

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinikum rechts der Isar:  
Klinik für Hämatologie und Onkologie

## **Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin +/- Rituximab bei refraktären oder rezidierten B-Zell-Lymphomen: Analyse der Remissionsinduktion, Stammzellmobilisation, Toxizität, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens**

**Bernadette Dengler**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Ch. Peschel  
2. Univ.-Prof. Dr. A. Krackhardt

Die Dissertation wurde am 29.05.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.2013 angenommen.

# INHALTSVERZEICHNIS

## Inhalt

<b>Danke</b> .....	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome .....	1
1.2. Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome .....	6
1.2.1. Chemotherapie .....	6
1.2.2. Strahlentherapie.....	7
1.2.3. Therapie mit monoklonalen Antikörpern .....	8
1.2.3.1. Rituximab.....	9
1.2.3.2 Radioimmuntherapie .....	10
1.2.4 Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation.....	11
1.2.4.1 Indikation zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation.....	12
1.2.4.2 Durchführung der Hochdosistherapie und der autologen Stammzelltransplantation.....	13
1.2.4.3 Stammzellquellen .....	14
1.2.4.4 Hämatopoetische Vorläuferzellen .....	15
1.2.4.5 Vorteile der Blutstammzellen gegenüber Knochenmark .....	16
1.2.4.6 Autologe Stammzelltransplantation beim indolenten Lymphom .....	17
1.2.4.7 Allogene Stammzelltransplantation beim indolenten Lymphom.....	18
1.2.4.8 Autologe Stammzelltransplantation beim aggressiven Lymphom .....	18
1.2.4.9 Allogene Stammzelltransplantation beim aggressiven Lymphom.....	19
1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	20
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>22</b>
2.1 Patienten und Grunderkrankung.....	22
2.2 Indikation zur Salvage-Chemotherapie .....	27
2.3 Die Therapie mit (R)-DHAP .....	28
2.4 Stammzellmobilisation und –sammlung .....	29
2.5 Bestimmung des Ansprechens auf die Chemotherapie .....	31
2.6 Analyse der Toxizität .....	32
2.7 Beurteilung der Stammzellmobilisation .....	33

2.8 Versagen der Mobilisation .....	33
2.9 Analyse des Langzeitüberlebens.....	33
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1 Ansprechen der Patienten auf (R)-DHAP .....	34
3.2 Mobilisation von Stammzellen .....	36
3.3 Versagen der Stammzellmobilisation .....	38
3.4 Toxizität von (R)-DHAP .....	39
3.4.1 Infektiöse Komplikationen unter (R)-DHAP .....	39
3.4.2 Hämatotoxizität von (R)-DHAP.....	40
3.4.3 Andere Komplikationen unter (R)-DHAP.....	42
3.5 Erfolg der autologen Stammzelltransplantation .....	43
3.6 Überlebensraten des (R)-DHAP-Patientenkollektivs.....	45
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>50</b>
4.1 Heterogenität des Patientenkollektivs .....	50
4.2 Altersverteilung des Patientenkollektivs .....	51
4.3 Ansprechen der Patienten auf (R)-DHAP .....	52
4.3.1 Ansprechen der Patienten auf (R)-DHAP und (R)-IEV im Vergleich .....	53
4.3.2 Ansprechen der Patienten auf (R)-DHAP im Literaturvergleich.....	54
4.4 Mobilisation von Stammzellen unter (R)-DHAP.....	55
4.4.1 Mobilisation von Stammzellen unter (R)-DHAP und (R)-IEV im Vergleich .....	55
4.4.2 Mobilisation von Stammzellen im Literaturvergleich .....	58
4.5 Anteil der tatsächlich durchgeführten Transplantationen an allen geplanten Transplantationen .....	60
4.6 Analyse der Toxizität von (R)-DHAP und (R)-IEV.....	62
4.6.1 Infektiöse Komplikationen unter (R)-DHAP und (R)-IEV.....	62
4.6.2 Hämatotoxizität von (R)-DHAP und (R)-IEV .....	63
4.7 Ergebnisse nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation.....	65
4.8 Überlebensdaten im Vergleich .....	65
4.8.1 Langzeitüberleben nach (R)-DHAP und (R)-IEV im Vergleich.....	65
4.8.2 Überlebensdaten im Literaturvergleich .....	70

4.9 Stand der Therapie und Rolle von (R)-DHAP und (R)-IEV.....	71
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>73</b>
<b>5. Summary .....</b>	<b>75</b>
<b>6. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>7. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>8. Literatur .....</b>	<b>80</b>

## *Danke*

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Dr. Helge Menzel für die hervorragende Betreuung während meiner Doktorarbeit bedanken. Die hilfreichen Diskussionen und Anregungen trugen ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Bei Frau Dr. Andrea Müller möchte ich mich bedanken, dass sie mich in der Anfangszeit meiner Doktorarbeit durch Ratschläge und die Weitergabe der bereits erhobenen Daten unterstützte.

Danken möchte ich auch Frau Dagmar Wäscher und Herrn Robert Peter für die freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung.

Ferner möchte ich mich bei den vielen Hausärzten für die Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten bedanken.

Bei meiner Freundin und Kollegin Eva Bauernschmitt möchte ich mich herzlich für die freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die mich das ganze Leben bedingungslos unterstützt und diesen Weg ermöglicht haben.

Meinem Mann Joachim danke ich von ganzem Herzen für seine Liebe und die unermüdliche Unterstützung.

## Abkürzungsverzeichnis

ACD	Acidum Citricum + Dextrose
ACVBP	Adriamycin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleobmycin und Prednison
ADCC	Antikörperabhängige Zytotoxizität (engl: Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity)
AF	Anreicherungsfaktor
AK	Antikörper
ALCL	anaplastisches großzelliges Lymphom (engl: Anaplastic Large Cell Lymphoma)
ASCT	autologe Stammzelltransplantation (engl. Autologous Stem Cell Transplantation)
BEAM	Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin (Ara-C), Melphalan
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
bzw.	beziehungsweise
CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin (Hydroxydaunomycin), Vincristin (Oncovin), Etoposid und Prednisolon
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin (Hydroxydaunomycin), Vincristin (Oncovin) und Prednisolon
CD	Immunphänotypische Oberflächenmerkmale von Zellen (engl. Cluster of Differentiation)
CDC	Komplementabhängige Zytotoxizität (engl: Complement Depending Cytotoxicity)
CFU-GM	engl: Colony Forming Units Granulocyte-Macrophage
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CT	Computertomographie
CTC	gebräuchliche Toxizitätskriterien (engl: Common Toxicity Criteria)
CTx	Chemotherapie
CR	komplette Remission (engl: Complete Remission)
d	Tag(e)
Dexa-BEAM	Dexamethason, BCNU, Etoposid, Ara-C und Melphalan
DFS	krankheitsfreies Überleben (engl. Disease Free Survival)
D-HAP	Dexamethason, hochdosiertes AraC und Cis-Platin
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (engl: Diffus Large B-Cell Lymphoma)

ECOG PS	<b>E</b> astern <b>C</b> ooperative <b>O</b> ncology <b>G</b> roup <b>P</b> erformance <b>S</b> tatus
EFI	Bestrahlung direkt befallener und benachbarter Regionen (engl: <b>E</b> xtended <b>F</b> ield <b>I</b> rradiation)
EFS	Ereignisfreies Überleben (engl: <b>E</b> vent <b>F</b> ree <b>S</b> urvival)
EK	<b>E</b> rythrozytenkonzentrat
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin
FL	follikuläres <b>L</b> ymphom
FLIPI	<b>F</b> ollicular <b>L</b> ymphoma <b>I</b> nternational <b>P</b> rognostic <b>I</b> ndex
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (engl: <b>G</b> ranulocyte- <b>C</b> olony <b>S</b> timulating <b>F</b> actor)
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor (engl: <b>G</b> ranulocyte <b>M</b> acrophage- <b>C</b> olony <b>S</b> timulating <b>F</b> actor)
GVHD	<b>G</b> raft <b>V</b> ersus <b>H</b> ost <b>D</b> isease
h	Stunde(n)
HD	Morbus Hodgkin (engl: <b>H</b> odgkin's <b>D</b> isease)
HDCTx	<b>H</b> ochdosischemotherapie
HDT	<b>H</b> ochdosistherapie
HLA	<b>h</b> umanes <b>L</b> eukozytenantigen
ICE	<b>I</b> fosamid, <b>C</b> arboplatin und <b>E</b> toposid
IEV	<b>I</b> fosamid, <b>E</b> pirubicin und <b>VP</b> 16 (Etoposid)
IgG	<b>I</b> mmunglobulin <b>G</b>
IFI	Bestrahlung des involvierten Gewebes (engl: <b>I</b> nvolved <b>F</b> ield <b>I</b> rradiation)
IPI	<b>I</b> nternational <b>P</b> rognostic <b>I</b> ndex
i.v.	<b>i</b> ntravenös
KG	<b>K</b> örpergewicht
Kg	<b>K</b> ilogramm
KI	<b>K</b> arnofsky <b>I</b> ndex
LDH	<b>L</b> aktat <b>d</b> ehydrogenase
LP	<b>L</b> eukapherese
M	<b>m</b> ännlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MALT	schleimhautassoziiertes lymphatisches Gewebe ( <b>M</b> ucosa <b>A</b> ssociated <b>L</b> ymphoid <b>T</b> issue)
MCL	Mantelzelllymphom (engl. <b>M</b> antle <b>C</b> ell <b>L</b> ymphoma)

MCP	<b>M</b> itoxantron, <b>C</b> hlorambucil und <b>P</b> rednisolon
mg	<b>M</b> illigramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. <b>M</b> ajor <b>H</b> istocompatibility <b>C</b> omplex)
MRT	<b>M</b> agnetresonanztomographie
MZL	<b>M</b> arginalzonenlymphom
µg	Mikrogramm
NC	keine Veränderung (engl: <b>N</b> o <b>C</b> hange)
NHL	<b>N</b> on- <b>H</b> odgkin- <b>L</b> ymphom
NK-Zellen	<b>n</b> atürliche <b>K</b> illerzellen
NOS	nicht weiter spezifiziert (engl: <b>N</b> ot <b>O</b> therwise <b>S</b> pecified)
ORR	Gesamtansprechen ( <b>O</b> verall <b>R</b> esponse <b>R</b> ate)
OS	Gesamtüberleben ( <b>O</b> verall <b>S</b> urvival)
PB	peripheres Blut (engl: <b>P</b> eripheral <b>B</b> lood)
PD	fortschreitende Erkrankung ( <b>P</b> rogressive <b>D</b> isease)
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <b>P</b> rogression <b>F</b> ree <b>S</b> urvival)
p.o.	<b>p</b> er <b>o</b> s
PR	partielle Remission ( <b>P</b> artial <b>R</b> emission)
R	<b>R</b> ituximab
R-CHOP	<b>R</b> ituximab + <b>C</b> HOP
R-DHAP	<b>R</b> ituximab + <b>D</b> HAP
R-ICE	<b>R</b> ituximab + <b>I</b> CE
R-IEV	<b>R</b> ituximab + <b>I</b> EV
REAL	<b>R</b> evised <b>E</b> uropean- <b>A</b> merican Clessification of <b>L</b> ymphoid Neoplasms
s.	siehe
SZT (SCT)	<b>S</b> tammzelltransplantation ( <b>S</b> tem <b>C</b> ell <b>T</b> ransplantation)
TK	<b>T</b> hrombozytenkonzentrat
TBI	Ganzkörperbestrahlung ( <b>T</b> otal <b>B</b> ody <b>I</b> rradiation)
TLI	Bestrahlung der lymphatischen Organe (engl: <b>T</b> otal <b>L</b> ymphoidal <b>I</b> rradiation)
Tx	<b>T</b> ransplantation
vs.	<b>v</b> ersus
W	<b>w</b> eiblich
WBC	Leukozyten (engl. <b>W</b> hite <b>B</b> lood <b>C</b> ells)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <b>W</b> orld <b>H</b> ealth <b>O</b> rganisation)
z.B.	zum <b>B</b> eispiel

## 1. Einleitung

### **1.1 Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome**

Jahrzehnte lang konkurrierten verschiedene Klassifikationen von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) miteinander.<sup>1</sup> Dies ging mit dem Problem einher, dass Behandlungsergebnisse wegen unterschiedlicher Einteilungen nicht vergleichbar waren und ein internationaler Informationsaustausch eingeschränkt war. Erst 1994 wurde eine Lösung gefunden. Die internationale Lymphomstudien­gruppe trug die neuesten Erkenntnisse zusammen und erarbeitete die Revised-European-American-Lymphoma- (REAL-) Klassifikation. Im Gegensatz zu früheren Klassifikationen werden die einzelnen Lymphomentitäten nun konsequent mit morphologischen, klinischen, immunphänotypischen und genetischen Eigenschaften beschrieben, wobei die Gewichtung der einzelnen Merkmale von Art zu Art variiert.<sup>2, 3</sup> Darauf basierend wurde im Jahre 2001 die WHO-Klassifikation entwickelt. Mit diesem Schema konnten die Klassifikationskriterien zusätzlich auf myeloische und histiozytische Neoplasien übertragen werden. Eine schematische Unterteilung in hoch- und niedrigmaligne Lymphome wurde hingegen aufgehoben, da das Verlaufsspektrum jeder Entität von vielen Faktoren wie etwa dem Stadium und der Therapie abhängt. Die hohe Reproduzierbarkeit und klinische Relevanz der Klassifikation wurde durch ein eigens dafür eingesetztes Gremium („Clinical advisory Committee“) bestätigt.<sup>4</sup>

*Tabelle 1* zeigt die Einteilung der Lymphome nach der WHO-Klassifikation. Die einzelnen Lymphomtypen werden dabei den Reifungsstufen normaler Lymphozyten der B- und T-Zell-Reihe zugeordnet.

**Tabelle 1: Die WHO-Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome<sup>4</sup>**

Vorläufer-B-Zell-Lymphome
Vorläufer-B-Zell-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
Periphere B-Zell-Lymphome
Chronische lymphatische Leukämie vom B-Typ/kleinzelliges B-Zell-Lymphom Prolymphozytenleukämie vom B-Typ Lymphoplasmocytisches Lymphom (Immunozytom) Mantelzelllymphom Follikuläres Lymphom Kutanes follikuläres Lymphom Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Typ) Nodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (+/- monozytoide B-Zellen) Splenisches Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (+/- villöse Lymphozyten) Haarzelleukämie Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom Burkitt-Lymphom Plasmocytom Plasmazellmyelom
Vorläufer-T-Zell-Lymphome
Vorläufer-T-Zell-lymphoblastische Leukämie/Lymphom
Periphere T-Zell- und NK/T-Zell-Lymphome
Prolymphozytenleukämie vom T-Typ Chronische lymphatische Leukämie der azurgranulierten T-Lymphozyten Aggressive NK-Zell-Leukämie NK/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ Sézary-Syndrom Mycosis fungoides Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom Peripheres T-Zell-Lymphom (nicht weiter spezifiziert, NOS) Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom (HTLV1+) Anaplastisches großzelliges Lymphom (T- und O-Zell-Typen) Primär kutane CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen Subkutanes Pannikulitis-ähnliches T-Zell-Lymphom Intestinales T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ Hepatosplenisches Gamma/Delta-T-Zell-Lymphom

Zur Bestimmung der Prognose eines Lymphompatienten und zur Erstellung einer individualisierten Therapie ist neben der histologischen Diagnose auch das klinische Stadium wichtig. Die Stadieneinteilung der NHL erfolgt nach der modifizierten „Ann-Arbor-Klassifikation“, wobei zwischen einem primär nodalem (70% aller Fälle) und einem primär extranodalem (30% aller Fälle) Befall unterschieden wird. Letztere manifestieren sich vor allem im Gastrointestinaltrakt und der Haut. Vereinfacht ausgedrückt lassen sich die Stadien I-IV wie folgt beschreiben: Das Stadium I umfasst den Befall einer Lymphknotenregion oder eines extranodalen Herdes. Im Stadium II sind zwei oder mehr Lymphknotenregionen und/oder extranodale Herde befallen, wobei die Manifestationen entweder nur oberhalb oder nur unterhalb des Zwerchfells liegen. Das Stadium III beschreibt den Befall von Lymphknotenregionen oder extranodalen Herden auf beiden Seiten des Zwerchfells. Das Stadium IV ist durch den disseminierten Befall extralymphatischer Organe mit oder ohne einen Lymphknotenbefall gekennzeichnet. *Tabelle 2* zeigt die Stadieneinteilung der NHL nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation. Das Stadium II wird in II<sub>1</sub> und II<sub>2</sub> unterteilt. Bei Patienten mit sogenannter „B-Symptomatik“ wie Fieber (>38,5°C), Nachtschweiß (Wechsel der Nachtwäsche) und Gewichtsverlust (>10% in 6 Monaten) wird zum jeweiligen Stadium der Buchstabe „B“ hinzugefügt. Fehlen diese Allgemeinsymptome, wird dies durch ein „A“ gekennzeichnet. Der Buchstabe „E“ weist auf einen extranodalen Befall hin, während der Buchstabe „N“ für einen nodalen Befall steht. Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer`scher Rachenring, Appendix und Peyer`sche Plaques.<sup>5</sup>

**Tabelle 2: Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation für NHL<sup>5</sup>**

Stadium	Primär nodale Manifestation (70%)	Primär extranodale Manifestation (30%)
I	Befall <u>einer</u> Lymphknotenregion	Befall <u>eines</u> extralymphatischen Organs oder Gewebes (IE)
II1	Befall von benachbarten Lymphknotenregionen ober- <u>oder</u> unterhalb des Zwerchfells (II1) oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (II1E)	Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionalen Lymphknoten (II1) oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs (II1E) ober- <u>oder</u> unterhalb des Zwerchfells
II2	Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- <u>oder</u> unterhalb des Zwerchfells (II2) einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II2E)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II2E)
III	Befall von Lymphknotenregionen ober- <u>und</u> unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (IIIIE) oder der Milz (IIIS) oder beides (IIISE)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall ober- <u>und</u> unterhalb des Zwerchfells einschl. eines weiteren lokalisierten extralymphatischen Organs oder Gewebes (IIIIE) oder der Milz (IIIS) oder beides (IIISE)
IV	Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

Die Ann-Arbor-Klassifikation allein ist nicht in der Lage, Patienten mit unterschiedlicher Langzeitprognose konsequent voneinander zu unterscheiden. Es existieren weitere Parameter, die einen Einfluss auf die Prognose eines Patienten mit NHL haben. Um diese Faktoren herauszufinden, wurden in einer internationalen Multi-Center-Studie die klinischen Daten von Patienten mit NHL zusammengetragen, die in den Jahren von 1982-1985 behandelt wurden. Mit den gewonnenen Erkenntnissen wurde der internationale prognostische Index (IPI) erstellt. Dieser besagt, dass für eine differenzierte Prognosebestimmung folgende Merkmale

heranzuziehen sind: das Alter des Patienten, das Stadium nach Ann-Arbor, der Allgemeinzustand des Patienten nach "Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status" (ECOG PS), der Serumspiegel der Lactatdehydrogenase (LDH) und die Anzahl extranodaler Herde. Die einzelnen Informationen werden in Zahlen überführt, welche addiert einen Score ergeben, der einer von drei Risikogruppen zugeordnet werden kann.<sup>6</sup>

Speziell für die Prognoseabschätzung von Patienten mit follikulärem Lymphom wird der „Follicular Lymphoma International Prognostic Index“ (FLIPI) verwendet. Er ermöglicht eine detailliertere Prognosebestimmung als der IPI und hilft, die individuell beste Therapie zu finden. Bei der Berechnung des FLIPI fließt die Hämoglobinkonzentration ein, während der Allgemeinzustand des Patienten unbeachtet bleibt.<sup>7</sup>

*Tabelle 3* stellt die beiden Indices und die für ihre Bestimmung notwendigen Kriterien gegenüber. Die aufgeführten Kriterien werden jeweils mit einem Punkt bewertet. Darauf basierend wird der Score ermittelt, der die Zuordnung zu einer der drei Risikogruppen erlaubt.

**Tabelle 3: Kriterien und Einteilung für den IPI<sup>6</sup> und den FLIPI<sup>7</sup>**

IPI		FLIPI	
Alter > 60 Jahre		Alter > 60 Jahre	
LDH-Spiegel im Serum erhöht		LDH-Spiegel im Serum erhöht	
Stadium $\geq 3$		Stadium $\geq 3$	
Anzahl extranodaler Herde $\geq 2$		Anzahl nodaler Herde > 4	
ECOG PS $\geq 2$		Hämoglobinkonzentration im Blut < 12g/dl	
Niedriges Risiko	0-1	Niedriges Risiko	0-1
Mittleres Risiko	2	Mittleres Risiko	2
Hohes Risiko	3-5	Hohes Risiko	$\geq 3$

Diese Einteilungssysteme (WHO-Klassifikation, Ann-Arbor Klassifikation und IPI/FLIPI) helfen nicht nur dabei, die jeweils beste Therapieoption für den individuellen Patienten zu finden, sondern ermöglichen es, Patientengruppen aus unterschiedlichen Studien miteinander zu vergleichen.

## **1.2. Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome**

### **1.2.1. Chemotherapie**

Die Chemotherapie stellt die wichtigste Säule in der Behandlung eines NHL dar. Ihre Wirkung beruht auf verschiedenen Mechanismen: Alkylanzien und Platin freisetzende Verbindungen schädigen die DNA durch Brückenbildung zwischen verschiedenen Nukleotiden, andere Zytostatikagruppen entfalten die Wirkung durch Interkalierung der DNA. Vinca-Alkaloide und Taxane hemmen die (De-)Polymerisation der Mikrotubuli. Sie alle sind in der Lage, in den Zellzyklus einer Tumorzelle einzugreifen und zwar umso effektiver, je schneller sich die Zelle teilt. Daher sprechen im Allgemeinen besonders die schnell wachsenden aggressiven B-Zell-NHL gut auf eine Chemotherapie an, während sich die indolenten Lymphome häufiger als chemotherapieresistent erweisen. Dies bedeutet aber auch, dass von den Nebenwirkungen besonders die sogenannten Wechselgewebe betroffen sind, also Gewebe mit hohem Zellumsatz wie das Darmepithel, das Knochenmark oder die Haarfollikelzellen. Hieraus resultieren die häufigen unerwünschten Nebenwirkungen der Chemotherapie: Mukositis, Myelosuppression und Alopezie. Die Myelosuppression wird bei fast allen Zytostatika beobachtet. Zuerst geht die Granulozytopoese zurück, danach die Thrombozytopoese, Lymphozytopoese und Erythropoese. Die tiefsten Granulozyten- und Thrombozytenwerte findet man durchschnittlich 1-2 Wochen nach Therapiebeginn.<sup>5</sup>

Bei der Mehrzahl der Patienten mit NHL kann mittels Chemotherapie eine Remission erreicht werden. Diese ist leider oft nicht von langer Dauer. Für Patienten mit indolenten Lymphomen konnte in Studien zwar eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden, das Gesamtüberleben blieb jedoch unverändert.<sup>8, 9</sup> Die Aussicht auf eine langanhaltende Remission besteht in der Regel bei aggressiven Lymphomen. Allerdings beträgt auch hier die Rate an Heilungen durch Chemotherapie allein nur ca. 50%.<sup>10-12</sup> Das Standardregime für die Behandlung von hochmalignen B-Zell-NHL war lange Zeit eine Polychemotherapie, die sich aus den Substanzen Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin und Prednison (CHOP) zusammensetzt.<sup>13</sup> Dieses Protokoll zeichnet sich durch eine PFS-Rate von 41% und einer OS-Rate von 54% drei Jahre nach Therapieabschluss bei einer Inzidenz fataler toxischer Reaktionen von 1% aller Fälle aus. Allerdings zeigt sich nach 36 Monaten eine Rezidivrate von 59%.<sup>14</sup> Daran konnten auch verschiedene Modifikationen und Dosissteigerungen der Standardtherapie nichts ändern.<sup>14</sup>

Später entdeckte man, dass die zusätzliche Gabe von Etoposid alle 21 Tage die Prognose jüngerer Patienten verbessern kann.<sup>15</sup> Bei älteren Patienten konnte die Rezidivrate durch eine Verkürzung des Intervalls zwischen den Therapien von 21 auf 14 Tage reduziert werden.<sup>16</sup> Die größten Erfolge aber konnten durch die Zugabe monoklonaler Antikörper erreicht werden. Der CD20-Antikörper Rituximab wird seit einigen Jahren standardmäßig zum CHOP-Protokoll zusätzlich verabreicht (R-CHOP).<sup>17</sup>

### **1.2.2. Strahlentherapie**

Eine weitere Therapieoption stellt die Strahlentherapie dar. Der Antitumoreffekt dieser Behandlungsmethode beruht auf einer Schädigung der DNA der Tumorzelle, die durch die zelleigenen Reparaturmechanismen nicht kompensiert werden kann. Dies hat eine Störung der Mitose zur Folge. Gesundes Gewebe kann höhere Strahlendosen tolerieren als Tumorgewebe. Bei der Therapie indolenter Lymphome wie dem folliculären Lymphom kann die Strahlentherapie mit kurativer Intention in lokal begrenzten Stadien als Therapie der Wahl angesehen werden. In retrospektiven Studien konnte nach alleiniger Strahlentherapie bei folliculären Lymphomen im Stadium I-II ein krankheitsfreies Überleben von 37-94% sowie ein Gesamtüberleben von 40-93% nach 5-15 Jahren beobachtet werden. Eine zusätzliche Chemotherapie konnte die Ergebnisse meist nicht verbessern. Unklar ist weiterhin, wie ausgedehnt die Bestrahlung erfolgen muss. Neben den Großfeldtechniken wie der extended-field-Bestrahlung (EFI) oder der total-lymphatischen Bestrahlung (TLI) gibt es auch die Möglichkeit der involved-field-Bestrahlung (IFI). Letztere weist zwar im Gegensatz zu den großvolumigen Bestrahlungen eine höhere Rückfallrate auf, zeichnet sich aber durch eine niedrigere Toxizität bei vergleichbarem Gesamtüberleben aus. International wird daher eher die IFI favorisiert.<sup>18-21</sup>

Aggressive NHL sind im Allgemeinen sehr strahlensensibel. Dennoch ist der Stellenwert der Radiotherapie in der Behandlung dieser Lymphomgruppe nicht abschließend geklärt. Eine Heilung durch alleinige Strahlentherapie ist auch im Stadium I nicht gesichert. Größere randomisierte Studien fehlen noch. Ebenso kann der Wert einer primären Kombination von Chemotherapie und Bestrahlung nicht klar beurteilt werden. In der GELA LNH 93-1 Studie wurde ein Teil der Patienten mit dem intensivierten Schema ACVBP behandelt, welches bei NHL mit niedrigem Risiko CHOP überlegen ist, während der andere Teil der Patienten mit drei Zyklen CHOP und anschließender Bestrahlung behandelt wurde.<sup>22</sup> Die Ergebnisse waren

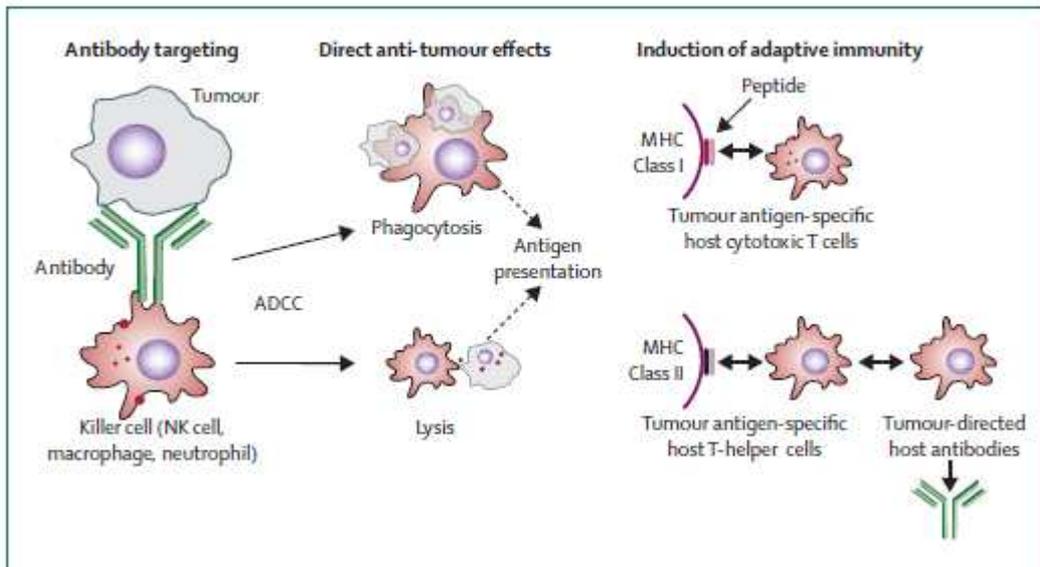
für den Chemotherapiearm signifikant besser. In der ECOG-Studie wurde in beiden Armen die gleiche systemische Therapie (acht Zyklen CHOP) verwendet. Durch eine zusätzliche Bestrahlung konnte das ereignisfreie Überleben signifikant erhöht werden. Auch das Gesamtüberleben stieg um 12%. Ferner wurde eine Abnahme der Häufigkeit isolierter Lokalrezidive beobachtet (von 48% (15 von 31) der Rezidive auf 17% (3 von 17)).<sup>23</sup> Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der GELA LNH93-4 Studie beobachtet.<sup>24</sup>

Derzeit wird in der UNFOLDER-Studie der "Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome" der Stellenwert der Bestrahlung in der Behandlung hochmaligner Lymphome überprüft.

