

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Therapieergebnisse der zellulären Therapien bei Diffusen  
großzelligen B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen der Universi-  
tätsklinik zu Köln**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Phil Bohlen  
aus Köln

promoviert am  
06.12.2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. B. von Tresckow

2. Gutachter: Professor Dr. med. S. Schmitz

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- PD Dr. Bastian von Tresckow (Innere Medizin I)
- Dr. Kathrin Möllenhoff (Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik)
- Dr. Hyatt Balke-Want (Innere Medizin I)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurde ohne meine Mitarbeit in der Klinik Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie und Internistische Intensivmedizin ermittelt. Die Krankengeschichten wurden von mir selbst ausgewertet.

Herr PD Dr Bastian von Tresckow (Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie und Internistische Intensivmedizin) hat mich bei der Planung dieser Arbeit und der Gestaltung der Forschungsfragen beraten.

Bei einigen klinischen Fragestellungen wurde ich von Herrn Dr. Hyatt Balke-Want (Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie und Internistische Intensivmedizin) beraten.

Die in dieser Arbeit erstellten Analysen und Berechnungen sind von mir selbst mit SPSS durchgeführt worden. Hierbei wurde ich unterstützend von Frau Dr. Kathrin Möllenhoff (Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik) und von Herrn PD Dr. Bastian von Tresckow (Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie und Internistische Intensivmedizin) beraten.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 08.12.2021

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. Bohlen', written over a horizontal line.

Phil Bohlen

## **Danksagungen**

Herrn PD Dr. Bastian von Tresckow, Oberarzt der Klinik I für Innere Medizin I - Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie und Internistische Intensivmedizin, danke ich für die Überlassung der Aufgabe und die hervorragende Betreuung über die gesamte Zeit meiner Arbeit. In diversen Gesprächen hat er mich dem wissenschaftlichen Arbeiten näher gebracht. Ferner habe ich mich stets bei Problemen auf seine Hilfe verlassen können.

Herrn Dr. Hyatt Balke-Want danke ich für seine Zeit, die er neben dem Arbeitsalltag gefunden hat, bei klinischen Fragen zu einzelnen Therapieoptionen.

Großer Dank gilt auch Frau Dr. Kathrin Möllenhoff, die mich bei der Ausarbeitung des statistischen Teils hervorragend betreut hat und stets bei Fragen zu erreichen war.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern und Sophie danken, ohne deren Unterstützung ich diese Arbeit nicht hätte fertig stellen können. Außerdem danke ich ganz herzlich den Personen, die mich durch kritische Anregungen bei der Arbeit vorangetrieben haben.

Meiner Familie.  
Sophie.

---

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <u>Abkürzungsverzeichnis</u>              | <u>8</u>  |
| 1. <u>Zusammenfassung</u>                 | <u>14</u> |
| 2. <u>Einleitung</u>                      | <u>17</u> |
| 2.1. Übersicht                            | 20        |
| 2.2. Epidemiologie                        | 20        |
| 2.3. Ätiologie                            | 21        |
| 2.4. Klinik                               | 22        |
| 2.5. Prognostische Faktoren               | 22        |
| 2.6. Grundlagen des Immunsystem           | 25        |
| 2.6.1. Generelle Betrachtung              | 25        |
| 2.6.2. T-Zellen                           | 27        |
| 2.6.3. B-Zellen                           | 32        |
| 2.6.4. Immunglobuline                     | 32        |
| 2.6.5. HLA-Gene                           | 35        |
| 2.7. Pathologie des DLBCL                 | 36        |
| 2.7.1. Pathophysiologie                   | 39        |
| 2.7.2. Double-Hit-Lymphom:                | 41        |
| 2.8. Diagnostik                           | 41        |
| 2.9. Stadieneinteilung                    | 41        |
| 2.10. Therapieoptionen                    | 43        |
| 2.10.1. Generelle Betrachtung             | 43        |
| 2.10.2. Autologe Stammzelltransplantation | 45        |
| 2.10.3. Allogene Stammzelltransplantation | 47        |
| 2.10.4. CAR-T-Therapie                    | 55        |
| 2.10.6. Antikörper                        | 67        |
| 2.11. Therapiealgorithmus                 | 67        |
| 2.11.1. Erstlinientherapie                | 67        |
| 2.11.2. Rezidivtherapie                   | 70        |
| 3. <u>Material und Methoden</u>           | <u>77</u> |
| 3.1. Patientenkollektiv                   | 77        |

|         |   |            |
|---------|---|------------|
| 3.2.    | Statistische Methoden   | 79         |
| 4.      | <u>Ergebnisse</u>   | <u>81</u>  |
| 4.1.    | Patientencharakteristika  | 81         |
| 4.2.    | Überlebenszeitanalyse   | 93         |
| 4.2.1.  | PFS der allo- und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv               | 93         |
| 4.2.2.  | Gesamtüberleben des Kollektivs nach erstem Rezidiv                  | 96         |
| 4.2.3.  | OS der allo- und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv                | 97         |
| 4.2.4.  | PFS der allo- und CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe                 | 101        |
| 4.2.5.  | OS der allo- und CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe                  | 104        |
| 4.2.6.  | Subgruppen-Analyse: Tandem-Transplantation                          | 107        |
| 4.2.7.  | PFS der HD-Senium-Patienten nach erstem Rezidiv                     | 109        |
| 4.2.8.  | OS der HD-Senium-Patienten nach erstem Rezidiv                      | 110        |
| 4.2.9.  | PFS der HD-Senium-Patienten nach Zellrückgabe                       | 111        |
| 4.2.10. | OS der HD-Senium-Patienten nach Zellrückgabe                        | 112        |
| 4.2.11. | PFS älterer Patienten (Geburtsjahr $\leq$ 1954) nach erstem Rezidiv | 113        |
| 4.2.12. | OS älterer Patienten (Geburtsjahr $\leq$ 1954) nach erstem Rezidiv  | 115        |
| 4.2.13. | PFS älterer Patienten (Geburtsjahr $\leq$ 1954) nach Zellrückgabe   | 116        |
| 4.2.14. | OS älterer Patienten (Geburtsjahr $\leq$ 1954) nach Zellrückgabe    | 117        |
| 4.3.    | Therapien nach allo-SCT / CAR-T-Therapie                            | 118        |
| 4.3.1.  | Post CAR-T-Therapie   | 118        |
| 4.3.2.  | Post allogene Stammzelltransplantation                              | 120        |
| 5.      | <u>Diskussion</u>   | <u>121</u> |
| 6.      | <u>Literaturverzeichnis</u>   | <u>143</u> |
| 7.      | <u>Anhang</u>   | <u>156</u> |
| 7.1.    | Abbildungsverzeichnis   | 156        |
| 7.2.    | Tabellenverzeichnis   | 160        |
| 7.3.    | Chemotherapie-Regime  | 162        |

# Abkürzungsverzeichnis

|          |   |
|----------|---|
| aaIPI    | <i>age-adjusted international prognostic index</i> , altersadaptierter internationaler prognostischer Index |
| Abb.     | Abbildung   |
| ABC      | <i>Activated B-Cell</i> , aktivierte B-Zelle  |
| ADCC     | <i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i> , antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität    |
| aGvHD    | akute <i>Graft versus Host Disease</i>  |
| AK       | Antikörper  |
| AKT      | Proteinkinasen B  |
| ALK      | <i>Anaplastic Lymphoma receptor tyrosine Kinase</i> , Anaplastische Lymphomkinase                           |
| ALL      | Akute Lymphatische Leukämie   |
| allo-SCT | allogene Stammzelltransplantation   |
| AML      | Akute Myeloische Leukämie   |
| APC      | <i>Antigen-Presenting Cell</i> , antigenpräsentierende Zelle  |
| Ara-C    | Cytarabin   |
| ARDS     | <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> , akutes Lungenversagen  |
| ASCT     | <i>Autologous stem cell transplant</i> , autologe Stammzelltransplantation                                  |
| ASH      | <i>American Society of Hematology</i>   |
| ATG      | Antithymozytenglobulin  |
| BCL-xL   | <i>B-cell lymphoma-extra large</i>  |
| BCL2     | <i>B-cell lymphoma 2 Gen</i>  |
| BCL6     | <i>B-cell lymphoma 6 Gen</i>  |
| BEAC     | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime  |
| BEAM     | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime  |
| BiTES    | <i>Bi-specific T-cell engagers</i> , bispezifische Antikörper   |
| BLIMP-1  | <i>B Lymphocyte-Induced Maturation Protein-1</i>  |
| c-FLIP   | <i>FLICE-Like Inhibitory Protein</i>  |
| cAMP     | Cyclisches Adenosinmonophosphat   |
| CAR      | <i>Chimeric Antigen Receptor</i>  |
| CAR-T    | <i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i>   |
| cART     | <i>combined Antiretroviral Therapy</i> , antiretrovirale Kombinationstherapie                               |

|         |   |
|---------|---|
| CCR7    | <i>C-C Motif Chemokine Receptor 7</i>   |
| cCT     | craniale Computertomographie  |
| CD      | <i>Cluster of Differentiation</i>   |
| CDC     | <i>Complement-Dependent Cytotoxicity</i> , komplementabhängige Toxizität                            |
| cDNA    | <i>complementary DNA</i>  |
| CEA     | Carcinoembryonales Antigen  |
| cGvHD   | chronische <i>Graft versus Host Disease</i>   |
| CHOP    | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime  |
| CLL     | Chronische Lymphatische Leukämie  |
| CML     | Chronische Myeloische Leukämie  |
| cMRT    | craniale Magnetresonanztomographie  |
| CNS     | <i>Central Nervous System</i> , zentrales Nervensystem  |
| CORAL   | <i>Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma</i>  |
| CR      | <i>Complete Remission</i> , Komplettremission   |
| CRES    | <i>CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome</i> , CAR-T-Zellen abhängiges Enzephalopathie-Syndrom |
| CRS     | <i>Cytokine-Release-Syndrome</i> , Zytokin-Freisetzungssyndrom                                      |
| CT      | Computertomographie   |
| DAG-KBT | Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation                      |
| DHAP    | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime  |
| DHL     | <i>Double-Hit Lymphoma</i>  |
| DLBCL   | <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom                         |
| DNA     | Desoxyribonukleinsäure  |
| DRG     | Diagnosebezogene Fallgruppen, Diagnosis Related Groups  |
| DSA     | Donor-spezifische Antikörper  |
| DSHNHL  | Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodkgin-Lymphome   |
| EBMT    | <i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>  |
| EBV     | Epstein-Barr-Virus  |
| ECOG    | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>   |
| ED      | Erstdiagnose  |
| EEG     | Elektroenzephalografie  |
| EFS     | <i>Event-Free Survival</i> , ereignisfreies Überleben   |
| EMA     | <i>European Medicines Agency</i>  |

|                 |   |
|-----------------|---|
| etc.            | et cetera   |
| EZH2            | <i>Enhancer of Zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit</i>  |
| F <sub>AB</sub> | <i>Fragment antigen binding</i> , antigen-bindendes Fragment  |
| F <sub>C</sub>  | <i>Fragment crystallisable</i> , kristallisierbares Fragment  |
| FACT-G          | Functional Assessment of Cancer Therapy - General   |
| FDA             | <i>Food and Drug Administration</i>   |
| FAERS           | FDA adverse events reporting system   |
| FDG             | 18F-Fluordesoxyglucose  |
| FEV1            | Forciertes Expiratorisches Volumen  |
| FFS             | <i>Failure Free Survival</i> , versagensfreies Überleben  |
| FL              | Follikuläres Lymphom  |
| G-BA            | gemeinsamer Bundesausschuss   |
| G-CSF           | <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>  |
| GCB             | <i>Germinal Center B-Cell</i> , Keimzentrum-B-Zelle   |
| GvHD            | <i>Graft versus Host Disease</i> , Graft versus Host Erkrankung   |
| GvL             | <i>Graft versus Lymphoma</i>  |
| Gy              | Gray  |
| H. pylori       | Helicobacter pylori   |
| HAART           | <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> , hochaktive antiretrovirale Therapie   |
| HAMA            | Human-Anti-Maus-Antikörper  |
| HBc             | <i>Hepatitis-B core</i> (Kern)  |
| HBs             | <i>Hepatitis-B-surface</i> (Oberfläche)   |
| HBV             | Hepatitis-B-Virus   |
| HCT-CI          | <i>Hematopoietic Cell Transplantation - specific Comorbidity Index</i>  |
| HCV             | Hepatitis-C-Virus   |
| HD              | Hochdosis   |
| HD-ASCT         | <i>High-Dose therapy and Autologous Stem Cell Transplant</i> , Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation |
| HHV-8           | Humanes Herpesvirus 8   |
| HIV             | <i>Human Immunodeficiency Virus</i>   |
| HLA             | <i>Human Leukocyte Antigens</i> , Humane Leukozytenantigene   |
| HTLV-1          | Humanes T-Lymphotropes Virus 1  |
| IAP             | <i>Inhibitor Of Apoptosis</i> , Inhibitor der Apoptose  |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| ID                    | Identifikationsnummern  |
| IFN- $\alpha$         | Interferon-alpha  |
| IFN- $\gamma$         | Interferon-gamma  |
| Ig                    | Immunglobulin   |
| IL                    | Interleukin   |
| IPI                   | <i>International prognostic index</i> , internationaler prognostischer Index        |
| IQWiG                 | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                    |
| IRF-4                 | Interferon Regulatory Factor 4  |
| I $\kappa$ B $\alpha$ | nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha |
| kgKG                  | Kilogramm Körpergewicht   |
| KHEntgG               | Krankenhausentgeltgesetz  |
| KI                    | Konfidenzintervall  |
| KM-CT                 | kontrastmittelgestützte Computertomographie   |
| KMSZ                  | Knochenmarkstammzelle   |
| LDH                   | Laktatdehydrogenase   |
| M                     | Metastasierung  |
| m-BACOD               | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime  |
| MA                    | myeloablatives Regime   |
| MAB                   | <i>monoclonal antibody</i> , monoklonaler Antikörper                                |
| MALT                  | Mucosa-Associated Lymphatic Tissue, Mucosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe        |
| MAX                   | <i>Myc-Associated factor X</i>  |
| MEF2B                 | <i>Myocyte Enhancer Factor 2B</i>   |
| MHC                   | <i>Major Histocompatibility Complex</i> , Haupthistokompatibilitätskomplex          |
| MRD                   | <i>Matched Related Donor</i> , kompatibler verwandter Spender                       |
| MTD                   | <i>Maximum Tumor Diameter</i> , maximaler Tumordiameter                             |
| MTX                   | Methotrexat   |
| MUD                   | <i>Matched Unrelated Donor</i> , kompatibler, nicht-verwandter Spender              |
| MYC                   | abgeleitet von Myelocytomatose  |
| n                     | Anzahl  |
| N                     | Lymphknotenbefall   |
| NF- $\kappa$ B        | <i>Nuclear Factor kappa B</i>   |
| NHL                   | Non-Hodgkin Lymphom   |

|           |   |
|-----------|---|
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen   |
| NMA       | Non-Myeloablatives Regime   |
| NOS       | <i>Not Otherwise Specified</i> , nicht weiter spezifiziert        |
| NRM       | <i>Non-Relapse Mortality</i> , nicht-rezidivbedingte Mortalität   |
| NSAR      | Nichtsteroidale Antirheumatika                                    |
| NSBZ      | Nabelschnurblutstammzellen  |
| ORR       | <i>Overall Response Rate</i> , Gesamtansprechrage                 |
| OS        | <i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben                         |
| PAM       | <i>Pretransplant Assessment of Mortality</i>                      |
| PBSZ      | Periphere Blutstammzelle  |
| PD        | <i>Progressive Disease</i> , progressiver Krankheitsverlauf       |
| PD-1      | <i>Programmed cell Death protein 1</i>                            |
| PD-L1     | <i>Programmed cell Death 1 ligand 1</i>                           |
| PDE4B     | <i>Phosphodiesterase 4B</i>                                       |
| PET       | Positronenemissionstomographie                                    |
| PET-CT    | Positronen-Emissions-Computertomographie                          |
| PFS       | <i>Progression-Free Survival</i> , progressionsfreies Überleben   |
| PGF       | <i>Primary Graft Failure</i>                                      |
| PMBCL     | Primär Mediastinales B-Zell-Lymphom                               |
| Pola-BR   | siehe siehe Anhang: Chemotherapie-Regime 1: Chemotherapie-Regime  |
| POZ       | <i>Pox virus and Zinc finger</i>                                  |
| PR        | <i>Partial Remission</i> , Teilremission                          |
| pSTAT6    | <i>Phospho Signal transducer and activator of transcription 6</i> |
| PTEN      | <i>Phosphatase and Tensin homolog</i>                             |
| R-ASHAP   | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime                                |
| R-BEN     | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime                                |
| R-CHOEP   | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime                                |
| R-CHOP    | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime                                |
| R-COMP    | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime                                |
| R-DHAP    | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime                                |
| R-DHAX    | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime                                |
| R-ESHAP   | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime                                |
| R-GDP     | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime                                |

|                     |  |
|---------------------|--|
| R-GemOx             | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime   |
| R-ICE               | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime   |
| R-IMVP              | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime   |
| R-miniCHOP          | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime   |
| R-MPL               | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime   |
| r/r                 | rezidiert / refraktär  |
| Rh                  | Rhesus   |
| RIC                 | Intensitätsreduzierte Chemotherapie, <i>Reduced Intensity Chemotherapy</i> |
| RNA                 | Ribonukleinsäure   |
| ROAD                | siehe Anhang: Chemotherapie-Regime   |
| rRNA                | ribosomale RNA   |
| RT                  | Bestrahlungstherapie   |
| S                   | Seite  |
| SAFB                | <i>Single Antigen Flow Bead</i>  |
| scFv                | einsträngiges variables Fragment, <i>single-chain variable Fragment</i>    |
| sCRS                | <i>severe Cytokine-Release-Syndrome</i> , schweres Cytokin-Release-Syndrom |
| SD                  | <i>Stable Disease</i> , Krankheitsstabilisierung                           |
| SLL                 | kleinzelliges lymphozytisches Lymphomen                                    |
| SZT                 | Stammzelltransplantation   |
| T                   | Tumorgröße   |
| Tab.                | Tabelle  |
| TBI                 | <i>Total Body Irradiation</i> , Ganzkörperbestrahlung                      |
| TCR                 | <i>T-Cell-Receptor</i> , T-Zell-Rezeptor                                   |
| T <sub>FH</sub>     | follikuläre T-Helferzelle  |
| TFL                 | Transformiertes Follikuläres Lymphom                                       |
| TGF- $\beta$        | <i>Transforming Growth Factor beta</i>                                     |
| T <sub>H</sub> 1/ 2 | T-Helfer-Zelle 1/ 2  |
| TNF- $\alpha$       | Tumornekrosefaktor-alpha   |
| TRAF1               | <i>TNF Receptor Associated Factor 1</i>                                    |
| T <sub>reg</sub>    | regulatorische T-Zelle   |
| Tx                  | Transplantation  |
| URD                 | <i>Unrelated Donor</i> , nicht-verwandter Spender                          |

|      |  |
|------|--|
| UV-A | Ultraviolettstrahlung A  |
| UV-B | Ultraviolettstrahlung B  |
| vs.  | versus   |
| WHO  | <i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation |
| XIAP | <i>X-Linked Inhibitor Of Apoptosis</i>                         |
| ZNS  | zentrales Nervensystem   |

# 1. Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Non-Hodgkin- Lymphom (DLBCL) ist mit 30 Prozent der häufigste Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome [7]. Die Standard-Erstlinientherapie erfolgt nach dem R-CHOP-Regime (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison). Allerdings werden ungefähr 30 - 50 %, je nach Erkrankungsstadium und entsprechendem klinischem Risikoscore (*age-adjusted International Prognostic Index, aIPI*), nicht durch dieses Chemoregime geheilt [9]. Von diesen Patienten reagieren 20 % refraktär auf die Therapie, wohingegen 30 % nach erreichter Komplettremission ein Rezidiv erleiden [9]. Hierbei kommen rezidivierten - vor allem Frührezidiven, die innerhalb der ersten 12 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie auftreten - und refraktären Lymphomen aufgrund ihrer schlechten Prognose eine besondere Bedeutung zu.

Ein rezidivierter oder refraktärer Verlauf stellt eine große Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Eine schnelle Therapieeinleitung ist von enormer Wichtigkeit, da es sich beim DLBCL um ein aggressives Lymphom handelt, das unbehandelt in kurzer Zeit zum Tod des Patienten führt.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt stellt die Standardtherapie im Rezidiv oder bei refraktären Verläufen in erster Linie eine Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) dar. Ferner kommt der allogenen Stammzelltransplantation (allo-SCT) sowie der neuen CAR-T-Therapie besondere Bedeutung zu.

Von den beschriebenen Therapieoptionen zeigt sich die CAR-T-Therapie als eine Option, die von den meisten Patienten gut vertragen wird. Nebenwirkungen wie das *Cytokine Release Syndrome (CRS)* oder neurologische Störungen führen gelegentlich zu intensivpflichtiger Betreuung, sind jedoch kausal therapierbar und in den meisten Fällen gänzlich regredient nach der Therapie.

Im Vergleich hierzu sind Patienten und Kliniker bei einer allo-SCT mit langanhaltender *Graft versus Host Disease (GvHD)*, die sowohl akut als auch chronisch auftreten kann, und weiteren Komplikationen konfrontiert. Während die HD-ASCT die Standardtherapie im Rezidiv darstellt, muss beachtet werden, dass diese Therapie, wie auch die allo-SCT, für Patienten fortgeschrittenen Alters oft zu belastend ist. Für diese Patienten käme ebenfalls eine CAR-T-Therapie in Frage.

In dieser Arbeit wurden insgesamt 61 Patienten in drei verschiedenen Kohorten gruppiert, die bezüglich des Therapieausgangs bzw. Überlebens retrospektiv analysiert wurden. Ziel war, die Prognose dieser Patienten im historischen Vergleich mit bisher veröffentlichten Daten zu beschreiben sowie das Überleben in Abhängigkeit der unterschiedlichen Therapieansätze untereinander zu vergleichen.

Eine Gruppe schloss Patienten mit allogener Stammzelltransplantation ein. Diese wurde Patienten gegenüber gestellt, die im Rezidiv eine CAR-T-Therapie erhielten. In einer dritten Gruppe wurden DLBCL-Patienten im Senium (Geburtsjahr 1941 bis 1950) betrachtet, die mit einer HD-ASCT therapiert wurden. Bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) sowie des progressionsfreien Überlebens (PFS) konnte kein statistisch signifikanter Vorteil zwischen der allo-SCT oder der CAR-T-Therapie nach dem Auftreten des ersten Rezidivs oder nach Zellinfusion gezeigt werden.

Allerdings konnte eine erhöhte therapieassoziierte Mortalität (NRM) von 42,9 % bei Patienten mit allo-SCT festgestellt werden. Hierzu im Vergleich lag die Mortalität aufgrund der Therapie bei 11,1 % in der CAR-T-Gruppe und 10,5 % bei den Patienten mit HD im Senium.

Wenn auch die CAR-T-Therapie in dieser Arbeit keinen deutlichen Überlebensvorteil zeigt, so ist in Bezug auf die NRM ein maßgeblicher Unterschied im Vergleich zur allo-SCT zu sehen.

Diese Arbeit hat somit einen Beitrag zum Vergleich der Therapien geleistet. Zusammenfassend lassen die Ergebnisse dieser Studie sich auf Folgendes reduzieren:

- I. Im retrospektiven Vergleich sind das PFS und OS von allo-SCT und CAR-T-Therapie ähnlich - keine Therapie ist überlegen.
- II. Auch speziell im Senium kann die CAR-T-Therapie sicher angewendet werden.
- III. Es scheinen mehr lymphombedingte Todesfälle nach CAR-T-Therapie aufzutreten. Gleichzeitig kommt es zu signifikant mehr mehr therapieassoziierten Todesfällen nach allo-SCT.

Der Prozess hin zu einer modernen multimodalen Tumorthherapie, die für DLBCL-Patienten im Rezidiv dringend gebraucht wird, ist nicht abgeschlossen und muss an diversen Punkten bearbeitet werden.

Im Rahmen zukünftiger Arbeiten gilt es also zu prüfen, inwiefern der Therapiealgorithmus bei rezidierten und refraktären DLBCL angepasst werden sollte. Die Tatsache, dass die Indikationsstellung für eine CAR-T-Therapie erst nach mehreren fehlgeschlagenen Vortherapien erfolgen kann, sollte hierbei in Frage gestellt werden.

## 2. Einleitung

Das diffuse großzellige B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL) ist mit 30-40 % der häufigste Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) [7]. Der Therapieerfolg variiert je nach Herkunft der Zelle, molekularer Genetik, initialem Befall und primärem Therapieansprechen. Die letztendliche Diagnosestellung erfolgt nach wie vor über eine Lymphknotenbiopsie.

B-Zell-Lymphome wurden nach ihrer Erstbeschreibung 1832 durch *Thomas Hodgkin* erstmals 1966 durch *Henry Rappaport* neu klassifiziert. Seine Klassifikation basierte auf drei morphologischen Kriterien: Wachstumsmuster (diffus vs. nodal), Zellgröße (klein vs. groß) und zytomorphologischer Differenzierung (gut vs. schlecht differenziert) [1]. Heutzutage gibt es in der WHO-Klassifikation (Weltgesundheitsorganisation) über 40 Subtypen der Lymphome, die eine zielgerichtete Herangehensweise an die Therapie ermöglichen [2].

Die erstmalige Therapie entstand eher durch Zufall. Nach Ende des Ersten Weltkriegs wurden unter anderem alkylierende Agentien aus der chemischen Kriegsführung als Ursache für maligne Tumore sowie für Knochenmarksuppression identifiziert. Schon kurze Zeit später wurde Nitrogensengas für die Therapie von lymphoproliferativen und anderen Neoplasien genutzt. Hierbei konnte man allerdings lediglich von einer palliativen Therapie sprechen. In den 1960er Jahren wurde Chlorambucil erstmalig beschrieben und eingesetzt. Das später entstandene CHOP-Regime (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison) revolutionierte die Chemotherapie und ist bis heute Goldstandard-Element in der Lymphomtherapie. Es konnten erstmals ein prolongiertes Überleben beobachtet und teilweise Komplettremissionen (*complete remission*, CR) erzielt werden [3].

Ab einem gewissen Punkt stagnierten auch hier die Ergebnisse. Versuche, die Therapie durch Chemoprotokolle wie zum Beispiel m-BACOD (Methotrexat, Bleomycin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason) fortzusetzen, führten lediglich zu höherer therapieassoziierter Sterblichkeit und Toxizität. Gegen Ende des Jahrtausends wurden zwei große Fortschritte gemacht. Durch die Einführung der autologen Stammzelltransplantation konnten höhere Dosen von Chemotherapeutika verabreicht werden. Der Zelnadir konnte verkürzt und das therapeutische Fenster somit weiter geöffnet werden. Zudem wurde 1997 durch die *Food and Drug Administration* (FDA) der monoklonale

Antikörper Rituximab, der gegen CD20 (*Cluster of Differentiation*) gerichtet ist, zugelassen. Erste Studien zeigten bereits das hohe therapeutische Potential, indem das Überleben von 53 % bei der Kombination von Rituximab mit CHOP im Vergleich zu nur 35 % bei single-CHOP nahezu verdoppelt wurde [4]. Trotzdem ist man heute weiterhin an dem Punkt, dass 35-40 % der Patienten nach einem R-CHOP-Regime (CHOP in Kombination mit Rituximab, R) ein Rezidiv erleiden oder primär refraktär reagieren [5]. Die Therapie für die Patienten, die rezidivieren, ist zunächst eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Allerdings sind auch hier die Therapieergebnisse unbefriedigend. Das 3-Jahres-EFS (*Event-Free Survival*, ereignisfreies Überleben) liegt bei 26 - 35% und der Therapieerfolg ist abhängig von dem Ansprechen auf die Induktionstherapie, wie unter anderem in der CORAL-Studie von *Gisselbrecht et. al.* gezeigt wurde [6]. Eine weitere Behandlungsoption stellt die allogene Stammzelltransplantation dar. Doch auch hier liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) bei nur 18 - 26 %.

Durch die Zulassung der CAR-T-Zellen (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*) steht nun erstmalig ein gentechnisch modifiziertes Therapeutikum zur Verfügung, das enorm an Bedeutung gewonnen hat. Während 2013 nur 35 klinische Studien aktiv rekrutierten, werden derzeit hunderte neue Studien pro Jahr eingereicht [7]. Bei den aktuell zugelassenen Erkrankungen wie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) oder dem refraktären bzw. rezidierten DLBCL können Remissionsraten von 65-80 % bei der ALL und 30-50 % beim DLBCL beobachtet werden.

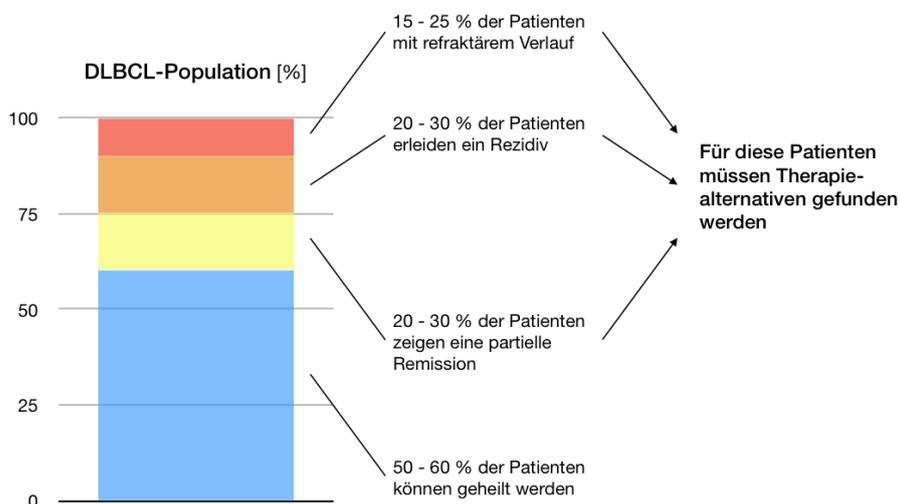
Zum einen resultiert die niedrigere Remissionsrate beim DLBCL vermutlich an der schlechteren Zugänglichkeit der CAR-T-Zellen zum Lymphom als zu den Leukämiezellen. Diese These wird durch die Tatsache gestützt, dass die Nebenwirkungen der CAR-T-Therapie bei der ALL deutlich stärker sind als beim DLBCL, da eine höhere Tumormasse zerstört wird. Auch bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zeigen sich diese verstärkten Nebenwirkungen [8]. Zum anderen besteht die Indikation für die beiden zugelassenen CAR-T-Produkte, Tisagenlecleucel und Axicabtagene Ciloleucel erst nach zwei oder mehr systematischen Therapien. Der Einsatz bei Frührezidiven beziehungsweise primär refraktärem Verlauf wird aktuell in klinischen Studien überprüft.

Mit der allogenen Stammzelltransplantation, der seit 2018 zugelassenen CAR-T-Therapie und der gezielten Modulation des Immunsystems durch sogenannte

Checkpointmodulatoren befindet sich die Hämato-Onkologie nunmehr an einem Punkt, in der die Therapieabfolge bei rezidierten oder refraktären Lymphomen neu justiert werden kann.

In dieser Arbeit wurden die verschiedenen Therapiemöglichkeiten, die im Falle eines Rezidivs eines DLBCL durchgeführt werden können, hinsichtlich ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit analysiert.

Die Erkrankung weist grundsätzlich eine sehr gute Heilungsprognose von 80 % in den ersten drei Jahren auf. Allerdings rezidiert rund ein Drittel der Patienten, wie in *Abbildung 1* zu sehen ist [9]. Je nach Autor variieren die Angaben, allerdings zeigt sich bei 15 - 25 % innerhalb der rezidierten Fälle ein refraktärer Verlauf [9].



**Abbildung 1: DLBCL-Population in Abhängigkeit des Therapieausgangs**

angelehnt an Coiffier, B. and C. Sarkozy, Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2016. 2016(1): p. 366-378.

Tritt bei einem Patienten ein Rezidiv – unabhängig von Früh- oder Spätrezidiv – auf, liegt das PFS bei ungefähr vier Monaten, sofern der Patient nicht transplantationsfähig ist [10]. Im Falle der Möglichkeit einer autologen Transplantation beim Patienten steigt das 3-Jahres-PFS (*Progression-Free Survival*, progressionsfreies Überleben) nur auf 20 % [11]. Diese Angabe bezieht sich auf die Gruppe von Patienten, die ein Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach der Erstlinientherapie, welche Rituximab enthielt, erhalten haben, was heutzutage die meisten Patienten mit DLBCL betrifft.

Da es sich beim DLBCL um ein aggressives Lymphom handelt, kann die Erkrankung schnell zum Tod des Patienten führen. Eine optimale Therapiewahl ist

essentiell, um auf der einen Seite keine Zeit zu verlieren, die durch einen Therapiewechsel nötig wäre, falls initial nicht die für den Patienten beste Therapie gewählt wird. Auf der anderen Seite kann die akkumulierte Toxizität beim Patienten verringert werden.

Die folgenden als Grundlage dienenden Informationen beziehen sich auf die Gruppe der NHL im Allgemeinen, mit Ausnahme der Histopathologie, die speziell für das DLBCL dargestellt wird.

## **2.1. Übersicht**

Beim Non-Hodgkin-Lymphom handelt es sich um eine Gruppe heterogener Erkrankungen ausgehend von Zellen des lymphatischen Systems.

Das DLBCL ist hierbei der häufigste Subtyp, der 30 - 40 % aller Erkrankungen ausmacht und der Gruppe der hochmalignen aggressiven Lymphomen zugeordnet wird [7].

Nach WHO-Klassifikation (*World Health Organization*, Weltgesundheitsorganisation) werden verschiedene Subtypen nach Genexpression, genetischen Anomalien sowie morphologischen und immuno-histochemischen Kriterien definiert [12].

## **2.2. Epidemiologie**

Die jährliche Neuerkrankungsrate der NHL liegt bei 14,2 pro 100.000 Einwohner. NHL rangieren damit auf Platz fünf der am häufigsten auftretenden malignen Erkrankungen [13].

Hierbei gibt es mehrere Auffälligkeiten: Bei Kaukasiern ist die Inzidenz höher als bei Asiaten oder Afrikanern [14]. Zudem tritt die Erkrankung häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Aus der Analyse des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts ist zu entnehmen, dass die altersstandardisierte Erkrankungsrate bei Männern 15 im Vergleich zu 11 pro 100.000 Einwohnern bei Frauen beträgt. Weltweit ist das DLBCL das häufigste NHL [15]. Des Weiteren ist eine steigende Inzidenz in den letzten 20 Jahren zu verzeichnen. Ein Grund hierfür ist der demografische Wandel. Jedoch ist diese steigende Inzidenz nicht bei den Hodgkin-Lymphomen zu beobachten und bei den NHL nur speziell beim diffusen großzelligen sowie follikulären Lymphom (FL).

Während das Auftreten der HIV-assoziierten Lymphome seit 1996 durch die Einführung der HAART - *highly active antiretroviral therapy* - bzw. cART - *combined antiretroviral therapy* - stetig sinkt, ist immer noch ungeklärt, ob und inwiefern neuere Diagnostik und Screeningmöglichkeiten Einfluss auf die steigende Inzidenz des DLBCL haben [16].

### 2.3. Ätiologie

Der Ursprung von NHL liegt in der malignen Transformation von B- oder T-Lymphozyten. Wie bei jeder Krebsentstehung handelt es sich hierbei um einen multifaktoriellen Prozess, bei dem gewisse Risikofaktoren ätiologisch beachtet werden müssen.

Die Tatsache betrachtend, dass beide Entitäten (B- und T-Zellen) für die Regulation von Immunantworten verantwortlich sind, legt die Vermutung nahe, dass die Ätiologie der Erkrankung in einer Dysregulation und Suppression von Immunantworten liegen könnte.

Folgende Risikofaktoren lassen sich ermitteln:

- Genetische Faktoren: Bei Verwandten 1. Grades eines an einem NHL-erkrankten Patienten ist ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko zu verzeichnen. Dies kann daran liegen, dass bei diesem Verwandtschaftsgrad ein ähnliches MHC-Muster (*major histocompatibility complex*) vorliegt [17].
- Immunsuppression im Rahmen der Erkrankung mit HIV, EBV, HTLV-1, HHV-8, HCV oder *H. pylori*. Grund hierfür ist, dass bei diesen Erkrankungen eine fehlende *immune surveillance* vorhanden ist.
- Angeborene Immundefekte wie beispielsweise das Wiskott-Aldrich Syndrom, das Nijmegen-Breakage-Syndrom oder die Ataxia-Telangiectasia.
- Zustand nach Organtransplantation mit verbundener immunsuppressiver Therapie.
- Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis, das Sjögren's Syndrom oder der systemische Lupus erythematodes sind mit dem Auftreten von malignen Lymphomen assoziiert.
- Verschiedene Noxen wie Bestrahlung, Benzene, Organophosphate, Alkohol und Tabak werden mit der Entstehung von Lymphomen in Verbindung gebracht [18].

## 2.4. Klinik

Bei den meisten Patienten erfolgt die Diagnose, nachdem der Patient über eine indolente Lymphadenopathie klagt, die über variable Zeiträume entstanden ist. Hierbei ist meist eine derbe Konsistenz der Lymphknoten mit schlechter Verschieblichkeit zu beobachten. Differentialdiagnostisch kommen auch reaktive Erkrankungen in Frage, die mit einer Vergrößerung der Lymphknoten einhergehen. Allerdings stellen sich die Lymphknoten in diesen Fällen meistens druckdolent, weich und verschieblich dar.

Außerdem kann es zu extranodalen Manifestationen kommen wie beispielsweise einer Splenomegalie.

Knochenmarkinfiltrationen treten bei 10-25 % der Patienten auf und gehen einher mit konsekutiver Verdrängung des gesunden Marks mit Blutungen, Infektionen und Anämien [19].

Die für maligne Erkrankungen typische B-Symptomatik mit Fieber (mind. 38 °C), Gewichtsverlust (mind. 10 % in sechs Monaten) und Nachtschweiß (mit Wechsel der Nachtwäsche) liegt in ungefähr der Hälfte der Fälle vor [20].

## 2.5. Prognostische Faktoren

Um vorab Patienten zu Gruppen verschiedener Risikoklassen zuordnen zu können, werden beim NHL der *International prognostic index* (IPI) und der *Age-adjusted international prognostic index* (aaIPI) herangezogen (Tabelle 1a und 1b). Beim DLBCL wird standardmäßig bei Patienten bis 60 Jahre der aaIPI genutzt [21].

Tabelle 1a: International Prognostic Index

|                 | International prognostic index |     | 3-Jahres-Überlebens-Rate (95 % KI) |
|-----------------|--------------------------------|-----|------------------------------------|
| Risiko-faktoren | Alter > 60 Jahre               |     | -                                  |
|                 | LDH > Normwert                 |     |                                    |
|                 | Ann-Arbor Stadium III-IV       |     |                                    |
|                 | Performance-Status 2-4         |     |                                    |
|                 | Extranodaler Befall > 1        |     |                                    |
|                 | Low                            | 0-1 | 91 (89-94)                         |

**Tabelle 1a: International Prognostic Index**

|                          | <b>International prognostic index</b> |     | <b>3-Jahres-Überlebens-Rate (95 % KI)</b> |
|--------------------------|---------------------------------------|-----|---|
| <b>Risiko-kategorien</b> | <i>Low intermediate</i>               | 2   | 81 (73–86)                                |
|                          | <i>High intermediate</i>              | 3   | 65 (58–73)                                |
|                          | <i>High</i>                           | 4-5 | 59 (49–69)                                |

Die Risikofaktoren und Stadien des IPI werden mit 3-Jahres-Überlebensrate und 95 % Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Abk.: LDH: Laktatdehydrogenase

angelehnt an Hiddemann, W., Dreyling, M., Stein, H., Lymphome Neue Erkenntnisse und Therapie-strategien (2005), Thieme Verlag, S. 79-80

**Tabelle 1b: Age-adjusted International Prognostic Index**

|                          | <b>age-adjusted Interna-tional prognostic index</b> |   | <b>3-Jahres-Überlebens-Rate (95 % KI)</b> |
|--------------------------|---|---|---|
| <b>Risiko-faktoren</b>   | LDH > Normwert                                      |   | -   |
|                          | Ann-Arbor Stadium III-IV                            |   |   |
|                          | <i>Perfomance-Status 2-4</i>                        |   |   |
| <b>Risiko-kategorien</b> | <i>Low</i>  | 0 | 98 (96–100)                               |
|                          | <i>Low intermediate</i>                             | 1 | 92 (87–95)                                |
|                          | <i>High intermediate</i>                            | 2 | 75 (66–82)                                |
|                          | <i>High</i>   | 3 |   |

Die Risikofaktoren und Stadien des aalPI werden mit 3-Jahres-Überlebensrate und 95 % Konfidenzintervall (KI) dargestellt.

Abk.: LDH: Laktatdehydrogenase

angelehnt an Hiddemann, W., Dreyling, M., Stein, H., Lymphome Neue Erkenntnisse und Therapie-strategien (2005), Thieme Verlag, S. 79-80

Bei dem in den Tabellen erwähntem *Performance-Status* handelt es sich um die ECOG-Klassifikation (Eastern Cooperative Oncology Group-Perfomance-Status). Diese teilt Patienten, vorwiegend mit hämato-onkologischen Erkrankungen, anhand ihres Allgemeinzustands in sechs Gruppen ein (*Tabelle 2*) [22].

Tabelle 2: Graduierung nach ECOG-Klassifikation

|        | Definition  |
|--------|---|
| Grad 1 | Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich. |
| Grad 2 | Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen.   |
| Grad 3 | Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50 % oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.  |
| Grad 4 | Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.   |
| Grad 5 | Tod   |

angelehnt an Hehn, Informationszentrum (2015), [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance\\_status/](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance_status/), zuletzt abgerufen am 20.01.2020

Im Laufe der Therapie kann mittels PET-CT (Positronen-Emissions-Computertomographie) Auskunft über das Tumorsprechen gegeben werden. Als prognostisch günstig zeigt sich eine frühzeitige Remission in der Bildgebung, die in einer prospektiven Studie nach ein bis vier Zyklen R-CHOP ermittelt wurde [23]. Die akronymisierten Chemotherapieprotokolle, die im Verlauf der Dissertation erwähnt werden, sind in voller Länge im Anhang: *Chemotherapie-Regime* zu finden. *Haioun et. al.* stellten ein ereignisfreies Überleben von 82 % bei den Patienten, die frühzeitig PET-negative Befunde zeigten, im Vergleich zu 43 % der Patienten mit positiven PET-Befunden fest. Das 2-Jahres-OS lag bei 90 % versus (vs.) 61 % [24].

Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Prognose bestimmt, ist der sogenannte maximale Tumordiameter (*maximum tumor diameter*, MTD). Für das DLBCL wurde für die prognostische Einschätzung ein Grenzwert von 7,5 cm festgelegt. In einer Studie, in die 802 Patienten eingeschlossen wurden, konnten *Pfreundschuh et. al.* nachweisen, dass das EFS mit Zunahme des Tumordurchmessers abnahm. Weiterhin wurde gezeigt, dass ein 3-Jahres-EFS von 98 % bei Patienten, die mit R-CHOP behandelt wurden, bei einem maximalen Durchmesser von 5 cm vorlag. Dem gegenüber steht ein 3-Jahres-EFS von 85,2 % bei einem MTD von 10 cm [25].

Außerdem konnte festgestellt werden, dass ein Hämoglobin-Wert unter 12 mg/dl sowie eine Thrombozytopenie < 135/µl prognostisch ungünstig gelten [26].

Eine Knochenmarkbiopsie gehört bei Patienten mit DLBCL in der Regel zur Diagnostik. Grund hierfür ist, dass der Befall des Knochenmarks ebenfalls als negativer Prognosefaktor gewertet wird. *Sehn et. al.* konnte in einer Analyse von 795 Patienten mit DLBCL feststellen, dass bei den 650 Patienten ohne Knochenmarkbefall ein 3-Jahres-OS von 78 % vorlag. Hierzu im Vergleich lag das Überleben im selben Zeitraum bei Knochenmarkbefall bei nur 49 % [27]. Auf die Knochenmarkbiopsie kann verzichtet werden, wenn im PET-CT kein Hinweis auf Knochenmarkbefall und keine therapeutische Konsequenz vorliegt.

## 2.6. Grundlagen des Immunsystem

### 2.6.1. Generelle Betrachtung

In diesem Abschnitt sollen die Teile des Immunsystems erläutert werden, die für die Pathologie sowie für die Therapien, mit der sich diese Arbeit befasst, als Grundlage dienen.

Das Immunsystem lässt sich in ein unspezifisches und in ein spezifisches System unterteilen (*Tabelle 3*) [28]. Die Bezeichnung „unspezifisches Immunsystem“ fußt auf einer ontogenetisch historischen Entwicklung.

**Tabelle 3: Einteilung des Immunsystems**

|                     | <b>zellulär</b>                               | <b>humoral</b>                         |
|---------------------|---|--|
| <b>unspezifisch</b> | NK-Zellen:<br>• Makrophagen<br>• Granulozyten | Komplement:<br>• Zytokine<br>• Lysozym |
| <b>spezifisch</b>   | • T-Zellen<br>• B-Zellen                      | Antikörper                             |

In der Tabelle werden die zellulären und humoralen Komponenten des unspezifischen und spezifischen Immunsystems dargestellt.  
 angelehnt an Löffler, G., Basiswissen Biochemie: mit Pathobiochemie. 2006: Springer Berlin Heidelberg.

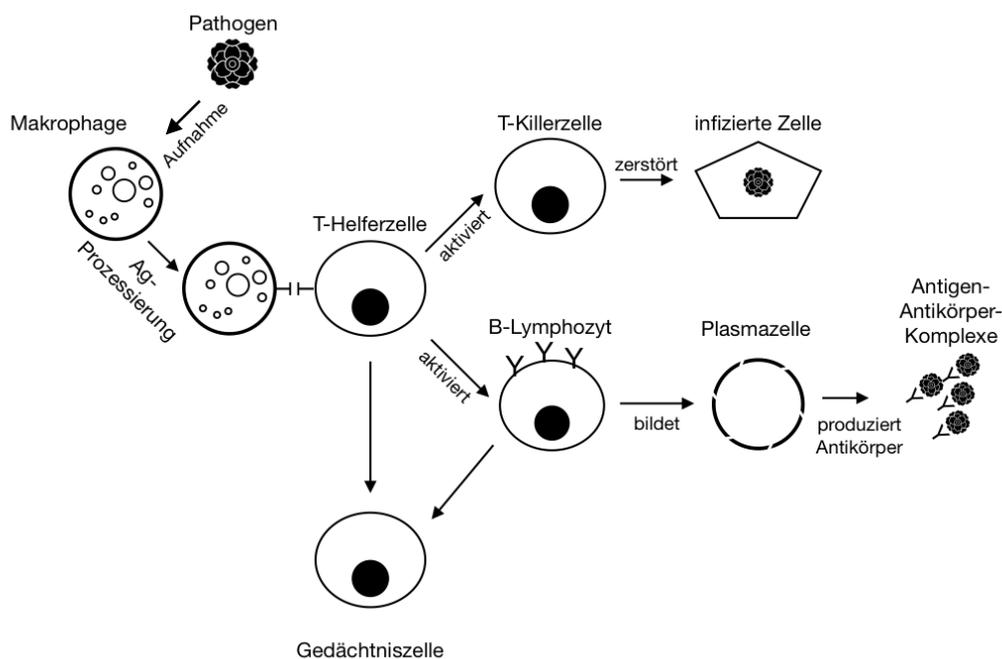
Haut und Schleimhaut stellen eine physische Barriere dar, die Pathogene abwehren sollen. Zusätzlich produzierter Mucus und Sekrete, die zum Beispiel Lysozym, antimikrobielle Peptide oder einen sauren pH-Wert beinhalten, stellen eine weitere Behinderung des Eindringens von Fremdorganismen dar. Von der Leber synthetisierte Komplementfaktoren können Pathogene direkt abwehren, opsonieren und deren Phagozytose erleichtern oder eine lokale Entzündungsreaktion auslösen. Zusätzlich können die Zellen des unspezifischen Immunsystems

tems wie Granulozyten, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Makrophagen Pathogene, Viren oder Bakterien abwehren [28].

Das unspezifische Immunsystem interagiert jedoch auch mit den Zellen des spezifischen Immunsystems. Beispielsweise phagozytieren Makrophagen Antigen-Antikörper-Komplexe und präsentieren diese dann im Anschluss dem spezifischen Immunsystem. Trotzdem kann dieses „alte“ unspezifische System keinen direkten Lerneffekt für das jeweilige Individuum bereitstellen [29].

Der Mensch besitzt neben dem angeborenen Immunsystem ein adaptives Immunsystem, also einen lernenden Arm. Die Immunzellen werden in den primär lymphatischen Organen - dem Knochenmark und dem Thymus - gebildet und migrieren von hier in die sekundär lymphatischen Organe. Zu diesen zählen Milz, Lymphknoten und das Mucosa-assoziierte lymphatische Gewebe (*Mucosa-Associated Lymphatic Tissue, MALT*). Dies sind Orte, an dem die Antigenpräsentation stattfindet. Diese muss erfolgen, da sowohl B- als auch T-Zellen erst diverse Selektionsprozesse durchlaufen müssen, bevor die naiven Zellen ihre Funktion nach Antigenkontakt erfüllen können [29].

In *Abbildung 2* ist der Ablauf einer Immunreaktion gegen Viren schematisch dargestellt:



**Abbildung 2: Ablauf einer antiviralen Immunreaktion**

angelehnt an [https://nawitonic.de/media/030\\_teachers/010\\_comments/068463\\_immunreaktion\\_kommentar.pdf](https://nawitonic.de/media/030_teachers/010_comments/068463_immunreaktion_kommentar.pdf), zuletzt abgerufen am 01.03.2020

Antigenpräsentierende Zellen (*Antigen-Presenting Cell*, APC) nehmen Pathogene oder antigene Fragmente auf. Sie werden intrazellulär prozessiert und auf ihrer Oberfläche T-Helfer-Zellen präsentiert [30]. Diese Zellen interagieren anschließend auf verschiedene Weisen:

- T-Helferzelle aktivieren zytotoxische T-Zellen, die ihrerseits dann in der Lage sind, infizierte oder aber tumorale Zellen zu zerstören.
- Gleichzeitig kommt es zur Aktivierung von B-Zellen, deren finales Reifestadium die sogenannte Plasmazelle ist. Ihr Sezernierungsprodukt sind Antikörper.
- Nach jeder Immunreaktion kommt es zur Bildung von T- und B-Gedächtniszellen. Bei erneutem Kontakt mit diesem Pathogen muss kein *priming* - also ein erneuter Erstkontakt - für ein spezielles Antigen erfolgen. Vielmehr hat das Immunsystem die direkte Möglichkeit mit einer hochspezifischen Antwort auf das erneute Auftreten zu reagieren. Im weitesten Sinne ist dies die sogenannte *immune surveillance*.

Im Folgenden soll auf die einzelnen Komponenten des spezifischen Immunsystems, B-Zellen sowie deren Kommunikation und T-Zellen genauer eingegangen werden.

## 2.6.2. T-Zellen

### 2.6.2.1. T-Zell-Reifung

T-Zellen migrieren aus dem Knochenmark in den Thymus, wo die Reifung dieser Zellen stattfindet. Zu diesem Zeitpunkt exprimieren die T-Zellen, die als Thymozyten bezeichnet werden, weder CD4- oder CD8- noch CD3- oder den T-Zell-Rezeptor (*T-Cell-Receptor*, TCR). Man bezeichnet sie auch als doppelt negative Thymozyten [29].

Im Thymus durchlaufen sie verschiedene Reifestufen von der Thymusrinde beginnend zum Mark. In diesem Prozess kommt es zur Ausbildung eines antigenerkennenden T-Zell-Rezeptors. Zu Beginn finden Rekombinationsvorgänge im TCR  $\beta$ -Kettengenlocus statt. Anschließend kommt es zur Expressierung der  $\beta$ -Kette zusammen mit der prä-T $\alpha$ -Kette und CD3 auf der Oberfläche der prä-T-Zellen. Man bezeichnet den TCR $\beta$ /prä-T $\alpha$  auch als prä-TCR-Komplex. Durch intrazelluläre Signaltransduktion wird eine Umlagerung der  $\beta$ -Kettengene gestoppt und die Rekombination der  $\alpha$ -Ketten-Gene eingeleitet. Sofern die Aus-

bildung des TCR nicht gelingt, wird die Apoptose der T-Zellen eingeleitet. Dies bezeichnet man als Negativselektion [29].

Nach Abschluss der Ausbildung eines TCR exprimieren die T-Zellen sowohl CD4 als auch CD8. Diese Zellen treten in die Positivselektion ein. Thymische Epithelzellen präsentieren entweder MHC-I- oder MHC-II-gebundene Antigene. Bei einer positiven MHC-I-Selektion wird die Expression von CD4 unterbrochen. Bei einer Selektion über ein MHC-II-gebundenes Antigen wird die Expression von CD8 eingestellt. Die Thymozyten sind nun *single positive*, exprimieren also nur noch eines der beiden genannten Oberflächenmarker. Eine Negativselektion erfolgt anhand von Selbstpeptiden. Sofern ein Selbstpeptid mit hoher Affinität gebunden wird, kommt es zur negativen Selektion dieser Zellen, um Autoreaktivität zu verhindern. Wenn eine T-Zelle beide Selektionsschritte abgeschlossen hat, verlässt sie den Thymus als naive T-Zelle, die noch keinen Antigenkontakt hatte. Die Zellen migrieren in die Lymphknoten und rezirkulieren hier, bis ihnen von antigenpräsentierenden Zellen aus der Körperperipherie aufgenommene Antigene präsentiert werden und somit das *priming* beginnt. Anschließend folgt die Proliferation der T-Zellen [29, 31].

#### 2.6.2.2. Aufbau T-Zell-Rezeptor

Der T-Zell-Rezeptor besteht aus zwei Transmembranproteinen. Hierbei handelt es bei den meisten TCR um eine  $\alpha$ - und eine  $\beta$ -Kette, die über Disulfidbrücken verbunden sind. In diesem Fall bezeichnet man den Rezeptor als TCR2. Dieser macht circa 90 % der menschlichen TCR aus. Eine andere Variante des TCR besteht aus einer  $\gamma$ - und einer  $\delta$ -Kette. Diese Subpopulation kommt lediglich bei 10 % der T-Zellen vor. Alle folgenden Erläuterungen beziehen sich auf den TCR2 [32].

T-Zell-Rezeptoren ähneln einem membrangebundenen  $F_{ab}$ -Fragment, das im Gegensatz zu einem Immunglobulin (Ig) allerdings nur eine Bindungsstelle hat und somit monovalent ist. Beide Ketten sind jeweils aus einer konstanten (c) und einer variablen (v) Region aufgebaut. Sie sind intrazellulär an weitere  $\delta$ -,  $\epsilon$ - und  $\gamma$ -Ketten gebunden ebenso wie an signalgebende  $\zeta$ -Ketten [13-16].

Die T-Zell-Rezeptorvielfalt wird ähnlich wie bei den Immunglobulinen über die VDJ-Rekombination gewährleistet. Dieses *rearrangement*, das auch als somatische Rekombination bezeichnet wird, stellt einen Umlagerungsprozess der DNA dar. Die variable Region der  $\alpha$ -Kette wird durch 100 V-Gensegmente und

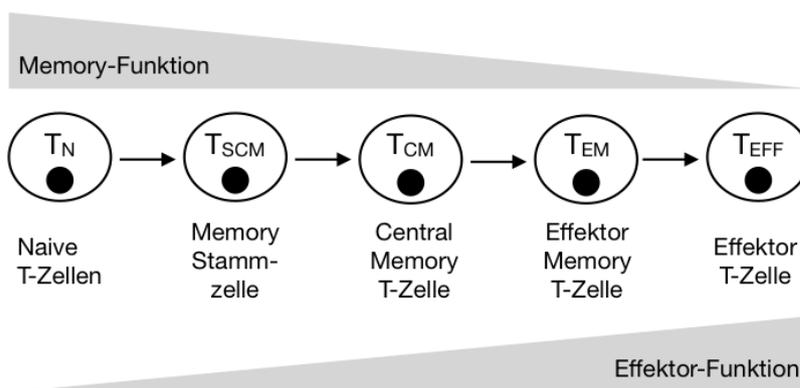
50 J-Gensegmente kodiert. Die Kodierung der  $\beta$ -Kette findet über 30 V-, 2 D- und 12 J-Segmente statt [30]. Durch die Rekombination der unterschiedlichen Möglichkeiten kann die notwendige Vielfalt gewährleistet werden. Zudem kann durch somatische Mutation, also spontane Mutationen in den Kettengenen, eine Hypervariabilität erzielt werden [33]. Es entsteht eine Zahl von  $10^{15}$  möglichen Kombinationen für den TCR2 [34].

### 2.6.2.3. T-Zell-Aktivierung

Die Bindung einer T-Zelle über den TCR an eine antigenpräsentierende Zelle, die auf einem MHC-I- oder MHCII-Molekül ein Antigen präsentiert, stellt das erste Signal zur Aktivierung der T-Zelle dar. Sie wird unterstützt durch CD4 oder CD8 der T-Zelle. Dieses erste Signal alleine reicht nicht zur Aktivierung aus. Um die Effektorfunktion der T-Zelle auszulösen, wird ein zweites aktivierendes Signal benötigt. Ein Beispiel hierfür ist die Bindung von CD28 der T-Zelle mit B7 der APC. Nach Aktivierung erfolgt die Proliferation unter anderem durch auto- und parakrine Interleukin-2-Sekretion (IL-2). T-Zellen sezernieren IL-2, welches dann ihre eigene klonale Expansion fördert [29].

### 2.6.2.4. T-Zell-Subpopulationen

CD8<sup>+</sup>-Zellen durchlaufen mehrere Entwicklungsschritte, von einer naiven T-Zelle über eine Memory Stammzelle bis hin zu einer Effektorzelle (*Abbildung 3*) [35].

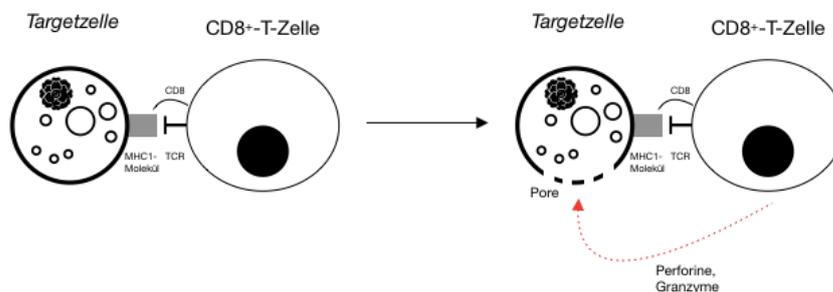


**Abbildung 3: Differenzierung von naiven CD8<sup>+</sup>-T-Zellen**

angelehnt an Golubovskaya, V., L. Wu, Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers*, 2016. 8(3): p. 36.

CD8<sup>+</sup>-Effektorzellen, auch als zytotoxische T-Lymphozyten bezeichnet, können nach *priming* durch ein entsprechendes Antigen infizierte oder entartete Zellen

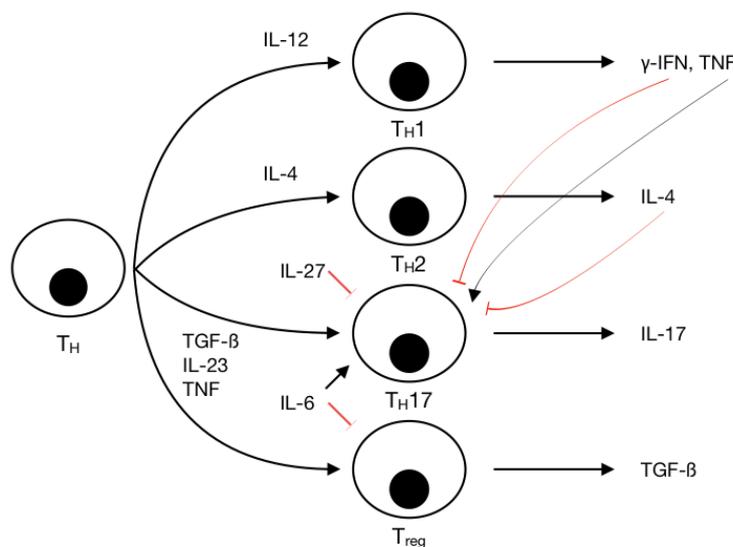
erkennen und deren Apoptose induzieren. Dies geschieht durch zytotoxische Substanzen wie Perforine und die Bindung des Fas-Liganden mit anschließender Induktion von Apoptose (*Abbildung 4*).



