

Aus der Klinik für
Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. T. Fischer

**Autologe periphere Blutstammzelltransplantation beim Hodgkin- oder
Mantelzelllymphom – Einfluss von Patienten-, Krankheits- und
Behandlungscharakteristika auf die Therapieergebnisse**

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

vorgelegt von	Kirstin Hummelt, geb. Kessel
aus	Potsdam
Magdeburg	2021

Diese Arbeit ist in Dankbarkeit
meiner Mutter und meinem Ehemann
gewidmet.

Dokumentationsblatt

Bibliografische Beschreibung:

Hummelt, Kirstin

Autologe periphere Blutstammzelltransplantation beim Hodgkin- oder Mantelzelllymphom – Einfluss von Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika auf die Therapieergebnisse – 2021, 89 Bl., 22 Abb., 13 Tab., keine Anlagen

Kurzreferat:

Hodgkin-Lymphome (HL) gehören zu den häufigsten malignen Lymphomen und sind insgesamt mit einer sehr guten Prognose assoziiert. Dennoch rezidivieren etwa 20% der HL nach der kurativ intendierten Chemotherapie. Für diese Patienten stellt die Hochdosistherapie und anschließende autologe Stammzelltransplantation (ASCT) eine wichtige Therapieoption dar. Das Mantelzelllymphom (MCL) gehört zwar zu den indolenten Lymphomen, ist aber dennoch durch seinen aggressiven Krankheitsverlauf gekennzeichnet. Diese Patienten profitieren bereits in einem frühen Krankheitsstadium von einer Stammzelltransplantation. In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv untersucht, in wie weit verschiedene Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika einen Einfluss auf das Gesamt- (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS) nach einer ASCT sowohl beim HL als auch beim MCL haben. Ausgewertet wurden 33 Patienten mit einem HL und 26 Patienten mit einem MCL, die zwischen 1996 und 2012 eine Hochdosistherapie und anschließende ASCT bekommen haben. Es konnte gezeigt werden, dass es bei beiden Erkrankungen zu einer Zunahme der Remissionsqualität nach ASCT kommt (HL: CR 39,4% → 69,7%, PR 39,4% → 9,1%; MCL CR 50% → 80,8%, PR 42,3% → 7,7%). Das 10-Jahres OS bei Patienten mit einem HL in CR nach ASCT liegt bei 69,6% und das der MCL Patienten in CR bei immerhin 37,1%. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem HL, ein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang zwischen der Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate und der Anzahl transplantiertes CD34-positiver Zellen besteht.

Schlüsselwörter

Hodgkin-Lymphom

Mantelzelllymphom

Hochdosistherapie

autologe Stammzelltransplantation

Gesamtüberleben

progressionsfreies Überleben

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	11
1.1	Die malignen Lymphome	11
1.1.1	Die Stadieneinteilung.....	11
1.2	Das Hodgkin-Lymphom	12
1.2.1	Pathogenese	12
1.2.2	Histologie.....	12
1.2.3	Stadieneinteilung	13
1.2.4	Diagnostik.....	13
1.2.5	Die stadiengerechte Therapie des Hodgkin-Lymphoms.....	14
1.2.5.1	Das frühe Erkrankungsstadium.....	14
1.2.5.2	Das intermediäre Erkrankungsstadium	14
1.2.5.3	Das fortgeschrittene Erkrankungsstadium	15
1.2.5.4	Die Rezidivtherapie und autologe Blutstammzelltransplantation	15
1.2.6	Die Responsekriterien	16
1.2.7	Die Prognose.....	17
1.3	Das Mantelzelllymphom.....	17
1.3.1	Die Klinik	18
1.3.2	Histologie.....	18
1.3.3	Zytogenetik.....	18
1.3.4	Diagnostik.....	18
1.3.5	Die Risikofaktoren	19
1.3.6	Die Therapie.....	19
1.3.6.1	Chemotherapie	20
1.3.6.2	Immunchemotherapie.....	20
1.3.6.3	Autologe Stammzelltransplantation.....	20
1.3.6.4	Molekulare Therapie.....	21
1.3.6.5	Weitere Therapieoptionen	21
1.3.7	Die Prognose.....	22
1.4	Ziel der Arbeit	22

2	Patienten und Methoden.....	24
2.1	Datenerfassung	24
2.2	Auswirkungen der Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika	25
2.3	Statistische Methoden	26
2.4	Ethikvotum.....	26
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Ergebnisse Hodgkin-Lymphom.....	27
3.1.1	Patientencharakteristika	27
3.1.2	Therapien und autologe Blutstammzelltransplantation.....	28
3.1.2.1	Erstlinientherapie.....	28
3.1.2.2	Salvage-Therapie	28
3.1.2.2.1	Remissionsstatus vor ASCT	29
3.1.2.3	Stammzellapherese.....	30
3.1.2.4	Konditionierung und autologe Blutstammzelltransplantation	30
3.1.2.5	Remissionsstatus nach ASCT	31
3.1.2.6	Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten und der Einfluss der Dosis übertragener CD34-positiver Zellen.....	32
3.1.2.7	Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Dosis der CD34-positiven Zellen	33
3.1.3	Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT	34
3.1.3.1	Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Rezidivart vor der Salvage-Therapie	36
3.1.3.2	Remissionsstatus, Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der Salvage-Therapie.....	36
3.1.3.3	Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der Konditionierung.....	37
3.1.3.4	Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der infundierten Dosis CD34-positiver Zellen	38
3.1.4	Einfluss von Patienten- und Krankheitscharakteristika auf das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS)	39

3.1.5	Einfluss des Remissionsstatus vor ASCT auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS)	41
3.1.6	Einfluss des Remissionsstatus nach ASCT auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS)	43
3.2	Ergebnisse Mantelzelllymphom	44
3.2.1	Patientencharakteristika	44
3.2.2	Therapien und autologe Blutstammzelltransplantation	44
3.2.2.1	Induktionstherapie	44
3.2.2.1.1	Remissionsstatus vor ASCT	45
3.2.2.2	Stammzellapherese	46
3.2.2.3	Konditionierungstherapie und autologe Blutstammzelltransplantation ..	46
3.2.2.4	Remissionsstatus nach ASCT	47
3.2.2.5	Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten und der Einfluss der Dosis übertragener CD34-positiver Zellen.....	48
3.2.2.6	Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Dosis der transplantierten CD34-positiven Zellen	49
3.2.3	Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT	50
3.2.3.1	Remissionsstatus, Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben nach ASCT in Abhängigkeit von der Induktionstherapie.....	52
3.2.3.2	Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der Konditionierung.....	53
3.2.3.3	Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der Dosis transplantierte CD34-positiver Zellen	55
3.2.4	Einfluss von Patienten- und Krankheitscharakteristika auf das Gesamtüberleben (OS) sowie das progressionsfreie Überleben (PFS).....	56
3.2.5	Einfluss des Remissionsstatus vor ASCT auf das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS).....	58
3.2.6	Einfluss des Remissionsstatus nach ASCT auf das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS).....	60
4	Diskussion	61

4.1	Morbus Hodgkin	61
4.2	Mantelzelllymphom	64
5	Ausblick	68
5.1	Hodgkin-Lymphom.....	68
5.2	Mantelzelllymphom	69
6	Zusammenfassung	71
7	Anhang	72
7.1	Tabellenverzeichnis	72
7.2	Abbildungsverzeichnis	72
8	Literaturverzeichnis.....	74
9	Danksagung	84
10	Ehrenerklärung 1	85
11	Ehrenerklärung 2	86
12	Darstellung des Bildungsweges	87

Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbacin, Prednison
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAR-Ts	chimären Antigenrezeptor-T-Zellen
CHL	klassisches Hodgkin-Lymphom
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbacin, Prednison
CR	komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CVB	Cyclophosphamid, Carmustin, Etoposid
Dexa-BEAM	Dexamethason, BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
DHAP	Dexamethason, HD AraC, Cisplatin
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED	Erstdiagnose
EK	Erythrozytenkonzentrat
Esc.	eskaliert
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	Food an Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GHSG	German-Hodgkin-Study-Group
GvHD	Graft-versus-host-disease
Gy	Grey
HD	Hochdosis
HD-Therapie	Hochdosistherapie
HL	Hodgkin-Lymphom
HRS	Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen
hyperCVAD	hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason

ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin, Dexamethason
IL	Interleukin
KMP	Knochenmarkpunktion
LDCHL	lymphozytenarmes klassisches Hodgkin-Lymphom
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
LMP-1	Latent membrane protein-1
LRCHL	lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom
MCCHL	gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom
MCL	Mantelzelllymphom
MIPI	Mantle Cell International Prognostic Index
mTOR	mammalian target of Rapamycin
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NLPHL	nodulär lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom
NSCHL	nodulär sklerosierendes klassisches Hodgkin-Lymphom
OS	Gesamtüberleben
PBSC	periphere Blutstammzellen
PD	progrediente Erkrankung
PET-CT	Positronenemissionstomogramm-CT
PFS	progressionsfreies Überleben
PMLBL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
PR	partielle Remission
RIT	Radioimmuntherapie
SCT	Stammzelltransplantation
SD	stable disease
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TK	Thrombozytenkonzentrat
VADC	Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason, Chlorambucil
⁹⁰ Y-IT	Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan

1 Einleitung

1.1 Die malignen Lymphome

Die 2008 aktualisierte Klassifikation lymphatischer Neoplasien der WHO stellt einen weltweiten Konsens über die Diagnose der Lymphome dar und basiert auf der Erkennung verschiedener Krankheiten unter Verwendung eines multidisziplinären Ansatzes. (Campo *et al.*, 2011) Als primäre Neoplasien des lymphatischen Gewebes werden die malignen Lymphome in die zwei großen Gruppen, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), unterteilt. (Dreyling, 2012). Mit Hilfe der WHO-Klassifikation wird bei den NHL noch zwischen B- und T-Zell-Linie unterschieden. (Dreyling, 2015)

1.1.1 Die Stadieneinteilung

Das Ausmaß der Ausbreitung von Lymphomerkkrankungen wird in der Ann Arbor Stadieneinteilung in vier Stadien eingeteilt. Eine weitere Subklassifikation in A und B erfolgt nach dem Vorhandensein von B-Symptomen: Fieber über 38°C, Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten sechs Monaten und Nachtschweiß. Weiterhin erfolgt die Komplettierung der Stadieneinteilung durch das Vorhandensein extranodaler Manifestationen durch den Zusatz des Buchstaben „E“. (Cheson *et al.*, 2014) (Rancea *et al.*, 2013)

Tabelle 1:

Stadieneinteilung nach Ann Arbor

Stadium	Merkmal
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
I _E	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
II _E	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
III _E	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall)
B	B-Symptome
A	Keine B-Symptome
E	Befall extranodaler Organe

(Lenz *et al.*, 2021, Onkopedia)

1.2 Das Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eines der häufigsten malignen Lymphome und wurde erstmalig 1832 von Sir Thomas Hodgkin beschrieben. (Karube, 2005) Mit einer Inzidenz von 2,7 pro 100.000 Einwohner wird das Hodgkin-Lymphom auf einen Anteil von 11,7% aller Lymphomdiagnosen geschätzt. (Mani and Jaffe, 2009) (Rancea *et al.*, 2013) Das HL hat zwei Erkrankungsgipfel und ist eine der häufigsten Krebsarten bei jungen Erwachsenen zwischen 15 und 34 Jahren. Der zweite Erkrankungsgipfel ist nach dem 60. Lebensjahr. (Cartwright and Watkins, 2004) (Rancea *et al.*, 2013)

1.2.1 Pathogenese

4,5% aller neu diagnostizierten HL entstehen durch eine genetische Prädisposition. Wesentlich häufiger (20-100%) ist das HL mit einer Epstein-Barr-Virus-(EBV)-Infektion assoziiert. Ein weiterer Risikofaktor ist die HIV-Infektion. (Mani and Jaffe, 2009) Molekulare Grundlage der Pathogenese des HL sind Mutationen in den Genen der B-Zellen in den Keimzentren der Lymphknoten. Können die daraus veränderten Zellen nicht beseitigt werden, kann es zur Entstehung eines malignen B-Zell Klons kommen. (Dreyling, 2012)

1.2.2 Histologie

Das klassische Hodgkin-Lymphom ist in über 95% der Fälle eine B-Zell-Neoplasie. Das charakteristische morphologische Merkmal des HL ist der zelluläre Aufbau des Tumorgewebes, das aus nur einer geringen Anzahl (0,1 – 1%) neoplastischer Hodgkin- und Reed-Sternberg (RS) Zellen besteht, welche sich innerhalb eines ausgedehnten Entzündungs- und Immunzellinfiltrates befinden. (Chan, 2001) (Karube, 2005) (Marafioti *et al.*, 2000) (Roemer *et al.*, 2018) Dies spielt eine wichtige Rolle für die genaue Diagnose und Pathobiologie. (Wang *et al.*, 2019) In etwa 85% sind RS-Zellen positiv für CD15 und in nahezu 100% positiv für CD30. CD20 wird in etwa 50% schwach exprimiert. (Mani and Jaffe, 2009) (Küppers, 2009) (Zukerberg *et al.*, 1991) (Lin and Diefenbach, 2016)

Weiterhin wird das Hodgkin-Lymphom in zwei große Gruppen, das noduläre-lymphozyten-prädominante HL (NLPHL) und das klassische HL unterteilt. Das klassische HL macht 95% aller Fälle aus, wohingegen der nodulär-lymphozyten-prädominante Typ nur 5% der Erkrankungsfälle ausmacht. Das CHL wird weiter in vier Subtypen aufgeteilt: der nodulär-sklerosierende (NSCHL), der gemischtzellige (MCCHL), der lymphozytenarme (LDCHL) und der lymphozytenreiche Typ (LRCHL). (Mani and Jaffe, 2009) (Engert *et al.*, 2009) (Baues *et al.*, 2016)

Das nodulär-lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom befällt typischerweise die peripheren Lymphknoten und als einziger Subtyp die mesenterialen Lymphknoten. (Mani and Jaffe, 2009) (Chan, 2001)

1.2.3 Stadieneinteilung

Gemäß des Ann Arbor Stadiums, des Vorliegens von B-Symptomen und Risikofaktoren (Anzahl der betroffenen Lymphknoten (LK)-Areale, die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), das Vorhandensein eines Mediastinaltumors sowie ein Befall extranodaler Organe) werden die Patienten in ein frühes günstiges Stadium (Ann Arbor I und II ohne Risikofaktoren), ein frühes ungünstiges Stadium (Ann Arbor I und II mit Risikofaktoren) und ein fortgeschrittenes Stadium (Ann Arbor III und IV und teilweise II) eingeteilt und entsprechend therapiert (Abbildung 1). Patienten mit einem HL bekommen noch die Zusatzbezeichnung A oder B, abhängig vom Vorliegen von einer B-Symptomatik. (Rancea *et al.*, 2013) (Cheson *et al.*, 2014) (Dreyling, 2012)

Abbildung 1:
Stadieneinteilung

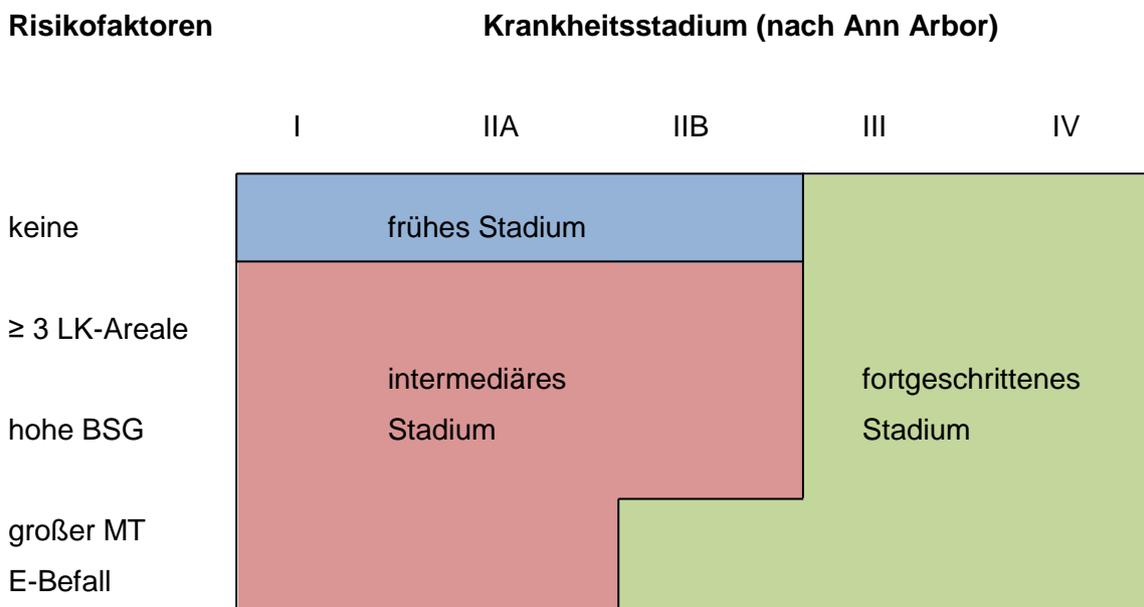


Abbildung nach (Dreyling, 2012)

Legende: LK-Areale: Lymphknotenareale, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, MT: Mediastinaltumor, E-Befall: extranodaler Befall

1.2.4 Diagnostik

Die klinische Einschätzung der Patienten erfordert eine umfangreiche Anamnese inklusive Alter, Geschlecht und dem Erfragen von B-Symptomen. Fatigue, Juckreiz oder alkoholinduzierter Schmerz sollten ebenfalls erfasst werden. Charakteristisch, jedoch nicht sehr häufig, ist das Pel-Ebstein-Fieber, das durch einen wellenförmigen Fieberkurvenverlauf gekennzeichnet ist. Die körperliche Untersuchung beinhaltet zudem die Beurteilung von erreichbaren Lymphknotengruppen sowie der Milz- und Lebergröße. (Cheson *et al.*, 2014) (Dreyling, 2012) Das Staging erfolgt mittels Computertomogramm

(CT) von Hals, Thorax und Abdomen. Weiterhin wird die Durchführung einer Positronenemissionstomogramm-CT (PET-CT) im initialen Staging empfohlen. Hierdurch können nodale und extranodale Manifestationen genauer dargestellt werden. Im Rahmen des Zwischenstagings ist die PET-CT zum Standard für die Beurteilung des Ansprechens geworden. (Cheson *et al.*, 2014) Die obligaten Laboruntersuchungen umfassen ein großes Blutbild, die BSG und die klinische Chemie. (Engert *et al.*, 2009) Zur Komplettierung des Stagings wird eine Knochenmarkpunktion (KMP) durchgeführt. (Franco *et al.*, 2004) Anhand der Untersuchungsergebnisse erfolgt schließlich die Einteilung analog der Ann Arbor Stadieneinteilung. (Barrington *et al.*, 2014) (Josting *et al.*, 2002)

1.2.5 Die stadiengerechte Therapie des Hodgkin-Lymphoms

Das Hodgkin-Lymphom gehört zu den am besten therapierbaren Tumoren im Erwachsenenalter. 80% der Patienten in allen Stadien und Subtypen können durch die modernen Therapiekonzepte geheilt werden. (Diehl *et al.*, 2003b) Mögliche Therapieoptionen umfassen Chemotherapie, Bestrahlung oder eine kombinierte Radiochemotherapie. (Rancea *et al.*, 2013) Das Bestrahlungsfeld konnte mit der Zeit deutlich reduziert werden, sodass heutzutage nur noch ein kleines Feld um das betroffene Gewebe bestrahlt wird (involved field). (Dreyling, 2012)

1.2.5.1 Das frühe Erkrankungsstadium

Basierend auf den Ergebnissen der HD10- und HD13-Studie der German-Hodgkin-Study-Group (GHSG) bekommen Patienten im frühen Stadium des klassischen HL eine kombinierte Therapie bestehend aus zwei Zyklen Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbacin (ABVD) gefolgt von einer involved-field-Bestrahlung mit 20 Gy. (Baues *et al.*, 2016) (Engert *et al.*, 2009) (Kumar *et al.*, 2021) Insgesamt zeigt diese Therapie ein Langzeit-PFS von über 90%. (Baues *et al.*, 2016) (Ramirez *et al.*, 2015) Das Weglassen der Strahlentherapie bei PET-negativen Patienten wird aufgrund einer erhöhten Rezidivrate nicht empfohlen. (Fuchs *et al.*, 2021, Onkopedia)

1.2.5.2 Das intermediäre Erkrankungsstadium

Die GHSG empfiehlt Patienten im intermediären Stadium mit vier Zyklen Chemotherapie, z.B. zwei Zyklen BEACOPP esc., gefolgt von zwei Zyklen ABVD in Kombination mit einer involved-field-Bestrahlung mit 30 Gy, zu behandeln. (Bauer *et al.*, 2011) (Engert *et al.*, 2009) (Kuruvilla, 2009) BEACOPP esc. beinhaltet eine kürzere Therapiezeit (kürzerer Zyklus) und erhöhte Dosen (erhöhte Einzeldosen) der Substanzen: Cyclophosphamid, Etoposid und Doxorubicin. (Bauer *et al.*, 2011) (Diehl *et al.*, 2003a) Durch die HD16- und HD18- Studie der GHSG wird als neuer Therapiestandard für das intermediäre Stadium eine konsolidierende Bestrahlung nur noch ab einer PET-Positivität bei einem Deauville Score von 4 empfohlen. (Fuchs *et al.*, 2021, Onkopedia)

1.2.5.3 Das fortgeschrittene Erkrankungsstadium

Das fortgeschrittene Stadium beinhaltet das Vorhandensein von B-Symptomen, einen Tumorbulk (größter Durchmesser >10 cm) oder Stadium III oder IV (Diehl *et al.*, 2003b). Standardmäßig werden die Patienten mit bis zu 6 Zyklen BEACOPP *esc.* therapiert. (Engert *et al.*, 2012) Dabei spielt auch hier die Durchführung einer PET-CT eine entscheidene Rolle. Sollte nach 2 Zyklen die PET-CT negativ sein, erhalten die Patienten nur 4 Zyklen BEACOPP *esc.* Patienten, bei denen nach 2 Zyklen noch PET-positive Reste bestehen, bekommen insgesamt 6 Zyklen BEACOPP *esc.* und ggf. eine Bestrahlung PET-positiver Reste. (Fuchs *et al.*, 2021, Onkopedia) Patienten über 60 Jahre sollten wegen der erhöhten Toxizität von BEACOPP, diese betrifft sowohl das Knochenmark, den Gastrointestinaltrakt als auch das kardiale und das respiratorische System, mit ABVD behandelt werden. Residuelle Lymphome sollten anschließend mit 30 Gy nachbestrahlt werden. (Engert *et al.*, 2009) (Ballova *et al.*, 2005)

1.2.5.4 Die Rezidivtherapie und autologe Blutstammzelltransplantation

Auf eine Erstlinien-Radiochemotherapie sprechen bis zu 80% der Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium an. (Castagna *et al.*, 2015) Zwanzig bis 30% dieser Patienten mit einem CHL bekommen ein Rezidiv oder Progress nach der initialen Therapie und bei etwa einem Drittel der Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom besteht ein Therapieversagen. (Steidl *et al.*, 2012) (Argiris *et al.*, 2000). Es zeigte sich, dass eine Hochdosischemotherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT), eine gute therapeutische Option bei Versagen der Erstlinientherapie darstellt. Bei mehr als der Hälfte der Patienten lässt sich die Krankheit so langfristig kontrollieren. (LaCasce, 2019) Dies entwickelte sich zur Standardtherapie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Hodgkin-Lymphom. (Josting *et al.*, 2005) Somit können mit einem Gesamtansprechen von bis zu 75% etwa 50% der Patienten dauerhaft geheilt werden. (Castagna *et al.*, 2015) (Forero-Torres *et al.*, 2012)

Im ersten Rezidiv wird in Deutschland häufig eine Salvage-Therapie mit DHAP eingeleitet. Auch Dexamethason-BEAM kann in der Rezidivtherapie eingesetzt werden. Allerdings wurde es durch seine verlängerte Myelosuppression und erhöhte therapiebedingte Mortalität durch DHAP abgelöst. In bisherigen Studien werden zwei Zyklen DHAP von den Patienten gut toleriert. Anschließend erfolgt eine HD-Therapie mit z.B. einer Kombination aus BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan (BEAM) mit folgender ASCT. (Fedele *et al.*, 2015) (Engert *et al.*, 2009) (Josting *et al.*, 2002) (Nieto *et al.*, 2013) (Josting *et al.*, 2005). Hierdurch kann im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie insgesamt eine Verbesserung für das OS und PFS erreicht werden, was durch die HD-R2-Studie der GHSG bestätigt werden konnte. (Schmitz *et al.*, 2002) (Josting *et al.*, 2010) Ein weiteres Therapieprotokoll: Cyclophosphamid, Carmustin, Etoposid (CVB) zeigt ebenfalls positive Effekte in der

Konditionierung. Verglichen mit BEAM hat CVB jedoch eine erhöhte Toxizität. (William *et al.*, 2013) Periphere Blutstammzellen (PBSC) haben das Knochenmark als bevorzugte Stammzellenquelle ersetzt. Verschiedene Studienergebnisse zeigen eine schnellere hämatologische Regeneration nach Hochdosistherapie bei Verwendung von PBSC. (Blystad *et al.*, 2001) Entscheidend für das Ergebnis nach ASCT ist zudem der Remissionsstatus. Studien haben immer wieder gezeigt, dass eine metabolische Remission in der PET-CT eine der stärksten Prädiktoren für das Ergebnis nach einer ASCT ist und daher das Ziel einer Salvage-Therapie vor einer ASCT sein sollte. (Khan and Moskowitz, 2017)

Weiterhin fanden Younes *et al.* heraus, dass zum Teil CD20 von den malignen Zellen exprimiert wird. Bei diesen Patienten zeigt der monoklonale Antikörper Rituximab ein gutes Ansprechen. In einer Teststudie wurde zudem gezeigt, dass unabhängig von der CD20-Expression der HRS-Zellen, Rituximab erfolgversprechend in der Therapie beim rezidierten CHL ist. (Younes *et al.*, 2012)

Für die palliative Situation kann eine Therapie mit Gemcitabin zu einer ausreichenden Remission, einer zufriedenstellenden Lebensqualität und einem verlängerten Überleben führen. (Engert *et al.*, 2009) Weiterhin kann auch das Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab Vedotin im Rezidiv oder Progress nach ASCT eingesetzt werden. Diese Therapie zielt auf die CD30-pos. Zellen ab und kann ein dauerhaftes Ansprechen bei diesen Patienten erzielen. (Carlo-Stella *et al.*, 2015) (Graf and Gopal, 2014) Auch eine Erhaltungstherapie nach ASCT mit Brentuximab Vedotin konnte in einer Phase III Studie bei Patienten mit einem erhöhtem Risiko für ein erneutes Rezidiv eine Verbesserung des PFS zeigen (42,9 vs. 24,1 Monate). (Fuchs, 2018)

1.2.6 Die Responsekriterien

Das Restaging sollte nach vier Zyklen und nach Beendigung der Chemotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen. Körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen und eine CT sind dabei unerlässlich. Studien haben gezeigt, dass gerade im fortgeschrittenen Stadium frühe PET Untersuchungen nach zwei oder drei Zyklen Patienten mit einer schlechten Prognose herausfiltern können. (Engert *et al.*, 2009)

Tabelle 2:**Responsekriterien**

Antwort	Definition	Raumforderung (RF)	Milz, Leber	Knochenmark
CR-komplette Remission	Verschwinden aller Krankheitszeichen	Regression zur normalen Größe in der CT	nicht palpabel	Infiltrate rückläufig
PR-partielle Remission	Regression der nachweisbaren Erkrankung, kein Auftreten neuer Herde	>50% Rückgang der Tumormasse	größenregredient	Irrelevant, wenn es bereits vor der Therapie positiv war
SD-stable disease	weder CR/PR noch Progress erreicht	keine Veränderung in der CT oder PET		
Rezidiv oder Progress	Neue Herde oder Wachstum von >50% der betroffenen Areale	Auftauchen neuer Herde >1,5 cm, Wachstum der RF	größenprogredient	neue oder rezidivierende Infiltration

(Cheson *et al.*, 2007)

1.2.7 Die Prognose

Die meisten Patienten, die an einem Hodgkin-Lymphom leiden, können erfolgreich mit einer konventionellen Chemotherapie ggf. gefolgt von einer involved-field-Bestrahlung behandelt werden. Die 10-Jahres Überlebensrate beträgt über alle Stadien 70%. (Constans, 2003) Trotz der insgesamt guten Prognose gelingt es nicht alle Patienten zu heilen bzw. vor einem Rezidiv zu bewahren. Für diese Patienten wurde das Konzept der Salvagetherapie mit anschließender HD-Therapie und ASCT etabliert. In verschiedenen Studien wurden Heilungsraten von 30 bis 80% für Patienten mit einem rezidierten oder refraktären HL nach HD-Therapie und ASCT dokumentiert. (Fedele *et al.*, 2015) Allerdings haben Patienten, die nach einer HD-Therapie mit ASCT rezidivieren, insgesamt eine sehr schlechte Prognose mit einem 5-Jahres OS von weniger als 30%. (Graf and Gopal, 2014) (Fedele *et al.*, 2015)