### **1.2.3. Therapie mit monoklonalen Antikörpern**

Bei dieser Therapie werden dem Patienten Antikörper verabreicht, die gegen ein Molekül auf der Oberfläche von Tumorzellen gerichtet sind. Nach der Bindung an die Zielstruktur kann die Zelle durch unterschiedliche Mechanismen zerstört werden:

Während der Antikörper mit dem F<sub>ab</sub>-Fragment an ein Oberflächenantigen der Tumorzelle bindet, kann sich an das F<sub>c</sub>-Fragment eine Effektorzelle des Immunsystems mit F<sub>c</sub>-Rezeptor, z.B. ein Makrophage, anlagern. Dieser wird durch die Freisetzung von Botenstoffen aktiviert und bewirkt die Phagozytose oder Lyse der Tumorzelle. Diese wiederum führt zu einer Prozessierung und Präsentation der Antigene über MHC-Moleküle der Klasse I oder II auf antigenpräsentierenden Zellen. Idealerweise könnte der Wirt eine Anti-Tumor-Immunität erreichen, die durch zytotoxische T-Lymphozyten oder durch die Bildung weiterer Antikörper, die gegen Tumorantigene gerichtet sind, getragen wird. Der Vorgang der „Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity“ (ADCC) wird in *Abbildung 1* schematisch dargestellt. Zusätzlich können Antikörper zur Aktivierung des Komplementsystems führen. Die Folge ist wiederum eine Zerstörung der Zielzelle. Dieser Mechanismus wird auch „Complement Depending Cytotoxicity“ (CDC) genannt. Desweiteren können Antikörper durch Apoptoseinduktion zytotoxisch wirken. Durch Bindung des Antikörpers können natürliche Liganden blockiert und wichtige Signaltransduktionswege unterdrückt werden.<sup>25, 26</sup>



**Abbildung 1: Modell für die Induktion einer erworbenen Immunantwort durch die ADCC (antibody-dependent cellular toxicity)<sup>26</sup>**

Nachdem die ersten Studien mit monoklonalen Antikörpern noch unbefriedigende Ergebnisse lieferten, wurden neue Wege eingeschlagen. Um immunologische Reaktionen der Patienten auf Mausantikörper zu reduzieren, entwickelte man chimäre, humanisierte Antikörper. Das ausgewählte Antigen sollte folgende Voraussetzungen erfüllen: Es sollte sich im Krankheitsverlauf nicht verändern, nicht von der Zielzelle internalisiert werden und im besten Falle auch nicht von der Oberfläche abgelöst und ins Blut abgegeben werden.<sup>25, 27</sup> Der Antikörper Rituximab und das Antigen CD20, gegen das er gerichtet ist, erfüllen diese Kriterien.<sup>27</sup>

### 1.2.3.1. Rituximab

Es handelt sich dabei um einen humanen IgG1-Kappa-Antikörper mit variablen Regionen eines murinen Anti-CD20-Antikörpers. Rituximab bindet an das CD20-Antigen humaner B-Lymphozyten, nicht aber an andere Zellen.<sup>28</sup> B-Lymphozyten werden durch die beschriebenen Mechanismen zerstört. CD20 wird auf 93% der humanen B-Zell-NHL exprimiert.<sup>29</sup> Reifen Plasmazellen fehlt das Antigen meist.<sup>28</sup> Auch wenn der natürliche Ligand des Moleküls noch unbekannt ist, wird ihm eine wichtige Rolle bei der B-Zell-Differenzierung zugesprochen. CD20 scheint auch an der Progression von B-Lymphozyten im

Zellzyklus beteiligt zu sein. Außerdem handelt es sich bei dem Phosphoprotein um einen Kalziumionenkanal, der vermutlich Signaltransduktionen mitreguliert.<sup>30</sup>

Obwohl Rituximab auch an funktionellen nicht malignen B-Lymphozyten bindet und diese depletiert, zeichnet sich der Antikörper klinisch durch eine relativ gute Verträglichkeit aus. Insbesondere führt die B-Zell-Depletion nicht zu einem massiven Anstieg der Rate an infektiösen Komplikationen. Am häufigsten werden nach der Gabe von Rituximab folgende unerwünschten Reaktionen beobachtet: gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Nausea und Diarrhoe, respiratorische Störungen wie Dyspnoe oder Bronchospasmus, Hypotonie, Fieber, Kopfschmerzen, Juckreiz und Flushsymptomatik. Außerdem kann die Hämatopoese aller drei Zellreihen vorübergehend beeinträchtigt werden.<sup>31</sup>

In mehreren randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von Rituximab zu verschiedenen Chemotherapien deren Ansprechraten deutlich verbessert.<sup>32-37</sup>

Die „Deutsche Studiengruppe für Niedrigmaligne Lymphome“ konnte den synergistischen Effekt an der Kombination des CHOP-Regimes mit dem Antikörper nachweisen: In einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten Multicenterstudie war die Gesamtremissionsrate in der R-CHOP Gruppe signifikant höher als in der CHOP-Gruppe (96% vs. 90%;  $P=0.011$ ).<sup>33</sup>

Außerdem verbessert der Einsatz von Rituximab in der Erstlinientherapie das ereignisfreie Überleben (EFS) sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten. So wurde das 5-Jahres-EFS bei Patienten zwischen 60 und 80 Jahren von 29% auf 47% erhöht<sup>38</sup> und bei Patienten zwischen 18 und 60 Jahren das 3-Jahres-EFS von 59% auf 79% gesteigert.<sup>39</sup> In der Zweitlinientherapie führt der Einsatz von Rituximab insbesondere bei Patienten, die zuvor nicht mit Rituximab behandelt wurden, zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS).<sup>40</sup>

### **1.2.3.2 Radioimmuntherapie**

Bei der Radioimmuntherapie werden mithilfe monoklonaler Antikörper Radioisotope wie <sup>131</sup>Jod oder <sup>90</sup>Yttrium gezielt zu den Tumorzellen transportiert. Auf diese Weise kann die Antikörperwirkung mit der Strahlentherapiewirkung kombiniert werden. Die Effektivität dieser Therapie beruht zum einen auf der großen Strahlensensibilität von Lymphomen, zum anderen werden durch den sogenannten „Kreuzfeuer-Effekt“ auch Nachbarzellen erreicht. Benachbarte Tumorzellen, die den Antikörper nicht binden, werden durch die Strahlung

getroffen, die von den gebundenen Zellen ausgeht. Somit eignet sich diese Therapie auch für größere und schlecht vaskularisierte Tumoren.<sup>41</sup>

Die wesentliche Nebenwirkung der Radioimmuntherapie stellt die Hämatotoxizität dar. Diese korreliert mit dem Grad der Knochenmarkinfiltration.<sup>42</sup> Vier bis sechs Wochen nach der Therapie wird vorübergehend eine Thrombozytopenie und Leukozytopenie beobachtet. Bei leicht reduzierten Thrombozytenzahlen wird daher eine Dosisreduktion empfohlen. Bei starker Thrombozytopenie oder ausgeprägter Knochenmarkinfiltration sollte eine andere Therapie angestrebt werden.

90-Yttrium-Ibritumomab zeigte in einer randomisierten Studie ein deutlich höheres Ansprechen als Rituximab allein (80% vs. 56%), das progressionsfreie Überleben war hingegen ähnlich.<sup>43</sup> Kaminski et al. beobachteten bei Patienten mit follikulärem Lymphom, welche eine Radioimmuntherapie in der Erstbehandlung erhalten hatten, eine hohe Ansprechrate und eine mittlere Remissionsdauer von über fünf Jahren. Bei Patienten mit kompletter Remission war diese meist anhaltend. Dem gegenüber kam es bei allen Patienten mit einer partiellen Remission nach der Therapie innerhalb von 12 Monaten zu einem Rezidiv.<sup>44</sup> Das Erreichen einer CR könnte also als prädiktiver Marker für die dauerhafte Wirksamkeit einer Radioimmuntherapie angesehen werden. Daher wird die Radioimmuntherapie heute gerne als Konsolidierung nach vorangegangener Induktionschemotherapie verwendet. Auf diese Weise kann das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben gegenüber einer alleinigen CHOP-Therapie deutlich verbessert werden (67% vs. 44% und 87% vs. 64%).<sup>45</sup> Für die genaue Interpretation des Stellenwertes einer RIT müssen die Ergebnisse laufender Studien abgewartet werden.<sup>46</sup>

#### **1.2.4 Hochdosistherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation**

Die autologe Stammzelltransplantation (SZT) hat in der Behandlung hämatologischer Neoplasien einen festen Stellenwert. Gerade Patienten mit rezidiviertem NHL werden oft mit einer intensiven, myeloablativen Chemotherapie oder einer kombinierten Strahlen- und Chemotherapie behandelt. Mit der autologen SZT, der Reinfusion körpereigener hämatopoetischer Stammzellen, können die hämatotoxischen Nebenwirkungen einer hochdosierten Chemotherapie begrenzt werden. Somit eignen sich für eine Hochdosistherapie vor allem Substanzen, deren Dosis durch ihre Hämatotoxizität limitiert ist, wie zum Beispiel Alkylanzien, Etoposid und Cytarabin und bei denen eine Dosissteigerung mit einer

Wirkungssteigerung korreliert. Durch die Überwindung der Dosislimitation durch Hämatoxizität mittels der autologen SZT kann die Dosis dieser Substanzen soweit gesteigert werden bis toxische Nebenwirkungen an anderen Organen limitierend sind.<sup>47</sup>

#### **1.2.4.1 Indikation zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation**

Patienten mit rezidiviertem aggressivem NHL haben bei Behandlung mit konventioneller Chemotherapie nur eine geringe Chance auf Heilung.<sup>48, 49</sup> In der internationalen PARMA-Studie wurden Patienten mit rezidiviertem, aber noch chemotherapiesensitivem NHL entweder mit einer konventionellen Chemotherapie oder einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer SZT behandelt. Durch die aggressivere Behandlung konnten die Ansprechrate, die Zeit bis zur Progression und auch das Gesamtüberleben signifikant gesteigert werden.<sup>50</sup> Eine Hochdosistherapie kann prinzipiell auch bei älteren Patienten über 60 Jahren angewendet werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass mit steigendem Alter die Toxizität und therapiebedingte Mortalität steigt.<sup>51</sup>

In letzter Zeit wurde der Einsatz der Hochdosistherapie als Primärtherapie bei der Behandlung von Lymphomen diskutiert. Mehrere Studien haben inzwischen gezeigt, dass die Hochdosistherapie bei Patienten mit aggressivem Lymphom gegenüber der konventionellen Chemotherapie keine wesentlichen Vorteile erzielt. Zwar konnte ein höherer Anteil an kompletten Remissionen erreicht werden, das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden jedoch nicht verbessert.<sup>52</sup>

Beim Mantelzelllymphom konnte hingegen ein eindeutiger Vorteil einer Transplantation in erster Remission beobachtet werden. In einer randomisierten Studie des Europäischen MCL-Netzwerks zeigten sich nach autologer SZT gegenüber einer Interferon-Erhaltungstherapie ein signifikant höheres remissionsfreies Überleben und eine Senkung des Rezidivrisikos um 60%. Auch das Gesamtüberleben scheint dadurch positiv beeinflusst zu werden.<sup>53</sup> Da die Effektivität der Hochdosistherapie bei umfangreich vorbehandelten Patienten reduziert ist, kann hier die Hochdosistherapie mit nachfolgender SZT in erster Remission bei Patienten im biologischen Alter unter 65 Jahren als Standardbehandlung betrachtet werden.<sup>54</sup>

Durch die Etablierung neuer Therapieoptionen ist das mediane Überleben auch in der Gruppe der indolenten Lymphome, wie zum Beispiel dem folliculären Lymphom, gestiegen. Dennoch sind Rezidive häufig.<sup>55</sup> In einer solchen Situation bleibt die autologe SZT die zentrale Therapieoption, besonders wenn eine anhaltende Remission angestrebt wird.<sup>56</sup> In Studien

konnte nach einer Hochdosistherapie mit anschließender SZT eine erhöhte Rate an kompletten Remissionen und ein verlängertes progressionsfreies Überleben verzeichnet werden. In einer Metaanalyse wurde auch ein verbessertes Gesamtüberleben beschrieben.<sup>57</sup> In drei größeren Studien wurde der Einsatz einer autologen SZT in der Primärtherapie des folliculären Lymphoms untersucht.<sup>58-60</sup> Da die Ergebnisse der Studien differieren und zum Teil auch eine erhöhte Rate an sekundären myelodysplastischen Syndromen beschrieben wurde, wird dieses Vorgehen weiterhin kontrovers diskutiert.

Bei einer allogenen SZT wird der Tumor zusätzlich zur hochdosierten Chemotherapie durch eine immunologische Reaktion der Spenderzellen gegen die Tumorzellen des Empfängers bekämpft. Beim Mantelzellymphom und bei fortgeschrittenen indolenten Lymphomen stellt die allogene SZT die einzige Behandlungsmethode mit einer Aussicht auf Kuration dar. Sie ist aber mit einer hohen therapieassoziierten Mortalität und Morbidität verbunden.<sup>61</sup>

#### **1.2.4.2 Durchführung der Hochdosistherapie und der autologen Stammzelltransplantation**

Besteht bei einem Patienten die Indikation zur Hochdosistherapie mit anschließender autologer SZT, wird folgendermaßen vorgegangen:

Es wird geprüft, ob der klinische Zustand des Patienten eine solche Behandlung erlaubt oder ob Kontraindikationen gegen die hochdosierte Chemotherapie erkennbar sind. Mit klinischer, laborchemischer und apparativer Diagnostik werden die Funktionen von Herz, Lunge, Leber und Niere untersucht. Entzündliche Foci werden gesucht und gegebenenfalls saniert.

Eine wesentliche Voraussetzung für den Erfolg einer Hochdosistherapie ist die Chemosensibilität des Tumors.<sup>62</sup> Um diese zu überprüfen und die Tumorlast zu senken, werden zwei bis vier Zyklen einer intensiven Chemotherapie verabreicht. In der CORAL-Studie<sup>63</sup> wurden zwei häufig für diesen Zweck verwendete Schemata verglichen: DHAP und ICE. Daneben werden auch IEV, DEXA-BEAM und ESHAP verwendet. Gleichzeitig können mit der Rezidivchemotherapie hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert und mittels Leukapherese gesammelt werden.

Durch die folgende Hochdosistherapie kann eine bereits erreichte CR konsolidiert oder eine PR in eine CR überführt werden. Als Hochdosistherapie kommen entweder hochdosierte Polychemotherapien, Kombinationen von Chemotherapien mit Ganzkörperbestrahlung (TBI) oder hochdosierte Radioimmuntherapien in Frage. Für die Durchführung der Hochdosistherapie wird der Patient stationär aufgenommen. Die Chemotherapie wird in der

Regel über einen zentralvenösen Zugang verabreicht. Zusätzlich werden Antiemetika gegeben. Zum Schutz der Niere und der ableitenden Harnwege ist auf eine ausreichende Hydratation und Harnalkalisierung zu achten. Ferner erfolgt meist eine prophylaktische Gabe des Breitspektrumantibiotikums Ciprofloxacin. Eine antivirale Prophylaxe gegen HSV- und VZV-Reaktivierungen wird mit (Val-)Aciclovir während der Dauer des stationären Aufenthaltes und darüber hinaus für zwei Monate gegeben. Rachenspülwasser, Urin und Stuhl werden während der Zeit der Aplasie regelmäßig untersucht, um bei fiebrigen Infektionen die Erreger gezielt behandeln zu können.

Die Durchführung einer Hochdosistherapie bleibt spezialisierten Zentren vorbehalten. Diese zeichnen sich durch ausreichende Erfahrung in der Verabreichung der Zytostatika und Begleitmedikamenten sowie dem schnellen Erkennen und Behandeln von Komplikationen aus. Hierfür sind eine mikrobiologische und virologische Diagnostik, eine schnelle Erreichbarkeit von MRT und CT sowie die schnelle Verfügbarkeit von Blutprodukten nötig. Je nach Konditionierungsschema wird zusätzlich eventuell eine Strahlentherapie oder Nuklearmedizin benötigt.<sup>64</sup>

#### **1.2.4.3 Stammzellquellen**

Hämatopoetische Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark des Spenders gewonnen oder aus dem peripheren Blut gesammelt werden. Während bis Ende der achtziger Jahre vor allem hämatopoetische Knochenmarktransplantate verwendet wurden, hat in den letzten beiden Jahrzehnten die Sammlung peripherer Blutstammzellen zunehmend an Bedeutung gewonnen.<sup>65</sup> Mittlerweile werden in etwa 60-70% der allogenen Stammzelltransplantationen und in fast 100% der autologen SZT periphere Blutstammzellen verwendet.<sup>66</sup>

Bereits in den sechziger Jahren konnten im Tiermodell zirkulierende Blutstammzellen nachgewiesen werden.<sup>67, 68</sup> Etwa zehn Jahre später gelang es verschiedenen Arbeitsgruppen auch im menschlichen Blut mononukleäre Zellen nachzuweisen, die in-vitro granulozytäre und monozytäre Zellkolonien hervorbrachten.<sup>69, 70</sup> Später konnte am Hundemodell durch die Verabreichung mononukleärer Zellen eine Rekonstitution des Knochenmarks nach myeloablativer Therapie erreicht werden.<sup>71</sup> *Goldmann* et al. konnten diesen Effekt Ende der siebziger Jahre erstmals am Menschen beschreiben.<sup>72</sup>

Normalerweise zirkulieren im peripheren Blut nur sehr wenige hämatopoetische Stammzellen. Die Erkenntnis, dass die Anzahl der Stammzellen im peripheren Blut nach der Verabreichung einer Chemotherapie und mit der Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF steigt, war von wegweisender Bedeutung für die Mobilisation und Sammlung peripherer Blutstammzellen.<sup>73, 74</sup> Für die Gewinnung eines ausreichenden Transplantats waren daraufhin deutlich weniger Leukapheresesitzungen nötig.<sup>75</sup>

Für den Erfolg einer Transplantation ist es wichtig, die Anzahl der Blutstammzellen im Transplantat zuverlässig zu bestimmen. Als wesentlicher Marker hat sich das CD34-Antigen durchgesetzt, welches auf der Oberfläche hämatopoetischer Stammzellen und Vorläuferzellen des Knochenmarks und des peripheren Blutes exprimiert wird. Ausdifferenzierten Blutzellen fehlt dieses Antigen.<sup>76</sup>

#### **1.2.4.4 Hämatopoetische Vorläuferzellen**

Hämatopoetische Vorläuferzellen besitzen in unterschiedlichem Ausmaß die Fähigkeit, sich selbst zu erneuern und können Zellen aller drei Zelllinien der Hämatopoese produzieren. Im Rahmen der Stammzelltransplantation ermöglichen sie ein Wiedereinsetzen der normalen Hämatopoese nach myeloablativer Chemotherapie. Immunphänotypisch sind sie durch die Expression des CD34-Antigens gekennzeichnet. Dieses wird zur Identifizierung jener Zellen in der Durchflußzytometrie genutzt. Reifere und unreifere Vorläuferzellen können durch die unterschiedliche Expression von Oberflächenantigenen unterschieden werden.<sup>77</sup>

Hämatopoetische Vorläuferzellen sind primär im Knochenmark lokalisiert. Nach der Stammzellmobilisierung, sei es mittels Chemotherapie oder Wachstumsfaktoren der Hämatopoese (G-CSF, GM-CSF), steigt die Konzentration im peripheren Blut für kurze Zeit deutlich an. Bei Lymphompatienten wird hierfür meist die Rekonstitutionsphase nach einer Chemotherapie genutzt, in der die Konzentration der Stammzellen, besonders nach Gabe von G-CSF, rasch ansteigt. Bei gesunden Spendern erfolgt die Mobilisierung mittels G-CSF allein. Die Verabreichung einer Chemotherapie wäre hier nicht vertretbar.

In manchen Zentren wird mit der Sammlung begonnen, sobald die Anzahl der Leukozyten mehr als  $1 \times 10^9/l$  beträgt. Allerdings korreliert die Leukozytenzahl mit dem Ertrag an  $CD34^+$  Zellen nur schlecht. Daher ist eine direkte quantitative Bestimmung der  $CD34^+$  Zellen im peripheren Blut zu bevorzugen.<sup>78</sup> Können im peripheren Blut mehr als  $20 \times 10^3$   $CD34^+$

Zellen/ml gezählt werden, so werden bereits in der ersten Apherese mit einer Wahrscheinlichkeit von 94% ausreichend viele Vorläuferzellen gewonnen.<sup>79, 80</sup>

Ein autologes Transplantat sollte mindestens  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen pro kg Körpergewicht enthalten, damit eine schnelle Rekonstitution der Hämatopoese nach der Hochdosistherapie erreicht wird.<sup>81</sup> Eine niedrigere CD34<sup>+</sup> Zelldosis führt zu einer signifikant längeren Thrombozytopenie.<sup>77</sup> Bei der allogenen Transplantation werden  $4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen pro kg Körpergewicht benötigt.

Die CD34<sup>+</sup> Zellen werden mittels Leukapherese gesammelt. Diese arbeitet auf dem Prinzip einer Zentrifuge und unterteilt die verschiedenen Bestandteile des Blutes basierend auf dem spezifischen Gewicht der einzelnen Komponenten. Die Stammzellen und Vorläuferzellen liegen zwischen den Thrombozyten und Granulozyten.<sup>82</sup>

#### **1.2.4.5 Vorteile der Blutstammzellen gegenüber Knochenmark**

Die Sammlung von Knochenmarkblut für die Stammzellspende erfolgt in Vollnarkose. Für den Spender bestehen also die allgemeinen Narkoserisiken, die besonders bei älteren oder vorerkrankten autologen oder allogenen Spendern bedacht werden müssen.

Zudem klagen die Knochenmarkspender häufig über Schmerzen. Diese stehen oft im Zusammenhang mit dem Ort der Stammzellgewinnung (Rückenschmerzen, Hüftschmerzen) oder der Anästhesie (Halsschmerzen, Kopfschmerzen). Knochenschmerzen sind die häufigste Nebenwirkung bei der Mobilisation von Stammzellen in das periphere Blut mit G-CSF. Diese Knochenschmerzen können an unterschiedlichen Stellen auftreten.<sup>83</sup>

Ein weiteres oft beschriebenes Symptom ist der reduzierte Allgemeinzustand und die Müdigkeit nach einer Stammzellspende. Dieses tritt sowohl nach Knochenmarkentnahme als auch nach Blutstammzellspende auf, dauert aber bei den Knochenmarkspendern im Durchschnitt etwas länger. Die Knochenmarkspende erfolgt unter stationären Bedingungen, die Spende von Blutstammzellen mittels der Leukapheresetechnik kann in den meisten Fällen ambulant durchgeführt werden.<sup>83</sup>

Langzeitstudien müssen noch klären, ob nach der Spende von peripheren Blutstammzellen Spätfolgen auftreten. Möglicherweise könnte die Mobilisierung mit G-CSF mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Leukämie oder eines myelodysplastischen Syndroms einhergehen. Bisher ist eine erhöhte Inzidenz allerdings nicht beschrieben. Für die Knochenmarkspender ist mit keinen unerwünschten Spätfolgen zu rechnen.

Vergleicht man die Transplantate hinsichtlich ihrer Zusammensetzung, so stellt man folgendes fest: Das mittels Leukapherese gewonnene Transplantat enthält mehr CD34<sup>+</sup> Zellen, mehr T-Zellen und mehr natürliche Killerzellen. Die höhere Zahl an CD34<sup>+</sup> Zellen korreliert mit der schnelleren Erholung des Blutbildes (Granulozyten, Thrombozyten) nach autologer SZT im Vergleich zur autologen Knochenmarktransplantation.<sup>84</sup>

Auch bei der Transplantation von peripheren allogenen Blutstammzellen steigen die Granulozyten im Durchschnitt bereits nach 14 Tagen auf >500/μl und die Thrombozyten auf >20.000/μl an, während diese Werte nach der Knochenmarktransplantation im Schnitt erst am 21. bzw. 22. Tag erreicht werden.<sup>85</sup>

Akute GvHD-Reaktionen nach einer allogenen SZT können im Allgemeinen in beiden Gruppen gleich häufig beobachtet werden. Schwere Reaktionen (CTC Grad 3-4) ereignen sich allerdings nach einer peripheren SZT öfter. Außerdem ist die periphere SZT mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Entstehen einer chronischen GvHD-Reaktion assoziiert.<sup>85</sup>

Ferner wurde gezeigt, dass eine allogene periphere SZT im Vergleich zur allogenen Knochenmarktransplantation etwas geringere Rezidivraten zur Folge hat und das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert.<sup>85</sup>

#### **1.2.4.6 Autologe Stammzelltransplantation beim indolenten Lymphom**

Im Rahmen einer autologen SZT beim indolenten Lymphom wird der Tumor zunächst mit einer Hochdosischemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung (TBI) oder einer Radioimmuntherapie behandelt. Diese Therapien schädigen allerdings nicht nur die Tumorzellen, sondern auch die gesamte Hämatopoese. Damit sich das Blutbild schneller erholen kann, werden dem Patienten die vor der Therapie gesammelten Stammzellen reinfundiert. Ob durch eine solche Behandlung beim indolenten Lymphom auch das Gesamtüberleben gesteigert werden kann, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt. Möglicherweise können die Ergebnisse durch Konditionierungsschemata, die statt der alleinigen Hochdosischemotherapie eine Radiochemotherapie oder eine myeloablative Radioimmuntherapie beinhalten, verbessert werden.

#### **1.2.4.7 Allogene Stammzelltransplantation beim indolenten Lymphom**

Die allogene SZT stellt beim indolenten Lymphom eine Chance auf eine dauerhafte Remission dar. Sie hat gegenüber der autologen Stammzelltransplantation den Vorteil, dass die übertragenen Stammzellen in der Regel tumorfrei sind. Sie stammen meist von einem Verwandten des Patienten oder einem gesunden, HLA-identen Fremdspender. Außerdem wird der Tumor zusätzlich durch eine immunologische Reaktion der Spenderzellen auf die Tumorzellen (Graft-versus-Lymphoma Effekt) bekämpft. Studien konnten sowohl eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens verzeichnen. Die Rezidivhäufigkeit ist deutlich geringer als nach einer autologen SZT.<sup>61</sup>

Ein eindeutiger Nachteil ist die im Vergleich zur autologen Transplantation deutlich höhere transplantationsassoziierte Mortalität und Morbidität. Die wichtigste und häufigste Nebenwirkung der allogenen SZT ist die GvHD. Dabei erfolgt eine immunologische Reaktion von Zellen des Spenderimmunsystems gegen normales Gewebe des Empfängers. Am häufigsten sind von dieser unerwünschten Nebenwirkung die Haut, der Darm und die Leber des Patienten betroffen.

Eine Abwehrreaktion des Empfängerimmunsystems gegenüber den Spenderzellen (Transplantatabstoßung) tritt nach allogener SZT selten auf. Die Inzidenz wird nach myeloablativen Konditionierungen mit ca. 1% angegeben; nach dosisreduzierten Konditionierungen steigt die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen auf 1-10% an. Um sowohl die GvHD als auch das Risiko einer Transplantatabstoßung zu minimieren, erhalten Patienten nach allogener SZT eine langanhaltende und kombinierte immunsuppressive Therapie. Dies wiederum geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher.<sup>64</sup>

#### **1.2.4.8 Autologe Stammzelltransplantation beim aggressiven Lymphom**

Grundsätzlich wird das aggressive NHL zunächst mit einer konventionellen Chemotherapie, heute meist in der Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (R-CHOP), behandelt. Bei einem Rezidiv der Erkrankung sollte eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen SZT in kurativer Intention angestrebt werden. Diese führt, verglichen mit konventionellen Chemotherapien, zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens.<sup>50</sup> Der Erfolg dieser Therapie hängt unter anderem vom IPI des

Patienten,<sup>86</sup> der Dauer der Remission<sup>87</sup> sowie der Chemosensibilität der Grunderkrankung im Rezidiv<sup>62</sup> ab. Eine Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen SZT kann bei Patienten über 65 Jahren durchgeführt werden, sofern es das biologische Alter des Patienten zulässt. Beim Mantelzelllymphom kann die autologe SZT mittlerweile als fester Bestandteil der Primärtherapie betrachtet werden.<sup>54</sup>

#### **1.2.4.9 Allogene Stammzelltransplantation beim aggressiven Lymphom**

Bei progredienter Lymphomerkkrankung nach konventioneller Chemotherapie, sehr kurzer Remissionsdauer oder mangelndem Ansprechen auf die Salvagetherapie ist die Prognose auch nach Hochdosistherapie und autologer SZT schlecht.<sup>88</sup> Daher wird in dieser Patientengruppe vermehrt der Einsatz einer allogenen Transplantation geprüft. Wegen der hohen therapieassoziierten Mortalität ergeben sich bisher keine wesentlichen Vorteile gegenüber einer autologen Transplantation.<sup>89</sup> In einer laufenden Studie der deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome wird zur Zeit die Wirksamkeit eines allogenen Verfahrens nach Vorbehandlung mit Busulfan, Fludarabin und Cyclophosphamid sowie einer GvHD-Prophylaxe mit oder ohne den Antikörper Rituximab bei Hochrisikopatienten getestet (DSHNHL2003R3).