**Abbildung 4: Bindung zwischen CD<sup>8</sup>-T-Zelle und Targetzelle**

angelehnt an <https://www.westburg.eu/immunotherapy-for-cancer/active-immunotherapy/t-cell-mediated-cytotoxicity>, Cancer cell killing by cytotoxic T-cells, zuletzt abgerufen am 23.03.2020

CD4<sup>+</sup>-Helferzellen differenzieren nach dem *priming* unter Einwirkung verschiedener Zytokine zu unterschiedlichen Subtypen (*Abbildung 5*):



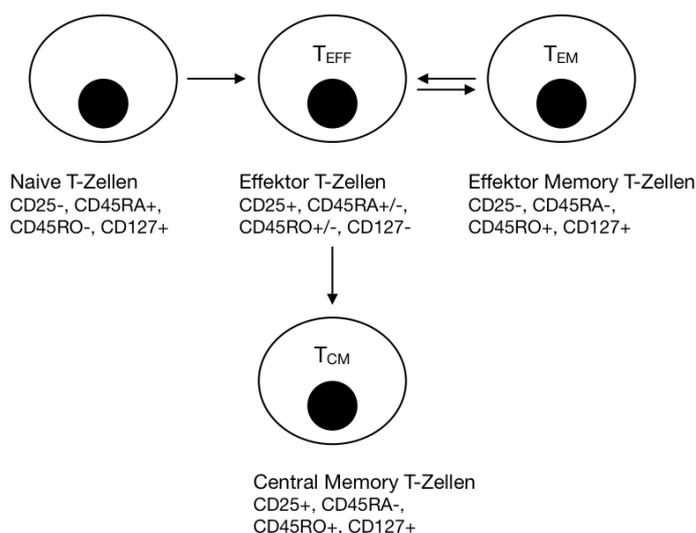
**Abbildung 5: Differenzierung von TH-Subtypen**

angelehnt an O'Reilly, S., Hügler, T., Laar, J., T cells in systemic sclerosis: A reappraisal, Rheumatology (Oxford, England), Vol. 51, S. 1540-9

- TH1-Zellen: TH1-Zellen proliferieren unter dem Einfluss von IL-12 und sind für die Bekämpfung intrazellulärer Pathogene verantwortlich. Sie produzieren IFN- $\gamma$  (*Interferon-gamma*) und IL-2. Durch IFN- $\gamma$  werden wiederum Makrophagen, zytotoxische T-Zellen und neutrophile Granulozyten rekrutiert [36].

- T<sub>H</sub>2-Zellen: Diese Zellen sind für die Abwehr extrazellulärer Parasiten verantwortlich. Durch Autosekretion von IL-4 differenzieren sie zu T<sub>H</sub>2-Zellen und produzieren unter anderem IL-4 und IL-13. Diese Interleukine bewirken in B-Zellen einen Immunglobulin-Klassenwechsel zu IgE [36].
- T<sub>H</sub>17-Zellen: Unter dem Einfluss von TGF-β (*Transforming Growth Factor beta*) und IL-23 erfolgt die Differenzierung. Diese T-Zellen sezernieren IL-17 und sind für die Initiation von Immunantworten verantwortlich [36].
- T<sub>reg</sub>-Zellen: Hierbei handelt es sich um regulatorische T-Zellen, die entzündliche sowie allergische Reaktionen durch IL-10 und TGF-β unterdrücken sollen [37].
- T<sub>FH</sub>-Zellen: Follikuläre T-Zellen befinden sich im Lymphfollikel und unterstützen die Affinitätsreifung und den Klassenwechsel der Immunglobuline [36].

Nachdem naive CD4<sup>+</sup>-T-Zellen über ein Antigen *geprimt* und aktiviert wurden, differenzieren sie sich nach der Proliferation zu Effektorzellen (*Abbildung 6*). Allerdings handelt es sich hierbei um eine kurzlebige Antwort [35]. Auf der anderen Seite können Gedächtniszellen in den sekundär lymphatischen Organen als zentrale Gedächtniszellen (*Central memory T-Cells*) auch bei Antigenabsence verweilen und bei erneutem Antigenkontakt schnell expandieren und eine effektivere Immunantwort verursachen. Als Effektor Gedächtnis-T-Zellen bezeichnet man die Zellen, die nicht in die sekundär lymphatischen Organe abwandern, sondern an dem Ort des Antigenkontakts bleiben. [37].



**Abbildung 6: Differenzierung von naiven CD4<sup>+</sup>-T-Zellen**

angelehnt an Golubovskaya, V., L. Wu, Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers*, 2016. 8(3): p. 36.

### 2.6.3. B-Zellen

Der humorale Arm der Immunantwort ist im Gegensatz zur T-Zell-Reifung auf die primär lymphatischen Organe fokussiert. B-Zellen reifen im Knochenmark. Im ersten Stadium, dem Pro-B-Zellstadium, exprimieren sie CD19 und CD34. Während die B-Zelle ihre Vorstufen durchläuft, erfolgt die Rekombination der Immunglobulin-Gene. Nach der Selektion migrieren die Zellen als naive B-Zellen in die Primärfollikel der Lymphknoten. Hier verbleiben die B-Zellen, bis ein passendes Antigen über eine APC präsentiert wird [37].

Die B-Zellen prozessieren das Antigen und präsentieren es MHC-II-rezeptorgebunden am Rand der T-Zell-Zone im Primärfollikel. Die B-Zelle wird über ihren B-Zell-Rezeptor (das jeweilige Immunglobulin), der mit der T-Zelle agiert, aktiviert. Zusätzlich erfolgt ein weiteres Signal über kostimulatorische Moleküle wie CD30 oder CD40 [37].

Die aktivierten B-Zellen folgen nun zwei Wegen:

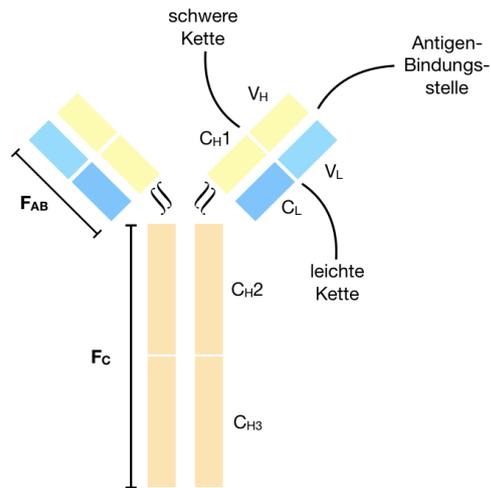
- Ein Teil bildet einen Primärfokus, aus dem IgM-produzierende Plasmablasten hervorgehen. Dies ist die erste Linie der Immunreaktion.
- Ein weiterer Teil bildet das Keimzentrum, nachdem es gemeinsam mit T-Zellen in das Zentrum des Primärfollikels migriert. Hier entstehen im Anschluss B-Gedächtniszellen und Plasmazellen.

Nach somatischer Hypermutation kommt es zur Affinitätsreifung hochaffiner Antikörper.

### 2.6.4. Immunglobuline

Immunglobuline sind von Plasmazellen produzierte Proteine. Diese Proteine sind in der Lage spezifisch Antigene zu binden. Je nach Fc-Teil werden nach der Bindung ihres spezifischen Antigens unterschiedliche Effektorfunktionen initiiert. In Folge kann es zur Opsonierung, zur Lyse durch Aktivierung der Komplementkaskade oder zur direkten Neutralisierung kommen [37].

Wie in *Abbildung 7* zu sehen ist, zeigen Immunglobuline eine Y-förmige Gestalt und bestehen aus zwei identisch leichten (*light*) und schweren (*heavy*) Ketten (*chain*), von denen die schweren Ketten über eine Gelenkregion (*hinge region*) verbunden sind [37].



### Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines Immunglobulin

angelehnt an Rink, L., Kruse, A., Haase, H., Lay, M., Immunologie für Einsteiger, Springer Berlin Heidelberg

Die Ketten bestehen aus zwei Domänen: Der konstanten (c) Region, die die Antikörperklasse bestimmt, und der variablen (v) Region, dem antigenbindenden Teil.

Immunglobuline können mittels Papain und Pepsin in unterschiedliche Fragmente gespalten werden:

Ein  $F_{ab}$ -Fragment – *antigen-binding*-Fragment oder Papain-Fragment – wird aus variablen und konstanten Teilen der leichten und schweren Kette gebildet. Ein Dimer aus zwei  $F_{ab}$ -Fragmenten, auch als  $F_{ab2}$ -Fragment bezeichnet, kann zwei Antigene binden [38].

Das  $F_c$ -Fragment – *crystallizable* Fragment (Pepsin-Fragment) – wird nur von den konstanten Teilen der schweren Kette gebildet und bindet Immunzellen oder Komplementfaktoren [38].

Anhand des Aufbaus des  $F_c$ -Teils des Immunglobulins können beim Menschen, wie in *Tabelle 4* dargestellt ist, fünf verschiedene Antikörperklassen unterschieden werden [30]:

**Tabelle 4: Immunglobulinklassen**

|     | Vorkommen                        | Valenzen | plazentare Passage | Komplementbindung |
|-----|----------------------------------|----------|--------------------|-------------------|
| IgA | seromuköse Sekrete               | 4        | nein               | nein              |
| IgD | nachweisbar bei Neugeborenen     | 2        | nein               | unbekannt         |
| IgE | Bildung bei parasitären Infekten | 2        | nein               | nein              |
| IgG | interne Körperflüssigkeiten      | 2        | ja                 | ja                |
| IgM | frühe Phase der Immunreaktion    | 10       | nein               | ja                |

In der Tabelle werden die verschiedenen Immunglobulinklassen anhand ihres Vorkommens, Valenzen, ihrer Passage und Bindung vorgestellt.  
angelehnt an Berg, P.A., Roitt, I.M., Leitfaden der Immunologie. 2013: Steinkopff

Bei einer Immunantwort kommt es zur Antikörperbildung durch verschiedene B-Zell-Klone. Es liegt demzufolge eine polyklonale Immunantwort vor.

Alle von einem B-Zell-Klon gebildeten Antikörper richten sich gegen ein distinktes Epitop eines Antigens.

Monoklonale Antikörper (*Monoclonal Antibody*, MAB), die *in vitro* produziert werden, binden nur ein Antigen. Diese können therapeutisch genutzt werden wie beispielsweise der monoklonale anti-CD-20-Antikörper Rituximab. MAB induzieren zytotoxische Effekte an der Zielzelle über das Komplementsystem oder Effektor-T-Zellen bzw. NK-Zellen. Man bezeichnet dies als *Complement-Dependent Cytotoxicity* (CDC) oder *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity* (ADCC) [39]. Weiterhin kann neben dem zytotoxischen auch ein therapeutischer Aspekt erzielt werden durch Blockierung von Liganden auf Zielzellen oder aber dessen Mimikri. So bindet beispielsweise der MAB Pembrolizumab den Rezeptor *Programmed cell Death-1* (PD-1) und blockiert die Interaktion mit dessen Liganden [40].

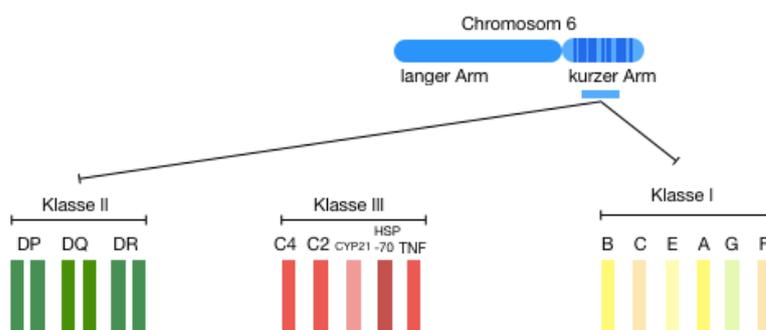
## 2.6.5. HLA-Gene

Unter dem humanen Leukozytenantigen-System wird eine Gruppe von Genen zusammengefasst, die eine wichtige Rolle im menschlichen Immunsystem spielen [41]. Diese Gene kodieren für Proteine, die an der Zelloberfläche von Leukozyten und anderen Zellen exprimiert werden und für die Präsentation von antigenen Peptiden zuständig sind [29]. Diese Moleküle bezeichnet man als MHC-I- bzw. -II-Moleküle. Wie bereits erwähnt, spielen sie die zentrale Rolle in der T-Zell vermittelten Immunantwort. Ferner sind sie jedoch auch bedeutend für die Transplantatabstoßung solider sowie hämatologischer allogener Transplantate.

Von fast allen Zellen werden intrazellulär Proteine in Form von Peptid-MHC-Klasse-I-Komplexen präsentiert. Diese körpereigenen Proteine werden schon bei der T-Zell-Entwicklung erkannt und toleriert [37]. Erst bei der Präsentation von fremden Peptiden erfolgt die T-Zell-Aktivierung. Durch Endozytose aufgenommene Antigene werden von APC als Peptid-MHC-Klasse-II-Komplexe präsentiert.

Die HLA-Gene (*Human Leukocyte Antigens*, Humane Leukozytenantigene) sind beim Menschen in einem Cluster auf Chromosom 6 angesiedelt (Abbildung 8) [31]. Sie sind unterteilt in MHC-Klasse-I-, -II- und -III-Komplex:

- MHC-Klasse-I-Komplex:
  - Ia: HLA-A, HLA-B, HLA-C
  - Ib: HLA-E, HLA-F, HLA-G
- MHC-Klasse-II-Komplex:
  - HLA-DM, -DO, -DP, -DQ, -DR
- MHC-Klasse-III-Komplex: lösliche Komplementfaktoren und weitere Proteine



**Abbildung 8: Schematische Darstellung Chromosom 6 mit HLA-Genen**

angelehnt an Westover, J., Sweeten, T., Benson, M., Bray-Ward, P., Torres, A., Immune Dysfunction in Autism Spectrum Disorder, 2011

MHC-I-Moleküle werden auf allen kernhaltigen Zellen exprimiert. Sie sind aus einer  $\alpha$ -Kette mit drei Domänen ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ), sowie einer  $\beta$ -Kette aufgebaut. Das hierfür kodierende Gen ist das einzige sich nicht auf Chromosom 6 befindende Gen. Es ist auf Chromosom 15 zu finden.  $\alpha 1$  und  $\alpha 2$  bilden zusammen eine Einheit, in der Peptide der jeweiligen Zelle präsentiert werden, während  $\alpha 3$  für die Bindung mit dem CD8 $\alpha\beta$ -Korezeptor von T-Zellen verantwortlich ist. Die MHC-Klasse-I-Moleküle zeigen sozusagen der T-Zelle die Peptide ihrer eigenen Proteine, um sich selbst als körpereigen - „self“ - auszuweisen [42].

MHC-II-Moleküle hingegen sind nur auf APC, das heißt B-Zellen, Makrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen, und dienen vornehmlich der Initiierung einer *de novo*-Immunreaktion. Der Aufbau ähnelt dem der MHC-I-Moleküle.

HLA-Gene werden kodominant vererbt [43]. Voraussetzung dieses Erbgangs ist das Vorliegen zweier Allele, die nicht homozygot sind. Hierbei kommt es zur vollständigen, gleichmäßigen und unabhängigen Ausprägung auf den Phänotypen. Für HLA-A sind 41 Genloci, für HLA-B 61 und für HLA-C 18 bekannt. Die Verteilung für MHC-II-Moleküle ist ähnlich. Somit kommt man auf eine Variabilität der Genloci von  $n = 45000$  [29]. Aus diesem Grund ist es schwierig, einen HLA-identischen Spender für eine Transplantation zu finden.

Meistens werden die HLA-Gene der einzelnen loci gekoppelt als feste Haplotypen vererbt. Es erfolgt also eine allelische Zusammensetzung der Polymorphismen. Hierbei ist speziell bei den HLA-Genen ein Kopplungsungleichgewicht - *linkage disequilibrium* - zu erkennen. Dies bedeutet, dass die Häufigkeit bestimmter Haplotypen die relative Wahrscheinlichkeit deutlich überschreitet [29, 44].

## **2.7. Pathologie des DLBCL**

Die Einteilung maligner hämatologischer Erkrankungen wie auch anderer Neoplasien erfolgt durch die WHO. Die aktuellste Revision der Klassifikation von 2016 unterteilt das DLBCL in folgende Subtypen (*Tabelle 5*) [45, 46]:

Tabelle 5: WHO-Klassifikation reifer B-Zell-Neoplasien

|    | Entität  |
|----|--|
| 1  | T-cell/histocytic rich large B-cell lymphoma   |
| 2  | Primary CNS lymphoma   |
| 3  | Primary cutaneous DLBCL, leg type  |
| 4  | EBV+ DLBCL, NOS  |
| 5  | EBV+ mucocutaneous ulcer   |
| 6  | DLBCL associated with chronic inflammation   |
| 7  | Lymphomatoid granulomatosis  |
| 8  | Primary mediastinal large B-cell lymphoma  |
| 9  | Intravascular large B-cell lymphoma  |
| 10 | ALK+ large B-cell lymphoma   |
| 11 | Plasmablastic lymphoma   |
| 12 | Primary effusion lymphoma  |
| 13 | HHV8+ DLBCL, NOS   |
| 14 | Burkitt lymphoma   |
| 15 | Burkitt-like lymphoma with 11q aberration  |
| 16 | High grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements, High grade B-cell lymphoma, NOS |

Abk.: CNS: Central Nervous System, EBV: Epstein-Barr-Virus, NOS: non other specified, ALK: Anaplastische Lymphomkinase, HHV8: Humanes Herpesvirus-8, BCL2/6: B-cell lymphoma 2/6 Gen angelehnt an Beham-Schmid, C. Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. memo 10, 248–254 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12254-017-0367-8>

In dieser Arbeit erfolgt die Betrachtung allein der Patienten mit „diffuse large B-cell lymphoma, NOS (*non other specified*)“ mit seinen Subtypen. Die Einteilung in die Untergruppen erfolgt mittels *complementary DNA (cDNA) Microarray*:

- *Germinal Center B-cell (GCB) DLBCL*: Diese Gruppe von DLBCL zeigt ein Auftreten von BCL2-Translokationen oder -Mutationen, MYC-Translokationen, EZH2-Mutationen, MEF2B-Mutationen, BCL6-Mutationen und PTEN-Deletionen [47].
- *Activated B-Cell (ABC) DLBCL*: Das ABC-like DLBCL zeichnet sich durch hohe Expression von Zielgenen von NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor kappa B*) aus. Bei diesen hochregulierten Genen handelt es sich um Cyclin-D2, IRF-4, c-FLIP, BCL-2, CCR7 und I $\kappa$ B $\alpha$  [48].

- Typ 3: Hierbei handelt es sich um eine heterogene Gruppe mit Mutationsmuster, das sich nicht eindeutig zu den GCB oder ABC-like DLBCL zuordnen lassen kann [49].

Eine Gegenüberstellung von GCB- und ABC-DLBCL ist in *Tabelle 6* dargestellt. Ferner wird dargestellt, dass der Therapieausgang der ABC deutlich schlechter ist als bei GCB-Lymphomen. Dies ist allerdings durchaus umstritten und konnte in einer retrospektiven Analyse von 414 DLBCL-Patienten von *Staiger et al.* nicht reproduziert werden [50]. Hierbei wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen GCB- und ABC-DLBCL hinsichtlich EFS, PFS und OS gezeigt.

Eine immunphänotypische Unterscheidung kann anhand folgender Oberflächen-Marker vorgenommen werden [51]:

- GCB-Typ: Ig+/-, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, BCL6+, CD10+, CD5+/-, BCL2-
- ABC-Typ: Ig+/-, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, BCL6-, CD10-, CD5+/-, CD45+/-, BCL2+

Anhand dieser Oberflächenproteine können Proben durchflusszytometrisch dem ABC- oder GCB-DLBCL zugeordnet werden.

**Tabelle 6: Unterschiede zwischen GCB- / ABC-DLBCL**

|                                 | <b>Germinal Center B Cell-Like (GCB)</b>   | <b>Activated B Cell-like (ABC)</b>   |
|---------------------------------|--|--|
| <i>Cell of origin</i>           | <i>Germinal Center B Cell</i>  | <i>Postgerminal Center B Cell</i>  |
| <b>andauernde Ig Mutationen</b> | ja   | nein   |
| <b>onkogene Mechanismen</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCL2 Translokation</li> <li>• Chr. 2p Amplifikation des REL locus</li> </ul>  | Aktivierung von NF-κB  |
| <b>Intrazelluläre Kaskade</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• cAMP beeinflusst AKT und pBAD</li> <li>• IL-4 induziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pSTAT6 Akkumulierung ↑</li> <li>• Genexpression ↑</li> <li>• Proliferation ↑</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PDE4B inaktiviert cAMP</li> <li>• IL-4-induziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pSTAT6 Akkumulierung ↓</li> <li>• AKT Aktivierung ↓</li> <li>• G0 / G1 Zellzyklusarrest</li> </ul> </li> </ul> |

Es ist eine Gegenüberstellung der GCB- und ABC-DLBCL mit ihren onkogenen Mechanismen, intrazellulären Kaskaden und Behandlungserfolgen dargestellt.

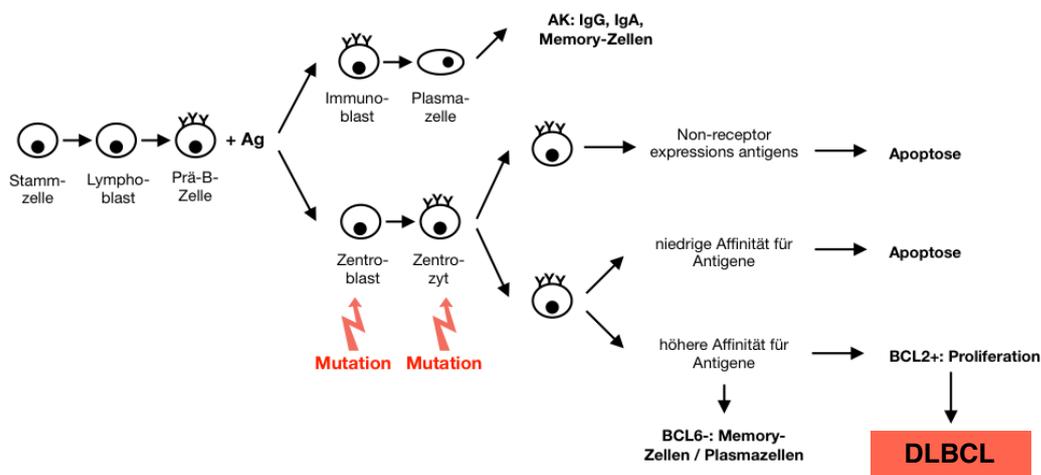
Abk.: BCL2: B-cell lymphoma 2 Gen, NF-κB: Nuclear Factor kappa B, cAMP: Cyclisches Adenosinmonophosphat, AKT: Proteinkinase B, pSTAT6: Phospho Signal transducer and activator of transcription 6, PDE4B: Phosphodiesterase 4B

angelehnt an Gorczyca, W (2008). Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology, 2nd edition, S. 194

### 2.7.1. Pathophysiologie

DLBCL entstehen aus reifen, differenzierten B-Lymphozyten. Wie in *Abbildung 9* zu sehen ist, werden B-Lymphozyten im Knochenmark gebildet und wandern als naive Zellen anschließend in lymphatisches Gewebe, wo sie nach Erkennen eines fremden Antigens mit kostimulatorischer T-Zell-Aktivierung in das Keimzentrum von Lymphknoten oder Milz wandern [52]. Hier unterliegen die aktivierten B-Zellen (Zentroblasten) einer starken klonalen Expansion mit hoher Mutationsrate der variablen Kette, das heißt somatischer Hypermutation, Affinitätsreifung und Klassenwechseln durch Veränderung der schweren Kette. Die Zellen wandern anschließend als Zentrozyten in den parafollikulären Raum, wo sie als Plasmazelle oder B-Gedächtniszelle vorzufinden sind [37].

In mehreren Entwicklungsschritten erfolgt die Selektion fehlerhafter Zellen. Zellen werden apoptotisch, wenn der Pre-Antigenrezeptor nicht entsteht. Ebenfalls gehen sie in Apoptose, wenn der finale Antigenrezeptor eines Pre-B-Lymphozyten nicht korrekt konfiguriert ist und wenn reife B-Zellen Autoantigene mit zu niedriger Affinität binden [53].



**Abbildung 9: Differenzierung und Reifung von B-Zellen und mögliche Abweichungen, die zur Entstehung von DLBCL führen können**

angelehnt an Gisele Rodrigues Gouveia, Sheila Aparecida Coelho Siqueira, and Juliana Pereira, Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(6): S. 449

Wie beschrieben ist für die B-Zell-Reifung eine Rekombination verschiedener Gene unerlässlich. Bei Zellen, die einer solchen Mutationsrate unterliegen, kann es häufiger zu malignen Transformationen kommen.

Die Onkogenese aller Tumoren ist häufig von Mutationen in Proto-Onkogenen und Tumorsuppressorgenen begleitet [54].

Beim DLBCL gibt es mehrere definierte Gene, deren Mutation maßgeblich zur Entstehung eines DLBCL beitragen:

- BCL2: Das BCL2-Gen, ein Protoonkogen, kodiert für ein anti-apoptotisches Protein an der Oberfläche der äußeren Mitochondrienmembran [55]. Bei einer Mutation dieses Gens kommt es zum einen zu einer Membranstabilisierung. Außerdem führt sie zu einer Hemmung des NF- $\kappa$ B-Inhibitor und fördert somit die antiapoptotische Wirkung von NF- $\kappa$ B. Es kommt zur Überexpression antiapoptotischer Proteine wie c-FLIP, TRAF-1, IAP-2, XIAP und BCL-xL [56].
- BCL6: Auch das BCL6-Gen ist ein Protoonkogen, welches für ein Zinkfingerprotein mit N-terminaler POZ-Domäne kodiert [57]. Im Keimzentrum reguliert es IL-4-Antworten der B-Lymphozyten. Mutationen führen zu fehlerhafter Differenzierung und konstanter Proliferation der B-Zellen. BCL6 supprimiert die Expression von BLIMP-1, welches „der Masterregulator für die Plasmazelldifferenzierung und damit der entscheidende Indikator für die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen [58]“ ist.
- p53: Das p53-Tumorsuppressorgen ist für die Aktivierung von DNA-Reparaturmechanismen sowie das Anhalten des Zellzyklus zuständig [59]. Eine Mutation führt zum Verlust der Apoptosefähigkeit und zur Unfähigkeit Cytochrom-C-Oxidase 2 zu synthetisieren [60].
- MYC: Unter MYC fasst man eine Gruppe von Genen, die für Transkriptionsfaktoren kodieren. Das beim DLBCL häufig mutierte Protoonkogen c-MYC führt zu unkontrollierter Zellproliferation [61]. c-MYC kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der ein Dimer mit dem Transkriptionsfaktor MAX (*myc-associated factor X*) bildet. Dieses Dimer führt unter anderem zu gesteigerter Zellproliferation, inhibiert Tumorsuppressorgene und steigert die Glykolyse sowie die ribosomalen RNA- und Proteinbiosynthese [62].

### 2.7.2. Double-Hit-Lymphom:

Zwei der oben genannten Gene kommt eine besondere Bedeutung zu. Liegen sowohl Translokationen im MYC- als auch im BCL-2-Gen und oder BCL-6-Gen vor, spricht man von einem *double-hit* Lymphom (DHL). Diese Form tritt bei weniger als 10 % aller Patienten mit einem DLBCL auf [63]. Die Diagnose eines DHL ist dennoch enorm wichtig, da es sehr schlecht auf die konventionelle Immun-Chemotherapie der DLBCL anspricht, einen aggressiveren Verlauf zeigt und ein niedrigeres Überleben aufweist.

*Green et al.* verglichen in einer Studie mit 193 Patienten das OS und des PFS zwischen DHL- und non-DHL-DLBCL [58]. Hierbei wurde ein OS von 13 Monaten bei Patienten mit DHL im Vergleich zu 95 Monaten bei non-DHL gezeigt.

Ferner wurden Patienten, die entweder eine Mutation im MYC-Gen oder im BCL2-Gen hatten, mit dem Restkollektiv verglichen. Bei Vorliegen nur einer Mutation wurde kein signifikanter Unterschied im OS gezeigt (MYC:  $p = 0,459$ , BCL2:  $p = 0,960$ ) [64].

## 2.8. Diagnostik

Zur sicheren Diagnosestellung ist die Biopsie eines vergrößerten Lymphknotens notwendig. Im Rahmen der Biopsie wird das B-Zell-Lymphom immunhistochemisch, pathologisch und molekularbiologisch weiter differenziert.

Laborchemische Parameter dienen als Hinweis auf etwaigen Organbefall oder Komplikationen und sind wichtig für das *Staging* der Erkrankung.

## 2.9. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der Erkrankung erfolgt nach der *Ann-Arbor-Klassifikation* (Tabelle 7) [65]. Grundlage hierfür sind Anamnese zur Erfassung von B-Symptomatik, körperliche Untersuchung (unter anderem für die Detektion von extranodalem Befall), Kontrastmittel-Computertomographie (KM-CT) zur Bestimmung befallener Lymphknoten und eine Knochenmarkbiopsie.

**Tabelle 7: Stadienteilung nach Ann-Arbor**

| Stadium  | Definition   |
|----------|--|
| I        | Nodaler Befall in einer singulären Lymphknotenregion   |
| IE       | Vorliegen eines singulären extralymphatischen Herdes   |
| II       | Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells  |
| IIIE     | Vorliegen eines singulären extralymphatisch lokalisierten Herds und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells |
| III      | Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells   |
| IIIE     | Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herds und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells |
| IV       | Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe  |
| Suffix S | Befall der Milz (Milz wird als Lymphknoten gewertet)   |
| Zusatz A | keine B-Symptomatik (siehe 1.4. Klinik)  |
| Zusatz B | mindestens ein B-Symptom   |

angelehnt an PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2020 Jan 31. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-.Table 4. Ann Arbor Staging Classification for Hodgkin Lymphomaa, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65726/table/CDR0000062933\\_\\_557/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65726/table/CDR0000062933__557/), zuletzt abgerufen am 10.02.2020

Um das Stadium anzugeben, erfolgt zunächst die Angabe einer römischen Ziffer, die die Anzahl und den Ort der Lymphadenopathie in Bezug auf das Zwerchfell angibt. So liegen die Herde oder nur ein Herd bis Stadium II auf einer Seite des Zwerchfells. In Stadium III findet man Manifestationen des Lymphoms oberhalb und unterhalb des Zwerchfells. In Stadium IV liegt zusätzlich ein extranodaler Befall vor.

Das Suffix A gibt an, dass keine B-Symptomatik vorliegt. Wird der römischen Ziffer ein B hinten angestellt, zeigt der Patient eine B-Symptomatik. Das Suffix S gibt speziell den Milzbefall an.

In den meisten Ländern wurde das KM-CT durch ein FDG-PET (18F-Fluorodesoxyglucose-PET) zur Lymphomdetektion ersetzt. Bis März 2020 sah der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sowie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) keinen ausreichenden Nutzen des

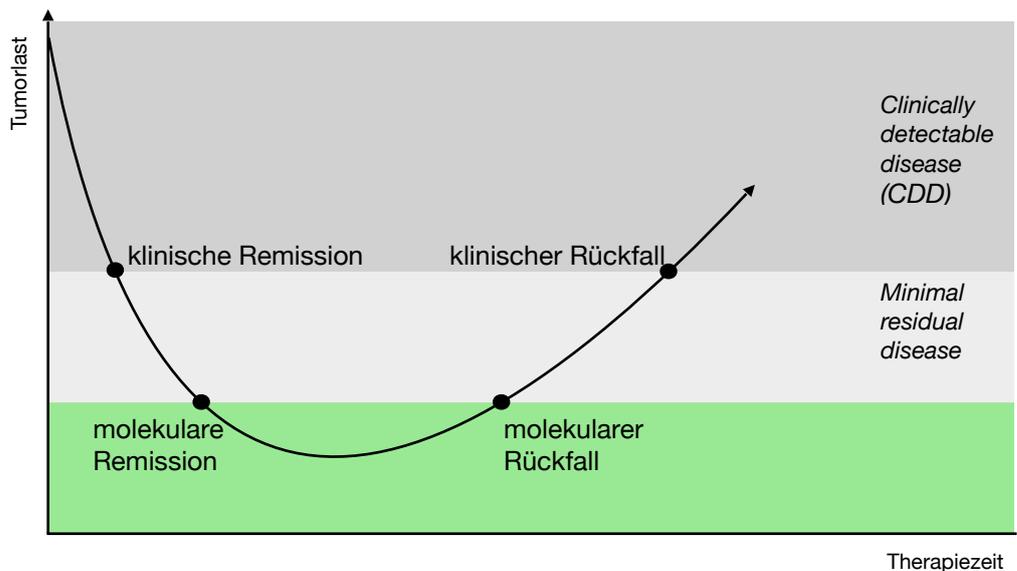
FDG-PET als Primärdiagnostik [66, 67]. Seit März 2020 zählt es zum Leistungskatalog der Krankenkassen wird standardmäßig durchgeführt [68].

## 2.10. Therapieoptionen

### 2.10.1. Generelle Betrachtung

Durch konsequente Modifikation der konventionellen Behandlungsoptionen wie Radio- und Chemotherapie konnten das PFS sowie das OS der Patienten mit DLBCL kontinuierlich verbessert werden.

Dennoch verbleiben viele Patienten, in der Regel solche, bei denen die Erkrankung refraktär ist oder die ein Frührezidiv erleiden, mit einer schlechten Prognose und hoher Mortalität. Grund hierfür sind therapieresistente Neoplasien sowie nach der Therapie verbleibende Tumorzellen. Dies bezeichnet man auch als *minimal residual disease* (Abbildung 10) [69].



**Abbildung 10: Model: Minimal residual disease**

angelehnt an Sato, M., Yamazaki, J., Goto-Koshino, Y., Setoguchi, A., Takahashi, M., Baba, K., Fujino, Y., Ohno, K., Tsujimoto, H., Minimal residual disease in canine lymphoma: An objective marker to assess tumour cell burdens in remission, The Veterinary Journal, Volume 215, S. 38-42, 01.09.2016

Eine fehlende Kontrolle dieser Zellen führt vermutlich zu einem Rezidiv. Nach Beenden der Chemotherapie und vollständiger Elimination der Zytostatika sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einer weiteren Reduktion der verbliebenen Tumorzellen kommt.

An diesem Punkt sollen immuntherapeutische Strategien eingreifen und zu einer dauerhaften Kontrolle der Tumorlast führen, nachdem durch ein zytoreduk-

tives Chemotherapie-Regime eine Suppression der Tumorzellen um mehrere Zehnerpotenzen pro ml erreicht wird.

Bislang erfolgte die Therapie mit R-CHOP, wobei die Chemotherapeutika den gesamten Körper angriffen. Durch den Einsatz von therapeutischen Komponenten, die dem Immunsystem zugehörig sind, hält seit langem ein spezielles *Targeting* Einzug in die Therapie [69].

Ebenso wie das Immunsystem selber kann die Immuntherapie in spezifische und unspezifische Therapeutika gegliedert werden [70].

Zu den unspezifischen Immuntherapien zählen Immunmodulatoren wie zum Beispiel Zytokine. Auch Lymphokin-aktivierte Killerzellen, die zu den unspezifischen Therapeutika zählen, wurden in der Vergangenheit mit wenig Erfolg getestet [71]. Ein Beispiel für eine unspezifische Immuntherapie ist die Therapie der Haarzelleukämie mit Interferon- $\alpha$  [72]. Heute stehen mit Purinanaloga wie Cladribin andere Therapien zu Verfügung, dennoch konnten mit IFN- $\alpha$  Remissionsraten von 90 % bei den betroffenen Patienten erzielt werden [72].

Zu spezifischen Immuntherapien zählen zum Beispiel Antikörper wie Rituximab. Durch Rituximab konnte die Therapie fokussierter erfolgen, allerdings stellt das Zielantigen dieses Antikörpers trotzdem ein Pan-B-Antigen dar – es werden also alle B-Zellen, die durch den Antikörper erreicht werden – depletiert. Ansätze wie die Behandlung mit CAR-T-Zellen oder PD-1- / PD-L1 (*Programmed cell Death 1 Ligand 1*) als Zielantigen sowie ein *Minor Mismatch* mit *Anti-Leukaemia*-Effekt bei der allogenen Stammzelltransplantation gehen einen Schritt weiter.

Die hämatologische Onkologie stellt seit langem das Terrain für experimentelle Ansätze und die Einführung immunmodulatorischer Therapien dar. Zelluläre Therapien wie die oben beschriebenen werden in ihrem natürlichen Umfeld getestet, da B- und T-Zellen *in vivo* ständig kommunizieren. Außerdem kann eine Therapieevaluation von hämatoonkologischen Erkrankungsbildern wie beispielsweise die Tumorlastkontrolle einfach über eine periphere Blutentnahme erfolgen. Anders besteht bei soliden Tumoren kein vergleichbar leichter Zugang vom Blutkreislauf aus.

Folglich ist es naheliegend, dass immunologische Therapien, sei es über MAB, CAR-T oder PD-L1-Antikörper und jedweder Induktion von *immune surveillance*, zuvorderst an Neoplasien des Immunsystem selber getestet werden, bei-

spielsweise bei der ALL, der CLL oder auch dem Hodgkin- beziehungsweise Non-Hodgkin Lymphom.

Das Immunsystem kann hier also als *guided* Effektorsystem in der modernen Tumorthherapie verwendet werden.

Im Folgenden soll auf die einzelnen Therapien speziell eingegangen werden.

### 2.10.2. Autologe Stammzelltransplantation

Eine autologe Stammzelltransplantation wird in der Regel in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie (HD-ASCT) durchgeführt.

In den Jahren zwischen 1987 und 1994 wurden im Rahmen der PARMA-Studie 215 Patienten rekrutiert, die ein Rezidiv ihres NHL erlitten hatten und zunächst zwei Zyklen DHAP (Dexamethason, Hochdosis-AraC, Cisplatin) erhielten. Anschließend wurden die Patienten randomisiert. Eine Gruppe wurde mit vier weiteren Zyklen DHAP behandelt, wohingegen die andere Gruppe eine *BEAC*-Konditionierungstherapie (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Cyclophosphamid, 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium) mit anschließender ASCT erhielt [73].

*Philip et al.* zeigten eine Ansprechrate von 84 % bei transplantierten Patienten vs. 44 % bei den Patienten, die lediglich mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Das 5-Jahres-OS betrug bei der HD-ASCT-Gruppe 53 % im Vergleich zu 32 % der anderen Kohorte ( $p = 0,038$ ) [74]. Hierbei wurde also deutlich, dass Patienten von einer ASCT profitieren. Allerdings wurden im Rahmen dessen hauptsächlich Patienten mit chemosensitivem Rezidiv betrachtet.

In der retrospektiven SCHOLAR-1-Auswertung verschiedener Studiendaten wurde ein 1-Jahres-OS von 26 % bei Patienten mit refraktärem Rezidiv beschrieben [75]. Damit wird die ASCT bei diesem Patientenkollektiv als Therapie im Rezidiv in Frage gestellt. Hinzu kommt, dass sich die Ergebnisse der ASCT im Rezidiv stark verschlechtert haben, seitdem Rituximab zur Erstlinientherapie hinzugefügt wurde [76].

Vor einer autologen Stammzelltransplantation erfolgt zunächst eine *salvage* Chemotherapie. Hiermit wird die Chemotherapie im Rezidiv bezeichnet. Sie erfolgt mit drei Zyklen R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder R-DHAP. *Crump et al.* konnten in einer Studie mit 619 Patienten beweisen, dass R-GDP weder im OS

noch im EFS den anderen Regimen unterlegen ist und dabei weniger Toxizität und eine geringere Hospitalisierungsrate aufweist [77].

Die Induktion dient zum einen der Tumorzellreduktion, sodass die Erfolgsrate der sich anschließenden Hochdosis-Therapie erhöht wird und zum anderen der Reduzierung der Tumorzellenkontamination des autologen Stammzelltransplantats [78]. Man bezeichnet dies als *in-vivo purging* [79].

Eine multizentrische Phase-III-Studie (*Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma, CORAL*) zeigte keinen Vorteil eines der beiden Regime gegenüber dem anderen in Bezug auf EFS oder OS. Die Ansprechrate bei R-ICE bei einem Kollektiv von 202 Patienten lag bei 63,5 %. Im Vergleich wurde durch R-DHAP bei ähnlich großem Kollektiv eine Ansprechrate von 62,8 % bewiesen [6]. Allerdings zeigte sich, dass Patienten mit einem GCB-DLBCL eher von R-DHAP als von R-ICE profitieren können [80].

Nach jedem Induktionszyklus erfolgt die Gabe von *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) zur Mobilisierung von Knochenmarkszellen ins periphere Blut.

Im Anschluss an die Induktionstherapie erfolgen (gegebenenfalls mehrere) Stammzellapheresen und die Kryokonservierung der Zellen.

Es schließt sich die Hochdosistherapie, beim DLBCL meistens nach dem BEAM-Protokoll (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan), an. Die Zugabe von Rituximab zum BEAM-Protokoll konnte keinen signifikanten Unterschied in den primären Endpunkten OS oder PFS zeigen [81].

Aufgrund der Halbwertszeit der einzelnen Zytostatika erfolgt die Retransfusion der autologen Stammzellen in der Regel 72 Stunden nach Abschluss der Hochdosis-Therapie, sodass sichergestellt ist, dass die Zytostatika eliminiert wurden [82]. Die Präparate, die dem Patienten transfundiert werden, müssen mindestens  $2 \times 10^6/\text{kgKG}$  CD 34<sup>+</sup>-Zellen enthalten [82]. Durch die ASCT können die Chemotherapeutika vorab höher dosiert werden, da der sich anschließende Zellnadir durch die Gabe der autologen Stammzellen verkürzt werden kann.

Die therapiebedingte Mortalität (*non-relapse mortality, NRM*) der Therapie liegt dennoch in Abhängigkeit des Erkrankungsstadiums bei 2-4 % [83]. Nebenwirkungen, die nach der Therapie in der Aplasie auftreten, sind Mukosiden, die häufig total parenterale Ernährung sowie intravenöse Schmerztherapie not-

wendig machen, Infektionen, die antibiotisch behandelt werden müssen, sowie Panzytopenien, die regelmäßigen Transfusionen bedürfen.

Definiert werden muss auch, welche Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen. Das Alter ist hierbei nicht per se eine Kontraindikation für eine ASCT. Vielmehr kann das Risiko unter Zuhilfenahme klinischer Merkmale bewertet werden. Kontraindikationen stellen psychiatrische Erkrankungen, HIV-Seropositivität und aktive Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) dar. Ferner führen Komorbiditäten zu erhöhter Mortalität. Kontraindikation stellen daher auch eine verminderte Ejektionsfraktion, ein erhöhtes Serum-Kreatinin oder Bilirubin oder Lungenfunktionseinschränkungen dar [84]. Grund hierfür ist, dass es durch die Hochdosis-Chemotherapie zu einer erhöhten Organtoxizität kommt, die bei vorgeschädigtem Organismus nicht kompensierbar wäre. Diese beschriebene Toxizität liegt ebenfalls bei der allogenen Stammzelltransplantation vor.

### **2.10.3. Allogene Stammzelltransplantation**

Eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SCT) kommt bei Patienten mit DLBCL in der Regel als Therapiemöglichkeit bei Chemorefraktärität oder bei Rezidiv nach erfolgter HD-ASCT in Frage.

Vergleichbar zur ASCT stellen vor allem Komorbiditäten, Alter des Patienten und die Toxizität der Therapie limitierende Faktoren dieser Therapie dar. Letztere ist bei betroffenen Patienten vor allem wegen diverser Vortherapien hoch, sowie noch stärker bei einem geplanten auto-allo-Konzept. Hierbei erfolgte die Gabe von bis zu drei Zyklen Induktion vor einer Hochdosis-Chemotherapie mit ASCT vor einer allo-SCT. Zudem muss vor der allo-SCT eine Remission erzielt worden sein. Eine allo-SCT bringt per se eine NRM von 20-45 % in den ersten fünf Jahren mit sich, abhängig unter anderem von der Toxizität der Induktionstherapie vor der allo-SCT [85]. Ein Vergleich des *Nature*-Magazin von 2013 zeigt in *Tabelle 8* die Therapieergebnisse nach allo-SCT bei Patienten mit DLBCL nach HD-ASCT [86].

**Tabelle 8: Outcome von Patienten mit DLBCL nach allogener Stammzelltransplantation**

| Referenz                 | n   | medianes Alter [y] (Spannweite) | HD-ASCT vor allo [%] | Rituximab vor allo-SCT [%] | refraktär vor allo-SCT [%] | Donortyp              | Konditionierung  | NRM/TRM [%] (y)             | Relapse [%] (y)            | OS [%] (y)                 | PFS [%] (y)                |
|--------------------------|-----|---------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|--|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <i>Rezvani et al.</i>    | 32  | 52 (18–67)                      | 75                   | NA                         | 72                         | MRD, 66%<br>URD, 34%  | NMA:<br>Flu+TBI 2 Gy (91%)   | 25 (3)                      | 41 (3)                     | 45 (3)                     | 35 (3)                     |
| <i>Thomson et al.</i>    | 48  | 46 (23–64)                      | 71                   | 56                         | 17                         | MRD, 62%<br>URD, 38%  | RIC:<br>Flu+MEL+<br>Alemtuzumab  | 32 (4)                      | 33 (4)                     | 47 (4)                     | 48 (4)                     |
| <i>Lazarus et al.</i>    | 79  | 46 (21–59)                      | 0                    | NA                         | 42                         | MRD, 100%             | MA:<br>CY+TBI (12 Gy) / +BU (82%)  | 45 (5)                      | 33 (5)                     | 22 (5)                     | 22 (5)                     |
| <i>van Kampen et al.</i> | 101 | 46 (18–66)                      | 100                  | 19                         | 26                         | MRD, 71%/<br>URD, 29% | MA:<br>CY+TBI (12 Gy) ±Eto/+BU (67%)<br>RIC:<br>Flu+MEL/+BU/+CY+Thio (71%)                       | 28 (3)<br>MA: 41<br>RIC: 20 | 30 (3)                     | 52 (3)                     | 42 (3)                     |
| <i>Rigacci et al.</i>    | 165 | 43 (16–65)                      | 100                  | NA                         | 33                         | MRD, 65%/<br>URD, 35% | MA (30%):<br>TBI-based<br>RIC (70%):<br>Flu-based  | 28                          | 25                         | 39 (5)                     | 31 (5)                     |
| <i>Bacher et al.</i>     | 396 | 48 (18–69)                      | 32                   | 67                         | 36                         | MRD, 33%/<br>URD, 67% | MA:<br>CY+TBI (12 Gy) / +BU (77%)<br>RIC:<br>Flu+MEL/+BU (83%)<br>NMA:<br>Flu+TBI 2 Gy/+CY (81%) | 56 (5)<br>47 (5)<br>36 (5)  | 26 (5)<br>38 (5)<br>40 (5) | 18 (5)<br>20 (5)<br>26 (5) | 18 (5)<br>15 (5)<br>25 (5) |

Abk.: MRD: matched related donor, URD: unrelated donor, NMA: non-myeloablatives Regime, MA: myeloablatives Regime, RIC: reduced-intensity chemotherapy, Flu: Fludarabin, TBI: Ganzkörperbestrahlung, Bu: Busulfan, MEL: Melphalan, Cy: Cyclophosphamid, Eto: Etoposid; Gy: Gray  
angelehnt an Klyuchnikov, E., Bacher, U., Kroll, T., Shea, T. C., Lazarus, H. M., Bredeson, C., Fenske, T. S., Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?. Bone Marrow Transplant (2014) 49, S. 4

In einer Studie von *van Kampen et al.* mit 101 Patienten wurde ein 3-Jahres-OS von 52 % nachgewiesen [85].

*Rigacci et al.* konnten bei einer Kohortengröße von 165 Patienten mit medianem Alter von 43 Jahren ein 5-Jahres-OS von 39 % und ein -PFS von 31 % zeigen [87]. Alle 165 Patienten hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Ferner wurde von *Bacher et al.* ein 5-Jahres-PFS von 18 % bei einem myeloablativen Chemotherapie-Regime gezeigt [88]. Es wird also deut-

lich, dass selbst bei relativ großer Kohortenzahl von 100 bis 400 Patienten die statistische Kraft zwar steigt, die Ergebnisse aber dennoch enorm streuen und somit deren Aussagekraft aufgrund der meist retrospektiven Natur der Analysen eingeschränkt ist.

Beachtet werden muss, dass lediglich 19 % der Patienten aus der Analyse von *Rigacci et al.*, die eine Erstlinientherapie und beim ersten Rezidiv eine HD-ASCT erhielten, anschließend noch für eine allo-SCT infrage kamen [87].

Infolgedessen stellt sich die wichtige Frage, welche Patienten möglicherweise beim ersten Rezidiv nicht zuerst mit einer HD-ASCT behandelt werden sollten, sondern direkt von einer allo-SCT oder anderen Therapien profitieren.

Die Leitlinie zur allogenen Stammzelltransplantation der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) ist in *Tabelle 9* dargestellt [89].

**Tabelle 9: Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation beim DLBCL**

|       | <b>Krankheits-spezifisches Risiko</b> | <b>HLA-identer familiärer Spender</b> | <b>matched unrelated donor</b> | <b>Nabelschnurblut / Haplo/ MMUD</b> |
|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| DLBCL | CR1, aalPI intermediate/hoch          | nicht empfohlen                       | nicht empfohlen                | nicht empfohlen                      |
|       | CR / PR > 1, keine HD-ASCT            | klinische Option                      | klinische Option               | laufende Studie                      |
|       | CR / PR nach Rez. nach HD-ASCT        | <b>Standard-indikation</b>            | <b>Standard-indikation</b>     | klinische Option                     |
|       | Refraktär                             | klinische Option                      | klinische Option               | laufende Studie                      |

Die Indikationen für eine allo-SCT werden je nach Erkrankungsstadium dargestellt.

Abk.: CR: Komplett-Remission, aalPI: *age-adjusted Internation prognostic index*, PR: Teilremission, HD-ASCT: Hochdosis gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, Rez.: Rezidiv, Haplo: familiär-allogene haploidente Spender, MMUD: HLA-differente unverwandte Spende.

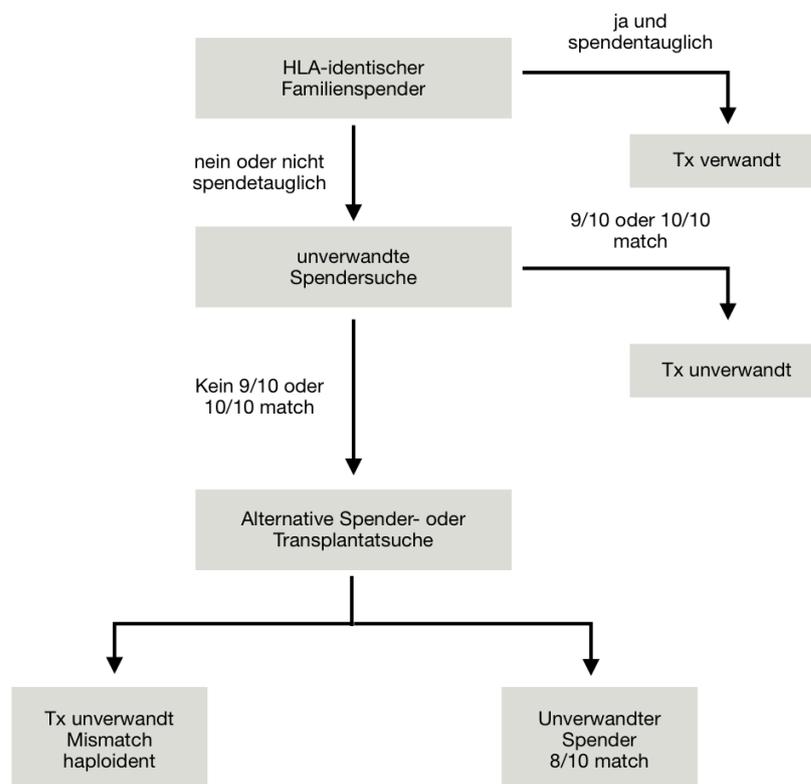
angelehnt an Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., Zeiser, R., Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation (2016). Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT); [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04\\_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf), zuletzt abgerufen am 23.01.2020

Sie sieht vor, dass eine Standardindikation nur bei einer Erkrankung bei Zustand nach Rezidiv und HD-ASCT gegeben ist. Aufgrund der hohen Belastung durch eine allo-SCT ist diese bei einem hohen aalPI in erster Remission nicht und bei refraktären Fällen sowie Patienten ohne erfolgte HD-ASCT nur als Nebenoption empfohlen.

### 2.10.3.1. Spendersuche

Für den Ablauf der Suche existieren spezielle Algorithmen (*Abbildung 11*). Zunächst erfolgt die Suche nach einem Spender innerhalb der Kernfamilie. Sofern „die genotypische HLA-Identität schon aufgrund der Segregation der elterlichen HLA-Haplotypen sichergestellt ist [90],“ müssen nur die Genorte HLA-A, -B und -DRB1, andernfalls zusätzlich noch HLA-C und HLA-DQB getestet werden.

Ein Sonderfall stellen eineiige Zwillinge dar. Sie weisen sowohl HLA-Identität als auch genetische Identität vor. In einer Studie von *Ringdén et al.* wurden Patienten mit AML (Akute Myeloische Leukämie), ALL oder CML (Chronische Myeloische Leukämie) allogene stammzelltransplantiert [91]. Ein Teil der Patienten



**Abbildung 11: Algorithmus der Spendersuche bei allogener Stammzelltransplantation**

Abk.: Tx: Transplantation

angelehnt an Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., Zeiser, R., Spenderauswahl zur allogenen Stammzelltransplantation (2016). Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT); [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04\\_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf), zuletzt abgerufen am 23.01.2020

ten erhielt eine Stammzellspende von einem nicht-verwandten Spender (*matched unrelated donor, MUD*), ein anderer Teil von HLA-identischen Zwillingen

gen. Hierbei wurde kein signifikanter Unterschied beim Auftreten der Graft versus Host-Erkrankung (GvHD) oder des *graft versus lymphoma* (GvL) Effekts gezeigt. Grund hierfür ist vermutlich die Tatsache, dass das Immunsystem selber erst im Laufe des Lebens reift und somit Zwillinge zum Zeitpunkt einer alloSCT keine 100 %-ige Übereinstimmung mehr aufweisen [91].

Findet sich in der Kernfamilie kein geeigneter Donor, wird die Suche auf die erweiterte Familie ausgedehnt und es werden geeignete nicht-verwandte Spender anhand nationaler und internationaler Suchregister identifiziert.

Bei nicht-verwandten Spendern spricht man von HLA-Kompatibilität, wenn die Allele der Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1 sowohl beim Spender als auch beim Empfänger übereinstimmen. Bei fünf Genorten mit jeweils zwei Allelen spricht man in diesem Fall bei hoher Übereinstimmung von 9/10-teilkompatibel oder 10/10-vollkompatibel.

Sofern kein passender Fremd- oder Familienspender gefunden werden kann (mindestens 9/10-teilkompatibel), können alternative Stammzellquellen, beispielsweise haploidentische Spender, in Betracht gezogen werden [92].

Nach Identifikation eines Spenders erfolgt ein *crossmatch* mittels *Single Antigen Flow Bead* (SAFB) zum Ausschluss donor-spezifischer Antikörper (DSA) [93]. Die Ursache HLA-spezifischer Antikörper können Schwangerschaft, das Empfangen von Bluttransfusionen oder vorherige Transplantationen sein [93].

Zwar werden Bluttransfusionen mittlerweile leukozytendepletiert transfundiert, jedoch verhindert dies nicht gänzlich die Gefahr einer Alloimmunisierung. Zudem kommt, dass bei ungefähr 5 % der Bevölkerung, auf die keine der oben genannten Ursachen zutreffen, trotzdem HLA-spezifische Antikörper entstehen [94]. Hierbei handelt es sich um Antikörper, die gegen denaturierte oder kryptische HLA-Epitope gerichtet sind, welche bei *cross*-Reaktionen im Laufe des Lebens entstehen können [95].

Die beschriebenen Antikörper können zu einem *primary graft failure* (PGF) führen. Hierbei wächst das Transplantat des Spenders nicht an und es findet keine Hämatopoese durch das Spendermark statt [96].

Das PGF wird definiert als:

- Neutrophile Granulozyten < 0,5 g/l an drei aufeinander folgenden Tagen, 28 Tage nach Transplantation ohne das Erhalten von Blutprodukten [97].

- Neutrophile Granulozyten  $< 0,5 \text{ g/l}$  / Hb  $> 8 \text{ g/dl}$  / Thrombozyten  $> 20 \text{ g/l}$  bei Empfangen von Blutprodukten [98].

Diese Komplikation tritt bei 3 - 4 % der Patienten mit einem kompatiblen, nicht-verwandten Spender auf und bei bis zu 15 % der Patienten, deren Transplantat von Nabelschnurblut oder T-Zell-depletierten haplo-identischen Spendern kommt [99].

Bei Vorliegen oben beschriebener Antikörper sollte zunächst ein anderer Spender gesucht werden. Ist dies nicht möglich, kommen verschiedene Therapiemöglichkeiten in Frage. Es kann eine B-Lymphozyten-Depletion mittels Rituximab in Kombination mit einem Plasmaaustausch durchgeführt werden. Zusätzlich können Immunglobuline oder bestrahlte Spender-Lymphozyten infundiert werden. Alternativ kann experimentell die Therapie aus einer Kombination von Bortezomib und Dexamethason erfolgen [99].

#### 2.10.3.2. Konditionierung

Nachdem ein Spender gefunden ist, erfolgt die Vorbereitung des Patienten in Form einer Konditionierungstherapie. Die Konditionierung stellt meist eine Myeloablation dar. Gleichzeitig ist das Ziel dieser Therapie, einen immunsuppressiven Effekt auszuüben, um ein PGF zu verhindern und einen antileukämische Effekt zur Reduktion der Tumormasse zu erwirken [100].

Es gibt verschiedene Therapieregime, die als Konditionierung angewandt werden können [100]:

- RIC-Regime: intensitätsreduzierte Chemotherapie (*Reduced intensity chemotherapy*, RIC)
- MA: myeloablatives Regime
  - Ganzkörperbestrahlung  $\geq 5 \text{ Gy}$  Einzeldosis oder  $\geq 8 \text{ Gy}$  fraktioniert
  - Busulfan  $> 8 \text{ mg/kg}$  p.o. oder i.v. equivalent
- NMA: non-myeloablatives Regime
  - Ganzkörperbestrahlung  $\leq 2 \text{ Gy}$   $\pm$  Purin analog
  - Fludarabin + Cyclophosphamid  $\pm$  Antithymozytenglobulin (ATG)
  - Fludarabin + Ara-C + Idarubicin
  - Cladribin + Ara-C
  - Lympoidbestrahlung total + ATG

#### 2.10.3.3. Stammzellentnahme des Spenders

Weil im peripheren Blut nur wenig CD34<sup>+</sup>-Zellen vorhanden sind, müssen diese Zellen erst mobilisiert werden. Die Mobilisierung erfolgt mittels G-CSF. Im Anschluss werden die Stammzellen durch Lymphapherese gewonnen.

Für den Fall, dass diese Methode nicht gelingt, können die Stammzellen auch durch Aspiration aus dem Knochenmark des Beckenkamms entnommen werden.

In beiden Fällen muss der Spender eine Mindestzahl von 3000 Leukozyten/ $\mu$ l und 80000 Thrombozyten/ $\mu$ l aufweisen [101]. Weiterhin darf das zu entnehmende Volumen pro Apherese nicht mehr als 20 ml/kgKG des Spenders aufweisen, bei Kindern darf es maximal 25 % des Blutvolumens insgesamt betragen [101]. Auf Thrombozytenretransfusion oder die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten nach der Spende sollte, wenn möglich, verzichtet werden. Innerhalb von zwei Wochen sind maximal fünf Apheresen erlaubt [101].

#### 2.10.3.4. Transplantation

Die Transplantation erfolgt ähnlich einer Bluttransfusion über einen zentralen Venenkatheter.

Während alle Zeitangaben, die vor der Transplantation erfolgen, mit einem negativen Vorzeichen vor dem Tag angegeben werden, e.g. Tag -10 X, bezeichnet man den Tag der Transplantation als Tag 0. Nach der Transplantation werden alle Zeitangaben mit einem positiven Vorzeichen gemacht, um den Zeitraum nach der Transplantation zu markieren.

#### 2.10.3.5. Follow-up

Die Verlaufsbeobachtung — oder *Follow-up* — verlangt eine intensive interdisziplinäre Überwachung, da neben der onkologischen Bewertung der Erkrankung auch eine Beurteilung anderer Fachärzte zur jeweiligen Erkrankungsmanifestation erforderlich ist.

Nach der Transplantation erfolgt eine intensive Beobachtung des Blutbildes. *Fenske et al.* zeigten in einem Kollektiv von 478 Patienten eine Erholung der neutrophilen Granulozyten von 94 % an Tag 28 und 96 % nach Tag 100. Die Thrombozyten befanden sich an Tag 28 nach der Transplantation bei 83 % im Normalbereich. 100 Tage nach allo-SCT lag die Rate bei 89 % [102].

