

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

Langzeitergebnisse einer Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport bei
Patienten mit rezidiviertem aggressivem malignem Lymphom

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

Vorgelegt von

India Joyce Morgan
aus München

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 17. Februar 2025

Widmung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	XII
Tabellenverzeichnis.....	XIV
1 Einleitung / Ziel der Dissertation.....	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Maligne Lymphome.....	3
2.2 Epidemiologie.....	4
2.3 Risikofaktoren	4
2.4 Lymphomgenese und genetisches Risikoprofil	5
2.5 Klinisches Erscheinungsbild.....	7
2.6 Diagnostik	8
2.6.1 Primäre Maßnahmen und Staging	8
2.6.2 Therapieevaluation.....	9
2.6.3 Pathologie	11
2.7 Klassifikationssysteme und Risikostratifizierung	12
2.7.1 Stadieneinteilung.....	12
2.7.2 Prognoseindizes.....	13
2.8 Therapie.....	14
2.8.1 Intention	14
2.8.2 Allgemeine Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen.....	15
2.8.3 Therapie des DLBCL und FL Grad IIIB	18
3 Patienten und Methoden	24
3.1 Auswahl des Patientenkollektivs	24
3.2 Methoden der Datenerhebung	26
3.3 Methoden der statistischen Auswertung.....	26

4	Ergebnisse	28
4.1	Deskriptiver Teil.....	28
4.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika	28
4.1.2	Stadienverteilung zu Beginn der Erkrankung	29
4.1.3	Primäres Manifestationsmuster.....	30
4.1.4	Allgemeinzustand und Prognose-Score	31
4.1.5	Labor und Pathologie	32
4.1.6	Primärtherapie und Therapieansprechen.....	34
4.1.7	Konsolidierende Therapie	35
4.1.8	Erstes Rezidiv/Erster Progress	36
4.1.9	Stadienverteilung im Rezidiv bzw. bei Progress.....	37
4.1.10	Manifestationsmuster im Rezidiv bzw. bei Progress	38
4.1.11	Salvage-Therapie und Therapieansprechen	38
4.1.12	Vergleich des Remissionsstatus nach der Behandlung mit DHAP und Dexamethason.....	40
4.1.13	Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation.....	41
4.1.14	Weitere zelluläre Therapien	41
4.2	Gesamtüberleben.....	42
4.2.1	Gesamtüberleben seit Erstdiagnose	42
4.2.2	Gesamtüberleben nach primärer Stadieneinteilung nach Lugano.....	42
4.2.3	Gesamtüberleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach der Primärtherapie.....	43
4.2.4	Gesamtüberleben mit und ohne Rituximab in der Primärtherapie.....	44
4.2.5	Gesamtüberleben seit dem ersten Rezidiv/Progress	45
4.2.6	Gesamtüberleben nach Stadium im ersten Rezidiv/bei Progress	45
4.2.7	Gesamtüberleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach der Salvage-Therapie	46

4.2.8	Gesamtüberleben seit der ersten Hochdosistherapie	47
4.2.9	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Anzahl autolog transplantiertes Stammzellen.....	48
4.2.10	Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne bis zur ersten autologen SZT	48
4.2.11	Gesamtüberleben in Korrelation zu weiteren (zellulären) Therapien...	49
4.2.12	Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Ereignisfreien Überleben	50
4.3	Ereignisfreies Überleben	52
4.3.1	Ereignisfreies Überleben ab Erstdiagnose (EFS0).....	53
4.3.2	Primäres ereignisfreies Überleben (EFS1).....	53
4.3.3	Sekundäres ereignisfreies Überleben (EFS2).....	54
4.3.4	Primäres ereignisfreies Überleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Primärtherapie	55
4.3.5	Sekundäres ereignisfreies Überleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Salvage-Therapie	56
4.3.6	Ereignisfreie Überleben seit der ersten HDT in Korrelation zur Anzahl an transplantierten Stammzellen	57
5	Diskussion	59
5.1	Fehlerdiskussion	59
5.1.1	Übertragungsfehler	59
5.1.2	Systematische Fehler (Bias)	59
5.1.3	Teststärke	59
5.2	Ergebnisdiskussion	60
6	Zusammenfassung.....	71
7	Literaturverzeichnis	73
8	Danksagung	81
9	Tabellarischer Lebenslauf	82

Abkürzungsverzeichnis

aaIPI = Altersadjustierte internationale prognostische Index

ABC-Subtyp = Lymphom-Subtyp, der von einer aktivierten B-Zelle ausgeht (engl. Activated B-Cell)

AID = Aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase

ALL = Akute lymphatische Leukämie

ASHAP = Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin

ASZT = Autologe Stammzelltransplantation

BCL2 und BCL6 = B-Zell-Lymphom-Protein 2 und 6 (engl. B-Cell Lymphoma Protein 2 and 6)

BMI = Body Mass Index

BR = Bendamustin und Rituximab

B-NHL = B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

CAR-T-Zell-Therapie = Chimäre Antigenrezeptor-T-Zell-Therapie

CEOP = Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin und Prednison

COO = Ursprungszelle (engl. Cell Of Origin)

CR = Komplette Remission (engl. Complete Remission)

CSR = Klassenwechsel-Rekombination/Antikörperklassenwechsel (engl. Class-Switch-Rekombination)

CT = Computertomographie

(Dexa)BEAM = (Dexamethason), Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan

DHAP = Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin

DHOAX = Dexamethason, Cytarabin und Oxaliplatin

DLBCL = Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)

DNA = Desoxyribonukleinsäure

EBV = Epstein-Barr-Virus

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

EFS = Ereignisfreies Überleben (engl. Event-Free Survival)

EKG = Elektrokardiogramm

FDA = Food and Drug Administration

FDG-PET = Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie

FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

FL = Follikuläres Lymphom (engl. Follicular Lymphoma)

FLIPI = Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Flu/Mel/Camp = Fludarabin, Melphalan und Alemtuzumab

GCB-Subtyp = Lymphom-Subtyp, der von einer B-Zelle des Keimzentrums ausgeht
(engl. Germinal Center B-Cell)

G-CSF = Granulozyten-Kolonie Stimulierender Faktor

GEP = Genexpressionsprofiling

Hb = Hämoglobin

HBV = Hepatitis-B-Virus

HCV = Hepatitis-C-Virus

HDT = Hochdosistherapie

HGBCL = High-grade-B-Zell-Lymphom (engl. High-grade B-Cell Lymphoma)

HIV = Humanes Immundefizienz Virus

HL = Hodgkin-Lymphom

ICE = Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid

IEV = Ifosfamid, Epirubicin und Vepesid

IGH = Schwere Kette des Immunglobulins (engl. Immunglobulin Heavy Locus)

IgM = Immunglobulin M

IPI = Internationaler Prognostischer Index

KG = Körpergewicht

Ki-67 = Proliferationsmarker

KM = Knochenmark

LBL = großzellige B-Zell-Lymphom (engl. Large B-Cell-Lymphoma)

LDH = Laktatdehydrogenase

MRT = Magnetresonanztomographie

MTX = Methotrexat

NCCN = National Comprehensive Cancer Network

NHL = Non-Hodgkin-Lymphom

NK-Zellen = Natürliche Killerzellen

NPL = Nicht-pegyliertes liposomales Doxorubicin

ORR = Gesamtansprechrage (engl. Overall Response Rate)

OS = Gesamtüberleben (engl. Overall Survival)

PCR = Polymerase-Kettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction)

PD = Krankheitsprogression/progressive Erkrankung (engl. Progressive Disease)

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

PFS = Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-Free Survival)

PMBCL = Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma)

PR = Teilweises Ansprechen (engl. Partial Remission)

PV = Polatuzumab und Vedotin

RKI = Robert Koch-Institut

(R)-CHOP = Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison

(R)-miniCHOP = Dosisreduziertes Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison

(R)-CHOEP = Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid und Prednison

R-GemoX = Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin

SD = Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)

SEER = The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SMH = Somatische Hypermutation

SZT = Stammzelltransplantation

TX = Transplantation

UMM = Universitätsmedizin Mainz

ULN = Oberer Grenzwert (Upper limit of normal)

WHO = Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

ZNS = Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: B-Zell-Differenzierung [17].....	6
Abbildung 2: Consort-Flussdiagramm zur Auswahl des Patientenkollektivs.....	25
Abbildung 3: Primäre Stadienverteilung nach Lugano.....	30
Abbildung 4: Primär befallene Lymphknotenregionen	31
Abbildung 5: Internationale Prognostische Index (IPI).....	32
Abbildung 6: Laborparameter im Säulendiagramm	33
Abbildung 7: Ansprechen aller Patienten auf die Primärtherapie.....	35
Abbildung 8: Stadienverteilung nach Lugano im Rezidiv bzw. bei Progress	37
Abbildung 9: Manifestationsmuster im Rezidiv bzw. bei Progress.....	38
Abbildung 10: Ansprechen auf die Salvage-Therapie in Abhängigkeit von der Remission.....	39
Abbildung 11: Vergleich des Remissionsstatus nach der Behandlung mit DHAP und DEXA-BEAM.....	40
Abbildung 12: Ereignisse nach Zellzahl autolog transplanteder Stammzellen.....	41
Abbildung 13: Gesamtüberleben seit Erstdiagnose.....	42
Abbildung 14: Gesamtüberleben nach primärer Stadieneinteilung nach Lugano	43
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Primärtherapie.....	44
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Rituximab in der Primärtherapie	45
Abbildung 17: Gesamtüberleben seit dem ersten Rezidiv/Progress.....	45
Abbildung 18: Gesamtüberleben nach Stadium im Rezidiv/bei Progress.....	46
Abbildung 19: Gesamtüberleben nach Remissionsstatus nach der Salvage-Therapie	47
Abbildung 20: Gesamtüberleben seit der ersten Hochdosistherapie	47

Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von autolog transplantierten Stammzellen.....	48
Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne bis zur ersten autologen Stammzelltransplantation.....	49
Abbildung 23: Gesamtüberleben in Korrelation zur Anzahl an Therapien	50
Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom primären ereignisfreien Überleben (EFS1).....	51
Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom sekundären ereignisfreien Überleben (EFS2).....	52
Abbildung 26: Auswertschema: Ereignisfreies Überleben	53
Abbildung 27: Ereignisfreies Überleben ab Erstdiagnose (EFS0)	53
Abbildung 28: Primäres ereignisfreies Überleben (EFS1)	54
Abbildung 29: Sekundäres ereignisfreies Überleben (EFS2)	55
Abbildung 30: Primäres ereignisfreies Überleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Primärtherapie	56
Abbildung 31: Sekundäres ereignisfreies Überleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Salvage-Therapie	57
Abbildung 32: Ereignisfreies Überleben seit der 1. HDT in Korrelation zur Anzahl an transplantierten Stammzellen	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Remissionskriterien der Lugano-Klassifikation [25].....	10
Tabelle 2: Prognostische Interpretation des IPI [30]	13
Tabelle 3: Prognostische Interpretation des FLIPI [32]	14
Tabelle 4: Primärdiagnose - Patientencharakteristika	28
Tabelle 5: Erstes Rezidiv/Progress - Patientencharakteristika	36

An dieser Stelle sei angemerkt, dass zur besseren Lesbarkeit in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet wird. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Das großzellige B-Zell-Lymphom (Large B-Cell-Lymphoma, LBL), häufig auch als Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffus Large B-Cell-Lymphoma, DLBCL) bezeichnet, ist mit 30-40 % Betroffenen weltweit die häufigste Neoplasie unter den malignen Lymphomen [1]. Während durch die primäre Therapie risikoabhängig bis zu 70 % der Patienten eine komplette und anhaltende Remission erzielen können, stellt der Krankheitsrückfall ein fatales Risiko für die Patienten dar [2]. 30-40 % der Patienten erleiden ein Rezidiv und ca. 10 % weisen eine refraktäre Erkrankung auf [3]. Das Rezidiv ist dadurch gekennzeichnet, dass es nach initialer kompletter Remission (CR) zum Auftreten neuer Läsionen kommt. Die überwiegende Mehrzahl der Rezidive tritt innerhalb von zwei Jahren auf. Eine refraktäre Erkrankung ist durch das Fehlen einer partiellen Remission (PR) oder einer Krankheitsprogression (progressive disease, PD) noch im Therapieverlauf gekennzeichnet. Für die betroffenen Patienten sind die therapeutischen Optionen begrenzt. Die Tatsache, dass trotz Standard-Zweitlinienbehandlung, einer Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie (HDT) und autologer Stammzelltransplantation (ASZT), 50 % der Patienten einen Rückfall nach der Transplantation erleiden und weitere 50 % aufgrund einer unwirksamen Salvage-Therapie erst gar nicht der Transplantation zugeführt werden können, zeigt den Stellenwert der kritischen Betrachtung bisheriger Standardtherapieverfahren, sowie der Evaluation neu etablierter Therapieverfahren, wie dem Einsatz der chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie und der Anwendung diverser monoklonaler Antikörper [4]. Angesichts der genetischen Heterogenität des DLBCL hat die histologische Aufarbeitung und somit die Erhebung des genetischen Risikoprofils in den letzten Jahren erheblich an Relevanz gewonnen, um sie in einen sinnvollen Kontext zu Therapie, Wirksamkeit und Überleben setzen zu können.

Ziel dieser Arbeit war es, die Langzeitergebnisse von Patienten mit rezidiviertem aggressivem Lymphom, welche zwischen 1999 und 2019 an der Universitätsmedizin Mainz (UMM) autolog transplantiert wurden, zu evaluieren und diese mit nationalen und internationalen Daten zu vergleichen. Zu dieser Gruppe gehört neben dem DLBCL auch das folliculäre Lymphom (FL) Grad IIIB. Des Weiteren ist der Einfluss des genetischen Risikoprofils auf die Prognose Gegenstand noch laufender

Forschungsprojekte. Idealerweise sollten perspektivisch auch für die Rezidivsituation und die Post-Hochdosis-Rückfallsituation mögliche prädiktive molekulargenetische Marker mittels Technologien wie „Next Generation Sequencing“ oder „Gene Expression Profiling“ exploriert werden, um den zielgerichteten Einsatz innovativer Therapieverfahren bei der Behandlung des rezidierten aggressiven malignen Lymphoms zu optimieren.

2 Literaturdiskussion

2.1 Maligne Lymphome

Der Ursprung der malignen Lymphome liegt in der Entartung einer Zelle des lymphatischen Systems. Sie werden historisch in Hodgkin- und die häufiger vorkommenden Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) unterschieden. Die NHL können aufgrund von biologischem Verhalten und Zelltyp weiter unterteilt werden. Ihre Vorläuferzellen sind meist B-, seltener T-Lymphozyten. Des Weiteren erfolgt eine Abgrenzung in langsam wachsende indolente und aggressive Lymphome mit erhöhter Zellteilungsaktivität. Letztere weisen unbehandelt zwar eine schlechte Prognose auf, sind aber prinzipiell heilbar. Niedrig maligne Lymphome haben meist nur einen primär kontrollierenden Therapieansatz, aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit einer vollständigen Eradikation [5].

Das Diffus großzellige B-Zell-Lymphom zählt zur weltweit häufigsten Entität der NHL. Es stellt eine heterogene Gruppe dar, welche sich aufgrund der Morphologie (u.a. zentroblastisch, immunoblastisch) und anhand des Genexpressionsprofils weiter spezifizieren lässt. Man unterscheidet hier den GCB-Subtyp (engl. Germinal Center B-Cell), welcher von einer B-Zelle des Keimzentrums eines Lymphknotens abstammt und den ABC-Subtyp (engl. Activated B-Cell), der den Ursprung in einer aktivierten B-Zelle hat. Bei 10-15 % gelingt keine eindeutige Zuordnung zu einem Subtyp. Anhand ihrer Genetik werden in der WHO-Klassifikation großzellige B-Zell-Lymphome weiter differenziert, beispielsweise in das HIV- oder Epstein-Barr-Virus-(EBV)-assoziierte Lymphom, das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL), sowie das High-grade-B-Zell-Lymphom (HGBCL). Die Einteilung in Subtypen ist insofern relevant, da sie sich unter anderem im Therapieansprechen, dem progressionsfreiem Überleben (PFS, engl. Progression-Free Survival)- und dem Gesamtüberleben (OS, engl. Overall Survival) unterscheiden [6].

Das folliculäre Lymphom Grad I bis IIIA zählt zu den indolenten Lymphomen. Das FL Grad IIIB wird den aggressiven Lymphomen zugeschrieben und weist denselben Behandlungsalgorithmus wie das DLBCL auf [7].

2.2 Epidemiologie

Non-Hodgkin-Lymphome bilden mit einer Häufigkeit von ungefähr 90 % die größte Gruppe maligner Lymphome. Sie stellen weltweit die zehnhäufigste bösartige Erkrankung dar, in den entwickelten Ländern belegen sie den siebten Platz. Geographisch lassen sich in den USA, Australien, Neuseeland und Europa die höchsten Inzidenzraten verzeichnen. In Ost- und Südasiens sind die Inzidenzraten am niedrigsten. Den häufigsten Subtyp unter den lymphatischen Neoplasien stellt das DLBCL mit ca. 30 % und das FL mit ca. 20 % dar [8]. Von 1980 bis in die Mitte der 1990er-Jahre war ein erheblicher Anstieg der Inzidenz der NHL zu verzeichnen. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in den 1980er-Jahren bei ca. 50 % [9]. Statistische Analysen des Robert Koch-Institutes (RKI) aus dem Jahr 2016 ergaben 18370 NHL-Neuerkrankungen, darunter 8540 Frauen (46,49 %) und 9830 Männer (53,51 %). Das NHL tritt vorwiegend im höheren Lebensalter auf. Laut Statistik lag das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der Frauen bei 72 Jahren und bei den Männern bei 70 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag zu diesem Zeitpunkt bei 70 % für das weibliche und bei 68 % für das männliche Geschlecht. Somit zeichnete sich für Männer eine leicht höhere Mortalität ab [10].

2.3 Risikofaktoren

Die Ätiologie der Non-Hodgkin-Lymphome ist bis heute nicht abschließend geklärt, man spricht weitgehend von einer multifaktoriellen Genese. Dennoch konnten in Studien der letzten Jahre einige Risikofaktoren exploriert werden. Die Wahrscheinlichkeit an einem NHL zu erkranken, steigt mit fortschreitendem Alter. Des Weiteren zeigen Männer und Menschen mit weißer Hautfarbe höhere Inzidenzraten. Im Allgemeinen wurden immunsuppressive Therapien als Risikofaktor für die Entstehung eines NHL identifiziert. Organtransplantationen sind mit einem sechsfach höheren Erkrankungsrisiko verbunden. Manche Autoimmunkrankheiten, wie Zöliakie und Rheumatoide Arthritis, gehen aufgrund von chronischer Immunstimulation ebenfalls mit einer erhöhten Inzidenz für das NHL einher. Infektionserreger wie EBV, HIV und HCV stehen ebenfalls im Zusammenhang mit einer erhöhten Prädisposition für ein DLBCL. Auch die chemische Exposition gegenüber einiger Chemikalien, wie Insektiziden und Pestiziden, erwies sich als negativer gesundheitlicher Einfluss [11, 12]. Adipositas (BMI ≥ 25 kg/m²), Nikotinabusus und eine Strahlenbehandlung stellen

weitere Risikofaktoren für das DLBCL dar. Hinsichtlich des Zigarettenrauchens zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit an einem ZNS-, Hoden- und kutanen DLBCL zu erkranken. Die berufliche Exposition gegenüber Noxen ergab bei Tätigkeiten in einer Näherei und einem Friseursalon eine erhöhte Gefahr für die Entstehung eines DLBCL, vor allem für das mediastinale DLBCL. Während Adipositas und ein Vitamin-D-Mangel das Überleben mit einem NHL verschlechtern können, erwiesen sich Krankheiten aus dem atopischen Formenkreis, wie Ekzeme und Heuschnupfen als potenziell protektive Faktoren. Eine Supplementation von Vitamin D konnte allerdings keinen signifikanten Überlebensvorteil bewirken [13].

2.4 Lymphomgenese und genetisches Risikoprofil

Wie bereits festgehalten, wird das DLBCL in Subtypen klassifiziert. Beim GCB-Subtyp stammt die entartete Zelle aus dem Keimzentrum, hier findet die B-Zell-Proliferation und Selektion statt. Zunächst kommt es zur Entstehung von unreifen B-Lymphozyten im Knochenmark (KM) aus lymphoiden Stammzellen, anschließend wandern sie nach positiver Selektion über die Blutbahn in sekundär lymphatische Organe ein und differenzieren sich hier zu reifen naiven B-Zellen, diese Prozesse werden von Transkriptionsfaktoren bestimmt. Dies geschieht nach Kontakt mit ihrem passenden Antigen und der darauffolgenden Interaktion mit der passenden T-Zelle, es kommt zur Expressierung eines potenten B-Zell-Rezeptors auf reifen B-Lymphozyten. Darauf folgt die Aktivierung der B-Zelle und Teilung der B-Zell Population, ein Teil bildet einen Primärfokus, ein anderer Teil bildet ein Keimzentrum. In diesem Keimzentrum findet die Ausbildung von B-Gedächtniszellen und antikörperproduzierenden Plasmazellen statt. Die Keimzentren weisen eine dunkle und eine helle Zone auf. In der dunklen Zone liegen viele Zellkerne von sich teilenden B-Zellen (Zentroblasten) dicht aneinander. Nach der Teilung wandern die B-Zellen in die helle Zone zur Affinitätsprüfung, hier befinden sich des Weiteren folliculäre dendritische Zellen und T-Zellen. Die Keimzentrumsreaktion beinhaltet die somatische Hypermutation (SHM), eine Genmutation der variablen Teile der Antikörper, und die Klassenwechsel-Rekombination (CSR) des Immunglobulin-Gens. Dies wiederum führt dazu, dass B-Zellen mit einer anschließend schlechteren Affinität zum Antigen, in Apoptose gehen (negative Selektion) und nur diese mit einer höheren Affinität zum spezifischen Antigen überleben. Sowohl die SHM, wie auch die CSR, werden als mutagene Prozesse

angesehen, deren hochkomplexe Modifikationsschritte essenziell für die adaptive Immunantwort sind, jedoch aufgrund des Risikos der malignen Transformation die Lymphomgenese begünstigen können. Es sei an dieser Stelle festgehalten, dass die Lymphomgenese ein mehrstufiger Prozess ist und ursächliche genetische Läsionen in einer Vorläuferzelle in mehreren Differenzierungsschritten erworben werden können [14-16]. In Abbildung 1 ist die B-Zell-Differenzierung schematisch dargestellt [17].

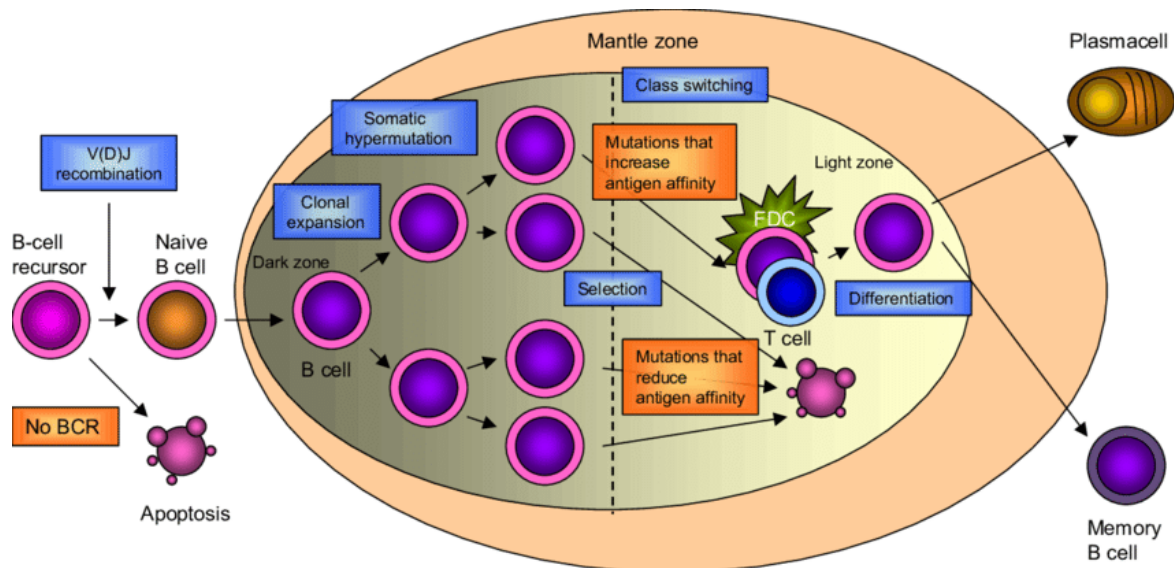


Abbildung 1: B-Zell-Differenzierung [17]

Untersuchungen haben gezeigt, dass das Enzym, aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase (AID), eine wichtige Indikatorfunktion bei der somatischen Hypermutation trägt, welches Cytidin durch die Base Uracil im betreffenden DNA-Strang austauscht [14]. Hier kann es zur fehlerhaften Reparatur durch Polymerasen kommen mit der Folge der Basenfehlpaarung und Mutationsfixierung [18]. Des Weiteren kommt es im Rahmen von einer fehlerhaften SMH und CSR bei vielen B-Zell-Lymphomen zu chromosomalen Translokationen, welche Protoonkogene betreffen können. Beim folliculären Lymphom findet man zu über 90 % t(14,18) BCL2/IGH-Translokationen, wodurch die dauerhafte Expression des BCL2-Onkogens aufrechterhalten wird. Ähnlich verhält es sich mit einer MYC-Translokation, wodurch eine unkontrollierte Zellproliferation unterhalten wird. Das Tumorsuppressorprotein TP53 ist ein Transkriptionsfaktor, der Gene beeinflusst, welche eine zentrale Rolle in der Steuerung der Apoptose von Zellen spielt, bei Mutationen kommt es hier zum Fehlmanagement

in der Apoptose und beispielsweise zur Schaffung eines Überlebensvorteils entarteter Zellen [14]. Der Transkriptionsrepressor BCL6 steuert ein großes Netzwerk an Zielgenen und damit Signalkaskaden, die für Aufrechterhaltung und Bildung des Keimzentrums verantwortlich sind. Eine Fehlexpression geht folglich mit einer Dysregulation dieser Kaskaden einher und fördert die Lymphomgenese [19]. Auch Virusinfektionen können Einfluss auf genetische Prozesse nehmen, beispielsweise kann das Hepatitis-C-Virus die AID-Aktivität hochregulieren und zusätzlich reaktive Sauerstoffspezies produzieren, welche für B-Zellen mutagen sein können [14].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die verschiedenen B-Zell-Lymphomentitäten aufgrund heterogener Ontogenese und des Genexpressionsprofils unterscheiden. Für das Diffus großzellige B-Zell-Lymphom stammt die entartete Zelle aus der hellen Zone des Keimzentrums (GCB-Typ) oder lässt sich von einer aktivierten B-Zelle im frühen Stadium der Plasmazelldifferenzierung (Plasmablast) ableiten (ABC-Typ). Die entartete Ursprungszelle des folliculären Lymphoms entspricht ebenfalls dem GCB-Typ [19]. Eine MYC-Translokation betrifft 10-15 % aller neu diagnostizierten Patienten mit DLBCL, ungefähr die Hälfte dieser Fälle weist darüber hinaus zusätzlich eine BCL2- oder BCL6-Translokation auf, man spricht dann von einem „double-hit lymphoma“. In 8-10 % der Fälle spricht man von einem „triple-hit lymphoma“, bei dem sowohl eine MYC-, wie auch eine BCL2- und BCL6-Translokation vorliegt. Von der WHO wurde dies als High-grade B-Cell Lymphoma (HGBCL) eingestuft, da es eine aggressivere Morphologie aufweist und die Patienten nach Primärtherapie eine schlechtere Prognose aufweisen, vor allem in einem fortgeschrittenerem Stadium [20].