### 1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen der Remissionsinduktion und Stammzellmobilisation finden viele verschiedene Behandlungsschemata Anwendung. In den meisten Fällen wird eine Salvage-Chemotherapie gefolgt von G-CSF gegeben. Welche Therapie dabei favorisiert werden sollte, ist noch nicht abschließend geklärt. *Tabelle 4* listet die am häufigsten verwendeten Protokolle auf. Seit der Etablierung des Antikörpers Rituximab in der Behandlung hämatoonkologischer Erkrankungen wird dieser zusätzlich zum jeweiligen Chemotherapieprotokoll verabreicht. Am Tag vor Beginn der Chemotherapie werden 375 mg Rituximab/m<sup>2</sup> Körperoberfläche gegeben.

**Tabelle 4: Chemotherapieschemata für CHOP, DHAP, IEV, ICE und Dexam-BEAM**

<b>CHOP</b>			
Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m <sup>2</sup> (max:2mg)	i.v.	Tag 1
Prednison	100 mg	p.o.	Tag 1-5
<b>DHAP</b>			
Cis-Platin	100 mg/m <sup>2</sup> 24h	i.v.	Tag 1
Ara-C	2 g/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Dexamethason	40 mg	i.v. od. p.o.	Tag1-4
<b>IEV</b>			
Ifosfamid	2,5 g/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1-3
Epirubicin	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1
Etoposid (VP16)	150 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1-3
<b>ICE</b>			
Etoposid	100 mg /m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1-3
Carboplatin	AUC 5	i.v.	Tag 2
Ifosfamid	5000mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
<b>Dexa-BEAM</b>			
Dexamethason	8 mg	3 x tgl. p.o.	Tag 1-10
Carmustin	60 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 2
Melphalan	20 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 3
Ara-C	100 mg/m <sup>2</sup>	2 x tgl. i.v.	Tag 4-7
Etoposid	75 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 4-7

In prospektiven Studien wurden bereits einzelne der genannten Therapien näher untersucht und verglichen. Allerdings wurden in diese Studien meist nur Patienten aufgenommen, die an einer spezifischen histologischen Entität (z.B. DLBCL) erkrankt waren, sich im ersten Rezidiv befanden bzw. eine refraktäre Erkrankung hatten und einen guten ECOG aufwiesen. Um die Wirksamkeit einer Behandlung auf breiter Basis diskutieren zu können ist es jedoch wichtig, diese an allen Patienten, die für diese Behandlung in Frage kommen, zu überprüfen. In der vorliegenden Arbeit wird die Behandlung mit DHAP bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-NHL hinsichtlich Mobilisationserfolg, Tumorreduktion, Toxizität und Langzeitüberleben untersucht. Ferner wird geprüft, ob durch die zusätzliche Gabe des Antikörpers Rituximab ein positiver oder negativer Einfluss auf die genannten Parameter erreicht wurde. Um den Stellenwert dieser Salvagetherapie einordnen zu können erfolgt zudem ein Vergleich mit dem IEV-Protokoll und anderen häufig verwendeten Therapien.

## 2. Material und Methoden

### **2.1 Patienten und Grunderkrankung**

In einer retrospektiven Analyse wurden alle Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zell-Reihe betrachtet, die im Zeitraum 09/98 – 06/08 im Universitätsklinikum rechts der Isar der TU München mit (R)-DHAP behandelt wurden. Dabei wurden das Ansprechen, die Toxizität, der Mobilisationserfolg und das Langzeitüberleben nach einer Therapie mit (R)-DHAP untersucht. Anschließend wurden die Ergebnisse mit den bereits vorliegenden Daten aus dem (R)-IEV-Patientenkollektiv verglichen. Diese wurden unmittelbar vorher von der selben Arbeitsgruppe am gleichen Zentrum in einer eigenen retrospektiven Analyse ermittelt.<sup>90, 91</sup> Identische Einschlusskriterien und gleiche Methoden bei der Datenerhebung erlauben einen Vergleich der beiden Patientenkollektive.

Patienten mit multiplem Myelom wurden nicht in die Analysen eingeschlossen, obwohl auch diese (R)-DHAP oder (R)-IEV zur Mobilisation erhalten haben. Da bei diesen Studienprotokollen aber nur ein Zyklus der genannten Chemotherapie verabreicht wird, kann das Ansprechen nicht ausgewertet werden. Außerdem ist ein Vergleich des Mobilisationserfolges unzulässig, da dieser bei Myelompatienten bekanntermaßen besser ist als bei Lymphompatienten nach Zweit- oder Drittlinientherapie.

Die *Tabelle 5* gibt einen Überblick über alle in dieser Analyse berücksichtigten Patienten. Neben dem Geschlecht des Patienten und der histologischen Diagnose beinhaltet sie auch eine Unterteilung in indolente und aggressive Lymphome.

**Tabelle 5: Patientenkollektiv (R)-DHAP**

Nr.	Alter bei Diagnose	Geschlecht	histologische Diagnose	Grading
1	54	W	DLBCL	Aggressiv
2	39	M	DLBCL (Subtyp: T-zellreich)	Aggressiv
3	55	M	DLBCL	Aggressiv
4	51	W	DLBCL	Aggressiv
5	60	M	Mischlymphom: Immunoblastisches NHL/HD	Aggressiv
6	63	M	MCL	Indolent
7	27	M	sklerosierend großzelliges B-Zell-NHL	Aggressiv
8	67	M	DLBCL	Aggressiv
9	47	W	MCL	Indolent
10	55	W	DLBCL	Aggressiv
11	63	M	FL (I°)	Indolent
12	34	M	DLBCL	Aggressiv
13	48	M	FL	Indolent
14	60	M	MCL (hochmaligne transformiert)	Aggressiv
15	50	W	DLBCL	Aggressiv
16	63	M	DLBCL	Aggressiv
17	65	W	DLBCL	Aggressiv
18	52	M	DLBCL	Aggressiv
19	35	M	FL (II°)	Indolent
20	51	W	MZL	Indolent
21	46	M	DLBCL	Aggressiv
22	43	W	DLBCL	Aggressiv
23	70	M	MCL	Indolent
24	59	M	MCL	Indolent
25	43	M	DLBCL	Aggressiv
26	60	M	MCL	Indolent
27	29	M	FL	Indolent
28	63	W	MCL	Indolent
29	53	W	sklerosierendes, hochmalignes B-Zell-NHL	Aggressiv
30	33	W	FL II°	Indolent
31	59	M	ALCL	Aggressiv
32	72	M	MALT-Lymphom (+ Transf. in DLBCL)	Aggressiv
33	60	W	DLBCL	Aggressiv

34	62	W	FL III°	Aggressiv
35	59	W	DLBCL	Aggressiv
36	45	M	DLBCL	Aggressiv
37	56	W	lymphoplasmozytoides Immunozytom	Indolent
38	57	W	FL I-II°	Indolent
39	58	M	FL I°	Indolent
40	53	M	FL I°	Indolent
41	45	M	DLBCL	Aggressiv
42	36	M	plasmoblastisches Lymphom	Aggressiv
43	64	M	DLBCL	Aggressiv
44	55	W	DLBCL	Aggressiv
45	24	W	B-CLL	Indolent
46	53	M	MCL	Indolent
47	68	W	DLBCL	Aggressiv
48	72	W	DLBCL	Aggressiv
49	43	M	MCL	Indolent
50	44	W	FL	Indolent
51	43	M	DLBCL	Aggressiv
52	60	W	FL I° (Transf. in DLBCL)	Aggressiv
53	68	M	DLBCL	Aggressiv
54	66	M	FL (+ Transf. in DLBCL.)	Aggressiv
55	70	M	MCL	Indolent
56	50	W	DLBCL	Aggressiv
57	63	M	T-zellreiches B-Zell-NHL	Aggressiv
58	57	M	MCL	Indolent
59	60	M	MCL	Indolent
60	40	M	DLBCL	Aggressiv
61	37	M	DLBCL	Aggressiv

Insgesamt wurden 61 Patienten betrachtet, die entweder DHAP alleine oder in Kombination mit dem Antikörper Rituximab erhielten. Das mediane Alter betrug 53 Jahre, wobei eine Spannbreite von 24-72 Jahren vorlag. 62,3% der Patienten waren männlich.

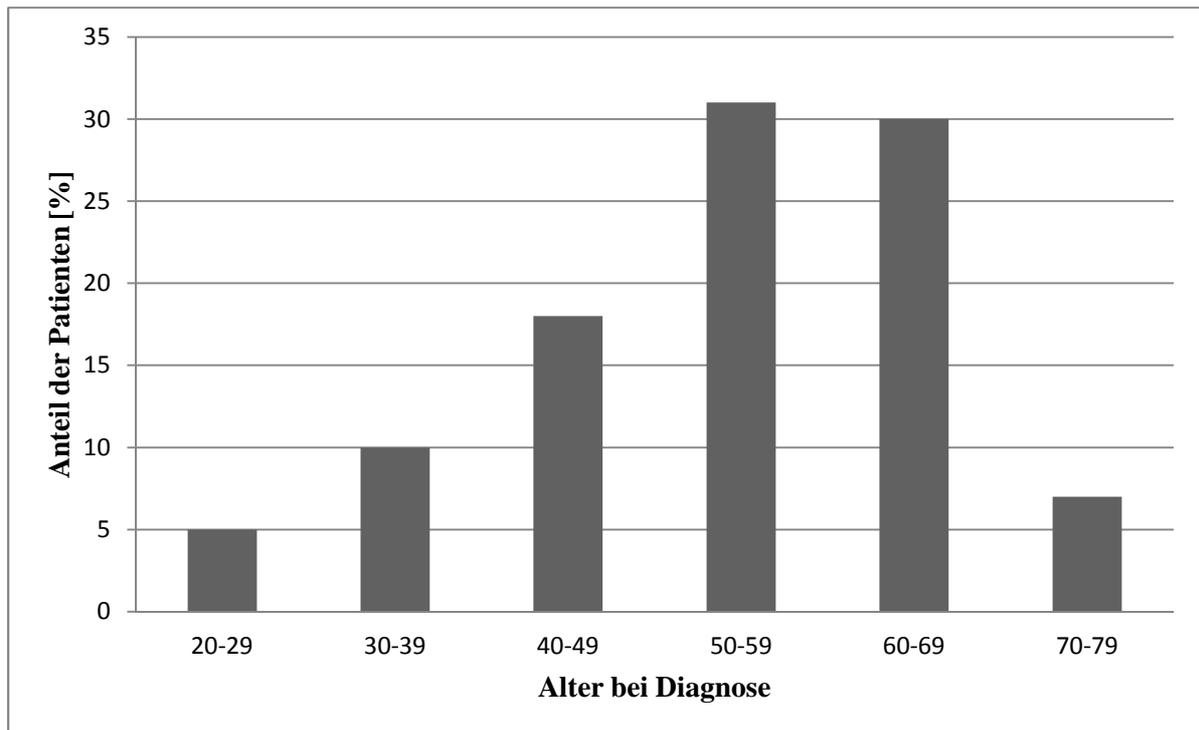
Außerdem kann das Patientenkollektiv nach der histologischen Diagnose unterteilt werden. In der (R)-DHAP Gruppe litten 27 Patienten (44,3%) an einem diffus großzelligen B-NHL (DLBCL), zwölf Patienten (19,7%) an einem folliculären Lymphom (FL) und weitere zwölf Patienten an einem Mantelzelllymphom. Bei den übrigen Patienten dieser Gruppe fanden sich zwei sklerosierende Non-Hodgkin-Lymphome, ein Marginalzonenlymphom (MZL), ein

MALT-Lymphom, ein T-zellreiches B-NHL, ein lymphoplasmozytoides Immunozytom, ein anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL), ein plasmoblastisches Lymphom, eine chronisch lymphatische Leukämie (B-CLL) und ein Mischlymphom mit Anteilen sowohl eines B-Zell-Non-Hodgkin Lymphoms als auch eines Morbus Hodgkins. Bei dem Patienten mit der Nummer 34 wurde bereits bei Diagnosestellung ein follikuläres Lymphom III<sup>o</sup> festgestellt. Dieses wurde ebenso wie zwei weitere follikuläre Lymphome (Nummer 52 und 54), die bereits vor der Therapie mit (R)-DHAP zu diffus großzelligen Lymphomen transformierten, zu den aggressiven Lymphomen gerechnet. Bei dem Patienten mit der Nummer 14 lag zum Zeitpunkt der Therapie mit (R)-DHAP ein hochmaligne transformiertes MCL vor, bei dem Patienten mit der Nummer 32 ein DLBCL, welches aus einem MALT-Lymphom hervorging. Auch diese beiden Lymphome wurden als aggressiv eingestuft. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patientencharakteristika.

**Tabelle 6: Gegenüberstellung von Geschlechts-, Alters-, Histologie und Stadienverteilung in den beiden Untergruppen**

Therapie	DHAP	R-DHAP
Gesamtzahl der Patienten	29	32
Geschlecht		
männlich	18 (62,1%)	20 (62,5%)
weiblich	11 (37,9%)	12 (37,5%)
Alter		
20-29	1 (3,4%)	2 (6,3%)
30-39	4 (13,8%)	1 (3,1%)
40-49	5 (17,2%)	7 (21,9%)
50-59	11 (37,9%)	8 (25%)
60-69	7 (24,1%)	11 (34,4%)
>70	1 (3,4%)	3 (9,4%)
Diagnose		
aggressives NHL	21 (72,4%)	15 (46,9%)
indolentes NHL	8 (27,6%)	17 (53,1%)
Stadium bei Diagnosestellung		
I	2 (6,9%)	1 (3,1%)
II	8 (27,6%)	2 (6,3%)
III	3 (10,3%)	8 (25%)
IV	16 (55,2%)	21 (65,6%)

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung im Patientenkollektiv. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei 53,1 Jahren. Dieses war in beiden Geschlechtsgruppen in etwa gleich (Frauen: 52,8 Jahre, Männer: 53,6 Jahre). Indolente Lymphome wurden durchschnittlich mit 52 Jahren diagnostiziert, aggressive mit 53,7 Jahren.



**Abbildung 2: Altersverteilung im (R)-DHAP-Patientenkollektiv**

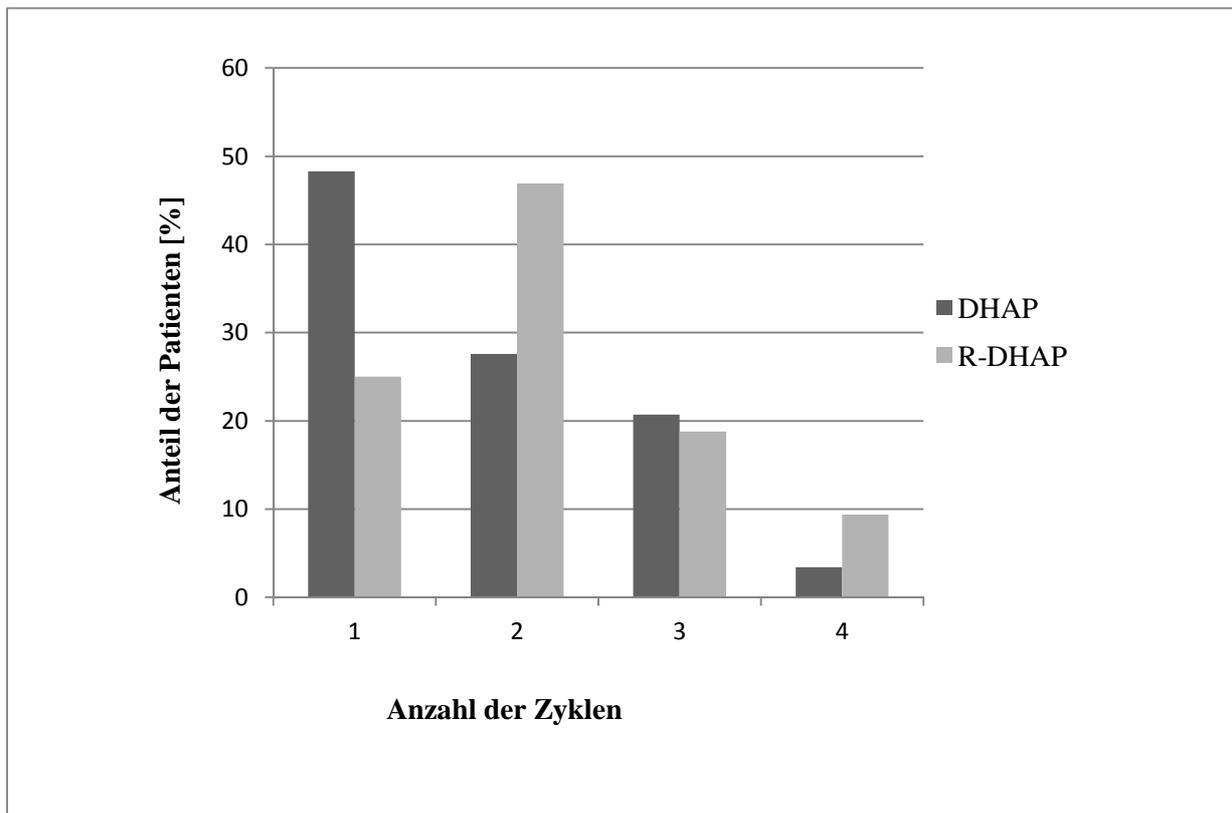
## **2.2 Indikation zur Salvage-Chemotherapie**

Bei aggressiven B-NHL, die refraktär sind oder rezidiert haben, ist die Indikation zur Behandlung mit systemischer Chemotherapie stets gegeben. Beim indolenten B-NHL, wie z.B. dem folliculären Lymphom wurden für die Indikationsstellung zur Salvage-Chemotherapie die gleichen Kriterien verwendet wie für die Indikation zur primären Chemotherapie. Demnach wurde eine systemische Chemotherapie verabreicht, wenn ein Stadium III oder IV mit Bulky Disease, B-Symptomatik oder Knochenmarksuppression vorlag oder durch Verdrängung eine Funktionseinschränkung benachbarter Organe entstand. Außerdem wurden die Histologie, das Grading des Lymphoms und der Wert der Laktatdehydrogenase berücksichtigt.

Bei negativer Indikation zur Salvage-Chemotherapie wurde unter Beobachtung der weitere Verlauf der Erkrankung abgewartet („wait and see“).

### 2.3 Die Therapie mit (R)-DHAP

Von den 61 Patienten wurden 29 mit DHAP alleine behandelt. Die übrigen 32 Patienten erhielten zusätzlich Rituximab. In der DHAP-Gruppe wurde bei 14 Patienten (48,3%) ein Zyklus DHAP verabreicht, bei acht Patienten (27,6) zwei Zyklen, bei sechs Patienten (20,7%) drei Zyklen und bei einem Patienten vier Zyklen. In der R-DHAP-Gruppe erhielten acht Patienten (25,0%) einen Zyklus R-DHAP, 15 Patienten (46,9%) zwei Zyklen, sechs Patienten (18,8%) drei und drei Patienten vier Zyklen. *Abbildung 3* stellt die Anzahl der verabreichten Zyklen in beiden Gruppen graphisch dar.



**Abbildung 3: Anzahl der verabreichten Salvagetherapiezyklen DHAP und R-DHAP**

Bei 55,7% der Patienten, die entweder DHAP oder R-DHAP erhielten, wurde diese als Zweitlinientherapie verabreicht. 36,1 % der Patienten wurden vorher schon mit zwei anderen Therapien behandelt, 8,2 % der Patienten schon mit mindestens drei anderen Therapien.

Von den DHAP-Patienten erhielten neun (31,0%) Patienten in einer vorherigen Therapie bereits Rituximab. In der R-DHAP-Gruppe liegt dieser Wert sogar bei 68,8%. *Tabelle 7* fasst diese Werte zusammen.

**Tabelle 7: Anzahl der Vortherapien vor der Behandlung mit DHAP/R-DHAP**

	DHAP (n=29)	R-DHAP (n=32)
Anzahl der Vortherapien		
1	16 (55,2%)	18 (56,3%)
2	11 (37,9%)	11 (34,4%)
≥3	2 (6,9%)	3 (9,4%)
Vortherapie mit Rituximab		
Ja	9 (31,0%)	22 (68,8%)
Nein	20 (69,0%)	10 (31,3%)

## **2.4 Stammzellmobilisation und –sammlung**

Die in dieser Studie beobachteten Patienten erhielten alle eine Salvage-Chemotherapie mit (R)-DHAP. Nach jedem Chemotherapiezyklus wurde G-CSF gegeben, um die Dauer der chemotherapieinduzierten Granulozytopenie zu verkürzen und um eine ausreichende Konzentration an CD34<sup>+</sup> Zellen im peripheren Blut zu erreichen. Bei ambulanten Patienten erfolgte zweimal wöchentlich eine Kontrolle des Blutbildes, da diese Chemotherapie mit einer ausgeprägten Leukozytopenie, teilweise auch einer transfusionspflichtigen Anämie und Thrombozytopenie einhergeht. Die Stammzellsammlung war nach dem zweiten Zyklus geplant. Wurde zusätzlich zur Chemotherapie der Antikörper Rituximab verabreicht, wurde er am Mittwoch gegeben. Der erste Tag der Chemotherapie wurde stets auf einen Donnerstag gelegt. Für die Stammzellmobilisierung wurde von Montag bis zum Ende des geplanten Leukaphereseverfahrens täglich 7,5 +/-2,5 µg Filgrastim/kg KG gegeben. Eine Woche nach der ersten G-CSF-Gabe begannen wir mit Blutbildkontrollen. Ab Tag 11 des Zyklus wurde durchflusszytometrisch die Konzentration der CD34<sup>+</sup> Zellen im peripheren Blut bestimmt. Ab einem Wert über 20/µl Blut wurde die Sammlung eingeleitet.<sup>92</sup> Die Konzentration der CD34<sup>+</sup> Zellen korreliert mit der Anzahl der gesammelten Stammzellen.<sup>79</sup>

Für die Leukapherese wurde der Blutzellseparator Cobe Spectra mit der jeweils aktuellen Softwareversion verwendet. Ziel der Apherese war es, ein ausreichendes Transplantat zu gewinnen. Für eine autologe Stammzelltransplantation werden 2x10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> Zellen/kg KG benötigt. Darüber hinaus sollte ein „Backup“ mit der gleichen Menge an Stammzellen angefertigt werden. Falls es beim Transport oder der Kryokonservierung des Transplantats zu

Beschädigungen kommt, kann auf das „Backup“ zurückgegriffen werden. Für jede weitere geplante Transplantation müssen zusätzlich  $2 \times 10^6$  Zellen/kg KG gesammelt werden. Die Leukapherese galt als erfolgreich, wenn der Mindestwert der benötigten Stammzellen gesammelt werden konnte.

Mit Hilfe der folgenden Formeln wurde das erwartete Volumen der Leukapherese abgeschätzt, um mindestens  $2 \times 10^6$  Zellen/kg KG des Spenders zu sammeln. Das Zielvolumen beschrieb die Menge an Transplantat, die gesammelt werden musste, um ausreichend viele Stammzellen für die geplante Transplantation zu erhalten. Für die Berechnung wurde neben der Anzahl der benötigten Stammzellen und der Konzentration der  $CD34^+$  Zellen im peripheren Blut auch der Anreicherungsfaktor verwendet. Hierbei handelte es sich um einen zentrumsinternen Erfahrungswert, der aus der Beobachtung von mehr als 1000 Leukaphereseen resultierte. Da der Anreicherungsfaktor nicht genau vorhersehbar war und die Möglichkeit weiterer Verluste durch die Verarbeitung gegeben war, wurden zusätzlich 85 ml gesammelt.<sup>92</sup>

### **Formel 1: Berechnung der Anzahl der $CD34^+$ Zellen im Leukaphereseprodukt**

$$CD34^+_{LP} \times ml^{-1} = CD34^+_{PB} / \mu l \times 1000 \times AF^*$$

$CD34^+_{PB}$ : Anzahl der  $CD34^+$  Zellen im peripheren Blut

$CD34^+_{LP}$ : Errechnete Anzahl der  $CD34^+$  Zellen im Leukaphereseprodukt

\*AF: Anreicherungsfaktor

Der Anreicherungsfaktor ist variabel und hängt von der verwendeten Leukapheresemaschine ab. Wir rechnen mit einem  $AF = 20$  für das COBE-Spektrum.

### **Formel 2: Berechnung des Zielvolumens in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG), benötigter Stammzellzahl und Konzentration der $CD34^+$ Zellen im Leukaphereseprodukt**

$$\text{Zielvolumen}(ml) = \frac{2 \times 10^6 \text{ CD34}^+ \times \text{KG}}{\text{CD34}^+_{LP} \times \text{ml}^{-1}} + 85 \text{ ml}^*$$

\*Wir fügen ein Mindestvolumen von 85 ml hinzu, um Ungenauigkeiten bei der Volumenanzeige der Leukapheresemaschine zu kompensieren.

KG: Körpergewicht des Patienten (kg).

$CD34^+_{LP}$ : errechnete Anzahl von  $CD34^+$  Zellen im Leukaphereseprodukt

Wir sammelten  $1.5 \text{ ml} \times \text{min}^{-1}$  und errechneten mit der folgenden Formel die Leukapheresezeit für das erwartete Volumen:

### **Formel 3: Berechnung der Leukapheresezeit**

$$\text{Zeit [min]} = \frac{\text{Volumen}_{\text{LP}} [\text{ml}]}{1,5 \text{ ml/min}}$$

Das Leukaphereseverfahren wurde gestartet, wenn eine Zeit <300 Minuten erwartet wurde. Bei Patienten mit niedriger CD34<sup>+</sup> Zahl im peripheren Blut ( z.B. <20 CD34<sup>+</sup>/μl PB) wurde die Leukapherese auch bei einer erwarteten Zeit >300 Minuten begonnen, allerdings wurde in solchen Fällen eine zweite (oder dritte) Leukapherese geplant. Bei Patienten mit einer hohen Anzahl an CD34<sup>+</sup> Zellen im peripheren Blut (z.B. >500 CD34<sup>+</sup>/μl PB) wurden mindestens 120 ml gesammelt.

Das Antikoagulanzen ACD (Acidum Citricum + Dextrose) verhinderte eine Gerinnung des Blutes im verwendeten Schlauchsystem des Leukaphereseapparates. ACD bindet Calcium aus dem Blut und macht es damit ungerinnbar. Während der Leukapherese kann es durch die Infusion von ACD in den Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen im Sinne von Hypocalzämiesymptomen kommen. Um das Volumen des verwendeten ACD und damit auch die Wahrscheinlichkeit von Citratreaktionen zu minimieren war die Dauer einer Leukapherese auf fünf Stunden begrenzt. Die Sammlung erfolgte maximal an fünf aufeinander folgenden Tagen. Für die Kryokonservierung wurde tiefkalter Stickstoff verwendet.<sup>92</sup>

## **2.5 Bestimmung des Ansprechens auf die Chemotherapie**

Das Ansprechen auf die verabreichte Chemotherapie wurde mittels der radiologischen Befunde der Staginguntersuchungen des Klinikums Rechts der Isar ermittelt. Die Einteilung des Ansprechens erfolgte gemäß den 1999 veröffentlichten Kriterien.<sup>93</sup> Diese unterscheiden eine komplette Remission (CR), eine partielle Remission (PR), eine „No Change“-Situation (NC) und eine progressive Erkrankung (PD). Eine komplette Remission wurde erreicht, wenn alle Lymphknoten auf normale Größe zurückgegangen waren. Dabei durften Lymphknoten mit einer Ausgangsgröße von über 1,5 cm nach abgeschlossener Therapie weniger als 1,5 cm

messen, Lymphknoten mit einer Ausgangsgröße zwischen 1,1 und 1,5 mussten auf weniger als 1 cm verkleinert worden sein. Von einer partiellen Remission wurde ausgegangen, wenn die Tumormasse um mindestens 50% abgenommen hat. Beim Auftreten neuer Herde oder einer Zunahme der Tumormasse um mehr als 50% lag eine progressive Erkrankung vor. Diejenigen Fälle, bei denen weder die Kriterien einer PR noch die der PD erfüllt sind, wurden als NC klassifiziert. Bei fehlenden Bildern oder unklaren Stagingbefunden wurde das Ansprechen als unklar gewertet.

Das Ansprechen auf die Chemotherapie wurde ausgewertet, wenn mindestens zwei Zyklen der jeweiligen Therapie verabreicht wurden. Ebenso gingen die Patienten in die Auswertung mit ein, die klinisch nach einem Zyklus eindeutig progredient waren, auch wenn kein radiologisches Restaging durchgeführt wurde.

## **2.6 Analyse der Toxizität**

Die wichtigste Nebenwirkung einer Behandlung mit (R)-DHAP stellt die Panzytopenie dar. Bei einem beträchtlichen Teil der Patienten war die Anämie und/oder Thrombozytopenie so ausgeprägt, dass Blutprodukte transfundiert werden mussten. Eine Neutropenie geht mit einem erhöhten Risiko für Infektionen und Fieber einher. Die Transfusionsfrequenz wurde mithilfe der Aufzeichnungen im Blutdepot und der Transfusionsprotokolle in den Patientenakten bestimmt. Informationen über das Auftreten von Fieber und/oder Infektionen wurden den nach dem betreffenden Zyklus verfassten Arztbriefen entnommen. Wenn das Fieber nicht stationär oder ambulant behandelt wurde oder der Hausarzt keinen Bericht verfasst hat, konnte es mit dieser Methode der Datenerhebung nicht erfasst werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Fehler in beiden Gruppen etwa gleich häufig auftrat, so dass ein Vergleich dennoch aussagekräftig ist.

Eine weitere Nebenwirkung des (R)-DHAP-Chemotherapieprotokolls ist die Nephrotoxizität. Für die Beurteilung der Nephrotoxizität wurden die Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff verwendet. Außerdem wurde untersucht, wie viele Patienten an den Folgen der Behandlung mit (R)-DHAP verstorben sind.

