

Blanca Tielesch  
Dr. med.

## **Untersuchungen zur Prognoseabschätzung bei Patienten mit rezidiertem Mantelzelllymphom nach autologer Stammzelltransplantation**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. P. Dreger

Das Mantelzelllymphom ist ein aggressives B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom mit einem mittleren Gesamtüberleben nach Diagnosestellung von drei bis fünf Jahren. Ein rasches Fortschreiten sowie eine hohe Chemoresistenzentwicklung sind charakteristisch. Mit konventioneller Chemotherapie kann das MCL bislang nicht kontrolliert oder geheilt werden. Untersuchungen in der Vergangenheit konnten zeigen, dass eine Hoch-Dosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation das klinische outcome deutlich verbessern, besonders wenn im Rahmen der Erstlinientherapie eingesetzt. Die Hinzunahme von Rituximab und der Einsatz von hochdosiertem Cytarabin in diesem Therapieregime führen nachweislich zu weiteren Verbesserungen. Dennoch kommt es bei einer großen Anzahl an Patienten auch nach Hoch-Dosis-Chemotherapie, Rituximab und myeloablativer Konsolidierung zu einem Rezidiv der Erkrankung. Über den Verlauf nach einem Rezidiv und den Ergebnissen der möglichen salvage-Therapien ist noch wenig bekannt.

In dieser Arbeit wurde anhand einer retrospektiven Analyse der Verlauf von MCL-Patienten, die nach einer autoSCT rezidierten, untersucht. Wir fragten nach den Risikofaktoren für die Entstehung eines Rezidives, untersuchten die verschiedenen Verläufe und Therapieansätze post MCL-Rezidiv und versuchten Faktoren, welche die Prognose signifikant beeinflussten, herauszufinden. In die Studie wurden 118 Patienten aus drei unterschiedlichen Kliniken in Deutschland, welche alle zwischen 08/1992 und 08/2008 autolog transplantiert worden waren, eingeschlossen. Die Daten wurden mittels validierter statistischer Methoden ausgewertet.

Wir konnten 52 Rezidive beziehungsweise eine 5-Jahres-Rezidiv-Inzidenz von 46% beobachten. Nur drei Patienten rezidierten später als fünf Jahre (90, 91 und 171 Monate) nach der autoSCT. Mittels Cox-Regressions-Analysen konnte gezeigt werden, dass keine Rituximab-Behandlung vor oder während der autoSCT sowie eine salvage autoSCT als prädiktiv für das Eintreten eines Rezidives angesehen werden können. Eine Cytarabin-Intensivierung, Ganzkörperbestrahlung beinhaltende Therapieregime, das Alter und das Jahr der Transplantation zeigten hingegen keinen Einfluss auf die Rezidiv-Inzidenz.

Das mittlere Gesamtüberleben nach einem Rezidiv betrug in unserer Studie 23 Monate. Im Rahmen ihrer post-Rezidiv-Therapie erhielten zwanzig Patienten (39%) eine allogene Stammzelltransplantation. Elf dieser Patienten befinden sich weiterhin in anhaltender kompletter Remission. Bemerkenswerterweise gab es zudem vier Langzeitüberlebende, die auch ohne eine alloSCT länger als fünf Jahre nach dem Rezidiv am Leben blieben. Die Cox-Regressions-Analyse des Gesamtüberlebens nach einem Rezidiv (post-autoSCT) konnte zeigen, dass die Ansprechdauer nach der autoSCT einen widrigen Vorhersagewert hat (je kürzer desto schlechter), wohingegen der Erhalt einer alloSCT mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben nach Rezidiv assoziiert war.

Wir konnten zeigen, dass eine autoSCT langanhaltende Remissionen von bis zu 16 Jahren nach initialer Therapie herbeiführen kann. Aber der Verlauf eines MCL-Rezidivs nach autoSCT ist insgesamt eher schlecht, besonders wenn die Ansprechdauer nach der Transplantation weniger als zwölf Monate beträgt. Dennoch könnte laut unserer Daten eine nonablative alloSCT für einen Teil der betroffenen Patienten neue Möglichkeiten für ein langwährendes Überleben ermöglichen und einzelne Patienten können gegebenenfalls auch ohne alloSCT lange Zeit am Leben bleiben. Obwohl ebenfalls andere Arbeiten auf die Vorteile und guten Ergebnisse einer allogenen Stammzelltransplantation hinweisen, werden in diesem Zusammenhang dringend weitere Studien benötigt. Besonders die Möglichkeit der individuellen Vorhersage der sehr heterogenen klinischen Verläufe des MCLs sollte weiter untersucht werden, um genauer und patientengerechter die therapeutische Herangehensweise bei einem MCL-Rezidiv nach autoSCT abwägen zu können.