2.5 Klinisches Erscheinungsbild

Die meisten Patienten mit DLBCL und FL Grad IIIB weisen eine Lymphadenopathie auf. In der Regel macht sich diese durch meist schmerzlose, vergrößerte Lymphknoten an verschiedenen Stellen des Körpers bemerkbar. Neben nodalen Manifestationen, können aber auch zusätzlich oder ausschließlich extranodale Herde vorliegen, welche mit einem schlechteren Überleben verbunden sind und in etwa einem Drittel der Fälle vorkommen. Die häufigsten Lokalisationen umfassen Herde im Gastrointestinaltrakt, gefolgt vom Kopf-/Halsbereich, sowie der Haut und dem Weichteilgewebe. Weniger häufig betroffen sind Knochen, der Urogenitaltrakt und die Atemwege. Liegen

allerdings pulmonale Manifestationen oder ein Befall von Leber und Pankreas vor, hat dies einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben [21].

Patienten mit zusätzlichem Befall des Waldeyer-Rachenrings waren im Gesamtüberleben den Patienten mit und ohne extranodale Manifestationen überlegen. Man vermutet, dass diese Manifestation aufgrund von möglicher makroskopischer Auffälligkeit und deutlichen Symptomen zu einer früheren Diagnosestellung geführt hat. Milz und Knochenmark können ebenfalls befallen sein, sie zählen jedoch nicht zu den extranodalen Manifestationen. Eine Beteiligung des Knochenmarks liegt bei ca. 10 % der Patienten vor und ist mit einer schlechteren Prognose verbunden [22]. Darunter kommt es häufig zu einer Beeinträchtigung der Blutbildung, welche sich in einer Panzytopenie manifestieren kann und unterschiedliche Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten hat. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Infektanfälligkeit und eine erhöhte Blutungsneigung können die Folge sein.

Eine B-Symptomatik (Fieber über 38 °C, ausgeprägter Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust von 10 % des Körpergewichts in den letzten sechs Monaten) kommt bei ca. 30 % der Patienten vor und ist ein Marker für ein fortgeschrittenes Stadium [23].

2.6 Diagnostik

2.6.1 Primäre Maßnahmen und Staging

Ausgangspunkt jeder Diagnostik ist die Erhebung der Anamnese inklusive Abfragen von B-Symptomatik und die körperliche Untersuchung. Des Weiteren sollten hier insbesondere sämtliche Lymphknotenstationen des Körpers abgetastet werden, sowie eine Palpation von Milz, Leber und evtl. der Hoden erfolgen. Darüber hinaus ist eine Labordiagnostik dringend erforderlich. Im Rahmen der Blutentnahme sollten Differentialblutbild, Leberenzyme, Nierenretentionsparameter, Elektrolyte, Laktatdehydrogenase (LDH), Beta-2-Mikroglobulin und Infektionsserologien (u.a. HIV, HBV, HCV) untersucht werden [24, 25]. In der Regel erfolgt zusätzlich eine apparative Diagnostik zur Therapiefähigkeitsevaluation in Form von Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiographie und Lungenfunktionstestung. Frauen im gebärfähigen Alter sollten bei noch nicht abgeschlossener Familienplanung hinsichtlich der Optionen fertilitätserhaltender Maßnahmen beraten werden [26]. Nach der Durchführung dieser primären Untersuchungsmaßnahmen kann der Allgemeinzustand und die

Leistungsfähigkeit der Patienten nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und der Karnofsky-Index bestimmt werden.

Ein Staging definiert die Lokalisationen der Lymphome, gibt Auskunft über die Ausdehnung und lässt Prognosen zu. Es stellt die Ausgangsdiagnostik dar, um Remission und Progression im Verlauf beurteilen zu können. In der Regel erfolgt die Bildgebung mittels einer Computertomographie (CT) von Hals, Thorax und Abdomen, in der die sechs größten Lymphknoten bzw. Lymphomanifestationen in zwei Durchmessern vermessen werden. Diese Angaben erwiesen sich als repräsentativ in der Angabe der Gesamtkrankheitsbelastung. Im Idealfall sollten die Patienten anstatt einer CT-Untersuchung, eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erhalten, welche sich als sensitiver erwies [25]. Bei dem Verdacht einer Beteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) und rückenmarksnahen Manifestationen sollte zusätzlich eine Lumbalpunktion und/oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden [27].

2.6.2 Therapieevaluation

Das Ansprechen wird in der Regel mittels bildgebender Verfahren sechs bis acht Wochen nach Therapieende beurteilt. 1990 wurde die Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) erstmals zur Beurteilung von Lymphomen eingesetzt. Da das FDG-PET avitales Narbengewebe besser von aktiver Lymphommasse unterscheiden kann, erwies es sich hinsichtlich Sensitivität und Spezifität dem CT überlegen und wurde ab 2007 als Goldstandard zur Therapieevaluation von FDG-avidem Gewebe eingeführt. Zur Beurteilung wurde in der Lugano-Klassifikation die Deauville-5-Punkte-Skala etabliert. Im regulären Staging wird eine CT-Untersuchung meist dem FDG-PET vorgezogen. Eine kontrastmittelgestützte CT-Untersuchung kann mehr Hiluslymphknoten identifizieren, einzelne Lymphknotenansammlungen präziser darstellen und Aufschluss hinsichtlich Gefäßkompression durch Lymphommasse geben. Bildgebende Staginguntersuchungen geben des Weiteren Auskunft über die optimale Punktionsstelle zur Histologiegewinnung. Auf routinemäßige Scans nach erfolgter bildgebender Therapieevaluation sollte, abgesehen bei einer rechtfertigenden klinischen Indikation, verzichtet werden [28, 29].

Patienten mit einer kompletten Remission sollten sich regelmäßig zur klinischen Nachsorge, in Form von Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung und gegebenenfalls zur Blutabnahme vorstellen. Bei fehlendem Therapieansprechen muss das weitere Vorgehen mit dem Patienten abgestimmt werden.

In Tabelle 3 sind die Kriterien der Lugano-Klassifikation zur Evaluation des Therapieansprechens dargestellt [25].

Tabelle 1: Remissionskriterien der Lugano-Klassifikation [25]

Ansprechen	Kriterien
CR (komplette Remission, engl. Complete Remission)	<ul style="list-style-type: none"> - Größe von Organen liegt wieder im Normalbereich - keine neuen Läsionen, kein Extranodalbefall - normale Morphologie des Knochenmarks - Im CT: Rückgang des Durchmessers von befallenen Lymphknoten auf $\leq 1,5$ cm - Im PET: keine Anreicherung von FDG in zuvor befallendem Gewebe
PR (partielle Remission, engl. Partial Remission)	<ul style="list-style-type: none"> - Verkleinerung der Organgröße von > 50 % in Richtung der Normalgröße - Keine neuen Läsionen - Im CT: Abnahme der summierten Durchmesser von bis zu sechs Läsionen/Lymphknoten ≥ 50 % - Im PET: Restaufnahme von FDG im KM/Gewebe, jedoch weniger als zu Beginn
SD (stabile Erkrankung, engl. Stable Disease)	<ul style="list-style-type: none"> - Organgrößen unverändert - Keine neuen Läsionen

	<ul style="list-style-type: none"> - Im CT: Rückgang des summierten Durchmessers von 6 Läsionen/Lymphknoten < 50 % - Im PET: FDG-Aufnahme wie zu Beginn
PD (progressive Erkrankung, engl. Progressive Disease)	<ul style="list-style-type: none"> - Vergrößerung von Organen > 50 % im Vergleich zum Ausgangswert - Im CT: Läsionen/Lymphknoten ≤ 2cm haben sich um mind. 0,5cm vergrößert; Läsionen > 2cm haben sich um mind. 1cm vergrößert - Im PET: Anreicherung von FDG in neuen Läsionen und/oder Mehranreicherung

2.6.3 Pathologie

Um die Diagnose des DLBCL oder des FL Grad IIIB zu sichern ist es notwendig eine histologische Untersuchung des betroffenen Gewebes vorzunehmen. Zur Sicherung der Diagnose ist eine Feinnadelbiopsie nicht ausreichend, stattdessen wird empfohlen, eine Biopsie durchzuführen. Sollte dies nicht möglich sein, kann auf eine Kernnadelbiopsie zurückgegriffen werden. Für zukünftige Forschungsfragen ist es sinnvoll, paraffinintegriertes, frisches gefrorenes Gewebe oder Zellsuspensionen zu archivieren [25].

Um die entartete Ursprungszelle (COO, engl. Cell Of Origin) zu identifizieren, erwies sich das Genexpressionsprofiling (GEP) als der Goldstandard. Aus Kostengründen und dem Bedarf an frischem, gefrorenem Gewebe werden in der Praxis stattdessen Immunhistochemie-Algorithmen wie die Hans- und Tally-Methoden verwendet, um eine eindeutige Zuordnung zu einer Lymphom-Art zu ermöglichen. Als wichtige Marker erwiesen sich unter anderem CD20, CD79a sowie CD3 und CD10. Hinsichtlich des genetischen Risikoprofils sollte das Protoonkogen c-MYC, das Onkogen BCL2 und der Transkriptionsrepressor BCL6 untersucht werden. Die histologische Untersuchung mittels Immunhistochemie und Durchflusszytometrie, sowie molekulargenetische Analysen mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Fluoreszenz-in-situ-

Hybridisierung (FISH) sollten nicht nur in der primären, sondern auch in der Diagnostik eines Rezidivs bzw. Progresses Anwendung finden [6].

2.7 Klassifikationssysteme und Risikostratifizierung

2.7.1 Stadieneinteilung

Für die Stadieneinteilung ist die anatomische Ausbreitung der Lymphom-Erkrankung zu erfassen. Sie dient der Evaluation der Behandlungsstrategie und Prognose. Gegenwärtig ist die Lugano-Klassifikation der Standard für die Festlegung des Krankheitsstadium der NHL. Sie stellt eine Weiterentwicklung der Ann-Arbor-Klassifikation dar, welche initial 1971 für das Hodgkin Lymphom entwickelt und seitdem mehrmals überarbeitet wurde. Ihr voraus ging die Rye-Klassifikation aus dem Jahr 1965, welche die verschiedenen befallenen Lymphknotenregionen definierte. Aufgrund der Heterogenität des NHL, des Therapie- und Forschungsfortschrittes erwies sich die Ann-Arbor-Klassifikation im Laufe der Zeit als nicht mehr gänzlich ausreichend, sodass 2013 in Lugano die neue Lugano-Klassifikation verabschiedet und 2014 veröffentlicht wurde. Sie beinhaltet insgesamt vier Stadien, zwei limitierte (Stadium I und II) und zwei fortgeschrittene Stadien (III und IV).

Die Lugano-Klassifikation ist wie folgt definiert [28]:

Stadium I:	Befall einer Lymphknotenregion
Stadium IE:	Vorliegen eines einzigen extranodalen Herdes ohne nodalen Befall
Stadium II:	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Diaphragmas
Stadium IIE:	Angrenzende extralymphatische Ausdehnung eines nodalen Befalls mit oder ohne weitere befallene Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Diaphragmas
Stadium III:	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Diaphragmas, nodaler Befall oberhalb des Diaphragmas mit Beteiligung der Milz

Stadium IV: diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

2.7.2 Prognoseindizes

Der internationale prognostische Index (IPI) gilt seit mehr als 20 Jahren als aussagekräftiges Prognoseinstrument für Patienten mit diffus großzelligem B-Zell Lymphom. Er wird anhand von fünf klinischen Merkmalen, darunter Alter über 60 Jahre, LDH-Wert Erhöhung über die Norm, Ann-Arbor Stadium III oder IV, mehr als eine extranodale Manifestation und reduzierter Allgemeinzustand (ECOG \geq 2), erhoben und in vier Risikogruppen unterteilt. Jedes zutreffende Merkmal erhält einen Punkt, wie in Tabelle 1 dargestellt. Der altersadjustierte Internationale prognostische Index (aaIPI) erlaubt eine Evaluation der Überlebensprognose unabhängig vom Alter, indem er lediglich die Faktoren ECOG, Ann-Arbor Stadium und LDH-Wert zur Berechnung heranzieht [30].

Tabelle 2: Prognostische Interpretation des IPI [30]

Anzahl an Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Gesamtüberleben
0-1	niedrig	73 %
2	niedrig intermediär	51 %
3	hoch intermediär	43 %
4-5	hoch	26 %

Der NCCN-IPI stellt eine Weiterentwicklung des IPI dar, welcher Erkrankungsalter und die Höhe des LDH-Wertes weiter spezifiziert. Anhand von Daten des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aus sieben Krebszentren erfolgte eine genauere Risikostratifizierung für 1650 Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL zwischen 2000 und 2010. Im Vergleich zum IPI (5-Jahres-OS: 90 % und 54 %), lieferte der NCCN-IPI (5-Jahres-OS: 96 % und 33 %) eine genauere Diskriminierung zwischen den Untergruppen mit niedrigem und hohem Risiko hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Aufgrund seiner komplexeren Bestimmung ist der NCCN-IPI im Vergleich zum IPI noch nicht gänzlich im klinischen Alltag etabliert. Ergebnisse zeigen jedoch seine Nützlichkeit zur Risikostratifizierung bei relevanten Subgruppen [31].

Für das folliculäre Lymphom existiert ein ähnlicher Prognoseindex, der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), dessen Erhebung anhand von fünf Merkmalen erfolgt. Es wird jeweils ein Punkt vergeben, wenn mehr als vier Lymphknotenregionen (zervikal, mediastinal, axillär, paraaortal, mesenterial, inguinal) befallen sind, eine LDH-Wert Erhöhung, ein Hämoglobinwert (Hb) unter 12 g/dl, ein Stadium III oder IV nach Ann-Arbor vorliegt, oder der Patient über 60 Jahre alt ist. Eine Risikoevaluation erfolgt dann wie in Tabelle 2 beschrieben [32].

Tabelle 3: Prognostische Interpretation des FLIPI [32]

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Gesamtüberleben
0-1	niedrig	90,6 %
2	intermediär	77,6 %
3-5	hoch	52,5 %

2.8 Therapie

2.8.1 Intention

Wie bereits zu Beginn erwähnt, unterscheidet sich die Therapieintention der indolenten und hochmalignen Lymphome. Während aggressive Lymphome eine unmittelbare Behandlungsindikation darstellen und somit eine rasche Therapieeinleitung erfordern, wird bei niedrigmalignen Lymphomen – bei Fehlen klinisch relevanter Symptome - oft eine abwartende Haltung eingenommen. Hochmaligne Lymphome weisen hohe Zellteilungsraten auf und sind somit vulnerabel gegenüber Zytostatika. Eine vollständige Heilung ist gerade in frühen Stadien der Erkrankung möglich, aber auch in fortgeschrittenen Stadien wird ein kurativer Therapieanspruch angestrebt und oft erreicht. Bei indolenten Lymphomen ist eine Heilung in einem limitierten Krankheitsstadium teilweise durch eine Bestrahlung möglich, in der Regel spricht man jedoch von einer palliativen Therapie, die der Symptomlinderung, Komplikationsvermeidung und der Verlangsamung des Voranschreitens der Erkrankung dient. Auf Chemotherapeutika sprechen sie aufgrund der langsamen Zellteilungsrate weniger gut an, jedoch weisen niedrigmaligne Lymphome gute Langzeitprognosen auf [5, 33].

Wenn es zu einem Nichtansprechen der Primärtherapie bei aggressiven Lymphomen wie dem DLBCL kommt oder der Patient ein Rezidiv bzw. einen Progress erleidet, stellt dies eine Hochrisikosituation dar, welche mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist. Unter Evaluation von Risikofaktoren und Komorbiditäten müssen dann entscheidende Therapiemaßnahmen ergriffen werden, um die Prognose des Patienten bestmöglich zu beeinflussen. Eine suffiziente Primärtherapie ist daher von elementarer Bedeutung.

2.8.2 Allgemeine Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen

Bei der Therapie von NHL kommt es in der Regel primär zur Einleitung einer Polychemotherapie und dem Einsatz von monoklonalen Antikörpern. Häufig erfolgt vor Therapiebeginn eine Zytoreduktion mittels Glukokortikoiden in Form von Prednison. Der Therapieansatz wird teilweise durch eine konsolidierende Strahlentherapie ergänzt. In der Situation des Rezidivs wurde bis zu Beginn der Zwanzigerjahre eine Hochdosistherapie mit begleitender Stammzelltransplantation angestrebt. Für die Drittlinienbehandlung und heute die Zweitlinientherapie stehen weitere zelluläre Therapieverfahren, wie die CAR-T-Zell-Therapie und eine allogene Stammzelltransplantation, zur Verfügung [34].

2.8.2.1 Chemotherapie

Für die Therapie von Lymphomen können eine Vielzahl von Zytostatika zum Einsatz kommen. Die meist zur primären Behandlung genutzten Substanzen gehören der Gruppe der Alkylantien und der Topoisomerase-II-Hemmstoffe an. Für die NHL hat sich vor allem das Therapieschema CHOP, bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison bewährt [2]. Bei einigen Patienten wird diese Wirkstoffkombination durch einen weiteren Topoisomerase-Inhibitor, Etoposid, ergänzt, um die zytostatische Wirkung der Therapie zu verstärken. Etoposid kann bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen statt dem potenziell kardiotoxischen Doxorubicin eingesetzt werden (CEOP) [35, 36]. Eine weitere Option, um potenzielle kardiotoxische Schäden aufgrund der Therapie, vor allem bei älteren Patienten zu minimieren, ist der Einsatz von nicht-pegyliertem liposomalem Doxorubicin (NPL) [37]. Bei geriatrischen Patienten muss aufgrund der veränderten Pharmakokinetik häufig eine Dosisreduzierung von CHOP vorgenommen (miniCHOP) werden [38]. Im klinischen Alltag werden, je nach Komorbiditäten, weitere individuelle Anpassungen

der Therapie vorgenommen. Bei Erkrankungsprogress oder Rezidiv stehen weitere Schemata zur Verfügung. Bei einer ZNS-Beteiligung, dem Befall ZNS-naher Regionen oder bei Befall des Hodens, bedarf es Substanzen, welche die Bluthirnschranke passieren können. Hier kommen Kortikosteroide und Zytostatika wie Methotrexat (MTX), Cytarabine oder Thiotepa zum Einsatz, welche entweder intravenös oder intrathekal verabreicht werden können [39].

Die Behandlung mit Chemotherapeutika birgt zahlreiche Nebenwirkungen. Bei schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen muss dementsprechend eine Dosisanpassung, ein Therapiewechsel oder im Extremfall, ein Therapieabbruch aufgrund von Toxizität, stattfinden.

2.8.2.2 Einsatz von monoklonalen Antikörpern

In der Therapie von NHL kommen Antikörper für eine zielgerichtete Bekämpfung der Lymphom-Erkrankung zum Einsatz. Der erste zugelassene, bis heute sehr gut etablierte Antikörper in der Behandlung von NHL ist Rituximab. Rituximab ist ein chimärer, monoklonaler Antikörper gegen das Oberflächenantigen CD20, welches auf B-Lymphozyten exprimiert wird. Die Antikörperbindung an das Oberflächenmerkmal des B-Lymphozyten führt unter anderem zu dessen Apoptose, zur komplementabhängigen B-Zell-Lyse und der antikörpervermittelten zellulären Zytotoxizität durch Monozyten, Granulozyten und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) [40].

In der randomisierten MInt-Studie von Pfreundschuh et al. wurden 823 Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren aus 18 Ländern entweder dem Chemotherapieschema aus sechs Zyklen CHOP oder dem CHOP-Schema mit der Gabe von Rituximab (R-CHOP) zugeführt und hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens (EFS, engl. Event-Free Survival) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten verglichen. Die Analyse ergab ein 6-Jahres-ereignisfreies Überleben für Patienten mit zusätzlicher Gabe von Rituximab von 74,3 % im Gegensatz zu einem EFS von 55,8 % bei den Patienten ohne Rituximab [41]. Die randomisierte GELA LNH98-5 Studie von Coiffier et al. verglich das Outcome von Patienten im Alter von 60 bis 80 Jahren, welche entweder 8 Zyklen CHOP oder R-CHOP bei bisher unbehandeltem DLBCL erhielten. Bei einem initialem Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren, war festzustellen,

dass die Patienten mit R-CHOP eine signifikant höhere Rate an CR aufwiesen im Vergleich zur alleinigen Therapie mit CHOP (76 % vs. 63 %, $p=0,005$) [42]. Eine retrospektive Analyse der GELA Studie einige Jahre später zeigte zudem ein längeres 10-Jahres-progressionsfreies Überleben (36,5 % vs. 20 %) und 10-Jahres-Gesamtüberleben (43,5 % vs. 27,6 %), bei Patienten mit der zusätzlichen Gabe von Rituximab verglichen mit der Monotherapie CHOP [3].

Eine Zusammenfassung aus mehreren randomisierten, offenen, multizentrischen Studien von Keating et al. über die Anwendung von Rituximab bei Patienten mit zuvor unbehandeltem FL und DLBCL bestätigte ebenfalls die Überlegenheit der Kombinationstherapie von Rituximab und CHOP hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Die Gesamtüberlebensrate von drei Jahren war bei DLBCL-Patienten mit Rituximab signifikant höher als bei CHOP allein. Weitere Analysen ergaben ein reduziertes Risiko für das Auftreten von ZNS-Ereignissen bei der Therapie von R-CHOP₁₄ im Vergleich zu CHOP₁₄. Unter der Therapie mit Rituximab kann es zu verschiedenen Nebenwirkungen kommen, jedoch haben Studien gezeigt, dass die Hinzunahme von Rituximab zu CHOP oder CHOP-ähnlichen Therapien die Toxizität der Therapie von Patienten mit DLBCL nicht zusätzlich verstärkte. Zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen zählen Infusionsreaktionen, wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Pruritus, eine erhöhte Infektanfälligkeit, Alopezie, sowie eine potenzielle Lungen- und Kardiotoxizität. Selten kann es auch zu unerwünschten Ereignissen wie dem Tumorlysesyndrom mit akutem Nierenversagen und einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie kommen [43].

2.8.2.3 Radiatio

Eine Strahlentherapie ist bei der Behandlung von NHL in der Regel bei residueller Manifestation nach vorangegangener Polychemotherapie indiziert, beispielsweise bei einer großen Lymphommanifestation, eines sogenannten Bulks ($\geq 7,5$ cm), sowie dem extranodalen Befall. Sie kann dann das ereignisfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben günstig beeinflussen [44]. Bei einer Strahlentherapie kann es teilweise zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei einer Chemotherapie kommen, jedoch konnten in den letzten Jahren Strahlendosis und Strahlenfeld für eine gezieltere

Bestrahlung der befallenen Region dahin gehend optimiert werden, dass sich die zu erwartende Nebenwirkungen reduziert haben.