Für die Beschreibung der Toxizität wurden vom National Cancer Institute (NCI) spezielle Kriterien (common toxicity criteria, abgekürzt CTC) erarbeitet, die einen internationalen Vergleich der unerwünschten Reaktionen einer bestimmten Therapie erlauben. Diese konnten

in dieser retrospektiven Studie nur eingeschränkt verwendet werden, weil für die Ermittlung notwendige Parameter prospektiv nicht erhoben bzw. dokumentiert wurden.

## **2.7 Beurteilung der Stammzellmobilisation**

Die Daten zur Stammzellsammlung wurden den Leukaphereseprotokollen entnommen. Es wurde die Anzahl der gesammelten CD34<sup>+</sup> Zellen und die Anzahl an Leukapheresesitzungen untersucht.

Außerdem wurde analysiert, ob die zusätzliche Gabe des Antikörpers Rituximab den Mobilisationserfolg beeinflusste. Dies ließ sich durch Vergleich des Mobilisationserfolges der Patienten, die mit alleiniger Chemotherapie behandelt wurden mit denen, die zusätzlich Rituximab erhielten, ermitteln.

## **2.8 Versagen der Mobilisation**

Ein Mobilisationsversagen lag dann vor, wenn nach einem Zyklus mit (R)-DHAP oder (R)-IEV weniger als  $2,0 \times 10^6$  Stammzellen/kg KG gesammelt werden konnten. Die Anzahl der Leukapheresesitzungen geht nicht in die Definition mit ein. In Ausnahmefällen konnte eine Sammlung von weniger Stammzellen dennoch ausreichend sein, wenn beispielsweise aus früheren Sammlungen schon Präparate vorhanden waren und nur noch ein „Backup“ benötigt wurde.

## **2.9 Analyse des Langzeitüberlebens**

Zur Bestimmung des OS und EFS nach der Therapie mit (R)-DHAP wurden die Nachsorgeergebnisse in den Krankenakten herangezogen. Bei Patienten, die nicht mehr in das Klinikum Rechts der Isar zur Nachsorge kamen, wurden die Hausärzte angeschrieben. Im Mai 2011 wurde der Krankheitszustand aller 61 Patienten der Analyse nochmals aktualisiert.

### 3. Ergebnisse

#### **3.1 Ansprechen der Patienten auf (R)-DHAP**

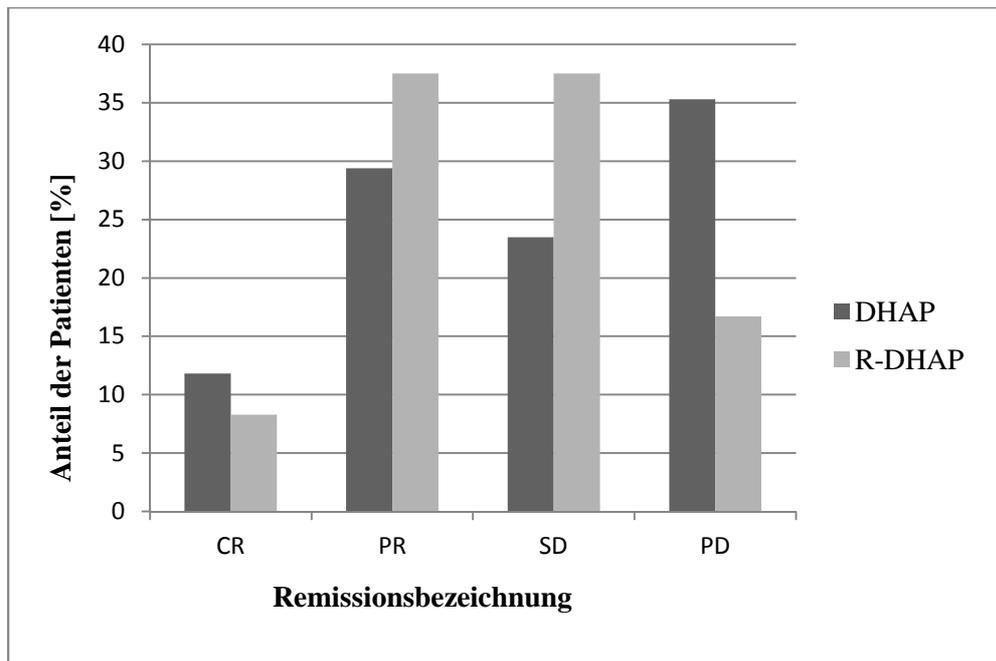
Insgesamt konnten 41 Patienten hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit (R)-DHAP ausgewertet werden. 17 Patienten erhielten nur einen Zyklus der genannten Chemotherapie. Die Gründe hierfür sind unterschiedlich. Bei vier Patienten war der Grund für die Verabreichung lediglich die Mobilisierung von Stammzellen, bei weiteren sechs Patienten war nur ein Zyklus geplant. Drei Patienten verstarben nach der Therapie mit (R)-DHAP, bei weiteren vier Patienten zwang die Toxizität zu einer Beendigung der Therapie (akutes Nierenversagen (n=2), kardiale Dekompensation (n=1), allgemein schlechte Verträglichkeit (n=1)). Eine Chemotherapie war wegen fehlender Bildgebung nicht evaluierbar. Bei zwei Patienten wurde die Therapie unmittelbar nach der chirurgischen Entfernung des Tumors bzw. nach Bestrahlung des Herdes verabreicht, so dass zu Beginn der Chemotherapie der Tumor bereits kaum noch nachweisbar war und somit kein Ansprechen bestimmt werden konnte.

Von den evaluierbaren (R)-DHAP Chemotherapien führten vier (9,8%) zu einer CR und 14 (34,1%) zu einer PR. Weitere 13 Therapien (31,7%) gingen mit einem NC einher, zehn Therapien (24,4%) mit einer PD. Die Therapie mit DHAP alleine bewirkte bei zwei Patienten (11,8%) eine CR, bei fünf Patienten (29,4%) eine PR, bei vier Patienten (23,5%) ein NC und bei sechs Patienten (35,3%) eine PD. Die Verabreichung von R-DHAP führte bei zwei Patienten (8,3%) zu einer CR, bei neun Patienten (37,5%) zu einer PR, bei neun Patienten (37,5%) zu einem NC und bei weiteren vier Patienten (16,7%) zu einem PD. Die ORR der beiden Untergruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied. *Tabelle 8* fasst die Ansprechraten auf eine Therapie mit (R)-DHAP zusammen.

**Tabelle 8: Ansprechen auf DHAP vs. R-DHAP**

	CR	PR	NC	PD
DHAP /n=17	2 (11,8%)	5 (29,4%)	4 (23,5%)	6 (35,3%)
DHAP- ORR	41,2%			
R-DHAP/ n=24	2 (8,3%)	9 (37,5%)	9 (37,5%)	4 (16,7%)
R-DHAP- ORR	45,8%			

Die folgende Abbildung stellt die Ansprechraten in den beiden Patientenkollektiven schematisch dar:



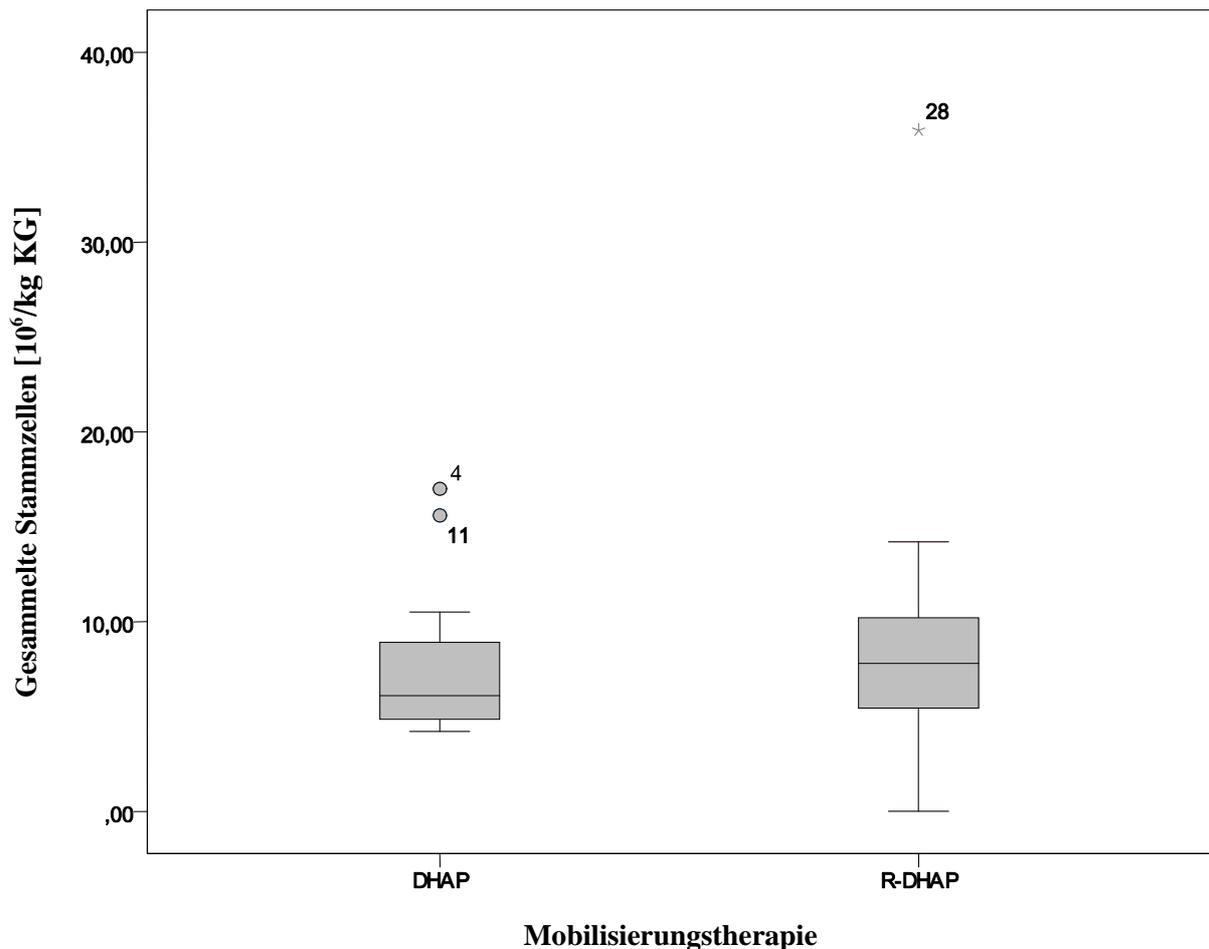
**Abbildung 4: Ansprechen auf DHAP und R-DHAP**

### **3.2 Mobilisation von Stammzellen**

Von den 29 Patienten der DHAP Gruppe erhielten elf Patienten dieses Schema als Mobilisationstherapie. Bei allen elf Patienten konnten ausreichend Stammzellen mobilisiert werden. Der Mittelwert der gesammelten Stammzellen lag bei  $7,9 \times 10^6$  Zellen/kg KG (range  $4,2 \times 10^6$  Zellen/kg KG -  $17 \times 10^6$  Zellen/kg KG).

24 Patienten wurde zusätzlich der Antikörper Rituximab verabreicht. Lediglich bei einem Patienten dieser Behandlungsgruppe konnten keine Stammzellen mobilisiert und gesammelt werden. Der Median der gesammelten Stammzellen lag bei  $9,1 \times 10^6$  Zellen/kg KG (range  $2,8 \times 10^6$  Zellen/kg KG -  $35,8 \times 10^6$  Zellen/kg KG).

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Mobilisationserfolge in Form von Boxplots. Die beiden Boxen werden jeweils vom 25%- und 75%-Quartil begrenzt. Dies bedeutet, dass 50% der Werte innerhalb der jeweiligen Box liegen. Der waagrechte Strich innerhalb der Box stellt den Median dar. Die nach oben und unten auslaufenden Striche, auch Whisker genannt, sind ein Maß für die Streuung der Werte. Die beiden kleinen Kreise stehen für Ausreißer. Darunter versteht man Werte, die um das 1,5- bis 3-fache der Boxhöhe vom 25%- bzw. 75%-Perzentil entfernt liegen. Die Boxhöhe wiederum beschreibt den Abstand zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil. Extreme Werte werden als Sternchen dargestellt und sind um mehr als das Dreifache der Boxhöhe vom 25%- oder 75%-Perzentil entfernt.

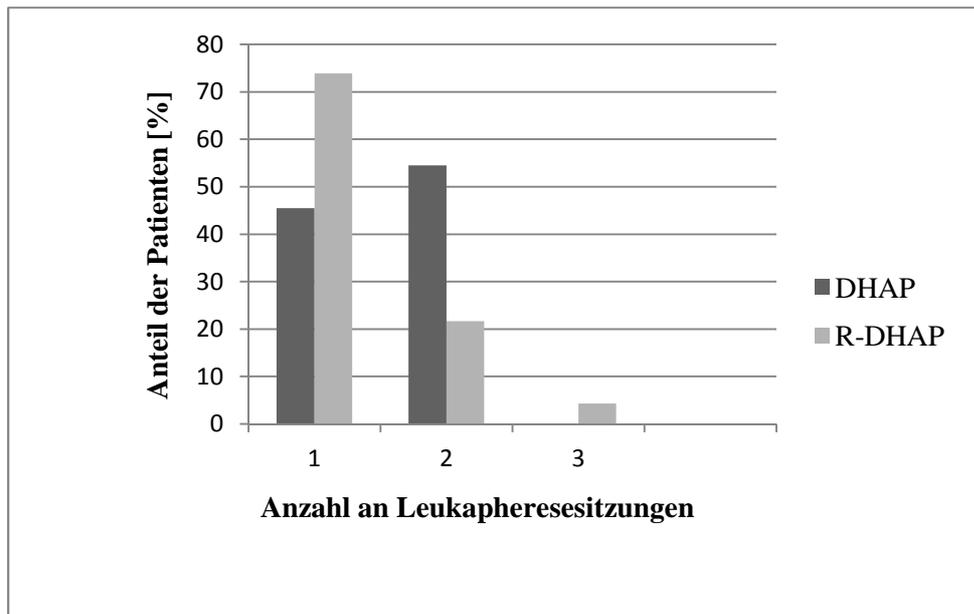


**Abbildung 5: Anzahl gesammelter Stammzellen nach Mobilisation mit (R)-DHAP**

Bei den Patienten der DHAP-Gruppe wurden für die Sammlung durchschnittlich 1,5 Apheresen benötigt. Bei fünf Patienten (45,4%) war eine Apherese ausreichend, die übrigen Patienten benötigten zwei.

Im (R)-DHAP Patientenkollektiv wurden im Durchschnitt 1,3 Apheresen durchgeführt. Bei 73,9 % der Patienten reichte eine Apherese für die erfolgreiche Stammzellsammlung aus. Fünf Patienten (21,7%) benötigten zwei Sammlungen und ein Patient (4,3%) drei.

Abbildung 6 stellt die Anzahl an durchgeführten Leukapheresen schematisch dar.



**Abbildung 6: Anzahl an durchgeführten Leukapheresesitzungen nach Mobilisation mit DHAP/R-DHAP**

Neben der absoluten Anzahl an gesammelten Stammzellen ist für die Beurteilung einer Mobilisationstherapie auch entscheidend, wie viele Stammzellen pro Leukapherese gewonnen werden konnten. So konnten nach einer Mobilisation mit DHAP durchschnittlich  $5,1 \times 10^6$  Zellen/kg KG pro Leukapherese gesammelt werden, nach Mobilisation mit R-DHAP  $7,0 \times 10^6$  Zellen/kg KG.

Die Stammzellsammlung wurde in der DHAP Gruppe durchschnittlich 14,1 Tage (range 12-20 Tage; Median 13 Tage) nach Beginn der Mobilisationstherapie durchgeführt. Bei Mobilisation mit R-DHAP erfolgte die Stammzellapherese im Mittel nach 13,6 Tagen (range 11-19 Tage; Median 13 Tage).

### **3.3 Versagen der Stammzellmobilisation**

Lediglich bei einem Patienten des gesamten Kollektivs war es nicht möglich, eine ausreichende Zahl an Stammzellen zu mobilisieren. Allerdings kann bei diesem Patienten von erschwerten Bedingungen gesprochen werden, da er bis zum Zeitpunkt der Mobilisation schon mit drei anderen Chemotherapie-Regimes behandelt wurde. Bei allen übrigen Patienten wurden nach maximal drei Apheresen mehr als  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg KG gesammelt.

### **3.4 Toxizität von (R)-DHAP**

Ein wesentlicher Bezugspunkt in der Auswertung der Toxizität ist die Gesamtzahl der verabreichten Zyklen. Insgesamt wurden 52 Zyklen DHAP und 68 Zyklen R-DHAP gegeben. Wegen unvollständiger Datenlage konnten davon 48 bzw. 62 Zyklen ausgewertet werden.

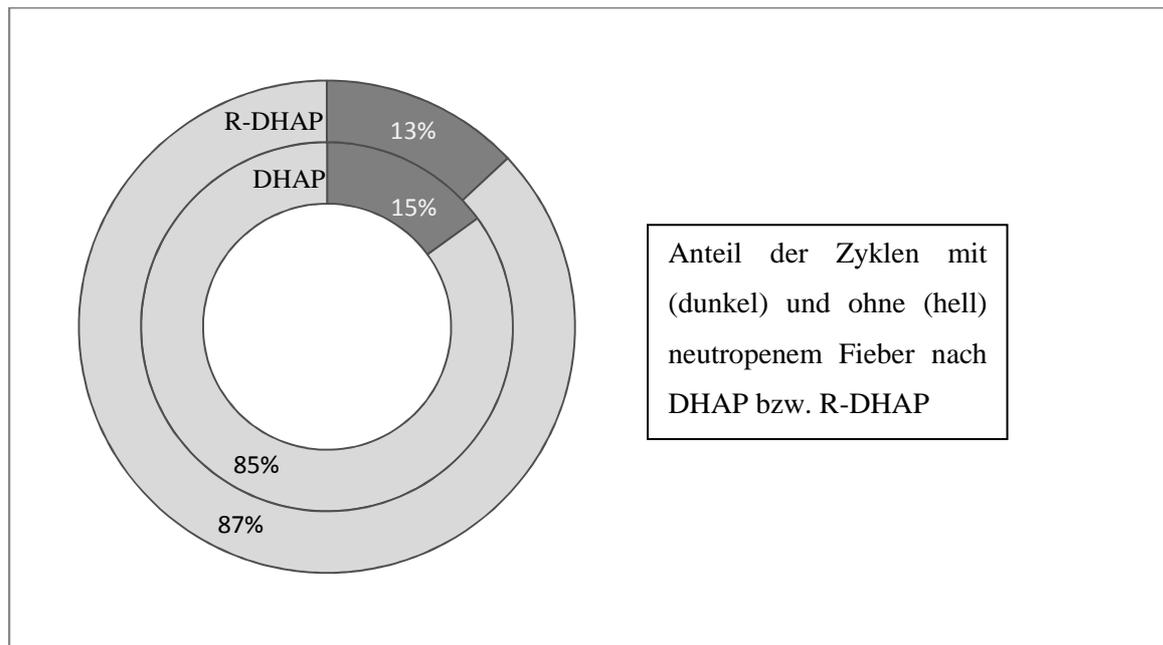
#### **3.4.1 Infektiöse Komplikationen unter (R)-DHAP**

Insgesamt wurden 48 Zyklen DHAP ausgewertet. In sieben Fällen (14,6%) führte eine Therapie mit DHAP zu neutropenem Fieber. Die Verabreichung von R-DHAP hatte bei acht von 62 Zyklen (12,9%) neutropenes Fieber zur Folge (Tab. 9). Im (R)-DHAP Patientenkollektiv verstarb kein Patient an infektiösen Komplikationen.

**Tabelle 9: Anzahl von Zyklen mit und ohne neutropenem Fieber bei (R)-DHAP**

Therapie	Zyklen ohne Fieber	Zyklen mit Fieber	$\chi^2$ -Wert	p-Wert	Signifikanz
DHAP n=48	41 (85,4%)	7 (14,6%)	0,065	0,799	nein
R-DHAP n=62	54 (87,1%)	8 (12,9%)			

Das folgende Diagramm stellt die Anteile der Zyklen mit neutropenem Fieber graphisch dar:



**Abbildung 7: Anteil der Zyklen mit und ohne neutropenem Fieber**

### **3.4.2 Hämatotoxizität von (R)-DHAP**

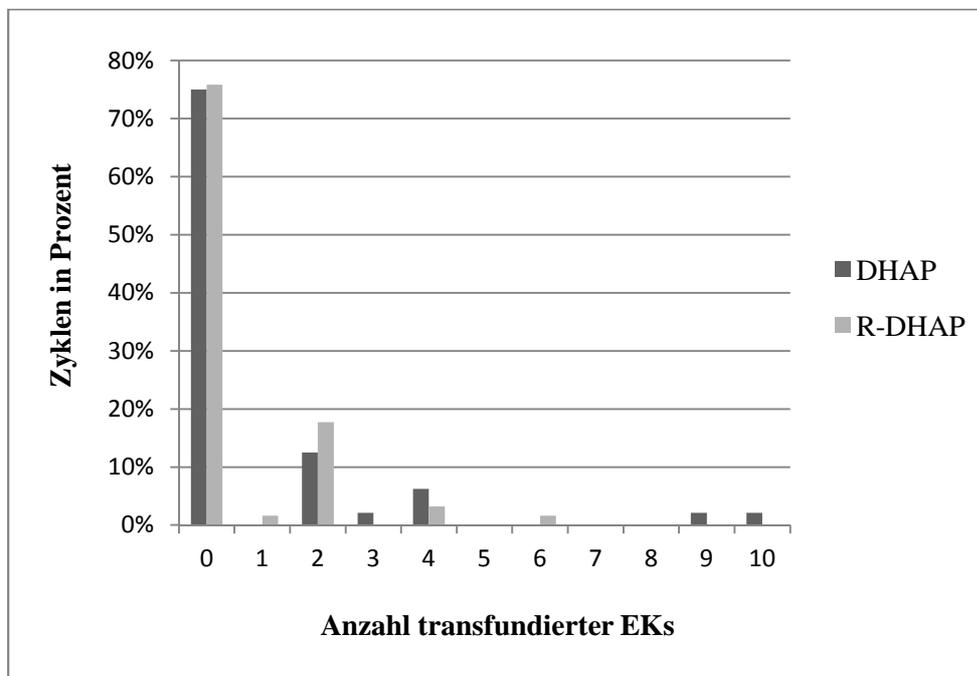
Zur Bestimmung der Transfusionshäufigkeit wurden 110 Zyklen (R)-DHAP analysiert. Nach 32 Zyklen (29,1% der Zyklen) waren Erythrozyten- und/oder Thrombozytentransfusionen notwendig. Bei 15 Zyklen wurden Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate (EKs und TKs) gegeben, bei zwölf Zyklen nur EKs, bei fünf Zyklen nur TKs. In der DHAP-Gruppe lag der Anteil transfusionspflichtiger Zyklen bei 27,1%, in der R-DHAP Gruppe bei 30,6%. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Transfusionshäufigkeit der beiden Untergruppen festgestellt werden. *Tabelle 10* fasst diese Ereignisse zusammen.

**Tabelle 10: Signifikanzanalyse der Anteile transfusionspflichtiger Zyklen bei DHAP/R-DHAP**

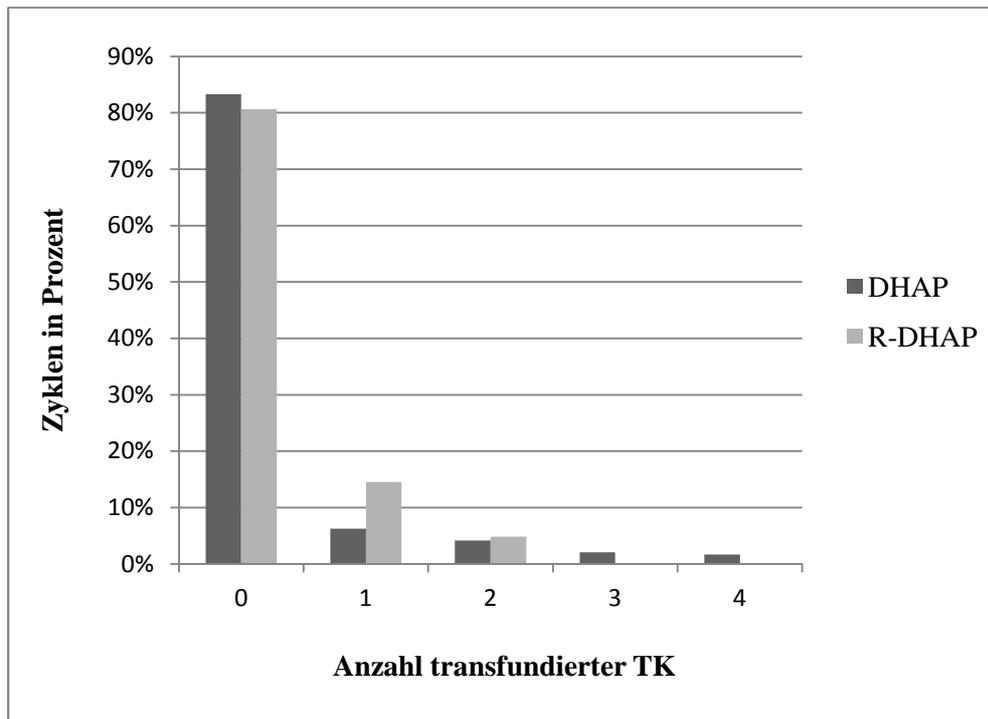
Therapie	Transfusionspflichtige Zyklen	Nicht transfusionspflichtige Zyklen	$\chi^2$ -Wert	p-Wert	Signifikanz
DHAP n=48	13 (27,1%)	35 (72,9%)	0,166	0,683	nein
R-DHAP n=62	19 (30,6%)	43 (69,4%)			

Von den 48 DHAP-Zyklen gingen zwölf (25%) mit der Transfusion von EKs und acht (16,7%) mit der Transfusion von TKs einher. Insgesamt wurden 46 EKs und 18 TKs benötigt, was einem durchschnittlichen Transfusionsbedarf von 0,96 EKs und 0,38 TKs pro Zyklus DHAP entspricht. Die Gabe von R-DHAP zog in 24,2 % der Zyklen (15 von 62) eine EK-Gabe sowie in 19,4% der Zyklen (12 von 62) eine TK-Gabe nach sich. Bei absolutem Gebrauch von 37 EKs und 15 TKs lässt sich eine relative Transfusionshäufigkeit von 0,60 EKs pro Zyklus R-DHAP und 0,24 TKs pro Zyklus R-DHAP bestimmen.

Die beiden folgenden Abbildungen verdeutlichen, wie viele EKs (*Abb. 8*) bzw. wie viele TKs (*Abb. 9*) pro Zyklus (R)-DHAP transfundiert wurden.



**Abbildung 8: Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate pro Zyklus DHAP/R-DHAP**



**Abbildung 9: Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate pro Zyklus DHAP/R-DHAP**

### 3.4.3 Andere Komplikationen unter (R)-DHAP

Unter den anderen Nebenwirkungen von (R)-DHAP ist vor allem die Nephrotoxizität hervorzuheben. Drei Patienten (zwei Patienten aus der DHAP-Gruppe, ein Patient aus der R-DHAP Gruppe) erlitten unter Behandlung mit (R)-DHAP ein akutes Nierenversagen. Zwei Patienten verstarben vier bzw. acht Wochen nach Beginn der DHAP-Therapie an dieser Komplikation. Der mit R-DHAP behandelte Patient überlebte die Komplikation, wurde jedoch dialysepflichtig. Drei weitere Patienten erlitten eine passagere Niereninsuffizienz, die sich wieder zurückbildete.

Außerdem verstarb ein Patient bereits zwei Wochen nach Therapieeinleitung von DHAP bei allgemeiner Kraftlosigkeit und Inappetenz. Dieser Patient hatte bereits bei Therapiebeginn einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand (KI 40%) und erhielt nur 70% der Standarddosis.

### **3.5 Erfolg der autologen Stammzelltransplantation**

Von den insgesamt 61 Patienten des (R)-DHAP-Patientenkollektivs wurden 35 mit dieser Chemotherapie mobilisiert. Bei einem großen Teil der Patienten wurden die Stammzellen bereits im Rahmen einer früheren Therapie (z.B. mit (R)-CHOP, (R)-IEV) gesammelt. Elf Patienten erhielten als Mobilisationstherapie DHAP, 24 Patienten wurde R-DHAP verabreicht. Von den elf Patienten der DHAP-Gruppe wurden acht Patienten (72,7%) später autolog transplantiert. In der R-DHAP-Gruppe wurde 15 Patienten (62,5%) die gesammelten Stammzellen reinfundiert. Die Gründe für geplante, aber nicht durchgeführte Transplantationen sind unterschiedlich. Bei den drei Patienten der DHAP Gruppe wurde bei mangelndem Ansprechen auf die Salvagetherapie von der geplanten SZT abgesehen. Dies war auch bei zwei mit R-DHAP mobilisierten Patienten der Grund für die Änderung des geplanten Procederes. Bei einem Patienten (ebenfalls mit R-DHAP mobilisiert) konnte die Transplantation bei Tod nach Hochdosistherapie nicht mehr durchgeführt werden. Ein Patient aus der R-DHAP Gruppe hatte keine Stammzellen mobilisiert und konnte daher nicht transplantiert werden. Ein Patient lehnte nach anfänglicher Zustimmung die SZT ab. Zwei Patienten aus der R-DHAP Gruppe wurden bei schlechter Verträglichkeit der Salvagetherapie (Niereninsuffizienz) nicht transplantiert. Zwei mit R-DHAP mobilisierte Patienten wurden allogenen transplantiert. Die folgende Tabelle fasst die Gründe für geplante, aber nicht durchgeführte autologe Stammzelltransplantationen zusammen.

