

**Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
bei Patienten mit Follikulärem Lymphom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Müller, Annerose Dorothee**

2015

Dekan: Herr Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Herr Professor Dr. M. Bleif

2. Berichterstatter: Herr Professor Dr. P. J. Lang

Für meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Patienten und Methoden	8
2.1	Einschlusskriterien und Vorgehen bei der Datenbeschaffung	8
2.2	Allgemeine Informationen zum Deutschen Register für Transplantation (DRST)	11
2.3	Definition des Ansprechens vor und nach allogener HCT	12
2.4	Konditionierung	12
2.5	Engraftment	14
2.6	HLA-Typisierung und Spenderalter	14
2.7	Quantifizierung der Graft- versus- Host Disease	14
2.8	Non-Relapse Mortalität	15
2.9	Ereignisfreies- und Gesamtüberleben	15
2.10	Statistische Analyse	16
3	Ergebnisse	17
3.1	Patientenalter und Geschlecht	17
3.2	Stadium bei Erstdiagnose	17
3.3	Vortherapie	17
3.4	Status vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation	18
3.5	Konditionierung der allogenen HCT	19
3.6	Stammzellquelle	19
3.7	Spender	19
3.8	Beobachtungszeitraum	20
3.9	Engraftment, Graft-versus-Host Disease und Non-Relapse Mortalität	22
3.10	Todesursachen	22
3.11	Therapieansprechen, Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nach allogener HCT	23
3.12	Rezidiv und Progress	26

Inhaltsverzeichnis

3.13	Risikofaktor Analyse: Univariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Endpunkte OS und EFS	27
3.14	Risikofaktor Analyse: Multivariate Analyse	41
4	Diskussion	43
4.1	Effektivität und Toxizität der allogenen HCT beim FL im internationalen Vergleich	43
4.2	Analyse der Prognosefaktoren	46
4.3	Einflüsse des Konditionierungsschemas	48
5	Zusammenfassung	52
6	Abkürzungsverzeichnis	54
7	Abbildungsverzeichnis	55
8	Tabellenverzeichnis	56
9	Literaturverzeichnis	57
10	Erklärung zum Eigenanteil	70
11	Lebenslauf	71

Einleitung

1 Einleitung

Das Follikuläre Lymphom (FL) gehört zur Gruppe der indolenten Non- Hodgkin Lymphome (NHL). Es handelt sich dabei um eine maligne Neoplasie von B-Zellen im Keimzentrum von Lymphknoten [1, 2].

Das Follikuläre Lymphom stellt weltweit die zweithäufigste Gruppe aller NHL dar und ist mit 20-25 % der häufigste Vertreter der indolenten NHL in den USA und Westeuropa [3].

Das mittlere Erkrankungsalter bei Follikulärem Lymphom liegt bei 60 Jahren mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:1.7 [4].

Allgemein prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines NHL sind angeborene und erworbene Immundefekte, Autoimmunkrankheiten, Infektionen mit Viren, wie z.B. dem Epstein- Barr Virus (EBV) oder dem Humanen T- Zell-Leukämie Virus (HTLV-1) sowie bakterielle Infektionen [5].

Kennzeichnend für die Pathogenese der NHL sind chromosomale Translokationen, die zu einer Aktivierung von Onkogenen und einer Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen [6]. In 70-95 % der Fälle liegt bei Patienten mit Follikulärem Lymphom eine Translokation von Chromosom 14 und 18 $t(14;18)(q32;q21)$ mit einer Veränderung in der Immunglobulin Heavy (IgH) und B- cell lymphoma 2 (bcl-2) Region vor, die zu einer Überexpression von Bcl-2 führt. Das Bcl-2 Protein besitzt eine anti- apoptotische Funktion und begünstigt somit eine maligne Entartung. Eine vorliegende Translokation $t(14;18)$ hat bei Patienten mit FL keinen Einfluss auf die Prognose [4].

Die follikulären Lymphomzellen bestehen aus Zentrozyten mit eingekerbtem Zellkern (cleaved follicle center cells) und Zentroblasten (large noncleaved follicle center cells) [1, 7]. Der Anteil an Zentroblasten korreliert mit der Aggressivität und dem klinischen Verlauf der Erkrankung [7]. Das Wachstumsmuster kann als überwiegend follikulär (>75 % des Lymphknotens), follikulär und diffus (25-75 % des Lymphknotens) oder vorwiegend diffus (<25 % des Lymphknotens)

Einleitung

beschrieben werden [4, 8]. Die WHO Klassifikation von 1998 unterteilt das Follikuläre Lymphom nach Anzahl der Zentroblasten im mikroskopischen Feld in drei histologische Grade. Grad 1: 0-5 Zentroblasten pro high power field (hpf); Grad 2: 6-15 Zentroblasten pro hpf; Grad 3: >15 Zentroblasten pro hpf; (Grad 3a: >15 Zentroblasten, Zentrozyten vorhanden; Grad 3b: >15 Zentroblasten, die solide Formationen bilden, keine Zentrozyten vorhanden). Dies ermöglicht die Einteilung der Patienten nach zytologischen Kriterien in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose [7, 9].

Die follikulären Lymphomzellen produzieren zu 50-60 % IgM, zu 40 % IgG und selten auch IgA Antikörper [7]. Die Zellen tragen zu 70-100 % das CD10 (cluster of differentiation) Membranprotein [10]. Beim Follikulären Lymphom Grad III liegt CD10 nur in 20 % der Fälle vor. Sie sind weiter CD19, CD20, CD22 und CD79a positiv und in der Regel negativ für CD5 und CD23 [1, 11].

Das Follikuläre Lymphom wird in vier klinische Stadien nach Ann Arbor eingeteilt [12, 13]. Stadium I beschreibt den Befall einer einzelnen Lymphknotenregion oder den Befall einer extranodalen Lokalisation (I_E). Liegen mehr als zwei befallene Lymphknoten und/oder extranodale Herde vor, die sich auf einer Seite des Zwerchfells befinden, wird der Patienten dem Stadium II bzw. II_E zugeteilt. Das Stadium III ist durch einen Lymphombefall auf beiden Seiten des Zwerchfells charakterisiert. Ein disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe, wie Knochenmark, Leber, Pleura oder Liquor mit oder ohne Befall der Lymphknoten wird einem Stadium IV zugeordnet [12, 14]. Die Zusatzbezeichnung „A“ steht für das Fehlen, die Zusatzbezeichnung „B“ für das Vorliegen von Begleitsymptomen (Fieber $> 38\text{ }^\circ\text{C}$, Nachtschweiß, Gewichtsverlust $> 10\%$ des Ausgangsgewicht in 6 Monaten) [14].

Die aktuelle Einteilung der Non- Hodgkin Lymphome und damit auch des Follikulären Lymphoms beruht auf der WHO Konsensus Klassifikation für NHL von 1998 [15]. Diese Klassifikation ist erstmalig einheitlich international anerkannt und ermöglicht u. a. den internationalen Vergleich von Studien. Vor diesem Zeitpunkt existierten über Jahrzehnte hinweg verschiedene Klassifikationen, die einen Vergleich und somit eine optimale Behandlung von Patienten mit NHL

Einleitung

erschwerten. Im Jahr 1966 entstand das erste Klassifikationssystem der NHL nach morphologischen Kriterien durch Rappaport. Als Kriterien galten das Wachstumsmuster (diffus vs. nodulär), die Zellgröße (klein vs. groß) und das zytologische Erscheinungsbild (gut differenziert vs. schlecht differenziert), da diese einen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Erkrankung zeigten. Neben der „Rappaport Klassifikation“ existierten ab 1974 die von Lennert, Stein und Kaiserling ins Leben gerufene „Kiel Klassifikation“ und die Klassifikation der „Working Formulation“, welche die NHL aufgrund mikroanatomischer, immunzytochemischer und immunologischer Eigenschaften unterteilte. Die Vereinigung der „Kiel“ und „Rappaport“ Klassifikationen resultierte in der „Revised European American Lymphoma Classification“ (R.E.A.L.) im Jahr 1994. Diese Klassifikation berücksichtigte sowohl die Morphologie und klinische Daten, als auch den Immunphänotyp und die genetischen Veränderungen der Tumorzellen [15].

Aufgrund der guten Anwendbarkeit basiert die neue WHO Klassifikation von Non- Hodgkin- Lymphomen auf der R.E.A.L. Klassifikation mit der Einteilung nach Linienzugehörigkeit (B- oder T- Zell Lymphome) und nach Differenzierungsgrad (Vorläufer- Zell Lymphome und „periphere“ Lymphome) [16]. Eine Änderung in der Nomenklatur ergab sich u. a. beim Follikulären Lymphom, das in der R.E.A.L. Klassifikation als „Follicular center cell lymphoma“ bezeichnet wurde [17].

Das Follikuläre Lymphom wird als chemo- und strahlensensibel charakterisiert [5]. Grundsätzlich erfolgt die Therapie des Follikulären Lymphoms stadienadaptiert [14].

Der Anteil der Patienten in Stadium I und II des Follikulären Lymphoms beträgt bei Erstdiagnose 10-20 % [18]. Die alleinige Radiotherapie besitzt in der Therapie der Frühstadien I und II einen hohen Stellenwert [5, 19, 20]. Sie führt in 95 % der Fälle zu einer kompletten Remission (CR) und bei ca. 50 % der Patienten langfristig zu einer Heilung [21]. Eine zusätzliche Chemotherapie nach lokaler Radiotherapie erbrachte hingegen bisher keinen Vorteil [22]. Ob eine zusätzliche Immuntherapie zu einer Verbesserung der Prognose führt, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen [23].

Einleitung

Für die Behandlung der fortgeschrittenen Stadien III und IV liegen keine allgemeingültigen Empfehlungen vor, da diese Stadien bei konventioneller Radio- oder Chemotherapie in der Regel eine Palliativsituation darstellen. Eine generelle Indikation zur Therapie sind das Auftreten von B- Symptomen, eine Beeinträchtigung der Hämatopoese (Anämie, Granulozytopenie und/oder Thrombozytopenie), bzw. eine Organdysfunktion infolge eines Lymphomprogresses [24]. Trotz der Anwendung verschiedener konventioneller Chemotherapieprotokolle mit Ansprechraten von 75-90 % blieb die Prognose des Follikulären Lymphoms in den letzten Jahrzehnten mit einem medianen Überleben von 8 bis 10 Jahren bei fortgeschrittenen Stadien nahezu unverändert [1, 18, 25–28].

Seit 1994 ist in der Immuntherapie der monoklonale CD20 Antikörper bei rezidivierendem oder therapieresistentem, niedrigmalignem follikulärem, CD20-positivem B- Zell- NHL [29] und seit 2011 auch zur Erhaltungstherapie zugelassen [30–32]. Gegenüber einer alleinigen Chemotherapie konnte die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie eine Verbesserung im progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben zeigen [29, 33–36]. Eine neue Therapieoption ist die Anwendung von Radioimmunkonjugaten. Dabei handelt es sich um an Yttrium-90 (^{90}Y) oder an Jod-131 (^{131}J) gebundene monoklonale IgG Antikörper, die sich ebenfalls gegen CD20 Oberflächenmarker richten. Für diese beiden Substanzen Ibritumomab (Zevalin[®]) und Tositumomab (Bexxar[®]) konnte eine gute Wirksamkeit in Form von lang anhaltenden Remissionen beobachtet werden. Radioimmunkonjugate lassen sich sowohl in konventioneller als auch in myeloablativer Dosierung im Rahmen einer Konditionierung vor autologer bzw. allogener Transplantation einsetzen [37–43]. Die Radiotherapie wird in fortgeschrittenen Stadien in palliativer oder in Kombination mit anderen Therapieoptionen im Rahmen klinischer Studien in kurativer Absicht eingesetzt [7, 44].

Aufgrund der hohen Chemosensitivität der Lymphomzellen im frühen Verlauf der Erkrankung stellt die Hochdosis- Chemotherapie mit nachfolgender autologer hämatopoetischer Transplantation (autologe HCT; engl. hematopoietic cell transplantation) eine weitere Therapieoption nach erster Remission dar. Die Anwendung einer autologen HCT ist mit längerem ereignisfreiem Überleben

Einleitung

verbunden, zeigte jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber konventionellen Therapieansätzen [45–47].

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogene HCT) bietet eine kurative Option bei chemorefraktärer oder rezidivierender Erkrankung. Im Vergleich zur autologen HCT liegt der Vorteil einer allogenen HCT in der Bereitstellung eines lymphomfreien Stammzellpools und dem sogenannten Graft-versus-Lymphoma Effekt, der von immunkompetenten T-Zellen des Spenders vermittelt wird [48–53]. Im Rahmen der Konditionierung mit dem Ziel der Immunsuppression und Eradikation maligner Zellen werden sowohl eine alleinige Chemotherapie als auch eine kombinierte Therapie basierend auf einer Ganzkörperbestrahlung (TBI; engl. total body irradiation) und Chemotherapie angewandt. Da selbst eine TBI mit einer Dosis von 8-15 Gray im Fall einer kompletten Remission nicht sämtliche maligne Zellen eliminiert, wird stets eine zusätzliche Chemotherapie appliziert [54, 55]. Die möglichen Vorteile einer kombinierten Konditionierung bestehen darin, dass parallel verschiedene Zelltodwege getriggert werden, wobei die TBI auch Liquorräume und schlecht durchblutete Gewebe ohne Einschränkung erreicht [56, 57]. Die TBI wird im Rahmen der Konditionierung auch bei anderen Erkrankungen z.B. bei akuter lymphatischer (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) eingesetzt [58–62]. Aufgrund einer Non-Relapse Mortalität von bis zu 40 % beschränkte sich der Einsatz einer allogenen HCT bisher auf jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand. Die hohe Mortalität wird vorrangig durch eine akute Graft-versus-Host disease (GvHD) und bakterielle Infektionen verursacht [1, 51, 63–65]. Um die allogene HCT auch älteren Patienten mit Nebenerkrankungen zugänglich zu machen, vollzog sich innerhalb weniger Jahre ein Wandel von myeloablativen zu dosisreduzierten Konditionierungsschemata (RIC; engl. reduced intensity conditioning) vor allogener HCT. Die Anwendung der RIC stieg von unter 10% im Jahr 1997 auf über 80 % im Jahr 2002 [66]. Eine dosisreduzierte Konditionierung hat das Ziel, bei reduzierter Organtoxizität den vorteilhaften Graft-versus-Lymphoma (GvL) Effekt zu erhalten [67–71]. Dennoch liegen derzeit keine eindeutigen Empfehlungen vor, welche Art der Konditionierung angewandt werden sollte.

Einleitung

Einige Studien belegen eine höhere Non- Relapse Mortalität durch die myeloablative Konditionierung (MA) im Vergleich zur RIC [66, 72–78]. Eine Studie ergab eine lediglich verzögerte Non- Relapse Mortalität und berichtete nach längerer Beobachtungszeit über gleich hohe NRM Raten nach RIC und myeloablativer Konditionierung (MA) [79]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die RIC mit einer etwas höheren Rezidivquote im Vergleich zur myeloablativen Konditionierung assoziiert war [66, 80]. Eine kürzlich publizierte Analyse ergab keinen Unterschied der beiden Konditionierungsverfahren [66, 81]. Die Anwendung einer RIC wird derzeit als sinnvolle Alternative zur myeloablativen Konditionierung angesehen [82–87].

Bisher liegen nur wenige Daten zu Prognosefaktoren bei allogener HCT vor: In zwei retrospektiven Analysen hatten jüngere Patienten (< 40 Jahre) mit einem „Karnofsky Performance Status“ (KPS) > 90%, einer chemosensitiven Erkrankung bei allogener HCT und einer TBI- basierten Konditionierung ein besseres Gesamtüberleben [65, 88]. Momentan ist aber der Stellenwert der allogenen HCT bezogen auf das nicht- selektierte Gesamtkollektiv der Patienten mit Follikulärem Lymphom unklar. Hier gilt es Kriterien zu erarbeiten, aufgrund derer Subgruppen zur Therapiestratifizierung definiert werden können, um zu entscheiden, welche Patienten aggressiven Therapiestrategien inklusive allogener HCT zugeführt werden sollten und welche nicht. Diese Frage ist gerade beim Follikulären Lymphom von erheblicher Relevanz, da ein nicht unerheblicher Teil der Patienten auch ohne aggressive Therapie, aufgrund sehr indolenter Verläufe eine längerfristige Perspektive hat.

Fragestellung

Fragestellung

Diese retrospektive Analyse hat das Ziel, den Stellenwert einer allogenen hämatopoetischen Transplantation bei multipel vorbehandelten Patienten mit FL hinsichtlich NRM, ereignisfreiem Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS; engl. overall survival) zu evaluieren.

Hierfür wurden erwachsene Patienten (> 18 Jahre) mit FL in die Analyse eingeschlossen. Als primäre Untersuchungsendpunkte wurden die Non- Relapse Mortalität, das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben festgelegt.

Das Ziel der Untersuchung besteht darin, mögliche Einflussfaktoren zu identifizieren, die die drei Endpunkte NRM, Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben signifikant beeinflussen, um so möglicherweise Selektionskriterien zur besseren Therapiestratifizierung definieren zu können.

