

FORTBILDUNG

Aggressiver Verlauf, häufig extranodale Manifestationen

Gibt es eine spezifische Therapie des Mantelzell-Lymphoms?

Mantelzell-Lymphome sind ein eigenständiger Subtyp reifer B-Zell-Neoplasien. Anders als die Zytomorphologie vermuten lässt, ist der klinische Verlauf meist aggressiv. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in fortgeschrittenen Stadien entspricht der diffuser grosszelliger B-Zell-Lymphome jedoch ohne kuratives Potential durch konventionelle Chemotherapie. Dosisintensive Therapieregime verbessern die Prognose junger Patienten, können jedoch für die in der Mehrzahl älteren Betroffenen nicht eingesetzt werden. Klinische, biologische und molekulare Prognosefaktoren müssen als Grundlage individueller Therapieentscheidungen prospektiv evaluiert werden.

Das Mantelzelllymphom (MCL) gehört zur Gruppe der reifen B-Zell-Neoplasien und stellt mit ca. 7% aller neu diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome des Erwachsenen eine eher seltene Entität dar. Zytomorphologisch nahezu ausschliesslich aus Zentrozyten ohne Blasten bestehend (alte Nomenklatur: zentrozytisches Lymphom) wird es häufig noch immer als indolentes Lymphom attribuiert, der Verlauf entspricht jedoch zumeist der einer aggressiven Lymphomerkkrankung.

Die Mehrzahl der Mantelzelllymphome entsteht aus naiven prä-Keimzentrum B-Zellen, die im Gegensatz zu normalen B-Lymphozyten das Cyclin D1 – Gen exprimieren, was zu erhöhter Zellteilungsrate und Proliferation führt. Gleichzeitig führen weitere genetische Veränderungen zu verminderter Apoptose.

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei etwa 60 J., Männer sind 3x häufiger betroffen als Frauen. 70–80% der Fälle werden in ei-



Dr. med. Jochen Rentschler
Basel

nem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Häufig dominieren Lymphadenopathie und Splenomegalie das klinische Bild. In ca. 80% besteht bei Erstdiagnose eine Knochenmarkinfiltration, in ca. 20% kann mikroskopisch eine leukämische Ausschwemmung nachgewiesen werden (via Durchflusszytometrie nahezu 100%). Häufig besteht ein teils asymptomatischer Befall des oberen oder unteren Gastrointestinaltrakts. In ca. 25% liegt ein primär extranodaler Befall vor. Fast 50% der Patienten berichten bei Erstdiagnose über Nachtschweiss und Gewichtsverlust, seltener über Fieber.

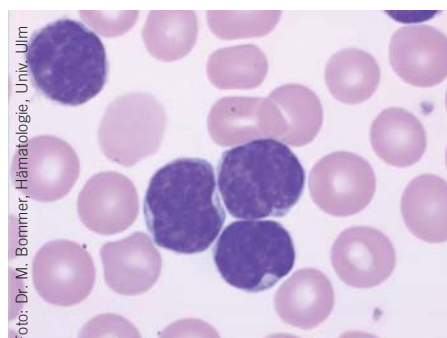


Abb. 1: Neoplastische Zentrozyten im peripheren Blut bei leukämischer Verlaufsform des MCL

Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten in fortgeschrittenem Stadium liegt bei nur 3–4 Jahren, Remissionszeiten sind im allgemeinen kurz, die Rezidivrate bleibt über die Zeit konstant.

Bemerkenswerterweise gibt es dennoch etwa 10-15% indolente Verlaufsformen, für die prinzipiell eine watch & wait – Strategie adäquat sein kann (3).

Diagnostik

Die Diagnose erfolgt histologisch an einer ausreichend grossen Lymphknotenbiopsie. Mikroskopisch imponiert eine einheitliche Population kleiner bis mittelgrosser lymphatischer Zellen mit leicht irregulären, teils gekerbten Kernen (Zentrozyten, Abb. 1), die eine diffuse, angedeutet follikuläre oder auf die Mantelzone konzentrierte Anordnung zeigen können.