**Tabelle 11: Ursachen für geplante, aber nicht durchgeführte autologe Stammzelltransplantationen nach Mobilisation mit (R)-DHAP**

Grund	Nicht erfolgte Transplantationen (n=12)	
	DHAP (n=3)	DHAP (n=9)
Mangelndes Ansprechen des Tumors	3 (100%)	2 (22,2%)
Tod unter Hochdosistherapie	0	1 (11,1%)
Keine Mobilisation nach (R)-DHAP	0	1 (11,1%)
Schlechte Verträglichkeit der Salvagetherapie	0	2 (22,2%)
Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation	0	2 (22,2%)
Therapieabbruch durch Patienten	0	1 (11,1%)

Insgesamt wurden also acht Patienten mit DHAP und 15 Patienten mit R-DHAP mobilisiert und anschließend autolog transplantiert. Der Transplantationserfolg wurde nur dann bestimmt, wenn Remissionsbefunde nach der Salvagetherapie und der Transplantation zur Verfügung standen. Dies war bei allen Patienten der DHAP-Gruppe und 13 Patienten der R-DHAP-Gruppe der Fall. Vier Patienten (19,0%) befanden sich vor und nach der autologen Transplantation in kompletter Remission. Bei neun Patienten (42,8%) verbesserte sich das Ansprechen durch die Transplantation von einer partiellen Remission zu einer kompletten Remission (Tab. 12). Weitere drei Patienten, die sich nach der Salvagetherapie in einer No-change-Situation befanden, erreichten nach der Transplantation eine partielle Remission.

Die nach Mobilisation mit DHAP erreichte komplette Remission bestand bei zwei Patienten (25%) auch nach der Transplantation. Ein Patient (12,5%) der DHAP-Gruppe, der ebenfalls mit kompletter Remission in die Transplantation ging, verstarb nach dieser. Bei drei Patienten (37,5%) dieser Gruppe wurde die partielle Remission nach DHAP in eine komplette Remission nach der Transplantation überführt. Zwei Patienten verbesserten das Ansprechen von einer No-change-Situation zu einer partiellen Remission.

In der R-DHAP-Gruppe erreichten zwei Patienten (15,4%) sowohl vor als auch nach der Transplantation eine komplette Remission. Sechs Patienten (46,2%) befanden sich vor der Transplantation in einer partiellen und anschließend in einer kompletten Remission. Bei

einem Patienten (7,7%) konnte nach der Salvagetherapie keine Befundänderung, nach der Transplantation aber eine partielle Remission festgestellt werden.

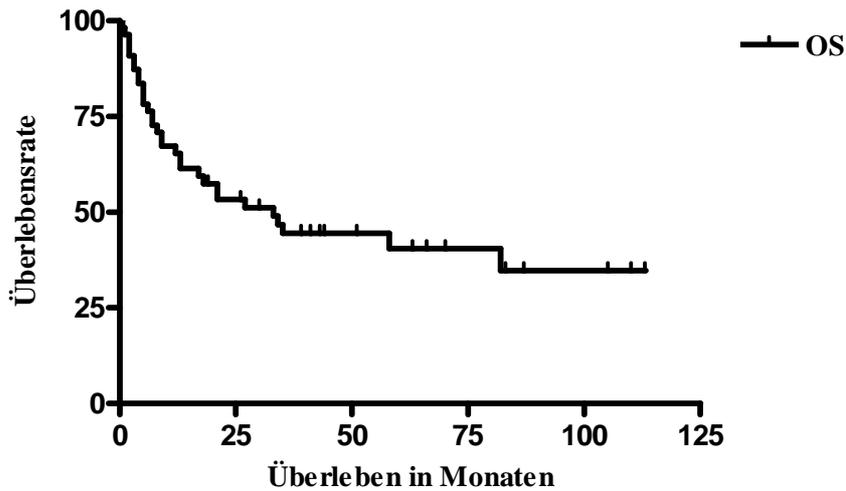
**Tabelle 12: Zusammenstellung aller Patienten mit kompletter Remission nach Transplantation**

Remission vor Transplantation	Remission nach Transplantation	Anzahl der Patienten (n=21)
CR	CR	4 (19,0%)
PR	CR	9 (42,8%)

### 3.6 Überlebensraten des (R)-DHAP-Patientenkollektivs

Bei 55 von 61 Patienten konnte das Langzeitüberleben analysiert werden. Lediglich sechs Patienten mussten ausgeschlossen werden, da keine aktuellen Nachsorgeuntersuchungen aufzufinden waren. Bis Mai 2011 waren 31 von den 55 auswertbaren Patienten (58,4%) verstorben. In der DHAP Gruppe waren mit 60% aller Patienten ein größerer Anteil verstorben als in der R-DHAP Gruppe (53,3%). Als häufigste Todesursache (51,6%) wurde ein Progress des Lymphoms angegeben. Bei weiteren 16,1% der Patienten trat der Tod infolge therapieassoziierter Komplikationen entweder nach der Salvagetherapie, der Hochdosistherapie oder der Transplantation ein. Ein Patient verstarb an einer sekundär aufgetretenen akuten myeloischen Leukämie, ein weiterer Patient an einem Arbeitsunfall. Bei den verbleibenden acht Patienten konnte die Todesursache nicht eruiert werden.

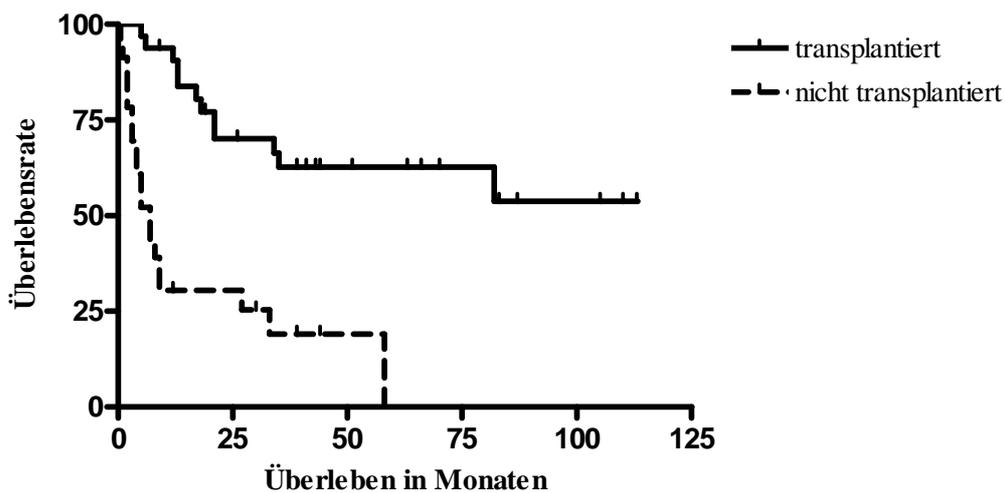
Die folgende Kaplan-Meier-Überlebenskurve (*Abb. 10*) stellt das Überleben der 55 untersuchten Patienten dieser Studie graphisch dar. Gemeinsamer Ausgangspunkt ist der Therapiebeginn mit (R)-DHAP. Die kleinen senkrechten Striche im Kurvenverlauf stehen für Patienten, deren Beobachtungszeitraum zu diesem Zeitpunkt ohne Eintritt des Zielereignisses (Tod) endet.



**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (n=55)**

Das mittlere Überleben aller Patienten betrug 33 Monate. Die Überlebensrate lag bei 40,5% nach fünf Jahren und 35,9% nach 113 Monaten. Im Mittel wurden die Patienten nach Beginn der Therapie mit (R)-DHAP 31,5 Monate (range 0,5-113 Monate) beobachtet.

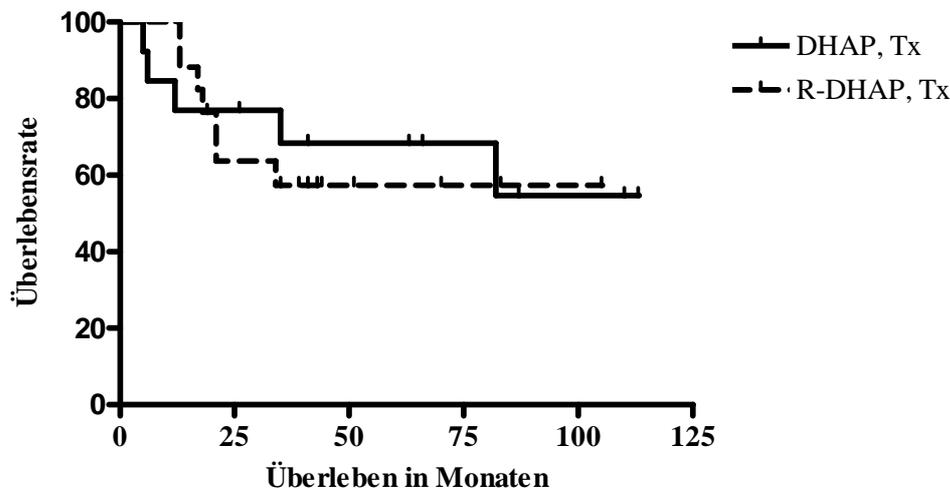
Abbildung 11 stellt die Überlebensraten der Patienten mit und ohne Transplantation gegenüber. Der Vergleich ergibt einen hoch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der transplantierten Patienten ( $p < 0,0001$ ) (Abb. 13).



**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für transplantierte und nicht transplantierte Patienten**

Patienten, die nicht transplantiert wurden, verstarben durchschnittlich sieben Monate nach Beginn der Salvagetherapie mit (R)-DHAP. Bei den transplantierten Patienten wurde zum Zeitpunkt der Auswertung die mittlere Überlebenszeit noch nicht erreicht. Patienten ohne Transplantation wurden im Schnitt 13,7 Monate beobachtet (range 0,5-58 Monate), die Patienten der Vergleichsgruppe 44,3 Monate (range 5-113 Monate). Das 5-Jahres-Überleben lag bei den transplantierten Patienten mit 62,7% signifikant über dem der Patienten ohne Transplantation (19,0%).

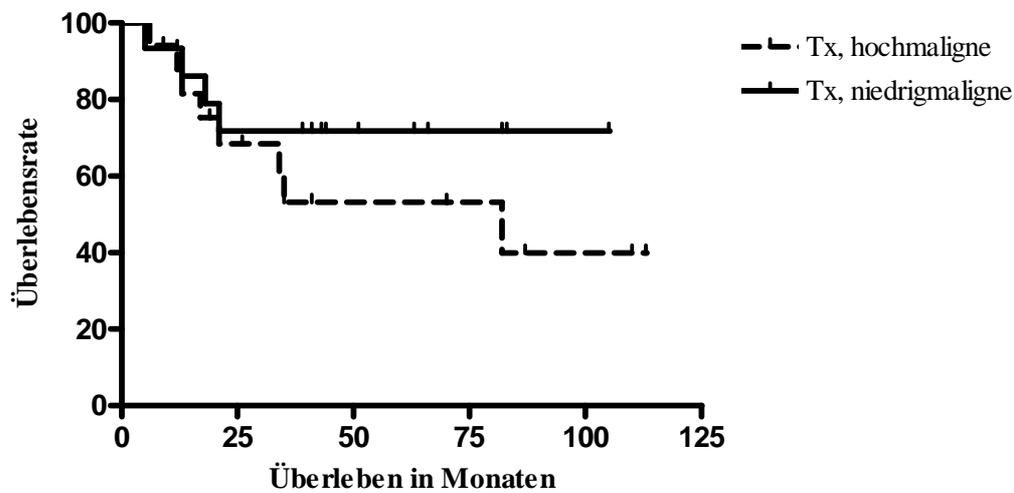
Die beiden Kurven des folgenden Graphen (*Abb. 12*) vergleichen das Überleben der Patienten, die vor der Transplantation mit DHAP behandelt wurden mit dem Überleben der R-DHAP Gruppe. Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ( $p=0,8$ ). Die mittlere Überlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Die ersten fünf Jahre nach Verabreichung der Salvagetherapie DHAP bzw. R-DHAP wurden von 68,4% bzw. 57,4% der Patienten überlebt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 52,6 Monaten (range 5-113 Monate) im DHAP-Patientenkollektiv und bei 37,7 Monaten (range 12-105 Monate) im R-DHAP-Kollektiv.



**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach der Salvagetherapie**

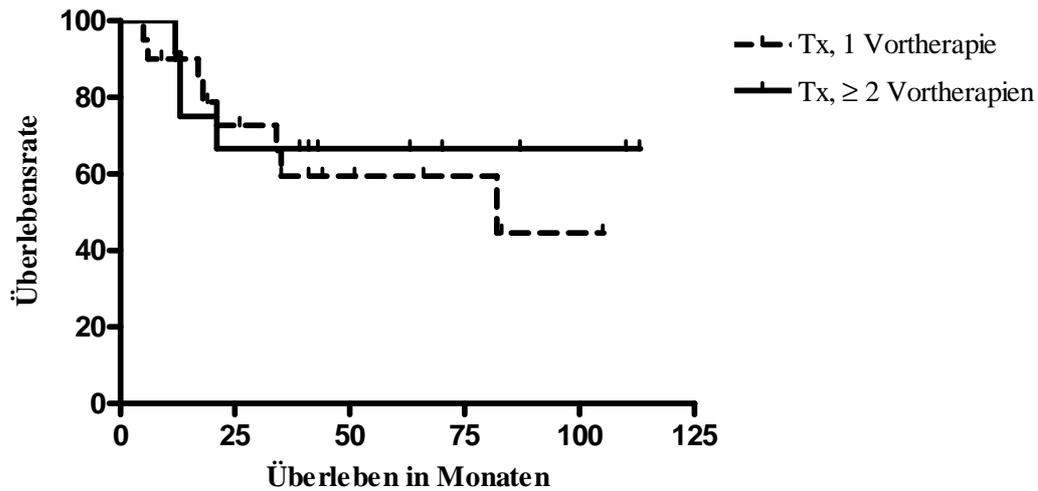
*Abbildung 13* schlüsselt das Überleben der transplantierten Patienten nach dem Grading auf. Graphisch fällt ein Überlebensvorteil der Patienten mit indolentem Lymphom auf, der aufgrund der geringen Fallzahl jedoch keine statistische Signifikanz erreicht ( $p=0,3$ ). Die mittlere Überlebenszeit beträgt bei Patienten mit aggressivem Lymphom 82 Monate und wurde bei den Patienten mit indolentem Lymphom noch nicht erreicht. Patienten mit

aggressivem NHL wurden durchschnittlich 42,9 Monate (range 6-113 Monate), Patienten mit indolentem NHL durchschnittlich 45,7 Monate (range 5-105 Monate) beobachtet.



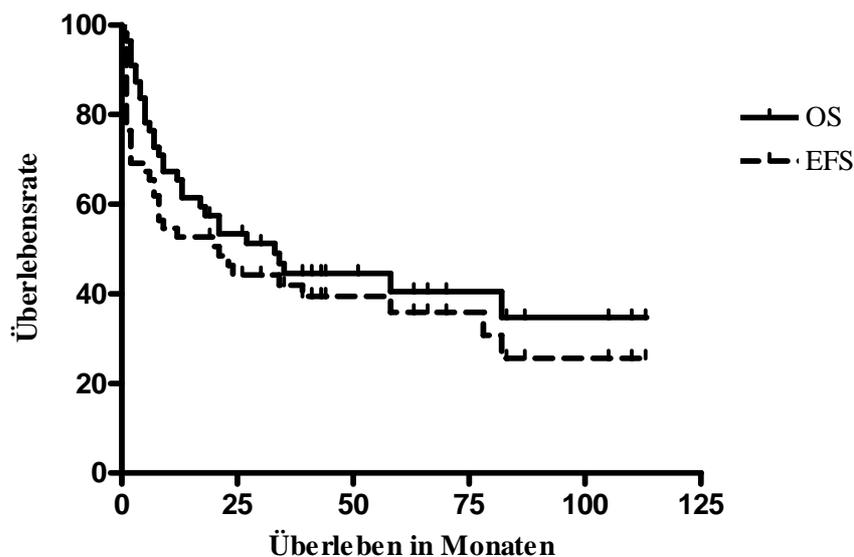
**Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach dem Grading**

Des Weiteren kann bei den transplantierten Patienten differenziert werden, ob sie vor der Behandlung mit (R)-DHAP nur eine oder mindestens zwei andere Chemotherapien bekommen hatten (Abb. 14). Dabei kann kein signifikanter Unterschied im Überleben festgestellt werden ( $p=0,6$ ). Patienten, die (R)-DHAP als Zweitlinientherapie erhielten, überlebten im Mittel 82 Monate nach Beginn dieser Behandlung. In der zweiten Gruppe ( $\geq 2$  Vortherapien) wurde die mittlere Überlebenszeit noch nicht erreicht. Das 5-Jahresüberleben lag bei 59,5% in der ersten und bei 66,7% in der zweiten Gruppe. Patienten mit einer Vortherapie wurden durchschnittlich 39,6 Monate (Range 5-105 Monate) nachbeobachtet, Patienten mit mindestens zwei Vortherapien durchschnittlich 52,1 Monate (range 12-113 Monate).



**Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Vortherapien**

Abbildung 15 stellt das ereignisfreie Überleben aller untersuchten Patienten grafisch dar. Zum besseren Vergleich ist zusätzlich das Gesamtüberleben aller Patienten (OS) eingezeichnet. Das mittlere ereignisfreie Überleben liegt bei 21 Monaten. Die ereignisfreie Überlebensrate nach 113 Monaten beträgt 25,6%. Die entsprechenden Werte für das Gesamtüberleben wurden bereits beschrieben.



**Abbildung 15: Gesamtüberleben (OS) und ereignisfreies Überleben (EFS) aller Patienten**

## 4. Diskussion

### **4.1 Heterogenität des Patientenkollektivs**

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit umfasst 61 Patienten, die an einem NHL der B-Zell-Reihe erkrankt sind und im Rahmen ihrer Therapie unter anderem mit DHAP oder R-DHAP behandelt wurden. Als Folge des retrospektiven Charakters dieser Analyse ergibt sich eine gewisse Heterogenität des Patientenguts. So unterscheiden sich die Patienten nicht nur hinsichtlich der Histologie ihrer Erkrankung voneinander, sondern auch in Bezug auf Anzahl und Art der Vortherapien. Während bei 59% der Patienten ein aggressives Lymphom diagnostiziert wurde, wurde bei den übrigen 41% der Patienten ein indolentes Lymphom festgestellt. Mit 44,3% aller Lymphome war das DLBCL am häufigsten vertreten, gefolgt vom FL und dem MCL mit je 19,7% der Lymphome.

Als Erstlinientherapie wurde bei den meisten Patienten (82%) (R)-CHOP gegeben. Ansonsten fanden in der Erstbehandlung vor allem CHOEP oder MCP Anwendung. (R)-DHAP wurde meistens als Zweit- (55,7%) oder Drittlinientherapie (36,1%) verabreicht. Fünf Patienten wurden vorher sogar schon mit mindestens drei anderen Therapien behandelt. (R)-IEV war die zweithäufigste Zweitlinientherapie.

Zum Vergleich der Ergebnisse wird eine retrospektive Analyse verwendet, die von unserer Arbeitsgruppe unmittelbar vorher durchgeführt wurde. Darin wurden die Daten von 85 Patienten ausgewertet, welche an einem B-NHL erkrankt waren und mit (R)-IEV behandelt wurden.<sup>91</sup> Im (R)-IEV Patientenkollektiv fanden sich 33 Patienten (38,8%) mit einem aggressiven Lymphom und 51 Patienten (60,0%) mit einem indolenten Lymphom. Ein Lymphom konnte nicht näher klassifiziert werden. Die drei häufigsten Lymphome waren auch hier das DLBCL, das FL und das MCL, allerdings in anderer Verteilung: 52,9% der Patienten litten an einem DLBCL, 43,1% an einem FL und 3,5% an einem MCL.

Als Erstlinientherapie wurde auch in der (R)-IEV-Gruppe am häufigsten (71,8%) CHOP mit oder ohne Rituximab verwendet. Anschließend wurde in 71,8% der Fälle (R)-IEV als Zweitlinientherapie verabreicht. Die übrigen Patienten erhielten vor der Behandlung mit IEV schon mindestens zwei und maximal neun andere Therapien.<sup>91</sup>

Die Tatsache, dass in diesen beiden Studien auch mehrfach vorbehandelte Patienten mit bereits mehreren Rezidiven erfasst werden, stellt einen wesentlichen Unterschied zu prospektiven Studien mit ihren strengen Einschlusskriterien dar. In letzteren werden oft nur Patienten aufgenommen, die an einer bestimmten histologischen Entität (z.B. FL) erkrankt

sind, einen guten ECOG aufweisen, im ersten Rezidiv bzw. refraktär sind und die selbe Vorbehandlung erhielten. Um die Wirksamkeit einer Therapie auf breiter Basis diskutieren zu können, ist es allerdings wichtig, diese an allen Patienten, bei denen eine solche Therapie in Frage kommt, zu überprüfen.

#### **4.2 Altersverteilung des Patientenkollektivs**

In der (R)-DHAP Gruppe liegt das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung bei 53,1 Jahren. Indolente Lymphome wurden in dieser Patientengruppe durchschnittlich mit 52 Jahren diagnostiziert, aggressive mit 53,7 Jahren.

Im Vergleichskollektiv haben die Patienten bei Diagnosestellung ein Durchschnittsalter von 49,5 Jahren. Aufgeschlüsselt nach dem Grading des Lymphoms ergibt sich für die Patienten mit indolentem Lymphom ein durchschnittliches Alter von 51,9 Jahren, für Patienten mit aggressivem Lymphom ein Durchschnittsalter von 47,7 Jahren.<sup>91</sup>

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen liegt also kein signifikanter Altersunterschied vor. Verglichen mit epidemiologischen Daten, die das mediane Erkrankungsalter bei 60-65 Jahren<sup>5</sup> ansiedeln, erscheinen die vorliegenden Werte niedrig. Dieser Altersunterschied lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass in den beiden Studien nur Patienten eingeschlossen wurden, die mit (R)-DHAP oder (R)-IEV behandelt wurden. Da diese Therapien meist mit einer geplanten Stammzellmobilisation und -transplantation in Zusammenhang stehen, werden sie auch eher den jüngeren Patienten angeboten, die die Toxizität einer solchen Behandlung im Allgemeinen besser tolerieren. Die folgende Tabelle stellt wichtige Patientenmerkmale in den beiden Vergleichsgruppen, die zusätzlich in Untergruppen mit und ohne Rituximab-Behandlung unterteilt wurden, gegenüber.

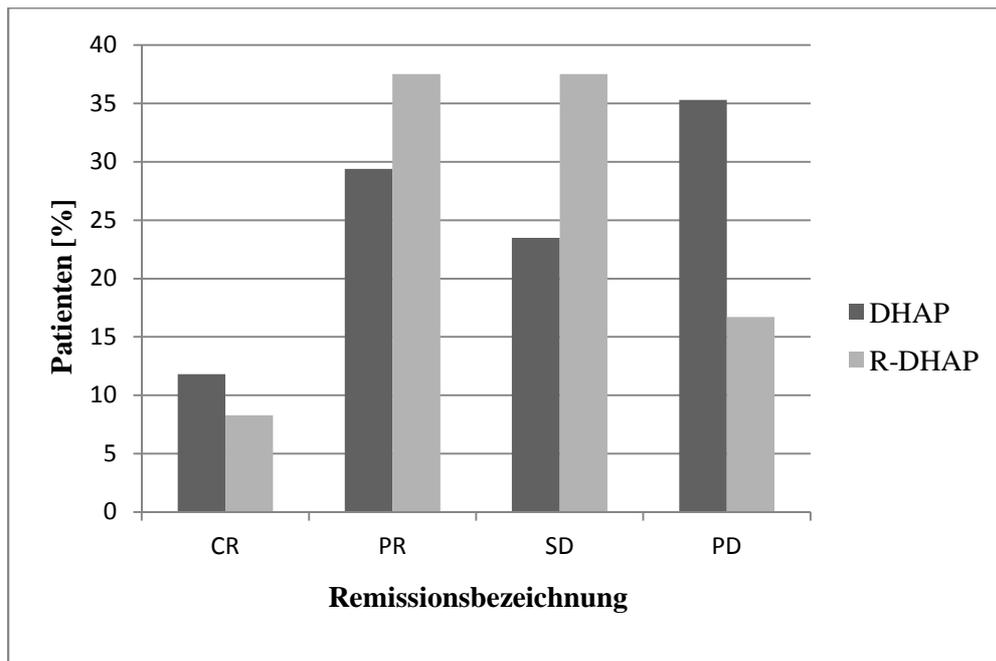
**Tabelle 13: Gegenüberstellung von Geschlechts-, Alters-, Histologie und Stadienverteilung für (R)-DHAP und (R)-IEV**

Therapie	DHAP	R-DHAP	IEV	R-IEV
Gesamtzahl der Patienten	29	32	67	18
Geschlecht				
männlich	18 (62,1%)	20 (62,5%)	35 (52,2%)	8 (44,4%)
weiblich	11 (37,9%)	12 (37,5%)	32 (47,8%)	10 (55,6%)
Alter				
20-29	1 (3,4%)	2 (6,3%)	2 (3,0%)	1 (5,6%)
30-39	4 (13,8%)	1 (3,1%)	12 (17,9%)	3 (16,7%)
40-49	5 (17,2%)	7 (21,9%)	14 (20,8%)	4 (22,2%)
50-59	11 (37,9%)	8 (25%)	26 (38,8%)	9 (50,0%)
60-69	7 (24,1%)	11 (34,4%)	13 (19,4%)	1 (5,6%)
>70	1 (3,4%)	3 (9,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Diagnose				
high-grade NHL	21 (72,4%)	15 (46,9%)	22 (32,8%)	11 (61,1%)
low-grade NHL	8 (27,6%)	17 (53,1%)	44 (65,7%)	7 (38,9%)
unbekannt	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,5%)	0 (0%)
Stadium bei Diagnosestellung				
I	2 (6,9%)	1 (3,1%)	2 (3,0%)	1 (5,6%)
II	8 (27,6%)	2 (6,3%)	4 (6,0%)	2 (11,1%)
III	3 (10,3%)	8 (25%)	15 (22,4%)	3 (16,7%)
IV	16 (55,2%)	21 (65,6%)	40 (59,7%)	12 (66,7%)
unbekannt	0 (0%)	0 (0%)	6 (9,0%)	0 (0%)

#### **4.3 Ansprechen der Patienten auf (R)-DHAP**

41 von 61 Patienten konnten hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie mit (R)-DHAP ausgewertet werden. Von diesen Therapien gingen insgesamt vier (9,8%) mit einer kompletten Remission und 14 (34,1%) mit einer partiellen Remission einher. Das Gesamtansprechen (ORR) liegt somit bei 43,9%. Bei 13 Patienten (31,7%) musste nach der

Therapie eine unveränderte Situation und bei weiteren zehn Patienten (24,4%) eine progrediente Erkrankung festgestellt werden. Zwischen den beiden Untergruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Ansprechen auf die Chemotherapie. Die zusätzliche Gabe des Antikörpers Rituximab führte zu einer etwas höheren ORR (DHAP 41,2%, R-DHAP 45,8%), zu mehr Patienten mit stabiler Erkrankung und weniger Patienten mit Erkrankungsprogress. *Abbildung 16* stellt die Ansprechraten in den beiden Untergruppen grafisch dar.



**Abbildung 16: Ansprechen auf DHAP und R-DHAP**

#### **4.3.1 Ansprechen der Patienten auf (R)-DHAP und (R)-IEV im Vergleich**

Interessant ist es, die Ergebnisse mit den Werten aus der IEV-Analyse unserer Arbeitsgruppe zu vergleichen. Unter den 60 auswertbaren Chemotherapien mit (R)-IEV hatten 17 Therapien (28,3%) eine CR, 18 (30%) eine PR, 17 (28,3%) ein NC und acht (13,3%) eine PD zur Folge. Von den Patienten, die mit IEV alleine behandelt wurden, erreichten elf Patienten (23,9%) eine CR, 13 (28,3%) eine PR, 15 (32,6%) ein NC und sieben (15,2%) eine PD. Eine Therapie mit R-IEV ging bei sechs Patienten (42,9%) mit einer CR einher, bei fünf Patienten (35,7%) mit einer PR, bei zwei Patienten (14,3%) mit einem NC und bei einem Patienten (7,1%) mit einer PD.<sup>91</sup> Die zusätzliche Gabe von Rituximab führte also zu einer deutlichen Verbesserung des Ansprechens. Dass dieser Effekt in der R-DHAP Gruppe kaum sichtbar wird, lässt sich

am ehesten durch den hohen Anteil an rituximabhaltigen Vortherapien erklären. Während 68,8% der Patienten der R-DHAP Gruppe vorher schon mit Rituximab behandelt wurden, liegt dieser Anteil in der R-IEV-Gruppe nur bei 22,2%. Rituximab verbessert in der Salvagetherapie die ORR und das PFS besonders bei Patienten, die den Antikörper noch nicht in der Erstlinientherapie erhalten hatten.<sup>40</sup> *Tabelle 14* zeigt die Ansprechraten auf die Therapie mit (R)-IEV.