1.3 Das Mantelzelllymphom

Das Mantelzelllymphom (MCL) gehört zu den seltenen Entitäten der malignen B-Zell-Lymphome. (Witzens-Harig *et al.*, 2012) Als Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) gehört es in die Gruppe der indolenten (niedrigmalignen) Lymphome, hat aber insgesamt eine schlechte Prognose. Es ist durch seine spezifische Histopathologie, Immunologie und Zytologie charakterisiert. (Weisenburger *et al.*, 2000) (Chan, 2001) Es macht etwa 7–9% der Lymphome in Europa aus und tritt mit einer Inzidenz von etwa 4/100.000 Einwohnern in Europa auf. (Vose, 2015) (Dreyling *et al.*, 2016a) Das MCL betrifft vor allem Patienten im

höheren Erwachsenenalter mit einem medianen Erkrankungsalter von 60 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Verhältnis 2:1). (Inwards and Witzig, 2011) (Vose, 2015) Bei den meisten Patienten zeigt das MCL einen aggressiven Verlauf mit Rezidiven und einem medianen Überleben von drei bis fünf Jahren. (Witzens-Harig *et al.*, 2012)

1.3.1 Die Klinik

Charakteristisch für das MCL ist ein Knochenmarkbefall, eine Splenomegalie und eine ausgeprägte Lymphadenopathie. (Inamdar *et al.*, 2016) Zum Diagnosezeitpunkt befinden sich die Patienten meist in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (III/IV nach Ann Arbor). Nur bei etwa 20% der MCL-Patienten liegt ein frühes Erkrankungsstadium vor. Über 90% der Patienten weisen zum Zeitpunkt der Diagnose extranodale Manifestationen auf. (Dreyling and Hiddemann, 2009) (Leitch *et al.*, 2003) Extranodale Manifestationen betreffen häufig den Gastrointestinaltrakt, der initial bei 30% mitbetroffen ist. (Vose, 2015) (Leitch *et al.*, 2003) Im Blutbild kann eine Panzytopenie oder leukämische Aussaat mit einer ausgeprägten Leukozytose vorliegen. (Vose, 2015)

1.3.2 Histologie

Die meisten Tumoren haben eine klassische Morphologie und bestehen aus kleinen bis mittelgroßen Zellen mit unregelmäßigem Zellkern. (Dreyling *et al.*, 2014) Im klassischen Typ sind die typischen unregelmäßigen, eingekerbten Zellkerne mit einem diffusen oder knotigen Wachstumsmuster zu erkennen. (Dreyling and Hiddemann, 2009) Insgesamt sind vier histologische Subtypen bekannt: der kleinzellige Typ, der Mantelzonen-Typ, der diffuse Typ und der blastoide Typ. (Vose, 2015) Immunphänotypisch sind die Zellen des MCL positiv für CD20, CD5 und Cyclin D1 und negativ für CD10 und Bcl6. (Vose, 2015)

1.3.3 Zytogenetik

Charakteristisch für das MCL ist die chromosomale Translokation t(11;14) (q13;q32). Diese ist in der Mehrzahl der Fälle zu finden. Durch die Translokation kommt es zur irregulären Expression des Cyclin D1 Gens. (Vose, 2015) Die Translokation ist bei über 95% der Patienten zu finden. (Inwards and Witzig, 2011) (Pott *et al.*, 2010) Wichtig für die Diagnosestellung des MCL ist somit der Nachweis der Überexpression von Cyclin D1 mittels Immunhistochemie bzw. der typischen Translokation t(11;14) durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). (Dreyling *et al.*, 2016b)

1.3.4 Diagnostik

Die Diagnose des MCL stützt sich auf die typische Histologie und/oder den Immunphänotyp. Diese werden durch die Zytogenetik vervollständigt. (Leitch *et al.*, 2003) Zur initialen Diagnostik sollte eine CT des Halses, Thorax, Abdomens sowie Beckens durchgeführt werden. Weiterhin sollte laborchemisch ein Differentialblutbild, klinische

Chemie (inklusive LDH und Harnsäure) sowie ein HIV-, Hepatitis B- und Hepatitis C-Screening erfolgen. (Dreyling *et al.*, 2014) Zur weiteren Diagnostik gehört ebenfalls eine Lymphknotenbiopsie sowie eine Knochenmarkuntersuchung, die die typische Morphologie von kleinen bis mittelgroßen Lymphozyten mit einem unregelmäßigen Zellkern zeigt. (Vose, 2015)

1.3.5 Die Risikofaktoren

Für die Risikostratifizierung wurde durch das European-MCL-Network der MCL International Prognostic Index (MIPI-Score) eingeführt (Tabelle 3). Risikofaktoren, die das Gesamtüberleben verkürzen, sind laut MIPI: ein hohes Alter, ein schlechter Eastern-Cooperative-Oncology Group (ECOG) Status, eine hohe LDH und eine Leukozytose zum Diagnosezeitpunkt. Anhand des MIPI werden Patienten mit fortgeschrittenem MCL in drei Risikogruppen eingeteilt:

- low risk mit einem 5-Jahres OS von 60%
- intermediate risk mit einem medianen OS von 51 Monaten und
- high risk mit einem medianen OS von 29 Monaten (Vose, 2015) (Ying *et al.*, 2012).

Tabelle 3:

MIPI-Klassifikation

Punkte	Alter	ECOG	LDH (ULN)	WBC (10 ⁹ /l)
0	< 50	0–1	< 0,67	< 6.700
1	50–59		0,67–0,99	6.700–9.999
2	60–69	2–4	1,0–1,49	10.000–14.999
3	≥ 70		≥ 1,5	≥ 15.000

(Lim *et al.*, 2010)

Legende: ECOG: Eastern-Cooperative-Oncology-Group, LDH: Laktat-Dehydrogenase, ULN: upper limit of normal, WBC: white blood cells

1.3.6 Die Therapie

Die Therapieindikation des MCL richtet sich vor allem nach der Tumorausbreitung sowie der klinischen Symptomatik. Bei symptomatischen Patienten besteht sofort nach Diagnosestellung eine Therapieindikation. (Dreyling *et al.*, 2016b)

Patienten, deren Erkrankung sich in einem frühen Stadium befindet, können mit lokaler Bestrahlung mit oder ohne Chemotherapie behandelt werden. Die Therapie verfolgt bei diesen Patienten immer einen kurativen Ansatz und hat hohe Erfolgsquoten. (Leitch *et al.*, 2003) Bei asymptomatischen Patienten mit einem geringen MIPI oder älteren Patienten sollte eine "watch and wait"-Strategie erwogen werden. (Vose, 2015)

1.3.6.1 Chemotherapie

Durch konventionelle Chemotherapie können nur kurzzeitige Remissionen erreicht werden. Die mediane Dauer der Remission beträgt 1,5 bis drei Jahre und das mediane OS drei bis sechs Jahre. (Vose, 2015)

Am häufigsten wird eine anthrazyklinbasierte Therapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP) genutzt. Wird die Therapie durch den Anti-CD20-Antikörper Rituximab (R-CHOP) erweitert, kann eine CR-Rate von 48% erreicht werden. (Robak *et al.*, 2015) (Vose, 2015) Gewöhnlich kann das MCL aber nicht ausreichend durch die Erstlinientherapie behandelt werden. (Delarue *et al.*, 2013) Patienten, die bereits ein Rezidiv haben, sprechen nur sehr schlecht auf eine alleinige konventionelle Chemotherapie an und erleiden schnell einen Progress, wodurch lediglich ein medianes Überleben von ein bis zwei Jahren erreicht werden kann. (Dreyling *et al.*, 2016a)

Für die Wahl der Therapie bei Patienten > 65 Jahre bei Diagnosestellung sollte vor allem der Allgemeinzustand beachtet werden. (Dreyling *et al.*, 2016b) Diese Patienten können hinsichtlich der Therapiemöglichkeiten in drei Gruppen eingeteilt werden: fit, reduzierter und schlechter Gesundheitszustand. Ziel der Therapie bei fitten Patienten ist eine CR. Diese soll durch konventionelle Immunochemotherapie wie R-CHOP, R-Bendamustin plus VADC (Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason, Chlorambucil), gefolgt von einer Rituximab-Monotherapie erreicht werden. Bei gesundheitlich eingeschränkten Patienten steht die Kontrolle der Krankheitsprogression und der Erhalt der Lebensqualität an erster Stelle. Hier erfolgt eine dosisangepasste Chemotherapie mit R-Bendamustin oder Rituximab und Chlorambucil. (Inamdar *et al.*, 2016)

1.3.6.2 Immunchemotherapie

Der CD20-Antikörper Rituximab kann in Kombination mit Chemotherapie oder als Monotherapie bei der Behandlung des NHL eingesetzt werden. (Ghielmini *et al.*, 2005) (Nickenig *et al.*, 2006) Dreyling *et al.* fanden heraus, dass eine Kombination von CHOP mit Rituximab das PFS verbessern kann. (Dreyling and Hiddemann, 2009) Sprechen ältere Patienten auf die Therapie mit R-CHOP an, kann durch eine Erhaltungstherapie mit Rituximab die Lebenserwartung verlängert werden. (Kluin-Nelemans *et al.*, 2012) Des Weiteren kann durch eine Fludarabin-haltige Therapie: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron (FCM) in Kombination mit Rituximab das OS verbessert werden. (Dreyling and Hiddemann, 2009) Ferner hat der Einsatz von Bendamustin kombiniert mit Rituximab positive Effekte in der Therapie des MCL. (Witzens-Harig *et al.*, 2012)

1.3.6.3 Autologe Stammzelltransplantation

Die Patienten sprechen zwar auf die konventionelle Chemotherapie an, jedoch kann die Remission nicht lange gehalten werden. Eine HD-Therapie mit ASCT kann die Remission

verlängern, sollte aber nur bei jungen und sonst gesunden Patienten durchgeführt werden. (Ghielmini *et al.*, 2005) Nach Erreichen einer Remission kann eine myeloablative Konditionierung, gefolgt von einer ASCT, im fortgeschrittenen Stadium eine signifikante Verlängerung des PFS erzielen. (Witzens-Harig *et al.*, 2012) (Herrmann *et al.*, 2009) Das europäische MCL-Netzwerk hat in einer prospektiven Studie die myeloablative Radiochemotherapie mit anschließender ASCT mit einer Interferon-alpha-Erhaltungstherapie verglichen. In erster Remission führt die ASCT zu einem signifikant verlängertem PFS. Dieser Effekt ist jedoch bei umfangreich vortherapierten Patienten eingeschränkt. (Dreyling, 2015) Aus diesem Grund ist die Standardtherapie für Patienten <65 Jahren eine konsolidierende HD-Therapie, welche HD-Cytarabin erhalten sollte, gefolgt von einer ASCT. Als Induktionstherapie wird in Deutschland meist R-CHOP im Wechsel mit R-DHAP (jeweils drei Zyklen) genutzt. Denn durch die Kombination von DHAP mit CHOP können Patienten, die weniger gut auf die alleinige Gabe von CHOP ansprechen, eine CR erreichen. Auch R-hyperCVAD (Rituximab, hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Dexamethason) im Wechsel mit HD-Methotrexat-Cytarabin kann als Induktionstherapie genutzt werden. (Mondello *et al.*, 2016) (Lefrère *et al.*, 2002) (Vose, 2015) (Hermine *et al.*, 2016) Außerdem profitieren viele Patienten von einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) als Teil der Konditionierung. Als Ergänzung zur Chemotherapie wird diese als myeloablative Radiochemotherapie mit 12 Gy durchgeführt. (Dreyling *et al.*, 2005) (Inwards and Witzig, 2011) Eine frühe ASCT in erster Remission zeigt PFS- und OS-Raten von 43–88% bzw. 77–96%. (Evens *et al.*, 2008) Nach einer verlängerten medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren bestätigen die Ergebnisse der Studie von Zoellner *et al.* ein signifikant verlängertes PFS und OS nach ASCT in der ersten Remission des MCL. (Zoellner *et al.*, 2019)

1.3.6.4 Molekulare Therapie

Bei Fortschreiten der Erkrankung bzw. im Rezidiv können zielgerichtete Wirkstoffe wie mammalian-target-of-Rapamycin (mTOR) Inhibitoren, Proteasomeninhibitoren, Bruton's-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und andere Medikamente, den Zellzyklus sowie die Apoptose beeinflussen, nacheinander als Monotherapie eingesetzt werden. (Witzens-Harig *et al.*, 2012) (Hanel and Epperla, 2020) Beim rezidierten MCL zeigen mTOR-Inhibitoren gute Effekte. Temsirolimus ist für die Therapie des rezidierten MCL in der EU bereits zugelassen. (Witzens-Harig *et al.*, 2012)

1.3.6.5 Weitere Therapieoptionen

Nur eine allogene SCT ist eine kurative Therapieoption beim fortgeschrittenen MCL. Diese macht sich den Graft-versus-lymphoma-Effekt zunutze. (Dreyling and Hiddemann, 2009) So sollte bei jüngeren Patienten mit einem Rezidiv nach ASCT oder einer refraktären

Erkrankung eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden. (Dreyling *et al.*, 2016b).

1.3.7 Die Prognose

Die Erkrankung kann weiterhin noch nicht kurativ behandelt werden, und es wird kein Plateau in der Überlebenskurve beobachtet. Bei praktisch allen Patienten kommt es zu einem Wiederauftreten der Krankheit. (Herrmann *et al.*, 2009) (Visco *et al.*, 2021) Patienten im frühen Erkrankungsstadium haben ein 5-Jahres PFS und OS von 46% bzw. 70%. Wohingegen Patienten deren MCL eine hohe Proliferationsrate und einen blastoiden Subtyp haben, die schlechteste Prognose haben. (Inwards and Witzig, 2011)

Für viele Patienten kann durch eine intensive Induktion unter Nutzung von Rituximab und Cytarabin, sowie eine Konsolidierung durch ASCT ein verlängertes PFS und OS erreicht werden. (Cohen *et al.*, 2016) Trotz der Zulassung von Bortezomib, Temsirolimus, Lenalidomid und Ibrutinib haben Patienten mit einer rezidierten/refraktären Erkrankung nur eine Überlebenszeit von zwei Jahren. (Eyre *et al.*, 2019)

1.4 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom, sowie Patienten mit einem Mantelzelllymphom, die an der Klinik für Hämatologie und Onkologie autolog stammzelltransplantiert wurden. Der Hauptanteil liegt in der Untersuchung von verschiedenen Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika und deren Einfluss auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben nach ASCT. Einflüsse von Patientencharakteristika wie das Alter und das Geschlecht, von den Krankheitscharakteristika: Stadium nach Ann Arbor, histologische Subtyp und der Remissionsstatus vor und nach ASCT sowie von den Behandlungscharakteristika wie unterschiedliche Chemo- und Konditionierungstherapien wurden bei den Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom als auch bei den Patienten mit einem Mantelzelllymphom auf das OS und PFS untersucht. Zudem untersuchten wir den Zusammenhang der Dosis infundierter CD34-positiver Zellen auf die Rekonstitution der Granulo- und Thrombopoese sowie der Transfusion von Blutprodukten nach ASCT. Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom wurden ausnahmslos im Rezidiv oder Progress transplantiert, wohingegen der Hauptteil der Patienten mit einem Mantelzelllymphom im Rahmen der Erstlinientherapie transplantiert wurden. In der Vergangenheit gab es bereits ähnliche Untersuchungen an anderen Transplantationszentren. Daher wollten wir auch an unserem Patientenkollektiv untersuchen, ob sich ggf. Überlebensvorteile aus den unterschiedlichen Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika ergeben. Weiterhin erfolgte nach der Datenerfassung und Auswertung der Vergleich der Überlebensdaten mit vergleichbaren

Studien in der Literatur. Hierbei wurde jede Krankheitsentität für sich untersucht und anschließend verglichen.

2 Patienten und Methoden

In Vorbereitung auf diese Arbeit fand am 20.06.2018 eine Beratung mit der Ethikkommission des Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. statt.

Die vorliegende retrospektive Analyse beschreibt Patienten mit einem Morbus Hodgkin und Patienten mit einem Mantelzelllymphom, die zwischen dem 23.12.1996 und dem 05.06.2012 eine Hochdosischemotherapie mit darauf folgender ASCT in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erhalten haben. Die Arbeit untersucht, inwiefern sich bestimmte Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika vor, während und nach der Transplantation, auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben nach Transplantation auswirken. Stichtag der Nachbeobachtung war der 31.12.2012. Alle danach eingetretenen Ereignisse wurden nicht mehr erfasst. Dies war der Beginn der Datenerfassung. Die Auswertung der ermittelten Daten hat sich aufgrund verschiedener Umstände verzögert.

Notwendige Daten wurden durch eine Recherche in den Krankenakten aus dem Archiv der Klinik für Hämatologie und Onkologie und Recherche in den elektronischen Datenbankprogrammen „Medos“ und „Medico“ erhoben. Informationen, die auf diese Weise nicht erfasst werden konnten, wurden durch Telefongespräche mit Hausarztpraxen, hämatologischen Fachpraxen und weiterbehandelnden Kliniken nachrecherchiert. Trotz der umfangreichen Recherche konnte nicht bei allen Patienten eine lückenlose Datenerfassung erfolgen.

2.1 Datenerfassung

Die folgenden Daten wurden durch die Aktenrecherche sowie nachfolgenden Telefongespräche erhoben:

Patientencharakteristika: Name und Vorname des Patienten, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter bei Transplantation.

Krankheitscharakteristika: Diagnose, histologische Subtyp, Stadium nach Ann Arbor bei Erstdiagnose, Datum der Erstdiagnose.

Therapiemerkmale: Erstlinien-, Rezidiv- und Konditionierungstherapie, Bestrahlung vor ASCT, Datum der ASCT, Anzahl der Apheresen und Dosis der infundierten CD34-pos. Zellen, Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) nach der ASCT und Zeitpunkt der Stimulation, Zeitpunkt der Rekonstitution der Hämatopoese mit Leukozyten >1 Gpt/l, Granulozyten >0,5 Gpt/l und Thrombozyten >20 Gpt/l.

Komplikationen nach der ASCT inklusive der febrilen Neutropenie und Anämie, Bakteriämie nach ASCT mit Bakterienspezies in der Blutkultur, Anzahl der Transplantationen, Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten.

Verlauf: letzter Überlebensstatus, Remissionsstatus vor und nach der ASCT, bestes Ansprechen im gesamten Krankheitsverlauf, Datum der letzten Follow-up Untersuchung, Rezidiv- oder Progressdatum nach der ASCT sowie das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS).

Das OS wird berechnet als die Zeitdauer ab dem Datum der ASCT bis zum Todesdatum oder bis zum letzten Patientenkontakt. Lebende Patienten wurden mit dem Datum des letzten Patientenkontakts zensiert. Das PFS beschreibt die Zeitdauer zwischen dem Datum der Transplantation und dem Datum des Eintretens eines Krankheitsprogresses bzw. Rezidivs oder dem Tod oder dem letzten Nachsorgetermin.

Erfasst wurden alle Krankheitsverläufe der Patienten bis zum 31.12.2012.

Tabelle 4:

Inhalt der Aktenrecherche

Patientencharakteristika	<ul style="list-style-type: none"> - Name, Vorname - Geburtsdatum, Alter bei ASCT - Geschlecht
Krankheitscharakteristika	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnose + histologischer Subtyp - Stadium nach Ann Arbor bei Erstdiagnose (ED) - Datum der ED
Behandlungscharakteristika	<ul style="list-style-type: none"> - Erstlinien-, Rezidiv- und Konditionierungstherapie - Bestrahlung vor ASCT - Datum der ASCT - Anzahl der Stammzellapheresen und Dosis der infundierten CD34-pos. Zellen - Gabe von G-CSF nach der ASCT und Zeitpunkt der Stimulation - Zeitpunkt der Rekonstitution der Hämatopoese mit Leukozyten >1Gpt/l, Granulozyten > 0,5Gpt/l und Thrombozyten >20 Gpt/l - Komplikationen nach der ASCT - Anzahl der Transplantationen - Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten
Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> - Remissionsstatus vor und nach der ASCT - bestes Ansprechen nach ASCT - Datum der letzten Follow-up-Untersuchung - Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, ED: Erstdiagnose, G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Gpt: Gigapartikel

2.2 Auswirkungen der Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika

Kernpunkt der Arbeit ist die Untersuchung inwieweit die einzelnen Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika Einfluss auf das OS und PFS haben. Im Folgenden wurde der mögliche Einfluss des Alters und des Geschlechts auf das OS und PFS untersucht. Bei

den Krankheitscharakteristika wurde der mögliche Effekt des Krankheitsstadiums, des histologischen Subtyps beim HL und des Remissionsstatus vor und nach der ASCT auf das OS und PFS ermittelt. Von den Behandlungscharakteristika wurde zum einen die mögliche Wirkung der Salvage-Therapie beim M. Hodgkin bzw. die Induktionstherapie beim Mantelzelllymphom, der Konditionierung und der Dosis transplantiertes CD34-pos. Zellen auf das OS und PFS betrachtet. Weiterhin wurde die Auswirkung der Dosis transplantiertes CD34-positiver Zellen auf die Rekonstitution der Leuko-, Thrombo- und Granulozyten nach ASCT sowie auf die Anzahl der Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten (EK) und Thrombozytenkonzentraten (TK) nach ASCT betrachtet. Beide Krankheitsentitäten wurden separat betrachtet und ausgewertet.

2.3 Statistische Methoden

Die Überlebenskurven für das OS und das PFS wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode im Statistikprogramm SPSS erstellt. Zensiert wurden dabei alle Fälle, die durch Beendigung der Nachsorge nicht weiter nachbeobachtet werden konnten. Die erstellten Kaplan-Meier-Kurven wurden mittels des nichtparametrischen Log-rank-Tests verglichen. Weiterhin erfolgte durch das Statistikprogramm die Berechnung des p-Wertes mit dessen Hilfe die Bestimmung der statistischen Signifikanz ermöglicht wurde. Bei $p < 0,05$ ist von einer statistischen Signifikanz auszugehen. Zur Berechnung der Signifikanzen hinsichtlich der CD34-pos. Zelldosis und der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, sowie der Rekonstitution der Leuko- und Thrombopoese wurde der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

2.4 Ethikvotum

Eine Beratung mit der hiesigen Ethikkommission (Aktenzeichen R14-18) fand am 20.06.2018 statt.

Die für die Recherche erhobenen Datensätze stammen ausschließlich aus Arzt-Patienten-Verhältnissen und wurden zur Analyse anonymisiert.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse Hodgkin-Lymphom

3.1.1 Patientencharakteristika

In der vorliegenden Arbeit wurden 33 Verläufe von Patienten untersucht (Tabelle 5), die an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt waren und sich im Zeitraum vom 23.12.1996 bis 05.08.2011 einer Hochdosistherapie mit anschließender peripherer autologer Blutstammzelltransplantation unterzogen hatten. Der mediane Beobachtungszeitraum aller Patienten beträgt 744 Tage, Spannweite sechs bis 5236 Tage. Von den Patienten waren 26 (78,8%) männlich und sieben (21,2%) weiblich. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 35 Jahren mit einer Spannweite von 14 bis 54 Jahren. Die Aufteilung der histologischen Subtypen war wie folgt: nodulär-sklerosierend: 21 (63,6%), Mischtyp: acht (24,2%), lymphozytenreich: ein (3,0%) und nodulär-lymphozyten-prädominant: drei (9,1%) Patienten. Die Stadieneinteilung erfolgt nach Ann Arbor. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ergab sich folgende Verteilung: Stadium I: drei (9,1%), Stadium II: 13 (39,4%), Stadium III: acht (24,2%) und Stadium IV: neun (27,3%) Patienten. Weiterhin erfolgt eine Unterteilung in Abhängigkeit vom Vorhandensein von B-Symptomen in Stadium A (ohne B-Symptome): 21 (63,6%) und Stadium B (mit B-Symptomen): zwölf (36,4%). Alle Patienten wurden im Rezidiv oder Progress transplantiert. Zum Stichtag sind 21 (63,3%) der Patienten lebend und 12 (36,4%) der Patienten verstorben.

Tabelle 5:

Patientencharakteristika

Anzahl der Patienten	n (%) 33 (100)
Männer	26 (78,8)
Frauen	7 (21,2)
Alter in Jahren (Median, Spannweite)	35 (14 bis 54)
histologischer Subtyp	
nodulär-sklerosierend	21 (63,6)
Mischtyp	8 (24,2)
nodulär-lymphozyten-prädominant	3 (9,1)
lymphozytenreich	1 (3,0)
Stadium nach Ann Arbor bei ED	
I	3 (9,1)
II	13 (39,4)
III	8 (24,2)
IV	9 (27,3)
Stadium A	21 (63,6)
Stadium B	12 (36,4)

3.1.2 Therapien und autologe Blutstammzelltransplantation

3.1.2.1 Erstlinientherapie

Jeweils zehn Patienten (30,3%) sind mit Adriamycin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin (ABVD) bzw. Bleomycin/Etoposid/Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin/Procarbazin/Prednison (BEACOPP – Basis oder esc.) therapiert worden. Bei sechs Patienten (18,2%) war die Therapie mit der Kombinationschemotherapie Cyclophosphamid/Vincristin/Procarbazin/Prednison und ABVD (COPP/ABVD) erfolgt. Sechs weitere Patienten (18,2%) hatten andere Therapieschemata erhalten. Bei einem Patienten (3%) konnte keine Induktionschemotherapie ermittelt werden und ein weiterer Patient (3%) wurde initial nur bestrahlt. Im Median erhielten die Patienten vier Therapiezyklen, die Spannweite betrug zwei bis acht Zyklen (Tabelle 6). Alle Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden, erlitten nach der initialen Chemotherapie ein Rezidiv (n=23, 69,7%), zwei Rezidive (n=5, 15,2%) oder einen Progress bzw. waren refraktär (n=5, 15,2%).

Tabelle 6:

Erstlinientherapie

Erstlinientherapie	n (%)
ABVD	10 (30,3)
BEACOPP	10 (30,3)
COPP/ABVD	6 (18,2)
andere	6 (18,2)
unbekannt	1 (3)
Anzahl der Erstlinien-Zyklen (Median, Spannweite)	4 (2–8)

Legende: n: Anzahl der Patienten, ABVD: Adriamycin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin, BEACOPP: Bleomycin/Etoposid/Adriamycin/Cyclophosphamid/Vincristin/Procarbazin/Prednison, COPP/ABVD: Cyclophosphamid/Vincristin/Procarbazin/Prednison und Adriamycin/Bleomycin/Vinblastin/Dacarbazin

3.1.2.2 Salvage-Therapie

Neunzehn Patienten (57,6%) sind im Rahmen der Salvage-Therapie mit Dexamethason/High-AraC/Cisplatin (DHAP) therapiert worden. Weitere zehn Patienten (30,3%) hatten eine Kombination aus Dexamethason/BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan (Dexa-BEAM) erhalten. Vier weitere Patienten (12,1%) hatten jeweils andere Therapien, bestehend aus DHAP+Dexa-BEAM; DHAP+Rituximab; DHAP+Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid (ICE) und ICE+Ifosfamid/Gemcitabin/Vinorelbin/Dexamethason (IGE) bekommen. Die mediane Anzahl der Therapiezyklen betrug zwei, Spannweite zwei bis sechs Zyklen (Tabelle 7).

Tabelle 7:

Salvage-Therapie

Salvage-Therapie	n (%)
DHAP	19 (57,6)
Dexa-BEAM	10 (30,3)
andere	4 (12,2)

Legende: n: Anzahl der Patienten, DHAP: Dexamethason/High-AraC/Cisplatin, Dexa-BEAM: Dexamethason/BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan

Analog der Arbeit von Josting et al. aus dem Jahr 2010 wurden unsere Patienten anhand der Art des Rezidivs vor der Salvage-Therapie in drei Gruppen eingeteilt:

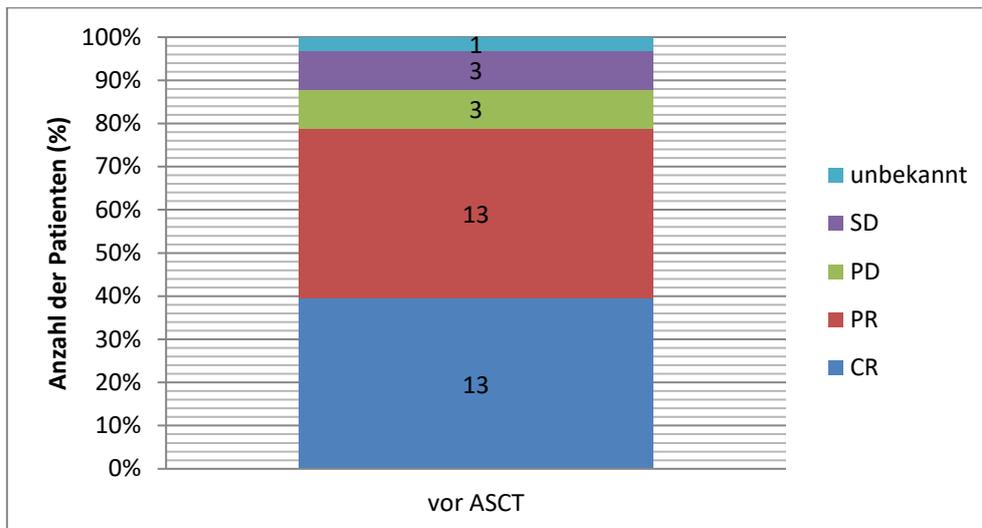
Frührezidiv (Aufreten innerhalb von 3-12 Monaten nach der Erstlinientherapie): neun Patienten (27,3%), Spätrezidiv (Aufreten > 12 Monate nach der Erstlinientherapie): 13 Patienten (39,4%) und mehrere Rezidive: fünf Patienten (15,2%). Bei einem Patienten (3%) konnte dies nicht ermittelt werden und fünf Patienten (15,2%) waren vor der Salvage-Therapie progredient bzw. refraktär. Untersucht man nur die Patienten, die DHAP erhalten hatten, ergibt sich folgendes Verteilungsmuster: Frührezidiv: vier Patienten, Spätrezidiv: sieben Patienten und mehrere Rezidive: drei Patienten.