Immunphänotypisch exprimieren MCL-Zellen ihrer Herkunft entsprechend typische B-Zell Marker (CD 19, CD 20, CD 22, CD 79a), sIgM und sIgD. Charakteristisch ist die Koexpression des T-Zell-assoziierten Antigens CD 5 in Abgrenzung zum follikulären Lymphom und die fehlende Expression von CD 23 in Abgrenzung zur chronischen lymphatischen Leukämie. Seltene Fälle können CD 5 negativ sein. In 90 % der Fälle ist die Kernfärbung für Cyclin D1 (BCL-1) positiv, auch bei CD 5 – negativen MCL. Bei Cyclin D1 negativen MCL kann häufig eine Überexpression der funktionell vergleichbaren Cyclin D2 oder D3 nachgewiesen werden.

In fast allen Fällen lässt sich durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) eine Translokation t(11;14) (q13;q32) nachweisen, die zu einem BCL1/IgH Fusions-Gen und der Überexpression von Cyclin D1 führt. Ergänzend sei bemerkt, dass die t(11;14) einerseits nicht nur beim Mantelzelllymphom nachweisbar ist und andererseits nicht die einzige genetische Veränderung ist, die zu einer Cyclin D-1 Überexpression führen kann.

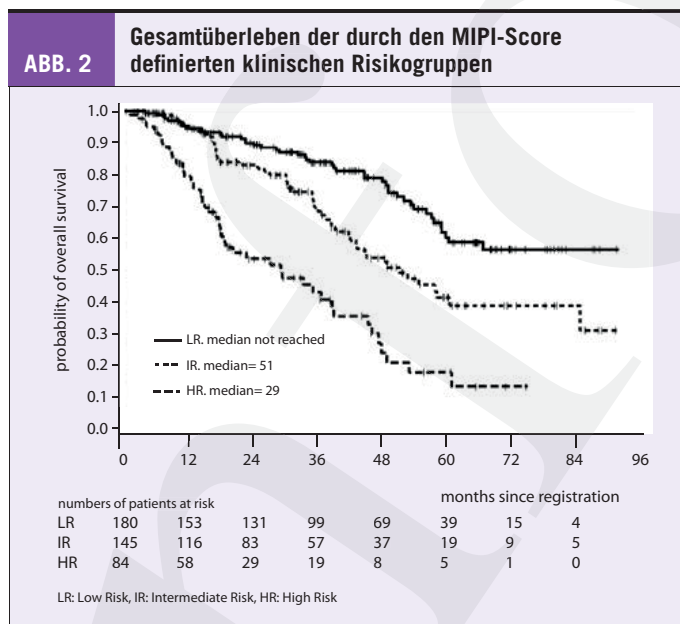
Die übliche Stagingdiagnostik beinhaltet CT-Hals/Tx/Abd., Knochenmarkzytologie und –histologie. Die laborchemischen Analysen umfassen Differentialblutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, LDH, sowie Antikörperbestimmung gegen HIV, CMV, EBV, Hepatitis B und C mit dem Ziel potentielle Virusreaktivierungen im Therapieverlauf und virale Ursachen reaktiver Lymphknotenvergrößerungen auszuschliessen. Bei Patienten mit gastrointestinalen Symptomen oder bei frühen Stadien der Erkrankung sollte der GI-Trakt endoskopisch untersucht werden um einen eventuellen Befall nicht zu übersehen.

Stadieneinteilung und Risikoindizes

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation für Lymphome in 4 Stadien. (Tab. 1).

Der MCL International Prognostic Index (MIPI) ist ein klinischer Risikoscore, der den Allgemeinzustand, das Alter des Patienten sowie LDH und Leukozytenwerte einschliesst (1). Er erlaubt eine Einteilung in 3 Prognosegruppen (Abb. 2). Für die eher komplizierte Berechnung steht ein Internet basierter MIPI-Calculator zur Verfügung (http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php).