Zu diesem Zweck wurden patientenspezifische Parameter (Alter/ Geschlecht des Patienten bei Diagnosestellung/ bei Transplantation), krankheitsspezifische Parameter (initiales Stadium, Vorliegen/ Fehlen einer B- Symptomatik, Status vor allogener HCT (chemosensitiv versus chemoresistent), Spezifika der Vortherapien, Anzahl der Chemotherapien, Durchführung einer autologen HCT im Krankheitsverlauf, Zeitraum zwischen Erstdiagnose und allogener HCT, Spender- bezogene Parameter (Spenderalter/ Spendergeschlecht, Spendertyp) und Therapie- spezifische Parameter (Anwendung einer Hochdosis- bzw. dosisreduzierten Konditionierung), die Anwendung einer TBI- basierten Konditionierung/ alleinigen chemobasierten Konditionierung im Rahmen der Konditionierung vor allogener HCT und Stammzellquelle sowie outcome- Parameter wie beispielsweise das Vorliegen einer Graft- versus- Host disease (GvHD) als mögliche Einflussfaktoren auf die drei oben genannten Endpunkte untersucht. Das Ziel dieser Analyse war, mögliche Patientensubgruppen zu identifizieren, die besonders von einer allogenen HCT profitieren.

2 Patienten und Methoden

2.1 Einschlusskriterien und Vorgehen bei der Datenbeschaffung

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden Patienten > 18 Jahre eingeschlossen, die aufgrund der Diagnose eines Follikulären Lymphoms Grad I - IIIA im Zeitraum 1998 – 2008 in Deutschland eine allogene hämatopoetische Transplantation (allogene HCT) erhielten. Die Datenbank des Deutschen Registers für Transplantation (DRST) identifizierte 1342 Patienten mit der Diagnose Non-Hodgkin-Lymphom, bei denen im oben genannten Zeitraum eine allogene HCT durchgeführt wurde. Alle Patienten mit vom Follikulären Lymphom abweichenden Histologien wurden von der Analyse ausgeschlossen. Übrig blieben 226 Patienten mit Follikulärem Lymphom nach aktueller WHO Klassifikation, die als Studienpatienten in die vorliegende Analyse eingeschlossen wurden. Bei diesen Patienten wurden sowohl die Pathologen des jeweiligen Zentrums als auch Referenzpathologen zur Überprüfung der definitiven Diagnose „Follikuläres Lymphom“ kontaktiert. Dadurch wurden insgesamt 80 weitere Patienten aufgrund abweichender Histologie von der Analyse ausgeschlossen (n=15: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; n=33: transformiertes Follikuläres Lymphom; n=6: Follikuläres Lymphom Grad 3B; n= 26: andere indolente Lymphome (MALT-Lymphom, chronisch lymphozytische Leukämie, Marginalzonenlymphom, Mantelzelllymphom)).

Somit konnten schließlich insgesamt 146 Patienten mit nicht-transformiertem Follikulärem Lymphom (FL) aus 37 Transplantationszentren in die Studie eingeschlossen werden. Der Datensatz beinhaltete Daten aus dem MED A-Datensatz (Minimal Essential Data) des DRST und der ProMISe (Project Manager's Internet Server) Datenbank der kooperierenden Transplantationszentren. Eingangskriterien wie Patientenalter bei Diagnose, Patientengeschlecht, initiales Stadium, B-Symptomatik, Vortherapien (Anzahl Chemotherapien, Durchführung einer autologen HCT im Krankheitsverlauf), das Alter bei allogener HCT, der Zeitraum zwischen Erstdiagnose und allogener HCT, Krankheitsstatus bei allogener HCT, Art der Konditionierung myeloablativ vs. dosisreduziert, Spen-

Patienten und Methoden

dereigenschaften, Stammzellquelle und HLA- Kompatibilität (untersucht wurden HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1- Status bei Patienten und Spendern) wurden standardisiert erfasst.

Ebenso wurden die Ereignisse nach Transplantation wie Engraftment bzw. Inzidenz des Transplantatversagens, Auftreten einer akuten/ chronischen Graft-versus- Host Disease (GvHD), Krankheitsstatus nach Transplantation, Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und potentielle Todesursachen standardisiert ausgewertet.

Zudem wurde der MED- A Datensatz durch relevante Patienten- und Spender-Informationen wie z.B. genauere Angaben zu Vortherapie und HCT-Konditionierung (Medikamenten- und Bestrahlungsdosierung) nach Anfrage an die Datenmanager der jeweiligen Transplantationszentren ergänzt.

Der Datensatz wurde kodiert und parametrisiert in einer Excel Liste zusammengetragen und statistisch ausgewertet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Liste der erfassten Parameter

- cic (centre identification number)
- uic (Kombination cic und Patienten ID)
- upn (unique patient number)
- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Alter bei Diagnosestellung
- Datum der Diagnosestellung
- Initiales Stadium I-IV
- Histologischer Grad
- Transformation ja/nein
- B-Symptomatik ja/nein
- Vortherapie Radiotherapie ja/nein
- Vortherapie Chemotherapie ja/nein/Anzahl
- Auto HCT ja/nein
- Datum der auto HCT

Patienten und Methoden

Tabelle 1: Liste der erfassten Parameter

- Konditionierung vor auto HCT
- TBI vor auto HCT
- Datum allo HCT
- Zeitintervall Diagnose bis allo HCT
- Zeitintervall auto bis allo HCT
- Alter bei allo HCT
- Status bei allo HCT CR/PR/RD/PD
- Stammzellquelle PBSZ/KM/CB
- MA vor allo HCT
- RIC allo HCT
- Chemokonditionierung vor allo HCT
- Dosis Chemokonditionierung
- TBI vor allo HCT
- TBI Dosis
- HD-TBI/RIC-TBI/HD-CHx/RIC-Chx
- Spender Alter
- Spender Geschlecht
- Matchgrad/Verwandschaft Spender
- Engraftment ja/nein
- Datum Engraftment
- Secondary Graft failure
- Bestes Ansprechen nach allo HCT CR/PR/RD/PD
- Akute/Chronische Graft-versus-Host Disease (GvHD)
- Grad der chronischen GvHD limited/extensive
- Rezidiv ja/nein
- Datum Rezidiv
- Zeitintervall allo HCT bis Rezidiv/Progression
- EFS ja/nein
- EFS seit allo HCT
- OS
- Datum OS

Patienten und Methoden

Tabelle 1: Liste der erfassten Parameter

-
- OS seit Diagnose/allo HCT
 - 30 – Tage - Mortalität
 - 100 – Tage - Mortalität
 - Todesursache (HCT, Progress/Rezidiv, Sekundär malignom, Spätinfektion, chron. GvHD extensiv, andere)
-

Abk.: HCT = Hämatopoetische Zelltransplantation; allo = allogene, auto = autolog; TBI = Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation), GvHD = Graft-versus-Host disease; PBSZ = periphere Blutstammzellen; KM = Knochenmark; CB = Nabelschnurblut (engl. cord blood); MA = myeloablativ (Konditionierung); HD = Hochdosis; RIC = dosisreduziert; Chx = Chemotherapie; CR = complete remission; PR= partial remission; RD = resistant disease; PD = progressive disease; EFS = Ereignisfreies Überleben (engl. event- free survival); OS = Gesamtüberleben (engl. overall survival)

Die Verwendung der Patientendaten aus dem MED- A Datensatz des DRST und der ProMISe Datenbank der Transplantationszentren erfolgte mit Zustimmung der Datenzugriffskommission des DRST. Der Datensatz liegt in vollständig anonymisierter Form vor. Die Informationen der jeweiligen Transplantationszentren wurden verschlüsselt über eine „Unique Patient Number“ (UPN) und einem dem Zentrum zugeordneten „Centre Identification Code“ (CIC) übermittelt.

2.2 Allgemeine Informationen zum Deutschen Register für Transplantation (DRST)

Seit dem Gründungsjahr 1998 erhebt das Deutsche Register für Transplantation (DRST) in Kooperation mit dem EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) Activity Survey Data Office in Basel Daten über die hämatopoetischen Transplantationen in Deutschland. ProMISe (Project Manager's Internet Server) ist das zentrale Datenmanagement- System der EBMT, das zur Erfassung von MED- A Daten dient. MED- A Daten enthalten Details zur Transplantation und werden mit Hilfe des MED- A Bogens standardisiert erfasst.

Patienten und Methoden

2.3 Definition des Ansprechens vor und nach allogener HCT

Eine chemosensitive Erkrankung zum Zeitpunkt der allogenen HCT lag bei einer kompletten Remission (CR; engl. complete remission) definiert als vollständige Rückbildung messbarer Tumorlast im Rahmen klinischer, bildgebender und histologischer Untersuchung und einer partiellen Remission (PR; engl. partial remission) definiert als Rückgang der messbaren Tumoranteile auf $\leq 50\%$ des Ausgangswertes ohne neue Manifestationen vor [89].

Der Krankheitsstaus eines Patienten wurde als chemorefraktär/ chemoresistent bezeichnet, wenn die Remission die Kriterien einer partiellen Remission nicht erfüllte oder ein Progress der Erkrankung unter Induktionstherapie vorlag (RD; engl. resistant disease). Das beste Ansprechen auf die Therapie wurde bei allen Patienten erhoben, die länger als 30 Tage nach allogener HCT lebten.

Als Rezidiv wurde ein Wiederauftreten der Erkrankung nach Erreichen einer kompletten Remission nach allogener HCT bezeichnet. Hingegen wurde das Größenwachstum eines vorbestehenden Lymphoms oder neue Lymphomherde bei Nicht-Erreichen einer kompletten Remission nach allogener HCT als Progress gewertet.

2.4 Konditionierung

Die Konditionierung vor allogener HCT dient sowohl der Eradikation maligner Zellen, als auch der Immunsuppression, um das Engraftment der Spenderzellen zu ermöglichen. Zu diesem Zweck werden myeloablative (MA) und dosisreduzierte (RIC) Konditionierungsregime angewandt [72, 90].

Eine klare und eindeutige Abgrenzung zwischen einer myeloablativen und dosisreduzierten Konditionierung wird durch das Fehlen einer allgemeingültigen Definition erschwert. Die Konditionierungsprotokolle der einzelnen Transplantationszentren waren nicht einheitlich.

In dieser Studie wurden Konditionierungsschemata bei Vorliegen einer der folgenden Dosierungen als myeloablativ betrachtet: TBI- Dosis ≥ 8 Gy, Busulfan \geq

Patienten und Methoden

16 mg/kg, Cyclophosphamid $\geq 120 \text{ mg/m}^2$, Melphalan $\geq 200 \text{ mg/m}^2$. Dementsprechend wurden Konditionierungsprotokolle mit einer TBI- Dosis $< 8 \text{ Gy}$ und/oder Busulfan $< 16 \text{ mg/kg}$ oder Cyclophosphamid $< 120 \text{ mg/m}^2$ oder Melphalan $< 200 \text{ mg/m}^2$ als dosisreduziert definiert.

Tabelle 2 zeigt beispielhaft die verwendeten Zytostatika, deren Dosierung \pm TBI- Dosierung im Rahmen myeloablativer oder dosisreduzierter Konditionierung.

Tabelle 2: Auswahl angewandter Konditionierungsprotokolle dieser Studie

Konditionierung	Substanzen	Ganzkörperbestrahlung
Dosisreduzierte Konditionierung	Fludarabin 30, 120, 180 mg/m ² /KO \pm Melphalan 100 mg/m ² /KO Cyclophosphamid 60 mg/kg/KG Busulfan 8 mg/m ² /KO Rituximab Zevalin	\pm TBI $\leq 4 \text{ Gray}$
Myeloablative Konditionierung	Cyclophosphamid 120 mg/kg/KG \pm Fludarabin 125 mg/m ² /KO Melphalan 140-180 mg/m ² /KO Amsacrin 400 mg/m ² /KO Cytarabin 8 mg/m ² /KO Busulfan 12 mg/kg/KG Etoposid 30-60 mg/kg/KG BCNU (Carmustin) 300mg/m ² /KO	\pm TBI 8-12 Gray

Abk.: TBI = Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation); KO = Körperoberfläche

2.5 Engraftment

In der Regel kommt es innerhalb von 30 Tagen nach erfolgreicher allogener HCT zu einer Differenzierung und immunologischen Akzeptanz der hämatopoetischen Spenderstammzellen [91]. Dieser Vorgang wird als Engraftment bezeichnet und ist an steigenden Monozyten, Neutrophilen und Thrombozytenzahlen im peripheren Blutbild sichtbar [92]. Als Engraftment bezeichnet man das Vorliegen einer Neutrophilenzahl von $\geq 0.5 \times 10^9 /L$ an drei aufeinanderfolgenden Tagen [93, 94].

Die Geschwindigkeit des Engraftments hängt von der Spenderquelle und der Art der GvHD- Prophylaxe ab. Bei Spenderstammzellen aus peripherem Blut wird ein schnelleres Engraftment beobachtet, als bei einer Stammzellspende aus dem Knochenmark [64, 95].

2.6 HLA-Typisierung und Spenderalter

Die HLA- Typisierung von nicht verwandten Spendern erfolgte mittels hochauflösender molekulargenetischer Typisierung der HLA- Loci A, B, C, DRB1 und DQB1. Bei verwandten Spendern wurde eine niedrig auflösende Detektion akzeptiert, falls das Ergebnis durch eine Segregationsanalyse von HLA-Haplotypen bestätigt werden konnte.

Jüngere Spender wurden als ≤ 42 Jahre und ältere Spender als > 42 Jahre definiert. Dieser Cut-off- Wert von 42 Jahren zeigte sich nach Anwendung statistischer Verfahren als bester diskriminierender Wert zur Ermittlung einer Signifikanz.

2.7 Quantifizierung der Graft- versus- Host Disease

Eine Schädigung des Empfängergewebes durch immunkompetente T- Spenderzellen wird als Graft- versus- Host Disease (GvHD) bezeichnet [63, 96, 97]. Das Risiko an einer GvHD zu erkranken liegt bei einem verwandten Spender zwischen 30 – 40 % und bei nicht verwandten Spendern zwischen 60 – 80 % [97]. Das Vorliegen einer GvHD bis Tag 100 nach allogener HCT wird als akute

Patienten und Methoden

GvHD, ab Tag 100 als chronische GvHD bezeichnet. Alle Organe können prinzipiell von einer GvHD betroffen sein [14].

Das klinische Bild der akuten GvHD wird in vier Stadien unterteilt. Ein Erythem von < 25 % der Körperoberfläche entspricht einem Stadium I, 25-50 % einem Stadium II, eine generalisierte Erythrodermie einem Stadium III und bei Vorliegen von Desquamation und Bullae liegt ein Stadium IV vor (GvHD der Haut).

Die akute GvHD der Leber wird anhand des Bilirubinwertes eingestuft. So entspricht ein Bilirubinwert von 2-3 mg/dl einem Stadium I, 3-6 mg/dl einem Stadium II, 6-15 mg/dl einem Stadium III und ein Bilirubinwert >15 mg/dl einem Stadium IV.

Zur Beurteilung einer Darm- GvHD wird das Stuhl- Flüssigkeitsvolumen bestimmt: 500-1000 ml entsprechen einer Grad I, 1000-1500 ml einer Grad II, >1500 ml einem Grad III und das Vorliegen eines Ileus entspricht einem Stadium IV einer Darm- GvHD [98, 99].

Die chronische GvHD wird je nach Anzahl der beteiligten Organe und Schwere ihrer Beeinträchtigung in eine milde, moderate (engl. limited) und ausgeprägte (engl. extensive) Form unterteilt [100–103].

2.8 Non-Relapse Mortalität

Als „Non-Relapse Mortality“ (NRM) wird jede Todesursache bezeichnet, die nicht auf einen Rückfall oder eine Progression der zugrunde liegenden Erkrankung zurückzuführen ist [104]. Die NRM wurde nach 30 Tagen, 100 Tagen und 2 Jahren nach allogener HCT bestimmt.

2.9 Ereignisfreies- und Gesamtüberleben

Als ereignisfreies Überleben (EFS) wird der Zeitraum zwischen allogener HCT und dem Eintreten eines Rezidivs der Grunderkrankung oder eines Todesfalls jeglicher Ursache bezeichnet.

Als Gesamtüberleben (OS) wird die Zeit nach allogener HCT bis zum Tod unabhängig von der Ursache bezeichnet [89, 104–108].

Patienten und Methoden

2.10 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der MEDAC Software durchgeführt. Primäre Endpunkte waren die Non- Relapse Mortalität (NRM), das ereignisfreie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) nach allogener HCT.

Das 1-, 2- und 5- Jahres Überleben wurde nach der Kaplan- Meier- Methode berechnet. Die Raten des ereignisfreien Überlebens und Gesamtüberlebens wurden mit dem Log- Rank Test bestimmt. Der potentielle Einfluss von Patientenalter bei Diagnose, Patientengeschlecht, initialem Stadium, B- Symptomatik, Anzahl der Vortherapien, bereits durchgeführter autologer HCT, Alter bei allogener HCT, Zeitraum zwischen Erstdiagnose und allogener HCT, Zeitraum zwischen autologer und allogener HCT, Krankheitsstatus bei allogener HCT, Art der Konditionierung (myeloablativ vs. dosisreduziert), Spenderalter und Spendergeschlecht, Verwandtschaft und HLA- Kompatibilität von Patient und Spender und chronischer GvHD auf die Endpunkte NRM, EFS und das OS wurden durch die univariate Cox- Regressionsanalyse und durch das multivariate Cox- Modell (Cox proportional Hazard) untersucht.

Ergebnisse

3 Ergebnisse

Die Patientencharakteristika und Details zur Transplantation sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die einzelnen Parameter werden im Folgenden aufgeführt.

3.1 Patientenalter und Geschlecht

Der Altersmedian bei Erstdiagnose betrug 43 Jahre (range 18-66 Jahre) und zum Zeitpunkt der allogenen HCT 48 Jahre (range 29-71 Jahre). 89 Patienten waren männlich, 57 Patienten weiblich (Verhältnis Männer/ Frauen: 1,6:1).

3.2 Stadium bei Erstdiagnose

Bei ca. zwei Drittel der Patienten lag bei Erstdiagnose ein Stadium IV vor, nur bei etwa 15 % lag ein Frühstadium I oder II vor (Abbildung 1).