**Tabelle 14: Ansprechen auf IEV vs. R-IEV**

	CR	PR	NC	PD
IEV /n=46	11 (23,9%)	13 (28,3%)	15 (32,6%)	7 (15,2%)
IEV- ORR	52,2%			
R-IEV/ n=14	6 (42,9%)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	1 (7,1%)
R-IEV- ORR	78,6%			

Mit einem Gesamtansprechen von 58,3% (vs. 43,9% bei (R)-DHAP) und deutlich höheren Raten an kompletten Remissionen scheint die Salvagetherapie mit IEV dem DHAP-Schema überlegen zu sein. Ein statistisch signifikanter Unterschied der ORR wird allerdings nicht erreicht ( $p=0,154$ ). Ferner muss eingeräumt werden, dass es sich um zwei retrospektive Analysen mit heterogenem Patientengut handelt, was die Vergleichbarkeit einschränkt. So haben beispielsweise die Patienten der R-DHAP-Gruppe bis zur untersuchten Therapie im Durchschnitt schon mehr Rezidive erlebt als die Patienten der R-IEV-Gruppe.

#### **4.3.2 Ansprechen der Patienten auf (R)-DHAP im Literaturvergleich**

Beim Vergleich des Ansprechens auf (R)-DHAP zeigen sich zwischen den verschiedenen Studien deutliche Unterschiede, die vor allem auf dem unterschiedlichen Patientengut basieren. In der erst kürzlich veröffentlichten CORAL-Studie<sup>63</sup>, einer prospektiven, randomisierten Studie, die die beiden häufig verwendeten Salvagetherapien DHAP und ICE

verglichen, führte die Behandlung mit DHAP in 62,8% der Fälle zu einer kompletten oder partiellen Remission der Erkrankung. Allerdings wurden in die Studie nur Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom aufgenommen, die im Allgemeinen ein besseres Ansprechen zeigen als Patienten mit indolentem Lymphom. Außerdem befanden sich die Patienten erst im ersten Rezidiv bzw. waren auf die Erstlinientherapie refraktär und gingen somit mit einer besseren Prognose in die Behandlung als die vielen mehrfach vorbehandelten Patienten dieser Analyse. Ein ganz wesentlicher Aspekt ist der hohe Anteil an Patienten mit primär refraktärer Erkrankung und Frührezidiven in dieser Arbeit. Während in der Coral-Studie 103 von 194 (53,1%) mit R-DHAP behandelten Patienten dieser Gruppe zugeordnet wurden, lag dieser Anteil in der vorliegenden Arbeit bei 88,8%. Gerade für diese Patientengruppe wurde in der Coral-Studie eine sehr schlechte Prognose beschrieben, insbesondere dann, wenn noch weitere Risikofaktoren, wie z.B. eine Vorbehandlung mit Rituximab, vorliegen. Darüber hinaus wurden, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, nur Patienten mit gutem Performance Status (0 oder 1), guten Organfunktionen und niedrigem LDH-Serumspiegel untersucht, nicht jedoch Patienten mit ZNS-Befall und disseminierter Erkrankung vor der Salvagetherapie. Verglichen mit einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2008, in der unter anderem 25 Patienten mit NHL auf das Ansprechen auf die DHAP Therapie untersucht wurden, zeigt sich eine deutlich geringere Diskrepanz. Die ORR liegt hier bei 50%, obwohl das Durchschnittsalter mit 42 Jahren deutlich unter dem Altersmedian dieser Analyse liegt.<sup>94</sup> Ein weiterer Grund für das insgesamt vergleichsweise niedrige Ansprechen unserer Patienten könnte auch in der manchmal durchgeführten Dosisreduktion liegen. So erhielten einige Patienten mit deutlich reduziertem AZ abweichend vom üblichen Schema nur 1000 mg/m<sup>2</sup> Cytarabin.

#### **4.4 Mobilisation von Stammzellen unter (R)-DHAP**

##### **4.4.1 Mobilisation von Stammzellen unter (R)-DHAP und (R)-IEV im Vergleich**

Von den 29 Patienten der DHAP Gruppe erhielten elf Patienten dieses Schema als Mobilisationstherapie. Bei allen elf Patienten konnten ausreichend Stammzellen mobilisiert werden. Der Mittelwert der gesammelten Stammzellen lag bei  $7,9 \times 10^6$  Zellen/kg KG (range  $4,2 \times 10^6$  Zellen/kg KG -  $17 \times 10^6$  Zellen/kg KG). Durchschnittlich wurden für die Sammlung bei diesen Patienten 1,5 Apheresen (range 1-2) benötigt.

24 Patienten wurde zusätzlich der Antikörper Rituximab verabreicht. Lediglich bei einem Patienten dieser Behandlungsgruppe konnten keine Stammzellen mobilisiert und gesammelt werden. Der Median der gesammelten Stammzellen liegt bei  $9,1 \times 10^6$  Zellen/kg KG (range  $2,8 \times 10^6$  Zellen/kg KG -  $35,8 \cdot 10^6$  Zellen/kg KG). Für die Sammlung wurden durchschnittlich 1,3 Sitzungen (range 1-3) benötigt.

Von den 85 Patienten der (R)-IEV Gruppe erhielten 75 Patienten die Therapie zur Stammzellmobilisierung. Bei den mit R-IEV mobilisierten Patienten konnten durchschnittlich  $10,8 \times 10^6$  Zellen/kg KG (range  $1,7 \times 10^6$  Zellen/kg KG -  $26,0 \times 10^6$  Zellen/kg KG) gesammelt werden. Hierfür wurden im Schnitt 1,25 Sitzungen durchgeführt.

Nach Mobilisation mit IEV konnten durchschnittlich  $8,3 \times 10^6$  Zellen/kg KG (range  $1,4 \times 10^6$  -  $33,0 \times 10^6$  Zellen/kg KG) gewonnen werden. Für die Sammlung wurden in dieser Gruppe durchschnittlich 1,43 Zyklen benötigt (range 1-3).<sup>91</sup>

Die folgenden Boxplots (Abb. 17) veranschaulichen die Ergebnisse der Stammzellmobilisierung im (R)-DHAP und (R)-IEV Patientenkollektiv:

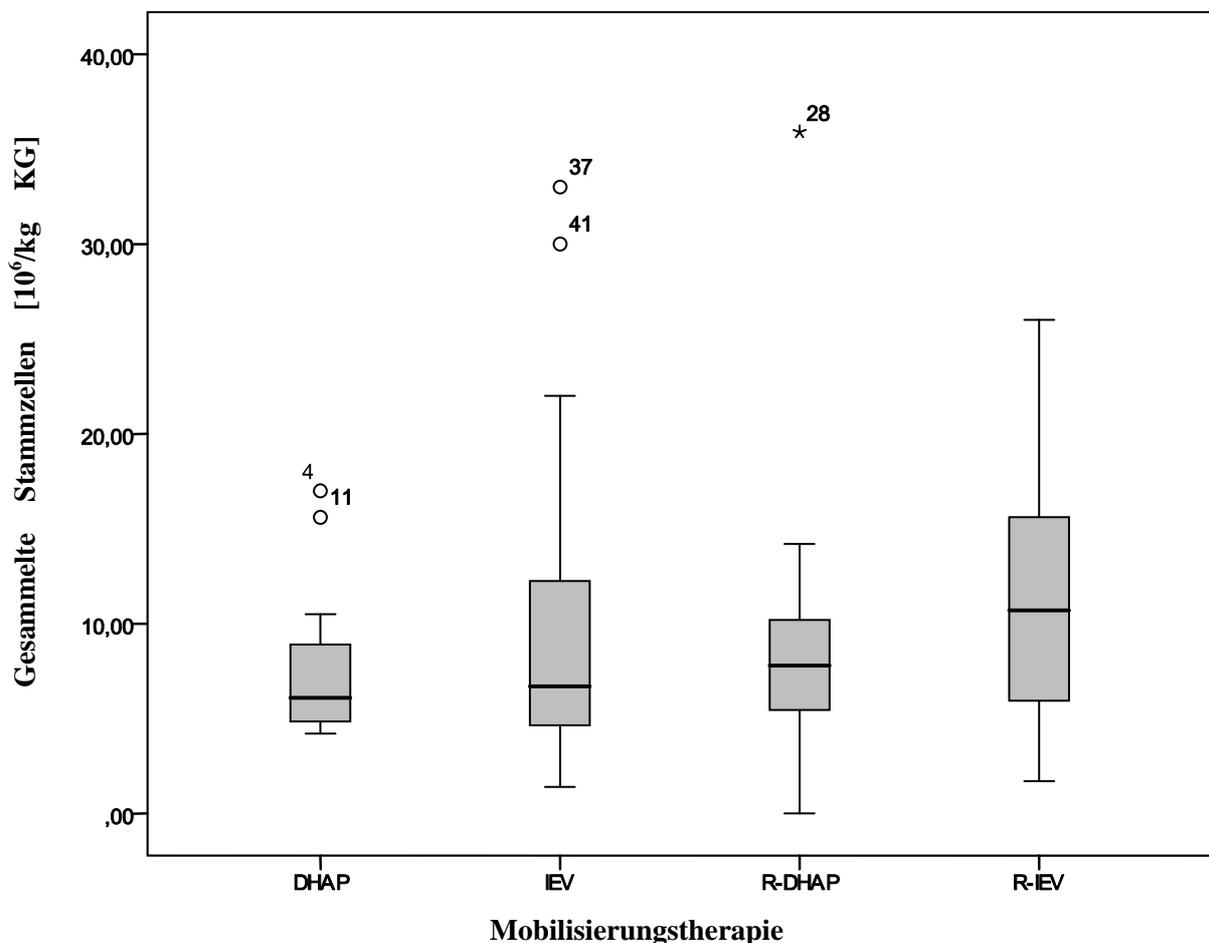
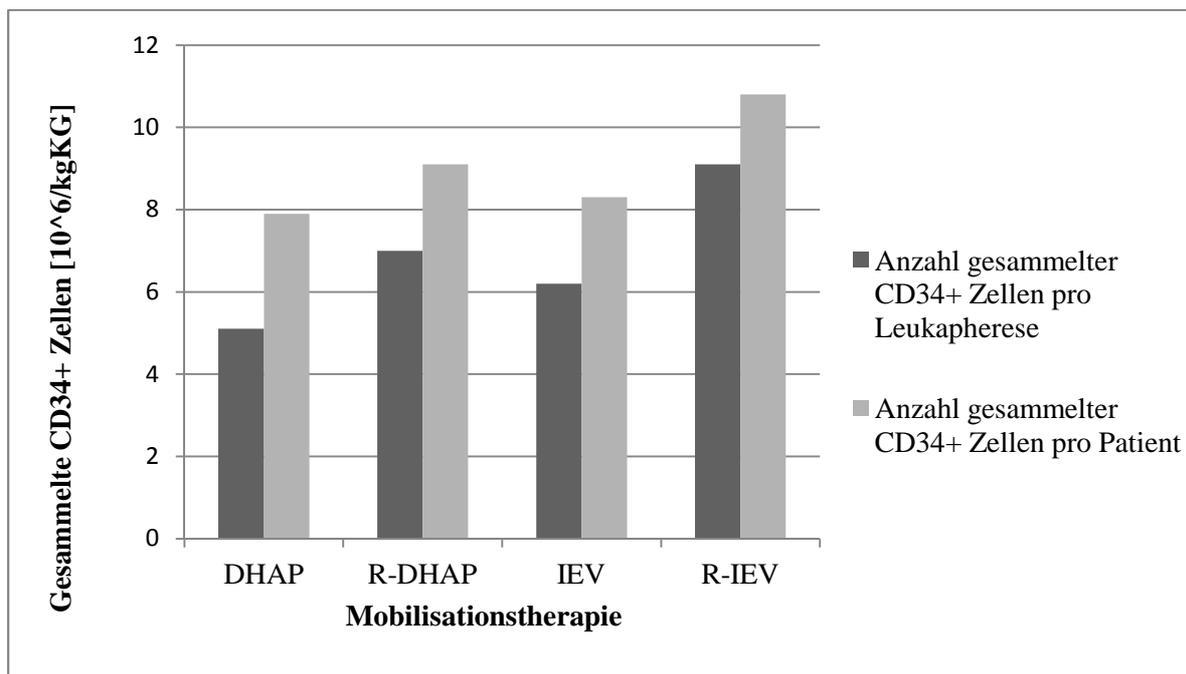


Abbildung 17: Anzahl gesammelter Stammzellen nach (R)-DHAP und (R)-IEV

Neben der absoluten Anzahl an gesammelten Stammzellen ist für die Beurteilung einer Mobilisationstherapie auch entscheidend, wie viele Stammzellen pro Leukapheresesitzung gewonnen werden konnten. So konnten nach einer Mobilisation mit DHAP durchschnittlich  $5,1 \times 10^6$  Zellen/kg KG pro Leukapheresesitzung gesammelt werden, nach Mobilisation mit R-DHAP  $7,0 \times 10^6$  Zellen/kg KG.

Im (R)-IEV Patientenkollektiv konnten nach alleiniger Chemotherapie durchschnittlich  $6,2 \times 10^6$  Zellen/kg KG pro Sitzung gesammelt werden, nach zusätzlicher Gabe des Antikörpers  $9,1 \cdot 10^6$  Zellen/kg KG. <sup>91</sup> *Abbildung 18* fasst die Ergebnisse der Stammzellmobilisierung zusammen.



**Abbildung 18: Anzahl gesammelter CD34+ Zellen pro Leukapheresezyklus pro Patient**

Beim Vergleich des Mobilisationserfolgs in den Gruppen mit und ohne Rituximab-Therapie fällt eine tendenzielle Verbesserung der Mobilisierung durch Rituximab auf. Wegen der niedrigen Fallzahl ist dieser Unterschied aber weder in der (R)-DHAP-Gruppe, noch in der (R)-IEV-Gruppe statistisch signifikant. Dennoch zeigt diese Analyse in Konkordanz mit bisher publizierten Ergebnissen<sup>95, 96</sup>, dass der Zusatz von Rituximab keinen negativen Effekt auf die Stammzellmobilisierung ausübt.

Außerdem kann gesagt werden, dass (R)-DHAP und (R)-IEV zwei sehr erfolgreiche Mobilisierungsprotokolle darstellen. Die leichte Überlegenheit des (R)-IEV-Protokolls ist statistisch nicht signifikant. Nach Verabreichung von (R)-DHAP konnten lediglich bei einem Patienten keine Stammzellen gewonnen werden, was einem Mobilisationsversagen von 2,9%

entspricht. Dieser Patient wurde bis zum Zeitpunkt der Mobilisationstherapie allerdings schon mit drei anderen Chemotherapieschemata behandelt. Im (R)-IEV-Kollektiv gelang es bei vier Patienten (5,3%) nicht, die für eine erfolgreiche Sammlung notwendige Anzahl von  $2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> Zellen/kg KG zu gewinnen. Dennoch konnten drei von diesen Patienten mit den gesammelten Stammzellen erfolgreich transplantiert werden, so dass auch hier die Sammlung nur bei einem Patienten (1,3%) nicht ausreichend war.<sup>91</sup>

#### **4.4.2 Mobilisation von Stammzellen im Literaturvergleich**

Beim Literaturvergleich fällt auf, dass bisher in keiner Studie vergleichbar gute Ergebnisse erreicht werden konnten, weder mit DHAP oder IEV, noch mit ICE. Der Anteil nicht erfolgreicher Mobilisationen unter allen Mobilisationen liegt in den bisher publizierten Studien zwischen 8%-45%. (s. Tab. 15).

**Tabelle 15: Stammzellmobilisation im Literaturvergleich**

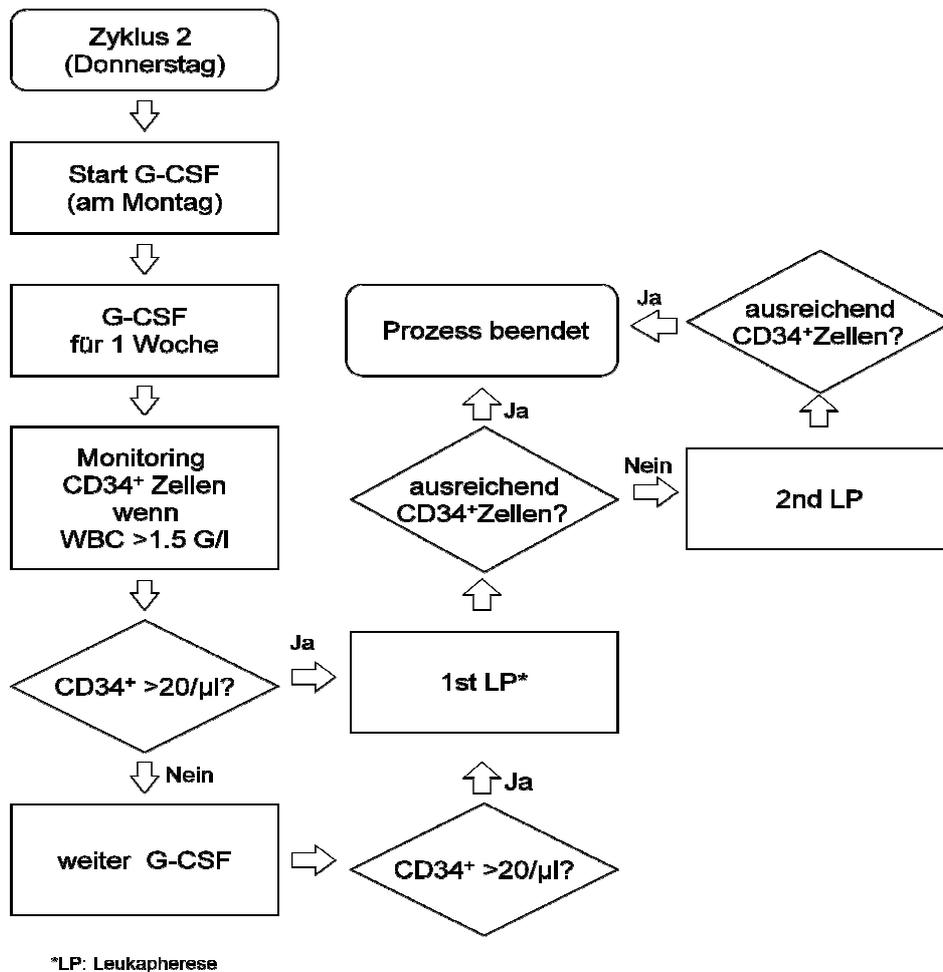
	CD34 <sup>+</sup> harvest*	Mobilization failure rate
ICE (Moskowitz et al.) <sup>97</sup>	8.4 (0.1-40)	14%
R-ICE (Kewalramani et al.) <sup>98</sup>	6.3 (0-15.6)	18%
ICE (Jerkeman et al.) <sup>99</sup>	3.6 (1.4-12.5)	45%
DHAP (Pavone et al.) <sup>100</sup>	5,9 (range not reported)	15%
DHAP (Olivieri et al.) <sup>101</sup>	Not reported	24%
R-DHAP (Coral-study) <sup>63</sup>	Not reported	8%
R-ICE (Coral-study) <sup>63</sup>	Not reported	10%

\*  $\times 10^6$  Zellen/kg KG, Median (Range)

Dies verdient umso mehr Beachtung, wenn man bedenkt, dass die Rate an Mobilisationsversagern mit der Anzahl an Vorbehandlungen steigt und gerade in den beiden Analysen unserer Gruppe viele Krankheitsverläufe mit mehreren Rezidiven vertreten sind.

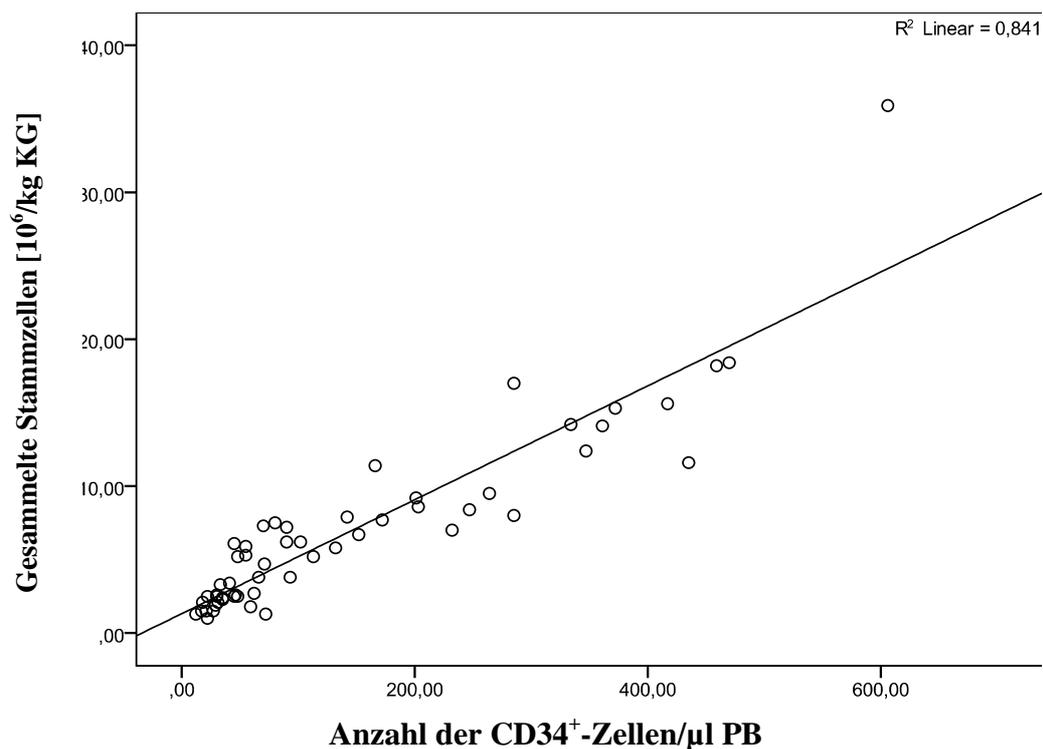
Der Grund für den überdurchschnittlich guten Mobilisationserfolg ist sicher in unserem bereits beschriebenen, standardisierten Prozess zur Stammzellmobilisierung und -sammlung zu sehen. Dieses beinhaltet die Bestimmung des idealen Chemotherapiezeitraums, den Beginn und die Dosierung von Filgrastim, den Beginn des CD34-Monitorings sowie Zeitpunkt und

Dauer der Leukapheresen Das folgende Fließdiagramm veranschaulicht den ganzen Prozess.<sup>92</sup> Ziel der Bemühungen ist nicht nur eine niedrige Rate an Mobilisationsversagern, sondern auch eine niedrige Zahl an Leukapheresen pro Transplantation und das Vermeiden von Leukapheresen am Wochenende.



**Abbildung 19: Algorithmus für die Stammzellmobilisierung und -sammlung mit Salvage-Chemotherapie und G-CSF**

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der CD34<sup>+</sup> Zellen im peripheren Blut und der gesammelten Stammzellen wurde am Beispiel aller mit (R)-DHAP mobilisierten Patienten überprüft. In der Grafik sind zusätzlich zu den in der vorliegenden Arbeit eingeschlossenen Patienten auch die Datensätze von 10 Patienten enthalten, die nach 06/08 mit (R)-DHAP mobilisiert wurden. Die Korrelation nach Pearson ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant und unterstreicht in Konkordanz mit bereits publizierten Daten<sup>79</sup> die Bedeutung des CD34<sup>+</sup> Monitorings (Abbildung 20).



**Abbildung 20: Korrelation zwischen der Anzahl an CD34<sup>+</sup>-Zellen im peripheren Blut und der Anzahl gesammelter Stammzellen nach Mobilisation mit (R)-DHAP**

#### **4.5 Anteil der tatsächlich durchgeführten Transplantationen an allen geplanten Transplantationen**

Von den 61 mit (R)-DHAP behandelten Patienten erhielten 35 Patienten diese Behandlung zur Mobilisation von Stammzellen, um diese zu einem späteren Zeitpunkt reinfundieren zu können. 23 Patienten (65,7%) wurden wie geplant autolog transplantiert.

Nach Mobilisation mit (R)-IEV konnten 73.3% der Patienten wie geplant transplantiert werden. Den Hauptgrund für das Abrücken vom ursprünglichen Plan stellt auch hier eine mangelnde Remission des Tumors dar.<sup>91</sup> Weitere Ursachen werden in *Tabelle 16* aufgezeigt.

**Tabelle 16: Ursachen für geplante, aber nicht durchgeführte autologe Stammzelltransplantationen nach Mobilisation mit (R)-DHAP und (R)-IEV**

Grund	Nicht erfolgte Transplantationen			
	DHAP (n=3)	R-DHAP (n=9)	IEV (n=17)	R-IEV (n=3)
Mangelndes Ansprechen des Tumors	3 (100%)	2 (22,2%)	9 (52,9%)	3 (100%)
Tod nach Mobilisation	0	0	3 (17,6%)	0
Tod unter Hochdosistherapie	0	1 (11,1%)	1 (5,8%)	0
Keine Mobilisation nach (R)-DHAP	0	1 (11,1%)	1 (5,8%)	0
Apheresat kontaminiert	0	0	2 (11,6%)	0
Therapieabbruch durch Patienten	0	1 (11,1%)	1 (5,8%)	0
Schlechte Verträglichkeit der Salvagetherapie	0	2 (22,2%)	0	0
Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation	0	2 (22,2%)	0	0

Verglichen mit anderen bereits publizierten Ergebnissen liegt der Anteil der tatsächlich durchgeführten Transplantationen unter allen Transplantationen in beiden Analysen unserer Arbeitsgruppe deutlich im oberen Bereich (s. *Tabelle 17*). Ein wesentlicher Grund für die hohen Raten ist sicherlich in der bereits beschriebenen erfolgreichen Stammzellmobilisation zu sehen.

**Tabelle 17: Anteil tatsächlich durchgeführter Transplantationen im Literaturvergleich**

Mobilisierungstherapie (Quelle)	Anzahl transplantiertter Patienten (%)
R-DHAP (CORAL-Studie) <sup>63</sup>	105 (55,0%)
R-ICE (CORAL-Studie) <sup>63</sup>	101 (51,3%)
R-ICE (Kewalramani et al.) <sup>98</sup>	25 (69%)
ICE (Moskowitz et al.) <sup>97</sup>	96 (59%)
R-IEV (vorherige Arbeit unserer Gruppe) <sup>90</sup>	13 (81,3%)
IEV (vorherige Arbeit unserer Gruppe) <sup>90</sup>	42 (71,2%)
R-DHAP (diese Arbeit)	15 (62,5%)
DHAP (diese Arbeit)	8 (72,7%)

#### **4.6 Analyse der Toxizität von (R)-DHAP und (R)-IEV**

Für die Bestimmung der Toxizität wurden die Häufigkeit von neutropenem Fieber und der Bedarf an Blutprodukten, zwei aussagekräftige und gut dokumentierte Parameter, verwendet.

##### **4.6.1 Infektiöse Komplikationen unter (R)-DHAP und (R)-IEV**

Zur Beurteilung der infektiösen Komplikationen wurden insgesamt 48 Zyklen DHAP und 62 Zyklen R-DHAP ausgewertet. In sieben Fällen (14,6%) führte eine Therapie mit DHAP zu neutropenem Fieber. Die Verabreichung von R-DHAP hatte bei acht von 62 Zyklen (12,9%) neutropenes Fieber zur Folge. Im (R)-DHAP Patientenkollektiv verstarb kein Patient an infektiösen Komplikationen.

Im (R)-IEV Patientenkollektiv lag der Anteil an Zyklen mit Fieber bei 22,5% (39 von 173 Zyklen). IEV führte bei 32 von 137 (23,2%) Zyklen zu Fieber, R-IEV bei sieben von 36 Zyklen (19,4%). Von den mit IEV behandelten Patienten starben drei Patienten (4,5%) an infektiösen Komplikationen in Neutropenie.<sup>91</sup> Dieses Protokoll weist demnach ein höheres Risiko für infektiöse Komplikationen auf. Statistisch ist der Unterschied jedoch nicht signifikant ( $p=0,063$ ).

Die zusätzliche Gabe von Rituximab führt zu keiner signifikanten Änderung des Anteils an Zyklen mit Fieber (*Tabelle 18*).

**Tabelle 18: Anzahl von Zyklen mit und ohne neutropenem Fieber bei (R)-DHAP und (R)-IEV**

Therapie	Zyklen ohne Fieber	Zyklen mit Fieber	$\chi^2$ -Wert	p-Wert	Signifikanz
DHAP n=48	41 (85,4%)	7 (14,6%)	0,065	0,799	nein
R-DHAP n=62	54 (87,1%)	8 (12,9%)			
IEV n=137	105 (76,6%)	32 (23,2%)	0,250	0,617	nein
R-IEV n=36	29 (80,6%)	7 (19,4%)			

#### **4.6.2 Hämatotoxizität von (R)-DHAP und (R)-IEV**

Die Hämatotoxizität wurde mittels der Transfusionshäufigkeit nach Gabe der jeweiligen Chemotherapie abgeschätzt. Insgesamt wurden 110 Zyklen (R)-DHAP analysiert. Nach 32 Zyklen (29,1% der Zyklen) waren Erythrozyten- und/oder Thrombozytentransfusionen notwendig. Bei 15 Zyklen wurden Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate (EKs und TKs) gegeben, bei 12 Zyklen nur EKs, bei 5 Zyklen nur TKs. In der DHAP-Gruppe lag der Anteil transfusionspflichtiger Zyklen bei 27,1%, in der R-DHAP Gruppe bei 30,6%. Rituximab führte zu keiner signifikanten Steigerung des Transfusionsbedarfs (siehe *Tabelle 19*).