Unabhängig vom MIPI-Score ist der Proliferationsmarker Ki-67 ein prognostisch wichtiger biologischer Faktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit. In einer Arbeit konnten Proliferationsfraktionen von <10%, 10%–<30% und >30% als distinkte Risikogruppen separiert werden, wobei die Proliferationsfraktion naturgemäss ein Kontinuum darstellt (2).



TAB. 1 Stadieneinteilung für Lymphome nach Ann-Arbor

Primär nodaler Befall	Primär extranodaler Befall
Befall einer Lk.-Region (I) oder eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (IE)	I Lokalisierte Befall des extralymphatischen Organs oder Gewebes
Befall von zwei benachbarten Lk.-Regionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II1) o. einer Lk.-Region mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (II1E)	II1 Lokalisierte Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionalen Lymphknoten oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II1E)
Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lk.-Regionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II2) einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II2E)	II2 Lokalisierte Befall eines extralymphatischen Organs und Lk.-befall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschliessen kann (II2E)
Befall von Lk.-Regionen ober- und unterhalb des Zwerchfells (III) einschliesslich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III E) oder eines Befalls der Milz (IIIS) oder von beidem (III SE)	III Lokalisierte Befall des extralymphatischen Organs und Lk.-Befall ober- und unterhalb des Zwerchfells einschl. eines weiteren lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III E) oder eines Befalls der Milz oder von beidem (III SE)
Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe	IV Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lk.-Befall

- **E** Befall extralymphatischer Organe oder Ausbreitung vom Lymphknoten in umliegendes Gewebe. Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lk., Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Appendix.
- **S** Milzbefall
- **X** Bulky disease
- **A** oder **B** – Stadium, (Verlust von >10% des Körpergewichts in den letzten 6 Mon., Fieber >38°C, Nachtschweiss ohne anderen Grund)

mod. nach Preis, Dornhoff, Hagmann, Schmieder: Onkologie 2011

TAB. 2	Kombinations-Chemotherapieschemata zur Behandlung des MCL – Legende der Abkürzungen
CHOP:	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CVP:	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DHAP:	Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
FCM:	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
Hyper CVAD/MA:	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason / Methotrexat, Cytarabin
ICE:	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
maxi-CHOP/Hd-AraC:	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Hochdosis Cytarabin
R:	Rituximab

Bisher gibt es keine sicheren Marker, um die Subgruppe der indolent verlaufenden MCL zu identifizieren. Eine kürzlich publizierte Arbeit benannte die Faktoren, nicht-nodale, leukämische Präsentation, IgVH-Hypermuation, Fehlen komplexer zytogenetischer Aberrationen und fehlende Proteinexpression von SOX-11 als mögliche Prädiktoren für eine indolente Verlaufsform des MCL (17). Diese interessanten Daten müssen weiter evaluiert werden.

Erstlinientherapie

Prinzipiell ist bei allen Lymphomerkrankungen eine Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie anzustreben.

In ausgewählten Fällen (asymptomatischer Patient, MIPI low risk, niedriger Ki-67 – Index, (fehlende SOX-11-Expression (?)) kann individuell eine watch & wait – Strategie mit engmaschigen Verlaufskontrollen erwogen werden.

Handelt es sich hierbei um ein Stadium IA oder IIA sollte eine involved field Radiotherapie durchgeführt werden. In retrospektiven Analysen wurden z.T. lange progressionsfreie Zeiten für diese Strategie berichtet. Der Stellenwert einer vorgeschalteten Polychemotherapie ist nicht vergleichend untersucht und muss im Einzelfall entschieden werden (4).

Die Kombination einer zytostatischen Chemotherapie mit dem Anti-CD 20 – Antikörper Rituximab bildet generell die Grundlage der Behandlung fortgeschrittener Stadien. Dabei verbessert der Antikörper signifikant die Ansprechrate z.B. einer CHOP-basierten Therapie (11), die Effekte auf progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) sind weniger eindeutig. In einer Cochrane – Metaanalyse konnte ein diesbezüglicher Vorteil für Rituximab gezeigt werden, bei allerdings grosser Heterogenität der ausgewerteten MCL-Studien (18).

