

Aus der Medizinischen Klinik III – Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin

des Zentrums für Innere Medizin der

Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Christian Junghanß

(Themenvergeber: Priv.-Doz. Dr. med. Inken Hilgendorf)

# **Transplantationsstrategien in der Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome**

---

**Inauguraldissertation**

**zur**

**Erlangung des akademischen Grades**

**Doktor der Medizin**

**der Universitätsmedizin Rostock**

**vorgelegt von**

**Andrea Seidel, geboren am 07.06.1989 in Neuss**

**Rostock, Juli 2015**

**Dekan:** Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

**1. Gutachter:** PD Dr. med. Inken Hilgendorf, Universitätsklinikum Jena, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III, Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie

**2. Gutachter:** Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael Kneba, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, II. Medizinische Klinik und Poliklinik -Im Städtischen Krankenhaus Kiel-

**3. Gutachter:** Prof. Dr. med. Carl Friedrich Classen, Universitätsmedizin Rostock, Kinder- und Jugendklinik, Onkologie, Hämatologie und Immunologie

**Datum der Einreichung:** 15.07.2015

**Datum der Verteidigung:** 04.05.2016

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Klassifikation der Lymphome.....	1
1.2 Risikoabschätzung der Non-Hodgkin-Lymphome.....	2
1.3 Therapie von Non-Hodgkin Lymphomen.....	3
1.4 Hämatopoetische Stammzelltransplantation.....	3
1.4.1 Autologe Stammzelltransplantation.....	4
1.4.2 Allogene Stammzelltransplantation.....	5
1.4.3 Autolog-allogene Stammzelltransplantation.....	8
1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	8
2 Material und Methoden.....	9
2.1 Patientenkollektiv.....	9
2.2 Datenerfassung.....	9
2.3 Charakterisierung der Patienten.....	9
2.4 Therapie vor der Stammzelltransplantation.....	9
2.5 Autologe Stammzelltransplantation.....	10
2.6 Allogene Stammzelltransplantation.....	10
2.7 Überleben.....	11
2.7.1 Gesamtüberleben.....	11
2.7.2 Ereignisfreies Überleben.....	11
2.7.3 Rezidivfreies Überleben.....	11
2.7.4 Nicht-rezidivbedingte Mortalität.....	11
2.7.5 Todesursachen.....	12
2.8 Auswertung und Statistik.....	12
3 Ergebnisse.....	14
3.1 Patientenkollektiv.....	14
3.1.1 Ausbreitung der Lymphome bei Erstdiagnose.....	15
3.1.2 Altersverteilung.....	16
3.1.3 Zeitraum zwischen Erstdiagnose und HSZT.....	17
3.1.4 Risikoeinteilung nach Prognosescores.....	19

---

3.2	Therapie vor der Stammzelltransplantation .....	21
3.3	Autologe Stammzelltransplantation .....	22
3.4	Allogene Stammzelltransplantation .....	24
3.5	Autolog-allogene Stammzelltransplantation.....	25
3.6	Überleben .....	26
3.6.1	Gesamtüberleben.....	26
3.6.2	Ereignisfreies Überleben .....	30
3.6.3	Rezidivfreies Überleben .....	32
3.6.4	Nicht-rezidivbedingte Mortalität .....	35
3.6.5	Todesursachen .....	38
3.6.6	Bestimmung von Einflussgrößen .....	39
4	Diskussion .....	41
4.1	Transplantationsstrategien in der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen.....	41
4.2	Patientenkollektiv .....	41
4.3	Therapie vor der Stammzelltransplantation .....	43
4.4	Therapieerfolg der Stammzelltransplantationen .....	44
4.4.1	Therapieerfolg der auto-HSZT.....	44
4.4.2	Therapieerfolg der allo-HSZT .....	45
4.4.3	Therapieerfolg der auto-allo-HSZT .....	46
4.5	Überleben .....	48
4.5.1	Überleben nach auto-HSZT.....	52
4.5.2	Überleben nach allo-HSZT .....	55
4.5.3	Überleben nach auto-allo-HSZT .....	58
4.5.4	Vergleich des Gesamtüberlebens der unterschiedlichen Lymphomgruppe.....	62
4.5.5	Vergleich des Überlebens bei unterschiedlichen Transplantationsstrategien...	65
4.6	Methodenkritik.....	69
5	Zusammenfassung .....	70
6	Thesen .....	72
7	Literaturverzeichnis.....	73
8	Anhang .....	80
9	Danksagung .....	91
10	Lebenslauf .....	92
11	Selbständigkeitserklärung .....	93

---

## Abkürzungsverzeichnis

aaIPI	altersadjustierter Internationaler Prognoseindex
aGvHD	akute Spender-gegen-Wirt-Erkrankung = <i>acute graft-versus-host disease</i>
allo-HSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
auto-allo-HSZT	autologe und allogene Stammzelltransplantation
auto-HSZT	autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
AZ	Allgemeinzustand
cGvHD	chronische Spender-gegen-Wirt-Erkrankung = <i>chronic graft-versus-host disease</i>
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CR	komplette Remission = <i>complete remission</i>
DLI	Spenderlymphozytentransfusion = <i>donor lymphocyte infusion</i>
ECOG	Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	ereignisfreies Überleben = <i>event-free survival</i>
FLIPI	internationaler Prognoseindex für folliculäre Lymphome
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor = <i>granulocyte-colony-stimulating factor</i>
GvHD	Spender-gegen-Wirt-Erkrankung = <i>graft-versus-host disease</i>
GvL-Effekt	Spender-gegen-Lymphom-Effekt = <i>graft-versus-lymphoma effect</i>
HCT-CI	spezifischer Komorbiditätsindex für die hämatopoetische Stammzelltransplantation = <i>Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index</i>
HLA	humanes Leukozytenantigen
HSZT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
IPI	internationaler Prognoseindex

---

k. A.	keine Angaben
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	myeloablative Konditionierung = <i>myeloablative conditioning</i>
MIPI	internationaler Prognoseindex für Mantelzelllymphome
mMRD	HLA-inkompatibler Familienspender = <i>mismatched related donor</i>
mMUD	HLA-inkompatibler Fremdspender = <i>mismatched unrelated donor</i>
MRD	HLA-kompatibler Familienspender = <i>matched related donor</i>
MUD	HLA-kompatibler Fremdspender = <i>matched unrelated donor</i>
NC	keine Veränderung = <i>no change</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMAC	nicht-myeloablative Konditionierung = <i>non-myeloablative conditioning</i>
NRM	nicht-rezidivbedingte Mortalität = <i>non-relapse mortality</i>
OS	Gesamtüberleben = <i>overall survival</i>
PD	Progress der Erkrankung = <i>progressive disease</i>
PR	partielle Remission
RFS	rezidivfreies Überleben = <i>relapse-free survival</i>
RIC	toxizitätsreduzierte Konditionierung = <i>reduced intensity conditioning</i>
SD	keine Veränderung = <i>stable disease</i>
TBI	Ganzkörperbestrahlung = <i>total body irradiation</i>
TRM	transplantationsassoziierte Mortalität = <i>transplant-related mortality</i>
ULN	obere Grenze des Normbereichs = <i>upper limit of normal</i>
ÜR	Überlebensrate
WHO	Weltgesundheitsorganisation

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2008.....	1
Abbildung 2: Panzytopeniedauer nach myeloablativer, nicht-myeloablativer und toxizitätsreduzierter Konditionierung .....	7
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Diagnosen.....	14
Abbildung 4: Verteilung der malignen Lymphome nach Eingruppierung .....	15
Abbildung 5: Stadienverteilung nach Ann Arbor bei Erstdiagnose .....	16
Abbildung 6: Altersverteilung bei Diagnosestellung .....	17
Abbildung 7: Altersverteilung bei letzter HSZT .....	18
Abbildung 8: Gesamtüberlebensfunktion der Transplantationsgruppen .....	28
Abbildung 9: Gesamtüberleben der Lymphomgruppen.....	29
Abbildung 10: Ereignisfreie Überlebensfunktion der Transplantationsgruppen .....	31
Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben der Lymphomgruppen .....	32
Abbildung 12: Rezidivfreie Überlebensfunktion der Transplantationsgruppen .....	33
Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben der Lymphomgruppen .....	34
Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeiten der Nicht-rezidivbedingten Mortalität .....	35
Abbildung 15: NRM-Überlebensfunktion der Transplantationsgruppen.....	36
Abbildung 16: NRM der Lymphomgruppen.....	37
Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Todesursachen .....	38

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MIPI-Score.....	3
Tabelle 2: Transplantationszeitraum der zuletzt durchgeführten HSZT.....	19
Tabelle 3: Patientenkollektiv.....	20
Tabelle 4: Anzahl der Chemotherapiezyklen vor HSZT.....	21
Tabelle 5: Rezidivanzahl vor letzter HSZT.....	22
Tabelle 6: Therapieansprechen der auto-HSZT.....	24
Tabelle 7: Konditionierungen im Gruppenvergleich.....	26
Tabelle 8: Einfluss unterschiedlicher Merkmale auf das Gesamtüberleben.....	27
Tabelle 9: Gesamtüberleben in den unterschiedlichen Transplantationsgruppen.....	29
Tabelle 10: Ereignisfreie Überlebenszeiten.....	31
Tabelle 11: Rezidivfreie Überlebenszeiten.....	34
Tabelle 12: NRM-Überlebenszeiten.....	37
Tabelle 13: Einflussgrößen des Überlebens.....	40
Tabelle 14: Vergleichsstudien auto-HSZT.....	49
Tabelle 15: Vergleichsstudien allo-HSZT.....	50
Tabelle 16: Vergleichsstudien auto-allo-HSZT.....	51
Tabelle A1: Patientenkollektiv auto-HSZT.....	82
Tabelle A2: Überleben nach auto-HSZT.....	85
Tabelle A3: Patientenkollektiv allo-HSZT.....	86
Tabelle A4: Überleben nach allo-HSZT.....	87
Tabelle A5: Patientenkollektiv auto-allo-HSZT.....	88
Tabelle A6: Überleben nach auto-allo-HSZT.....	90



# 1 Einleitung

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ist in Deutschland der neunthäufigste Tumor der Frau und der zehnthäufigste des Mannes (Abbildung 1). In der Statistik der Krebssterbefälle belegt das NHL Platz acht bei den Frauen und Platz 13 bei den Männern. [1] „Im Jahr 2008 erkrankten in Deutschland etwa 13.700 Personen an einem NHL. Die Erkrankung kommt auch schon im Kindesalter vor, das Erkrankungsrisiko steigt jedoch mit zunehmendem Alter nahezu kontinuierlich an. Im Mittel waren betroffene Männer bei Diagnosestellung 68 Jahre und Frauen 71 Jahre alt.“ [2]

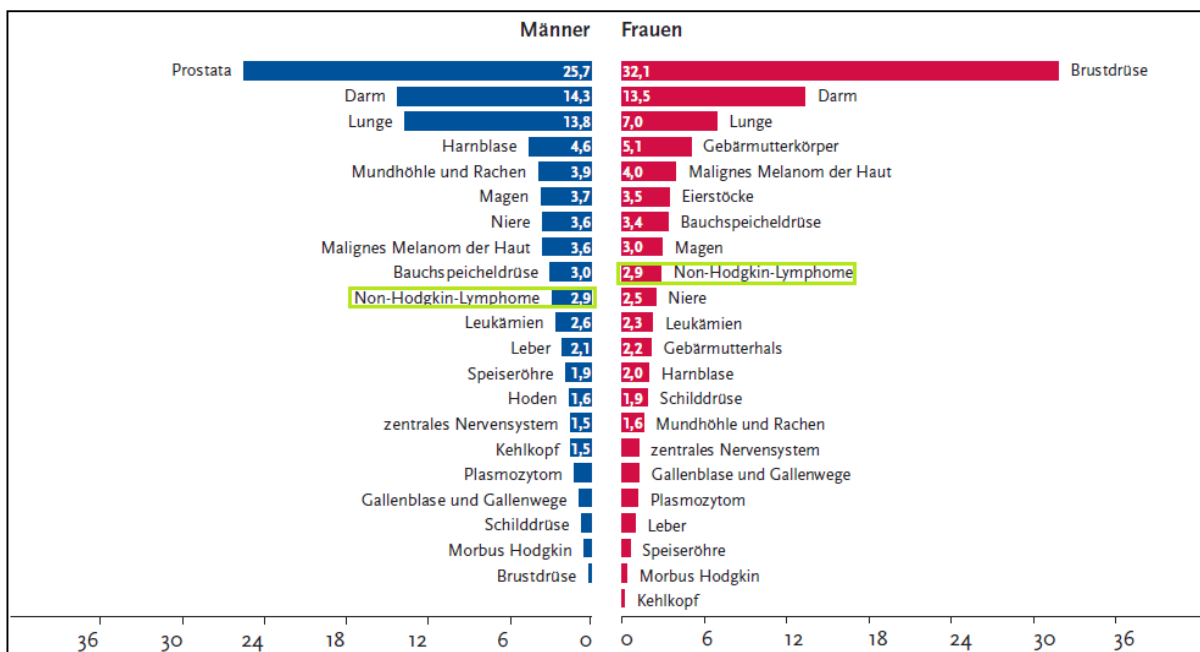


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2008 (ohne nicht melanotischen Hautkrebs), modifiziert nach [1]

Zu den Risikofaktoren des NHL zählt unter anderem eine Immunschwäche, wie sie z.B. bei einer HIV-Infektion oder unter immunsuppressiver Therapie auftritt. Für manche Lymphome ist das Risiko bei seltenen Autoimmunerkrankungen erhöht. Virusinfektionen können ebenfalls an der Entstehung von NHL beteiligt sein. So ist das Auftreten von Burkitt-Lymphomen mit Epstein-Barr-Virusinfektionen assoziiert. Bei Trägern des humanen T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV-1) treten häufiger T-Zell-Lymphome auf. [2]

## 1.1 Klassifikation der Lymphome

Die Klassifikation der Lymphome hat sich im Lauf der Zeit gewandelt. Wurden in den 1950er Jahren noch von Rappaport die Zellform und -größe sowie die Wachstumsrate berücksichtigt, basierten die Klassifikation von Lukes und Collins sowie die Kiel-Klassifikation in den 1970er

Jahren auf immunologischen Kriterien. Schließlich kam man zur Unterscheidung von B- und T-Zell-Lymphomen. [3] Aktuell erfolgt die Einteilung der malignen Lymphome nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die Grundlage der WHO-Klassifikation sind neben morphologischen und immunologischen auch genetische Kriterien. [3, 4] Hierbei grenzt man B- und T-Zell-Lymphome von Hodgkin-Lymphomen ab. „Der noch oft gebräuchliche Begriff der Non-Hodgkin-Lymphome wurde verlassen, weil zunehmend klar wird, dass Hodgkin-Lymphome als B-Zell-Neoplasien keine scharfe biologische Grenzlinie zu den anderen B-Zell-Lymphomen aufweisen.“ [5] Da der Begriff der NHL im klinischen Sprachgebrauch nach wie vor üblich ist, wird er für diese Arbeit jedoch beibehalten. „Die große Mehrheit aller NHL sind Neoplasien der B-Zell-Reihe. Lymphome der T- und NK-Zell-Reihe spielen dagegen nur eine untergeordnete Rolle. Am häufigsten vertreten ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom mit einem Anteil von 25,3% an allen NHL, gefolgt von der chronisch lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL) mit 21,9%.“ [6]

## 1.2 Risikoabschätzung der Non-Hodgkin-Lymphome

Zur Risikoabschätzung dient die Einteilung der malignen Lymphome nach der Klassifikation der WHO in indolente (low risk), aggressive (intermediate risk) und sehr aggressive (high risk) Lymphome. Zusätzlich nutzt man die folgenden Prognose-Scores: Internationaler Prognoseindex (IPI) [7], Internationaler Prognoseindex für folliculäre Lymphome (FLIPI) [8] und Internationaler Prognoseindex für Mantelzelllymphome (MIPI) [9].

In die Erhebung des IPI für aggressive Lymphome gehen fünf Faktoren ein: Alter (< 60 Jahre vs. > 60 Jahre), Laktatdehydrogenase (LDH oberhalb vs. unterhalb des Normbereichs [ULN]), Index zur Lebensqualität der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 0, 1 vs. > 1), Ann Arbor Stadium (I/II vs. III/IV) [10] und die Anzahl der extranodal befallenen Regionen (0, 1 vs. > 1). Der alters-adjustierte IPI (aalPI) für jüngere Patienten enthält die Faktoren LDH, ECOG und Stadium. Der IPI-Score trennt in vier prognostische Gruppen basierend auf der Anzahl der vorliegenden Faktoren: 0 - 1 Niedriges Risiko, 2 niedrig-intermediäres Risiko, 3 hoch-intermediäres Risiko und 4 - 5 hohes Risiko. [11]

Der MIPI-Score zur Risikoabschätzung bei Mantelzelllymphomen wird mit einer Formel, die die Risikofaktoren Alter, ECOG, LDH und Leukozytenzahl enthält, berechnet: „MIPI-Score =  $[[0.03535 \times \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Alter (Jahre)}] + 0.6978$  (falls ECOG > 1) +  $[1.367 \times \log_{10}(\text{LDH/ULN})] + [0.9393 \times \log_{10}(\text{Leukozytenzahl})]$ “ [9] Als Vereinfachung der Berechnung nach Formel kann auch die nachfolgende Tabelle 1 angewendet werden.