3.1.2.2.1 Remissionsstatus vor ASCT

Nach der Salvage-Therapie ist bei den Patienten ein Staging durchgeführt worden. Bei 32 von 33 Patienten ist der Remissionsstatus vor der ASCT dokumentiert worden (Abbildung 2). Die Erkrankung hatte sich bei 13 Patienten (39,4%) in einer CR, bei 13 Patienten (39,4%) in einer PR und bei drei Patienten (9,1%) in einem stabilen Stadium befunden. Ein refraktäres Erkrankungsstadium konnte bei drei Patienten (9,1%) ermittelt werden.

Abbildung 2

Remissionsstatus vor ASCT



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, PR: partielle Remission, CR: komplette Remission, SD: stabile Erkrankung, PD: progrediente Erkrankung

3.1.2.3 Stammzellapherese

Die Stammzellapherese und -aufbereitung ist im Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erfolgt. Im Anschluss an die Chemotherapie hatten die Patienten G-CSF erhalten, um eine Mobilisierung CD34-positiver Zellen in das periphere Blut zu bewirken. Bei Erreichen einer Zellzahl von >10.000 CD34-pos. Zellen/ml wurde mit der Apherese begonnen. Im Median war eine einzige Apherese durchgeführt worden (Spannweite 1–6).

3.1.2.4 Konditionierung und autologe Blutstammzelltransplantation

Zur Konditionierung sind unterschiedliche Protokolle genutzt worden. Die häufigste Konditionierung bestand aus der Kombination von Hochdosis- BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan (HD-BEAM) (Tabelle 8). Diese wurde bei 30 Patienten (90,9%) eingesetzt. Nur drei Patienten (9,1%) haben eine andere Therapie zur Konditionierung erhalten. Zwei Patienten wurden mit CVB konditioniert, ein weiterer Patient bekam HD Melphalan/Treosulfan/Thiotepa. Die transfundierte Dosis CD34-positiver Zellen betrug im Median $6,291 \times 10^6$ CD34-positiven Zellen/kg KG, Spannweite 2,29 bis $48,04 \times 10^6$ CD34-positiven Zellen/kg KG. Da die mediane Anzahl transfundierter CD34-positiver Zellen bei $6,291 \times 10^6$ CD34-positiven Zellen/kg KG lag, haben wir den Cut-off Wert zur Auswertung bei $6,0 \times 10^6$ CD34-pos. Zellen/kg KG festgelegt. Dabei erhielten 15 Patienten (45,5%) weniger als $6,0 \times 10^6$ CD34-positiven Zellen/kg KG und 18 Patienten (54,5%) $\geq 6,0 \times 10^6$ CD34-positiven Zellen/kg KG.

Tabelle 8:
Konditionierung

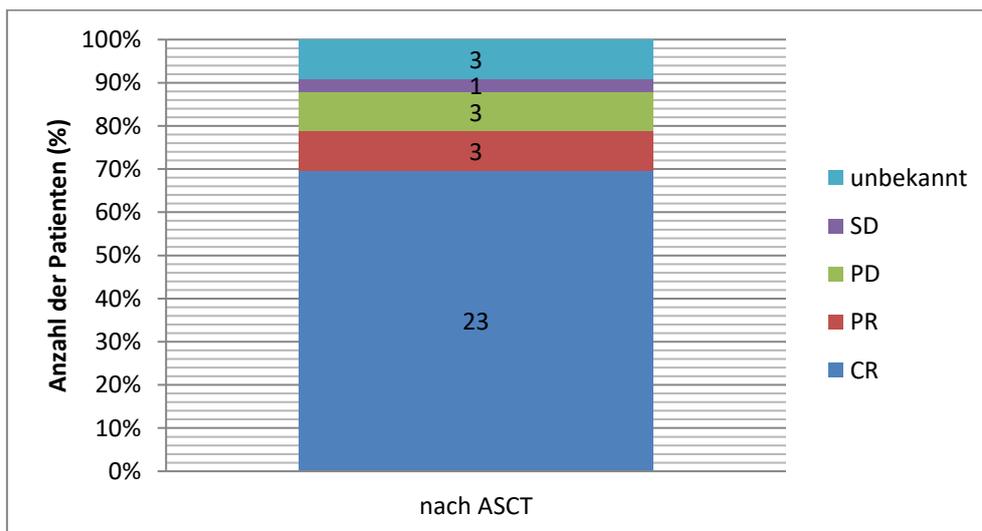
Konditionierung	n (%)
HD-BEAM	30 (90,9)
andere	3 (9,1)

Legende: n: Anzahl der Patienten, HD-BEAM: Hochdosis BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan

3.1.2.5 Remissionsstatus nach ASCT

Nach der Transplantation waren 23 Erkrankungen (69,7%) in CR, drei (9,1%) in PR und bei drei Patienten (9,1%) stellte sich die Erkrankung progredient dar. Bei einem Patienten (3%) zeigte sich eine stabile Erkrankung. Bei drei Patienten (9,1%) konnte der Remissionsstatus nicht ermittelt werden, da alle drei Patienten innerhalb von 60 Tagen nach der Transplantation verstorben sind (Abbildung 3).

Abbildung 3:
Remissionsstatus nach ASCT



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, PR: partielle Remission, CR: komplette Remission, SD: stabile Erkrankung, PD: progrediente Erkrankung

Anhand der Tabelle 9 und der Abbildung 4 ist deutlich zu erkennen, dass es durch die HD-Therapie mit folgender ASCT zu einer Zunahme der CR-Rate kommt. Im Vergleich dazu nimmt die Rate der PR ab.

Tabelle 9:

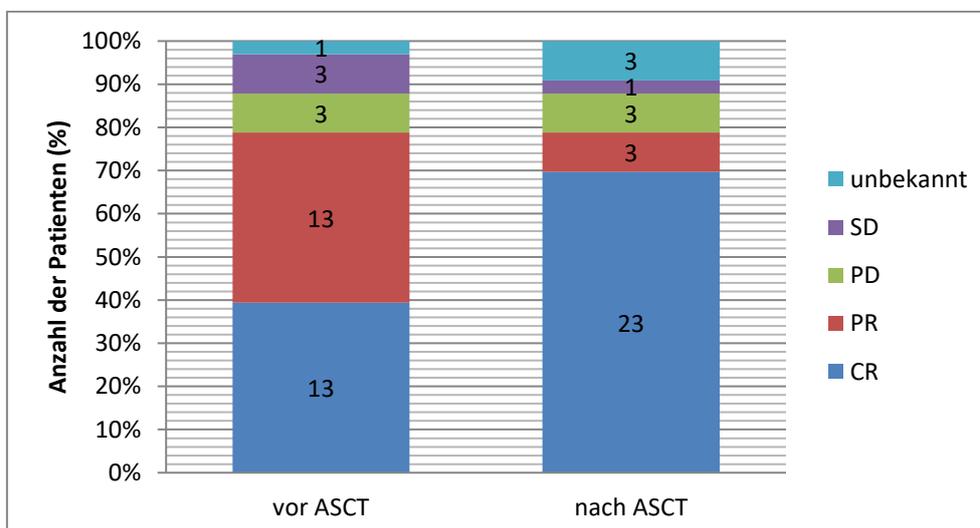
Remissionsstatus vor und nach ASCT

	Remissionsstatus vor ASCT n (%)	Remissionsstatus nach ASCT n (%)
CR	13 (39,4)	23 (69,7)
PR	13 (39,4)	3 (9,1)
PD	3 (9,1)	3 (9,1)
SD	3 (9,1)	1 (3)
unbekannt	1 (3)	3 (9,1)

Legende: n: Anzahl der Patienten, ASCT: autologe Stammzelltransplantation, CR: komplette Remission, PR: partielle Remission, SD: stabile Erkrankung, PD: progrediente Erkrankung

Abbildung 4:

Remissionsstatus vor und nach ASCT



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, PR: partielle Remission, CR: komplette Remission, SD: stabile Erkrankung, PD: progrediente Erkrankung

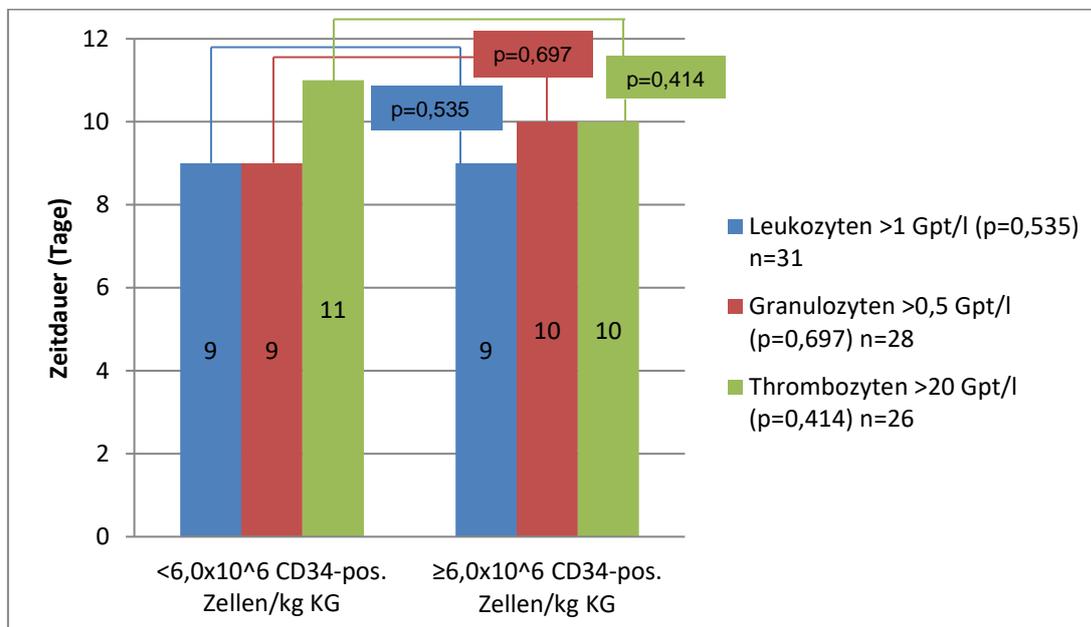
3.1.2.6 Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten und der Einfluss der Dosis übertragener CD34-positiver Zellen

Nach der Transplantation hatten 28 Patienten (84,9%) G-CSF zur Unterstützung der Rekonstitution der Granulozyten erhalten. Am häufigsten war mit Filgrastim 48 Mio. I.E. stimuliert worden. Dies hatten 16 Patienten (57,1%) erhalten. Weitere fünf Patienten (17,9%) bekamen Filgrastim 30 Mio. I.E. Die restlichen sieben Patienten (25%) bekamen ein anderes Präparat gespritzt. Wie in der Abbildung 5 zu sehen erfolgte die Rekonstitution der Leukozyten (>1 Gpt/l) im Median an Tag +9, bei zwei Patienten (6,1%) war diese nicht zu ermitteln. Im Median erfolgte die Rekonstitution der Granulozyten (>0,5 Gpt/l) am Tag +9. Sie war bei fünf Patienten (15,1%) nicht zu erheben. Die Rekonstitution der Thrombozyten (>20 Gpt/l) war im Median nach 10 Tagen zu verzeichnen. Dieser Wert

konnte bei sieben Patienten (21,2%) nicht ermittelt werden. In der Gruppe der Patienten, die $<6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG transplantiert bekommen hatten, erfolgte die Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten im Median an Tag +9, +9 bzw. +11. Für die Patientengruppe, die $\geq 6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG erhalten hatten, erfolgte die Rekonstitution im Median an Tag +9, +10 bzw. +10. Die unterschiedliche Dauer der Rekonstitution der Leukozyten ($p=0,535$), der Granulozyten ($p=0,697$) und der Thrombozyten ($p=0,414$) ist in Bezug auf die übertragene CD34-Dosis statistisch nicht signifikant. Somit lässt sich kein Vorteil in der Dauer der Rekonstitution in Bezug auf die Menge CD34-positiver Zellen erkennen.

Abbildung 5:

Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten in Abhängigkeit von der Dosis der CD34-positiven Zellen



Legende: n: Anzahl der Patienten, Gpt/l: Gigapartikel/Liter

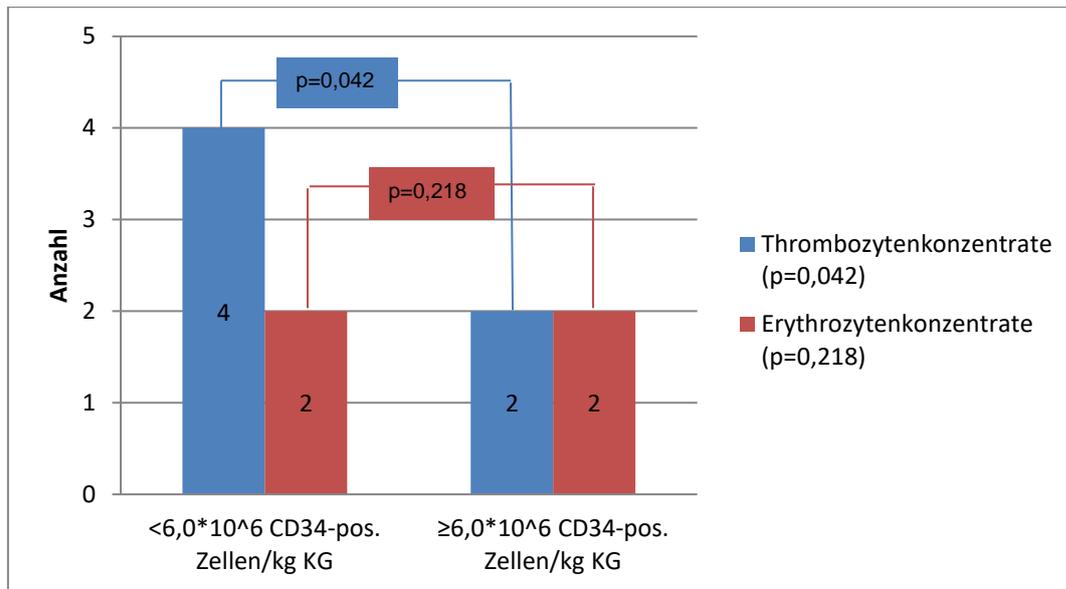
3.1.2.7 Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Dosis der CD34-positiven Zellen

Im Median waren nach der Transplantation zwei Erythrozytenkonzentrate und zwei Thrombozytenkonzentrate notwendig. Die Patienten, die weniger als $6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG erhalten hatten, benötigten im Median zwei Erythrozytenkonzentrate und vier Thrombozytenkonzentrate. Die Gruppe der Patienten, die $\geq 6,0 \times 10^6$ Zellen transfundiert bekommen hatte, brauchten weniger Transfusionen. Hier waren im Median zwei Erythrozytenkonzentrate und zwei Thrombozytenkonzentrate erforderlich. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosis infundierter CD34-pos. Zellen

und der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten festgestellt werden ($p=0,042$) (Abbildung 6). Die Transfusion der Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit von der Dosis CD34-positive Zellen ist nicht signifikant ($p=0,218$).

Abbildung 6:

Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Dosis der CD34-positiven Zellen



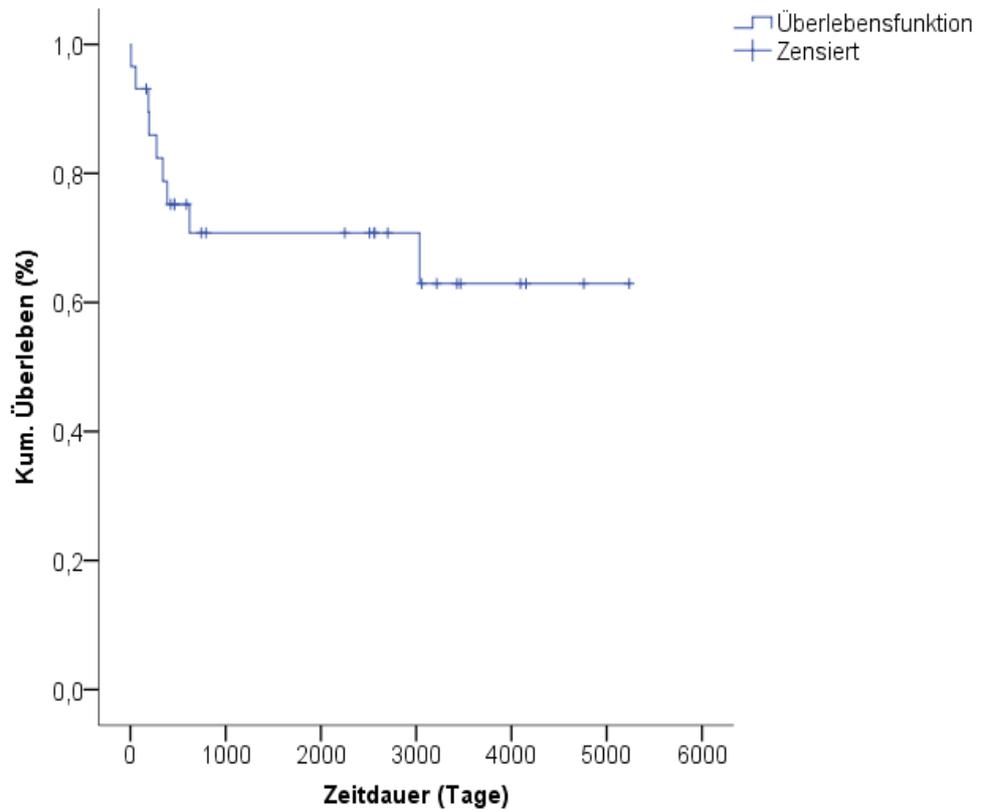
3.1.3 Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT

Nach der Transplantation beträgt das mediane PFS 1657 Tage. Das mediane OS konnte nicht bestimmt werden, da zum Ende des Beobachtungszeitraumes das Gesamtüberleben $>50\%$ betrug (siehe Abbildung 7). Zur besseren Vergleichbarkeit mit bisher veröffentlichter Literatur wurde für die folgenden Analysen des OS und des PFS alle Patienten ausgeklammert, die nach der Salvage-Therapie progredient oder refraktär waren. Zudem konnte bei einem Patienten der Remissionsstatus vor der Transplantation nicht ermittelt werden. Auch dieser Patient wurde in der nachfolgenden Untersuchung ausgeklammert. Daraus ergibt sich $n=29$ Patienten. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach einem Jahr lag bei $78,8\%$, nach 3 und 5 Jahren bei $70,8\%$ und nach 10 Jahren bei $62,9\%$. Zu den Zeitpunkten 1, 3, 5 oder 10 Jahren nach ASCT lag die Wahrscheinlichkeit, rezidiv- oder progressionsfrei zu leben, bei $61,1\%$, $57,4\%$, $53,0\%$ bzw. $46,4\%$ (Abbildung 7). Insgesamt haben 13 Patienten ($39,4\%$) mit einem Hodgkin-Lymphom ein Rezidiv oder Progress nach ASCT bekommen. Die 30-Tage Letalität nach ASCT in unserer Patientengruppe beträgt $0,06\%$ und die 100-Tage Letalität $0,12\%$.

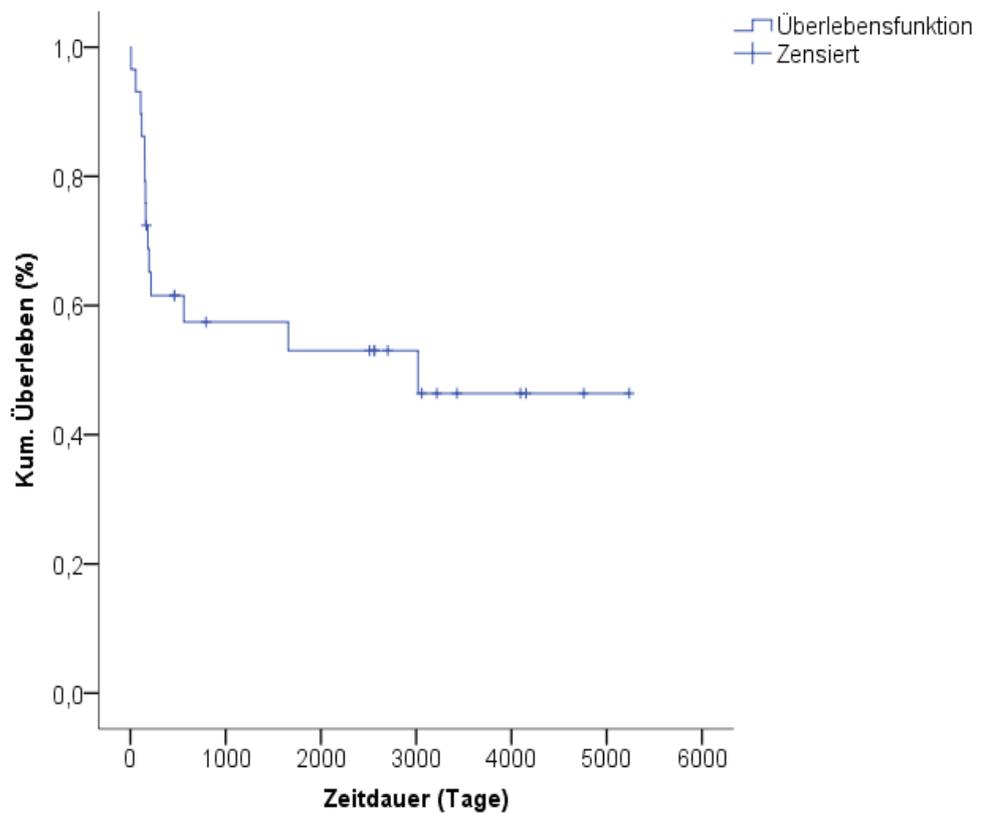
Abbildung 7:

Gesamtüberleben (Grafik A) und progressionsfreies Überleben (Grafik B) nach ASCT

Grafik A



Grafik B



3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) in Abhängigkeit von der Rezidivart vor der Salvage-Therapie

Wie bereits oben beschrieben, haben vor der Salvage-Therapie neun Patienten (27,3%) eine Frührezidiv, 13 Patienten (39,4%) ein Spätrezidiv und fünf Patienten (15,2%) mehrere Rezidive gehabt. Da von diesen insgesamt 27 Patienten drei refraktär nach der Salvage-Therapie waren, ergibt sich für die folgende Auswertung eine Gesamtzahl von 24 Patienten. Daraus ergibt sich folgende Verteilung: Frührezidiv: sieben Patienten, Spätrezidiv: 13 Patienten und mehrere Rezidive: vier Patienten. Das Gesamtüberleben 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT beträgt für die Patienten mit einem Frührezidiv jeweils 85,7% und für Patienten mit einem Spätrezidiv 84,6%, bzw. je 68,4%. Bei den Patienten mit mehreren Rezidiven leben 1 Jahr nach ASCT noch 37,5%. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht nicht ($p=0,098$). Progressionsfrei zu allen Zeitpunkten nach ASCT noch 71,4% der Patienten mit einem Frührezidiv und 76,9%, 68,4% bzw. 59,8% der Patienten mit einem Spätrezidiv. Ein Jahr nach ASCT leben noch 25% der Patienten mit mehreren Rezidiven progressionsfrei. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p=0,009$) hinsichtlich der Rezidivart vor der Salvage-Therapie und dem PFS. Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte im nächsten Schritt die Auswertung derer, die DHAP als Salvage-Therapie bekommen hatten. Insgesamt wurden 19 Patienten mit DHAP therapiert. Von diesen Patienten hatten vier einen Progress vor DHAP, sodass insgesamt 15 Patienten ausgewertet werden konnten. Davon hatten vier Patienten ein Frührezidiv, sieben ein Spätrezidiv und drei Patienten mehrere Rezidive. Auch hier konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem PFS und der Rezidivart festgestellt werden ($p=0,041$). Beim OS ($p=0,387$) jedoch nicht. Die Patienten mit einem Frührezidiv haben 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT eine Überlebenschance, sowie eine Wahrscheinlichkeit progressionsfrei zu leben, von jeweils 100%. Auf die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven wurde aufgrund der niedrigen Fallzahl verzichtet.

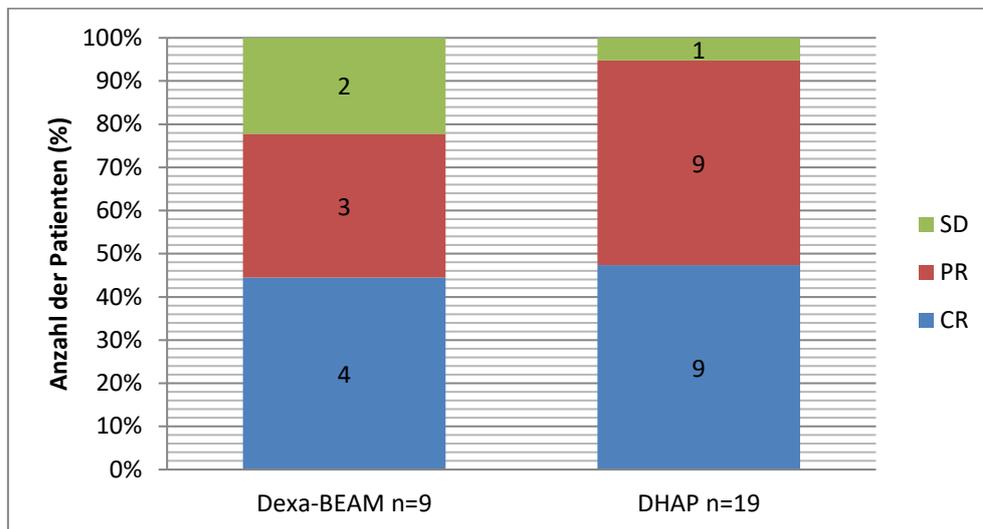
3.1.3.2 Remissionsstatus, Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der Salvage-Therapie

Im Folgenden wurde untersucht, ob durch die unterschiedlichen Salvage-Therapien Unterschiede im Remissionsstatus nach der Therapie resultieren. Insgesamt wurden 28 Patienten (96,5%) mit zwei Therapieprotokollen behandelt - mit DHAP oder DEXA-BEAM. Ein weiterer Patient wurde aufgrund einer anderen Salvage-Therapie aus der Auswertung ausgeklammert, sodass 28 Patienten für die Auswertung relevant sind. Bei den Patienten die DHAP bekommen hatten, konnten bei neun Erkrankungen (47,4%) eine CR und bei weiteren neun (47,4%) eine PR erreicht werden. Die Krankheit hatte bei den Patienten, die mit DEXA-BEAM therapiert worden waren, in 44,4% der Fälle eine CR, in 33,3% der Fälle eine PR und bei 22,2% der Erkrankungen eine Stabilisierung erreicht (Abbildung 8). Es

lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Art der Salvage-Therapie und den Endpunkten OS und PFS feststellen ($p=0,221$ bzw. $p=0,361$). Aufgrund der niedrigen Fallzahl wird keine Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Abbildung 8:

Remissionsstatus nach Salvage-Therapie



Legende: PR: partielle Remission, CR: komplette Remission, SD: stabile Erkrankung, PD: progrediente Erkrankung, DEXA-BEAM: Dexamethason/BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, DHAP: Dexamethason/High-AraC/Cisplatin

Patienten, die mit DHAP therapiert worden waren, hatten eine Gesamtüberlebensrate zu den Zeitpunkten 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT von jeweils 78,3%. Das OS derer, die DEXA-BEAM erhalten hatten, wurde mit 77,8%, je 55,7% bzw. 44,4% berechnet. Progressionsfrei waren zu den Zeitpunkten 1, 3, 5 und 10 Jahren nach ASCT noch je 67,7%, 60,2% bzw. 60,2% der Patienten, die DHAP erhalten hatten und 55,6%, 44,4%, 44,4% bzw. 33,3% der Patienten, die mit DEXA-BEAM behandelt worden waren.

