinteilung (Ann-Arbor)

Eine Knochenmarksinfiltration lag bei 76,77% der Patienten vor und erklärt somit den hohen Anteil an Patienten im Stadium 4 bei Diagnosestellung.

In 40,40% der Fälle wurde eine Splenomegalie nachgewiesen. Der Anteil der Patienten mit Hepatomegalie bei Erstdiagnose belief sich auf 15%. Ein Bulk-Befall wurde bei 8,08% der Patienten beobachtet.

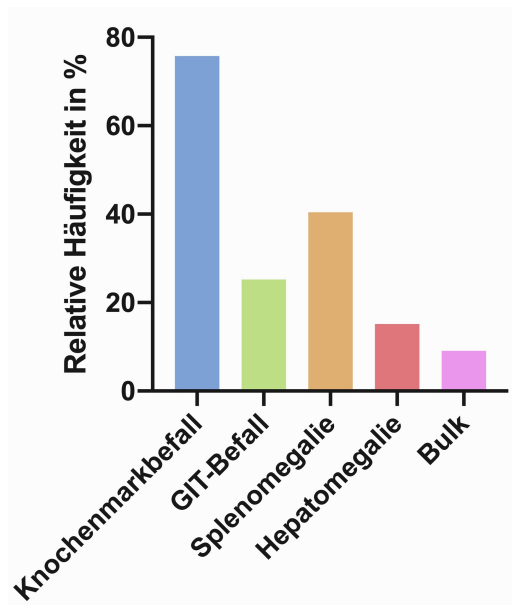


Abbildung 6: Befallsmuster

Bei 44,9% der Patienten wurde ein extranodaler Befall dokumentiert, am häufigsten wurde eine gastrointestinale Tumormanifestation beschrieben (25,25% der Gesamtfälle).

Allgemeinzustand

Die meisten Patienten (42,42%) befanden sich bei Erstdiagnose in einem sehr gutem Allgemeinzustand (ECOG 0). In 40,40% der Fälle stellten sich die Patienten mit einem Allgemeinzustand von ECOG 1 bei Erstdiagnose vor. Lediglich bei 8,08% der Patienten wurde ein Allgemeinzustand von ECOG 2 beschrieben.

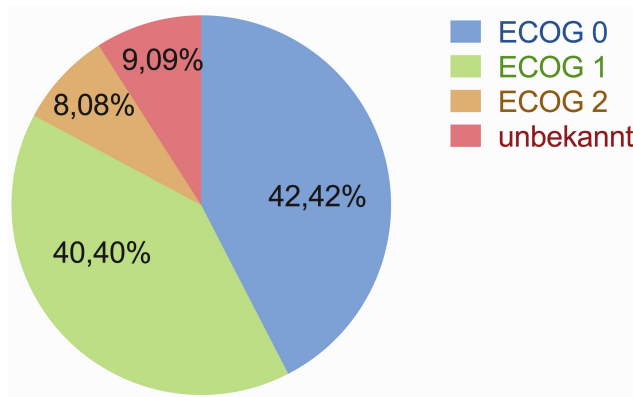


Abbildung 7: Allgemeinzustand des Patienten nach ECOG

Risikostratifizierung nach MIPI- und MIPI-c-Score

Mithilfe des MIPI-Scores wurden die Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt. Der größte Anteil der Patienten (31,31%) wurde der Hochrisikogruppe zugeteilt. 21,21% der Patienten zählten zur Gruppe mit intermediärem Risikoprofil. Der Anteil an Patienten mit niedrigem Risikoprofil belief sich auf 23,23%. Bei 24,24% der Patienten konnte der MIPI-Score auch nachträglich nicht erhoben werden, da einfließende Werte wie ECOG oder LDH fehlten.

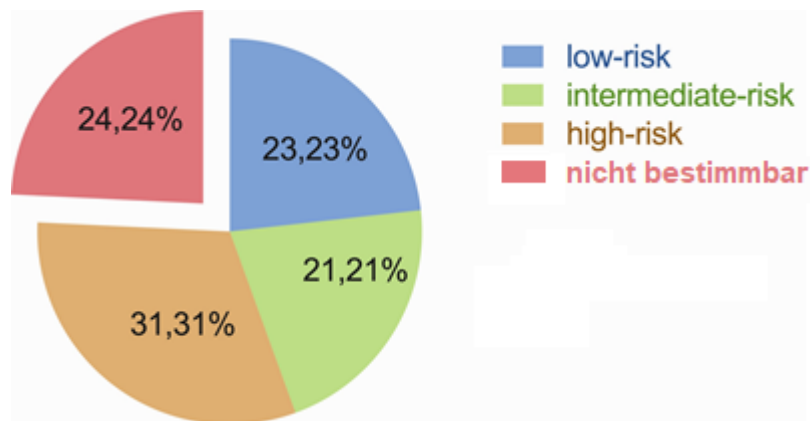


Abbildung 8: MIPI-Verteilung

Unter Einsatz des MIPI-c-Scores wurden 11,11% der „low-risk“-Gruppe, 12,12% der „low-intermediate-risk“-Gruppe, 15,15% der „high-intermediate-risk“-Gruppe und 12,12% der „high-risk“-Gruppe zugeteilt.

Jedoch konnten 49,49 % der Patienten keiner Gruppe zugeteilt werden, da die dafür erforderlichen Informationen nicht vorhanden waren. Bei 41,14% der

Patienten war dies aufgrund des fehlenden ki67-Status nicht möglich, insbesondere da sich die Bestimmung des Ki67 erst in den letzten Jahren zum diagnostischen Standard entwickelt hat.

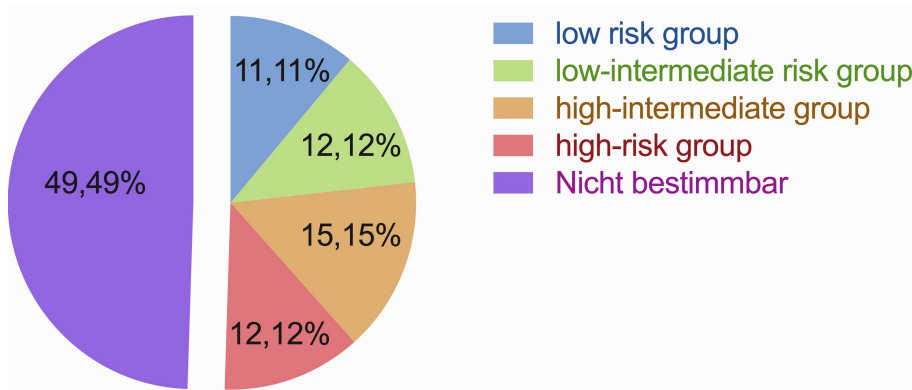


Abbildung 9: MIPI-c Verteilung

Pathologische Charakteristika

Bei 77 (77,78%) der insgesamt 99 Patienten wurde eine Cyclin D1-positive Erkrankung diagnostiziert. Bezüglich des Ki67-Status konnten bei 41,41% der Patienten, oft auch historisch bedingt, keine Angaben gefunden werden. Bei vorhandenem Ki67-Status wurde bei 48,82% der Patienten (26,26% der Gesamtfälle) ein Ki67 > 30% festgestellt.

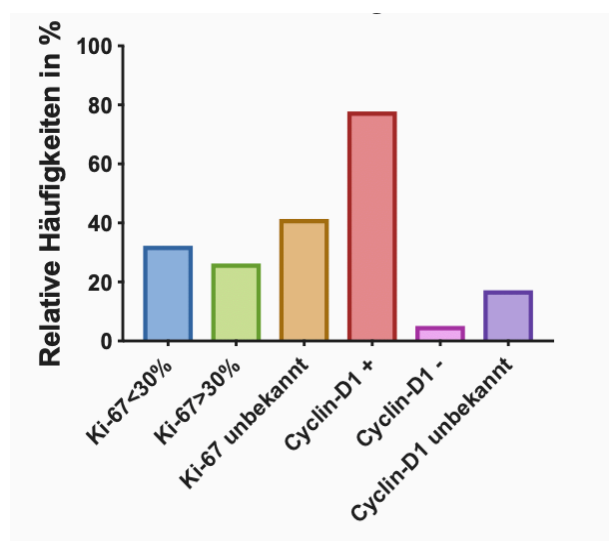


Abbildung 10: Darstellung der relativen Häufigkeiten der pathologischen Charakteristika

Häufigkeiten der Therapieformen bei Ersttherapie

Bei den über 65-jährigen Patienten wurden am häufigsten konventionelle Therapieregime angewendet. 65,85 % dieser Patientengruppe erhielten im Rahmen der Ersttherapie ein CHOP-ähnliches Regime. R-Bendamustin wurde bei diesem Patientenkollektiv in 17,07% der Fälle verabreicht. Eine anschließende Erhaltungstherapie mit Rituximab wurde bei 24,39% der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) durchgeführt.

Bei MCL-Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre alt waren, belief sich der Anteil einer HDT mit anschließender autologer SCT auf 63,79%. Im Vergleich dazu wurde dieses Therapieregime nur bei 9,76% der älteren Patienten angewendet. In der nachfolgenden Tabelle 3 wird die Verteilung der verschiedenen Therapieformen der Ersttherapie unter Berücksichtigung des Erkrankungsalters aufgezeigt.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ersttherapie

| | Alle Patienten (n=99) | < 65 Jahre (n=58) | ≥ 65 Jahre (n=41) |
|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|
| <u>Induktionstherapie</u> | | | |
| CHOP-ähnlich | 59 (59,60%) | 32 (55,17%) | 27 (65,85%) |
| <i>davon R-CHOP</i> | 51(51,52%) | 27(46,55%) | 24(58,53%) |
| R-CHOP/DHAP | 22 (22,22%) | 20 (34,48%) | 2 (4,88%) |
| R-Bendamustin | 9 (9,09%) | 2 (3,45%) | 7 (17,07%) |
| Andere | 9 (9,09%) | 4 (6,90%) | 5 (12,20%) |
| Mit Rituximab | 90 (90,91%) | 53 (91,38%) | 37 (90,24%) |
| | | | |
| <u>Konsolidierungstherapie</u> | | | |
| HDT + autologer SCT | 41 (41,41%) | 37 (63,79%) | 4 (9,76%) |
| | | | |
| <u>Erhaltungstherapie</u> | | | |
| Mit Rituximab | 13 (13,13%) | 3 (5,17%) | 10 (24,39%) |

Initiales Therapieansprechen

Nach abgeschlossener Ersttherapie erreichten 67,24% der jüngeren MCL-Patienten (<65 Jahre) eine komplette Remission (CR). Eine partielle Remission (PR) wurde bei diesem Patientenkollektiv in 24,14% der Fälle beobachtet. Lediglich 6,90% (4 von 58 Patienten) der unter 65-jährigen Patienten zeigten ein Nicht-Ansprechen nach abgeschlossener Ersttherapie.

Bei dem älteren Patientenkollektiv wurde eine CR nach Ersttherapie in 29,27% der Fälle erreicht. Der Anteil einer PR belief sich auf 36,59%. Nach abgeschlossener Ersttherapie zeigten bereits 14,63% der älteren MCL-Patienten einen Tumorprogress oder einen Rezidivbefall.

Das Ansprechen nach Induktionstherapie und abgeschlossener Ersttherapie wird in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Ansprechen nach Ersttherapie

| | Alle Patienten (n=99) | < 65 Jahre (n=58) | ≥ 65 Jahre (n=41) |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| <u>Nach Induktionstherapie</u> | | | |
| Komplette Remission (CR) | 34 (34,34%) | 22 (37,93%) | 12 (29,27%) |
| Partielle Remission (PR) | 44 (44,44%) | 25 (43,10%) | 19 (46,34%) |
| Stabile Erkrankung (SD) | 3 (3,03%) | 3 (5,17%) | 0 (0%) |
| Progression (PD) | 6 (6,06%) | 4 (6,90%) | 2 (4,17%) |
| Unbekannt | 12 (12,12%) | 4 (6,90%) | 8 (19,51%) |
| | | | |
| <u>Abgeschlossene Ersttherapie</u> | | | |
| CR | 51 (51,52%) | 39 (67,24%) | 12 (29,27%) |
| PR | 29 (29,29%) | 14 (24,14%) | 15 (36,59%) |
| SD | 1 (1,01%) | 1 (1,72%) | 0 (0%) |
| PD | 10 (10,10%) | 4 (6,90%) | 6 (14,63%) |
| Unbekannt | 8 (8,08%) | 0 (0%) | 8 (19,51%) |

Rezidivtherapie

Eine Zweitlinientherapie war bei 57 der insgesamt 99 (57,58%) Patienten notwendig. Bei den jungen MCL-Patienten (<65 Jahre) wurde im Rahmen der Rezidivtherapie in 36,36% der Fälle eine konsolidierende HDT mit anschließender autologer SCT durchgeführt. Eine allogene SCT erfolgte bei 3 von 33 (9,10%) jungen Patienten nach Rezidiv. Bei den über 65-jährigen Patienten wurde keine HDT mit anschließender autologer SCT durchgeführt. Der Einsatz konventioneller Therapieregime wurde bei diesem Patientenkollektiv bevorzugt. Zielgerichtete Substanzen wurden bei 12,12% der jungen Patienten und bei 33,33% der älteren Patienten angewendet. Die Rezidivtherapie wird in der nachfolgenden Tabelle 5 in Induktions-, Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie unterteilt dargestellt.