Punkte	Alter (Jahre)	ECOG	LDH/ULN	WBC 10 <sup>9</sup> /L
0	< 50	0 – 1	< 0,67	< 6.700
1	50 - 59	-	0,67 – 0,99	6.700 – 9.999
2	60 - 69	2 – 4	1,000 – 1,49	10.000 – 14.999
3	> 70	-	> 1,5000	> 15.000
<b>0-3 niedriges, 4-5 mittleres, 6-11 hohes Risiko</b>				

**Tabelle 1: MIPI-Score, modifiziert nach [9]**

Zur Risikoabschätzung bei folliculären Lymphomen ist der IPI ungeeignet, da sie zu den indolenten Lymphomen gehören. Deshalb wurde der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) entwickelt. Fünf Prognosefaktoren wurden [bei der Entwicklung des FLIPI] ausgewählt: Alter (< 60 Jahre vs. > 60 Jahre), Ann Arbor Stadium (I-II vs. III-IV), Hämoglobin (> 120g/L vs. < 120g/L), Anzahl von betroffenen Lymphknotenstationen (< 4 vs. > 4) und Serum-LDH (<ULN vs. >ULN). Drei Risikogruppen wurden bestimmt: niedriges Risiko (0 - 1 Risikofaktoren), mittleres Risiko (2 Risikofaktoren) und hohes Risiko (> 3 Risikofaktoren). [8]

### 1.3 Therapie von Non-Hodgkin Lymphomen

Tragende Säulen der Therapie von NHL sind die Chemotherapie beziehungsweise Immunchemotherapie sowie die Strahlentherapie. [12] Als Bestandteil der Immunchemotherapie ist zum Beispiel der gegen das Oberflächenmolekül CD20 gerichtete Antikörper Rituximab zu nennen. Mit der Einführung dieses Meilensteins konnte das Gesamtüberleben von Patienten mit CD20-positiven B-Zell-Lymphomen verbessert werden. [13–18] Falls es zum Auftreten eines Rezidives kommt, beziehungsweise sich ein hoch risikohaftes Verlauf des NHL zeigt, kommt die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) zunehmend zum Einsatz. So stieg die Anzahl der in Deutschland aufgrund eines NHL durchgeführten autologen/allogenen Ersttransplantation von 915/251 im Jahr 2009 auf 1015/361 im Jahr 2013. [19]

### 1.4 Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die HSZT ist ein fester Bestandteil in der Therapie hämatologischer Erkrankungen. Hämatopoetische Stammzellen können aus dem peripheren Blut, dem Knochenmark oder aus der Nabelschnur gewonnen werden. Das Knochenmark war lange Zeit die einzige Quelle, die zur Stammzellgewinnung eingesetzt wurde, es wird inzwischen jedoch seltener genutzt. Stattdessen werden die Stammzellen heutzutage häufiger nach vorheriger Mobilisierungstherapie aus dem peripheren Blut entnommen. [20] Je nach Stammzellspender unterscheidet man zwischen autologer, allogener oder syngener HSZT, auf die nachfolgend näher eingegangen werden soll.

### 1.4.1 Autologe Stammzelltransplantation

Die autologe HSZT (auto-HSZT) wird insbesondere in der Therapie von Patienten mit Lymphomen oder multiplen Myelomen eingesetzt. [21] Bevor die Transplantation von autologen Blutstammzellen erfolgen kann, ist zunächst deren Gewinnung erforderlich. Dazu wird bei dem Patienten eine Mobilisierungstherapie durchgeführt. Sie kann aus einer Kombination einer Chemotherapie und der Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) oder aus der alleinigen Gabe von G-CSF bestehen. Die zusätzliche Verabreichung von Plerixafor, einem reversiblen CXCR4-Chemokin-Rezeptor-Inhibitor, beschleunigt und verstärkt die Blutstammzellmobilisierung aus dem Knochenmark in die Blutbahn des Patienten, sodass die benötigte Blutstammzellmenge in weniger und früheren Apheresen gewonnen werden kann. [22] Die gesammelten Blutstammzellen werden bis zur Durchführung der auto-HSZT in flüssigem Stickstoff eingefroren, was als Kryokonservierung bezeichnet wird. Nach erfolgreicher Stammzellapherese erhält der Patient eine Konditionierungstherapie, an die sich die Rückgabe der zuvor kryokonservierten Blutstammzellen anschließt. Die auto-HSZT ermöglicht eine Dosisintensivierung der verabreichten Therapie und trägt zu einer Verkürzung der Dauer der nach der Konditionierungstherapie auftretenden Panzytopenie bei. Durch die auto-HSZT kann insbesondere das mit der Länge der Neutropenedauer einhergehende hohe Infektionsrisiko reduziert werden. [21]

In der wegweisenden PARMA-Studie wurden Patienten mit chemotherapiesensiblen NHL in der Rezidivsituation untersucht. Es wurde gezeigt, dass eine Hochdosischemotherapie mit anschließender auto-HSZT einer konventionellen Chemotherapie überlegen war, da das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben signifikant länger waren. [23] Dieses Vorgehen wurde mit der Einführung von Rituximab als Bestandteil der Immunchemotherapie und der damit einhergehenden Verbesserung des Überlebens zunächst in Frage gestellt. [24] Aktuelle Analysen zeigen jedoch, dass eine auto-HSZT auch nach einer Vorbehandlung mit einer rituximabhaltigen Therapie eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit ermöglicht. [25, 26] Indikationen für den Einsatz einer auto-HSZT sind chemotherapiesensible Rezidive bei unter 60-jährigen Patienten oder primär refraktäre, aggressive NHL. [27] Sie wird außerdem bei Hochrisikopatienten mit aggressiven B-Zell Lymphomen eingesetzt. [27] Auch bei T-Zell Lymphomen können mit der auto-HSZT komplette Remissionen erzielt werden. [24] Genauso werden indolente B-Zell Lymphome in der Rezidivsituation autolog transplantiert – insbesondere Patienten, die für eine kurative allogene Transplantation nicht in Frage kommen, können hiervon profitieren. [28]

Die auto-HSZT ist bei mittel bis hoch differenzierten Lymphomen erfolgreich. Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass sie allein nicht effektiv genug ist, um bei Patienten mit Lymphomen, die

mehrfach rezidierten oder sich chemotherapieresistent und aggressiv verhielten, eine langfristige komplette Remission zu erzielen. [29–33] Zudem bestehen Bedenken, dass die Sammlung von malignen Zellen mit dem gesammelten Knochenmark oder aus dem peripheren Blut zu einem Rezidiv des Lymphoms nach der Transplantation führen könnte. [29] Nachteilig an der auto-HSZT ist ein hohes Rezidivrisiko, insbesondere von aggressiven NHL. [24]

#### **1.4.2 Allojene Stammzelltransplantation**

Bei der allogenen HSZT (allo-HSZT) erfolgt die Übertragung von Blutstammzellen eines HLA (humanes Leukozytenantigen)-kompatiblen Familien- oder Fremdspenders. Man kategorisiert die Spender anhand der HLA-Kompatibilität in MRD (HLA-kompatibler Familienspender), MUD (HLA-kompatibler Fremdspender), mMRD (HLA-inkompatibler Familienspender) und mMUD (HLA-inkompatibler Fremdspender). Mit der allo-HSZT überträgt man das Immunsystem des Spenders auf den Empfänger. Damit bietet sie im Vergleich zur auto-HSZT neben der Effektivität der Konditionierungstherapie die zusätzliche Komponente des immunologischen Spender-gegen-Lymphom-Effekts (GvL-Effekt), bei dem immunkompetente Zellen des Spenders mit empfängereigenen Zellen reagieren. Der GvL-Effekt spielt eine wichtige Rolle zur Reduktion des Rezidivrisikos. [29] Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine allo-HSZT mit geringeren Rezidivraten bei Lymphomen einhergeht, als dies bei einer auto-HSZT der Fall ist. [29, 34-36] Die allo-HSZT wird als potenziell kurative Therapieoption bei Patienten mit verschiedensten NHL eingesetzt. Insbesondere Patienten, die in der Rezidivsituation ein hohes Risiko für einen raschen Progress der Erkrankung haben oder Patienten mit primär therapierefraktären Krankheitsverläufen können von einer allo-HSZT profitieren. [27] Die Effektivität der Tumorbekämpfung durch eine allo-HSZT wurde lange Zeit durch eine hohe therapieassoziierte Morbidität und Mortalität relativiert. Diese konnte mit dem zunehmenden Einsatz von nicht-myeloablativen und toxizitätsreduzierten Konditionierungstherapien (NMAC und RIC, Erläuterungen s.u.) gesenkt werden. [20, 37] Die Eradikation des Lymphoms beruht beim Einsatz von NMAC und RIC weniger auf der Intensität der Konditionierungstherapie, sondern eher auf einer antitumoralen Aktivität der übertragenen Spenderlymphozyten und damit dem GvL-Effekt. [27] So können auch ältere, komorbide oder stärker vorbehandelte Patienten allogene transplantiert werden. [20, 30] Allerdings wird diskutiert, dass NMAC und RIC im Vergleich zur MAC mit einem erhöhten Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko des Lymphoms einhergehen. [38] Insgesamt werden 10,9% aller allo-HSZT in Deutschland aufgrund des Vorliegens eines NHL durchgeführt. [19, 39]

Während bei allogenen Transplantatempfängern ein Plateau in der Überlebenskurve erreicht wird, rezidivieren autolog transplantierte Patienten kontinuierlich, ohne eine Plateauphase zu erzielen. Es ist wahrscheinlich, dass der GvL-Effekt für dieses Phänomen verantwortlich ist.

[40] Daten der eigenen Arbeitsgruppe geben Hinweise darauf, dass nicht die Konditionierungsintensität sondern das Auftreten einer cGvHD von entscheidender Bedeutung für das Auftreten von Rezidiven ist. [41] Weitere Beobachtungen, die die Existenz des GvL-Effekts bestätigen, sind die Induktion einer kompletten Remission bei Anpassung der immunsuppressiven Therapie und/ oder nach Infusion von Spenderlymphozyten (DLI) im Rezidivfall nach allo-HSZT. [29] Im Vergleich zur auto-HSZT ist eine allo-HSZT mit höheren Komplikationsraten und einer höheren transplantationsbezogenen Mortalität von 30-40% assoziiert. [29] Diese geht hauptsächlich auf die Toxizität des Hochdosis-Regimes, das Auftreten einer akuten und/ oder chronischen Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) und Komplikationen durch Infektionen zurück. [34] Mit zunehmender klinischer Erfahrung entwickelte man weitere Konditionierungsregime, sodass heute drei verschiedene Prinzipien der Konditionierungstherapie angewendet werden, auf die nachfolgend eingegangen wird.

#### **1.4.2.1 Myeloablative Konditionierung**

Die myeloablative Konditionierungstherapie (MAC; myeloablative conditioning regime) galt lange Zeit als klassisches Verfahren und führt innerhalb von 1-3 Wochen nach Verabreichen der Therapie zum Auftreten einer Panzytopenie. Wie man in der Abbildung 2 erkennt, hält die Panzytopenie lange an, ist gewöhnlich irreversibel und fatal; es sei denn die Hämatopoese wird durch eine HSZT wiederhergestellt. [42] Vorteilhaft ist, dass MAC in der Regel ein rasches Transplantatanwachsen ermöglichen. Sie sind jedoch aufgrund der hohen Toxizität mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Außerdem besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer GvHD. [42] Insgesamt steigt das therapieassoziierte Risiko mit zunehmendem Alter der Patienten an, sodass die Therapieoption der allo-HSZT zunächst nur für junge Patienten ohne Komorbiditäten zur Verfügung stand. Erst die Beschreibung des GvL-Effekts [43] ermöglichte die Entwicklung von besser verträglichen Verfahren wie die NMAC. Somit wurde auch die allo-HSZT beim älteren Patienten möglich. [20]

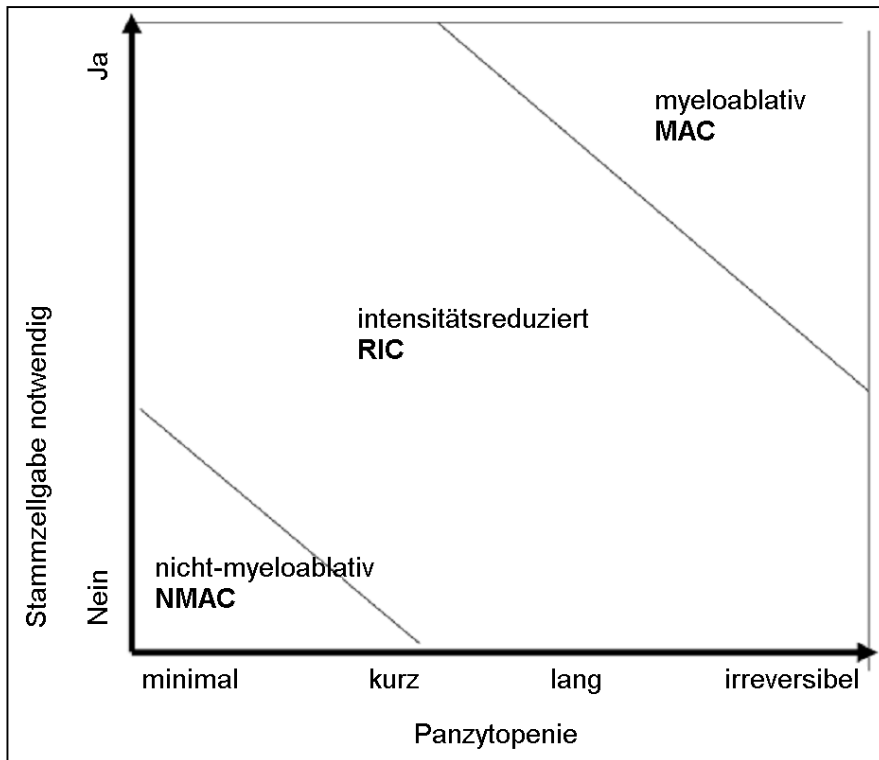


Abbildung 2: Panzytopeniedauer nach myeloablativer, nicht-myeloablativer und toxizitätsreduzierter Konditionierung, modifiziert nach [42]

#### 1.4.2.2 Nicht-myeloablative Konditionierung

Als nicht-myeloablativ bezeichnet man Konditionierungen, die nur zu einer minimalen Panzytopenie führen und deshalb nicht zwingend einen Stammzellsupport notwendig machen. Sie ermöglichen dennoch ein Transplantatanwachsen. [42] Ziel der NMAC war es, die Toxizität der MAC zu senken, um das Verfahren der allo-HSZT auch älteren Patienten anbieten zu können. Gerade im höheren Alter treten hämatologische Neoplasien wie beispielsweise das myelodysplastische Syndrom auf. Diese Patienten leiden jedoch häufig unter zusätzlichen Komorbiditäten, die den Einsatz eines toxischen Verfahrens, wie eine MAC, erschweren. Vorteile einer NMAC im Vergleich zu myeloablativen Verfahren sind eine geringere Toxizität und eine geringere transplantationsassoziierte Mortalität. Nachteilig wirkt sich bei einer NMAC das erhöhte Rezidivrisiko aus. [29]

#### 1.4.2.3 Toxizitätsreduzierte Konditionierung

Als dritte Gruppe werden alle Konditionierungen zusammengefasst, die weder myeloablativ, noch nicht-myeloablativ sind. Sie werden als RIC bezeichnet. Der Unterschied zur NMAC liegt darin, dass eine Panzytopenie auftritt, die lange andauert und einen Stammzellsupport notwendig macht. Allerdings könnte eine Erholung des autologen Knochenmarks auch ohne HSZT erfolgen, diese wäre aber so spät, dass die Panzytopenie zu einer signifikanten Morbidität und Mortalität führen würde. Um die Vorteile dieser Methode in der Klinik nutzen zu

können, wird eine HSZT durchgeführt. Die transplantationsassoziierte Mortalität ist nach einer RIC insgesamt niedriger als nach myeloablativen Verfahren [42], während gegenüber NMAC das Rezidivrisiko geringer ist. [29]

### **1.4.3 Autolog-allogene Stammzelltransplantation**

Mit dem Ziel, die Tumormasse effektiv zu reduzieren und Patienten in der Rezidivsituation in eine möglichst gute Remission vor der allo-HSZT zu bringen, wurde das Therapiekonzept der auto-allo-HSZT entwickelt. Man hoffte, die Vorteile beider Verfahren kombiniert nutzen zu können – einerseits die Hochdosistherapie mit auto-HSZT zur maximalen Reduktion der Tumormasse und andererseits den GvL-Effekt, der ein langfristiges und rezidivfreies Überleben ermöglicht. [44, 45] Zudem wird eine auto-HSZT vor allo-HSZT auch eingesetzt, um im Rezidivfall bei hohem Therapiedruck die Zeit effektiv zu überbrücken, bis ein geeigneter Familien- beziehungsweise Fremdspender für eine allo-HSZT gefunden wird und zur Stammzellspende zur Verfügung steht. Die Studienlage über autolog-allogen transplantierte Patienten mit NHL ist insgesamt weniger ergiebig als für autologe oder allogene HSZT. [32, 46, 47] Der Stellenwert des kombinierten Konzepts von auto- und allo-HSZT in der Therapie von NHL bedarf deshalb der weiteren Evaluation.