Während Rezidive und die GvHD-Erkrankung maßgebliche Komplikationen unmittelbar nach der Therapie darstellen, werden andere Probleme, die nach mehr als sechs Monaten nach der Transplantation auftreten, als Spätkomplikationen bezeichnet.

Eine Immundefizienz hält in der Regel nach Transplantation bis zu 24 Monaten an; bei dem Vorliegen einer GvHD und immunsuppressiver Therapie teilweise noch deutlich länger. Daher sind Impfungen wie zum Beispiel gegen Pneumokokken nach allo-SCT enorm wichtig. Allerdings sind Lebendimpfstoffe bis mindestens zwei Jahre nach Transplantation kontraindiziert [103].

Nach einer Transplantation besteht immer die Möglichkeit, dass sich das Immunsystem des Rezipienten gegen das Donortransplantat richtet. Dies wird als *Graft versus host Disease* bezeichnet. Man unterscheidet eine akute von einer chronischen Form.

#### 2.10.3.6.Akute GvHD

Die akute GvHD (aGvHD) tritt klassischerweise bis 100 Tage nach Transplantation auf oder als *late-onset* nach mehr 100 Tagen. Sie ist bei 30 - 60 % der Patienten nach allo-SCT zu verzeichnen [104].

Pathophysiologisch liegt eine T-Zell-vermittelte Schädigung zugrunde. Spender-T-Zellen erkennen mit ihrem passenden T-Zell-Rezeptor Minor-Histokompatibilitätsantigene. Am häufigsten werden Darm, Haut und Leber geschädigt. Bei Verdacht auf eine GvHD sollte in jedem Fall eine biopsische Sicherung des Gewebes erfolgen.

Nach allo-SCT erfolgt eine Therapie nicht erst bei Auftreten einer GvHD, sondern bereits vorher durch eine prophylaktische immunsuppressive Therapie. Die standardisierte Therapie in Deutschland ist in der Regel eine Kombination aus Cyclosporin A oder Tacrolimus und Methotrexat oder Mycophenolat-Mofetil. Falls es unter dieser Prophylaxe zum Ausbruch einer GvHD kommt, erfolgt eine Therapieeskalation auf intravenöse Gabe der Immunsuppressiva und Prednisolon [105].

#### 2.10.3.7.Chronische GvHD

Die chronische GvHD (cGvHD) stellt eine protrahiert einsetzende Abstoßung dar, die sich in der Regel nach zwei bis 18 Monaten manifestiert [102]. *Herrera*

*et al.* zeigten in einer Kohorte von 78 Patienten mit DLBCL mit allo-SCT ein Auftreten einer cGvHD von 37 % 100 Tage nach der Transplantation [106]

Ursächlich für die cGvHD sind sowohl allo- als auch autoreaktive B- und T-Lymphozyten. Zusätzlich kann im Biopsat des jeweiligen Organs, das hier ebenfalls zur Diagnosesicherung entnommen wird, histologisch eine Sklerosierung festgestellt werden [107].

Eine cGvHD kann jedes Organ befallen, wobei vornehmlich Haut, Schleimhäute, Muskeln und Bindegewebe sowie der Gastrointestinaltrakt, die Atemwege und Lunge betroffen sind. Die Therapie erfolgt nach jeweiligem Befall. Zur topischen Therapie zählen Steroide, Tacrolimus, sowie Photochemotherapie, Ultraviolettstrahlung-A (UV-A) und UV-B-Strahlen. Die Therapieeskalation beinhaltet systemische Gabe von Steroiden in Kombination mit Cyclosporin oder Tacrolimus [108].

#### 2.10.4. CAR-T-Therapie

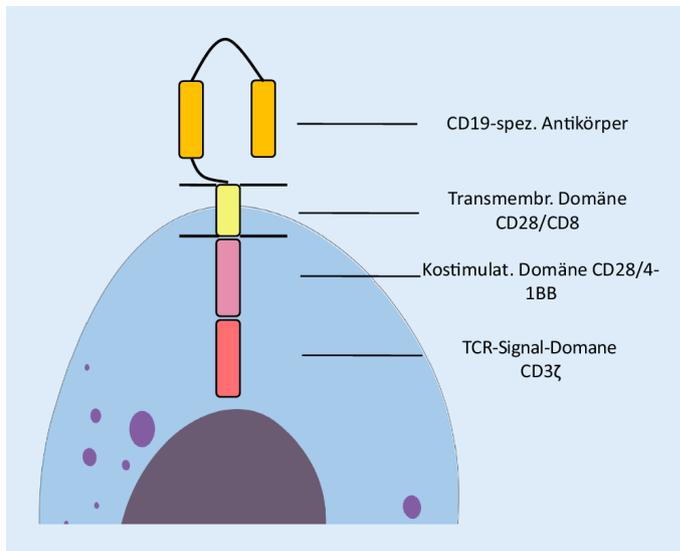
Eine weitere Therapieoption, die bei rezidiertem oder refraktärem DLBCL zum Tragen kommt, ist die CAR-T-Zell-Therapie. CAR-T-Zellen - *Chimeric Antigen Receptor T-Cells* - sind *ex vivo* mittels viraler Gentransfervektoren bearbeitete T-Zellen. Durch das gentechnische Verändern der T-Zellen sollen diese im Anschluss in der Lage sein, maligne CD19-positive B-Zellen zu binden und zu eliminieren.

#### 2.10.5. Aufbau und Wirkung des *Chimeric Antigen Receptor*:

Ein CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) besteht aus einer extrazellulären Bindungsdomäne, einer *hinge region* (Gelenkregion), einer transmembranen Region, die den CAR in der Zellmembran verankert, und weiteren intrazellulären Signalregionen (*Abbildung 12*) [109].

Die extrazelluläre Bindungsdomäne besteht aus einem leichten und einer schweren Kette eines einsträngigen variablen Fragments (scFv). Anders als bei einem TCR differenziert der CAR spezifisch zwischen Oberflächenproteinen und anderen Zellen, welche nicht MHC-gebunden sind. Nach Bindung erfolgt die intrazelluläre T-Zell-Aktivierung über Zusammenarbeit von kostimulatorischen Molekülen wie CD28 oder 4-1BB mit der CD3- $\zeta$ -Kette [110].

CAR-T-Zellen formen eine immunologische Synapse mit der Zielzelle. Anschließend soll die Zielzelle über die Perforin- und *Granzyme*-Achse, eine Fas-Ligand-Bindung und die Freisetzung von Zytokinen zerstört werden.



**Abbildung 12: Aufbau eines CARs**

aus Prinz, J., d'Hargues, Y., Gödel, P., Shimabukuro-Vornhagen, A., Kochanek, M., Böll, B., CAR, CRS und Neurotoxizität: schwere Komplikationen der Immuntherapie (2018), Springer, <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0518-7>, zuletzt abgerufen am 24.01.2020, mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Böll

#### 2.10.5.1. Herstellung der CAR-T-Zellen:

Da die CAR-T-Therapie derzeit vornehmlich autologen Ursprungs ist, werden dem Patienten im Rahmen einer Leukapherese Leukozyten entnommen.

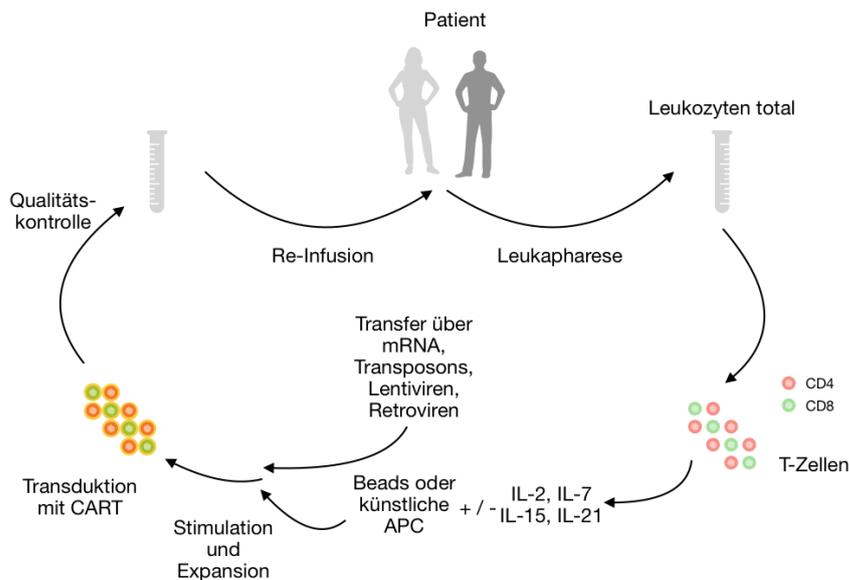
Diese werden kryokonserviert oder nativ zum Hersteller der Therapie geschickt. Nach Kryokonservierung können die Zellen 30 Monate aufbewahrt werden [111]. Nach Isolation der T-Zellen erfolgt die Aktivierung über CD3/CD28 in Kombination mit den entsprechenden Zytokinen (e.g. IL-2, IL-15), sodass im Anschluss über einen Vektor ein spezielles Gen in das Genom der T-Zellen transferiert werden kann [112]. Als Vektoren dienen:

- $\sigma$ -retrovirale Vektoren
- lentivirale Vektoren
- Transposon/Transposase System
- *messenger* RNA

Hierdurch wird die Expressierung des chimären T-Zell-Rezeptors erzielt. Nach Vermehrung und Qualitätsprüfung werden die Zellen zurück an das entsprechende Zentrum gesendet, wo der Patient mit der Therapie behandelt wird.

Der Ablauf des Herstellungsprozesses wird in *Abbildung 13* dargestellt [113]. Die Dauer dieses Prozesses beträgt im Median 23 Tage (Spannweite: 21-37 Tage) [114].

Bevor die CAR-T-Zell-Therapie gestartet wird, erhält der Patient eine lymphodepletierende Chemotherapie, beispielsweise mit Cyclophosphamid und Fludarabin [115]. Anschließend werden dem Patienten die *ex vivo* genetisch veränderten Zellen infundiert [116].

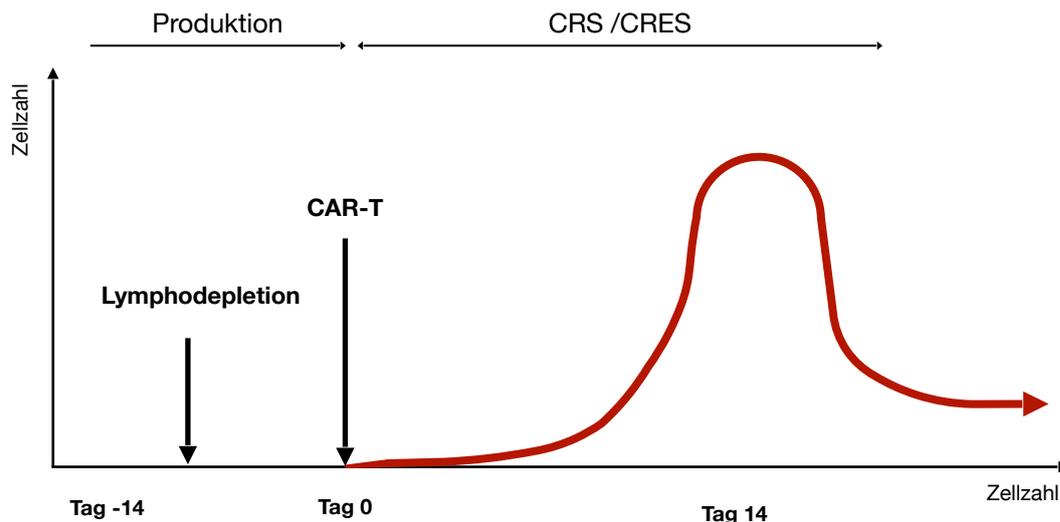


**Abbildung 13: Herstellungsprozess eines CAR-T-Produkts**

angelehnt an Akce, M., Zaidi, M., Waller, E., El-Rayes, B., Lesinski, G., The Potential of CAR T Cell Therapy in Pancreatic Cancer, *Frontiers in Immunology*, Volume 9

In *Abbildung 14* ist ein Zeitstrahl zum Verlauf der CAR-T-Therapie dargestellt. Auf der X-Achse ist die Zeit gegen die Quantität der CAR-T-Zellen (roter Graph) auf der Y-Achse aufgetragen. Als Tag 0 wird die Verabreichung der CAR-T-Zellen bezeichnet. An Tag -14 werden die Zellen apheresiert und wenige Tage später die lymphodepletierende Chemotherapie verabreicht.

Nach ungefähr 14 Tagen kann im peripheren Blut ein Hochpunkt der CAR-T-Zellen gemessen werden, bevor es an Tag +28 zu einem Plateau der Zellen auf niedrigem Niveau kommt. Diese Angaben gelten für einen optimalen Verlauf. Allerdings kann hieraus keine Ableitung getroffen werden, dass der *Peak* den Therapieerfolg prognostiziert. Dieser Gipfel der Zellen scheint nur mit dem positiven *Outcome* der Therapie zu korrelieren, wenn bei der Herstellung der CAR-T-Zellen CD28 als kostimulatorische Domäne verwendet wird [117].



**Abbildung 14: Beispielhafter Zeitstrahl eines Ablaufs einer CAR-T-Therapie**

angelehnt an Hay, K. A., Turtle, C. J., Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells: Lessons Learned from Targeting of CD19 in B-Cell Malignancies, *Drugs*, 77, 2017/01/23, 10.1007/s40265-017-0690-8, Figure 2

Die aktuell verwendeten CAR-T-Zellen sind die der dritten Generation. Während bei der ersten Generation lediglich der CAR mit einer CD3-Domäne kombiniert wurde, konnte in der zweiten Generation bereits eine kostimulatorische CD28-Domäne hinzugefügt werden. Die dritte Generation zeigt zudem eine weitere kostimulatorische Domäne – CD137 (4-1BB) [118].

In präklinischen Studien an CAR-T-Patienten konnte gezeigt werden, dass mit Th1-Zellen der Zweitgeneration von CAR-T-Zellen hohe *short-term* Toxizität verursacht wurde, während durch die Zytokine von Th2-CAR-T-Zellen eine chronische Autotoxizität beobachtet wurde [35].

Auch hier wird deutlich, dass sowohl die Effektivität als auch die Toxizität von CAR-T-Zellen modifiziert werden kann [119].

Es konnte gezeigt werden, dass CAR-CD8<sup>+</sup>-Zellen, abstammend von *central memory* T-Zellen, länger *in vivo* persistieren als Klone von Effektorzellen.

Ferner konnte gezeigt werden, dass bei Kombination, CD4<sup>+</sup>-T-Zellen umliegende CD8<sup>+</sup>-T-Zellen in ihrer Effektorfunktion unterstützen, was ebenfalls unterstreicht, wie entscheidend die Funktion von CAR-T-Produkten beeinflusst werden kann [119]. Allerdings existiert auch keine feste CD4/CD8-Ratio, die bei dem therapeutischen Einsatz der CAR-T-Zellen genutzt werden sollte [120].

Es wird jedoch vermutet, dass zum einem das Verhältnis von CD4<sup>+</sup>- zu CD8<sup>+</sup>-T-Zellen entscheidend ist. Zum anderen scheint das Mikromilieu im Tumor, wel-

ches durch supprimierende Zellen und T<sub>regs</sub> beeinflusst wird, wichtig zu sein. Diese Zellen können die Effektorfunktionen von zytotoxischen T-Zellen reduzieren und somit die Effektivität der Therapie verringern.

Wie bereits beschrieben, ist das kostimulatorische Molekül von *Tisagenlecleucel* 4-1BB. Bei *Axicabtagene ciloleucel* ist es CD28 [121]. *Zheng et al.* konnten eine Ansprechrate von 72 % bei Patienten, die ein CAR-T-Produkt mit 4-1BB oder 4-1BB plus CD28 als kostimulatorische Domäne erhielten, zeigen [122]. Die Ansprechrate bei CAR-T-Zellen mit nur CD28 als Domäne lag bei 61 %. Dieser CAR, der eine weitaus höhere Effektivität besitzt, wird jedoch weiterhin in diverse T-Zell-Populationen eingebracht. Allerdings ist noch nicht abschließend geklärt, welchen Ursprung die CAR-T-Zellen haben sollen.

#### 2.10.5.2. Studienlage

Die Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapie beim DLBCL wurde in mehreren Studien gezeigt. Die drei größten Studien sind die ZUMA-1-, die JULIET- sowie die TRANSCEND-Studie (*Tabelle 10*). Die Einschlusskriterien der Studien sahen folgendermaßen aus:

- ZUMA-1: Kein Ansprechen der Erstlinienchemotherapie, fehlendes Ansprechen auf Zweitlinientherapie oder therapierefraktär nach Stammzelltransplantation [123]
- JULIET / TRANSCEND: „r/r [rezidierte / refraktäre] DLBCL nach  $\geq 2$  Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, keine Eignung oder Zustimmung für Stammzelltransplantation“ [124, 125]

**Tabelle 10: Multizentrische Studien zu anti-CD-CAR-T-Zellen bei aggressiven B-NHL**

|                             | ZUMA-1            | JULIET       | TRANSCEND  |
|-----------------------------|-------------------|--------------|------------|
| behandelte Patienten        | 101               | 111          | 114        |
| medianes Alter (Spannweite) | 58 (23–76)        | 56 (22–76)   | 60 (20–82) |
| NHL-Subtypen                | DLBCL, TFL, PMBCL | DLBCL, TFL   | DLBCL, TFL |
| Double-hit Lymphoma         | keine Angabe      | 27 %         | 22 %       |
| $\geq 3$ Vortherapien       | 69 %              | 51 %         | 50 %       |
| primär refraktär            | 3 %               | keine Angabe | 49 %       |

|                            |             |                 |              |
|----------------------------|-------------|-----------------|--------------|
| erfolgte HD-ASCT           | 21 %        | 49 %            | 38 %         |
| medianes Follow-up         | 27,1 Monate | 19,3 Monate     | 12 Monate    |
| kostimulatorische Domäne   | CD28        | 4-1BB           | 4-1BB        |
| Best ORR (CR)              | 83 % (54 %) | 54 % (40 %)     | 80 % (59 %)  |
| 12-Monats-PFS              | 44 %        | 66 %            | keine Angabe |
| PFS (Median)               | 5,9 Monate  | 6,18 Monate     | 5,6 Monate   |
| 12-Monats-OS               | 60 %        | 48 %            | 63 %         |
| CRS alle Grade (Grad 3-4)  | 93 % (13 %) | 56,7 % (17,1 %) | 37 % (1 %)   |
| CRES alle Grade (Grad 3-4) | 64 % (28 %) | 20 (11 %)       | 23 % (13 %)  |
| Tocilizumab-Gabe           | 93 %        | 58 %            | 37 %         |
| Steroid-Gabe               | 43 %        | 16 %            | 21 %         |

Die Studien werden anhand der Merkmale der Rekrutierung einzeln dargestellt und die Ergebnisse präsentiert.

Abk.: PMCBCL: Primär Mediastinales B-Zell-Lymphom, TFL: Transformiertes Follikuläres Lymphom, HD-ASCT: Hochdosis Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, ORR: best overall response rate, CR: Komplettremission, PFS: Progressionsfreies Überleben, OS: Gesamtüberleben, CRS: *Cytokine-Release-Syndrome*, CRES: *CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome* angelehnt an Chavez, J. C., Bachmeier C., Kharfan-Dabaja, M. A., CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products, *Ther Adv Hematol*, 2019, Vol. 10: 1–20

In der ZUMA-1-Studie konnte bei 101 evaluierten Patienten mit einem medianen Alter von 58 Jahren eine Gesamtansprechrage (*best overall response rate*, ORR) von 82 % sowie ein 12-Monats-PFS von 44 % gezeigt werden [126]. In der Juliet-Studie mit 111 Patienten und einem Alter von 56 Jahren im Median waren es 52 % (*best ORR*) und 66 % (12-Monats-PFS) [126]. Die TRANSCEND-Studie mit 114 Patienten und medianem Alter von 60 Jahren erreichte 80 % in der *best ORR* , wobei das PFS nicht berichtet wurde [126]. Wichtig zu erwähnen ist, dass neben dem DLBCL in allen Studien auch das transformierte follikuläre Lymphom (TFL) inkludiert wurde und in der ZUMA-1-Studie ebenfalls das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL). Weitere Parameter sind *Tabelle 10* zu entnehmen.

Ein Vergleich zwischen HD-ASCT und CAR-T-Therapie im Rezidiv wird aktuell unter anderem in der BELINDA-Studie getestet [127]. In dieser randomisierten, doppelverblindeten Phase-III-Studie werden nach Erstlinientherapie rezidierte

oder refraktäre B-Zell-Lymphome in einem Arm mit dem CAR-T-Produkt *Tisagenlecleucel* behandelt, im anderen mit einer autologen Stammzelltransplantation. Primärer Endpunkt dieser Studie ist das EFS einer CAR-T-Therapie im Vergleich zum Therapiestandard. Als sekundäre Endpunkte werden das OS, die Gesamtansprechrates und die Lebensqualität bewertet.

Eine andere Studie, wie zum Beispiel die Portia-Studie, beschäftigt sich mit dem Durchbrechen von Resistenzmechanismen. So erfolgt hier die Untersuchung einer Kombinationstherapie von CAR-T-Zellen mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab [128].

Es sollte erwähnt werden, dass die CAR-T-Therapie bei diversen anderen malignen Erkrankungen als *salvage*-Therapie eingesetzt wird.

Im Studienregister der *U.S. National Library of Medicine* ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)) sind derzeit 955 Studien mit CAR-T-Zellen registriert. Während ein Großteil dieser Studien sich mit hämatologischen Erkrankungen befasst, sind auch Studien mit anderen CAR-Produkten vorhanden, deren Ziel-Epitop beispielsweise Carcinoembryonales Antigen (CEA) bei Peritonealkarzinose ist. Die Generierung von diversen CARs mit verschiedenen Epitopen ist bereits möglich, allerdings besteht noch keine ausreichende Forschungslage zu einem wichtigen Teil der Produktion von T-Zellen, nämlich dem Ausgangsmaterial.

#### 2.10.5.3. Zulassung

Aktuell sind in Deutschland beim DLBCL zwei CAR-T-Zell-Produkte zugelassen. Die Zulassung fand im August 2018 durch die *European Medicines Agency* (EMA) statt [129].

Die Indikationen für die Therapeutika lauten wie folgt:

- Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)
  - Indikation:
    - „YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“ [130]
- Tisagenlecleucel (KYMRIAH®)
  - Indikationen:

- Akute lymphatische B-Zell-Leukämie: „Kymriah® wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) ALL [125].“
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: „Tisagenlecleucel ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten (18 Jahre oder älter), deren Erkrankung auf zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie nicht angesprochen hat oder danach zurückgekehrt ist [131].“

#### 2.10.5.4. Nebenwirkungen der Therapie

Die Komplikationen der Therapie sind divers. Im Folgenden sollen die beiden häufigsten Nebenwirkungen beschrieben werden.

Das *Cytokine-Release-Syndrom* (CRS) beschreibt eine vermehrte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, die zu einer Störung der Vitalfunktionen bis hin zu lebensbedrohlichen Endorganstörungen führen kann [132]. *Neelapu et al.* stellten das Auftreten eines CRS von 93 % bei 101 mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten fest. Bei den meisten Fällen (81 %) handelte es hierbei um ein CRS Grad I oder II. Bei 13 % zeigte das CRS schwerere Verläufe [117].

Die genaue Pathophysiologie des CRS ist bis jetzt nicht abschließend geklärt. Bekannt ist, dass es durch die Bindung des CAR-T-Zell-Rezeptors mit seinem Antigen zu einer Aktivierung von immunologisch aktiven Zellen kommt. Es kommt zu einer Freisetzung verschiedener Zytokine, welche durch die homöostatischen Regulationsmechanismen des Körpers nicht mehr kontrollierbar sind [109].

Sowohl durch die CAR-T-Zellen als auch durch die Tumorzellen kommt es zu einem Serumanstieg von IFN- $\gamma$ , welches Fieber, Kopfschmerzen und Müdigkeit auslöst. IFN- $\gamma$  wiederum aktiviert Makrophagen, die konsekutiv IL-6, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), und IL-10 sezernieren. Durch TNF- $\alpha$  kommt es zu Abgeschlagenheit, Diarrhöen, Kapillarleck (*capillar leakage*) sowie Herz- und Lungenfunktionsstörungen [132].

IL-2, TNF- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$  und IL-6 führen über verschiedene Wege zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung sowie myokardialer Dysfunktion und Fieber [133].

Eine Risikostratifizierung und Einteilung in Schweregrade ist von großer Relevanz, da es beim CRS zu fulminanten und lebensbedrohlichen Zuständen kommen kann. Im Folgenden ist die Einstufung modifiziert nach *Lee et al.* des CRS bei CAR-T-Zell-Therapie aufgeführt (*Tabelle 11*) [134]:

**Tabelle 11: CRS-Einteilung nach Schweregraden, modifiziert nach Lee et al.**

|               | Definition  |
|---------------|---|
| <b>Grad 1</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber, Kopfschmerzen</li> <li>• Übelkeit, Unwohlsein</li> <li>• Myalgien, Flush</li> </ul>  |
| <b>Grad 2</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• milde Hypotension</li> <li>• milde Hypoxämie, sensibel auf 40 % O<sub>2</sub>-Gabe</li> <li>• akute Nierenfunktionsstörung</li> <li>• anhaltend hohes Fieber</li> </ul>              |
| <b>Grad 3</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Hypotonie</li> <li>• Lungenödem</li> <li>• Verbrauchskoagulopathie</li> <li>• periphere Ödeme</li> <li>• Herzrhythmusstörungen</li> <li>• unkontrolliertes Fieber</li> </ul> |
| <b>Grad 4</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome Grad 3</li> <li>• zusätzlich: Beatmungspflichtigkeit</li> <li>• lebensbedrohliche Hypotonie</li> <li>• Multiorganversagen</li> </ul>  |

angelehnt an Prinz, J., et al., CAR, CRS und Neurotoxizität: schwere Komplikationen der Immuntherapie. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2020. 115(3): p. 198-204.

Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, sollten deshalb unter intensiver Beobachtung stehen. Es handelt sich um Patienten, die zunächst eine lymphodepletierende Chemotherapie erhalten, weswegen alle Behandlungsalgorithmen für neutropene Patienten gelten. Zum anderen muss beobachtet werden, ob Patienten Symptome eines CRS zeigen.

Im Stadium 1 kommt es zu febrilen Temperaturen, welche antipyretisch behandelt werden, wobei die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), wenn möglich, verhindert werden soll, um Nierenfunktionsstörungen zu minimieren. Gleichzeitig müssen Infektionen als Auslöser von Fieber durch das An-

legen und Auswerten von Blutkulturen ausgeschlossen werden. Nausea wird antiemetisch behandelt.

Ab Stadium 2 benötigen Patienten eine Sauerstofftherapie bei Hypoxämie und Volumengaben sowie niedrig dosierte Vasopressoren bei Auftreten einer Hypotonie [109].

Ab einem CRS Grad 3 spricht man von einem schwerem (*severe*) CRS (*sCRS*), welches bei 13-18 % der Patienten mit einem DLBCL auftritt. Die Therapie erfolgt analog zum septischen Schock, da es auch hier – trotz trotz Volumen-, Sauerstoff und Vasopressorengabe – zur hämodynamischen Instabilität kommen kann. Patienten mit einem *sCRS* müssen daher auf einer Intensivstation überwacht und behandelt werden, da es zum akuten Lungenversagen (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) kommen kann, welches hoher Sauerstoffgabe bis hin zu mechanischer Beatmung bedarf [109].

Wie bereits vorab beschrieben, stehen die meisten Effekte mit IL-6 in Verbindung. Ab einem CRS Grad 3 bzw. Grad 2 ohne Besserung der Symptome innerhalb von 24 Stunden erfolgt die kausale Therapie mit dem monoklonalen IL-6-Antikörper Tocilizumab [132].

Eine Besserung der Symptome erfolgt in der Regel innerhalb eines Tages mit Beginn nach wenigen Stunden. Sollte es nicht zur Symptombesserung kommen, erfolgt zunächst eine zweite Gabe Tocilizumab. Bleibt weiterhin eine Besserung aus, wird eine Hochdosistherapie mit Prednisolon eingeleitet. Corticosteroide stellen beim CRS allerdings keine Erstlinientherapie dar, um die Funktion der CAR-T-Zellen nicht zu beeinträchtigen. Es sind allerdings auch refraktäre Fälle beschrieben, bei denen das CRS weder auf Tocilizumab noch auf Prednisolon reagiert. Diese sind mit einer hohen Mortalität verbunden

Ein Durchbrechen des Zytokinsturms sollte über andere Wege wie zum Beispiel über den TNF- $\alpha$ -Antikörper Etanercept oder Siltuximab, einen *anti-soluble* IL-6-Rezeptor-Antikörper, angestrebt werden. Ferner kommen ATG, der anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab und Cyclophosphamid zum Einsatz [135].

In den Zulassungsstudien wurde ein CRS (Grad 1-4) bei 93 %, 56,7 % sowie 37 % beobachtet (ZUMA-1, JULIET, TRANSCEND). Tocilizumab wurde in den genannten Studien in 93 %, 58 % und 37 % verabreicht [126].

Wie auch die Pathophysiologie des CRS sind die Mechanismen des *CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome* (CRES) nicht abschließend geklärt.

Im Liquor von mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten konnten erhöhte IL-1, IL-15- und CAR-T-Zellspiegel nachgewiesen werden, weswegen man pathophysiologisch von einer Störung der Blut-Hirn-Schranke ausgeht.

Diese konnte von *Sterner et al.* in Tierversuchen validiert werden [133].

Im Gehirn von mit CAR-T-Zellen therapierten Mäusen zeigte sich im kranialen MRT ein starkes T1-*Enhancement*, welches vermutlich auf ein Hirnödem zurückzuführen ist. Gleichzeitig wurden erhöhte Serumspiegel von GM-CSF, Ferritin und IL-2 bei Patienten mit CRES festgestellt. Es scheint, dass GM-CSF in der Pathophysiologie des CRES eine bedeutende Stellung einnimmt.

Eine vorbestehende neurologische Störung, durchgemachte ZNS-Toxizitäten und ZNS-Lymphome begünstigen das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen.

Das klinische Erscheinungsbild ähnelt der Symptomatik, die ebenfalls beim bispezifischen Antikörper gegen CD19 und CD3 (Blinatumomab) auftritt [132]. Bispezifische Antikörper (BiTES, *Bi-specific T-cell engagers*) bestehen aus jeweils zwei unterschiedlichen Antikörperbindungsstellen. Jedes dieser Fragmente adressiert ein unterschiedliches Epitop, sodass BiTES in der Lage sind, eine Verbindung zwischen zwei Antigenen zu schaffen [76]. Blinatumomab ist der erste zugelassene BiTE.

Hierbei handelt es sich um einen CD3 / CD19-Antikörper, der in der Zweitlinientherapie der ALL zugelassen ist.

Die Ursache für das CRES ist nicht abschließend geklärt. Allerdings vermutet man in beiden Fällen – CAR-T-Therapie und BiTES – eine Endothel-vermittelte Schädigung in Kombination mit Cytokinfreisetzung [109].

Das CRES umfasst ein breites Spektrum von Symptomen wie Kopfschmerz, Meningismus, Somnolenz bis hin zu Enzephalopathie und Koma. Außerdem werden Aphasie, Tremor, Ataxie und Hemiparesen beschrieben.

Eine Einteilung in vier Grade, analog zum CRS, erfolgt modifiziert nach *Neelapu et. al.* [109] (Tabelle 12):

**Tabelle 12: CRES-Einteilung nach Schweregraden, modifiziert nach Neelapu et al.**

|               | Definition  |
|---------------|---|
| <b>Grad 1</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CARTOX-10-Score von 7–9.</li> </ul>  |
| <b>Grad 2</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desorientierung, milde Kopfschmerzen, Beeinträchtigung der Handschrift</li> </ul>  |
| <b>Grad 3</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CARTOX-10-Score von 0–2.</li> <li>• Nichtkonvulsive Krampfanfälle, Ansprechen auf Benzodiazepine, Inkontinenz</li> </ul> |
| <b>Grad 4</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CARTOX-10 kann nicht ausgeführt werden.</li> <li>• Zerebrale Krampfanfälle, Status epilepticus, Hirnödeme</li> </ul>     |

angelehnt an Prinz, J., et al., CAR, CRS und Neurotoxizität: schwere Komplikationen der Immuntherapie. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2020. 115(3): p. 198-204.

Bei dem CARTOX-10-Score handelt es sich um einen modifizierten Mini-Mental-Status-Test, der der Detektion von kognitiven Defiziten dient [136]. Die Punkte setzen sich wie folgt zusammen:

- 5 Punkte: Korrekte Nennung des Jahres, des Monats, der Klinik, der Stadt sowie ein weiterer allgemein bekannter Fakt
- 3 Punkte: Benennen von drei Objekten
- 1 Punkt: Korrekte Schreibweise eines vollständigen Satzes
- 1 Punkt: Subtraktion in 10er-Schritten von 100 beginnend

Analog zum CRS müssen eine intensive Beobachtung der Patienten erfolgen und notwendige diagnostische Verfahren wie cMRT, cCT und EEG schnell eingeleitet werden können [135].

Milde Symptome werden supportiv behandelt, wie zum Beispiel eine Aspirationsprophylaxe. Es sollte eine Deoralisierung der Nahrung und Medikamente erfolgen. Eine Anfallsprophylaxe mit Levetiracetam kann bereits im Anfangsstadium eingeleitet werden. Bei ausbleibender Besserung der Symptomatik sollten Corticosteroide eingesetzt werden. Hier stellen sie im Gegensatz zum CRS die Erstlinientherapie dar. Alle sechs Stunden erfolgt eine Therapie mit 10 mg Dexamethason [132].

In den Zulassungsstudien wurde in der ZUMA-1-Studie ein CRES (Grad 1-4) bei 64 % der Patienten festgestellt. In der JULIET- bzw. TRANSCEND-Studie lag die CRES-Rate bei 20 % und 23 % [126].

## 2.10.6. Antikörper

Bei der Therapie kommen neben Chemotherapeutika diverse Antikörper zum Einsatz.

Der erste durch die FDA zugelassene chimäre Antikörper ist der monoklonale anti-CD20-Antikörper Rituximab [137].

Die monoklonalen Antikörper nehmen eine Sonderstellung in der Therapie ein. Sie stellen ein *Tool* dar, das für den *Targeting*-Effekt zuständig ist. Sie markieren Pathogene und Antigene und führen zu *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* oder *complement-dependent cytotoxicity*. Außerdem wirken sie als quasi-Ligand mit intrinsischer Aktivität und lösen direkt die Apoptose der Zielzellen aus oder inhalieren sie.

## 2.11. Therapiealgorithmus

### 2.11.1. Erstlinientherapie

Das DLBCL ist eine prinzipiell heilbare Erkrankung mit dringender Indikation für einen frühzeitigen Therapiebeginn, da es unbehandelt innerhalb eines Jahres zum Tod des Patienten führen kann [138]. Der Therapiealgorithmus ist in *Abbildung 15* dargestellt.

Vor der Therapie erfolgt ein PET-CT des Hals, Thorax und oder Abdomens, eine Blutabnahme mit Blutbild und virologischer Diagnostik sowie eine Knochenmarkspunktion bei fokal positivem Befund im PET-CT. Zusätzlich erfolgt eine Lungenfunktionsdiagnostik sowie eine Echokardiographie und Elektrokardiographie. Der aalPI wird zur Risikostratifizierung berechnet. Ebenso erfolgt die Erfassung der Wahrscheinlichkeit des ZNS-Befalls mittels *Schmitz-Score* und bei über 60 Jahre alten Patienten mittels *DSHNHL-elderly score* (*Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodkgin-Lymphome*). Im Schmitz-Score werden die Parameter des IPI-Score mit dem etwaigen Befall der Nieren oder Nebennieren betrachtet [139]. Der Score berücksichtigt auch den ECOG-Status, das Serum-LDH sowie das Vorliegen von extranodalem Befall durch das NHL. HIV-negative Patienten unter 60 Jahren, die mit kurativer Absicht behandelt werden, erhalten an der Uniklinik Köln in zweiwöchigem Abstand vier bis acht Zyklen CHOP sowie vier bis acht Gaben Rituximab. Das gesamte Regime wird als R-CHOP bezeichnet. In Stadium I, bei Patienten ohne Risikofaktoren oder *Bulk* erfolgt die Gabe von vier Zyklen R-CHOP, Patienten in Stadium II und

III erhalten sechs Zyklen bei einem aalPI von 0 oder 1. In Stadium IV und bei aalPI 2 oder 3 werden acht Zyklen R-CHOP verabreicht. Hinzu kommt gegebenenfalls jeweils eine PET-adaptierte Bestrahlung. Diese wird bei Knochenbefall häufig unabhängig vom PET-Ergebnis, sofern technisch möglich, durchgeführt. Das R-CHOP-Protokoll kann entweder im 14-tägigem oder 21-tägigem Zyklus. In einer Phase-III-Studie mit über 1.000 Patienten konnte kein Vorteil eines Therapieregimes gegenüber dem anderen gezeigt werden [140]. Das 2-Jahres-OS lag in einer Untersuchung von 540 Patienten von *Cunningham et al.* bei mit R-CHOP-14-behandelten Patienten bei 82,7 % [140] im Vergleich zu 80,8 % bei R-CHOP-21 (p= 0,38). Somit lag kein statistisch signifikanter Vorteil eines der beiden Therapien vor.

| ≤ 60 Jahre, HIV-negativ <sup>1</sup>                 |   |   |   |
|--|---|---|---|
| I A / B  | 2 A / B   | 3 A / B   | 4 A / B   |
| kein RF ohne Bulk <sup>2</sup>                       | RF / Bulk <sup>2</sup>                                  | aalPI 0 / 1   | aalPI 2 / 3                                       |
| 4 x R-CHOP-21<br>PET/CT, ggf. RT <sup>3</sup>        | 6 x R-CHOP-(14) / 21,<br>PET-adaptierte RT <sup>3</sup> | 6 x R-CHOP-(14) / 21,<br>PET-adaptierte RT <sup>3</sup> | 8 x R-CHOP-14 +<br>PET-adaptierte RT <sup>3</sup> |
| ≥ 60 Jahre   |   |   |   |
| alle Stadien   |   |   |   |
| alle IPI   |   |   |   |
| 6 x R-CHOP-14 + 2 R + PET-adaptierte RT <sup>3</sup> |   |   |   |

1 bei HIV-positiven Patienten: aalPI 0 6 x R-CHOP-21, PET-adaptierte RT, aalPI 1-3 6-R-CHOEP-21, PET-adaptierte RT

2 Bulk: Lymphknoten oder Konglomerat ≥ 7,5 cm

3 Bestrahlungstherapie bei lokalisiertem Knochenbefall unabhängig vom PET-Befund obligat, falls technisch möglich

Abk.: R-CHOP: Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison

### Abbildung 15: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie bei DLBCL

von Tresckow, B., (2020, 18.10). Persönliches Gespräch mit Herrn PD Dr. Bastian von Tresckow, stellvertretender Direktor der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation des Universitätsklinikum Essen. [Eigene Mitschrift sowie Gesprächsprotokoll]

HIV-positive Patienten erhalten in Abhängigkeit ihres aalPI entweder sechs Zyklen R-CHOP oder R-CHOEP. Auch hier kann zusätzlich eine Bestrahlungstherapie notwendig werden.

Patienten, die 60 Jahre oder älter sind, werden mit sechs Zyklen R-CHOP sowie zwei Rituximab-Einzelgaben und gegebenenfalls einer Bestrahlungstherapie behandelt.

Beim DLBCL erfolgt keine anschließende Rituximab-Erhaltungstherapie wie beispielsweise beim FL. Es konnte gezeigt werden, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie nur dann das versagensfreie Überleben (*Failure Free Survival*, FFS) verlängert, wenn als Erstlinientherapie CHOP eingesetzt wurde [79]. Ein R-CHOP-Protokoll profitiert dementsprechend nicht von einer anschließenden Rituximab-Erhaltungstherapie [141].

Ein Sonderfall kommt Patienten mit Erstdiagnose im Senium zu. Bei alten Patienten, das heißt älter als 80 Jahre, oder Patienten, deren Komorbiditäten die Standardtherapie und deren Toxizität nicht zulassen, kann das DLBCL mit R-miniCHOP oder R-Ben (Rituximab, Bendamustin) therapiert werden. Bei R-miniCHOP handelt es sich um ein dosisreduziertes R-CHOP-Protokoll.

Auch der Zeitabstand zwischen den einzelnen Gaben der Chemotherapie wurde bei älteren Patienten untersucht. *Kühnl et al.* verglichen R-CHOP21 und R-CHOP14 in einer Studie mit 604 über 60-jährigen Patienten [142]. Hierbei wurde das R-CHOP-Regime also alle zwei oder drei Wochen wiederholt. Es konnte, wie bei den jüngeren Patienten, kein Vorteil eines der beiden Regime ermittelt werden.

Bestimmte Patienten, das heißt Patienten mit Knochenbefall, profitieren nach der Immunchemotherapie von einer Bestrahlungstherapie (RT) [143]. Die veraltete Leitlinie gibt an, auch Patienten mit einer *Bulky disease* zu bestrahlen. Unter *Bulky disease* versteht man Lymphknotenkonglomerate, die für das DLBCL ab einer Größe von  $\geq 7,5$  cm definiert sind. In der Regel erfolgte eine *involved-field* Bestrahlung mit insgesamt 36 Gy, aufgeteilt in 1,8 - 2,0 Gy Einzelbestrahlungen innerhalb von sechs Wochen nach der letzten R-CHOP-Gabe [144]. Nach aktueller Leitlinie werden nur noch PET-positive Restbefunde und/oder initialer Knochenbefall nach Abschluss der Erstlinientherapie bestrahlt.

Nach Beendigung der Therapie erfolgt mit einem Abstand von sechs bis acht Wochen ein Re-Staging mittels CT oder FDG-PET anhand der Lugano-Kriterien [145]. Folgend der Auswertung der Bildgebung werden die Patienten vier verschiedenen Gruppen zugeteilt [146]:

- CR - *complete remission*: Komplettremission ohne FDG-Anreicherung bzw. ohne nachweisbare Tumormasse im CT
- PR - *partial remission*: Teilweise Remission mit Rückgang der Tumormasse um mehr als 50 %
- SD - *stable disease*: Teilweise Remission mit Rückgang der Tumormasse um weniger als 50 %
- PD - *progressive disease*: Zunahme der Tumormasse

Sollte eine CR erfolgt sein, wird ein *follow-up* in vierteljährlichen Abständen in den ersten beiden Jahren durchgeführt. In den danach folgenden drei Jahren erfolgt die Kontrolle halbjährlich und anschließend einmal jährlich. Diese Nachsorge-Kriterien gelten als *Cotswolds*-Empfehlungen [147].

### 2.11.2. Rezidivtherapie

Im Falle, dass ein Patient ein Rezidiv erleidet, kommen verschiedene Therapiemöglichkeiten in Frage. Wie bereits beschrieben, stehen neben der autologen und allogenen Stammzelltransplantation auch die CAR-T-Therapie und andere Immuntherapien zur Verfügung.

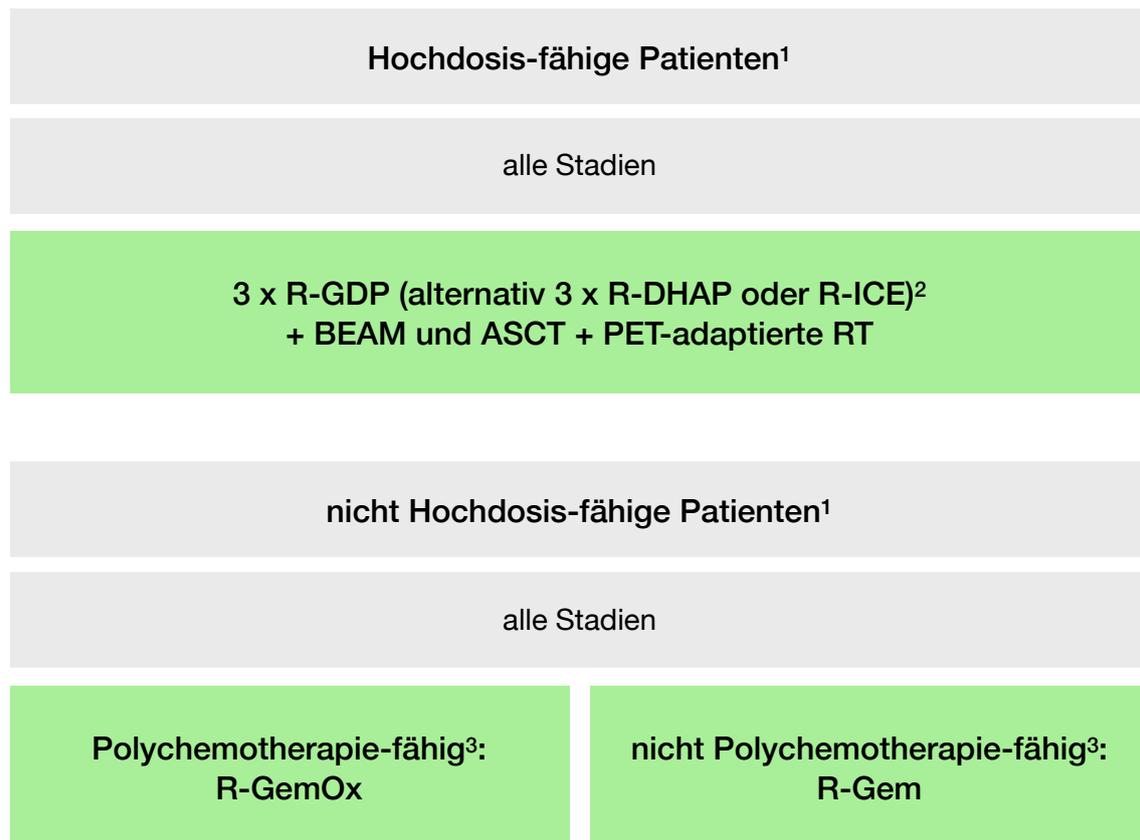
Zunächst werden Rezidive nach zeitlichem Auftreten eingeteilt. Ein Rezidiv vor zwölf Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie bezeichnet man als Frührezidiv. Ein Rezidiv oder ein Progress innerhalb der ersten sechs Monate wird als primärer Progress bezeichnet.

Eine weitere Teilung der Patienten erfolgt anhand des Merkmals, ob Patienten Hochdosis-fähig oder nicht Hochdosis-fähig sind (*Abbildung 16*). Es gibt keine Definition der Eignung für die Hochdosis-Chemotherapie. Allerdings ist ab  $\geq 65$  Jahren ein *Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index* (HCT-CI) Score  $\geq 3$  mit einer 3 Jahres-NRM von 10% assoziiert und die Evidenz für den Nutzen sehr gering [83].

Für die Patienten, die für eine Hochdosis-Therapie in Frage kommen, ist die erste Wahl im Rezidiv eine *salvage*-Chemotherapie (R-GDP, R-ICE, R-DHAP) mit anschließender HD-ASCT. Allerdings muss zuvor das Risiko für das Versa-

gen einer HD-ASCT evaluiert werden. Als Risikofaktoren gelten ein früher Rückfall oder Progress innerhalb eines Jahres, ein aalPI von 2-3 oder zuvor erhaltene Rituximab-Gaben [86]. Gemäß dem Falle, dass kein hohes Risiko besteht und das Rezidiv chemosensitiv ist, sollte eine ASCT erfolgen.

Besteht ein hohes Risiko oder liegt kein chemosensitives Rezidiv vor, sinkt die Wahrscheinlichkeit einer positiven Ansprechrate nach HD-ASCT. Dennoch bleibt die HD-ASCT Standardverfahren in dieser Situation.



1 Es gibt keine Definition der Eignung für die Hochdosis-Chemotherapie. Ab  $\geq 65$  Jahren ist ein HCT-CI score  $\geq 3$  mit einer 3 Jahres „non-relapse mortality von 10% assoziiert UND die Evidenz für den Nutzen ist sehr gering.

2 Die *salvage*-Regime sind hinsichtlich der Wirksamkeit gleichwertig. R-GDP ist im Gegensatz zu den anderen Schemata ambulant durchführbar.

3 Es gibt keine Definition der Polychemotherapie-Fähigkeit. Es gibt KEINE Standardtherapie in dieser Situation. Die Liste der Optionen ist unvollständig.

Abk. R-GDP: Rituximab/Gemcitabine/Dexamethason/Cisplatin, R-DHAP: Rituximab/Dexamethason/Hochdosis-Ara-C/Cisplatin, R-ICE: Rituximab/Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid. BEAM: BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, ASCT: Autologe Stammzelltransplantation, R-Gem(Ox): Rituximab/Gemcitabine/Oxaliplatin)

### **Abbildung 16: Therapiealgorithmus bei Rezidiv / Progress vor HD-ASCT**

Von Tresckow, B., (2020, 18.10). Persönliches Gespräch mit Herrn PD Dr. Bastian von Tresckow, stellvertretender Direktor der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation des Universitätsklinikum Essen. [Eigene Mitschrift sowie Gesprächsprotokoll]

Patienten, die nicht Hochdosis-fähig sind, werden weiter segregiert in Polychemotherapiefähig und -unfähig. Sofern dem Patienten eine Polychemotherapie zugeführt werden kann, ist R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin) eine häufig als Standard angesehene Option. Falls eine Monotherapie erwogen wird, erfolgt die Therapie mit R-Gem (Rituximab, Gemciatbine). Alternativ kommen andere Therapieprotokolle wie zum Beispiel Polatuzumab, Vedotin/ Bendamustin / Rituximab oder Pixantron in Frage.

Von wenigen Ärzten wird der Standpunkt vertreten, einem Patienten eine allo-SCT zuzuführen, bevor eine HD-ASCT erfolgt ist. Dies ist insofern eine umstrittene Therapieoption für den Patienten, da es keine randomisierte Phase-III-Studie bezüglich der NRM zwischen allogener und autologer Stammzelltransplantation gibt. Beim T-Zell-Lymphom wurde diese Studie durchgeführt und hat hier keine bessere Tumorkontrolle der allogenen gegenüber der autologen Stammzelltransplantation gezeigt. Allerdings trat eine höhere Nebenwirkungsrate und eine erhöhte Sterblichkeit auf. Sofern eine allo-SCT in Betracht gezogen wird, muss zuvor die NRM evaluiert werden. Diese ist zum Beispiel bei einem fortgeschrittenem Alter über 70 Jahren, einem Karnowsky-Index von unter 70 oder einem HCT-CI von über zwei erhöht. Sofern keines dieser Kriterien zutrifft, kann der Patient grundsätzlich allogenen stammzelltransplantiert werden.

Eine andere Therapieoption ist die CAR-T-Therapie. Die Toxizität dieser Therapie ist zwar deutlich geringer, jedoch gibt es auch hier noch keine Evidenz, dass diese Therapie den Alternativen überlegen ist. Patienten werden aktuell in der bereits erwähnten BELINDA-Studie rekrutiert, um im Rezidiv HD-ASCT mit einer CAR-T-Therapie zu vergleichen. Außerhalb der Studie besteht jedoch keine Zulassung für eine CAR-T-Therapie im ersten Rezidiv.

### 2.11.3. Rezidiv vor zwölf Monaten

Tritt das Rezidiv bereits vor zwölf Monaten nach Therapieende auf, sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten von einer autologen Stammzelltransplantation profitieren. Grund hierfür ist, dass vor der Hochdosis-Chemotherapie eine *salvage*-Therapie erfolgt, auf die Patienten oft nicht mit einer notwendigen Remission reagieren, sondern weiterhin einen progressiven Krankheitsverlauf zeigen. In diesem Fall erfolgt eine erneute Re-Induktionstherapie. Sofern diese

anschlägt, kann eine HD-ASCT erfolgen. Falls nicht, erfolgt ein Therapiewechsel, wenn möglich hin zu einer CAR-T-Therapie, einer experimentellen Therapie oder auf ein palliatives Therapiekonzept.

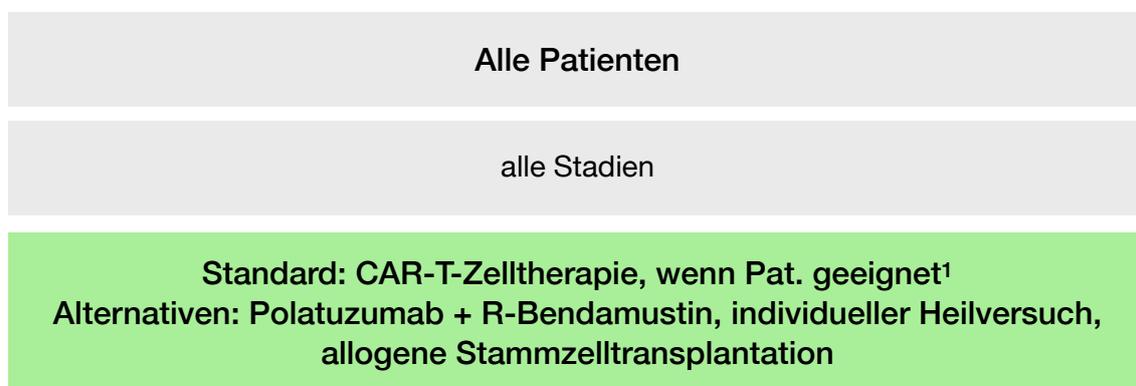
#### 2.11.4. Rezidiv nach zwölf Monaten

Spätrezidive, also Rezidive, die nach mehr als zwölf Monaten auftreten, werden am häufigsten mit einer HD-ASCT behandelt.

Allerdings ist zu beachten, dass ein befriedigendes Therapieergebnis in der Regel nur zu erzielen ist, wenn sich ein gutes Ansprechen auf die *salvage*-Therapie zeigt.

#### 2.11.5. Rezidiv nach HD-ASCT

Etwa 50 % der Patienten, die mit einer HD-ASCT behandelt werden, erleiden ein Rezidiv [73, 148]. Der Behandlungserfolg dieser Patienten ist mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 10 % sehr schlecht. Prognostische Faktoren sind unter 1.5 genau erläutert. In *Abbildung 17* ist der Therapiealgorithmus bei Rezidiv oder Progress nach autologer Stammzelltransplantation dargestellt.



<sup>1</sup> Prüfung gemäß klinikinterner Standardprozedere  
Abk.: R: Rituximab

#### **Abbildung 17: Therapiealgorithmus bei Rezidiv / Progress nach HD-ASCT**

von Tresckow, B., (2020, 18.10). Persönliches Gespräch mit Herrn PD Dr. Bastian von Tresckow, stellvertretender Direktor der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation des Universitätsklinikum Essen. [Eigene Mitschrift sowie Gesprächsprotokoll]

*Epperla et al.* untersuchten in einer retrospektiven Studie die Daten von 228 Patienten, die ein Rezidiv nach HD-ASCT erlitten [149]. Hierbei konnte ein medianes OS von 9,8 Monaten gezeigt werden. Betrachtet man die Patienten, deren Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach der HD-ASCT auftrat, zeigt sich

ein medianes Überleben von nur 5,9 Monaten. Verglichen hiermit zeigten *Nagle et al.* [150] ein OS von 26,7 Monaten bei Patienten, bei denen das Rezidiv erst nach mehr als zwölf Monaten nach HD-ASCT auftrat. Ferner konnte gezeigt werden, dass das OS durch den Erkrankungsstatus vor der HD-ASCT beeinflusst wird. Bei einer vollständigen Remission vor HD-ASCT lag das mediane Überleben bei 17,8 Monaten, wohingegen es bei einer Teilremission nur 7,1 Monate betrug [149].

*Fenske et al.* zeigten in einer retrospektiven Analyse von 503 allogenen transplantierten Patienten mit DLBCL ein 1-Jahres-PFS von 44 % [102]. Hier variierte das Überleben jedoch stark in Abhängigkeit des aalPI. Das PFS lag bei niedriger Risikostratifizierung bei 54 %, in der Hochrisikogruppe jedoch nur 6 %. Die 1-Jahres-NRM lag bei 23 %. Hinzu kommt, dass lediglich 20 % der Patienten nach einer HD-ASCT für eine allo-SCT in Frage kommen [149]. Wichtig ist auch, dass das Ergebnis einer allo-SCT stark vom Erkrankungsstadium vor der Therapie beeinflusst wird. Zufriedenstellende Prognosen erfordern eine Komplettremission [76].

Die allo-SCT ist eine Therapie, die also nur für einen kleinen Teil der Patienten in Betracht gezogen werden kann. Mit weniger Toxizität verbunden ist die CAR-T-Therapie. Die Remissionsraten wurden unter *1.12.5.2 Studienlage* bereits aufgezeigt.

Andere Patienten, die weder für eine allo-SCT noch für eine CAR-T-Therapie in Frage kommen, können aus einer Kombination von Polatuzumab, Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) behandelt werden [151]. Polatuzumab ist ein anti-CD79b-Antikörper, der an das Mitosegift Monomethyl-Auristatin E gekoppelt ist [152]. Eine Studie von *Sehn et al.* konnte zeigen, dass Patienten, die mit Pola-BR therapiert wurden, eine Komplettremissionsrate von 40 % aufwiesen im Vergleich zu 17,5 % bei Patienten, die nur Bendamustin und Rituximab erhielten [151].

Außerdem bleibt die Möglichkeit einer Monotherapie [86]. Das einzige Medikament, dessen Wirksamkeit in einer randomisierten Phase-III-Studie mit 70 Patienten belegt wurde, ist das Mitoxantron-Analogon Pixantron [153]. Bei 20 % konnte eine Komplettremission erzielt werden. Im Vergleich hierzu lag die Remissionsrate in der Vergleichsgruppe, die Vinorelbin, Oxaliplatin, Ifosfamid, Etoposid, Mitoxantron, Gemcitabin oder Rituximab erhielt, bei nur 5,7 %. Das

mediane PFS lag bei den Patienten, die Pixantron erhielten bei 5 Monaten. Im Vergleich lag die Kontrollgruppe bei 2,6 Monaten [153].

Weitere Therapieoptionen wie beispielsweise Lenalidomid, der Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib oder Immuncheckpoint-Inhibitoren werden im Rezidiv eingesetzt. Die Patientenkohorten sind allerdings so gering, dass es schwierig ist, hieraus auf das Gesamtkollektiv der Patienten zu schließen [5]. Zudem sind die Substanzen für das DLBCL nicht zugelassen.

Es ist also deutlich, dass die Therapieoptionen im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation zwar vielfältig sind, aber keine klare Evidenz herrscht, welche Therapie am besten für den Patienten ist.

#### 2.11.6. Rezidiv bei Patienten im Senium

Wie bei der Erstlinientherapie bei Primärdiagnose wird auch bei der Rezidivtherapie zwischen jüngeren Patienten und Patienten im Senium unterschieden. Letztere kommen häufig aufgrund der hohen Toxizität diese Therapien sowie multipler Vorerkrankungen nicht für eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation in Frage.

In einer Studie von *Glass et al.* traten bei 301 von 1222 Patienten, die über 60 Jahre alt waren, ein Rezidiv auf. Hierbei wurde ein medianes OS von 3,3 bei primärerem Progress und 6,4 Monaten bei Frührezidiv festgestellt [154]. Ferner war das Überleben geringer, sofern in der Erstlinientherapie bereits Rituximab verabreicht wurde (2-Jahres-OS 23.0% bei R-CHOP versus 36.4% bei CHOP,  $P = 0.016$ ) [154].

Sofern ein Patient nicht für eine HD-ASCT in Frage kommt, ist es das Ziel, die bestmögliche Therapieantwort zu erzielen, bei gleichzeitig möglichst niedriger Toxizität. Hier können neben Pola-BR Chemoprotokolle wie R-GemOx, R-Gem, R-DHAX (Rituximab, Dexamethason, Hochdosis Ara-C, Oxaliplatin) oder ROAD (Rituximab, Oxaliplatin, Hochdosis Ara-C, Dexamethason) eingesetzt werden [80]. Außerdem können (teils off-label) Monotherapien mit Pixantron, Blinatumomab, Bendamustin oder Ibrutinib angestrebt werden [5].

#### 2.11.7. Therapiealternative: Status der allo-SCT, CAR-T-Therapie sowie HD-ASCT bei älteren Patienten mit DLBCL

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die optimale Therapie für Patienten mit DLBCL und Rezidiv nach HD-ASCT sowie für Patienten, die nicht für eine

HD-ASCT geeignet sind, unklar ist. Randomisierte Phase-III-Studien, welche die allogene Stammzelltransplantation mit anderen Optionen in dieser Situation verglichen, gibt es nicht. Ebenso gibt es bisher keine finalen Auswertungen von Studien, welche die CAR-T-Zelltherapie in einem randomisierten Phase-III-*Setting* evaluieren.