Tabelle 5: Eingesetzte Rezidivtherapien

| | Alle Patienten (n=57) | < 65 Jahre (n=33) | ≥ 65 Jahre (n=24) |
|---|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| <u>Induktionstherapie</u> | | | |
| CHOP-ähnlich <i>davon R-CHOP</i> | 8 (14,04%) | 3 (9,10%) 1 (3,03%) | 5 (20,83%) 1 (4,17%) |
| Cytarabin-enthaltend | 10 (17,54%) | 9 (27,27%) | 1 (4,17%) |
| R-Bendamustin | 22 (40,74%) | 10 (30,30%) | 12 (50%) |
| Andere | 17 (29,82%) | 11 (33,33%) | 6 (25%) |
| | | | |
| <u>Einsatz zielgericht. Therapie</u> | 12 (21,05%) | 4 (12,12%) | 8 (33,33%) |
| | | | |
| <u>Konsolidierungstherapie</u> | | | |
| HDT + autologer SCT | 12 (21,05%) | 12 (36,36%) | 0 (0%) |
| Allogene SCT | 3 (5,26%) | 3 (9,10%) | 0 (0%) |
| | | | |
| <u>Erhaltungstherapie</u> | | | |
| Mit Rituximab | 11 (19,30%) | 6 (18,18%) | 5 (20,83%) |

4.2. Gesamtüberleben

Allgemein

Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten beträgt 9,05 Jahre. Die 5-Jahres- und die 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei 63,91% und 45,85%. Der mediane Beobachtungszeitraum liegt bei 4,12 Jahre. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht.

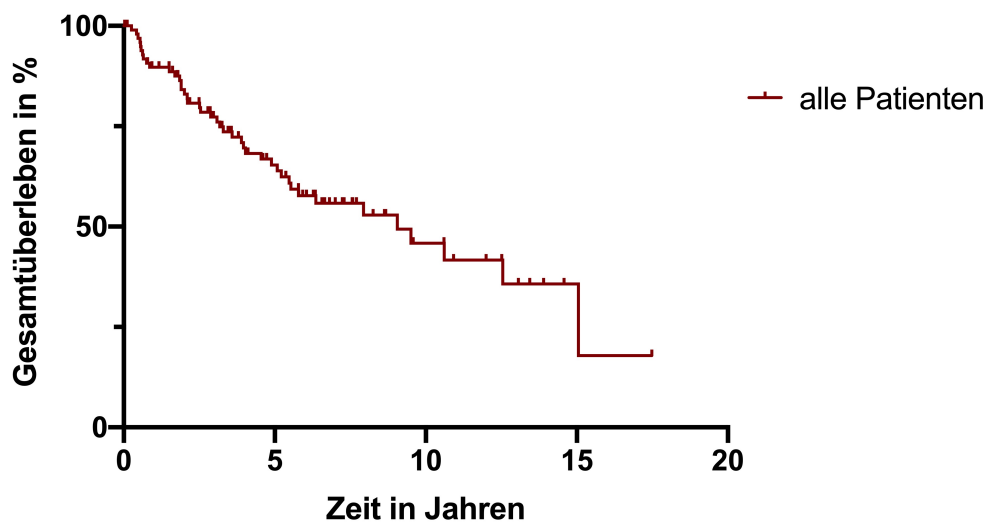


Abbildung 11: Gesamtüberleben aller Patienten

Gesamtüberleben nach Alter

Hinsichtlich des Erkrankungsalters zeigte die Gruppe der unter 65-jährigen Patienten ein unter den methodischen Einschränkungen formal signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem über 65-jährigen Patientenkollektiv (p-Wert: 0,036; Log-Rank-Test).

Bei Diagnosestellung lag das Alter von 41 Patienten bei ≥ 65 Jahren, hier konnte ein medianes Gesamtüberleben von 5,53 Jahren berechnet werden. Die unter 65-jährigen Patienten (58 Patienten; 58,58 % der Population) zeigten ein medianes Überleben von 12,54 Jahren.

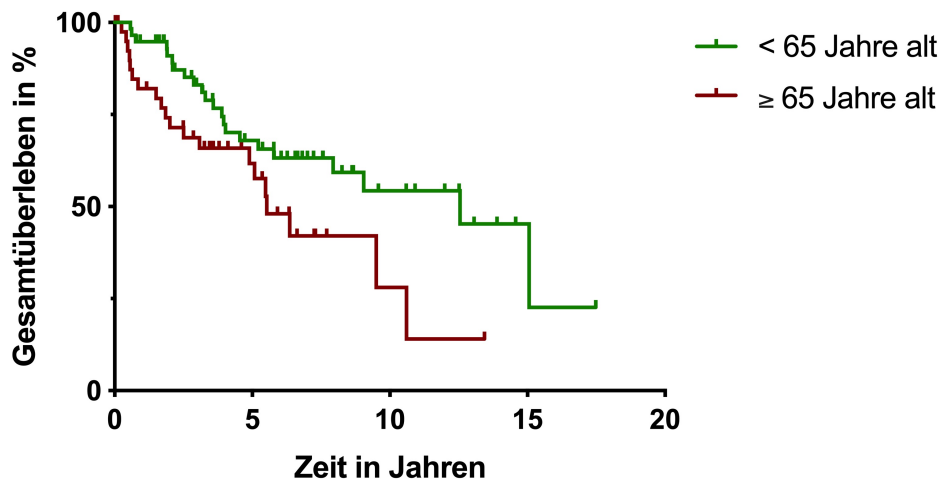


Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Alters

Gesamtüberleben nach Stadium und Allgemeinzustand

Bei Betrachtung des Erkrankungsstadiums bei Erstdiagnose zeigten sich keine Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium III und IV) und Patienten im Erkrankungsstadium I oder II. Ein Vorliegen von B-Symptomen beeinflusste das Gesamtüberleben nicht.

Hinsichtlich des Allgemeinzustandes bei Diagnosestellung wies das Patientenkollektiv mit ECOG 0 einen formal signifikanten Überlebensvorteil gegenüber dem Patientenkollektiv mit ECOG 1 bei Diagnosestellung auf (p-Wert: 0,0377; Log-Rank-Test).

Bei Patienten mit einem Allgemeinzustand von ECOG 0 wurde ein medianes Gesamtüberleben von 15,06 Jahre und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 63,81% bestimmt. Das Patientenkollektiv mit einem Allgemeinzustand von ECOG 1 wies ein medianes Gesamtüberleben von 5,78 Jahren und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 34,54% auf.

Bei der Überlebensanalyse nach Rezidiv wurde ein medianes Gesamtüberleben von 2,59 Jahren berechnet. Es zeigten sich hierbei keine berechenbaren Unterschiede bei Geschlecht und Altersgruppen.

Einfluss von Laborparametern auf das Gesamtüberleben

Bei Untersuchung von Laborparametern als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben wurde der Fokus auf das Blutbild (Leukozyten, Hämoglobin), die LDH und das β 2-Mikroglobulin gelegt.

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens hinsichtlich der gemessenen LDH-Werte bei Diagnosestellung zeigte sich lediglich ein Trend zum längeren Gesamtüberleben bei normwertigen LDH-Werten, ein relevanter Unterschied wurde jedoch nicht ermittelt (p-Wert: 0,1530; Log-Rank-Test).

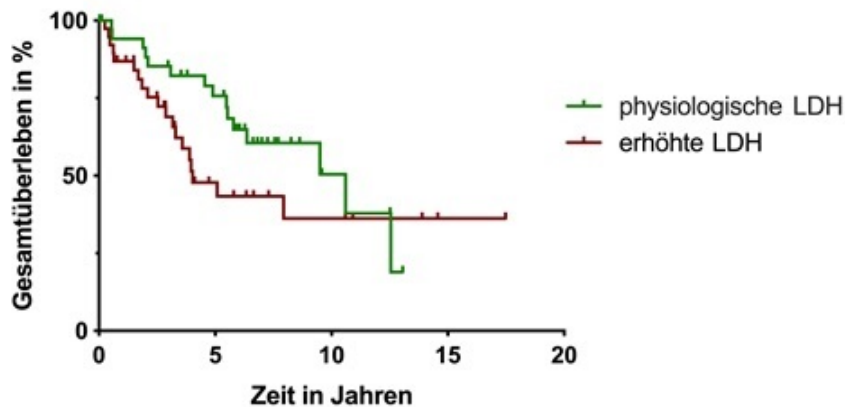


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des LDH-Wertes bei Erstdiagnose

In dieser Analyse zeigte sich der β 2-Mikroglobulin-Wert formal als signifikanter Prädiktor für das Gesamtüberleben (p-Wert: 0,0333; Log-Rank-Test). Mit einem β 2-Mikroglobulin-Wert im Normbereich wurden bei dem Patientenkollektiv 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 81,98% und 73,79% bestimmt. Patienten mit erhöhten Werten bei Diagnose wiesen im Vergleich 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 62,93% und 0% auf und lebten damit kürzer.

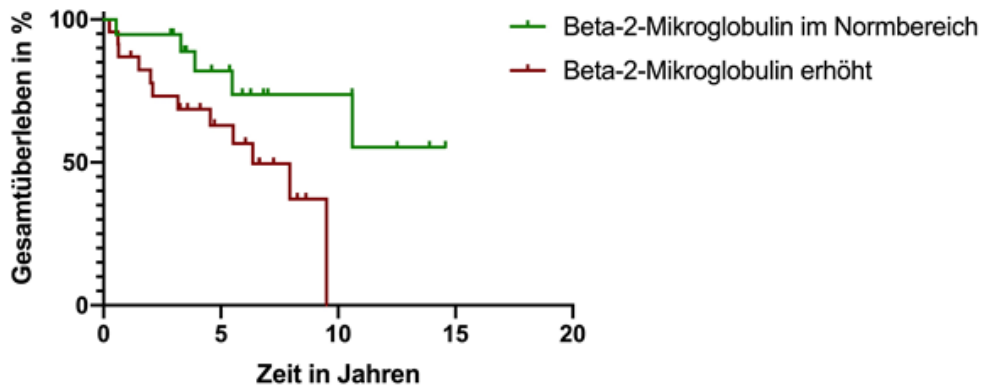


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Beta-2-Mikroglobulins

Zur Beurteilung des Hämoglobin-Wertes bei Erstdiagnose als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Dabei wurden Patienten mit Anämie und Patienten ohne Anämie bei Diagnosestellung unterschieden.

Die Anämie wurde dabei als eine Unterschreitung der Hämoglobinkonzentration bei Männern unter 13 g/dl und bei Frauen unter 12 g/dl definiert. Patienten mit einer Anämie bei Erstdiagnose wiesen einen nachweisbaren Überlebensnachteil auf (p-Wert: 0,0032; Log-Rank-Test).

Mit Anämie bei Diagnosestellung lebte die entsprechende Patientengruppe im Median 4,89 Jahre. Im Vergleich dazu zeigte sich bei Patienten ohne Anämie ein medianes Gesamtüberleben von 15,06 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für Patienten mit Anämie 48,68% und für Patienten ohne Anämie 80,58%.

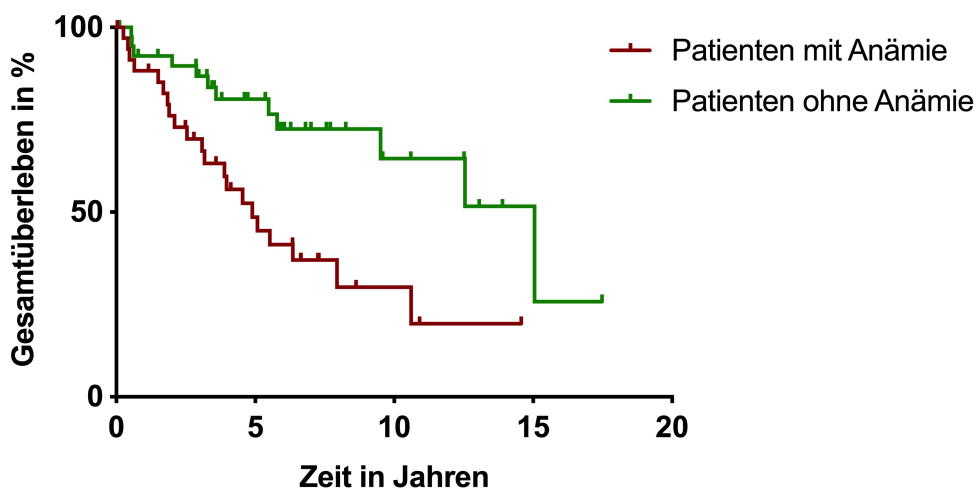


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Anämie

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Leukozyten-Zahl bei Erstdiagnose zeigte das Patientenkollektiv mit einer Leukozytose ein unter den methodischen Einschränkungen formal signifikant längeres Gesamtüberleben (p-Wert: 0,0037; Log-Rank-Test).

Patienten mit Leukozytose wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 4,03 Jahren auf. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei 40,23% und 22,99%. Im Vergleich dazu wurde bei dem Patientenkollektiv mit einem Leukozyten-Wert im Normbereich ein medianes Gesamtüberleben von 10,61 Jahren berechnet. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten betragen 73,86% und 56,43%.