## **1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit werden die Therapieergebnisse von Patienten der Universitätsmedizin Rostock mit NHL untersucht, die im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2010 eine autologe, allogene oder autolog-allogene HSZT erhielten. Ziel der Arbeit ist es, die Resultate der verschiedenen Therapiekonzepte und Transplantationsstrategien zu untersuchen und hinsichtlich ihrer Effektivität, insbesondere auch im Langzeitverlauf, miteinander zu vergleichen. Zur Beurteilung ihrer Effektivität werden als Endpunkte die Rezidivhäufigkeiten und Überlebenszeiten (OS, EFS, RFS, NRM) nach der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Außerdem werden mögliche Einflussgrößen auf das Überleben erarbeitet. Die Analyse der unterschiedlichen Transplantationsstrategien soll zu einer Optimierung der Therapie von Patienten mit NHL und damit einer möglichen Verbesserung des Gesamtüberlebens beitragen.



## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In diese Arbeit wurden 104 Patienten eingeschlossen, die aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen aus der Gruppe der NHL im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2010 eine autologe und/ oder allogene HSZT im Zentrum für Innere Medizin, der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin der Universitätsmedizin Rostock erhielten.

Das Patientenkollektiv bestand aus 70 männlichen und 34 weiblichen Patienten, die zum Zeitpunkt der HSZT im Median 50,7 Jahre (Minimum 20 bis Maximum 72 Jahre) alt waren. Ihre häufigsten Diagnosen waren folliculäre Lymphome (24,0%), diffus großzellige B-Zell-Lymphome (23,1%) und Mantelzelllymphome (9,6%). 67 Patienten unterzogen sich einer auto-HSZT, 16 Patienten wurden allogenen transplantiert und 21 Patienten erhielten eine auto-allo-HSZT. Zusätzlich wurden 19 Patienten erfasst, bei denen eine auto-HSZT geplant, aber nicht durchgeführt wurde. Diese Patientengruppe wurde nicht weiter ausgewertet.

### **2.2 Datenerfassung**

Die Daten wurden retrospektiv durch manuelle Sichtung der Patientenakten erhoben. Die Dokumentation erfolgte in Tabellen unter der Verwendung des Programms Microsoft Excel. Dokumentiert wurde fallabhängig der Therapieverlauf vor und nach der HSZT. Genauere Erklärungen hierzu liefern die folgenden Abschnitte. Limitiert wurde der Beobachtungszeitraum durch den Tod des Patienten oder durch das Ende der Datenerfassung am 30.04.2012.

### **2.3 Charakterisierung der Patienten**

Erfasst wurden das Datum der Erstdiagnose, das Patientenalter bei Diagnosestellung und zum Zeitpunkt der letzten HSZT, die Einordnung in den Transplantationszeitraum 2000 bis 2005 und 2006 bis 2010, die Art der Diagnose, das Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Stadium I bis IV nach Ann Arbor) nodaler und extranodaler Befall sowie das Vorhandensein von B-Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß und/ oder ungewollter Gewichtsverlust bei Diagnosestellung. Zur Risikoabschätzung diente die Eingruppierung der malignen Lymphome nach der Klassifikation der WHO. Außerdem wurden die Prognose-Scores IPI, FLIPI und MIPI erfasst.

### **2.4 Therapie vor der Stammzelltransplantation**

Die der HSZT vorausgegangenen Chemotherapiezyklen wurden ebenfalls dokumentiert. Als Chemotherapiezyklus wurde hierbei die Behandlung eines Patienten mit einem Chemotherapie-schema definiert. Hierzu wurden die Art der Chemotherapie, die Anzahl der

Therapiekurse, der Therapieerfolg (komplette Remission [complete remission, CR], partielle Remission [PR], keine Veränderung [no change, NC], Progress des Tumors [progressive disease, PD], keine Angaben [k.A.]) und das Ansprechen auf die Initialtherapie dokumentiert. Zudem wurde die durchschnittliche Anzahl der durchgeführten Chemotherapiezyklen vor der letzten HSZT ermittelt. Ebenfalls wurde erfasst, ob die Patienten im Verlauf ihrer Chemotherapiezyklen vor der HSZT das Medikament Rituximab erhielten.

Die durchschnittliche Anzahl der Rezidive vor der letzten HSZT wurde ebenfalls bestimmt. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob vor einer Mobilisation oder Stammzellsammlung bei einer auto-HSZT eine Bestrahlung stattgefunden hatte.

## **2.5 Autologe Stammzelltransplantation**

Vor der auto-HSZT sind eine Mobilisation und Apherese der Stammzellen sowie eine Konditionierung erforderlich. Entsprechend wurden das Mobilisationsschema und das Konditionierungsregime dokumentiert. Teilweise wurden zwei auto-HSZT durchgeführt und entsprechend beide Konditionierungen erfasst. Um die zahlreichen Konditionierungsregimes besser vergleichen zu können, wurden sie in die zuvor erläuterten drei Kategorien MAC, NMAC und RIC eingeordnet.

Schließlich wurde der Therapieerfolg der auto-HSZT evaluiert, wobei die beiden Gruppen auto- und auto-allo-HSZT unterschieden wurden. Erhielten Patienten mehrere auto-HSZT, wurde nur der Therapieerfolg der zuletzt durchgeführten HSZT evaluiert.

## **2.6 Allogene Stammzelltransplantation**

Grundvoraussetzung für die Durchführung der allo-HSZT ist neben der Eignung des Patienten das Vorhandensein eines passenden Familien- oder Fremdspenders. Die Spenderauswahl erfolgt insbesondere anhand der Kompatibilität der HLA-Merkmale. Dementsprechend wurde dokumentiert, ob es sich um einen MRD, MUD oder mMUD handelte. Ferner wurde das Verhältnis von Spender- zu Empfängergeschlecht dokumentiert. Neben der HLA-Kompatibilität finden bei der Auswahl eines geeigneten Spenders als weitere Kriterien auch die Blutgruppe, der CMV-Status sowie das Spendergeschlecht Beachtung. Die Verwendung von weiblichen Spendern geht aufgrund etwaiger vorheriger Schwangerschaften mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer GvHD einher. [48]

Als Stammzellenquellen wurden Knochenmark oder peripheres Blut verwendet und dokumentiert.

Auch vor der allo-HSZT wurde eine Konditionierungstherapie durchgeführt und entsprechend das Konditionierungsregime erfasst und in die drei Gruppen MAC, NMAC und RIC

eingeorndet. Schließlich wurde das Therapieansprechen der allo-HSZT in die entsprechenden Kategorien CR, PR, NC, PD oder k.A. eingeorndet, wobei eine getrennte Betrachtung für die nur allogenen und die autolog-allogenen transplantierten Patienten erfolgte. Abschließend wurde das Therapieansprechen nach auto- und/ oder allo-HSZT zwischen den drei Transplantationsgruppen verglichen.

Wenn beispielsweise aufgrund eines hohen Rezidivrisikos oder eines beginnenden Rezidivs eine Infusion von Spenderlymphozyten nach allo-HSZT erfolgte, wurde dies ebenso dokumentiert wie das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD.

## **2.7 Überleben**

Bei der Ermittlung des Überlebens der Patienten (in Jahren) wirkten sich der Tod des Patienten oder das Ende der Datenerfassung am 30.04.2012 limitierend aus. Das Überleben wurde mit den Zeiträumen Gesamtüberleben (overall survival, OS), ereignisfreies Überleben (event-free survival, EFS), rezidivfreies Überleben (relapse-free survival, RFS) und nicht-rezidivbedingte Mortalität (non relapse mortality, NRM) charakterisiert.

### **2.7.1 Gesamtüberleben**

Das OS der Patienten wurde ab dem Zeitpunkt der letzten HSZT ermittelt. Es galt das Todesdatum oder der Tag, an dem zum Patienten im Rahmen der Nachkontrolle das letzte Mal Kontakt bestand. Die Patienten wurden in die Kategorien „lebend“ oder „verstorben“ eingeorndet.

### **2.7.2 Ereignisfreies Überleben**

Das EFS der Patienten wurde ebenfalls ab dem Zeitpunkt der letzten durchgeführten HSZT ermittelt. Definiert wurden die Kategorien „Rezidiv und verstorben“ oder „kein Rezidiv und lebend“. Entsprechend wurde der Tag gewertet, an dem ein Rezidiv diagnostiziert wurde, der Tod eintrat oder an dem der Patient zuletzt im Rahmen der Nachsorge gesehen wurde.

### **2.7.3 Rezidivfreies Überleben**

Das RFS ab dem Zeitpunkt der letzten HSZT diente zur Erfassung der Rezidivrate. Es wurde der Tag gezählt, an dem ein Rezidiv diagnostiziert wurde, bzw. bei rezidivfreien Patienten der Tag, an dem zuletzt kein Anhalt für ein Rezidiv bestand.

### **2.7.4 Nicht-rezidivbedingte Mortalität**

Die NRM wurde analog ab dem Tag der letzten HSZT erfasst. Sie dient der Erfassung der nicht-rezidivbedingten Sterberate. Hier wurde unterschieden, ob die Patienten an einer anderen Todesursache als an ihrer Grunderkrankung verstarben oder ob sie noch rezidivfrei

lebten bzw. aufgrund eines Rezidivs oder eines Progress ihres Lymphoms verstarben. Bei rezidivfreien Patienten ist die Dauer identisch mit dem Gesamtüberleben.

### **2.7.5 Todesursachen**

Anhand der Totenscheine aus den Patientenakten konnte die Einordnung der Todesursachen in die Kategorien Rezidiv, Progress, GvHD, Infektion, Zweitneoplasie oder andere Todesursache vorgenommen werden.

## **2.8 Auswertung und Statistik**

Die erhobenen Daten wurden in eine der folgenden drei Gruppen eingeteilt: auto-HSZT, allo-HSZT und auto-allo-HSZT.

Zur Auswertung der Verteilung der qualitativen Merkmale in den verschiedenen Gruppen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten bestimmt und rein deskriptiv zur genaueren Beschreibung der Zusammensetzung der verschiedenen Gruppen genutzt. Zum Gruppenvergleich wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt, um mögliche signifikante Unterschiede der Merkmalsverteilung zwischen den drei Gruppen darzustellen. Ebenso wurden die Verteilungen der Häufigkeiten der verschiedenen Konditionierungsregimes und der Status OS, EFS, Rezidiv und NRM mit dem Chi-Quadrat-Test auf signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen getestet. Zur Aussage über den Grad der Signifikanz diente der Chi-Quadrat-Wert nach Pearson bzw. der Likelihood-Quotient bei Häufigkeiten  $< 5$  bei mehr als 20% der Zellen und als Spezialfall bei 2x2-Tabellen der exakte Test nach Fisher.

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurde auf signifikante Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Gruppen untersucht. Hierzu wurde zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test für die auto-Gruppe (bei einer Gruppengröße von  $N > 50$ ) und den Shapiro-Wilk-Test für die allo- und auto-allo-Gruppe (bei kleineren Gruppengrößen) auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Danach wurde ein T-Test für unabhängige und normalverteilte Stichproben durchgeführt, wobei mit dem Levene-Test das Vorhandensein einer Varianzhomogenität überprüft wurde. Analog wurde mit dem Patientenalter zum Zeitpunkt der HSZT verfahren. Die Dauer vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zur HSZT wurde auf das Vorliegen einer Normalverteilung geprüft und zum Gruppenvergleich schloss sich ein paarweiser Vergleich der Transplantationsgruppen mittels Mann-Whitney-U-Test an.

Innerhalb der auto-allo-Gruppe wurden nur die Patienten berücksichtigt, die innerhalb von maximal 180 Tagen nach der auto-HSZT auch allogene transplantiert wurden.

Die durchschnittliche Anzahl der Chemotherapiezyklen vor der letzten HSZT wurde auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen getestet. Hierzu wurde zunächst auf das

---

Vorliegen einer Normalverteilung geprüft (Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test), anschließend ein Kruskal-Wallis-Test und zur weiteren Differenzierung paarweise Mann-Whitney-Tests durchgeführt. Analog wurde mit der durchschnittlichen Anzahl von Rezidiven der Patienten vor der letzten HSZT verfahren.

Zur Analyse der eigentlichen Überlebenszeiten (OS, EFS, RFS, NRM) wurden die Überlebenszeiten nach der Kaplan-Meier Methode dargestellt und analysiert. Der Log-Rank-Test diente hierbei dem Gruppenvergleich.

Um Einflussgrößen herauszufiltern, die einen prognostischen Wert für das Überleben haben, wurden Korrelationsanalysen und die Cox-Regressions-Methode angewendet. Der mögliche Zusammenhang von dichotomen nominalen Merkmalen auf den Überlebensstatus wurde mit Vierfelderkorrelationen überprüft. Die möglichen Korrelationen der Überlebenszeiten mit ordinalen und intervallskalierten Merkmalen wurden mit der Rangkorrelation nach Spearman und Kendall untersucht. Die Cox-Regressions-Methode fand bei ordinalen und nicht-dichotomen nominalen Merkmalen Anwendung.

Die Berechnung der deskriptiven Statistik und aller statistischen Tests erfolgte mit dem Programm „SPSS Statistics“ (IBM SPSS Statistics 20), ebenso die Erstellung eines Teils der grafischen Darstellungen, während der andere Teil mit dem Programm Microsoft Excel 2010 erstellt wurde.

### 3 Ergebnisse

Verlaufsdaten waren im Median bis 7,3 Jahre (1,2 bis 12,3 Jahre) nach durchgeführter HSZT verfügbar. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach auto-HSZT betrug 8,2 (1,4 bis 12,3) Jahre, nach allo-HSZT 6,7 (1,4 bis 12,1) Jahre und für die auto-allo-HSZT 5,4 (1,2 bis 8,8) Jahre.

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die in der vorliegenden Arbeit einbezogenen 104 Patienten litten an verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen aus der Gruppe der NHL. Die Verteilung der Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen sind in der nachfolgenden Abbildung 3 dargestellt.