3.1.3.3 Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der Konditionierung

Unter den 29 ausgewerteten Patienten war HD-BEAM das am häufigsten verwendete Therapieregime für die Konditionierung ($n=28$, 96,5%). Von den Patienten, die nach diesem Protokoll behandelt worden waren, lebten zum Zeitpunkt 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT 78,0%, 69,6%, 69,6% bzw. 60,9%. Nur ein weiterer Patient hatte eine andere Therapie zur Konditionierung erhalten. Dieser war 5 Jahre nach ASCT noch am Leben. Progressionsfrei waren in der HD-BEAM-Gruppe 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT noch 63,9%, 59,6%, 55,1% bzw. 48,2%. Der andere Patient in der Nicht HD-BEAM Gruppe war bereits nach einem Jahr nicht mehr progressionsfrei. Statistisch signifikant sind die Ergebnisse weder in Bezug

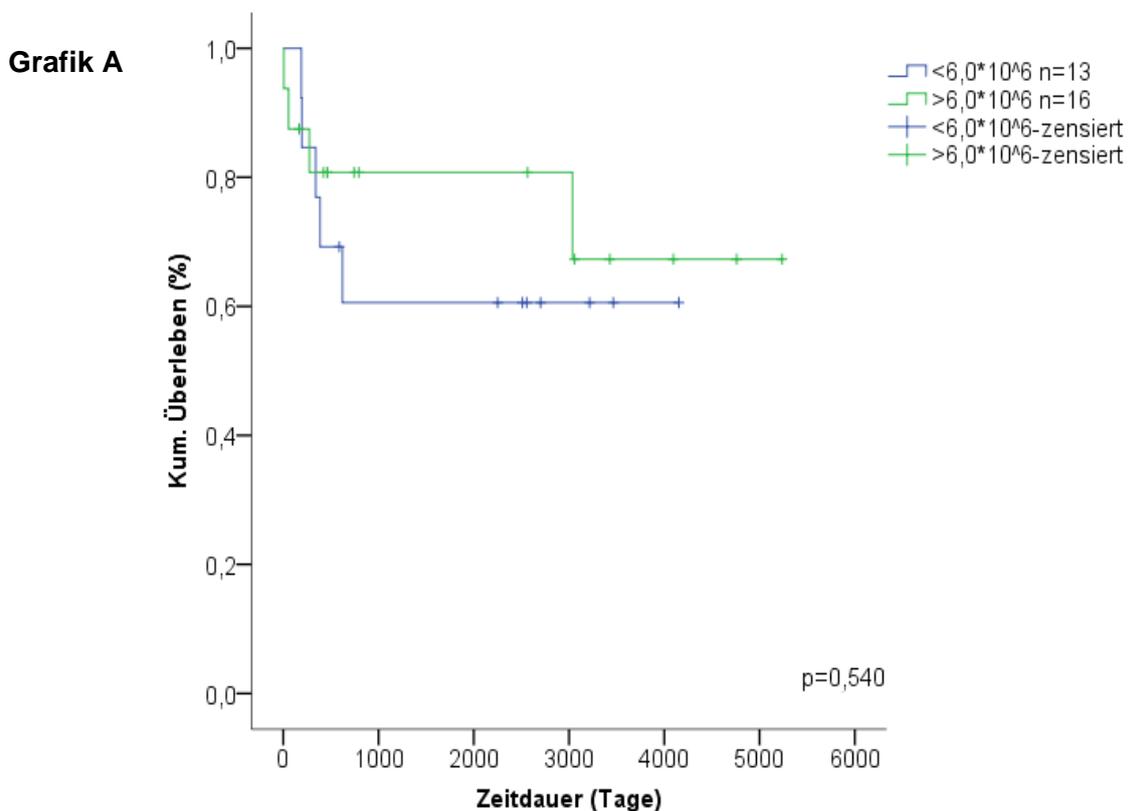
auf das OS ($p=0,489$) noch auf das PFS ($p=0,435$). Weiterhin wurde aufgrund der Fallzahl auf die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurve verzichtet.

3.1.3.4 Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der infundierten Dosis CD34-positiver Zellen

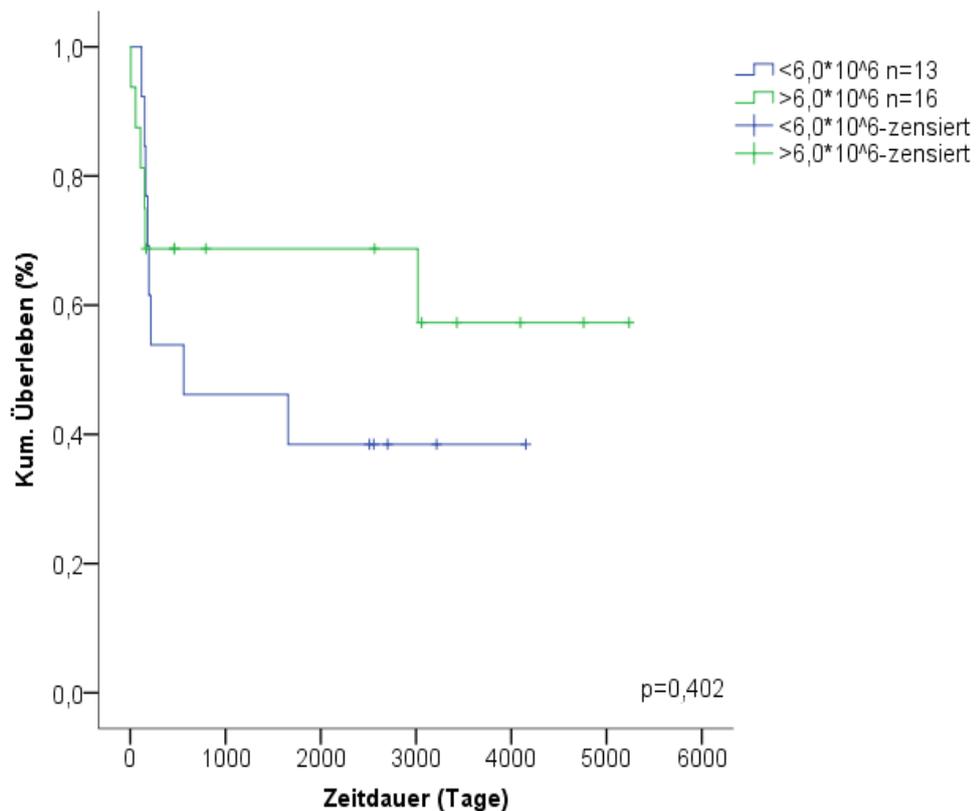
Die Patienten wurden nach Zahl der infundierten CD34-positiven Zellen in zwei Gruppen, $<6,0 \times 10^6$ und $\geq 6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG, eingeteilt. Von den Patienten, die $<6,0 \times 10^6$ Zellen erhalten hatten, überlebten nach 1, 3, 5 und 10 Jahren 73,3% bzw. je 60,6%. Von denen, die $\geq 6,0 \times 10^6$ Zellen bekommen hatten, je 80,8% bzw. 67,3% nach ASCT. Von den Patienten, die im Rahmen der Therapie, $<6,0 \times 10^6$ Zellen transplantiert bekommen hatten, lebten zu den Zeitpunkten 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT noch 53,8%, 46,2% bzw. je 38,5% progressionsfrei. Bei den Patienten mit $\geq 6,0 \times 10^6$ CD34-positiven Zellen waren zu den o.g. Zeitpunkten noch 68,8%, 68,8%, 68,8% bzw. 57,3% ohne Progress. Die Ergebnisse sind nicht signifikant ($p=0,540$ vs. $p=0,402$) (Abbildung 9).

Abbildung 9:

Gesamtüberleben (Grafik A) und progressionsfreies Überleben (Grafik B) nach ASCT in Abhängigkeit von der infundierten Dosis CD34-positiver Zellen



Grafik B



Legende: ASCT: autologe Blutstammzelltransplantation, n: Anzahl der Patienten

3.1.4 Einfluss von Patienten- und Krankheitscharakteristika auf das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS)

Um prognostische Parameter unter den Patienten- und Krankheitscharakteristika zu identifizieren, wurde der Einfluss des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der ASCT, das Geschlecht der Patienten, die Stadien nach Ann Arbor und der histologische Subtyp auf das OS und PFS untersucht.

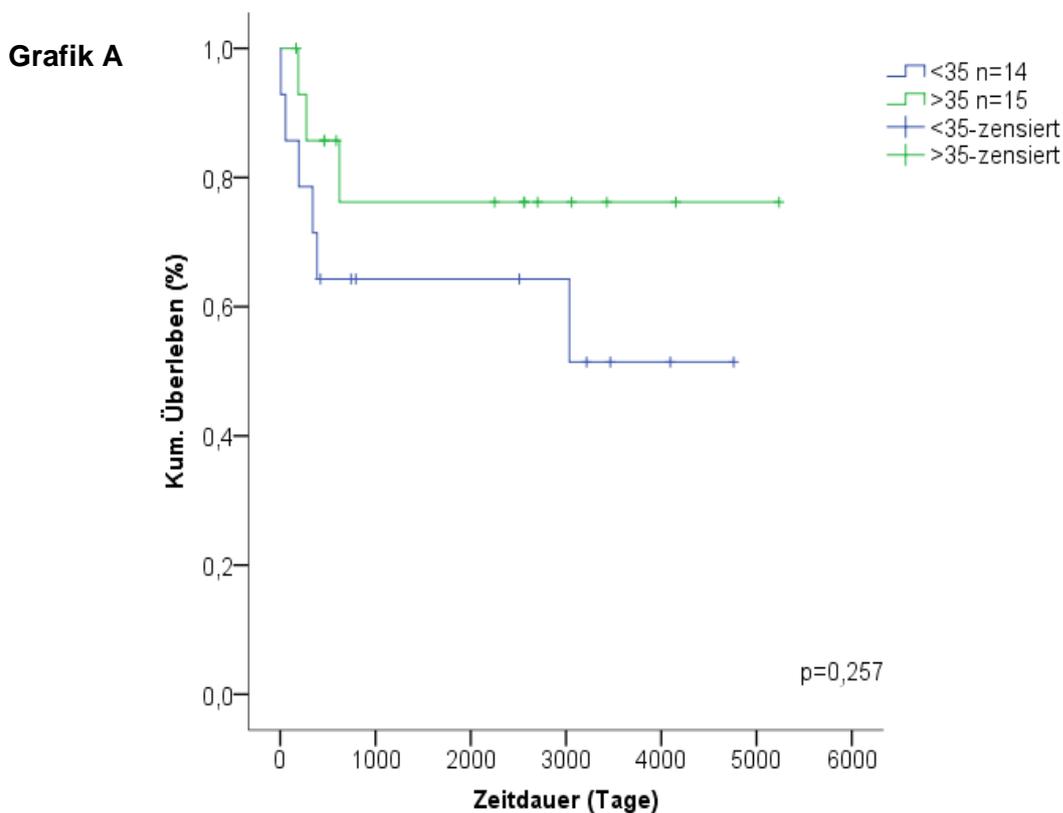
Es wurde untersucht, ob jüngere Patienten einen Vorteil hinsichtlich des OS und PFS nach Transplantation haben. In der Berechnung der Signifikanz des Alters ließ sich kein Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen darstellen. Weder in Hinblick auf das Gesamtüberleben ($p=0,257$) noch auf das progressionsfreie Überleben ($p=0,118$) (Abbildung 10). Die Patienten unter 35 Jahre zeigten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 71,4% und je 64,3% sowie eine Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit von 51,4%. In der Patientengruppe über 35 Jahre lebten 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT noch 85,7% und je 76,2%. Das progressionsfreie Überleben 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT lag in der Gruppe der unter 35-Jährigen bei je 42,9% und bei den über 35-Jährigen bei 80%, 71,1% bzw. 62,2%. In der Gruppe der unter 35 Jahre alten Patienten waren nach 10 Jahren noch 32,1% progressionsfrei und in der Gruppe der über 35 Jahre alten Patienten noch 62,2%.

Männliche Patienten erreichten ein OS 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT von 82,2%, 72,1%, 72,1% bzw. 63,1%. Beim weiblichen Geschlecht war die

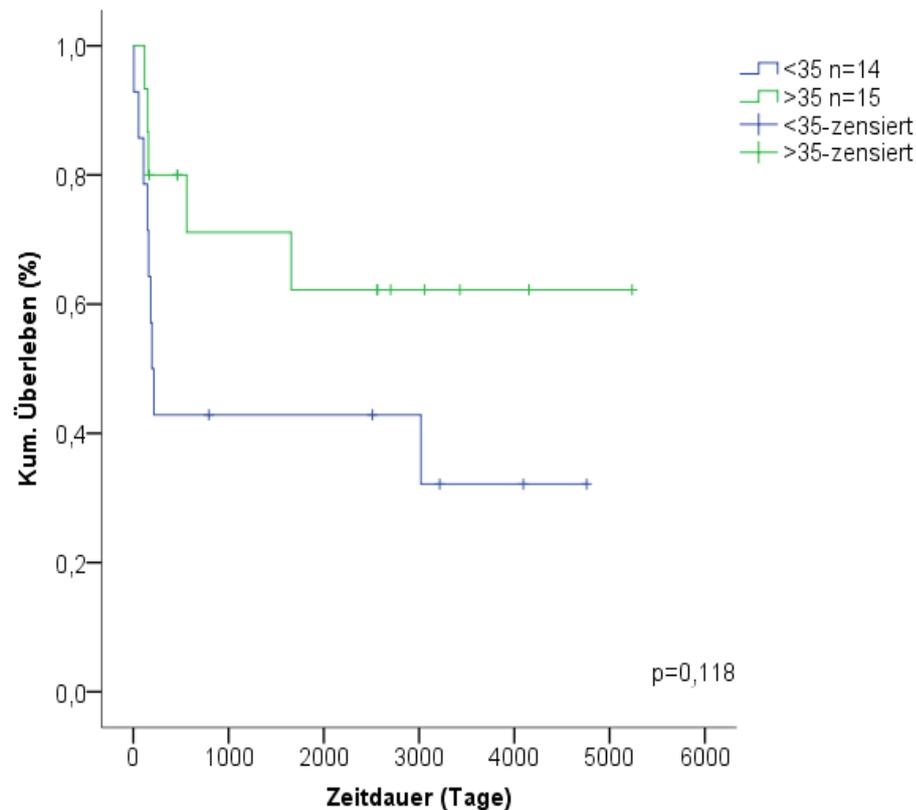
Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit zu allen Zeitpunkten nach ASCT 66,7%. Für die männlichen Patienten wurde das PFS zu den Zeitpunkten 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT mit 60,3%, 55,3%, 55,3% bzw. 47,4% berechnet. Von den Frauen waren 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT noch 66,7%, 66,7% bzw. je 44,4% progressionsfrei. Auch bei diesen beiden Gruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (OS: $p=0,771$; PFS: $p=0,990$). Aufgrund der geringen Fallzahl wird auf die Kaplan-Meier-Kurve verzichtet.

Abbildung 10:

Gesamtüberleben (Grafik A) und progressionsfreies Überleben (Grafik B) nach ASCT in Abhängigkeit vom Alter



Grafik B



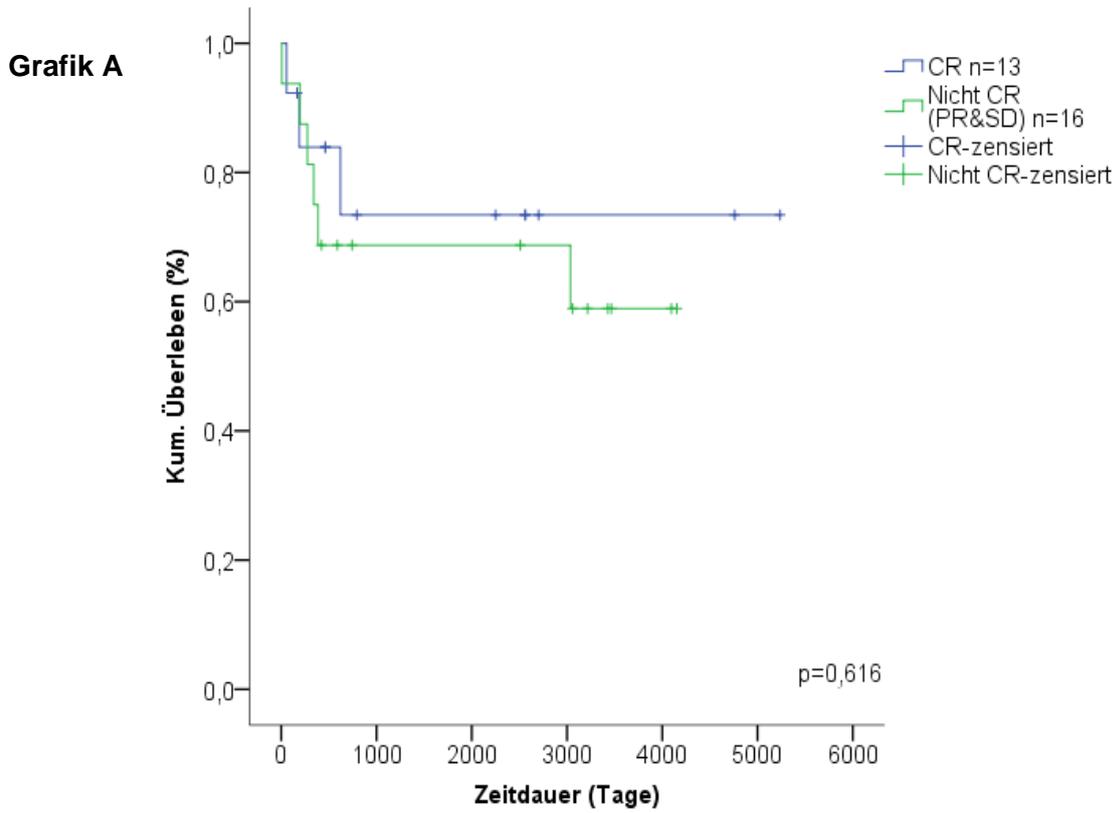
Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, n: Anzahl der Patienten, <35: unter 35 Jahre, >35: über 35 Jahre

3.1.5 Einfluss des Remissionsstatus vor ASCT auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS)

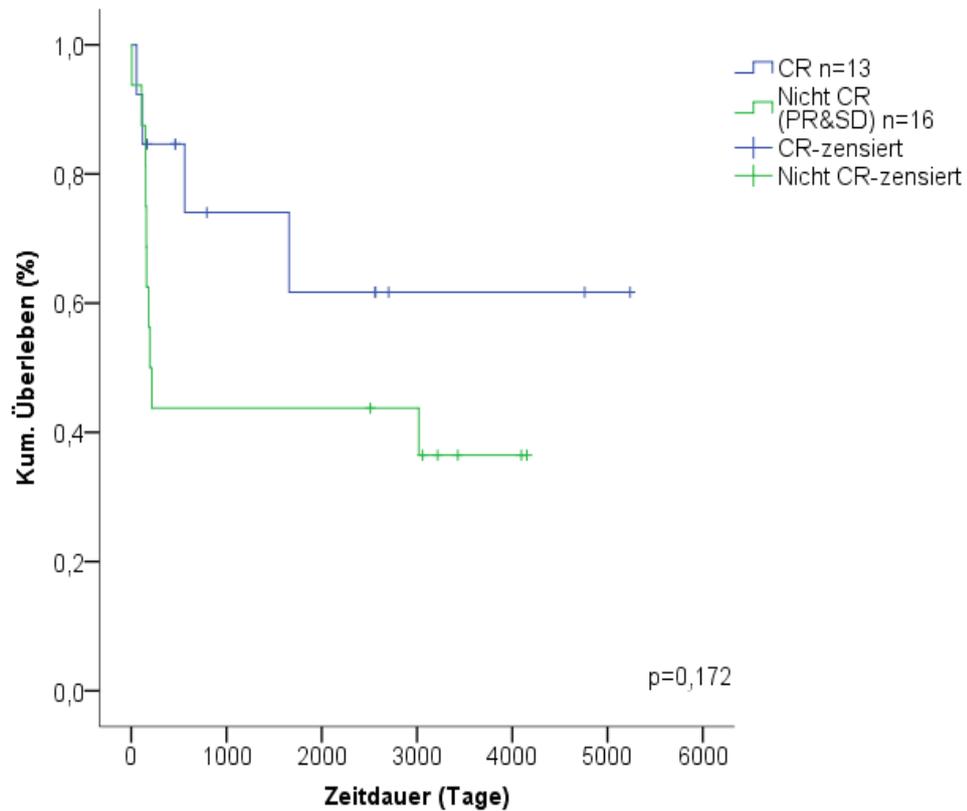
Untersucht man den möglichen Einfluss des Remissionsstatus vor der Hochdosistherapie auf das OS ($p=0,616$) bzw. das PFS ($p=0,171$) lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang feststellen (Abbildung 11). Für die Erstellung der Kaplan-Meier-Grafiken für den Remissionsstatus vor der Transplantation wurden stabile Erkrankungen und PR als „Nicht CR“ zusammengefasst. Zehn Jahre nach ASCT lebten von den Patienten, deren Erkrankung in CR war, noch 73,4%. In Nicht CR betrug die Gesamtüberlebenschance nach 10 Jahren 58,9%. Progressionsfrei lebten 10 Jahre nach ASCT noch 61,7% der Patienten, deren Erkrankung eine CR erreicht hatte, sowie 36,5% derer in Nicht CR.

Abbildung 11:

Gesamtüberleben (Grafik A) und progressionsfreies Überleben (Grafik B) nach ASCT in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor der Transplantation



Grafik B



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, n: Anzahl der Patienten, CR: komplette Remission, PR: partielle Remission, SD: stable disease

3.1.6 Einfluss des Remissionsstatus nach ASCT auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS)

Das Erreichen einer CR nach ASCT führt zu einem längeren Gesamt- und progressionsfreien Überleben. Zur besseren Auswertung aufgrund der kleinen Fallzahlen wurden die Patienten, deren Erkrankung in PR, im Progress oder stable disease nach ASCT war, zu „Nicht CR“ zusammengefasst. Insgesamt konnten so 27 Patienten ausgewertet werden. Das 10-Jahres OS für die Patienten mit einer Erkrankung in CR liegt bei 69,6%, derer in Nicht CR bei 60%. Von diesen Patienten lebten 10 Jahren nach ASCT 51,9% bzw. 40% progressionsfrei. Zwischen dem Remissionsstatus nach ASCT und dem OS ($p=0,420$) und dem PFS ($p=0,308$) besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Wegen der kleinen Fallzahl der „Nicht CR“ Gruppe ($n=5$) wird auf die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve verzichtet.

3.2 Ergebnisse Mantelzelllymphom

3.2.1 Patientencharakteristika

Sechszwanzig Patienten, die an einem Mantelzelllymphom erkrankt waren, haben im Zeitraum vom 20.01.1998 bis 05.06.2012 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. eine Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation erhalten (Tabelle 10). Die mediane Beobachtungsdauer der lebenden Patienten beträgt 870,5 Tage (Spannweite neun bis 5173 Tage). Bei den 22 (84,6%) männlichen und vier (15,4%) weiblichen Patienten betrug das mediane Alter zum Zeitpunkt der Transplantation 57 Jahre (Spannweite 44 bis 67 Jahre). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ergab sich folgendes Verteilungsmuster der Stadien: Stadium II: ein (3,8%), Stadium III: sechs (23,1%) und Stadium IV: 19 (73,1%) Patienten. Hinsichtlich der B-Symptomatik war die Aufteilung wie folgt: Stadium A: 21 (80,8%) und Stadium B: vier (15,4%). Bei einem Patienten (3,8%) konnte dies nicht ermittelt werden. Zum Ende des festgelegten Beobachtungszeitraums sind 18 Patienten (69,2%) am Leben und acht Patienten (30,8%) verstorben.

Tabelle 10:

Patientencharakteristika

Anzahl der Patienten	n (%) 26 (100)
Männer	22 (84,6)
Frauen	4 (15,4)
Alter in Jahren (Median, Spannweite)	57 (44 bis 67)
Stadien nach Ann Arbor	
I	0
II	1 (3,8)
III	6 (23,1)
IV	19 (73,1)
Stadium A	21 (80,8)
Stadium B	4 (15,4)

3.2.2 Therapien und autologe Blutstammzelltransplantation

3.2.2.1 Induktionstherapie

Zwölf Patienten (46,1%) hatten zur Induktion eine Kombination aus Rituximab-Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (R-CHOP) im Wechsel mit Rituximab-DHAP (R-DHAP) bekommen. Weitere acht Patienten (30,8%) haben initial R-CHOP und Dexamethason-BEAM zur Mobilisierung erhalten. Die anderen sechs Patienten (23,1%) haben unterschiedliche Therapien erhalten, die in der nachfolgenden Grafik als „andere“ zusammengefasst wurden. Die Anzahl der Therapiezyklen betrug im Median sechs (Spannweite 1 bis 8) (Tabelle 11).

Bei fünf Patienten (19,2%) war das MCL im Rezidiv transplantiert worden. Diese Patienten hatten im Vorfeld vor oben genannter Therapie eine Behandlung mittels R-CHOP oder Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison (COP) erhalten.

Tabelle 11:

Induktionstherapie

Therapie	n (%)
R-CHOP/R-DHAP	12 (46,1)
R-CHOP/Dexa-BEAM	8 (30,8)
andere	6 (23,1)

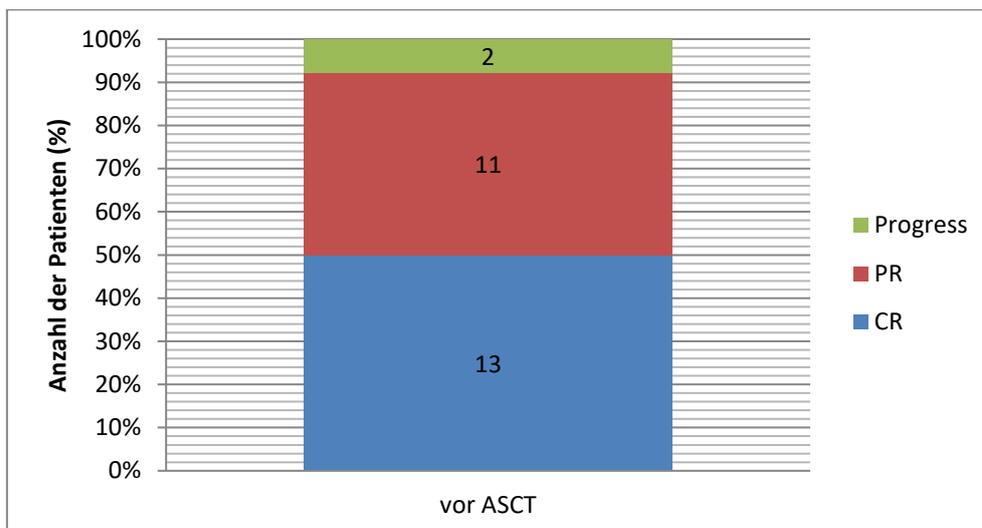
Legende: n: Anzahl der Patienten, R-CHOP: Rituximab- Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, R-DHAP: Rituximab-Dexamethason/High-AraC/Cisplatin, Dexa-BEAM: Dexamethason/BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan

Von den 26 Patienten mit einem MCL, welche in dieser Arbeit untersucht wurden, wurden 13 Patienten (50%) im Rahmen der MCL Younger Studie therapiert. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 6 Zyklen R-CHOP mit anschließender myeloablativer Radiochemotherapie und ASCT vs. drei Doppelzyklen R-CHOP/R-DHAP mit anschließendem AraC-haltigem myeloablativem Regime und ASCT. Bei zwei der 13 Patienten erreichte das MCL nach der Induktions- und Mobilisierungstherapie nur eine PR. Diese Patienten bekamen nicht die geplante HD-Therapie, sondern HD-BEAM.

3.2.2.1.1 Remissionsstatus vor ASCT

Vor der ASCT war bei den Patienten der Remissionsstatus bestimmt worden. Vor HDT und ASCT war das MCL bei 13 Patienten (50,0%) in CR, bei weiteren elf Patienten (42,3%) in PR und bei zwei Patienten (7,7%) wurde eine progrediente Erkrankung festgestellt (Abbildung 12).

Abbildung 12:
Remissionsstatus vor ASCT



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, PR: partielle Remission, CR: komplette Remission, PD: progrediente Erkrankung

3.2.2.2 Stammzellapherese

Das Prinzip der Stammzellapherese wurde unter 3.1.2.3 bereits kurz erläutert. Eine einzelne Apherese war bei der Mehrzahl der Patienten (21; 80,8%) ausreichend. Vier Patienten (15,4%) haben zwei und ein Patient (3,8%) drei Apheresen benötigt.

3.2.2.3 Konditionierungstherapie und autologe Blutstammzelltransplantation

Zur Konditionierung sind drei unterschiedliche Therapieprotokolle genutzt worden (Tabelle 12). Zehn Patienten (38,5%) hatten HD-BEAM und jeweils acht Patienten (30,8%) HD-Cyclophosphamid + TBI bzw. HD-AraC plus Melphalan + TBI bekommen. Nach der Konditionierung waren bei den Patienten im Median $5,7 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG transplantiert worden (Spannweite 2,7 bis $14,83 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG). Bei 14 Patienten (56%) lag die Dosis unter und bei elf Patienten (44%) über $6,0 \times 10^6$ CD34-pos. Zellen/kg KG. Bei einem Patienten (3,8%) war die transplantierte Dosis nicht zu ermitteln.

Tabelle 12:
Konditionierung

Konditionierungstherapie	n (%)
HD-BEAM	10 (38,5)
HD-Cyclophosphamid+TBI	8 (30,8)
HD-AraC plus Melphalan+TBI	8 (30,8)

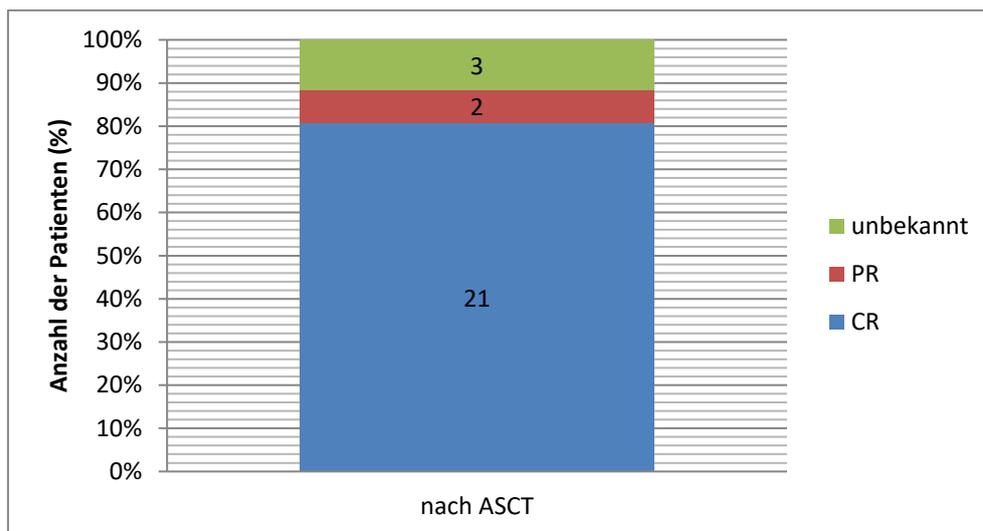
Legende: n: Anzahl der Patienten, HD-BEAM: Hochdosis BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, TBI: Ganzkörperbestrahlung

3.2.2.4 Remissionsstatus nach ASCT

Nach der Transplantation hatte sich die Erkrankung bei 21 Patienten (80,8%) in CR befunden und bei zwei Patienten (7,7%) in PR. Bei drei Patienten (11,5%) konnte der Remissionsstatus nicht festgestellt werden, da diese innerhalb von 21 Tagen nach der Transplantation verstorben waren (Abbildung 13).