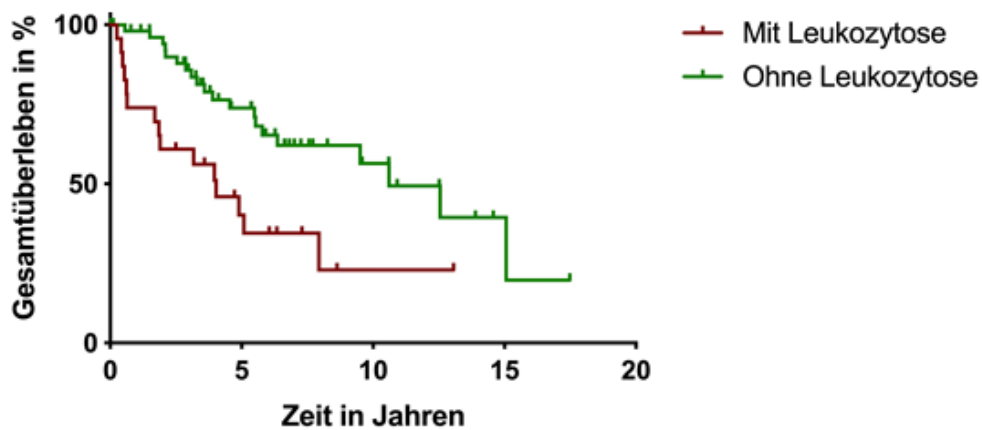


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer Leukozytose

Gesamtüberleben nach ki67-Status, MIPI- und MIPI-c-Score

Ki67 Wert bei Erstdiagnose

In der Analyse des Gesamtüberlebens hinsichtlich des Ki67-Wertes zeigte sich bei Patienten mit einem Ki67-Wert $< 30\%$ ein unter den methodischen Einschränkungen formal signifikanter Überlebensvorteil mit einem p-Wert von 0,0069 im Log-Rank-Test. Bei diesem Patientenkollektiv wurden ein medianes Gesamtüberleben von 10,61 Jahren und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80,52% bestimmt. Mit einem Ki67-Wert $\geq 30\%$ zeigte sich ein medianes Überleben von 5,48 Jahren und eine 5 Jahres-Überlebensrate von 50,2%.

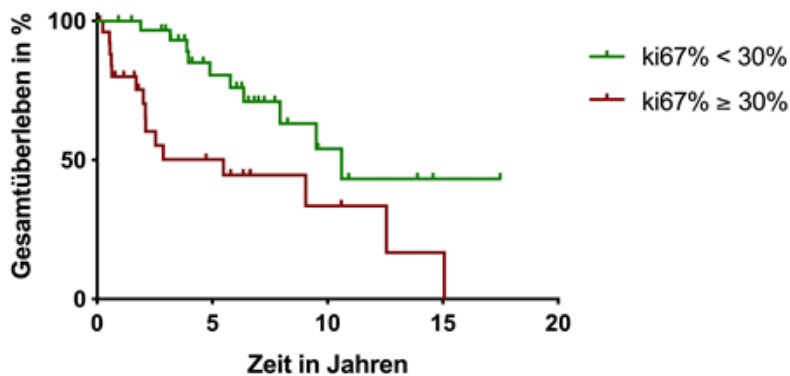


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des ki67-Wertes

MIPI

Die Patienten, die mithilfe des MIPI-Scores der „low-risk“-Gruppe zugeteilt wurden, zeigten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 69,17%. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Im Vergleich dazu wiesen Patienten, die als „intermediate-risk“ eingestuft wurden, eine 10-Jahres-Überlebensrate von nur 35,63% auf. Das mediane Gesamtüberleben belief sich hier auf 5,53 Jahre. Es zeigte sich dabei ein Überlebensvorteil für Patienten mit „low-risk“ Klassifizierung (p-Wert: 0,0408, Log-rank-Test). Vergleicht man das Gesamtüberleben zwischen der „low-risk“-Gruppe und der „high-risk“-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein längeres Gesamtüberleben der „low-risk“-Gruppe (p-Wert: 0,0121; Log-Rank-Test). Das Patientenkollektiv mit „intermediate-risk“-Einstufung zeigte gegenüber den Patienten mit „high-risk“-Einstufung einen leichten Trend zum längeren

Gesamtüberleben. Ein signifikanter Unterschied wurde jedoch nicht nachgewiesen.

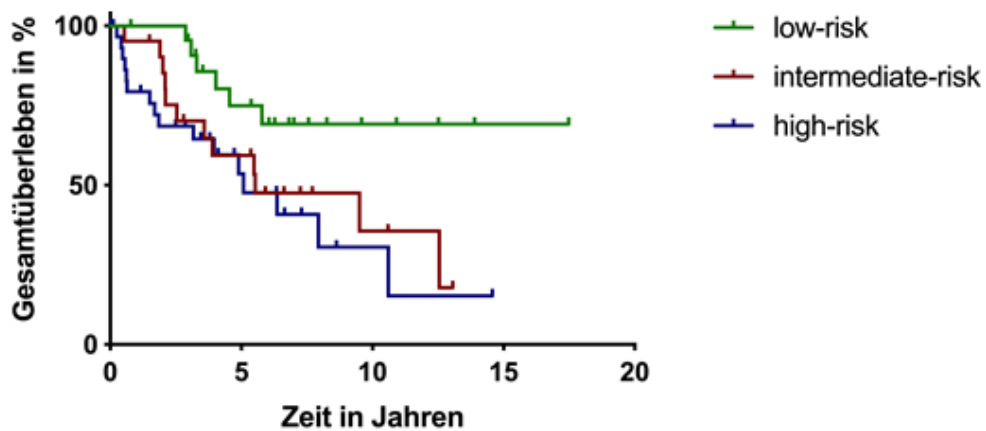


Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des MIPI-Scores

MIPI-c

Mithilfe des MIPI-c Scores wurden die Patienten in vier Risikoklassen eingeteilt. Es zeigten sich dabei signifikante Überlebensvorteile bei der „low-risk“-Gruppe im Vergleich zur „low-intermediate-risk“-Gruppe (p-Wert: 0,0112; Log-Rank-Test). Zwischen der „low-intermediate-risk“-Gruppe und der „high-intermediate-risk“-Gruppe wurden keine Unterschiede im Gesamtüberleben nachgewiesen. Die „high-intermediate-risk“-Gruppe zeigte gegenüber der „high-risk“-Gruppe eine Tendenz zum längeren Gesamtüberleben. Die „high-risk“-Gruppe wies im Vergleich zur „low-intermediate-risk“-Gruppe einen signifikanten Überlebensnachteil auf (p-Wert: 0,0269; Log-Rank-Test).

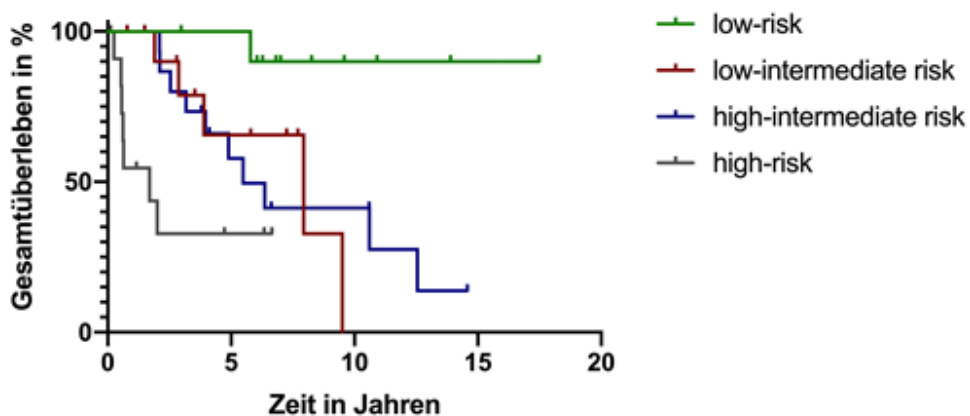


Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit des MIPI-c Scores

Gesamtüberleben hinsichtlich Erstlinientherapie

HDT mit anschließender autologer SCT bei Ersttherapie

Die Überlebensanalyse hinsichtlich der Erstlinientherapie zeigte, dass der Einsatz einer konsolidierenden HDT zu einem formal signifikant längeren Gesamtüberleben führte (p-Wert: 0,0324; Log-Rank-Test).

Mit einer HDT und anschließender autologer SCT zeigten Patienten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 72,37% und 58,77% auf. Dabei wurden Patienten aller Altersklassen miteinbezogen.

Im Vergleich dazu wiesen Patienten, die keine HDT mit anschließender autologer SCT bei Ersttherapie erhielten, niedrigere 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 60,46% und 36,15% auf.

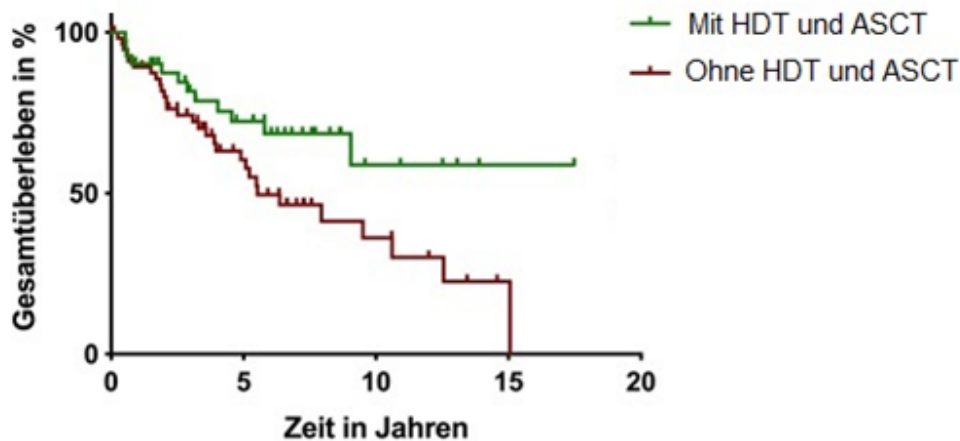


Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer HDT mit autologer SCT bei Ersttherapie

R-CHOP versus BR bei älteren MCL-Patienten (≥ 65 Jahre)

Verglich man die beiden am häufigsten angewendeten Therapierregime bei Ersttherapie der älteren MCL-Patienten (≥ 65 Jahre), zeigte sich lediglich ein Trend zum längeren Überleben bei Patienten, die mit BR behandelt wurden. Ein signifikanter Unterschied wurde nicht bestimmt. Die Patienten mit R-CHOP bei Ersttherapie wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 5,48 Jahren auf. Nach 6 Jahren lebten noch 66,67% der älteren Patienten mit BR bei Ersttherapie. Ein medianes Gesamtüberleben wurde bei diesem Patientenkollektiv noch nicht erreicht.

Erhaltungstherapie bei Patienten über 65 Jahre

Patienten mit einem Erkrankungsalter ≥ 65 Jahre, die nach Ersttherapie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhielten, wiesen einen nachweisbaren Überlebensvorteil auf (p-Wert: 0,032; Log-Rank-Test).

Ein medianes Gesamtüberleben bei diesem Patientenkollektiv war zum Zeitpunkt dieser Analyse nicht bestimmbar. Die Patienten, die keine Erhaltungstherapie erhielten, lebten im Median 5,07 Jahre.

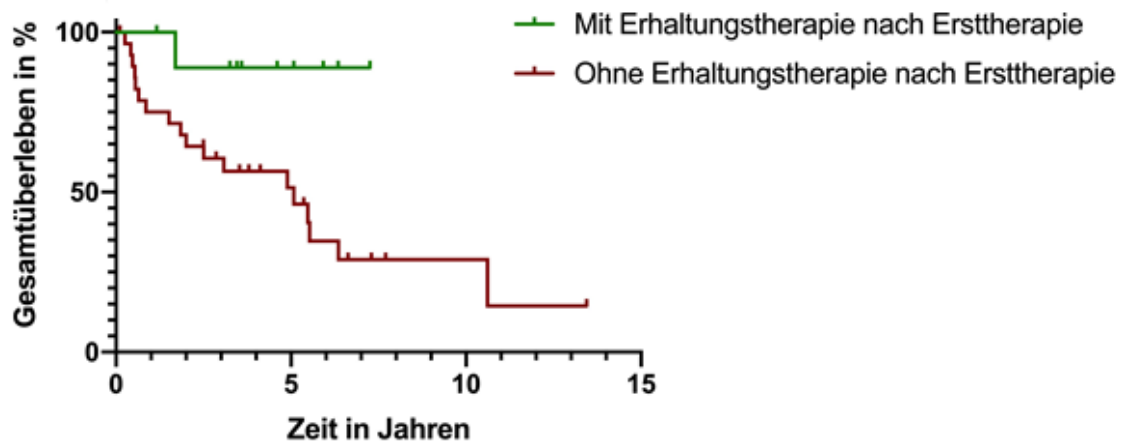


Abbildung 21: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs ≥ 65 Jahre in Abhängigkeit einer Erhaltungstherapie

Gesamtüberleben nach Rezidivtherapie

Einsatz einer HDT mit autologer SCT bei Zweittherapie von jungen MCL-Patienten

Bei jungen Patienten (<65 Jahre), die im Rahmen der Zweitlinientherapie eine HDT mit autologer SCT erhielten, zeigte sich ein Trend zum längeren Gesamtüberleben im Vergleich zur Patientengruppe, bei der keine HDT durchgeführt wurde. Ein berechenbarer Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden.