In der vorliegenden Arbeit werden daher die Therapieergebnisse der allo-SCT und der CAR-T-Zelltherapie an der Universitätsklinik zu Köln retrospektiv analysiert, um Vergleiche mit den vorliegenden historischen Daten sowie anderen Optionen anstellen zu können. Ferner wurde auch die Gruppe der Patienten über 60 Jahre, die mit einer HD-ASCT behandelt wurde, untersucht.

Denn insgesamt muss unterstrichen werden, dass rezidierte und refraktäre DLBCL die klinische Praxis vor eine große Herausforderung stellen. Patienten, die sich in einem solchen Stadium befinden, müssen schnellstmöglich einer adäquaten Therapie zugeführt werden. Doch weiterhin scheint unklar zu sein, welche der möglichen Optionen - ob HD-ASCT, allo-SCT oder CAR-T-Therapie - für den einzelnen Patienten die beste ist. Erschwerende Faktoren wie hohes Alter, vorbestehende Komorbiditäten oder Therapieansprechen auf Vortherapien spielen ebenfalls eine wichtige Rolle und müssen bei einer Anpassung des Therapiealgorithmus bedacht werden.

## 3. Material und Methoden

### 3.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv, das als Grundlage für diese Arbeit dient, wurde in drei spezifische Gruppen selektiert. Zum einen Patienten, die im Rezidiv im Verlauf eine allo-SCT erhielten, zum anderen Patienten, die mit einer CAR-T-Therapie behandelt wurden. Diese Gruppen wurden gewählt, da die Therapieergebnisse im Rezidiv unbefriedigend sind und keine klare Datenlage hierzu vorliegt. Als dritte Gruppe wurden Patienten untersucht, die bei Auftreten des Rezidivs über 60 Jahre alt oder älter waren. Auch dieses Patientenkollektiv zeigt eine besonders schlechte Ansprechrate im Rezidiv [154]. In dieser Gruppe wurden auch Lymphome mit ZNS-Befall im Rezidiv berücksichtigt, da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, die betrachten soll, wie sich eine Hochdosis-Chemotherapie bei Lymphomen des Älteren generell auswirkt.

In die Untersuchung wurden die Daten von insgesamt 67 Patienten einbezogen, die seit dem Jahr 2000 in der Uniklinik zu Köln wegen eines DLBCL behandelt wurden. Die früheste Erstdiagnose wurde am 01.11.2001 verzeichnet. Der Stichtag für die letzte Beobachtung der Patienten ist der 25.11.2019. Sämtliche Daten wurden ausschließlich retrospektiv nach diesem Zeitpunkt erhoben. Es wurden Patienten ausgewählt, die im Laufe ihrer Therapie entweder allogene Stammzelltransplantiert, im Senium (> 60 Jahre) autolog Stammzelltransplantiert oder mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt wurden. Einige Patienten wurden mit mehreren dieser Therapieoptionen behandelt. Die Auswahl der transplantierten Patienten erfolgte anhand von Behandlungslisten aus der Transplantationseinheit der Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin. Hierbei wurden Patienten mit *de novo* DLBCL selektiert sowie DLBCL, die in Form einer Richtertransformation, und DLBCL, die aus FL oder Marginalzonenlymphomen entstanden, berücksichtigt. Die entsprechenden Patientenakten wurden bei dem Krankenhaus-Informationssystem *Orbis* abgerufen und eingesehen. Fehlende Daten konnten aus Arztbriefen der weiterbehandelnden Onkologen, Kliniken oder Palliativeinrichtungen entnommen werden.

Bei der Auswertung wurden folgende Patientencharakteristika erfasst:

Alter, Geschlecht, Erkrankung, Subtyp des Lymphoms und Zeitpunkt der Erstdiagnose mit Erstlinientherapie. Zudem wurde registriert, ob in der Erstlinien-

therapie eine Bestrahlungstherapie inkludiert wurde. Diese Daten waren entscheidend bei der Analyse der verschiedenen sich anschließenden Therapiemöglichkeiten.

Es wurde aufgezeichnet, ob ein Knochenmark- oder ZNS-Befall vorliegt. Außerdem wurden radiologische Daten ausgewertet und beobachtet, ob es sich um eine *Bulky disease* handelt. Die Bestimmung des Herkunftszelltypes (*Cell of Origin*) mit der Unterscheidung *Activated-B-Cell* und *Germinal-Center-B-Cell* und die Differenzierung der verschiedenen Subtypen nach dem WHO-Schema zählt erst seit wenigen Jahren zur Standarddiagnostik und wurde bei allen möglich Fällen festgehalten.

Daraufhin schloss sich die Erfassung der Daten des Rezidivs an. Hierbei stellen sich unter anderem die Fragen, um das wievielte Rezidiv es sich handelt oder, ob ein primär refraktäres Lymphom vorliegt. Dieses wurde definiert als Erkrankung, die mit einem Progress auf die Erstlinientherapie reagierte.

Die Zeit von Erstdiagnose bis zum Auftreten des ersten Rezidivs wurde aufgenommen. Hierbei konnten Frührezidive, die innerhalb von sechs bis zwölf Monaten nach Beenden der Therapie auftreten, aufgedeckt werden.

Ein Befall der Nieren oder Nebennieren, Größe des Lymphknoten-*Bulks*, das Ann-Arbor-Stadium sowie der Ort des Rezidivs wurden ebenfalls erfasst.

Im Anschluss erfolgte die Registrierung der Rezidivtherapie. Hierzu zählen Therapieregime, Beginn des ersten Zyklus sowie CT- oder PET-*Response*. Diese Daten wurden für jede weitere eventuell erfolgte Therapie aufgezeichnet.

Die Erhebung der Daten zur HD-ASCT erfolgte analog zur Rezidivtherapie anhand von erfolgtem Therapieregime, Datum der Stammzellrückgabe, CT- oder PET-CT-*Response*.

Bei Patienten, bei denen eine allo-SCT durchgeführt wurde, wurden Therapieregime und Krankheitsstatus vor der Transplantation dokumentiert. Ferner wurde das Datum der Transplantation verzeichnet und um welche Art von Spender es sich handelt, um die Zahl der *Missmatches* und um den Grad der GvHD, der nach der Therapie auftrat. Abschließend wurde das Therapieergebnis bewertet.

Nach Abschluss aller Therapien wurden der *survival code* - die Tatsache, ob ein Patient lebt oder verstorben ist - erfasst. Im Todesfall wurde das Datum und die Todesursache festgestellt.

Als weitere Patientengruppe wurde bei Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhielten, die lymphodepletierende Chemotherapie und das Datum der Verabreichung der Therapie sowie Zellrückgabe registriert. Um unerwartete Arzneimittelwirkungen betrachten zu können, wurde der Grad des CRS und des CRES sowie die Notwendigkeit der Gabe von Steroiden und Tocilizumab betrachtet. Auch hier wurde die Zeit bis zum Rezidiv und der CT-/PET-Response erfasst. Ferner wurde registriert, ob Patienten vor der CAR-T-Therapie eine Überbrückungstherapie (*Bridging*) benötigten. Diese wurde entweder bereits als *Bridging*-Therapie durch den behandelnden Arzt benannt oder als solche gewertet, wenn die Therapie weniger als zwei Monate vor der LD-Chemotherapie eingeleitet wurde.

### **3.2. Statistische Methoden**

Die Datenbankerstellung erfolgte mit Numbers Version 09. Die erfassten Daten konnten in SPSS übertragen werden.

Zur Analyse wurde die Version 26.0 des SPSS-Statistik-Programms genutzt.

Zur Berechnung der einzelnen Häufigkeiten oben genannter Parameter wurden deskriptive Verfahren wie die Berechnung des Medians, des Mittelwertes mit Minimum und Maximum sowie der absoluten und prozentualen Häufigkeiten herangezogen.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte durch Berechnung von Kaplan-Meier-Kurven. Überleben ist hierbei definiert als nicht eingetretener Todesfall während der Therapie. Das Überleben der Patientengruppen wird in Form von Kaplan-Meier-Diagrammen dargestellt. Hierbei ist auf der X-Achse die Zeit in Monaten gegen das Überleben in Prozent auf der Y-Achse aufgetragen. Die Grundlage wird hierbei durch das Zeitintervall zwischen einem definiertem Beobachtungsbeginn und dem Beobachtungsende gebildet.

Stirbt ein Patient, beginnt ein neues Beobachtungsintervall. Somit kann für jedes Intervall die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, selbiges zu überleben. Damit andere Todesursachen, die nicht im Zusammenhang mit der Erkrankungen stehen, oder wenn Patienten der Nachbeobachtung verloren gehen (*lost to follow-up*), die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht verfälschen, werden diese Daten zensiert. Hierzu verläuft die Kurve bei einer Zensur weiter horizontal bis zum Tod des nächsten Patienten und bildet erst dort eine Stufe.

Bei der Betrachtung des Überlebens werden vor allem zwei Zeitspannen betrachtet. Das OS ist definiert als Zeit vom Datum der Erstdiagnose oder ab dem Beginn einer Therapie bis zum Eintreten des Todes [155].

Ein anderer wichtiger Parameter ist das PFS. Es ist definiert als Zeitspanne zwischen einer Therapieeinleitung und dem Auftreten eines Rezidivs oder dem Todesfall [156]. Eine Zensur findet ebenfalls bei einem *lost to follow-up* statt.

Der Vergleich einzelner Patientenkohorten kann nicht lediglich aus einer optischen Betrachtung heraus vollzogen werden. Um verschiedene Gruppen miteinander vergleichen zu können, führt man Überlebenszeitanalysen mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven durch und verwendet als statistischen Test den Log-Rank Test. Als Nullhypothese  $H_0$  wird festgelegt, dass kein Unterschied zwischen den Therapien besteht.

Aus der Analyse ergibt sich der sogenannte p-Wert. Dieser gibt die Wahrscheinlichkeit des Ausmaßes der Evidenz gegen die gestellte Nullhypothese wieder, also ab welchem Signifikanzniveau ein Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet werden kann [157]. In dieser Analyse wurde ein Signifikanzniveau  $\alpha$  von 0,05 bzw. 5 % gewählt. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn der p-Wert unter 0,05 liegt. In diesem Fall liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien vor [158].

## 4. Ergebnisse

In der Arbeit wurden drei verschiedene Kohorten gruppiert, die dann bezüglich des Therapieausgangs bzw. Überlebens retrospektiv analysiert wurden. Ziel war, die Prognose dieser Patienten im historischen Vergleich mit bisher veröffentlichten Daten zu beschreiben sowie das Überleben in Abhängigkeit der unterschiedlichen Therapieansätze untereinander zu vergleichen.

Zudem fand ein Vergleich statt zwischen Patienten, die eine allo-SCT erhielten, und Patienten, die mit CAR-T Zellen therapiert wurden. Ferner wurde eine Gruppe von Älteren mit in die Analyse einbezogen, da es sich hierbei um eine prognostisch besonders ungünstige Subgruppe handelt.

### 4.1. Patientencharakteristika

Im Folgenden werden die Patientencharakteristika der drei Subgruppen tabellarisch dargestellt sowie deskriptiv beschrieben (Tabelle 13.1-13.7).

**Tabelle 13.1 Charakteristika der Patienten mit rezidiertem DLBCL in den einzelnen Therapiegruppen**

|  | allo-SCT | CAR-T | HD im Senium |
|--|----------|-------|--------------|
| <b>total</b>   | 21       | 27    | 19           |
| weiblich   | 10       | 16    | 8            |
| männlich   | 11       | 11    | 11           |
| medianes Alter bei ED, in Jahren                           | 47,8     | 60,3  | 66,5         |
| medianes Alter bei Rezidiv, in Jahren (Standardabweichung) | 52,0     | 60,0  | 67,6         |
| <b>Ann-Arbor Stadium (bei ED)</b>                          |          |       |              |
| fehlend  | 5        | 2     | 2            |
| I  | 0        | 6     | 3            |
| II   | 5        | 3     | 9            |
| III  | 4        | 5     | 1            |
| IV   | 7        | 11    | 4            |

|   |    |    |    |
|---|----|----|----|
| Refraktäres DLBCL:<br>Progress innerhalb von 6 Monaten nach<br>Erstlinientherapie | 10 | 11 | 3  |
| fehlend   | 7  | 6  | 10 |
| keine B-Symptomatik   | 5  | 10 | 6  |
| B-Symptomatik   | 9  | 11 | 3  |
| Frührezidiv   | 18 | 19 | 8  |
| <b>IPI (bei ED)</b>   |    |    |    |
| fehlend   | 16 | 16 | 19 |
| 0   | 2  | 1  | 0  |
| 1   | 0  | 3  | 2  |
| 2   | 2  | 3  | 1  |
| 3   | 1  | 3  | 1  |
| 4   | 0  | 0  | 0  |
| 5   |    | 1  | 0  |
| KM-Befall fehlend*  | 0  | 0  | 0  |
| KM-Befall*  | 2  | 3  | 0  |
| Befall bei Rezidiv*   | 1  | 1  | 1  |
| ZNS-Befall fehlend*   | 0  | 0  | 0  |
| ZNS-Befall*   | 0  | 0  | 2  |
| ZNS-Befall bei Rezidiv*   | 3  | 1  | 3  |
| <i>Bulky disease</i> fehlend*   | 13 | 13 | 6  |
| <i>Bulky disease</i> *  | 1  | 4  | 5  |

Abk.: ED: Erstdiagnose, IPI: international prognostic index, KM: Knochenmark, ZNS: zentrales Nervensystem; \* = bei Erstdiagnose

In der retrospektiven Analyse wurden 21 Patienten betrachtet, die eine allo-SCT erhielten. Hiervon waren elf Patienten männlich und zehn weiblich. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 47,8 Jahre. Bei fünf Patienten wurden bei Erstdiagnose ein Stadium II nach Ann-Arbor Stadium festgestellt. Vier Patienten befanden sich in Stadium III, sieben bereits in Stadium IV. Bei zehn Patienten wurde ein refraktäres DLBCL festgestellt. Neun Patienten in dieser Gruppe wiesen eine B-Symptomatik auf. Bei fünf Patienten fehlten Angaben hierzu. In der Gruppe von 27 Patienten, die im Verlauf eine CAR-T-Therapie erhielten, befanden sich 16 weibliche und 11 männliche Patienten. Drei Patienten aus dieser Gruppe erhielten zusätzlich eine allo-SCT. In der Überlebenszeitanalyse der einzelnen Kohorten werden diese drei Patienten beiden Gruppen einzeln zugeordnet. Hierbei erfolgt die Einordnung dieser drei Patienten nur in die CAR-T-Gruppe, da alle Patienten erst nach CAR-T-Therapie eine allo-SCT erhielten. Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 60,3 Jahren und war somit im Schnitt 12,5 Jahre höher als das der Patienten, die eine allo-SCT erhielten. Sechs Patienten befanden sich bei Erstdiagnose in Stadium I, drei Patienten in Stadium II, fünf Patienten in Stadium III sowie elf Patienten mit Stadium IV. Refraktäre DLBCL sowie eine B-Symptomatik waren jeweils bei elf Patienten zu sehen. Bei zwei Patienten konnte das Stadium retrospektiv nicht erhoben werden.

Eine weitere Gruppe, die in der retrospektiven Betrachtung berücksichtigt wurde, bestand aus Patienten, die im Alter von über 60 Jahren eine Hochdosis-Chemotherapie erhielten. Von den 19 Patienten waren acht weiblich. Das mediane Erkrankungsalter lag bei 66,45 Jahren. Bei zwei Patienten konnte das Ann-Arbor-Stadium nicht erfasst werden. Drei Patienten befanden sich bei Erstdiagnose in Stadium I, neun Patienten in Stadium II. In Stadium III gab es einen Patienten. Ein Stadium IV wurde bei vier Patienten diagnostiziert. Eine B-Symptomatik trat bei drei Patienten auf.

Wie aus *Tabelle 13.1* zu entnehmen ist, wurde erfasst, ob prognostisch ungünstige Faktoren bei Erstdiagnose oder im Verlauf vorlagen.

Ein Knochenmarkbefall konnte bei zwei Patienten der allo-SCT-Gruppe diagnostiziert werden. Sowohl in der CAR-T-Gruppe als auch der HD im Senium-Gruppe trat einmalig bei Rezidiv ein Knochenmarkfall auf.

Eine ZNS-Beteiligung des Lymphoms wurde bei drei Patienten der allo-SCT-Gruppe im ersten Rezidiv entdeckt. In der Gruppe der mit CAR-T-Zellen be-

handelten Patienten kam es im Rezidiv einmal zum ZNS-Befall. Bei den Patienten mit Hochdosistherapie im Senium wurden zwei Patienten mit ZNS-Befall bei Erstdiagnose erfasst. Zusätzlich kam es bei drei weiteren Patienten zur ZNS-Beteiligung im Rezidiv.

Ein Nieren oder Nebennierenbefall ist mit erhöhtem Risiko einer sekundären ZNS-Beteiligung des Lymphom assoziiert ist [159]. Aufgrund fehlender Angaben in den Patientendokumentationen konnte hierauf in dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Die Erstlinientherapie war in allen Gruppen ähnlich. Eine R-CHOP oder R-CHOEP-basierte Therapie erhielten 76 % der Patienten (16/21) in der allo-SCT-Gruppe. In der CAR-T-Gruppe betrug die Prozentzahl von R-CHO(E)P-Therapien 77 % (21/27). Andere Vortherapien wurden im Rahmen von Studien zum Beispiel mit R-COP, Bendamustin oder R-CHLIP durchgeführt.

Bei den Patienten mit Hochdosis im Senium waren es 73,68 % (14/19), deren Erstlinientherapie nach einem R-CHO(E)P-Protokoll erfolgte. Einige Patienten erhielten alternativ ein MARTA- (Rituximab, Methotrexat, Ara C, HD-ASCT), MATRIX (Rituximab, Methotrexat, Ara C, Thiotepa) oder R-MPL-Regime (Rituximab, Methotrexat, Procarbazin, Lomustin). Hierbei handelte es sich um Patienten mit initialem ZNS-Befall, die in der Überlebenszeitanalyse entfernt wurden. ZNS-Befall im Rezidiv stellte in der Untersuchung kein Ausschlusskriterium dar.

**Tabelle 13.2. Erstlinientherapie der Patienten mit DLBCL in den einzelnen Therapiegruppen**

|                           | allo-SCT | CAR-T | HD im Senium |
|---------------------------|----------|-------|--------------|
| <b>Erstlinientherapie</b> |          |       |              |
| R-CHOP                    | 11       | 20    | 12           |
| R-CHOEP                   | 4        | 1     | 1            |
| R-CHOP + R-CHOEP          | 1        | 0     | 1            |
| andere                    | 5        | 6     | 5            |
| <b>Konsolidierung</b>     |          |       |              |

|  |    |    |   |
|--|----|----|---|
| Rituximab-Konsolidierung (2 Rituximab-Gaben) | 6  | 11 | 8 |
| Radiatio                                     | 0  | 3  | 1 |
| Rituximab Konsolidierung + Radiatio          | 1  | 4  | 1 |
| andere                                       | 1  | 0  | 3 |
| keine  | 13 | 9  | 6 |

Abk.: R-CHO(E)P: Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/(Etoposid)/Prednison

Bei einigen Patienten erfolgte ein Therapiezusatz zur Erstlinientherapie. In der allogenen transplantierten Gruppe erhielten sechs Patienten als Konsolidierung Rituximab nach der Therapie. Ein Patient erhielt eine Bestrahlungstherapie und Rituximab. 13 Patienten erhielten keine Konsolidierung bzw. Erhaltung. In der zweiten Gruppe der Patienten, die eine CAR-T-Therapie erhielten, gab es elf Patienten mit einer weiteren Rituximab-Konsolidierung. Drei Patienten erhielten eine Strahlentherapie und vier Patienten erhielten beide Therapien.

In der HD im Senium-Gruppe verabreichte man konsolidierend bei acht der 19 Patienten Rituximab. Ein Patient erhielt eine Bestrahlung und ein weiterer eine Kombination aus beidem

**Tabelle 13.3 Charakteristika der Patienten mit DLBCL im Rezidiv in den einzelnen Therapiegruppen**

|  | allo-SCT | CAR-T | HD im Senium |
|--|----------|-------|--------------|
| <b>Salvage 1</b>   |          |       |              |
| R-DHAP   | 12       | 10    | 8            |
| MTX-enthaltende Therapien  | 3        | 0     | 3            |
| Rituximab-enthaltende Therapien*<br><i>*R-CHOP, R-COMP, R-GDP, R-GemOx, R-ICE, R-IMVP)</i> | 4        | 10    | 4            |
| andere   | 2        | 4     | 4            |
| keine Salvagetherapy vor Intervention (allo-SCT / CAR-T/ ASCT)                             | 0        | 3     | 0            |
| <b>Salvage 1 Therapieansprechen</b>  |          |       |              |
| total  |          |       |              |
| fehlend  | 9        | 9     | 11           |

|           |   |    |   |
|-----------|---|----|---|
| CR        | 4 | 3  | 1 |
| PR        | 3 | 2  | 1 |
| PD        | 5 | 11 | 4 |
| SD        | 1 | 2  | 2 |
| refraktär | 0 | 0  | 0 |

Abk.: R-DHAP: Rituximab/Dexamethason/Cytarabin/Cisplan, R-CHOP: Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, R-COMP: ; R-GDP: Rituximab/Gemcitabin/Cisplatin/Prednison, R-GemOx: Rituximab/Gemcitabin/Oxaliplatin, R-ICE: Rituximab/Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid, R-IMVP: Rituximab/Ifosfamid/Methotrexat/Prednison/Etoposid, CR: complete remission, PR: partial remission, PD: progressive disease, SD: stable disease

Im Folgenden erfolgt die Beschreibung der Therapien im ersten Rezidiv. In der ersten Gruppe erhielten zwölf der 21 Patienten ein R-DHAP Protokoll. Drei Patienten erhielten Methotrexat (MTX)-enthaltende Therapien in Form von Methotrexat allein, als Hochdosis in Kombination mit AraC oder als MATRIX-Protokoll. Diese Patienten zeigten einen ZNS-Befall bei Rezidiv. Vier Patienten erhielten andere Rituximab-enthaltende Therapien.

In der CAR-T-Gruppe wurde bei jeweils zehn Patienten ein R-DHAP-Protokoll oder eine andere Rituximab-enthaltende Therapie eingesetzt. Acht Patienten der letzten Gruppe erhielten ein R-DHAP-Protokoll. Bei drei Patienten mit ZNS-Befall bei Rezidiv wurde eine MTX-enthaltende Therapie durchgeführt. Vier Patienten erhielten eine andere Rituximab-enthaltende Therapie.

Drei Patienten aus der CAR-T-Gruppe, die alle innerhalb einer Studie behandelt wurden, erhielten nach Erstlinientherapie, R-CHOP, Rituximab oder R-CHLIP (R-CHOP mit liposomalem Vincristin anstatt herkömmlichen Vincristin) direkt eine CAR-T-Therapie.

**Tabelle 13.4 Charakteristika der ASCT bei Patienten mit DLBCL in den einzelne Therapiegruppen**

|                                       | allo-SCT | CAR-T | HD im Senium |
|---------------------------------------|----------|-------|--------------|
| <b>HD-ASCT</b>                        |          |       |              |
| total                                 | 16       | 12    | 19           |
| durchgeführt, wie geplant             | 16       | 12    | 12           |
| Patienten, mit mehr als einer HD-ASCT | 1        | 2     | 0            |

|                                  |    |   |   |
|----------------------------------|----|---|---|
| HD BEAM / BEAM enthaltend        | 11 | 6 | 9 |
| HD BCNU/TT / BCNU/TT enthaltend  | 4  | 0 | 3 |
| Rituximab-enthaltend             | 0  | 3 | 0 |
| Melphalan-enthaltend, nicht BEAM | 1  | 3 | 0 |
| Therapieansprechen nach ASCT     |    |   |   |
| fehlend                          | 5  | 6 | 1 |
| CR                               | 6  | 1 | 9 |
| PR                               | 3  | 2 | 0 |
| PD                               | 1  | 3 | 1 |
| SD                               | 1  | 0 | 1 |
| refraktär                        | 0  | 0 | 0 |

Abk.: HD: Hochdosis, BEAM: BCNU/Etoposid/Cytarabin/Melphalan, BCNU/TT: Carmustin/Thiotepa, CR: complete remission, PR: partial remission, PD: progressive disease, SD: stable disease

Beim DLBCL wird im Rezidiv, wie bereits beschreiben, zunächst die Option einer HD-ASCT in Erwägung gezogen. In der Gruppe von Patienten mit Hochdosis im Senium wurden letztendlich 12 von 19 autolog stammzelltransplantiert. Die übrigen sieben Patienten, bei denen eine kurative ASCT geplant war, konnten wegen ihres schlechten Allgemeinzustands oder wegen Wechsels auf ein palliatives Therapiekonzept nicht transplantiert werden. Neun Patienten erhielten eine Hochdosis BEAM-Chemotherapie oder BEAM-enthaltendes Chemotherapie-Regime. Drei Patienten erhielten eine BCNU/TT-basiertes Chemotherapie-Regime (Carmustin, Thiotepa). Diese Patienten zeigten eine ZNS-Befall bei Rezidiv.

Als Therapieansprechen zeigten neun Patienten eine Komplettremission. Ein Patient zeigte unter der Therapie einen Progress. Ein anderer Patient hingegen reagierte mit einer *stable disease*. Bei einem Patienten konnten die Daten nicht ermittelt werden.

Tabelle 13.5 Charakteristika der allo-SCT bei Patienten mit DLBCL in den einzelnen Therapiegruppen

|  | allo-SCT | CAR-T +<br>allo-SCT | HD im<br>Senium |
|--|----------|---------------------|-----------------|
| <b>allo-SCT</b>  |          |                     |                 |
| Konditionierungstherapien  |          |                     |                 |
| Flu/Bu   | 13       | 2                   |                 |
| Radiatio   | 4        | 0                   |                 |
| andere   | 4        | 1                   |                 |
| geplante Tandem-Transplantation:<br>HD-ASCT gefolgt von allo-SCT | 8        | 0                   |                 |
| Spender  |          |                     |                 |
| HLA  | 5        | 0                   |                 |
| MUD  | 15       | 3                   |                 |
| haploidentischer Spender   | 1        | 0                   |                 |
| Therapieansprechen vor<br>allo-SCT                               |          |                     |                 |
| fehlend  | 1        | 0                   |                 |
| CR   | 7        | 0                   |                 |
| PR   | 10       | 2                   |                 |
| PD   | 2        | 1                   |                 |
| SD   | 1        | 0                   |                 |
| refraktär  | 0        | 0                   |                 |
| Therapieansprechen nach<br>allo-SCT                              |          |                     |                 |
| fehlend  | 8        | 2                   |                 |
| CR   | 10       | 1                   |                 |
| PR   | 0        | 0                   |                 |
| PD   | 3        | 0                   |                 |

|  |           |   |   |  |
|--|-----------|---|---|--|
|  | SD        | 0 | 0 |  |
|  | refraktär | 0 | 0 |  |

Abk.: FluBu: Fludarabin/Busulfan, SCT: Stammzelltransplantation, HLA: HLA-verwandter Spender, MUD: Matched unrelated donor, allo-SCT: allogene Stammzelltransplantation, CR: complete remission, PR: partial remission, PD: progressive disease, SD: stable disease

Im Folgenden werden die erfassten Daten zur allo-SCT beschrieben. 13 der Patienten in der allo-SCT-Gruppe erhielten als Konditionierung vor der allo-SCT das Regime Fludarabin/Busulfan. Vier Patienten erhielten eine Bestrahlung. Hierbei wurde die Bestrahlung zweimal mit vier Dosen à 2 Gy, einmal mit 40 Gy als *Bridge-to-Transplant* in Kombination mit Fludarabin und Busulfan sowie ein weiteres Mal in Kombination mit ATG durchgeführt. Drei der Patienten erhielten zusätzlich Rituximab im Rahmen der Konditionierungstherapie. Fünf der 21 Patienten wurden als geplante Tandemtransplantationen durchgeführt. Dies bedeutet, dass zum Zeitpunkt der vorher stattfindenden HD-ASCT die allo-SCT als Fortsetzung bereits geplant war. Sieben Patienten befanden sich vor der allo-SCT in Kompletteremission. Zehn zeigten eine Teilremission, zwei einen Progress und ein Patient eine *stable disease*. Nach der Transplantation zeigten zehn Patienten eine Kompletteremission. Drei Patienten zeigten einen Progress. Eine Evaluation fehlte bei acht Patienten. Grund hierfür ist unter anderem das Versterben vor dem *Re-Staging* nach allo-SCT.

In der CAR-T-Gruppe befinden sich drei Patienten, die im Rezidiv nach ihrer CAR-T-Therapie mit einer allo-SCT behandelt wurden. Die durchschnittliche Dauer zwischen CAR-T-Therapie und der Transplantation lag bei acht Monaten. Zwei der Patienten erhielten als Konditionierung Fludarabin/Busulfan. Nach der Transplantation zeigten zwei Patienten eine Teilremission, ein weiterer erlitt einen Progress.

**Tabelle 13.6 Charakteristika der CAR-T-Therapie bei Patienten mit DLBCL in den einzelnen Therapiegruppen**

|                       | allo-SCT | CAR-T | HD im Senium |
|-----------------------|----------|-------|--------------|
| <b>CAR-T-Therapie</b> |          |       |              |
| LD-Chemotherapie      |          |       |              |
| Flu/Cycl              |          | 26    |              |
| andere                |          | 1     |              |

|  |         |  |    |
|--|---------|--|----|
| CRS  |         |  |    |
|  | fehlend |  | 2  |
|  | 0       |  | 15 |
|  | I       |  | 6  |
|  | II      |  | 2  |
|  | III     |  | 2  |
|  | IV      |  | 0  |
| Tocilizumab-Gabe                           |         |  |    |
|  | ja      |  | 3  |
|  | nein    |  | 22 |
|  | fehlend |  | 2  |
| CRS  |         |  |    |
|  | fehlend |  | 5  |
|  | 0       |  | 17 |
|  | I       |  | 0  |
|  | II      |  | 3  |
|  | III     |  | 2  |
| Dexamethason-Gabe                          |         |  |    |
|  | ja      |  | 7  |
|  | nein    |  | 18 |
|  | fehlend |  | 2  |
| Therapieansprechen nach CAR-T-<br>Therapie |         |  |    |
|  | fehlend |  | 6  |
|  | CR      |  | 5  |
|  | PR      |  | 4  |

|           |  |   |  |
|-----------|--|---|--|
| PD        |  | 8 |  |
| SD        |  | 4 |  |
| refraktär |  | 0 |  |

Abk.: LD: Lymphodepletierende Chemotherapie, Flu/Cycl: Fludarabin/Cyclophosphamid, CRS: Cytokine-Release-Syndrom, CRES: CAR-T-Cell-Related Encephalopathy Syndrome, CR: complete remission, PR: partial remission, PD: progressive disease, SD: stable disease

Die Daten der CAR-T-Therapie werden im Folgenden behandelt. Zu erwähnen ist, dass elf Patienten eine *Bridging*-Therapie vor Einleitung der lymphodepletierenden Chemotherapie erhielten. Eine solche Therapie wurde in der Dokumentation als *Bridging* deklariert oder als solche gewertet, wenn sie weniger als zwei Monate vor LD-Chemotherapie einleitet wurde. Die *Bridging*-Therapien wurden mit Bestrahlung (2), Ibrutinib (2), GVD (2), R-GDP (1), Trofosamid (1), Pixantron (1), BEAM (1) sowie R-TEAM (1) durchgeführt. In der Gruppe der CAR-T-Patienten erhielten 26 der 27 Patienten vor der CAR-T-Therapie als lymphodepletierende Chemotherapie Fludarabin/Cyclophosphamid. Ein Patient erhielt vor der CAR-T-Gabe eine Therapie nach dem G-MALL B-ALL-Protokoll 2002. Anschließend wurden alle Patienten mit anti-CD19-CAR-T-Zellen behandelt. Zehn Patienten zeigten nach der Infusion ein CRS (*Grading* modifiziert nach Lee *et al.* [134]). Von den Patienten mit CRS erhielten drei die therapeutische Gabe des Antikörpers Tocilizumab. 7 zeigten nach der Gabe der CAR-T-Zellen ein CRES (*Grading* modifiziert nach Neelapu *et al.* [136]). Alle erhielten anschließend Dexamethason. Sechs Patienten hatten Stadium I des CRS. Stadium II und III des CRS zeigten jeweils zwei Patienten. Bei den neurologischen Nebenwirkungen wurden drei Patienten mit Stadium II diagnostiziert. Ein Stadium III und IV konnte bei jeweils zwei Patienten entdeckt werden.

Aus der Intervention gingen fünf Patienten mit einer Komplettremission hervor. Eine Teilremission wurde bei vier Patienten festgestellt. Ebenfalls vier Patienten zeigten eine *stable disease*, acht einen Progress.



## 4.2. Überlebenszeitanalyse

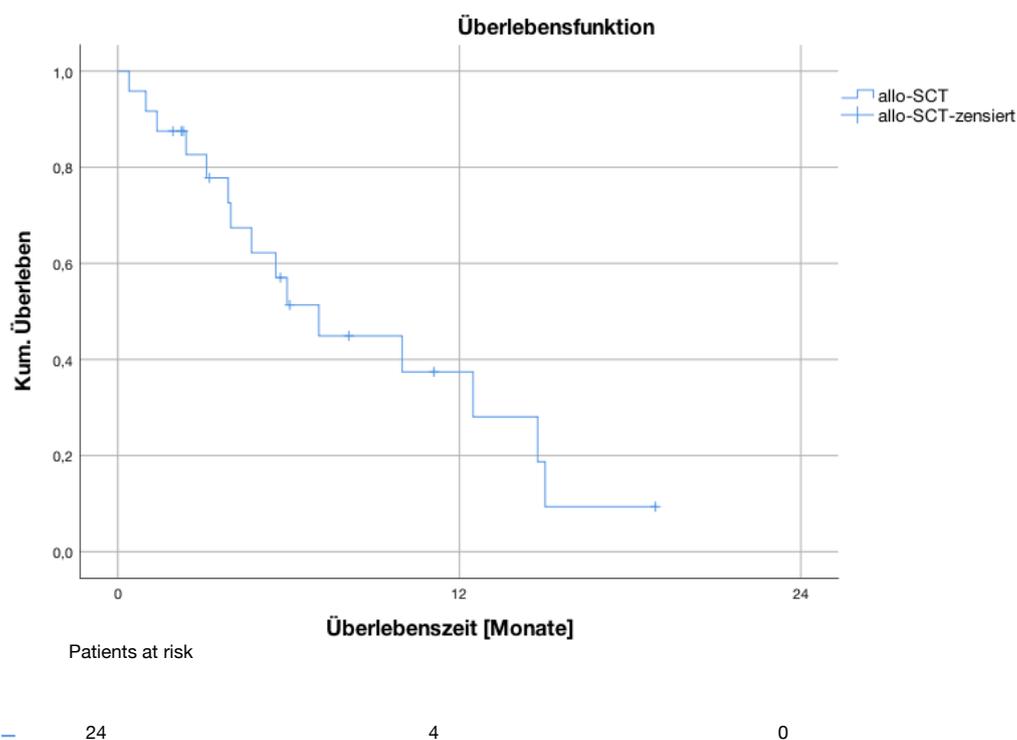
Im zweiten Teil der Ergebnisauswertung soll das Überleben der Patienten in verschiedenen Konstellationen ausgewertet werden.

### 4.2.1. PFS der allo- und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv

#### allo-SCT

In *Abbildung 18* und *19* ist das PFS nach dem Auftreten des ersten Rezidivs der beiden Kohorten dargestellt. *Abbildung 20* zeigt das PFS im Vergleich.

Drei Patienten, die zuerst eine CAR-T-Therapie erhielten und bei Rezidiv mit einer allo-SCT behandelt wurden, sind in dieser Überlebensberechnung den allo-SCT-Patienten zugeordnet.



**Abbildung 18: Kaplan-Meier PFS der allo-SCT-Patienten nach erstem Rezidiv**

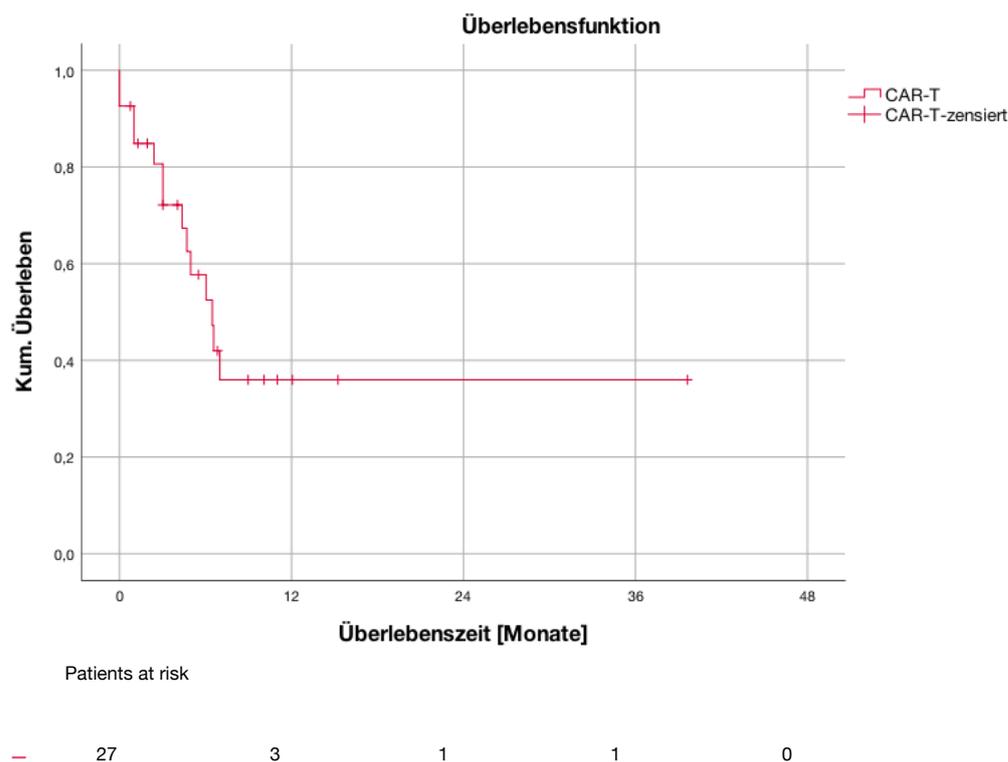
Da die Untersuchung der Analyse der Ergebnisse im Rezidiv dient, wurde als Startzeitpunkt das Auftreten des ersten Rezidivs gewählt und nicht das Datum der Erstdiagnose. Da eine auf den Tag genaue Bestimmung des Rezidivzeitpunkts nicht möglich ist, wurde der erste Tag der Therapie der ersten *salva*-Therapie als Startzeitpunkt festgelegt. Endzeitpunkt eines jeden Patienten

ist der Tod oder das Auftreten eines Progresses. Hier kommt es jeweils zu einem Abfall des Graphen. Eine weitere Möglichkeit ist ein *lost to follow-up*. Hier findet jeweils dann im Graphen eine Zensur statt, sodass gekennzeichnet wird, dass ein Patient aus der Nachbeobachtung verloren geht.

Das mediane PFS liegt bei den allo-SCT Patienten bei 7,1 Monaten (95 %-KI: 4,3 - 9,9). Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 21,8 Monate. Das 12-Monats-PFS liegt bei 37 %.

### CAR-T

Das PFS der CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv beträgt im Median 6,4 Monate (95 %-KI: 4,3 - 8,6). Die mediane Nachbeobachtungszeit beziffert sich auf 12,7 Monate in der CAR-T-Gruppe. Das 12-Monats-PFS liegt bei 36 %. Die drei Patienten, die eine allo-SCT nach CAR-T-Therapie erhielten, sind in diesem Fall der CAR-T-Gruppe zugeordnet.



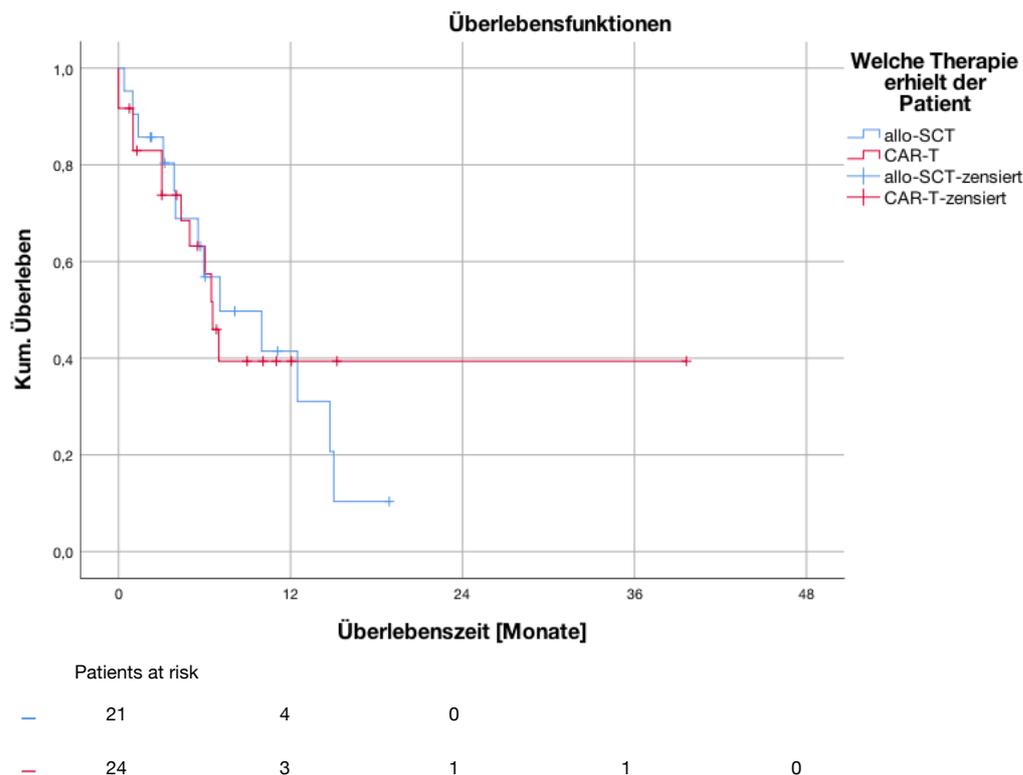
**Abbildung 19: Kaplan-Meier PFS der CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv**

## allo-SCT und CAR-T im Vergleich

Beim direkten Vergleich ist deutlich ein rascher Abfall beider Graphen innerhalb des ersten Jahres zu beobachten (*Abbildung 20*). Das PFS liegt nach 12 Monaten bei 38 % in der CAR-T-Gruppe und bei 43 % in der allo-SCT-Gruppe. Es wird deutlich, dass das PFS nach Auftreten des ersten Rezidivs sehr gering ist und ungefähr zwei Drittel der Patienten innerhalb des ersten Jahres ein erneutes Ereignis erleiden. Während die drei Patienten, die sowohl eine allo-SCT als auch eine CAR-T-Therapie erhalten haben, in der Einzelanalyse beider Kohorten eingruppiert sind, sind sie im direkten Vergleich aus der Untersuchung eliminiert.

Bei  $p = 0,849$  besteht kein Unterschied in den beiden Gruppen. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit beträgt in der CAR-T-Gruppe 6,6 (95 %-KI: 5,4 - 7,8) und in der allo-SCT-Gruppe 7,1 Monate (95 %-KI: 0,8 - 13,4).

Die mediane Nachbeobachtungszeit der allo-SCT und CAR-T-Gruppe liegt bei 25,9 und 13,1 Monaten.



**Abbildung 20: Kaplan-Meier PFS der allo-SCT und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv im Vergleich**

#### 4.2.2. Gesamtüberleben des Kollektivs nach erstem Rezidiv

Im Folgenden soll zur Veranschaulichung das Gesamtüberleben gemittelt über alle Patienten, die retrospektiv untersucht wurden, dargestellt werden (Abbildung 21). Das mediane *Follow-up* beträgt 15,7 Monate. Es ist ein medianes Überleben von 22,9 Monaten (95 %-KI: 12,1 - 33,7) zu verzeichnen. Das geschätzte 1-, 3- und 5-Jahres-OS liegt bei 69 %, 44 % und 39 %.

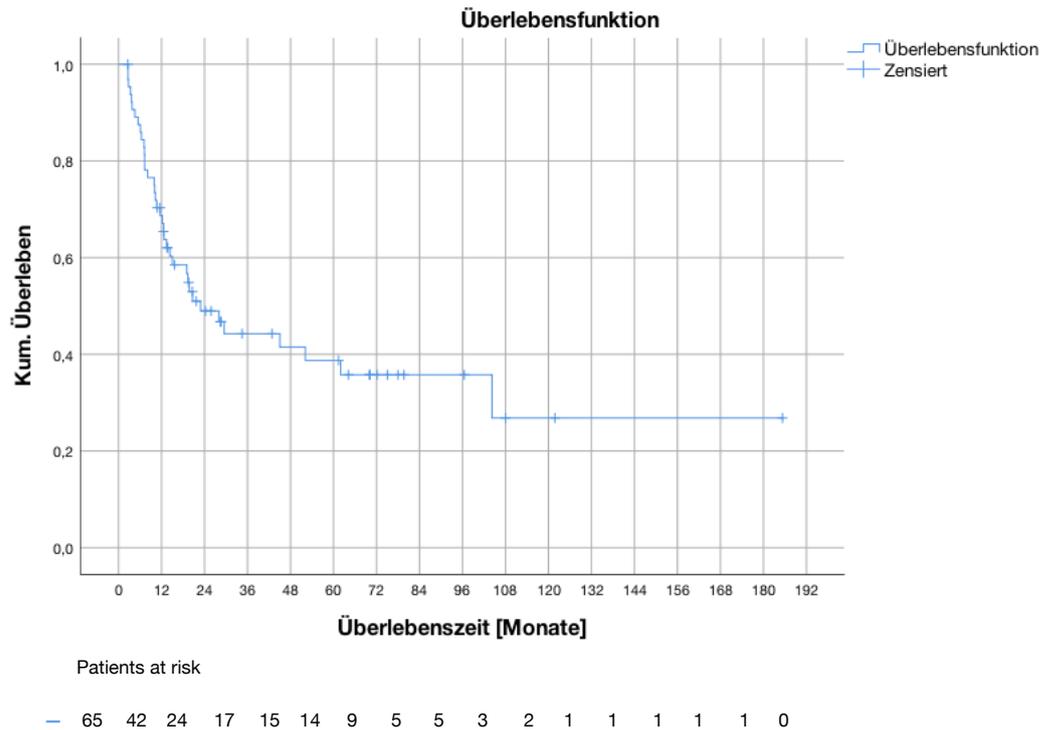
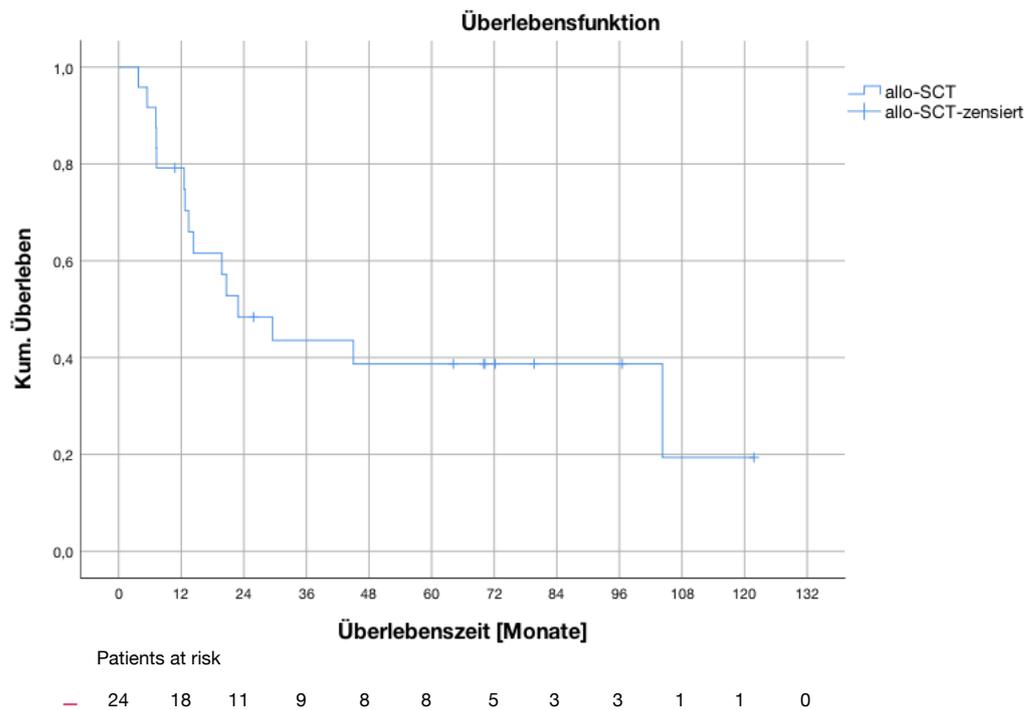


Abbildung 21: Kaplan-Meier OS der gesamten Patientenkohorte nach Auftreten des ersten Rezidivs

### 4.2.3. OS der allo- und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv

#### allo-SCT

In *Abbildung 22* und *23* wird jeweils das Gesamtüberleben der allogenen stammzelltransplantierten Patienten sowie der mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten einzeln abgebildet. Startzeitpunkt der Untersuchung ist das Auftreten des ersten Rezidivs. Das mediane Follow-up der allo-SCT-Patienten liegt bei 21,8 Monaten. Im Median liegt das Gesamtüberleben bei 22,9 Monaten (95 % KI: 8,3 - 37,5) bei einem Überleben von 79 % nach 12 Monaten sowie 44 % nach 3 Jahren.



**Abbildung 22: Kaplan-Meier OS der allo-SCT-Patienten nach erstem Rezidiv**

## CAR-T

Abbildung 23 zeigt das Gesamtüberleben der CAR-T-Patienten nach Auftreten des ersten Rezidivs. Die drei Patienten, die sowohl mit einer CAR-T-Therapie, als auch mit einer allo-SCT behandelt wurden, sind nun in der CAR-T-Gruppe eingeordnet. In dieser Gruppe beträgt das mediane Überleben 19,4 Monate (95 % KI: 10,1 - 28,6).

Das mediane Follow-Up beträgt 12,7 Monate. Das 1- und 3-Jahres-OS liegt bei 69 %, bzw. 34 %.

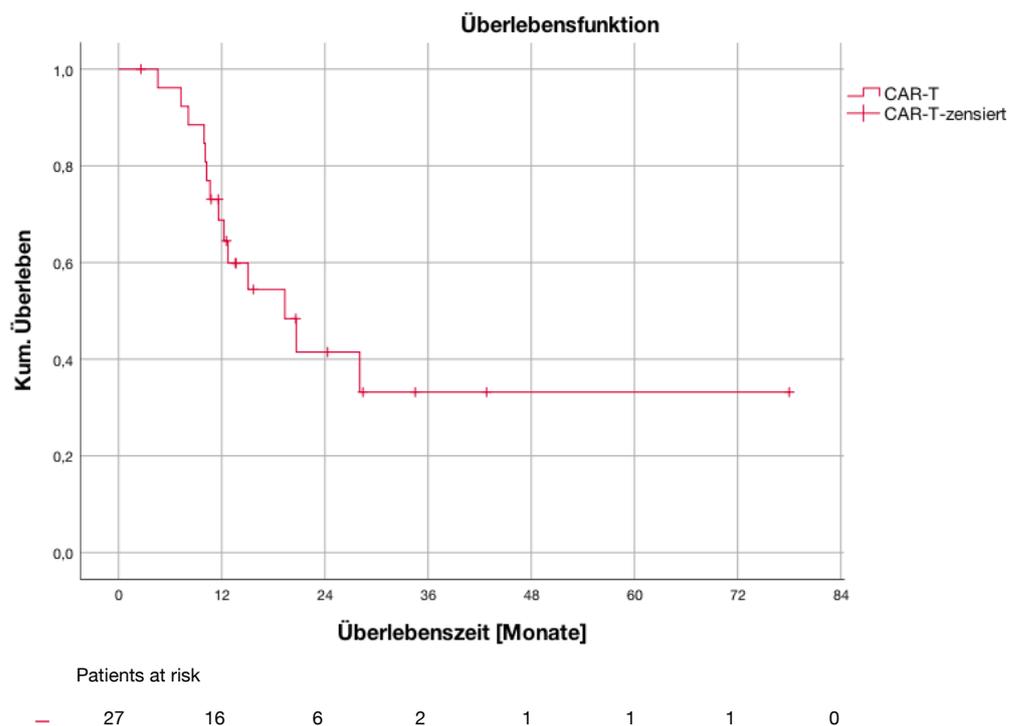


Abbildung 23: Kaplan-Meier OS der CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv

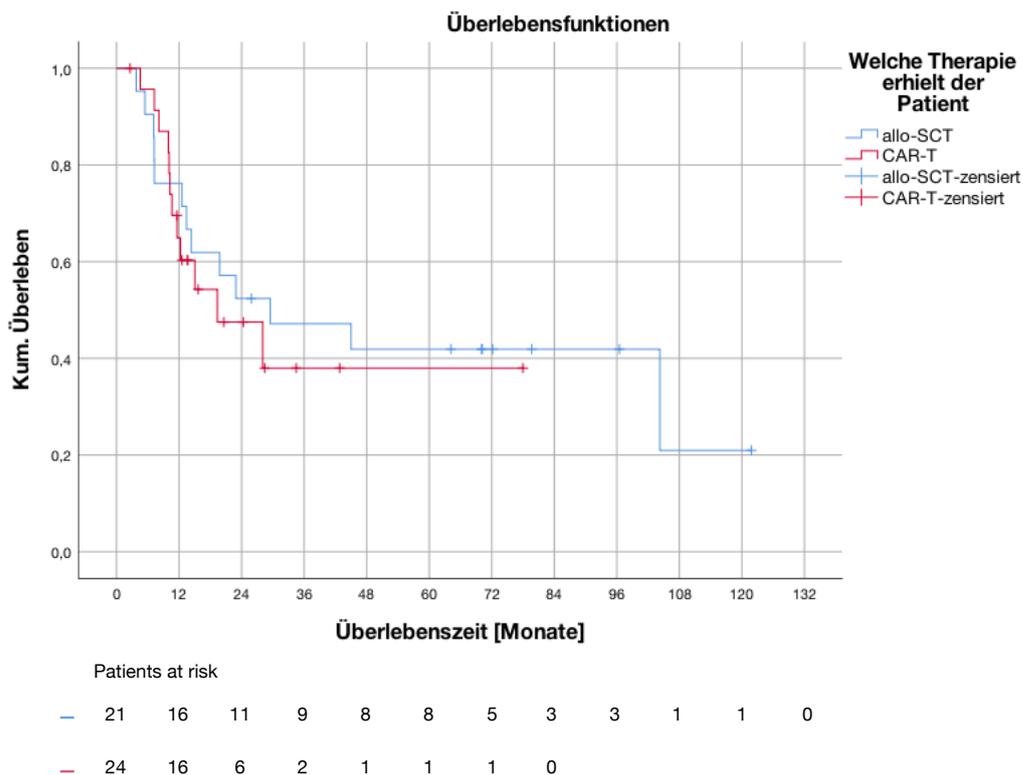
## allo-SCT und CAR-T im Vergleich

In den *Abbildungen 24 und 25* wird das Gesamtüberleben der beiden Gruppen im Vergleich dargestellt. *Abbildung 25* zeigt die Graphen skaliert über die ersten 48 Monate. Die Patienten, die beide Therapien erhalten haben, sind auch hier sowie in den folgenden direkten Vergleichen entfernt.

In den ersten 10 Monaten verläuft die Überlebenskurve der CAR-T-Patienten oberhalb des Graphen der allo-SCT-Patienten, wobei kein signifikanter Unterschied vorliegt. Anschließend kommt es zur Überschneidung der beiden Kurven. Nach 12 Monaten beträgt das kumulative Überleben in der allo-SCT-Gruppe 76 %. In der CAR-T-Gruppe sind es im gleichen Zeitraum 65 %.

Das 2-Jahres-OS der CAR-T-Patienten liegt bei 48 %. Das Überleben der allo-Patienten im selben Zeitraum liegt bei 52 %.

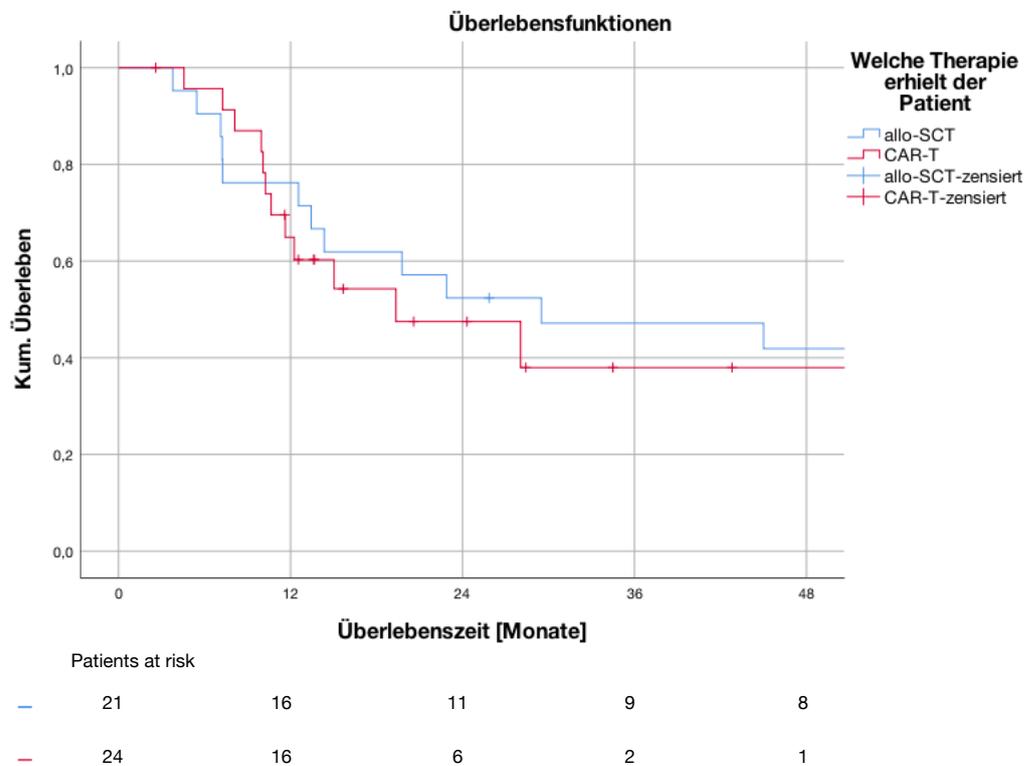
Das mediane Überleben in der allo-Gruppe liegt bei 29,5 Monaten (95 %-KI: 0 - 65,2) und bei 19,4 Monaten (95 %-KI: 3,4 - 35,3) in der CAR-T-Gruppe.



**Abbildung 24: Kaplan-Meier OS der allo-SCT- und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv im Vergleich**

Die mediane Nachbeobachtungszeit der allo-SCT und CAR-T-Gruppe liegt bei 25,9 und 13,1 Monaten.

Der Vergleich der beiden Funktionen wird, wie beschrieben, mit dem Log-Rank-Test durchgeführt. Allerdings stellt die Tatsache, dass beide Kurven sich überschneiden, eine Kontraindikation für die Verwendung dieses statistischen Test dar, da dieser proportionale Ereignisrisiken voraussetzt. Führt man die Analyse dennoch durch, ergibt sich beim Log-Rank-Test ein p-Wert von 0,913. In diesem Fall hier liegt allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Dieser Vergleich ist als rein deskriptiv zur Beschreibung der Kollektive zu betrachten, da ein valider Vergleich nur bei gleichem Ausgangszeitpunkt wie der Zellinfusion möglich ist.