Abbildung 13:

Remissionsstatus nach ASCT



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, PR: partielle Remission, CR: komplette Remission

Vergleichend kann festgestellt werden, dass die Rate der CR nach ASCT deutlich zugenommen und die Rate der PR nach ASCT deutlich abgenommen hat (Tabelle 13 und Abbildung 14). Keiner der Patienten hat nach ASCT einen schlechteren Remissionsstatus als PR.

Tabelle 13:

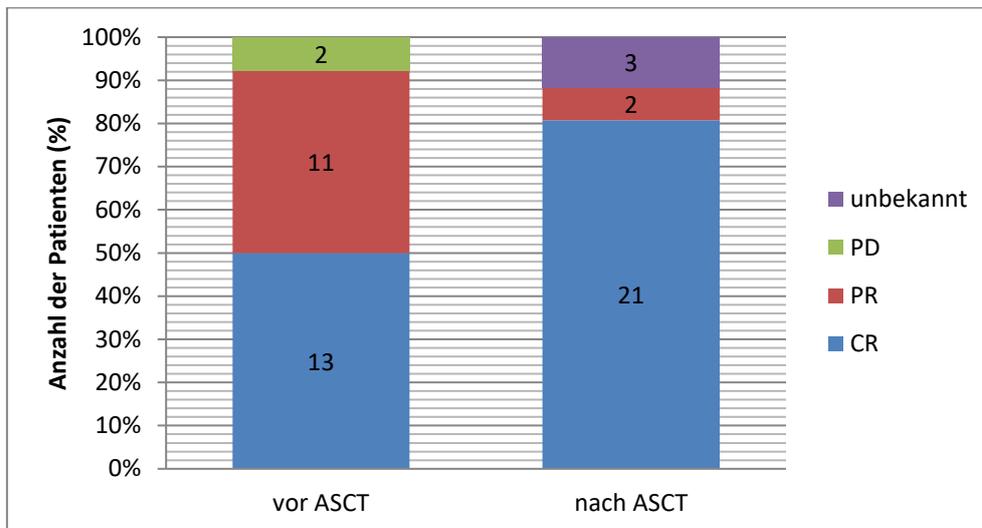
Remissionsstatus vor und nach ASCT

	Remissionsstatus vor ASCT n (%)	Remissionsstatus nach ASCT n (%)
CR	13 (50,0)	21 (80,8)
PR	11 (42,3)	2 (7,7)
PD	2 (7,7)	0
Unbekannt	0	3 (11,5)

Legende: n: Anzahl der Patienten, ASCT: autologe Stammzelltransplantation, CR: komplette Remission, PR: partielle Remission, PD: progrediente Erkrankung

Abbildung 14:

Remissionsstatus vor und nach ASCT



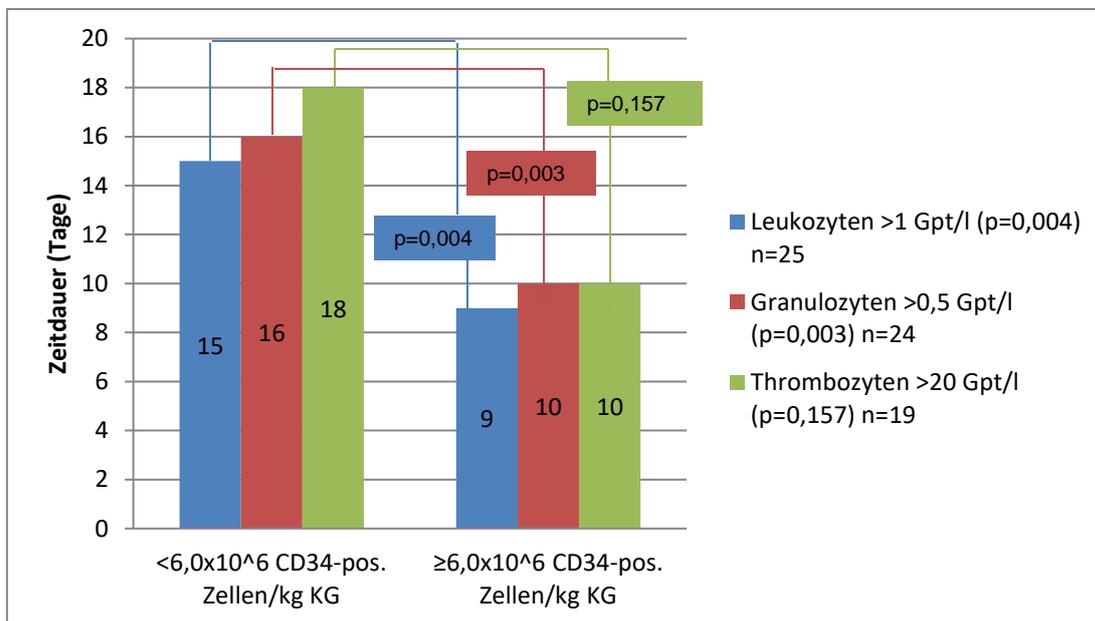
Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, PR: partielle Remission, CR: komplette Remission, PD: progrediente Erkrankung

3.2.2.5 Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten und der Einfluss der Dosis übertragener CD34-positiver Zellen

Die Granulopoese war im Anschluss an die ASCT bei 22 Patienten (84,6%) mittels G-CSF stimuliert worden. Filgrastim 48 Mio. I.E. war dabei bei 15 Patienten (68,2%) genutzt worden. Die restlichen 7 Patienten (31,8%) hatten andere Präparate bekommen. Die Leukozyten hatten im Median nach 12 Tagen Werte >1 Gpt/l erreicht. Lediglich bei einem Patienten (3,8%) konnte der Wert nicht ermittelt werden. Die Rekonstitution der Granulozyten >0,5 Gpt/l war nach 13 Tagen erfolgt. Der Wert ist bei zwei Patienten (7,7%) unbekannt. Nach durchschnittlich 13 Tagen hatten auch die Thrombozyten Werte >20 Gpt/l erreicht. Dieser Wert konnte bei sieben Patienten (26,9%) nicht ermittelt werden. Für die Patientengruppe, die $6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG erhalten hatte, war die Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten im Median an Tag +15, +16 bzw. +18 erfolgt. Bei den Patienten in der Gruppe, die $\geq 6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG transplantiert bekommen hatte, war die Rekonstitution an Tag +9, +10 bzw. +10 erfolgt (Abbildung 15). Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosis transplantierte CD34-positiver Zellen und der Rekonstitution der Leukozyten ($p=0,004$) als auch der Rekonstitution der Granulozyten ($p=0,003$). Bei der Rekonstitution der Thrombozyten ($p=0,157$) konnte dies nicht gezeigt werden.

Abbildung 15:

Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten in Abhängigkeit von der Dosis der transplantierten CD34-positiven Zellen



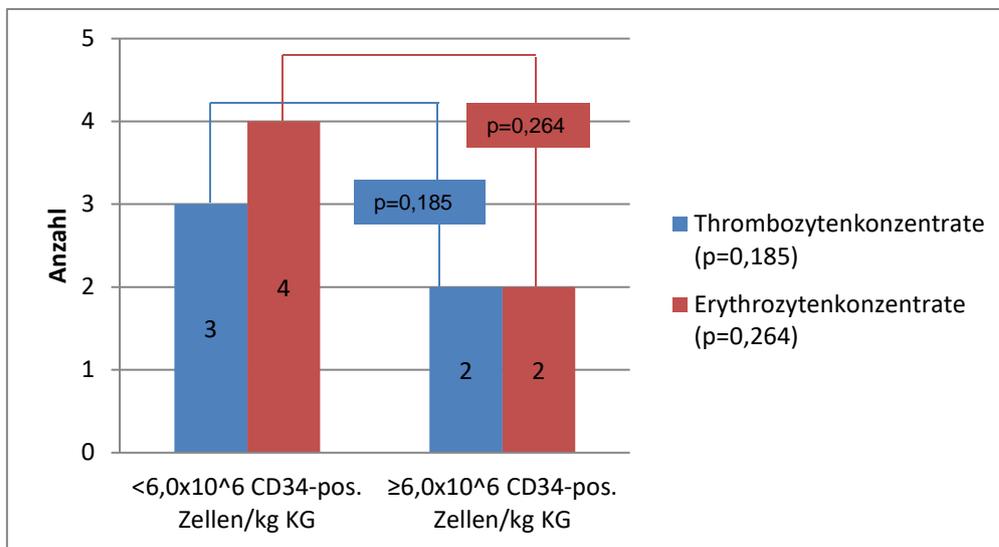
Legende: n: Anzahl der Patienten, Gpt/l: Gigapartikel/Liter

3.2.2.6 Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Dosis der transplantierten CD34-positiven Zellen

Im Median sind drei Erythrozytenkonzentrate verabreicht worden. Thrombozytenkonzentrate waren im Median ebenfalls dreimal transfundiert worden. Im Median waren in der Patientengruppe, die weniger als $6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG transplantiert bekommen hatte, vier Erythrozytenkonzentrate und drei Thrombozytenkonzentrate transfundiert worden. Die Patienten, die $\geq 6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG erhalten hatten, hatten durchschnittlich zwei Erythrozytenkonzentrate und zwei Thrombozytenkonzentrate bekommen (Abbildung 16). Eine statistische Signifikanz konnte nicht ermittelt werden ($p=0,264$ bzw. $p=0,185$). Somit können keine Schlüsse von der Anzahl der transplantierten CD34-pos. Zellen auf die mögliche Anzahl der folgenden Transfusionen gezogen werden.

Abbildung 16:

Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Dosis der CD34-positiven Zellen

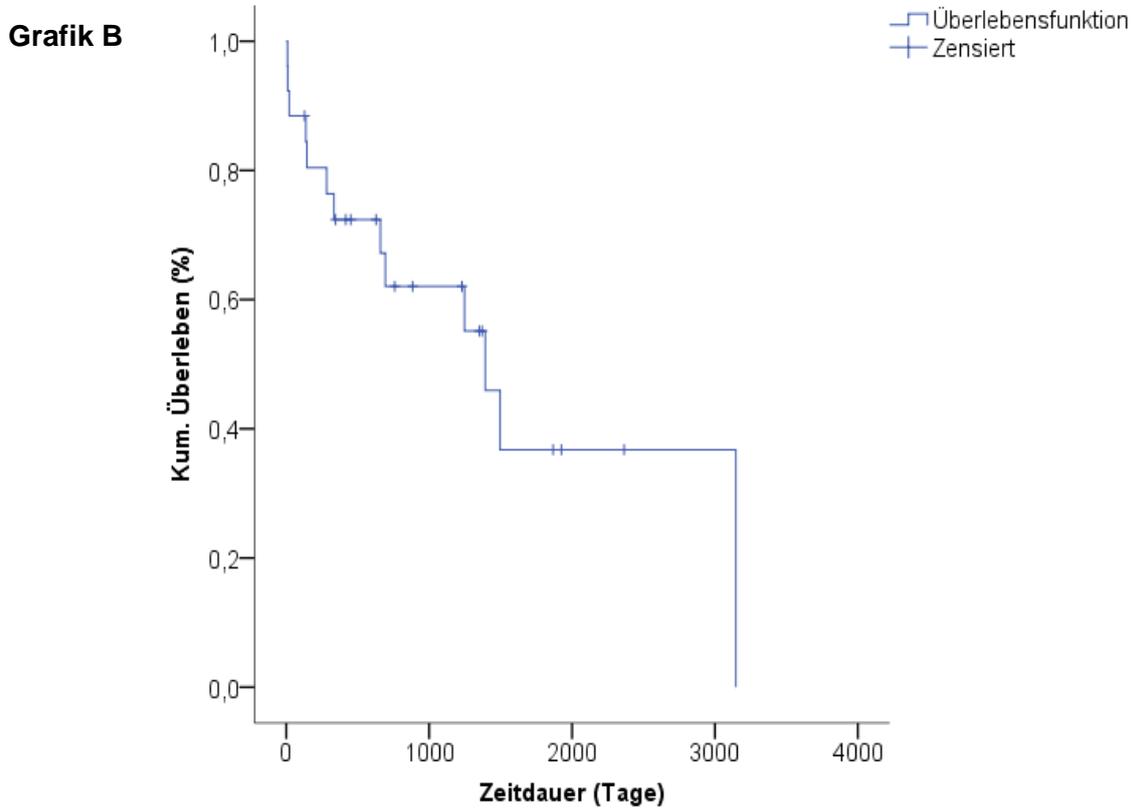
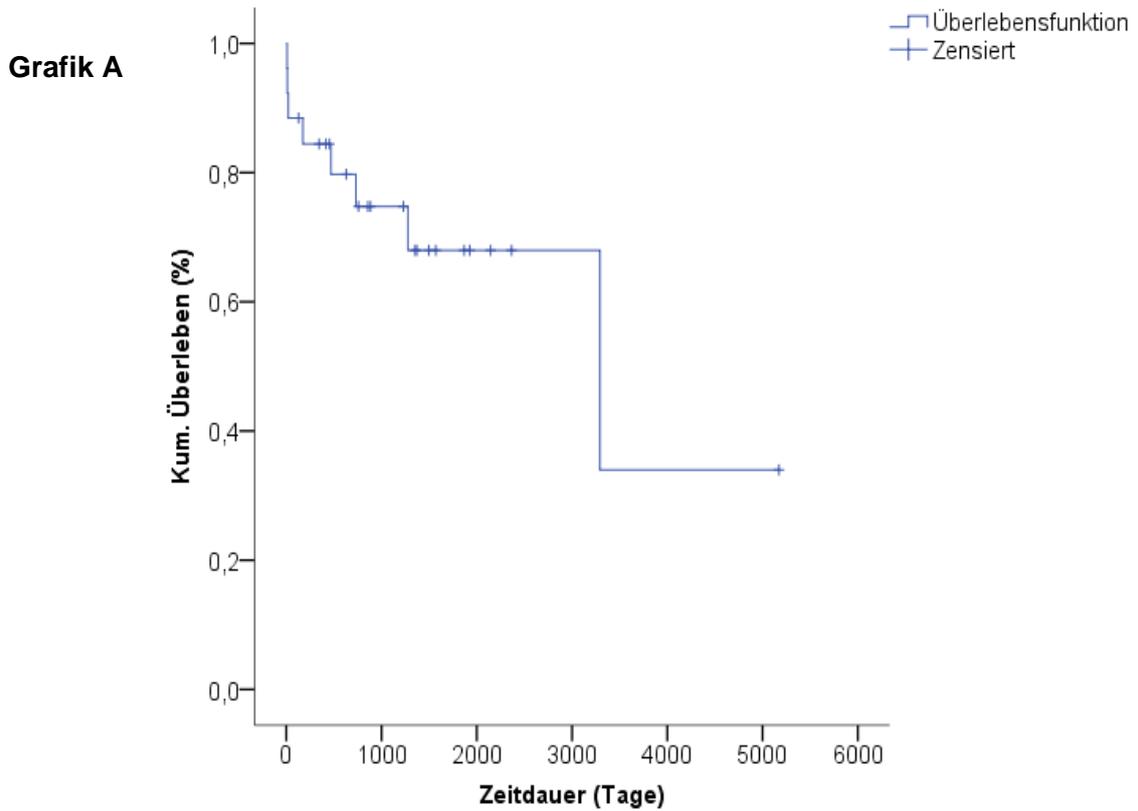


3.2.3 Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT

Ab dem Zeitpunkt der Transplantation beträgt das mediane Gesamtüberleben 3293 Tage (95% CI, 433 bis 6152). Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 1392 Tagen (95% CI, 1059 bis 1724). Nach 1, 3, 5 und 10 Jahren beträgt die Gesamtüberlebenschance 84,4%, 74,8%, 68,0% bzw. 34,0%. Zum Zeitpunkt 1, 3 und 5 Jahre beträgt die Wahrscheinlichkeit, ohne Rezidiv oder Progress zu leben, 72,4%, 62,0% bzw. 36,8%. Zum Zeitpunkt 10 Jahre nach ASCT lebt kein Patient mehr progressionsfrei (Abbildung 17). Die 30-Tage und 100-Tage Letalität nach ASCT in unserer Patientengruppe beträgt 0,12%.

Abbildung 17:

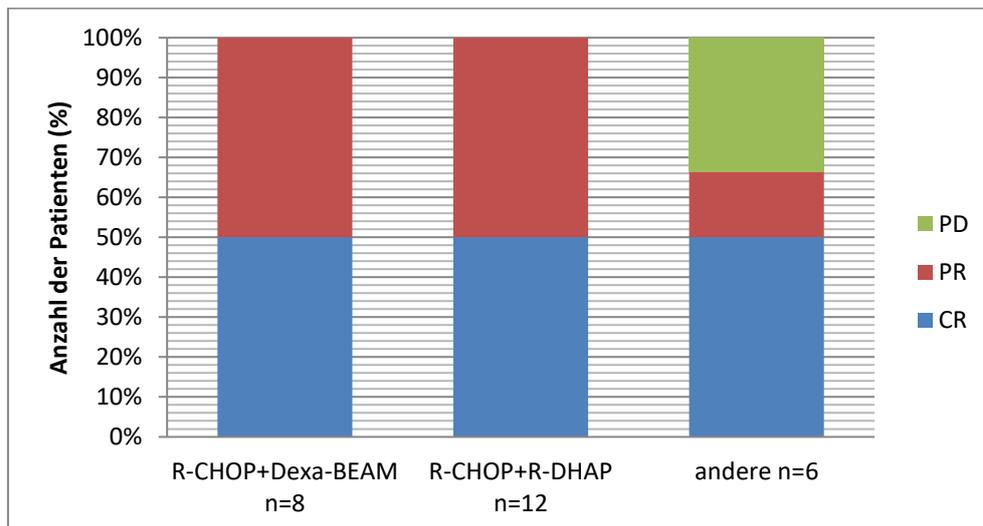
Gesamtüberleben (Grafik A) und progressionsfreies Überleben (Grafik B) nach ASCT



3.2.3.1 Remissionsstatus, Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben nach ASCT in Abhängigkeit von der Induktionstherapie

Das MCL der Patienten, die mit R-CHOP+R-DHAP therapiert worden waren, hatte zu 23,1% eine CR und zu ebenfalls 23,1% eine PR erreicht. In der Gruppe der mit R-CHOP und Dexa-BEAM behandelten Patienten, konnte in 15,4% der Fälle eine CR und in 15,4% der Fälle eine PR erreicht werden (Abbildung 18). Die Patienten, die keine der genannten Therapieschemata bekommen haben, wurden als „andere“ zusammengefasst. Diese sechs Patienten bekamen nur R-DHAP, R-FCM oder R-Ifosamid/Carboplatin/Etoposid (R-ICE). Insgesamt lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Induktionstherapien und dem OS und PFS nachweisen ($p=0,510$ bzw. $p=0,470$).

Abbildung 18:
Remissionsstatus nach Induktionstherapie



Legende: n: Anzahl der Patienten, R-CHOP: Rituximab- Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, R-DHAP: Rituximab-Dexamethason/High-AraC/Cisplatin, Dexa-BEAM: Dexamethason/BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, PR: partielle Remission, CR: komplette Remission, PD: progrediente Erkrankung

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit zu den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT beträgt bei den Patienten mit R-CHOP+Dexa-BEAM 85,7%, 85,7% bzw. 70% und 91,7%, 78,6% bzw. 78,6% bei den Patienten, die R-CHOP+R-DHAP erhielten. Bei den Patienten, die mit anderen Therapieprotokollen behandelt wurden, beträgt das OS 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT 66,7%, 50%, 50% bzw. 25%. Progressionsfrei waren 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT noch 87,5%, 62,5% bzw. 23,4% der R-CHOP+Dexa-BEAM-Patienten und 82,5%, 82,5% bzw. 41,3% der mit R-CHOP+R-DHAP behandelten Patienten. Von den Patienten, die die anderen Therapien erhalten hatten, waren zu den gesamten Zeitpunkten noch

33,6% progressionsfrei. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden. Die Kurven werden aufgrund der geringen Fallzahl nicht gezeigt.

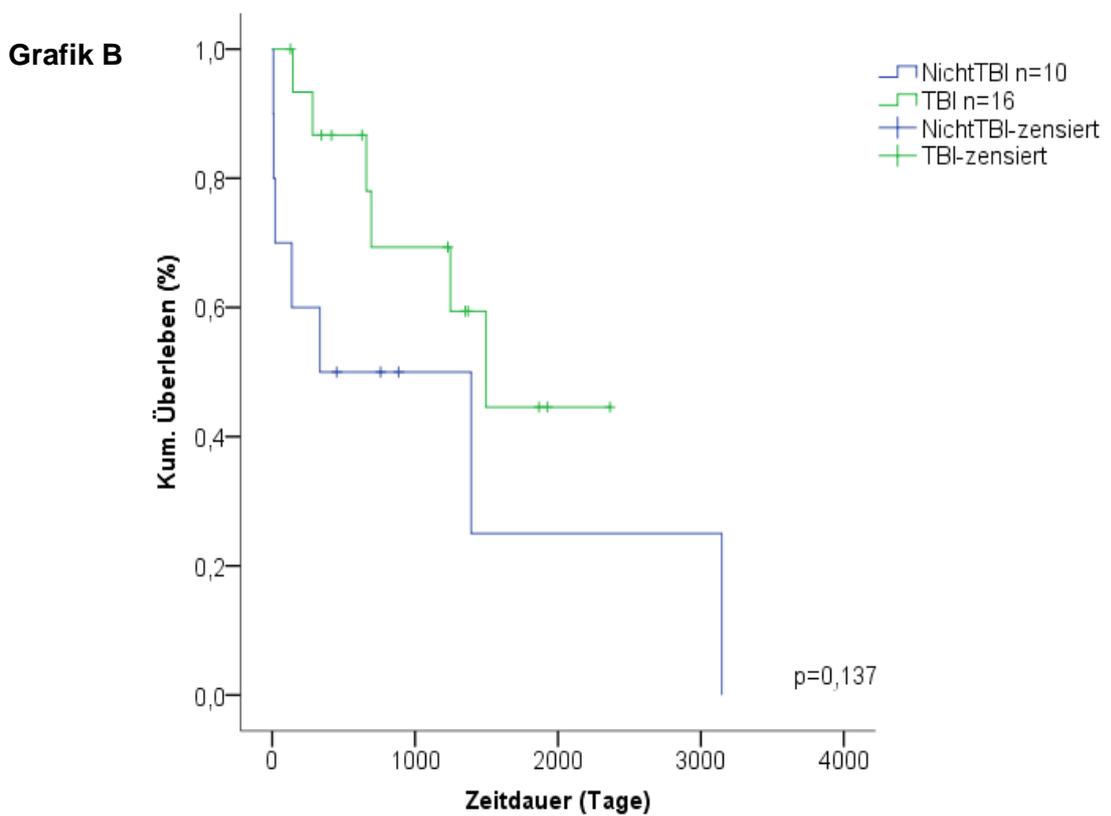
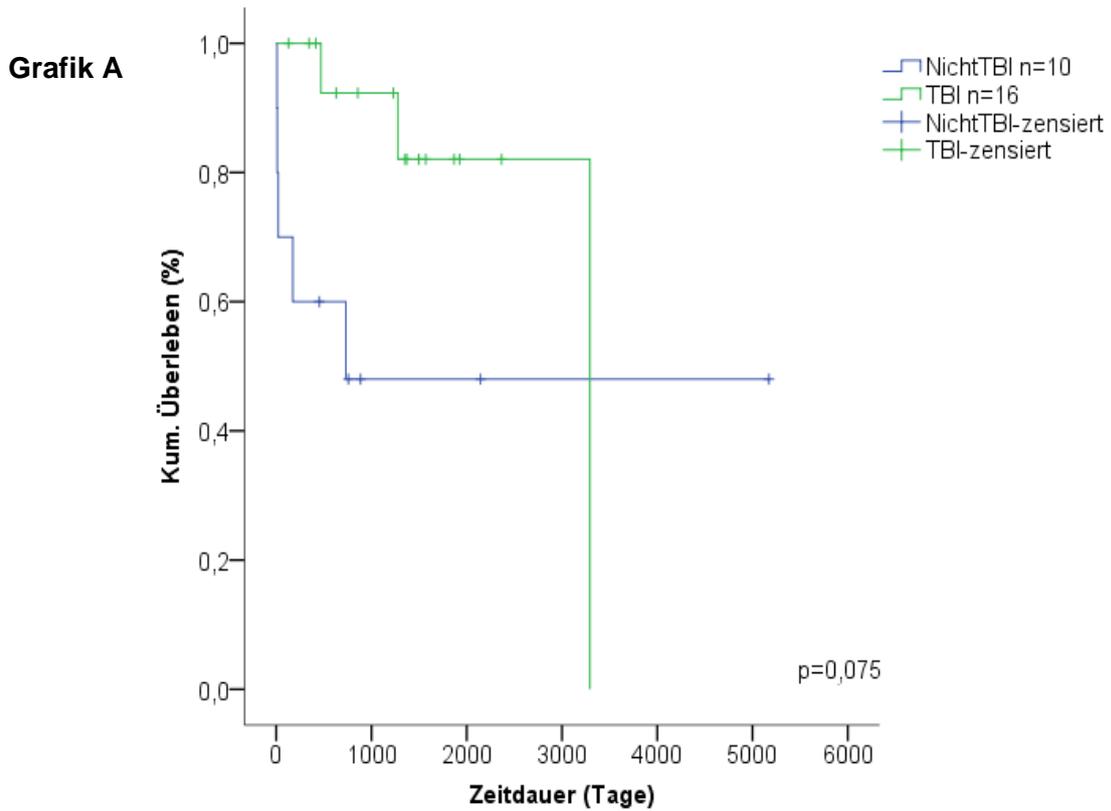
3.2.3.2 Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der Konditionierung

Zur Konditionierung vor ASCT wurden drei Therapieregime zu annähernd gleichen Anteilen verwendet. Die acht Patienten (30,8%), die mit HD-AraC/Melphalan + TBI therapiert worden waren, hatten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100%, 80% bzw. 80%. Bei den ebenfalls acht Patienten (30,8%), die HD-Cyclophosphamid + TBI erhalten hatten, zeigte sich 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100%, 85,7% bzw. 85,7%. Und bei den Patienten, die HD-BEAM als Konditionierung erhielten (38,5%), lag die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT bei 60,0%, 48,0% bzw. 48,0%. Drei dieser Patienten wurden im Rezidiv transplantiert. Progressionsfrei waren in der HD AraC/Melphalan + TBI-Gruppe 1,3 und 5 Jahre nach ASCT jeweils 85,7%, in der HD-BEAM-Gruppe 50%, 50% bzw. 25% und in der HD-Cyclophosphamid + TBI-Gruppe 87,5%, 62,5% bzw. 33,3% der Patienten. Statistisch signifikant sind die Ergebnisse nicht (OS: $p=0,205$ bzw. PFS: $p=0,207$). Die Kurven werden nicht gezeigt.

Weiterhin erfolgte die Untersuchung des Einflusses auf das OS und PFS in Abhängigkeit von einer TBI-basierten Konditionierung (Abbildung 19). Insgesamt bekamen 16 Patienten (61,5%) eine TBI im Rahmen der Konditionierung und zehn Patienten (38,5%) nicht. Diese wurden in der folgenden Analyse als „Nicht TBI“ bezeichnet. Von den Patienten, die eine TBI erhalten hatten, lebten 1, 3 oder 5 Jahre nach ASCT noch 100%, 92,3% bzw. 82,1%. Progressionsfrei lebten zu diesen Zeitpunkten noch 86,7%, 69,3% bzw. 44,6%. Patienten, die keine TBI bekommen hatten, haben eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 oder 5 Jahre nach ASCT von 60%, 48% und 48%. Hiervon leben progressionsfrei zu den genannten Zeitpunkten noch 50%, 50% bzw. 25%. Eine statistische Signifikanz (OS: $p=0,075$ und PFS: $p=0,137$) besteht nicht.