2.8.3 Therapie des DLBCL und FL Grad IIIB

2.8.3.1 Primärtherapie

Der Goldstandard in der primären Therapie des DLBCL und FL Grad IIIB ist seit vielen Jahren die kombinierte Therapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab und dem Chemotherapieschema CHOP über sechs bis acht Zyklen im 21-tägigen Rhythmus, teils auch alle 14 Tage. Verschiedene Modifikationen hinsichtlich des gesundheitlichen und genetischen Risikoprofils des Patienten finden im klinischen Alltag ihre Anwendung.

In einer randomisierten Phase-III-Studie von Delarue et al. wurden 602 Patienten im Alter von 60 bis 80 Jahren und einem IPI ≥ 1 entweder im 14- oder 21-tägigen Rhythmus mit acht Zyklen R-CHOP behandelt und hinsichtlich des primären Endpunktes, dem ereignisfreien Überleben verglichen. Bei der Auswertung von 600 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten ergab sich für 56 % der Patienten mit Therapieschema R-CHOP14 ein ereignisfreies Überleben von drei Jahren. In der Gruppe, mit der Behandlung mit R-CHOP21, verzeichneten 60 % ein EFS von drei Jahren. Bei Patienten mit der Therapie von R-CHOP14 trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf im Vergleich zu denen mit Therapie R-CHOP21. Allgemein konnte festgestellt werden, dass das zweiwöchige R-CHOP Schema mit keiner besseren Wirksamkeit in Verbindung stand, aber dafür häufiger toxische Nebenwirkungen auftraten, sodass diese Patienten einen erhöhten Bedarf an Erythrozytenkonzentrattransfusionen aufwiesen [45]. Jüngere Patienten mit einem günstigeren Risikoprofil (Stadium I-II, normwertiger LDH, ECOG 0-1) können von einer Therapie mit vier Zyklen CHOP und sechs Zyklen Rituximab-Therapie bei weniger therapieassoziierten Nebenwirkungen profitieren. Dies bestätigte die FLYER-Studie von Poeschel et al., welche keine Unterlegenheit im PFS bei kürzerer Chemotherapiedauer von vier Zyklen zeigte [46]. Eine intensivere Primärtherapie aus sechs Zyklen Etoposid, Prednison, Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Rituximab (DA-EPOCH-R) konnte in der Alliance-Studie kein signifikant besseres PFS und OS im Vergleich zu sechs Zyklen R-CHOP erzielen. Stattdessen litten die Patienten unter DA-EPOCH-R häufiger unter therapiebedingten Auswirkungen, wie

Infektionen, Mukositis oder febriler Neutropenie [47]. Bei jüngeren Patienten mit hohem Risiko kann eine Therapieeskalation durch die Zunahme von Etoposid hilfreich sein. R-CHOEP im 14-tägigen Zyklus erwies sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens und dem progressionsfreien Überleben gegenüber R-CHOP-14 überlegen [48].

Ältere Patienten müssen aufgrund von Komorbiditäten und veränderter Pharmakokinetik oft ein Therapieschema mit niedrigerer Toxizität erhalten. Eine Option ist die Kombination von Rituximab und Bendamustin, welche bei fragilen Patienten zwar gute Ansprechraten bei tolerabler Toxizität erzielen konnte, jedoch bewirkte sie keinen signifikanten Überlebensvorteil für dieses Kollektiv [49, 50]. Des Weiteren kann bei geriatrischen Patienten die Hospitalisierungsrate durch die Anwendung von R-miniCHOP gesenkt werden und dennoch eine zufriedenstellende Wirksamkeit erreicht werden [51].

Kürzlich zeigte das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (PV) mit einem R-CHOP-artigen Regime eine Überlegenheit bei Patienten mit höherem Risiko gegenüber R-CHOP im progressionsfreien Überleben und wird als ein therapeutischer Standard angesehen (POLARIX-Studie). Bei PV handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, welcher an den B-Zell-Rezeptor CD79b bindet und mit einem stark mitotisch wirkenden Zytostatikum gekoppelt ist [52, 53].

2.8.3.2 Konsolidierende Radiatio und Erhaltungstherapie

Eine primäre Indikation für eine Strahlentherapie wird in der Regel aufgrund eines extranodalen Lymphom-Befalls oder eines Lymphom-Bulks gestellt. Bei guter Remission kann der Therapieerfolg durch eine konsolidierende Radiatio stabilisiert oder verbessert werden. Den Standard in der Bestrahlung von Lymphomgewebe stellt heutzutage die involvierte Standortstrahlungstherapie (Involved-Field Radiotherapy) dar. Mit dieser modernen Technik kann eine gezieltere Bestrahlung des Zielortes ermöglicht werden und gesundes Gewebe gleichzeitig weniger Strahlung ausgesetzt werden und somit Nebenwirkungen reduziert werden [54].

Im Rahmen von vier aufeinanderfolgenden EORTC-Studien aus den Jahren 1980 bis 1999 wurden 227 Patienten mit aggressivem NHL mit dem Therapieansprechen einer PR nach acht Zyklen Doxorubicin-haltiger Chemotherapie hinsichtlich des Einflusses einer Radiatio mit 40 Gray untersucht. Die Hälfte der Patienten konnte das Ansprechen

durch die Bestrahlung in eine komplette Remission verbessern und insgesamt ergab die Strahlenbehandlung ein verbessertes Gesamtüberleben und ein längeres progressionsfreies Überleben [55]. Obwohl der Einsatz der konsolidierenden Radiatio in unserer Ära rückläufig geworden ist, da die Auswahl des Behandlungsschemas vor allem von prognostischen Kriterien und sozioökonomischen Faktoren beeinflusst wird, ist eine Kombination von Chemotherapie und konsolidierender Bestrahlung mit einem besseren Überleben assoziiert [56]. Die vorab, nur auf die Manifestation oder Tumorgröße basierte, additive Radiotherapie ist heute in der Regel durch eine Steuerung über eine PET-Diagnostik ersetzt worden, wobei nur noch PET-positive Restbefunde bestrahlt werden.

Der Nutzen einer Rituximab-Erhaltungstherapie beim aggressiven B-Zell-Lymphom ist gering. Während die Rituximabgabe beim fortgeschrittenen follikulären Lymphom als etablierte Erhaltungstherapie gilt, konnte man bei Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom, welche initial R-CHOP-ähnliche Therapie erhielten, keine signifikante Verlängerung des EFS verzeichnen [57].

2.8.3.3 Rezidivtherapie

Trotz verschiedener primärer Therapieoptionen liegt die Rückfallquote des DLBCL bei ca. 30-40 %, 10 % weisen bereits eine primär refraktäre Erkrankung auf. Die Rückfalltendenz steht im Zusammenhang mit durch den IPI definierten ungünstigen Prognosefaktoren. Sofern es Allgemein- und Gesundheitszustand des Patienten zulassen, galt über Jahrzehnte eine zytoreduktive Salvage-, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation als Standard in der Rezidivbehandlung. Für die Salvage-Therapie stehen verschiedene Schemata wie zum Beispiel DHAP (Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin) und ICE (Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid) zur Verfügung. Die internationale CORAL-Studie (*Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma*) zeigte ein vergleichbares Therapieansprechen von DHAP und ICE, mit weniger therapieassoziierten Nebenwirkungen bei DHAP. Eine darauf aufbauende Studie von Thieblemont et al. untersuchte die Effektivität der Salvage-Therapie unter dem Aspekt des Subtypus der Ursprungzelle. Eine Therapie mit R-DHAP zeigte beim GCB-Subtyp ein signifikant längeres PFS und OS im Vergleich zur Therapie mit ICE. Patienten mit ABC-Subtyp hatten unabhängig vom gewählten Regime einen ungünstigeren Verlauf [4, 58].

Eine Hochdosistherapie mit folgender ASZT setzt ein gutes (PR) oder vollständiges (CR) Therapieansprechen der Salvage-Therapie voraus, sodass nur ein Teil der Rezidivkohorte dieser Therapie zugeführt werden kann. Vor der Konditionierung mittels Hochdosistherapie findet eine Mobilisation von Stammzellen durch die Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie Stimulierender Faktor) im Anschluss an einen Salvage-Therapie-Zyklus statt. Bei gutem Therapieansprechen erfolgt dann, in der Regel nach drei Zyklen, die Einleitung der Hochdosistherapie zur Myeloablation mittels gängigem Schema BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) und die anschließende ASZT. Häufig findet zur Konditionierung Rituximab in der Kombination mit BEAM Anwendung. Eine große Studie von Jagadeesh et al. untersuchte den Einfluss von Rituximab in der Konditionierung mit BEAM bei 862 erwachsenen Patienten, mit chemosensitiver DLBCL-Erkrankung und Rituximab in der Erstlinientherapie, welche zwischen 2003 und 2017 autolog stammzelltransplantiert wurden. Es zeigte sich weder ein Überlebensvorteil, noch ein besseres Transplantationsansprechen aufgrund der Rituximabgabe, sodass diese aufgrund der Erkenntnisse und wirtschaftlicher Faktoren überdacht werden sollte [59].

Für Patienten, die für eine intensiviertere Salvage-Therapie und ASZT nicht in Frage kommen, gibt es die Option des Chemotherapieschemas R-GemoX, bestehend aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin oder BR (Bendamustin und Rituximab). Darüber hinaus steht für diese Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL auch das Schema aus Polatuzumab Vedotin in Kombination mit BR zur Verfügung. Eine Studie von Sehn et al. zeigte ein signifikant längeres medianes PFS und OS für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie BR für diese Patientenkohorte. Die Kombination des monoklonalen Anti-CD19-Antikörpers Tafasitamab und Lenalidomid findet ebenfalls Anwendung für diese Patienten [60]. Eine Monotherapie mit Pixantron kann beim mehrfach rezidiviertem/refraktärem DLBCL sowie zur Überbrückung bis zur ASZT oder allogenen SZT mit akzeptablen Toxizitätsprofil eingesetzt werden [61].

Neue Ergebnisse zu Polatuzumab, Tafasitamab-Lenalidomid und bispezifischen Antikörpern haben aktuell die Therapielandschaft weiter bereichert, auch wenn der optimale Einsatz zum jetzigen Zeitpunkt nicht endgültig geklärt ist.

Patienten mit fehlender Chemotherapie-Fähigkeit erhalten eine supportive palliative Behandlung.

2.8.3.4 Weitere zelluläre Therapien

In den Jahren 2017 und 2018 erfolgte die Zulassung der Immuntherapie mit CAR-T-Zellen (Axicabtagen Ciloleucel/Axi-Cel und Tisagenlecleucel/Tisa-Cel) für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien im Vorfeld. Seit 2021 wurde die Therapie um Lisocabtagen Maraleucel/Liso-Cel erweitert, welches ebenfalls für das FL Grad IIIB zugelassen ist. Im Rahmen der CAR-T-Zell-Therapie werden zunächst die T-Lymphozyten des Patienten mittels Leukaphrese extrahiert. Die T-Zellen werden anschließend gentechnisch so modifiziert, dass sie einen Rezeptor für das B-Zell-Antigen CD19 exprimieren. Schließlich können die gentechnisch veränderten T-Zellen gezielt CD19-positive B-Zellen, inklusive Lymphomzellen angreifen. Im Vorfeld erhalten die Patienten eine lymphodepletierende Chemotherapie, aus z.B. Cyclophosphamid und Fludarabin, zur Reduzierung körpereigener Immunzellen, welche die Expansion der infundierten CAR-T-Zellen erleichtern soll. Die zulassungsrelevanten Studien ZUMA-1, JULIET und TRANSCEND-NHL-001 zeigten gute Ansprechraten, allerdings ist die zellgerichtete Therapie mit einigen Nebenwirkungen, wie dem Zytokinfreisetzungssyndrom, verbunden, welches eine intensivmedizinische Behandlung zur Folge haben kann [62, 63]. Im Jahr 2022 erfolgte die Zulassung der CAR-T-Zell-Produkte Axicabtagen Ciloleucel und Lisocabtagen Maraleucel durch die US-amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) auch für Patienten, mit refraktärer Erkrankung oder Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Primärtherapie. Die relevanten randomisierten Zulassungsstudien sind BELINDA (Tisagenlecleucel), ZUMA-7 (Axicabtagen Ciloleucel) und TRANSFORM (Lisocabtagen Maraleucel), welche sich teils hinsichtlich Patienten- und Therapiecharakteristika (u.a. Geschlechterverhältnis, „bridging chemotherapy“, Dosierung der lymphodepletierenden Chemotherapie) unterscheiden. Das mediane Patientenalter aller drei Studien war ähnlich (58-60 Jahre) [64]. Darüber hinaus wurde Lisocabtagen Maraleucel von der FDA im Rahmen der PILOT-Studie auch für Patienten zugelassen, welche im Rezidiv nach Primärtherapie aufgrund von Komorbiditäten oder Alter nicht für eine ASZT geeignet sind [65].

Eine weitere Therapieoption bei refraktärem bzw. rezidiviertem Lymphom nach ASZT ist die allogene Stammzelltransplantation. Sie stellt eine potenziell kurative Behandlungsoption dar. Dabei werden nach einer myeloablativen oder nicht-myeloablativen Konditionierungstherapie Stammzellen eines kompatiblen Fremdspenders infundiert, welche die malignen Lymphomzellen als fremd erkennen und bekämpfen (Spender-gegen-Lymphom Effekt) [66]. Die Auswahlkriterien sind komplex und übersteigen den Rahmen dieser Arbeit. Wie für die ASZT, existieren auch für die allogene SZT keine Altershöchstwerte, jedoch müssen sich die Patienten in einem ausreichend guten Allgemein- und Gesundheitszustand befinden. Eine gefährliche Komplikation der allogenen SZT ist der Spender-gegen-Empfänger Effekt, bei dem die Immunzellen des Spenders die Zellen des Empfängers als fremd wahrnehmen und zerstören. Häufig betroffene geschädigte Organe sind Darm, Haut und Leber [67].

3 Patienten und Methoden

3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Einschlusskriterien für die Auswahl der Patienten waren das Vorliegen eines DLBCL mit dem ICD-10-Code C83.3 oder eines FL Grad IIIB mit dem ICD-10-Code C.82.4, sowie eine autologe Stammzelltransplantation im Zeitraum von 1999 bis 2019 an der Universitätsmedizin Mainz.

Anhand des klinischen Patientendatensystems SAP konnten zunächst 299 Patienten gefiltert werden, welche im ausgewählten Zeitraum eine Transplantation an der UMM erhalten haben. Hiervon mussten 160 Patienten für die weitere Analyse ausgeschlossen werden. Darunter befanden sich 119 Patienten, die eine andere Lymphom-Entität aufwiesen, wie beispielsweise ein Mantelzell- oder Marginalzonenlymphom. 40 Patienten durchliefen eine Transformation und konnten somit nicht in die Auswertung miteinfließen, ebenso wie eine Patientin, deren B-NHL histologisch nicht eindeutig zuordbar war. In einem zweiten Schritt wurden 139 Patienten mit DLBCL und FL Grad IIIB genauer betrachtet. Letztlich schieden dann weitere 43 Patienten aus der weiteren Analyse aus. Darunter 28 Patienten, deren Akten ausgelagert waren und vor allem aus logistischen Gründen, sowie unter Abwägung der Validität der zu erwartenden Daten, nicht an die UMM beschafft werden

konnten. Von 15 Patienten lagen weder Akten in Papierform noch elektronische SAP-Einträge vor, sodass diese auch nicht berücksichtigt werden konnten. Darüber hinaus wurden drei Patienten ausgeschlossen, welche keine autologe Stammzelltransplantation erhielten. Ebenso zwei Patienten, die nach der initialen Therapie ((R-)CHOP/CHOEP +/- Radiatio) eine komplette Remission erzielten und nach der sich direkt anschließenden autologen Stammzelltransplantation kein Rezidiv erlitten. Insgesamt wurden schließlich Daten von 91 Frauen und Männern erfasst. Alle Patienten waren mindestens einmal in der Hämatologie/Onkologie der III. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellig, auch wenn nur 36 Patienten ihre Primärdiagnose an der UMM erhielten. Das in Abbildung 2 dargestellte Consort-Flussdiagramm fasst die Auswahl des Patientenkollektivs zusammen.

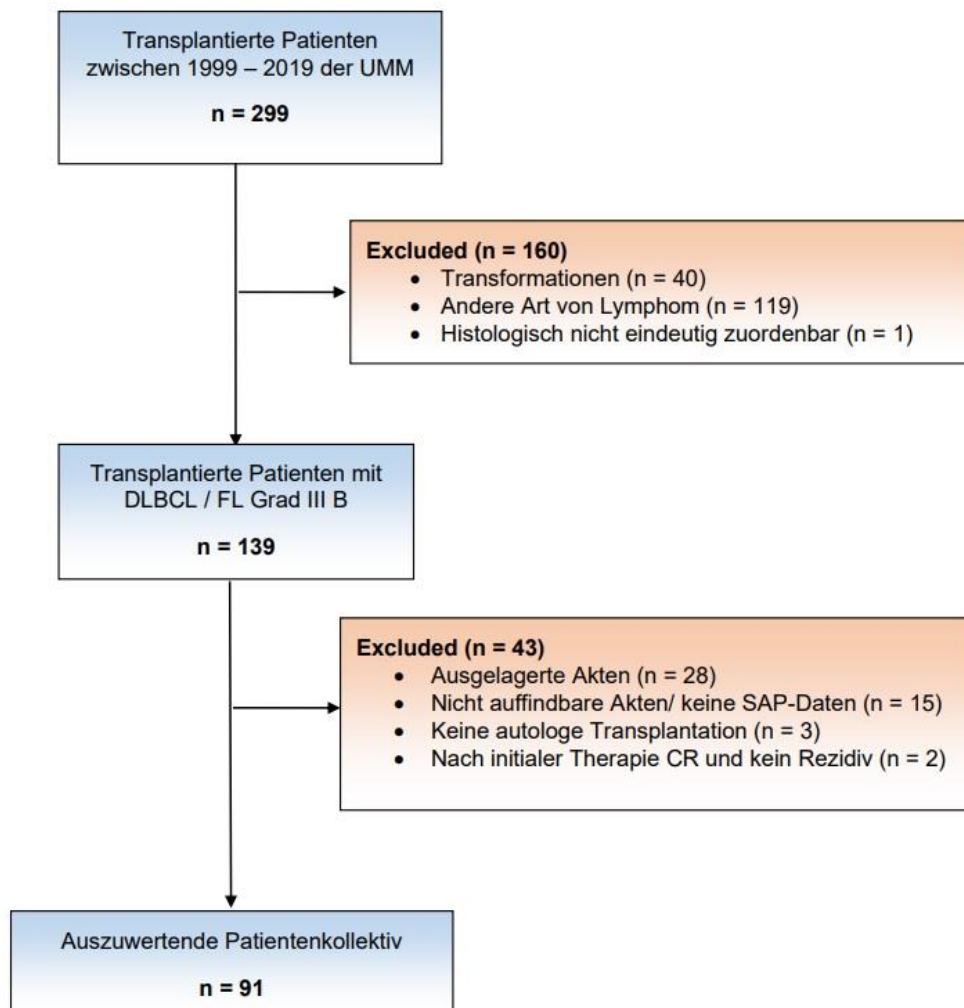


Abbildung 2: Consort-Flussdiagramm zur Auswahl des Patientenkollektivs

3.2 Methoden der Datenerhebung

Die Patienten wurden im Rahmen dieser Auswertung rein retrospektiv betrachtet.

Um die notwendigen Daten zu gewinnen, wurden sämtliche Akten in Papierform, welche aus dem Archiv der III. Medizinischen Klinik zur Verfügung gestellt wurden, sowie elektronische Akten mittels SAP ausgewertet.

Die sich ergänzenden Daten wurden in eine Excel-basierte Datenbank aufgenommen. Diese Tabelle beinhaltete die Kategorien Demographie (Geschlecht, Geburtsdatum, Datum und Ort der Erstdiagnose, Überleben, sowie Beobachtungszeitraum), Primärdiagnose und histologischen Subtyp, Staging (Stadium, B-Symptomatik, Lymphknotenbefallsmuster und Extranodalbeteiligung), Pathologie (BCL2, BCL6, MYC, Ki-67, CD10, CD30, etc.), Labor (u.a. Blutbild, LDH, Kreatinin, β 2-Mikroglobulin, Albumin, IgM, HBV-, HCV- und HIV-Status), Patientenfaktoren (ECOG, Karnofsky-Index, Größe, Gewicht, BMI), Prognosescore (IPI), Watch-and-Wait, sowie Therapie (Regime, Zyklusanzahl, Ansprechen, Konsolidierung in Form von Radiotherapie, Erhaltungstherapie und autologer Stammzelltransplantation mit Hochdosistherapie, transfundierte Zellzahl und weitere zelluläre Therapien).

Vor der finalen Auswertung wurden die Patientendaten mittels SAP nochmals auf Gültigkeit überprüft und hinsichtlich der letzten Nachsorge (last follow-up) aktualisiert, dieser Stand lag zum Zeitpunkt der Auswertung im Oktober 2020.

Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert.

Die Durchführung der Analyse wurde der Ethikkommission mit der Vorlagennummer 2020-15250 vorgelegt und positiv beurteilt.

3.3 Methoden der statistischen Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel und Graphpad Prism 8.0.1. Der deskriptive Teil der Analyse wurde mit Excel erstellt. Sämtliche graphische Darstellungen, Kaplan-Meier-Kurven und Rechnungen zum Gesamtüberleben und ereignisfreien Überleben wurden mit dem Statistikprogramm Graphpad Prism angefertigt. Im Rahmen der explorativen Statistik wurden Kaplan-

Meier-Kurven erstellt, welche mit Hilfe des Log-Rank-Tests auf Signifikanz überprüft (Signifikanzniveau: $p\text{-Wert} \leq 0,05$) wurden. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die im Ergebnisteil geschilderten signifikanten Ergebnisse hinter dem Hintergrund der explorativen Statistik betrachtet werden müssen, welche nur eine kleine Teilgruppe, die autolog transplantierten Patienten mit aggressivem Lymphom, in den Fokus gerückt hat. Aufgrund dieses Auswahlkriteriums und der niedrigen Fallzahl müssen die Ergebnisse unter der Berücksichtigung der damit einhergehenden geringen statistischen Stärke und Aussagekraft betrachtet werden.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptiver Teil

4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 91 Patienten mit einem DLBCL oder FL Grad IIIB ausgewertet. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 51,92 Jahren. Darunter waren 47 Frauen (51,65 %, medianes Alter 52,24 Jahre) und 44 Männer (48,35 %, medianes Alter 51,13 Jahre).

Zum Zeitpunkt der Auswertung galten 35 Patienten (38,46 %) als sicher verstorben (Stand Oktober 2020). Bei neun von ihnen (25,71 %) ist das Versterben auf die Folgen der Lymphom-Erkrankung zurückzuführen. Die übrigen Patienten befinden sich entweder in fortlaufender onkologischer Behandlung bzw. Nachsorge oder gelten als „Lost to follow-up“ (56 Patienten, 61,54 %). Der mediane Beobachtungszeitraum durch die III. Medizinische Klinik der Universitätsmedizin Mainz liegt bei 4,77 Jahren (Endpunkt: Last follow up III. Med./Todesdatum) und allgemein bei 5,62 Jahren (Endpunkt: Last follow up/Todesdatum). Im Nachfolgenden sind deskriptive Patientendaten zu Beginn der Erkrankung tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4: Primärdiagnose - Patientencharakteristika

	alle Patienten	Männer	Frauen
	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtzahl	91 (100)	44 (48,35)	47 (51,65)
Stadien:			
I	7 (7,69)	5 (11,36)	2 (4,26)
II	26 (28,57)	14 (31,82)	12 (25,53)
III	26 (28,57)	11 (25)	15 (34,09)
IV	32 (35,16)	14 (31,82)	18 (38,30)
Befall:			
nur nodal	48 (52,75)	26 (59,09)	22 (46,81)
nur extranodal	5 (5,49)	3 (6,82)	2 (4,26)
nodal und extranodal	38 (41,76)	15 (34,09)	23 (48,94)
B-Symptomatik:			
ja	31 (34,07)	18 (40,91)	13 (27,66)
nein	45 (49,45)	19 (43,18)	26 (55,32)
unbekannt	15 (16,48)	7 (15,91)	8 (17,02)
Labor:			

LDH/ULN ≤ 1	9 (9,89)	4 (9,09)	5 (10,64)
LDH/ULN > 1	33 (36,26)	15 (34,09)	18 (38,30)
LDH unbekannt	49 (53,85)	25 (56,82)	24 (51,06)
Pathologie:			
Ki-67 < 80%	28 (30,77)	16 (36,36)	12 (25,53)
Ki-67 ≥ 80%	12 (13,19)	5 (11,36)	7 (14,89)
Ki-67 unbekannt	51 (56,04)	23 (52,27)	28 (59,57)
BCL2 positiv	26 (28,57)	13 (29,55)	13 (27,66)
BCL2 unbekannt	65 (71,43)	31 (70,45)	34 (72,34)
BCL6 positiv	9 (9,89)	3 (6,82)	6 (12,77)
BCL6 unbekannt	82 (90,11)	41 (93,18)	41 (87,23)
IPI:			
IPI 0	7 (7,69)	4 (9,09)	3 (6,38)
IPI 1	15 (16,48)	9 (20,45)	6 (12,77)
IPI 2	16 (17,58)	8 (18,18)	8 (17,02)
IPI > 2	13 (14,29)	5 (11,36)	8 (17,02)
unbekannt	40 (43,96)	18 (40,91)	22 (46,81)
ECOG:			
ECOG 0	30 (32,97)	15 (34,09)	15 (31,91)
ECOG 1	14 (15,38)	7 (15,91)	7 (14,89)
unbekannt	47 (51,65)	22 (50)	25 (53,19)
Primärtherapie:			
CHOP	71 (78,02)	35 (79,55)	36 (76,60)
CHOEP	18 (19,78)	8 (18,18)	10 (21,28)
andere	2 (2,20)	1 (2,27)	1 (2,13)
mit Rituximab	71 (78,02)	33 (75)	38 (80,85)
ohne Rituximab	20 (21,98)	11 (25)	9 (19,15)
Remission:			
CR	45 (49,45)	21 (47,73)	24 (51,06)
PR	31 (34,07)	14 (31,82)	17 (36,17)
PD	6 (6,59)	4 (9,09)	2 (4,26)
unbekannt	9 (9,89)	5 (11,36)	4 (8,51)

4.1.2 Stadienverteilung zu Beginn der Erkrankung

Die Mehrheit der Patienten befand sich bei Diagnosestellung in Stadium IV nach Lugano (35,16 %, 32 Patienten). In Stadium III und II befanden sich mit 28,57 % (26 Patienten) gleich viele Personen. Bei einer Patientin konnte ein Befall des Knochenmarks nicht sicher bestätigt werden, sodass das Stadium nicht endgültig festgestellt werden konnte, die Patientin wurde Stadium III zugerechnet. Nur sieben Patienten (7,69 %) hatten ein Stadium I bei Diagnose. Unter den 91 Patienten waren vier Patienten (4,40 %) mit einem follikulären Lymphom Grad IIIB. Darunter ein

männlicher Patient in Stadium III und drei weibliche Patientinnen, zwei davon in Stadium III und eine in Stadium II.