Einsatz von Tamsirolimus bei Patienten nach Rezidiv

Der Einsatz von Tamsirolimus in der Rezidivtherapie ging mit einem Trend zum längeren Gesamtüberleben einher. Bei Patienten, die Tamsirolimus erhielten, belief sich das mediane Gesamtüberleben auf 3,03 Jahre. Ohne Tamsirolimus in der Rezidivtherapie wurde ein medianes Gesamtüberleben von 2,3 Jahren nachgewiesen. Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht.

Einsatz von Rituximab, Bendamustin und Tensirolimus (BERT) nach Rezidiv

Die Patienten, die nach einem Rezidiv mit Rituximab, Bendamustin und Tensirolimus behandelt wurden, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 5,48 Jahren.

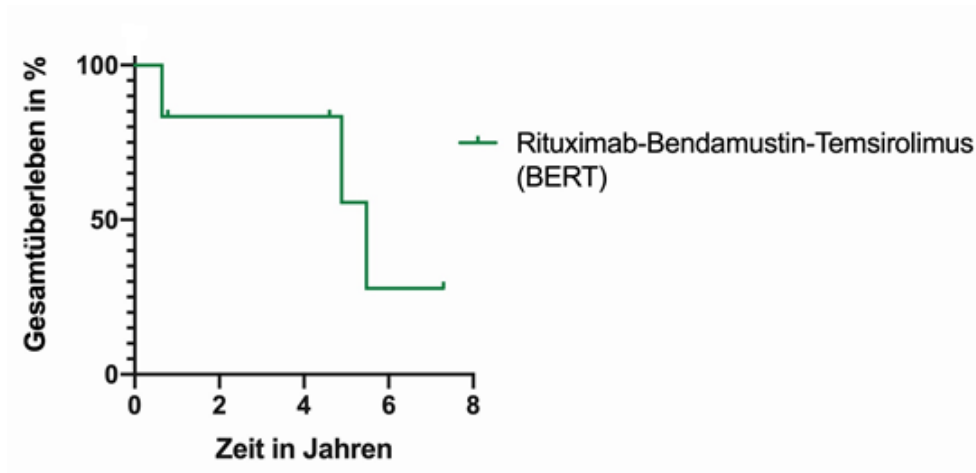


Abbildung 22: Gesamtüberleben nach BERT-Regime bei MCL-Rezidiv

4.3. Progressionsfreies Überleben

Allgemein

Das mediane PFS für alle Patienten betrug 3,19 Jahre. Es wurden ereignisfreie 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von 39,77% und 22,38% berechnet.

Hinsichtlich des Geschlechtes zeigte sich ein unter den methodischen Einschränkungen formal signifikanter Unterschied. Frauen wiesen ein medianes PFS von 1,67 Jahren auf. Demgegenüber belief sich das mediane PFS bei Männern auf 3,35 Jahre (p-Wert: 0,0060; Log-Rank-Test).

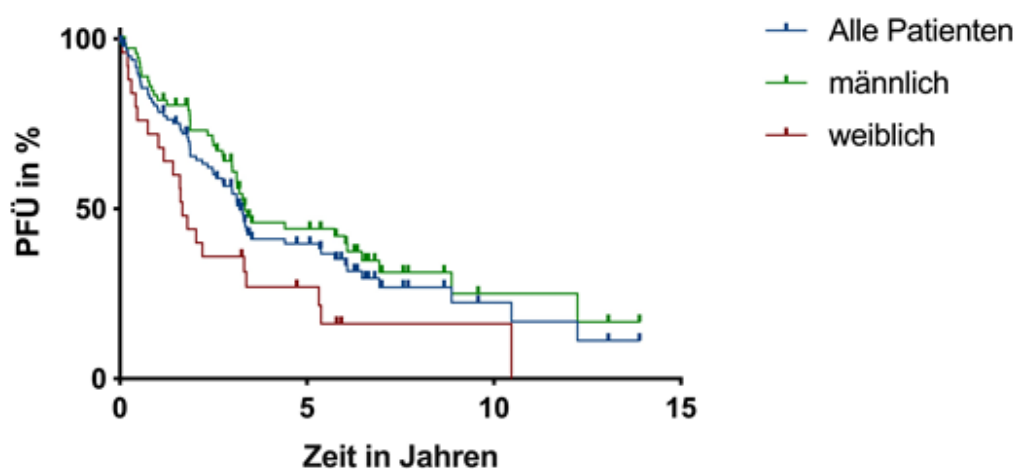


Abbildung 23: PFS aller Patienten

Hinsichtlich des Erkrankungsalters zeigte sich lediglich ein Trend zum längeren PFS bei Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre alt waren.

Das mediane PFS lag bei diesem Patientenkollektiv bei 3,38 Jahre. Die Patientengruppe mit einem Alter ≥ 65 Jahre zeigte ein medianes PFS von 2,48 Jahren. Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz (p-Wert: 0,0729; Log-Rank-Test).

Das mediane PFS aller Patienten nach erstem Rezidiv beträgt 1,31 Jahre.

Progressionsfreies Überleben nach Laborparametern

Bei der Untersuchung der prognostischen Bedeutung von Laborparametern wurde der Fokus auf das Blutbild (Leukozyten, Hämoglobin), die LDH und das β 2-Mikroglobulin gelegt.

Die Leukozyten- und β 2-Mikroglobulin-Werte hatten keinen Einfluss auf das PFS. Die Analyse des PFS hinsichtlich des LDH-Wertes bei Erstdiagnose zeigte einen Trend zum längeren PFS bei dem Patientenkollektiv mit normwertigen LDH-Werten, jedoch wurde hier keine statistische Signifikanz erreicht (p-Wert: 0,0671; Log-Rank-Test).

Mit normwertigen LDH-Werten betrug das mediane PFS bei dieser Patientengruppe 4,14 Jahre. Dagegen beträgt das mediane PFS 2,34 Jahre bei Patienten mit erhöhtem LDH.

Bei Betrachtung des PFS hinsichtlich des Hämoglobin-Wertes bei Erstdiagnose zeigte sich ein unter den methodischen Einschränkungen formal signifikant längeres PFS in der Gruppe ohne Anämie bei Erstdiagnose gegenüber der Patientengruppe mit Anämie (p-Wert: 0,0011; Log-Rank-Test).

Das mediane PFS betrug 2,48 Jahre bei Patienten mit Anämie bei Erstdiagnose, hingegen belief sich das mediane PFS bei Patienten ohne Anämie auf 5,38 Jahre.

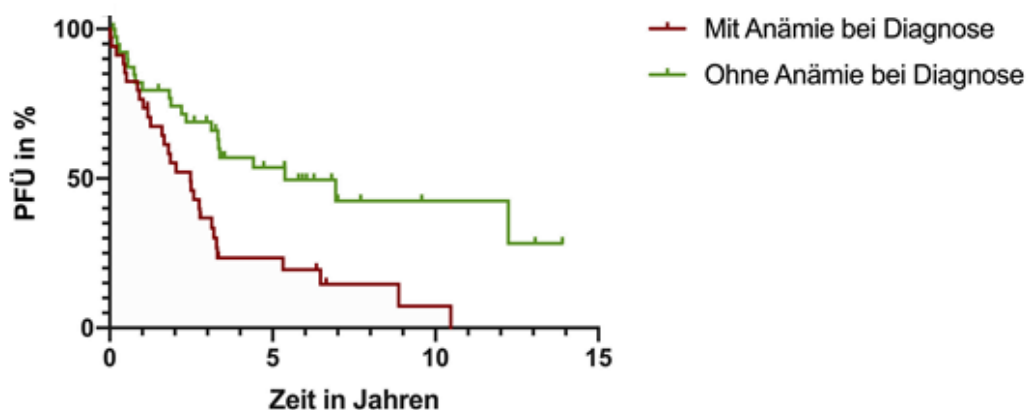


Abbildung 24: PFS in Abhängigkeit des Hämoglobin-Wertes bei Diagnosestellung

Progressionsfreies Überleben nach ki67-Status, MIPI- und MIPI-c-Score

Ki67-Wert bei Erstdiagnose

In dieser Analyse zeigte sich der Ki67-Wert formal als signifikanter Prädiktor für das PFS (p-Wert: 0,0316; Log-Rank-Test). Bei den Patienten mit einem Ki67-Wert < 30% belief sich das mediane PFS auf 4,14 Jahre. Das PFS war bei der Patientengruppe mit einem Ki67 \geq 30% kürzer, bei diesem Kollektiv wurde ein medianes PFS von 1,88 Jahren berechnet.

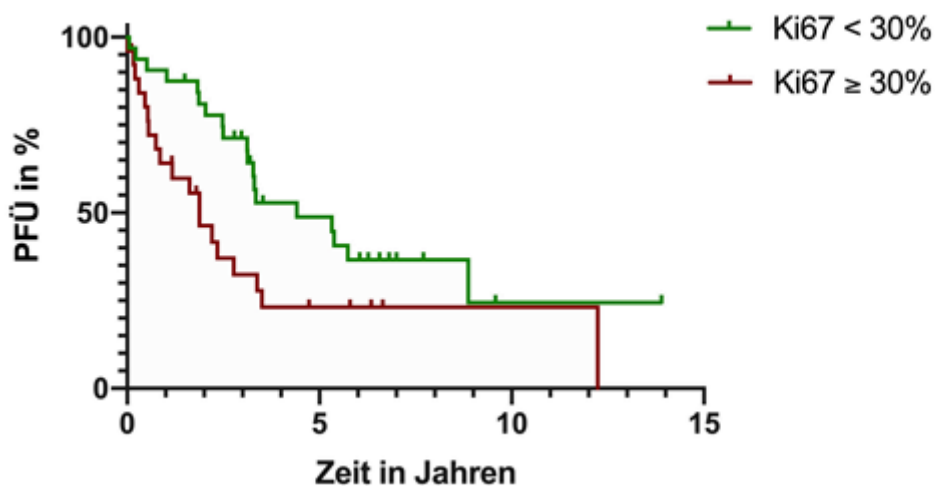


Abbildung 25: PFS in Abhängigkeit des Ki67-Wertes

MIPI-Score

Die Patienten, die mithilfe des MIPI-Scores der „low-risk“-Gruppe zugeteilt wurden, zeigten ein medianes PFS von 6,94 Jahren. Dagegen wiesen Patienten, die als „intermediate-risk“ eingestuft wurden, ein medianes PFS von 2,77 Jahren auf.

Es zeigte sich dabei ein leichter Trend zum längeren PFS für Patienten mit „low-risk“-Klassifizierung (p-Wert: 0,0968, Log-Rank-Test).

Verglich man das PFS zwischen der „low-risk“-Gruppe und der „high-risk“-Gruppe zeigte sich ein nachweisbarer Unterschied. Die „low-risk“-Gruppe ging mit einem längeren PFS einher (p-Wert: 0,0088; Log-Rank-Test).

Das Patientenkollektiv mit „intermediate-risk“-Einstufung zeigte gegenüber den Patienten mit „high-risk“-Einstufung keine signifikanten Unterschiede im medianen PFS auf.

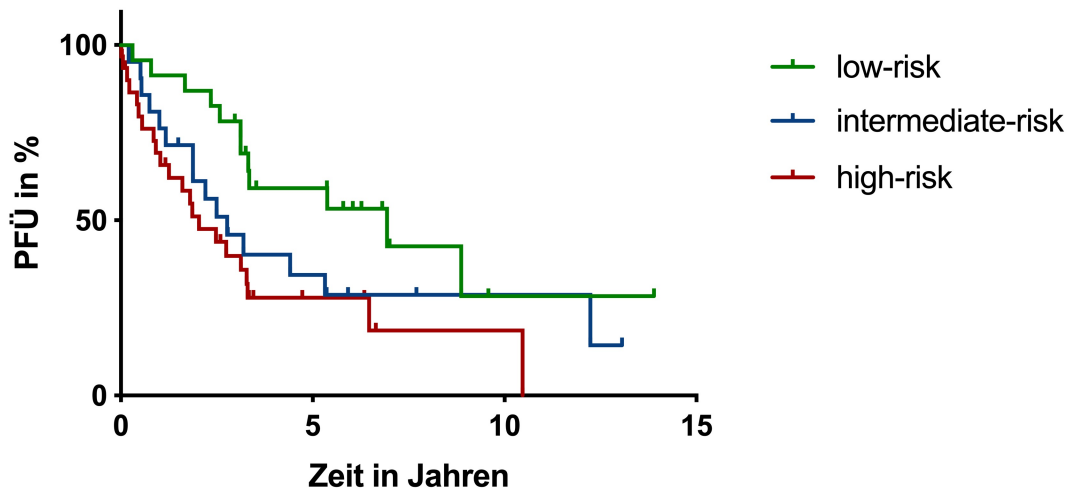


Abbildung 26: PFS in Abhängigkeit des MIPI-Scores

MIPI-c

Nach der Einteilung der Patienten nach MIPI-c zeigten sich deutliche Unterschiede im progressionsfreien Überleben zwischen Patienten mit einem „low-risk“ gegenüber Patienten mit einem „low-intermediate-risk“ (p-Wert: 0,0357; Log-Rank Test).

Das zuletzt genannte Patientenkollektiv hingegen wies ein längeres PFS gegenüber den Patienten mit einem „high-intermediate-risk“ auf (p-Wert: 0,0186; Log-Rank Test).

Im Vergleich zum Patientenkollektiv mit einem „high-risk“ ließ sich keine eindeutige Aussage treffen.