Abbildung 19:

Gesamtüberleben (Grafik A) und progressionsfreies Überleben (Grafik B) nach ASCT in Abhängigkeit von der Konditionierung TBI vs. Nicht TBI



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, n: Anzahl der Patienten, TBI: Ganzkörperbestrahlung

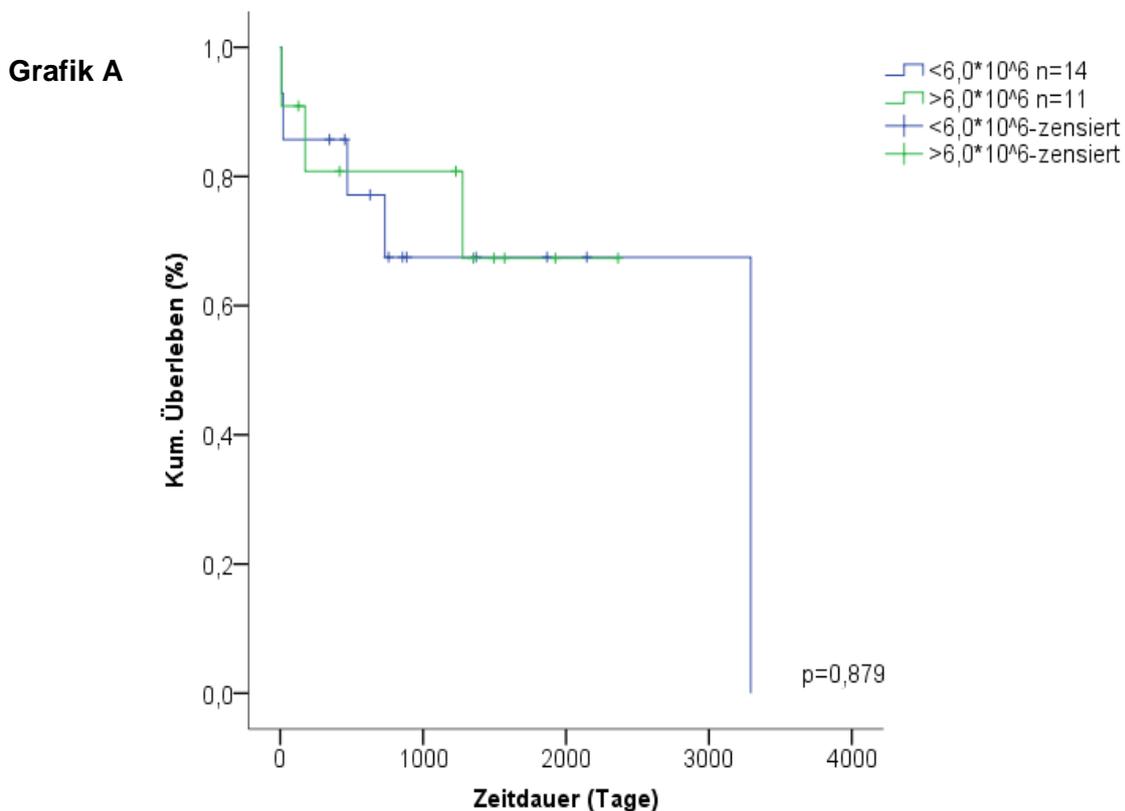
3.2.3.3 Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) nach ASCT in Abhängigkeit von der Dosis transplantiertes CD34-positiver Zellen

Für die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit wurde eine Person nicht berücksichtigt, bei der die Dosis der CD34-pos. Zellen nicht zu ermitteln war. Insgesamt waren 25 Patienten auswertbar.

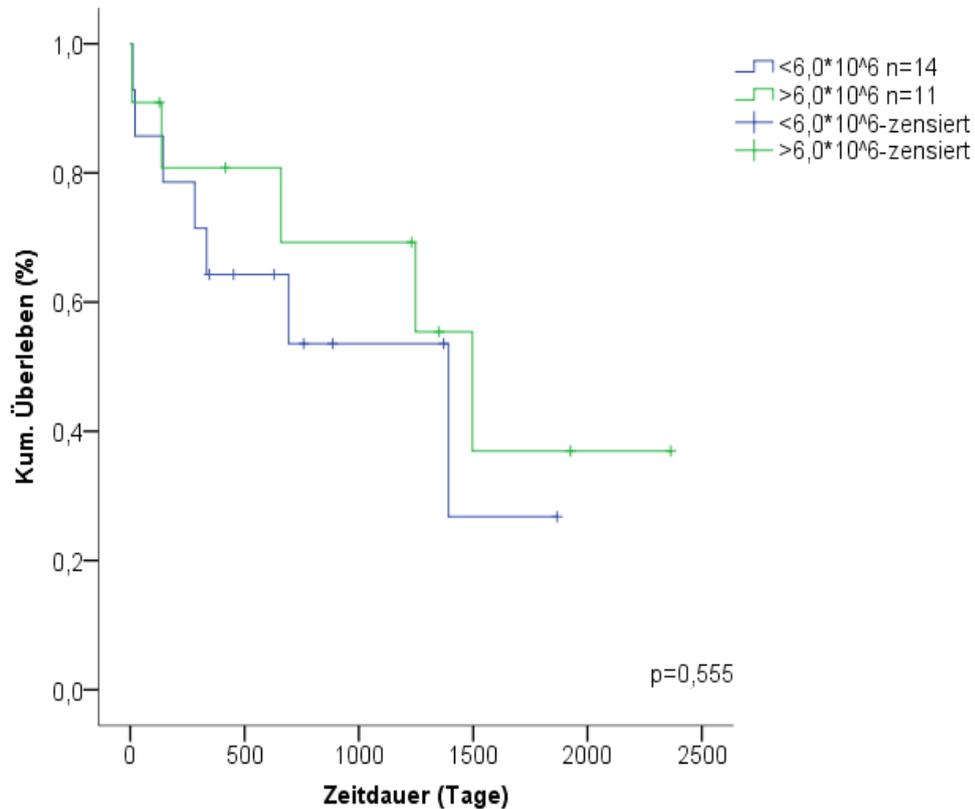
Ein, 3 und 5 Jahre nach ASCT betrug die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten, die weniger als $6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG bekommen hatten, 85,7%, 67,5% bzw. 67,5%. Zu den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT lebten 80,8%, 80,8% bzw. 67,5% der Patienten, die mehr als $6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG erhalten hatten. In der Patientengruppe mit mehr als $6,0 \times 10^6$ transplantierten CD34-positiven Zellen lebten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT 64,3%, 53,6% bzw. 26,8% progressionsfrei. Bei den Patienten, die weniger als $6,0 \times 10^6$ CD34-positive Zellen/kg KG erhalten hatten, lebten zu den oben genannten Zeitpunkten noch 80,8%, 69,3% bzw. 36,9% progressionsfrei. Eine statistische Signifikanz besteht nicht ($p=0,879$ bzw. $p=0,555$) (Abbildung 20).

Abbildung 20:

Gesamtüberleben (Grafik A) und progressionsfreies Überleben (Grafik B) nach ASCT in Abhängigkeit von der infundierten Dosis der CD34-positiven Zellen



Grafik B



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, n: Anzahl der Patienten

3.2.4 Einfluss von Patienten- und Krankheitscharakteristika auf das Gesamtüberleben (OS) sowie das progressionsfreie Überleben (PFS)

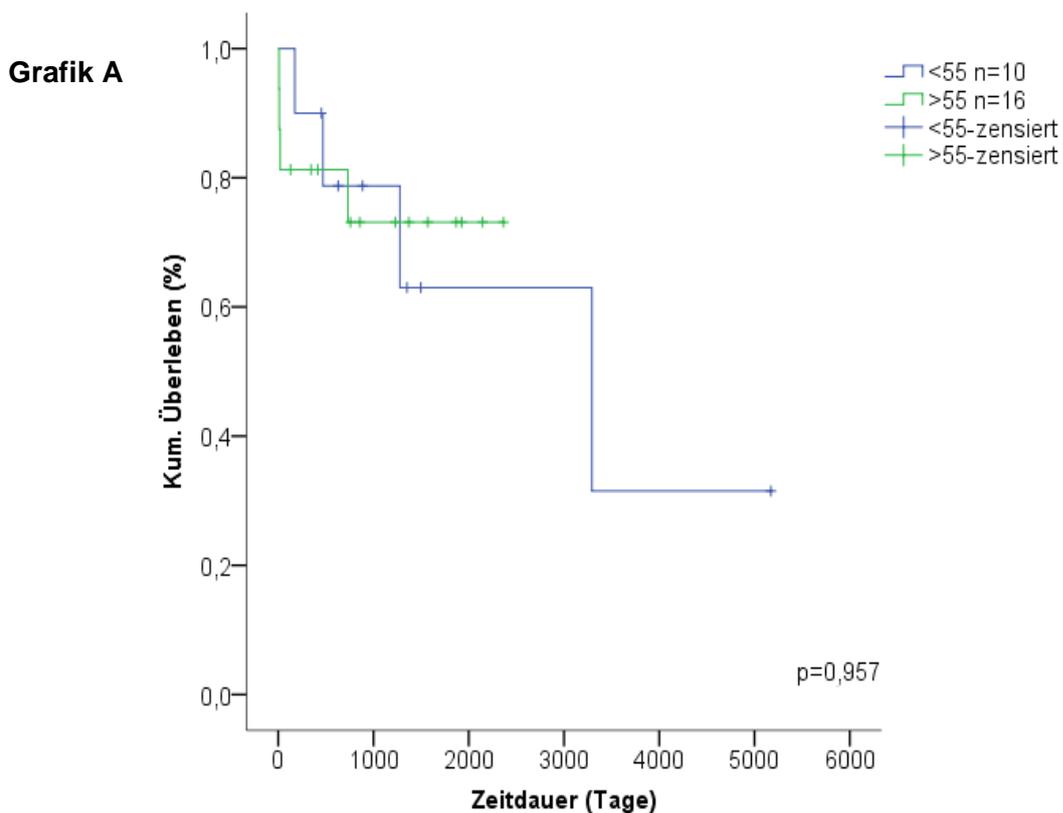
Zur Identifizierung von prognostischen Parametern wurde der Einfluss des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der ASCT, das Geschlecht der Patienten und das initiale Stadium nach Ann Arbor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das OS und PFS untersucht (Abbildung 21). Das Alter hat keinen statistisch signifikanten Einfluss, weder auf das OS ($p=0,957$) noch auf das PFS ($p=0,893$). Ein, 3 und 5 Jahre nach der ASCT lebten noch 90,0%, 78,8% bzw. 63,0% der unter 55-Jährigen. Die Langzeitüberlebenschance von 10 Jahren lag in dieser Patientengruppe bei 31,5%. Die über 55-Jährigen zeigten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT eine Gesamtüberlebenschance von 81,3%, 73,1% bzw. 73,1%. Eine Langzeitbeobachtung 10 Jahre nach ASCT war hier nicht möglich. Progressionsfrei lebten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT noch 70,0%, 70,0% bzw. 26,3% der jüngeren Patientengruppe und 74,5%, 57,9% bzw. 43,4% der älteren Patientengruppe. Von den männlichen Patienten lebten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT noch 86,4%, 74,4% bzw. 66,1%. Zehn Jahre nach ASCT lebten noch 33,1% der Männer. Die weiblichen Patienten hatten bis 5 Jahre nach der ASCT eine Gesamtüberlebenschance von 75,0%. Für die männlichen Patienten wurde das PFS zu den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT mit 72,0%, 65,4% bzw. 42,1% berechnet. Von den Frauen waren 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT noch 75,0%, 50,0% bzw. 25,0% progressionsfrei. Ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem OS ($p=0,842$) bzw. PFS ($p=0,725$)

lässt sich nicht darstellen. Die Kaplan-Meier-Kurve wird aufgrund der geringen Fallzahl des weiblichen Geschlechts (n=4) nicht dargestellt.

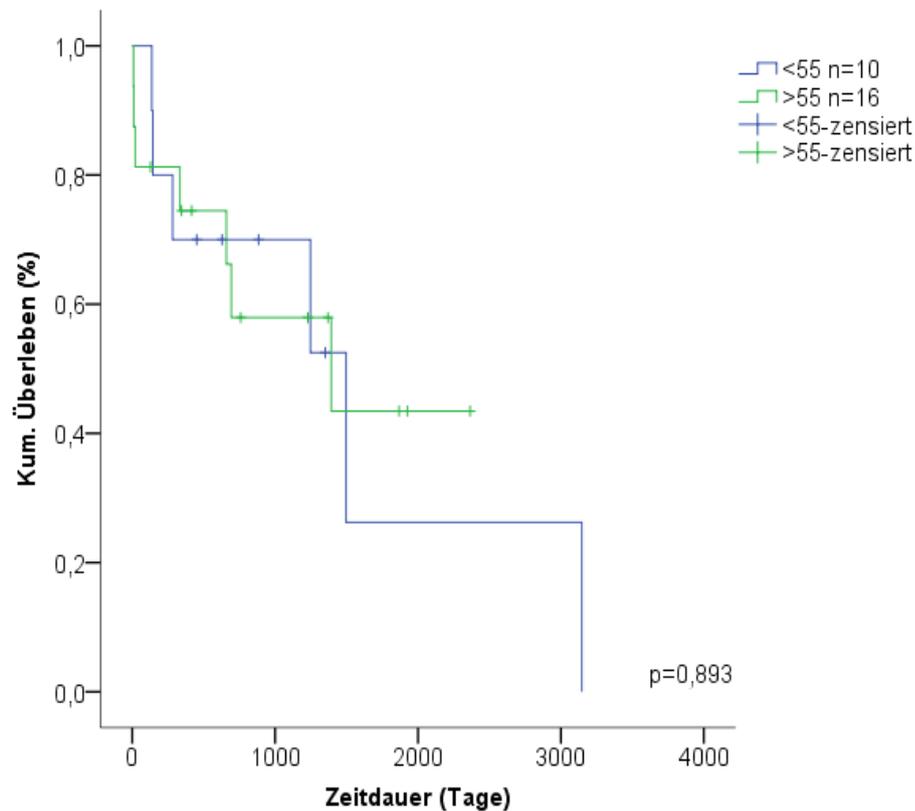
Auch ein Zusammenhang zwischen dem Stadium nach Ann Arbor zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem OS ($p=0,215$) als auch dem PFS ($p=0,463$) lässt sich nicht nachweisen. Die Patienten, deren MCL sich initial im Stadium II und III befand (n=7), hatten bis 10 Jahre nach ASCT eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 85,7%. Die Patienten, deren Erkrankung sich im Stadium IV befunden hatte (n=19), hatten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT von 83,9%, 70,4% bzw. 58,7%. Zu den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT waren 85,7%, 68,6% bzw. 45,7% der Patienten im initialen Stadium II bzw. III und 67,1%, 59,6% bzw. 31,8% der Patienten im Stadium IV progressionsfrei. Auch diese Kurve wird wegen der niedrigen Fallzahl nicht gezeigt.

Abbildung 21:

Gesamtüberleben (Grafik A) und progressionsfreies (Grafik B) Überleben nach ASCT in Abhängigkeit vom Alter



Grafik B



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, n: Anzahl der Patienten, <55: unter 55 Jahre, >55 über 55 Jahre

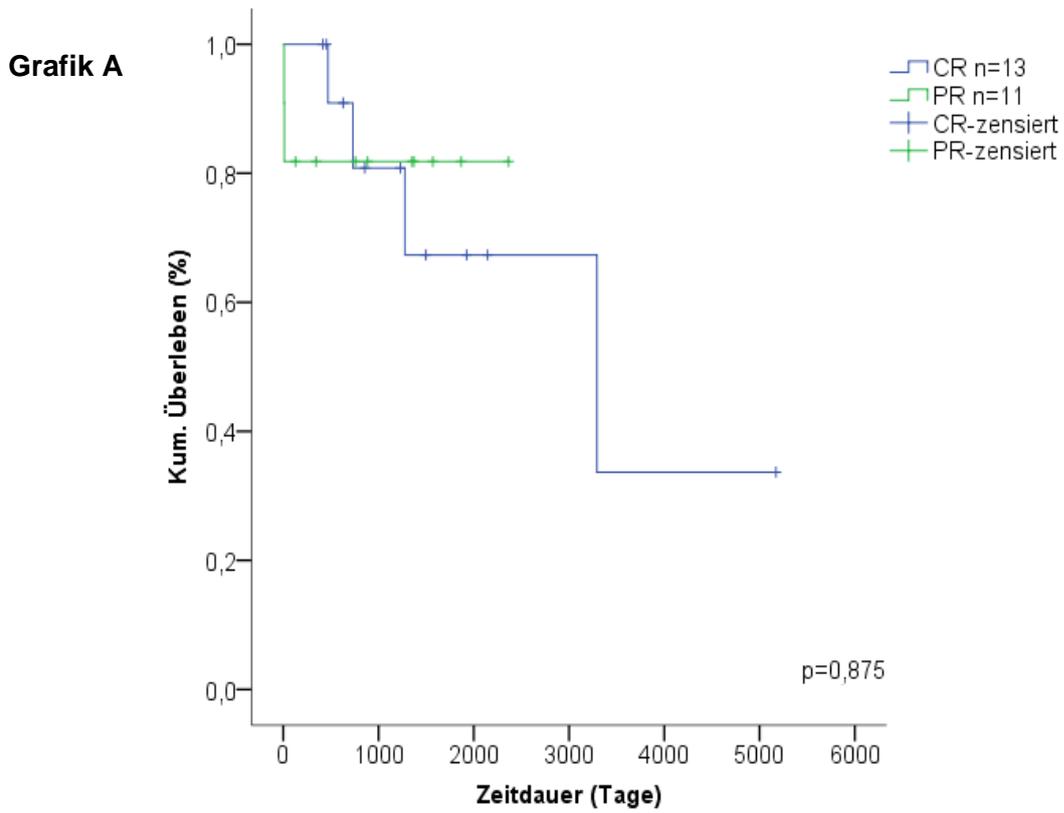
3.2.5 Einfluss des Remissionsstatus vor ASCT auf das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS)

Für die Darstellung der Überlebensfunktion wurden nur die Patienten beachtet, deren Erkrankung vor ASCT eine CR oder PR erreicht hat. Somit ergibt sich für die Auswertung ein Patientenkollektiv mit 24 Patienten.

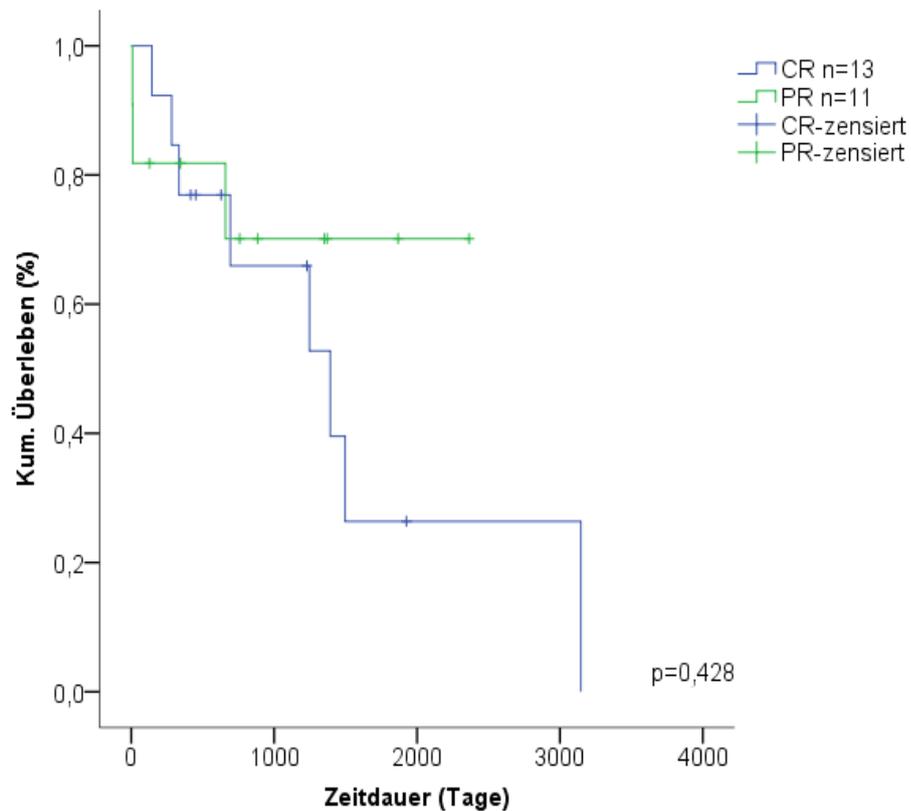
In den Analysen hat sich gezeigt, dass der Remissionsstatus vor der Transplantation keinen Einfluss, weder auf das Gesamtüberleben noch auf das progressionsfreie Überleben hat (OS: $p=0,875$, PFS: $p=0,428$). Patienten in kompletter bzw. partieller Remission zeigten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit von 100%, 80,8%, 67,3% bzw. zu allen drei Zeitpunkten 81,8%. Zehn Jahre nach der ASCT lebten von den Patienten in CR noch 33,7%. Progressionsfrei nach ASCT waren zu den Zeitpunkten 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT noch 76,9%, 65,9% bzw. 26,4% der Patienten, deren Erkrankung in CR und 81,8%, 70,1% bzw. 70,1% der Patienten, deren Erkrankung in PR war. Zehn Jahre nach ASCT lebten noch 37,6% der Patienten, deren MCL vor ASCT in CR war (Abbildung 22).

Abbildung 22:

Gesamtüberleben (Grafik A) und progressionsfreies Überleben (Grafik B) nach ASCT in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor der Transplantation



Grafik B



Legende: ASCT: autologe Stammzelltransplantation, n: Anzahl der Patienten, CR: komplette Remission, PR: partielle Remission

3.2.6 Einfluss des Remissionsstatus nach ASCT auf das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS)

Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine statistische Auswertung des OS und PFS nach ASCT in Abhängigkeit vom Remissionsstatus nach ASCT nicht möglich. Ein, 3 bzw. 5 Jahre nach ASCT lebten noch 95%, 83,5% bzw. 75,1% der Patienten, deren MCL nach ASCT eine CR erreicht hat (n=21). Nach 10 Jahren lebten von diesen Patienten noch 37,1%. Insgesamt wurden drei dieser 21 Patienten im Rezidiv/Progress transplantiert.

4 Diskussion

4.1 Morbus Hodgkin

Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit unserer Patienten nach ASCT lag zum Zeitpunkt nach einem Jahr bei 78,8%. Zu den Zeitpunkten 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT bei 70,8%, 70,8% bzw. 62,9%. Progressionsfrei waren 1, 3, 5 oder 10 Jahre nach ASCT noch 61,1%, 57,4%, 53,0% bzw. 46,4%. In der HD-R2 Studie, einer multizentrischen europäischen Studie der GHSG, ergab sich ein 3-Jahres OS von 83% und ein 3-Jahres PFS von 72%. (Josting *et al.*, 2010) Es sollte erwähnt werden, dass die Studie von Josting und Kollegen an einer selektierten Patientenpopulation durchgeführt wurde und somit weniger Toxizitäten und Komplikationen auftraten. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie gleichzeitig ein anderes Malignom, eine instabile Angina pectoris, eine Herzinsuffizienz (> NYHA II), einen schlecht eingestellten Diabetes, eine chronische Lungenerkrankung, zerebrale Erkrankungen, eine koronare Angioplastie oder einen Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate hatten. Weitere Ausschlusskriterien waren eine aktive Infektion, eine HIV Erkrankung oder ein Kreatinin-Clearance-Wert von weniger als 60 mL/min. Zudem haben alle Patienten als Salvage-Therapie DHAP erhalten. (Josting *et al.*, 2010) Vergleicht man daher in unserem Patientenkollektiv nur die Patienten, die DHAP erhalten hatten, mit den Patienten von Josting *et al.*, wurden ähnliche Werte erzielt. So konnte in der hier vorliegenden Arbeit ein 3-Jahres OS für die mit DHAP therapierten Patienten von 78,3% und ein 3-Jahres PFS von 67,7% erzielt werden. Weiterhin wurden die Patienten in der Analyse von Josting *et al.* anhand der Dauer der initialen Remission in drei Gruppen: Frührezidiv, Spätrezidiv und mehrere Rezidive eingeteilt. Als weiterer prognostischer Marker wurde ein Stadium IV zum Zeitpunkt des Rezidivs, sowie die Anämie zum Rezidivzeitpunkt untersucht. Insgesamt konnte die prognostische Bedeutung der Dauer der anfänglichen Remission, der Anämie und des Stadiums beim Rezidiv in der Arbeit von Josting und Kollegen bestätigt werden ($P < 0,001$). Anzumerken ist, dass die Patienten der Studie in insgesamt vier Gruppen, abhängig von der Summe der Risikofaktoren, eingeteilt worden sind. Patienten mit keinem der genannten Risikofaktoren hatten ein 3-Jahres PFS von 81% (95% CI, 72% bis 87%). Umgekehrt erlitten fast alle Patienten in der Gruppe derjenigen mit drei Risikofaktoren innerhalb von 3 Jahren einen Rückfall oder starben in diesem Zeitraum. (Josting *et al.*, 2010) Auch an unserem Patientenkollektiv wurde eine Untersuchung hinsichtlich der Prognose für das OS und PFS in Bezug auf die Rezidivart vor der Salvage-Therapie durchgeführt. Untersucht wurden nur die Patienten, die DHAP als Salvage-Therapie bekommen hatten. Die Einteilung der Patienten erfolgte in Früh-, Spätrezidiv und mehrere Rezidive. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang

zwischen der Art des Rezidivs und des PFS ($p=0,041$) festgestellt werden. Für das OS ($p=0,387$) gilt dies nicht.

Verglichen mit der retrospektiven Analyse von Czyz et al. aus dem Jahr 2013 erzielten wir in der hier vorgelegten Arbeit etwas schlechtere Daten. Czyz et al. konnten fünf und zehn Jahre nach ASCT ein OS von 77% bzw. 75,6% und ein PFS von 69,1% bzw. 65,5% erzielen. (Czyz *et al.*, 2013) Nur 65,5% unserer Patienten haben DHAP erhalten. Dagegen erhielten fast alle der polnischen Patienten (91%) DHAP als Salvage-Therapie.

In der hier vorliegenden Analyse erreichten 18 von 19 (95%) der mit DHAP behandelten Patienten mindestens eine PR vor ASCT, während dies nur für 7 von 9 der mit DEXA-BEAM behandelten Patienten zutraf. Hieraus resultierte ein 3-Jahres OS bei mit DHAP behandelten Patienten von 78,3% und ein 3-Jahres PFS von 67,7%, während die mit DEXA-BEAM therapierten Patienten ein 3-Jahres OS von 55,6% und ein 3-Jahres PFS von 44% erreichten. Allerdings sind diese Unterschiede nicht statistisch signifikant, am ehesten wegen der geringen Fallzahl.

2015 erzielte Ramirez et al. in seiner südamerikanischen Studie geringere Werte verglichen mit unserer Analyse. Fünf Jahre nach ASCT betrug das OS und PFS in der retrospektiven Analyse von Ramirez et al. 42% bzw. 33%. Die hier ausgewerteten 24 Patienten erhielten als Konditionierung zum Teil eine busulfanhaltige Therapie, welche anderen Therapieschemata (inkl. HD-BEAM) gegenübergestellt wurde. Hier konnte eine deutliche therapiebedingte Mortalität bei den busulfanhaltigen Therapien - verglichen mit den anderen Therapieoptionen - festgestellt werden. Aufgrund der niedrigen Fallzahl konnte dies jedoch nicht statistisch signifikant belegt werden. (Ramirez *et al.*, 2015) Auch ein Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist wegen der Heterogenität und der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll.

Die vorgelegte Arbeit zeigt, dass die Remissionsqualität durch die ASCT zunimmt. Auch die bereits oben genannte polnische Studie von Czyz et al. hat verschiedene Faktoren untersucht, die das OS und das PFS nach ASCT signifikant beeinflussen. So war der Remissionsstatus vor der Transplantation eine der Größen, die das Outcome der Patienten nach ASCT beeinflussten. (Czyz *et al.*, 2013) Die hier vorliegende Arbeit konnte zwar zeigen, dass eine CR zu einem besseren OS und PFS führt, statistisch signifikant sind die Ergebnisse jedoch nicht. Bei einer größeren Patientenpopulation hätte man möglicherweise ein signifikantes Ergebnis erzielen können. 2015 zeigte die Studie von Ramirez et al. ebenfalls, dass Patienten, deren Erkrankung nicht in einer CR war, ein signifikant schlechteres OS hatten, als die Patienten, deren HL in CR war. Hier wurde ein 5-Jahres

OS in CR von 66% und 37% bei Nicht-CR erreicht. (Ramirez *et al.*, 2015) Die Ergebnisse sind schlechter als die in der hier vorgelegten Arbeit. Ähnliche Ergebnisse, wie die hier vorliegenden, erzielte die Studiengruppe um Lazarus *et al.*, in welcher die Patienten, deren Lymphom in CR war, ein 5-Jahres OS von 80% hatten, im Vergleich zu 60% bei denen, deren Lymphom in PR war. (Ramirez *et al.*, 2015) Des Weiteren konnte auch in bisher durchgeführten Studien gezeigt werden, dass auch die metabolische Remission vor ASCT ein Prädiktor für das Ergebnis nach ASCT ist. (Khan and Moskowitz, 2017)

84,9% der Patienten in dieser retrospektiven Analyse erhielten nach der ASCT G-CSF. Im Median brauchten die Patienten 9 Tage bis zum Erreichen des Zielwertes bei den neutrophilen Granulozyten und 10 Tage bei den Thrombozyten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der transplantierten CD34-pos. Zellen und der Rekonstitution der neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten konnte nicht festgestellt werden. In der veröffentlichten Literatur sind zu den Zeitpunkten der Regeneration der Leukozyten und Thrombozyten sehr unterschiedliche Zahlen zu finden. Ebenfalls ist der Beginn der Stimulation nach ASCT und die Präparatauswahl sehr unterschiedlich, sodass ein Vergleich mit unseren Daten nicht sinnvoll ist.