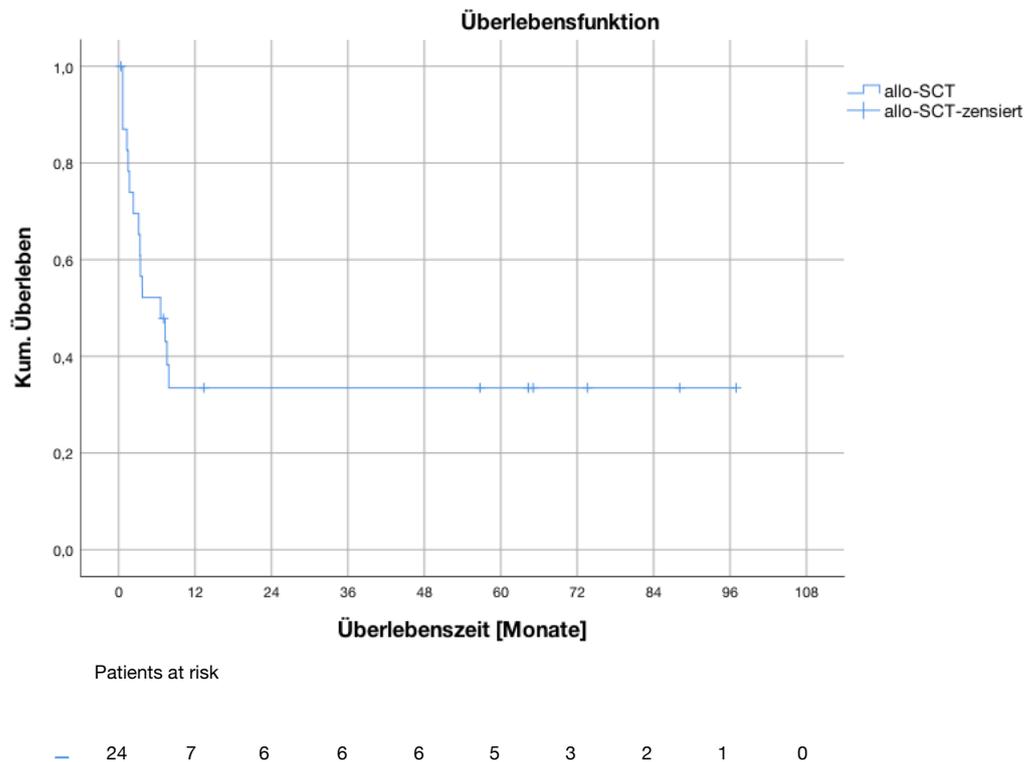
**Abbildung 25: Kaplan-Meier OS der allo-SCT- und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv, skaliert**

#### 4.2.4. PFS der allo- und CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe

##### allo-SCT

In den *Abbildungen 26 bis 28* ist das PFS nach Zellrückgabe dargestellt.

*Abbildung 26* zeigt isoliert das Überleben der allogenen stammzelltransplantierten Patienten nach Rückgabe der Stammzellen. Es ist ein medianes Überleben von 6,6 Monaten zu verzeichnen (95 % KI: 0,7 - 12,5). Das 1-Jahres-PFS liegt bei 35 %. Die Nachbeobachtungszeit im Median beträgt 5,6 Monate.



**Abbildung 26:** Kaplan-Meier PFS der allo-SCT-Patienten nach Zellrückgabe

## CAR-T

Abbildung 27 zeigt das PFS nach Infusion der CAR-T-Zellen bis zum Auftreten eines Progresses. Hierbei liegt das mediane PFS bei 4,8 Monaten (95 % KI: 2,6 - 7,0). Das 1-Jahres-PFS nach Zellrückgabe liegt bei 18 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Monaten.

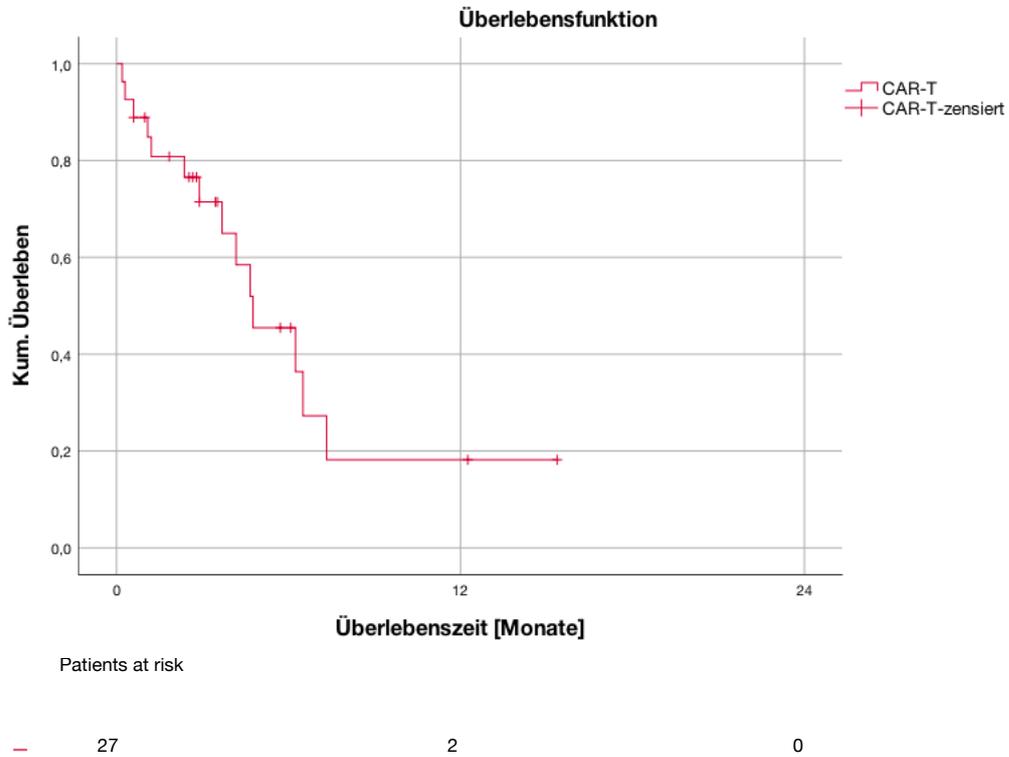
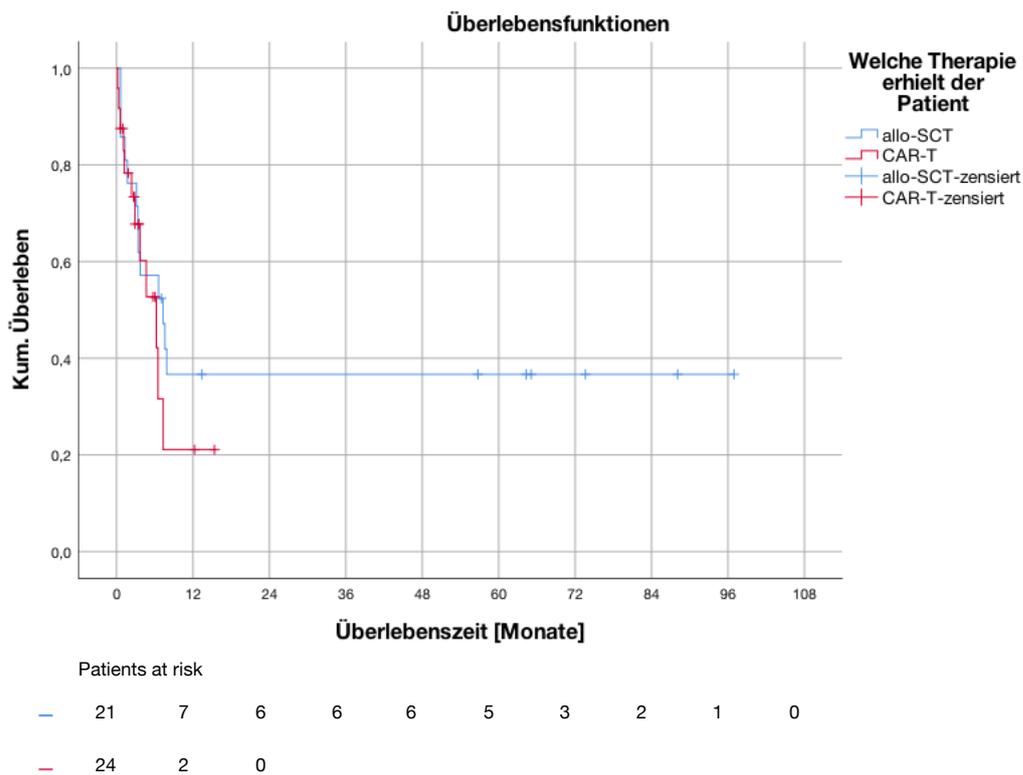


Abbildung 27: Kaplan-Meier PFS der CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe

### allo-SCT und CAR-T im Vergleich

Wie auch in den anderen direkten Vergleichen erfolgte hier die Zensur der Patienten, die beide Therapien erhielten.

Das mediane progressionsfreie Überleben der CAR-T-Gruppe beträgt 6,3 Monate (95 %-KI: 2,5 - 10,0). In der allo-Gruppe liegt das Überleben im Median bei 7,3 Monaten (95 %-KI: 1,8 - 12,8) Der p-Wert beträgt 0,229 und ist somit nicht signifikant. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 7,3 und 5,6 Monaten in der allo-SCT bzw. CAR-T-Gruppe.



**Abbildung 28: Kaplan-Meier PFS der allo-SCT- und CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe im Vergleich**

#### 4.2.5. OS der allo- und CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe

##### allo-SCT

In den *Abbildungen 29 bis 31* ist das Gesamtüberleben nach der Zellrückgabe (CAR-T-Zellen, allogene Stammzellen) zu sehen. Zur Vereinheitlichung wurde als Startzeitpunkt das Datum der Zellrückgabe gewählt.

Das mediane Gesamtüberleben nach allo-SCT beträgt 6,6 Monate (95 % KI: 1,0 - 12,2). Das 1-Jahres-OS liegt bei 36 %. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei 5,6 Monaten.

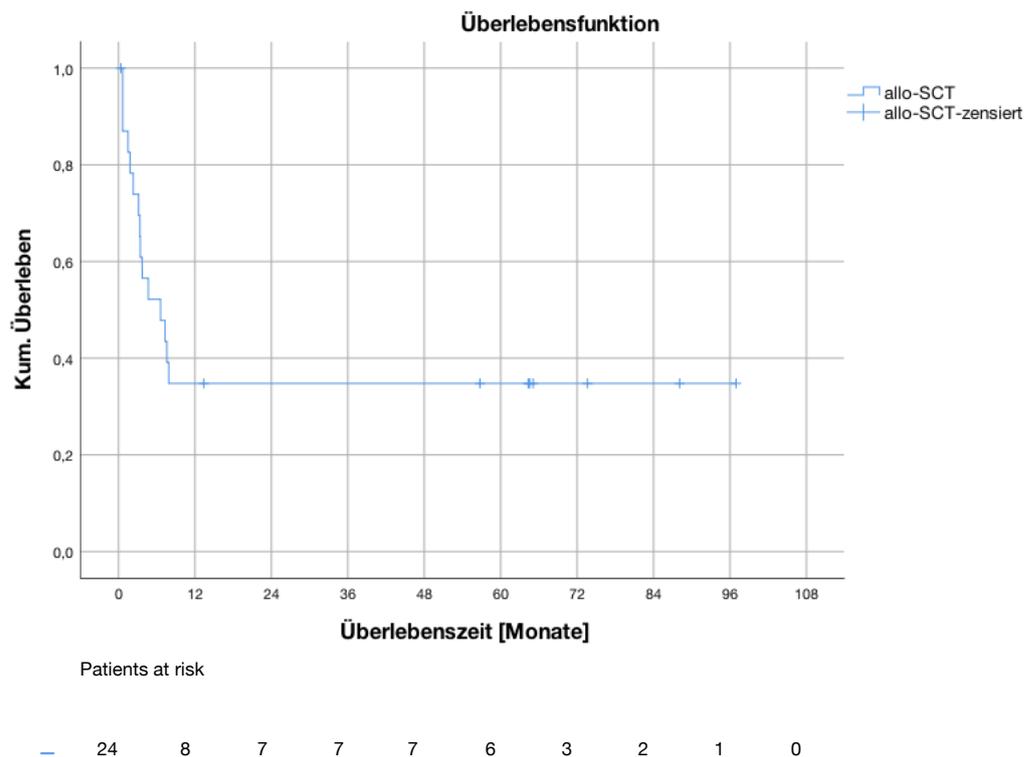


Abbildung 29: Kaplan-Meier OS der allo-SCT-Patienten nach Zellrückgabe

## CAR-T

Bei der Betrachtung der Patienten, die eine CAR-T-Therapie erhielten, ist ein Gesamtüberleben von 8,3 Monaten nach Infusion der CAR-T-Zellen zu verzeichnen (95 % KI: 5,1 - 11,5). Das 1-Jahres-OS beträgt 32 %. Im Median wurden die Patienten 6,1 Monate nachbeobachtet.

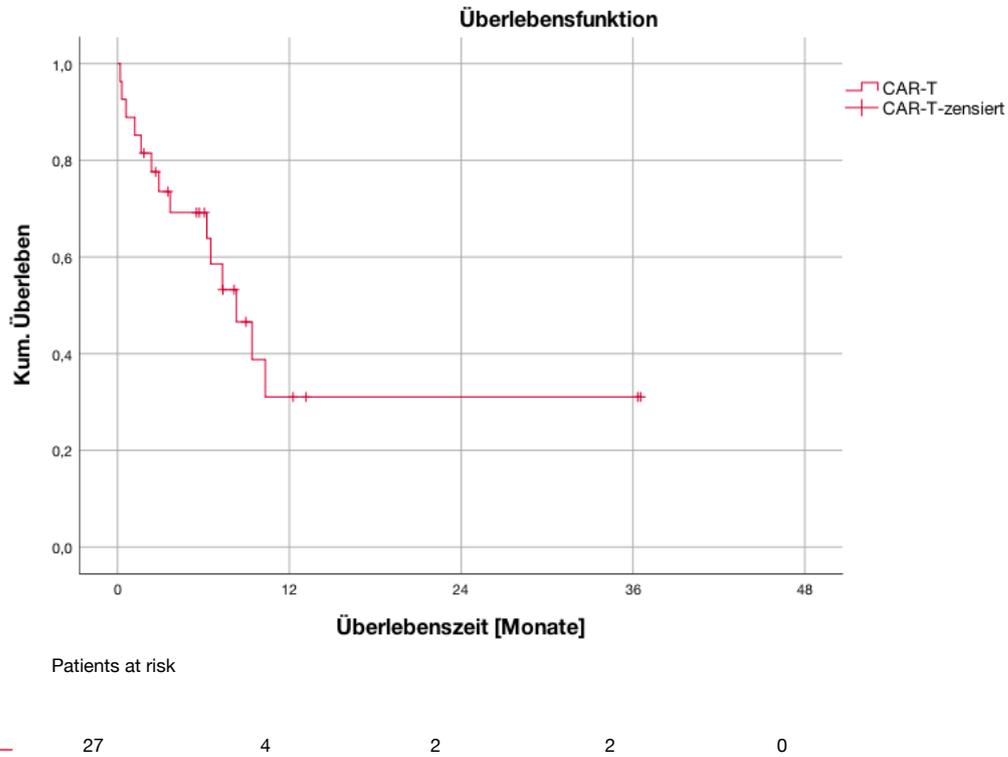
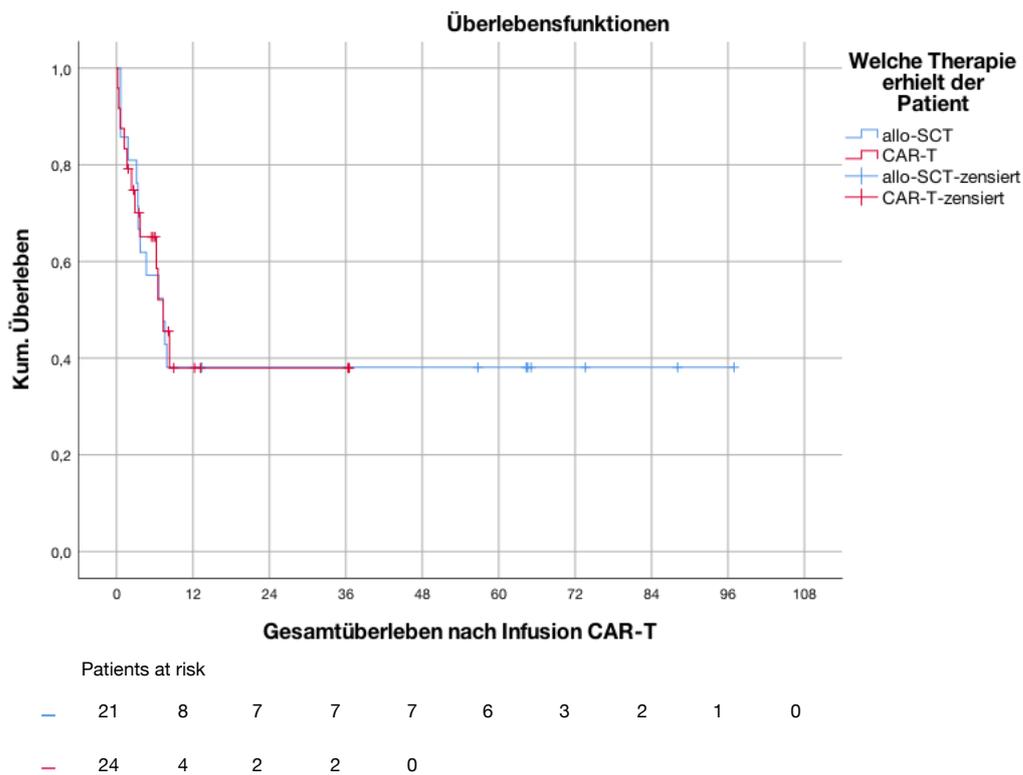


Abbildung 30: Kaplan-Meier OS der CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe

### allo-SCT und CAR-T im Vergleich

Das OS der CAR-T- und der allo-Patienten betrug in dieser Analyse im Median 7,3 Monate (95 %-KI: 2,9 - 11,7; 5,0 - 9,6).

Bei einem p-Wert von 0,184 war die Überlebenszeit der beiden Patientengruppen nicht signifikant unterschiedlich, was man anhand der fast identisch verlaufenden Kurven erkennen kann. Das 1-Jahres-OS beträgt sowohl 40 % in der allo-Gruppe also auch in der CAR-T-Gruppe. Die mediane Nachbeobachtungszeit der allo-SCT und CAR-T-Gruppe liegt bei 7,3 und 5,6 Monaten.

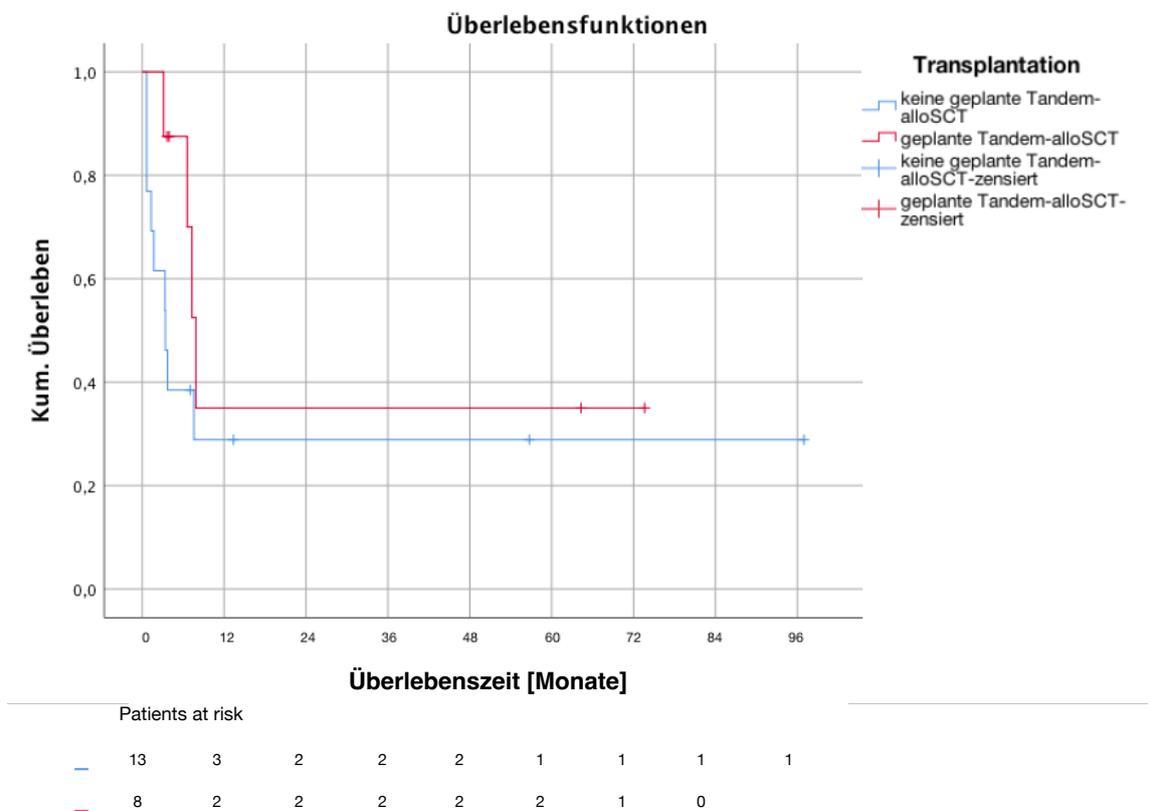


**Abbildung 31: Kaplan-Meier OS der allo-SCT- und CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe im Vergleich**

#### 4.2.6. Subgruppen-Analyse: Tandem-Transplantation

Bei einigen Patienten wurde, wie bereits beschrieben, eine HD-ASCT gefolgt von einer allo-SCT durchgeführt, wobei dieses Konzept als Tandem-Transplantation geplant wurde. Damit hierbei keine Verzerrung der Ergebnisse stattfindet, wurde eine Überlebensanalyse der allogenen stammzelltransplantierten Patienten vorgenommen. In *Abbildung 32 und 33* ist ein Vergleich der Patienten ohne Tandem-Transplantation und mit Tandem-Transplantation dargestellt.

*Abbildung 32* zeigt das PFS nach der Zellrückgabe der allogenen Stammzellen in den beiden Gruppen. Die Nachbeobachtungszeit im Median beträgt bei den Patienten mit geplanter Tandem-Transplantation 36,1 Monate sowie 3,7 Monate in der Vergleichsgruppe. Das mediane PFS liegt bei den geplanten Tandem-Transplantationen bei 6,0 Monaten (95 %-KI: 5,2 - 6,7). Bei den allogenen Stammzelltransplantierten, die keine Tandem-Transplantation erhielten, liegt das PFS im Median bei 10,0 Monaten (95 %-KI: 0,0 - 21,1). Hierbei ist keine Kreuzung der beiden Graphen zu sehen, doch bei einem p-Wert von 0,638 besteht auch im PFS kein signifikanter Unterschied.

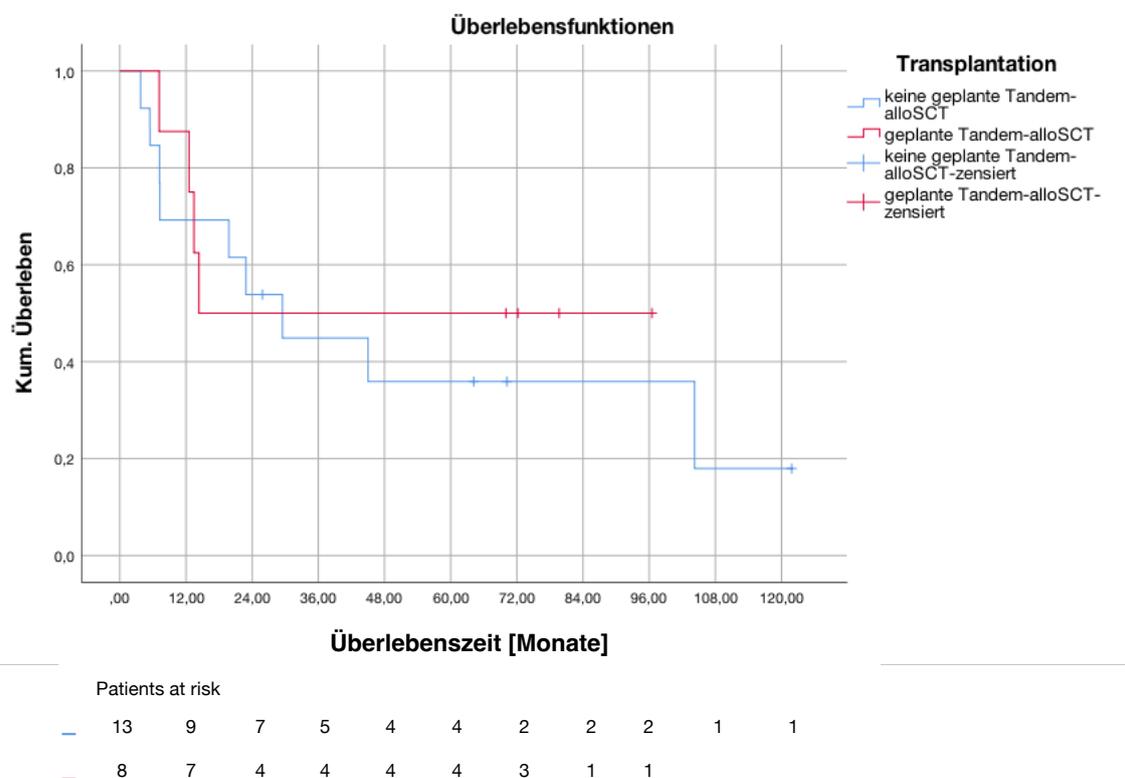


**Abbildung 32: Kaplan-Meier PFS der allo-SCT-Patienten nach erstem Rezidiv (geplante Tandem- vs. keine geplante Tandem-Transplantation)**

An dieser Stelle sei zu erwähnen, dass der Median zwar bei ordinalen Skalenniveaus ein aussagekräftiges Maß der zentralen Tendenz darstellt. Gleichzeitig kommt es jedoch bei einer Häufung der Werte in Richtung der oberen und unteren Extremwerte zu einer Verzerrung. Bei einer geraden Anzahl an Werten wird der Median als arithmetisches Mittel der beiden mittleren Werte berechnet. Aus diesem Grund kommt es bei dem Median in diesem Fall zu solch divergierenden Werten.

In *Abbildung 33* ist das Gesamtüberleben der Patienten nach Auftreten des ersten Rezidivs dargestellt. Bei sich kreuzenden Graphen und einem p-Wert von 0,742 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Überlebens in den beiden Gruppen. Die mediane Nachbeobachtungszeit liegt bei den Patienten mit geplanter Tandem-Transplantation bei 36,1 Monaten sowie bei 3,7 Monaten in der Vergleichsgruppe.

Es kann zusammengefasst werden: Bei fehlendem signifikantem Unterschied und mit somit ähnlichem Therapieergebnis der Patienten in beiden Kohorten können die Überlebenszeitanalysen zusammengefasst (*gepoolt*) durchgeführt werden.



**Abbildung 33: Kaplan-Meier OS der allo-SCT–Patienten nach erstem Rezidiv (geplante Tandem- vs. keine geplante Tandem-Transplantation)**

#### 4.2.7. PFS der HD-Senium-Patienten nach erstem Rezidiv

In den folgenden Untersuchungen wird das Überleben der Patienten, die mit einer Hochdosis im Senium behandelt wurden, dargestellt. Diese Patienten erhielten alle eine HD-Chemotherapie gefolgt von einer ASCT im Alter von 60 Jahren oder mehr. Außerdem wurden diese Patienten nicht mit einer CAR-T-Therapie oder einer allo-SCT behandelt. Patienten mit primär zerebralen Lymphomen sind auch hier exkludiert, da dieses Patientenkollektiv, sofern es der Allgemeinzustand zulässt, bereits in der Erstlinien-Therapie eine HD-ASCT erhalten und somit ein Vergleich nicht möglich ist. ZNS-Befall im Rezidiv hingegen wurde nicht als Ausschlusskriterium gewertet.

Abbildung 34 zeigt das PFS der Patienten mit Hochdosis im Senium. Hier liegt das mediane PFS bei 52,1 Monaten (95 %-KI: 6,8 - 97,5). Das 1-Jahres-PFS beträgt 83 %. Das mediane Follow-Up nach Auftreten des ersten Rezidivs beträgt 40,4 Monate. Zu beachten ist in die Untersuchung die geringe Patientenzahl. Von den primär inkludierten 19 Patienten, die für eine HD-ASCT ausgewählt wurden, konnten letztendlich nur 12 transplantiert werden. Die übrigen sieben wurden wegen Progress oder Wechsel auf ein palliatives Therapiekonzept zensiert.

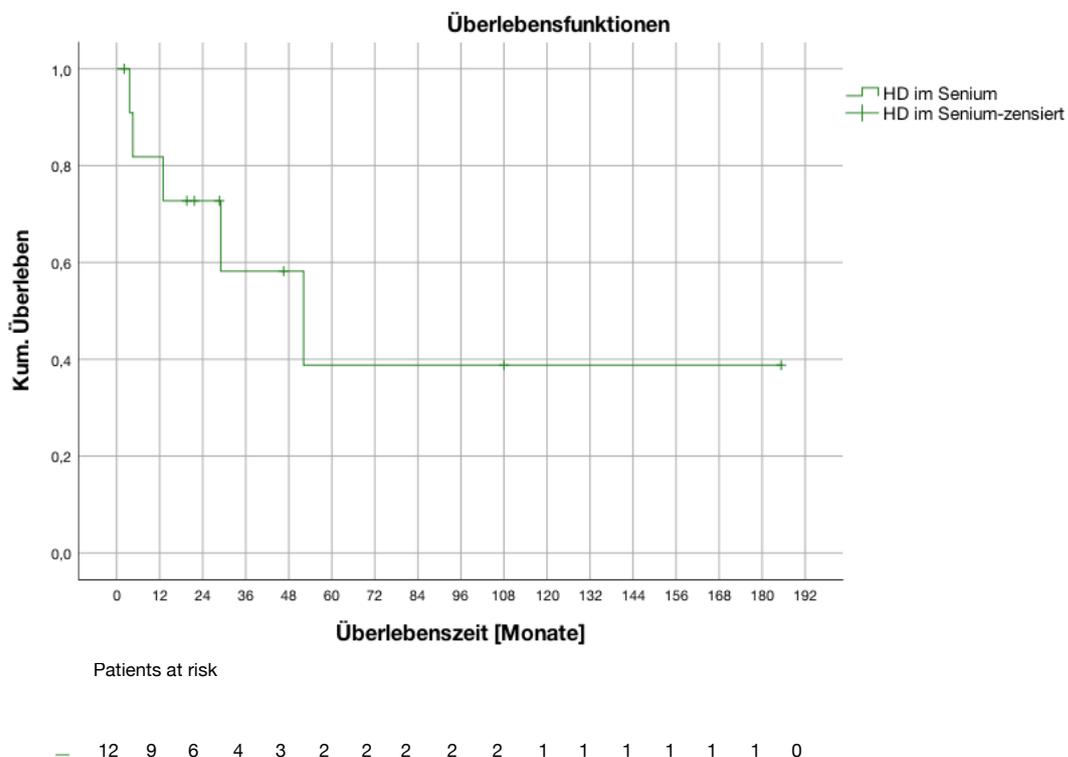
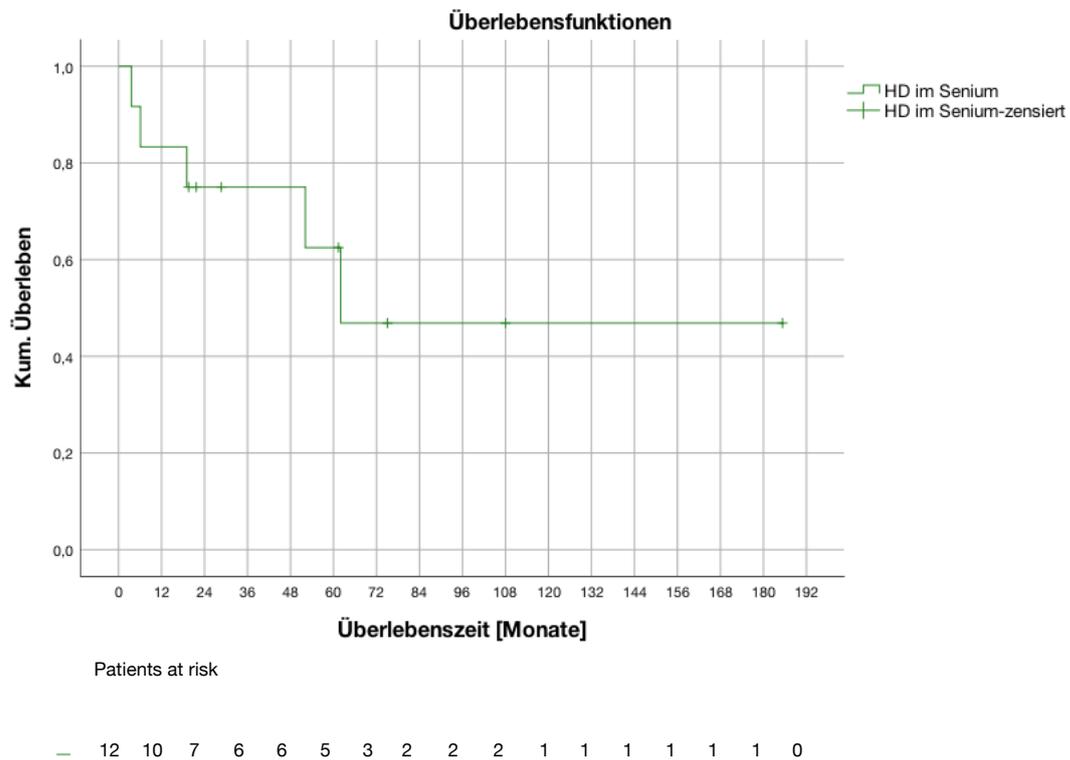


Abbildung 34: Kaplan-Meier PFS der HD-Senium-Patienten nach erstem Rezidiv

#### 4.2.8. OS der HD-Senium-Patienten nach erstem Rezidiv

Im Folgenden (*Abbildung 35*) wird das Gesamtüberleben nach Auftreten des ersten Rezidivs für die Patienten gezeigt, die eine Hochdosis im Senium erhielten. Das mediane Überleben liegt bei 62 Monaten (95 %-KI: nicht bestimmbar) bei einem medianen Follow-Up von 40,4 Monaten.

Das 12-Monats-OS liegt bei 83 % liegt. Nach fünf Jahren liegt die Überlebenschance bei 62 %.



**Abbildung 35: Kaplan-Meier OS der HD-Senium-Patienten nach erstem Rezidiv**

#### 4.2.9. PFS der HD-Senium-Patienten nach Zellrückgabe

Abbildung 36 zeigt das PFS der HD-Senium Patienten nach der Rückgabe der autologen Stammzellen. Hierbei ist ein medianes Überleben von 51,4 Monaten (95 %-KI: 48,50 - 54,3). Das 1- und 2-Jahres-PFS liegt 83 % und 72 %. Nach fünf Jahren liegt das PFS bei 36 %. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 45,8 Monate.

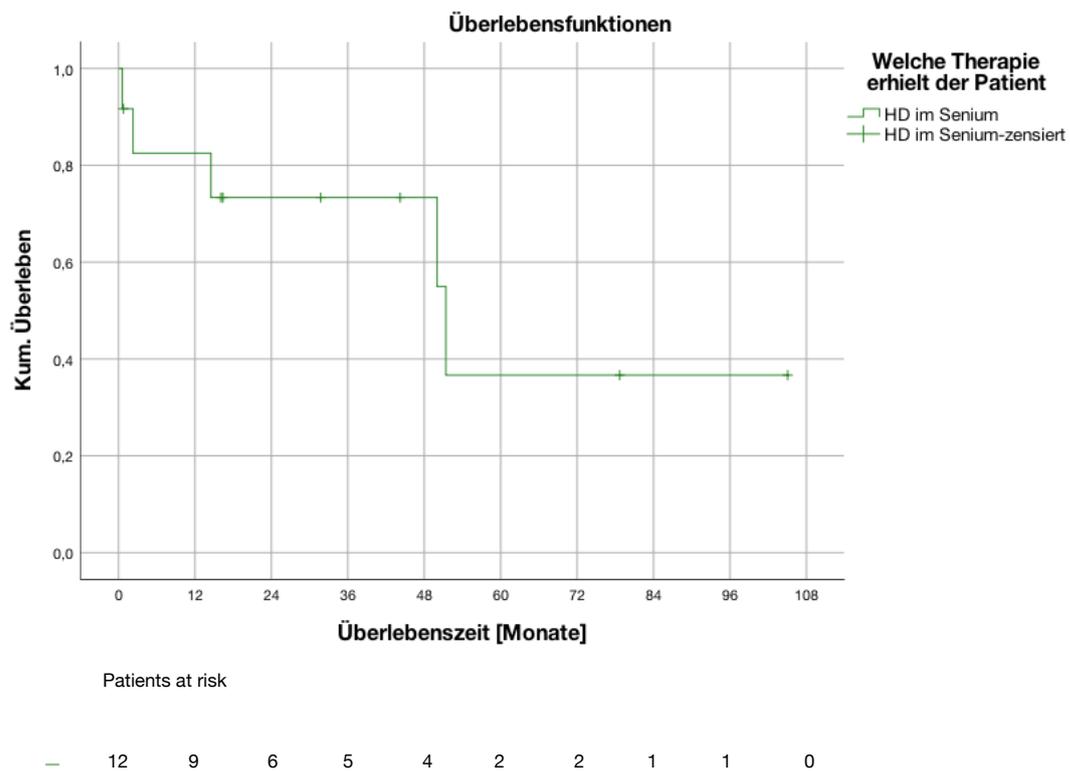
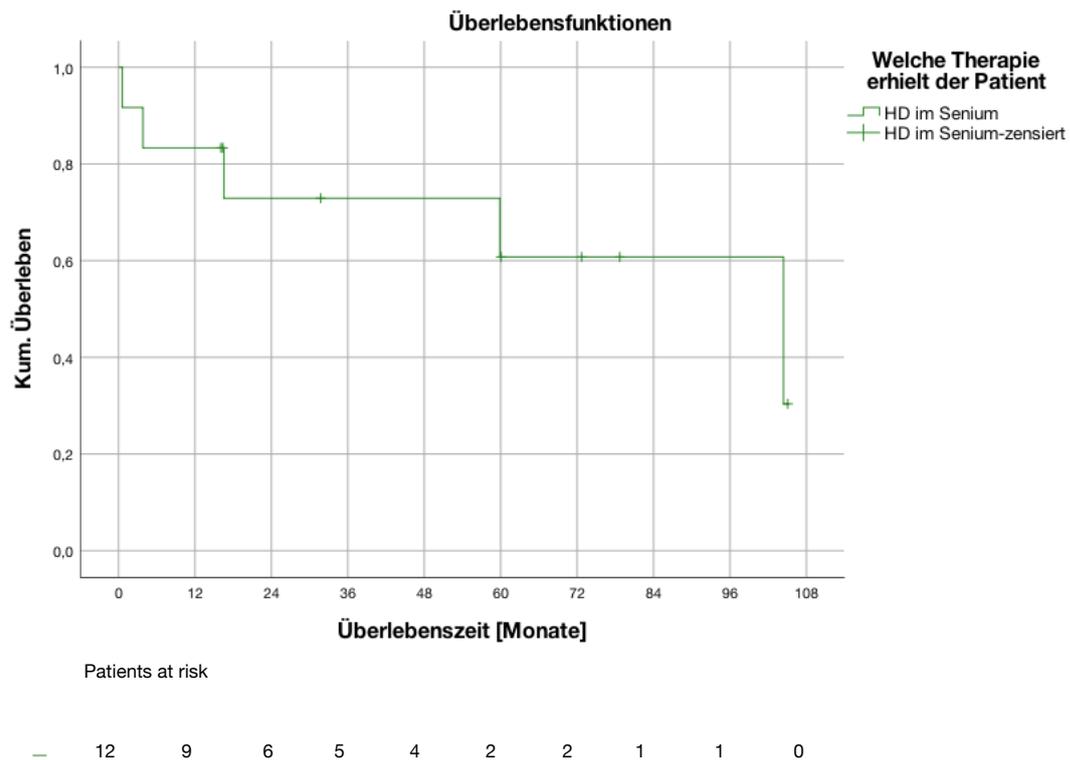


Abbildung 36: Kaplan-Meier PFS der HD-Senium-Patienten nach Zellrückgabe

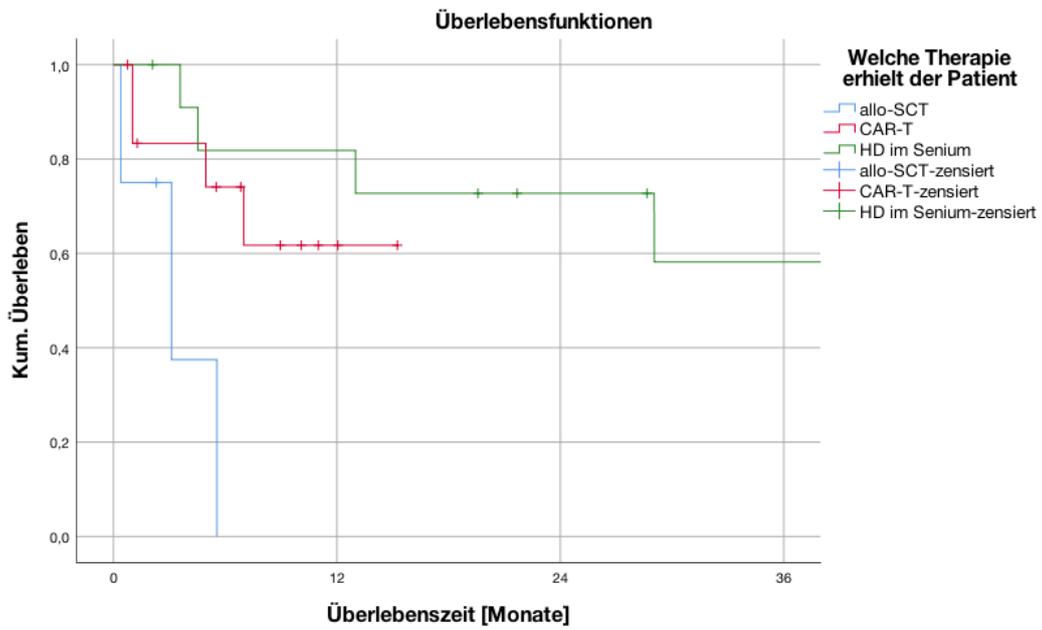
#### 4.2.10. OS der HD-Senium-Patienten nach Zellrückgabe

In *Abbildung 37* ist das Gesamtüberleben der HD-Senium-Patienten nach der Rückgabe der autologen Stammzellen dargestellt. Für diese Überlebensanalyse ist das mediane Überleben mit 104,4 Monaten zu verzeichnen (95 %-KI: 38,6 - 170,2). Das 1-Jahres-OS liegt bei 83 %. Nach zwei Jahren sind es 74 %, respektive 62 % nach fünf Jahren. Das mediane Follow-Up liegt bei 45,8 Monaten.



**Abbildung 37: Kaplan-Meier OS der HD-Senium-Patienten nach Zellrückgabe**





Patients at risk

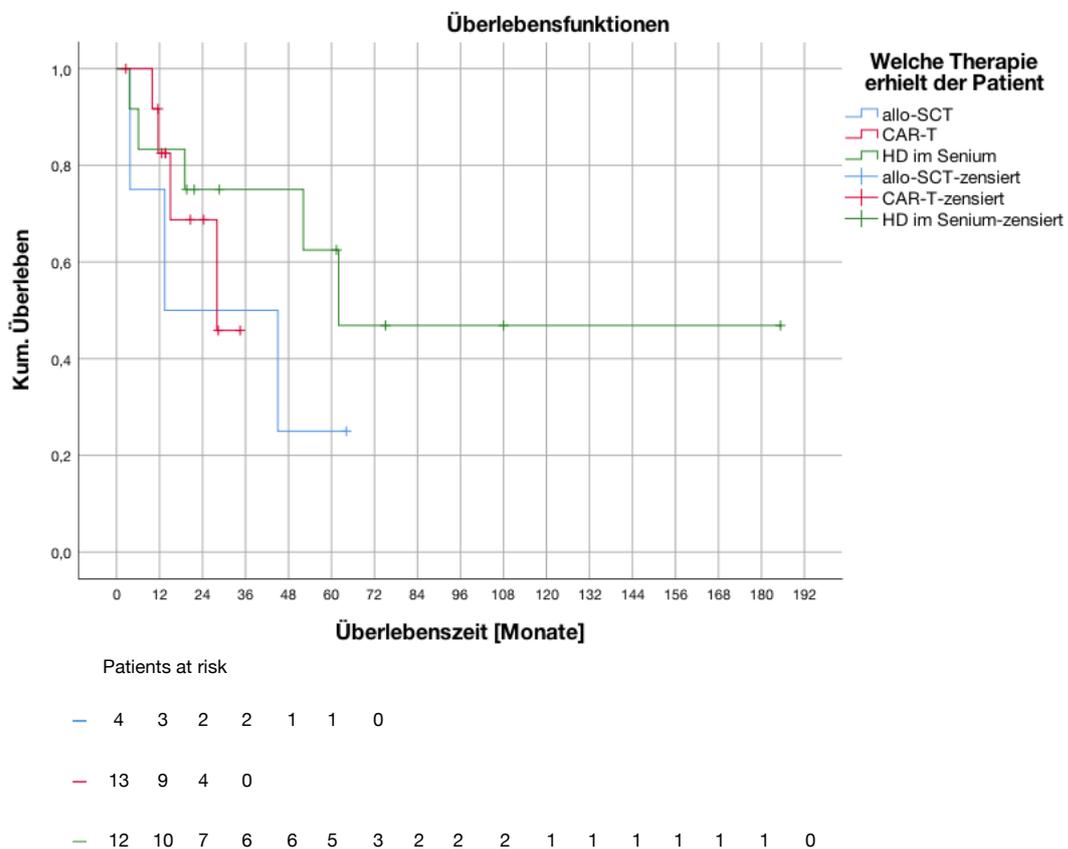
|   |    |   |   |   |
|---|----|---|---|---|
| — | 4  | 0 |   |   |
| — | 13 | 2 | 0 |   |
| — | 12 | 9 | 6 | 4 |

**Abbildung 39: Kaplan-Meier PFS der Patienten mit Geburtsjahr 1954 oder früher nach erstem Rezidiv, skaliert**

#### 4.2.12. OS älterer Patienten (Geburtsjahr $\leq 1954$ ) nach erstem Rezidiv

In *Abbildung 40* ist das OS aller Patienten der drei Gruppen dargestellt, die 1954 oder früher geboren sind. Dies dient der Beschreibung der einzelnen Therapien beim älteren Patienten. Die Nachbeobachtungszeit lag im Median bei den drei Gruppen (allo-SCT, CAR-T, HD-Senium) bei 29,2, 13,7 und 40,4 Monaten.

Hierbei ist ein medianes Überleben der allo-Patienten von 13,4 Monaten (95 %-KI: 0,0 - 53,8) zu erkennen. Das mediane Überleben der CAR-T-Patienten liegt bei 28,1 Monaten (95 %-KI: nicht bestimmbar). Das mediane Überleben der HD-Senium-Patienten ist mit 62 Monaten (95 %-KI: nicht bestimmbar) zu verzeichnen.



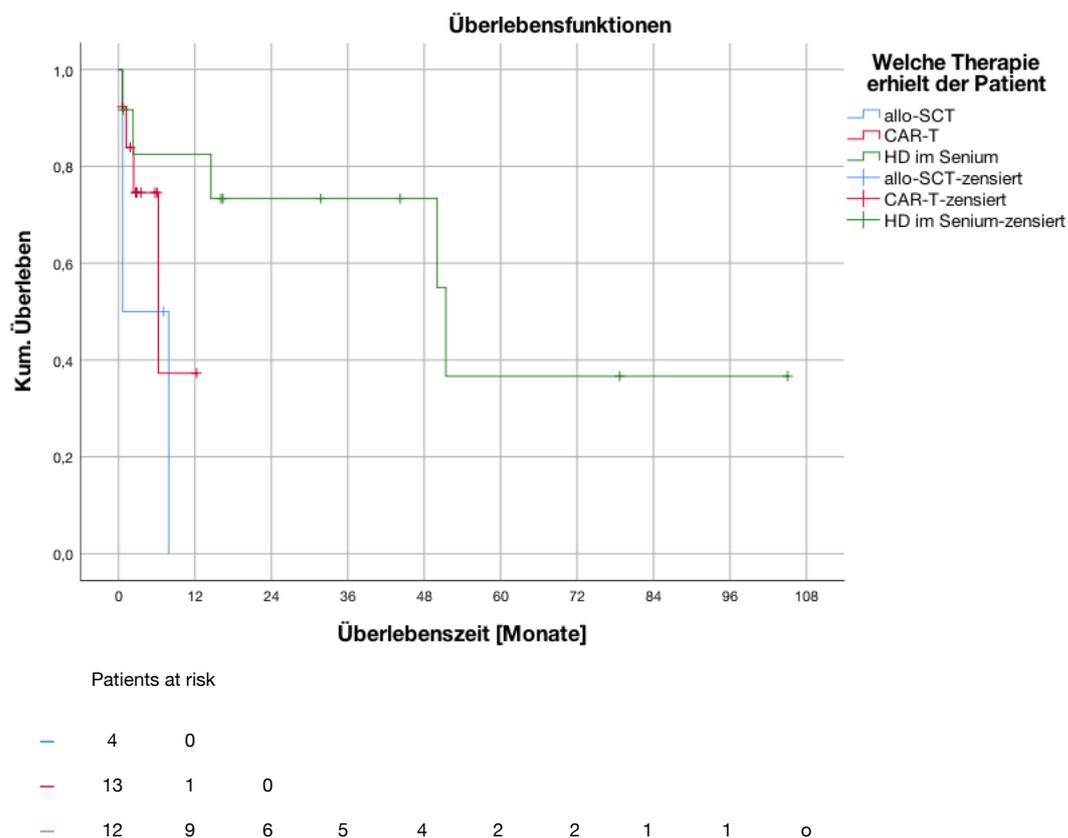
**Abbildung 40: Kaplan-Meier OS der Patienten mit Geburtsjahr 1954 oder früher nach erstem Rezidiv**

#### 4.2.13. PFS älterer Patienten (Geburtsjahr $\leq 1954$ ) nach Zellrückgabe

In *Abbildung 41* ist das PFS der Patienten nach der Zellrückgabe zu sehen.

Das mediane progressionsfreie Überleben in der allo-SCT, CAR-T und HD-Senium-Gruppe liegt bei 0,7 (95 %-KI: nicht bestimmbar), 6,2 Monaten (95 %-KI: 0,7 - 11,8) respektive 51,4 Monaten (95 %-KI: 48,5 - 54,3).

Auch hier besteht das bereits erwähnte längere *Follow-up* der HD-Senium-Patienten mit 45,8 Monaten im Vergleich zu 4,3 Monaten in der allo-SCT und 5,5 Monaten in der CAR-T-Gruppe. Allerdings sind die Größen dieser Gruppen für statistisch sinnvolle Vergleiche zu klein und bei einem weiterhin bestehenden Problem der unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiten wenig zielführend. Auch hier würde nur der Vergleich von allo-SCT- gegenüber CAR-T-Patienten sinnvoll sein, dies aber nur bei größeren Kohorten.

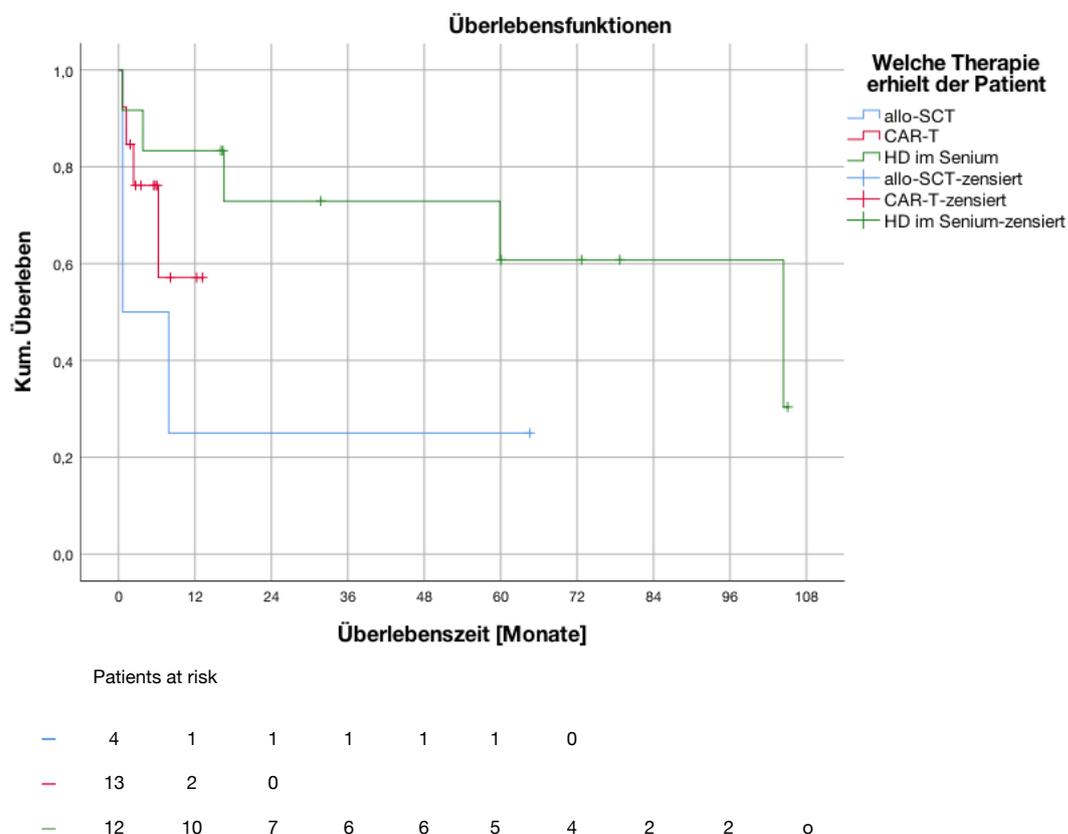


**Abbildung 41: Kaplan-Meier PFS der Patienten mit Geburtsjahr 1954 oder früher nach Zellrückgabe**

#### 4.2.14. OS älterer Patienten (Geburtsjahr ≤ 1954) nach Zellrückgabe

Eine weitere Betrachtung der älteren Patientenkohorte wird in *Abbildung 42* dargestellt. Hierbei wird das OS nach der Zellrückgabe dargestellt. Das mediane Überleben nach Zellinfusion der Patienten mit HD im Senium beträgt 104,4 Monate (95 % KI: 38,6 - 170,2). Hierzu im Vergleich liegt es bei 0,6 Monaten (95 %-KI: nicht bestimmbar) bei den allo-SCT Patienten.

Die mediane Nachbeobachtungszeit in der allo-SCT lag bei 4,3 Monaten. In der CAR-T-Gruppe lag diese Zeitspanne bei 5,5 Monaten sowie 45,8 Monate in der HD-Senium-Gruppe.



**Abbildung 42: Kaplan-Meier OS der Patienten mit Geburtsjahr 1954 oder früher nach Zellrückgabe**

### 4.3. Therapien nach allo-SCT / CAR-T-Therapie

In den Swimmer Plots der *Abbildungen 43* und *44* sind die Therapien dargestellt, die einigen Patienten nach erfolgreicher CAR-T-Therapie oder allo-SCT verabreicht wurden. Wegen inkompletter Datenlage, Tod von Patienten und *Lost-to-follow-up* sind diese Daten nicht für alle Patienten verfügbar. Hierbei ist die Zeit in Monaten auf der X-Achse, teilweise skaliert, dargestellt. Auf der Y-Achse sind die einzelnen Patienten, anonymisiert in Form Identifikationsnummern (ID), abgebildet. „ $f(x) = 0$ “ stellt hierbei den Zeitpunkt dar, an dem eine Therapie nach abgeschlossener CAR-T-Therapie oder Stammzelltransplantation eingeleitet wurde.

#### 4.3.1. Post CAR-T-Therapie

Bei sieben der acht Patienten mit dokumentierten Folgetherapien wurde als nach der CAR-T-Therapie ein Progress festgestellt. Bei einem weiteren Patienten wurde der Status nicht dokumentiert.

Bei ID 1 wurde eine Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Nivolumab eingeleitet. Unter dieser Therapie zeigte sich eine *partial remission*, die mindestens 24 Monate anhielt beim letzten *Follow-up*. Der Patient hat bereits 65 Mal Nivolumab erhalten. ID 2 erhielt nach der Therapie ebenfalls Nivolumab und zeigte ein Überleben von zwei Monaten, bevor ein Progress des DLBCL zum Tode führte. ID 8, der an einem PMBCL erkrankte, erhielt Nivolumab in Kombination mit Brentuximab und zeigte seit vier Monaten eine partielle Remission beim letzten *Follow-up*.

ID 3 wurde zunächst mit einem R-GDP-Protokoll weiterbehandelt. Bei Progress hierunter wurde die Therapie auf Ibrutinib und Venetoclax umgestellt. Hierunter zeigt sich über acht Monaten eine *stable disease* bis zum letzten *Follow-up*. Bei ID 4 wurde im Rahmen einer experimentellen Studie unter anderem ein Immuncheckpoint-Inhibitor gegen PD-1 verabreicht. Bei Progress wurde nach einem Monat eine Therapie mit R-ICE eingeleitet. Nach zwei Monaten wurde erneut auf eine Kombination aus Rituximab, Lenalidomid und Bestrahlung umgestellt. Nach einem Monat erhielt der Patient noch einen weiteren Monat Venetoclax, bevor er verstarb. Der Erkrankungsstatus vor den Therapiewechseln wurde nicht erfasst.

ID 5 zeigte ein neunmonatiges Überleben unter der Therapie mit Lenalidomid. ID 5 verstarb an einem Progress. Ebenso zeigt ID 6 unter Lenalidomid und Rituximab ein Überleben von fünf Monaten, weiterhin anhaltend. Bei ID 7 musste unter Progress eine Bestrahlungstherapie nach einem Monat auf Ibrutinib, Venetoclax und Bestrahlung umgestellt werden. Diese Therapie erhält der Patient seit vier Monaten zum Zeitpunkt des letzten *Follow-ups*.

Patienten, die einen Checkpoint-Inhibitor erhielten sind grün markiert. Andere Patienten, die mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor oder einem BCL2-Inhibitor behandelt wurden, sind blau hinterlegt, Alle weiteren Therapien wurden grau abgebildet.

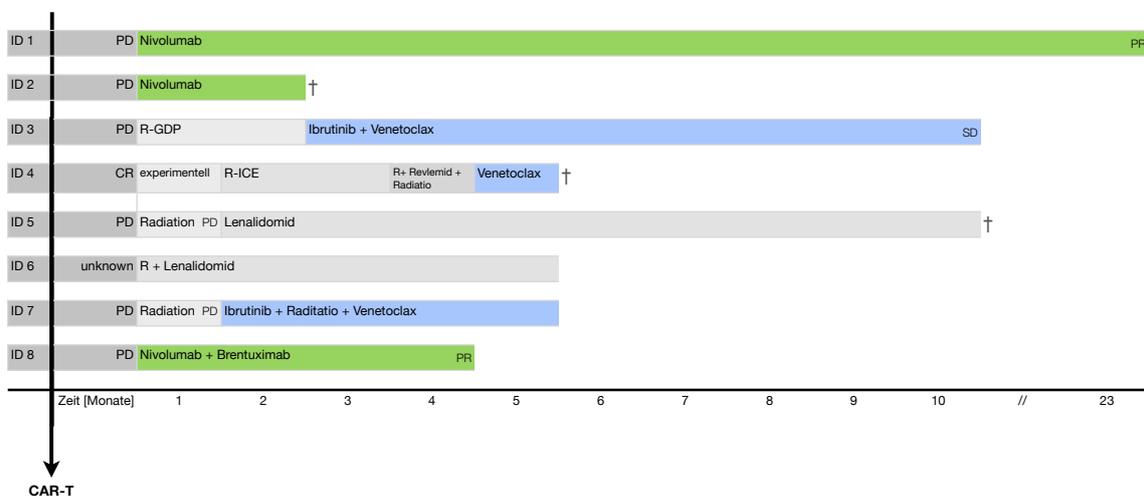


Abbildung 43: *Swimmerplot* der Therapieregime von weiter behandelten Patienten nach erfolgter CAR-T-Zell-Therapie

### 4.3.2. Post allogene Stammzelltransplantation

Zwei der 21 allogen stammzelltransplantierten Patienten wurden nach der allo-SCT aufgrund eines Progresses weiterbehandelt. Andere Patienten konnten geheilt werden, verstarben oder entzogen sich dem *Follow-up*.

Bei ID 10 wurde sieben Monate nach der Transplantation eine Therapie mit Rituximab mono eingeleitet. Der Patienten ist zum Zeitpunkt der Auswertung seit vier Jahren und zehn Monaten in einer Komplettremission.

ID 11 zeigte einen Progress binnen einem Monat nach der allo-SCT. Eine Therapie mit Blinatumomab wurde drei Jahre durchgeführt.