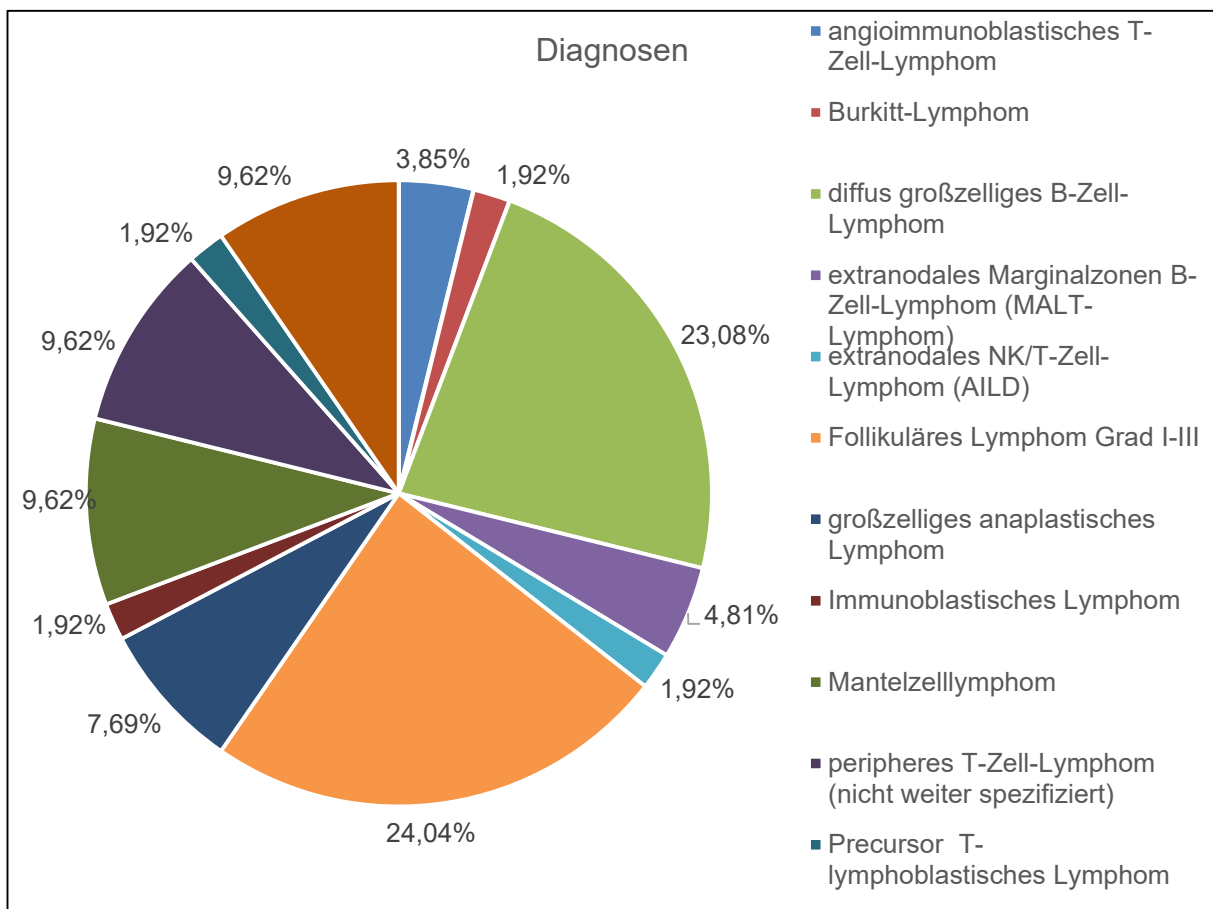
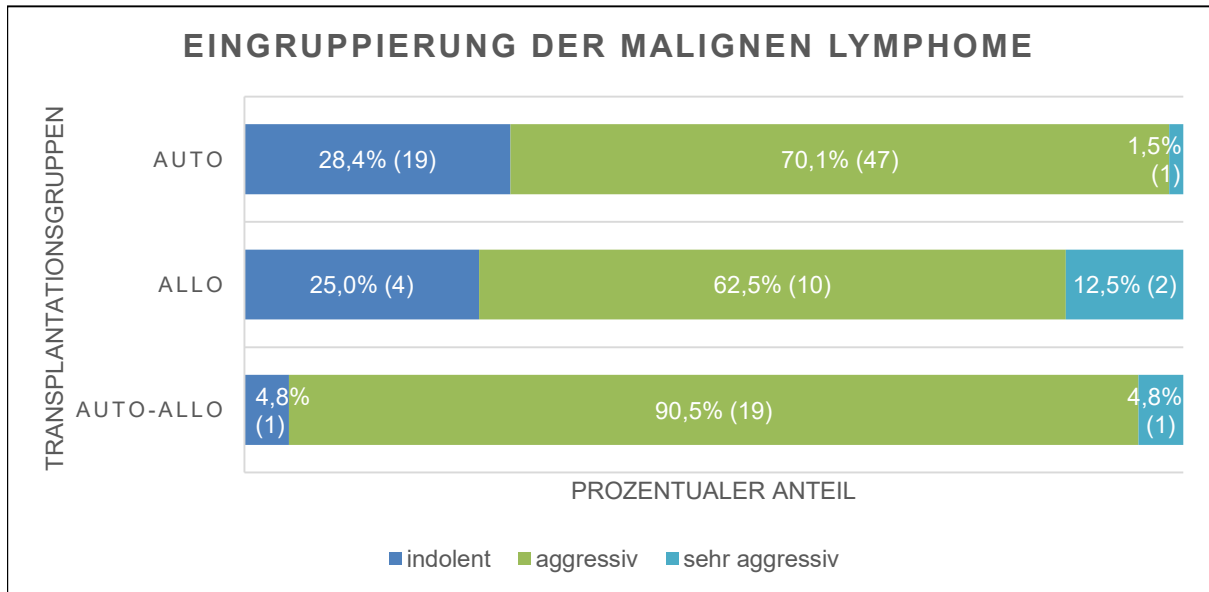


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Diagnosen

Wie bereits im Kapitel 2.1 Patientenkollektiv erwähnt, wurden 67 Patienten autolog, 16 Patienten allogenen und 21 Patienten autolog-allogenen transplantiert.

Ordnet man die malignen Lymphome der WHO-Klassifikation in die Gruppen indolente Lymphome (low risk), aggressive Lymphome (intermediate risk) und sehr aggressive Lymphome (high risk) ein, so erhält man für das vorliegende Patientenkollektiv folgende Verteilung: 23,1% waren indolente, 73,1% aggressive und 3,8% sehr aggressive Lymphome.

Die Aufschlüsselung für die drei verschiedenen Transplantationsgruppen ist in Abbildung 4 dargestellt.

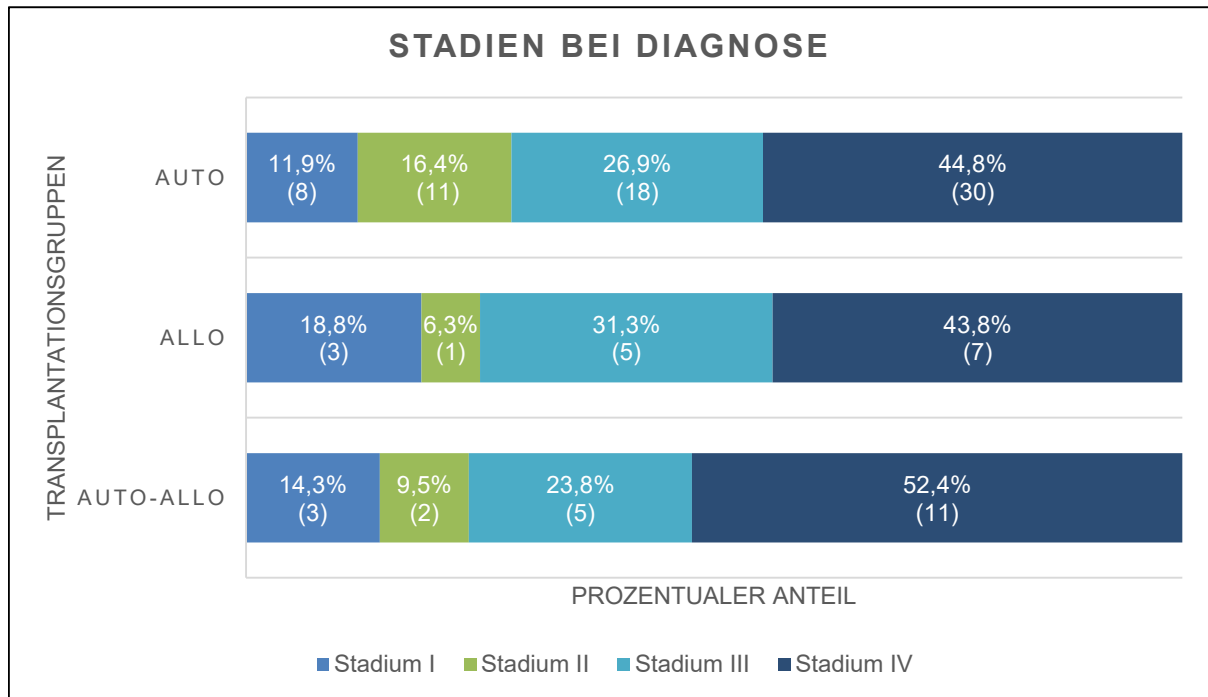


**Abbildung 4: Verteilung der malignen Lymphome nach Eingruppierung in Bezug auf die Transplantationskonzepte**

Alle Transplantationsgruppen enthielten größtenteils aggressive Lymphome. Der größte Anteil der sehr aggressiven Lymphome (12,5%) war in der Gruppe der allo-HSZT vertreten. Die auto-allo-Gruppe hatte auffällig viele (90,5%) aggressive Lymphome, ihr Anteil an indolenten Lymphomen lag mit 4,8% deutlich unter dem Durchschnitt. In diesem Zusammenhang ließ sich ein signifikanter Unterschied nachweisen ( $p = 0,046$ ).

### 3.1.1 Ausbreitung der Lymphome bei Erstdiagnose

Diagnostiziert wurden die malignen Lymphome zu 13,5% der vorliegenden Fälle im Stadium I, 13,5% im Stadium II, 26,9% im Stadium III und 46,2% im Stadium IV nach Ann Arbor. Betrachtet man die nachfolgende Abbildung 5, so fällt im Vergleich der Gruppen mit den durchschnittlichen Werten auf, dass bei den autolog-allogenen transplantierten Patienten im Vergleich zu den anderen Gruppen überdurchschnittlich häufig (52,4%) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Stadium vorlag. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,893$ ).



**Abbildung 5: Stadienverteilung nach Ann Arbor bei Erstdiagnose in Bezug auf die Transplantationskonzepte**

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 49,0% aller Patienten ein nodaler und bei 51,0% ein extranodaler Befall vor – ebenfalls ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen ( $p = 0,721$ ). Bei 32,7% der Patienten wurde das Vorhandensein, bei 51,0% die Abwesenheit von B-Symptomatik und bei 16,3% wurden keine Angaben zur B-Symptomatik dokumentiert ( $p = 0,896$ ). Insgesamt 26,1% der Patienten, bei denen ein autologes Therapiekonzept durchgeführt wurde, erhielten vor der Stammzellmobilisation eine Bestrahlungstherapie (autolog 28,4%, autolog-allogen 19,0%;  $p = 0,571$ ).

### 3.1.2 Altersverteilung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag das mediane Alter aller Patienten bei 48,2 (19 bis 70) Jahren (s. Tabelle 2). Die Altersverteilung in den einzelnen Gruppen ist in der nachfolgenden Abbildung 6 dargestellt. Das mediane Alter war in der auto-allo-Gruppe mit 41,5 (19 bis 62) Jahren am niedrigsten, gefolgt von der allo-Gruppe mit 42,4 (20 bis 59) Jahren. Die 67 autolog transplantierten Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median 50,9 (32 bis 70) Jahre alt und damit am ältesten.



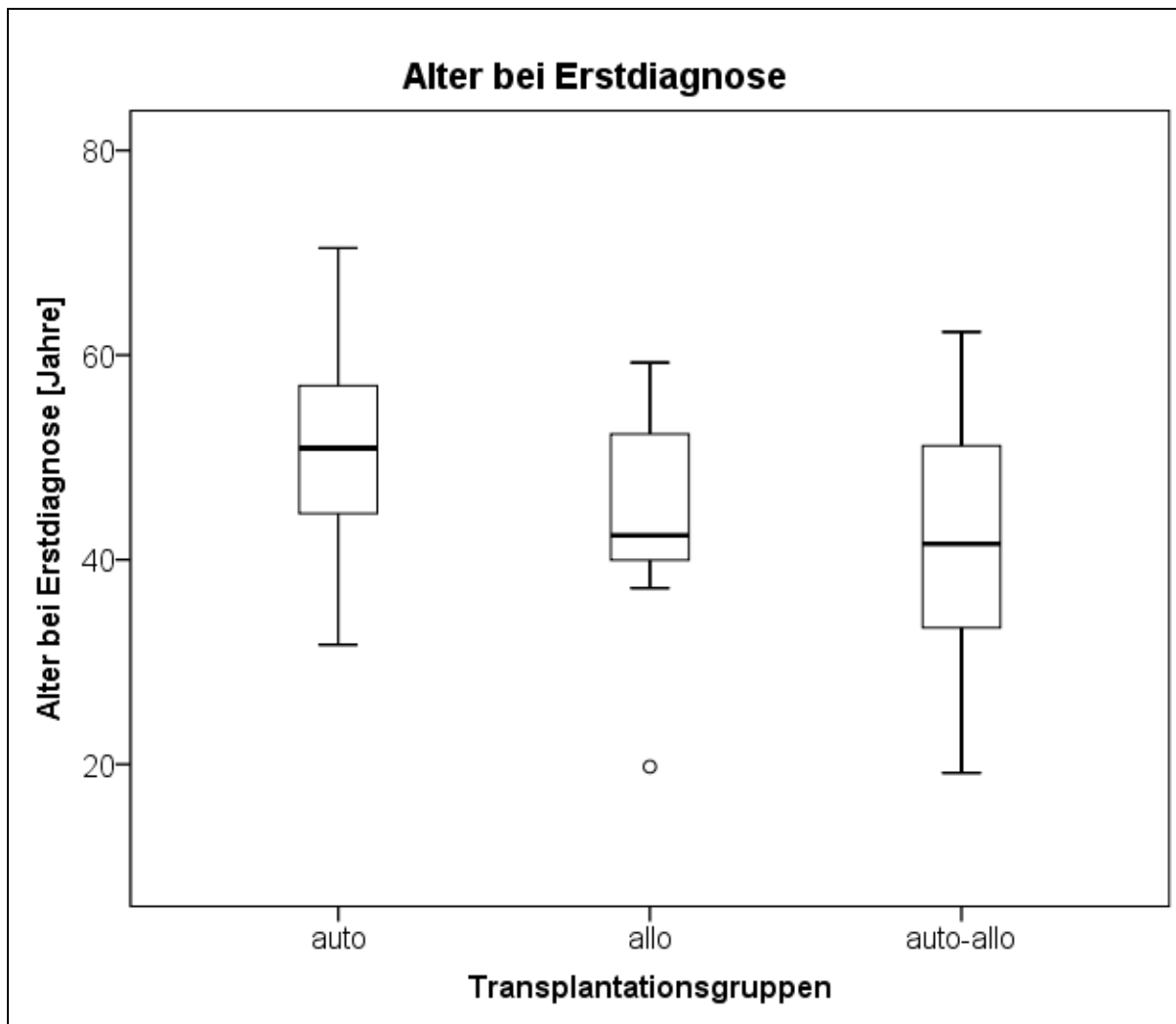


Abbildung 6: Altersverteilung bei Diagnosestellung in Bezug auf die Transplantationskonzepte

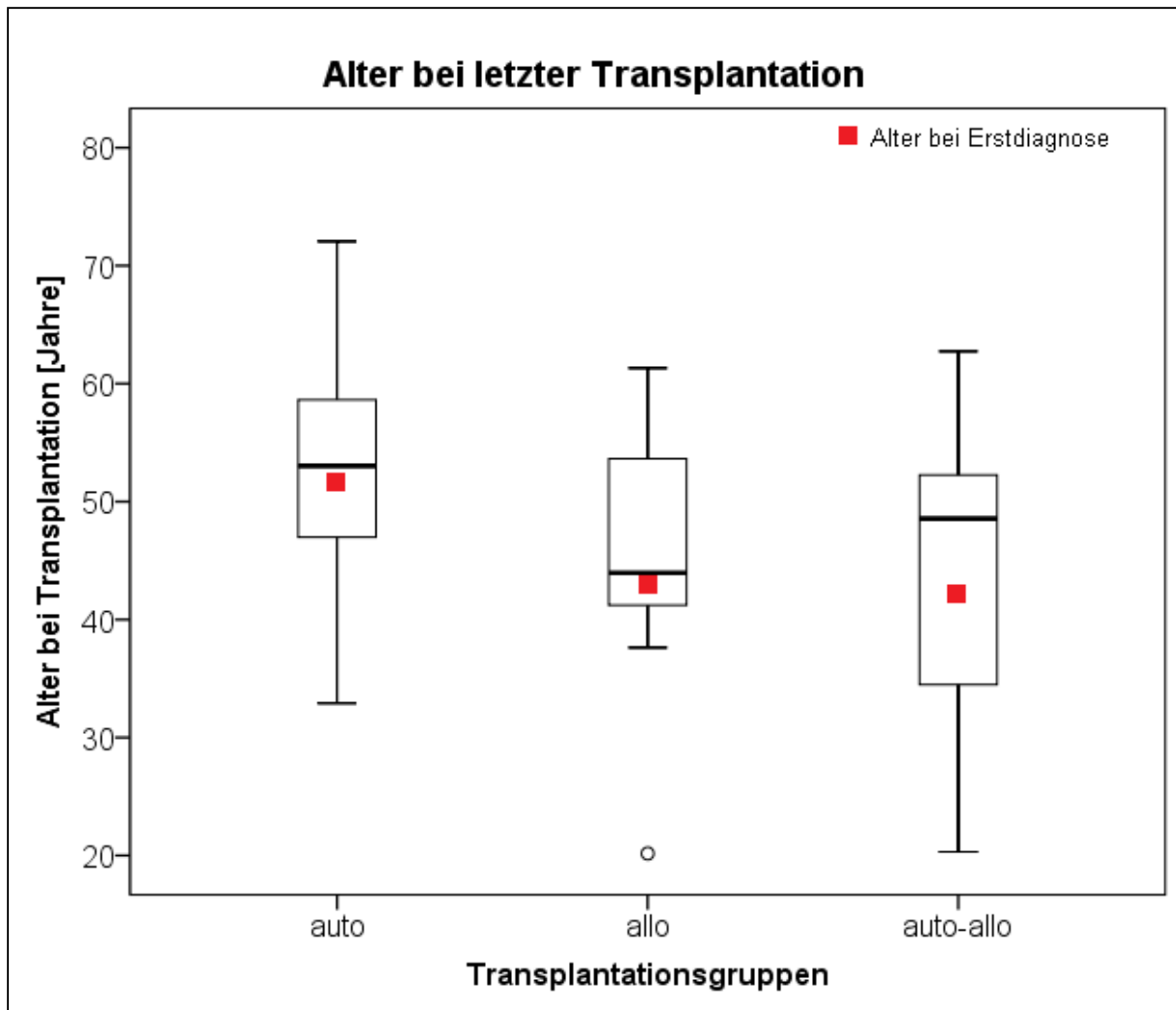
Für alle Gruppen konnte eine Normalverteilung des Alters bei Diagnosestellung nachgewiesen werden. Im nachfolgenden T-Test für den paarweisen Vergleich der Transplantationsgruppen war lediglich die Konstellation allo vs. auto-allo nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,398$ ). Alle anderen unterschieden sich signifikant (auto vs. allo ( $p = 0,017$ ), auto vs. auto-allo ( $p = 0,001$ )).