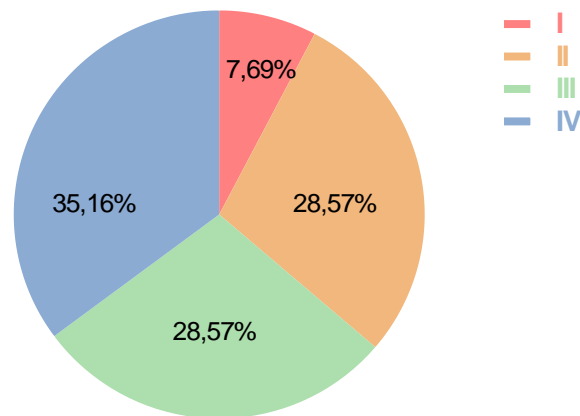


Abbildung 3: Primäre Stadienverteilung nach Lugano

4.1.3 Primäres Manifestationsmuster

Die am häufigsten befallene Lymphknotenregion lag abdominal (67,03 %), gefolgt von axillär (38,46 %), zervikal (36,26 %) und inguinal (35,16 %). Bei 21,98 % konnte ein Bulk nachgewiesen werden. Die Milz (18,68 %) war das häufigste befallene Organ, gefolgt vom Knochenmark (17,58 %), auch wenn beide Manifestationen nicht dem extranodalen Befall zugeordnet werden. Die häufigsten extralymphatischen Herde waren: Leber (12,09 %) und Knochen (5,59 %). Insgesamt wiesen 43 Patienten (47,25 %) einen extranodalen Befall auf.

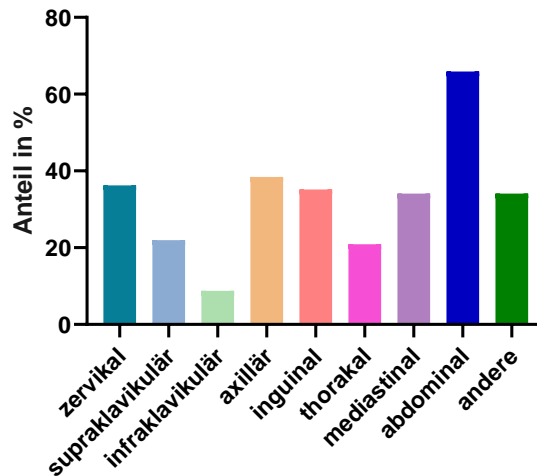


Abbildung 4: Primär befallene Lymphknotenregionen

4.1.4 Allgemeinzustand und Prognose-Score

Im Rahmen der Evaluation des Allgemeinzustandes vor Therapiebeginn wurde bei 44 Patienten (48,35 %) der ECOG-Status bzw. der Karnofsky-Index erhoben. Bei den restlichen 47 Patienten, waren durch die Erfassung der Erstdiagnose an einem anderen Klinikum oder mangelnder Evaluation bzw. Dokumentation des Allgemeinzustandes des Patienten, weder ECOG noch Karnofsky-Performance beurteilbar. Unter den 44 erhobenen Patienten befanden sich 30 Patienten (68,18 %) in einem sehr guten Allgemeinzustand (ECOG 0) und 14 Patienten (31,82 %) in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 1).

Der Internationale Prognostische Index (IPI) wurde von 51 Patienten (56,04 %) dokumentiert bzw. aufgrund von einfließenden Parametern berechnet, falls dieser nicht bestimmt wurde. Bei 40 Patienten (43,96 %) gelang keine Berechnung des IPI, da Parameter, wie der LDH-Wert, fehlten. Von allen Patienten wiesen sieben (7,69 %) ein niedriges Risikoprofil auf (IPI 0). 15 Patienten (16,48 %) hatten einen IPI von 1, gefolgt von 16 Patienten (17,58 %) mit einem intermediären Risiko (IPI 2). Ein höheres Risiko wiesen 13 Patienten (14,29 %) auf, ihr Prognose-Score lag über 2.

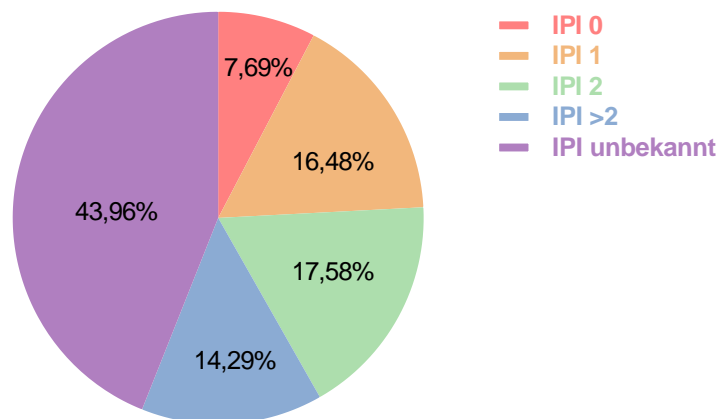


Abbildung 5: Internationale Prognostische Index (IPI)

4.1.5 Labor und Pathologie

Bei der Bestimmung von Laborparametern wurde das Augenmerk auf das Blutbild (Leukozyten, Thrombozyten, Lymphozyten, Hämoglobin-Wert), sowie auf den Kreatinin-Wert und den LDH-Wert gelegt. Der LDH-Wert als wichtiger prognostischer Marker wurde teilweise vor der Primärtherapie und vor der Salvage-Therapie erhoben. Beta-2-Mikroglobulin kann ebenfalls als prognostischer Marker dienen, wurde bei diesem Patientenkollektiv jedoch nur bei 15 Personen (16,48 %) bestimmt, davon bei neun Personen (60 %) über die Norm erhöht. Ein primärer LDH-Wert lag von 42 Patienten (46,15 %) vor, davon wiesen 33 Patienten (78,57 %) einen erhöhten LDH-Wert auf. Eine zweite Bestimmung des LDH-Wertes im Rezidiv/bei Progress wurde bei 47 Patienten (51,65 %) vorgenommen, davon hatten 29 von ihnen (61,70 %) einen erhöhten LDH-Wert. Das relative 5-Jahres-OS der Patienten mit erhöhter LDH war geringer (68,24 %), als das der mit normwertiger LDH (88,89 %), der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0,3416$; Log-Rank-Test). Eine veröffentlichte Studie aus dem Jahr 2013 von Hong et al. untersuchte die prognostische Rolle der LDH bei Patienten mit DLBCL. Der Wert der LDH vor und während der Therapie mit R-CHOP21 schien keinen Einfluss auf das Therapieansprechen zu haben, ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied im EFS und OS. Des Weiteren zeigte die Studie, dass sich ein LDH-Monitoring nach Erreichen einer CR als nicht sinnvoll erwies, da es häufig zu falsch-positiven Ergebnissen kommt und diese mit dem Hintergrund der Unspezifität des Wertes betrachtet werden müssen. So kann die LDH zwar, als Tumormarker bestimmt werden, welcher Zellumsatz bei malignen Erkrankungen wie dem NHL anzeigt, jedoch kann ein erhöhter Zellumsatz auch bei

weiteren Erkrankungen wie, einer hämolytischen Anämie oder einem akuten Koronarsyndrom auftreten [68]. Dennoch ist die LDH eine der Einflussgrößen zur Berechnung des IPI und somit Instrument für prognostische Vorhersagen, da man festgestellt hat, dass ein erhöhter LDH-Wert signifikant mit mehr Extranodalbefall, bulky disease, fortgeschrittenem Stadium, B-Symptomatik und ZNS-Rezidiven korreliert. Die Studie von Park et al. isolierte die Laktatdehydrogenaseaktivität als relevantesten IPI-Faktor mit Einfluss auf das 3-Jahres EFS und OS [69]. Weitere Labordaten sind schematisch im untenstehenden Säulendiagramm in Abbildung 6 zusammengefasst.

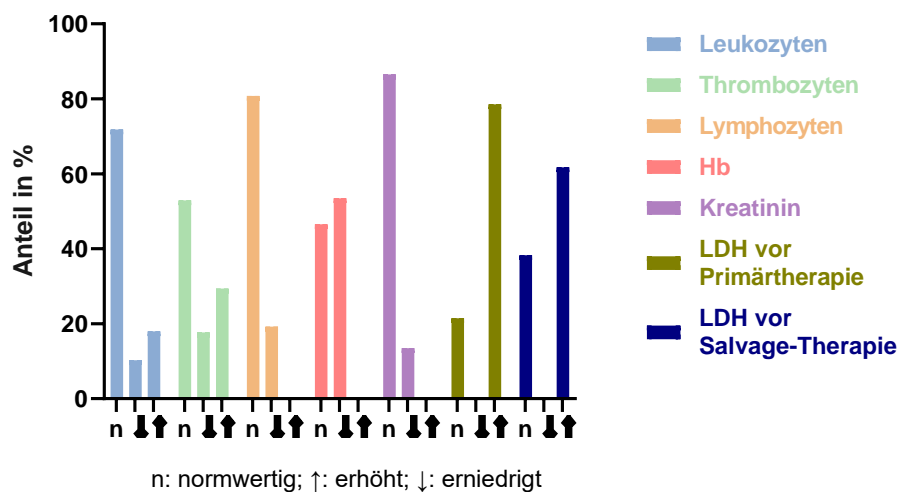


Abbildung 6: Laborparameter im Säulendiagramm

Im Rahmen der initialen histologischen und molekulargenetischen Untersuchung, konnte die Expression von verschiedenen Markern untersucht werden. In der Regel handelte es sich bei dem untersuchten Material um Lymphknotengewebe, zum Teil wurde die Bestimmung aber auch anhand von Knochenmarkbiopsaten oder anderen befallenen Geweben, wie Leber oder Darm, vorgenommen. Bei 40 Patienten (43,96 %) wurde der Proliferationsmarker Ki-67 untersucht. Bei 28 Patienten (70 %) war dieser größer als 80 %, bei zwölf Patienten (30 %) betrug er 80 % oder weniger. Bei 51 Patienten (56,04 %) wurde entweder keine Bestimmung durchgeführt oder Ki-67 war negativ. Als weitere prognostische Marker wurden die B-Zell-Lymphom Proteine 2 (BCL2) und 6 (BCL6) bestimmt. Bei 26 Patienten (28,57 %) fiel der Nachweis von BCL2 positiv aus, bei neun Patienten (9,89 %) ergab sich ein positiver Befund für die Expression von BCL6. Die immunhistochemischen Marker PAX5 und CD10 wurden jeweils von acht Patienten (8,79 %) exprimiert. Der Marker CD30 fiel bei 13 Patienten

(14,29 %) positiv aus. Das B-Lymphozyten-Antigen CD20 konnte bei 47 Patienten (51,65 %) positiv bestimmt werden.

4.1.6 Primärtherapie und Therapieansprechen

Alle Patienten wurden einer primären Chemotherapie unterzogen. 71 Patienten (78,02 %) erhielten das Standard-Erstlinienschema CHOP und 18 Patienten (19,78 %) CHOEP im 14- oder 21-tägigen Rhythmus. Zwei Patienten (2,20 %) erhielten eine andere Chemotherapie. Eine Patientin mit einem leukämisch verlaufenden DLBCL und genetisch pathologischen Auffälligkeiten (del13q, Trisomie 8 t(16;16)) erhielt eine Chemotherapie nach einem Protokoll, das üblicherweise im Rahmen der Therapie einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) eingesetzt wird. Ein anderer Patient, mit Erstdiagnose im Jahr 1988, erhielt eine Therapie nach dem ALL-BFM'86-Protokoll (Cytarabin, Etoposid, Vincristin, Dexamethason). Die Mehrzahl der Patienten (71 Patienten, 78,02 %) wurde zusätzlich mit dem Antikörper Rituximab behandelt. 76 Patienten (83,52 %) konnten ihre Primärtherapie wie geplant beenden. Drei Patienten (3,30 %) mussten die Therapie vorzeitig aufgrund von Toxizität abbrechen. Ein unzureichendes Ansprechen oder einen Progress zeigten sieben Patienten (7,69 %), sodass die Therapie nicht regulär beendet wurde. Bei fünf Patienten (5,49 %) ist nicht bekannt, ob die primäre Chemotherapie planmäßig stattgefunden hat, da sie extern behandelt wurden und eine Dokumentation über die geplanten Zyklen und den Grund des Therapieendes fehlten. Von allen 91 Patienten erreichten 45 (49,45 %) eine komplette Remission (CR) und 31 Patienten (34,07 %) eine partielle Remission (PR). Sechs Patienten (6,59 %) konnten keine Remission erzielen und erlitten einen Progress der Erkrankung (PD). Bei den restlichen neun Patienten (9,89 %) wurde der Remissionsstatus nicht evaluiert oder dokumentiert und blieb somit unbekannt. Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass 49,45 % der Patienten ein Rezidiv erlitten bei anfänglicher kompletter Remission und 40,66 % (PR und PD) Therapieversager darstellen.

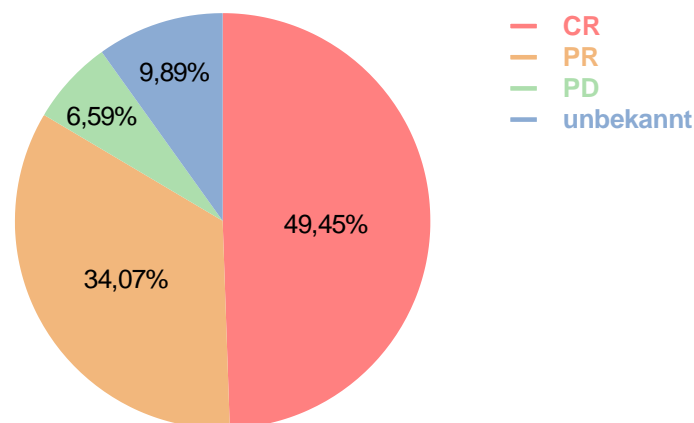


Abbildung 7: Ansprechen aller Patienten auf die Primärtherapie

Betrachtet man die 76 Patienten, welche die Primärtherapie wie geplant beendet haben, konnten 43 von ihnen (56,58 %) eine komplette Remission erzielen. 24 Patienten (31,58 %) erreichten eine partielle Remission. Vier Patienten (5,26 %) konnten keine Remission nachweisen, sondern mussten einen Progress der Lymphom-Erkrankung erfahren. Bei fünf Patienten (6,58 %) blieb der Status der Remission unklar, da dieser durch Primärtherapie in einer anderen Klinik nicht dokumentiert war.

4.1.7 Konsolidierende Therapie

Im Anschluss an die Primärtherapie erhielten 21 Patienten (23,08 %) eine konsolidierende Radiotherapie. Bei zwölf der Patienten (57,14 %) war dieses Vorgehen initial aufgrund des Vorliegens eines Bulks oder eines Extranodalbefalls geplant. Acht Patienten (38,10 %) erhielten die Radiatio aufgrund mangelnden Ansprechens der primären Chemotherapie bei residualem Befall. Eine Patientin (4,76 %) erhielt eine notfallmäßige Bestrahlung bei bedrohlicher Querschnittssymptomatik, welche auf das Lymphom zurückzuführen war. Bei vier der 21 Patienten (19,05 %) konnte die Remission durch die Radiatio verbessert werden, bei acht Patienten (38,10 %) blieb der Remissionsstatus unverändert und bei neun Patienten (42,86 %) war aufgrund der fehlenden Dokumentation des Ansprechens oder des Nichterhebens nach bzw. vor Radiatio keine vergleichende Beurteilung möglich. Acht Patienten (8,79 %) erhielten bei unzureichendem Ansprechen nach Primärtherapie (PR) direkt eine Salvage-Therapie. Ein weiterer Patient erhielt im Anschluss an die primäre Therapie, bestehend aus fünf Zyklen R-CHOP21 und einem Zyklus Chemotherapieschema mit

Ifosfamid, Epirubicin und Vepesid (IEV), bei Erzielen einer CR, eine autologe Stammzellentransplantation ohne vorheriges Rezidiv. Die internationale Phase III-Studie UNFOLDER zeigte ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben für Patienten mit konsolidierender Radiatio nach R-CHOP bei Bulk- oder extralymphatischem Befall. Das PFS und OS blieben hiervon jedoch unbeeinflusst. Dies war am ehesten auf ein initial partielles Ansprechen auf R-CHOP zurückzuführen, welches häufig eine Radiatio nach sich zog bei residualem Befall [70]. Auch wenn die Radiotherapie als Form der Konsolidierung im klinischen Alltag häufig Anwendung findet, fehlt es an ausreichend randomisierten Studien, die den Nutzen hinreichend belegen, um eine definitive Empfehlung aussprechen zu können. Auch in dieser Arbeit ist die Fallzahl der Patienten zu gering, um eine valide Aussage über die Wirksamkeit der Radiatio treffen zu können.

4.1.8 Erstes Rezidiv/Erster Progress

Im Folgenden sind deskriptive Daten zum ersten Rezidiv bzw. Progress der Lymphom-Erkrankung tabellarisch dargestellt. Alle Patienten erlitten entweder mindestens ein Rezidiv oder einen Progress.

Tabelle 5: Erstes Rezidiv/Progress - Patientencharakteristika

	alle Patienten	Männer	Frauen
	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtzahl	91 (100)	44 (48,35)	47 (51,65)
Stadien:			
I	16 (17,58)	9 (20,45)	7 (14,89)
II	19 (20,88)	10 (22,73)	9 (19,15)
III	25 (27,47)	12 (27,27)	13 (27,66)
IV	31 (34,07)	13 (29,55)	18 (38,30)
Befall:			
nur nodal	46 (50,55)	25 (56,82)	21 (44,68)
nur extranodal	15 (16,48)	7 (15,91)	8 (17,02)
nodal und extranodal	30 (32,97)	12 (27,27)	18 (38,30)
B-Symptomatik:			
ja	9 (9,89)	3 (6,82)	6 (12,77)
nein	25 (27,47)	11 (25)	14 (29,79)
unbekannt	57 (62,64)	30 (68,18)	27 (57,45)
Labor:			
LDH/ULN ≤ 1	18 (19,78)	8 (18,18)	10 (21,27)
LDH/ULN > 1	29 (31,87)	17 (38,64)	12 (25,53)

LDH unbekannt	44 (48,35)	19 (43,18)	25 (53,19)
Salvage-Therapie:			
DHAP	49 (53,85)	28 (63,64)	21 (44,68)
DexaBEAM	28 (30,77)	12 (27,27)	16 (34,04)
andere	14 (15,38)	4 (9,09)	10 (22,73)
mit Rituximab	85 (93,41)	41 (93,18)	44 (93,62)
ohne Rituximab	6 (6,59)	3 (6,82)	3 (6,38)
Remission:			
CR	19 (20,88)	10 (22,73)	9 (19,15)
PR	49 (53,85)	21 (47,73)	28 (59,57)
< PR (SD und PD)	11 (12,09)	7 (15,91)	4 (8,51)
unbekannt	12 (13,19)	6 (13,64)	6 (12,77)

4.1.9 Stadienverteilung im Rezidiv bzw. bei Progress

Auch im Fall des ersten Rezidivs bzw. Progresses befanden sich die meisten Patienten in Stadium IV nach Lugano (31 Patienten, 34,07 %). 27,47 % (25 Patienten) wurden Stadium III zugeschrieben. Fünf Patienten lagen aufgrund begrenzt möglicher Exploration der extranodalen Herde durch bildgebende Verfahren zwischen Stadium III und IV, diese wurden Stadium III zugeordnet. In Stadium II befanden sich 20,88 % (19 Patienten) des Kollektivs und ein Stadium I lag bei 17,58 % (16 Patienten) der Kohorte vor. Von den vier Patienten (4,40 %) mit FL Grad III B befand sich ein Patient in Stadium II und drei in Stadium III, davon wurde eine Patientin Stadium III zugeordnet, welche zwischen III und IV lag.

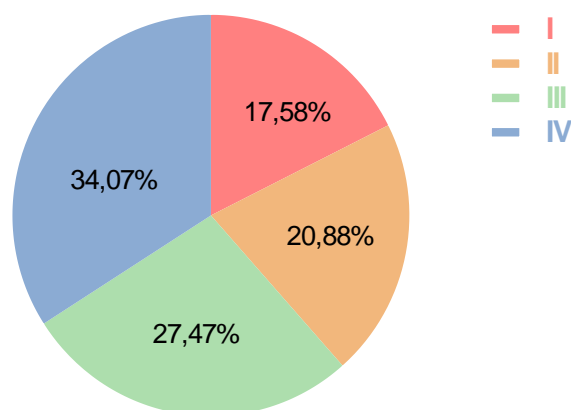


Abbildung 8: Stadienverteilung nach Lugano im Rezidiv bzw. bei Progress

4.1.10 Manifestationsmuster im Rezidiv bzw. bei Progress

Allgemein war festzuhalten, dass mit 35,16 % (32 Patienten) genauso viele Patienten ein Rezidiv bzw. einen Progress im initialen Befall, wie auch andere Lokalisationen aufwiesen. 27 Patienten (29,67 %) wiesen einen Befall nur an anderen Stellen auf. Vergleich man den initialen Befall zwischen den Geschlechtern, war praktisch kein Unterschied festzustellen. Andere Lokalisationen des malignen Lymphoms waren bei den Frauen (18 Patientinnen, 38,30 %) minimal öfter zu finden als bei den Männern (14 Patienten, 31,82 %). Bei 14 Männern (31,82 %) und bei 13 Frauen (27,66 %) manifestierte sich die Erkrankung nur an anderen Stellen als zu Beginn der Diagnose.

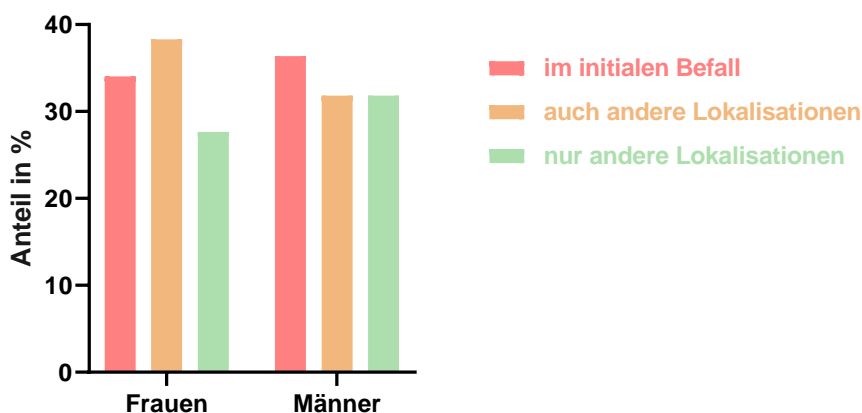


Abbildung 9: Manifestationsmuster im Rezidiv bzw. bei Progress

4.1.11 Salvage-Therapie und Therapieansprechen

Alle in dieser Arbeit analysierten Patienten erhielten eine zweite Therapielinie. Bei 83 Patienten (91,21 %) war der Grund hierfür das Rezidiv oder der Progress der Lymphom-Erkrankung. Bei den anderen acht Patienten (8,79 %) wurde die Salvage-Therapie unmittelbar bei mangelndem Therapieansprechen angeschlossen.