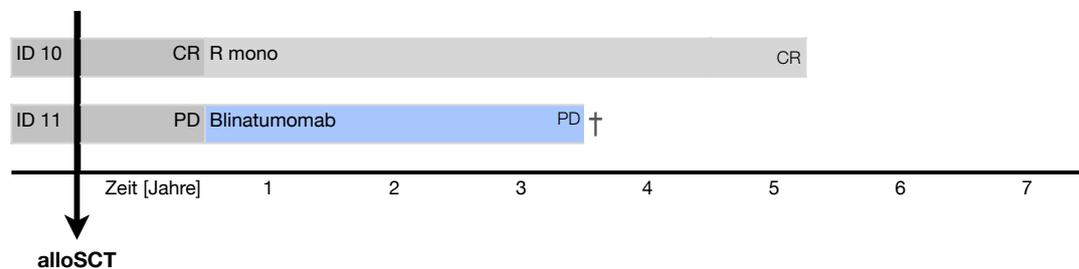


Abbildung 44: *Swimmerplot* der Therapieregime von weiter behandelten Patienten nach erfolgter allo-SCT

## 5. Diskussion

Diese retrospektive Analyse beschäftigt sich mit verschiedenen Therapieoptionen, die für Patienten mit DLBCL im Rezidiv unter anderem in Frage kommen. Diese sollen mit historischen Daten verglichen und evaluiert werden. Hierfür wurden die Daten von Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktären DLBCL, die im Zeitraum von 2001 bis 2019 an der Uniklinik Köln therapiert wurden, herangezogen.

### Repräsentanzanalyse

Zunächst wurde untersucht, ob die Kohorte der Analyse dem durchschnittlichen DLBCL-Patienten entspricht.

Die Inzidenz von NHL ist beim männlichen Geschlecht minimal höher als bei Frauen. In dieser Arbeit waren 33 Patienten männlichen und 34 weiblichen Geschlechts. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate, ausgegeben vom Robert-Koch-Institut, ist im Alter von 60 bis 74 am höchsten [12].

Die Patienten der CAR-T- und der HD-Senium-Gruppe befanden sich mit 60,3 bzw. 66,5 Jahren (Median) im Prädilektionsalter bei Erstdiagnose. Anders dagegen lag das mediane Alter der allo-SCT-Patienten bei 47,8 Jahren. Bei dieser Differenz muss beachtet werden, dass grundsätzlich eher jüngere und vitalere Patienten für eine allo-SCT selektiert werden.

Ältere Patienten haben in der Regel eine höhere therapie-assoziierte Mortalität, da hier häufig bereits Organdysfunktionen sowie Komorbiditäten vorliegen können. Das zeigt, wie bedeutsam das Alter für das Therapieergebnis ist und muss im Verlauf bedacht werden [160]. Das mediane Alter in der allo-SCT-Gruppe war 12,5 Jahre niedriger als in der CAR-T-Gruppe. Diese Tatsache kann das Therapieergebnis der allo-SCT-Patienten positiv beeinflussen und muss bei der Betrachtung der Überlebenszeitanalysen bedacht und als Alters-Bias kritisch beachtet werden. Zu erwähnen ist, dass 8 von 21 Patienten eine Tandem-Stammzelltransplantation erhielten. Die allogene Transplantation erfolgte also geplant nach einer HD-ASCT. Im Vergleich in *Abbildung 32* und *33* konnte kein statistisch signifikanter Unterschied im PFS nach Auftreten des 1. Rezidivs gezeigt werden, sodass die allo-SCT Patienten in der Untersuchung zusammen betrachtet werden konnten.

Rund ein Drittel der Patienten mit Erstdiagnose DLBCL erleiden ein Rezidiv. Je nach zeitlichem Auftreten des Rezidivs oder dem Therapieansprechen ist die Prognose der Patienten mit einem 3-Jahres-PFS von 20 % nach HD-ASCT ungünstig [6]. Da in dieser Arbeit nur Patienten mit Rezidiv betrachtet wurden, lässt sich über das Verhältnis von rezidivierten Lymphomen zu Lymphomen, die nach der Erstlinientherapie keine weitere Therapie benötigen, keine Aussage treffen. Ein Frührezidiv tritt laut *Smedby et al.* bei 60 % der DLBCL-Patienten mit Rezidiv auf [161]. Dies konnte in der retrospektiven Analyse bestätigt werden. Bei 67,2 % der Patienten trat ein Rezidiv vor zwölf Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie auf.

Die Repräsentanzanalyse des Patientenkollektivs zeigt somit, dass die betrachteten Patienten den allgemeinen Angaben der Literatur von DLBCL-Patienten im Rezidiv entsprachen.

Die entscheidende Wissenslücke ist, welche Therapie hinsichtlich Tumorkontrolle und Nebenwirkungen für Patienten im Rezidiv effizienter ist.

### **Vergleich der Ergebnisse der allo-SCT mit den historischen Daten**

Zunächst werden die aus dieser Arbeit reproduzierten Werte mit der Literatur verglichen.

*Van Kampen et al.* stellten bei 101 allogenen transplantierten Patienten eine 3-Jahres-PFS nach allo-SCT von 42 % fest [85]. *Lazarus et al.* konnte ein 5-Jahres-PFS von 22 % nachweisen. Bei *Rigacci et al.* lag das Überleben im gleichen Zeitraum bei 31 %. Im Vergleich hierzu liegt das 1-Jahres-PFS der Patienten nach Zellrückgabe, die in dieser Arbeit untersucht wurden, bei 35 % [86].

Betrachtet man das Gesamtüberleben der allo-SCT-Patienten der Universitätsklinik zu Köln nach Zellrückgabe, so liegt dieses nach vier Jahren bei 36 %.

*Thomson et al.* zeigte ein 4-Jahres-OS von 47 % bei 48 untersuchten Patienten. *Lazarus et al.* kam bei 79 untersuchten Patienten auf ein 5-Jahres-OS von 22 % [86].

76,2 % der Patienten der Universitätsklinik zu Köln wurden vorher mit einer HD-ASCT behandelt. In den Vergleichsstudien liegt die Rate an mit HD-ASCT vorbehandelten Patienten bei 0, 32, 71, 75 und 100% der Patienten und stellt somit eine sehr heterogene Verteilung dar [85, 88, 162-164].

Eine statistisch Wertung angesichts der niedrigen Fallzahlen ist hier schwierig vorzunehmen, dennoch entsprechen die in dieser Arbeit reproduzierten Ergebnisse den publizierten Daten.

### **Vergleich der Ergebnisse der CAR-T-Patienten mit den Zulassungsstudien**

Betrachtet man die CAR-T-Ergebnisse der Universitätsklinik zu Köln in Zusammenschau mit den größten publizierten Studien – *ZUMA-1*-, *JULIET*-, *TRANSCEND*-Studie –, die bisher mit CAR-T-Zellen durchgeführt wurden, so muss auch zunächst hier die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Untersuchungsgruppen überprüft werden. Das mediane Alter der in dieser Arbeit betrachteten CAR-T-Patienten beträgt 60,3 Jahre. Im Vergleich hierzu lag das Alter der Patienten in den oben genannten Studien bei 58, 56 und respektive 60 Jahren und ist somit vergleichbar [126].

Es muss jedoch beachtet werden, dass die Studien sowohl DLBCL, als auch TFL und PMBCL inkludierten und somit keine absolute Homogenität der verglichenen Erkrankungsentitäten vorliegt. Ein primär refraktäres Lymphom lag bei 40,7 % der CAR-T-Patienten der Universitätsklinik zu Köln vor. In der durchgeführten *TRANSCEND*-Studie lag eine Refraktärität bei 49 % der Patienten vor [165]. Ein Vergleich zur Refraktärität der *ZUMA-1*-Studie kann nicht vollzogen werden, da hier eine refraktäre Erkrankung als Progress oder stable disease nach als Therapieantwort auf die letzte Chemotherapie definiert wurde [126]. Es lässt sich also kein Vergleich zur Refraktärität bei Erstdiagnose stellen.

Aus der *JULIET*-Studie gab es hierzu keine veröffentlichten Daten.

Weiterhin kann das Krankheitsstadium der Patienten bei Erstdiagnose verglichen werden, da anhand dessen bereits die Prognose der Patienten eingeschätzt werden kann. 59,3 % der CAR-T-Patienten dieser Arbeit befanden sich bei Erstdiagnose in Stadium III oder IV. Bei den Patienten der Zulassungsstudien waren es 85 %, 76 % und 0 % (*ZUMA-1*, *JULIET*, *TRANSCEND*) [166]. Während sich also in der *ZUMA*- sowie *JULIET*-Studie mehr Patienten bereits einen Lymphombefall nach Ann Arbor Stadium III bzw. IV zeigten, war die Prognose der Patienten in der *TRANSCEND*-Studie deutlich besser.

Zusätzlich kann die Anzahl der Vortherapien bewertet werden. Bei den Patienten der Universitätsklinik zu Köln hatten alle Patienten drei oder mehr Vortherapien vor der CAR-T-Zellinfusion. In den Zulassungsstudien waren es 69 %, 51 % und 50 % (*ZUMA-1*, *JULIET*, *TRANSCEND*) [126]. Die Patienten dieser Ar-

beit haben also zu einem deutlich größeren Teil mehr Vortherapien erhalten, als Patienten der Zulassungsstudien. Grund hierfür war in den meisten Fällen eine fehlende Tumorkontrolle nach Einleitung einer *Salvage*-Therapie, was die Prognose weiter verschlechtert.

Ein wichtiger die Therapie beeinflussender Faktor ist eine bereits durchgeführte HD-ASCT. Die in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden in 44 % der Fälle vor der CAR-T-Therapie autologe Stammzellen transplantiert. Im Vergleich hierzu lag die Rate an Patienten mit HD-ASCT vor CAR-T-Therapie bei nur 21 % in der ZUMA-1-, bei 49 % in der JULIET- und bei 38% in der TRANSCEND-Studie.

Die lymphodepletierende Chemotherapie erfolgte in allen Zulassungsstudien zu 100 % mit Fludarabin und Cyclophosphamid. Bei den Patienten dieser Arbeit erfolgte die Gabe dieses Regimes in 26 von 27 Fällen [126].

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass das 12-Monats-PFS nach CAR-T-Zellinfusion in diesen Studien bei 44 % (ZUMA-1) und 66 % (JULIET) lag [126]. In der TRANSCEND-Studie wurde das 12-Monats-PFS nicht erfasst. In der Analyse der CAR-T-Patienten der Universitätsklinik zu Köln betrug das 12-Monats-PFS im Vergleich 18 %.

Die Komplettremissionsrate war in den Studien mit 54 %, 40 % und 59 % angegeben. Bei den Patienten, die an der Uniklinik behandelt wurden, lag die Komplettremissionsrate mit 18,5 % erheblich darunter.

Deutlich wird also, dass der Therapieausgang der Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden, schlechter ist als das Ergebnis in den Zulassungsstudien.

Dies lässt sich zum einen durch die oben genannten Unterschiede bezüglich vorher erfolgter HD-ASCT, Refraktärität, und der B-Zelltumor-Entitäten erklären. Zum anderen müssen weiterhin die Inklusions- bzw. Exklusionskriterien der einzelnen Studien und die letztendlich in die Studien eingeflossenen Patienten beachtet werden. In der ZUMA-1-Studie durften Patienten keine ZNS-Beteiligung des Lymphoms oder Toxizitäten von Vortherapien aufweisen, mussten einen ECOG-Status von 0 bis 1 zeigen und es durften keine relevante Organdysfunktion vorliegen. Hierbei musste die Zahl der neutrophilen Granulozyten über 1000 pro  $\mu\text{l}$ , der Thrombozyten über 75.000 pro  $\mu\text{l}$  und der Lymphozyten über 100 pro  $\mu\text{l}$  liegen. Ferner durfte eine GFR von 60 ml/min nicht unter-

schritten werden, Leberparameter mussten im Normbereich sein ebenso wie Lungenfunktion und Ejektionsfraktion des Herzens. Ein Ausschluss erfolgte zusätzlich bei erfolgter HD-ASCT sechs Wochen vor CAR-T-Therapie oder generell erfolgter allo-SCT, Zweitumor in der Anamnese ohne Komplettremission in den letzten 3 Jahren, aktiver HIV- oder Hepatitis-Infektion und vielen weiteren Kriterien [167].

Die Erfüllung all dieser Inklusionskriterien ist jedoch im klinischen Alltag nicht immer möglich bzw. würde dazu führen, dass auch in der Praxis nur eine geringste Anzahl an Patienten mit einer neuen Therapie behandelt werden könnte. Hier trifft also der hohe klinische Bedarf an einer Therapie für viele Patienten im rezidierten bzw. refraktären Zustand auf ein Therapieangebot, das seinen Nutzen im Rahmen der Zulassung zwar eindeutig bewiesen hat, jedoch bei der Anwendung in der Klinik noch vor Probleme gestellt wird.

Betrachtet man letztendlich die Studienpopulation, die Einzug in die Zulassungsstudien fand, so handelt es sich trotz der relativ großen Population um eine stark selektionierte Gruppe, deren Übertragbarkeit auf das Gesamtkollektiv an DLBCL-Patienten schwierig ist. Im Umkehrschluss resultiert aus der eben genannten Vorselektion der Patientenkohorte aus der Zulassungsstudie eine größere Differenz der Ergebnisse zu den Zahlen aus der klinischen Praxis, wie es auch bei den Patienten der Universitätsklinik zu Köln der Fall ist.

### **Diskussion des Selektionsbias**

Im Rahmen dieser Arbeit erhielten die CAR-T-Patienten im Median drei Vortherapien. Ebenso viele waren es auch in der ZUMA-1-Studie [165]. Allerdings durften Patienten, wie oben beschrieben, keine HD-ASCT sechs Wochen vor CAR-T-Therapie erhalten. Dies war bei vier der Patienten der Universitätsklinik zu Köln der Fall. Aus diesen Befunden kann, auch wenn nicht genau quantifiziert, geschlossen werden, dass die meisten Patienten der Universitätsklinik zu Köln nicht den Inklusionskriterien der Zulassungsstudie entsprochen hätten.

Die Argumentation, dass eine geringe Restriktion der Zulassungskriterien zu einem schlechteren Therapieausgang des Gesamtkollektivs führt, lässt sich durch Studien stützen. *Jacobson et al.* führten eine Analyse durch, bei der eine Patientenkohorte ( $n = 76$ ), die nach den Kriterien der ZUMA-1-Studie nicht inkludiert worden wäre, mit einer ZUMA-1-zugelassenen Kohorte ( $n = 46$ ) hin-

sichtlich Gesamtüberleben, PFS und Nebenwirkungen untersucht wurde [168]. Hierbei wurde deutlich, dass es häufiger zu CRS und CRES in der ZUMA-1-ungeeigneten Gruppe kam und hier auch ein schlechteres Therapieansprechen sowie Überleben gezeigt wurde. So lag beispielsweise das 1-Jahres-Gesamtüberleben in der ZUMA-1-geeigneten Gruppe bei 32,6 %. In der ZUMA-1-ungeeigneten Gruppe hingegen bei nur 17,1 % [168]. Im Vergleich hierzu betrug das 1-Jahres-Gesamtüberleben der in dieser Arbeit untersuchten CAR-T-Patienten 32 %. Es ist also dringend notwendig, eine Risikostratifizierung an mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten präinterventionell durchzuführen, um definieren zu können, welche Parameter genau den Therapieausgang verschlechtern.

Eine weitere Ursache für die den bewiesenen schlechteren Therapieausgang könnte die geringe Fallzahl der Patienten der Universitätsklinik zu Köln sein. In den Zulassungsstudien ZUMA-1-, JULIET- und TRANSCEND standen deutlich größere Patientenzahlen zur Analyse zur Verfügung (101, 111, 114 Patienten). Im Vergleich hierzu wurden zum definierten Untersuchungsende der Patienten der Universität zu Köln insgesamt 27 Patienten mit DLBCL mit einer CAR-T-Therapie behandelt.

Die Repräsentativität einer Untersuchungsgruppe steigt mit einer steigenden Fallzahl. Je mehr Patienten also inkludiert werden, desto größer ist die Aussagekraft der Studie und desto mehr Störfaktoren werden vermindert. Außerdem gilt, dass bei steigender Fallzahl die Breite des Konfidenzintervalls vermindert wird und Präzision des Intervalls steigt [169]. Umgekehrt gilt, dass bei einer geringeren Patientenkohorte die Stratifikierungskriterien der Rekrutierung weniger hart gesetzt werden, sodass die Homogenität der Untersuchungsgruppe zulasten einer größeren Diversität bezüglich Alter, Vortherapien, Komorbiditäten etc. verloren geht.

### **Bridging und Zeitverzögerung**

Ein weiterer Ansatz für die Varianz des Gesamtüberlebens könnte durch *Bridging*-Therapien begründet sein. Als *Bridging* bezeichnet man eine intermittierende Therapie, die den Zeitraum bis zur Einleitung der finalen Therapie überbrücken soll [170]. So war beispielsweise im Studiendesign der ZUMA1-Studie keine Form von *Bridging* erlaubt. In Folge mussten in die Studie aufge-

nommene Patienten, die zwischen Zell-Apharese und Zellinfusion eine *Bridging*-Therapien benötigen, exkludiert werden [171]. *Jain et al.* konnten zeigen, dass bei Patienten, die eine *Bridging*-Therapie erhielten, ein schlechteres OS sowie eine schlechteres Lymphom-assoziiertes Überleben im Vergleich zu Patienten, die keine *Bridging*-Therapien benötigten, vorlag [171].

Bei den CAR-T-Patienten der Universitätsklinik zu Köln, wurde bei 11 Patienten (40,7 %) eine *Bridging*-Therapie durchgeführt (Einleitung der Therapie entweder als *Bridging-to-CAR-T* deklariert oder Einleitung erfolgte weniger als zwei Monate vor LD-Chemotherapie). Die *Bridging*-Therapien wurden mit Bestrahlung (2), Ibrutinib (2), GVD (2), R-GDP (1), Trofosfamid (1), Pixantron (1), BEAM (1) sowie R-TEAM (1) durchgeführt. Bei diesen geringen Fallzahlen einzelner *Bridging*-Therapien lässt sich keine Subgruppen-Analyse durchführen.

Dennoch sollte kritisch bewertet werden, dass die *Bridging*-Therapien einen großen Einfluss auf den Therapieausgang haben können. So wurden beispielsweise bereits Bendamustin- und Lenalidomid-enthaltende Chemotherapie identifiziert, die die T-Zellapherese negativ beeinflussen und nicht vier Wochen vor Apherese verabreicht werden dürfen [172].

In der Betrachtung bleibt, dass größer angelegte prospektive Studien bezüglich verschiedener *Bridging*-Therapien ausgewertet werden sollten, um in Zukunft zu gewährleisten, dass die CAR-T-Therapie nicht bereits durch Vortherapien negativ beeinflusst wird. Zusätzlich darf nicht außer Acht gelassen werden, warum überhaupt eine *Bridging*-Therapie erhalten. Hierbei handelt es sich in der Regel um DLBCL-Patienten mit aggressiveren Lymphomen, die nicht auf Vortherapien angesprochen haben. Dies verschlechtert die Prognose bereits per se und es bleibt abzuwarten, in welchem Umfang jeweils die *Bridging*-Therapien oder die aggressiveren Lymphome zu einem schlechteren Therapieausgang führen.

Aufgrund eben beschriebener Tatsache, dass das DLBCL sehr aggressiv ist, wird nach Diagnosestellung ohne jede unnötige Zeitverzögerung die Erstlinientherapie, meistens mit R-CHOP, eingeleitet [4]. Gleiches gilt auch im Rezidiv. Die Zeit zwischen Indikationsstellung einer Therapie, meist durch ein interdisziplinäres Tumorboard, und Einleitung einer Therapie muss so kurz wie möglich gehalten werden. Dem diametral entgegen gesetzt steht ein bürokratischer Teil unseres Gesundheitssystem. Der Prozess von Entscheidung zur CAR-T-Thera-

pie bis zu Beginn der kommerziellen CAR-T-Therapie dauerte bei den Patienten der Universitätsklinik zu Köln bis zu drei Monaten. Mittlerweile ist die Verhandlung der Therapie als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode erfolgt, sodass die Zeitverzögerung in der Regel kürzer ist. Zusätzlich zu dieser Verzögerung kommt die benötigte Herstellungsdauer der CAR-T-Zellen von durchschnittlich 22 Tagen.

Diese Produktionsdauer wird durch den Hersteller berichtet. Die klinische Praxis zeigte jedoch auch bei den Patienten der Universitätsklinik zu Köln, dass es auch hier teils zu Verzögerungen kam. Diese Umstände müssen bei der Betrachtung der Überlebenszeitanalysen beachtet werden, da in dieser Zeit die Prognose dieser Patienten weiterhin sinkt.

### **Limitationen des direkten Vergleichs**

In der Überlebenszeitanalyse des PFS nach Zellinfusion zwischen der allo-SCT und der CAR-T-Therapie wurde beim Log-Rank-Test ein p-Wert von 0,229 gezeigt. Hieraus möchte man direkt ableiten, dass keine Therapie hinsichtlich des Endpunktes Überleben der anderen überlegen ist. Allerdings wurden retrospektiv ähnliche Ausgangssituationen verglichen, wie beispielsweise die Gegenüberstellung der Patienten ab der Zellinfusion, nach mehreren Rezidiven etc. Während die Patienten nach Verabreichung der Stamm- bzw. CAR-T-Zellen gut miteinander verglichen werden können, so ist die Gegenüberstellung nach dem 1. Rezidiv nicht gleichermaßen aussagekräftig. Denn es ist nicht genau bekannt, wie viele und was für Therapien speziell die einzelnen Patienten bis zur Zellinfusion bekommen haben und des weiteren werden eben nur Patienten betrachtet, die entweder eine allo-SCT oder eine CAR-T-Therapie erhalten haben. Ein Vergleich mit allen DLBCL-Patienten kann somit nicht vollzogen werden. Weiterhin wurde nicht analysiert, wie viele Rezidive jeder Patient im einzelnen hatte und was sich dazwischen patientenspezifisch änderte. Gleichzeitig muss an dieser Stelle auch nochmal auf die deutlichen Limitationen dieses Vergleiches hingewiesen werden, die bereits vorab genannt wurden. Zum einen verursacht durch das niedrigere Alter in der allo-SCT-Gruppe im Vergleich zu den CAR-T-Patienten. Zum anderen dürfen auch das stark variierende mediane Follow-up und die unterschiedlichen Behandlungszeiträume nicht außer Acht gelassen werden.

An dieser Stelle sei auf die ungleiche Verteilung in den Nachbeobachtungszeiträumen hingewiesen. Wenn auch statistische Ausreißer in der Regel den Median nur wenig beeinflussen, sondern vielmehr das arithmetische Mittel, so führt die Streuung in beide Extreme, also eine Gruppe mit sehr kurzem Follow-up sowie eine Gruppe mit sehr langem Follow-up, auch zu einer entsprechenden Veränderung des Medians.

### **Vergleich der Therapie-assoziierten Sterblichkeit und Nebenwirkungen**

Bei den Patienten, die mit einer CAR-T-Therapie behandelt wurden, beträgt die lymphomassoziierte Sterblichkeit der Patienten der Universitätsklinik zu Köln 25,9 %. Im Vergleich hierzu lag die lymphomassoziierte Sterblichkeit bei allo-gen stammzelltransplantierten Patienten bei 9,5 %.

Die infauste Prognose in beiden Gruppen betrachtend, möchte ich andere Surrogatparameter betrachten, die zur Favorisieren einer der Therapien führen können.

Setzt man den Fokus bei dieser Erkrankung, die im rezidierten bzw. refraktären Verlauf eine äußerst schlechte Prognose hat, auf den Erhalt der Lebensqualität, so ist die CAR-T-Therapie deutlich besser verträglich und die Lebensqualität wird durch die Therapie geringfügiger beeinflusst als durch die allo-SCT [173]. Diese Schlussfolgerung lässt sich nicht aus den durch diese Arbeit reproduzierten Zahlen ziehen, daher soll zunächst der Fokus auf die Zahlen zur Therapie-assoziierten Mortalität gelegt werden.

In der allo-Gruppe betrug die Therapie-assoziierte Mortalität 42,9 %. In der Gruppe von mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten verstarben 11,1 % aufgrund der Toxizität der Therapie. Die Mortalität der CAR-T-Patienten aus dieser Arbeit gleicht denen der Literatur. *Anand et al.* untersuchten hierzu in einer retrospektiven Analyse das Register der FDA zur Erfassung von unerwünschten Nebeneffekten bei der Behandlung mit CAR-T-Zellen (*FDA adverse events reporting system, FAERS*) [174]. Hierbei starben 129 der 636 behandelten Patienten an Therapie-assoziierten Komplikationen, was in einer NRM von 15 % resultiert [174] und somit den Daten dieser Arbeit gleicht.

Die potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen beider Therapien stellen eine große Herausforderung bei der Behandlung der Patienten dar, wobei diese bei der allo-SCT jedoch stark überwiegen.

Auch *Fenske et al.* konnten eine 1-Jahres-NRM von 23 % bei allogenen transplantierten Patienten zeigen [102]. Zusätzlich kommt nur ein geringer Teil aller Patienten nach einer HD-ASCT noch für eine allo-SCT was in Frage, was unterteilt, wie stark diese Gruppe selektioniert ist und dennoch diese hohe Therapie-assoziierte Mortalität aufweist.

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen der CAR-T-Therapie bei den Patienten in dieser Arbeit wurde bei 37 % ein CRS festgestellt; bei 7,4 % ein CRS Grad 3 oder höher. Neurotoxizität jeden Grades wurde bei 18,5 % festgestellt; Grad 3 oder höher bei 7,4%. Kausal wurden die Nebenwirkungen bei 11,1% der Patienten mit Tocilizumab und bei 25,9 % mit Steroiden behandelt. Im Vergleich hierzu konnten die Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien mit ähnlicher oder höherer Wahrscheinlichkeit beobachtet werden. Ein CRS bzw. CRES Grad 3 oder höher trat in der ZUMA-Studie in 13 bzw. 28 % der Fälle auf. In der JULIET-Studie lagen die Werte bei 17,1 bzw. 11 %; TRANSCEND mit 1 % und 13 %. Die Tocilizumab bzw. Dexamethason-Gabe der ZUMA-, JULIET- und TRANSCEND-Studien lag bei 93 %, 58% und 37 % und 43 %, 16 % und 21 % [126]. Nicht direkt lassen sich die Stadien der Nebenwirkungen vergleichen, da die Klassifikation, die für das Auftreten der Nebenwirkungen an der Universität zu Köln genutzt wird, nicht gleichermaßen in allen Zulassungsstudien der CAR-T-Produkte verwendet wurde. Hier wurden teils alternative Scoring-Systeme eingesetzt. Der Vergleich kann allerdings indirekt über die Betrachtung der Gabe von Steroiden und Tocilizumab vollzogen werden. Wenn auch das Auftreten eines CRS oder CRES eine schwerwiegende Erkrankung darstellt, so lässt sich gepoolt über sowohl die Zulassungsstudien als auch die durch diese Arbeit produzierten Daten zeigen, dass diese Komplikationen sehr gut kausal therapierbar sind und den Therapieerfolg nur geringfügig beeinflussen. Ferner lässt sich zeigen, dass die Gabe von Tocilizumab und Steroiden bei den Patienten dieser Arbeit seltener als in den Zulassungsstudien erfolgte. Wenn auch die CAR-T-Therapie in dieser Arbeit keinen deutlichen Überlebensvorteil zeigt, so ist in Bezug auf die NRM oder Lebensqualität ein maßgeblicher Unterschied im Vergleich zur allogenen Transplantation zu sehen.

Zur Evaluierung der Lebensqualität existieren verschiedene Tests, wie zum Beispiel der FACT-G-Test (*Functional Assessment of Cancer Therapy - General*). Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen mit 27 Fragen zur Erfassung der Lebensqualität der Bereiche physische, soziale, emotionale und funktionale Gesundheit.

*Ward et al.* [175] konnte an einer pädiatrischen Population zeigen, dass die Krankheitsbelastung unter allo-SCT deutlich höher war als unter CAR-T-Therapie. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch *Surbhi et al.*. Sie verglichen die Lebensqualität bei Patienten, die entweder eine CAR-T-Therapie, eine HD-ASCT oder eine allo-SCT erhielten [173]. Das Alter der Patienten aller Gruppen war im Median bei 60 Jahren und somit ähnlich der in dieser Arbeit untersuchten Patienten. Der Ausgangszustand vor der Therapie hinsichtlich Lebensqualität zeigte keine signifikanten Unterschiede. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Lebensqualität im Verlauf der Therapie bei allen Patienten sinkt, dennoch lag die Lebensqualität der CAR-T-Patienten deutlich über dem Mittelwert der übrigen Therapie. Zusätzlich konnte nur hier ein Rückkehr zum Ausgangswert erzielt werden [173].

Diese Argumentation stützt den Punkt, dass auch ältere Patienten mit einer CAR-T-Therapie behandelt werden können und dass Alter keine Kontraindikation für die Therapie darstellen sollte.

In einem retrospektiven Vergleich von *Lin et al.* wurden Patienten über 65 und unter 65 Jahren, die eine CAR-T-Therapie erhielten, hinsichtlich Nebenwirkungen und Toxizitäten verglichen [176]. Hierbei konnte beim älteren Patientenkollektiv keine erhöhte therapie-assoziierte Mortalität im Vergleich zu den unter 65-jährigen festgestellt werden. Außerdem traten Nebenwirkungen wie CRS oder CRES mit konsekutiver intensivpflichtiger Behandlung nicht häufiger bei der älteren Patientengruppe auf.

*Kilgore et al.* beobachteten eine Kohorte von 177 Patienten im Alter von 70 Jahren (*Mittelwert*), die eine CAR-T-Therapie erhalten hat [177]. Hiervon wurden 91,5 % mit einem DLBCL diagnostiziert, 5 % hatten bereits eine HD-ASCT erhalten. Bei 74,6 % der Patienten wiesen drei oder mehr Komorbiditäten auf. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass auch hier die Verträglichkeit der CAR-T-Therapie nicht von Patienten ohne Komorbiditäten abwich [177].

Es müssen größere prospektive randomisierte Studien mit älteren Patienten durchgeführt werden, um valide Ergebnisse im Alter präsentieren zu können. Allerdings lässt sich hier bereits ein Trend erkennen.

### **Diskussion der Ergebnisse im Senium**

Eine weitere Gruppe, die retrospektiv analysiert wurde, sind Patienten, die eine Hochdosis-Therapie im Senium erhielten.

Das Gesamtüberleben betrachtend sieht man eine Mortalität von 17 % innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten des ersten Rezidivs. Das mediane PFS liegt hier bei nur 52,1 Monaten.

Das 2-Jahres-OS nach der Rückgabe der Stammzellen beträgt 74 %. *Sun et al.* zeigten an einer größeren Kohorte von 107 Patienten für denselben Zeitraum ein Überleben 65 % [178]. Weitere Studien von *Chihara et al.* belegten ein Gesamtüberleben von 58 % und 48 % im 2- bzw. 3-Jahres-Zeitraum [179]. Das Therapieergebnis der Patienten der Universitätsklinik zu Köln ähnelt somit dem anderer Kohorten. Trotzdem wird hieraus ersichtlich, dass eine dringende medizinische Notwendigkeit einer Therapieveränderung vorliegt, da die Prognose dieser Patienten nach dem ersten Rezidiv wie auch in den anderen Kohorten sehr schlecht ist.

Zusätzlich zu erwähnen ist, dass in die Analyse von älteren Patienten mit HD-ASCT einem Bias unterliegen, da nur Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand für eine HD-ASCT in Frage kommen. Außerdem müssen die Patienten zunächst auf die *salvage*-Therapie ansprechen, damit die HD-ASCT mit guter Prognose durchgeführt werden kann. Es handelt sich also hierbei um eine systematische Verzerrung oder auch Selektionsbias, da durch beschriebene Umstände die Ergebnisse der HD-Senium-Patienten deutlich besser wirken als sie im Gesamtkollektiv vermutlich wären. Dies ist auch in größer angelegten Studien zu beobachten. *Glass et al.* untersuchten in der RICOVER-60-Studie die Therapie des DLBCL bei älteren Patienten zwischen 61 und 80 Jahren [154]. Hierbei wurden 1222 Patienten im Rahmen der Studie eingeschlossen. Von 224 Patienten, die eine Therapie wegen Rezidiv oder Progress benötigten, wurden letztlich nur 12,6 % (n = 28) autolog stammzelltransplantiert. Zusätzlich wurde hierbei gezeigt, dass Patienten, die in der Erstlinie mit R-CHOP behandelt wurden, kein verlängertes OS nach HD-ASCT zeigten. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Ergebnisse einer HD-ASCT auch beim älteren Patientenkollektiv viel-

versprechend erscheinen und es auch in dieser Arbeit hierbei zu einer moderaten Lebensverlängerung wenn auch nicht immer Heilung kam, dieses Patientenkollektiv dennoch einem enormen Selektionsdruck unterliegt. Nur ein geringer Anteil von älteren Patienten scheint somit für eine HD-ASCT in Frage zu kommen.

Wie auch beim jüngeren Patienten müsste bei diesem Ergebnis ein Therapiewechsel hin zu einer allo-SCT erwogen werden. Aufgrund des fortgeschrittenen Alters und den Komorbiditäten ist dies jedoch meist nicht möglich. Das Risiko einer allo-SCT steht oft nicht in Relation zum Nutzen.

Auch hier wird also deutlich, dass sowohl die autologe als auch die allogene Stammzelltransplantation häufig nur einen geringen Anteil des hohen klinischen Bedarfs an therapeutischen Interventionen decken kann. Für die übrigen Patienten im Senium, die häufig nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, könnte die CAR-T-Therapie auch direkt nach fehlgeschlagener Erstlinientherapie eine adäquate Lösung darstellen.

Diesbetreffend zu erwähnen ist die MB-CART2019.1 DLCBL / DALY 2-Studie. In einer Phase-I-Studie wurden Patienten mit rezidivierten oder refraktären CD19- oder CD20-positiven NHL, CLL oder kleinzelligen lymphozytischen Lymphomen (SLL) mit CD19- plus CD20-positiven CAR-T-Zellen therapiert. In der neuen Phase-II-Studie werden auch Patienten mit DLCBL mit diesen CAR-T-Zellen therapiert, die nach Erstlinientherapien nicht für eine HD-ASCT infrage kamen [180].

### **Vergleich der Patienten, die vor 1954 geboren sind**

Eine weitere Unterteilung der Patienten wurde anhand ihres Geburtsjahres vorgenommen. In einer separaten Analyse wurden Patienten betrachtet, die 1954 oder früher geboren sind. Ziel der Untersuchung war zu sehen, wie das Therapieergebnis der verschiedenen Optionen beim älteren Patienten ausfällt. Hierbei lässt sich ein medianes PFS nach Zellrückgabe von 6,2 Monaten bei den CAR-T-Patienten sowie von 51,4 Monaten bei den HD-Senium-Patienten feststellen. Das mediane PFS der allo-SCT-Patienten liegt dagegen bei 0,7 Monaten. Beachtet werden sollte allerdings, dass der direkte Vergleich dadurch verzerrt ist, dass die HD-ASCT bei den Patienten im Senium meist im 1. Rezidiv durchgeführt wird, während die alloSCT- und die CAR-T-Therapie erst nach mehrfachen Rezidiven erfolgte.

Es muss erwähnt werden, dass von den 13 CAR-T-Patienten, die 1954 oder früher geboren wurden, drei Patienten eine HD-ASCT vor der CAR-T-Therapie erhielten.

Bei der Betrachtung des PFS nach Auftreten des ersten Rezidivs fällt ein PFS von 3,1 Monate bei den allo-SCT-Patienten, respektive 13,7 Monaten bei den CAR-T-Patienten und 52,1 Monaten bei den HD-Senium-Patienten auf. Hierbei ist kritisch zu bewerten, dass die jeweiligen Patientenkohorten sehr klein sind und somit die statistische Aussagekraft dieser Untersuchungen gering ist. Bei der geringen Größe und den stark variierenden Nachbeobachtungszeiten lassen sich keine statistischen Tests durchführen. Es erscheint jedoch wie auch in den anderen Untersuchungen, dass die allo-SCT keine verträgliche Therapieoptionen für ein älteres Patientenlientel darstellt.

Im Folgenden gilt es einen Ausblick zu schaffen, inwiefern der aktuelle Therapiestandard in Zukunft verändert werden könnte. Während der Zulassungsprozess der CAR-T-Zelle bereits vor Jahren begann und die Zellen mittlerweile bereits erfolgreich in der Klinik eingesetzt werden, so laufen aktuell weiterhin viele erfolgsversprechende Studien, die den klinischen Nutzen weiter erhöhen könnten.

### **Zentralregister als Grundlage für größer angelegte Studiendesigns**

Da es bisher nur vergleichbar geringe Patientenkohorten gibt, ist es dringend notwendig, die Daten behandelter Patienten zentral zu sammeln und auszuwerten. In der Datenbank der *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*, die 1974 gegründet wurde, werden seither alle Stammzelltransplantationen erfasst. Ein Register aller Patienten kann durch das große Patientenkollektiv homogene Kohorten erfassen und somit die Therapie vergleichen und optimieren. Ein solches Register gibt es seit Juli 2019 auch speziell für CAR-T-Therapien. Seitdem stiegen die monatlich registrierten Patienten bereits von 77 im Juli 2019 auf über 2500 Patienten im Oktober 2021 [181]. Eine Verpflichtung zur Registrierung, die für allogene Stammzelltransplantation seit langem besteht, wurde mittlerweile durch den gemeinsamen Bundesausschuss auch für CAR-T-Zellen eingeführt [125].

### **Debulking als Therapieoptimierung vor CAR-T**

Während weltweit bereits viele Patienten mit einer CAR-T-Therapie behandelt werden, wird gleichzeitig versucht, alle therapiebegleitenden Prozesse zu verbessern. Eine Herangehensweise an die Therapieoptimierung ist das sogenannte *Debulking* vor der Therapie. Hierbei wird vor der eigentlichen Therapie eine weitere Therapie vorgeschaltet, die zu einer Reduktion der Tumormasse führen soll, um dadurch die Nebenwirkungen der Folgetherapie zu verringern. Es konnte eine Korrelation zwischen CRS und Neurotoxizität und der Tumormasse vor CAR-T-Therapie beobachtet werden [182]. *Qu et al.* haben zehn Patienten mit hoher Tumormasse einer *Debulking*-Therapie unterzogen [153]. Vier Patienten wurden mit einer *intensified combined chemotherapy (C-CAR-Kohorte)* behandelt. Hierbei handelte es sich um eine Gabe GemOx oder ESHAP. Sechs Patienten wurden mit einer Radiotherapie (40 Gy) vorbehandelt (*R-CAR-Kohorte*). Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Radiotherapie die Ansprechrate

signifikant höher war (100 % vs. 25 %,  $p = 0,033$ ) und ein CRS (0 % vs. 100 %,  $p = 0,0048$ ) sowie Neurotoxizität (0 % vs. 75 %,  $p = 0,033$ ) seltener auftraten [182].

Bei den Patienten, die an der Universitätsklinik zu Köln behandelt wurden konnte ein CRS bei 37 % und neurotoxische Reaktionen bei 26 % der Patienten beobachtet werden. Die Ansprechrate lag bei 33 %. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie von *Qu et al.*, tritt bei den in dieser Arbeit beobachteten Patienten somit eine höhere Komplikationsrate ähnlich wie bei *Qu et al.* bei geringerem Ansprechen auf. Eine größer angelegte Studie könnte in Zukunft die Ergebnisse reproduzieren und somit die neoadjuvante Radiotherapie vor CAR-T-Therapie zum Standard machen.

### **Kombination von CAR-T-Zellen mit PD-1-Antikörpern**

Bei aktuell laufenden Studien steht die statistische Aussagekraft aufgrund niedriger Patientenzahlen oftmals in Frage. Da es sich allerdings um eine sehr komplexe Therapie handelt, wird es dauern, auch hier große Fallzahlen vorweisen zu können. Aktuell laufende Studien können jedoch Ausblick in die Zukunft bieten.

In der Portia-Studie [128] werden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL mit CAR-T-Zellen in Kombination mit Pembrolizumab behandelt. Hierbei handelt es sich um einen PD-1-Antikörper. Der pathophysiologische Hintergrund dieser Therapie ist, dass ein Tumor mit hochregulierten PD-L1-Oberflächenproteinen über eine Bindung an PD-1-Rezeptoren der T-Lymphozyten dem Immunsystem entkommen kann. Durch die Gabe von PD-1-Rezeptorantikörpern kann es nicht zu einer Inaktivierung der T-Zellen kommen und dieses *immune escape* durch den Tumor, also das Verhindern einer Immunreaktion, blockiert werden. Antikörper wie Pembrolizumab oder auch Nivolumab, die als Immun-Checkpoint-Inhibitoren fungieren, sind bereits für andere Tumorentitäten zugelassen. Wie auch in *Abbildung 43* dargestellt, konnten hier lange Überlebensraten bei Patienten nach CAR-T-Therapie erzielt werden und sogar Komplettremissionen beobachtet werden. Drei Patienten konnten unter Nivolumab eine Teil- oder Komplettremission über zwei, vier und 24 Monate erzielen. *Nakajima et al.* verglichen in einem Mausmodell die Aktivität von regulären CAR-Zellen mit der von anti-PD-1 scFv-producing CAR-T-Zellen [183]. Diese exprimieren eine *single-chain* des variablen Fragments von anti-PD1. Hierbei

konnte ein therapeutisch überlegener Effekt der scFv-producing CAR-T und eine geringere Apoptoserate selbiger gezeigt werden [183]. Auch wenn dies keinen validen Rückschluss oder Übertragbarkeit auf eine humane Population zulässt, unterstützt diese Forschungsarbeit die These, dass die Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren suffizient unterstützt werden könnte.

### **Prozessoptimierung und *Off-the-shelf*-Prinzip**

Das DLBCL ist als hochmalignes Lymphom eine potenziell tödliche Erkrankung, die unbehandelt in kurzer Zeit zum Tode führt. Somit zeigt sich als ein entscheidender Faktor der Therapie die Verfügbarkeit.

War ein Patient an dem Punkt, an dem die Erstlinientherapien und eine HD-ASCT fehlgeschlagen sind, blieb zuletzt nur die allo-SCT als kurative Therapieoption. Einen passenden Spender zu finden, dauert in der Regel mehrere Monate. Dies beschreibt eine Zeitspanne, die nicht alle Patienten überleben.

Die Herstellung von CAR-T-Zellen dauert aktuell circa vier Wochen. Auch hier gibt es Bestrebungen das System zu optimieren.

Zum einen besteht durch den neuen Zellprozessor *CliniMACS Prodigy*® die Möglichkeit, die Herstellung der CAR-T-Zellen um zwei Wochen zu verkürzen. In einem geschlossenen System kann im Endprodukt nach 14 Tagen eine Zellzahl von  $3 \times 10^9$  bei einem geringen Personalaufwand (*hands-on-time*) von vier Stunden erreicht werden. Durch Infrastrukturanpassung in Form von beispielsweise neuen Zellprozessoren und die Verkürzung von Lieferketten kann und sollte somit die Herstellung der CAR-T-Zellen in Zentrumsnähe, also dort, wo die Patienten behandelt werden, durchgeführt werden.

Ein gänzlich anderer Ansatz existiert mit dem *Off-the-shelf*-Prinzip. Es ist möglich, CAR-T-Zellen ausgehend von einem gesunden Spender herzustellen, mit denen im Anschluss jeder Patient, dessen Tumor das entsprechende Antigen präsentiert, therapiert werden kann. Es handelt sich also um ein allogene Verfahren, welches analog auf andere Tumorentitäten übertragen werden kann. Der Name leitet sich daher ab, dass diese Zellen produziert und bei Bedarf direkt abgerufen werden können – wie ein Medikament in der Apotheke. *Graham et al.* haben in der CALM-Studie sieben Patienten, die an einer B-ALL erkrankten, mit dem *Off-the-shelf*-Ansatz behandelt [184]. Insgesamt konnte bei fünf Patienten eine molekulare Remission nachgewiesen werden. Allerdings besteht bei einem allogenen Transplantat immer die Gefahr einer Abstoßung. In

der CALM-Studie trat bei nur einem Patient ein akute GvHD ersten Grades der Haut auf. Es handelt sich natürlich um einen experimentellen Behandlungsversuch und es müssen größere Patientenzahlen abgewartet werden, allerdings ist dies der erste Versuch, einen schnelleren Zugang zu CAR-T-Zellen zu verschaffen. Weitere Fälle, in denen Patienten mit allogenen CAR-T-Zellen vom selben Spender nach allogener Stammzelltransplantation behandelt wurden, führten nicht zur Induktion von signifikanten GvHD-Auftritten [185]. An dieser Stelle sollte dennoch der Tod einer Patientin erwähnt werden, die nach allo-SCT bei Auftreten eines Rezidivs 98 Tage nach Transplantation mit CAR-T-Zellen therapiert wurde. Sie starb neun Monate nach CAR-T-Zellinfusion an einer bakteriellen Infektion, während allerdings kein Progress des Lymphoms bis dorthin festgestellt werden konnte [186]. Bei Vorliegen einer GvHD wurde die Patientin zusätzlich systemisch mit Steroiden behandelt, was auch als Risikofaktor für das Auftreten einer bakteriellen Infektion in Frage kommt.

Außerdem würde diese Methode Patienten helfen, bei denen vor der Therapie keine erfolgreiche Apherese durchgeführt werden kann oder die einen Progress zeigen, in dem sie keinen Monat mehr auf die Therapie warten können.

Dieser Ansatz wurde von *Liu et al.* weitergeführt [187]. NK-Zellen, die aus Nabelschnurblut gewonnen wurden, wurden mit einem anti-CD19-CAR versehen und anschließend elf Patienten mit CD19-positiven Tumoren verabreicht. Hierbei konnten kein *CRS*, *CRES* oder *GvHD* festgestellt werden. Sieben Patienten (63,6 %) zeigten eine Komplettremission als Ansprechen auf die Therapie. Ein Patient zeigte eine Remission einer Richter-Transformation bei weiterhin bestehender CLL. Ferner konnte eine Persistenz der CAR-NK-Zellen von 12 Monaten beobachtet werden [187].

### **Kostenfaktor**

Auch die Kosten Therapie spielen eine Rolle. Die Kosten einer allo-SCT werden an der Universitätsklinik zu Köln mit 48.000€ bis 92.000 € angegeben. Die Kosten einer autologen Stammzelltransplantation liegen bei 20.000 €. Allerdings darf nicht vernachlässigt werden, welche Komplikationen die Therapien mit sich bringen. *Cho et al.* haben die Daten von 1832 Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom, die transplantiert wurden, ausgewertet [188]. Sie zeigten, dass Komplikationen in mehr als 70 % der Fälle auftraten. Die Komplikationen führten zu erhöhten Hospitalisierungskosten bei 46 % der HD-ASCT- und bei 81 %

der autolog transplantierten Patienten. Die Hauptkomplikationen waren Mukositiden, neutropenes Fieber und Infektionen. In 10 % der Fälle traten akute Abstoßung oder GvHD auf [188]. Bei Betrachtung aller Nebenkosten zeigten *Cho et al.* Kosten einer autologen Transplantation von \$121,514 und einer allogenen Transplantation von \$314,513 (276.527 €, Wechselkurs 18.11.2021) auf [188]. Ein häufig als Nachteil erwähnter Effekt der CAR-T-Therapie ist der hohe Preis der Therapie, der aktuell bei ca. 300.000€ an der Universitätsklinik zu Köln liegt, mit geringen Abweichungen zwischen den einzelnen Herstellern. Diese Kosten beziehen sich allerdings nur auf die Herstellung des Präparats. Sämtlich Begleitkosten der Therapie, wie Konditionierung und etwaiger Aufenthalt auf der Intensivstation sind dort nicht mit einberechnet.

Es muss erwähnt werden, dass die Folgekosten der CAR-T-Therapie aktuell nicht abschätzbar sind. Auf der einen Seite stehen die akuten Nebenwirkungen wie CRS oder CRES, die zu Intensivpflichtigkeit und längerer Hospitalisierung führen. Auf der anderen Seite stehen Immundefekte wie beispielsweise andauernde B-Zelldepletion, die zur ständigen Gabe von Immunglobulinen führen können. Folgerichtig ist, dass beide Therapien hohe Kosten mit einer großen Spannweite verursachen, die eine abschließende wirtschaftliche Beurteilung der Therapien nicht gänzlich ermöglicht. Allerdings können die Kosten der CAR-T-Therapie durch den bereits erwähnten *Off-the-shelf*-Ansatz und modernere Zellprozessoren erheblich reduziert werden.

### **Zusammenfassung und Ausblick**

Der Prozess hin zu einer modernen multimodalen Tumorthherapie, die für DLB-CL-Patienten im Rezidiv dringend gebraucht wird, ist nicht abgeschlossen und muss an diversen Punkten bearbeitet werden.

Die CAR-T-Therapie stellt eine viel versprechende Therapie für verschiedenste maligne Tumor dar. Durch geschickte Auswahl von kostimulatorischen Molekülen und einer Zusammensetzung aus den richtigen T-Zell-Populationen ist es möglich, zu einer nicht zufälligen T-Zellantwort zu kommen und einen *Memory*-Effekt zu erzielen. Somit könnte eine langfristige Anti-Tumor-Immunantwort generiert werden.

Hierbei sind weitere Ansätze zur Steigerung der Effizienz der CART-T-Zellen in klinischer Erprobung, wie zum Beispiel das Blockieren von Tumorescape-Phänomenen über PD-1-Modulation.

Ferner könnte die CAR-T-Therapie durch Debulking in Form von Radiotherapie optimiert und somit ein *Wasting* im Immunsystem vermindert werden.

Außerdem könnten durch Reduktion der Tumorlast vor der CAR-T-Therapie Nebenwirkungen verschoben und vorab besser kontrolliert werden. Sekundäre Faktoren wie die Verfügbarkeit oder die Kosten der Therapie müssen durch Strukturanpassungen, das heißt durch Bürokratieabbau, Produktion der Zellen vor Ort oder beispielsweise durch den *Off-the-shelf*-Ansatz, besser adressiert werden

Die zelluläre Immuntherapie der CAR-T-Zellen steht noch am Anfang und die Zulassung dieser Therapie erfolgte erst vor wenigen Jahren - eingeschränkt für ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit mehreren Vortherapien.

Die bisherigen Therapieoptionen im rezidivierten oder refraktären Zustand eines DLBCL sind bislang unbefriedigend, denn auf der einen Seite ist man mit einem schlechten Therapieausgang konfrontiert, während auf der anderen Seite eine stark kompromittierte Lebensqualität der Patienten zu beobachten ist.

Diese Arbeit hat einen Beitrag zum Vergleich der Therapien geleistet. Zusammenfassend lassen die Ergebnisse dieser Studie sich auf Folgendes reduzieren:

- IV. Im retrospektiven Vergleich sind das PFS und das Gesamtüberleben von allo-SCT und CAR-T-Therapie ähnlich - keine Therapie ist überlegen.
- V. Auch speziell im Senium kann die CAR-T-Therapie sicher angewendet werden.
- VI. Es scheinen mehr lymphombedingte Todesfälle nach CAR-T-Therapie aufzutreten. Gleichzeitig kommt es zu signifikant mehr Therapie-assoziierten Todesfällen nach allo-SCT. Die Studienlage zeigt, dass die Lebensqualität der Patienten, die mit CAR-T-Zellen behandelt werden, besser ist, als nach einer allo-SCT. Dies konnte in dieser Arbeit jedoch nicht retrospektiv erfasst werden.

Die Frage, die sich stellt, lautet, inwiefern die klinische Praxis durch die neue CAR-T-Therapie in Zukunft beeinflusst werden kann.

In dieser Arbeit kann keine endgültige Antwort gegeben werden, da wichtige Studienergebnisse zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht publiziert sind.

Derzeit ist die CAR-T-Zell-Therapie nur zugelassen, wenn zwei vorangegangene systemische Therapien fehlgeschlagen sind.

Es ist also dringend notwendig abzuwarten, ob eine CAR-T-Therapie einer HD-ASCT im Rezidiv überlegen ist, was aktuell in verschiedenen Studien geprüft wird. Die Belinda-Studie konnte hierbei ihren primären Endpunkt nicht erreichen, wobei die Diskussion der Studienergebnisse noch ausstehen.

Außerdem sind die Studienergebnisse der Miltenyi DALY2-Studie offen, die beim Patienten im Senium eine CAR-T-Therapie nach fehlgeschlagener Erstlinientherapie erprobt. Eine weitere erwähnenswerte Studie ist die TRANSFORM-Studie, die noch nicht publiziert ist, zu der es aber eine *Abstract* des ASH (American Society of Hematology) - *Annual Meeting & Exposition* gibt [189]. In dieser Phase-III-Studie wurden DLBCL-Patienten mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinientherapie oder Refraktärität im Anschluss entweder mit einer HD-ASCT oder CAR-T-Zellen behandelt. In beiden Gruppen wurden 92 Patienten inkludiert. Hierbei ließ sich bezüglich des primären Endpunkts der Studie ein signifikanter Vorteil der CAR-T-Patienten gegenüber der Vergleichsgruppe beobachten (medianes EFS 10,1 versus 2,3 Monate,  $p = < 0,0001$ ). Die ZUMA-7-Studie, die ebenfalls erst als *Abstract* erschienen ist und ein ähnliches Studiendesign aufweist, zeigt ebenfalls Ergebnisse, die die CAR-T-Therapie im Rezidiv nach Erstlinien favorisieren. Hier konnte ein über vierfach längeres medianes EFS sowie ein über zweieinhalbfaches der EFS nach 2,5 Jahren gezeigt werden [190]. Die TRANSFORM- und ZUMA-7-Studien sind somit positive Studien, die ihre primären Endpunkte erreicht haben. Die Diskussion der Ergebnisse bleiben weiterhin abzuwarten, doch die bald zu erwartenden Studienergebnisse scheinen mit den vielversprechenden Erwartungen zu konvergieren.

Im Rahmen zukünftiger Arbeiten gilt es also zu prüfen, inwiefern der Therapiealgorithmus bei rezidivierten und refraktären DLBCL angepasst werden sollte, sodass Patienten ohne erfolgte HD-ASCT direkt einer CAR-T-Therapie zugeführt werden können.

Ferner kann auch jetzt schon darüber nachgedacht werden, bei Hochrisiko-Patienten vor Erstgabe R-CHOP bei Erstdiagnose eine Leukapharese durchzuführen, um für den Fall eines Frührezidivs oder refraktären Verlaufes direkt mit der Produktion der patientenspezifischen CAR-T-Zellen zu beginnen. Wie bereits beschrieben, sind die kryokonservierten Zellen mindestens 30 Monate haltbar

[111]. Es kann zusätzlich davon ausgegangen werden, dass die Haltbarkeit dieser Zellen noch deutlich länger ist. Ferner kann im gleichen Zug die Suche nach einem allogenen Spender schon früh bei Diagnosestellung des Rezidivs erfolgen. Somit könnte bei schwierigen Verläufen früh eine CAR-T-Therapie eingeleitet werden und gleichzeitig, bei Scheitern dieser Therapie, die Erkrankung durch eine allo-SCT konsolidiert werden.

Dies zusammengefasst, in Kombination mit den beträchtlichen Weiterentwicklungsmöglichkeiten, die die CAR-T-Therapie mit sich bringt, sollte den immuntherapeutischen Ansätzen bei der Tumorthherapie eine höhere Gewichtung zukommen lassen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Uppenkamp, M. *Geschichtlicher Hintergrund der Klassifikation maligner Lymphome*. 2003 [05.12.2019]; Available from: <https://www.onkodin.de/e106/e12154/e12157/>.
2. Liberman, M. J., A history of diffuse large B cell lymphoma: aiming for better outcomes and higher cure rates. *Hematology & Transfusion International Journal*, 2015. 01/15: p. 31-32.
3. Lakhtakia, Ritu and Burney, Ikram, *A historical tale of two lymphomas*. Part II: Non-Hodgkin lymphoma, 2015. 15(3): p. e317-e321.
4. Coiffier, B., Feugier, P., Mounier, N., Franchi-Rezgui, P., Neste, E. Van Den, Macro, M., Haioun, C., Sebban, C., Bordessoule, D., and Tilly, H., Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(18\_suppl): p. 8009-8009.
5. Gisselbrecht, C. and Van Den Neste, E., How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2018. 182(5): p. 633-643.
6. Gisselbrecht, Christian, Glass, Bertram, Mounier, Nicolas, Gill, Devinder Singh, Linch, David C., Trneny, Marek, Bosly, Andre, Ketterer, Nicolas, Shpilberg, Ofer, Hagberg, Hans, Ma, David, Brière, Josette, Moskowitz, Craig H., and Schmitz, Norbert, *Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(27): p. 4184-4190.
7. Siegmund-Schultze, N., CAR-T-Zellen: Hoffnung und Hype. *Deutsches Ärzteblatt*, 2019. 49/2019.
8. Porter, David L., Lacey, Simon F., Hwang, Wei-Ting, Shaw, Pamela, Frey, Noelle V., Chew, Anne, Chen, Fang, Kalos, Michael, Gonzalez, Vanessa, Marcucci, Katherine T., Maude, Shannon L, Melenhorst, Jan J, Litchman, Manuel, Teachey, David T., Shen, Angela, Quintas-Cardamas, Alfonso, Wood, Patricia A., Levine, Bruce L., June, Carl H., and Grupp, Stephan A., *Cytokine Release Syndrome (CRS) after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy for Relapsed/Refractory (R/R) CLL*. *Blood*, 2014. 124(21): p. 1983-1983.
9. Coiffier, Bertrand and Sarkozy, Clémentine, *Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do?* *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 2016. 2016(1): p. 366-378.
10. Mounier, Nicolas, El Gnaoui, Taoufik, Tilly, Hervé, Canioni, Danièle, Sebban, Catherine, Casasnovas, René-Olivier, Delarue, Richard, Sonet, Anne, Beaussart, Pauline, Petrella, Tony, Castaigne, Sylvie, Bologna, Serge, Salles, Gilles, Rahmouni, Alain, Gaulard, Philippe, and Haioun, Corinne, *Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial*. *Haematologica*, 2013. 98(11): p. 1726-1731.
11. Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Briere, J., Moskowitz, C. H., and Schmitz, N., *Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era*. *J Clin Oncol*, 2010. 28(27): p. 4184-90.
12. Koch-Institut, Robert. *Krebs in Deutschland für 2013/2014 - 11. Ausgabe*. 2017 [03.12.2018]; Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile).
13. Koch-Institut, Robert. *Non-Hodgkin-Lymphome: ICD-10 C82-C88*. 2015 [09.04.2020].
14. Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D., and Linet, M. S., *Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001*. *Blood*, 2006. 107(1): p. 265-76.
15. Lymphome, Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin. *Epidemiologie Non-Hodgkin Lymphome*. 2019 [24.09.2018]; Available from: <https://www.dsh-nhl.org/non-hodgkin-lymphom/epidemiologie/>.

16. Shiels, M. S. and Engels, E. A., Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*, 2017. 12(1): p. 6-11.
17. Cerhan, James R. and Slager, Susan L., Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*, 2015. 126(20): p. 2265-2273.
18. Ekström-Smedby, Karin, Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma – a review. *Acta Oncologica*, 2006. 45(3): p. 258-271.
19. Hantaweeant, C., Chinthammitr, Y., Khuhapinant, A., and Sukpanichnant, S., Clinical Significance of Bone Marrow Involvement as Confirmed by Bone Marrow Aspiration vs. Bone Marrow Biopsy in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *J Med Assoc Thai*, 2016. 99(3): p. 262-9.
20. Gogia, Ajay, Das, Chandan K., Kumar, Lalit, Sharma, Atul, Tiwari, Akash, Sharma, M. C., and Mallick, Soumya, *Diffuse large B-cell lymphoma: An institutional analysis*. *South Asian journal of cancer*, 2018. 7(3): p. 200-202.
21. Martelli, M., Ferreri, A. J., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., and Pileri, S. A., *Diffuse large B-cell lymphoma*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013. 87(2): p. 146-71.
22. Datta, Soumitra S., Ghosal, Niladri, Daruvala, Rhea, Chakraborty, Santam, Shrimali, Raj Kumar, van Zanten, Chantalle, Parry, Joe, Agrawal, Sanjit, Atreya, Shrikant, Sinha, Subir, Chatterjee, Sanjoy, and Gollins, Simon, *How do clinicians rate patient's performance status using the ECOG performance scale? A mixed-methods exploration of variability in decision-making in oncology*. *Ecancermedicalscience*, 2019. 13: p. 913-913.
23. Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Vandenberghe, P., Thomas, J., de Groot, T., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L., and Verhoef, G., *Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. *Ann Oncol*, 2002. 13(9): p. 1356-63.
24. Haioun, Corinne, Itti, Emmanuel, Rahmouni, Alain, Brice, Pauline, Rain, Jean-Didier, Belhadj, Karim, Gaulard, Philippe, Garderet, Laurent, Lepage, Eric, Reyes, Felix, and Meignan, Michel, *[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome*. *Blood*, 2005. 106(4): p. 1376-1381.
25. Pfreundschuh, M., Ho, A. D., Cavallin-Stahl, E., Wolf, M., Pettengell, R., Vasova, I., Belch, A., Walewski, J., Zinzani, P. L., Mingrone, W., Kvaloy, S., Shpilberg, O., Jaeger, U., Hansen, M., Corrado, C., Scheliga, A., Loeffler, M., and Kuhnt, E., Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol*, 2008. 9(5): p. 435-44.
26. Nakayama, S., Matsuda, M., Adachi, T., Sueda, S., Ohashi, Y., Awaji, S., Hashimoto, S., and Matsumura, I., Novel prognostic index based on hemoglobin level and platelet count for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified in the R-CHOP era. *Platelets*, 2019. 30(5): p. 637-645.
27. Sehn, L. H., Scott, D. W., Chhanabhai, M., Berry, B., Ruskova, A., Berkahn, L., Connors, J. M., and Gascoyne, R. D., Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*, 2011. 29(11): p. 1452-7.
28. Löffler, G., *Basiswissen Biochemie: mit Pathobiochemie*. 2006: Springer Berlin Heidelberg.
29. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H., Höfler, G., and Kreipise, H., *Pathologie*. 2012: Elsevier.
30. Berg, P.A. and Roitt, I.M., *Leitfaden der Immunologie*. 2013: Steinkopff.
31. Siegenthaler, W. and Amann-Vesti, B.R., *Klinische Pathophysiologie*. 2006: Thieme.
32. Suerbaum, S., Hahn, H., Burchard, G. D., Kaufmann, S. H. E., and Schulz, T. F., *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2012: Springer.
33. Heizmann, W.R., *Kurzlehrbuch medizinische Mikrobiologie und Immunologie: zur Vorbereitung auf das 1. Staatsexamen ; mit 61 Tabellen*. 1999: Schattauer.