### 3.1.3 Zeitraum zwischen Erstdiagnose und HSZT

Die Dauer von der Erstdiagnose bis zur letzten HSZT betrug im Median 12 (2 bis 168) Monate in der auto-Gruppe, 20 (4 bis 77) Monate in der allo-Gruppe und 12 (2 bis 129) Monate in der auto-allo-Gruppe. Die paarweisen Vergleiche zwischen den Gruppen waren nicht signifikant.

Insgesamt lag das Patientenalter zum Zeitpunkt der letzten durchgeführten HSZT im Median bei 50,7 (20 bis 72) Jahren. Wie man Abbildung 7 entnehmen kann, waren Patienten aus der Gruppe der auto-HSZT zum Zeitpunkt ihrer letzten durchgeführten HSZT im Median 53,1 (33 bis 72) Jahre alt und damit die älteste der untersuchten Gruppen. Die allo-HSZT-Patienten

waren im Median 43,9 (20 bis 61) Jahre alt und die auto-allo-HSZT-Patienten 48,6 (20 bis 63) Jahre alt.



**Abbildung 7: Altersverteilung bei letzter HSZT in Bezug auf die Transplantationskonzepte**

Auch zum Zeitpunkt der HSZT konnte eine Normalverteilung des durchschnittlichen Alters nachgewiesen werden. Der T-Test für den paarweisen Gruppenvergleich zeigte einen signifikanten Unterschied des durchschnittlichen Patientenalters zum Zeitpunkt der letzten HSZT zwischen der auto- und der allo-Gruppe ( $p = 0,001$ ) sowie zwischen der auto- und der auto-allo-Gruppe ( $p = 0,0012$ ). Die letzte der paarweisen Konstellationen war nicht signifikant (allo vs. auto-allo  $p = 0,862$ ).

Zeitraum der Transplantation:

Unterteilt man den gesamten Transplantationszeitraum in die beiden Intervalle 2000 bis 2005 und 2006 bis 2010, so wurde die auto-HSZT häufiger im früheren Zeitraum und die auto-allo HSZT häufiger im späteren Zeitraum durchgeführt. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant ( $p = 0,028$ ).

Transplantationszeitraum	Auto-HSZT	Allo-HSZT	Auto-allo-HSZT	Gesamt
2000-2005	65,7% (44)	50% (8)	33,3% (7)	56,7% (59)
2006-2010	34,3% (23)	50% (8)	66,7% (14)	43,3% (45)

**Tabelle 2: Transplantationszeitraum der zuletzt durchgeführten HSZT**

### 3.1.4 Risikoeinteilung nach Prognosescores

Es wurde von 45 Patienten der IPI erhoben. Bei 8,9% (4/45) der Patienten lag ein niedriges, bei 31,1% (14/45) ein niedrig-intermediäres, bei 48,9% (22/45) ein hoch-intermediäres und bei 11,1% (5/45) ein hohes Risiko vor. Insgesamt bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ( $p = 0,315$ ).

Der FLIPI wurde bei 25 Patienten erhoben. Davon hatten 40,0% (10/25) ein niedriges, 24,0% (6/25) ein mittleres und 36,0% (9/25) ein hohes Risiko. Die prozentuale Verteilung des FLIPI unterschied sich in den verschiedenen Gruppen teilweise erheblich, aber dennoch nicht signifikant ( $p = 0,243$ ). Die Aufteilung der Risikogruppen zu den einzelnen Transplantationsarten ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Der MIPI wurde bei 10 Patienten erhoben. 30,0% (3/10) davon wurden der Niedrigrisikogruppe zugeordnet, 60% (6/10) zum mittleren Risiko und 10,0% (1/10) zur Hochrisikogruppe. Vergleicht man die Transplantationsgruppen untereinander, so bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,401$ ). Die Aufteilung der Risikogruppen zu den einzelnen Transplantationsarten ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Zusammenfassend gibt die folgende Tabelle 3 einen Überblick über die erhobenen Daten des Patientenkollektivs. Wenn nicht anders angegeben beziehen sich die Signifikanzen auf das Vorliegen eines Unterschieds zwischen den drei Gruppen insgesamt und nicht auf einen paarweisen Vergleich der drei Transplantationsgruppen untereinander.

	Auto-HSZT	Allo-HSZT	Auto-allo-HSZT	Gesamt	Signifikanz
<b>N</b>	67	16	21	104	
<b>Alter bei Diagnose in Jahren</b>	50,9 (32-70)	42,4 (20-59)	41,5 (19-62)	49,9 (19-70)	p = 0,017 (auto vs. allo), p = 0,001 (auto vs. auto-allo), p = 0,398 (allo vs. auto-allo)
<b>Alter bei letzter HSZT in Jahren</b>	53,0 (33-72)	43,9 (20-61)	48,6 (20-63)	50,7 (20-72)	p = 0,001 (auto vs. allo), p = 0,001 (auto vs. auto-allo), p = 0,862 (allo vs. auto-allo)
<b>Indolentes NHL</b>	19 (28,4%)	4 (25,0%)	1 (4,8%)	24 (23,1%)	p = 0,046
<b>Aggressives NHL</b>	47 (70,1%)	10 (62,5%)	19 (90,5%)	76 (73,1%)	
<b>sehr aggressives NHL</b>	1 (1,5%)	2 (12,5%)	1 (4,8%)	4 (3,8%)	
<b>Stadium I</b>	8 (11,9%)	3 (18,8%)	3 (14,3%)	14 (13,5%)	p = 0,893
<b>Stadium II</b>	11 (16,4%)	1 (6,2%)	2 (9,5%)	14 (13,5%)	
<b>Stadium III</b>	18 (26,9%)	5 (31,2%)	5 (23,8%)	28 (26,9%)	
<b>Stadium IV</b>	30 (44,8%)	7 (43,8%)	11 (52,4%)	48 (46,2%)	
<b>Spezifizierung</b>					p = 0,721
• <b>nodaler Befall</b>	33 (49,3%)	9 (56,2%)	9 (42,9%)	51 (49,0%)	
• <b>extranodaler Befall</b>	34 (50,7%)	7 (43,8%)	12 (57,1%)	53 (51,0%)	
<b>B-Symptomatik</b>					p = 0,896
• <b>vorhanden</b>	20 (29,9%)	6 (37,5%)	8 (38,19)	34 (32,7%)	
• <b>nicht vorhanden</b>	36 (53,7%)	8 (50,0%)	9 (42,9%)	53 (51,0%)	
• <b>Keine Angaben</b>	11 (16,4%)	2 (12,5%)	4 (19,0%)	17 (16,3%)	
<b>IPI, risk:</b>	N = 30	N = 2	N = 13	N = 45	p = 0,315
• <b>low</b>	3 (10,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	4 (8,9%)	
• <b>low/ intermediate</b>	9 (30,0%)	1 (50,0%)	4 (30,8%)	14 (31,1%)	
• <b>high/intermediate</b>	15 (50,0%)	0 (0,0%)	7 (53,8%)	22 (48,9%)	
• <b>high</b>	3 (10,0%)	0 (0,0%)	2 (15,4%)	5 (11,1%)	
<b>FLIPI, risk:</b>	N = 19	N = 5	N = 1	N = 25	p = 0,243
• <b>low</b>	7 (36,8%)	2 (40,0%)	1 (33,3%)	10 (40,0%)	
• <b>intermediate</b>	6 (31,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (24,0%)	
• <b>high</b>	6 (31,6%)	3 (60,0%)	0 (0,0%)	9 (36,0%)	
<b>MIPI, risk:</b>	N = 7	N = 2	N = 1	N = 10	p = 0,401
• <b>low</b>	1 (14,3%)	1 (50,0%)	1 (100,0%)	3 (30,0%)	
• <b>intermediate</b>	5 (71,4%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	6 (60,0%)	
• <b>high</b>	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (10,0%)	

Tabelle 3: Patientenkollektiv

### 3.2 Therapie vor der Stammzelltransplantation

Durchschnittlich erhielten alle der 104 transplantierten Patienten vor der HSZT 1,54 (1 bis 4) Chemotherapiezyklen. Die Häufigkeiten der Anzahl der Chemotherapiezyklen, die in Tabelle 4 aufgelistet sind, unterschieden sich zwischen den verschiedenen Gruppen signifikant ( $p = 0,001$ ). Die Mittelwerte der drei Gruppen wurden miteinander verglichen. Der Kruskal-Wallis-Test für nicht normalverteilte, mehrere unabhängige Stichproben ergab einen signifikanten Unterschied der durchschnittlichen Anzahl der Chemotherapiezyklen zwischen den Gruppen ( $p = 0,001$ ).

Anzahl der Chemotherapiezyklen	Auto-HSZT	Allo-HSZT	Auto-allo-HSZT	Gesamt
1	47 (70,1%)	4 (25,0%)	9 (42,9%)	60 (57,7%)
2	16 (23,9%)	7 (43,8%)	10 (47,6%)	33 (31,7%)
3	4 (6,0%)	4 (25,0%)	2 (9,5%)	10 (9,6%)
4	0 (0,0%)	1 (6,2%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
<b>Mittelwert (Minimum-Maximum)</b>	1,36 (1-3)	2,13 (1-4)	1,67 (1-3)	1,54 (1-4)
<b>Signifikanz</b>				$p = 0,001$
• auto vs.	-	$p = 0,001$	$p = 0,030$	
• allo vs.	$p = 0,001$	-	$p = 0,138$	

Tabelle 4: Anzahl der Chemotherapiezyklen vor HSZT

Patienten aus der Gruppe mit auto-HSZT erhielten durchschnittlich die wenigsten, nämlich 1,36 (1 bis 3) Chemotherapiezyklen. Dies waren signifikant weniger als 2,13 (1 bis 4) Chemotherapiezyklen in der allo-Gruppe ( $p = 0,001$ ) und ebenfalls signifikant weniger als 1,67 (1 bis 3) Chemotherapiezyklen in der auto-allo-Gruppe ( $p = 0,030$ ). Der Unterschied der Therapiezyklen von Patienten mit allo-HSZT und auto-allo-HSZT war nicht signifikant ( $p = 0,138$ ).

Am häufigsten wurden insgesamt die Chemotherapien (R)-CHOP-21 und -14 (bestehend aus den Medikamenten (Rituximab), Cyclophosphamid, Doxorubicin [Hydroxydaunorubicin], Vincristin [Oncovin®], Prednison), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) und R-BP (Rituximab, Bendamustin, Prednisolon) angewendet. [49]

Das Ansprechen auf die Initialtherapie lag insgesamt bei 77,2%. 11,9% der Patienten erlitten innerhalb von 2 Monaten nach dem letzten Therapiekurs ein Frührezidiv und 10,9% verhielten sich refraktär. Überdurchschnittlich häufig waren Patienten aus der Gruppe der allo-HSZT gegenüber der Initialtherapie refraktär (31,2%; 5/16 Patienten), entsprechend seltener waren sie chemotherapiesensibel (68,8%; 11/16 Patienten). Frührezidive traten am häufigsten in der auto-allo-Gruppe auf (19,0%; 4/21). Diese Unterschiede waren zwischen den Gruppen mit  $p = 0,033$  signifikant.

Insgesamt erhielten 59,3% aller untersuchten Patienten mit B-Zell-Lymphomen (N = 86) vor ihrer HSZT das Medikament Rituximab. Patienten, die eine auto-allo-HSZT erhielten, waren mit 82,4% (14/17) überdurchschnittlich vertreten. Der Unterschied zwischen den Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,033$ ).

#### Rezidive vor der Stammzelltransplantation

Die folgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Rezidivhäufigkeit vor der zuletzt durchgeführten HSZT in den drei Gruppen.

Anzahl der Rezidive	Auto-HSZT	Allo-HSZT	Auto-allo-HSZT	Gesamt
<b>0</b>	32 (47,8%)	4 (25,0%)	5 (23,8%)	41 (39,4%)
<b>1</b>	32 (47,8%)	8 (50,0%)	10 (47,6%)	50 (48,1%)
<b>2</b>	3 (4,5%)	4 (25,0%)	5 (23,8%)	12 (11,5%)
<b>3</b>	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (1,0%)
<b>Mittelwert (Minimum – Maximum)</b>	0,57 (0-2)	1,00 (0-2)	1,10 (0-3)	0,74 (0-3)
<b>Signifikanz</b>				$p = 0,006$
• <b>auto vs.</b>	-	$p = 0,025$	$p = 0,007$	
• <b>allo vs.</b>	$p = 0,025$		$p = 0,820$	

**Tabelle 5: Rezidivanzahl vor letzter HSZT**

Alle transplantierten Patienten erlitten vor ihrer letzten HSZT durchschnittlich 0,74 (0 bis 3) Rezidive. Patienten mit auto-HSZT hatten durchschnittlich 0,57 (0 bis 2) Rezidive vor ihrer HSZT. Patienten, die eine allo- beziehungsweise eine auto-allo-HSZT erhielten, wiesen im Gegensatz zu autolog transplantierten Patienten mehr Rezidive vor der HSZT auf (1,00 bzw. 1,10 vs. 0,57). Der Unterschied war zwischen den Gruppen signifikant ( $p = 0,006$ ). Betrachtet man den Unterschied paarweise, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen auto- und allo-HSZT ( $p = 0,025$ ) und auto- und auto-allo-HSZT ( $p = 0,007$ ).

### 3.3 Autologe Stammzelltransplantation

Vor einer geplanten auto-HSZT muss eine Stammzellapherese durchgeführt werden. Hierzu wurde bei 93 Patienten mit geplanter auto-HSZT eine Mobilisierungstherapie durchgeführt (67 auto-HSZT, 21 auto-allo-HSZT und fünf allogenen transplantierte Patienten hatten zusätzlich eine geplante, aber nicht durchgeführte auto-HSZT. Dies wurde nicht weiter ausgewertet). Als Mobilisationsschema wurde am häufigsten (26,0%) R-DHAP benutzt, gefolgt von DexaBEAM (Dexamethason, BCNU [Carmustin], Etoposid, Cytarabin, Melphalan; 20,2%) [49] und mCHOEP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Etopophos [in Etoposidäquivalenzdosis], Prednisolon) mit 16,3% an dritter Stelle.

Kam es zur Transplantation der gesammelten Stammzellen, wurde die Konditionierung bei der ersten auto-HSZT am häufigsten mit dem klassischen Schema TBI (total body irradiation; Ganzkörperbestrahlung)/Cyclophosphamid (21,2%) durchgeführt. Alternativ wurden mCHOEP (15,4%) oder R-TEC (Rituximab, Etoposid, Treosulfan, Carboplatin; 12,5%) u.a. genutzt.

70,1% der Patienten aus der auto-Gruppe erhielten eine MAC, 29,9% eine RIC. Patienten aus der auto-allo-Gruppe erhielten als Konditionierung vor der auto-HSZT seltener ein myeloablatives Regime (42,9%) und häufiger eine RIC (57,1%). Dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0,036$ ).