Bei der Therapie mit (R)-IEV wurden bei 58 von insgesamt 174 Zyklen (33,3%) EKs und/oder TKs benötigt. Bei 18 Zyklen wurden sowohl EKs als auch TKs transfundiert, bei 33 Zyklen nur EKs und bei sieben Zyklen nur TKs. In der IEV-Gruppe gingen 29,9% der Zyklen mit einer Bluttransfusion einher, während in der R-IEV-Gruppe dieser Anteil bei 44,4% lag. Die zusätzliche Gabe von Rituximab führte auch hier zu einer tendenziellen, statistisch jedoch nicht signifikanten Steigerung des Transfusionsbedarfs.<sup>91</sup>

Beim Vergleich der Hämatotoxizität von (R)-DHAP und (R)-IEV ergibt sich ein ähnlicher Transfusionsbedarf ohne statistisch signifikantem Unterschied ( $p=0,454$ ).

**Tabelle 19: Signifikanzanalyse der Anteile transfusionspflichtiger Zyklen bei (R)-DHAP und (R)-IEV**

Therapie	Transfusionspflichtige Zyklen	Nicht transfusionspflichtige Zyklen	$\chi^2$ -Wert	p-Wert	Signifikant?
DHAP (n=48)	13 (27,1%)	35 (72,9%)	0,166	0,683	nein
R-DHAP (n=62)	19 (30,6%)	43 (69,4%)			
IEV (n=138)	42 (28,9%)	96 (69,6%)	2,522	0,112	nein
R-IEV (n=36)	16 (44,4%)	20 (55,6%)			

Ein Literaturvergleich der Toxizität ist besonders schwierig, da die Toxizität unter anderem stark von der Vortherapie, dem Allgemeinzustand und dem Alter der Patienten abhängt. Da diese Parameter zwischen den einzelnen Arbeiten sehr stark variieren, soll hier ein Vergleich unserer beiden Analysen ausreichen: Obwohl der Bedarf an Blutkonserven sehr nah beieinander liegt, sind dennoch Unterschiede im Nebenwirkungsprofil der beiden Therapieregime erkennbar. Nach der Behandlung mit (R)-IEV verstarben drei Patienten an infektiösen Komplikationen in Neutropenie, während nach einer Therapie mit DHAP keine lebensbedrohlichen Infektionen beobachtet wurden. Ebenso war die Häufigkeit von Fieber in Neutropenie in der (R)-IEV-Gruppe höher als in der (R)-DHAP-Gruppe. In letzterer Gruppe hingegen erkrankten nach der Salvagetherapie drei Patienten an akutem Nierenversagen. Zwei Patienten verstarben daran, ein Patient wurde dialysepflichtig.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass (R)-IEV im Vergleich zu (R)-DHAP mehr infektiöse Komplikationen nach sich zieht, während (R)-DHAP ein höheres Risiko für renale Komplikationen aufweist. Die zusätzliche Gabe von Rituximab führte in beiden Gruppen zu einer leicht erhöhten Rate an infektiösen Komplikationen, ein statistisch signifikanter Unterschied wurde jedoch nicht festgestellt.

## **4.7 Ergebnisse nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation**

In verschiedenen Studien<sup>102</sup> konnte gezeigt werden, dass der Erfolg einer autologen Stammzelltransplantation deutlich von der vorher erreichten Remission abhängt. Dieser Zusammenhang konnte auch in dieser Arbeit festgestellt werden. Von den fünf Patienten, die mit kompletter Remission in die Hochdosistherapie und SZT gingen, blieben vier Patienten (80%) in dauerhafter kompletter Remission. Ein Patient verstarb an therapieassoziierten Komplikationen unmittelbar nach der Transplantation. Von 13 Patienten mit partieller Remission vor der Transplantation erreichten immerhin neun Patienten (69,2%) anschließend eine komplette Remission. Patienten, die sich jedoch nach Salvagetherapie in einer No-Change-Situation befanden, erreichten maximal eine partielle Remission nach der Transplantation. Ähnlich verhielt es sich im (R)-IEV-Kollektiv: 48,1% aller Patienten mit kompletter Remission nach der Transplantation hatten diese bereits nach der Salvagetherapie.<sup>91</sup> *Tabelle 20* listet alle Patienten mit kompletter Remission nach der Transplantation im (R)-DHAP- und (R)-IEV-Kollektiv auf.

**Tabelle 20: Zusammenstellung aller Patienten mit kompletter Remission nach Transplantation**

Therapie	Remission vor Transplantation	Remission nach Transplantation	Anzahl der Patienten
(R)-DHAP	CR	CR	4 (30,8%)
	PR	CR	9 (69,2%)
(R)-IEV	CR	CR	13 (48,1%)
	PR	CR	7 (25,9%)
	NC	CR	7 (25,9%)

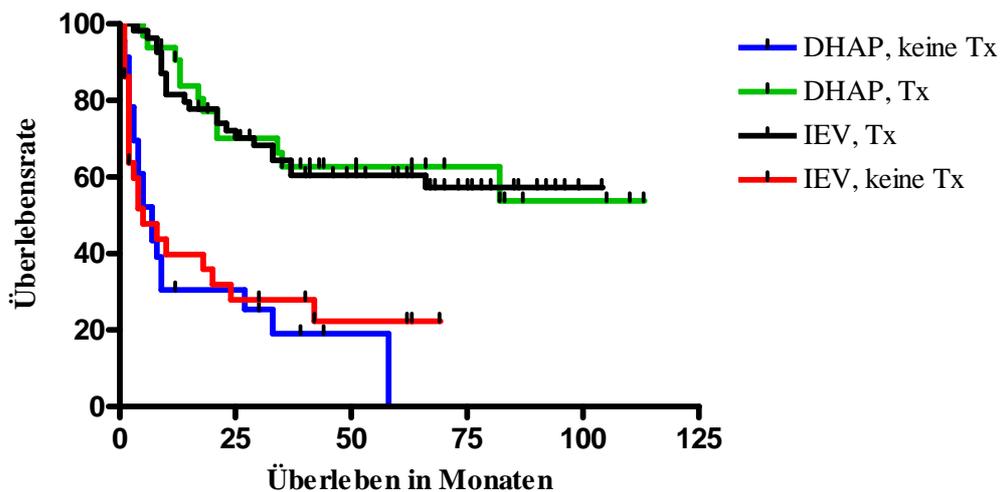
## **4.8 Überlebensdaten im Vergleich**

### **4.8.1 Langzeitüberleben nach (R)-DHAP und (R)-IEV im Vergleich**

Beim Vergleich der Überlebensdaten von transplantierten und nicht transplantierten Patienten fällt ein deutlicher Überlebensvorteil der Patienten mit Stammzelltransplantation auf. Während 62,7% der transplantierten Patienten die ersten fünf Jahre nach Beginn der Therapie

mit (R)-DHAP überlebten, liegt dieser Anteil bei den nicht transplantierten Patienten nur bei 19,0 %. Statistisch ist dieser Unterschied als hoch signifikant zu werten. ( $p < 0,0001$ ).

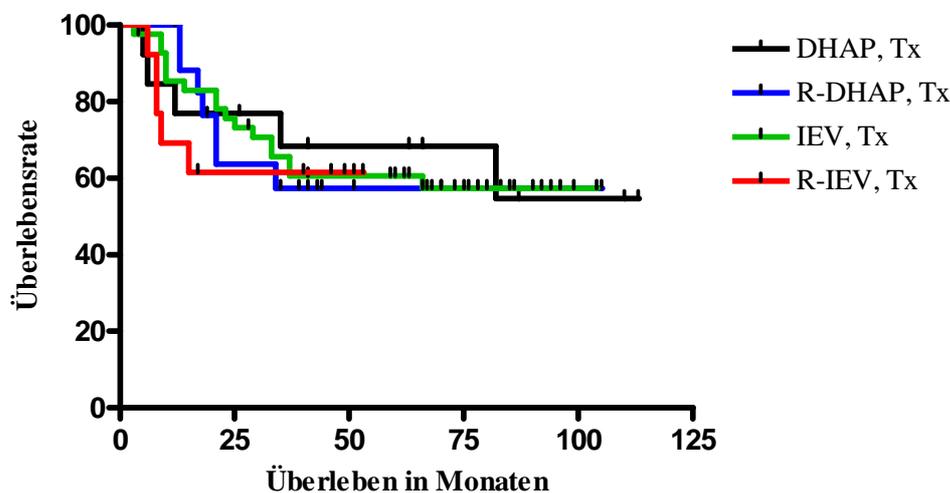
Ähnliche Werte wurden auch in der (R)-IEV-Analyse erhoben. Hier beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei den transplantierten Patienten 59,8% und bei den nicht transplantierten Patienten 19,9%. Auch hier ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied.<sup>91</sup> Das schlechte Abschneiden der nicht transplantierten Patienten ist vor allem auf eine besonders ungünstige Selektion dieser Kohorte zurückzuführen. So finden sich in dieser Gruppe zum einen die Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie mit folgender SZT wegen eines schlechten Allgemeinzustandes erst gar nicht erwogen wurde, zum anderen aber auch diejenigen, bei denen die geplante Transplantation wegen mangelnden Ansprechens, fehlender Mobilisation oder therapiebedingter Komplikationen wie etwa einem Nierenversagen nach DHAP nicht durchgeführt werden konnte. *Abbildung 21* stellt diese Überlebensdaten graphisch dar.



**Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven: Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit und ohne Transplantation im DHAP- und IEV-Patientenkollektiv**

Außerdem wurde bei den transplantierten Patienten der Einfluss des Antikörpers Rituximab auf die Überlebensdaten untersucht. Dabei konnte weder im (R)-DHAP noch im (R)-IEV-Kollektiv ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen für DHAP, R-DHAP und IEV 68,4%, 57,4% und 60,4%. Für R-IEV kann die 5-Jahresüberlebensrate noch nicht angegeben werden.<sup>91</sup> Die Überlebensrate nach 24 Monaten liegt bei 61,5%. *Abbildung 22* veranschaulicht die Überlebensdaten der genannten Untergruppen. Die großen Sprünge in den Kurven für DHAP, R-DHAP und R-IEV lassen

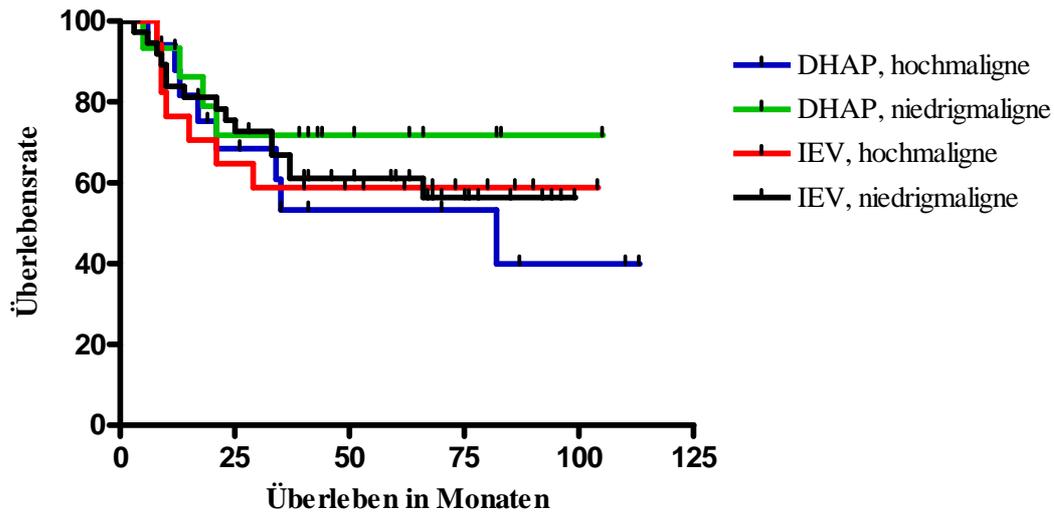
erkennen, dass die Patientenzahl dieser Untergruppen sehr gering ist. Dies führt dazu, dass bereits der Tod einzelner Patienten zu einem deutlichen Abfall der Überlebensrate führt. Dadurch wird aber auch die Aussagekraft einer Kurve reduziert und die Diskussion erschwert. Trotz dieser Einschränkungen erkennt man, dass die DHAP-Kurve früh steil abfällt und dann für längere Zeit auf einem höheren Niveau bleibt als die R-DHAP-Kurve. Dieser Kurvenverlauf ist typisch für transplantierte Patienten mit aggressivem Lymphom und spiegelt den hohen Anteil aggressiver Lymphome in dieser Gruppe wieder. Umgekehrt verhält es sich bei den Kurven der Vergleichsstudie. Hier fällt die R-IEV Kurve früher ab und pendelt sich dann auf höherem Niveau ein. Auch dies ist Zeichen für den relativ höheren Anteil an aggressiven Lymphomen in dieser Untergruppe.



**Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach der verwendeten Salvagetherapie**

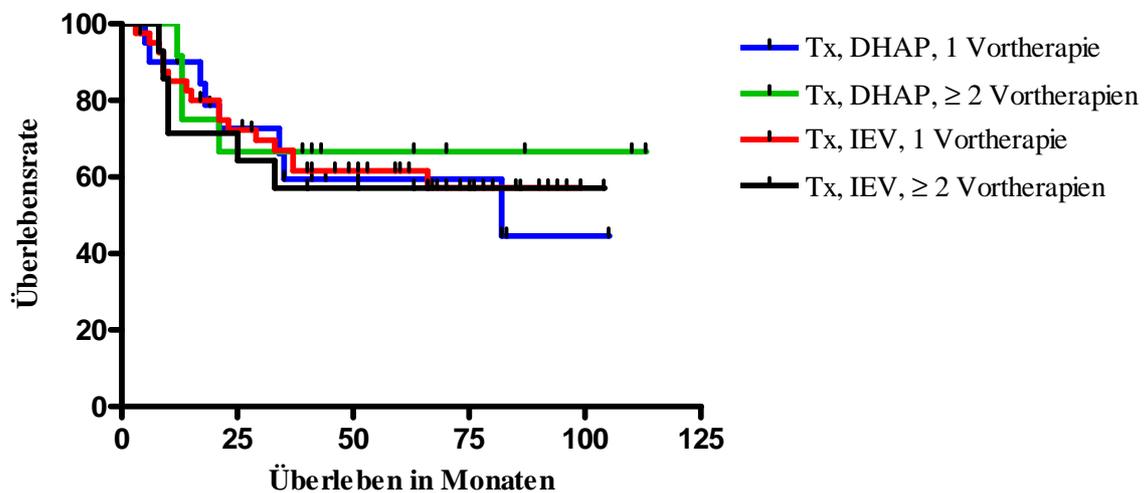
Bei der Auswertung des Überlebens der transplantierten Patienten wurde auch differenziert, ob bei den einzelnen Patienten ein indolentes oder aggressives Lymphom vorliegt. Graphisch (*Abbildung 23*) wird in der (R)-DHAP Gruppe ein Unterschied der Überlebenskurven sichtbar, der für einen Überlebensvorteil für Patienten mit indolentem Lymphom sprechen würde. Statistisch erreicht dieser Unterschied jedoch keine Signifikanz ( $p=0,28$ ).

Im (R)-IEV Kollektiv kann ebenso kein signifikanter Unterschied der Überlebensraten von Patienten mit hoch- bzw. niedrigmalignem Lymphom nachgewiesen werden.



**Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach dem Grading des Lymphoms**

Abbildung 24 zeigt die Überlebenskurven der transplantierten Patienten, die anhand der Anzahl der Vortherapien vor (R)-DHAP oder (R)-IEV in jeweils zwei Untergruppen unterteilt wurden. Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.

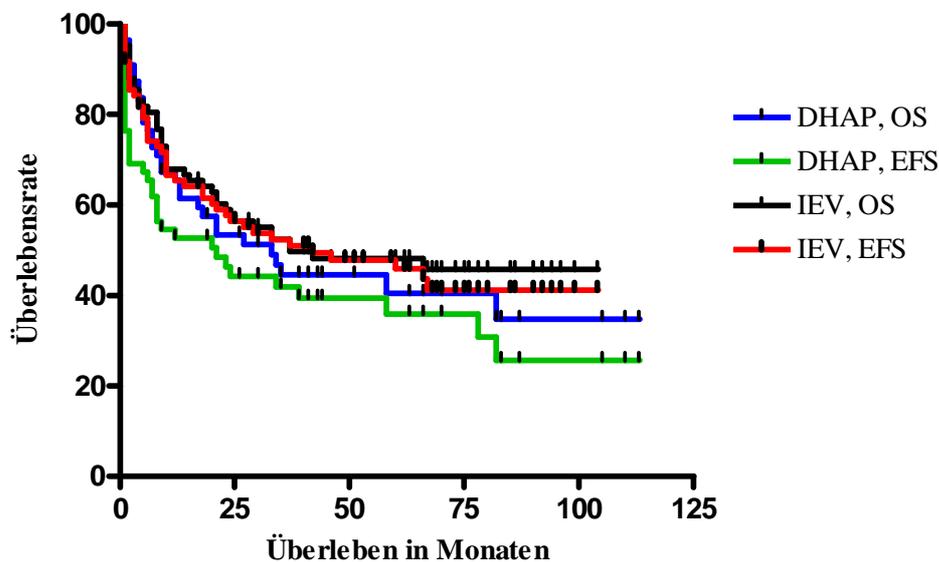


**Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach der Anzahl an Vortherapien vor DHAP bzw. IEV**

In der folgenden Abbildung (Abbildung 25) werden nun das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben aller Patienten der beiden Analysen verglichen. In der (R)-DHAP Gruppe liegen das mittlere Überleben und das mittlere ereignisfreie Überleben bei 33 und 21

Monaten. Das 5-Jahres-Überleben beträgt 40,5% und das ereignisfreie 5-Jahresüberleben 35,9%.

In der R-IEV Gruppe liegen sowohl das mittlere Gesamtüberleben als auch das mittlere ereignisfreie Überleben bei 37 Monaten. Die 5-Jahresüberlebensraten liegen bei 48,2% und 45,9%.<sup>91</sup> Insgesamt zeigt sich bei beiden Vergleichsgrößen eine Überlegenheit des IEV-Protokolls, die jedoch statistisch nicht signifikant ist. Der Unterschied ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass im IEV-Kollektiv ein größerer Anteil aller Patienten transplantiert wurde und verschwindet daher bei den Kurven, die nur transplantierte Patienten berücksichtigen. Die Kurven fallen in beiden Behandlungsgruppen zu Beginn steil ab und gehen schließlich in ein Plateau über. Dieses liegt wie erwartet für das Gesamtüberleben höher als für das ereignisfreie Überleben.



**Abbildung 25: Vergleich von Gesamtüberleben und ereignisfreiem Überleben nach Gabe von DHAP bzw. IEV**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die Überlebensraten nach Gabe von DHAP oder IEV nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Die zusätzliche Gabe von Rituximab zeigt in beiden Studien keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben. Transplantierte Patienten haben in beiden Analysen einen hoch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber nicht transplantierten Patienten.

#### 4.8.2 Überlebensdaten im Literaturvergleich

In der vor kurzem veröffentlichten CORAL-Studie<sup>63</sup> wurde bei 197 mit R-DHAP behandelten Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten das Überleben ermittelt. OS und EFS nach 3 Jahren lagen bei 51% und 35%. Ähnliche Werte wurden auch in dieser Arbeit erreicht (44,5% und 41,9%).

Da die Überlebensraten transplantiertes und nicht transplantiertes Patienten deutlich voneinander abweichen<sup>86</sup> und der Anteil transplantiertes Patienten am gesamten Patientengut zwischen den einzelnen Studien oft stark differiert, werden im folgenden nur die Überlebensdaten transplantiertes Patienten miteinander verglichen. *Tabelle 21* gibt einen Überblick über verschiedene Studien, in denen platinhaltige Chemotherapien in Kombination mit Rituximab in der Behandlung rezidivierendes oder refraktäres aggressives NHL eingesetzt wurden und listet die jeweiligen Überlebensraten der transplantiertes Patienten auf. Die Überlebensraten nach 2 Jahren liegen mit 67% und 69% in der Größenordnung unserer Ergebnisse (70,1%). Die mittlere Überlebenszeit wurde bei den transplantiertes Patienten der vorliegenden Analyse noch nicht erreicht.

**Tabelle 21: Überlebensdaten transplantiertter Patienten im Literaturvergleich**

Regime	Histologie	Patientenzahl	ASZT durchgeführt	Überleben der transplantierten Patienten	Referenzen
R-ICE	DLBCL	36	70%	67% OS nach 2 Jahren	<i>Kewalramani et al., 2004</i>
R-DHAP	Aggressive NHL	53	38%	Mittleres Überleben 20,4 Monate	<i>Mey et al., 2006a</i> <sup>103</sup>
R-ESHAP	DLBCL/MCL/HD	24 (15=DLBCL)	79%	Bei mittlerer Nachbeobachtung von 48 Monaten DFS=53%	<i>Shrestha et al., 2004</i> <sup>104</sup>
R-ICE oder R-DHAP gefolgt von HDT und ASCT	Rezidierte DLBCL	194	55% (n=107)	69% OS nach 2 Jahren	<i>Gisselbrecht et al., 2007a</i> <sup>105</sup>
R-ICE oder R-DHAP gefolgt von HDT und ASCT	Rezidierte DLBCL	398	51,7% (n=206)	53% PFS nach 3 Jahren	<i>Gisselbrecht et al., 2010</i> <sup>63</sup>

#### **4.9 Stand der Therapie und Rolle von (R)-DHAP und (R)-IEV**

In der Behandlung von refraktären oder rezidierten Non-Hodgkin-Lymphomen wird derzeit meist (R)-DHAP verwendet. In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Protokoll mit dem (R)-IEV-Schema bezüglich Mobilisationserfolg, Ansprechen und Toxizität und Gesamtüberleben verglichen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl DHAP als auch IEV ein hervorragendes Potential zur Mobilisierung von Blutstammzellen bei rezidierten oder refraktären aggressiven *und* indolenten B-NHL besitzen. Das Hinzufügen des Antikörpers Rituximab führte zu einer Verbesserung des Ansprechens auf die Rezidivtherapie ohne die Toxizität signifikant zu erhöhen oder den Mobilisationserfolg zu schmälern.<sup>91</sup> Bei ähnlich gutem Mobilisationserfolg und ähnlicher Toxizität zeigt IEV jedoch ein besseres Ansprechen und scheint dem DHAP-Regime in der Effektivität überlegen zu sein. Es bleibt jedoch zu

berücksichtigen, dass es sich um zwei retrospektive Analysen mit unterschiedlichem Patientengut handelt, was die Vergleichbarkeit einschränkt. So haben die Patienten bis zum Beginn der untersuchten Therapie in der DHAP-Gruppe im Durchschnitt schon mehr Behandlungen hinter sich als diejenigen aus der IEV-Gruppe. Die Chemosensibilität nimmt jedoch mit der Anzahl an Therapien ab.<sup>106</sup>

Ein Vergleich mit anderen Studien ist schwierig, da sich die Einschlusskriterien zwischen den Analysen stark unterscheiden und oft nur Teilaspekte des Gesamtkonzeptes, welches die Analyse der Remissionsinduktion, des Mobilisationserfolges, der Toxizität und des Erfolges der autologen SZT mit Bestimmung des Gesamtüberlebens beinhaltet, beschrieben werden. Die größte Studie zum Vergleich zweier Salvagetherapien, die "CORAL"-Studie<sup>63</sup> wurde vor kurzem abgeschlossen. In dieser multizentrischen Phase III-Studie wurde R-DHAP mit R-ICE in der Behandlung von rezidierten oder refraktären hochmalignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen verglichen. Dabei wurde in beiden Armen eine ähnliche ORR (63%), eine ähnliche Rate an Mobilisationsversagen (8-10%) und eine vergleichbare Toxizität mit kleinen Vorteilen zugunsten von R-ICE beschrieben. Sowohl nach der Behandlung mit R-DHAP als auch nach der Therapie mit R-ICE konnten etwa 50% der Patienten wie geplant transplantiert werden. Das 3-Jahres-PFS von allen Patienten der Studie betrug 37%, während das 3-Jahres-PPS der transplantierten Patienten bei 53% lag.<sup>63</sup> Dies unterstreicht einmal mehr die Bedeutung einer autologen Stammzelltransplantation bei rezidiertem/refraktärem B-NHL.

Die beiden häufigsten Gründe, warum autologe Stammzelltransplantationen nicht wie geplant durchgeführt werden können stellen mangelndes Ansprechen auf die Salvagetherapie und Mobilisationsversagen dar. Dies bedeutet, dass neue Medikamente für ein besseres Ansprechen auf die Salvagetherapie benötigt werden. Außerdem könnte durch eine Verbesserung der Stammzellmobilisation- und -sammlung ein deutlich größerer Anteil der Patienten, die auf die Chemotherapie angesprochen hatten, auch tatsächlich die notwendige Transplantation erhalten.

## 5. Zusammenfassung

Eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation ist wesentlicher Bestandteil der Behandlung eines rezidivierten oder refraktären B-NHL. Zur Remissionsinduktion und Stammzellmobilisierung werden verschiedene Salvagetherapien verwendet. In diese retrospektive Analyse wurden 61 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-NHL eingeschlossen, die an einem Zentrum mit (R)-DHAP behandelt wurden. Es wurden Ansprechraten, behandlungsbedingte Toxizität, Stammzellmobilisation und Gesamtüberleben betrachtet. Zum Vergleich wurde eine Studie mit 85 Patienten herangezogen, die am selben Zentrum mit (R)-IEV behandelt wurden.<sup>90, 91</sup>

Von den insgesamt 61 Patienten wurden 31 Patienten zusätzlich mit Rituximab behandelt (R-DHAP). Das Gesamtansprechen (ORR) lag bei 41,2% (11,8% CR, 29,4% PR) nach alleiniger Behandlung mit DHAP und bei 45,8% (8,3% CR, 37,5% PR) nach Immunochemotherapie mit R-DHAP. Neutropenes Fieber wurde bei 14,6% der DHAP-Zyklen und 12,9% der R-DHAP-Zyklen beobachtet. Bei 100% der Patienten, die DHAP als Mobilisierungstherapie erhalten hatten, konnten  $>2,0 \times 10^6$ /kg KG Stammzellen gesammelt werden, während dies bei 95,8% der mit R-DHAP mobilisierten Patienten der Fall war. Das mittlere Überleben betrug 12 Monate (DHAP) und 34 Monate (R-DHAP) für alle Patienten und wurde für die Patienten, die eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation erhalten hatten, im Beobachtungszeitraum noch nicht erreicht. Das Überleben der transplantierten Patienten ist statistisch signifikant höher als das Überleben der Patienten ohne Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation (5-Jahresüberleben 62,7% gegenüber 19,0%;  $p < 0,0001$ ).

Die zusätzliche Gabe des Antikörpers Rituximab führte in beiden Patientenkollektiven zu einer Verbesserung des Ansprechens (DHAP 41,2%, R-DHAP 45,8%, IEV 52,2%, R-IEV 87,6%). Das insgesamt schlechtere Ansprechen im (R)-DHAP-Kollektiv lässt sich am ehesten durch den hohen Anteil an Patienten mit refraktärer Erkrankung, einem Frührezidiv oder Vorbehandlung mit Rituximab erklären. Insbesondere das gemeinsame Auftreten der Risikofaktoren Frührezidiv und Vorbehandlung mit Rituximab wird als prognostisch sehr ungünstig angesehen.<sup>63</sup>

Für die Bestimmung der Toxizität wurden die Rate an febrilen Neutropenien, der Bedarf an Blutprodukten und das Auftreten letaler Komplikationen ermittelt. Die zusätzliche Gabe von Rituximab übte weder im (R)-DHAP- noch im (R)-IEV-Kollektiv einen negativen Einfluss auf die Fieberhäufigkeit oder den Transfusionsbedarf aus. Der Toxizitätsvergleich der beiden

Chemotherapieprotokolle ergab einerseits eine niedrigere Rate an infektiösen Komplikationen nach DHAP, andererseits aber eine erhöhte Nephrotoxizität.

Die Rate an Patienten, die nach DHAP (100%) und R-DHAP (95,8%), sowie IEV (94,9%) und R-IEV (93,8%) erfolgreich stammzellmobilisiert werden konnten, übertrifft bisher publizierte Studien deutlich in Bezug auf diesen Parameter. Dies ist beachtlich, da in beiden Studien auch Patienten mit mehreren Linien Vortherapie und multiplen Rezidiven eingeschlossen wurden. Um die Rate an Mobilisationsversagern zu minimieren, entwickelten wir ein standardisiertes Vorgehen für den ganzen Prozess der Stammzellsammlung. Dieses beinhaltet die Bestimmung des idealen Chemotherapiezeitraums, den Beginn und die Dosierung von Filgrastim, den Beginn des CD34-Monitorings sowie Zeitpunkt und Dauer der Leukapheresen. Ziel der Bemühungen ist nicht nur eine niedrige Rate an Mobilisationsversagern, sondern auch eine niedrige Zahl an Leukapheresen pro Transplantation und das Vermeiden von Leukapheresen am Wochenende.<sup>92</sup>

In der vor kurzem veröffentlichten CORAL-Studie<sup>63</sup> lag die ORR nach Zweitlinienchemotherapie mit R-ICE oder R-DHAP bei 63,5%. Das 3-Jahres-PFS von allen Patienten der Studie betrug 37%, während das 3-Jahres-PPS der transplantierten Patienten bei 53% lag. Dies unterstreicht die Bedeutung einer autologen Stammzelltransplantation bei Chemotherapie-sensitivem rezidiviertem oder refraktärem B-NHL in der Rituximab-Ära. Bei 10% der mit R-ICE und 8% der mit R-DHAP behandelten Patienten konnten keine Stammzellen mobilisiert werden, was zu einem beträchtlichen Anteil an Patienten führt, die zwar auf die Chemotherapie ansprechen, wegen fehlenden Stammzellen aber nicht transplantiert werden konnten.<sup>63</sup> Den Hauptgrund, warum Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-NHL die erforderliche Hochdosistherapie nicht bekommen können, stellt ein mangelndes Ansprechen auf die Salvagetherapie dar. Der zweithäufigste Grund ist Mobilisationsversagen. Dies bedeutet, dass deutlich mehr chemotherapiesensitive Patienten durch eine Verbesserung der Stammzellmobilisierung und -sammlung die notwendige Hochdosistherapie erhalten könnten.