Durch die Myelosuppression war die Transfusion von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten notwendig. In dieser Analyse bekamen die Patienten nach ASCT im Median je zwei Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate. Ähnliche Zahlen wie in unserer Analyse wurden auch 2005 in der retrospektiven Analyse von Josting *et al.* erzielt, in welcher im Mittel 3,6 EKs und 4,7 TKs nach ASCT transfundiert wurden. (Josting *et al.*, 2005) Auffallend in der hier vorgelegten Arbeit war, dass ein inverser statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate und der Anzahl transplantierte CD34-pos. Zellen besteht ($p=0,042$). So brauchten Patienten, die $<6,0 \times 10^6$ CD34-pos. Zellen/kg KG bekommen haben, doppelt so viele Thrombozytenkonzentrate, wie die Patienten, die $\geq 6,0 \times 10^6$ Zellen bekommen haben.

Bei der Untersuchung möglicher prognoserelevanter Patienten- bzw. Krankheitscharakteristika (Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium und histologischer Subtyp zum Zeitpunkt der Diagnosestellung) konnte in Bezug auf das OS und PFS keine statistisch signifikante Korrelation zwischen einer dieser Variablen und den beiden Endpunkten nachgewiesen werden. Dies lässt sich gegebenenfalls auch durch die geringe Gruppengröße in dieser Arbeit erklären.

Im Gegensatz dazu fanden Czyz et al. dass das Alter (<45 vs. ≥45) ein signifikant prognostischer Faktor für sowohl das OS als auch das PFS ist. (Czyz et al., 2013)

Insgesamt verschafft die ASCT über 50% der Patienten ein langzeit-krankheitsfreies Überleben. (Czyz et al., 2013) Allerdings sollte aufgrund der Toxizität der ASCT diese nicht bei Patienten durchgeführt werden, die relevante Komorbiditäten aufweisen oder sich bereits in einem fortgeschrittenen Alter befinden. (Kuruvilla, 2009) Patienten, die bereits mehrfach ein Rezidiv erlitten haben, profitieren ebenfalls nicht von der HD-Therapie. (Schmitz et al., 2002)

4.2 Mantelzelllymphom

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 26 Patienten mit einem Mantelzelllymphom untersucht, die eine HD-Therapie und anschließendes ASCT bekommen haben. Das mediane OS nach ASCT beträgt bei den Patienten 3293 Tage (108,2 Monate) und das mediane PFS lag bei 1392 Tagen (45,7 Monate). Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3, 5 und 10 Jahre nach ASCT beträgt bei unseren Patienten 84,4%, 74,8%, 68,0% bzw. 34,0%. Progressionsfrei lebten 1, 3 bzw. 5 Jahre nach ASCT noch 72,4%, 62,0% bzw. 36,8%. Zehn Jahre nach ASCT lebte keiner unserer Patienten mehr progressionsfrei.

Diese Ergebnisse sind mit jenen in der Literatur vergleichbar. In einer multizentrischen randomisierten Studie des europäischen MCL-Netzwerkes von Dreyling et al. betrug das mediane PFS 39 Monate und das 3-Jahres PFS 54%. Die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit drei Jahre nach ASCT lag bei 83%. (Dreyling et al., 2005) Zu erwähnen ist jedoch, dass alle 269 Patienten dieser Studie Dexa-BEAM zur Mobilisierung sowie eine TBI-basierte Konditionierung erhalten haben. In unserem Patientenkollektiv, haben 30,8% Dexa-BEAM zur Mobilisierung und 61,5% eine TBI-basierte Konditionierung bekommen. Besser vergleichbar mit der hier vorgelegten Arbeit sind die Daten von Peterlin et al. aus dem Jahr 2012. In dieser französischen retrospektiven monozentrischen Analyse wurden die Krankheitsverläufe von insgesamt 73 Patienten mit einem MCL nach ASCT ausgewertet. Peterlin et al. ermittelten eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT von 90,3%, 74,6% bzw. 62,3%. Progressionsfrei lebten in dieser Analyse 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT noch 85%, 59% bzw. 42%. (Peterlin et al., 2012) Zur Konditionierung bekamen 60,3% der französischen Patienten eine TBI-basierte Konditionierung und 38,3% HD-BEAM. (Peterlin et al., 2012) Zum Vergleich: In dieser Arbeit bekamen 61,5% der Patienten eine TBI im Rahmen der Konditionierung und 38,5% der Patienten HD-BEAM.

Wie in der Abbildung 14 zu sehen, nimmt auch bei den Patienten mit einem MCL die Remissionsqualität nach ASCT zu. Vor der Transplantation konnte durch die Induktions-

/Rezidivtherapie bei 50% der Erkrankungen eine CR und bei 42,3% eine PR erreicht werden. Nach ASCT war das MCL bei 80,8% der Patienten in CR und bei 7,7% in PR. Patienten mit einer CR vor ASCT haben ein OS 1, 3 bzw. 5 Jahre nach ASCT von 100%, 80,8% bzw. 67,3% und ein PFS zu den genannten Zeitpunkten von 76,9%, 65,9% bzw. 26,4%. Die Patienten, deren MCL in PR war, haben ein OS von jeweils 81,8% bzw. ein PFS von 81,8%, 70,7%, 70,7% 1, 3 bzw. 5 Jahre nach ASCT. Statistisch signifikant sind diese Unterschiede allerdings nicht. In einer vergleichbaren deutschen retrospektiven Arbeit von Pott et al. aus dem Jahr 2006 konnte die Zunahme der Remissionsqualität nach ASCT ebenfalls gezeigt werden. Die Patienten- und Behandlungscharakteristika dieser Studie sind ähnlich wie in der vorliegenden Analyse. Insgesamt konnte, wie auch in dieser Arbeit, eine Zunahme der CR-Rate nach ASCT von 24% auf 76% und eine Abnahme der PR-Rate von 76% auf 24% ermittelt werden. (Pott *et al.*, 2006) In der bereits erwähnten Studie des europäischen MCL-Netzwerkes von Dreyling et al. kann die Zunahme der Remissionsqualität nach ASCT ebenfalls bestätigt werden (CR 35% vor ASCT → 81% nach ASCT und PR 65% → 17%).

Weiterhin konnte hinsichtlich des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens, in dieser multizentrischen Studie keine statistische Signifikanz für den Remissionsstatus vor der Transplantation ermittelt werden. (Dreyling *et al.*, 2005) Dies wird auch durch die französische Phase-II-Studie von Delarue et al. gezeigt. Der Remissionsstatus (CR oder PR) vor ASCT ist nicht prädiktiv für das Überleben nach ASCT. (Delarue *et al.*, 2013) Dieses Ergebnis zeigt auch die vorliegende Arbeit.

Zwei wesentliche Therapieregime in der Induktionstherapie sind sowohl in der Literatur als auch in dieser Arbeit entscheidend. Als Induktionstherapie wurde bei 12 Patienten (46,1%) R-CHOP/R-DHAP und bei acht Patienten (30,8%) R-CHOP/Dexa-BEAM verwendet. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte weder beim OS ($p=0,51$) noch beim PFS ($p=0,47$) ermittelt werden. Unsere Patienten wurden nach drei unterschiedlichen Konditionierungsprotokollen therapiert. HD-BEAM bekamen 38,5% der Patienten und je 30,8% der Patienten bekamen HD Cyclophosphamid + TBI oder HD AraC und Melphalan + TBI. Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS und PFS haben die Therapien nicht. Insgesamt wurden 13 Patienten im Rahmen der MCL Younger Studie therapiert. Welche Induktions- oder Konditionierungstherapie zu einem besseren OS oder PFS führt, wurde in mehreren Studien untersucht. In der MCL Younger Studie von Hermine et al. aus dem Jahr 2016 konnte das PFS durch eine Induktion mit 3xR-CHOP/R-DHAP gefolgt von einer Konditionierung mit HD AraC und Melphalan + TBI im Vergleich zur Induktion mit 6xR-CHOP und Dexa-BEAM mit anschließender Konditionierung mit HD Cyclophosphamid + TBI (Kontrollgruppe) signifikant verbessert werden ($p<0,0001$). Hier konnte ein 5-Jahres

PFS in der AraC Gruppe von 73% erreicht werden. In der Kontrollgruppe konnte lediglich ein 5-Jahres PFS von 45% erreicht werden. (Hermine *et al.*, 2016) In der vorgelegten Analyse ergab sich in der AraC Gruppe ein 5-Jahres PFS von 85,7% und in der Cyclophosphamidgruppe ein 5-Jahres PFS von 33,3%.

Insgesamt bekamen 16 Patienten (61,5%) eine TBI im Rahmen der Konditionierung. Das Gesamtüberleben 1, 3 und 5 Jahre nach ASCT war höher im Vergleich zur Nicht TBI Gruppe (100%, 92,3% bzw. 82,1% vs. 60%, 48% bzw. 48%) Aufgrund der kleinen Patientengruppe konnten wir den scheinbaren Vorteil jedoch nicht statistisch belegen ($p=0,075$). Ähnlich verhält es sich beim PFS nach ASCT. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,137$). Auch in der bereits zitierten französischen Studie von Peterlin *et al.* wurde diese Fragestellung untersucht. Diese Analyse erbrachte keinen statistischen Unterschied zwischen der TBI und nicht TBI Gruppe. Welches Konditionierungsschema das Beste ist, kann anhand der vorliegenden Arbeit nicht ermittelt werden. Bisher existiert keine Phase-III-Studie zu dieser Frage. Zusammenfassend zeigt die vorliegende Analyse, dass beide Konditionierungsregime gleichwertige Optionen darstellen.

Nach der ASCT wurde bei 84,6% der Patienten die Granulopoese stimuliert, um die neutropene Phase zu verkürzen. Im Median brauchten die Patienten 13 Tage bis zur vollständigen Regeneration der Leuko- und Thrombopoese. Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Dosis der verabreichten CD34-pos. Zellen und der Rekonstitution der Leukozyten und neutrophilen Granulozyten ($p= 0,004$ und $p=0,003$). Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten schneller regenerieren, je größer die Zahl der transplantierten CD34-positiven Zellen ist.

Wie auch beim Hodgkin-Lymphom sind zu den Zeitpunkten der Regeneration und Beginn der Stimulation unterschiedliche Daten zu finden. In der Arbeit von Brugger *et al.*, benötigten die Leukozyten im Median zehn Tage und die Thrombozyten im Median elf Tage zur Regeneration. (Brugger *et al.*, 2004) Mondello *et al.* sowie Delarue *et al.* dokumentierten in ihren Arbeiten ähnliche Werte. Hier erfolgte die Rekonstitution der Zellen nach jeweils zehn bzw. zwölf Tagen. (Mondello *et al.*, 2016) (Delarue *et al.*, 2013) Die hier vorliegende Analyse weist vergleichbare Werte auf.

Bezüglich der Rolle der ASCT beim MCL zeigte die Arbeit von Dreyling *et al.* eine signifikante Verbesserung des PFS ($p=0,0108$) nach ASCT bei Patienten mit einem MCL verglichen mit einer Erhaltungstherapie mit Interferon alpha. (Dreyling *et al.*, 2005) Anzumerken ist jedoch, dass diese Studie in der Vor-Rituximab-Ära durchgeführt wurde. In anderen Studien weist das 5-Jahres PFS und OS Werte von 33%–66% und 50%–75% auf.

(Alwasaidi *et al.*, 2015) Gegenwärtig wird die ASCT für Patienten <65 Jahre empfohlen. (Mondello *et al.*, 2016) (Lefrère *et al.*, 2002) Jantunen und Kollegen untersuchten ebenfalls die ASCT bei Patienten >65 Jahre. Verglichen mit Patienten unter 65 Jahren fanden sie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des 5-Jahres PFS und OS sowie der Rezidivquote. Demnach können auch ausgesuchte ältere Patienten mit einer ASCT behandelt werden. (Alwasaidi *et al.*, 2015) In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Patienten in zwei Altersgruppen unterteilt (<55 Jahre und >55 Jahre). Ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse beider Altersgruppen fand sich nicht.

Der Zeitpunkt der ASCT spielt ebenfalls eine wichtige Rolle für das OS und PFS. Schon 2006 fanden Pott *et al.* heraus, dass die Hochdosistherapie mit ASCT in erster Remission das PFS und OS verbessert. (Pott *et al.*, 2006) Auch Fenske *et al.* untermauerten diese Ergebnisse und legten dar, dass die ASCT am effektivsten erscheint, wenn diese in der ersten Remission durchgeführt wird. In dieser amerikanischen Studie konnte ein signifikanter Unterschied im 5-Jahres OS ($p=0,004$) und 5-Jahres PFS ($p=0,001$) bezüglich einer frühen (in 1. CR oder PR) vs. einer späten ASCT festgestellt werden. (Fenske *et al.*, 2014) Auch Wallace *et al.* bestätigten 2021 die Aussage, dass eine autologe Stammzelltransplantation in der ersten Remission nachweislich das PFS verlängert. (Wallace and Reagan, 2021) Da in der vorgelegten Arbeit lediglich fünf Patienten im Rezidiv transplantiert wurden, konnte diese Frage nicht untersucht werden.

5 Ausblick

5.1 Hodgkin-Lymphom

Weniger als die Hälfte der Patienten mit primär refraktärer oder rezidivierter Erkrankung können durch eine konventionelle Chemotherapie gefolgt von einer ASCT geheilt werden. (Graf and Gopal, 2014) Die Prognose dieser Patienten nach Versagen der ASCT war in der Vergangenheit extrem schlecht, mit einem medianen OS von etwas über zwei Jahren. (Armand *et al.*, 2018) Insgesamt bedingt ein Rezidiv nach ASCT oder ein Progress der Grunderkrankung eine ungünstige Prognose. Für diese Patienten hat der immunmodulatorische Ansatz der Checkpointblockade neue Perspektiven eröffnet. Brentuximab-Vedotin, Nivolumab, Pembrolizumab und Bendamustin zeigen in diesem Fall positive Effekte. (Castagna *et al.*, 2015) (Sasse *et al.*, 2020) Eine weitere Möglichkeit besteht in der allogenen Stammzelltransplantation (SCT). Diese kann eine Alternative in der Therapie des fortgeschrittenen HL darstellen, wobei davon eher jüngere Patienten profitieren. Für diese bietet sie jedoch die beste Chance auf eine dauerhafte Remission. (Kuruvilla, 2009) (Ramos *et al.*, 2020) Laut Castagna *et al.* ist sie die einzige Therapiemodalität mit einer Chance auf Kuration für Patienten, deren HL mehrfach rezidiert bzw. therapierefraktär ist. (Castagna *et al.*, 2015) Des Weiteren kann Brentuximab Vedotin für die Therapie von Patienten mit vortherapiertem klassischen HL genutzt werden. Die Therapie zielt dabei auf die CD30-pos. Zellen ab. Wegen des guten Nebenwirkungsprofils ist Brentuximab Vedotin eine gute Therapiemöglichkeit für Patienten mit einem Rezidiv oder Progress nach allogener Stammzelltransplantation und kann ein dauerhaftes Ansprechen dieser Patienten erzielen. (Carlo-Stella *et al.*, 2015) (Forero-Torres *et al.*, 2012) Eine weitere Option sind Anti-PD1/PD-L1-Antikörper wie Nivolumab und Pembrolizumab. Sie stellen eine neue Behandlungsmöglichkeit für das rezidierte klassische HL dar. Diese sind vor allem durch ihre gute Verträglichkeit und hohe Ansprechrates gekennzeichnet. (Baues *et al.*, 2016) (Dreyling, 2015) Die zulassungsrelevanten Phase-II-Studien mit Anti-PD1-Antikörpern bei rezidiviertem/refraktärem HL ergaben eine 12-Monats-Gesamtüberlebensrate von 96,1 % für Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, und 92 % für Patienten, die Nivolumab erhielten. (Bröckelmann *et al.*, 2019) (Allen *et al.*, 2021) Allerdings ist die Voraussetzung für den Einsatz der Anti-PD1/PD-L1-AK ein Rezidiv nach ASCT bzw. ein Rezidiv nach dem Einsatz von Brentuximab Vedotin. (Dreyling, 2015)

Hodgkin/Reed-Sternberg-Zellen exprimieren durchgängig CD30, das sich als wirksames und sicheres Ziel für neue Therapien erwiesen hat. Der Transfer von gegen CD30 gerichteten autologen chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-Ts) nach vorbereitender Lymphozytendepletion konnte in einer 2-Zentren-Studie an einer stark vorbehandelten

Patientenpopulation mit HL eine bemerkenswerte Antitumoraktivität ohne signifikante Toxizität zeigen. Dieser Ansatz bietet somit eine neue therapeutische und vielversprechende Option, mit einer CR-Rate von 59% und einem PFS von 41% nach 1 Jahr Follow-up. (Ramos *et al.*, 2020) (LaCasce, 2019)

5.2 Mantelzelllymphom

In dieser vorliegenden Arbeit lag das PFS nach ASCT nach fünf Jahren bei nur 36,8%. Es müssen demnach andere Möglichkeiten gefunden werden, um diesen Patienten ein längeres Überleben zu ermöglichen. Pott *et al.* beschrieben in ihrer Arbeit, dass Rezidive nach ASCT durch experimentelle Konsolidierungen verringert werden können, z.B. durch Interferon alpha oder einer Antikörper-Therapie oder einer allogene SCT. (Pott *et al.*, 2010) Zahlreiche Medikamente können in der Therapie des rezidierten MCL eingesetzt werden, die ihre Wirkung durch Hemmung des Zellzyklus und der Apoptose entfalten. Dazu gehören m-TOR-Inhibitoren, Proteasomeninhibitoren, Immunmodulatoren und Bruton's-Tyrosin-Kinase Inhibitoren. (Witzens-Harig *et al.*, 2012) Bei jungen Patienten ist vor allem eine allogene SCT eine kurative Möglichkeit und erzielt gute Langzeit-Remissionsraten (4-Jahres OS von über 80%). (Dreyling *et al.*, 2014) Auch bei Patienten mit einem Frührezidiv oder therapierefraktärer Erkrankung ist diese Therapieoption geeignet. (Dreyling *et al.*, 2014) (Dreyling, 2015) In einer Studie von Tam *et al.* wurde ebenfalls die allogene SCT bei Patienten mit einem rezidiertem MCL untersucht. Es konnte ein 6-Jahres PFS von 46% und ein 6-Jahres OS von 53% erreicht werden. Verglichen mit einer ASCT ist das Risiko einer Graft-versus-host-disease (GvHD) sowie für Komplikationen durch Infektionen jedoch deutlich erhöht. (Vose, 2015) Weiterhin stellt die Konsolidierung nach ASCT mit ⁹⁰Y-IT eine neue Möglichkeit dar, um das Überleben der Patienten langfristig zu verbessern. (Mondello *et al.*, 2016) Um die Überlebensrate nach ASCT zu verlängern, kann zudem eine Rituximab-Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Ebenfalls kann ein molekularer Therapieansatz mit Ibrutinib, Temsirolimus, Bortezomib und Lenalidomid im rezidiertem MCL versucht werden. (Dreyling, 2015) Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MCL, deren Erkrankung während oder nach der Behandlung mit einem BTK-Inhibitor fortschreitet, haben eine schlechte Prognose. (Wang *et al.*, 2020) Der bcl-2-Inhibitor Venetoclax, aktuell noch nicht von der US amerikanischen Food an Drug Administration (FDA) für das rezidierte/refraktäre MCL zugelassen, ist es eine weitere wertvolle Einzeltherapieoption und wird derzeit in Kombinationstherapien untersucht. (Hanel and Epperla, 2020) (Rule, 2019) CAR-Ts sind eine weitere Option für ein langfristiges Überleben, insbesondere nach Versagen der BTK-Therapie. (Visco *et al.*, 2021) Kürzlich wurde die CAR-T Therapie von der US-amerikanischen FDA zugelassen. Vierundsiebzig Patienten wurden in der ZUMA-2 Studie an 20 Standorten in den USA und Europa aufgenommen. Bei der Analyse von 60 Patienten, die Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) erhielten, ergab sich eine CR-Rate

von 67%. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,5 Monaten, hatten 48% der Patienten ein anhaltendes Ansprechen. (Wallace and Reagan, 2021)

6 Zusammenfassung

In der Behandlung des HL wurden in den vergangenen Jahren interessante Therapiekonzepte entwickelt, welche auch bei Rezidiven nach der initialen Chemotherapie gute Langzeitergebnisse liefern. Die Behandlung des MCL stellt immer noch eine Herausforderung dar. Die hier vorgelegte retrospektive Analyse wurde durchgeführt, um Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika zu finden, welche das OS und PFS beeinflussen. Insgesamt wurden 33 Patienten mit einem Morbus Hodgkin und 26 Patienten mit einem Mantelzelllymphom untersucht, die zwischen dem 23.12.1996 und dem 05.06.2012, eine Hochdosischemotherapie mit darauffolgender ASCT erhalten hatten.

Bei den hier untersuchten Risiko- und Prognosefaktoren vor ASCT des Hodgkin-Lymphoms, konnten keine Parameter gefunden werden, welche sich als statistisch signifikant für das OS und PFS darstellten. Allerdings konnte gezeigt werden, dass durch die HD-Therapie und ASCT die CR-Rate verbessert werden kann. Zudem beeinflusst die Anzahl infundierter CD34-pos. Zellen signifikant die Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate ($p=0,042$). Weiterhin konnte dargestellt werden, dass die Art des Rezidivs, Frührezidiv vs. Spätrezidiv vs. mehrere Rezidive, vor der Salvage-Therapie einen signifikanten Einfluss auf das PFS hat ($p=0,041$).

Auch beim MCL kommt es durch die ASCT zu einer deutlichen Zunahme der Remissionsqualität nach ASCT. Wegen einer zu geringen Fallzahl konnte jedoch deren Bedeutung für das OS und PFS nicht herausgearbeitet werden. Die Rekonstitution der Granulozyten ist von der Anzahl der CD34-pos. Zellen abhängig ($p=0,003$), die der Thrombozyten jedoch nicht.

Dort, wo ein sinnvoller Vergleich mit den Literaturdaten möglich war, entsprechen die hier vorliegenden Daten im Wesentlichen den Ergebnissen in der Literatur.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung nach Ann Arbor
Tabelle 2:	Responsekriterien
Tabelle 3:	MIPI-Klassifikation
Tabelle 4:	Inhalt der Aktenrecherche
Tabelle 5:	Patientencharakteristika
Tabelle 6:	Erstlinientherapie
Tabelle 7:	Salvage-Therapie
Tabelle 8:	Konditionierung
Tabelle 9:	Remissionsstatus vor und nach ASCT
Tabelle 10:	Patientencharakteristika
Tabelle 11:	Induktionstherapie
Tabelle 12:	Konditionierung
Tabelle 13:	Remissionsstatus vor und nach ASCT

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Stadieneinteilung
Abbildung 2:	Remissionsstatus vor ASCT
Abbildung 3:	Remissionsstatus nach ASCT
Abbildung 4:	Remissionsstatus vor und nach ASCT
Abbildung 5:	Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten in Abhängigkeit von der Dosis der CD34-positiven Zellen
Abbildung 6:	Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Dosis der CD34-positiven Zellen
Abbildung 7:	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach ASCT
Abbildung 8:	Remissionsstatus nach Salvage-Therapie
Abbildung 9:	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach ASCT in Abhängigkeit von der infundierten Dosis CD34-positiver Zellen
Abbildung 10:	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach ASCT in Abhängigkeit vom Alter
Abbildung 11:	Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach ASCT in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor der Transplantation
Abbildung 12:	Remissionsstatus vor ASCT
Abbildung 13:	Remissionsstatus nach ASCT
Abbildung 14:	Remissionsstatus vor und nach ASCT

- Abbildung 15: Rekonstitution der Leuko-, Granulo- und Thrombozyten in Abhängigkeit von der Dosis der CD34-positiven Zellen
- Abbildung 16: Anzahl der Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten in Abhängigkeit von der Dosis der CD34-positiven Zellen
- Abbildung 17: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach ASCT
- Abbildung 18: Remissionsstatus nach Induktionstherapie
- Abbildung 19: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach ASCT in Abhängigkeit von der Konditionierung TBI vs. Nicht TBI
- Abbildung 20: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach ASCT in Abhängigkeit von der infundierten Dosis der CD34-positiven Zellen
- Abbildung 21: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach ASCT in Abhängigkeit vom Alter
- Abbildung 22: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nach ASCT in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor der Transplantation

8 Literaturverzeichnis

1. Allen, P.B., Savas, H., Evens, A.M., Advani, R.H., Palmer, B., Pro, B., Karmali, R., Mou, E., Bearden, J., Dillehay, G., Bayer, R.A., Eisner, R.M., Chmiel, J.S., O'Shea, K., Gordon, L.I. and Winter, J.N. (2021), "Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma", *Blood*, Vol. 137 No. 10, pp. 1318–1326.
2. Alwasaidi, T.A., Hamadah, A., Altouri, S., Tay, J., McDiarmid, S., Faught, C., Allan, D., Huebsch, L., Bredeson, C. and Bence-Bruckler, I. (2015), "Outcomes of both abbreviated hyper-CVAD induction followed by autologous hematopoietic cell transplantation and conventional chemotherapy for mantle cell lymphoma: a 10-year single-centre experience with literature review", *Cancer Medicine*, Vol. 4 No. 12, pp. 1817–1827.
3. Argiris, A., Seropian, S. and Cooper, D.L. (2000), "High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin's disease", *Annals of Oncology*, Vol. 11 No. 6, pp. 665–672.
4. Armand, P., Engert, A., Younes, A., Fanale, M., Santoro, A., Zinzani, P.L., Timmerman, J.M., Collins, G.P., Ramchandren, R., Cohen, J.B., Boer, J.P. de, Kuruvilla, J., Savage, K.J., Trneny, M., Shipp, M.A., Kato, K., Sumbul, A., Farsaci, B. and Ansell, S.M. (2018), "Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 36 No. 14, pp. 1428–1439.
5. Ballova, V., Rüffer, J.-U., Haverkamp, H., Pfistner, B., Müller-Hermelink, H.K., Dühmke, E., Worst, P., Wilhelmy, M., Naumann, R., Hentrich, M., Eich, H.T., Josting, A., Löffler, M., Diehl, V. and Engert, A. (2005), "A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly)", *Annals of Oncology*, Vol. 16 No. 1, pp. 124–131.
6. Barrington, S.F., Mikhaeel, N.G., Kostakoglu, L., Meignan, M., Hutchings, M., Müller, S.P., Schwartz, L.H., Zucca, E., Fisher, R.I., Trotman, J., Hoekstra, O.S., Hicks, R.J., O'Doherty, M.J., Hustinx, R., Biggi, A. and Cheson, B.D. (2014), "Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 32 No. 27, pp. 3048–3058.
7. Bauer, K., Skoetz, N., Monsef, I., Engert, A. and Brillant, C. (2011), "Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma", *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 8, CD007941.
8. Baues, C., Semrau, R., Gaipl, U.S., Bröckelmann, P.J., Rosenbrock, J., Engert, A. and Marnitz, S. (2016), "Checkpointinhibitoren und Strahlentherapie bei Hodgkin-Lymphom. Neue Studienkonzepte der Deutschen Hodgkin Studiengruppe", *Strahlentherapie und Onkologie Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*.
9. Blystad, A.K., Holte, H., Kvaloy, S., Smeland, E., Delabie, J. and Kvalheim, G. (2001), "High-dose therapy in patients with Hodgkin's disease: the use of selected CD34(+) cells is as safe as unmanipulated peripheral blood progenitor cells", *Bone Marrow Transplantation*, Vol. 28 No. 9, pp. 849–857.

10. Bröckelmann, P.J., Müller, H., Kücüksarioglan, E., Kaskel, P., Metterlein, V., Giezek, H., Balakumaran, A., Raut, M.K., Engert, A. and Tresckow, B. von (2019), "Outcomes of patients with the third or higher relapsed classical Hodgkin lymphoma: results from the German Hodgkin Study Group", *Annals of Oncology*, Vol. 30 No. 3, pp. 490–491.
11. Brugger, W., Hirsch, J., Grünebach, F., Repp, R., Brossart, P., Vogel, W., Kopp, H.-G., Manz, M.G., Bitzer, M., Schlimok, G., Kaufmann, M., Ganser, A., Fehnle, K., Gramatzki, M. and Kanz, L. (2004), "Rituximab consolidation after high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphoma: a prospective, multicenter phase II study", *Annals of Oncology*, Vol. 15 No. 11, pp. 1691–1698.
12. Campo, E., Swerdlow, S.H., Harris, N.L., Pileri, S., Stein, H. and Jaffe, E.S. (2011), "The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications", *Blood*, Vol. 117 No. 19, pp. 5019–5032.
13. Carlo-Stella, C., Ricci, F., Dalto, S., Mazza, R., Malagola, M., Patriarca, F., Viviani, S., Russo, D., Giordano, L., Castagna, L., Corradini, P. and Santoro, A. (2015), "Brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma and a failed allogeneic stem cell transplantation: results from a named patient program at four Italian centers", *The Oncologist*, Vol. 20 No. 3, pp. 323–328.
14. Cartwright, R.A. and Watkins, G. (2004), "Epidemiology of Hodgkin's disease: a review", *Hematological Oncology*, Vol. 22 No. 1, pp. 11–26.
15. Castagna, L., Carlo-Stella, C., Mazza, R. and Santoro, A. (2015), "Current role of autologous and allogeneic stem cell transplantation for relapsed and refractory hodgkin lymphoma", *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, Vol. 7 No. 1, e2015015.
16. Chan, J.K. (2001), "The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future", *Hematological Oncology*, Vol. 19 No. 4, pp. 129–150.
17. Cheson, B.D., Fisher, R.I., Barrington, S.F., Cavalli, F., Schwartz, L.H., Zucca, E. and Lister, T.A. (2014), "Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 32 No. 27, pp. 3059–3068.
18. Cheson, B.D., Pfistner, B., Juweid, M.E., Gascoyne, R.D., Specht, L., Horning, S.J., Coiffier, B., Fisher, R.I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S.T., Stroobants, S., Lister, T.A., Hoppe, R.T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J.M., Connors, J.M., Federico, M. and Diehl, V. (2007), "Revised response criteria for malignant lymphoma", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 25 No. 5, pp. 579–586.
19. Cohen, J.B., Han, X., Jemal, A., Ward, E.M. and Flowers, C.R. (2016), "Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma", *Cancer*.
20. Constans, M. (2003), "Autologous stem cell transplantation for primary refractory Hodgkin's disease: results and clinical variables affecting outcome", *Annals of Oncology*, Vol. 14 No. 5, pp. 745–751.