34. Pezzuto, A., Ulrichs, T., and Burmester, G. R., *Taschenatlas der Immunologie*. 2006: Thieme.
35. Golubovskaya, Vita and Wu, Lijun, Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers*, 2016. 8(3): p. 36.
36. Murphy, K. M. and Weaver, C., *Janeway Immunologie*. 2018: Springer.
37. Lüllmann-Rauch, R. and Paulsen, F., *Taschenlehrbuch Histologie*. 2012: Thieme.
38. Rink, L., Kruse, A., Haase, H., and Lay, M., *Immunologie für Einsteiger*. 2015: Springer Berlin Heidelberg.
39. Ochsenbein, A. F., Monoklonale Antikörper als therapeutische Substanzen. *Schweiz Med Forum*, 2008. 2008;8(8):140–143.
40. Nastoupil, L. J. and Neelapu, S. S., Novel immunologic approaches in lymphoma: unleashing the brakes on the immune system. *Curr Oncol Rep*, 2015. 17(7): p. 30.
41. Choo, Sung Yoon, The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei medical journal*, 2007. 48(1): p. 11-23.
42. Keller, C. and Geberth, S., *Praxis der Nephrologie*. 2007: Springer Berlin Heidelberg.
43. Wagner, N. and Dannecker, G., *Pädiatrische Rheumatologie*. 2007: Springer Berlin Heidelberg.
44. Murken, J. D., Grimm, T., Holinski-Feder, E., Zerres, K., *Taschenlehrbuch Humangenetik*. Vol. 9. teilaktualisierte Auflage. 2017: Thieme.
45. Beham-Schmid, C., Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. *Memo*, 2017. 10(4): p. 248-254.
46. Ashton-Key, M., Wright, P., and Wright, D., *Diagnostic Lymph Node Pathology (English Edition)*, Third Edition. 2018.
47. Pfeifer, M., Grau, M., Lenze, D., Wenzel, S. S., Wolf, A., Wollert-Wulf, B., Dietze, K., Nogai, H., Storek, B., Madle, H., Dorken, B., Janz, M., Dirnhofer, S., Lenz, P., Hummel, M., Tzankov, A., and Lenz, G., *PTEN loss defines a PI3K/AKT pathway-dependent germinal center subtype of diffuse large B-cell lymphoma*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(30): p. 12420-5.
48. Davis, R. E., Brown, K. D., Siebenlist, U., and Staudt, L. M., Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med*, 2001. 194(12): p. 1861-74.
49. Lossos, I. S., Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(26): p. 6351-7.
50. Staiger, Annette M., Ziepert, Marita, Horn, Heike, Scott, David W., Barth, Thomas F.E., Bernd, Heinz-Wolfram, Feller, Alfred C., Klapper, Wolfram, Szczepanowski, Monika, Hummel, Michael, Stein, Harald, Lenze, Dido, Hansmann, Martin-Leo, Hartmann, Sylvia, Möller, Peter, Cogliatti, Sergio, Lenz, Georg, Trümper, Lorenz, Löffler, Markus, Schmitz, Norbert, Pfreundschuh, Michael, Rosenwald, Andreas, Ott, German, and Group, for the German High-Grade Lymphoma Study, *Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(22): p. 2515-2526.
51. Brown, D., Gatter, K., Natkunam, Y., and Warnke, R., *Bone Marrow Diagnosis: An Illustrated Guide*. 2006.
52. Pieper, K., Grimbacher, B., and Eibel, H., *B-cell biology and development*. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 131(4): p. 959-71.
53. Taguchi, T., Kiyokawa, N., Mimori, K., Suzuki, T., Sekino, T., Nakajima, H., Saito, M., Katagiri, Y. U., Matsuo, N., Matsuo, Y., Karasuyama, H., and Fujimoto, J., *Pre-B cell antigen receptor-mediated signal inhibits CD24-induced apoptosis in human pre-B cells*. *J Immunol*, 2003. 170(1): p. 252-60.
54. Gouveia, Gisele Rodrigues, Siqueira, Sheila Aparecida Coelho, and Pereira, Juliana, *Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma*. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 2012. 34(6): p. 447-451.

55. *BCL2 apoptosis regulator*. 25.09.2018]; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BCL2>.
56. Hiddemann, W., Dreyling, M., and Stein, H., *Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien*. 2005.
57. *BCL6 transcription repressor*. 25.09.2018]; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BCL6>.
58. Hiddemann, W., Dreyling, M., and Stein, H., *Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien*. 2005. p. 14.
59. *tumor protein p53*. 25.09.2018]; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53>.
60. Hainaut, P. and Wilman, K. G., *25 Years of p53 Research*. 2005: Springer Verlag.
61. MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor. 25.09.2018]; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MYC>.
62. Miller, D. M., Thomas, S. D., Islam, A., Muench, D., and Sedoris, K., *c-Myc and cancer metabolism*. Clin Cancer Res, 2012. 18(20): p. 5546-53.
63. Friedberg, Jonathan W., How I treat double-hit lymphoma. Blood, 2017. 130(5): p. 590-596.
64. Green, Tina Marie, Young, Ken H., Visco, Carlo, Xu-Monette, Zijun Y., Orazi, Attilio, Go, Ronald S., Nielsen, Ole, Gadeberg, Ole V., Mourits-Andersen, Torben, Frederiksen, Mikael, Pedersen, Lars Møller, and Møller, Michael Boe, *Immunohistochemical Double-Hit Score Is a Strong Predictor of Outcome in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone*. Journal of Clinical Oncology, 2012. 30(28): p. 3460-3467.
65. Armitage, J. O., Staging non-Hodgkin lymphoma. CA Cancer J Clin, 2005. 55(6): p. 368-76.
66. *Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen*. 2006 24.09.2018]; Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/d06-01a-positronen-emissions-tomographie-pet-bei-malignen-lymphomen.1135.html%23documents>.
67. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens: Richtlinie über die Erprobung der Positronenemissionstomographie (PET)/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen gemäß § 137e Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). 2016 24.09.2018]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3561/2016-01-21\\_Einl\\_Beratungsverfahren-Erp-RL-PET-mal-Lymph\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3561/2016-01-21_Einl_Beratungsverfahren-Erp-RL-PET-mal-Lymph_TrG.pdf).
68. Gemeinsamer Bundesausschuss, Prof. Hecken, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin- Lymphomen. BAnz AT 20.03.2020 B4, 2020.
69. Hu, R., Winter, A., and Hill, B. T., The Emerging Role of Minimal Residual Disease Testing in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Curr Oncol Rep, 2019. 21(5): p. 44.
70. Monjazeb, A. M., Hsiao, H. H., Sckisel, G. D., and Murphy, W. J., The role of antigen-specific and non-specific immunotherapy in the treatment of cancer. J Immunotoxicol, 2012. 9(3): p. 248-58.
71. Law, T. M., Motzer, R. J., Mazumdar, M., Sell, K. W., Walther, P. J., O'Connell, M., Khan, A., Vlamis, V., Vogelzang, N. J., and Bajorin, D. F., Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer, 1995. 76(5): p. 824-32.
72. Bohn, Jan-Paul, Gastl, Guenther, and Steurer, Michael, Long-term treatment of hairy cell leukemia with interferon- $\alpha$ : still a viable therapeutic option. Memo, 2016. 9: p. 63-65.
73. Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, J. Y., Harousseau, J. L., and et al., *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1995. 333(23): p. 1540-5.

74. Philip, Thierry, Guglielmi, Cesare, Hagenbeek, Anton, Somers, Renier, Van Der Lelie, Hans, Bron, Dominique, Sonneveld, Pieter, Gisselbrecht, Christian, Cahn, Jean-Yves, Harousseau, Jean-Luc, Coiffier, Bertrand, Biron, Pierre, Mandelli, Franco, and Chauvin, Franck, *Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma*. New England Journal of Medicine, 1995. 333(23): p. 1540-1545.
75. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B. K., Hay, A., Cerhan, J. R., Zhu, L., Boussetta, S., Feng, L., Maurer, M. J., Navale, L., Wiecek, J., Go, W. Y., and Gisselbrecht, C., *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood, 2017. 130(16): p. 1800-1808.
76. Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., Gill, D., Linch, D., Trneny, M., Milpied, N., Radford, J., Ketterer, N., Shpilberg, O., Dührsen, U., Ma, D., Brière, J., Thieblemont, C., Salles, G., Moskowitz, C. H., Glass, B., and Gisselbrecht, C., *Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study*. Bone Marrow Transplantation, 2016. 51(1): p. 51-57.
77. Crump, M., Kuruvilla, J., Couban, S., MacDonald, D. A., Kukreti, V., Kouroukis, C. T., Rubinger, M., Buckstein, R., Imrie, K. R., Federico, M., Di Renzo, N., Howson-Jan, K., Baetz, T., Kaizer, L., Voralia, M., Olney, H. J., Turner, A. R., Sussman, J., Hay, A. E., Djurfeldt, M. S., Meyer, R. M., Chen, B. E., and Shepherd, L. E., *Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12*. J Clin Oncol, 2014. 32(31): p. 3490-6.
78. Klinker, E. and Weißinger, F., Forum Hämatotherapie: Autologe Stammzelltransplantation, in Bayerisches Ärzteblatt. 2004.
79. Gisselbrecht, C., In vivo purging and relapse prevention following ASCT. Bone Marrow Transplant, 2002. 29 Suppl 1: p. S5-9.
80. Thieblemont, Catherine, Briere, Josette, Mounier, Nicolas, Voelker, Hans-Ullrich, Cuccuini, Wendy, Hirchaud, Edouard, Rosenwald, Andreas, Jack, Andrew, Sundstrom, Christer, Cogliatti, Sergio, Trougouboff, Philippe, Boudova, Ludmila, Ysebaert, Loic, Soulier, Jean, Chevalier, Catherine, Bron, Dominique, Schmitz, Norbert, Gaulard, Philippe, Houlgatte, Remi, and Gisselbrecht, Christian, *The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study*. Journal of Clinical Oncology, 2011. 29(31): p. 4079-4087.
81. Jagadeesh, Deepa, Majhail, Navneet S., Yizeng, He, Woo Ahn, Kwang, Litovich, Carlos, Fenske, Timothy S., Sureda, Anna, Kharfan-Dabaja, Mohamed A, and Hamadani, Mehdi, Does Addition of Rituximab (R) to BEAM Conditioning Improve Outcomes of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (auto-HCT)? Blood, 2019. 134(Supplement\_1): p. 785-785.
82. Hiddemann, W., Bartram, C. R., *Die Onkologie*. Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien. 2010: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1854.
83. Berro, M., Arbelbide, J. A., Rivas, M. M., Basquiera, A. L., Ferini, G., Vitriu, A., Foncuberta, C., Fernandez Escobar, N., Requejo, A., Milovic, V., Yantorno, S., Szelagoswki, M., Martinez Rolon, J., Bentolila, G., Garcia, J. J., Garcia, P., Caeiro, G., Castro, M., Jaimovich, G., Palmer, S., Trucco, J. I., Bet, L. A., Shaw, B. E., and Kusminsky, G. D., *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(10): p. 1646-1650.
84. Raut, Lalit and Chakrabarti, Prantar, Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. South Asian journal of cancer, 2014. 3: p. 66-70.
85. van Kampen, R. J., Canals, C., Schouten, H. C., Nagler, A., Thomson, K. J., Vernant, J. P., Buzyn, A., Boogaerts, M. A., Luan, J. J., Maury, S., Milpied, N. J., Jouet, J. P., Ossenkoppele, G. J., and Sureda, A., Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing

- after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol*, 2011. 29(10): p. 1342-8.
86. Klyuchnikov, E., Bacher, U., Kroll, T., Shea, T. C., Lazarus, H. M., Bredeson, C., and Fenske, T. S., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?* *Bone Marrow Transplant*, 2014. 49(1): p. 1-7.
87. Rigacci, L., Puccini, B., Doderio, A., Iacopino, P., Castagna, L., Bramanti, S., Ciceri, F., Fanin, R., Rambaldi, A., Falda, M., Milone, G., Guidi, S., Martelli, M. F., Mazza, P., Oneto, R., and Bosi, A., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study.* *Ann Hematol*, 2012. 91(6): p. 931-9.
88. Bacher, Ulrike, Klyuchnikov, Evgeny, Le-Rademacher, Jennifer, Carreras, Jeanette, Armand, Philippe, Bishop, Michael R., Bredeson, Christopher N., Cairo, Mitchell S., Fenske, Timothy S., Freytes, Cesar O., Gale, Robert Peter, Gibson, John, Isola, Luis M., Inwards, David J., Laport, Ginna G., Lazarus, Hillard M., Maziarz, Richard T., Wiernik, Peter H., Schouten, Harry C., Slavin, Shimon, Smith, Sonali M., Vose, Julie M., Waller, Edmund K., Hari, Parameswaran N., and CIBMTR, on behalf of the Lymphoma Working Committee of the, *Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity?* *Blood*, 2012. 120(20): p. 4256-4262.
89. Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., and Zeiser, R. *Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation.* 2016 16.10.2018]; Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04\\_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf).
90. Müller, Carlheinz, Mytilineos, Joannis, Ottinger, H., Arnold, Renate, Bader, Peter, Beelen, Dietrich, Bornhäuser, M., Dreger, P., Eiermann, Thomas, Einsele, Hermann, Fae, Ingrid, Fischer, Gottfried, Füssel, Monika, Holler, Ernst, Holzberger, G., Horn, P., Kröger, N., Lindemann, Monika, Seidl, C., and Finke, J., *Deutscher Konsensus 2013 zur immunogenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation.* *Transfusionsmedizin - Immunhämatologie, Hämotherapie, Immunogenetik, Zelltherapie*, 2014. 4: p. 190-196.
91. Ringdén, O., Pavletic, S. Z., Anasetti, C., Barrett, A. J., Wang, T., Wang, D., Antin, J. H., Di Bartolomeo, P., Bolwell, B. J., Bredeson, C., Cairo, M. S., Gale, R. P., Gupta, V., Hahn, T., Hale, G. A., Halter, J., Jagasia, M., Litzow, M. R., Locatelli, F., Marks, D. I., McCarthy, P. L., Cowan, M. J., Petersdorf, E. W., Russell, J. A., Schiller, G. J., Schouten, H., Spellman, S., Verdonck, L. F., Wingard, J. R., Horowitz, M. M., and Arora, M., *The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation.* *Blood*, 2009. 113(13): p. 3110-8.
92. Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., and Zeiser, R. *Spenderauswahl zur allogenen Stammzelltransplantation.* 2016 16.10.2018]; Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04\\_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf).
93. McCaughan, Jennifer, Xu, Qingyong, and Tinckam, Kathryn, *Detecting donor-specific antibodies: the importance of sorting the wheat from the chaff.* *Hepatobiliary surgery and nutrition*, 2019. 8(1): p. 37-52.
94. Rebellato, L. M., Everly, M. J., Haisch, C. E., Ozawa, M., Briley, K. P., Parker, K., Catrou, P. G., Bolin, P., Kendrick, W. T., Kendrick, S. A., and Harland, R. C., *A report of the epidemiology of de novo donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in "low-risk" renal transplant recipients.* *Clin Transpl*, 2011: p. 337-40.
95. Otten, H. G., Verhaar, M. C., Borst, H. P. E., van Eck, M., van Ginkel, W. G. J., Hené, R. J., and van Zuilen, A. D., *The significance of pretransplant donor-specific antibodies reactive with intact or denatured human leucocyte antigen in kidney transplantation.* *Clinical and experimental immunology*, 2013. 173(3): p. 536-543.
96. Niemeyer, C. and Eggert, A., *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.* 2017: Springer Berlin Heidelberg.
97. Ozdemir, Zehra Narli and Civriz Bozdağ, Sinem, *Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.* *Transfusion and Apheresis Science*, 2018. 57(2): p. 163-167.

98. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., Kröger, N., *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Vol. 7th Edition. 2019: Springer.
99. Morin-Zorman, Sarah, Loiseau, Pascale, Taupin, Jean-Luc, and Caillat-Zucman, Sophie, *Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Frontiers in Immunology*, 2016. 7(307).
100. Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., and Zeiser, R. *Konditionierung*. 2016 28.02.2020]; Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-07\\_Konditionierung.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-07_Konditionierung.pdf).
101. Bein, G., Bender, W., Fischer, J., Hallek, M., Handgretinger, R., Herr, W., Kasper, R., Keller-Stanislawski, B., Kröger, N., Meuer, S., Müller, C., Renner, M., Schetelig, J., Scriba, P. C., Stahl, D., Tonn, T., Wiesneth, M., *Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2019. 11.
102. Fenske, Timothy S., Ahn, Kwang W., Graff, Tara M., DiGilio, Alyssa, Bashir, Qaiser, Kamble, Rammurti T., Ayala, Ernesto, Bacher, Ulrike, Brammer, Jonathan E., Cairo, Mitchell, Chen, Andy, Chen, Yi-Bin, Chhabra, Saurabh, D'Souza, Anita, Farooq, Umar, Freytes, Cesar, Ganguly, Siddhartha, Hertzberg, Mark, Inwards, David, Jaglowski, Samantha, Kharfan-Dabaja, Mohamed A., Lazarus, Hillard M., Nathan, Sunita, Pawarode, Attaphol, Perales, Miguel-Angel, Reddy, Nishitha, Seo, Sachiko, Sureda, Anna, Smith, Sonali M., and Hamadani, Mehdi, *Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation*. *British Journal of Haematology*, 2016. 174(2): p. 235-248.
103. Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., and Zeiser, R. *Langzeitnachsorge nach Stammzelltransplantation*. 2016 10.05.2020]; Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-11\\_Langzeitnachsorge%20nach%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-11_Langzeitnachsorge%20nach%20SZT.pdf).
104. Zeiser, Robert and Blazar, Bruce R., *Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy*. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(22): p. 2167-2179.
105. Wolf, D., Zeiser, R. Scheid, C., Luft, T., Mielke, S., Dreger, P., Finke, J., Holler, E., Greinix, H., *Graft-versus-Host Erkrankung, akut*. 2020 12.02.2020]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html#litIDOENUAG>.
106. Herrera, Alex F., Rodig, Scott J., Song, Joo Y., Kim, Young, Griffin, Gabriel K., Yang, Dongyun, Nikolaenko, Liana, Mei, Matthew, Bedell, Victoria, Dal Cin, Paola, Pak, Christine, Alyea, Edwin P., Budde, Lihua E., Chen, Robert, Chen, Yi-Bin, Chan, Wing C., Cutler, Corey S., Ho, Vincent T., Koreth, John, Krishnan, Amrita, Murata-Collins, Joyce L., Nikiforow, Sarah, Palmer, Joycelynne, Pihan, German A., Pillai, Raju, Poppellwell, Leslie, Rosen, Steven T., Siddiqi, Tanya, Sohani, Aliyah R., Zain, Jasmine, Kwak, Larry W., Weisenburger, Dennis D., Weinstock, David M., Soiffer, Robert J., Antin, Joseph H., Forman, Stephen J., Nademanee, Auayporn P., and Armand, Philippe, *Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma*. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2018. 24(3): p. 514-520.
107. Inamoto, Yoshihiro, Storer, Barry E., Petersdorf, Effie W., Nelson, J. Lee, Lee, Stephanie J., Carpenter, Paul A., Sandmaier, Brenda M., Hansen, John A., Martin, Paul J., and Flowers, Mary E. D., *Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease*. *Blood*, 2013. 121(25): p. 5098-5103.
108. Wolf, D., Zeiser, R. Scheid, C., Luft, T., Mielke, S., Dreger, P., Finke, J., Holler, E., Greinix, H., *Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch*. 2019 12.02.2020]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>.
109. Prinz, J., d'Hargues, Y., Gödel, P., Shimabukuro-Vornhagen, A., Kochanek, M., and Böll, B., *CAR, CRS und Neurotoxizität: schwere Komplikationen der Immuntherapie*. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2020. 115(3): p. 198-204.

110. Fesnak, A. D., June, C. H., and Levine, B. L., Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2016. 16(9): p. 566-81.
111. Tyagarajan, Seshu, Schmitt, David, Acker, Christopher, and Rutjens, Erik, Auto-logous cryopreserved leukapheresis cellular material for chimeric antigen receptor-T cell manufacture. *Cytotherapy*, 2019. 21(12): p. 1198-1205.
112. Morgan, Richard A. and Boyerinas, Benjamin, *Genetic Modification of T Cells*. Biomedicines, 2016. 4(2): p. 9.
113. Akce, Mehmet, Zaidi, Mohammad, Waller, Edmund, El-Rayes, Bassel, and Lesinski, Gregory, *The Potential of CAR T Cell Therapy in Pancreatic Cancer*. *Frontiers in Immunology*, 2018. 9.
114. Tyagarajan, Seshu, Spencer, Tom, and Smith, Jonathan, Optimizing CAR-T Cell Manufacturing Processes during Pivotal Clinical Trials. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 2020. 16: p. 136-144.
115. Neelapu, Sattva S., CAR-T efficacy: is conditioning the key? *Blood*, 2019. 133(17): p. 1799-1800.
116. Hu, Yongxia, Xiao, Lei, Wu, Zhao, Luo, Yi, Pu, Chengfei, Wei, Guoqing, and Huang, He, CD19 CAR-T Cells Administered after High-Dose Cyclophosphamide Chemotherapy Induce Rapid Remissions of Chemotherapy-Refractory Acute B-Cell Leukemia with High Tumor Burden. *Blood*, 2015. 126: p. 4909-4909.
117. Neelapu, Sattva S., Locke, Frederick L., Bartlett, Nancy L., Lekakis, Lazaros J., Miklos, David B., Jacobson, Caron A., Braunschweig, Ira, Oluwole, Olalekan O., Siddiqi, Tanya, Lin, Yi, Timmerman, John M., Stiff, Patrick J., Friedberg, Jonathan W., Flinn, Ian W., Goy, Andre, Hill, Brian T., Smith, Mitchell R., Deol, Abhinav, Farooq, Umar, McSweeney, Peter, Munoz, Javier, Avivi, Irit, Castro, Januario E., Westin, Jason R., Chavez, Julio C., Ghobadi, Armin, Komanduri, Krishna V., Levy, Ronald, Jacobsen, Eric D., Witzig, Thomas E., Reagan, Patrick, Bot, Adrian, Rossi, John, Navale, Lynn, Jiang, Yizhou, Aycock, Jeff, Elias, Meg, Chang, David, Wiezorek, Jeff, and Go, William Y., *Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma*. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(26): p. 2531-2544.
118. Zhang, Cheng, Liu, Jun, Zhong, Jiang F., and Zhang, Xi, *Engineering CAR-T cells*. *Biomarker research*, 2017. 5: p. 22-22.
119. Cheadle, E. J., Sheard, V., Rothwell, D. G., Bridgeman, J. S., Ashton, G., Hanson, V., Mansoor, A. W., Hawkins, R. E., and Gilham, D. E., Differential role of Th1 and Th2 cytokines in autotoxicity driven by CD19-specific second-generation chimeric antigen receptor T cells in a mouse model. *J Immunol*, 2014. 192(8): p. 3654-65.
120. Obar, Joshua J. and Lefrançois, Leo, *Memory CD8+ T cell differentiation*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010. 1183: p. 251-266.
121. Lekakis, Lazaros J. and Moskowitz, Craig H., The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *HemaSphere*, 2019. 3(6): p. e295-e295.
122. Zheng, X. H., Zhang, X. Y., Dong, Q. Q., Chen, F., Yang, S. B., and Li, W. B., Efficacy and safety of chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of B cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*, 2019.
123. Bundesauschuss, Gemeinsamer. *Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel AWG A: rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) AWG B: rezidiviertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)*. 2019 04.02.2020]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2748/2018-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2748/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf).
124. 03.02.2020]; *Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy (TRANSCEND-PILOT-017006)*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483103>.
125. Bundesauschuss, Gemeinsamer. *Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL)*. 2018 04.02.2020]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf).
126. Chavez, J. C., Bachmeier, C., and Kharfan-Dabaja, M. A., CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol*, 2019. 10: p. 2040620719841581.

127. Borchmann, P. *Non-Hodgkin Lymphome - CCTL019H2301 - BELINDA*. 04.02.2020]; Available from: <https://innere1.uk-koeln.de/forschung/klinische-studien/studienregister/details/studienregister/cctl019h2301---belinda/>.
128. Borchmann, P. *Non-Hodgkin Lymphome - CCTL019J2101 - Portia*. 04.02.2020]; Available from: <https://innere1.uk-koeln.de/forschung/klinische-studien/studienregister/details/studienregister/cctl019j2101---portia/>.
129. Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische. *CAR-T-Zellen Strukturkriterien*. 2018 12.08.2019]; Available from: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-strukturkriterien-20190313.pdf/view>.
130. *ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS*. 04.02.2020]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yes-carta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yes-carta-epar-product-information_de.pdf).
131. *Leitfaden für Patienten zur Anwendung von KYMRIAH® (Tisagenlecleucel)*. 04.02.2020]; Available from: [https://www.novartis.de/system/files/product-info/406960\\_RMPPAT\\_Kymriah.pdf](https://www.novartis.de/system/files/product-info/406960_RMPPAT_Kymriah.pdf).
132. Brudno, Jennifer N. and Kochenderfer, James N., Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*, 2016. 127(26): p. 3321-3330.
133. Sterner, R. M., Sakemura, R., Cox, M. J., Yang, N., Khadka, R. H., Forsman, C. L., Hansen, M. J., Jin, F., Ayasoufi, K., Hefazi, M., Schick, K. J., Walters, D. K., Ahmed, O., Chappell, D., Sahnoud, T., Durrant, C., Nevala, W. K., Patnaik, M. M., Pease, L. R., Hedin, K. E., Kay, N. E., Johnson, A. J., and Kenderian, S. S., *GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts*. *Blood*, 2019. 133(7): p. 697-709.
134. Makita, Shinichi, Yoshimura, Kiyoshi, and Tobinai, Kensei, Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer science*, 2017. 108.
135. Garcia Borrega, Jorge, Gödel, Philipp, Rüger, Maria Adele, Onur, Özgür A., Shimabukuro-Vornhagen, Alexander, Kochanek, Matthias, and Böll, Boris, *In the Eye of the Storm: Immune-mediated Toxicities Associated With CAR-T Cell Therapy*. *HemaSphere*, 2019. 3(2): p. e191-e191.
136. Neelapu, Sattva S., Tummala, Sudhakar, Kebriaei, Partow, Wierda, William, Guterrez, Cristina, Locke, Frederick L., Komanduri, Krishna V., Lin, Yi, Jain, Nitin, Daver, Naval, Westin, Jason, Gulbis, Alison M., Lohin, Monica E., de Groot, John F., Adkins, Sherry, Davis, Suzanne E., Rezvani, Katayoun, Hwu, Patrick, and Shpall, Elizabeth J., *Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities*. *Nature reviews. Clinical oncology*, 2018. 15(1): p. 47-62.
137. Pierpont, Timothy M., Limper, Candice B., and Richards, Kristy L., Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Frontiers in oncology*, 2018. 8: p. 163-163.
138. Fisher, R. I., Miller, T. P., and O'Connor, O. A., *Diffuse aggressive lymphoma*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2004: p. 221-36.
139. Schmitz, N., Zeynalova, S., Nickelsen, M., Kansara, R., Villa, D., Sehn, L. H., Glass, B., Scott, D. W., Gascoyne, R. D., Connors, J. M., Ziepert, M., Pfreundschuh, M., Loeffler, M., and Savage, K. J., *CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP*. *J Clin Oncol*, 2016. 34(26): p. 3150-6.
140. Cunningham, D., Hawkes, E. A., Jack, A., Qian, W., Smith, P., Mouncey, P., Pockock, C., Ardesna, K. M., Radford, J. A., McMillan, A., Davies, J., Turner, D., Kruger, A., Johnson, P., Gambell, J., and Linch, D., Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*, 2013. 381(9880): p. 1817-26.
141. Habermann, Thomas M., Weller, Edie A., Morrison, Vicki A., Gascoyne, Randy D., Cassileth, Peter A., Cohn, Jeffrey B., Dakhil, Shaker R., Woda, Bruce, Fisher, Richard I., Peterson, Bruce A., and Horning, Sandra J., *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): p. 3121-3127.

142. Kuhn, A., Cunningham, D., Counsell, N., Hawkes, E. A., Qian, W., Smith, P., Chadwick, N., Lawrie, A., Mouncey, P., Jack, A., Pocock, C., Ardesna, K. M., Radford, J., McMillan, A., Davies, J., Turner, D., Kruger, A., Johnson, P. W., Gambell, J., Rosenwald, A., Ott, G., Horn, H., Ziepert, M., Pfreundschuh, M., and Linch, D., *Outcome of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: results from the UK NCRI R-CHOP14v21 trial with combined analysis of molecular characteristics with the DSHNHL RICOVER-60 trial*. *Ann Oncol*, 2017. 28(7): p. 1540-1546.
143. Tao, R., Allen, P. K., Rodriguez, A., Shihadeh, F., Pinnix, C. C., Arzu, I., Reed, V. K., Oki, Y., Westin, J. R., Fayad, L. E., Medeiros, L. J., and Dabaja, B., *Benefit of consolidative radiation therapy for primary bone diffuse large B-cell lymphoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. 92(1): p. 122-9.
144. Ouchi, Aya, Masahiro, Yokoyama, Oguchi, Masahiko, Takeuchi, Kengo, Kusano, Yoshiharu, Nitta, Hideaki, Ueda, Kyoko, Nishimura, Noriko, Tsuyama, Naoko, Terui, Yasuhito, Usui, Noriko, Aiba, Keisuke, and Hatake, Kiyohiko, *Is Radiation Therapy Effective for DLBCL As a Salvage after Chemotherapy?: A Study of 180 Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) Cases at a Single Institution*. *Blood*, 2014. 124(21): p. 5429-5429.
145. Cheson, Bruce D., Fisher, Richard I., Barrington, Sally F., Cavalli, Franco, Schwartz, Lawrence H., Zucca, Emanuele, and Lister, T. Andrew, *Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification*. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(27): p. 3059-3067.
146. Cheson, Bruce D., Horning, Sandra J., Coiffier, Bertr, Shipp, Margaret A., Fisher, Richard I., Connors, Joseph M., Lister, T. Andrew, Vose, Julie, Grillo-López, Antonio, Hagenbeek, Anton, Cabanillas, Fernando, Klippenstein, Donald, Hiddemann, Wolfgang, Castellino, Ronald, Harris, Nancy L., Armitage, James O., Carter, William, Hoppe, Richard, and Canellos, George P., *Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas*. *Journal of Clinical Oncology*, 1999. 17(4): p. 1244-1244.
147. Crowther, D. and Lister, T. A., *The Cotswolds report on the investigation and staging of Hodgkin's disease*. *British Journal of Cancer*, 1990. 62(4): p. 551-552.
148. Hunter, Bradley D., Herr, Megan, Meacham, Philip J., Barlaskar, Ferdous, Evans, Andrew G., Burack, W. Richard, Liesveld, Jane L., Becker, Michael W., Milner, Laurie A., Constine, Louis S., Dhakal, Sugosh, Barr, Paul M., Friedberg, Jonathan W., and Casulo, Carla, *Late Relapses After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2017. 17(3): p. 145-151.
149. Epperla, Narendranath, Badar, Talha, Szabo, Aniko, Vaughn, John, Borson, Steve, Saini, Neeraj Y., Patel, Romil D., Shah, Nirav N., Hamadani, Mehdi, Ahmed, Sai-rah, Cashen, Amanda F., and Fenske, Timothy S., *Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation*. *Blood Advances*, 2019. 3(11): p. 1661-1669.
150. Nagle, S. J., Woo, K., Schuster, S. J., Nasta, S. D., Stadtmauer, E., Mick, R., and Svoboda, J., *Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era*. *Am J Hematol*, 2013. 88(10): p. 890-4.
151. Sehn, Laurie H., Herrera, Alex F., Flowers, Christopher R., Kamdar, Manali K., McMillan, Andrew, Hertzberg, Mark, Assouline, Sarit, Kim, Tae Min, Kim, Won Seog, Ozcan, Muhit, Hirata, Jamie, Penuel, Elicia, Paulson, Joseph N., Cheng, Ji, Ku, Grace, and Matasar, Matthew J., *Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(2): p. 155-165.
152. Deeks, E. D., *Polatuzumab Vedotin: First Global Approval*. *Drugs*, 2019. 79(13): p. 1467-1475.
153. Pettengell, R., Coiffier, B., Narayanan, G., de Mendoza, F. H., Digumarti, R., Gomez, H., Zinzani, P. L., Schiller, G., Rizzieri, D., Boland, G., Cernohous, P., Wang, L., Kuepfer, C., Gorbachevsky, I., and Singer, J. W., *Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed*

- or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*, 2012. 13(7): p. 696-706.
154. Glass, B., Dohm, A. J., Truemper, L. H., Pfreundschuh, M., Bleckmann, A., Wulf, G. G., Rosenwald, A., Ziepert, M., and Schmitz, N., *Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial*. *Ann Oncol*, 2017. 28(12): p. 3058-3064.
155. overall survival. NCI Dictionary of Cancer Terms 20.04.2020]; Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall-survival>.
156. progression-free survival. NCI Dictionary of Cancer Terms 20.04.2020]; Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progression-free-survival>.
157. Dorey, Frederick, *The p value: what is it and what does it tell you?* Clinical orthopaedics and related research, 2010. 468(8): p. 2297-2298.
158. Prel, Jean-Baptist du, R`hrig, Bernd, and Blettner, Maria, *Kritisches Lesen wissenschaftlicher Artikel*. *Dtsch Arztebl International*, 2009. 106(7): p. 100-5.
159. Savage, Kerry J., Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 2017. 2017(1): p. 578-586.
160. Wasterlid, T., Mohammadi, M., Smedby, K. E., Glimelius, I., Jerkeman, M., Bottai, M., and Eloranta, S., Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study. *J Intern Med*, 2019. 285(4): p. 455-468.
161. Ekstroem Smedby, Karin Ekstrom, Ekberg, Sara, Eloranta, Sandra, Enblad, Gunilla, Jerkeman, Mats, Andersson, Per-Ola, and Harrysson, Sara, Treatment Intensity, Timing of Relapse and Outcome of 713 Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Population-Based Setting in Sweden. *Blood*, 2019. 134(Supplement\_1): p. 4111-4111.
162. Rezvani, A. R., Norasetthada, L., Gooley, T., Sorrow, M., Bouvier, M. E., Sahebi, F., Agura, E., Chauncey, T., Maziarz, R. T., Maris, M., Shizuru, J., Bruno, B., Bredeson, C., Lange, T., Yeager, A., Sandmaier, B. M., Storb, R. F., and Maloney, D. G., *Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience*. *Br J Haematol*, 2008. 143(3): p. 395-403.
163. Thomson, Kirsty J., Morris, Emma C., Bloor, Adrian, Cook, Gordon, Milligan, Don, Parker, Anne, Clark, Fiona, Yung, Lynny, Linch, David C., Chakraverty, Ronjon, Peggs, Karl S., and Mackinnon, Stephen, *Favorable Long-Term Survival After Reduced-Intensity Allogeneic Transplantation for Multiple-Relapse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(3): p. 426-432.
164. Lazarus, Hillard M., Zhang, Mei-Jie, Carreras, Jeanette, Hayes-Lattin, Brandon M., Ataergin, Asli Selmin, Bitran, Jacob D., Bolwell, Brian J., Freytes, César O., Gale, Robert Peter, Goldstein, Steven C., Hale, Gregory A., Inwards, David J., Klumpp, Thomas R., Marks, David I., Maziarz, Richard T., McCarthy, Philip L., Pavlovsky, Santiago, Rizzo, J. Douglas, Shea, Thomas C., Schouten, Harry C., Slavin, Shimon, Winter, Jane N., van Besien, Koen, Vose, Julie M., and Hari, Parameswaran N., *A Comparison of HLA-Identical Sibling Allogeneic versus Autologous Transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Report from the CIBMTR*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010. 16(1): p. 35-45.
165. Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., Lin, Y., Braunschweig, I., Hill, B. T., Timmerman, J. M., Deol, A., Reagan, P. M., Stiff, P., Flinn, I. W., Farooq, U., Goy, A., McSweeney, P. A., Munoz, J., Siddiqi, T., Chavez, J. C., Herrera, A. F., Bartlett, N. L., Wieszorek, J. S., Navale, L., Xue, A., Jiang, Y., Bot, A., Rossi, J. M., Kim, J. J., Go, W. Y., and Neelapu, S. S., *Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial*. *Lancet Oncol*, 2019. 20(1): p. 31-42.
166. *CADTH Optimal Use Reports, in Axicabtagene Ciloleucel for Large B-Cell Lymphoma: Clinical Report*. 2019, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright © 2019 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.: Ottawa (ON).

167. Jacobson, C. A., Hunter, B. D., Redd, R., Rodig, S. J., Chen, P. H., Wright, K., Lipschitz, M., Ritz, J., Kamihara, Y., Armand, P., Nikiforow, S., Rogalski, M., Maakaron, J., Jaglowski, S., Maus, M. V., Chen, Y. B., Abramson, J. S., Kline, J., Budde, E., Herrera, A., Mei, M., Cohen, J. B., Smith, S. D., Maloney, D. G., Gopal, A. K., Frigault, M. J., and Acharya, U. H., *Axicabtagene Ciloleucl in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity*. *J Clin Oncol*, 2020. 38(27): p. 3095-3106.
168. Krummenauer, F., Al-Nawas, B., Baulig, C., *Statistische Signifikanz – nur ein Fallzahl-Phänomen!?! Statistical Significance – just a matter of sample size!?! deutsche zahnärztliche Zeitschrift*, 2010.
169. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011*. 262., neu bearb. und erw. Aufl. ed. 2010, de Gruyter: Berlin [u.a.]. XXVII, 2296 S.
170. Jain, Michael D., Jacobs, Miriam T., Nastoupil, Loretta J., Spiegel, Jay Y., Feng, Gao, Lin, Yi, Lunning, Matthew A., Dahiya, Saurabh, Lekakis, Lazaros J, Reagan, Patrick M, Oluwole, Olalekan O., McGuirk, Joseph P., Deol, Abhinav, Goy, Andre, Hill, Brian T., Munoz, Javier, Chavez, Julio, Rapoport, Aaron P., Vose, Julie M, Miklos, David B, Neelapu, Sattva S, Bennani, N. Nora, Andreadis, Charalambos, Sehgal, Alison R., Ghobadi, Armin, and Locke, Frederick L., *Characteristics and Outcomes of Patients Receiving Bridging Therapy While Awaiting Manufacture of Standard of Care Axicabtagene Ciloleucl CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results from the US Lymphoma CAR-T Consortium*. *Blood*, 2019. 134(Supplement\_1): p. 245-245.
171. Korell, Felix, Laier, Sascha, Sauer, Sandra, Veelken, Kaya, Hennemann, Hannah, Schubert, Maria-Luisa, Sauer, Tim, Pavel, Petra, Mueller-Tidow, Carsten, Dreger, Peter, Schmitt, Michael, and Schmitt, Anita, *Current Challenges in Providing Good Leukapheresis Products for Manufacturing of CAR-T Cells for Patients with Relapsed/Refractory NHL or ALL*. *Cells*, 2020. 9(5): p. 1225.
172. Sidana, Surbhi, Dueck, Amylou C., Burtis, Michelle, Griffin, Joan M., Thanarajasingam, Gita, Warsame, Rahma M., Thompson, Carrie A., Chevillie, Andrea L., Gertz, Morie A., Yost, Kathleen J., Dispenzieri, Angela, Bisneto, Jose Villasboas, Paludo, Jonas, Ansell, Stephen M., Rajkumar, S. Vincent, Bennani, Nabila Nora, Johnston, Patrick B., Siddiqui, Mustaqeem Ahmad, Lin, Yi, and Kumar, Shaji, *Quality of life (QOL) in patients undergoing CAR-T therapy versus stem cell transplant (SCT)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15\_suppl): p. 6594-6594.
173. Anand, Kartik, Burns, Ethan, Sano, Dahlia, Pingali, Sai Ravi, Westin, Jason, Nastoupil, Loretta J., Lee, Hun Ju, Samaniego, Felipe, Parmar, Simrit, Wang, Michael, Hawkins, Misha, Adkins, Sherry, Fayad, Luis, Steiner, Raphael, Nair, Ranjit, Ahmed, Sairah, Fowler, Nathan Hale, Neelapu, Sattva Swarup, and Iyer, Swaminathan Padmanabhan, *Comprehensive report of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) associated non-relapse mortality (CART-NRM) from FAERS*. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15\_suppl): p. 2540-2540.
174. Ward, Jessica, Murray, Paula, Powers, Kimberly, Smith, Jilayne, and Hellsten, Melody, *Differences in the Symptom Experience and Quality of Life of Children and Adolescents Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared to Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2020. 26(3, Supplement): p. S357-S358.
175. Lin, Richard J, Lobaugh, Stephanie M, Pennisi, Martina, Chan, Jason T, Batlevi, Yakup, Ruiz, Josel D, Elko, Theresa A, Maloy, Molly A., Batlevi, Connie Lee, Dahi, Parastoo B., Giralt, Sergio A, Mead, Elena, Noy, Ariela, Palomba, Maria Lia, Santomasso, Bianca, Sauter, Craig S., Scordo, Michael, Shah, Gunjan L., Korc-Grodzicki, Beatriz, Kim, Soo Jung, Silverberg, Mari Lynne, Brooklyn, Chelsea A, Devlin, Sean M., and Perales, Miguel-Angel, *Impact and Safety of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Vulnerable Older Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. *Blood*, 2019. 134(Supplement\_1): p. 1603-1603.
176. Kilgore, Karl M., Mohammadi, Iman, Schroeder, Amy, Teigland, Christie, Purdum, Anna, and Shah, Gunjan L., *Medicare Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma: A First Real-World Look at Patient Characteristics, Healthcare Utilization and Costs*. *Blood*, 2019. 134(Supplement\_1): p. 793-793.

177. Sun, L., Li, S., El-Jawahri, A., Armand, P., Dey, B. R., Fisher, D. C., Jacobsen, E. D., Jacobson, C. A., LaCasce, A. S., McAfee, S. L., Spitzer, T. R., Chen, Y. B., and DeFilipp, Z., *Autologous Stem Cell Transplantation in Elderly Lymphoma Patients in Their 70s: Outcomes and Analysis*. *Oncologist*, 2018. 23(5): p. 624-630.
178. Chihara, D., Izutsu, K., Kondo, E., Sakai, R., Mizuta, S., Yokoyama, K., Kaneko, H., Kato, K., Hasegawa, Y., Chou, T., Sugahara, H., Henzan, H., Sakamaki, H., Suzuki, R., and Suzumiya, J., *High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: a nationwide retrospective study*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. 20(5): p. 684-9.
179. ClinicalTrials.gov. *DALY 2.0 USA/ MB-CART2019.1 for DLBCL*. 2021 18.11.2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04792489>.
180. Transplantation, European Society for Blood and Marrow. *Data Collection on CAR T-cells*. 2021 18.11.2021]; Available from: <https://www.ebmt.org/registry/data-collection-car-t-cells>.
181. Qu, C., Ping, N., Kang, L., Liu, H., Qin, S., Wu, Q., Chen, X., Zhou, M., Xia, F., Ye, A., Kong, D., Li, C., Yu, L., Wu, D., and Jin, Z., *Radiation Priming Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With High Tumor Burden*. *J Immunother*, 2020. 43(1): p. 32-37.
182. Nakajima, M., Sakoda, Y., Adachi, K., Nagano, H., and Tamada, K., Improved survival of chimeric antigen receptor-engineered T (CAR-T) and tumor-specific T cells caused by anti-programmed cell death protein 1 single-chain variable fragment-producing CAR-T cells. *Cancer Sci*, 2019. 110(10): p. 3079-3088.
183. Graham, Charlotte, Yallop, Deborah, Jozwik, Agnieszka, Patten, Piers, Dunlop, Alan, Ellard, Rose, Stewart, Orla, Potter, Victoria, Metaxa, Victoria, Kassam, Shireen, Farzaneh, Farzin, Devereux, Stephen, Pagliuca, Antonio, Dupouy, Sandra, Philippe, Anne, Balandraud, Svetlana, Dubois, Frédéric, Konto, Cyril, Patel, Premal, and Benjamin, Reuben, *Preliminary Results of UCART19, an Allogeneic Anti-CD19 CAR T-Cell Product, in a First-in-Human Trial (CALM) in Adult Patients with CD19+ Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia*. 2017.
184. Hill, LaQuisa, Lulla, Premal, and Heslop, Helen E, CAR-T cell therapy for non-Hodgkin lymphomas: A new treatment paradigm. *ADVANCES IN CELL AND GENE THERAPY*, 2019. 2(3): p. e54.
185. Ayuk, Francis, Fehse, Boris, Janson, Dietlinde, Berger, Carolina, Riecken, Kristoffer, and Kröger, Nicolaus, Excellent proliferation and persistence of allogeneic donor-derived 41-BB based CAR-T cells despite immunosuppression with cyclosporine A. *Haematologica*, 2020. 105(6): p. 322-324.
186. Liu, E., Marin, D., Banerjee, P., Macapinlac, H. A., Thompson, P., Basar, R., Nassif Kerbauy, L., Overman, B., Thall, P., Kaplan, M., Nandivada, V., Kaur, I., Nunez Cortes, A., Cao, K., Daher, M., Hosing, C., Cohen, E. N., Kebriaei, P., Mehta, R., Nee-lapu, S., Nieto, Y., Wang, M., Wierda, W., Keating, M., Champlin, R., Shpall, E. J., and Rezvani, K., *Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors*. *N Engl J Med*, 2020. 382(6): p. 545-553.
187. Cho, S. K., McCombs, J., Punwani, N., and Lam, J., Complications and hospital costs during hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma in the United States. *Leuk Lymphoma*, 2019. 60(10): p. 2464-2470.
188. Kamdar, M., Solomon, S., Arnason, J., Johnston, P., et al, Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform StudyClinically Relevant Abstract. 2021: ASH.
189. Locke, F. L., Miklos, D. B., Jacobson, C., Perales, M. et al, Primary Analysis of ZUMA-7: A Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma, ASH, Editor. 2021: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper148039.html>.
190. Kite, A Gilead Company. Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1). 2015 08.04.2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216>.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: DLBCL-Population in Abhängigkeit des Therapieausgangs
  - angelehnt an Coiffier, B. and C. Sarkozy, Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2016. 2016(1): p. 366-378.
- Abbildung 2: Ablauf einer antiviralen Immunreaktion
  - angelehnt an [https://nawitonic.de/media/030\\_teachers/010\\_comments/068463\\_immunreaktion\\_kommentar.pdf](https://nawitonic.de/media/030_teachers/010_comments/068463_immunreaktion_kommentar.pdf), zuletzt aufgerufen am 01.03.2020
- Abbildung 3: Differenzierung von naiven CD8+-T-Zellen
  - angelehnt an Golubovskaya, V., L. Wu, Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. Cancers, 2016. 8(3): p. 36.
- Abbildung 4: Bindung zwischen CD8-T-Zelle und Targetzelle
  - angelehnt an <https://www.westburg.eu/immunotherapy-for-cancer/active-immunotherapy/t-cell-mediated-cytotoxicity>, Cancer cell killing by cytotoxic T-cells, zuletzt abgerufen am 23.03.2020
- Abbildung 5: Differenzierung von TH-Subtypen
  - angelehnt an O'Reilly, S., Hügle, T., Laar, J., T cells in systemic sclerosis: A reappraisal, Rheumatology (Oxford, England), Vol. 51, S. 1540-9
- Abbildung 6: Differenzierung von naiven CD4+-T-Zellen
  - angelehnt an Golubovskaya, V., L. Wu, Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. Cancers, 2016. 8(3): p. 36.
- Abbildung 7: Schematischer Aufbau eines Immunglobulin
  - angelehnt an Rink, L., Kruse, A., Haase, H., Lay, M., Immunologie für Einsteiger, Springer Berlin Heidelberg
- Abbildung 8: Schematische Darstellung Chromosom 6 mit HLA-Genen
  - angelehnt an Westover, J., Sweeten, T., Benson, M., Bray-Ward, P., Torres, A., Immune Dysfunction in Autism Spectrum Disorder, 2011
- Abbildung 9: Differenzierung und Reifung von B-Zellen und mögliche Abweichungen, die zur Entstehung von DLBCL führen können

- angelehnt an Gisele Rodrigues Gouveia, Sheila Aparecida Coelho Siqueira, and Juliana Pereira, Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34(6): S. 449
- Abbildung 10: Model: Minimal residual disease
  - angelehnt an Sato, M., Yamazaki, J., Goto-Koshino, Y., Setoguchi, A., Takahashi, M., Baba, K., Fujino, Y., Ohno, K., Tsujimoto, H., Minimal residual disease in canine lymphoma: An objective marker to assess tumour cell burden in remission, The Veterinary Journal, Volume 215, S. 38-42, 01.09.2016
- Abbildung 11: Algorithmus der Spendersuche bei allogener Stammzelltransplantation
  - angelehnt an Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., Zeiser, R., Spenderauswahl zur allogenen Stammzelltransplantation (2016). Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT); [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04\\_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf), zuletzt aufgerufen am 23.01.2020
- Abbildung 12: Aufbau eines CARs
  - Prinz, J., d'Hargues, Y., Gödel, P., Shimabukuro-Vornhagen, A., Kochanek, M., Böll, B., CAR, CRS und Neurotoxizität: schwere Komplikationen der Immuntherapie (2018), Springer, <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0518-7>, zuletzt abgerufen am 24.01.2020, mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Böll
- Abbildung 13: Herstellungsprozess eines CAR-T-Produktes
  - angelehnt an Akce, M., Zaidi, M., Waller, E., El-Rayes, B., Lesinski, G., The Potential of CAR T Cell Therapy in Pancreatic Cancer, Frontiers in Immunology, Volume 9
- Abbildung 14: Beispielhafter Zeitstrahl eines Ablaufs einer CAR-T-Therapie
  - angelehnt an Hay, K. A., Turtle, C. J., Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells: Lessons Learned from Targeting of CD19 in B-Cell Malignancies, Drugs, 77, 2017/01/23, 10.1007/s40265-017-0690-8, Figure 2
- Abbildung 15: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie bei DLBCL

- angelehnt an Abbildung 2: Therapiestruktur bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html#ID0ELKAC>, zuletzt aufgerufen am 10.01.2020
- Abbildung 16: Therapiealgorithmus bei Rezidiv / Progress vor HD-ASCT
  - angelehnt an Klyuchnikov, E., Bacher, U., Kroll, T., Shea, T. C., Lazarus, H. M., Bredeson, C., Fenske, T. S., Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?. Bone Marrow Transplant (2014) 49, S. 5
- Abbildung 17: Therapiealgorithmus bei Rezidiv / Progress nach HD-ASCT
  - angelehnt an Bredeson, C., Fenske, T. S., Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?. Bone Marrow Transplant (2014) 49, S. 5
- Abbildung 18: Kaplan-Meier PFS der allo-SCT-Patienten nach erstem Rezidiv
- Abbildung 19: Kaplan-Meier PFS der CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv
- Abbildung 20: Kaplan-Meier PFS der allo-SCT und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv im Vergleich
- Abbildung 21: Kaplan-Meier OS der gesamten Patientenkohorte nach Auftreten des ersten Rezidivs
- Abbildung 22: Kaplan-Meier OS der allo-SCT-Patienten nach erstem Rezidiv
- Abbildung 23: Kaplan-Meier OS der CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv
- Abbildung 24: Kaplan-Meier OS der allo-SCT- und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv im Vergleich
- Abbildung 25: Kaplan-Meier OS der allo-SCT- und CAR-T-Patienten nach erstem Rezidiv, skaliert
- Abbildung 26: Kaplan-Meier PFS der allo-SCT-Patienten nach Zellrückgabe
- Abbildung 27: Kaplan-Meier PFS der CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe
- Abbildung 28: Kaplan-Meier PFS der allo-SCT- und CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe im Vergleich
- Abbildung 29: Kaplan-Meier OS der allo-SCT-Patienten nach Zellrückgabe
- Abbildung 30: Kaplan-Meier OS der CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe

- Abbildung 31: Kaplan-Meier OS der allo-SCT- und CAR-T-Patienten nach Zellrückgabe im Vergleich
- Abbildung 32: Kaplan-Meier PFS der allo-SCT-Patienten nach erstem Rezidiv (geplante Tandem- vs. keine geplante Tandem-Transplantation)
- Abbildung 33: Kaplan-Meier OS der allo-SCT-Patienten nach erstem Rezidiv (geplante Tandem- vs. keine geplante Tandem-Transplantation)
- Abbildung 34: Kaplan-Meier PFS der HD-Senium-Patienten nach erstem Rezidiv
- Abbildung 35: Kaplan-Meier OS der HD-Senium-Patienten nach erstem Rezidiv
- Abbildung 36: Kaplan-Meier PFS der HD-Senium-Patienten nach Zellrückgabe
- Abbildung 37: Kaplan-Meier OS der HD-Senium-Patienten nach Zellrückgabe
- Abbildung 38: Kaplan-Meier PFS der Patienten mit Geburtsjahr 1954 oder früher nach erstem Rezidiv
- Abbildung 39: Kaplan-Meier PFS der Patienten mit Geburtsjahr 1954 oder früher nach erstem Rezidiv, skaliert
- Abbildung 40: Kaplan-Meier OS der Patienten mit Geburtsjahr 1954 oder früher nach erstem Rezidiv
- Abbildung 41: Kaplan-Meier PFS der Patienten mit Geburtsjahr 1954 oder früher nach Zellrückgabe
- Abbildung 42: Kaplan-Meier OS der Patienten mit Geburtsjahr 1954 oder früher nach Zellrückgabe
- Abbildung 43: Swimmerplot der Therapieregime von weiter behandelten Patienten nach erfolgter CAR-T-Zell-Therapie
- Abbildung 44: Swimmerplot der Therapieregime von weiter behandelten Patienten nach erfolgter allo-SCT

## 7.2. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1a/1b: International prognostic index / age-adjusted International prognostic index Klassifikation
  - angelehnt an Hiddemann, W., Dreyling, M., Stein, H., Lymphome Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien (2005), Thieme Verlag, S. 79-80
- Tabelle 2: Graduierung nach ECOG-Klassifikation
  - angelehnt an Hehn, Informationszentrum (2015), [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance\\_status/](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/scores/performance_status/), zuletzt abgerufen am 20.01.2020
- Tabelle 3: Einteilung des Immunsystems
  - angelehnt an Löffler, G., Basiswissen Biochemie: mit Pathobiochemie. 2006: Springer Berlin Heidelberg.
- Tabelle 4: Immunglobulinklassen
  - angelehnt an Berg, P.A. and I.M. Roitt, Leitfaden der Immunologie. 2013: Steinkopff.
- Tabelle 5: WHO-Klassifikation reifer B-Zell-Neoplasien
  - angelehnt an Beham-Schmid, C. Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. memo 10, 248–254 (2017). <https://doi.org/10.1007/s12254-017-0367-8>
- Tabelle 6: Unterschiede zwischen GCB- / ABC-DLBCL
  - angelehnt an Gorczyca, W (2008). Atlas of Differential Diagnosis in Neoplastic Hematopathology, 2nd edition, S. 194
- Tabelle 7: Stadienteilung nach Ann-Arbor
  - angelehnt an PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2019 May 29. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. [Table], Table 4. Ann Arbor Staging Classification for Hodgkin Lymphoma, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65726/table/CDR0000062933\\_\\_557](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65726/table/CDR0000062933__557), zuletzt aufgerufen am 23.01.2020
- Tabelle 8: Outcome von Patienten mit DLBCL nach allogener Stammzelltransplantation
  - angelehnt an Klyuchnikov, E., Bacher, U., Kroll, T., Shea, T. C., Lazarus, H. M., Bredeson, C., Fenske, T. S., Allogeneic hematopoietic cell

transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?. Bone Marrow Transplant (2014) 49, S. 4

- Tabelle 9: Indikationen für eine allogene Stammzelltransplantation beim DLBCL
  - angelehnt an Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., Zeiser, R., Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation (2016). Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT); [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04\\_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf), zuletzt aufgerufen am 23.01.2020
- Tabelle 10: Tabelle 7: Multizentrische Studien zu anti-CD-CAR-T-Zellen bei aggressiven B-NHL
  - angelehnt an Chavez, J. C., Bachmeier C., Kharfan-Dabaja, M. A., CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products, Ther Adv Hematol, 2019, Vol. 10: 1–20
- Tabelle 11: CRS-Einteilung nach Schweregraden, modifiziert nach Lee et al.
  - angelehnt an Prinz, J., d’Hargues, Y., Gödel, P., Shimabukuro-Vornhagen, A., Kochanek, M., Böll, B., CAR, CRS und Neurotoxizität: schwere Komplikationen der Immuntherapie (2018), Springer, <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0518-7>, zuletzt abgerufen am 24.01.2020
- Tabelle 12: CRES-Einteilung nach Schweregraden, modifiziert nach Neelapu et al.
  - angelehnt an Prinz, J., d’Hargues, Y., Gödel, P., Shimabukuro-Vornhagen, A., Kochanek, M., Böll, B., CAR, CRS und Neurotoxizität: schwere Komplikationen der Immuntherapie (2018), Springer, <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0518-7>, zuletzt abgerufen am 24.01.2020
- Tabelle 13.1 - 13.7: Charakteristika der Patienten mit DLBCL in den einzelnen Therapiegruppen

### 7.3. Chemotherapie-Regime

| BCNU/TT |   |
|---------|---|
| B       | Carmustin (BCNU)  |
| E       | Etoposid  |
| Quelle: | <a href="https://cdn.aerzteblatt.de/pdf/115/25/m419.pdf">https://cdn.aerzteblatt.de/pdf/115/25/m419.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 06.03.2021 |

| BEAC    |   |
|---------|---|
| B       | Carmustin (BCNU)  |
| E       | Etoposid  |
| A       | Cytarabin (AraC)  |
| C       | Cyclophosphamid   |
| M       | 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium   |
| Quelle: | <a href="https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199512073332305?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov">https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199512073332305?url_ver=Z39.88-2003&amp;rfr_id=ori:rid:crossref.org&amp;rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov</a> , zuletzt abgerufen am 21.04.2020 |

| BEAM    |   |
|---------|---|
| B       | Carmustin (BCNU)  |
| E       | Etoposid  |
| A       | Cytarabin (AraC)  |
| M       | Melphalan   |
| Quelle: | <a href="https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/408.pdf">https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/408.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

| EPOCH   |   |
|---------|---|
| R       | Rituximab   |
| E       | Etoposid  |
| P       | Prednisolon   |
| O       | Vincristin  |
| C       | Cyclophosphamid   |
| H       | Doxorubicin   |
| Quelle: | <a href="https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/355-dose-adjusted-r-epoch-therapy.pdf">https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/355-dose-adjusted-r-epoch-therapy.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

|         |   |
|---------|---|
| G       | Gemcitabin  |
| V       | Vinorelbin  |
| D       | liposomales Doxorubicin   |
| Quelle: | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426059">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426059</a> , zuletzt abgerufen am 06.03.2021 |

#### **M-BACOD**

|         |  |
|---------|--|
| M       | Methotrexat  |
| B       | Bleomycin  |
| A       | Doxorubicin  |
| C       | Cyclophosphamid  |
| O       | Vincristin   |
| D       | Dexamethason   |
| Quelle: | <a href="https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.1990.8.1.84">https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.1990.8.1.84</a> , aufgerufen am 04.02.2020 |

#### **Pola-BR**

|         |   |
|---------|---|
| Pola    | Polatuzumab   |
| B       | Bendamustin   |
| R       | Rituximab   |
| Quelle: | <a href="https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.00172">https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.19.00172</a> |