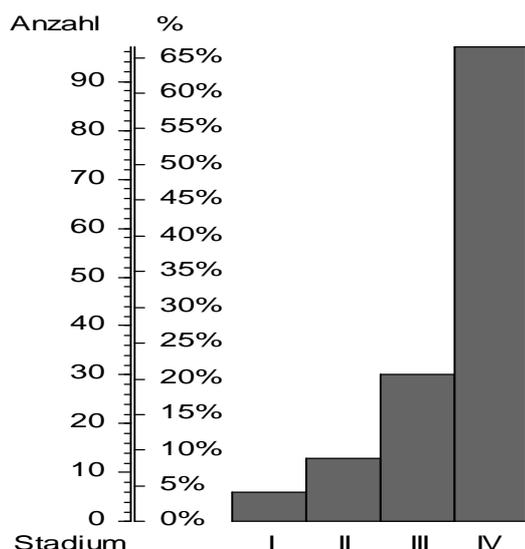


Abbildung 1: Relative und absolute Häufigkeit des klinischen Stadiums bei Erstdiagnose

3.3 Vortherapie

60 % der Patienten mit FL (88/146) erhielten 1–3 Chemotherapiezyklen, 40 % der Patienten (58/146) 4–10 Chemotherapiezyklen vor allogener HCT (Abbildung 2).

Ergebnisse

Bei der Mehrheit der Patienten (90/146, 62 %) wurde in der Vorgeschichte vor der allogenen HCT eine autologe HCT durchgeführt.

Bei 24 dieser 90 Patienten (27 %) wurde eine Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation = TBI) im Rahmen der Konditionierung vor der autologen HCT durchgeführt, der Rest (66/90) von 73 % wurde ausschließlich mit Zytostatika konditioniert.

Die Dauer zwischen Erstdiagnose und allogener HCT betrug im Median 43,2 Monate (range 7,3- 202 Monate) und die mediane Zeit zwischen autologer und allogener HCT 23 Monate (range 1,4- 163 Monate).

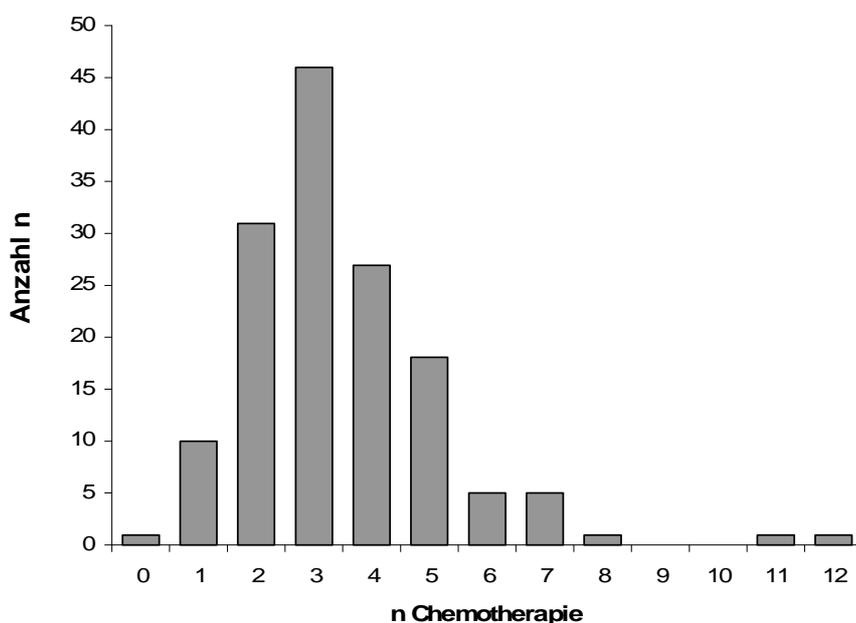


Abbildung 2: Anzahl der Chemotherapiezyklen vor allogener HCT

3.4 Status vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

Eine chemosensitive Erkrankung lag bei 76 % der Patienten mit FL vor (110/146). Dabei bestand bei 36 Patienten eine komplette (CR) und bei 74 Patienten eine partielle Remission (PR). Bei 33 Patienten wurde ein chemorefrak-

Ergebnisse

tärer Krankheitsstatus (RD) erhoben, bei 3 Patienten lag keine Information zum Krankheitsstatus vor allogener HCT vor.

3.5 Konditionierung der allogenen HCT

Die Mehrzahl der Patienten 66 % (96/146) erhielt eine dosisreduzierte Konditionierung. Diese wurde v. a. bei älteren Patienten, in dieser Studie als ≥ 55 Jahre definiert und bei komorbiden Patienten angewandt.

Eine myeloablative Konditionierung wurde bei 26 % (9/38) der älteren Patienten (≥ 55 Jahre; Altersmedian 60 Jahre, 68 %- Konfidenzintervall 56-64 Jahre) und bei 38 % (41/108) der jüngeren Patienten (< 55 Jahre; Altersmedian 43 Jahre, 68 %- Konfidenzintervall) angewandt.

45 % (65/146) erhielten eine TBI- basierte Konditionierung (TBI + Chx). Davon handelte es sich bei 24 Patienten (37 %) um Hochdosis- TBI- Protokolle (n=17: 12 Gy; n=2: 10 Gy; n=5: 8 Gy). Die übrigen 41 Patienten (63 %) erhielten eine dosisreduzierte TBI (n=11: 4 Gy; n=30: 2 Gy). Lediglich 5/65 Patienten (n=4: 2 Gy; n=1: 4 Gy) erhielten bereits vor autologer HCT eine Hochdosis- TBI mit 12 Gy. 81/146 (55 %) Patienten wurden einer alleinigen Chemokonditionierung zugeführt.

3.6 Stammzellquelle

Als Stammzellquelle wurden vorrangig periphere Blutstammzellen (PBSZ) verwendet (165/178, 93 %). Lediglich 13 Patienten erhielten Knochenmarkstammzellen. Bei zwei Patienten lag keine Information zur Stammzellquelle vor.

3.7 Spender

92/146 (63 %) der Spender waren männlich und 54/146 (37 %) der Spender waren weiblich. Ein unterschiedliches Geschlecht von Spender und Empfänger wurde bei 20 % (29/146) nachgewiesen.

65/146 Patienten (45 %) erhielten Stammzellen von Geschwisterspendern. Dabei bestand bei 62 dieser 65 Patienten eine vollständige HLA- Kompatibilität,

Ergebnisse

bei 3 Patienten lag eine unvollständige Kompatibilität vor. 81/146 Patienten (55 %) erhielten Stammzellen von nicht verwandten Spendern. Bei 57 der 81 Patienten wurde eine vollständige HLA- Kompatibilität und bei 24 Patienten eine unvollständige Kompatibilität nachgewiesen.

Das Spenderalter der unverwandten Spender lag im Mittel bei 36,4 Jahren (\pm 9,2; range 20-56 Jahre). In 15 % der Fälle wurde das Alter von nicht verwandten Spendern vom jeweiligen Transplantationszentrum nicht registriert.

Das mittlere Spenderalter lag bei verwandten Spendern bei 45.1 Jahren (\pm 11.8; range 22-69 Jahre). Der Altersunterschied zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern war hoch signifikant ($p= 0.0007$).

3.8 Beobachtungszeitraum

Der mediane Beobachtungszeitraum nach allogener HCT lag bei den überlebenden Patienten mit FL bei 6,8 Jahren (range 3,5-12,5 Jahre). Dabei handelte es sich um 72/146 Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten follow-up lebten.

Ergebnisse

Tabelle 3: Patienten und HCT Informationen

Parameter		n/Alter	Range/%
Medianes Patientenalter bei Diagnose FL [Jahre]		43	Range 18-66
Medianes Patientenalter bei allo- HCT [Jahre]		48	Range 29-71
Patientengeschlecht	männlich	89	61%
	weiblich	57	39%
Stadium bei Diagnose [Ann Arbor]	I-III	49	34%
	IV	97	66%
B-Symptomatik bei Diagnose	nein	93	68%
	ja	43	32%
Zeitintervall Diagnose- allo-HCT [Jahre]	≤ 3.5	71	49%
	> 3.5	75	51%
Anzahl Chx-Zyklen vor allo-HCT (exkl. Chx im Rahmen auto-HCT)	1-3	88	60%
	4-10	58	40%
Autologe HCT vor allo-HCT	nein	56	38%
	ja	90	62%
Zeitintervall auto-HCT - allo-HCT [Monate]		23	Range 1.5-164
Therapieansprechen/Status bei allo-HCT	CR 1 oder CR 2	36	25%
	PR (erste oder folgende PR)	74	52%
	refraktär	33	23%
Konditionierungsart vor allo-HCT	myeloablativ *	50	34%
	RIC**	96	66%
Konditionierungsschema allo-HCT mit TBI	ja	65	45%
	nein	81	55%
Spendergeschlecht	männlich	92	63%
	weiblich	54	37%
Medianes Spenderalter (Jahre) bei allo-HCT (Jahre)		40	Range 21-69
Patient/Spender Beziehung	verwandt	65	45%
	nicht verwandt	81	55%
Patient/Spender HLA Konstellation	kompatibel	119	82%
	unvollständig kompatibel	27	18%
Geschlecht ungleich (weiblicher Spender, männlicher Empfänger)	ja	29	20%
	nein	117	80%
Stammzellquelle	Peripheres Blut	133	92%
	Knochenmark	11	8%

* Regime mit TBI ≥ 8 Gy, Busulfan ≥ 16 mg/kg, Cyclophosphamid ≥ 120 mg/m², und/oder Melphalan ≥ 200 mg/m²

** Regime mit TBI < 8 Gy, Busulfan < 16 mg/kg, Cyclophosphamid < 120 mg/m², und Melphalan < 200 mg/m².

Abk.: auto- /allo-HCT = engl. autologous/allogeneic hematopoetic stem cell transplantation; RIC = engl. Reduced Intensity Conditioning; TBI = engl. Total body irradiation; Chx = Chemotherapie; FL = Follikuläres Lymphom; HLA = Humanes Leukozyten-Antigen; CR = engl. Complete Remission; PR = Partial Remission; range = engl. für Intervall

Ergebnisse

3.9 Engraftment, Graft-versus-Host Disease und Non-Relapse Mortalität

8 Patienten starben im Zeitraum von 28 Tagen nach Transplantation. Bei den verbliebenen Patienten (138) wurde ein Engraftment in 99 % (137/138) der Fälle erreicht. Der mediane Zeitraum bis zur Erholung der neutrophilen Granulozyten betrug 14 Tage (range 5 - 43 Tage). Ein sekundäres Transplantatversagen wurde bei nur 2 Patienten beobachtet.

Bei 51 Patienten (36 %) bestand eine akute GvHD Grad II-IV. Eine limitierte Form der chronischen GvHD lag bei 32,5 % der Patienten vor (40/123).

Bei 26 % der Patienten (32/123) entwickelte sich eine extensive chronische GvHD. Die univariate Analyse konnte einen Zusammenhang zwischen Auftreten einer ausgeprägten GvHD und einem Spenderalter ≥ 37 Jahre zeigen ($p=0.0017$).

Die kumulative Rate der Non- Relapse Mortalität (NRM) zum Zeitpunkt 30 Tage, 100 Tage und 2 Jahre nach allogener hämatopoetischer Transplantation (HCT) betrug 5 %, 16 % bzw. 34 %.

Die univariate Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss auf die NRM durch Parameter wie das Patientenalter bei allogener HCT, Geschlecht, Stadium bei Erstdiagnose, B- Symptomatik (ja vs. nein), die Anzahl der Chemotherapiezyklen vor allogener HCT (≤ 3 vs. > 3), vorangegangene autologe HCT (ja vs. nein), Zeitintervall zwischen Diagnosestellung und allogener HCT ($\leq 3,5$ Jahre vs. $> 3,5$ Jahre), Zeitintervall zwischen autologer HCT und allogener HCT, Status vor allogener HCT (chemosensitiv vs. chemorefraktär), Art der Konditionierung (dosisreduziert vs. myeloablativ), Spendertyp (Geschlecht; verwandt vs. nicht verwandt) und HLA-Kompatibilität.

3.10 Todesursachen

Insgesamt sind 74/146 (51 %) Patienten nach allogener HCT während der Beobachtungszeit verstorben. 23 Patienten verstarben in den ersten 100 Tagen nach Transplantation. Dabei stellten Infektionen mit 38 % (28/74) die häufigste

Ergebnisse

Todesursache dar. Rezidive bzw. eine Progression der Grunderkrankung führten bei 15 bzw. 8 Patienten zum Tod. Weitere Todesursachen waren eine akute GvHD (11/74), Sekundärmalignome (n=4: Magen-Ca (n=1), sekundäre akute myeloische Leuämie (AML) (n=1), Bronchialkarzinom (n=1), Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (n=1)), Myokardinfarkt (n=2), zerebrale Blutung (n=2), Pneumothorax (n=1), Pneumonitis (n=1), Enzephalitis (n=1) und Leukenzephalopathie (n=1) (Abbildung 3).

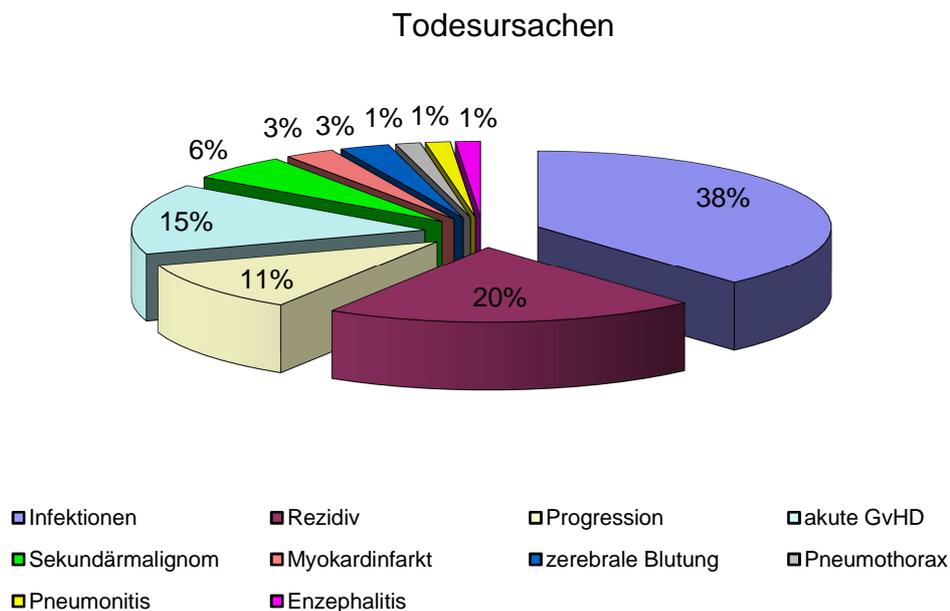


Abbildung 3: Todesursachen (%)

Abk.: GvHD = Graft-versus-Host Disease

3.11 Therapieansprechen, Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nach allogener HCT

Bei 8 von 146 (5 %) Patienten konnte das Ansprechen auf die allogene HCT aufgrund einer Frühsterblichkeit (< 30 Tage nach allogener HCT) nicht beurteilt werden (Median 14 Tage, range 7-30 Tage nach HCT). Bei weiteren 5 Patienten, die länger als 30 Tage nach HCT lebten (Median 56 Tage, range 32-93 Tage) wurde aufgrund von frühem Multiorganversagen kein Status nach allogener HCT erhoben.

Ergebnisse

Somit konnte das Ansprechen nach allogener HCT lediglich bei 133 Patienten evaluiert werden. Davon befanden sich nach allogener HCT 116/133 (87 %) Patienten in kompletter Remission (CR). Bei 22 von 29 Patienten (76 %) mit chemorefraktärer Erkrankung (RD) und 57 von 67 Patienten (85 %) mit partieller Remission (PR) vor HCT konnte eine komplette Remission erreicht werden. Die 34 Patienten mit CR vor allogener HCT waren auch danach weiterhin in CR (100 %). Bei drei Patienten mit unbekanntem Status vor allogener HCT lag nach allogener HCT ebenfalls eine komplette Remission vor. Eine partielle Remission (PR) durch die allogene HCT konnte bei mehr als 10 % (14/133) erreicht werden. Bei weniger als 3 % der Patienten (3/133) war ein Krankheitsprogress nach allogener HCT zu beobachten (PD). Das 1-, 2- und 5- Jahres Gesamtüberleben (OS) für die gesammte Kohorte betrug 68 %, 60 %, 52 % (Abbildung 4, Tabelle 4) und für die 1-, 2- und 5- Jahres Raten im ereignisfreien Überleben 64 %, 54%, 45 % (Abbildung 5, Tabelle 5).