Von 91 Patienten erhielten 49 Patienten (53,85 %) das Therapieschema DHAP und 28 Patienten (30,77 %) wurden mit DexaBEAM behandelt. Die verbliebenen 14 Patienten (15,38 %) erhielten eine andere Chemotherapie, beispielsweise ICE oder MTX. Auch in der Salvage-Therapie erhielt mit 85 Patienten (93,41 %) die Mehrheit der Patienten den Antikörper Rituximab. Keiner der sechs Patienten ohne CD20-Antikörper konnte ein Therapieansprechen (PR/CR) erzielen. 77 Patienten (84,62 %) konnten die Salvage-Therapie wie geplant beenden. Sechs der Patienten (6,59 %)

mussten die Therapie aufgrund von Toxizität vorzeitig abbrechen. Weitere fünf Patienten (5,49 %) konnten kein ausreichendes Ansprechen erzielen oder erlitten einen Progress, sodass die Therapie nicht planmäßig fortgesetzt wurde. Bei drei Patienten (3,30 %) war der Grund des Therapieendes und die geplante Zyklusmenge unklar, da diese nicht dokumentiert wurden.

Bezüglich des Therapieansprechens der Zweitlinientherapie war festzustellen, dass die Mehrheit der Patienten (49 Patienten, 53,85 %) eine partielle Remission erzielte. Eine komplette Remission konnten 19 Patienten (20,88 %) erreichen. Ein schlechteres Therapieansprechen als eine PR mussten elf Patienten (12,09 %) verzeichnen. Fünf von ihnen erlitten einen Progress (PD), und sechs von ihnen befanden sich in einem stabilen Krankheitszustand (SD). Von zwölf Patienten (13,19 %) wurde kein Remissionsstatus erhoben oder dokumentiert, sodass dieser unbekannt war.

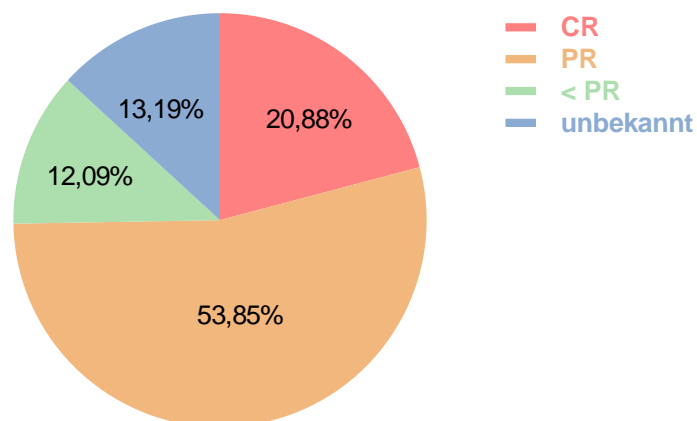


Abbildung 10: Ansprechen auf die Salvage-Therapie in Abhängigkeit von der Remission

Von 77 Patienten, welche die Salvage-Therapie wie geplant erhalten konnten, erreichten 18 Patienten (23,38 %) eine komplette Remission. Die Mehrheit der Patienten (43 Patienten, 55,84 %) erzielte eine partielle Remission. Sieben Patienten (9,09 %) konnten kein Therapieansprechen verzeichnen. Fünf von ihnen wurde eine SD zugeschrieben, zwei Patienten erlitten einen Progress. Bei neun Patienten (11,69 %) wurde der Remissionsstatus nicht erhoben oder dokumentiert, teils durch externe Behandlung, sodass dieser unklar blieb.

Eine autologe Stammzelltransplantation schloss sich bei 77 Patienten (84,62 %) direkt an die zweite Therapielinie an. 12 von ihnen (15,58 %) erhielten nach der

Stammzelltransplantation noch zusätzlich eine Radiatio. Fünf Patienten (5,49 %) erhielten nach der Salvage-Chemotherapie eine konsolidierende Strahlentherapie, jedoch noch keine autologe Stammzelltransplantation. Neun Patienten (9,89 %) erhielten lediglich die Salvage-Chemotherapie als zweite Therapie, die ASZT erfolgte nach späteren Rezidiven. Bei 22 Patienten (24,18 %) konnte durch die autologe SZT und/oder Radiatio eine Verbesserung des Remissionsstatus vor dem potenziellen Beginn einer Drittlinientherapie erzielt werden.

4.1.12 Vergleich des Remissionsstatus nach der Behandlung mit DHAP und DexaBEAM

Bezüglich der Behandlung mit DHAP und DexaBEAM in der Salvage-Therapie waren Unterschiede im Ansprechen zu verzeichnen. Von den 49 Patienten, die DHAP erhielten, erreichten neun Patienten (18,37 %) eine CR und 30 Patienten (61,22 %) eine PR. Bei 10 Patienten (20,41 %) war die Remission schlechter als eine partielle Remission oder das Ansprechen wurde nicht bestimmt und blieb unbekannt. Von den 28 Patienten, die mit DexaBEAM behandelt wurden, erzielten acht Patienten (28,57 %) eine CR und elf Patienten (39,29 %) eine PR. Bei neun Patienten (32,14 %) war der Remissionsstatus schlechter als eine partielle Remission oder war unbekannt.

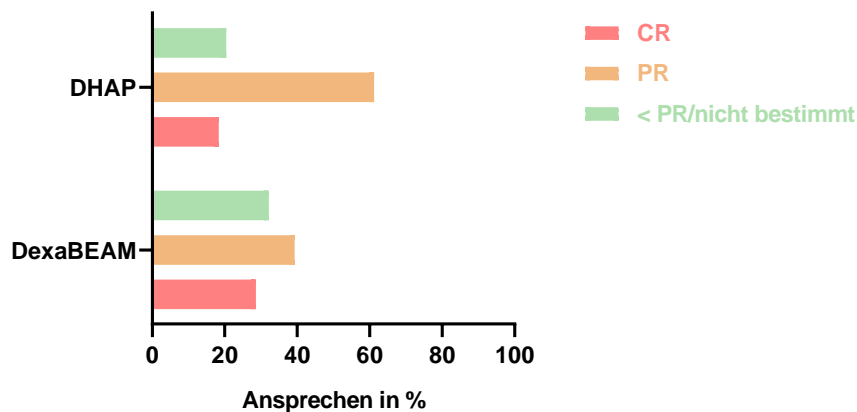


Abbildung 11: Vergleich des Remissionsstatus nach der Behandlung mit DHAP und DexaBEAM

4.1.13 Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation

Alle Patienten erhielten mindestens einmal eine Hochdosistherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation. Sechs Patienten (6,59 %) wurden diesem Behandlungsschema zweimal zugeführt. Die Mehrheit der Patienten erhielt ein Hochdosistherapiekonzept nach dem BEAM-Schema. Im Falle der ersten autologen Transplantation waren das 74 Patienten (81,32 %). Fünf (83,33 %) der sechs Patienten, die eine zweite autologe Transplantation erhielten, bekamen ebenfalls BEAM. Primär erhielten 13 Patienten (14,29 %) eine andere Konditionierungstherapie, sekundär war es ein Patient (16,67 %). Bei vier Patienten (4,40 %) konnte die erste Hochdosistherapie nicht eruiert werden, da sie durch die Transplantation an einem anderen Zentrum nicht überliefert wurde. In der untenstehenden Abbildung sind die Ereignisse der ersten autologen Stammzelltransplantation dargestellt. Es ließ sich feststellen, dass die meisten Patienten (49 Patienten, 53,85 %) $2,6-5,5 \times 10^6$ Stammzellen/kg Körpergewicht (KG) erhielten. Bei 16 Patienten (17,58 %) lag die Anzahl zwischen $2-2,5 \times 10^6$ Zellen/kg KG. 24 Patienten (26,37 %) konnten $5,6 \times 10^6$ oder mehr Stammzellen/kg KG transplantiert bekommen. Bei zwei Patienten (2,20 %) war die transplantierte Zellzahl unbekannt.

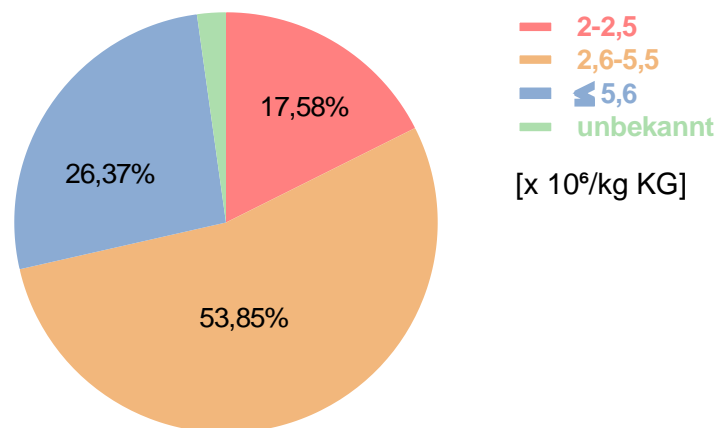


Abbildung 12: Ereignisse nach Zellzahl autolog transplantiertes Stammzellen

4.1.14 Weitere zelluläre Therapien

Vom gesamten Patientenkollektiv wurden 17 Patienten (18,68 %) einer weiteren zellulären Therapie zugeführt. Zwölf Patienten (13,19 %) erhielten eine allogene SZT, nachdem sie zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhielten. Eine von ihnen

erhielt im Vorfeld zwei autologe SZT. Von diesen zwölf Patienten erhielten neun (75 %) das Konditionierungsschema aus Fludarabin, Melphalan und den Antikörper Alemtuzumab (Flu/Mel/Camp). Drei Patienten (25 %) erhielten ein anderes Regime. Von allen Patienten erhielten fünf Patienten (5,49 %) im Laufe ihrer Lymphom-Erkrankung eine CAR-T-Zell-Therapie, nachdem sie zuvor alle einmal autolog transplantiert wurden. Vier von ihnen (80 %) erhielten eine Konditionierung mit Fludarabin und Cyclophosphamid, ein Patient (20 %) erhielt das Chemotherapeutikum Bendamustin.

4.2 Gesamtüberleben

4.2.1 Gesamtüberleben seit Erstdiagnose

Das geschätzte mediane Gesamtüberleben aller Patienten seit der Erstdiagnose lag bei 21,46 Jahren bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 5,62 Jahren. Zum Zeitpunkt der medianen Nachbeobachtung waren noch 66 Patienten (72,53 %) am Leben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patienten betrug 68,81 %. Bei den Frauen lag es bei 72,37 % und bei den Männern bei 64,84 %. Im Log-Rank-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Geschlechtern.

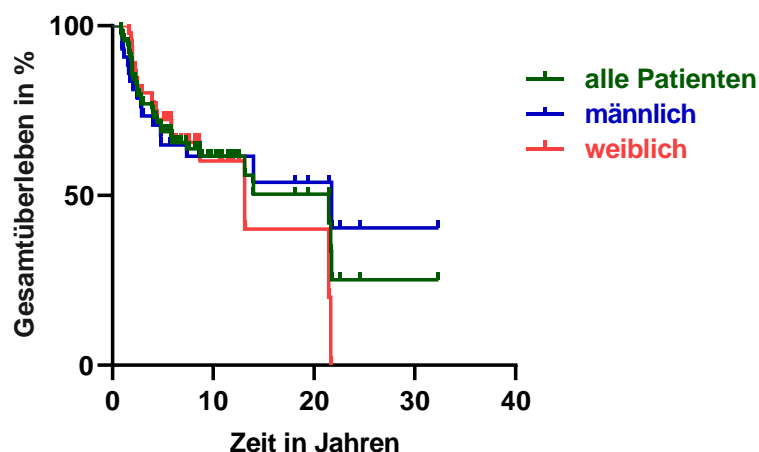


Abbildung 13: Gesamtüberleben seit Erstdiagnose

4.2.2 Gesamtüberleben nach primärer Stadieneinteilung nach Lugano

Das Gesamtüberleben in Relation zum primären Stadium zeigte eine Tendenz zum längeren Überleben in den Stadien I und II im Vergleich zu III und IV, erreichte im Log-

Rank-Test allerdings nicht das Signifikanzniveau. Beim Vergleich von Stadium I mit IV ($p = 0,0514$; Log-Rank-Test), lies sich ein relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben von 100 % bzw. 56,86 % feststellen. Für Patienten in Stadium I konnte somit kein medianes Gesamtüberleben angegeben werden, für die in Stadium IV belief, es sich auf 21,65 Jahre. Der Vergleich von Stadium I/II mit III/IV ($p = 0,5966$; Log-Rank-Test) wies den Trend zum längeren Überleben im niedrigeren Stadium auf, mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 73,18 % (I/II) bzw. 66,18 % (III/IV).

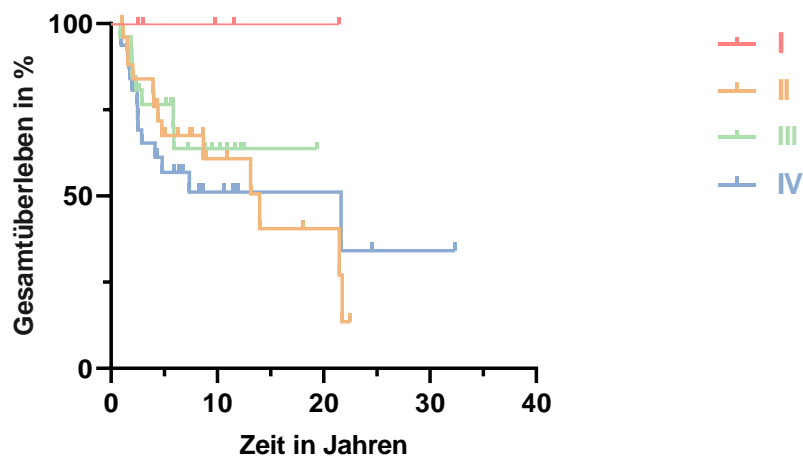


Abbildung 14: Gesamtüberleben nach primärer Stadieneinteilung nach Lugano

4.2.3 Gesamtüberleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach der Primärtherapie

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurden Patienten mit einer kompletten und partiellen Remission nach Primärtherapie miteinander verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,3917$; Log-Rank-Test). Die Patienten mit einer CR hatten ein medianes Gesamtüberleben von 13,12 Jahren (relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben: 64,29 %), bei den Patienten mit einer PR betrug es 21,65 Jahre (relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben: 79,80 %).

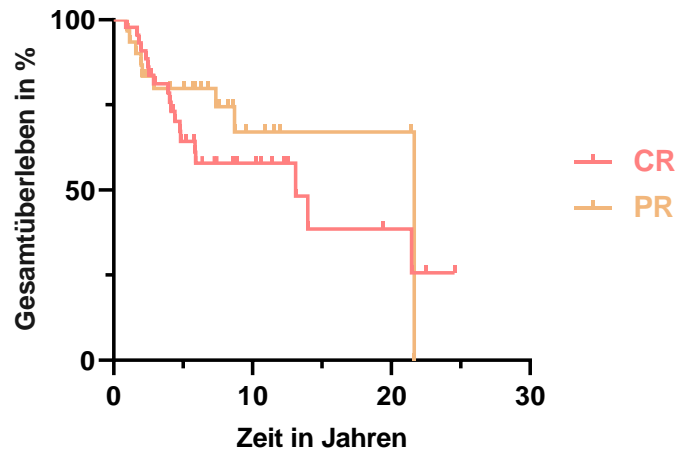


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Primärtherapie

4.2.4 Gesamtüberleben mit und ohne Rituximab in der Primärtherapie

Von 54 Patienten (59,34 %) wurde die Erstdiagnose der malignen Lymphom-Erkrankung zwischen 1999 und 2009 gestellt. Von Ihnen wurden 34 Personen (62,96 %) mit dem Antikörper Rituximab in der Primärtherapie behandelt. Bei den 37 Patienten, die zwischen 2010 bis 2019 diagnostiziert wurden, war Rituximab ebenfalls Bestandteil der Primärtherapie. Insgesamt wurden demnach 71 Patienten (78,02 %) im Rahmen ihrer Primärtherapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab behandelt. Diese Patienten hatten ein medianes Gesamtüberleben von 13,98 Jahren. Die Patienten (20 Personen, 21,98 %), welche keine Therapie mit Rituximab erhielten, wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 21,65 Jahren auf (Log-Rank-Test: $p = 0,1947$).

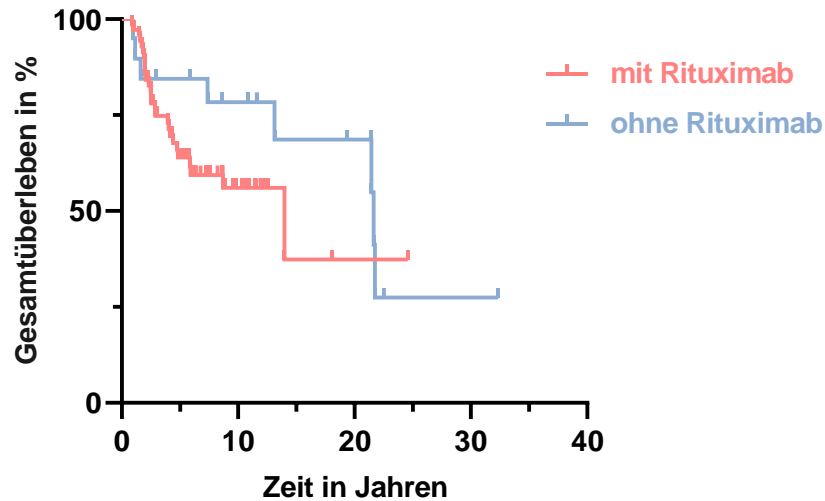


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Rituximab in der Primärtherapie

4.2.5 Gesamtüberleben seit dem ersten Rezidiv/Progress

Insgesamt betrug das geschätzte mediane Gesamtüberleben ab der Diagnose des ersten Rezidivs/Progresses 16,04 Jahre. Zwischen den Geschlechtern war kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($p = 0,7451$; Log-Rank-Test).

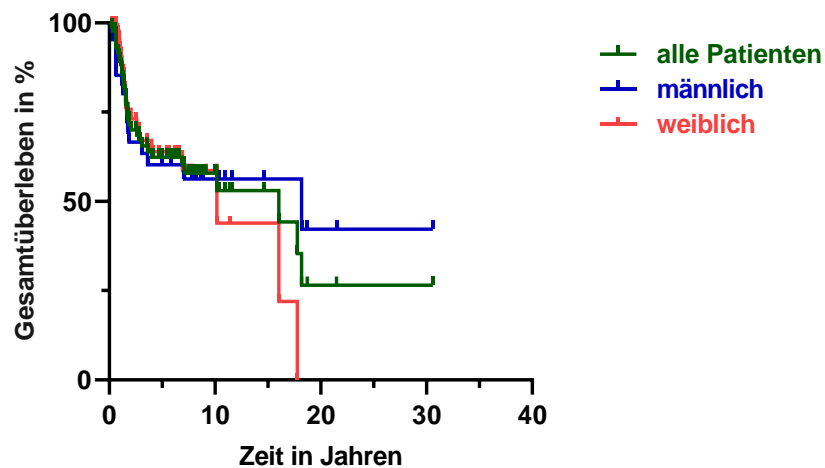


Abbildung 17: Gesamtüberleben seit dem ersten Rezidiv/Progress

4.2.6 Gesamtüberleben nach Stadium im ersten Rezidiv/bei Progress

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens hinsichtlich der Stadien beim ersten Rezidiv bzw. Progress zeigte sich, wie zu Beginn, ein Trend zum längeren Überleben in den niedrigeren Stadien, das Signifikanzniveau im Log-Rank-Test wurde jedoch nicht

erreicht. Von den Patienten die in der Situation des ersten Rezidivs/Progresses ein Stadium I oder II aufwiesen, lebten nach 5 Jahren noch 74,45 %. Bei den Patienten, die sich in Stadium III oder IV befanden, waren es 65,31 % ($p = 0,0887$; Log-Rank-Test).

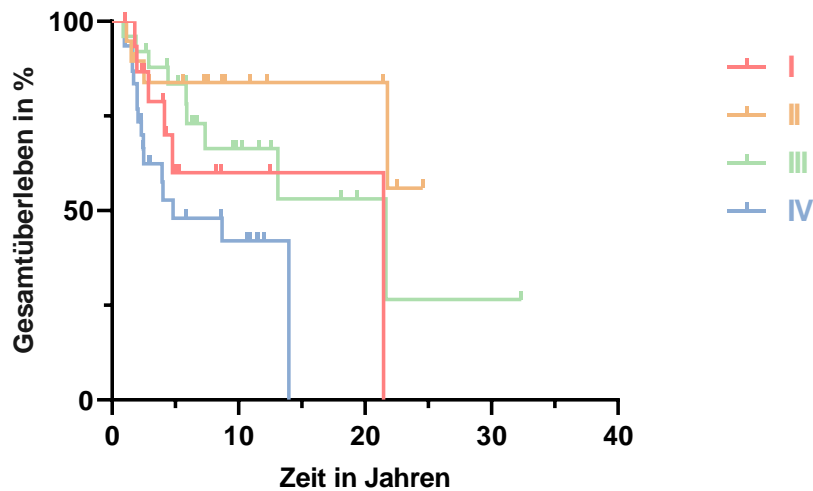


Abbildung 18: Gesamtüberleben nach Stadium im Rezidiv/bei Progress

4.2.7 Gesamtüberleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach der Salvage-Therapie

Auch bei der Analyse des Gesamtüberlebens nach der Salvage-Therapie mit DHAP, DexaBEAM oder einem anderen Chemotherapieschema konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden ($p = 0,7371$; Log-Rank-Test). Nach der Salvage-Therapie lag das relative-5-Jahres-Gesamtüberleben von Patienten mit einer CR bei 71,65 % und das von den Patienten mit einer PR bei 68,75 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den Patienten mit CR bei 13,12 Jahren und bei der Gruppe mit PR bei 21,65 Jahren.

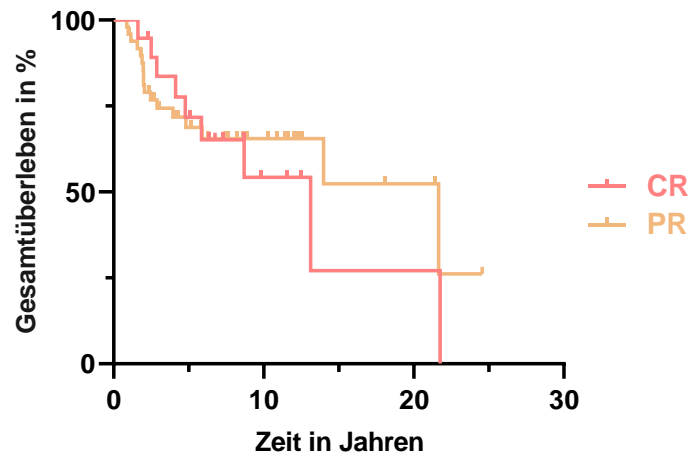


Abbildung 19: Gesamtüberleben nach Remissionsstatus nach der Salvage-Therapie

4.2.8 Gesamtüberleben seit der ersten Hochdosistherapie

Das mediane Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektivs seit der ersten Hochdosistherapie belief sich auf 10,89 Jahre bei einem relativen 5-Jahres-Gesamtüberleben von 61,94 %. Zwischen den Geschlechtern zeichnete sich kein signifikanter Unterschied ab ($p = 0,8907$; Log-Rank-Test). Bei den Männern lag das mediane Gesamtüberleben bei 10,89 Jahren und bei den Frauen bei 9,76 Jahren.

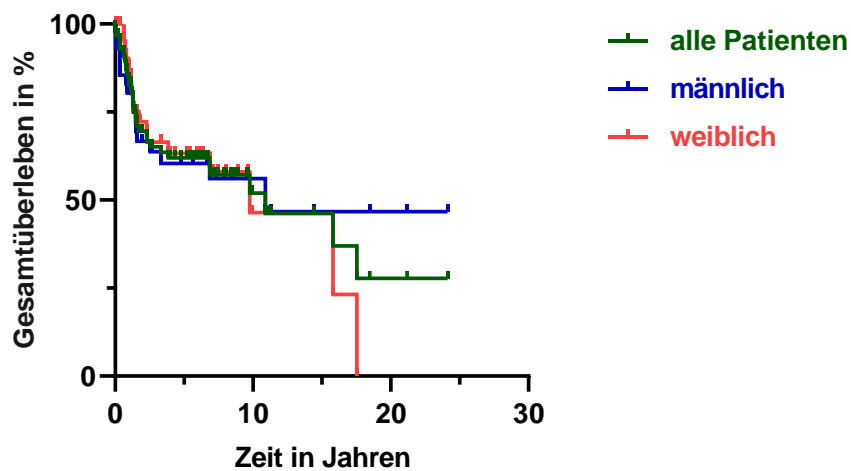


Abbildung 20: Gesamtüberleben seit der ersten Hochdosistherapie

4.2.9 Gesamtüberleben in Abhängigkeit zur Anzahl autolog transplantierte Stammzellen

Die Anzahl an transplantierten Stammzellen der ersten autologen Transplantation schien einen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben ($p = 0,0256$; Log-Rank-Test). Beim Vergleich der Gruppe mit 2-2,5 Zellen $\times 10^6/\text{kg KG}$ und der mit 2,6 oder mehr Zellen $\times 10^6/\text{kg KG}$ konnte man ein längeres medianes Gesamtüberleben (21,65 Jahre, 5-Jahres-Überlebensrate: 72,02 %) bei den Patienten mit einer höheren Zahl an transplantierten Stammzellen feststellen. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit der geringeren Stammzellanzahl lag bei 4,14 Jahren (5-Jahres-Überlebensrate: 42,61 %).