Tabelle 6: PFS in Abhängigkeit des MIPI-c-Scores

| | Medianes PFS | Progressionsfrei nach 3 Jahren |
|---------------------|--------------|--------------------------------|
| „low-risk“ | 8,87 Jahre | 100% |
| „low-intermediate“ | 4,41 Jahre | 64,81% |
| „high-intermediate“ | 1,88 Jahre | 20% |
| „high-risk“ | 0,74 Jahre | 36,67% |

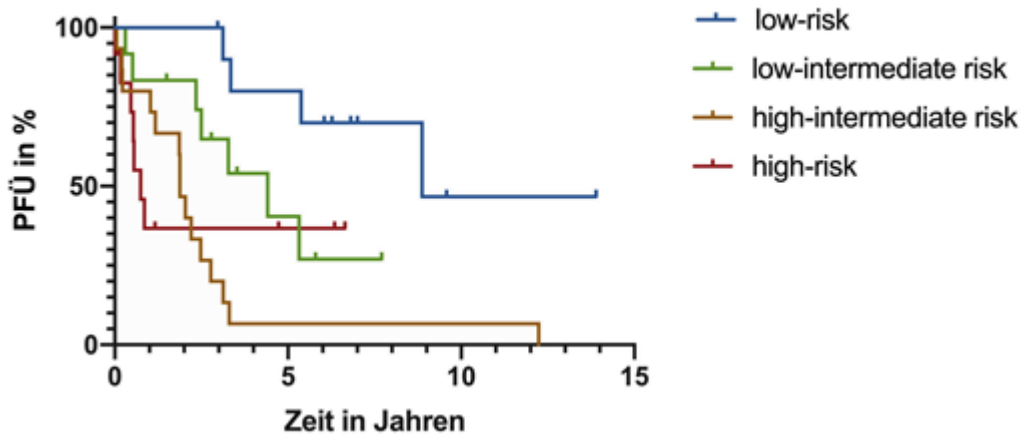


Abbildung 27: PFS in Abhängigkeit des MIPI-c-Scores

Progressionsfreies Überleben nach Erstlinientherapie

HDT mit autologer Stammzelltransplantation bei Patienten unter 65 Jahren

Die jungen Patienten (<65 Jahre), die im Rahmen der Erstlinientherapie eine HDT mit autologer SCT erhielten, zeigten einen nachweisbaren Vorteil hinsichtlich des PFS gegenüber Patienten ohne HDT mit autologer SCT (p-Wert: 0,001; Log-Rank-Test).

Das mediane PFS belief sich auf 6,02 Jahre bei Patienten mit HDT und autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zu 2,04 Jahre bei Patienten ohne HDT.

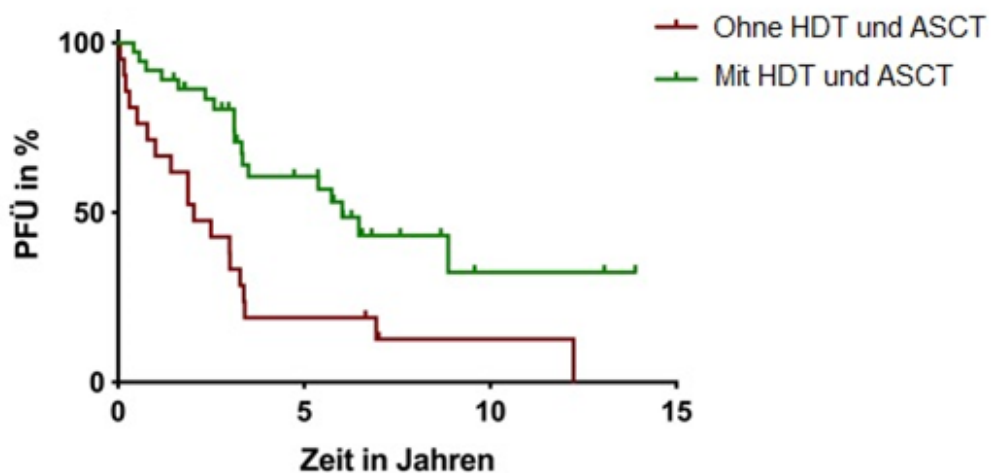


Abbildung 28: PFS bei Patienten unter 65 Jahren in Abhängigkeit einer Hochdosistherapie mit autologer SCT

Ansprechen nach der Induktionstherapie

Patienten, die nach der ersten Induktionstherapie in kompletter Remission waren, zeigten ein medianes PFS von 3,40 Jahren. Im Vergleich dazu belief sich das mediane PFS bei Patienten in partieller Remission nach erster Induktion auf 2,58 Jahre. Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht, jedoch zeigte sich eine Tendenz zum längeren PFS bei Patienten in kompletter Remission. (p-Wert: 0,0807; Log-Rank-Test).

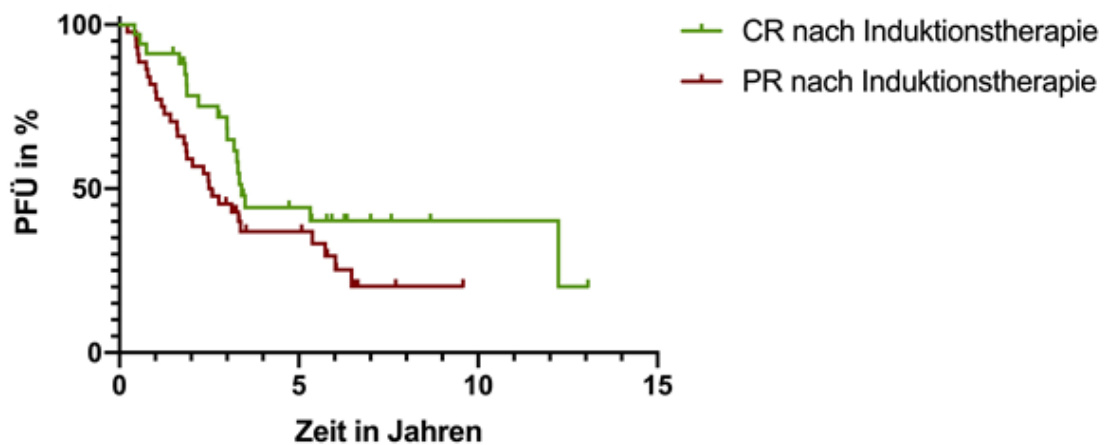


Abbildung 29: PFS in Abhängigkeit des Remissionsstatus nach Induktionstherapie

Erhaltungstherapie bei älteren MCL-Patienten (≥ 65 Jahre)

Ältere Patienten, die nach Ersttherapie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhielten, wiesen ein nachweisbar längeres PFS auf (p-Wert: 0,0126; Log-Rank-Test). Ein medianes PFS konnte für dieses Patientenkollektiv zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht bestimmt werden.

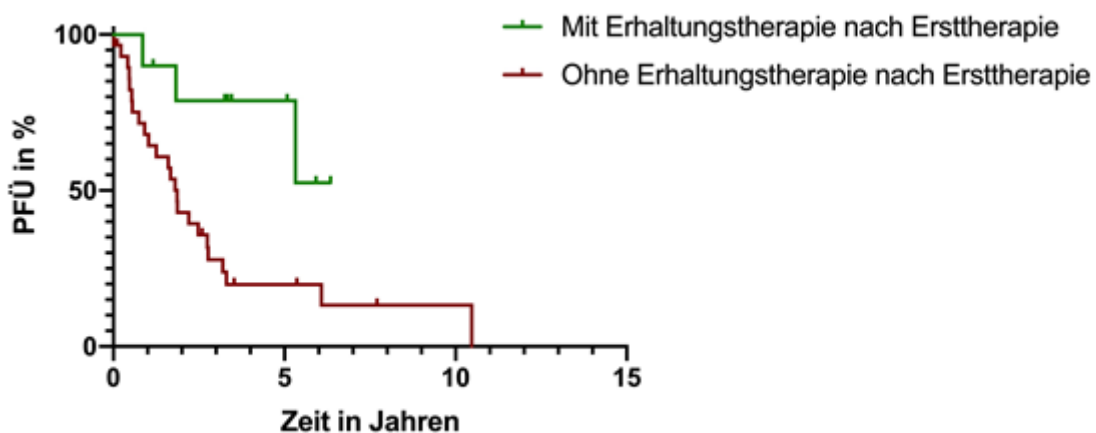


Abbildung 30: PFS in Abhängigkeit einer Rituximab Erhaltungstherapie

R-CHOP versus BR bei Ersttherapie von älteren Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten, die bei Ersttherapie mit R-Bendamustin behandelt wurden, konnte zum Zeitpunkt der Analyse kein medianes PFS bestimmt werden.

Die Patienten, die mit R-CHOP therapiert wurden, zeigten ein medianes PFS von 1,86 Jahren. Patienten mit R-Bendamustin bei Ersttherapie wiesen im Vergleich ein formal signifikant längeres PFS auf (p-Wert: 0,0243; Log-Rank-Test).

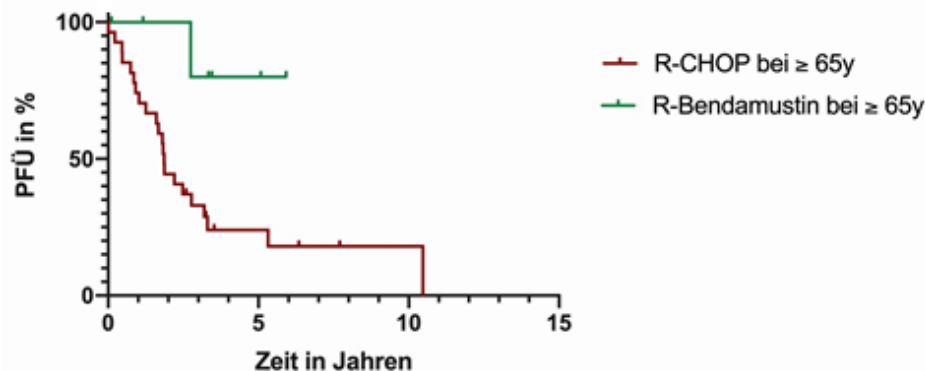


Abbildung 31: PFS bei älteren Patienten mit R-CHOP versus R-Bendamustin

Progressionsfreies Überleben nach Rezidivtherapie

Einsatz einer autologen SCT nach HD-Therapie bei jungen Patienten nach Rezidiv

Hier zeigte sich lediglich ein Trend zum längeren PFS bei jungen Patienten, die nach einem Rezidiv eine HD-Therapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhielten. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden (p-Wert: 0,1361; Log-Rank-Test).

Bei Patienten mit einer konsolidierenden HDT nach Rezidiv wurde ein medianes PFS von 2,56 Jahren nachgewiesen. Ohne eine HDT nach Rezidiv belief sich das mediane PFS bei jungen Patienten auf 1,17 Jahre.

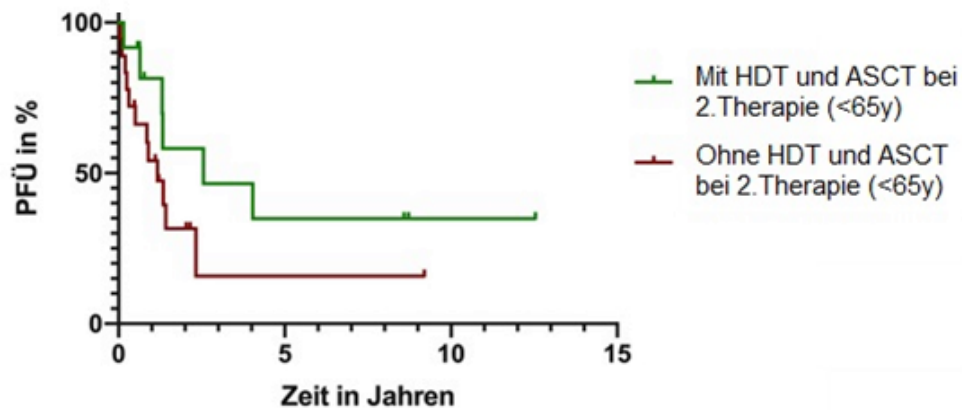


Abbildung 32: PFS nach Rezidiv in Abhängigkeit einer HDT und ASCT bei jungen Patienten

Einsatz von zielgerichteten Substanzen nach Rezidiv

Nach einer Rezidivtherapie mit Rituximab, Bendamustin und Temsirolimus (BERT) wiesen die Patienten ein medianes PFS von 1,82 Jahren auf.

In der Subgruppenanalyse zeigte der Einsatz von Temsirolimus bei den über 65-jährigen MCL-Patienten nach Rezidiv keinen Unterschied hinsichtlich des PFS.

Bezüglich der eingesetzten zielgerichteten Substanzen nach Rezidiv waren aufgrund der niedrigen Fallzahlen keine weiteren Aussagen möglich.