Ergebnisse

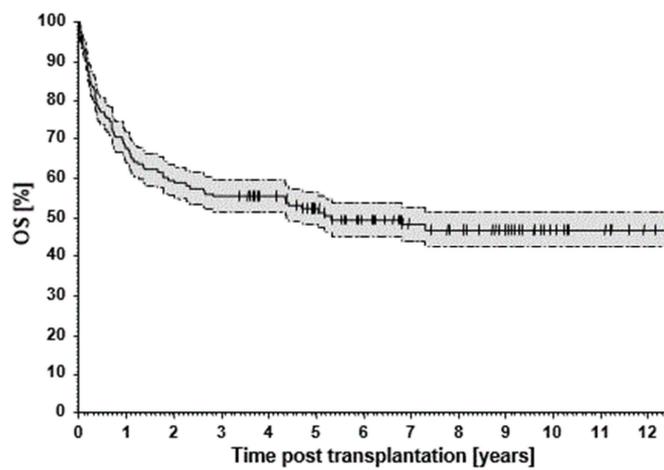


Abbildung 4: Gesamtüberleben

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben

Tabelle 4: Gesamtüberleben (OS)

OS	[%]	(95%- Konfidenzintervall)
1- Jahres	67,8%	(63,9 - 71,7%)
2- Jahres	59,6%	(55,5 - 63,7%)
5- Jahres	52,4%	(48,2 - 56,5%)

Ergebnisse

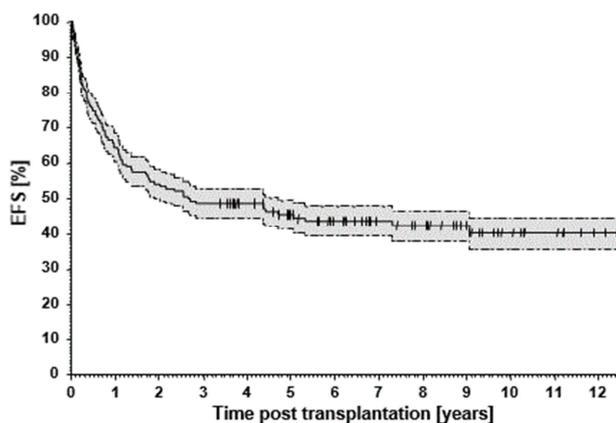


Abbildung 5: Ereignisfreies Überleben

Abk.: EFS: engl. event free survival = ereignisfreies Überleben

Tabelle 5: Ereignisfreies Überleben (EFS)

EFS	[%]	(95%- Konfidenzintervall)
1- Jahres	64,4%	(60,4 - 68,3%)
2- Jahres	54,1%	(50,0 - 58,2%)
5- Jahres	45,4%	(41,3 - 49,6%)

3.12 Rezidiv und Progress

Insgesamt trat bei 15 der 116 Patienten (13 %) mit kompletter Remission ein Rezidiv nach allogener HCT auf. Die Mehrheit der Rezidive (14/15, 93 %) wurden innerhalb der ersten 3 Jahre nach allogener HCT festgestellt (1. Jahr: n=5; 2. Jahr: n=4, 3. Jahr: n=5). Bei den 51 Patienten mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 5 Jahren nach allogener HCT wurde nur ein Spätrezidiv 9 Jahre nach allogener HCT nachgewiesen.

Ergebnisse

8 der 15 Patienten mit Rezidiv konnten erneut erfolgreich mit Donor-Lymphozyten Infusionen (DLI), Rituximab bzw. der Kombination aus Rituximab und Bendamustin oder lokalisierter Radiotherapie behandelt werden. Hingegen war ein erneuter Therapieversuch bei Patienten mit progredienter Erkrankung nicht erfolgreich. Alle diese Patienten verstarben innerhalb von 2 Jahren nach allogener HCT.

Ein progressiver Krankheitsverlauf trat bei 5/14 Patienten mit partieller Remission auf. Somit betrug die endgültige Häufigkeit einer PD während des Beobachtungszeitraumes dieser Studie nach allogener HCT bei 6 % (8/133).

3.13 Risikofaktor Analyse: Univariate Analyse möglicher Einflussfaktoren auf die Endpunkte OS und EFS

Die Ergebnisse der univariaten Regressionsanalyse möglicher Einflussfaktoren auf das Gesamt- und ereignisfreie Überleben sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 zusammengefasst.

In der univariaten Analyse zeigte sich ein besseres Gesamtüberleben ($p=0.0032$) und ereignisfreies Überleben ($p=0.0033$) bei einem Spenderalter ≤ 42 Jahre (Abbildung 6). Der Altersmedian in der Gruppe der jüngeren Spender betrug 34 Jahre im Vergleich zur älteren Spendergruppe mit einem Median von 51 Jahren. Jüngeres Spenderalter war mit dem Auftreten einer limitierten chronischen GvHD und älteres Spenderalter mit dem Auftreten einer extensiven chronischen GvHD assoziiert ($p=0.0031$). Dieser Effekt wird vor allem nicht verwandten Spendern zugeordnet. Ob eine chronische GvHD bei diesen Patienten überproportional eine Todesursache darstellte wurde statistisch nicht ausgewertet.

Ergebnisse

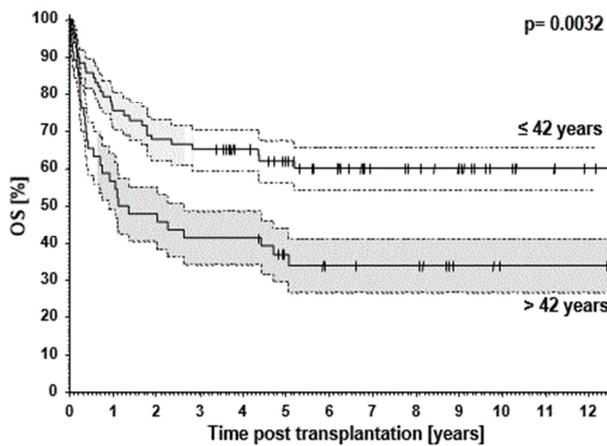


Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Spenderalter ≤ 42 Jahre ($n=77/123$) bzw. > 42 Jahre ($n=46/123$)

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben

Im Gegensatz zum Alter des Spenders wurde fortgeschrittenes Patientenalter nicht als negativer Risikofaktor für Gesamt- und ereignisfreies Überleben identifiziert. Der Altersmedian der Patienten bei allogener HCT betrug 48 Jahre. Wie in vielen klinischen Studien wurde auch hier eine Einteilung der Kohorte in Altersgruppen < 55 Jahre und ≥ 55 Jahre vorgenommen. Die Ergebnisse im Gesamtüberleben für diese Gruppen < 55 ($n=108$) Jahre und ≥ 55 Jahre ($n=38$) sind in Abbildung 7 dargestellt.

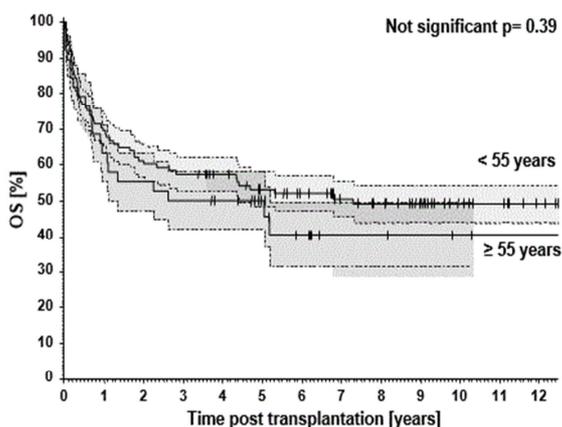


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Patientenalter

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben

Ergebnisse

Ein chemosensitiver Krankheitsstatus (Abbildung 8) vor allogener HCT zeigte einen Trend zu höherem Gesamt- und ereignisfreien Überleben ohne Erreichen einer Signifikanz.

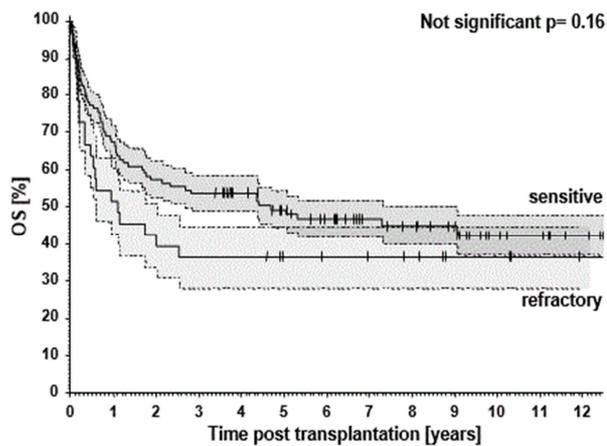


Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Krankheitsstatus sensitiv (n=110), refraktär (n=33)

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben

Die Gruppe mit chemosensitivem Status (n=80), die einer alleinigen Chemokonditionierung zugeführt wurde, wies ein signifikant höheres Gesamt- ($p=0.031$) und ereignisfreies Überleben ($p=0.025$) im Vergleich zu Patienten mit refraktärem Krankheitsstatus (n=19) auf (Abbildung 9, Abbildung 10).

Ergebnisse

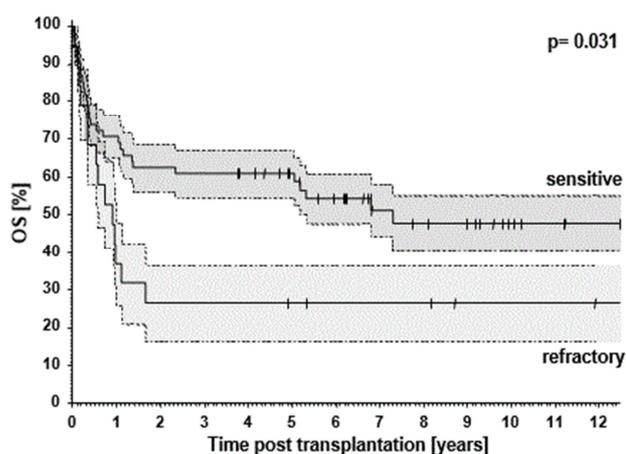


Abbildung 9: Gesamtüberleben bei alleiniger Chemokonditionierung in Abhängigkeit von Krankheitsstatus

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben

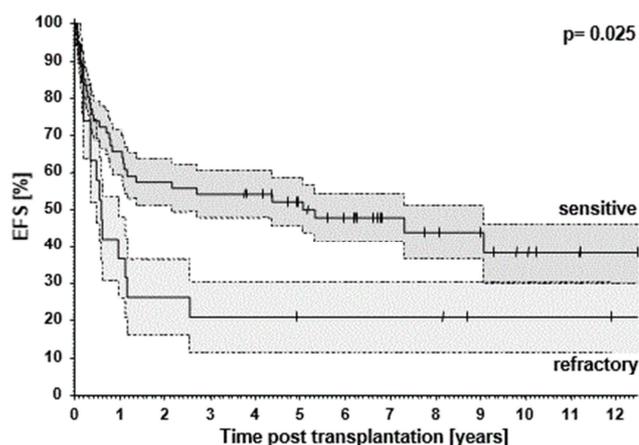


Abbildung 10: Ereignisfreies Überleben bei alleiniger Chemokonditionierung in Abhängigkeit von Krankheitsstatus

Abk.: EFS: engl. event free survival = ereignisfreies Überleben

Ein Vergleich der alleinigen Chemokonditionierung und TBI- basierten Konditionierung ergab keinen Unterschied im Gesamt- und ereignisfreien Überleben in der Gruppe mit chemosensitivem Krankheitsstatus (Abbildung 11, Abbildung 12).

Ergebnisse

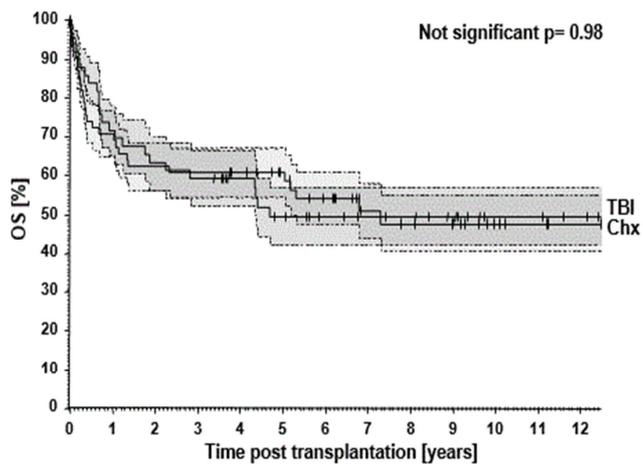


Abbildung 11: Gesamtüberleben bei chemosensitivem Status in Abhängigkeit von Konditionierung

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben; TBI: engl. total body irradiation = Ganzkörperbestrahlung; Chx = Chemotherapie

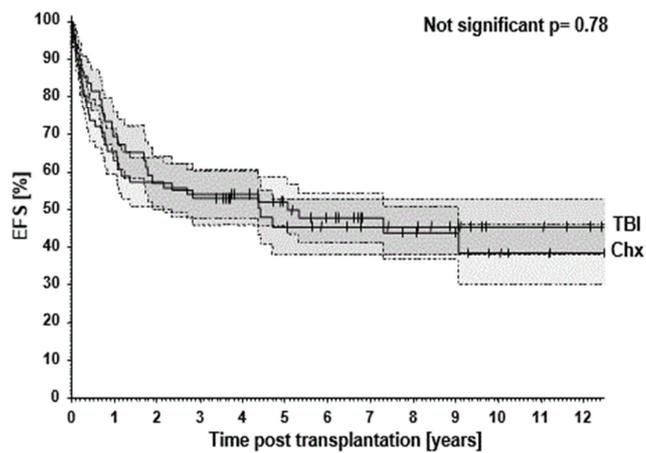


Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben bei chemosensitivem Status in Abhängigkeit von Konditionierung

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben; TBI: engl. total body irradiation = Ganzkörperbestrahlung; Chx = Chemotherapie

Ergebnisse

Bei Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung war die TBI- basierte Konditionierung der chemotherapiebasierten Konditionierung überlegen: die 95 %- Konfidenzintervalle der 2 Subkohorten überschneiden sich nicht und der Signifikanzlevel für OS ($p=0.061$) und EFS ($p=0.057$) wurde trotz niedriger Anzahl der Patienten fast erreicht (Abbildung 13, Abbildung 14).

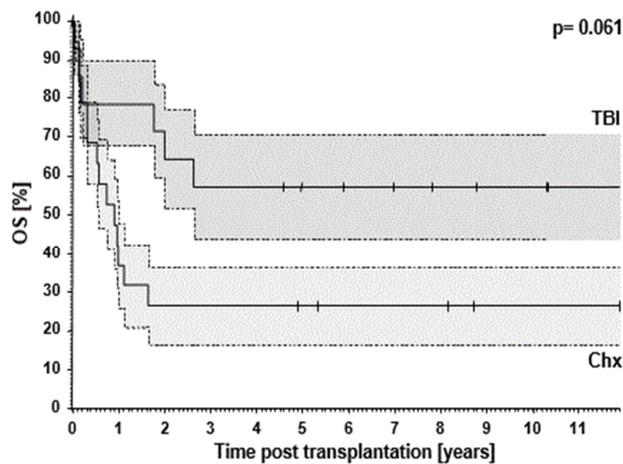


Abbildung 13: Gesamtüberleben bei chemorefraktärem Status in Abhängigkeit von Konditionierung; TBI (n=14), Chx (n=19)

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben

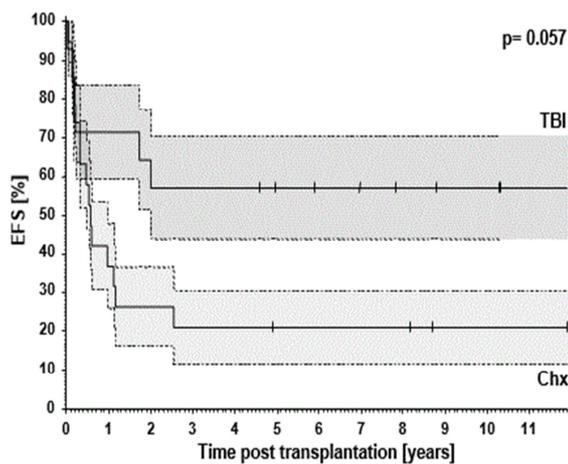


Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben bei chemorefraktärem Status in Abhängigkeit von Konditionierung

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben

Ergebnisse

Der Einfluss der chronischen GvHD auf Gesamt- und ereignisfreies Überleben wurde getrennt nach Fehlen, limitierter und extensiver GvHD analysiert. Patienten mit limitierter chronischer GvHD erreichten bessere Raten im Gesamt- und ereignisfreien Überleben als die anderen Subgruppen. OS: limitiert vs. keine GvHD $p=0.011$; limitiert vs. ausgeprägt $p=0.015$; ausgeprägt vs. keine GvHD $p=0.89$ (nicht signifikant) bzw. EFS: limitiert vs. keine GvHD $p=0.058$; limitiert vs. ausgeprägt $p=0.067$; ausgeprägt vs. keine GvHD $p=0.9$ (nicht signifikant). Der Vergleich der Gruppe mit limitierter GvHD mit der Gruppe mit ausgeprägter GvHD und ohne GvHD zeigte einen signifikanten Unterschied im Gesamt- ($p=0.0054$) und ereignisfreien Überleben ($p=0.033$) (Abbildung 15, Abbildung 16).

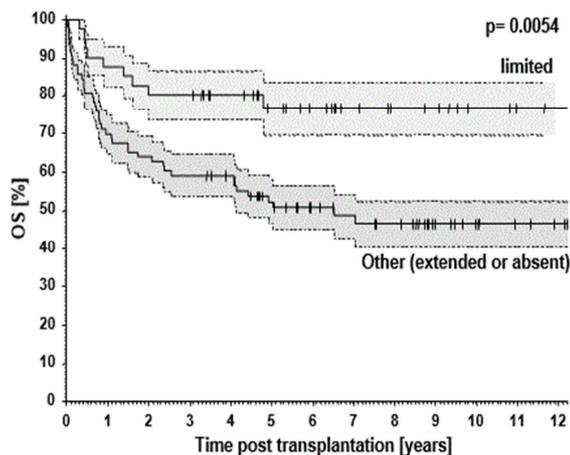


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit chronischer GvHD; limited (n=40), other (n=83)

Abk.: OS: engl. overall survival = Gesamtüberleben

Ergebnisse

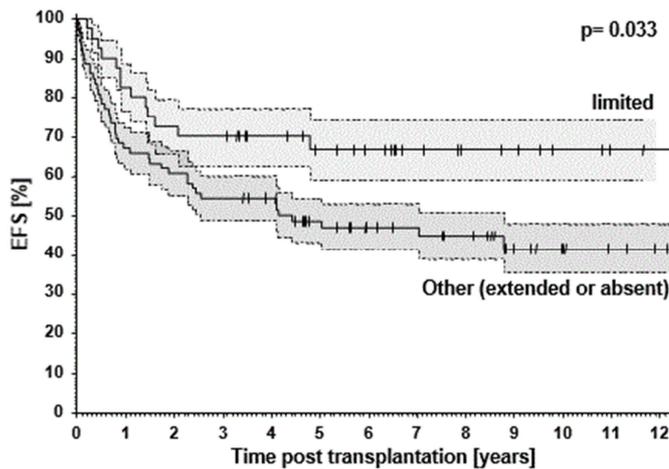


Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit chronischer GvHD

Abk.: EFS: engl. event free survival = ereignisfreies Überleben

Weitere univariate Analysen zur Bedeutung von myeloablativer vs. dosisreduzierter Konditionierung (Abbildung 17) und von TBI- basierter vs. alleiniger Chemokonditionierung hinsichtlich dem OS und EFS zeigten keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 18).