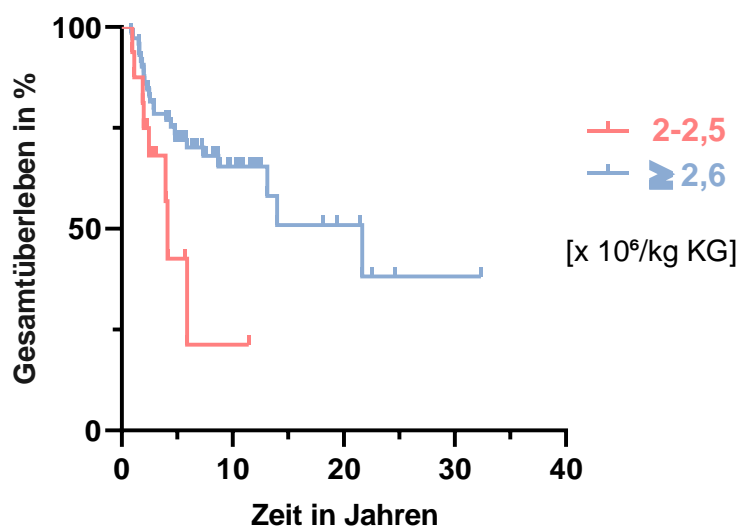


Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von autolog transplantierten Stammzellen

4.2.10 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne bis zur ersten autologen SZT

Vergleich man die Zeitspanne von kleiner oder gleich 12 Monate und mehr als 12 Monate bis zur ersten autologen Stammzelltransplantation (time to transplant), stellte man keinen signifikanten Einfluss auf das mediane Gesamtüberleben fest ($p = 0,0863$; Log-Rank-Test). Bei einem Beobachtungszeitraum von \leq und > 18 Monaten war jedoch ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($p = 0,0168$; Log-Rank-Test). Die Patienten, die ihre erste autologe SZT erst nach über 18 Monaten nach der Erstdiagnose erhielten, wiesen ein längeres medianes Gesamtüberleben von 21,46 Jahren (relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben: 84,63 %) im Vergleich zu denen auf, die

nach 18 Monaten oder weniger transplantiert wurden (medianes Gesamtüberleben: 7,36 Jahre, relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben: 52,71 %).

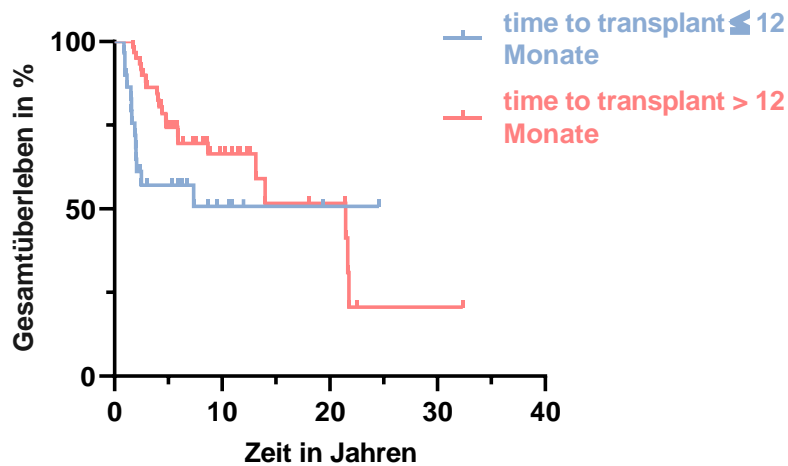


Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitspanne bis zur ersten autologen Stammzelltransplantation

4.2.11 Gesamtüberleben in Korrelation zu weiteren (zellulären) Therapien

53 Patienten (58,24 %) erhielten zwei Therapielinien, die Primärtherapie und die Salvage-Therapie, welche in der Regel die zeitnahe Hochdosistherapie gefolgt von der autologen Stammzelltransplantation, nach sich zog. 38 Patienten (41,76 %) erhielten nach der Salvage-Therapie noch mindestens eine weitere Therapie. Darunter fiel auch eine Chemotherapie aufgrund eines Zweittumors oder eine allogene Stammzelltransplantation. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen diesen beiden Gruppen ($p = 0,023$; Log-Rank-Test). Das relative 5-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten mit zwei Therapien betrug mit 76,47 % mehr als jenes der Patienten mit drei oder mehr Therapielinien (relative 5-Jahres-Gesamtüberleben: 58,85 %).

Zwischen den Patienten mit ausschließlich autologer Stammzelltransplantation (74 Patienten, 81,32 %) und den Patienten, die danach im Verlauf noch eine weitere zelluläre Therapie erhalten haben (17 Patienten, 18,68 %), konnte man einen signifikanten Unterschied im medianen Gesamtüberleben feststellen ($p = 0,0222$; Log-Rank-Test). Das mediane Gesamtüberleben der rein autolog transplantierten Patienten lag bei 21,65 Jahren (relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben: 71,58 %) und

das der Patienten mit weiterer zellulärer Therapie bei 5,86 Jahren (relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben: 56,62 %).

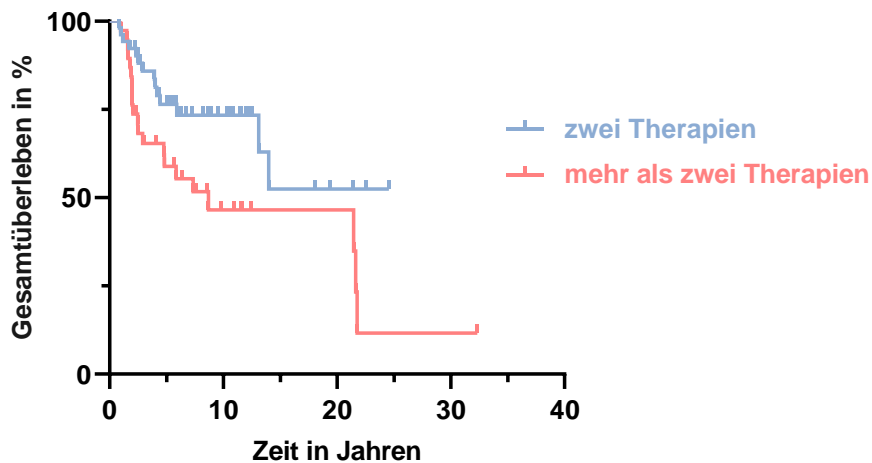


Abbildung 23: Gesamtüberleben in Korrelation zur Anzahl an Therapien

4.2.12 Gesamtüberleben in Abhängigkeit zum Ereignisfreien Überleben

Ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben ließ sich auch hinsichtlich des ersten ereignisfreien Überlebens (EFS1) feststellen ($p = 0,0027$; Log-Rank-Test). Mit EFS1 wurde die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Primärtherapie und dem ersten Ereignis/Event nach Ende der Primärtherapie, welches ein Therapieversagen darstellte, beschrieben. Dieses Ereignis war entweder das Datum, an dem der Progress bzw. das Rezidiv diagnostiziert wurde oder das Datum des Beginns der Salvage-Therapie. Von allen Patienten hatten 50 Patienten (54,95 %) ein EFS1 größer als 12 Monate und bei 41 Patienten (45,05 %) trat das erste Ereignis nach 12 oder weniger Monaten auf. Das mediane EFS1 lag bei 14 Monaten. Die statistische Analyse ergab ein relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben von 81,09 % bei den Patienten, die das erste Ereignis erst nach über 12 Monaten hatten. Bei der Gruppe mit $\text{EFS1} \leq 12$ Monaten lag das relative 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 52,96 %.

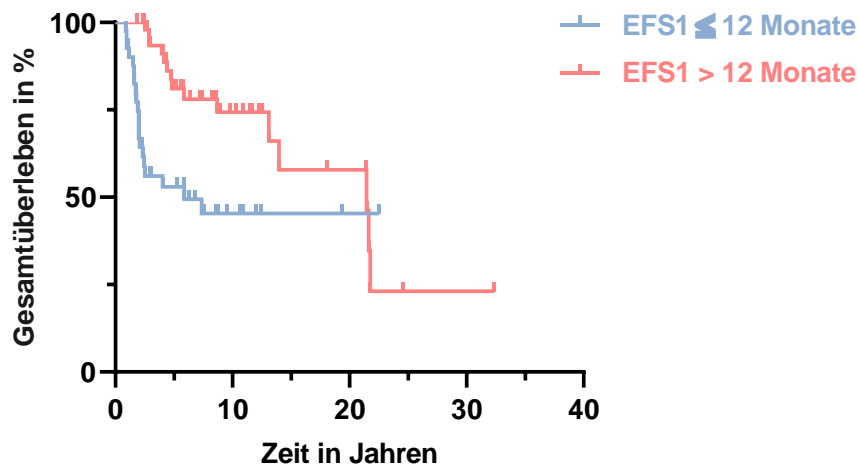


Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom primären ereignisfreien Überleben (EFS1)

Ein hochsignifikanter Unterschied ergab sich im Gesamtüberleben und dem sekundären ereignisfreien Überleben (EFS2) ($p = < 0,0001$; Log-Rank-Test). Mit EFS2 wurde die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Salvage-Therapie (Beginn der zweiten Chemotherapie) und dem nächsten Ereignis, welches ein Therapieversagen darstellte, beschrieben. Dieses Ereignis war entweder die Angabe eines Progress- bzw. Rezidivdatums, ein Therapiebeginn einer Drittlinienbehandlung (auch allogene SZT), die Diagnostik eines Zweittumors oder der Tod des Patienten. Vier Patienten (4,40 %) konnten nach der Salvage-Chemotherapie und der gefolgten autologen SZT keine komplette Remission erzielen und wurden daraufhin einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt, welche somit ebenfalls ein Ereignis des Therapieversagens darstellte. Patienten, die zum Stand der Auswertung (Oktober 2020) noch sicher lebten und kein zweites Ereignis nach der Salvage-Therapie erlitten oder danach unter „Lost to follow-up“ fielen, hatten somit kein Ereignis. 39 Patienten (42,86 %) hatten kein zweites Ereignis, 52 Patienten (57,14 %) hatten ein Ereignis des Therapieversagens. Von den 52 Patienten betrug das EFS2 bei 19 von ihnen (36,54 %) über 12 Monate. 33 Patienten (63,46 %) hatten das Ereignis nach 12 oder weniger Monaten. Das mediane EFS2 lag bei 17 Monaten. Die statistische Auswertung ergab ein längeres medianes Gesamtüberleben von 13,12 Jahren (relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben: 68,42 %) bei Patienten, deren sekundäres Ereignis erst nach über 12 Monaten nach Beginn der Salvage-Therapie lag. Bei Patienten deren EFS2 12 oder

weniger Monate betrug, lag das mediane Gesamtüberleben bei 2,47 Jahren (relatives 5-Jahres-Gesamtüberleben: 34,78 %).

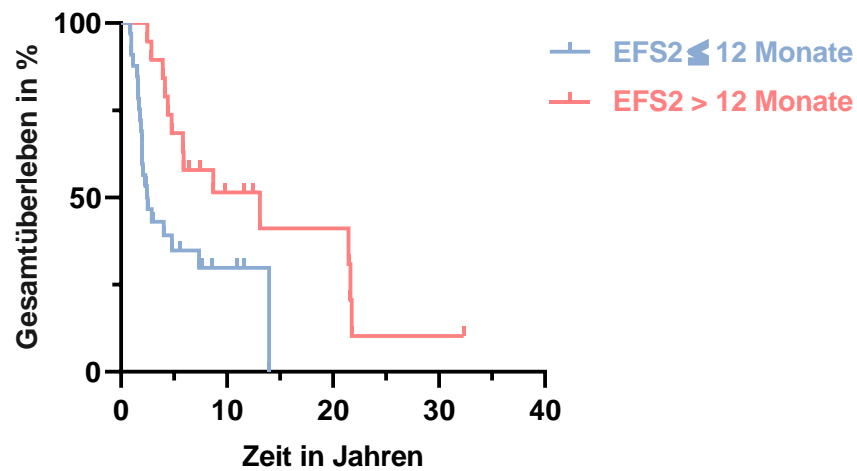


Abbildung 25: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom sekundären ereignisfreien Überleben (EFS2)

4.3 Ereignisfreies Überleben

Im Folgenden ist zunächst ein Auswerteschema dargestellt, um einen Überblick über die unterschiedlichen betrachteten Zeitspannen des ereignisfreien Überlebens zu gewinnen. Die Hochdosistherapie, welche eine autologe Stammzellentransplantation nach sich zog, erfolgte überwiegend nach der Salvage-Therapie. Da sie bei einem Patienten jedoch auch schon nach der Primärtherapie stattfand und bei manchen Patienten erst nach der Drittlinientherapie ist sie an mehreren Punkten als roter Balken (HDT) dargestellt.

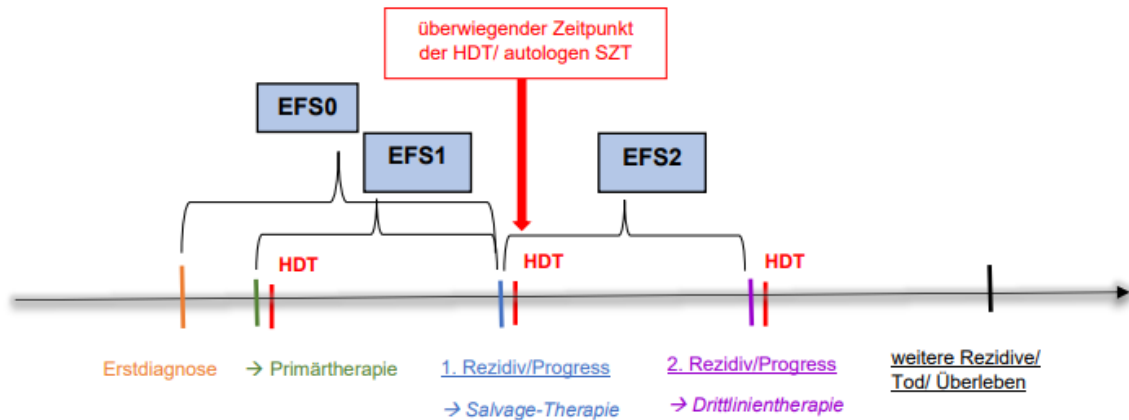


Abbildung 26: Auswertschema: Ereignisfreies Überleben

4.3.1 Ereignisfreies Überleben ab Erstdiagnose (EFS0)

Das mediane ereignisfreie Überleben des gesamten Patientenkollektivs seit der Erstdiagnose lag bei 1,17 Jahren bei einem relativen 5-Jahres-ereignisfreien Überleben von 8,79 %. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

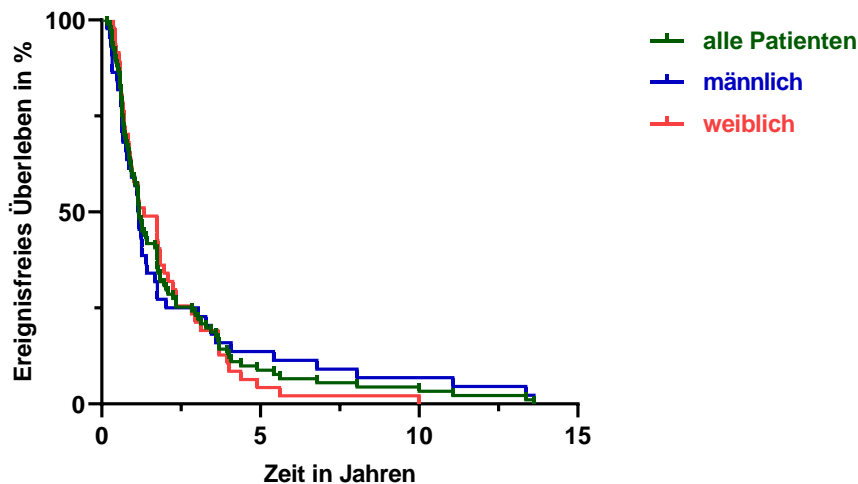


Abbildung 27: Ereignisfreies Überleben ab Erstdiagnose (EFS0)

4.3.2 Primäres ereignisfreies Überleben (EFS1)

Das primäre ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Primärtherapie und dem darauffolgenden Ereignis, welches ein Therapieversagen darstellte (Rezidiv/Progress/Beginn der Salvage-Therapie). Jeder

Patient erlitt ein Rezidiv bzw. einen Progress der Lymphom-Erkrankung. Das mediane EFS1 betrug 1,12 Jahre. Es zeichnete sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,9845$; Log-Rank-Test) zwischen Männern (medianes EFS1: 1,08 Jahre) und Frauen (medianes EFS1: 1,17 Jahre) ab.

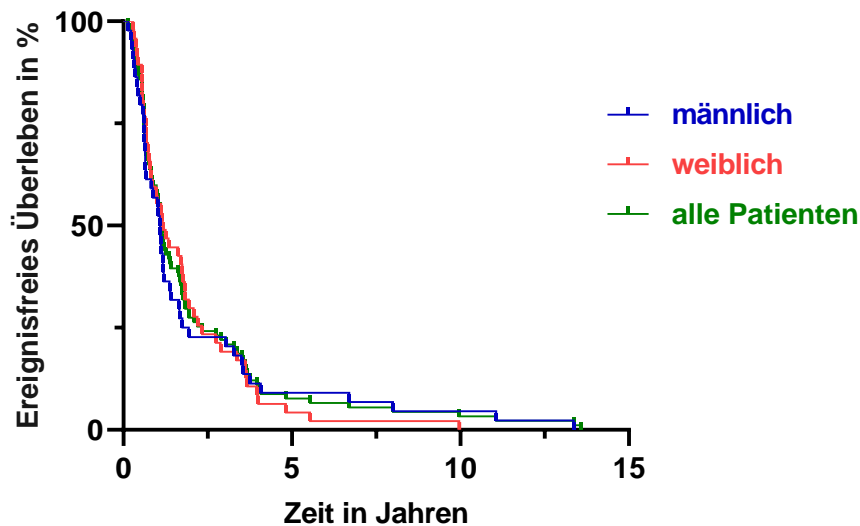


Abbildung 28: Primäres ereignisfreies Überleben (EFS1)

4.3.3 Sekundäres ereignisfreies Überleben (EFS2)

Das sekundäre ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Salvage-Therapie und dem nächsten Ereignis, welches ein Therapieversagen darstellte. Die Patienten (39 Patienten, 42,86 %), welche zum Zeitpunkt der Auswertung noch sicher lebten oder als „Lost to follow-up“ galten, hatten kein Ereignis. Es zeichnete sich ein signifikanter Unterschied im EFS2 zwischen dem weiblichen und männlichen Geschlecht ab ($p = 0,047$; Log-Rank-Test). Die Frauen hatten ein längeres medianes EFS2 von 2,80 Jahren im Vergleich zu den Männern mit einem medianen EFS2 von 1,25 Jahren.

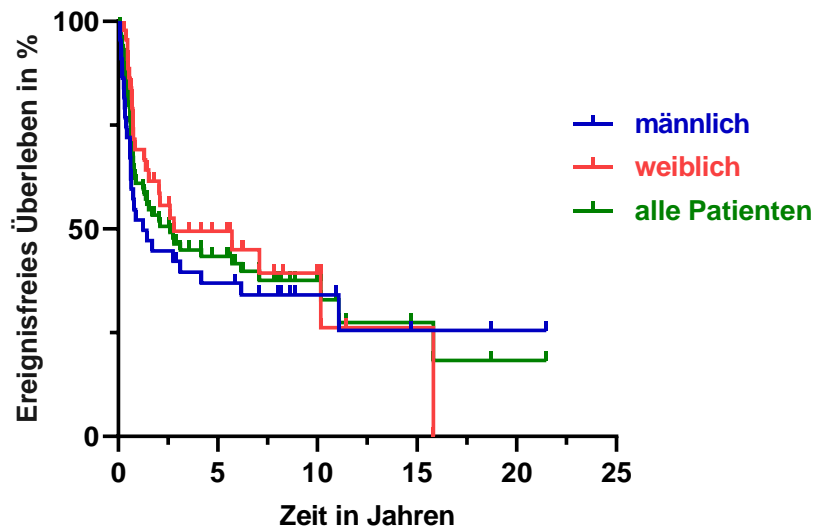


Abbildung 29: Sekundäres ereignisfreies Überleben (EFS2)

4.3.4 Primäres ereignisfreies Überleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Primärtherapie

Des Weiteren wurde überprüft, ob der Remissionsstatus nach der Primärtherapie (Ende der Chemotherapie) einen signifikanten Einfluss auf das darauffolgende ereignisfreie Überleben hatte. Es konnte kein signifikanter Unterschied im primären ereignisfreien Überleben (EFS1) bezüglich des Remissionsstatus einer kompletten oder einer partiellen Remission festgestellt werden ($p = 0,0791$; Log-Rank-Test). Die Patienten, welche sich nach der Primärtherapie in einer CR befanden, wiesen nur ein gering höheres medianes EFS1 von 1,39 Jahren (relatives-5-Jahres-EFS1: 6,67 %) im Vergleich zu den Patienten mit einer PR (medianes EFS1: 0,73 Jahre, relatives-5-Jahres-EFS1: 6,45 %) auf.

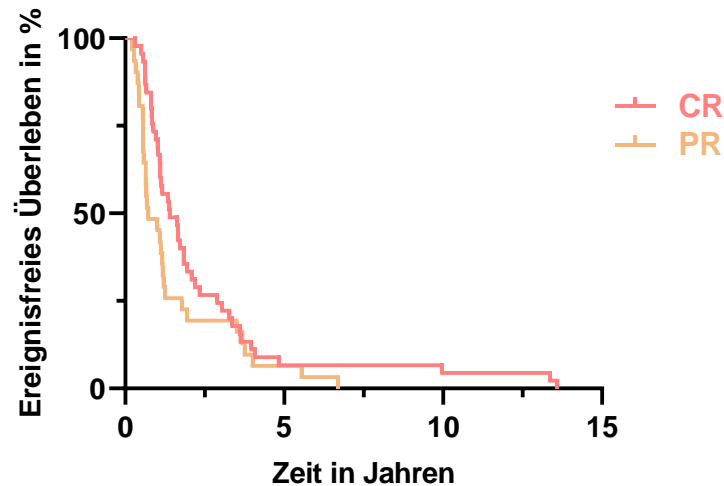


Abbildung 30: Primäres ereignisfreies Überleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Primärtherapie

4.3.5 Sekundäre ereignisfreie Überleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Salvage-Therapie

Ob der Remissionsstatus nach der Salvage-Therapie (Ende der zweiten Chemotherapie) einen signifikanten Unterschied bezüglich des ereignisfreien Überlebens nach der Zweitlinientherapie (EFS2) aufwies, wurde ebenfalls auf Signifikanz überprüft. Zwar lag das mediane EFS2 mit 5,70 Jahren und einem relativen 5-Jahres-EFS2 von 54,71 % bei den Patienten mit einer CR etwas höher, als das der Patienten mit einer PR nach Salvage-Therapie, welche ein medianes EFS2 von 1,53 Jahren und ein relatives 5-Jahres-EFS2 von 45,45 % erreichten, dennoch wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p = 0,602$; Log-Rank-Test).

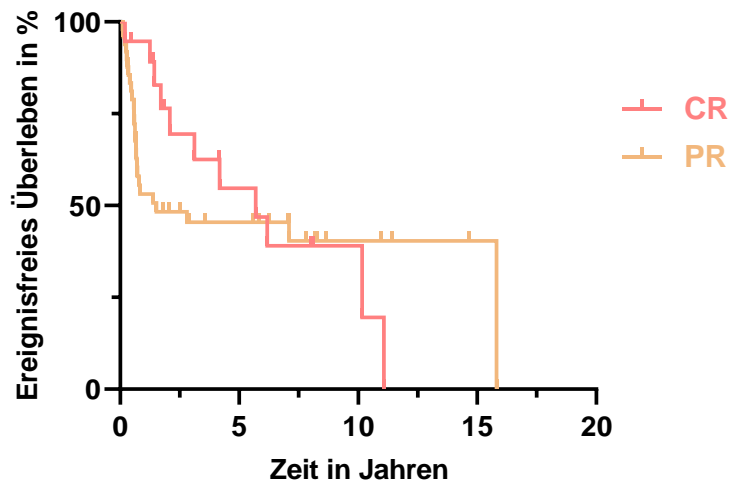


Abbildung 31: Sekundäres ereignisfreies Überleben in Korrelation zum Remissionsstatus nach Salvage-Therapie

4.3.6 Ereignisfreie Überleben seit der ersten HDT in Korrelation zur Anzahl an transplantierten Stammzellen

Verglichen wurde, ob die Anzahl an transplantierten Stammzellen Einfluss auf das Ereignisfreie Überleben nach der Stammzelltransplantation bzw. der Hochdosistherapie hatte. Man konnte keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,2077$; Log-Rank-Test) im ereignisfreien Überleben zwischen den Patienten mit $2-2,5 \times 10^6$ Zellen/kg KG und denen mit 2,6 oder mehr Zellen $\times 10^6$ /kg KG feststellen. Letztere hatten ein medianes EFS von 6,59 Jahren im Vergleich zu den Patienten mit weniger Stammzellen (medianes EFS: 1,72 Jahren).