Patienten <65 Jahre ohne wesentliche Komorbiditäten

Therapiestandard bei jüngeren Patienten sind dosisintensivierte Therapiekonzepte.

Hochdosistherapie: Obwohl der Stellenwert der Anthrazykline in der Therapie des MCL umstritten ist, bauen Therapieprotokolle häufig auf CHOP-artigen Regimes auf. Für eine R-CHOP basierte Induktionstherapie kann mit 30–40% kompletten Remissionen (CR) und 80 - 90% Gesamtansprechen (CR und partielle Remissionen

(PR)) gerechnet werden. Die zu erwartende Remissionsdauer beträgt allerdings nur 1-2 Jahre. Durch Hochdosiskonolidierung mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) nach CHOP/R-CHOP – Induktion konnte das mediane progressionsfreie Überleben im randomisierten Vergleich gegen eine Interferon-Erhaltungstherapie signifikant von 17 auf 39 Monate verlängert werden. Ein Plateau der Rezidivkurven trat allerdings nicht ein, so dass nicht von einem kurativen Therapieansatz gesprochen werden kann (5).

Cytarabin: Cytarabin ist eine hochaktive Substanz in der Therapie des Mantelzellymphoms und führte in der Sequenz nach (R-) CHOP in mehreren Studien zu einer Verbesserung der Rate kompletter Remissionen (12,13). Langzeitdaten einer Primärtherapie mit R-Hyper-CVAD/R-MA zeigten in der Gruppe der <65-jährigen Patienten eine mediane Zeitdauer bis zum Therapieversagen (TTF) von 5,9 Jahren, die Rate kompletter Remissionen betrug 87%. Das Schema ist allerdings mit einer hohen Toxizität und dementsprechend häufigen toxizitätsbedingten Therapieabbrüchen verbunden (6).

Deutlich besser verträglich war in einer Phase II Studie der Nordic Lymphoma Group eine Therapie mit R-maxi-CHOP alternierend mit R-HD-AraC gefolgt von einer Konditionierung mit BEAM plus ASCT. Das 4-Jahres PFS lag bei 73%, kein Rezidiv trat später als 5 Jahre auf (14).

Frühe Ergebnisse des MCL Younger Trial wurden auf dem ASH 2010 präsentiert. Dieser untersuchte prospektiv randomisiert eine Erstlinientherapie mit 6 x R-CHOP gefolgt von myeloablativer Radiochemotherapie und ASCT versus alternierend 3 x R-CHOP/3 x R- DHAP gefolgt von einer high-dose Ara-C enthaltenden myeloablativen Radiochemotherapie und ASCT. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 27 Monaten betrug die TTF im Kontrollarm 49 Monate, während sie im AraC-haltigen Arm noch nicht erreicht war (15).

In der Zusammenschau der Daten sollten junge, organsunde Patienten mit einer dosisintensiven, Cytarabin und Rituximab enthaltenden Erstlinienchemotherapie behandelt werden, an die sich eine konsolidierende Hochdostherapie mit ASCT anschliessen kann. Ob intensivierte Induktionsprotokolle die ASCT verzichtbar machen ist bisher nicht vergleichend untersucht. Klinische und biologische Prognosefaktoren müssen hinsichtlich ihrer Bedeutung für eine risikoadaptierte Therapie prospektiv evaluiert werden. Ob dauerhafte Remissionen im Sinne einer Kuration erreicht werden können, bleibt abzuwarten.

Patienten >65 Jahre ohne wesentliche Komorbiditäten

Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand, kommen konventionelle Therapieregimes zum Einsatz, mit dem Ziel den Krankheitsverlauf bei akzeptabler Toxizität günstig zu beeinflussen.

In der einzigen prospektiv randomisierten Studie, die CHOP im Vergleich zum anthrazyklinfreien COP prüfte, wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Remissionsraten und Gesamtüberleben zwischen den Regimes gefunden. In Abhängigkeit von der kardialen Situation kann sowohl R-COP als auch R-CHOP eingesetzt werden.