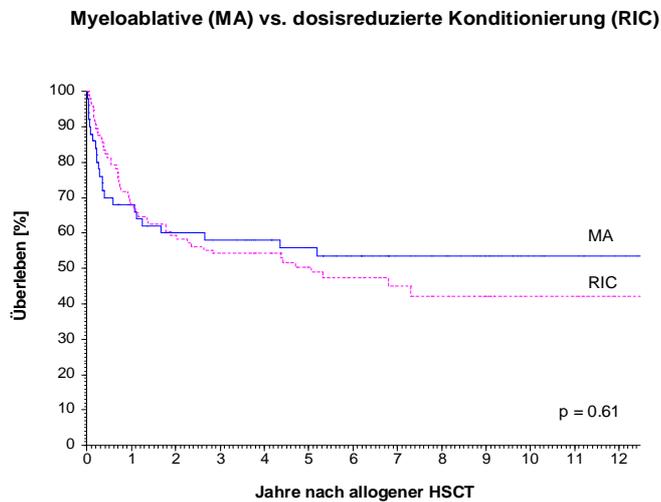


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Konditionierung; MA (n=50), RIC (n=96)

Abk.: HCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; MA = myeloablativ; RIC = dosisreduziert

Ergebnisse

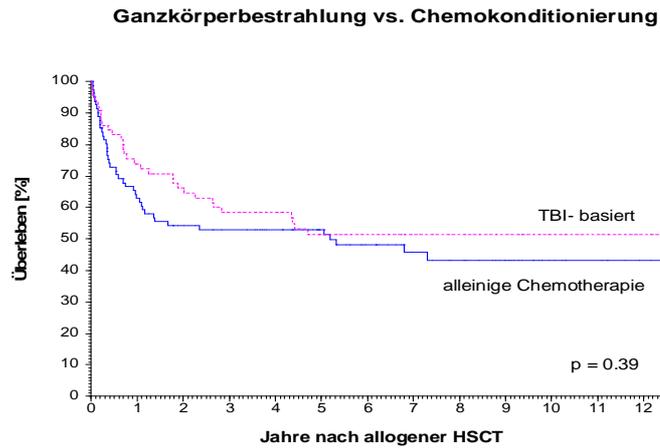


Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Konditionierung (TBI- basiert (n=49) vs. alleinige Chemokonditionierung (n=61))

Abk.: TBI = Ganzkörperbestrahlung, HCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die Parameter Patientengeschlecht, Vorliegen einer B- Symptomatik, Stadium bei Erstdiagnose, Anzahl der Chemotherapiezyklen, Zeitintervall zwischen Erstdiagnose und allogener HCT, Zeitintervall zwischen autologer und allogener HCT sowie Geschlecht und HLA- Kompatibilität des Spenders blieben ohne Einfluss auf das Gesamt- und ereignisfreie Überleben.

Ergebnisse

Tabelle 6 Univariate Risikofaktoranalyse: Gesamtüberleben

Risikofaktoren	Anzahl Patienten	1- Jahres OS in %	2- Jah- res OS in %	p-Wert log-rank Test	p-Wert nach Tarone
Gesamt	146	67,80	59,60	–	
Geschlecht					
männlich	89	68,54	59,55	0.74	
weiblich	57	66,67	59,65		
Alter bei Diagnose					
1: < 40	54	74,07	64,81	1-2: 0.51	0.34
2: 41-50	52	65,38	57,69	1-3: 0.34	
3: > 50	40	62,50	55,00	2-3: 0.78	
Alter bei auto HCT					
1: < 40	28	71,43	64,29	1-2: 0.46	0.21
2: 41-50	34	61,76	55,88	1-3: 0.20	
3: > 50	28	57,14	46,43	2-3: 0.56	
Alter bei allo HCT					
< 48	76	73,68	63,16	0.16	
≥ 49	70	61,43	55,71		
Initiales Stadium					
I-III	49	73,47	65,31	0.51	
IV	97	64,95	56,70		
B-Symptomatik					
nein	92	65,22	56,52	0.67	
ja	43	65,12	58,14		
n Chemotherapie					
0-3	88	69,32	59,09	0.72	
4-12	58	65,52	60,34		
auto HCT					
nein	56	75,00	66,07	0.11	
ja	90	63,33	55,56		
Konditionierung auto HCT					
TBI	24	45,83	41,67	0.14	
Chx	66	69,70	60,61		

Ergebnisse

Zeit ED – auto					
HCT					
0 – 1.5 J	45	62,22	55,56	0.76	
> 1.5 J	45	64,44	55,56		
Zeit ED – allo HCT					
0 – 3.5 J	71	66.20	54.93	0.66	
3.51 - 17 J	75	69.33	64.00		
Status bei allo					
HCT					
refraktär	33	54,55	45,45	0.15	–
sensitiv	110	70,91	62,73		
Konditionierung					
allo HCT					
MA	50	68,00	60,00	0.61	
RIC	96	67,71	59,37		
TBI vor allo HCT					
nein	81	62,96	54,32	0.39	
ja	65	73,85	66,15		
TBI vor allo HCT					
bei RD					
nein	19	36.84	26.32	0.061	
ja	14	78.56	71.43		
Konditionierung					
allo HCT					
HD-TBI	24	79,17	70,83	0.51	
RIC-TBI	29	68,97	62,07		
Alter Spender					
≤ 42	56	69,64	67,86	0.073	
> 42	52	63,46	53,85		
Geschlecht					
Spender					
männlich	92	72,83	63,04	0.31	
weiblich	54	59,26	53,70		
Verwandtschaft					
Spender					
1: fremd	81	64,20	54,32	1-2: 0.28	
2: verwandt	6	50,00	50,00	1-3: 0.54	

Ergebnisse

3: identische Geschwister				
	59	74,58	67,80	$_{2-3}: 0.17$
HLA - Kompatibilität				
ja	119	68,07	59,66	0.75
nein	27	66,67	59,26	
Geschlecht Spender/Patient				
gleich	85	69,41	61,18	0.60
ungleich	61	65,57	57,38	
Chronische GvHD limitiert				
nein	83	69.88	63.86	0.0054**
ja	40	87.50	80.00	

Abk.: OS = Gesamtüberleben (engl. overall survival); allo = allogene; auto = autologe; HCT = hämatopoetische Transplantation (engl. hematopoietic stem cell transplantation); ED = Erstdiagnose; MA = myeloablativ; RIC = dosisreduzierte Konditionierung (engl. reduced intensity conditioning); TBI = Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation); GvHD = Graft-versus-Host disease; HD = Hochdosis; Chx = Chemotherapie, RD = chemorefraktäre Erkrankung (engl. resistant disease); * = signifikant

Ergebnisse

Tabelle 7: Univariate Risikofaktoranalyse: Ereignisfreies Überleben

Risikofaktoren	Anzahl Pa- tienten	1-Jahres- EFS in %	2-Jahres- EFS in %	p-Wert log-rank Test	p-Wert nach Ta- rone
Gesamt	146	64.4	54.1	–	
Geschlecht					
männlich	89	62.92	53.93	0.78	
weiblich	57	66.67	54.39		
Alter bei ED					
1: < 40	54	70.37	57.41	1-2: 0.57	0.44
2: 41-50	52	61.54	53.85	1-3: 0.44	
3: > 50	40	60.00	50.00	2-3: 0.88	
Alter bei auto HCT					
1: < 40	28	67.86	53.57	1-2: 0.57	0.38
2: 41-50	34	58.82	55.88	1-3: 0.36	
3: > 50	28	53.57	42.86	2-3: 0.78	
Alter bei allo HCT					
< 48	76	69.74	57.89	0.18	
≥ 49	70	58.57	50.00		
Initiales Stadium					
I-III	49	69.39	59.18	0.91	
IV	97	61.86	51.55		
B-Symptomatik					
nein	92	63.04	53.26	0.40	
ja	43	60.47	48.84		
n Chemotherapie					
0-3	88	63.64	53.41	0.76	
4-12	58	65.52	55.17		
auto HCT					
nein	56	71.43	58.93	0.089	
ja	90	60.00	51.11		
Konditionierung auto HCT					
TBI	24	41.67	41.67	0.23	
Chx	66	66.67	54.55		
Zeit ED – auto					
< 1,5	45	57.78	53.33	0.30	
≥ 1,5	45	62.22	48.89		

Ergebnisse

Zeit ED – allo HCT					
< 3,5	71	60.56	49.30	0.79	
≥ 3,5	75	68.00	58.67		
Status bei allo HCT					
refraktär	33	51.52	42.42	0.16	–
sensitiv	110	67.27	57.27		
Konditionierung allo HCT					
MA	50	64.00	56.00	0.42	
RIC	96	64.58	53.12		
TBI vor allo HCT					
nein	81	59.26	49.38	0.23	
ja	65	70.77	60.00		
TBI vor allo HCT bei RD					
nein	19	36.84	26.32	0.057	
ja	14	71.43	64.29		
Konditionierung allo HCT					
HD-TBI	24	75.00	66.67	0.28	
RIC-TBI	29	65.52	58.62		
Alter Spender					
≤ 42	56	66.07	64.29	0.032*	
> 42	52	63.46	50.00		
Geschlecht Spender					
männlich	92	67.39	57.61	0.50	
weiblich	54	59.26	48.15		
Verwandtschaft Spender					
1: fremd	81	60.49	53.09	1-2: 0.29	
2: verwandt	6	33.33	33.33	1-3: 0.98	
3: identische Geschwister	59	72.88	57.63	2-3: 0.30	
HLA - Kompatibilität					
ja	119	64.71	53.78	0.41	
nein	27	62.96	55.56		
Geschlecht Spender/Patient					

Ergebnisse

gleich	85	63.53	54.12	0.54
ungleich	61	65.57	54.10	
Chronische GvHD				
limitiert				
nein	40	93.76	100.00	0.033*
ja	79	92.41	100.00	

Abk.: OS = Gesamtüberleben (engl. overall survival); allo = allogener; auto = autolog; HCT = hämatopoetische Transplantation(engl. hematopoietic stem cell transplantation); ED = Erst-diagnose; MA = myeloablativ; RIC = dosisreduzierte Konditionierung (engl.reduced intensity conditioning); TBI = Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation); GvHD = Graft-versus-Host disease; HD = Hochdosis; Chx = Chemotherapie, RD = chemorefraktäre Erkrankung (engl. resistant disease); * = signifikant

3.14 Risikofaktor Analyse: Multivariate Analyse

Für die Durchführung der multivariaten Analyse wurden nach univariater Analyse folgende Parameter eingeschlossen: Alter bei allogener HCT, Anwendung einer autologen HCT im Krankheitsverlauf, Krankheitsstatus vor allogener HCT, Konditionierung vor allogener HCT bei chemorefraktären Patienten, Spenderalter \pm limitierte chronische GvHD.

Die multivariate Analyse ergab, dass der Status vor allogener HCT, die TBI-basierte Konditionierung vor allogener HCT und die limitierte chronische GvHD in der Subgruppe der Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung unabhängige prognostische Faktoren für das Ereignisfreie und das Gesamtüberleben sind (Tabelle 8, Tabelle 9).

Ergebnisse

Tabelle 8: Multivariate statistische Analyse: Unabhängige Risikofaktoren für Gesamt- und ereignisfreies Überleben nach HCT

Risikofaktor	Endpunkt	HR	CI (68%)	p
Therapie-sensitive Erkrankung (ja/nein) bei HCT	OS	0.476	0.351-0.644	0.014*
	EFS	0.463	0.347-0.617	0.007*
TBI-basierte Konditionierung (ja/nein) bei chemorefraktärer Erkrankung	OS	0.415	0.254-0.678	0.073
	EFS	0.359	0.221-0.582	0.034*

Abk.: HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, *: Signifikanz ($p < 0.05$), OS: Gesamtüberleben. EFS: ereignisfreies Überleben, TBI: Ganzkörperbestrahlung, HCT: hämatopoetische Transplantation

Tabelle 9: Unabhängige Risikofaktoren für Gesamt- und ereignisfreies Überleben nach Testung aller Basisvariablen und Endpunkt Variable Auftreten einer chronisch limitierten GvHD (ja/nein) bei Patienten mit einem Überleben > 100 Tage nach HCT

Risikofaktor	Endpunkt	HR	CI (68%)	p
Therapie-sensitive Erkrankung (ja/nein) bei HCT	OS	0.348	0.243-0.499	0.0034*
	EFS	0,346	0.244-0.490	0.0024*
TBI-basierte Konditionierung (ja/nein) Bei chemorefraktärer Erkrankung	OS	0.180	0.093-0.351	0.010*
	EFS	0.109	0.051-0.236	0.0041*
Limitierte chronische GvHD (ja/nein)	OS	0.328	0.227-0.474	0.0025*
	EFS	0.439	0.319-0.605	0.010*

Abk.: HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval, *: Signifikanz ($p < 0.05$), OS: Gesamtüberleben. EFS: Ereignisfreies Überleben, TBI: Ganzkörperbestrahlung, HCT: hämatopoetische Transplantation

4 Diskussion

4.1 Effektivität und Toxizität der allogenen HCT beim FL im internationalen Vergleich

Diese retrospektive multizentrische Studie konnte 146 Patienten mit nicht-transformiertem Follikulärem Lymphom einschließen, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine allogene HCT in einem deutschen Transplantationszentrum im Zeitraum 1998-2008 erhielten.

Die beiden primären Ziele dieser Studie waren es, die Effektivität und Toxizität der allogenen HCT beim FL zu analysieren und dabei Patientengruppen zu identifizieren, die besonders von einer allogenen Transplantation profitieren.

In der vorliegenden Studie lagen das Gesamtüberleben aller Patienten nach 5 Jahren bei 52,4 % und das ereignisfreie Überleben bei 45,4 %.

Das Gesamtüberleben war damit in unserer Studie niedriger als in Studien von Khouri et al. [74], die ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 85 % aufwies und Thomson et al., die von einem Gesamtüberleben nach 4 Jahren von 76 % berichtet [109].

Dabei muss jedoch beachtet werden, dass beide zum Vergleich herangezogenen Studien eine geringere Patientenzahl (Khouri et al. n= 47; Thomson et al. n= 83) und lediglich Patienten mit chemosensitiver Erkrankung eingeschlossen haben [74]. In einer Studie von van Besien et al. lag eine vergleichbar große Patientenkohorte von 176 Patienten mit Follikulärem Lymphom vor, die eine allogene HCT erhielten, und ein ähnliches Gesamtüberleben von 51% nach 5 Jahren zeigten. Ebenfalls wurden in der Studie von van Besien et al. Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung eingeschlossen [65]. Zu erwähnen ist ebenfalls, dass sich in unserer Studie lediglich 25 % der Patienten zum Zeitpunkt der allogenen HCT in kompletter Remission befanden, hingegen waren es 67% in der Studie von van Besien et al..

Diskussion

Die mediane Beobachtungszeit von 6,8 Jahren war ebenfalls länger als in den erwähnten Studien (van Besien et al. 36 Monate; Thomson et al. 43 Monate; Khouri et al. 60 Monate), was weiter zur Aussagekraft dieser Studie beiträgt.

Alle Patienten in unserer Studie waren intensiv nach den aktuell verfügbaren Therapiestandards (lokalisierte Radiotherapie, Chemotherapie, Chemoimmuntherapie, Radioimmuntherapie) vorbehandelt. Bei 62 % der Patienten (90/146) wurde bereits eine autologe HCT durchgeführt.

Der Vergleich der kumulativen 100 Tage und kumulativen 2- Jahre Non- Relapse Mortalität, die bei 15 % bzw. 34 % lag, zeigte ähnliche Ergebnisse zu bisher publizierten Daten von Robinson et al. mit 12,8 % bzw. 25,5 % [83], 18 % für Patienten mit myeloablativer und 14 % mit dosisreduzierter Konditionierung bzw. 25-28 % in der kumulativen 3- Jahres NRM in einer Studie von Hari et al [66]. Rezvani et al. berichteten über eine kumulative 3- Jahre NRM von 25 % [110], Ingram et al. wiesen eine NRM von 20 % nach einem Jahr auf [111] und weitere Studien von van Besien et al., Toze et al. und Peniket et al. hatten vergleichbare Ergebnisse [112–114].

Die Angaben der Non- Relapse Mortalität zu unterschiedlichen Zeitpunkten erschwerten den Vergleich dieser Studien. In der Literatur wird eine Non- Relapse Mortalität von 30-40 % angegeben. Damit war die Non- Relapse Mortalität dieser Studie nicht außergewöhnlich hoch.

Entgegen der überwiegenden Studienlage hatten überraschenderweise weder das Alter noch andere demografische Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Non- Relapse Mortalität [65]. Ein fortgeschrittenes Patientenalter wurde bisher mit einem schlechteren Outcome in Verbindung gebracht. Mit der Beobachtung dieser Studie, dass ältere Patienten keine schlechteren Endergebnisse erreichen können, bietet sich diesen Patienten eine potentielle Chance auf Heilung.