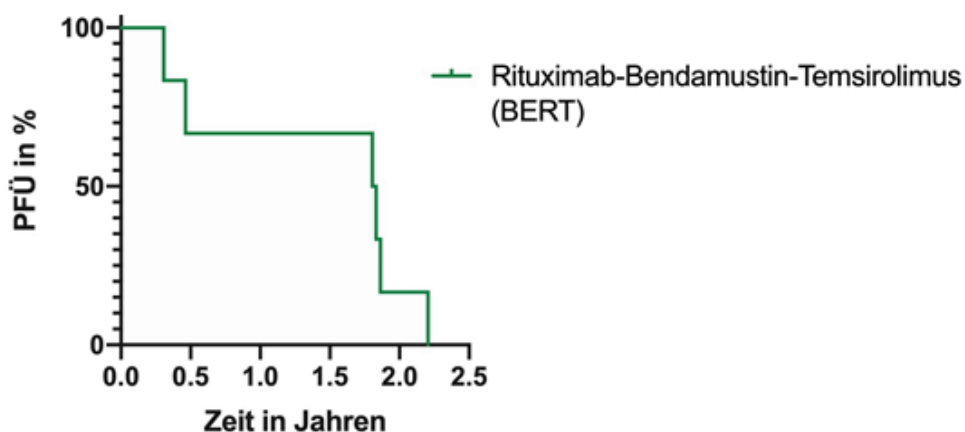


Abbildung 33: PFS nach Rezidivtherapie mit Rituximab, Bendamustin und Temsirolimus (BERT)

5. Diskussion

5.1. Fehlerdiskussion

Bevor die Ergebnisse dieser Analyse mit den internationalen Studien verglichen werden, sollen mögliche Fehler bei der Auswertung und Datenerfassung genannt werden.

Übertragungsfehler

Da die meisten Informationen dieser Analyse aus nicht-digitalen Akten stammen, kann es bei der Übertragung dieser Information in die Excel-Datei zu Fehlern kommen.

Informationen aus Vorbefunden

Da wir in dieser Analyse auf Patientencharakteristika zugreifen, die von verschiedenen Ärzten und Ärztinnen bestimmt wurden, kann es auch dabei zu individuellen Abweichungen gekommen sein, insbesondere bei überwiegend subjektiven Einschätzungen wie beispielsweise der Allgemeinzustand des Patienten.

5.2. Ergebnisdiskussion – Deskriptiver Teil

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung zeigte sich mit einer Männer-Frauen-Ratio von 2,96:1 im Vergleich zu europäischen und amerikanischen Studien ein vergleichbares Ergebnis, so wurden in Europa ein Geschlechtsverhältnis von 2,3:1 von Mann zu Frau dokumentiert. In einer großen Studie des europäischen MCL-Netzwerkes wurde bei 958 Patienten ein Verhältnis von 2,84:1 von Mann zu Frau bestimmt (59). Eine Studie mit Patienten aus Dänemark und Schweden zeigte bei fast 1400 Patienten ein Männer-Frauen-Verhältnis von 2,5:1 (60). Im belgischen MCL-Register wurde bei 404 Patienten ein Geschlechtsverhältnis von 2,57 von Mann zu Frau dokumentiert (61). Vergleichbare Resultate wurden in den US-Staaten mit einem Verhältnis von 2,5:1 erzielt (7). Die Gründe für das disproportionale Auftreten sind noch nicht geklärt.

Bei der Analyse der Altersverteilung fiel auf, dass unser Patientenkollektiv mit einem medianen Erkrankungsalter von 63,1 Jahren ca. 8 Jahre jünger bei Diagnose war, als sich aus der Literatur erwarten ließe. So wurde beispielweise in einer französischen Studie mit 134 Patienten ein medianes Erkrankungsalter von 72 Jahren ermittelt (62). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich ebenfalls bei großen Studien aus Dänemark und Schweden. Hier erkrankten die Patienten im Median nach 72,5 Jahren (60).

Am ehesten ist der überdurchschnittlich hohe Anteil junger – zur Transplantation geeigneter - Patienten (58,6%) auf einen Zentrumseffekt zurückzuführen.

Aufgrund der intensiven Erstlinientherapie erfolgt eine Zuweisung von Patienten für autologe und allogene Stammzelltransplantationen häufig an Universitätskliniken. Ältere Patienten, bei denen aufgrund des Alters und den Komorbiditäten keine Stammzelltransplantation in Frage kommt, verbleiben dagegen häufig in peripheren Versorgungsstrukturen. Dies erklärt auch den hohen Anteil an jungen MCL-Patienten in unserer Analyse. Üblicherweise findet sich ein Anteil älterer Patienten von ca. 60% in den publizierten Untersuchungen.

Mit einem Anteil von ca. 90% befanden sich die MCL-Patienten aus unserer Analyse bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium (III/IV). Dies bestätigte die Ergebnisse, die sich aus der Literaturrecherche ergeben hatten.

In der französischen Studie lag der Anteil der Patienten in einem Stadium III oder IV bei 81,5% (62). Ähnliches zeigte sich in der „Nordic-Lymphoma-Group“-Studie aus Dänemark und Schweden (60).

In einer großen US-amerikanischen Studie und in dieser Analyse zeigte sich, dass sich die Patienten, die bei Diagnose jünger als 65 Jahre alt waren, ebenfalls mehr als 70% im Stadium 4 der Erkrankung befanden. Somit scheint sich das Alter der Patienten nur sehr wenig auf die Stadiumverteilung auszuwirken. (63)

Das MCL ist wie bereits erwähnt eine Erkrankung, die sehr unspezifische Symptome verursacht, entsprechende Ergebnisse fanden sich auch in unserer Serie, in der die überwiegende Anzahl an Patienten einen guten Allgemeinzustand aufwies: In unserem Patientenkollektiv stellten sich 83% mit einem Allgemeinzustand von ECOG 0 oder 1 bei Erstdiagnose vor. In der großen „Nordic-Lymphoma-Group“-Studie lag dieser Anteil bei 82% (60). Mit 77,8% wurde in einer französischen Studie ein vergleichbarer Wert bestimmt (62). Die MIPI-Verteilung des hier analysierten Patientenkollektives wird in der nachfolgenden Tabelle mit Ergebnissen internationaler Studien verglichen.

Tabelle 7: Gegenüberstellung der MIPI-Verteilungen in internationalen Studien

| | <i>Low-risk</i> | <i>Intermediate-risk</i> | <i>High risk</i> | Fehlend |
|--|-----------------|--------------------------|------------------|--------------|
| „Nordic-Lymphoma-Group“-Studie (60) | 12,4% | 23,3% | 43,5% | 20,9% |
| MCL-Studie aus Frankreich (62) | 14,5% | 25,2% | 48,5% | 11,7% |
| Retrospektive Studie mit MCL-Patienten < 65 Jahre (63) | 48% | 19% | 11% | 21% |
| Patienten der UM-Mainz | 23,2% | 21,2% | 31,3% | 24,2% |

Für die Berechnung des MIPI-Scores wird das Alter der Patienten miteinbezogen. Daher ist es nicht überraschend, dass in unserem Patientenkollektiv mit einem hohen Anteil an jungen Patienten, mehr Patienten den niedrigeren Risikogruppen zugeordnet werden.

Bei 1250 MCL-Patienten, die bei Erstdiagnose alle jünger als 65 Jahre waren, wurde in einer retrospektiven Studie aus Nordamerika ein „low-risk“-Anteil von 48% bestimmt, was die oben genannte Erklärung bestätigt (63). In anderen internationalen Studien wurden mehr Patienten der „high-risk“-Gruppe zugeordnet.

Sowohl in den größeren Studien als auch in unserer Analyse konnte bei mehr als einem Fünftel der Patienten kein MIPI-Score bestimmt werden, obwohl dazu keine aufwendige Diagnostik notwendig ist. In unserer Analyse wurden viele MIPI-Scores retrospektiv berechnet. Jedoch war dies nicht in allen Fällen möglich. In unserem Fall scheiterte es am häufigsten am fehlenden LDH-Quotienten, der bei 25% der Patienten nicht vorhanden war oder nicht bestimmt wurde.

5.3. Ergebnisdiskussion - Gesamtüberleben

Vergleicht man die Daten der Überlebenszeitanalyse dieser Arbeit mit älteren Studien, die vor 2015 publiziert wurden, so ist das mediane Gesamtüberleben aller Patienten von 9,05 Jahren unter der Berücksichtigung des medianen Beobachtungszeitraumes von 4,12 Jahren in unserer Analyse deutlich länger. In der französischen Studie aus 2014 wurde ein medianes Gesamtüberleben von 41 Monaten dokumentiert, wobei sich in dieser Studie ein hoher Anteil an Hochrisiko eingestuft und alten Patienten befand (siehe Tabelle 7). (62) Bei MCL-Patienten wird in älteren Studien ein medianes Gesamtüberleben von nur 3 bis 5 Jahren angegeben (62). In einer schwedischen Studie aus 2011 wurde bereits ein längeres Gesamtüberleben bei MCL-Patienten aufgrund von intensivierten und zielgerichteten Therapieregimen angedeutet (64). Um das mediane Gesamtüberleben besser mit aktuelleren Studien vergleichen zu können, erfolgte eine Betrachtung der Daten in Abhängigkeit von definierten Parametern. Vergleicht man das mediane Gesamtüberleben von Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre alt waren, mit den Ergebnissen aus der aktuellen und großen Studie aus Nordamerika, so werden die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt. In dieser Analyse der UM-Mainz lebte dieses Patientenkollektiv im Median 150,6 Monate (12,55 Jahre). Im Vergleich dazu wurde in der oben genannten Studie bei 1250 Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 138 Monaten (11,5 Jahre) berechnet (63). In einer randomisierten Studie, die sich mit der Behandlung von älteren MCL-Patienten befasst, wurde bei den Patienten, die für die erste Induktionstherapie nach Randomisierung R-CHOP erhielten, ein medianes Gesamtüberleben von 67 Monaten bestimmt. Die Patienten, die in dieser Studie anstatt R-CHOP das Therapieregime R-FC erhielten, lebten im Median 40 Monate. Das Patientenkollektiv in dieser Studie war bei Erstdiagnose

60 Jahre alt oder älter. Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren, wurden für diese Studie nicht aufgenommen. (44)

Die über 65-jährigen Patienten der UM-Mainz mit erstdiagnostiziertem MCL lebten in dieser Analyse im Median 66,37 Monate und erhielten in 58,53% der Fälle R-CHOP als erste Induktionstherapie. Weniger als 10% der älteren Patienten in dieser Analyse wurden mit einer HDT und einer anschließenden autologen Stammzelltransplantation behandelt. Zudem zeigte sich eine ähnliche MIPI-Verteilung. In Anbetracht dieser Tatsachen sind die Analysen dieser beiden Patientengruppen durchaus vergleichbar. Somit decken sich auch diese Zahlen mit den Ergebnissen internationaler Studien. Somit konnten die Ergebnisse definierter Studientherapien offensichtlich auf das Gesamtkollektiv der Patienten in Routineversorgung übertragen werden.

Besonderes Interesse besteht grundsätzlich an der Identifikation von Risikogruppen oder Veränderungen der Resultate in bereits definierten Risikogruppen. Entsprechend erfolgte eine Analyse bezüglich etablierter Faktoren wie Ki67-Index, des MIPI- und MIPI-c-Scores im Vergleich mit internationalen Studien.

In einer Kohortenstudie, die sich mit dem Ziel befasste die prognostische Bedeutung des MIPI-Scores einzuschätzen, wurden 5-Jahres-Überlebensraten von 83% für die „low-risk“-Gruppe, 63% für die „intermediate-risk“-Gruppe und 34% für die „high-risk“-Gruppe bestimmt (59).

Im Vergleich wurden für die Universitätsmedizin Mainz 5-Jahres-Überlebensraten von 74,94%, 59,38% und 53,56% ermittelt.

Bemerkenswert ist hier, dass vor allem die Hochrisikopatienten in dieser Analyse eine um fast 20% höhere 5-Jahres-Überlebensrate vorweisen.

In unserer Analyse stellte sich der Ki67-Status als prognostischer Faktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patienten heraus.

Jedoch sollte hier berücksichtigt werden, dass bei nur 58 von 99 Patienten ein Ki67-Index bestimmt wurde. Dem zugrunde liegt die Tatsache, dass in dieser Analyse Patienten im Zeitraum von 2003-2015 untersucht wurden. Besonders bei Patienten, die in den ersten Jahren des genannten Zeitraums mit einem MCL erstdiagnostiziert wurden, gehörte die Bestimmung des ki67-Status nicht zu den Standarduntersuchungen der Pathologie.

In der großen Studie des europäischen MCL-Netzwerkes, die die prognostische Bedeutung des Ki67-Index und des MIPI-c-Scores nachweisen konnte, lebten die Patienten mit einem Ki67-Index > 30% im Median 3,4 Jahre und wiesen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 41% auf (29).

In dieser Arbeit wurde bei diesem Patientenkollektiv ein längeres medianes Gesamtüberleben von 5,48 Jahre und eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate von 50,20% bestimmt.

Der MIPI-c-Score, in dessen Berechnung der Ki67-Index miteinfließt, teilt die Patienten in vier Risikoklassen ein. In der folgenden Tabelle werden die 5-Jahres-Überlebensraten aus dieser Analyse mit den Ergebnissen der Studie des Europäischen Mantelzell-Lymphom-Netzwerks verglichen.

Tabelle 8: Vergleich der 5-Jahres-Überlebensraten

| Studie | „low-risk“ | „low-intermediate-risk“ | „high-intermediate-risk“ | „high-risk“ |
|--------------------------------|-------------|-------------------------|--------------------------|---------------|
| European MCL-Network 2016 (29) | 85% | 72% | 43% | 17% |
| Patienten der UM-Mainz | 100% | 65,63% | 57,75% | 32,73% |

Ähnlich wie bei der Überlebenszeitanalyse der MIPI-Risikoklassen zeigte sich – bei kleinen Fallzahlen - auch hier eine höhere Überlebensrate nach 5-Jahren für die als „high-risk“- eingestuften Patienten.