Eine Alternative ist die Therapie mit Bendamustin. In der Phase III Studie von Rummel et al. war eine Erstlinientherapie mit R-Bendamustin hinsichtlich Ansprechraten und progressionsfreiem Überleben der Therapie mit R-CHOP bei besserer Verträglichkeit mindestens ebenbürtig (16).

Eine aktuelle Studie des European MCL Network vergleicht derzeit randomisiert R-CHOP mit dem Fludarabin-haltigen R-FCM – Schema, das in der Rezidivsituation bei follikulärem Lymphom (FL) und Mantelzellymphom gute Ergebnisse gezeigt hatte (10). Eine zweite Randomisation untersucht den Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab versus Interferon alpha.

Im Einzelfall kann eine konsolidierende Radioimmuntherapie erwogen werden, die in Phase II Studien zu längeren progressionsfreien Intervallen führte. Die Zulassung zur Erstlinienkonsolidation liegt allerdings nur für das follikuläre Lymphom vor.

Patienten mit limitierenden Komorbiditäten

Verboten Alter, Allgemeinzustand oder Komorbiditäten eine intensive Therapie kann eine palliative Monochemotherapie ggf. in Kombination mit Rituximab eingesetzt werden. Neben Bendamustin kommt hierfür vor allem eine orale Therapie mit Chlorambucil in Betracht (19).

Erhaltungstherapie

Der Effekt einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ist beim MCL weniger gut belegt als beim FL. Eine kleinere, randomisierte Studie fand in der Rezidivsituation einen höheren Anteil anhaltender Remissionen nach 2 Jahren unter Erhaltungstherapie (10). Eine andere Arbeit beschreibt lange Remissionszeiten bei Patienten, die bei Nachweis eines molekularen Rezidivs mit Rituximab behandelt wurden (20). Ein randomisierter Vergleich hierzu liegt nicht vor. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist vor diesem Hintergrund nicht Teil des Standardvorgehens beim MCL und sollte primär in klinischen Studien untersucht werden.

Rezidivtherapie

Der kleinen Gruppe junger, therapiemotivierter Patienten kann eine nicht-myeloablative Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation nach vorheriger Induktionstherapie z.B. mit einem platinhaltigen Schema wie ICE oder DHAP angeboten werden. Daten aus kleineren Serien mit selektionierten Patienten lassen für dieses Vorgehen ein 3-Jahres Gesamtüberleben von 40–60% erwarten (21, 22, 23). Für alle anderen Patienten stehen mehrere, potentiell aktive Substanzen in der Mono- und Kombinationstherapie zur Verfügung. Bei fehlendem kurativem Ansatz ist die Prognose des rezidierten MCL jedoch insgesamt ungünstig. Eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien ist erstrebenswert.

Im Folgenden eine exemplarische Auswahl an Therapien, die in Abhängigkeit von Vortherapien, Erkrankungsdynamik, Allgemeinzustand und Komorbiditäten zum Einsatz kommen können:

- ▶ Zytostatische Chemotherapien z.B. mit Chlorambucil, Bendamustin, FCM, CVP, oder Gemcitabine-haltigen Schemata (25). Diese jeweils in Kombination mit Rituximab, falls keine Rituximab-refraktäre Erkrankung vorliegt (Rezidiv > 6 Monate nach letzter Rituximab-Therapie).

- ▶ Bortezomib (8)
- ▶ Lenalidomid (9)
- ▶ Temsirolimus (7)
- ▶ Everolimus (26)
- ▶ Radioimmuntherapie mit Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan (24)

Nachsorge

Nach Abschluss der Therapie und Dokumentation des Remissionsstatus sollten regelmäßige Verlaufskontrollen im Hinblick auf Rezidiv/Progression und therapiessoziierte Toxizitäten erfolgen. Ein prospektiv randomisiert untersuchtes Standardnachsorgeprozedere existiert nicht. In Anlehnung an die Nachsorge bei aggressiven Lymphomen scheinen Nachsorgeintervalle von 3 Monaten in den ersten beiden Jahren nach Therapie, von 6 Monaten im 3.-5. Jahr und jährlich ab dem 5. Jahr sinnvoll. Die Basisdiagnostik umfasst Anamnese, körperliche Untersuchung und Differentialblutbild. Art und Häufigkeit der bildgebenden Diagnostik sollte vor dem Hintergrund der potentiellen therapeutischen Konsequenzen geplant werden. Bei Patienten, die für eine Rezidivtherapie qualifizieren, sind in den ersten 3 Jahren 6-monatliche Intervalle empfehlenswert.