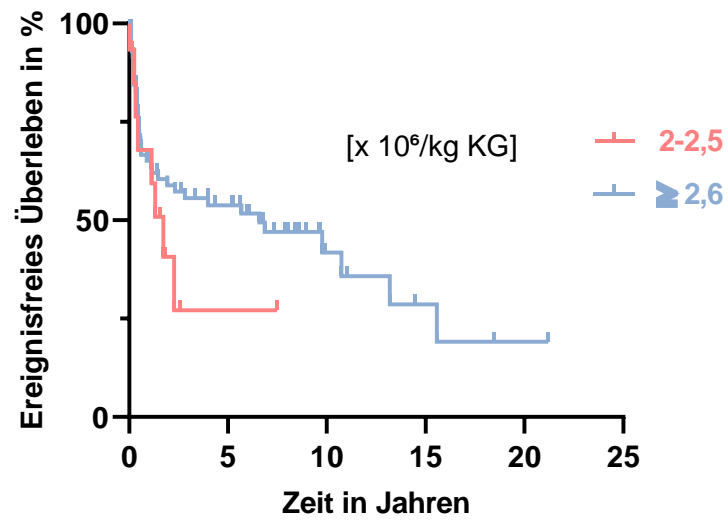


Abbildung 32: Ereignisfreies Überleben seit der 1. HDT in Korrelation zur Anzahl an transplantierten Stammzellen

5 Diskussion

5.1 Fehlerdiskussion

5.1.1 Übertragungsfehler

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die notwendigen Daten der Patienten aus dem Patientenverwaltungssystem SAP und/oder archivierten Papierakten entnommen und in eine Exceltabelle eingepflegt, dabei kann es zu Übertragungsfehlern gekommen sein. Anschließend wurden die Daten in Excel und GraphPad statistisch und graphisch ausgewertet, auch hier können Übertragungs- und somit Berechnungsfehlern aufgetreten sein.

5.1.2 Systematische Fehler (Bias)

Die Patientendaten wurden im Laufe der Behandlung von unterschiedlichen Ärzten und anderem medizinischen Personal erhoben und dokumentiert. Vereinzelt herrschte Diskrepanz zwischen dokumentierten Informationen in der Papierakte und den digital gespeicherten Befunden, sodass auch hier bereits von Übertragungsfehlern ausgegangen werden musste und man sich bei fehlender Möglichkeit der Überprüfbarkeit für eine Information entscheiden musste. Dies war beispielsweise bei Daten wie dem Ausgangsgewicht des Patienten oder der Anzahl seiner Therapiezyklen der Fall. Teilweise lagen auch Fremdbefunde aus anderen Kliniken mit anderen Referenzwerten bei Laborparametern vor, sodass eine Evaluation, von beispielsweise IPI oder ECOG, nicht prinzipiell auf der gleichen Grundlage basierte. Des Weiteren ist eine Einschätzung von Parametern wie ECOG und Karnofsky durch subjektives Empfinden verzerrt. Durch die uneinheitliche Erfassung und die retrospektive Erhebung kann es somit zu Informationsbias gekommen sein.

5.1.3 Teststärke

Die Teststärke dieser Arbeit muss aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs und der erheblichen Selektion des betrachteten Kollektivs als eher gering eingestuft werden. Aufgrund des Kriteriums der autologen Stammzelltransplantation zwischen 1999 und 2019 an der UMM wurde nur eine kleine Gruppe an Patienten mit DLBCL bzw. FL Grad IIIB betrachtet. Diejenigen Patienten, die es trotz der aggressiven Erkrankung bis zu diesem Therapiepunkt geschafft haben, konnten für die Auswertung berücksichtigt

werden. Ob jeder Risikofaktor dieser Kohorte in der Gesamtpopulation gültig ist, kann demnach nicht sichergestellt werden. Somit müssen statisch signifikante Ergebnisse und damit die Effektstärke dieser Arbeit mit dem Bewusstsein der niedrigen Teststärke differenziert betrachtet werden.

5.2 Ergebnisdiskussion

Ziel dieser Dissertation war es Charakteristika, Einflussfaktoren, Ergebnisse und Prognose von Patienten, welche zwischen 1999 und 2019 eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei rezidiviertem aggressivem Lymphom an der UMM erhielten, zu erheben und mit nationalen und internationalen Ergebnissen aus Medizin und Forschung zu vergleichen, sowie bestehende Unterschiede herauszuarbeiten. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf den unterschiedlichen Patienten- und Therapiecharakteristika und der damit verbundenen Prognose. Darüber hinaus war eine weiterführende molekulargenetische Charakterisierung vorgegeben.

Im Vergleich zur Gesamtpopulation bildet unser Kollektiv eine ähnliche Kohorte hinsichtlich Geschlechterverhältnis, Erkrankungsalter und Stadienverteilung ab und ist somit als repräsentativ einzuordnen. Daten des The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ergaben ein medianes Erkrankungsalter von etwa 65 Jahren, zeigten jedoch eine breite Altersverteilung mit betroffenen Patienten in allen Altersstufen. Männer waren etwas häufiger vom DLBCL betroffen als Frauen (circa 1,2:1) [26, 71]. Die Mainzer Kohorte hatte mit 51,92 Jahren ein etwas jüngeres medianes Alter bei Erstdiagnose, das Geschlechterverhältnis war annähernd ausgeglichen ($\text{♀} = 51,65 \%$, $\text{♂} = 48,35 \%$). Das jüngere mediane Alter der Mainzer Kohorte ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass lediglich Patienten ausgewertet wurden, welche eine Hochdosistherapie und ASZT erhielten. Voraussetzung dafür, ist ein guter Allgemeinzustand mit wenig Komorbiditäten, welcher in der Regel mit dem Alter korreliert. Verglichen mit anderen Serien findet sich eine gleiche Verteilung der Krankheitsstadien bei Erstdiagnose und im Rezidiv. Ein Review aus dem Jahr 2021 von Susanibar-Adaniya et al. zeigte, dass 60-70 % der Betroffenen primär ein fortgeschrittenes Stadium des DLBCL aufweisen [20], in der Mainzer Kohorte befanden sich 63,73 % in einem fortgeschrittenen Stadium (Stadium III+IV nach Lugano). Der extranodale Befall war mit initial 47,25 % und im Rezidiv bei 49,45 %

annähernd gleich. Der extranodale Befall der Mainzer Kohorte ist ebenfalls vergleichbar mit anderen Studien. In einer indischen Studie von Chandran et al. mit 177 Patienten, wiesen 52 % der Patienten mit DLBCL extranodale Herde auf [72]. Retrospektive Studiendaten von Khan et al. zeigen bei 69 von 118 Patienten (58,5 %) mit DLBCL, welche zwischen 2014 bis 2019 stationär in Pakistan behandelt wurden, Extranodalbefall. Auch hier befand sich die Mehrheit des Kollektivs in Stadium III und IV [73].

Internationale Daten zeigen, dass durch die Primärtherapie zwischen 50-60 % der Patienten geheilt werden können. In den meisten Fällen kommt es zu Krankheitsrückfällen binnen der ersten zwei Jahre nach Diagnose [74]. Das Mainzer Kollektiv wies ein ereignisfreies Überleben von 1,17 Jahren nach Primärdiagnose auf. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben der Mainzer Kohorte lag bei 68,81 %. Eine Anteilsdiskussion kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden, da im Rahmen dieser Arbeit keine Gesamtanalyse erfolgte, sondern durch die Präselektion eine post hoc Analyse vorliegt.

Im Rahmen der Primärtherapie erhielt die Mehrheit der Patienten eine Therapie mit CHOP (n = 71; 78,02 %) bzw. CHOEP (n = 18; 19,78 %). Initial wurden 78,02 % der Fälle (n = 71) mit dem Antikörper Rituximab behandelt. Eine komplette Remission nach Primärtherapie erreichten 45 Patienten (49,45 %), eine partielle Remission 31 Patienten (34,07 %). Dies entspricht einer Gesamtansprechrates von 83,52 %. Betrachtet man die Patienten (n = 76), welche die Therapie wie geplant beenden konnten (6 Zyklen), befanden sich nach Therapieabschluss 43 Patienten (56,58 %) in einer CR und 24 Patienten (31,58 %) in einer PR. Daraus resultiert ein Gesamtansprechen von 88,16 % der Fälle. Eine koreanische Studie mit 51 Patienten im Alter von ≤ 65 Jahre mit Diagnose DLBCL, primärer Therapie mit R-CHOP und anschließender HDT und ASTZ, sowie überwiegendem Stadium III/IV zeigte eine komplette Ansprechrates von 72,5 % und eine partielle Remission bei 27,5 % der Fälle. Das geringere mediane Alter von 47 Jahren des Patientenkollektivs im Vergleich zu unserer Kohorte kann ursächlich für eine höhere komplette Ansprechrates sein [75].

Ob eine antikörperbasierte Therapie mit Rituximab einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben bzw. ereignisfreie Überleben hat, wurde bereits in der Vergangenheit diskutiert und ist weiterhin Gegenstand vieler Studien. Eine polnische

retrospektive Analyse von Jurczak et al. untersuchte den Einfluss von Rituximab in der Primärtherapie bei 371 Patienten mit HGDBL, unterteilt in eine jüngere (≤ 60 Jahre) und ältere Altersgruppe (> 60 Jahre). Bezogen auf das Gesamtansprechen, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben war in beiden Altersgruppen eine Überlegenheit durch die Hinzunahme von Rituximab festzustellen, vor allem in der älteren Altersgruppe zeigte sich ein signifikant längeres 5-Jahres-OS und -PFS mit Rituximab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (82 % vs. 52 % und 67 % vs. 45 %) [76]. 78,02 % der Patienten der Mainzer Kohorte erhielten in der Primärtherapie Rituximab. Die Tatsache, dass die Patienten ohne initiale Rituximabtherapie ein längeres medianes Gesamtüberleben aufweisen, hängt mit der Selektion zusammen, da sich die Tumorbiologie zwischen Rituximab-naiven Patienten und denen mit primärer Rituximabtherapie unterscheidet und somit nicht vergleichbar ist.

In der prospektiven Phase-3 Studie HOVON wurde ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben durch die Hinzunahme von Rituximab in der Salvage-Therapie mit DHAP vor ASZT festgestellt. 75 % der Patienten zeigten ein Therapieansprechen (CR/PR) nach zwei Therapiezyklen, gegenüber denen ohne Rituximab (54 %) [77]. Diese Daten entsprechen den ausgewerteten Daten der Patienten aus Mainz, hier verzeichnete kein Patient ein Therapieansprechen ohne Rituximabtherapie im Rezidiv, das Therapieansprechen (CR/PR) mit Rituximab lag bei 78,82 %. Eine signifikante Aussage zum Nutzen im Rezidiv gestaltetet sich dennoch schwierig, da es sich bei der HOVON-Studie weitgehend um Rituximab-naive Patienten handelte im Gegensatz zum Mainzer Kollektiv.

Die überwiegende Anzahl der Patienten erhielt eine Salvage-Therapie mit DHAP (53,85 %) oder Dexamethason-BEAM (30,77 %). Auch in der Salvage-Therapie erhielt mit 85 Patienten (93,41 %) die Mehrheit der Patienten den Antikörper Rituximab. In der Situation des ersten Rezidivs konnten 19 Patienten (20,88 %) eine komplette und 49 Patienten (53,85 %) eine partielle Remission erzielen, das Gesamtansprechen lag demnach bei 74,73 %. Die Wahl des Salvage-Therapieschemas ist von verschiedenen Faktoren, wie Komorbiditäten des Patienten und Nebenwirkungsprofil der Chemotherapeutika, abhängig, zudem spiegeln sich hierbei im langen Analysezeitraum historische Therapietrends wider. Eine randomisierte Phase III Studie (CORAL Studie), welche 365 Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit

DLBCL im ersten Rezidiv untersuchte, konnte eine ähnliche Gesamtansprechrates hinsichtlich der Salvage-Regime mit R-DHAP (64 %) und R-ICE (63 %) feststellen [78]. Ein Review aus dem Jahr 2018 von Gisselbrecht et al. im *British Journal of Haematology* analysierte Überlebens- und Ansprechrates von Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL mit verschiedenen Salvage-Therapieschemata (u.a. R-ICE und R-DHAP). Es zeigte sich keine klare Überlegenheit eines Schemas hinsichtlich des OS oder EFS [79]. Crump et al. verglich in einer randomisierten Studie LY.12 das Schema DHAP mit GDP. Auch hier zeigte sich keine Überlegenheit im Hinblick auf das EFS, OS oder die Anzahl an gewonnenen Stammzellen, die Therapie mit GDP wurde von den Patienten jedoch mit einer besseren Lebensqualität bewertet und es kam zu weniger Krankenhausaufenthalten während der Behandlung [80]. Eine Studie von Flohr et al. untersuchte die Wirksamkeit einer Salvage-Therapie mit zwei Zyklen R-DexaBeam und anschließender autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem malignem Lymphom. Die Studie analysierte das Outcome von 27 Patienten (hierunter jedoch auch Patienten mit anderen Lymphomentitäten), 26 Patienten zeigten eine gute Therapieverträglichkeit und konnten eine suffiziente Anzahl an CD34-positiven Stammzellen generieren. [81]. Viele kleinere Studien haben multiple Salvage-Therapieschemata, wie ICE, DHAP, Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin (ASHAP), sowie Dexamethason und Oxaliplatin (DHOAX) in Kombination mit Rituximab untersucht, die Gesamtansprechrates lagen in den unterschiedlichen Untersuchungen zwischen 56 % und 100 %. Die internationalen Ergebnisse decken sich somit mit den Resultaten der Mainzer Kohorte. Prinzipiell ist festzuhalten, dass das Therapieansprechen auch von weiteren Faktoren abgesehen vom Therapieregime abhängig ist, hierzu zählt beispielsweise das Alter, das progressionsfreie Intervall, der IPI im Rezidiv, und ob Rituximab in der Primärtherapie gegeben wurde [82].

Die Hochdosistherapie, gefolgt von der autologen Stammzelltransplantation, ist der Therapiestandard des refraktären/spät-rezidierten DLBCL bzw. FL Grad IIIB für therapiefähige Patienten mit wenig Komorbiditäten. BEAM oder R-BEAM sind die am häufigsten eingesetzten Hochdosistherapieschemata [83], 81,32 % der untersuchten Patienten in unserer Kohorte erhielten BEAM vor ASZT. Die Hinzunahme von Rituximab, im Gegensatz zur isolierten Hochdosistherapie mit BEAM, konnte keinen signifikanten Überlebensvorteil erzielen [59]. Das relative 5-Jahres-Gesamtüberleben

des analysierten Kollektivs seit der (ersten) Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation lag bei 61,94 %, das 5-Jahres-EFS nach der ersten ASZT lag bei 50,18 %, im Durchschnitt lag die Zeit bis zum Therapieversagen nach ASZT bei 3,79 Jahren. Ähnliche Ergebnisse zeigen eine umfassende Analyse von Mounier et al., welche Daten aus dem europäischen Blut- und Knochenmarktransplantationsregister als Grundlage nutzte, hier lag das 5-Jahres-OS der 470 Patienten bei 63 % und das krankheitsfreie Überleben bei 48 %. Die Daten der CORAL Studie liegen mit einem 3-Jahres-OS von 68 % in einem ähnlichen Bereich [84]. Die Daten der PARMA Gruppe, welche das Outcome von Patienten mit HDT und ASZT nach Salvage-Therapie und alleiniger Salvage-Therapie (bis zu 6 Zyklen DHAP) verglich, konnte ein erheblich höheres EFS (46 % vs. 12 %) und 5-Jahres-OS (53 % vs. 32 %) für die autolog transplantierten Patienten erheben [85], wobei diese Daten aufgrund der sehr unterschiedlichen Rahmendbedingungen nicht mehr für einen validen Vergleich verwendet werden können. In einer Studie von Nagle et al. zeigte sich für refraktäre/rezidierte DLBCL-Patienten nach ASZT ein medianes Überleben von 9,9 Monaten. Hier wurden die Patienten im Vorfeld weitgehend mit R-ICE als Salvage-Regime therapiert und circa ein Drittel der Patienten war über 60 Jahre alt, sodass diese Faktoren das längere Gesamtüberleben der Mainzer Patienten beeinflusst haben können [86]. Zusammenfassend kann man sagen, dass das relative 5-Jahres-Gesamtüberleben der Mainzer Patienten seit der (ersten) Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation mit 61,94 % im erwarteten Rahmen liegt, verglichen mit anderen nationalen und internationalen Studien.

In der statistischen Auswertung der Daten stellte sich die Anzahl an transplantierten Stammzellen als signifikante Einflussgröße auf das Gesamtüberleben dar. Die Patienten mit $2-2,5 \text{ Zellen} \times 10^6/\text{kg KG}$ transplantierten Stammzellen hatten ein signifikant kürzeres 5-Jahres-OS (42,61 %) im Vergleich zu Patienten mit $\leq 2,6 \times 10^6/\text{kg KG}$ Stammzellen (5-Jahres-OS: 72,02 %). Diesen Zusammenhang konnte auch eine koreanische retrospektive Analyse von Yoon et al. feststellen, welche Daten von Patienten mit NHL und ASZT zwischen 1999 und 2008 bewertete. Die infundierte Anzahl an Stammzellen erwies sich als unabhängiger Prognosefaktor, sowohl für Patienten mit HL und NHL, die eine ASZT erhielten. Eine höhere Dosis an transplantierten Stammzellen geht mit einem längeren Überleben, einer reduzierten transplantationsbedingten Mortalität und geringeren Rezidivrate einher. Die Studie

zeigte ein signifikant längeres OS und EFS für Patienten mit DLBCL und ASZT, welche $\geq 6,1 \times 10^6$ CD34+ Stammzellen/kg KG im Vergleich zu Patienten mit weniger als $6,1 \times 10^6$ CD34+ Stammzellen/kg KG. Die höhere Anzahl an transplantierten Stammzellen war zudem mit einer schnelleren Normalisierung der absoluten Lymphozytenzahl (Natürliche Killerzellen) im Blut der Patienten vergesellschaftet. Man geht davon aus, dass eine frühere Lymphozytenregeneration einen positiven immunologischen Einfluss hat und somit eine residuelle Lymphomaktivität durch das Immunsystem besser bekämpft werden kann [87]. Des Weiteren könnte eine schlechtere Mobilisierbarkeit an Stammzellen mit dem Allgemeinzustand des Patienten korrelieren, sodass fittere und jüngere Patienten mehr Stammzellen mobilisieren können und zudem möglicherweise mit weniger unerwünschten Nebenwirkungen auf G-CSF reagieren und diese besser kompensieren können. Diese Erkenntnisse könnten Gegenstand weiterer retrospektiver Studien werden, allerdings sind zukünftige Untersuchungen angesichts der sich wandelnden Therapielandschaft eher unwahrscheinlich.

Neben den klinischen Parametern haben in der jüngeren Vergangenheit insbesondere Betrachtungen zur genetischen Subklassifikation an Bedeutung gewonnen. In einer Studie von Lenz et al. wurde Genexpressionsprofiling verwendet um drei molekulare Subtypen des DLBCL (GCB, ABC, PMBL) zu identifizieren, welche signifikante Unterschiede im Therapieansprechen und Überleben aufwiesen [88]. Analysen von Lenz et al. sowie Chapuy et al. zeigen, dass komplexe chromosomale Aberrationen der entarteten Ursprungszelle zu unterschiedlichen Signalkaskaden führen [88, 89]. Der ABC-Subtyp schien beispielsweise häufiger mit einer BCL2-Amplifikation und einer verstärkten Nuklear Factor kappa B-Signalübertragung verbunden zu sein, wohingegen der GCB-Subtyp häufiger mit BCL2-Translokationen oder der Aktivierung des mTOR-Signalweges einhergeht. In der Studie von Lenz et al. ist der ABC-Subtyp mit einer schlechteren Prognose verbunden. Das 3-Jahres PFS lag bei 40 %, verglichen mit dem GCB-Subtyp (74 %) [88]. Das schlechtere Outcome für Patienten mit ABC-Subtyp konnten auch weitere Studien bestätigen [90, 91]. Diese Erkenntnisse waren Anhalt für weitere klinische Studien, in denen Therapieregime anhand des genetischen Subtyps, insbesondere der COO evaluiert wurden, beispielsweise Studien mit dem Proteaseinhibitor Bortezomib oder dem Immunmodulator Lenalidomid. In einer Studie von Ruan et al. konnte Bortezomib in Kombination mit R-

CHOP bei Patienten mit aggressivem NHL für beide Subtypen gute Ansprechraten erzielen (ORR 88 %) und somit zeigen, dass eine Hinzunahme von Bortezomib die schlechte Prognose von Patienten mit ABC-Subtyp günstig beeinflussen kann [92]. Während sich die Erhebung des genetischen Risikoprofils in der Primärdiagnostik weitgehend etabliert hat, findet sie im Rezidiv noch nicht ubiquitäre Anwendung. Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Gewebeproben initial und im Rezidiv erneut histologisch aufgearbeitet werden, um das genetische Risikoprofil der Patienten genauer evaluieren zu können und Therapieentscheidungen, sowie -ansprechen auf dieser Basis differenzierter betrachten zu können. Aufgrund der Corona-Pandemie haben sich diese technisch sehr aufwändigen Analysen verzögert, sodass diese noch andauern und jenseits des Horizonts dieser Arbeit sind.

Während die Behandlung anhand genetischer Subtypen differenzierte Behandlungsstrategien rational machen würde, haben agnostische Methoden aktuell die Therapie stark beeinflusst, hierzu zählen beispielsweise die CAR-T-Zell-Therapie und der Einsatz bispezifischer Antikörper.

Fünf Patienten (5,49 %) der Mainzer Population erhielten eine CAR-T-Zell-Therapie bei chemorefraktärer Erkrankung und mindestens drei Systemtherapien im Vorfeld und autologer Stammzelltransplantation. Vier der Patienten befanden sich auch nach CAR-T-Zell-Therapie im Progress, zwei Patienten sind zum Zeitpunkt der Auswertung bereits sicher verstorben, ein Patient befand sich in stabiler Krankheitskontrolle. Wie eine retrospektive Studie zeigte, haben chemorefraktäre Patienten in der fortgeschrittenen Situation ein medianes Gesamtüberleben von ca. 6 Monaten und ein 1-Jahres-Gesamtüberleben von ca. 28 %. Die Ergebnisse der CAR-T-Zell-Therapie Zulassungsstudien zeigten Gesamtansprechraten zwischen 52 % bis 74 %, mit 1-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 48 % bis 59 %. Vergleicht man diese Daten mit den Überlebensraten für dieses Patientenkollektiv, welche mit den herkömmlichen Therapieschemata erzielt werden konnten, kann man einen potenziellen Überlebensvorteil durch die CAR-T-Zell-Therapie feststellen. Es ist anzumerken, dass mit reiferen Daten zur Wirksamkeit in den nächsten Jahren zu rechnen ist, in denen Ansprechraten retrospektiv über einen längeren Zeitraum beurteilt und mit Kontrollgruppen verglichen werden, sowie die Methoden, wie bildgebende Verfahren, welche zur Erhebung des Remissionsstatus verwendet werden, zu einem einheitlichen

Zeitpunkt eingesetzt werden. Des Weiteren fehlt es an validen Daten zu therapieassoziierten Mortalität, Nebenwirkungen und progressionsfreiem Überleben [63, 93].