Bezüglich der prognostischen Bedeutung des SOX11-Status oder dem Vorliegen einer TP53-Mutation konnte in dieser Analyse keine Aussage getätigt werden, da diese historisch bedingt nicht zu den Standarduntersuchungen der Pathologie gehörten.

Zusammengefasst scheinen folgende Parameter unter Berücksichtigung unserer Methodik und der geringen Patientenzahl bei Diagnose, Bedeutung für die Prognose zu haben: Alter, Allgemeinzustand, Ki67-Wert sowie der $\beta 2$ -Mikroglobulin-Wert.

Eine Leukozytose oder Anämie bei Erstdiagnose scheint sich negativ auf die Prognose der Erkrankung auszuwirken. Während dies für die Leukozytose bereits

beschrieben wurde und Einzug in den MIPI gefunden hat, findet die Anämie keine dementsprechende Berücksichtigung. Diese kann als Marker für eine höhergradige Knochenmarkinfiltration verstanden werden und somit eine fortgeschrittenere Erkrankung anzeigen. Die Relevanz und mögliche therapeutische Adaptation sollten in prospektiven Studien überprüft werden. Geschlecht, das Stadium der Erkrankung, B-Symptome und ein – nicht quantifizierter - Befall des Knochenmarkes wirkten sich in dieser Analyse nicht auf das Gesamtüberleben der Patienten aus.

5.4. Ergebnisdiskussion - Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten beträgt 3,19 Jahre. Betrachtet man die Faktoren Ki67-Wert < 30% sowie das männliche Geschlecht konnte in dieser Analyse ein positiver Effekt auf das PFS gezeigt werden.

Die Studie, die die MIPI-c-Klassifikation für das MCL als prognostischen „Score“ etablierte, konnte ebenfalls zeigen, dass der Ki67-Wert als unabhängiger Faktor Einfluss auf das PFS hat (29).

Einen Einfluss durch das Geschlecht des Patienten wurde in internationalen Studien nicht nachgewiesen.

Weitere Parameter wie das Alter, das Ansprechen nach Ersttherapie, der Allgemeinzustand und der LDH-Wert scheinen zudem auch Einfluss auf das PFS zu nehmen. Allerdings wurde bei diesen Faktoren keine statistische Signifikanz erreicht.

Sowohl der MIPI- als auch der MIPI-c-Score nehmen Einfluss auf das PFS. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Patienten mit einem niedrigeren MIPI-Score bzw. niedrigeren Risiko ein längeres PFS vorweisen, im Einklang mit publizierten Daten.

Leider ist es nicht möglich die verschiedenen Risikogruppen detaillierter mit den Ergebnissen internationaler Studien zu vergleichen, da in diesen Studien keine Aussagen über das mediane PFS gemacht werden.

Allerdings wurde auch in diesen Studien erwähnt, dass sich der MIPI- und der MIPI c- Score signifikant auf das PFS auswirken (29, 59).

5.5. Ergebnisdiskussion – Therapie

Erstlinientherapie

Um die Ergebnisse der Erstlinientherapie besser mit internationalen Studien vergleichen zu können, ist es auch hier sinnvoll das Patientenkollektiv in zwei Altersgruppen aufzuteilen. Zunächst betrachtet die Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse dieser Analyse hinsichtlich der ersten Induktionstherapie mit der Auswertung einer großen nordamerikanischen Studie verglichen (63).

Tabelle 9: Vergleich der ersten Induktionstherapie

| | Patientenkollektiv der UM < 65 Jahre | Nordamerikanische Studie mit Patienten < 65 Jahre (63) |
|------------------------------|---|---|
| <u>1.Induktionstherapie</u> | | |
| CHOP-ähnlich* | 55,17% | 43,05% |
| R-CHOP/R-DHAP | 34,48% | 0% |
| Dosisintensive Therapie** | 0% | 44,12% |
| Andere | 10,34% | 12,83% |
| | | |
| Cytarabin-haltig | 34,48% | 45,96% |
| Mit Rituximab | 91,38% | 94,56% |

*CHOP-ähnlich = R-CHOP, CHOP, R-CHOEP

** Dosisintensiviert: HyperCVAD, DHAP, high-dose-CHOP,

Die Patienten erhielten in dieser Auswertung in den meisten Fällen ein CHOP-ähnliches Therapieregime oder eine Therapie mit alternierenden Zyklen von R-CHOP und R-DHAP. Hinsichtlich der Verteilung der verschiedenen Therapieregime fällt im Vergleich auf, dass die Patienten in dieser Analyse kein dosisintensiviertes Therapieregime (bspw. HyperCVAD) in der ersten Induktionstherapie erhalten haben. In der nordamerikanischen Studie liegt dieser Anteil bei 44,12%.

Tabelle 10: Vergleich der Ansprechraten nach Induktionstherapie

| | Ansprechen nach Induktionstherapie | | | |
|--|------------------------------------|--------|--------|-------------------|
| | CR | PR | SD/PD | Nicht evaluierbar |
| Kohorte UM | 37,39% | 43,10% | 12,07% | 6,90% |
| Retrospektive Studie mit MCL-Patienten < 65 Jahre (63) | 76,09% | 23,91% | 0% | 0% |

Jedoch fallen im Vergleich zur oben genannten nordamerikanischen Studie Unterschiede im Ansprechen nach der ersten Induktionstherapie auf. In dieser Analyse zeigte sich im Vergleich ein schlechteres Ansprechen auf die erste Induktionstherapie. Da in der nordamerikanischen Studie nur Patienten in kompletter oder partieller Remission nach erster Induktionstherapie in die Auswertung aufgenommen wurden, lässt sich somit nur das Verhältnis von Patienten in CR zu Patienten in PR vergleichen.

Mit einem höheren Anteil an aggressiveren Induktionstherapien ist es nicht verwunderlich, dass die Patienten in der nordamerikanischen Analyse sich häufiger in kompletter Remission nach erster Induktionstherapie befanden. Dies könnte auch eine Erklärung für das vergleichsweise längere progressionsfreie Überleben dieser Patienten sein. (63)

Die Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre waren, erhielten in 63,79% der Fälle in unserer Analyse eine HDT mit einer anschließenden autologen Stammzelltransplantation. In der nordamerikanischen Studie, in die hauptsächlich junge Patienten eingeschlossen wurden, lag dieser Anteil vergleichbar bei 63,84%.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen internationaler Studien konnten in dieser Analyse bei der Patientengruppe, die eine autologe Stammzelltransplantation erhielt, keine Unterschiede zwischen einem Cytarabin-haltigen Induktionsschema (in dem Fall alternierend R-CHOP/R-DHAP) und 6 Zyklen R-CHOP hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des PFS gezeigt werden (35).

Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) in dieser Analyse wirkte sich eine HD-Therapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation positiv auf das PFS aus.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich in dieser Patientengruppe nur ein leichter Trend zu einem längeren Gesamtüberleben.

Betrachtet man die Gesamtheit der Patienten dieser Analyse, so zeigten die Patienten, die nach Hochdosistherapie eine autologe Stammzelltransplantation erhielten, ein längeres Gesamtüberleben, wobei die methodischen Limitationen zu beachten bleiben.

Eine allogene Stammzelltransplantation und der Einsatz von zielgerichteten Therapeutika wie Ibrutinib, Temsirolimus und Bortezomib haben bei der Ersttherapie in dieser Analyse keine Bedeutung.

In Konsequenz auf die positiven Ergebnisse in der Rezidivtherapie prüfen zahlreiche aktuelle Studien jedoch den Einsatz von zielgerichteten Therapeutika im Rahmen von Kombinationstherapien – insbesondere in der Erstlinientherapie.

Bei den Patienten, die bei Erstdiagnose älter als 65 Jahre alt waren, zeigte sich wie erwartet nur ein kleiner Anteil an HDT mit Stammzelltransplantation. Dieser belief sich auf 9,75%.

Der Großteil der Patienten dieser Altersgruppe erhielt eine konventionelle Chemotherapie als Ersttherapie. 58,54% der Patienten wurden mit R-CHOP in der ersten Induktion therapiert. Der Anteil an Patienten, die Bendamustin in Kombination mit Rituximab erhielten, belief sich auf 17,07%.

Ältere Patienten, die bei Ersttherapie mit BR behandelt wurden, zeigte im Vergleich zu Patienten nach R-CHOP Therapie ein längeres PFS und eine Tendenz zum längeren Gesamtüberleben, der geringe Einsatz von BR im Vergleich zu aktuellen Therapieempfehlungen ist insbesondere auf das Patientenkollektiv zurückzuführen, bei dem viele Patienten bereits behandelt wurden, bevor die wesentlichen Studien zum Vergleich der beiden Therapien veröffentlicht wurden.

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab wirkte sich in unserem Patientenkollektiv positiv auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben aus. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen internationaler Studien (44).

Zusammenfassend lässt sich hier sagen, dass die Patienten in dieser Analyse während der Ersttherapie in den meisten Fällen nach gültigen

Therapieempfehlungen behandelt wurden und die Ergebnisse – trotz des heterogenen, für eine Querschnittsuntersuchung typischen – Patientenkollektivs

günstig erscheinen. Einschränkend bleibt auch hier der „Selektionsbias“ in unserem Patientenkollektiv. Relevant wären für eine endgültige Abschätzung zum Beispiel Vergleichszahlen aus breiteren Versorgungsgebieten.

Rezidivtherapie

Im Rezidiv wurde bei 5,26% der Patienten eine allogene SCT durchgeführt. Allerdings verstarben zwei von drei Patienten im Rahmen einer Sepsis nach dieser Therapieform. Somit lassen sich in dieser Analyse hinsichtlich der Vor- und Nachteile einer allogenen Stammzelltransplantation keine zuverlässigen Aussagen machen. In internationalen Studien herrscht über diesen Therapieansatz noch keine einheitliche Meinung (65).

Der Anteil der Patienten, die nach Rezidiv in dieser Analyse mit zielgerichteten Substanzen behandelt wurden, belief sich auf 21,05% (davon 83,33% mit Temsirolimus).

Die Patienten, bei denen Temsirolimus in der Rezidivtherapie zum Einsatz kam, zeigten in dieser Analyse eine Tendenz zum längeren Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der Phase-I/II-Studie, die den Einsatz von Rituximab, Bendamustin und Temsirolimus bei MCL-Rezidiv untersuchte (53), konnten in dieser Analyse bestätigt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl war eine Analyse zur Wirksamkeit weiterer zielgerichteten Substanzen nach MCL-Rezidiv nicht möglich.

Wie bereits im Kapitel „Rezidivtherapie“ (Seite 24) erwähnt, wurde die Wirksamkeit der zielgerichteten Therapie bei rezidivierendem oder therapierefraktärem MCL in zahlreichen Studien nachgewiesen.

Die Einführung der zielgerichteten Substanzen erfolgte insbesondere innerhalb der letzten Dekade, die in unserem Datensatz nur zum Teil erfasst ist. Von daher müssen Folgeuntersuchungen die Effekte dieser Therapie erfassen, wofür die hier analysierten Daten eine relevante Datenbasis darstellen.

Zukünftige Perspektiven der MCL-Therapie

In den aktuellen Studien zeichnet sich ein Trend ab. Zielgerichtete Substanzen und neuartige Ansätze werden zunehmend wichtiger, sowohl in der Erst- als auch Zweitlinientherapie des MCL.

Neben der Steigerung der Effektivität durch die Kombination verschiedener Wirkungsprinzipien stellt insbesondere die Option zur Reduktion nebenwirkungsträchtiger, primär chemotherapeutischer Therapiekomponenten, einen hohen Reiz für aktuelle Therapieprotokolle dar. Die Ergebnisse momentan laufender Studien werden in den kommenden Jahren erwartet (23, 36).

Zudem rücken individualisierte Therapieprinzipien bei malignen Erkrankungen in den letzten Jahren immer stärker in den Fokus. Durch neue Erkenntnisse bei der genetischen Analyse der Tumorzellen zusammen mit neuen biologischen Erkenntnissen und klinischen Ergebnissen aus den sogenannten Real-World-Daten wird es beim MCL hoffentlich möglich sein, die Therapie an den individuellen Tumor anzupassen und damit zu einer Individualisierung der MCL-Therapie zu führen. In der nahen Zukunft wäre es somit möglich, Patienten zu identifizieren, die für den Einsatz bestimmter zielgerichteter Substanzen besser geeignet sind. (48)

Bei rezidierten oder refraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen gewinnt zudem die CAR-T-Zelltherapie immer mehr an Bedeutung, da sie eine hohe Wirksamkeit in klinischen Studien zeigt.

In einer Phase-II-Studie konnten bereits durch den Einsatz der CAR-T-Zell-Therapie nach MCL-Rezidiv positive Ergebnisse erzielt werden. Es bleibt abzuwarten, wie sich dieser neuartige Therapieansatz auf die Therapieempfehlungen des MCL auswirkt. (58)

6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Analyse war es, in einer retrospektiven Studie die Therapie und Eigenschaften von 99 Patienten, die an der Universitätsmedizin Mainz aufgrund eines MCL behandelt wurden, darzustellen und mit aktueller Literatur und Studien zu vergleichen.