Bei neun Patienten wurde eine zweite auto-HSZT durchgeführt. Das am meisten angewandte Konditionierungsregime war R-TEC (66,7%), gefolgt von mCHOEP (22,2%). Ein autolog-allogen transplantiertes Patient erhielt nach fehlendem Engraftment des allogenen Transplantats ein autologes Transplantat, entsprechend war in dieser Situation keine Konditionierung (11,1%) notwendig. Alle Patienten, die eine zweite auto-HSZT erhielten, wurden zuvor myeloablativ konditioniert.

Das Therapieansprechen der HSZT ist in der folgenden Tabelle 6 zusammengefasst. Von den insgesamt 67 autolog transplantierten Patienten war bei 60 Patienten eine Remissionsbeurteilung möglich. Bei 7/67 Patienten konnte aufgrund einer fehlenden Dokumentation in der Patientenakte beziehungsweise aufgrund des Versterbens der Patienten kein Remissionsstatus erhoben werden. Von den 60 auswertbaren Patienten erzielten 73,3% (44/60) eine Remission, davon 63,3% (38/60) eine CR und 10,0% (6/60) eine PR. Rechnet man den erhobenen Remissionsstatus von Patienten, die ein auto-allo-Konzept erhielten, zum Zeitpunkt nach der auto-HSZT dazu, so konnte bei insgesamt 88 Patienten nach auto-HSZT eine Remissionsrate von 68,2% (60/88) erzielt werden. Das Therapieansprechen der auto-allo-Gruppe war nach der auto-HSZT vergleichbar mit dem der reinen auto-Gruppe: Obwohl eine CR seltener erreicht wurde, trat bei insgesamt vergleichbaren 76,2% vs. 73,3% der Patienten eine Remission nach auto-HSZT ein (davon 14,3% vs. 63,3% CR und 61,9% vs. 10,0% PR) und bei keinem der Patienten wurde ein Therapieversagen (Progress) beschrieben. Die Häufigkeiten des Therapieansprechens unterschieden sich zwischen auto- und auto-allo-Gruppe signifikant ( $p = 0,001$ ).

Therapieansprechen	auto-HSZT gesamt (N = 88)	auto- Gruppe (N = 60)	auto-allo- Gruppe nach auto- HSZT (N = 21)	allo-HSZT gesamt N = (29)	allo- Gruppe (N = 13)	auto-allo- Gruppe nach allo- HSZT (N = 16)
CR	41 (46,6%)	38 (63,3%)	3 (14,3%)	25 (86,2%)	12 (92,3%)	13 (81,3%)
PR	19 (21,6%)	6 (10,0%)	13 (61,9%)	2 (6,9%)	1 (7,7%)	1 (6,3%)
NC	8 (9,1%)	3 (5,0%)	5 (23,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
PD	13 (14,8%)	13 (21,7%)	0 (0,0%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)	2 (12,5%)
Signifikanz	auto vs. auto-allo p = 0,001			allo vs. auto-allo p = 0,450		

Tabelle 6: Therapieansprechen der auto-HSZT

### 3.4 Allogene Stammzelltransplantation

Eine allo-HSZT wurde bei insgesamt 37 Patienten durchgeführt, davon erhielten 16 Patienten eine allogene und 21 Patienten eine auto-allo-HSZT. Bei 48,6% der Patienten erfolgte die Transplantation von einem HLA-kompatiblen Fremdspender, bei 35,1% der Patienten von einem passenden Familienspender und 16,2% der Patienten erhielten eine Transplantation von einem Fremdspender mit HLA-mismatch. Die Patienten der allo-Gruppe erhielten zu 43,8% (7/16) eine passende Familienspende, 31,2% (5/16) erhielten eine HLA-kompatible Fremdspender und 25,0% (4/16) eine HLA-mismatch-Fremdspender. Der Unterschied zur auto-allo-Gruppe war nicht signifikant ( $p = 0,152$ ). Diese erhielten zu 28,6% (6/21) eine passende Familienspende, 61,9% (13/21) eine HLA-kompatible Fremdspender und 9,5% (2/21) eine HLA-mismatch-Fremdspender. Bei insgesamt fünf Transplantationen lag die Konstellation weiblicher Spender und männlicher Empfänger vor. Alle anderen weiblichen Spender spendeten entweder an einen weiblichen Empfänger oder es handelte sich um männliche Spender. 13,5% spendeten Knochenmark, 86,5% spendeten mobilisierte Stammzellen aus dem peripheren Blut. Die Auswahl der Stammzellquelle beeinflusste das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD (siehe unten) in dieser Analyse nicht signifikant ( $p = 0,644$  und  $p = 0,564$ ).

#### Konditionierungstherapie

Die Konditionierungstherapie in Vorbereitung auf die allo-HSZT erfolgte überwiegend mit der Kombination von Treosulfan und Fludarabin (59,4%), gefolgt von der klassischen Konditionierungstherapie mit TBI und Cyclophosphamid (16,2%). Im Falle einer Fremdspendertransplantation wurde in der Regel zusätzlich ATG verabreicht. Insgesamt erhielten 37,5% der Patienten aus der allo-Gruppe MAC und 62,5% RIC. Patienten mit einer auto-allo-HSZT erhielten vor ihrer allo-HSZT etwa gleich häufig MAC (38,1%), ein Patient (4,8%) unterzog sich einer NMAC und 57,1% wurden intensitätsreduziert konditioniert. Der Unterschied zwischen der allo- und der auto-allo-Gruppe war nicht signifikant ( $p = 0,555$ ).



### Therapieansprechen nach allo-HSZT

Das Therapieansprechen der allo-HSZT ist in Tabelle 6 zusammengefasst. Bei 18,8% (3/16) der ausschließlich allogenen transplantierten Patienten konnten keine Angaben zur Evaluation des Therapieerfolgs gefunden werden; teilweise waren die Patienten rasch nach der Transplantation verstorben bevor eine Evaluation durchgeführt werden konnte. In einem vergleichbaren Prozentsatz (23,8%; 5/21) konnten in der auto-allo-Gruppe ebenfalls keine Angaben zur Bewertung des Therapieansprechens gefunden werden. Von den insgesamt 29 auswertbaren Patienten sprachen 93,1% (27/29) auf die Therapie an, davon erreichten 86,2% (25/29) eine CR und 6,9% (2/29) eine PR. Der Unterschied war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,450$ ). Wie aus der vorangestellten Tabelle 6 ersichtlich, erreichte die allo-Gruppe eine höhere Remissionsrate als die auto-allo-Gruppe.

### Auftreten einer GvHD

Insgesamt trat eine akute GvHD (aGvHD) bei 45,9% (17/37) der allogenen transplantierten Patienten auf. In der allo-Gruppe waren 37,5% (6/16) betroffen, in der auto-allo-Gruppe 52,4% (11/21). Unter einer chronischen GvHD (cGvHD) litten insgesamt 21,6% (8/37) der allogenen transplantierten Patienten. In der allo-Gruppe waren dies 31,2% (5/16) und in der auto-allo-Gruppe 14,3% (3/21). Weder das Auftreten der aGvHD ( $p = 0,508$ ), noch das Auftreten der cGvHD ( $p = 0,254$ ) unterschied sich zwischen den beiden Gruppen signifikant. Insgesamt erhielten drei Patienten nach der allo-HSZT eine DLI, ein Patient aus der allo-Gruppe und zwei Patienten aus der auto-allo-Gruppe. Daraufhin entwickelte ein Patient (1/3) eine cGvHD.

## 3.5 Autolog-allogene Stammzelltransplantation

Die Durchführung und Häufigkeiten der auto- und allo-HSZT wurden bereits in den vorangehenden Abschnitten zur auto- und allo-HSZT beschrieben. Das Intervall zwischen auto- und allo-HSZT betrug im Median 37 (23 bis 124) Tage.

Die häufigste Abfolge der Konditionierungstherapien bei auto-allo-HSZT war RIC nach MAC (33,3%; 7/21), gefolgt von RIC nach RIC (23,8%; 5/21), MAC nach RIC (19,0%; 4/21), MAC nach MAC (19,0%; 4/21) und sowie NMAC nach RIC (4,8%; 1/21).

Um den Vergleich der Häufigkeiten der Konditionierungen insgesamt zu ermöglichen, wurde für jeden transplantierten Patienten bestimmt, ob er nur MAC, nur NMAC, nur RIC, MAC und NMAC, MAC und RIC oder NMAC und RIC als Konditionierung(en) erhielt. Das Ergebnis ist in folgender Tabelle 7 zusammengefasst. Insgesamt ergab der Chi-Quadrat-Test für die Verteilung der Häufigkeiten der verschiedenen Konditionierungen zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,001$ ).

Konditionierung(en) insgesamt	auto-HSZT (N = 67)	allo-HSZT (N = 16)	auto-allo-HSZT (N = 21)	Gesamt (N = 104)
nur MAC	47 (70,1%)	6 (37,5%)	3 (14,3%)	56 (53,8%)
nur NMAC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
nur RIC	19 (28,4%)	10 (62,5%)	6 (28,6%)	35 (33,7%)
MAC und NMAC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
MAC und RIC	1 (1,5%)	0 (0,0%)	11 (52,4%)	12 (11,5%)
NMAC und RIC	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)	1 (1,0%)

**Tabelle 7: Konditionierungen im Gruppenvergleich**

Patienten aus der auto-allo-Gruppe erhielten überwiegend (66,7%; 14/21) mindestens eine MAC, drei sogar ausschließlich MAC. Sieben Patienten dieser Gruppe wurden ausschließlich toxizitätsreduziert bzw. in Kombination mit einem nicht-myeloablativen Verfahren konditioniert.

Das Therapieansprechen der auto-allo-Patientengruppe (s. Tabelle 6) war nach der allogenen Transplantation im Vergleich zu den nur allogenen transplantierten Patienten etwas schlechter, es kam seltener zur Remission (insgesamt 87,6% [14/16], davon 81,3% CR [13/16] und 6,3% PR [1/16]). Nach zusätzlicher allo-HSZT erzielten insgesamt 13 der 16 bezüglich des Therapieansprechens evaluierten auto-allo-Patienten eine CR, allerdings war bei zwei der Patienten die Erkrankung nach auto-allo-HSZT progredient.

## 3.6 Überleben

### 3.6.1 Gesamtüberleben

Zum Ende des Beobachtungszeitraums lebten noch 70,1% der autolog transplantierten Patienten, 68,8% der Patienten mit einer allo-HSZT und 42,9% derjenigen mit einer auto-allo-HSZT. Die Häufigkeiten des Status OS (lebend vs. verstorben) unterschieden sich zwischen den verschiedenen Gruppen deutlich, jedoch nicht signifikant ( $p = 0,069$ ). Eine statistische Analyse, welche der Patienten häufiger überlebten ergab, dass es signifikante Unterschiede der Häufigkeiten des Status OS zwischen den Patientengeschlechtern, der Eingruppierung der malignen Lymphome, der Intensität der durchgeführten Konditionierungstherapie insgesamt, dem Ansprechen auf die auto-HSZT und dem Ansprechen auf die allo-HSZT gab. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 8 zusammengefasst.

<b>Merkmal</b>	<b>lebende Patienten (prozentualer Gesamtanteil)</b>	<b>verstorbene Patienten (prozentualer Gesamtanteil)</b>	<b>Grad der Signifikanz (Chi-Quadrat-Test)</b>
<b>Patientengeschlecht</b>			p = 0,009
• Weiblich	28 (26,9%)	6 (5,8%)	
• Männlich	39 (37,5%)	31 (29,8%)	
<b>Eingruppierung der malignen Lymphome</b>			p = 0,001
• Indolent	22 (21,2%)	2 (1,9%)	
• Aggressiv	44 (42,3%)	32 (30,8%)	
• Sehr aggressiv	1 (1,0%)	3 (2,9%)	
<b>Therapieansprechen auf Initialtherapie</b>			P = 0,054
• Sensibel	51 (55,4%)	20 (21,7%)	
• Refraktär	4 (4,3%)	6 (6,5%)	
• Frührezidiv (< 2 Monate)	5 (5,4%)	6 (6,5%)	
<b>Intensität der Konditionierungstherapie</b>			p = 0,050
• Nur MAC	39 (37,5%)	17 (16,3%)	
• Nur RIC	24 (23,1%)	11 (10,6%)	
• MAC und NMAC	0 (0%)	0 (0%)	
• MAC und RIC	4 (3,8%)	8 (7,7%)	
• NMAC und RIC	0 (0%)	1 (1,0%)	
<b>Ansprechen auf auto-HSZT</b>			p = 0,023
• CR	32 (36,4%)	9 (10,2%)	
• PR	10 (10,2%)	9 (10,2%)	
• NC	6 (6,8%)	2 (2,3%)	
• PD	4 (4,5%)	9 (10,2%)	
• k.A.	4 (4,5%)	3 (3,1%)	
<b>Ansprechen auf allo-HSZT</b>			p = 0,001
• CR	19 (51,4%)	6 (16,2%)	
• PR	0 (0%)	2 (5,4%)	
• NC	0 (0%)	0 (0%)	
• PD	0 (0%)	2 (5,4%)	
• k.A.	1 (2,7%)	7 (18,9%)	

**Tabelle 8: Einfluss unterschiedlicher Merkmale auf das Gesamtüberleben**

Die Gesamtüberlebenszeit (in Jahren) wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und in Abbildung 8 sowie in Tabelle 9 dargestellt. Vergleicht man die Gesamtüberlebensraten (ÜR) der drei Gruppen nach einem, nach drei und nach fünf Jahren, wurde das beste Langzeitüberleben nach auto-HSZT erreicht (5-Jahres-ÜR 70,1%). Nahezu gleichwertig war das Langzeitüberleben nach allo-HSZT (5-Jahres-ÜR 68,8%), deutlich unterlegen war das

erreichte Langzeitüberleben nach auto-allo-HSZT (5-Jahres-ÜR 42,9%). In allen drei Gruppen fiel die Gesamtüberlebensrate nach dem dritten Jahr nicht weiter ab.

Der Log-Rank-Test zeigte, dass sich die Gesamtüberlebenszeit signifikant ( $p = 0,016$ ) zwischen der autologen und der auto-allo-Gruppe unterschied. Ein signifikanter Unterschied der Gesamtüberlebenszeit zwischen allo- und auto-allo-Gruppe deutete sich mit  $p = 0,085$  an, für den paarweisen Vergleich von allo- und auto-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p = 0,826$ ).