#### **R-ASHAP**

|         |   |
|---------|---|
| R       | Rituximab   |
| A       | Adriamycin  |
| S       | Solumedrol  |
| H       | High-dose Ara-C   |
| A       |   |
| P       | Cisplatin   |
| Quelle: | <a href="https://pdfs.semanticscholar.org/f1de/fd07c64a6d781c8deb4a509-caaf9697a2b0b.pdf_ga=2.27520373.83430940.1580558121-319961518.1571678330">https://pdfs.semanticscholar.org/f1de/fd07c64a6d781c8deb4a509-caaf9697a2b0b.pdf_ga=2.27520373.83430940.1580558121-319961518.1571678330</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

| <b>R-CHOP</b> |  |
|---------------|--|
| R             | Rituximab  |
| C             | Cyclophosphamid  |
| H             | Doxorubicin  |
| O             | Vincristin   |
| P             | Prednisolon  |
| Quelle:       | <a href="https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/436-r-minichop-therapy---21-days.pdf">https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/436-r-minichop-therapy---21-days.pdf</a> , aufgerufen am 01.02.2020 |

| <b>R-CHOEP</b> |   |
|----------------|---|
| R              | Rituximab   |
| C              | Cyclophosphamid   |
| H              | Doxorubicin   |
| O              | Vincristin  |
| E              | Etoposid  |
| P              | Prednisolon   |
| Quelle:        | <a href="https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/396.pdf">https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/396.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

| <b>R-COMP</b> |  |
|---------------|--|
| R             | Rituximab  |
| C             | Cyclophosphamid  |
| O             | Vincristin   |
| M             | Myocet®  |
| P             | Prednisolon  |
| Quelle:       | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02012088">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02012088</a> , aufgerufen am 02.03.2021 |

| <b>R-DHAP</b> |   |
|---------------|---|
| R             | Rituximab   |
| D             | Dexamethason  |
| H             | High-dose Ara-C   |
| A             |   |
| P             | Cisplatin   |
| Quelle:       | <a href="https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/395-r-dhap-therapy.pdf">https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/395-r-dhap-therapy.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

| <b>R-DHAX</b> |   |
|---------------|---|
| R             | Rituximab   |
| D             | Dexamethason  |
| H             | High-dose Ara-C   |
| A             |   |
| X             | Oxaliplatin   |
| Quelle:       | <a href="https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/1674-r-dhaox-rituximab-dexamethasone-cytarabine-of">https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/1674-r-dhaox-rituximab-dexamethasone-cytarabine-of</a> , zuletzt abgerufen am 17.04.2020 |

| <b>R-ESHAP</b> |   |
|----------------|---|
| R              | Rituximab   |
| E              | Etoposid  |
| S              | Solumedrol  |
| H              | High-dose Ara-C   |
| A              |   |
| P              | Cisplatin   |
| Quelle:        | <a href="https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/530.pdf">https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/530.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

| <b>R-GDP</b> |   |
|--------------|---|
| R            | Rituximab   |
| G            | Gemcitabin  |
| D            | Dexamethason  |
| P            | Cisplatin   |
| Quelle:      | <a href="https://www.uhs.nhs.uk/Media/SUHTExtranet/Services/Chemotherapy-SOPs/Lymphoma/RGDP-Cisplatin-Dexamethasone-Gemcitabine-Rituximab.pdf">https://www.uhs.nhs.uk/Media/SUHTExtranet/Services/Chemotherapy-SOPs/Lymphoma/RGDP-Cisplatin-Dexamethasone-Gemcitabine-Rituximab.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 10.05.2020 |

| <b>R-Gem</b> |   |
|--------------|---|
| R            | Rituximab   |
| G            | Gemcitabin  |
| e            |   |
| m            |   |
| Quelle:      | <a href="https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/436-r-minichop-therapy---21-days.pdf">https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/436-r-minichop-therapy---21-days.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

| <b>R-GemOx</b> |   |
|----------------|---|
| R              | Rituximab   |
| G              | Gemcitabin  |
| e              |   |
| m              |   |
| O              | Oxaliplatin   |
| x              |   |
| Quelle:        | <a href="https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/436-r-minichop-therapy---21-days.pdf">https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/436-r-minichop-therapy---21-days.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

| <b>R-ICE</b> |   |
|--------------|---|
| R            | Rituximab   |
| I            | Ifosfamid   |
| C            | Carboplatin   |
| E            | Etoposid  |
| Quelle:      | <a href="https://www.onkodin.de/e20556/e20633/e29011/e29068/e29125">https://www.onkodin.de/e20556/e20633/e29011/e29068/e29125</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

| <b>R-IMVP</b> |   |
|---------------|---|
| R             | Rituximab   |
| I             | Ifosfamid   |
| M             | Methotrexat   |
| V             | Etoposid  |
| P             | Prednisolon   |
| Quelle:       | <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.2285">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hon.2285</a> , zuletzt abgerufen am 02.03.2021 |

| <b>R-miniCHOP</b> |   |
|-------------------|---|
| R                 | Rituximab   |
| C                 | Cyclophosphamid   |
| H                 | Doxorubicin   |
| O                 | Vincristin  |
| P                 | Prednisolon   |
| Quelle:           | <a href="https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/436-r-minichop-therapy---21-days.pdf">https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/chemoprotocols/lymphoma-myeloma/436-r-minichop-therapy---21-days.pdf</a> , zuletzt abgerufen am 01.02.2020 |

| <b>R-MPL</b> |   |
|--------------|---|
| R            | Rituximab   |
| M            | Methotrexat   |
| P            | Procarbazin   |
| L            | Lomustin  |
| Quelle:      | <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843136/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843136/</a> , zuletzt abgerufen am 02.03.2020 |

| <b>ROAD</b> |   |
|-------------|---|
| R           | Rituximab   |
| O           | Oxaliplatin   |
| A           | High-dose Ara-C   |
| D           | Dexamethason  |
| Quelle:     | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231092">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231092</a> , zuletzt abgerufen am 17.04.2020 |

| <b>R-TEAM</b> |   |
|---------------|---|
| R             | Rituximab   |
| T             | Thiotepa  |
| E             | Etoposid  |
| A             | Cytarabin   |
| M             | Melphalan   |
| Quelle:       | <a href="https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/786/427194/TEAM-Conditioning-Thiotepa-Etoposide-Cytarabine">https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/786/427194/TEAM-Conditioning-Thiotepa-Etoposide-Cytarabine</a> , zuletzt abgerufen am 06.03.2021 |

## Bibliografie

1. Uppenkamp, M. *Geschichtlicher Hintergrund der Klassifikation maligner Lymphome*. 2003 05.12.2019]; Available from: <https://www.onkodin.de/e106/e12154/e12157/>.
2. Liberman, M. J., A history of diffuse large B cell lymphoma: aiming for better outcomes and higher cure rates. *Hematology & Transfusion International Journal*, 2015. **01/15**: p. 31-32.
3. Lakhtakia, Ritu and Burney, Ikram, *A historical tale of two lymphomas*. Part II: Non-Hodgkin lymphoma, 2015. **15(3)**: p. e317-e321.
4. Coiffier, B., Feugier, P., Mounier, N., Franchi-Rezgui, P., Neste, E. Van Den, Macro, M., Haioun, C., Sebban, C., Bordessoule, D., and Tilly, H., Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. **25(18\_suppl)**: p. 8009-8009.
5. Gisselbrecht, C. and Van Den Neste, E., How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2018. **182(5)**: p. 633-643.
6. Gisselbrecht, Christian, Glass, Bertram, Mounier, Nicolas, Gill, Devinder Singh, Linch, David C., Trneny, Marek, Bosly, Andre, Ketterer, Nicolas, Shpilberg, Ofer, Hagberg, Hans, Ma, David, Brière, Josette, Moskowitz, Craig H., and Schmitz, Norbert, *Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era*. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. **28(27)**: p. 4184-4190.
7. Siegmund-Schultze, N., CAR-T-Zellen: Hoffnung und Hype. *Deutsches Ärzteblatt*, 2019. **49/2019**.
8. Porter, David L., Lacey, Simon F., Hwang, Wei-Ting, Shaw, Pamela, Frey, Noelle V., Chew, Anne, Chen, Fang, Kalos, Michael, Gonzalez, Vanessa, Marcucci, Katherine T., Maude, Shannon L, Melenhorst, Jan J, Litchman, Manuel, Teachey, David T., Shen, Angela, Quintas-Cardamas, Alfonso, Wood, Patricia A., Levine, Bruce L., June, Carl H., and Grupp, Stephan A., *Cytokine Release Syndrome (CRS) after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy for Relapsed/Refractory (R/R) CLL*. *Blood*, 2014. **124(21)**: p. 1983-1983.
9. Coiffier, Bertrand and Sarkozy, Clémentine, *Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do?* *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 2016. **2016(1)**: p. 366-378.
10. Mounier, Nicolas, El Gnaoui, Taoufik, Tilly, Hervé, Canioni, Danièle, Sebban, Catherine, Casasnovas, René-Olivier, Delarue, Richard, Sonet, Anne, Beaussart, Pauline, Petrella, Tony, Castaigne, Sylvie, Bologna, Serge, Salles, Gilles, Rahmouni, Alain, Gaulard, Philippe, and Haioun, Corinne, *Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial*. *Haematologica*, 2013. **98(11)**: p. 1726-1731.
11. Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C., Trneny, M., Bosly, A., Ketterer, N., Shpilberg, O., Hagberg, H., Ma, D., Briere, J., Moskowitz, C. H., and Schmitz, N., *Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era*. *J Clin Oncol*, 2010. **28(27)**: p. 4184-90.
12. Koch-Institut, Robert. *Krebs in Deutschland für 2013/2014 - 11. Ausgabe*. 2017 03.12.2018]; Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile).
13. Koch-Institut, Robert. *Non-Hodgkin-Lymphome: ICD-10 C82-C88*. 2015 09.04.2020].
14. Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D., and Linet, M. S., *Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001*. *Blood*, 2006. **107(1)**: p. 265-76.
15. Lymphome, Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin. *Epidemiologie Non-Hodgkin Lymphome*. 2019 24.09.2018]; Available from: <https://www.dsh-nhl.org/non-hodgkin-lymphom/epidemiologie/>.

16. Shiels, M. S. and Engels, E. A., Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*, 2017. **12**(1): p. 6-11.
17. Cerhan, James R. and Slager, Susan L., Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood*, 2015. **126**(20): p. 2265-2273.
18. Ekström-Smedby, Karin, Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma – a review. *Acta Oncologica*, 2006. **45**(3): p. 258-271.
19. Hantaweeant, C., Chinthammitr, Y., Khuhapinant, A., and Sukpanichnant, S., Clinical Significance of Bone Marrow Involvement as Confirmed by Bone Marrow Aspiration vs. Bone Marrow Biopsy in Diffuse Large B-cell Lymphoma. *J Med Assoc Thai*, 2016. **99**(3): p. 262-9.
20. Gogia, Ajay, Das, Chandan K., Kumar, Lalit, Sharma, Atul, Tiwari, Akash, Sharma, M. C., and Mallick, Soumya, *Diffuse large B-cell lymphoma: An institutional analysis*. *South Asian journal of cancer*, 2018. **7**(3): p. 200-202.
21. Martelli, M., Ferreri, A. J., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., and Pileri, S. A., *Diffuse large B-cell lymphoma*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013. **87**(2): p. 146-71.
22. Datta, Soumitra S., Ghosal, Niladri, Daruvala, Rhea, Chakraborty, Santam, Shrimali, Raj Kumar, van Zanten, Chantalle, Parry, Joe, Agrawal, Sanjit, Atreya, Shrikant, Sinha, Subir, Chatterjee, Sanjoy, and Gollins, Simon, *How do clinicians rate patient's performance status using the ECOG performance scale? A mixed-methods exploration of variability in decision-making in oncology*. *Ecancermedicalscience*, 2019. **13**: p. 913-913.
23. Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., Vandenberghe, P., Thomas, J., de Groot, T., Balzarini, J., De Wolf-Peeters, C., Mortelmans, L., and Verhoef, G., *Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. *Ann Oncol*, 2002. **13**(9): p. 1356-63.
24. Haioun, Corinne, Itti, Emmanuel, Rahmouni, Alain, Brice, Pauline, Rain, Jean-Didier, Belhadj, Karim, Gaulard, Philippe, Garderet, Laurent, Lepage, Eric, Reyes, Felix, and Meignan, Michel, *[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome*. *Blood*, 2005. **106**(4): p. 1376-1381.
25. Pfreundschuh, M., Ho, A. D., Cavallin-Stahl, E., Wolf, M., Pettengell, R., Vasova, I., Belch, A., Walewski, J., Zinzani, P. L., Mingrone, W., Kvaloy, S., Shpilberg, O., Jaeger, U., Hansen, M., Corrado, C., Scheliga, A., Loeffler, M., and Kuhnt, E., Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol*, 2008. **9**(5): p. 435-44.
26. Nakayama, S., Matsuda, M., Adachi, T., Sueda, S., Ohashi, Y., Awaji, S., Hashimoto, S., and Matsumura, I., Novel prognostic index based on hemoglobin level and platelet count for diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified in the R-CHOP era. *Platelets*, 2019. **30**(5): p. 637-645.
27. Sehn, L. H., Scott, D. W., Chhanabhai, M., Berry, B., Ruskova, A., Berkahn, L., Connors, J. M., and Gascoyne, R. D., Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(11): p. 1452-7.
28. Löffler, G., *Basiswissen Biochemie: mit Pathobiochemie*. 2006: Springer Berlin Heidelberg.
29. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H., Höfler, G., and Kreipise, H., *Pathologie*. 2012: Elsevier.
30. Berg, P.A. and Roitt, I.M., *Leitfaden der Immunologie*. 2013: Steinkopff.
31. Siegenthaler, W. and Amann-Vesti, B.R., *Klinische Pathophysiologie*. 2006: Thieme.
32. Suerbaum, S., Hahn, H., Burchard, G. D., Kaufmann, S. H. E., and Schulz, T. F., *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 2012: Springer.
33. Heizmann, W.R., *Kurzlehrbuch medizinische Mikrobiologie und Immunologie: zur Vorbereitung auf das 1. Staatsexamen ; mit 61 Tabellen*. 1999: Schattauer.

34. Pezzuto, A., Ulrichs, T., and Burmester, G. R., *Taschenatlas der Immunologie*. 2006: Thieme.
35. Golubovskaya, Vita and Wu, Lijun, Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers*, 2016. **8**(3): p. 36.
36. Murphy, K. M. and Weaver, C., *Janeway Immunologie*. 2018: Springer.
37. Lüllmann-Rauch, R. and Paulsen, F., *Taschenlehrbuch Histologie*. 2012: Thieme.
38. Rink, L., Kruse, A., Haase, H., and Lay, M., *Immunologie für Einsteiger*. 2015: Springer Berlin Heidelberg.
39. Ochsenbein, A. F., Monoklonale Antikörper als therapeutische Substanzen. *Schweiz Med Forum*, 2008. **2008;8(8):140–143**.
40. Nastoupil, L. J. and Neelapu, S. S., Novel immunologic approaches in lymphoma: unleashing the brakes on the immune system. *Curr Oncol Rep*, 2015. **17**(7): p. 30.
41. Choo, Sung Yoon, The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei medical journal*, 2007. **48**(1): p. 11-23.
42. Keller, C. and Geberth, S., *Praxis der Nephrologie*. 2007: Springer Berlin Heidelberg.
43. Wagner, N. and Dannecker, G., *Pädiatrische Rheumatologie*. 2007: Springer Berlin Heidelberg.
44. Murken, J. D., Grimm, T., Holinski-Feder, E., Zerres, K., *Taschenlehrbuch Humangenetik*. Vol. 9. teilaktualisierte Auflage. 2017: Thieme.
45. Beham-Schmid, C., Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. *Memo*, 2017. **10**(4): p. 248-254.
46. Ashton-Key, M., Wright, P., and Wright, D., *Diagnostic Lymph Node Pathology (English Edition)*, Third Edition. 2018.
47. Pfeifer, M., Grau, M., Lenze, D., Wenzel, S. S., Wolf, A., Wollert-Wulf, B., Dietze, K., Nogai, H., Storek, B., Madle, H., Dorken, B., Janz, M., Dirnhofer, S., Lenz, P., Hummel, M., Tzankov, A., and Lenz, G., *PTEN loss defines a PI3K/AKT pathway-dependent germinal center subtype of diffuse large B-cell lymphoma*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. **110**(30): p. 12420-5.
48. Davis, R. E., Brown, K. D., Siebenlist, U., and Staudt, L. M., Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. *J Exp Med*, 2001. **194**(12): p. 1861-74.
49. Lossos, I. S., Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(26): p. 6351-7.
50. Staiger, Annette M., Ziepert, Marita, Horn, Heike, Scott, David W., Barth, Thomas F.E., Bernd, Heinz-Wolfram, Feller, Alfred C., Klapper, Wolfram, Szczepanowski, Monika, Hummel, Michael, Stein, Harald, Lenze, Dido, Hansmann, Martin-Leo, Hartmann, Sylvia, Möller, Peter, Cogliatti, Sergio, Lenz, Georg, Trümper, Lorenz, Löffler, Markus, Schmitz, Norbert, Pfreundschuh, Michael, Rosenwald, Andreas, Ott, German, and Group, for the German High-Grade Lymphoma Study, *Clinical Impact of the Cell-of-Origin Classification and the MYC/BCL2 Dual Expresser Status in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated Within Prospective Clinical Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(22): p. 2515-2526.
51. Brown, D., Gatter, K., Natkunam, Y., and Warnke, R., *Bone Marrow Diagnosis: An Illustrated Guide*. 2006.
52. Pieper, K., Grimbacher, B., and Eibel, H., *B-cell biology and development*. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. **131**(4): p. 959-71.
53. Taguchi, T., Kiyokawa, N., Mimori, K., Suzuki, T., Sekino, T., Nakajima, H., Saito, M., Katagiri, Y. U., Matsuo, N., Matsuo, Y., Karasuyama, H., and Fujimoto, J., *Pre-B cell antigen receptor-mediated signal inhibits CD24-induced apoptosis in human pre-B cells*. *J Immunol*, 2003. **170**(1): p. 252-60.
54. Gouveia, Gisele Rodrigues, Siqueira, Sheila Aparecida Coelho, and Pereira, Juliana, *Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma*. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*, 2012. **34**(6): p. 447-451.

55. *BCL2 apoptosis regulator*. 25.09.2018]; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BCL2>.
56. Hiddemann, W., Dreyling, M., and Stein, H., Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. 2005.
57. *BCL6 transcription repressor*. 25.09.2018]; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BCL6>.
58. Hiddemann, W., Dreyling, M., and Stein, H., Lymphome: neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. 2005. p. 14.
59. *tumor protein p53*. 25.09.2018]; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53>.
60. Hainaut, P. and Wilman, K. G., *25 Years of p53 Research*. 2005: Springer Verlag.
61. MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor. 25.09.2018]; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MYC>.
62. Miller, D. M., Thomas, S. D., Islam, A., Muench, D., and Sedoris, K., *c-Myc and cancer metabolism*. Clin Cancer Res, 2012. **18**(20): p. 5546-53.
63. Friedberg, Jonathan W., How I treat double-hit lymphoma. Blood, 2017. **130**(5): p. 590-596.
64. Green, Tina Marie, Young, Ken H., Visco, Carlo, Xu-Monette, Zijun Y., Orazi, Attilio, Go, Ronald S., Nielsen, Ole, Gadeberg, Ole V., Mourits-Andersen, Torben, Frederiksen, Mikael, Pedersen, Lars Møller, and Møller, Michael Boe, *Immunohistochemical Double-Hit Score Is a Strong Predictor of Outcome in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(28): p. 3460-3467.
65. Armitage, J. O., Staging non-Hodgkin lymphoma. CA Cancer J Clin, 2005. **55**(6): p. 368-76.
66. *Positronenemissionstomographie (PET und PET/CT) bei malignen Lymphomen*. 2006 24.09.2018]; Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/d06-01a-positronen-emissions-tomographie-pet-bei-malignen-lymphomen.1135.html%23documents>.
67. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens: Richtlinie über die Erprobung der Positronenemissionstomographie (PET)/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen gemäß § 137e Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). 2016 24.09.2018]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3561/2016-01-21\\_Einl\\_Beratungsverfahren-Erp-RL-PET-mal-Lymph\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3561/2016-01-21_Einl_Beratungsverfahren-Erp-RL-PET-mal-Lymph_TrG.pdf).
68. Gemeinsamer Bundesausschuss, Prof. Hecken, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei aggressiven Non-Hodgkin- Lymphomen. BAnz AT 20.03.2020 B4, 2020.
69. Hu, R., Winter, A., and Hill, B. T., The Emerging Role of Minimal Residual Disease Testing in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Curr Oncol Rep, 2019. **21**(5): p. 44.
70. Monjazeb, A. M., Hsiao, H. H., Sckisel, G. D., and Murphy, W. J., The role of antigen-specific and non-specific immunotherapy in the treatment of cancer. J Immunotoxicol, 2012. **9**(3): p. 248-58.
71. Law, T. M., Motzer, R. J., Mazumdar, M., Sell, K. W., Walther, P. J., O'Connell, M., Khan, A., Vlamis, V., Vogelzang, N. J., and Bajorin, D. F., Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer, 1995. **76**(5): p. 824-32.
72. Bohn, Jan-Paul, Gastl, Guenther, and Steurer, Michael, Long-term treatment of hairy cell leukemia with interferon- $\alpha$ : still a viable therapeutic option. Memo, 2016. **9**: p. 63-65.
73. Philip, T., Guglielmi, C., Hagenbeek, A., Somers, R., Van der Lelie, H., Bron, D., Sonneveld, P., Gisselbrecht, C., Cahn, J. Y., Harousseau, J. L., and et al., *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1995. **333**(23): p. 1540-5.

74. Philip, Thierry, Guglielmi, Cesare, Hagenbeek, Anton, Somers, Renier, Van Der Lelie, Hans, Bron, Dominique, Sonneveld, Pieter, Gisselbrecht, Christian, Cahn, Jean-Yves, Harousseau, Jean-Luc, Coiffier, Bertrand, Biron, Pierre, Mandelli, Franco, and Chauvin, Franck, *Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma*. New England Journal of Medicine, 1995. **333**(23): p. 1540-1545.
75. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B. K., Hay, A., Cerhan, J. R., Zhu, L., Boussetta, S., Feng, L., Maurer, M. J., Navale, L., Wieszorek, J., Go, W. Y., and Gisselbrecht, C., *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. Blood, 2017. **130**(16): p. 1800-1808.
76. Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., Gill, D., Linch, D., Trneny, M., Milpied, N., Radford, J., Ketterer, N., Shpilberg, O., Dührsen, U., Ma, D., Brière, J., Thieblemont, C., Salles, G., Moskowitz, C. H., Glass, B., and Gisselbrecht, C., *Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study*. Bone Marrow Transplantation, 2016. **51**(1): p. 51-57.
77. Crump, M., Kuruvilla, J., Couban, S., MacDonald, D. A., Kukreti, V., Kouroukis, C. T., Rubinger, M., Buckstein, R., Imrie, K. R., Federico, M., Di Renzo, N., Howson-Jan, K., Baetz, T., Kaizer, L., Voralia, M., Olney, H. J., Turner, A. R., Sussman, J., Hay, A. E., Djurfeldt, M. S., Meyer, R. M., Chen, B. E., and Shepherd, L. E., *Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12*. J Clin Oncol, 2014. **32**(31): p. 3490-6.
78. Klinker, E. and Weißinger, F., Forum Hämatotherapie: Autologe Stammzelltransplantation, in Bayerisches Ärzteblatt. 2004.
79. Gisselbrecht, C., In vivo purging and relapse prevention following ASCT. Bone Marrow Transplant, 2002. **29 Suppl 1**: p. S5-9.
80. Thieblemont, Catherine, Briere, Josette, Mounier, Nicolas, Voelker, Hans-Ullrich, Cuccuini, Wendy, Hirchaud, Edouard, Rosenwald, Andreas, Jack, Andrew, Sundstrom, Christer, Cogliatti, Sergio, Trougouboff, Philippe, Boudova, Ludmila, Ysebaert, Loic, Soulier, Jean, Chevalier, Catherine, Bron, Dominique, Schmitz, Norbert, Gaulard, Philippe, Houlgatte, Remi, and Gisselbrecht, Christian, *The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(31): p. 4079-4087.
81. Jagadeesh, Deepa, Majhail, Navneet S., Yizeng, He, Woo Ahn, Kwang, Litovich, Carlos, Fenske, Timothy S., Sureda, Anna, Kharfan-Dabaja, Mohamed A, and Hamadani, Mehdi, Does Addition of Rituximab (R) to BEAM Conditioning Improve Outcomes of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (auto-HCT)? Blood, 2019. **134**(Supplement\_1): p. 785-785.
82. Hiddemann, W., Bartram, C. R., *Die Onkologie*. Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien. 2010: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1854.
83. Berro, M., Arbelbide, J. A., Rivas, M. M., Basquiera, A. L., Ferini, G., Vitriu, A., Foncuberta, C., Fernandez Escobar, N., Requejo, A., Milovic, V., Yantorno, S., Szelagoswki, M., Martinez Rolon, J., Bentolila, G., Garcia, J. J., Garcia, P., Caeiro, G., Castro, M., Jaimovich, G., Palmer, S., Trucco, J. I., Bet, L. A., Shaw, B. E., and Kusminsky, G. D., *Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index Predicts Morbidity and Mortality in Autologous Stem Cell Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. **23**(10): p. 1646-1650.
84. Raut, Lalit and Chakrabarti, Prantar, Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. South Asian journal of cancer, 2014. **3**: p. 66-70.
85. van Kampen, R. J., Canals, C., Schouten, H. C., Nagler, A., Thomson, K. J., Vernant, J. P., Buzyn, A., Boogaerts, M. A., Luan, J. J., Maury, S., Milpied, N. J., Jouet, J. P., Ossenkoppele, G. J., and Sureda, A., Allogeneic stem-cell transplantation as sal-

- vage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(10): p. 1342-8.
86. Klyuchnikov, E., Bacher, U., Kroll, T., Shea, T. C., Lazarus, H. M., Bredeson, C., and Fenske, T. S., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how?* *Bone Marrow Transplant*, 2014. **49**(1): p. 1-7.
87. Rigacci, L., Puccini, B., Doderio, A., Iacopino, P., Castagna, L., Bramanti, S., Ciceri, F., Fanin, R., Rambaldi, A., Falda, M., Milone, G., Guidi, S., Martelli, M. F., Mazza, P., Oneto, R., and Bosi, A., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study.* *Ann Hematol*, 2012. **91**(6): p. 931-9.
88. Bacher, Ulrike, Klyuchnikov, Evgeny, Le-Rademacher, Jennifer, Carreras, Jeanette, Armand, Philippe, Bishop, Michael R., Bredeson, Christopher N., Cairo, Mitchell S., Fenske, Timothy S., Freytes, Cesar O., Gale, Robert Peter, Gibson, John, Isola, Luis M., Inwards, David J., Laport, Ginna G., Lazarus, Hillard M., Maziarz, Richard T., Wiernik, Peter H., Schouten, Harry C., Slavin, Shimon, Smith, Sonali M., Vose, Julie M., Waller, Edmund K., Hari, Parameswaran N., and CIBMTR, on behalf of the Lymphoma Working Committee of the, *Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity?* *Blood*, 2012. **120**(20): p. 4256-4262.
89. Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., and Zeiser, R. *Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation.* 2016 [16.10.2018]; Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04\\_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf).
90. Müller, Carlheinz, Mytilineos, Joannis, Ottinger, H., Arnold, Renate, Bader, Peter, Beelen, Dietrich, Bornhäuser, M., Dreger, P., Eiermann, Thomas, Einsele, Hermann, Fae, Ingrid, Fischer, Gottfried, Füssel, Monika, Holler, Ernst, Holzberger, G., Horn, P., Kröger, N., Lindemann, Monika, Seidl, C., and Finke, J., *Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation.* *Transfusionsmedizin - Immunhämatologie, Hämotherapie, Immungenetik, Zelltherapie*, 2014. **4**: p. 190-196.
91. Ringdén, O., Pavletic, S. Z., Anasetti, C., Barrett, A. J., Wang, T., Wang, D., Antin, J. H., Di Bartolomeo, P., Bolwell, B. J., Bredeson, C., Cairo, M. S., Gale, R. P., Gupta, V., Hahn, T., Hale, G. A., Halter, J., Jagasia, M., Litzow, M. R., Locatelli, F., Marks, D. I., McCarthy, P. L., Cowan, M. J., Petersdorf, E. W., Russell, J. A., Schiller, G. J., Schouten, H., Spellman, S., Verdonck, L. F., Wingard, J. R., Horowitz, M. M., and Arora, M., *The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation.* *Blood*, 2009. **113**(13): p. 3110-8.
92. Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., and Zeiser, R. *Spenderauswahl zur allogenen Stammzelltransplantation.* 2016 [16.10.2018]; Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-04\\_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-04_Indikationen%20zur%20allogenen%20SZT.pdf).
93. McCaughan, Jennifer, Xu, Qingyong, and Tinckam, Kathryn, *Detecting donor-specific antibodies: the importance of sorting the wheat from the chaff.* *Hepatobiliary surgery and nutrition*, 2019. **8**(1): p. 37-52.
94. Rebellato, L. M., Everly, M. J., Haisch, C. E., Ozawa, M., Briley, K. P., Parker, K., Catrou, P. G., Bolin, P., Kendrick, W. T., Kendrick, S. A., and Harland, R. C., *A report of the epidemiology of de novo donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in "low-risk" renal transplant recipients.* *Clin Transpl*, 2011: p. 337-40.
95. Otten, H. G., Verhaar, M. C., Borst, H. P. E., van Eck, M., van Ginkel, W. G. J., Hené, R. J., and van Zuijlen, A. D., *The significance of pretransplant donor-specific antibodies reactive with intact or denatured human leucocyte antigen in kidney transplantation.* *Clinical and experimental immunology*, 2013. **173**(3): p. 536-543.
96. Niemeyer, C. and Eggert, A., *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.* 2017: Springer Berlin Heidelberg.

97. Ozdemir, Zehra Narli and Civriz Bozdağ, Sinem, Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion and Apheresis Science*, 2018. **57**(2): p. 163-167.
98. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., Kröger, N., *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Vol. 7th Edition. 2019: Springer.
99. Morin-Zorman, Sarah, Loiseau, Pascale, Taupin, Jean-Luc, and Caillat-Zucman, Sophie, *Donor-Specific Anti-HLA Antibodies in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Frontiers in Immunology*, 2016. **7**(307).
100. Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., and Zeiser, R. *Konditionierung*. 2016 28.02.2020]; Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-07\\_Konditionierung.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-07_Konditionierung.pdf).
101. Bein, G., Bender, W., Fischer, J., Hallek, M., Handgretinger, R., Herr, W., Kasper, R., Keller-Stanislawski, B., Kröger, N., Meuer, S., Müller, C., Renner, M., Schetelig, J., Scriba, P. C., Stahl, D., Tonn, T., Wiesneth, M., *Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung*. *Deutsches Ärzteblatt*, 2019. **11**.
102. Fenske, Timothy S., Ahn, Kwang W., Graff, Tara M., DiGilio, Alyssa, Bashir, Qaiser, Kamble, Rammurti T., Ayala, Ernesto, Bacher, Ulrike, Brammer, Jonathan E., Cairo, Mitchell, Chen, Andy, Chen, Yi-Bin, Chhabra, Saurabh, D'Souza, Anita, Farooq, Umar, Freytes, Cesar, Ganguly, Siddhartha, Hertzberg, Mark, Inwards, David, Jaglowski, Samantha, Kharfan-Dabaja, Mohamed A., Lazarus, Hillard M., Nathan, Sunita, Pawarode, Attaphol, Perales, Miguel-Angel, Reddy, Nishitha, Seo, Sachiko, Sureda, Anna, Smith, Sonali M., and Hamadani, Mehdi, *Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation*. *British Journal of Haematology*, 2016. **174**(2): p. 235-248.
103. Beelen, D. W., Bornhäuser, M., Dreger, P., Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J. R., and Zeiser, R. *Langzeitnachsorge nach Stammzelltransplantation*. 2016 10.05.2020]; Available from: [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_Kap-11\\_Langzeitnachsorge%20nach%20SZT.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_Kap-11_Langzeitnachsorge%20nach%20SZT.pdf).
104. Zeiser, Robert and Blazar, Bruce R., *Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(22): p. 2167-2179.
105. Wolf, D., Zeiser, R. Scheid, C., Luft, T., Mielke, S., Dreger, P., Finke, J., Holler, E., Greinix, H.,. *Graft-versus-Host Erkrankung, akut*. 2020 12.02.2020]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html#litIDOENUAG>.
106. Herrera, Alex F., Rodig, Scott J., Song, Joo Y., Kim, Young, Griffin, Gabriel K., Yang, Dongyun, Nikolaenko, Liana, Mei, Matthew, Bedell, Victoria, Dal Cin, Paola, Pak, Christine, Alyea, Edwin P., Budde, Lihua E., Chen, Robert, Chen, Yi-Bin, Chan, Wing C., Cutler, Corey S., Ho, Vincent T., Koreth, John, Krishnan, Amrita, Murata-Collins, Joyce L., Nikiforow, Sarah, Palmer, Joycelynne, Pihan, German A., Pillai, Raju, Poppellwell, Leslie, Rosen, Steven T., Siddiqi, Tanya, Sohani, Aliyah R., Zain, Jasmine, Kwak, Larry W., Weisenburger, Dennis D., Weinstock, David M., Soiffer, Robert J., Antin, Joseph H., Forman, Stephen J., Nademanee, Auayporn P., and Armand, Philippe, *Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma*. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 2018. **24**(3): p. 514-520.
107. Inamoto, Yoshihiro, Storer, Barry E., Petersdorf, Effie W., Nelson, J. Lee, Lee, Stephanie J., Carpenter, Paul A., Sandmaier, Brenda M., Hansen, John A., Martin, Paul J., and Flowers, Mary E. D., *Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease*. *Blood*, 2013. **121**(25): p. 5098-5103.
108. Wolf, D., Zeiser, R. Scheid, C., Luft, T., Mielke, S., Dreger, P., Finke, J., Holler, E., Greinix, H.,. *Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch*. 2019 12.02.2020]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>.
109. Prinz, J., d'Hargues, Y., Gödel, P., Shimabukuro-Vornhagen, A., Kochanek, M., and Böll, B., *CAR, CRS und Neurotoxizität: schwere Komplikationen der Immunthera-*

- pie. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2020. **115**(3): p. 198-204.
110. Fesnak, A. D., June, C. H., and Levine, B. L., Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2016. **16**(9): p. 566-81.
111. Tyagarajan, Seshu, Schmitt, David, Acker, Christopher, and Rutjens, Erik, Autologous cryopreserved leukapheresis cellular material for chimeric antigen receptor-T cell manufacture. *Cytotherapy*, 2019. **21**(12): p. 1198-1205.
112. Morgan, Richard A. and Boyerinas, Benjamin, *Genetic Modification of T Cells*. *Biomedicines*, 2016. **4**(2): p. 9.
113. Akce, Mehmet, Zaidi, Mohammad, Waller, Edmund, El-Rayes, Bassel, and Lesinski, Gregory, *The Potential of CAR T Cell Therapy in Pancreatic Cancer*. *Frontiers in Immunology*, 2018. **9**.
114. Tyagarajan, Seshu, Spencer, Tom, and Smith, Jonathan, Optimizing CAR-T Cell Manufacturing Processes during Pivotal Clinical Trials. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 2020. **16**: p. 136-144.
115. Neelapu, Sattva S., CAR-T efficacy: is conditioning the key? *Blood*, 2019. **133**(17): p. 1799-1800.
116. Hu, Yongxia, Xiao, Lei, Wu, Zhao, Luo, Yi, Pu, Chengfei, Wei, Guoqing, and Huang, He, CD19 CAR-T Cells Administered after High-Dose Cyclophosphamide Chemotherapy Induce Rapid Remissions of Chemotherapy-Refractory Acute B-Cell Leukemia with High Tumor Burden. *Blood*, 2015. **126**: p. 4909-4909.
117. Neelapu, Sattva S., Locke, Frederick L., Bartlett, Nancy L., Lekakis, Lazaros J., Miklos, David B., Jacobson, Caron A., Braunschweig, Ira, Oluwole, Olalekan O., Siddiqi, Tanya, Lin, Yi, Timmerman, John M., Stiff, Patrick J., Friedberg, Jonathan W., Flinn, Ian W., Goy, Andre, Hill, Brian T., Smith, Mitchell R., Deol, Abhinav, Farooq, Umar, McSweeney, Peter, Munoz, Javier, Avivi, Irit, Castro, Juanuario E., Westin, Jason R., Chavez, Julio C., Ghobadi, Armin, Komanduri, Krishna V., Levy, Ronald, Jacobsen, Eric D., Witzig, Thomas E., Reagan, Patrick, Bot, Adrian, Rossi, John, Navale, Lynn, Jiang, Yizhou, Aycocock, Jeff, Elias, Meg, Chang, David, Wiezorek, Jeff, and Go, William Y., *Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **377**(26): p. 2531-2544.
118. Zhang, Cheng, Liu, Jun, Zhong, Jiang F., and Zhang, Xi, *Engineering CAR-T cells*. *Biomarker research*, 2017. **5**: p. 22-22.
119. Cheadle, E. J., Sheard, V., Rothwell, D. G., Bridgeman, J. S., Ashton, G., Hanson, V., Mansoor, A. W., Hawkins, R. E., and Gilham, D. E., Differential role of Th1 and Th2 cytokines in autotoxicity driven by CD19-specific second-generation chimeric antigen receptor T cells in a mouse model. *J Immunol*, 2014. **192**(8): p. 3654-65.
120. Obar, Joshua J. and Lefrançois, Leo, *Memory CD8+ T cell differentiation*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010. **1183**: p. 251-266.
121. Lekakis, Lazaros J. and Moskowitz, Craig H., The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *HemaSphere*, 2019. **3**(6): p. e295-e295.
122. Zheng, X. H., Zhang, X. Y., Dong, Q. Q., Chen, F., Yang, S. B., and Li, W. B., Efficacy and safety of chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of B cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*, 2019.
123. Bundesauschuss, Gemeinsamer. *Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel AWG A: rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) AWG B: rezidiertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)*. 2019 04.02.2020]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2748/2018-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2748/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf).
124. 03.02.2020]; *Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy (TRANSCEND-PILOT-017006)*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483103>.
125. Bundesauschuss, Gemeinsamer. *Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL)*. 2018 04.02.2020]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf).

126. Chavez, J. C., Bachmeier, C., and Kharfan-Dabaja, M. A., CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol*, 2019. **10**: p. 2040620719841581.
127. Borchmann, P. *Non-Hodgkin Lymphome - CCTL019H2301 - BELINDA*. 04.02.2020]; Available from: <https://innere1.uk-koeln.de/forschung/klinische-studien/studienregister/details/studienregister/cctl019h2301---belinda/>.
128. Borchmann, P. *Non-Hodgkin Lymphome - CCTL019J2101 - Portia*. 04.02.2020]; Available from: <https://innere1.uk-koeln.de/forschung/klinische-studien/studienregister/details/studienregister/cctl019j2101---portia/>.
129. Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische. *CAR-T-Zellen Strukturkriterien*. 2018 12.08.2019]; Available from: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-strukturkriterien-20190313.pdf/view>.
130. *ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS*. 04.02.2020]; Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf).
131. *Leitfaden für Patienten zur Anwendung von KYMRIAH® (Tisagenlecleucel)*. 04.02.2020]; Available from: [https://www.novartis.de/system/files/product-info/406960\\_RMPPAT\\_Kymriah.pdf](https://www.novartis.de/system/files/product-info/406960_RMPPAT_Kymriah.pdf).
132. Brudno, Jennifer N. and Kochenderfer, James N., Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood*, 2016. **127**(26): p. 3321-3330.
133. Sterner, R. M., Sakemura, R., Cox, M. J., Yang, N., Khadka, R. H., Forsman, C. L., Hansen, M. J., Jin, F., Ayasoufi, K., Hefazi, M., Schick, K. J., Walters, D. K., Ahmed, O., Chappell, D., Sahnoud, T., Durrant, C., Nevala, W. K., Patnaik, M. M., Pease, L. R., Hedin, K. E., Kay, N. E., Johnson, A. J., and Kenderian, S. S., *GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts*. *Blood*, 2019. **133**(7): p. 697-709.
134. Makita, Shinichi, Yoshimura, Kiyoshi, and Tobinai, Kensei, Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer science*, 2017. **108**.
135. Garcia Borrega, Jorge, Gödel, Philipp, Rüger, Maria Adele, Onur, Özgür A., Shimabukuro-Vornhagen, Alexander, Kochanek, Matthias, and Böll, Boris, *In the Eye of the Storm: Immune-mediated Toxicities Associated With CAR-T Cell Therapy*. *HemaSphere*, 2019. **3**(2): p. e191-e191.
136. Neelapu, Sattva S., Tummala, Sudhakar, Kebriaei, Partow, Wierda, William, Gu-tierrez, Cristina, Locke, Frederick L., Komanduri, Krishna V., Lin, Yi, Jain, Nitin, Daver, Naval, Westin, Jason, Gulbis, Alison M., Loghin, Monica E., de Groot, John F., Adkins, Sherry, Davis, Suzanne E., Rezvani, Katayoun, Hwu, Patrick, and Shpall, Elizabeth J., *Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities*. *Nature reviews. Clinical oncology*, 2018. **15**(1): p. 47-62.
137. Pierpont, Timothy M., Limper, Candice B., and Richards, Kristy L., Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. *Frontiers in oncology*, 2018. **8**: p. 163-163.
138. Fisher, R. I., Miller, T. P., and O'Connor, O. A., *Diffuse aggressive lymphoma*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2004: p. 221-36.
139. Schmitz, N., Zeynalova, S., Nickelsen, M., Kansara, R., Villa, D., Sehn, L. H., Glass, B., Scott, D. W., Gascoyne, R. D., Connors, J. M., Ziepert, M., Pfreundschuh, M., Loeffler, M., and Savage, K. J., *CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP*. *J Clin Oncol*, 2016. **34**(26): p. 3150-6.
140. Cunningham, D., Hawkes, E. A., Jack, A., Qian, W., Smith, P., Mouncey, P., Pockock, C., Ardeschna, K. M., Radford, J. A., McMillan, A., Davies, J., Turner, D., Kruger, A., Johnson, P., Gambell, J., and Linch, D., Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*, 2013. **381**(9880): p. 1817-26.
141. Habermann, Thomas M., Weller, Edie A., Morrison, Vicki A., Gascoyne, Randy D., Cassileth, Peter A., Cohn, Jeffrey B., Dakhil, Shaker R., Woda, Bruce, Fisher, Ri-

- chard I., Peterson, Bruce A., and Horning, Sandra J., *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): p. 3121-3127.
142. Kuhn, A., Cunningham, D., Counsell, N., Hawkes, E. A., Qian, W., Smith, P., Chadwick, N., Lawrie, A., Mouncey, P., Jack, A., Pocock, C., Ardesna, K. M., Radford, J., McMillan, A., Davies, J., Turner, D., Kruger, A., Johnson, P. W., Gambell, J., Rosenwald, A., Ott, G., Horn, H., Ziepert, M., Pfreundschuh, M., and Linch, D., *Outcome of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: results from the UK NCRI R-CHOP14v21 trial with combined analysis of molecular characteristics with the DSHNHL RICOVER-60 trial*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(7): p. 1540-1546.
143. Tao, R., Allen, P. K., Rodriguez, A., Shihadeh, F., Pinnix, C. C., Arzu, I., Reed, V. K., Oki, Y., Westin, J. R., Fayad, L. E., Medeiros, L. J., and Dabaja, B., *Benefit of consolidative radiation therapy for primary bone diffuse large B-cell lymphoma*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. **92**(1): p. 122-9.
144. Ouchi, Aya, Masahiro, Yokoyama, Oguchi, Masahiko, Takeuchi, Kengo, Kusano, Yoshiharu, Nitta, Hideaki, Ueda, Kyoko, Nishimura, Noriko, Tsuyama, Naoko, Terui, Yasuhito, Usui, Noriko, Aiba, Keisuke, and Hatake, Kiyohiko, *Is Radiation Therapy Effective for DLBCL As a Salvage after Chemotherapy?: A Study of 180 Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) Cases at a Single Institution*. *Blood*, 2014. **124**(21): p. 5429-5429.
145. Cheson, Bruce D., Fisher, Richard I., Barrington, Sally F., Cavalli, Franco, Schwartz, Lawrence H., Zucca, Emanuele, and Lister, T. Andrew, *Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification*. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. **32**(27): p. 3059-3067.
146. Cheson, Bruce D., Horning, Sandra J., Coiffier, Bertr, Shipp, Margaret A., Fisher, Richard I., Connors, Joseph M., Lister, T. Andrew, Vose, Julie, Grillo-López, Antonio, Hagenbeek, Anton, Cabanillas, Fernando, Klippensten, Donald, Hiddemann, Wolfgang, Castellino, Ronald, Harris, Nancy L., Armitage, James O., Carter, William, Hoppe, Richard, and Canellos, George P., *Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas*. *Journal of Clinical Oncology*, 1999. **17**(4): p. 1244-1244.
147. Crowther, D. and Lister, T. A., *The Cotswolds report on the investigation and staging of Hodgkin's disease*. *British Journal of Cancer*, 1990. **62**(4): p. 551-552.
148. Hunter, Bradley D., Herr, Megan, Meacham, Philip J., Barlaskar, Ferdous, Evans, Andrew G., Burack, W. Richard, Liesveld, Jane L., Becker, Michael W., Milner, Laurie A., Constine, Louis S., Dhakal, Sugosh, Barr, Paul M., Friedberg, Jonathan W., and Casulo, Carla, *Late Relapses After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2017. **17**(3): p. 145-151.
149. Epperla, Narendranath, Badar, Talha, Szabo, Aniko, Vaughn, John, Borson, Steve, Saini, Neeraj Y., Patel, Romil D., Shah, Nirav N., Hamadani, Mehdi, Ahmed, Saiarah, Cashen, Amanda F., and Fenske, Timothy S., *Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation*. *Blood Advances*, 2019. **3**(11): p. 1661-1669.
150. Nagle, S. J., Woo, K., Schuster, S. J., Nasta, S. D., Stadtmauer, E., Mick, R., and Svoboda, J., *Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era*. *Am J Hematol*, 2013. **88**(10): p. 890-4.
151. Seh, Laurie H., Herrera, Alex F., Flowers, Christopher R., Kamdar, Manali K., McMillan, Andrew, Hertzberg, Mark, Assouline, Sarit, Kim, Tae Min, Kim, Won Seog, Ozcan, Muhit, Hirata, Jamie, Penuel, Elicia, Paulson, Joseph N., Cheng, Ji, Ku, Grace, and Matasar, Matthew J., *Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. **38**(2): p. 155-165.
152. Deeks, E. D., *Polatuzumab Vedotin: First Global Approval*. *Drugs*, 2019. **79**(13): p. 1467-1475.
153. Pettengell, R., Coiffier, B., Narayanan, G., de Mendoza, F. H., Digumarti, R., Gomez, H., Zinzani, P. L., Schiller, G., Rizzieri, D., Boland, G., Cernohous, P., Wang, L.,

- Kuepfer, C., Gorbachevsky, I., and Singer, J. W., *Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(7): p. 696-706.
154. Glass, B., Dohm, A. J., Truemper, L. H., Pfreundschuh, M., Bleckmann, A., Wulf, G. G., Rosenwald, A., Ziepert, M., and Schmitz, N., *Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(12): p. 3058-3064.
155. *overall survival*. NCI Dictionary of Cancer Terms 20.04.2020]; Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall-survival>.
156. *progression-free survival*. NCI Dictionary of Cancer Terms 20.04.2020]; Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progression-free-survival>.
157. Dorey, Frederick, *The p value: what is it and what does it tell you?* Clinical orthopaedics and related research, 2010. **468**(8): p. 2297-2298.
158. Prel, Jean-Baptist du, R`hrig, Bernd, and Blettner, Maria, *Kritisches Lesen wissenschaftlicher Artikel*. *Dtsch Arztebl International*, 2009. **106**(7): p. 100-5.
159. Savage, Kerry J., *Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies*. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2017. **2017**(1): p. 578-586.
160. Wasterlid, T., Mohammadi, M., Smedby, K. E., Glimelius, I., Jerkeman, M., Bot-tai, M., and Eloranta, S., *Impact of comorbidity on disease characteristics, treatment intent and outcome in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish lymphoma register study*. *J Intern Med*, 2019. **285**(4): p. 455-468.
161. Ekstroem Smedby, Karin Ekstrom, Ekberg, Sara, Eloranta, Sandra, Enblad, Gunilla, Jerkeman, Mats, Andersson, Per-Ola, and Harrysson, Sara, *Treatment Intensity, Timing of Relapse and Outcome of 713 Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Population-Based Setting in Sweden*. *Blood*, 2019. **134**(Supplement\_1): p. 4111-4111.
162. Rezvani, A. R., Norasetthada, L., Gooley, T., Sorrow, M., Bouvier, M. E., Sahebi, F., Agura, E., Chauncey, T., Maziarz, R. T., Maris, M., Shizuru, J., Bruno, B., Bredeson, C., Lange, T., Yeager, A., Sandmaier, B. M., Storb, R. F., and Maloney, D. G., *Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience*. *Br J Haematol*, 2008. **143**(3): p. 395-403.
163. Thomson, Kirsty J., Morris, Emma C., Bloor, Adrian, Cook, Gordon, Milligan, Don, Parker, Anne, Clark, Fiona, Yung, Lynny, Linch, David C., Chakraverty, Ronjon, Peggs, Karl S., and Mackinnon, Stephen, *Favorable Long-Term Survival After Reduced-Intensity Allogeneic Transplantation for Multiple-Relapse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(3): p. 426-432.
164. Lazarus, Hillard M., Zhang, Mei-Jie, Carreras, Jeanette, Hayes-Lattin, Brandon M., Ataergin, Asli Selmin, Bitran, Jacob D., Bolwell, Brian J., Freytes, César O., Gale, Robert Peter, Goldstein, Steven C., Hale, Gregory A., Inwards, David J., Klumpp, Thomas R., Marks, David I., Maziarz, Richard T., McCarthy, Philip L., Pavlovsky, Santiago, Rizzo, J. Douglas, Shea, Thomas C., Schouten, Harry C., Slavin, Shimon, Winter, Jane N., van Besien, Koen, Vose, Julie M., and Hari, Parameswaran N., *A Comparison of HLA-Identical Sibling Allogeneic versus Autologous Transplantation for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Report from the CIBMTR*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2010. **16**(1): p. 35-45.
165. Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., Lin, Y., Braunschweig, I., Hill, B. T., Timmerman, J. M., Deol, A., Reagan, P. M., Stiff, P., Flinn, I. W., Farooq, U., Goy, A., McSweeney, P. A., Munoz, J., Siddiqi, T., Chavez, J. C., Herrera, A. F., Bartlett, N. L., Wiecek, J. S., Navale, L., Xue, A., Jiang, Y., Bot, A., Rossi, J. M., Kim, J. J., Go, W. Y., and Neelapu, S. S., *Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial*. *Lancet Oncol*, 2019. **20**(1): p. 31-42.
166. Westin, J. R., Kersten, M. J., Salles, G., Abramson, J. S., Schuster, S. J., Locke, F. L., and Andreadis, C., *Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations*

- from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol*, 2021. **96**(10): p. 1295-1312.
167. *CADTH Optimal Use Reports, in Axicabtagene Ciloleucl for Large B-Cell Lymphoma: Clinical Report*. 2019, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Copyright © 2019 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.: Ottawa (ON).
168. Jacobson, C. A., Hunter, B. D., Redd, R., Rodig, S. J., Chen, P. H., Wright, K., Lipschitz, M., Ritz, J., Kamihara, Y., Armand, P., Nikiforow, S., Rogalski, M., Maakaron, J., Jaglowski, S., Maus, M. V., Chen, Y. B., Abramson, J. S., Kline, J., Budde, E., Herrera, A., Mei, M., Cohen, J. B., Smith, S. D., Maloney, D. G., Gopal, A. K., Frigault, M. J., and Acharya, U. H., *Axicabtagene Ciloleucl in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity*. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(27): p. 3095-3106.
169. Krummenauer, F., Al-Nawas, B., Baulig, C., *Statistische Signifikanz – nur ein Fallzahl-Phänomen?!/Statistical Significance – just a matter of sample size!?! deutsche zahnärztliche Zeitschrift*, 2010.
170. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2011*. 262., neu bearb. und erw. Aufl. ed. 2010, de Gruyter: Berlin [u.a.]. XXVII, 2296 S.
171. Jain, Michael D., Jacobs, Miriam T., Nastoupil, Loretta J., Spiegel, Jay Y., Feng, Gao, Lin, Yi, Lunning, Matthew A., Dahiya, Saurabh, Lekakis, Lazaros J, Reagan, Patrick M, Oluwole, Olalekan O., McGuirk, Joseph P., Deol, Abhinav, Goy, Andre, Hill, Brian T., Munoz, Javier, Chavez, Julio, Rapoport, Aaron P., Vose, Julie M, Miklos, David B, Neelapu, Sattva S, Bennani, N. Nora, Andreadis, Charalambos, Sehgal, Alison R., Ghobadi, Armin, and Locke, Frederick L., *Characteristics and Outcomes of Patients Receiving Bridging Therapy While Awaiting Manufacture of Standard of Care Axicabtagene Ciloleucl CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results from the US Lymphoma CAR-T Consortium*. *Blood*, 2019. **134**(Supplement\_1): p. 245-245.
172. Korell, Felix, Laier, Sascha, Sauer, Sandra, Veelken, Kaya, Hennemann, Hannah, Schubert, Maria-Luisa, Sauer, Tim, Pavel, Petra, Mueller-Tidow, Carsten, Dreger, Peter, Schmitt, Michael, and Schmitt, Anita, *Current Challenges in Providing Good Leukapheresis Products for Manufacturing of CAR-T Cells for Patients with Relapsed/Refractory NHL or ALL*. *Cells*, 2020. **9**(5): p. 1225.
173. Sidana, Surbhi, Dueck, Amylou C., Burtis, Michelle, Griffin, Joan M., Thanarajasingam, Gita, Warsame, Rahma M., Thompson, Carrie A., Chevillie, Andrea L., Gertz, Morie A., Yost, Kathleen J., Dispenzieri, Angela, Bisneto, Jose Villasboas, Paludo, Jonas, Ansell, Stephen M., Rajkumar, S. Vincent, Bennani, Nabila Nora, Johnston, Patrick B., Siddiqui, Mustaqeem Ahmad, Lin, Yi, and Kumar, Shaji, *Quality of life (QOL) in patients undergoing CAR-T therapy versus stem cell transplant (SCT)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. **37**(15\_suppl): p. 6594-6594.
174. Anand, Kartik, Burns, Ethan, Sano, Dahlia, Pingali, Sai Ravi, Westin, Jason, Nastoupil, Loretta J., Lee, Hun Ju, Samaniego, Felipe, Parmar, Simrit, Wang, Michael, Hawkins, Misha, Adkins, Sherry, Fayad, Luis, Steiner, Raphael, Nair, Ranjit, Ahmed, Sairah, Fowler, Nathan Hale, Neelapu, Sattva Swarup, and Iyer, Swaminathan Padmanabhan, *Comprehensive report of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) associated non-relapse mortality (CART-NRM) from FAERS*. *Journal of Clinical Oncology*, 2019. **37**(15\_suppl): p. 2540-2540.
175. Ward, Jessica, Murray, Paula, Powers, Kimberly, Smith, Jilayne, and Hellsten, Melody, *Differences in the Symptom Experience and Quality of Life of Children and Adolescents Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared to Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2020. **26**(3, Supplement): p. S357-S358.
176. Lin, Richard J, Lobaugh, Stephanie M, Pennisi, Martina, Chan, Jason T, Batlevi, Yakup, Ruiz, Josel D, Elko, Theresa A, Maloy, Molly A., Batlevi, Connie Lee, Dahi, Parastoo B., Giralt, Sergio A, Mead, Elena, Noy, Ariela, Palomba, Maria Lia, Santomasso, Bianca, Sauter, Craig S., Scordo, Michael, Shah, Gunjan L., Korc-Grodzicki, Beatriz, Kim, Soo Jung, Silverberg, Mari Lynne, Brooklyn, Chelsea A, Devlin, Sean M., and Perales, Miguel-Angel, *Impact and Safety of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in*

- Vulnerable Older Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.* Blood, 2019. **134**(Supplement\_1): p. 1603-1603.
177. Kilgore, Karl M., Mohammadi, Iman, Schroeder, Amy, Teigland, Christie, Purdum, Anna, and Shah, Gunjan L., Medicare Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Non-Hodgkin Lymphoma: A First Real-World Look at Patient Characteristics, Healthcare Utilization and Costs. Blood, 2019. **134**(Supplement\_1): p. 793-793.
178. Sun, L., Li, S., El-Jawahri, A., Armand, P., Dey, B. R., Fisher, D. C., Jacobsen, E. D., Jacobson, C. A., LaCasce, A. S., McAfee, S. L., Spitzer, T. R., Chen, Y. B., and DeFilipp, Z., *Autologous Stem Cell Transplantation in Elderly Lymphoma Patients in Their 70s: Outcomes and Analysis.* Oncologist, 2018. **23**(5): p. 624-630.
179. Chihara, D., Izutsu, K., Kondo, E., Sakai, R., Mizuta, S., Yokoyama, K., Kaneko, H., Kato, K., Hasegawa, Y., Chou, T., Sugahara, H., Henzan, H., Sakamaki, H., Suzuki, R., and Suzumiya, J., *High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: a nationwide retrospective study.* Biol Blood Marrow Transplant, 2014. **20**(5): p. 684-9.
180. ClinicalTrials.gov. *DALY 2.0 USA/ MB-CART2019.1 for DLBCL.* 2021 18.11.2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04792489>.
181. Transplantation, European Society for Blood and Marrow. *Data Collection on CAR T-cells.* 2021 18.11.2021]; Available from: <https://www.ebmt.org/registry/data-collection-car-t-cells>.
182. Qu, C., Ping, N., Kang, L., Liu, H., Qin, S., Wu, Q., Chen, X., Zhou, M., Xia, F., Ye, A., Kong, D., Li, C., Yu, L., Wu, D., and Jin, Z., *Radiation Priming Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma With High Tumor Burden.* J Immunother, 2020. **43**(1): p. 32-37.
183. Nakajima, M., Sakoda, Y., Adachi, K., Nagano, H., and Tamada, K., Improved survival of chimeric antigen receptor-engineered T (CAR-T) and tumor-specific T cells caused by anti-programmed cell death protein 1 single-chain variable fragment-producing CAR-T cells. Cancer Sci, 2019. **110**(10): p. 3079-3088.
184. Graham, Charlotte, Yallop, Deborah, Jozwik, Agnieszka, Patten, Piers, Dunlop, Alan, Ellard, Rose, Stewart, Orla, Potter, Victoria, Metaxa, Victoria, Kassam, Shireen, Farzaneh, Farzin, Devereux, Stephen, Pagliuca, Antonio, Dupouy, Sandra, Philippe, Anne, Balandraud, Svetlana, Dubois, Frédéric, Konto, Cyril, Patel, Premal, and Benjamin, Reuben, *Preliminary Results of UCART19, an Allogeneic Anti-CD19 CAR T-Cell Product, in a First-in-Human Trial (CALM) in Adult Patients with CD19+ Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.* 2017.
185. Hill, LaQuisa, Lulla, Premal, and Heslop, Helen E, CAR-T cell therapy for non-Hodgkin lymphomas: A new treatment paradigm. ADVANCES IN CELL AND GENE THERAPY, 2019. **2**(3): p. e54.
186. Ayuk, Francis, Fehse, Boris, Janson, Dietlinde, Berger, Carolina, Riecken, Kristoffer, and Kröger, Nicolaus, Excellent proliferation and persistence of allogeneic donor-derived 41-BB based CAR-T cells despite immunosuppression with cyclosporine A. Haematologica, 2020. **105**(6): p. 322-324.
187. Liu, E., Marin, D., Banerjee, P., Macapinlac, H. A., Thompson, P., Basar, R., Nassif Kerbaui, L., Overman, B., Thall, P., Kaplan, M., Nandivada, V., Kaur, I., Nunez Cortes, A., Cao, K., Daher, M., Hosing, C., Cohen, E. N., Kebriaei, P., Mehta, R., Nee-lapu, S., Nieto, Y., Wang, M., Wierda, W., Keating, M., Champlin, R., Shpall, E. J., and Rezvani, K., *Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors.* N Engl J Med, 2020. **382**(6): p. 545-553.
188. Cho, S. K., McCombs, J., Punwani, N., and Lam, J., Complications and hospital costs during hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma in the United States. Leuk Lymphoma, 2019. **60**(10): p. 2464-2470.
189. Kamdar, M., Solomon, S., Arnason, J., Johnston, P., et al, Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel), a CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Versus Standard of Care (SOC) with Salvage Chemotherapy (CT) Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) As Second-Line (2L) Treatment in Patients (Pts) with Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Results from the Randomized Phase 3 Transform StudyClinically Relevant Abstract. 2021: ASH.

190. Locke, F. L., Miklos, D. B., Jacobson, C., Perales, M. et al, Primary Analysis of ZUMA-7: A Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma, ASH, Editor. 2021: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper148039.html>.