Mit einem medianen Alter von 63,09 Jahren bei Erstdiagnose sind die Patienten der Universitätsmedizin Mainz fast 10 Jahre jünger als erwartet. Die Geschlechterverteilung in dieser Analyse von 2,96:1 (männlich zu weiblich) ergab wie auch in anderen Studien eine Dominanz des männlichen Geschlechtes. In dieser Analyse wurden knapp 90% der Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium (III/IV) diagnostiziert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patientencharakteristika bis auf das Alter durch Ergebnisse internationaler Studien bestätigt werden. Das Mantelzellymphom ist eine Erkrankung, die sich im höheren Alter ohne starke Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes in einem fortgeschrittenen Stadium präsentiert.

Eine Aussage über den SOX11-Status oder über das Vorliegen einer TP53-Mutation konnte in dieser Analyse nicht getroffen werden, da diese in den pathologischen Untersuchungen nicht analysiert wurden. Um die Prognose dieser Erkrankung in Zukunft besser einschätzen zu können, wäre es sinnvoll neben der etablierten Ki67-Analyse den SOX11-Status und den TP53-Mutationsstatus der Patienten zu bestimmen.

Der Vergleich der unterschiedlichen MIPI- und MIPI-c-Untergruppen mit Ergebnissen internationaler Studien zeigte überwiegend Übereinstimmungen. Die Bestimmung eines „Prognose-Scores“ sollte definitiv durchgeführt werden. In dieser Analyse scheiterte es häufig an fehlenden LDH- und Ki67-Werten. Dieser sollte routinemäßig bei Patienten mit Verdacht auf ein Lymphom bestimmt werden, um eine Einteilung in Risikogruppen zu ermöglichen. Außerdem empfiehlt es sich eine laborchemische Kontrolle des beta-2-Mikroglobulins durchzuführen.

Zur Therapie lässt sich sagen, dass die meisten Patienten nach aktuellen Empfehlungen im Rahmen der Erstlinientherapie behandelt wurden. Bei jungen und fitten Patienten wurde eine HD-Therapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation angestrebt. Bei älteren Patienten blieb es in den meisten Fällen bei einer Kombinationschemotherapie während der Induktionstherapie, bei 25% der Patienten gefolgt von einer anschließenden Erhaltungstherapie.

Bei der Rezidivtherapie konnten in dieser Analyse, aufgrund der niedrigen Fallzahlen, leider keine Aussagen über den Erfolg zielgerichteter Therapeutika wie Ibrutinib, Bortezomib und Lenalidomid gemacht werden. Bei Patienten, die mit Temsirolimus nach MCL-Rezidiv behandelt wurden, zeigte sich ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben.

In der Literatur ist man sich einig darüber, dass diese zielgerichteten Substanzen immer relevanter für die Behandlung (auch bei Ersttherapie) maligner hämatologischer Erkrankungen werden.

Die hier vorliegende Analyse basierte auf einem Vergleich mit Studien, die nach 2015 publiziert wurden. Die Analyse des PFS und des Gesamtüberlebens deckte sich mit den Ergebnissen aktueller internationaler Studien. Entgegen alter Literatur leben Patienten mit einem MCL mittlerweile im Median länger als 5 Jahre. In dieser Analyse lebten die Patienten im Median 9,05 Jahre bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 4,12 Jahren.

Auf Grundlage vorliegender Analyse konnte zudem das EMCL-Register etabliert werden, das 2021 bereits mehr als 1000 Patienten inkludiert und weiterhin besteht.

So können Daten generiert werden, die in Kombination mit neuen Erkenntnissen zur molekularbiologischen Pathogenese der Erkrankung und zum Einsatz neuer molekularer, gezielter Therapiestrategien eine individuelle Behandlung des MCL ermöglichen und das Überleben der Patienten stetig verbessern.

7. Literaturverzeichnis

1. Benjamin Barnes JB, Nina Buttman-Schweiger, Julia Fiebig, Susanne Jordan, Klaus Kraywinkel, Hildegard Niemann, Enno Nowossadeck, Christina Poethko-Müller, Franziska Prütz, Petra Rattay, Ina Schönfeld, Anne Starker, Antje Wienecke, Ute Wolf. Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016. 2016.
2. Ghilmini MMS. Lymphomas Essentials for Clinicians. 2015:133.
3. Sander B. Mantle cell lymphoma: recent insights into pathogenesis, clinical variability, and new diagnostic markers. *Semin Diagn Pathol.* 2011;28(3):245-55.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
5. Wang Y, Ma S. Racial differences in mantle cell lymphoma in the United States. *BMC Cancer.* 2014;14:764.
6. Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN, Lee P, Koff JL, Flowers CR. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(5):531-44.
7. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol.* 2011;21(5):293-8.
8. Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008;142(2):149-65.
9. Dreyling M, Network EMCL. Mantle cell lymphoma: biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:191-8.
10. Narurkar R, Alkayem M, Liu D. SOX11 is a biomarker for cyclin D1-negative mantle cell lymphoma. *Biomark Res.* 2016;4:6.
11. Navarro A, Clot G, Royo C, Jares P, Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res.* 2012;72(20):5307-16.
12. Zlamalikova L, Moulis M, Ravcukova B, Liskova K, Malcikova J, Salek D, et al. Complex analysis of the TP53 tumor suppressor in mantle cell and diffuse large B-cell lymphomas. *Oncol Rep.* 2017;38(4):2535-42.
13. Pileri SA, Falini B. Mantle cell lymphoma. *Haematologica.* 2009;94(11):1488-92.
14. Hiddemann W, Stein H, Deutscher Ärzteverlag GmbH RDÄ. Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome: Endlich eine weltweit akzeptierte Einteilung. 1999.
15. Lennert K, Stein H, Kaiserling E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer Suppl.* 1975;2:29-43.
16. LENNERT K, COLLINS RD, LUKES RJ. Concordance of the Kiel and Lukes-Collins classifications of non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology.* 2017;7(4).
17. Stein H. [The new WHO classification of malignant lymphoma. After "REAL" a further step on the road to a worldwide consensus]. *Pathologe.* 2000;21(2):101-5.
18. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluijn-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014;25 Suppl 3:iii83-92.
19. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluijn-Nelemans HC, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Ann Oncol.* 2013;24(8):2119-23.
20. Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, Eber D, Chapman JR, Serafini AN, et al. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol.* 2011;86(10):841-5.
21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.

22. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, Brittinger G, Engelhard M, Meusers P, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(4):511-8.
23. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.
24. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2015;90(8):739-45.
25. Cohen JB, Zain JM, Kahl BS. Current Approaches to Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis, Prognosis, and Therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:512-25.
26. Dreyling M, Hiddemann W, Network EM. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:542-51.
27. Martin Dreyling M, Eva Holster, PhD, Michael Unterhalt, PhD, Andreas Rosenwald, MD, Hanneke Kluijn-Nelemans, MD, Olivier Hermine, MD, PhD, Wolfram Klapper. Clinical outcome of mantle cell lymphoma with high-risk biology (high ki67, plastic MCL or high p53-expression)2019.
28. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluijn-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558-65.
29. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd HW, Hartmann S, Loddenkemper C, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(12):1386-94.
30. Salar A, Juanpere N, Bellosillo B, Domingo-Domenech E, Espinet B, Seoane A, et al. Gastrointestinal involvement in mantle cell lymphoma: a prospective clinic, endoscopic, and pathologic study. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(10):1274-80.
31. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1256-69.
32. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1209-13.
33. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N, Rühl U, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2905-14.
34. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-60.
35. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016;388(10044):565-75.
36. Hanel W, Epperla N. Emerging therapies in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):79.
37. Ruan J, Martin P, Christos P, Cerchiatti L, Tam W, Shah B, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(19):2016-25.
38. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, Evangelista A, Mian M, Tavarozzi R, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e34-e44.

39. Meusers P, Engelhard M, Bartels H, Binder T, Fülle HH, Görg K, et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Hematol Oncol.* 1989;7(5):365-80.
40. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Pfreundschuh M, Trumper L, Reiser M, et al. Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Cancer.* 2006;107(5):1014-22.
41. Zucca E, Roggero E, Pinotti G, Pedrinis E, Cappella C, Venco A, et al. Patterns of survival in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 1995;6(3):257-62.
42. Foran JM, Rohatiner AZ, Coiffier B, Barbui T, Johnson SA, Hiddemann W, et al. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):546-53.
43. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, Noy A, Hedrick E, Zelenetz A. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2001;42(5):1015-22.
44. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine.* 2012;367(6):520-31.
45. Eve HE, Seymour JF, Rule SA. Impairment of peripheral blood stem-cell mobilisation in patients with mantle-cell lymphoma following primary treatment with fludarabine and cyclophosphamide +/- rituximab. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(3):463-5.
46. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-10.
47. Mathias J, Rummel WK, Martin Goerner , Ulrike Soeling , Elisabeth Lange , Bernd Hertenstein , Jochen Eggert , Georg C Schliesser , Rudolf Weide , Klaus Blumenstengel , Ninia Detlefsen , Axel Hinke , Frank Kauff , and Juergen Barth. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Journal of Clinical Oncology* 2016.
48. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(6):710-25.
49. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol.* 2017;4(1):e15-e23.
50. Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1442-9.
51. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia.* 2018;32(8):1799-803.
52. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(23):3822-9.

53. Hess G, Wagner K, Keller U, La Rosee P, Atta J, Hübel K, et al. Final Results of a Phase I/II Trial of the Combination Bendamustine and Rituximab With Temsirolimus (BeRT) in Relapsed Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. *Hemasphere*. 2020;4(3):e398.
54. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):88-94.
55. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. 2013.
56. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):716-23.
57. Vaughn JE, Sorror ML, Storer BE, Chauncey TR, Pulsipher MA, Maziarz RT, et al. Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Cancer*. 2015;121(20):3709-16.
58. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2020;382(14):1331-42.
59. Hoster E, Klapper W, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Walewski J, van Hoof A, et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1338-46.
60. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014;124(8):1288-95.
61. Vergote V, Janssens A, Andre M, Bonnet C, Van Hende V, Van Den Neste E, et al. Results from the Belgian mantle cell lymphoma registry. *Acta clinica Belgica*. 2017;72(3):172-8.
62. Leux C, Maynadie M, Troussard X, Cabrera Q, Herry A, Le Guyader-Peyrou S, et al. Mantle cell lymphoma epidemiology: a population-based study in France. *Annals of hematology*. 2014;93(8):1327-33.
63. Gerson JN, Handorf E, Villa D, Gerrie AS, Chapani P, Li S, et al. Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2019;JCO1800690.
64. Abrahamsson A, Dahle N, Jerkeman M. Marked improvement of overall survival in mantle cell lymphoma: a population based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(10):1929-35.
65. Robinson S, Dreger P, Caballero D, Corradini P, Geisler C, Ghielmini M, et al. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2015;29(2):464-73.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater für die Überlassung des Themas, die vortreffliche Betreuung und die intensive Unterstützung ganz herzlich bedanken. Während der gesamten Zeit meiner Promotion waren seine wertvollen Ratschläge stets eine zuverlässige Hilfe.

Mein Dank gilt ebenfalls dem Team der Studienzentrale der III. Medizinischen Klinik für die freundliche Unterstützung und die Nutzung der Räumlichkeiten zur Erarbeitung meiner Promotion.

Bei dem Team des Archivs möchte ich mich für die zuverlässige und schnelle Bereitstellung der vielen Patientenakten bedanken.

Bedanken möchte ich mich besonders bei meinem engsten Studienfreund und Wegbegleiter, mit dem ich in den letzten Jahren so viele unvergessliche Momente geteilt habe. Die vielen Höhen und Tiefen, die ich während des Studiums erleben durfte, wurden durch seine Freundschaft stets positiv bestärkt.

Bei meinen engsten Freunden möchte ich mich für die emotionale Unterstützung der letzten Jahre vielmals bedanken. Ohne deren Beistand hätte mir die Kraft gefehlt mein Studium an der TU Darmstadt im fortgeschrittenen Semester abzubrechen, das Medizinstudium in Mainz zu beginnen und es schließlich mit dieser Promotion abzuschließen.

Ein besonderes herzliches Dankeschön gilt nicht zuletzt meinen Eltern und meinem Bruder, die mich während dieser Promotion und auch in allen anderen Lebenslagen jederzeit selbstlos mit viel Liebe unterstützt haben. Dafür werde ich für immer dankbar sein.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Ruzbeh Abdollahzadehsagha
Geburtsdatum: 12.04.1990
Geburtsort: Mainz
Familienstand: ledig

Beruflicher Werdegang

Seit 03/2019 Assistenzarzt der Inneren Medizin des Klinikums
Frankfurt-Höchst

Studium

04/2012 – 12/2018 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Studium der Humanmedizin
Abschlussnote: sehr gut (1,33)

Praktisches Jahr 1.Tertial: Innere Medizin an der Uniklinik Mainz
2.Tertial: Chirurgie an der Uniklinik Mainz
3.Tertial: Pädiatrie an der Kemperhof Klinik in Koblenz

04/2010 – 03/2012 Technische Universität Darmstadt
B. Sc.: Physik und Wirtschaftsingenieurwesen mit
Fachrichtung Maschinenbau (ohne Abschluss)

Zivildienst

05/2009 – 01/2010 Deutsches Rotes Kreuz
Abteilung: Rettungsdienst als Rettungssanitäter

Schulischer Werdegang

08/2000 – 03/2009 Gymnasium Gonsenheim in Mainz
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,8)

06/1996 – 07/2000 Peter-Härtling Grundschule Mainz-Finthen

Sprachkenntnisse

Deutsch Muttersprache
Englisch verhandlungssicher
Farsi (Persisch) Muttersprache