Um die ausgewerteten Ergebnisse der Patienten in dieser Arbeit, welche im Anschluss an die ASZT noch eine weitere zelluläre Therapie erhalten haben, valide mit internationalen Studienergebnissen zu vergleichen, ist der Stichprobenumfang (17 Patienten) zu gering. Des Weiteren fehlt es an ausreichend Studien zu Patienten, die eine ASZT und CAR-T-Zell-Therapie erhielten, verglichen mit Patienten, die nach einer Salvage-Therapie nur eine CAR-T-Zell-Therapie erhielten. Zudem erschweren die verschiedenen T-Zellprodukte und die Tatsache, dass eine HDT nur bei Patienten mit einer CR oder PR nach Salvage-Therapie angewendet wird und die CAR-T-Zell-Therapie auch therapieresistenten Patienten zur Verfügung steht, direkte Vergleiche. Bedingt ist dies auch durch die historische Auswahl der Patienten zu einem Zeitpunkt, zu dem die CAR-T-Zell-Therapie noch nicht in der Regelversorgung verfügbar war. Zusammenfassend konnte man feststellen, dass nur vier von 12 Patienten nach allogener SZT zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben waren und dass keiner der fünf Patienten, welche eine CAR-T-Zell-Therapie erhielt, ein dauerhaftes Therapieansprechen zeigte. Zwei Patienten hatten einen Krankheitsprogress, ein Patient erlitt nach initialer CR ein Rezidiv und ein Patient verblieb in stabiler Krankheitssituation. Das mediane OS der Mainzer Patienten mit lediglich ASZT nach Salvage-Therapie war wie zu erwarten länger (5-Jahres-OS: 71,58 %), verglichen mit den Patienten, welche nach ASZT noch eine CAR-T-Zell-Therapie aufgrund Therapieversagen erhielten (5-Jahres OS: 56,62 %). Eine veröffentlichte Metaanalyse vom Januar 2023 von Tian et al. stellte eine bessere Gesamtansprechrate für refraktäre/rezidierte DLBCL-Patienten mit CAR-T-Zell-Therapie fest, ein höheres Gesamt- und progressionsfreie Überleben wiesen jedoch diejenigen nach einer ASZT auf (2-Jahres-OS: 68 % vs. 54 %, 2-Jahres-PFS: 54 % vs. 42 %). Die Ergebnisse der Metaanalyse müssen jedoch auf der Basis betrachtet werden, dass die CAR-T-Zell-Therapie die Alternative und nicht die Folge eines Therapieversagens der ASZT darstellte [94]. Durch die kürzlich neu dazugewonnene Option der Anwendung der CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten mit refraktärer DLBCL-Erkrankung bzw. bei Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Primärtherapie stellt sich somit die Frage, welchen Stellenwert die HDT und ASZT zukünftig noch haben wird. Es gilt langfristig zu

evaluieren, ob für Patienten mit DLBCL-Spätrezidiv der Therapiestandard Salvage-Therapie und folgender HDT mit ASZT, eine Salvage-Therapie mit anschließender CAR-T-Zell-Therapie oder die isolierte CAR-T-Zell-Therapie mit einer besseren Prognose verbunden sind.

Bei einer aktuellen Nachbeobachtungszeit von 6 bis 25 Monaten konnte keine der CAR-T-Zell-Zulassungsstudien von 2022 einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard (Salvage-Therapie und anschließende HDT mit ASZT) verzeichnen. Die ZUMA-7 (Axi-Cel) und TRANSFORM (Liso-Cel) Studie konnten einen signifikanten Unterschied im EFS verglichen zum Therapiestandard erzielen. In der ZUMA-7 Studie lag das mediane EFS der Patienten mit CAR-T-Zell-Therapie bei 8,3 Monaten bei einer Rate der kompletten Remission von 65 %, verglichen mit den Patienten, welche den bisherigen Therapiestandard erhielten (2,0 Monate, CR-Rate 32 %) [95]. Eine retrospektive Studie von Shadman et al. aus dem Jahr 2022 verglich das Überleben von Patienten mit rezidiviertem DLBCL, welche nach Salvage-Therapie eine partielle Remission aufwiesen und entweder eine ASZT oder eine CAR-T-Zell-Therapie (Axi-Cel) erhielten. Der Therapiestandard der ASZT zeigte sich Überlegen hinsichtlich PFS und OS. Die Patienten mit ASZT hatten ein 2-Jahres-PFS von 52 % vs. 42 % und ein OS von 69 % vs. 47 % [96]. Die amerikanische Phase II Studie PILOT lieferte Daten für Patienten, welche aufgrund von Alter und Komorbiditäten nicht für eine HDT und ASZT in Frage kamen und eine Therapie mit Liso-Cel erhielten. Für dieses vulnerable Patientenkontinuum mit limitierten Therapieoptionen konnte die CAR-T-Zell-Therapie gute Ansprechraten verzeichnen. Bei einem medianen Alter von 74 Jahren konnten hier 80 % der Patienten ein Therapieansprechen verzeichnen, es traten keine behandlungsbedingten Todesfälle auf [65].

Die CAR-T-Zell-Therapie hat sich bisher zwar als effektive Therapie des früh rezidivierten/refraktären malignen aggressiven Lymphoms bewährt, ist aber beispielsweise in Deutschland aufgrund enger Strukturvorgaben nur in wenigen Zentren durchführbar. Demgegenüber bietet die Entwicklung bispezifischer Antikörper für das rezidivierte/refraktäre DLBCL eine breitere Einsatzmöglichkeit. Zwischenzeitlich liegen zu unterschiedlichen Antikörper-Konstrukten erste Daten vor. Eine Studie von Dickinson et al. hat die Wirksamkeit des bispezifischen Antikörpers

Glofitamab an 110 Patienten (medianes Alter 66 Jahre), darunter 71 % mit DLBCL und mit im Median bis zu drei Vortherapien (u.a. CAR-T-Zell-Therapie) untersucht. Die Patienten erhielten vor der Gabe von Glofitamab, welches simultan das CD20-Antigen auf B-Zellen und das CD3-Antigen auf T-Zellen bindet, eine Vortherapie mit dem CD20-Antikörper Obinutuzumab. 39 % konnten eine komplette Remission erreichen, welche bei 78 % auch noch nach einem Jahr vorlag [97]. Eine publizierte Studie aus dem Jahr 2022 von Rentsch et al. zeigte eine gute Verträglichkeit von Glofitamab für Patienten mit Rezidiv nach CAR-T-Zell-Therapie und einer Gesamtansprechrates (ORR) von 67 % [98]. Ein weiterer bispezifischer Antikörper, welcher nicht nur das Schicksal der Patienten bei Therapieversagen, sondern auch die Primärtherapie positiv beeinflussen kann, ist der CD20xCD3-Antikörper Epcoritamab. Die Wirksamkeit wurde global in verschiedenen Studien untersucht. Seine erste Zulassung erhielt der Antikörper im Mai 2023 in den USA für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL, inklusive HGBCL nach mindestens zwei erfolgten Linien Systemtherapie. Bei dieser Kohorte konnte eine Gesamtansprechrates von bis zu 63,1 % erreicht werden, die Patienten gaben zudem eine erhebliche therapiebedingte Verbesserung ihrer Lebensqualität an. Auch bei Hochrisikopatienten vor HDT und ASZT konnte Epcoritamab in Kombination mit R-DHAP und in der Fortsetzung als anschließende Monotherapie gute Ansprechrates erzielen (ORR 64 %). Als Primärtherapie beim HGBCL in Kombination mit R-CHOP konnte eine komplette Ansprechrates von bis zu 80,4 % erzielt werden, welche sich auch bei Patienten mit double-hit/triple-hit Konstellation und höherem IPI stabil in diesem Prozentbereich bewegte [99]. All diese Studien zeigen den enormen Fortschritt in Forschung und Medizin der letzten Jahre, sowohl die Primärtherapie wie auch die Therapie im Rezidiv des aggressiven malignen Lymphoms zu optimieren.

Die CAR-T-Zell-Zulassungsstudien und einige weitere Analysen zur CAR-T-Zell-Therapie haben bis dato gute Ansprechrates für Patienten mit chemorefraktärer und früh rezidivierter DLBCL-Erkrankung gezeigt, jedoch fehlt es an retrospektiven Langzeitanalysen und ausreichenden Vergleichsstudien. Multiple Analysen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation der Therapiestandard für fitte Patienten mit spät-rezidiviertem aggressivem Lymphom bleiben wird.

Unsere Ergebnisse unterstreichen den Nutzen des etablierten Therapiestandards, die Mainzer Kohorte lieferte gute Ansprech- und Überlebensraten. Mit der HDT und ASZT kann ein ereignisfreies Überleben vier Jahre nach Transplantation in bis zu 40-50 % erreicht werden. Einen signifikanten Einfluss auf die Prognose nach Transplantation hat vor allem der Remissionsstatus vor der ASZT [100]. Das relative 5-Jahres-Gesamtüberleben des Mainzer Kollektivs seit der (ersten) Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation lag bei 61,94 %, das 5-Jahres-EFS nach der ersten ASZT lag bei 50,18 % und steht damit im Einklang zu internationalen Daten [84, 85]. Als signifikante Einflussgrößen auf das Gesamtüberleben erwies sich die Anzahl an transplantierten Stammzellen, sowie die Zeitspanne des ereignisfreien Überleben nach Primär- und Salvagetherapie.

Aufgrund der vielfältigen nationalen und internationalen Studien der letzten Jahre zur HDT und ASZT wurde dieser Therapiestandard umfänglich hinsichtlich Indikation, Toxizität, Ablauf und Outcome evaluiert. In der sich stark wandelnden Therapielandschaft ist am ehesten nicht mit weiteren Ergebnissen zur etablierten HDT und ASZT zu rechnen, jedoch könnten die Daten unserer Arbeit als Benchmark verwendet werden, um neuartige Therapien wie die CAR-T-Zell-Therapie oder den Einsatz bispezifischer Antikörper für Patienten mit rezidiviertem aggressivem Lymphom als Therapiealternative zu verschiedenen Rezidivzeitpunkten valide zu bewerten.

6 Zusammenfassung

Das DLBCL stellt weltweit die häufigste lymphatische Neoplasie dar. Während durch die Primärtherapie annähernd 70 % der Betroffenen geheilt werden können, kommt es in 30-40 % der Fälle zu einem Rezidiv oder einem fehlendem Therapieansprechen. Diese Patienten befinden sich in einer Hochrisikosituation, für die multiple Therapieansätze in den letzten Jahren evaluiert wurden [101].

Diese Arbeit untersuchte die Langzeitergebnisse von Patienten mit rezidiviertem aggressivem malignem Lymphom, welche zwischen 1999 und 2019 einen autologen Stammzellsupport an der Uniklinik Mainz erhielten. Unter Berücksichtigung des kleinen Stichprobenumfangs und der damit verbundenen geringen Teststärke stehen die ausgewerteten Patienten- und Therapiecharakteristika im Einklang mit nationalen und internationalen Studienergebnissen aus Medizin und Forschung [20, 26, 71, 72]. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben des Mainzer Kollektivs lag bei 68,81 %, das 5-Jahres ereignisfreie Überleben nach Primärdiagnose lag bei 1,17 Jahren (5-Jahres-EFS: 8,79 %), eine Gesamtanteilsdiskussion ist aufgrund der Präselektion in dieser Arbeit kaum möglich.

Die ausgewerteten Ansprechraten auf die Primär- und Rezidivtherapie lagen im erwarteten Bereich. Eine komplette Remission verzeichneten nach vollständigen 6 Zyklen Systemtherapie 56,58 %, die Gesamtansprechraten (CR+PR) lag bei 88,16 %. Im Rezidiv konnten 20,88 % der Patienten eine komplette Remission erzielen, das Gesamtansprechen (CR+PR) lag bei 74,73 %.

Während auch beim Mainzer Kollektiv durch die Primärtherapie zufriedenstellende Remissionsraten erzielt werden konnten, stellt das Rezidiv eine Hochrisikosituation dar. Für fitte Patienten kann bei gutem Therapieansprechen nach Salvage-Therapie auf das seit Jahren etablierte Standardelement der HDT und ASZT zurückgegriffen werden. Das 5-Jahres-OS belief sich danach auf 61,94 % mit einem 5-Jahres-EFS von 50,18 %. Die Ergebnisse waren vergleichbar mit internationalen und nationalen Studiendaten [78, 82, 84]. In unserer Analyse erwies sich, ebenfalls wie erwartet, eine höhere Anzahl an transplantierten Stammzellen als positive Einflussgröße auf ein längeres Gesamtüberleben [87].

Für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem DLBCL/FL Grad IIIB haben zelluläre Therapien und die Innovation von bispezifischen Antikörpern die Therapieoptionen erweitert. Seit 2017 hat sich die CAR-T-Zell-Therapie in spezialisierten Kliniken als Drittlinientherapie oder bei Patienten mit Frührezidiv, sowie refraktärer Erkrankung mit guten Gesamtansprechraten etabliert [62-64]. Hier ist mit weiteren Studienergebnissen zum progressionsfreien Überleben und therapieassoziierter Mortalität in den nächsten Jahren zu rechnen. Des Weiteren befinden sich immer mehr bispezifische Antikörper in der laborchemischen und klinischen Evaluation. Die CD20xCD3-Antikörper Glofitamab und Epcoritamab erhielten jeweils im Juli und September 2023 die europäische Zulassung und konnten gute Ansprechraten beim rezidiviertem/refraktärem aggressivem malignem Lymphom erzielen [97-99]. Ebenso wie Polatuzumab Vedotin sind einige bispezifische Antikörper in der Erprobung auch die Primärtherapie bereichern zu können.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport das Standardtherapieelement für fitte Patienten mit Spätrezidiv (> 12 Monate) des aggressivem malignem Lymphom darstellt. Bei für die HDT und ASZT ungeeigneten Patienten kommen im Spätrezidiv intensivierete Chemotherapie-Regime, sowie bispezifische Antikörper zum Einsatz. Für Patienten mit Frührezidiv oder refraktärer Erkrankung hat sich die CAR-T-Zell-Therapie in den letzten Jahren als Standard etabliert. Die PILOT-Studie hat gezeigt, dass auch ältere, nicht-hochdosisfähige Patienten von der CAR-T-Zell-Therapie profitieren können. Ab dem zweiten Rezidiv finden die bispezifischen Antikörper Epcoritamab und Glofitamab Anwendung, die in der Regel nach einer frustranen CAR-T-Zell-Therapie eingesetzt werden sollten. Des Weiteren kann eine allogene Stammzelltransplantation für geeignete Patienten nach gescheiterter CAR-T-Zell-Therapie in Frage kommen. In den nächsten Jahren ist mit weiteren Ergebnissen aus laufenden Studien zu zellulären Therapien und dem Einsatz von multiplen bispezifischen Antikörpern zu rechnen, welche die therapeutischen Optionen für Patienten mit rezidiviertem aggressivem Lymphom bereichern können.

7 Literaturverzeichnis

1. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87.
2. Vodicka P, Klener P, Trneny M. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Early Patient Management and Emerging Treatment Options. *Onco Targets Ther*. 2022;15:1481-501.
3. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-5.
4. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(5):633-43.
5. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2020.
6. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2019;94(5):604-16.
7. AWMF. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom [Internet]. Juni 2020 [zitiert am 06.04.2021]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLk_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
8. Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. *Acta Oncol*. 2006;45(3):258-71.
9. RKI. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 [Internet]. 2010 [zitiert am 10.04.2021]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile.
10. RKI. Non-Hodgkin-Lymphome ICD10 C82-C88 [Internet]. 2019 [zitiert am 10.04.2020]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c82_c85_non_hodgkin.pdf?__blob=publicationFile.
11. Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol*. 2005;84(1):1-12.
12. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):146-71.
13. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1).
14. Seifert M, Scholtysik R, Kuppers R. Origin and Pathogenesis of B Cell Lymphomas. *Methods Mol Biol*. 2019;1956:1-33.
15. Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system. *Nature*. 1996;381(6585):751-8.

16. Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(4):251-62.
17. Fält S. ANALYSIS OF GLOBAL GENE EXPRESSION IN COMPLEX BIOLOGICAL SYSTEMS USING MICROARRAY TECHNOLOGY [Internet]. 2006 [zitiert am 11.06.2024]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/B-cell-differentiation-in-the-germinal-centre-Mature-naive-antigenactivated-B-cells_fig2_237758680.
18. Di Noia JM, Neuberger MS. Molecular mechanisms of antibody somatic hypermutation. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:1-22.
19. Basso K, Dalla-Favera R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(3):172-84.
20. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96(5):617-29.
21. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol*. 2014;89(3):310-4.
22. Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, Tsunoda S, Yano T, Murayama K, et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Cancer*. 2012;118(17):4166-72.
23. Mamgain G, Singh PK, Patra P, Naithani M, Nath UK. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(8):4151-8.
24. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048-58.
25. 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.
26. AWMF. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [Internet]. Oktober 2022 [zitiert am 20.12.2023]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf
27. Ma J, Li Q, Shao J, Ma Y, Lin Z, Kang H, et al. Central Nervous System Involvement in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma: Analysis of the Risk Factors and Prognosis from a Single-Center Retrospective Cohort Study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:10175-85.
28. Munakata W, Terauchi T, Maruyama D, Nagai H. Revised staging system for malignant lymphoma based on the Lugano classification. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(10):895-900.

29. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol*. 2015;4(1):5.
30. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors P. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993;329(14):987-94.
31. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42.
32. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
33. Jeong SH. Treatment of indolent lymphoma. *Blood Res*. 2022;57(S1):120-9.
34. Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ(R)): Patient Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD)2002.
35. Puckrin R, Ghosh S, Peters A, Stewart D. Inferior outcomes with R-CEOP for patients with diffuse large B-cell lymphoma and cardiovascular comorbidities. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(3):583-90.
36. Moccia AA, Schaff K, Freeman C, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv*. 2021;5(5):1483-9.
37. Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, Fisch MJ, Hagemester FB, Fanale M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin replacing conventional doxorubicin in standard R-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: an open label, single arm, phase II trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(3):152-8.
38. Al-Sarayfi D, Brink M, Chamuleau MED, Brouwer R, van Rijn RS, Issa D, et al. R-miniCHOP versus R-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A propensity matched population-based study. *Am J Hematol*. 2023.
39. Suleman A, Liu J, Hicks LK, Drori AK, Crump M, Kridel R, et al. Methotrexate, cytarabine, thiotepa and rituximab (MATRix) chemoimmunotherapy for primary central nervous system lymphoma: a Toronto experience. *Haematologica*. 2023;108(4):1186-9.
40. Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs*. 1999;58(1):79-88; discussion 9-90.
41. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, Osterborg A, Trnety M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1013-22.
42. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
43. Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs*. 2010;70(11):1445-76.

44. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Poschel V, Zwick C, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(11):1112-8.
45. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):525-33.
46. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394(10216):2271-81.
47. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, Hsi ED, Maurer MJ, Pederson LD, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-9.
48. Gang AO, Strom C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen LM, Bukh A, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. *Ann Oncol*. 2012;23(1):147-53.
49. Park SI, Grover NS, Olajide O, Asch AS, Wall JG, Richards KL, et al. A phase II trial of bendamustine in combination with rituximab in older patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;175(2):281-9.
50. Castelli R, Gidaro A, Deliliers GL, Bergamaschini L. Bendamustine in association with rituximab for first-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma in frail patients ineligible for R-CHOP/R-CHOP-like treatments. *Anticancer Drugs*. 2021;32(3):323-9.
51. Iioka F, Izumi K, Kamoda Y, Akasaka T, Ohno H. Outcomes of very elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with reduced-dose chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(3):498-505.
52. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trneny M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63.
53. Song Y, Tilly H, Rai S, Zhang H, Jin J, Goto H, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated DLBCL: an Asia subpopulation analysis from the phase 3 POLARIX trial. *Blood*. 2023;141(16):1971-81.
54. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):49-58.
55. Moser EC, Kluin-Nelemans HC, Carde P, Meerwaldt JH, Tirelli U, Aleman BM, et al. Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(4):1168-77.

56. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy? *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3710-7.
57. Nannya Y, Goto N, Shimizu M, Seishima M, Tsurumi H. Efficacy of rituximab maintenance therapy for aggressive B-cell lymphoma depends on use of rituximab in induction therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Haematologica*. 2015;100(12):e519-20.
58. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirchaud E, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4079-87.
59. Jagadeesh D, Majhail NS, He Y, Ahn KW, Litovich C, Ahmed S, et al. Outcomes of rituximab-BEAM versus BEAM conditioning regimen in patients with diffuse large B cell lymphoma undergoing autologous transplantation. *Cancer*. 2020;126(10):2279-87.
60. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022;6(2):533-43.
61. Cencini E, Mecacci B, Rocco M, Innocenti F, Ghio F, Puccini B, et al. Pixantrone in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: A real-life, retrospective, multicenter trial on behalf of the "RTL" (Regional Tuscan Lymphoma network). *Eur J Haematol*. 2022;108(5):383-90.
62. Paul-Ehrlich-Institut. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit [Internet]. Dezember 2017 [zitiert am 10.12.2022]. Available from: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/einzelartikel/2017-car-t-zelltherapie.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
63. Westin JR, Kersten MJ, Salles G, Abramson JS, Schuster SJ, Locke FL, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol*. 2021;96(10):1295-312.
64. Albanyan O, Chavez J, Munoz J. The role of CAR-T cell therapy as second line in diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221141511.
65. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1066-77.
66. Bento L, Gutierrez A, Novelli S, Montoro J, Pinana JL, Lopez-Corral L, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative option in relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma: Spanish multicenter GETH/GELTAMO study. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(8):1919-28.
67. Malard F, Holler E, Sandmaier BM, Huang H, Mohty M. Acute graft-versus-host disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):27.

68. Hong J, Yoon HH, Ahn HK, Sym SJ, Park J, Park PW, et al. Prognostic role of serum lactate dehydrogenase beyond initial diagnosis: a retrospective analysis of patients with diffuse large B cell lymphoma. *Acta Haematol.* 2013;130(4):305-11.
69. Park JH, Yoon DH, Kim DY, Kim S, Seo S, Jeong Y, et al. The highest prognostic impact of LDH among International Prognostic Indices (IPIs): an explorative study of five IPI factors among patients with DLBCL in the era of rituximab. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1755-64.
70. Thurner L, Ziepert M, Berdel C, Schmidt C, Borchmann P, Kaddu-Mulindwa D, et al. Radiation and Dose-densification of R-CHOP in Aggressive B-cell Lymphoma With Intermediate Prognosis: The UNFOLDER Study. *Hemasphere.* 2023;7(7):e904.
71. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006;107(1):265-76.
72. Nair CK, Kurup AR, Manuprasad A, Shenoy PK, Raghavan V. Pattern of extranodal involvement and its impact on survival in diffuse large B-cell lymphoma from a tertiary cancer center in rural India. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(4):938-42.
73. Khan SR, Muhammad A, Soomar SM, Shoaib D, Arshad Ali A, Muhammad T, et al. No difference in treatment outcome between patients with nodal versus extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Transl Res.* 2023;9(1):37-49.
74. Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open.* 2023;8(1):100750.
75. Lee HG, Choi Y, Kim SY, Kim I, Kim YK, Kim YS, et al. R-CHOP chemoimmunotherapy followed by autologous transplantation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Res.* 2014;49(2):107-14.
76. Jurczak W, Ochrem B, Giza A, Zimowska-Curylo D, Gorecki T, Boguradzki P, et al. Role of rituximab in the first-line therapy of high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective analysis by the Polish Lymphoma Research Group. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(10):741-8.
77. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, van Oers MH, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood.* 2008;111(2):537-43.
78. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4462-9.
79. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184-90.
80. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3490-6.

81. Flohr T, Hess G, Kolbe K, Gamm H, Nolte H, Stanislawski T, et al. Rituximab in vivo purging is safe and effective in combination with CD34-positive selected autologous stem cell transplantation for salvage therapy in B-NHL. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(9):769-75.
82. Gisselbrecht C. Use of rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting. *Br J Haematol.* 2008;143(5):607-21.
83. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018;31(3):209-16.
84. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(5):788-93.
85. Lekakis LJ, Moskowitz CH. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *Hemasphere.* 2019;3(6):e295.
86. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol.* 2013;88(10):890-4.
87. Yoon DH, Sohn BS, Jang G, Kim EK, Kang BW, Kim C, et al. Higher infused CD34+ hematopoietic stem cell dose correlates with earlier lymphocyte recovery and better clinical outcome after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Transfusion.* 2009;49(9):1890-900.
88. Lenz G, Wright GW, Emre NC, Kohlhammer H, Dave SS, Davis RE, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(36):13520-5.
89. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24(5):679-90.
90. Gutierrez-Garcia G, Cardesa-Salzman T, Climent F, Gonzalez-Barca E, Mercadal S, Mate JL, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood.* 2011;117(18):4836-43.
91. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2848-56.
92. Riedell PA, Smith SM. Should We Use Cell of Origin and Dual-protein Expression in Treating DLBCL? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(2):91-7.
93. Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD013365.

94. Tian L, Li C, Sun J, Zhai Y, Wang J, Liu S, et al. Efficacy of chimeric antigen receptor T cell therapy and autologous stem cell transplant in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A systematic review. *Front Immunol.* 2022;13:1041177.
95. Perales MA, Anderson LD, Jr., Jain T, Kenderian SS, Oluwole OO, Shah GL, et al. Role of CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Second-Line Large B Cell Lymphoma: Lessons from Phase 3 Trials. An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(9):546-59.
96. Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, Chen Y, Turtle CJ, Hematti P, et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood.* 2022;139(9):1330-9.
97. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;387(24):2220-31.
98. Rentsch V, Seipel K, Banz Y, Wiedemann G, Porret N, Bacher U, et al. Glofitamab Treatment in Relapsed or Refractory DLBCL after CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel).* 2022;14(10).
99. Frampton JE. Epcoritamab: First Approval. *Drugs.* 2023;83(14):1331-40.
100. Wullenkord R, Berning P, Niemann AL, Wethmar K, Bergmann S, Lutz M, et al. The role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in aggressive B-cell lymphomas: real-world data from a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol.* 2021;100(11):2733-44.
101. Poletto S, Novo M, Paruzzo L, Frascione PMM, Vitolo U. Treatment strategies for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2022;110:102443.

8 Danksagung

9 Tabellarischer Lebenslauf