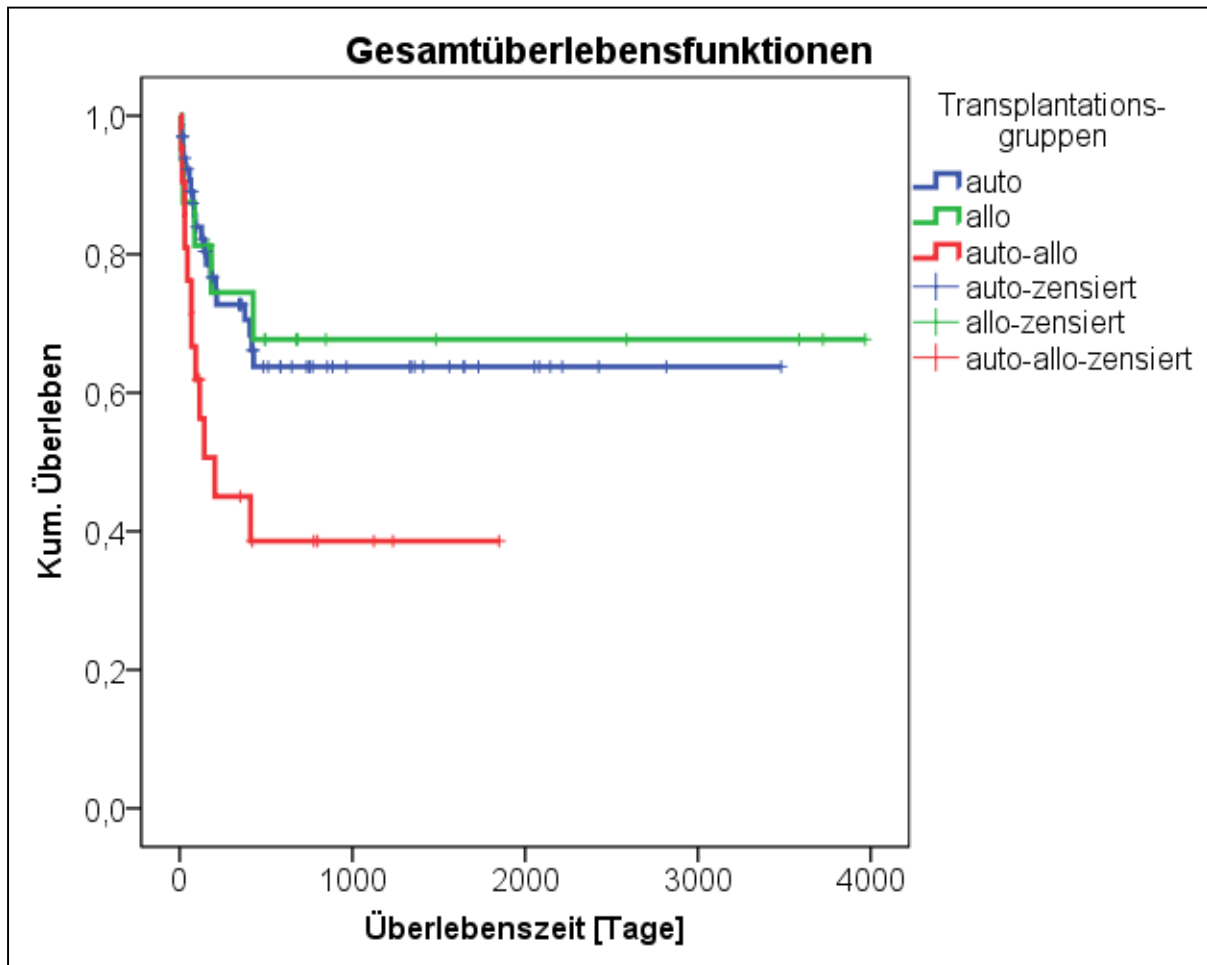
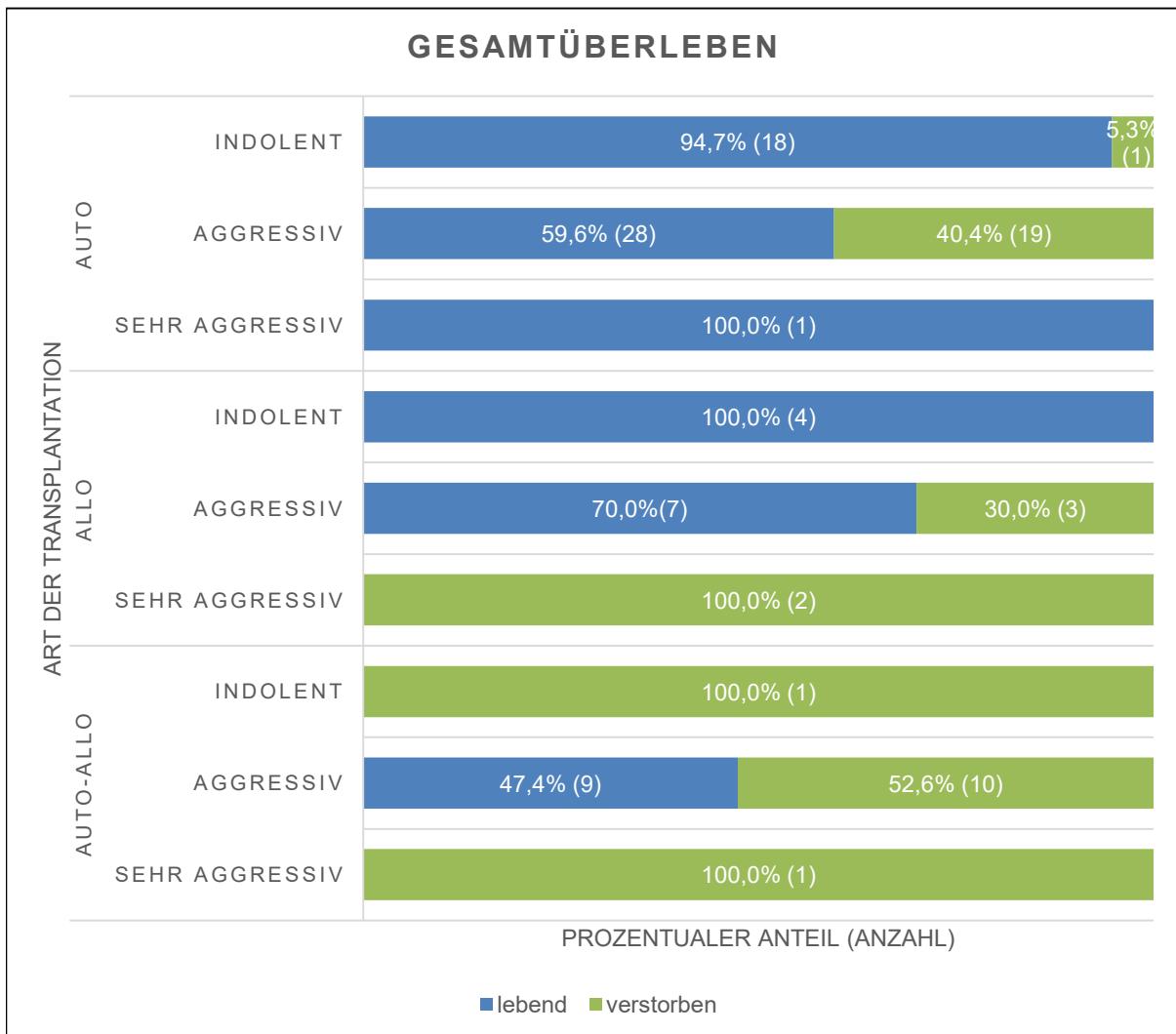


Abbildung 8: Gesamtüberlebensfunktion der verschiedenen Transplantationskonzepte

		auto-HSZT	allo-HSZT	auto-allo-HSZT
<b>Mittlere Gesamtüberlebenszeit (Jahre (95%-Konfidenzintervall))</b>		6,3 (5,1 - 7,4)	7,5 (5,1 - 9,9)	2,1 (1,1 - 3,2)
<b>Log-Rank-Test</b>	vs. auto	-	p = 0,826	p = 0,016
	vs. allo	p = 0,826	-	p = 0,085
	vs. auto-allo	p = 0,016	p = 0,085	-
<b>OS-Raten</b>	1-Jahres-ÜR	76,1%	75,0%	47,6%
	3-Jahres-ÜR	70,1%	68,8%	42,9%
	5-Jahres-ÜR	70,1%	68,8%	42,9%

**Tabelle 9: Gesamtüberleben in den unterschiedlichen Transplantationsgruppen**

Der letzte Todesfall der auto-Gruppe trat 428 Tage nach auto-HSZT auf, in der allo-Gruppe 426 Tage nach allo-HSZT und in der auto-allo-Gruppe 771 Tage nach der allo-HSZT.



**Abbildung 9: Gesamtüberleben der Lymphomgruppen in Bezug auf die Transplantationskonzepte**

Wie man in Abbildung 9 erkennen kann, hatten die als indolent eingestuften Lymphome (N = 24) überwiegend die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit, wobei sie nach allo-HSZT am

häufigsten (100%, N = 4) und nach auto-HSZT am zweithäufigsten (94,7%, N = 19) überlebten. Die als aggressiv eingestufteten Lymphome (N = 76) überlebten am häufigsten (70%, N = 7) nach allo-HSZT.

Nach Kaplan-Meier hatten Patienten mit indolenten Lymphomen insgesamt eine 5-Jahres-ÜR von 91,7% (22/24) und diejenigen mit aggressiven Lymphomen von 57,9% (44/76). 25% (1/4) der Patienten mit sehr aggressiven Lymphomen überlebten das Ende des Beobachtungszeitraums mit einer Überlebenszeit von 3,7 Jahren. Der Log-Rank-Test ergab einen signifikanten Unterschied des Gesamtüberlebens zwischen den verschiedenen Patientengruppen ( $p = 0,004$ ). Innerhalb der einzelnen Patientengruppen unterschieden sich die Gesamtüberlebenszeiten zwischen den verschiedenen Transplantationsarten nur in der Gruppe der indolenten Lymphome signifikant ( $p = 0,017$ ; aggressive Lymphome  $p = 0,333$ ; sehr aggressive Lymphome  $p = 0,401$ ).

### 3.6.2 Ereignisfreies Überleben

Bei der Ermittlung des EFS ab dem Zeitpunkt der letzten HSZT wurden die beiden Ereignisse „Rezidiv oder verstorben“ vs. „kein Rezidiv und lebend“ unterschieden. Ereignisfrei in diesem Sinne waren zum Ende der Beobachtungszeit 50,7% der autolog transplantierten, 62,5% der allogenen transplantierten und 28,6% der autolog-allogenen transplantierten Patienten ( $p = 0,094$ ). Das ereignisfreie Langzeitüberleben nach allo-HSZT war den beiden anderen Gruppen überlegen, wobei die auto-allo-HSZT das schlechteste EFS erzielte, wie in Abbildung 10 dargestellt.

Die Ergebnisse des Log-Rank-Tests sind in Tabelle 10 aufgelistet. Er zeigte, dass sich das EFS zwischen auto- und auto-allo-HSZT mit  $p = 0,047$  und zwischen allo- vs. auto-allo-HSZT mit  $p = 0,021$  statistisch signifikant unterschied. Der paarweise Vergleich der Gruppen autolog vs. allogenen zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,223$ ).

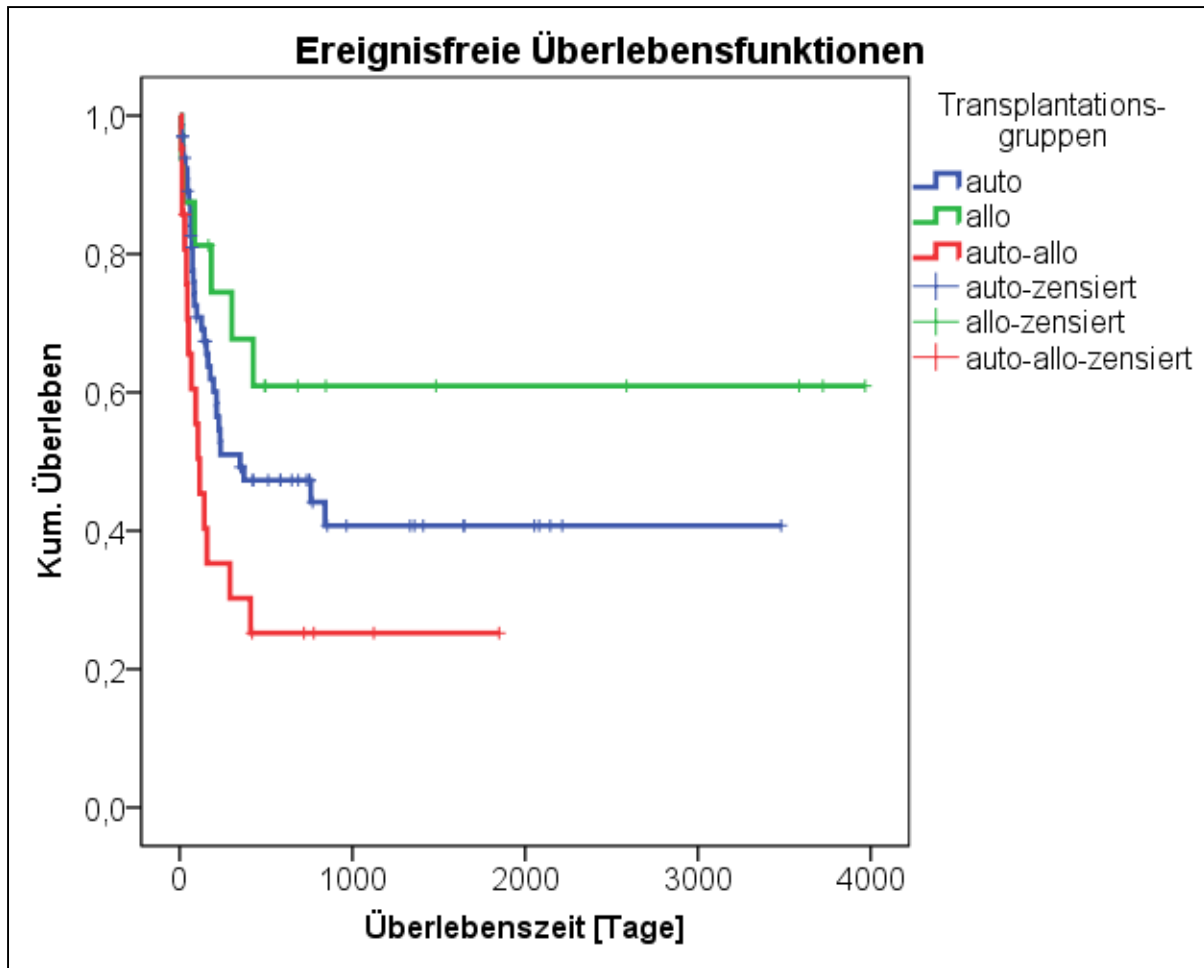
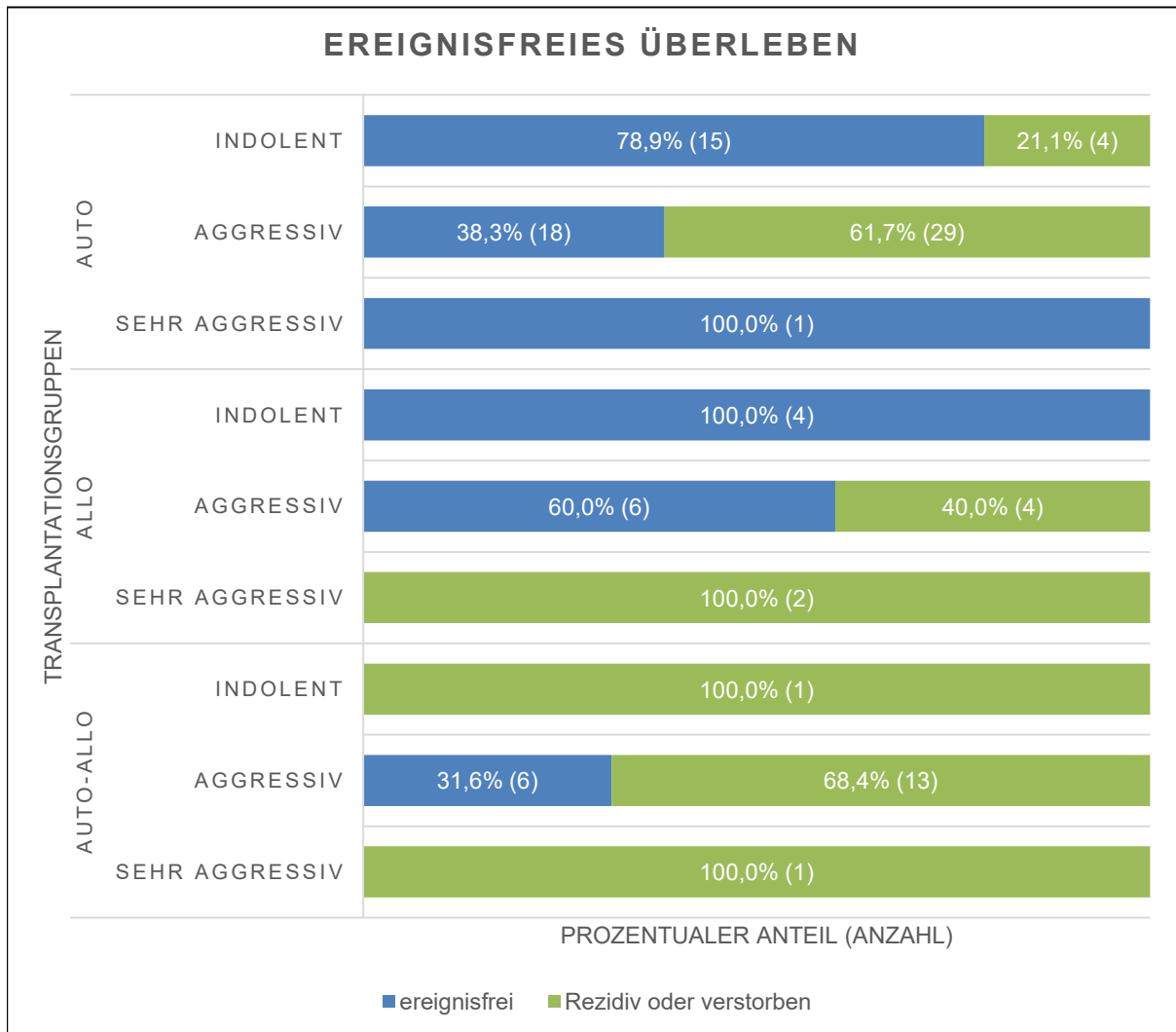


Abbildung 10: Ereignisfreie Überlebensfunktion der verschiedenen Transplantationskonzepte

		auto-HSZT	allo-HSZT	auto-allo-HSZT
<b>Mittlere ereignisfreie Überlebenszeit (Jahre (95%-Konfidenzintervall))</b>		4,2 (2,9 - 5,4)	6,8 (4,3 - 9,4)	1,5 (0,6 - 2,4)
<b>Log-Rank-Test</b>	vs. auto	-	p = 0,223	p = 0,047
	vs. allo	p = 0,223	-	p = 0,021
	vs. auto-allo	p = 0,047	p = 0,021	-
<b>EFS-Raten</b>	1-Jahres-ÜR	55,2%	68,8%	33,3%
	3-Jahres-ÜR	50,7%	62,5%	28,6%
	5-Jahres-ÜR	50,7%	62,5%	28,6%

Tabelle 10: Ereignisfreie Überlebenszeiten

Auch für das EFS wurden die Lymphomgruppen betrachtet, einen Überblick gibt die folgende Abbildung 11. Die untersuchten indolenten Lymphome überlebten wie die aggressiven Lymphome am häufigsten nach allo-HSZT ereignisfrei.