Dr. med. Jochen Rentschler

Oberarzt Onkologie
Petersgraben 4, Universitätsklinik Basel, 4031 Basel
RentschlerJ@uhbs.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Das Mantelzell-Lymphom ist eine typischerweise aggressiv verlaufende Lymphomerkkrankung mit häufigen extranodalen Manifestationen. Die Erstdiagnose erfolgt meist in fortgeschrittenem Stadium. Konventionelle Chemotherapien sind nicht kurativ.
- ◆ In 10-15% können indolente Verläufe auftreten, die eine Surveillance-Strategie erlauben. Sichere prädiktive Marker für eine indolente Biologie sind noch nicht etabliert.
- ◆ In limitierten Stadien kann eine Strahlentherapie +/- Chemotherapie zu langdauernden Remissionen führen.
- ◆ Junge, organengesunde Patienten in fortgeschrittenen Stadien sollten mit dosisintensiver Cytarabin-haltiger Erstlinientherapie behandelt werden, an die sich eine Hochdosis-Konsolidation mit ASCT anschliessen kann.
- ◆ Für alle anderen Patienten steht eine Reihe antitumoraler Substanzen zur Verfügung, die zumeist befriedigende Ansprechraten haben, aber in der Regel keine dauerhaften Remissionen induzieren.

Literatur:

1. Hoster E et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111:558-565.
2. Determann O et al. Ki-67 predicts outcome in advanced stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2008;111:2385-2387.
3. Martin P et al. outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1209-1213.
4. Leitch HA et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14: 1555-1561.
5. Dreyling M et al. Early consolidation with myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression - free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;105: 2677-2684.
6. Romaguera JE et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *BJH* 2010; 150: 200-208.
7. Hess G et al. Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Tamsirolimus compared with investigator's choice therapy. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27:3822-3829.
8. Goy A et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol*. 2009 Mar;20:520-525.
9. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, et al Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009
10. Forstpointner R et al. Maintenance therapy with Rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of Rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006 108(13):4003-4008.
11. Lenz G et al: Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1984-92.
12. Lefrere F et al: Sequential chemotherapy by CHOP an DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: A prospective study. *Leukemia* 2002;16(4):587-93.
13. van't Veer MB et al: High-dose Ara-C and BEAM with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2009;144(4):524-30.
14. Geisler CH et al: Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2687-93.
15. Hermine O et al: Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Is Superior to 6 Courses CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT In Mantle Cell Lymphoma: Results of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). *Blood* 2010; 116: Abstract 110
16. Rummel MJ et al: Bendamustine Plus Rituximab Is Superior in Respect of Progression Free Survival and CR Rate When Compared to CHOP Plus Rituximab as First-Line Treatment of Patients with Advanced Follicular, Indolent, and Mantle Cell Lymphomas: Final Results of a Randomized Phase III Study of the StiL (Study Group Indolent Lymphomas, Germany). *Blood* 2009;114(22): Abstract1661
17. Fernández V et al: Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010 Feb 15;70(4).
18. Schulz H et al: Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD003805.
19. Bauwens D et al: Activity and safety of combined rituximab with chlorambucil in patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2005 Nov;131(3):338-40.
20. Andersen NS et al: Pre-emptive treatment with rituximab of molecular relapse after autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4365-70.
21. Khouri IF et al: Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21:4407.
22. Corradini P et al: Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia*. 2007 Nov;21(11):2316-23.
23. Armand P et al: Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:418.
24. Wang M et al: Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5213-8.
25. Morschhauser F et al: Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):370-5.
26. A Multicenter Phase II – Study (SAKK 36/06) of Single-Agent Everolimus (RAD001) in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (zur Publikation eingereicht)