21. Czyz, A., Lojko-Dankowska, A., Dytfeld, D., Nowicki, A., Gil, L., Matuszak, M., Kozłowska-Skrzypczak, M., Kazmierczak, M., Bembnista, E. and Komarnicki, M. (2013), "Prognostic factors and long-term outcome of autologous haematopoietic stem cell transplantation following a uniform-modified BEAM-conditioning regimen for patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: a single-center experience", *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, Vol. 30 No. 3, p. 611.
22. Delarue, R., Haioun, C., Ribrag, V., Brice, P., Delmer, A., Tilly, H., Salles, G., van Hoof, A., Casasnovas, O., Brousse, N., Lefrere, F. and Hermine, O. (2013), "CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte", *Blood*, Vol. 121 No. 1, pp. 48–53.
23. Diehl, V., Franklin, J., Pfreundschuh, M., Lathan, B., Paulus, U., Hasenclever, D., Tesch, H., Herrmann, R., Dörken, B., Müller-Hermelink, H.-K., Dühmke, E. and Loeffler, M. (2003a), "Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 348 No. 24, pp. 2386–2395.
24. Diehl, V., Stein, H., Hummel, M., Zollinger, R. and Connors, J.M. (2003b), "Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease", *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, pp. 225–247.
25. Dreyling, M. (2012), *Maligne Lymphome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität*, 9. Aufl, Zuckschwerdt, Germering, München [u.a.].
26. Dreyling, M. (Ed.) (2015), *Maligne Lymphome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Manuale Tumorzentrum München*, 10. Aufl., rev. Ausg.
27. Dreyling, M., Geisler, C., Hermine, O., Kluijn-Nelemans, H.C., Le Gouill, S., Rule, S., Shpilberg, O., Walewski, J. and Ladetto, M. (2014), "Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Annals of Oncology*, 25 Suppl 3, iii83-92.
28. Dreyling, M. and Hiddemann, W. (2009), "Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma", *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, pp. 542–551.
29. Dreyling, M., Jurczak, W., Jerkeman, M., Silva, R.S., Rusconi, C., Trneny, M., Offner, F., Caballero, D., Joao, C., Witzens-Harig, M., Hess, G., Bence-Bruckler, I., Cho, S.-G., Bothos, J., Goldberg, J.D., Enny, C., Traina, S., Balasubramanian, S., Bandyopadhyay, N., Sun, S., Vermeulen, J., Rizo, A. and Rule, S. (2016a), "Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study", *Lancet (London, England)*, Vol. 387 No. 10020, pp. 770–778.

30. Dreyling, M., Lenz, G., Hoster, E., van Hoof, A., Gisselbrecht, C., Schmits, R., Metzner, B., Truemper, L., Reiser, M., Steinhauer, H., Boiron, J.-M., Boogaerts, M.A., Aldaoud, A., Silingardi, V., Kluin-Nelemans, H.C., Hasford, J., Parwaresch, R., Unterhalt, M. and Hiddemann, W. (2005), "Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network", *Blood*, Vol. 105 No. 7, pp. 2677–2684.
31. Dreyling, M., Schnaiter, A., Schmidt, C. and Hoster, E. (2016b), "Aktuelle Therapiestrategien beim Mantelzellularlymphom", *Der Internist*, Vol. 57 No. 3, pp. 230–237.
32. Engert, A., Eichenauer, D.A. and Dreyling, M. (2009), "Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up", *Annals of Oncology*, 20 Suppl 4, pp. 108–109.
33. Engert, A., Haverkamp, H., Kobe, C., Markova, J., Renner, C., Ho, A., Zijlstra, J., Král, Z., Fuchs, M., Hallek, M., Kanz, L., Döhner, H., Dörken, B., Engel, N., Topp, M., Klutmann, S., Amthauer, H., Bockisch, A., Kluge, R., Kratochwil, C., Schober, O., Greil, R., Andreesen, R., Kneba, M., Pfreundschuh, M., Stein, H., Eich, H.T., Müller, R.-P., Dietlein, M., Borchmann, P. and Diehl, V. (2012), "Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial", *Lancet (London, England)*, Vol. 379 No. 9828, pp. 1791–1799.
34. Evens, A.M., Winter, J.N., Hou, N., Nelson, B.P., Rademaker, A., Patton, D., Singhal, S., Frankfurt, O., Tallman, M.S., Rosen, S.T., Mehta, J. and Gordon, L.I. (2008), "A phase II clinical trial of intensive chemotherapy followed by consolidative stem cell transplant: long-term follow-up in newly diagnosed mantle cell lymphoma", *British Journal of Haematology*, Vol. 140 No. 4, pp. 385–393.
35. Eyre, T.A., Walter, H.S., Iyengar, S., Follows, G., Cross, M., Fox, C.P., Hodson, A., Coats, J., Narat, S., Morley, N., Dyer, M.J.S. and Collins, G.P. (2019), "Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy", *Haematologica*, Vol. 104 No. 2, e68-e71.
36. Fedele, R., Martino, M., Recchia, A.G., Irrera, G., Gentile, M. and Morabito, F. (2015), "Clinical Options in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: An Updated Review", *Journal of Immunology Research*, Vol. 2015, p. 968212.
37. Fenske, T.S., Zhang, M.-J., Carreras, J., Ayala, E., Burns, L.J., Cashen, A., Costa, L.J., Freytes, C.O., Gale, R.P., Hamadani, M., Holmberg, L.A., Inwards, D.J., Lazarus, H.M., Maziarz, R.T., Munker, R., Perales, M.-A., Rizzieri, D.A., Schouten, H.C., Smith, S.M., Waller, E.K., Wirk, B.M., Laport, G.G., Maloney, D.G., Montoto, S. and Hari, P.N. (2014), "Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 32 No. 4, pp. 273–281.
38. Forero-Torres, A., Fanale, M., Advani, R., Bartlett, N.L., Rosenblatt, J.D., Kennedy, D.A. and Younes, A. (2012), "Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies", *The Oncologist*, Vol. 17 No. 8, pp. 1073–1080.

39. Franco, V., Tripodo, C., Rizzo, A., Stella, M. and Florena, A.M. (2004), "Bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma", *European Journal of Haematology*, Vol. 73 No. 3, pp. 149–155.
40. Fuchs, M. (2018), "Hodgkin-Lymphom – Update 2018", *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)*, Vol. 143 No. 7, pp. 466–470.
41. Fuchs, M., Borchmann, P., Greil, R., Hitz, F., Naumann, R., Sasse, S., Engert, A.: Hodgkin Lymphom (Februar 2021), URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@guideline/html/index.html#litlD0E5TAE> (Stand: 22.06.2021)
42. Ghielmini, M., Schmitz, S.-F.H., Cogliatti, S., Bertoni, F., Waltzer, U., Fey, M.F., Betticher, D.C., Schefer, H., Pichert, G., Stahel, R., Ketterer, N., Bargetzi, M. and Cerny, T. (2005), "Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 23 No. 4, pp. 705–711.
43. Graf, S.A. and Gopal, A.K. (2014), "Treatment of relapsed classical Hodgkin lymphoma in the brentuximab vedotin era", *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, Vol. 2014 No. 1, pp. 151–157.
44. Hanel, W. and Epperla, N. (2020), "Emerging therapies in mantle cell lymphoma", *Journal of Hematology & Oncology*, Vol. 13 No. 1, p. 79.
45. Hermine, O., Hoster, E., Walewski, J., Bosly, A., Stilgenbauer, S., Thieblemont, C., Szymczyk, M., Bouabdallah, R., Kneba, M., Hallek, M., Salles, G., Feugier, P., Ribrag, V., Birkmann, J., Forstpointner, R., Haioun, C., Hänel, M., Casasnovas, R.O., Finke, J., Peter, N., Bouabdallah, K., Sebban, C., Fischer, T., Dührsen, U., Metzner, B., Maschmeyer, G., Kanz, L., Schmidt, C., Delarue, R., Brousse, N., Klapper, W., Macintyre, E., Delfau-Larue, M.-H., Pott, C., Hiddemann, W., Unterhalt, M. and Dreyling, M. (2016), "Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network", *Lancet (London, England)*.
46. Herrmann, A., Hoster, E., Zwingers, T., Brittinger, G., Engelhard, M., Meusers, P., Reiser, M., Forstpointner, R., Metzner, B., Peter, N., Wörmann, B., Trümper, L., Pfreundschuh, M., Einsele, H., Hiddemann, W., Unterhalt, M. and Dreyling, M. (2009), "Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 27 No. 4, pp. 511–518.
47. Inamdar, A.A., Goy, A., Ayoub, N.M., Attia, C., Oton, L., Taruvai, V., Costales, M., Lin, Y.-T., Pecora, A. and Suh, K.S. (2016), "Mantle cell lymphoma in the era of precision medicine-diagnosis, biomarkers and therapeutic agents", *Oncotarget*.
48. Inwards, D.J. and Witzig, T.E. (2011), "Initial therapy of mantle cell lymphoma", *Therapeutic Advances in Hematology*, Vol. 2 No. 6, pp. 381–392.
49. Josting, A., Müller, H., Borchmann, P., Baars, J.W., Metzner, B., Döhner, H., Aurer, I., Smardova, L., Fischer, T., Niederwieser, D., Schäfer-Eckart, K., Schmitz, N., Sureda, A., Glossmann, J., Diehl, V., DeJong, D., Hansmann, M.-L., Raemaekers, J. and Engert, A. (2010), "Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 28 No. 34, pp. 5074–5080.

50. Josting, A., Rudolph, C., Mapara, M., Glossmann, J.-P., Sieniawski, M., Sienawski, M., Sieber, M., Kirchner, H.H., Dörken, B., Hossfeld, D.K., Kisro, J., Metzner, B., Berdel, W.E., Diehl, V. and Engert, A. (2005), "Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG)", *Annals of Oncology*, Vol. 16 No. 1, pp. 116–123.
51. Josting, A., Rudolph, C., Reiser, M., Mapara, M., Sieber, M., Kirchner, H.H., Dörken, B., Hossfeld, D.K., Diehl, V. and Engert, A. (2002), "Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease", *Annals of Oncology*, Vol. 13 No. 10, pp. 1628–1635.
52. Karube, K. (2005), "Gene expression profile of cytokines and chemokines in microdissected primary Hodgkin and Reed-Sternberg (HRS) cells: high expression of interleukin-11 receptor", *Annals of Oncology*, Vol. 17 No. 1, pp. 110–116.
53. Khan, N. and Moskowitz, A.J. (2017), "Where Do the New Drugs Fit in for Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma?", *Current Hematologic Malignancy Reports*, Vol. 12 No. 3, pp. 227–233.
54. Kluijn-Nelemans, H.C., Hoster, E., Hermine, O., Walewski, J., Trneny, M., Geisler, C.H., Stilgenbauer, S., Thieblemont, C., Vehling-Kaiser, U., Doorduijn, J.K., Coiffier, B., Forstpointner, R., Tilly, H., Kanz, L., Feugier, P., Szymczyk, M., Hallek, M., Kremers, S., Lepeu, G., Sanhes, L., Zijlstra, J.M., Bouabdallah, R., Lugtenburg, P.J., Macro, M., Pfreundschuh, M., Procházka, V., Di Raimondo, F., Ribrag, V., Uppenkamp, M., André, M., Klapper, W., Hiddemann, W., Unterhalt, M. and Dreyling, M.H. (2012), "Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 367 No. 6, pp. 520–531.
55. Kumar, A., Casulo, C., Advani, R.H., Budde, E., Barr, P.M., Batlevi, C.L., Caron, P., Constine, L.S., Dandapani, S.V., Drill, E., Drullinsky, P., Friedberg, J.W., Grieve, C., Hamilton, A., Hamlin, P.A., Hoppe, R.T., Horwitz, S.M., Joseph, A., Khan, N., Laraque, L., Matasar, M.J., Moskowitz, A.J., Noy, A., Palomba, M.L., Schöder, H., Straus, D.J., Vemuri, S., Yang, J., Younes, A., Zelenetz, A.D., Yahalom, J. and Moskowitz, C.H. (2021), "Brentuximab Vedotin Combined With Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early-Stage, Unfavorable-Risk Hodgkin Lymphoma", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 39 No. 20, pp. 2257–2265.
56. Küppers, R. (2009), "The biology of Hodgkin's lymphoma", *Nature reviews. Cancer*, Vol. 9 No. 1, pp. 15–27.
57. Kuruvilla, J. (2009), "Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma", *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, pp. 497–506.
58. LaCasce, A.S. (2019), "Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease", *Hematological Oncology*, 37 Suppl 1, pp. 87–91.
59. Lefrère, F., Delmer, A., Suzan, F., Levy, V., Belanger, C., Djabbari, M., Arnulf, B., Damaj, G., Maillard, N., Ribrag, V., Janvier, M., Sebban, C., Casasnovas, R.-O., Bouabdallah, R., Dreyfus, F., Verkarre, V., Delabesse, E., Valensi, F., McIntyre, E., Brousse, N., Varet, B. and Hermine, O. (2002), "Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study", *Leukemia*, Vol. 16 No. 4, pp. 587–593.

60. Leitch, H.A., Gascoyne, R.D., Chhanabhai, M., Voss, N.J., Klasa, R. and Connors, J.M. (2003), "Limited-stage mantle-cell lymphoma", *Annals of Oncology*, Vol. 14 No. 10, pp. 1555–1561.
61. Lim, S.Y., Horsman, J.M. and Hancock, B.W. (2010), "The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index: Does it work in routine practice?", *Oncology Letters*, Vol. 1 No. 1, pp. 187–188.
62. Lin, R.J. and Diefenbach, C.S. (2016), "Checkpoint Inhibition in Hodgkin Lymphoma: Saving the Best for Last?", *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, Vol. 30 No. 10.
63. Mani, H. and Jaffe, E.S. (2009), "Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification", *Clinical Lymphoma & Myeloma*, Vol. 9 No. 3, pp. 206–216.
64. Marafioti, T., Hummel, M., Foss, H.D., Laumen, H., Korbjuhn, P., Anagnostopoulos, I., Lammert, H., Demel, G., Theil, J., Wirth, T. and Stein, H. (2000), "Hodgkin and reed-sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription", *Blood*, Vol. 95 No. 4, pp. 1443–1450.
65. Mondello, P., Steiner, N., Willenbacher, W., Arrigo, C., Cuzzocrea, S., Pitini, V. and Mian, M. (2016), "90Y-Ibritumomab-Tiuxetan Consolidation Therapy for Advanced-Stage Mantle Cell Lymphoma After First-Line Autologous Stem Cell Transplantation: Is It Time for a Step Forward?", *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 16 No. 2, pp. 82–88.
66. Nickenig, C., Dreyling, M., Hoster, E., Pfreundschuh, M., Trumper, L., Reiser, M., Wandt, H., Lengfelder, E., Unterhalt, M. and Hiddemann, W. (2006), "Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group", *Cancer*, Vol. 107 No. 5, pp. 1014–1022.
67. Nieto, Y., Popat, U., Anderlini, P., Valdez, B., Andersson, B., Liu, P., Hosing, C., Shpall, E.J., Alousi, A., Kebriaei, P., Qazilbash, M., Parmar, S., Bashir, Q., Shah, N., Khouri, I., Rondon, G., Champlin, R. and Jones, R.B. (2013), "Autologous stem cell transplantation for refractory or poor-risk relapsed Hodgkin's lymphoma: effect of the specific high-dose chemotherapy regimen on outcome", *Biology of Blood and Marrow Transplantation Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, Vol. 19 No. 3, pp. 410–417.
68. Peterlin, P., Leux, C., Gastinne, T., Roland, V., Mahé, B., Dubruille, V., Delaunay, J., Chevallier, P., Guillaume, T., Blin, N., Ayari, S., Clavert, A., Mohty, M., Dousset, C., Milpied, N., Harousseau, J.L., Moreau, P., Wuillemme, S., Moreau, A. and Le Gouill, S. (2012), "Is ASCT with TBI superior to ASCT without TBI in mantle cell lymphoma patients?", *Transplantation*, Vol. 94 No. 3, pp. 295–301.

69. Pott, C., Hoster, E., Delfau-Larue, M.-H., Beldjord, K., Böttcher, S., Asnafi, V., Plonquet, A., Siebert, R., Callet-Bauchu, E., Andersen, N., van Dongen, Jacques J M, Klapper, W., Berger, F., Ribrag, V., van Hoof, Achiel L, Trneny, M., Walewski, J., Dreger, P., Unterhalt, M., Hiddemann, W., Kneba, M., Kluin-Nelemans, H.C., Hermine, O., Macintyre, E. and Dreyling, M. (2010), "Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study", *Blood*, Vol. 115 No. 16, pp. 3215–3223.
70. Pott, C., Schrader, C., Gesk, S., Harder, L., Tiemann, M., Raff, T., Brüggemann, M., Ritgen, M., Gahn, B., Unterhalt, M., Dreyling, M., Hiddemann, W., Siebert, R., Dreger, P. and Kneba, M. (2006), "Quantitative assessment of molecular remission after high-dose therapy with autologous stem cell transplantation predicts long-term remission in mantle cell lymphoma", *Blood*, Vol. 107 No. 6, pp. 2271–2278.
71. Ramirez, P., Ocqueteau, M., Rodriguez, A., Garcia, M.J., Sarmiento, M., Ernst, D., Jara, V. and Bertin, P. (2015), "Outcomes in relapsed Hodgkin's lymphoma treated with autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation at the Pontificia Universidad Católica de Chile", *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Vol. 37 No. 3, pp. 184–189.
72. Ramos, C.A., Grover, N.S., Beaven, A.W., Lulla, P.D., Wu, M.-F., Ivanova, A., Wang, T., Shea, T.C., Rooney, C.M., Dittus, C., Park, S.I., Gee, A.P., Eldridge, P.W., McKay, K.L., Mehta, B., Cheng, C.J., Buchanan, F.B., Grilley, B.J., Morrison, K., Brenner, M.K., Serody, J.S., Dotti, G., Heslop, H.E. and Savoldo, B. (2020), "Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 38 No. 32, pp. 3794–3804.
73. Rancea, M., Monsef, I., Tresckow, B. von, Engert, A. and Skoetz, N. (2013), "High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma", *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Vol. 6, CD009411.
74. Robak, T., Huang, H., Jin, J., Zhu, J., Liu, T., Samoilova, O., Pylypenko, H., Verhoef, G., Siritanaratkul, N., Osmanov, E., Alexeeva, J., Pereira, J., Drach, J., Mayer, J., Hong, X., Okamoto, R., Pei, L., Rooney, B., van de Velde, Helgi and Cavalli, F. (2015), "Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 372 No. 10, pp. 944–953.
75. Roemer, M.G.M., Redd, R.A., Cader, F.Z., Pak, C.J., Abdelrahman, S., Ouyang, J., Sasse, S., Younes, A., Fanale, M., Santoro, A., Zinzani, P.L., Timmerman, J., Collins, G.P., Ramchandren, R., Cohen, J.B., Boer, J.P. de, Kuruvilla, J., Savage, K.J., Trneny, M., Ansell, S., Kato, K., Farsaci, B., Sumbul, A., Armand, P., Neuberg, D.S., Pinkus, G.S., Ligon, A.H., Rodig, S.J. and Shipp, M.A. (2018), "Major Histocompatibility Complex Class II and Programmed Death Ligand 1 Expression Predict Outcome After Programmed Death 1 Blockade in Classic Hodgkin Lymphoma", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 36 No. 10, pp. 942–950.
76. Rule, S. (2019), "The modern approach to mantle cell lymphoma", *Hematological Oncology*, 37 Suppl 1, pp. 66–69.
77. Sasse, S., Momotow, J. and Engert, A. (2020), "Checkpoint-Inhibitoren bei Hodgkin-Lymphom", *Der Internist*, Vol. 61 No. 7, pp. 660–668.

78. Schmitz, N., Pfistner, B., Sextro, M., Sieber, M., Carella, A.M., Haenel, M., Boissevain, F., Zschaber, R., Müller, P., Kirchner, H., Lohri, A., Decker, S., Koch, B., Hasenclever, D., Goldstone, A.H. and Diehl, V. (2002), "Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial", *Lancet (London, England)*, Vol. 359 No. 9323, pp. 2065–2071.
79. Steidl, C., Diepstra, A., Lee, T., Chan, F.C., Farinha, P., Tan, K., Telenius, A., Barclay, L., Shah, S.P., Connors, J.M., van den Berg, Anke and Gascoyne, R.D. (2012), "Gene expression profiling of microdissected Hodgkin Reed-Sternberg cells correlates with treatment outcome in classical Hodgkin lymphoma", *Blood*, Vol. 120 No. 17, pp. 3530–3540.
80. Visco, C., Di Rocco, A., Evangelista, A., Quaglia, F.M., Tisi, M.C., Morello, L., Zilioli, V.R., Rusconi, C., Hohaus, S., Sciarra, R., Re, A., Tecchio, C., Chiappella, A., Marin-Niebla, A., McCulloch, R., Gini, G., Perrone, T., Nassi, L., Pennese, E., Stefani, P.M., Cox, M.C., Bozzoli, V., Fabbri, A., Polli, V., Ferrero, S., Celis, M.I.A. de, Sica, A., Petrucci, L., Arcaini, L., Rule, S., Krampera, M., Vitolo, U. and Balzarotti, M. (2021), "Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study", *Leukemia*, Vol. 35 No. 3, pp. 787–795.
81. Vose, J.M. (2015), "Mantle cell lymphoma: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management", *American Journal of Hematology*, Vol. 90 No. 8, pp. 739–745.
82. Wallace, D. and Reagan, P.M. (2021), "Novel Treatments for Mantle Cell Lymphoma: From Targeted Therapies to CAR T Cells", *Drugs*, Vol. 81 No. 6, pp. 669–684.
83. Wang, H.-W., Balakrishna, J.P., Pittaluga, S. and Jaffe, E.S. (2019), "Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era", *British Journal of Haematology*, Vol. 184 No. 1, pp. 45–59.
84. Wang, M., Munoz, J., Goy, A., Locke, F.L., Jacobson, C.A., Hill, B.T., Timmerman, J.M., Holmes, H., Jaglowski, S., Flinn, I.W., McSweeney, P.A., Miklos, D.B., Pagel, J.M., Kersten, M.-J., Milpied, N., Fung, H., Topp, M.S., Houot, R., Beitinjaneh, A., Peng, W., Zheng, L., Rossi, J.M., Jain, R.K., Rao, A.V. and Reagan, P.M. (2020), "KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 382 No. 14, pp. 1331–1342.
85. Weisenburger, D.D., Vose, J.M., Greiner, T.C., Lynch, J.C., Chan, W.C., Bierman, P.J., Dave, B.J., Sanger, W.G. and Armitage, J.O. (2000), "Mantle cell lymphoma. A clinicopathologic study of 68 cases from the Nebraska Lymphoma Study Group", *American Journal of Hematology*, Vol. 64 No. 3, pp. 190–196.
86. William, B.M., Loberiza, F.R., Whalen, V., Bierman, P.J., Bociek, R.G., Vose, J.M. and Armitage, J.O. (2013), "Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma", *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 13 No. 4, pp. 417–423.
87. Witzens-Harig, M., Hess, G., Atta, J., Zaiss, M., Lenz, G., Scholz, C., Repp, R., Reiser, M., Pott, C., Pelz, H., La Rosée, P., Kirchner, H., Kiewe, P., Keller, U., Buske, C., Viardot, A. and Dreyling, M. (2012), "Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting", *Annals of Hematology*, Vol. 91 No. 11, pp. 1765–1772.

88. Younes, A., Oki, Y., McLaughlin, P., Copeland, A.R., Goy, A., Pro, B., Feng, L., Yuan, Y., Chuang, H.H., Macapinlac, H.A., Hagemester, F., Romaguera, J., Samaniego, F., Fanale, M.A., Dabaja, B.S., Rodriguez, M.A., Dang, N., Kwak, L.W., Neelapu, S.S. and Fayad, L.E. (2012), "Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma", *Blood*, Vol. 119 No. 18, pp. 4123–4128.
89. Zoellner, A., Unterhalt, M., Stilgenbauer, S., Hübel, K., Thieblemont, C., Metzner, B., Kluin-Nelemans, H., Hiddemann, W., Dreyling, M. and Hoster, E. (2019), "AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN FIRST REMISSION SIGNIFICANTLY PROLONGS PROGRESSION-FREE AND OVERALL SURVIVAL IN MANTLE CELL LYMPHOMA", *Hematological Oncology*, Vol. 37, pp. 43–44.
90. Zukerberg, L.R., Collins, A.B., Ferry, J.A. and Harris, N.L. (1991), "Coexpression of CD15 and CD20 by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease", *The American Journal of Pathology*, Vol. 139 No. 3, pp. 475–483.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir mein Studium und die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Prof. Dr. med. Thomas Fischer als Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie

Dr. med. Thomas Heinicke für die Anleitung, Betreuung und Supervision.

Ich danke Marlies Kühn für die Bereitstellung der Akten aus dem Archiv sowie Rainer Bartsch für die technische Unterstützung.

Weiterhin möchte ich all meinen Kolleginnen und Kollegen sowie Freunden für das wiederholte Korrekturlesen der Arbeit danken. Hier gilt mein besonderer Dank meinem Ehemann, der akribisch jeden falschen Bindestrich gefunden hat.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten und mich jederzeit unterstützten, sowie meinem Ehemann, der mich unterstützte und immer wieder ermutigte.

10 Ehrenerklärung 1

Ich erkläre, dass ich die an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Autologe periphere Blutstammzelltransplantation beim Hodgkin- oder Mantelzelllymphom – Einfluss von Patienten-, Krankheits- und Behandlungscharakteristika auf die Therapieergebnisse“

In der Klinik für Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

11 Ehrenerklärung 2

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den

Unterschrift

12 Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten:

Name: Kirstin Hummelt, geb.: Kessel
Telefon: 0174/8070890
E-Mail: kirstin@hummelt.com
Geburtsdatum/-ort: 07.08.1990 in Potsdam
Nationalität: deutsch

Schulbildung:

04.08.97 – 18.07.01 Otto-Nagel-Grundschule in Bergholz-Rehbrücke
03.09.01 – 02.07.03 Zeppelin-Grundschule in Potsdam
18.08.03 – 12.09.04 Sportschule „Friedrich-Ludwig-Jahn“ in Potsdam
13.09.04 – 26.06.10 Humboldt-Gymnasium Potsdam
Schulabschluss: allgemeine Hochschulreife mit der Note: 1,5

Studium:

01.10.10 – 15.11.16 Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke
Universität Magdeburg
14.09.2012 Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note „gut
(2,5)“ abgeschlossen
15.10.2015 Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note „gut“
abgeschlossen
15.11.2016 Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Note „gut“
abgeschlossen

Beruf:

seit 01.01.2017 Assistenzärztin in der Klinik für Hämatologie und Onkologie
im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Praktika/Pflegepraktika:

19.09.05 – 30.09.05	in der Kinderarztpraxis von Dipl. – Med. Sylvia Richter in Potsdam
30.06.08 – 29.08.08	im St. Josefs – Krankenhaus Potsdam in der Klinik für Chirurgie
20.07.09 – 18.08.09	im Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH in Potsdam in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
02.08.10 – 17.09.10	im Evangelischen Krankenhaus Ludwigsfelde-Teltow gGmbH in der Klinik für Chirurgie
01.08.11 – 18.09.11	im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R in der Klinik für Hämatologie/Onkologie

Famulaturen:

11.03.13 – 29.03.13	in der Klinik für Innere Medizin im St. Josefs – Krankenhaus Potsdam
29.07.13 – 23.08.13	in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
26.08.13 – 06.09.13	in der Klinik für Neurologie im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
03.03.14 – 21.03.14	in der Ambulanz der Klinik für Hämatologie/Onkologie im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
18.08.14 – 01.09.14	in der Ambulanz der Klinik für Hämatologie/Onkologie im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
02.09.14 – 22.09.14	in der Klinik für Reproduktionsmedizin und gyn. Endokrinologie im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
23.02.15 – 16.03.15	in der Gemeinschaftspraxis für Innere Medizin Dr. Böcker/Dr. Wolf in Bielefeld

PJ:

16.11.15 – 06.03.16	1. Terial in der Klinik für Hämatologie/Onkologie im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
07.03.16 – 26.06.16	2. Terial in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

37.06.16 – 16.10.16 3. Tertial in der Klinik für Unfallchirurgie und in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie im Klinikum Magdeburg gGmbH

Sonstige praktische Tätigkeiten:

01.12.11 – 31.07.15 „studentische Hilfskraft“ in der Klinik für Hämatologie/Onkologie im Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

Kenntnisse und Fähigkeiten:

Sprachen: Englisch: Grundkenntnisse (Klasse 5 bis 13)
 Französisch: Grundkenntnisse (Klasse 7 bis 13)

PC: Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel): Grundkenntnisse