Eine Beobachtung von van Besien et al., dass ein längerer Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Transplantation mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert ist [65], konnte bei dieser Studie nicht bestätigt werden.

Diskussion

Die Anzahl der Chemotherapien vor allogener HCT und eine vorangegangene autologe HCT hatten vergleichbar zu den bereits erwähnten Studien keinen signifikanten Einfluss auf die Non- Relapse Mortalität.

In manchen der zum Vergleich herangezogenen Studien wurden nicht verwandte Spender ausgeschlossen. Die Studien, die ebenfalls nicht verwandte Spender einschlossen, berichteten von nicht signifikantem Einfluss auf die Non-Relapse Mortalität. Dies bestätigte sich auch in unserer Studie.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die allogene HCT für Patienten mit nicht- transformiertem FL eine definitive Heilungschance bietet, unabhängig vom Therapieansprechen vor der Transplantation.

Dies zeigt sich in den stabilen Plateaus für Gesamt- und ereignisfreies Überleben sowohl für die chemosensitive Gruppe als auch für die chemoresistente Gruppe (siehe Abbildung 8).

Das Plateau in den Überlebenskurven belegt das kurative Potential einer allogenen HCT bei Patienten mit fortgeschrittenem, intensiv vorbehandeltem FL. Die allogene HCT ist mit einer akzeptablen NRM assoziiert und eröffnet eine substantielle Heilungschance sogar bei Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung und fortgeschrittenem Lebensalter.

Diskussion

4.2 Analyse der Prognosefaktoren

Allerdings profitieren innerhalb des Gesamtkollektivs einige Gruppen besonders von der allogenen HCT. Bezogen auf das gesamte, nicht selektierte Patientenkollektiv konnten in der multivariaten Analyse zwei unabhängige prognostische Faktoren sowohl für Gesamt- als auch ereignisfreies Überleben identifiziert werden: Die Prognose der Patienten mit chemosensitiver Erkrankung zum Zeitpunkt der allogenen HCT ist deutlich besser als die Prognose des Gesamtkollektivs (1- Jahres OS 70,9 % vs 54,6 %, 1- Jahres EFS 67,3 % vs 51,5 %).

Außerdem war das Auftreten einer limitierten chronischen GvHD nach allogener HCT mit einem verbesserten ereignisfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert (1- Jahres OS 87,5 % vs 69,9 %, 1- Jahres EFS 92,4 % vs 93,8 %).

Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass das kurative Potential der allogenen HCT stärker auf den sogenannten Graft- versus- Leukemia/ Lymphoma Effekt als auf das rein quantitative zytoreduktive Potential der Konditionierung zurückzuführen ist, zumindest wenn man das Gesamtkollektiv aller Patienten betrachtet.

Es konnte vielfach gezeigt werden, dass transplantierte Immunzellen des Spenders sowohl gegen gesundes Gewebe des Empfängers als auch gegen verbleibende maligne Zellen gerichtet sein können [115, 116].

Die erste Reaktion ist unerwünscht und kann zu einer akuten oder chronischen GvHD führen, wohingegen die zweite Reaktion, bekannt als Graft- versus- Lymphoma Effekt (GvL-Effekt), für den Patienten von Vorteil ist, da residuale maligne Zellen eradiziert werden und der Patient vor einem Rückfall geschützt werden kann. Beide Reaktionen, die durch Spenderimmunzellen ausgelöst werden, beruhen auf dem gleichen immunologischen Mechanismus, der sogenannten Alloreaktivität.

Somit korreliert das Auftreten der unerwünschten GvHD mit dem vorteilhaften GvL- Effekt, was durch eine Vielzahl klinischer Studien nachgewiesen wurde.

Da es sich bei der ausgeprägten Form der chronischen GvHD im Vergleich zur limitierten Form um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild handelt, wird der positive Effekt der GvL- Reaktion durch die hohe Mortalität der extensiven GvHD

Diskussion

so stark konterkariert, dass diese Patienten wiederum eine insgesamt schlechtere Prognose haben.

Die ausgeprägte Form korreliert mit einem Anstieg der nicht rückfallbedingten Mortalität, was sich nachteilig auf das Gesamt- und ereignisfreie Überleben auswirkt.

Das Auftreten des GvL- Effektes scheint somit an der Heilung von Patienten mit nicht- transformierten FL beteiligt zu sein. Die Mehrheit der 15 dokumentierten Rückfälle (93 %) trat innerhalb der ersten 3 Jahre nach Transplantation auf.

In unserer Auswertung wurde bei einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 5 Jahren nach allogener Transplantation bei 55 Patienten lediglich ein Rückfall dokumentiert (< 2 %). Diese Beobachtung stützt bereits veröffentlichte Studien, bei denen späte Rückfälle nach mehr als 5 Jahren als Rarität eingestuft werden [65, 114].

Als potentielle Risikofaktoren für ein schlechteres Therapieergebnis nach allogener HCT gelten fortgeschrittenes Lebensalter und höheres Spenderalter. Auch in unserer Kohorte lag das Gesamtüberleben bei Patienten, die zum Zeitpunkt der allogenen HCT älter als 55 Jahre waren, niedriger im Vergleich zu Patienten, die jünger als 55 Jahre waren.

Diese Beobachtung gilt für die meisten malignen Entitäten [65, 117–122]. Dieser Unterschied war interessanterweise wie bereits erwähnt weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse signifikant.

Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Mehrheit der älteren Patienten keine myeloablative Konditionierung erhielten, die bekannterweise mit einer höheren Non- Relapse Mortalität vor allem bei älteren Patienten verbunden ist.

Des Weiteren tritt der GvL- Effekt unabhängig vom Empfängeralter auf, da dieser durch die Immunzellen des Spenders hervorgerufen wird. Von klinischer Relevanz sind die stabilen Plateaus im Gesamtüberleben für jüngere und ältere Patienten mit Heilungsraten von 50 % bzw. 42 %.

Diskussion

Die Untersuchung des Spenderalters zeigte hingegen einen klaren Vorteil zugunsten der Spendergruppe ≤ 42 Jahre mit einem signifikant höheren Gesamtüberleben nach allogener HCT ($p=0.0032$). Eine Vielzahl klinischer Studien mit Untersuchung unterschiedlicher Lymphomentitäten hatten ähnliche Ergebnisse zugunsten jüngerer Spender [123–126]. Dies könnte mit der schnelleren Erholung der T- Zellen und dem damit verbundenen, früheren Schutz vor Infektionen zusammenhängen [127]. Eine weitere Erklärung ist zum einen die Korrelation zwischen jungem Spenderalter und limitierter GvHD und zum anderen die Korrelation zwischen fortgeschrittenem Spenderalter und dem Auftreten einer ausgeprägten Form der chronischen GvHD.

Auch wenn die multivariate statistische Analyse das Spenderalter nicht als zusätzlichen unabhängigen Risikofaktor bestätigen konnte, ist es dennoch möglich, dass das Spenderalter ein unabhängiger Faktor ist, da jüngeres Spenderalter im Gegensatz zu höherem Spenderalter eng mit dem Auftreten einer limitierten GvHD (U-test: $p= 0.0031$) korreliert. Aus diesem Grunde sind jüngere Spender zu bevorzugen.

4.3 Einflüsse des Konditionierungsschemas

Bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppe der Patienten mit chemosensitivem Status hatte die Wahl des Konditionierungsschemas (alleinige Chemotherapie ($n= 61$) oder TBI- basierte Konditionierung ($n= 49$)) keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamt- und ereignisfreie Überleben.

Weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse konnte ein Vorteil für die myeloablative Konditionierung (34 %) im Vergleich zur dosisreduzierten Konditionierung (66 %) gezeigt werden. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu einer Vielzahl von Studien [72–78], in denen eine dosisreduzierte Konditionierung bessere Ergebnisse brachte, insbesondere zu einer niedrigeren Non-Relapse Mortalität führte, zeigt aber, dass ein dosisreduziertes Protokoll gleiche Ergebnisse erzielen kann und daher bevorzugt werden sollte.

Für die Subgruppe der Patienten mit chemorefraktärem Status konnte jedoch gezeigt werden, dass diese deutlich von der Anwendung einer Ganzkörperbe-

Diskussion

strahlung im Rahmen der Konditionierung profitieren und eine deutlich bessere Prognose als diejenigen haben, die ausschließlich chemokonditioniert wurden. Der Benefit einer TBI- basierten Gruppe wurde bisher in anderen vergleichbaren Studien nicht beobachtet oder eine derartige Unterscheidung nicht erwähnt. Generell wird die Anwendung einer TBI im Rahmen einer myeloablativen Konditionierung für jüngere Patienten ohne Komorbiditäten empfohlen [128, 129].

Durch die Anwendung einer TBI- basierten Konditionierung (n=14) konnten im Vergleich zur alleinigen chemobasierten Konditionierung (n=19) bei Patienten mit chemorefraktärem Krankheitsstatus vor allogener HCT ein deutlich höheres Gesamt- und ereignisfreies Überleben erzielt werden (OS TBI 78,6 % vs non-TBI 36,4 %; EFS TBI 71,4 % vs non- TBI 36,8 %). Trotz der geringen Fallzahl bestand eine borderline Signifikanz (Gesamtüberleben ($p=0.061$), ereignisfreies Überleben ($p=0.057$)) bei Fehlen einer Überschneidung des 95 %- Konfidenzintervalls (siehe Abbildungen 13 und 14).

Offensichtlich stellen die Patienten mit chemorefraktärem Krankheitsstatus ein tumorbiologisch differentes Kollektiv dar. Es liegt nahe, dass solche Patienten Resistenz- vermittelte Mutationen in Zelltod- Signalwegen aufweisen, die für den Zytostatika- vermittelten Zelltod essentiell sind. Möglicherweise spielen darüber hinaus auch spezielle pharmokokinetische Faktoren eine Rolle. Der Vorteil einer TBI- basierten Konditionierung für diese Patienten mit chemorefraktärem Krankheitsstatus kann dadurch erklärt werden, dass die Ganzkörperbestrahlung offensichtlich differierende Zelltodsignalwege triggert und/oder pharmakokintische Aspekte hier irrelevant sind. Schließlich erreicht die Ganzkörperbestrahlung im Gegensatz zur Chemotherapie auch gering perfundiertes Gewebe und den Liquorraum [56, 57, 130].

Dieser biologische Vorteil wurde auch in einer Studie von Hale et al. bestätigt, die bei Konditionierungsprotokollen ohne Ganzkörperbestrahlung ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben bei Patienten mit Follikulären Lymphomen zeigte [129].

Diskussion

Zusammenfassend kann diese Studie einen wichtigen klinischen Beitrag in der Behandlung von Patienten mit nicht-transformiertem Follikulären Lymphom leisten. Die Arbeit konnte zeigen, dass eine Vielzahl an Patienten mit nicht-transformiertem FL durch eine allogene HCT geheilt werden können, selbst im Falle eines therapierefraktären Krankheitsstatus vor allogener Transplantation oder eines fortgeschrittenen Lebensalters ≥ 55 Jahre zum Zeitpunkt der allogenen HCT, sodass beide Voraussetzungen alleine keine Ausschlusskriterien darstellen sollten.

Weiterhin lässt sich aus der durchgeführten Analyse folgern, dass bei Patienten mit chemorefraktärem Krankheitsstatus eine TBI-basierte Konditionierung bevorzugt angewandt werden sollte, wobei eine bereits durchgeführte Radiotherapie möglicherweise zu einer Dosisbeschränkung der TBI führen kann.

Die Beobachtung unserer Studie, dass HLA-Kompatibilität und das Geschlecht des Spenders keinen Einfluss auf die Non-Relapse Mortalität, das ereignisfreie- und das Gesamtüberleben hatten, sollte es mehr Patienten ermöglichen, einen geeigneten Spender zu finden und damit eine allogene HCT durchzuführen.

Zu erwähnen ist, dass dies im Gegensatz zu einer Studie von Thomson et al. steht, die vorteilhafte Ergebnisse bei verwandten, identischen Spendern im Gegensatz zu nicht identischen Spendern zeigen konnte [109].

Auch in einer weiteren Studie von Gratwohl et al. wurde auf eine hohe Bedeutung des Spendergeschlechts hingewiesen. Diese Arbeit konnte belegen, dass männliche Patienten, die ein Transplantat von einem weiblichen Spender erhielten, ein höheres Risiko für eine Non-Relapse Mortalität hatten, jedoch aufgrund eines möglicherweise verstärkten GvL-Effektes ein geringeres Rezidivrisiko aufwiesen [131]. Ho et al. stellten ebenfalls ein besseres Überleben bei Patienten mit nicht verwandtem, HLA-kompatiblen Spendern im Vergleich zu verwandten, HLA-kompatiblen Spendern fest [132].

Eine Empfehlung bei Patienten mit hohem Risiko für eine Transformation frühzeitig eine allogene HCT durchzuführen, um die Transformation und einen refraktären Krankheitsstatus zu verhindern, kann für die Gruppe mit niedrig ma-

Diskussion

lignen FL aufgrund der Ergebnisse unserer Studie nicht ausgesprochen werden. Die Zeit zwischen Erstdiagnose und allogener Transplantation von mehr oder weniger als 3,5 Jahren hatte weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse einen Einfluss auf das Gesamt- und das ereignisfreie Überleben und die Non- Relapse Mortalität. Der optimale Zeitpunkt einer allogenen HCT bleibt somit weiter unklar und sollte sich nach dem histologischen Subtyp und dem Krankheitsverlauf richten [133].

Das Ziel dieser Studie war, bei Patienten mit niedrig malignem Follikulärem Lymphom Subgruppen zu definieren, die von einer allogenen HCT profitieren. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chemosensitiver Erkrankung vor allogener HCT, die Anwendung einer TBI- basierten Konditionierung für Patienten mit refraktärem Krankheitsstatus und das Vorliegen einer limitierten chronischen GvHD mit einem verbesserten Gesamt- und ereignisfreien Überleben assoziiert ist.

Zusammenfassung

5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Analyse hatte das Ziel, die Ergebnisse der allogenen hämatopoetischen Transplantation (HCT) bei multipel vorbehandelten Patienten mit Follikulären Lymphomen (FL) darzustellen und mögliche Subgruppen zu identifizieren, die von einer allogenen HCT hinsichtlich ereignisfreiem Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS) profitieren.

Im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) wurden 146 Patienten mit FL identifiziert, die zwischen 1998 und 2008 eine allogene HCT erhielten. Der Minimum Essential Data (MED-A)- Datensatz wurde durch direkten Kontakt mit den Datenmanagern des DRST, lokalen Datenmanagern und Referenzpathologen komplettiert.

Das 1-, 2- und 5- Jahres Gesamtüberleben bzw. ereignisfreie Überleben betragen 68 %, 60 % und 52 %, bzw. 64 %, 54 % und 45 %. Die 100 Tage- Mortalität lag bei 16 %. Die univariate Analyse ergab, dass bei Patienten mit limitierter chronischer Graft- versus- Host- disease (GvHD), Spenderalter \leq 42 Jahre und Ganzkörperbestrahlungs (TBI)- basierter Konditionierung bei chemorefraktärer Erkrankung ein höheres Gesamtüberleben bzw. ereignisfreies Überleben erreicht wird.

Bei Durchführung der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass chemosensitive Erkrankung, TBI- basierte Konditionierung bei chemorefraktärer Erkrankung und Vorliegen einer limitierten chronischen GvHD unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben und ereignisfreie Überleben sind.

Im Gegensatz dazu hatten fortgeschrittenes Lebensalter und die Durchführung einer autologen HCT vor allogener HCT keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben bzw. ereignisfreie Überleben. Die allogene HCT ist eine sinnvolle Therapiemaßnahme bei multipel vorbehandelten Patienten mit Follikulären Lymphomen. Sie ist mit einer akzeptablen Non-Relapse Mortalität assoziiert und eröffnet eine potentielle Heilungschance sogar bei Patienten mit chemorefraktä-

Zusammenfassung

rer Erkrankung und fortgeschrittenem Lebensalter. Unverwandte, jüngere Spender ≤ 42 Jahre und die Anwendung einer TBI- basierten Konditionierung bei Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung sollten bevorzugt werden.