## 5. Summary

High dose chemotherapy (HD-CTX) followed by autologous stem cell transplantation (autoSCT) is part of the standard treatment for relapsed or refractory B-cell lymphomas. Various salvage regimens have been used to achieve remission as well as stem cell mobilization.

In this retrospective analysis 61 patients with relapsed or refractory B-NHL who received (R)-DHAP as salvage therapy, were included. We analyzed the overall response rate (ORR), the stem cell mobilization, the toxicity and the overall survival (OS). The results were compared with data from 85 patients treated with (R)-IEV in the same centre.<sup>90,91</sup>

Among the 61 patients a subgroup of 32 patients was given Rituximab prior to chemotherapy (R-DHAP). The ORR was 41,2% (11,8% CR, 29,4% PR) after treatment with DHAP and 45,8% (8,3% CR, 37,5% PR) after treatment with R-DHAP. Neutropenic fever occurred in 14,6% of DHAP cycles and 12,9% of R-DHAP cycles. Stem cell mobilization was successful with 100% of patients treated with DHAP and 95,8% of patients treated with R-DHAP. The median survival was 12 months (DHAP) and 34 months for all patients respectively. For patients with HD-CTX and autoSCT median survival is not reached yet. However, survival was significantly higher after treatment with HD-CTX and autoSCT (5-year OS 62,7% vs. 19,0%;  $p < 0,0001$ ).

The addition of Rituximab increased effectiveness with regard to ORR in both groups (DHAP 41,2%, R-DHAP 45,8%, IEV 52,2%, R-IEV 87,6%). The higher ORR achieved with (R)-IEV compared to (R)-DHAP might be caused by the high percentage of patients with refractory illness, early relapse or pre-treatment with rituximab in our (R)-DHAP group. In particular, patients with early relapse and pre-treatment with Rituximab have got a poor prognosis.<sup>63</sup>

To determine toxicity, the frequency of neutropenic fever, transfusion dependency and the appearance of other lethal complications was analyzed. The addition of Rituximab neither influenced the frequency of neutropenic fever nor transfusion dependency in (R)-DHAP as well as (R)-IEV. Comparison in toxicity resulted in a lower rate of infective complications of DHAP but a higher nephrotoxicity.

The percentage of patients with a successful stem cell mobilization exceeded in all cases (DHAP 100%, R-DHAP 95,8%, IEV 94,9%, R-IEV 93,8%) all other studies published up to

now. This is remarkable, because also patients with several pre-treatments and relapses were included in these studies. This usually complicates stem cell mobilization.<sup>64</sup>

To minimize the mobilization failure rate in the “collection during salvage” approach we developed Standard Operation Procedures (SOP) for the entire process of stem cell mobilization starting with the timing of chemotherapy, the start point and dosage of filgrastim, the beginning of monitoring CD34+ blood counts, and the timing and duration of the leukapheresis procedures. We not only aimed at a low mobilization failure rate but also at a low number of leukapheresis procedures per transplant and the avoidance of leukapheresis on weekends.<sup>92</sup>

In the recently published CORAL-Study<sup>63</sup> the overall response rate was 63.5% to second line chemotherapy (R-ICE or R-DHAP) including the use of rituximab. The three year PFS of all patients was 37% in the whole study population, but the 3-year PFS of the patients who underwent autoSCT was 53%. This emphasizes the role of autoSCT in relapsed/refractory high-grade B-NHL in the rituximab era. However, mobilization failure occurred in 10% of the patients treated with R-ICE and in 8% of patients treated with R-DHAP resulting in a proportion of patients who responded to chemotherapy and did not receive an autoSCT.<sup>63</sup> The most frequent reason for a patient with relapsed or refractory disease not to receive the desired HD-CTX and autoSCT is chemorefractory disease. The second most frequent reason is mobilization failure. Therefore, substantially more patients responding to the salvage treatment can receive the desired HD-CTX and autoSCT by optimizing stem cell mobilization and collection.

## 6. *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Modell für die Induktion einer erworbenen Immunantwort durch die ADCC (antibody-dependent cellular toxicity) <sup>26</sup> .....	9
Abbildung 2: Altersverteilung im (R)-DHAP-Patientenkollektiv .....	27
Abbildung 3: Anzahl der verabreichten Salvagetherapiezyklen DHAP und R-DHAP .....	28
Abbildung 4: Ansprechen auf DHAP und R-DHAP .....	35
Abbildung 5: Anzahl gesammelter Stammzellen nach Mobilisation mit (R)-DHAP .....	37
Abbildung 6: Anzahl an durchgeführten Leukapheresesitzungen nach Mobilisation mit DHAP/R-DHAP .....	38
Abbildung 7: Anteil der Zyklen mit und ohne neutropenem Fieber .....	40
Abbildung 8: Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate pro Zyklus DHAP/R-DHAP.	41
Abbildung 9: Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate pro Zyklus DHAP/R-DHAP .....	42
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (n=55).....	46
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für transplantierte und nicht transplantierte Patienten .....	46
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach der Salvagetherapie.....	47
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach dem Grading.....	48
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach der Anzahl der Vortherapien.....	49
Abbildung 15: Gesamtüberleben (OS) und ereignisfreies Überleben (EFS) aller Patienten ...	49
Abbildung 16: Ansprechen auf DHAP und R-DHAP.....	53
Abbildung 17: Anzahl gesammelter Stammzellen nach (R)-DHAP und (R)-IEV .....	56
Abbildung 18: Anzahl gesammelter CD34 <sup>+</sup> Zellen pro Leukapheresesyklus pro Patient .....	57
Abbildung 19: Algorithmus für die Stammzellmobilisierung und -sammlung mit Salvage-Chemotherapie und G-CSF .....	59
Abbildung 20: Korrelation zwischen der Anzahl an CD34 <sup>+</sup> -Zellen im peripheren Blut und der Anzahl gesammelter Stammzellen nach Mobilisation mit (R)-DHAP .....	60

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurven: Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit und ohne Transplantation im DHAP- und IEV-Patientenkollektiv .....	66
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach der verwendeten Salvagetherapie .....	67
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach dem Grading des Lymphoms .....	68
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurven für transplantierte Patienten aufgeschlüsselt nach der Anzahl an Vortherapien vor DHAP bzw. IEV .....	68
Abbildung 25: Vergleich von Gesamtüberleben und ereignisfreiem Überleben nach Gabe von DHAP bzw. IEV .....	69

## *7. Tabellenverzeichnis*

Tabelle 1: Die WHO-Klassifikation maligner Non-Hodgkin-Lymphome <sup>4</sup> .....	2
Tabelle 2: Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation für NHL <sup>5</sup> .....	4
Tabelle 3: Kriterien und Einteilung für den IPI <sup>6</sup> und den FLIPI <sup>7</sup> .....	5
Tabelle 4: Chemotherapieschemata für CHOP, DHAP, IEV, ICE und Dexamethason-BEAM .....	20
Tabelle 5: Patientenkollektiv (R)-DHAP .....	23
Tabelle 6: Gegenüberstellung von Geschlechts-, Alters-, Histologie und Stadienverteilung in den beiden Untergruppen .....	26
Tabelle 7: Anzahl der Vortherapien vor der Behandlung mit DHAP/R-DHAP .....	29
Tabelle 8: Ansprechen auf DHAP vs. R-DHAP .....	35
Tabelle 9: Anzahl von Zyklen mit und ohne neutropenem Fieber bei (R)-DHAP .....	39
Tabelle 10: Signifikanzanalyse der Anteile transfusionspflichtiger Zyklen bei DHAP/R-DHAP .....	41
Tabelle 11: Ursachen für geplante, aber nicht durchgeführte autologe Stammzelltransplantationen nach Mobilisation mit (R)-DHAP .....	44
Tabelle 12: Zusammenstellung aller Patienten mit kompletter Remission nach Transplantation .....	45
Tabelle 13: Gegenüberstellung von Geschlechts-, Alters-, Histologie und Stadienverteilung für (R)-DHAP und (R)-IEV .....	52
Tabelle 14: Ansprechen auf IEV vs. R-IEV .....	54

Tabelle 15: Stammzellmobilisation im Literaturvergleich.....	58
Tabelle 16: Ursachen für geplante, aber nicht durchgeführte autologe Stammzelltransplantationen nach Mobilisation mit (R)-DHAP und (R)-IEV .....	61
Tabelle 17: Anteil tatsächlich durchgeführter Transplantationen im Literaturvergleich.....	62
Tabelle 18: Anzahl von Zyklen mit und ohne neutropem Fieber bei (R)-DHAP und (R)-IEV .....	63
Tabelle 19: Signifikanzanalyse der Anteile transfusionspflichtiger Zyklen bei (R)-DHAP und (R)-IEV.....	64
Tabelle 20: Zusammenstellung aller Patienten mit kompletter Remission nach Transplantation .....	65
Tabelle 21: Überlebensdaten transplantierte Patienten im Literaturvergleich.....	71

## 8. Literatur

1. Ersboll J, Schultz HB, Hougaard P, Nissen NI, Houjensen K. Comparison of the Working Formulation of Non-Hodgkins Lymphoma with the Rappaport, Kiel, and Lukes and Collins Classifications - Translational Value and Prognostic-Significance Based on Review of 658 Patients Treated at a Single Institution. *Cancer* 1985;55(10):2442-58.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification - from controversy to consensus: The REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms. *Annals of Oncology* 2000;11:3-10.
3. Chan JKC. The new World Health Organization classification of lymphomas: The past, the present and the future (Reprinted from the *Internal Medicine*, vol 86, pg 434-443, 2000). *Hematological Oncology* 2001;19(4):129-50.
4. Harris N, Jaffe E, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink H, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Annals of Oncology* 1999;10(12):1419-32.
5. Herold G. *Innere Medizin*. Köln; 2012.
6. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, Bonadonna G, Brittinger G, Cabanillas F, Canellos GP, Coiffier B, Connors JM, Cowan RA, Crowther D, Dahlberg S, Engelhard M, Fisher RI, Gisselbrecht C, Horning SJ, Lepage E, Lister TA, Meerwaldt JH, Montserrat E, Nissen NI, Oken MM, Peterson BA, Tondini C, Velasquez WA, Yeap BY. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkins-Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1993;329(14):987-94.
7. Solal-Celigny P. Follicular Lymphoma International Prognostic Index *Blood* 2004;104:1258-65.
8. Hiddemann W, Unterhalt M, Buske C, Sack H. Treatment of follicular follicle centre lymphomas: current status and future perspectives. *J Intern Med Suppl* 1997;740:55-62.
9. Swenson W, Wooldridge J, Lynch C, Forman-Hoffman V, Chrischilles E, Link B. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5019-26.
10. Schmits R, Glass B, Trumper L, Pfreundschuh M. German High-Grade Non-Hodgkin`s Lymphoma Study Group. Therapeutic strategies for aggressive lymphomas: the trials of the DSHNHL. *Ann Hematol* 2001;80 Suppl 3:B77-83.
11. Fisher R, TP.Miller, O`Connor O. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology* 2004:221-36.
12. Marcus R. Current treatment options in aggressive lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2003;44 Suppl 4:S15-27.
13. Sehn L, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O`Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, Wilson KS, Gascoyne RD, Connors J. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia *J Clin Oncol* 2005;23(22):5027-33.
14. Fisher R, Gaynor E, Dahlberg S, Oken M, Grogan T, Mize E, Glick JH, Coltman CA, Miller TP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1993;328(14):1002-6.
15. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller A, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld D, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rube C, Loeffler M. German High-Grade Non-Hodgkin`s Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-

prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL Blood 2004;104(3):626-33.

16. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller A, Rube C, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld D, Eiermacher H, Hasenclever D, Schmitz N, Loeffler M. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL Blood 2004;104(3):634-41.

17. Gisselbrecht C. Use of rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting. British Journal of Haematology 2008;143(5):607-21.

18. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved Survival in Patients With Early Stage Low-Grade Follicular Lymphoma Treated With Radiation A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. Cancer 2010;116(16):3843-51.

19. Heinzlmann F, Engelhard M, Ottinger H, Bamberg M, Weinmann M. Nodal Follicular Lymphoma The Role of Radiotherapy for Stages I and II. Strahlentherapie Und Onkologie 2010;186(4):191-6.

20. Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD. Long-term results with radiotherapy for stage I-II follicular lymphomas. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2001;51(5):1219-27.

21. Mauch P. Follicular non-Hodgkin's lymphoma: the role of radiation therapy. Annals of Hematology 2001;80:B63-B5.

22. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, Morel P, Ferme C, Bosly A, Lederlin P, Laurent G, Tilly H. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. New England Journal of Medicine 2005;352:1197-205.

23. Horning SJ, Weller E, Kim KM, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM, Glick JH. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern cooperative oncology group study 1484. Journal of Clinical Oncology 2004;22(15):3032-8.

24. Ng AK, Mauch PM. Role of radiation therapy in localized aggressive lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2007;25(7):757-9.

25. Weiner GJ. Monoclonal antibody mechanisms of action in cancer. Immunologic Research 2007;39(1-3):271-8.

26. Weiner LM, Dhodapkar MV, Ferrone S. Monoclonal antibodies for cancer immunotherapy. Lancet 2009;373(9668):1033-40.

27. Tabrizi MA, Bornstein GG, Klakamp SL, Drake A, Knight R, Roskos L. Translational strategies for development of monoclonal antibodies from discovery to the clinic. Drug Discovery Today 2009;14(5-6):298-305.

28. Cheson BD, Leonard JP. Drug therapy: Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. New England Journal of Medicine 2008;359(6):613-26.

29. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhoupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of Human B Cell-Associated Antigens on Leukemias and Lymphomas - a Model of Human B-Cell Differentiation. Blood 1984;63(6):1424-33.

30. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. In: Current Directions in Autoimmunity: Karger; 2005:140-74.

31. Coiffier B. Rituximab therapy in malignant lymphoma. Oncogene 2007;26(25):3603-13.

32. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P. CVP chemotherapy plus rituximab

compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105(4):1417-23.

33. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis HE, Freund M, Wormann B, Fuchs R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trumper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106(12):3725-32.

34. Herold M, Pasold R, Srock S, Nesser S, Niederwieser D, Neubauer A, Dolken G, Naumann R, Fietz T, Freund M, Rohrberg R, Hoeffken K, Franke A, Ittel TH, Kettner E, Haak U, Mey U, Klinkenstein C, Assmann M, von Gruenhagen U, Dachselt K, Schwenke H, Bleyl D, Wolf H, Hahnfeld S, Hoffmann FA, Lakner V, Richter P, Hahling D, Wolf HH, Eschenburg H, Clemens MR, Grobe N. Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell-lymphoma (MCL). *Blood* 2004;104(11):584.

35. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trumper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M, Dshnhl. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncology* 2008;9(2):105-16.

36. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2002;346(4):235-42.

37. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(19):3121-7.

38. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the groupe d'Etude des lymphomes de l'adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(18):4117-26.

39. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, Lopez-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M, Grp MI. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncology* 2006;7(5):379-91.

40. Vellenga E, van Putten WLJ, van't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, van Oers MHJ, Verdonck LF, Wijermans PW, van Imhoff GW, Lugtenburg PJ, Huijgens PC. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20(+) NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008;111(2):537-43.

41. Hagenbeek A, Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of Y-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin (R)) in lymphoma. *Annals of Oncology* 2005;16(5):786-92.
42. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, Cripe L, Wiseman G, Olejnik T, Multani PS, White CA. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(15):3262-9.
43. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, Grillo-Lopez AJ, Multani P, White CA. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(10):2453-63.
44. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, Regan D, Kison P, Fisher S, Kroll S, Wahl RL. I-131-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2005;352(5):441-9.
45. Press OW, Unger JM, Braziel RM, Maloney DG, Miller TP, LeBlanc M, Fisher RI. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: Five-year follow-up of Southwest Oncology Group protocol S9911. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(25):4143-9.
46. Gisselbrecht C, Bethge W, Duarte RF, Gianni AM, Glass B, Haioun C, Martinelli G, Nagler A, Pettengell R, Sureda A, Tilly H, Wilson K. Current status and future perspectives for yttrium-90 (Y-90)-ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2007;40:1007-17.
47. Devetten M, Armitage JO. Hematopoietic cell transplantation: progress and obstacles. *Annals of Oncology* 2007;18:1450-6.
48. Rosenberg S. Autologous bone marrow transplantation in non Hodgkin`s lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1987;316:1541-2
49. Philip T, Armitage J, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin`s lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1987;316:1493-8.
50. Philip T, Guglielmi C, Somers AH, Lelie HVd, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapie in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin`s lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1995;333:1540-5.
51. Stamatoullas A, Fruchart C, Khalfallah S, Buchonnet G, Contentin N, Bastit D, Tilly H. Peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory aggressive lymphoma in patients over 60 years of age. *Bone Marrow Transplantation* 1997;19(1):31-5.
52. Greb A, Bohlius J, Schiefer D, Schwarzer G, Schulz H, Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD004024.
53. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, Metzner B, Truemper L, Reiser M, Steinhauer H, Boiron JM, Boogaerts MA, Aldaoud A, Silingardi V, Kluin-Nelemans HC, Hasford J, Parwaresch R, Unterhalt M, Hiddemann W. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105:2677-84.

54. Kasamon YL. Blood or marrow transplantation for mantle cell lymphoma. *Current Opinion in Oncology* 2007;19(2):128-35.
55. Tilly H, Zelenetz A. Treatment of follicular lymphoma: current status. *Leukemia & Lymphoma* 2008;49 Suppl.1:7-17.
56. Bendandi M. Aiming at a Curative Strategy for Follicular Lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2008;58:305-17.
57. Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, Gribben JG, Mauch PM, Lister TA, Freedman AS. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: Long-term follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(18):2554-9.
58. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G, Truemper L, Diehl V, Kropff M, Kneba M, Schmitz N, Metzner B, Pfirrmann M, Unterhalt M, Hiddemann W. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(9):2667-74.
59. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, Escoffre-Barbe M, Maisonneuve H, Delwail V, Gressin R, Legouffe E, Vilque JP, Desablens B, Jaubert J, Ramee JF, Jenabian A, Thyss A, Le Pourhiet-Le Mevel A, Travade P, Delepine R, Colombat P, Goelams. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005;105(10):3817-23.
60. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, Tilly H, Feugier P, Bouabdallah R, Doyen C, Salles G, Coiffier B. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;108(8):2540-4.
61. Besien Kv, Loberiza F, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, Freytes CO, Gibson J, Horowitz MM, Inwards DJ, Marks DI, Martino R, Maziarz RT, Molina A, Pavlovski S, Pecora AL, Schouten HC, Shea TC, Lazarus HM, Rizzo JD, Vose JM. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-9.
62. Caballero MD, Perez-Simon JA, Iriando A, Lahuerta JJ, Sierra J, Marin J, Gandarillas M, Arranz R, Zuazu J, Rubio V, de Sevilla AF, Carreras E, Garcia-Conde J, Garcia-Larana J, Grande C, Sureda A, Vidal MJ, Rifon J, Perez-Equiza C, Varela R, Moraleda JM, Ruiz JCG, Albo C, Cabrera R, San Miguel JF, Conde E, Grp Espanol Linfomas Trasplante A. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group. *Annals of Oncology* 2003;14(1):140-51.
63. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Briere J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(27):4184-90.
64. Bishop MR. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. New York: Springer Science+Business Media; 2009.
65. Siddiq S, Pamphilon D, Brunskill S, Doree C, Hyde C, Stanworth S. Bone marrow harvest versus peripheral stem cell collection for haemopoietic stem cell donation in healthy donors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009(1).
66. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Icast, Ebmt J. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37(12):1069-85.

67. Barnes DWH, Loutit JF. Haemopoietic Stem Cells in Peripheral Blood. *Lancet* 1967;2(7526):1138-&.
68. Goodman JW, Hodgson GS. Evidence for stem cells in the peripheral blood at mice. *Blood Jour Hematol* 1962;19((6)):702-14.
69. McCredie KB, Hersh EM, Freireic.Ej. Cells Capable of Colony Formation in Peripheral Blood of Man. *Science* 1971;171(3968):293-&.
70. Chervenik Pa, Boggs DR. In-Vitro Growth of Granulocytic and Mononuclear Cell Colonies from Blood of Normal Individuals. *Blood-the Journal of Hematology* 1971;37(2):131-&.
71. Debelakfehir KM, Epstein RB. Restoration of Hematopoiesis in Dogs by Infusion of Cryopreserved Autologous Peripheral White Cells Following Busulfan Cyclophosphamide Treatment. *Transplantation* 1975;20(1):63-7.
72. Goldman JM, Thng KH, Park DS, Spiers ASD, Lowenthal RM, Ruutu T. Collection, Cryopreservation and Subsequent Viability of Hematopoietic Stem-Cells Intended for Treatment of Chronic Granulocytic Leukemia in Blast-Cell Transformation. *British Journal of Haematology* 1978;40(2):185-95.
73. Duhrsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor on Hematopoietic Progenitor Cells in Cancer-Patients. *Blood* 1988;72(6):2074-81.
74. Socinski MA, Elias A, Schnipper L, Cannistra SA, Antman KH, Griffin JD. Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor Expands the Circulating Hematopoietic Progenitor-Cell Compartment in Man. *Lancet* 1988;1(8596):1194-8.
75. Jones HM, Jones SA, Watts MJ, Khwaja A, Mills W, Fielding A, Goldstone AH, Linch DC. Development of a Simplified Single-Apheresis Approach for Peripheral-Blood Progenitor-Cell Transplantation in Previously Treated Patients with Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12(8):1693-702.
76. Andrews RG, Singer JW, Bernstein ID. Monoclonal-Antibody 12-8 Recognizes a 115-Kd Molecule Present on Both Unipotent and Multipotent Hematopoietic Colony-Forming Cells and Their Precursors. *Blood* 1986;67(3):842-5.
77. Specchia G, Pastore D, Mestice A, Liso A, Carluccio P, Leo M, Casanova M, Sibilla S, Giannoccaro M, Liso V. Early and long-term engraftment after autologous peripheral stem cell transplantation in acute myeloid leukemia patients. *Acta Haematologica* 2006;116(4):229-37.
78. Basquiera AL, Abichain P, Damonte JC, Ricchi B, Sturich AG, Palazzo ED, Garcia JJ. The number of CD34+cells in peripheral blood as a predictor of the CD34+yield in patients going to autologous stem cell transplantation. *Journal of Clinical Apheresis* 2006;21(2):92-5.
79. Armitage S, Hargreaves R, Samson D, Brennan M, Kanfer E, Navarrete C. CD34 counts to predict the adequate collection of peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplantation* 1997;20(7):587-91.
80. Berz D, McCormack EM, Winer ES, Colvin GA, Quesenberry PJ. Cryopreservation of hematopoietic stem cells. *American Journal of Hematology* 2007;82(6):463-72.
81. Jansen J, Thompson JM, Dugan MJ, Nolan P, Wiemann MC, Birhiray R, Henslee-Downey PJ, Akard LP. Peripheral blood progenitor cell transplantation. *Therapeutic Apheresis* 2002;6(1):5-14.
82. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. *Transfusion and Apheresis Science* 2005;32(1):63-72.
83. Miller JP, Perry EH, Price TH, Bolan CD, Karanes C, Boyd TM, Chitphakdithai P, King RJ. Recovery and safety profiles of marrow and PBSC donors: Experience of the National Marrow Donor Program. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008;14(9):29-36.

84. Beyer J, Schwella N, Zingsem J, Strohscheer I, Schwaner I, Oettle H, Serke S, Huhn D, Siegert W. Hematopoietic Rescue after High-Dose Chemotherapy Using Autologous Peripheral-Blood Progenitor Cells or Bone-Marrow - a Randomized Comparison. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13(6):1328-35.
85. Stem Cells trialists' collaborative groups, Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5074-87.
86. Blay JY, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip T, Grp P. The international prognostic index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: Analysis of the PARMA trial. *Blood* 1998;92(10):3562-8.
87. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, Hagenbeek A, Martelli M, Sebban C, Milpied N, Bron D, Cahn JY, Somers R, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Van der Lelie H, Chauvin F, Parma Trial G. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(10):3264-9.
88. Johnson PWM, Sweetenham JW, McCallum P, Norton AJ, Rohatiner AZS, Lister TA. E-Shap - Inadequate Treatment for Poor-Prognosis Recurrent Lymphoma. *Annals of Oncology* 1993;4(1):63-7.
89. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR, Armitage JO, Vose JM, Van Besien K, Lazarus HM, Horowitz MM, Lymphoma Study Writing Comm I. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003;101(7):2476-82.
90. Menzel H, Mueller A, Von Schilling C, Licht T, Peschel C, Keller U. Ifosfamide, epirubicin and etoposide rituximab in refractory or relapsed B-cell lymphoma: Analysis of remission induction and stem cell mobilization. *Leukemia & Lymphoma* 2008;49(7):1337-44.
91. Müller A. Ifosfamid, Epirubicin und Etoposid +/- Rituximab bei refraktären oder rezidivierten B-Zell Lymphomen: eine Analyse der Remissionsinduktion und Stammzellmobilisation [Dissertation]. München: TU München; 2009.
92. Menzel H. In; 2011.
93. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(4):1244-53.
94. Abali H, Urun Y, Oksuzoglu B, Budakoglu B, Yildirim N, Guler T, Ozet G, Zengin N. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Investigation* 2008;26(4):401-6.
95. De Latour RP, Chaoui D, Bourhis JH, Belhocine R, Park S, Legrand O, Brault P, Rio B, Heshmati F, Assouad S, Decaudin D. Mobilization of peripheral blood progenitor cells after DHAP regimen with or without rituximab: A large multicenter comparative study in patients with malignant lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2007;48(5):897-904.
96. Kamezaki K, Kikushige Y, Numata A, Miyamoto T, Takase K, Henzan H, Aoki K, Kato K, Nonami A, Kamimura T, Arima F, Takenaka K, Harada N, Fukuda T, Hayashi S, Ohno Y, Eto T, Harada M, Nagafuji K. Rituximab does not compromise the mobilization and engraftment of autologous peripheral blood stem cells in diffuse-large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2007;39(9):523-7.
97. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, Hedrick EE, Hunte S, Coady-Lyons N, Agus DB, Goy A, Jurcic J, Noy A, O'Brien J, Portlock CS, Straus DS, Childs B, Frank R, Yahalom J, Filippa D, Louie D, Nimer SD, Zelenetz AD. Ifosfamide, carboplatin, and

etoposide: A highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(12):3776-85.

98. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, O'Connor O, Filippa DA, Teruya-Feldstein J, Gencarelli A, Qin J, Waxman A, Yahalom J, Moskowitz CH. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103(10):3684-8.

99. Jerkeman M, Leppa S, Kvaloy S, Holte H. ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) as second-line chemotherapy in relapsed or primary progressive aggressive lymphoma - the Nordic Lymphoma Group experience. *European Journal of Haematology* 2004;73(3):179-82.

100. Pavone V, Gaudio F, Guarini A, Perrone T, Zonno A, Curci P, Liso V. Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2002;29(4):285-90.

101. Olivieri A, Brunori M, Capelli D, Montanari M, Massidda D, Gini G, Lucesole M, Poloni A, Offidani M, Candela M, Centurioni R, Leoni P. Salvage therapy with an outpatient DHAP schedule followed by PBSC transplantation in 79 lymphoma patients: an intention to mobilize and transplant analysis. *European Journal of Haematology* 2004;72(1):10-7.

102. Philip T, Armitage J, Spitzer G. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1987;316:1493-8.

103. Mey UJM, Olivieri A, Orlopp KS, Rabe C, Strehl JW, Gorschluer M, Hensel M, Flieger D, Glasmacher AG, Schmidt-Wolf IGH. DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2006;47(12):2558-66.

104. Shrestha S, Johnson C, Jain S, Patel DV, Mehrotra B. ESHAP +/- rituximab as salvage therapy for relapsed lymphoma prior to stem cell-transplant: Single institution experience. *Blood* 2004;104(11):4601.

105. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Ma D, Tmeny M, Hagberg H, Linch DC, Shpilberg O, Ketterer N, Glass B, Bosly A, Gill D, Gaulard P, Moskowitz C. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by stem cell transplantation and maintenance treatment with rituximab or not: First interim analysis on 200 patients. CORAL study. *Blood* 2007;110(11):517.

106. Martin A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, Andreu R, Salar A, Sanchez PG-, Vázquez L, Nistal S, Requena M-J, Donato EM, González JA, León Á, Ruiz C, Grande C, González-Barca E, Calballero M-D. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica-the Hematology Journal* 2008;93(12):1829-36.