Abkürzungsverzeichnis

6	Abkürzungsverzeichnis
allo	allogen
auto	autolog
CB	Cord blood
Chx	Chemotherapie
CR	Complete remission
DLI	Donor lymphocyte infusion
ED	Erstdiagnose
EFS	Event free survival
FL	Follikuläres Lymphom
GvHD	Graft-versus-Host Disease
GvL	Graft-versus-Lymphoma
HD	Hochdosis
HCT	Hämatopoeitische Stammzelltransplantation
HLA	Human leukocyte antigen
KM	Knochenmark
MA	myeloablativ
NRM	Non-Relapse Mortality
OS	Overall survival
PBSZ	Periphere Blutstammzellen
PD	Progressive disease
PR	Partial remission
RD	Resistant disease
RIC	Reduced intensity conditioning
TBI	Total body irradiation

Abbildungsverzeichnis

7	Abbildungsverzeichnis	
	Abbildung 1: Relative und absolute Häufigkeit des klinischen Stadiums	17
	Abbildung 2: Anzahl der Chemotherapiezyklen vor allogener HCT	18
	Abbildung 3: Todesursachen (%)	23
	Abbildung 4: Gesamtüberleben	24
	Abbildung 5: Ereignisfreies Überleben	26
	Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Spenderalter	28
	Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Patientenalter	28
	Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Krankheitsstatus	29
	Abbildung 9: Gesamtüberleben bei alleiniger Chemokonditionierung	30
	Abbildung 10: Ereignisfreies Überleben bei alleiniger Chemokonditionierung	30
	Abbildung 11: Gesamtüberleben bei chemosensitivem Status	31
	Abbildung 12: Ereignisfreies Überleben bei chemosensitivem Status	31
	Abbildung 13: Gesamtüberleben bei chemorefraktärem Status	32
	Abbildung 14: Ereignisfreies Überleben bei chemorefraktärem Status	32
	Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit chronischer GvHD	33
	Abbildung 16: Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit chronischer GvHD....	34
	Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Konditionierung	34
	Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Konditionierung	35

Tabellenverzeichnis

8	Tabellenverzeichnis	
	Tabelle 1: Liste der Patienteninformationen	9
	Tabelle 2: Auswahl angewandter Konditionierungsprotokolle dieser Studie	13
	Tabelle 3: Patienten und HCT Informationen	21
	Tabelle 4: Gesamtüberleben (OS).....	25
	Tabelle 5: Ereignisfreies Überleben (EFS).....	26
	Tabelle 6 Univariate Risikofaktoranalyse: Gesamtüberleben	36
	Tabelle 7: Univariate Risikofaktoranalyse: Ereignisfreies Überleben	39
	Tabelle 8: Multivariate statistische Analyse: Unabhängige Risikofaktoren für Gesamt- und Ereignisfreies Überleben nach HCT	42
	Tabelle 9: Unabhängige Risikofaktoren für Gesamt- und Ereignisfreies Überleben.....	42

9 Literaturverzeichnis

1. Freedman A: **Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management.** *Am J Hematol* 2011, **86**:769–775.
2. Armitage J, Longo D: **Neoplasien des lymphatischen Systems.** In *Harrisons Innere Medizin. Volume 1.* 15. Auflage. Edited by Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2003:790–803.
3. Salles GA: **Clinical Features, Prognosis and Treatment of Follicular Lymphoma.** *Hematology* 2007, **2007**:216–225.
4. Jaffe ES, Harris N, Stein H, Vardiman J: **Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.** In *World Health Organization Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 3. Auflage. Lyon: IARC Press; 2001:162–168. [*World Health Organization Classification of Tumours*]
5. Engelhard M, Stuschke M: **Non-Hodgkin-Lymphome.** In *Radioonkologie Band 2: Klinik. Volume 2.* 2. Auflage. Edited by Bamberg M, Molls M, Sack H. München Wien New York: Zuckschwerdt Verlag; 2009:934–970.
6. Natkunam Y: **The Biology of the Germinal Center.** *Hematology* 2007, **2007**:210–215.
7. Armitage J, Mauch P, Harris N: **Non-Hodgkin's Lymphomas.** In *Cancer: Principals and Practice of Oncology Devita Hellman Cancer Principles and Practice of Oncology. Volume 1.* 6. Auflage. Edited by Devita V, Hellman S, Rosenberg S. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:2256–2316.
8. Jones D: **Follicular Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma.** In *Neoplastic Hematopathology: Experimental and Clinical Approaches.* Edited by Jones D. New York Dordrecht Heidelberg London: Springer; 2010:280–290.
9. Nathwani BN, Metter GE, Miller TP, Burke JS, Mann RB, Barcos M, Kjeldsberg CR, Dixon DO, Winberg CD, Whitcomb CC: **What should be the morphologic criteria for the subdivision of follicular lymphomas?.** *Blood* 1986, **68**:837–845.
10. Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, Kalla J, Rosenwald A, Müller JG, Ott MM, Müller-Hermelink HK: **Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3.** *Blood* 2002, **99**:3806–3812.
11. Winter JN, Gascoyne RD, Besien KV: **Low-Grade Lymphoma.** *Hematology* 2004, **2004**:203–220.
12. Armitage JO: **Staging Non-Hodgkin Lymphoma.** *Cancer J Clin* 2005, **55**:368–376.
13. Soubeyran P, Debled M, Tchen N, Richaud P, Monnereau A, Bonichon F, Eghbali H: **Follicular Lymphomas - a review of treatment modalities.** *Crit Rev Oncol Hematol* 2000, **35**:13–32.
14. Finke J: **Folikuläres Lymphom.** In *Das Rote Buch: Hämatologie und interistische Onkologie.* 3. Auflage. Edited by Berger D, Engelhardt R, Mertelsmann R. Landsberg/Lech: Ecomed Medizin, Hüthig Jehle Rehm GmbH; 2006:540–544.

15. Hiddemann W, Stein H: **Die neue WHO-Klassifikation der malignen Lymphome: Endlich eine weltweit akzeptierte Einteilung.** *Dt Arztebl* 1999, **96**:A-3168–3176.
16. Armitage JO, Weisenburger DD: **New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes.** **Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.** *J Clin Oncol* 1998, **16**:2780–2795.
17. Chan JKC: **The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future.** *Hematol Oncol* 2001, **19**:129–150.
18. Luminari S, Bellei M, Biasoli I, Federico M: **Follicular lymphoma: treatment and prognostic factors.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2012, **34**:54–59.
19. Tsang RW, Gospodarowicz MK: **Low-grade non-hodgkin lymphomas.** *Semin Radiat Oncol* 2007, **17**:198–205.
20. Tsang RW, Gospodarowicz MK: **Radiation therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas.** *Hematol Oncol* 2005, **23**:10–17.
21. Jacobson CA, Freedman AS: **Early stage follicular lymphoma, current management and controversies.** *Current Opinion in Oncology* 2012, **24**:475–479.
22. Kelsey SM, Newland AC, Hudson GV, Jelliffe AM: **A British National Lymphoma Investigation randomised trial of single agent chlorambucil plus radiotherapy versus radiotherapy alone in low grade, localised non-Hodgkins lymphoma.** *Med Oncol* 1994, **11**:19–25.
23. Witzens-Harig M, Hensel M, Unterhalt M, Herfarth K: **Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial.** *BMC Cancer* 2011, **11**:87.
24. Hiddemann W, Dreyling M, Lenz G, Unterhalt M: **Follikuläre Lymphome.** In *Lymphome: Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien*. 1. Auflage. Edited by Hiddemann W, Dreyling M, Stein H. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005:109–117.
25. Lister TA, Cullen MH, Beard ME, Brearley RL, Whitehouse JM, Wrigley PF, Stansfeld AG, Sutcliffe SB, Malpas JS, Crowther D: **Comparison of combined and single-agent chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma of favourable histological type.** *Br Med J* 1978, **1**:533–537.
26. Dana BW, Dahlberg S, Nathwani BN, Chase E, Coltman C, Miller TP, Fisher RI: **Long-term follow-up of patients with low-grade malignant lymphomas treated with doxorubicin-based chemotherapy or chemoimmunotherapy.** *J Clin Oncol* 1993, **11**:644–651.
27. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Pfreundschuh M, Trumper L, Reiser M, Wandt H, Lengfelder E, Unterhalt M, Hiddemann W: **Combined cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and prednisone (CHOP) improves response rates but not survival and has lower hematologic toxicity compared with combined mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone (MCP) in follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.** *Cancer* 2006, **107**:1014–1022.

28. Horning SJ: **Follicular lymphoma: have we made any progress?**. *Ann Oncol* 2000, **11 Suppl 1**:23–27.
29. Motta G, Cea M, Moran E, Carbone F, Augusti V, Patrone F, Nencioni A: **Monoclonal Antibodies for Non-Hodgkin's Lymphoma: State of the Art and Perspectives**. *Clin Dev Immunol* 2010, **2010**.
30. **About the Center for Drug Evaluation and Research - Rituximab 2011** [<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm241928.htm>]
31. Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, Horning SJ: **Results of Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402 (RESORT): A Randomized Phase III Study Comparing Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low Tumor Burden Follicular Lymphoma**. *ASH Annu Meet* 2011, **118**:LBA–6.
32. **FDA Approval for Rituximab - National Cancer Institute** [<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-rituximab>]
33. Salles G, Foussard C, Nicolas M: **Rituximab added to aIFN+CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with a high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAMS FL-2000 randomized trial in 359 patients**. *Blood* 2004, **104**:Abstract 160.
34. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, Reiser M, Metzner B, Harder H, Hegewisch-Becker S, Fischer T, Kropff M, Reis H-E, Freund M, Wörmann B, Fuchs R, Planker M, Schimke J, Eimermacher H, Trümper L, Aldaoud A, Parwaresch R, Unterhalt M: **Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group**. *Blood* 2005, **106**:3725–3732.
35. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, Solal-Celigny P, Offner F, Walewski J, Raposo J, Jack A, Smith P: **CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma**. *Blood* 2005, **105**:1417–1423.
36. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, Dölken G, Naumann R, Knauf W, Freund M, Rohrberg R, Höffken K, Franke A, Ittel T, Kettner E, Haak U, Mey U, Klinkenstein C, Aßmann M, Grünhagen U von: **Rituximab Added to First-Line Mitoxantrone, Chlorambucil, and Prednisolone Chemotherapy Followed by Interferon Maintenance Prolongs Survival in Patients With Advanced Follicular Lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study**. *J Clin Oncol* 2007, **25**:1986–1992.
37. Brust J, Esser S, Mosthaf F, Schuster D, Weiss R: **Non-Hodgkin-Lymphome**. In *Lehrbuch Hämato-Onkologie*. 1. Auflage. Edited by Dempke W. Bern: Verlag Hans Huber; 2006:578–591.
38. Gisselbrecht C, Vose J, Nademanee A, Gianni AM, Nagler A: **Radioimmunotherapy for Stem Cell Transplantation in Non-Hodgkin's Lym-**

- phoma: In Pursuit of a Complete Response.** *Oncologist* 2009, **14**(Supplement 2):41–51.
39. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, Regan D, Kison P, Fisher S, Kroll S, Wahl RL: **131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma.** *N Engl J Med* 2005, **352**:441–449.
 40. Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L, Chadburn A, Cesarman E, Furman RR, Schuster MW, Niesvizky R, Muss D, Fiore J, Kroll S, Tidmarsh G, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ: **Abbreviated chemotherapy with fludarabine followed by tositumomab and iodine I 131 tositumomab for untreated follicular lymphoma.** *J Clin Oncol* 2005, **23**:5696–5704.
 41. Shipley D, Greco F, Spigel D: **Rituximab with short duration chemotherapy followed by 90Y ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular lymphoma: Update of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial.** *Blood* 2005, **23**:No 16S: Abstract 6577.
 42. DeMonaco N, Wu M, Osborn J: **Phase II trial of abbreviated CHOPrituximab followed by 90Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and rituximab in patients with previously-untreated follicular non-Hodgkin lymphoma (NHL).** *Blood* 2005, **106**:Abstract 2449.
 43. Press OW, Unger JM, Brazier RM, Maloney DG, Miller TP, LeBlanc M, Fisher RI: **Phase II Trial of CHOP Chemotherapy Followed by Tositumomab/Iodine I-131 Tositumomab for Previously Untreated Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Five-Year Follow-Up of Southwest Oncology Group Protocol S9911.** *J Clin Oncol* 2006, **24**:4143–4149.
 44. Avilés A, Delgado S, Fernández R, Talavera A, Neri N, Huerta-Guzmán J: **Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: results of a large controlled clinical trial.** *Eur J Haematol* 2002, **68**:144–149.
 45. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, Escoffre-Barbe M, Maisonneuve H, Delwail V, Gressin R, Legouffe E, Vilque J-P, Desablens B, Jaubert J, Ramee J-F, Jenabian A, Thyss A, Le Pourhiet-Le Mevel A, Travade P, Delepine R, Colombat P: **High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS.** *Blood* 2005, **105**:3817–3823.
 46. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G, Truemper L, Diehl V, Kropff M, Kneba M, Schmitz N, Metzner B, Pfirrmann M, Unterhalt M, Hiddemann W: **Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.** *Blood* 2004, **104**:2667–2674.
 47. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, Tilly H, Feugier P, Bouabdallah R, Doyen C, Salles G, Coiffier B: **Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in un-**

- treated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006, **108**:2540–2544.
48. Buske C, Dreyling M, Unterhalt M, Hiddemann W: **Transplantation strategies for patients with follicular lymphoma.** *Curr Opin Oncol* 2005, **12**:266–272.
 49. Grigg A: **Graft-versus-lymphoma effects: Clinical review, policy proposals, and immunobiology.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2004, **10**:579–590.
 50. Mandigers CM, Meijerink JP, Raemaekers JM, Schattenberg AV, Mensink EJ: **Graft-versus-lymphoma effect of donor leucocyte infusion shown by real-time quantitative PCR analysis of t(14;18).** *Lancet* 1998, **352**:1522–1523.
 51. Maloney DG: **Graft-vs.-lymphoma effect in various histologies of non-Hodgkin's lymphoma.** *Leuk Lymphoma* 2003, **44 Suppl 3**:S99–105.
 52. Léonard BM, Héту F, Busque L, Gyger M, Bélanger R, Perreault C, Roy D-C: **Lymphoma Cell Burden in Progenitor Cell Grafts Measured by Competitive Polymerase Chain Reaction: Less Than One Log Difference Between Bone Marrow and Peripheral Blood Sources.** *Blood* 1998, **91**:331–339.
 53. Verdonck L: **Allogeneic Versus Autologous Bone Marrow Transplantation for Refractory and Recurrent Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma: Updated Results of the Utrecht Experience,** *Leukemia & Lymphoma, Informa Healthcare.* *Leuk Lymphoma* 1999, **34**:129–136.
 54. Wheldon TE: **The radiobiological basis of total body irradiation.** *Br J Radiol* 1997, **70**:1204–1207.
 55. Wheldon TE, Barrett A: **Radiobiological modelling of the treatment of leukaemia by total body irradiation.** *Radiother Oncol* 2001, **58**:227–233.
 56. Belka C, Schmid B, Marini P: **Sensitization of resistant lymphoma cells to irradiation-induced apoptosis by the death ligand TRAIL.** *Oncogene* 2001, **20**:2190–2196.
 57. Jänicke R, Engels I, Dunkern T, Kaina B: **Ionizing radiation but not anti-cancer drugs causes cell cycle arrest and failure to activate the mitochondrial death pathway in MCF-7 breast carcinoma cells.** *Oncogene* 2001, **20**:5043–53.
 58. Belkacémi Y, Pène F, Touboul E, Rio B, Leblond V, Gorin NC, Laugier A, Gemici C, Housset M, Ozsahin M: **Total-body irradiation before bone marrow transplantation for acute leukemia in first or second complete remission. Results and prognostic factors in 326 consecutive patients.** *Strahlenther Onkol* 1998, **174**:92–104.
 59. Blaise D, Maraninchi D, Archimbaud E, Reiffers J, Devergie A, Jouet JP, Milpied N, Attal M, Michallet M, Ifrah N: **Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-Cytosan versus Cytosan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse.** *Blood* 1992, **79**:2578–2582.

60. Blaise D, Maraninchi D, Michallet M, Reiffers J, Jouet JP, Milpied N, Devergie A, Attal M, Sotto JJ, Kuentz M, Ifrah N, Dauriac C, Bordigoni P, Gratcos N, Guilhot F, Guyotat D, Gluckman E, Vernant JP: **Long-term follow-up of a randomized trial comparing the combination of cyclophosphamide with total body irradiation or busulfan as conditioning regimen for patients receiving HLA-identical marrow grafts for acute myeloblastic leukemia in first complete remission.** *Blood* 2001, **97**:3669–3671.
61. Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell B, Cahn JY, Camitta BM, Gale RP, Giralt S, Heilmann C, Henslee-Downey PJ, Herzig RH, Hutchinson R, Keating A, Lazarus HM, Milone GA, Neudorf S, Perez WS, Powles RL, Prentice HG, Schiller G, Socié G, Vowels M, Wiley J, Yeager A, Horowitz MM: **Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia.** *J Clin Oncol* 2000, **18**:340–347.
62. Igaki H, Karasawa K, Sakamaki H, Saito H, Nakagawa K, Ohtomo K, Tanaka Y: **Renal dysfunction after total-body irradiation. Significance of selective renal shielding blocks.** *Strahlenther Onkol* 2005, **181**:704–708.
63. Appelbaum F: **Knochenmark- und Stammzelltransplantation.** In *Harrisons Innere Medizin. Volume 1.* 15. Auflage. Edited by Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2003:817–822.
64. Hoffbrand AV, Pettit J, Moss P, Hoelzer D: **Stammzelltransplantation (SZT).** In *Grundkurs Hämatologie.* 2. Auflage. Berlin Wien: Blackwell Verlag GmbH; 2003:99–111.
65. Van Besien K van, Loberiza FR, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, Freytes CO, Gibson J, Horowitz MM, Inwards DJ, Marks DI, Martino R, Maziarz RT, Molina A, Pavlovsky S, Pecora AL, Schouten HC, Shea TC, Lazarus HM, Rizzo JD, Vose JM: **Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma.** *Blood* 2003, **102**:3521–3529.
66. Hari P, Carreras J, Zhang M-J, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, Burns LJ, Cairo MS, Freytes CO, Goldstein SC, Hale GA, Inwards DJ, LeMaistre CF, Maharaj D, Marks DI, Schouten HC, Slavin S, Vose JM, Lazarus HM, van Besien K: **Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced intensity compared to myeloablative conditioning.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, **14**:236–245.
67. Van Besien KW, de Lima M, Giralt SA, Moore DF Jr, Khouri IF, Rondón G, Mehra R, Andersson BS, Dyer C, Cleary K, Przepiorka D, Gajewski JL, Champlin RE: **Management of lymphoma recurrence after allogeneic transplantation: the relevance of graft-versus-lymphoma effect.** *Bone Marrow Transplant* 1997, **19**:977–982.
68. Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C, Abella E, Lum LG, Momin F, Cummings G, Sensenbrenner LL: **Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma.** *Blood* 1994, **84**:1050–1055.

69. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R: **Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases.** *Blood* 1998, **91**:756–763.
70. Champlin R, Khouri I, Kornblau S, Molldrem J, Giralt S: **Reinventing bone marrow transplantation: reducing toxicity using nonmyeloablative, preparative regimens and induction of graft-versus-malignancy.** *Curr Opin Oncol* 1999, **11**:87–95.
71. Champlin R, Khouri I, Anderlini P, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, Shimoni A, Ueno N, Giralt S: **Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation.** *Bone Marrow Transplant* 2001, **27 Suppl 2**:S13–22.
72. Van Besien K van: **Allogeneic stem cell transplantation in follicular lymphoma: recent progress and controversy.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009, **2009**:610–618.
73. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, Maris MB, Maloney DG, Sandmaier BM, Storb R: **Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors.** *Blood* 2004, **104**:1550–1558.
74. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS, Medeiros LJ, Fayad L, Samaniego F, Alousi A, Anderlini P, Couriel D, Lima M de, Giralt S, Neelapu SS, Ueno NT, Samuels BI, Hagemester F, Kwak LW, Champlin RE: **Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab.** *Blood* 2008, **111**:5530–5536.
75. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Suzuki R, Takeuchi K, Tanimoto TE, Mori T, Muta K, Tamaki T, Tanaka Y, Ogawa H, Yamane T, Taniguchi S, Takaue Y: **Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan.** *Bone Marrow Transplant* 2005, **36**:205–213.
76. Sorrow ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, Maloney DG, Storb R: **Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities.** *Blood* 2004, **104**:961–968.
77. Tomblyn M, Brunstein C, Burns LJ, Miller JS, MacMillan M, DeFor TE, Weisdorf DJ: **Similar and promising outcomes in lymphoma patients treated with myeloablative or nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2008, **14**:538–545.
78. Yakoub-Agha I, Fawaz A, Folliot O, Guillermin G, Quesnel B, Fenaux P, Bauters F, Jouet J, Morschhauser F: **Allogeneic bone marrow transplanta-**

- tion in patients with follicular lymphoma: a single center study.** *Bone Marrow Transplant* 2002, **30**:229–234.
79. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R, Attal M, Ades L, Bernard M, Blaise D, Tabrizi R, Garban F, Cassuto J-P, Chevalier P, Facon T, Ifrah N, Renaud M, Tilly H, Vernant J-P, Kuentz M, Bourhis J-H, Bordigoni P, Deconinck E, Lioure B, Socié G, Milpied N: **Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC).** *Hematologica* 2007, **92**:627–634.
80. Van Besien K, Carreras J, Zhang M-J, et al: **Reduced intensity vs myeloablative conditioning for HLA matched sibling transplantation in follicular lymphoma.** *Blood* 2005, **106**:abstract 656.
81. Rodriguez R, Nademanee A, Ruel N, Smith E, Krishnan A, Popplewell L, Zain J, Patane K, Kogut N, Nakamura R, Sarkodee-Adoo C, Forman SJ: **Comparison of reduced-intensity and conventional myeloablative regimens for allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2006, **12**:1326–1334.
82. Khouri IF, Saliba RM, Giralto SA, Lee M-S, Okoroji G-J, Hagemester FB, Korbling M, Younes A, Ippoliti C, Gajewski JL, McLaughlin P, Anderlini P, Donato ML, Cabanillas FF, Champlin RE: **Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality.** *Blood* 2001, **98**:3595–3599.
83. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, Elvira CR de, Taghipour G, Schmitz N: **Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation.** *Blood* 2002, **100**:4310–4316.
84. Tanimoto TE, Kusumi E, Hamaki T, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, Kami M, Kanda Y, Ando T, Yoshihara S, Masuo S, Kim S-W, Nakai K, Tobinai K, Tanosaki R, Mineishi S, Takaue Y, Muto Y: **High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma.** *Bone Marrow Transplant* 2003, **32**:131–137.
85. Faulkner RD, Craddock C, Byrne JL, Mahendra P, Haynes AP, Prentice HG, Potter M, Pagliuca A, Ho A, Devereux S, McQuaker G, Mufti G, Yin JL, Russell NH: **BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients.** *Blood* 2004, **103**:428–434.
86. Khouri IF, Saliba RM, Hosing CM, Acholonu SA, Fayad LE, Korbling MJ, Saenz C, Pro B, Samuels BI, de Lima MJ: **Autologous Stem Cell (AUTO) vs Non-Myeloablative Allogeneic Transplantation (NMT) after High-Dose Rituximab (HD-R)-Containing Conditioning Regimens for Relapsed Chemosensitive Follicular Lymphoma (FL).** *Blood* 2005, **106**:Abstract 48.

87. Maris MB, Sandmaier BM, Storer B, Agura E, Wade J, Maziarz RT, Forman S, Shizuru J, Chauncey T, Kahl C, Langston AA, Niederwieser D, Storb R, Maloney DG: **Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) after Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma.** *ASH Annu Meet* 2005, **106**:Abstract 1130.
88. Maloney DG: **Follicular NHL: from antibodies and vaccines to graft-versus-lymphoma effects.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:226–232.
89. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V: **Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.** *J Clin Oncol* 2007, **25**:579–586.
90. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier BM, Barrett J, Blaise D, Lowski R, Horowitz M: **Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2009, **15**:1628–1633.
91. Manuballa V: **Engraftment of Hematopoietic Stem Cells.** *MMG 445 Basic Biotechnology eJournal* 2006, **1**.
92. Bornhauser M, Theuser C, Soucek S, Holig K, Klingebiel T, Blau W, Fauser A, Runde V, Schwinger W, Rutt C, Ehninger G: **Allogeneic transplantation of G-CSF mobilized peripheral blood stem cells from unrelated donors: a retrospective analysis.** *Haematologica* 2000, **85**:839–847.
93. Ali MY, Oyama Y, Monreal J, Winter J, Tallman M, Gordon LI, Williams S, Singhal S, Mehta J: **Reassessing the definition of myeloid engraftment after autotransplantation: it is not necessary to see 0.5 x 10⁹/l neutrophils on 3 consecutive days to define myeloid recovery.** *Bone Marrow Transplant* 2002, **30**:749–752.
94. Rihn C, Cilley J, Naik P, Pedicano AV, Mehta J: **Definition of myeloid engraftment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** *Haematologica* 2004, **89**:763–764.
95. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, Gratwohl A, Madrigal A, Niederwieser D, Passweg J, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Schmitz N, Socie G, Sureda A, Apperley J: **Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe.** *Bone Marrow Transplant* 2006, **37**:439–449.
96. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E: **Graft-versus-Host Disease.** *Lancet* 2009, **373**:1550–1561.
97. Sykes M: **Transplantation immunology.** In *Cecil Medicine*. 24. Auflage. Edited by Goldman L, Schafer A. Philadelphia: Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap. 48.
98. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Haagenson MD, Zhang M-J, Antin JH, Bolwell BJ, Bredeson C, Cahn J-Y, Cairo M, Gale RP, Gupta V, Lee SJ, Litzow M, Weisdorf DJ, Horowitz MM, Hahn T: **Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation.** *Blood* 2012, **119**:296–307.

99. Lee S-E, Cho B-S, Kim J-H, Yoon J-H, Shin S-H, Yahng S-A, Eom K-S, Kim Y-J, Kim H-J, Lee S, Min C-K, Cho S-G, Kim D-W, Lee J-W, Min W-S, Park C-W: **Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria.** *Bone Marrow Transplant* 2013, **48**:587–592.
100. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittelman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers MED: **National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2005, **11**:945–956.
101. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, Hackman R, Tsoi MS, Storb R, Thomas ED: **Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients.** *Am J Med* 1980, **69**:204–217.
102. Vogelsang GB, Lee L, Bensen-Kennedy DM: **Pathogenesis and Treatment of Graft-Versus-Host Disease After Bone Marrow Transplant.** *Annu Rev Med* 2003, **54**:29–52.
103. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED: **Chronic graft-versus-host disease.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2003, **9**:215–233.
104. Labopin M, Latouche A, Suci S, Santucci A, Canals C, Iacobelli S, Szydlo R, Brand R: **Definitions and evaluation of endpoints following stem cells transplantation - Recommendation from the European group for Blood and Marrow transplantation (EBMT).** *CLINT* 2010, **Work Package 5**.
105. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, Mottaghy FM, Rohren EM, Blumstein NM, Stolpen A, Link BK, Reske SN, Graham MM, Cheson BD: **Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.** *J Clin Oncol* 2005, **23**:4652–4661.
106. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, Pinto A, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Gore SD, Schiffer CA, Kantarjian H: **Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia.** *Blood* 2006, **108**:419–425.
107. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D: **Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant.** *Br J Haematol* 1998, **102**:1115–1123.
108. Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N: **Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part I: unadjusted analysis.** *Bone Marrow Transplant* 2001, **28**:909–915.

109. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, Bloor AJC, Clark F, Kazmi M, Linch DC, Chakraverty R, Peggs KS, Mackinnon S: **T-Cell–Depleted Reduced-Intensity Transplantation Followed by Donor Leukocyte Infusions to Promote Graft-Versus-Lymphoma Activity Results in Excellent Long-Term Survival in Patients With Multiply Relapsed Follicular Lymphoma.** *J Clin Oncol* 2010, **28**:3695–3700.
110. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, Wade JC, Chauncey T, Forman SJ, Lange T, Shizuru J, Langston A, Pulsipher MA, Sandmaier BM, Storb R, Maloney DG: **Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed, Refractory, and Transformed Indolent Non-Hodgkin’s Lymphoma.** *J Clin Oncol* 2008, **26**:211–217.
111. Ingram W, Devereux S, Das-Gupta EP, Russell NH, Haynes AP, Byrne JL, Shaw BE, McMillan A, Gonzalez J, Ho A, Mufti GJ, Pagliuca A: **Outcome of BEAM-autologous and BEAM-alemtuzumab allogeneic transplantation in relapsed advanced stage follicular lymphoma.** *Br J Haematol* 2008, **141**:235–243.
112. Van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA, Murphy SC, Armitage JO, Bishop MR, Chaekal OK, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, McCarthy PL Jr, Raemaekers JM, Reiffers J, Phillips GL, Schattenberg AV, Verdonck LF, Vose JM, Horowitz MM: **Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma.** *Blood* 1998, **92**:1832–1836.
113. Toze CL, Shepherd JD, Connors JM, Voss NJ, Gascoyne RD, Hogge DE, Klingemann HG, Nantel SH, Nevill TJ, Phillips GL, Reece DE, Sutherland HJ, Barnett MJ: **Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma and chronic lymphocytic leukemia.** *Bone Marrow Transplant* 2000, **25**:605–612.
114. Peniket AJ, Elvira MCR de, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, Witte T de, Santini G, Blaise D, Greinix H, Ferrant A, Cornelissen J, Schmitz N, Goldstone AH: **An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation.** *Bone Marrow Transplant* 2003, **31**:667–678.
115. Rocha M, Umansky V, Lee K-H, Hacker H-J, Benner A, Schirmacher V: **Differences Between Graft-Versus-Leukemia and Graft-Versus-Host Reactivity. I. Interaction of Donor Immune T Cells With Tumor and/or Host Cells.** *Blood* 1997, **89**:2189–2202.
116. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ: **Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.** *Annu Rev Immunol* 2007, **25**:139–170.
117. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, Anderson JE, Petersdorf SH: **Age and acute myeloid leukemia.** *Blood* 2006, **107**:3481–3485.
118. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H, Peter N, Jung W, Wörmann B, Ludwig W-D, Dührsen U, Eimermacher H,

- Wandt H, Hasford J, Hiddemann W, Unterhalt M, German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), European Mantle Cell Lymphoma Network: **A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma.** *Blood* 2008, **111**:558–565.
119. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Höglund M: **Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry.** *Blood* 2009, **113**:4179–4187.
120. Avivi I, Montoto S, Canals C, Maertens J, Al-Ali H, Mufti GJ, Finke J, Schattenberg A, Fanin R, Cornelissen JJ, Vernant J-P, Russell N, Beguin Y, Thomson K, Verdonck LF, Kobbe G, Tilly H, Socié G, Sureda A, EBMT Lymphoma Working Party: **Matched unrelated donor stem cell transplant in 131 patients with follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.** *Br J Haematol* 2009, **147**:719–728.
121. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, Della Porta MG, Fenaux P, Gattermann N, Germing U, Jansen JH, Mittelman M, Mufti G, Platzbecker U, Sanz GF, Selleslag D, Skov-Holm M, Stauder R, Symeonidis A, van de Loosdrecht AA, de Witte T, Cazzola M, European Leukemia Net: **Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet.** *Blood* 2013, **122**:2943–2964.
122. Auner HW, Szydlo R, van Biezen A, Iacobelli S, Gahrton G, Milpied N, Volin L, Janssen J, Nguyen Quoc S, Michallet M, Schoemans H, El Cheikh J, Petersen E, Guilhot F, Schönland S, Ahlberg L, Morris C, Garderet L, de Witte T, Kröger N, Plasma Cell Dyscrasia Sub-committee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): **Reduced intensity-conditioned allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after autologous transplantation: a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation.** *Bone Marrow Transplant* 2013, **48**:1395–1400.
123. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R, Ratanatharathorn V, Weisdorf D, Confer DL: **Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age.** *Blood* 2001, **98**:2043–2051.
124. Carreras E, Jiménez M, Gómez-García V, de la Cámara R, Martín C, Martínez F, Iriando A, Sanz G, Cañizo C, Cabrera R, Sierra J, Vallejo C, López J, Martínez C, Rovira M, Fernández-Rañada JM, Torres A: **Donor age and degree of HLA matching have a major impact on the outcome of unrelated donor haematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukaemia.** *Bone Marrow Transplant* 2006, **37**:33–40.
125. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, Pereira SE, Nash RA, Mielcarek M, Fero ML, Warren EH, Sanders JE, Storb RF, Appelbaum FR, Storer BE, Martin PJ: **Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for**

- chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria.** *Blood* 2011, **117**:3214–3219.
126. Kröger N, Zabelina T, de Wreede L, Berger J, Alchalby H, van Biezen A, Milpied N, Volin L, Mohty M, Leblond V, Blaise D, Finke J, Schaap N, Robin M, de Witte T, MDS subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): **Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings.** *Leukemia* 2013, **27**:604–609.
127. Azuma E, Hirayama M, Yamamoto H, Komada Y: **The Role of Donor Age in Naive T-cell Recovery Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Younger the Better.** *Leuk Lymphoma* 2002, **43**:735–739.
128. Van Besien K: **Stem Cell Transplantation for Indolent Lymphoma. A Reappraisal.** *Blood Rev* 2011, **25**:223–228.
129. Hale GA, Shrestha S, Le-Rademacher J, Burns LJ, Gibson J, Inwards DJ, Freytes CO, Bolwell BJ, Hsu JW, Slavin S, Isola L, Rizzieri DA, Gale RP, Laport GG, Montoto S, Lazarus HM, Hari PN: **Alternate donor hematopoietic cell transplantation (HCT) in non-Hodgkin lymphoma using lower intensity conditioning: a report from the CIBMTR.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2012, **18**:1036–1043.e1.
130. Sheard MA, Krammer PH, Zaloudik J: **Fractionated γ -irradiation renders tumour cells more responsive to apoptotic signals through CD95.** *Br J Cancer* 1999, **80**:1689–1696.
131. Gratwohl A, Hermans J, Niederwieser D, van Biezen A, van Houwelingen HC, Apperley J: **Female donors influence transplant-related mortality and relapse incidence in male recipients of sibling blood and marrow transplants.** *Hematol J* 2001, **2**:363–370.
132. Ho VT, Kim HT, Aldridge J, Liney D, Kao G, Armand P, Koreth J, Cutler C, Ritz J, Antin JH, Soiffer RJ, Alyea EP: **Use of Matched Unrelated Donors Compared with Matched Related Donors is Associated with Lower Relapse and Superior Progression Free Survival after Reduced Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation.** *Biol Blood Marrow Transplant* 2011, **17**:1196–1204.
133. Peggs KS, Mackinnon S, Linch DC: **The role of allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma.** *Br J Haematol* 2005, **128**:153–168.

Erklärung zum Eigenanteil

10 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit versichere ich ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Das Studiendesign entstand durch Zusammenarbeit mit meinem Betreuer Herrn Dr. med. Frank Heinzelmann.

Die Datenrecherche erfolgte durch mich mit Hilfe von Herrn Dr. med. Frank Heinzelmann.

Die Abbildungen 4-16 wurden mir von Herrn Dr. med. Frank Heinzelmann freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Herr Professor Dr. med. Martin Bleif war an der Konzeption der Studie beteiligt, er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert.

Annerose Müller

Kempten, Oktober 2014

Lebenslauf

11 Lebenslauf

Name: Annerose Dorothee Müller

Geburtsdatum: 18. August 1984

Geburtsort: Müllheim

Familienstand: ledig, keine Kinder

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulausbildung:

1991 - 1995: Grund - und Hauptschule Buggingen

1995 - 2004 Markgräfler Gymnasium Müllheim,
2004 Abitur

Studium:

April 2006 Studium der Humanmedizin an der Eberhard
Karls Universität Tübingen

01.04.2008 Erstes Staatsexamen Humanmedizin

01.06.2012 Zweites Staatsexamen Humanmedizin

Praktisches Jahr:

1. Terial Innere Medizin, Spital Langenthal,
Universität Bern/Schweiz

2.Terial Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchi-
rurgie, Ninewells Hospital, University of Dun-
dee/Schottland

2. Terial Allgemein- und Unfallchirurgie, Spi-
tal Linth Uznach, Universität Zürich/Schweiz

3. Terial Wahlfach Allgemeine Pädiatrie,
Olgahospital, Stuttgart

01.01.2013 – 31.08.2014: Assistenzärztin Kinder- und Jugendmedizin,
Klinikum Garmisch-Partenkirchen

Seit September 2014: Assistenzärztin Kinder- und Jugendmedizin,
Klinikum Kempten

Kempten, Oktober 2014