**Abbildung 11: Ereignisfreies Überleben der Lymphomgruppen in Bezug die Transplantationskonzepte**

Nach Kaplan-Meier lag die ereignisfreie 5-Jahres-ÜR der indolenten Lymphome insgesamt bei 79,2%, die der aggressiven Lymphome bei 39,5% und die der sehr aggressiven Lymphome bei 25%. Nach dem Log-Rank-Test lag ein signifikanter Unterschied des EFS zwischen den verschiedenen Lymphomgruppen vor ( $p = 0,006$ ). Innerhalb der Patientengruppen unterschieden sich die ereignisfreien Überlebenszeiten zwischen den verschiedenen Transplantationsgruppen nicht signifikant (indolent  $p = 0,112$ ; aggressiv  $p = 0,213$ ; sehr aggressiv  $p = 0,401$ ).

### 3.6.3 Rezidivfreies Überleben

Das RFS lag zum Ende der Datenerfassung bei 59,7% für die autolog Transplantierten, bei 87,5% für die allogenen Transplantierten und bei 66,7% für die auto-allo-Gruppe ( $p = 0,109$ ).



Auch für die rezidivfreie Überlebenszeit wurde die Kaplan-Meier-Methode angewendet. Die rezidivfreien Überlebenszeiten sind Tabelle 11 zu entnehmen. Der Log-Rank-Test ergab, dass sich die rezidivfreie Überlebenszeit statistisch signifikant beim paarweisen Vergleich autolog vs. allogene ( $p = 0,028$ ) und deutlich aber nicht signifikant mit  $p = 0,063$  beim Vergleich allogene vs. autolog-allogene unterschied. Keinen signifikanten Unterschied der rezidivfreien Überlebenszeit gab es beim Vergleich zwischen auto- und auto-allo-HSZT ( $p = 0,957$ ). Die allo-HSZT erreichte das beste RFS, wie in Abbildung 12 dargestellt.

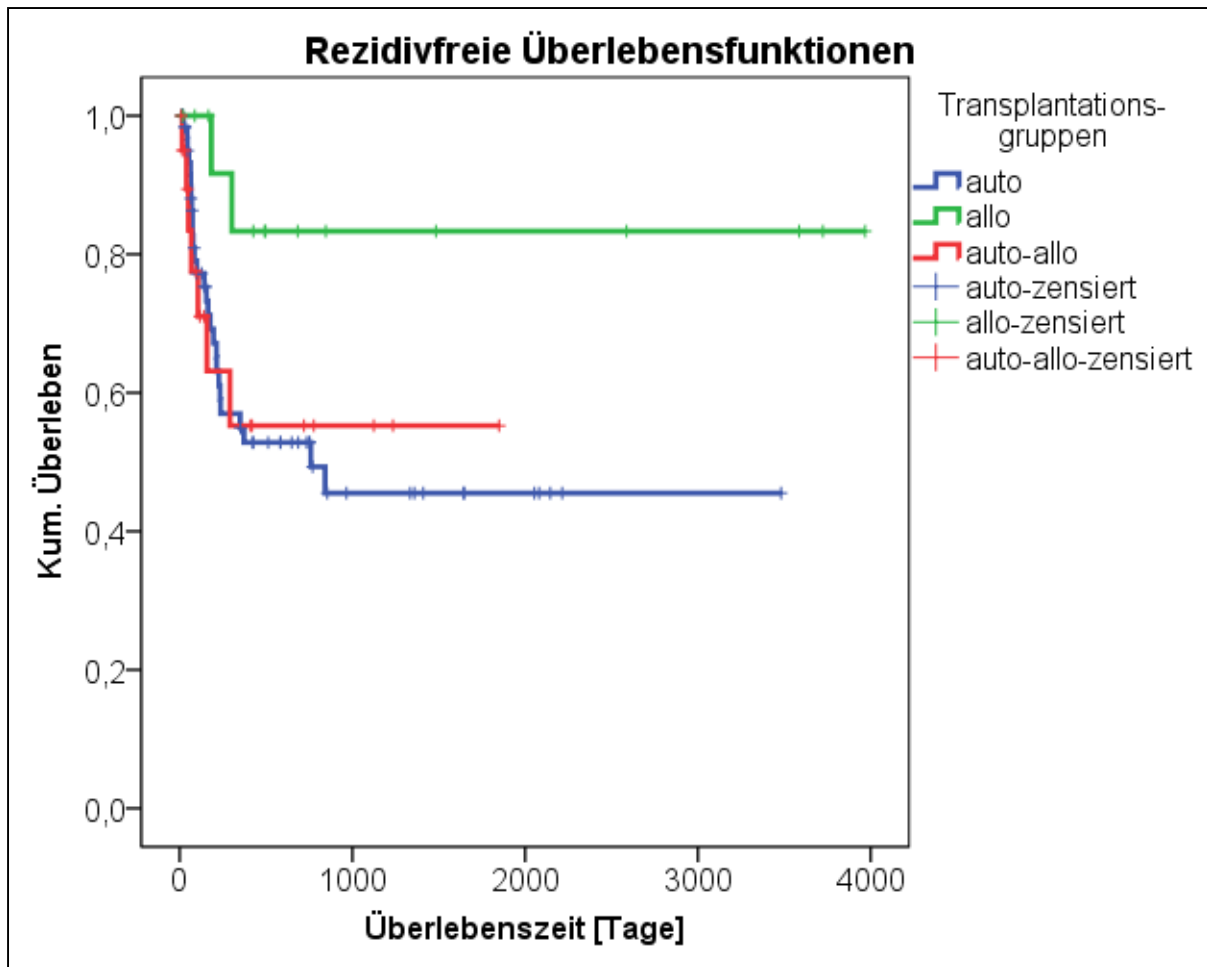
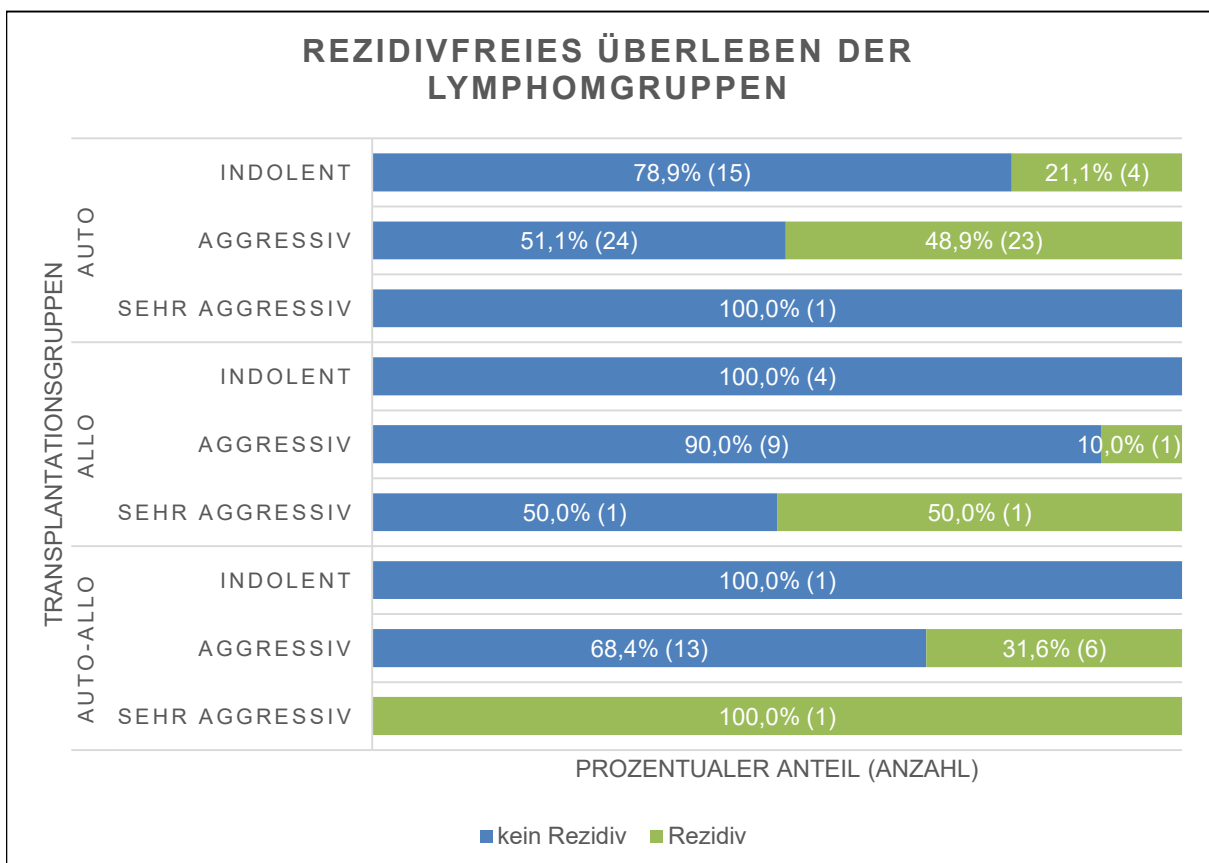


Abbildung 12: Rezidivfreie Überlebensfunktion der verschiedenen Transplantationskonzepte

		auto-HSZT	allo-HSZT	auto-allo-HSZT
<b>Mittlere rezidivfreie Überlebenszeit (Jahre (95%-Konfidenzintervall))</b>		4,7 (3,4 - 5,9)	9,2 (7,0 - 11,3)	2,9 (1,7 - 4,1)
<b>Log-Rank-Test</b>	vs. auto	-	p = 0,028	p = 0,957
	vs. allo	p = 0,028	-	p = 0,063
	vs. auto-allo	p = 0,957	p = 0,063	-
<b>RFS-Überleben</b>	1-Jahres-ÜR	64,2%	87,5%	66,7%
	3-Jahres-ÜR	59,7%	87,5%	66,7%
	5-Jahres-ÜR	59,7%	87,5%	66,7%

**Tabelle 11: Rezidivfreie Überlebenszeiten**

Das rezidivfreie Überleben bezogen auf die Eingruppierung der Lymphome ist Abbildung 13 zu entnehmen. Demnach lag die höchste rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der untersuchten Patienten mit indolenten Lymphomen nach allo-HSZT (100,0%) vor, genauso für die aggressiven Lymphome (90,0%). Ein Patient mit einem sehr aggressiven Lymphom überlebte nach auto-HSZT rezidivfrei (100,0%), einer nach allo-HSZT (50,0%).



**Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben der Lymphomgruppen in Bezug auf die Transplantationskonzepte**

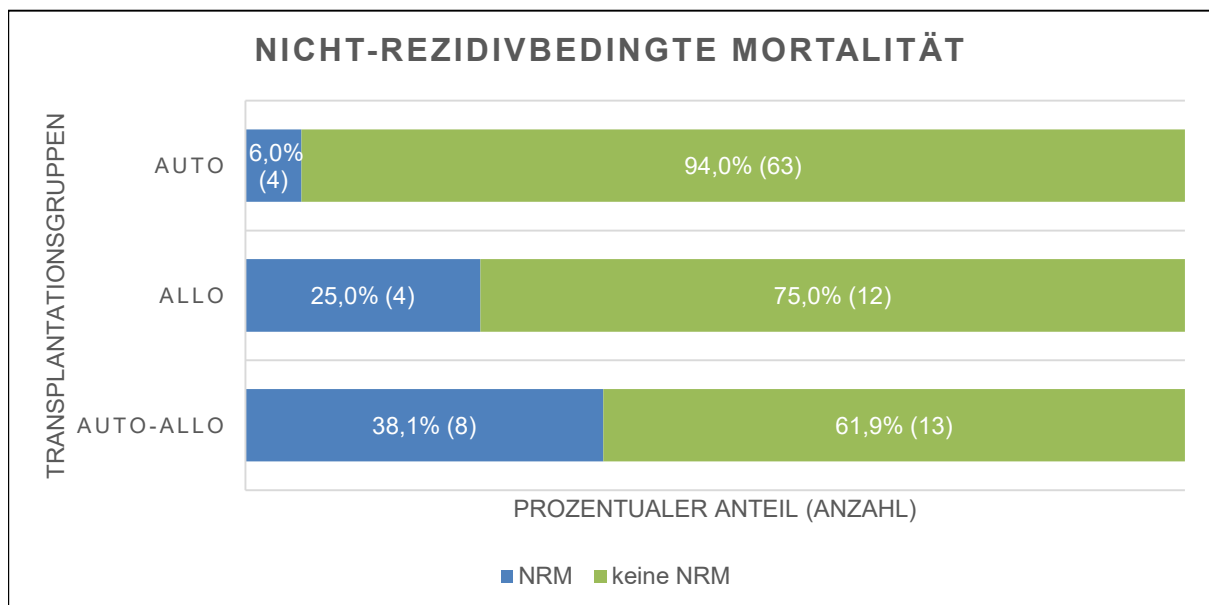
Nach Kaplan-Meiern lag die langfristige rezidivfreie 5-Jahres-ÜR der Patienten mit indolenten Lymphomen insgesamt bei 83,3%, die der aggressiven Lymphome bei 60,5% und die der sehr

aggressiven Lymphome bei 50,0%. Es lag ein signifikanter Unterschied der rezidivfreien Überlebenszeit zwischen den Lymphomgruppen vor ( $p = 0,051$ ). Innerhalb der einzelnen Patientengruppen unterschieden sich die rezidivfreien Überlebenszeiten zwischen den verschiedenen Transplantationsarten nicht signifikant (indolent  $p = 0,442$ ; aggressiv  $p = 0,070$ ; sehr aggressiv  $p = 0,273$ ).

Betrachtet man den Zeitraum der zuletzt durchgeführten HSZT (2000-2005 vs. 2006-2010) ergibt eine Kreuztabelle ein signifikant häufigeres Auftreten eines Rezidivs bei einer späteren HSZT ( $p = 0,009$ , Exakter Test nach Fisher): 58,3% (21/36) der Rezidive traten nach einer HSZT im Zeitraum von 2006 bis 2010 auf.

### 3.6.4 Nicht-rezidivbedingte Mortalität

Die NRM bezieht sich auf die nicht durch ein Rezidiv verursachte Mortalität. Wie in der folgenden Abbildung 14 erkennbar, lag sie zum Ende der Beobachtungszeit in der Gruppe der auto-HSZT bei 6,0%, in der allo-Gruppe bei 25,0% und nach auto-allo-HSZT bei 38,1% ( $p = 0,001$ ). Der Log-Rank-Test, siehe Tabelle 12, ergab signifikante Unterschiede zwischen auto- und allo-HSZT ( $p = 0,042$ ) sowie zwischen auto- und auto-allo-HSZT ( $p = 0,001$ ). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen allo- und auto-allo-HSZT ( $p = 0,271$ ).



**Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeiten der Nicht-rezidivbedingten Mortalität in Bezug auf die Transplantationskonzepte**

Die Intensität der Konditionierungstherapie insgesamt unterschied sich in der auto-HSZT-Patientengruppe signifikant zwischen Patienten, die nicht-rezidivbedingt verstarben, und den anderen ( $p = 0,052$ ). Insgesamt verstarben vier autolog transplantierte Patienten nicht-rezidivbedingt, davon erhielten zwei ausschließlich MAC, einer ausschließlich RIC und einer

RIC und MAC. Dieser Unterschied war weder in der allo-HSZT-Gruppe ( $p = 0,604$ ) noch in der auto-allo-HSZT-Gruppe ( $p = 0,234$ ) signifikant.

Die in der folgenden Abbildung 15 dargestellte NRM-Überlebenszeit war nach auto-HSZT am höchsten und unterschied sich signifikant von den beiden anderen Gruppen. Am schlechtesten war sie nach auto-allo-HSZT, allerdings nicht signifikant schlechter als nach allo-HSZT. Die genauen NRM-Überlebenszeiten und -ÜR sowie die Signifikanzen sind Tabelle 12 zu entnehmen.

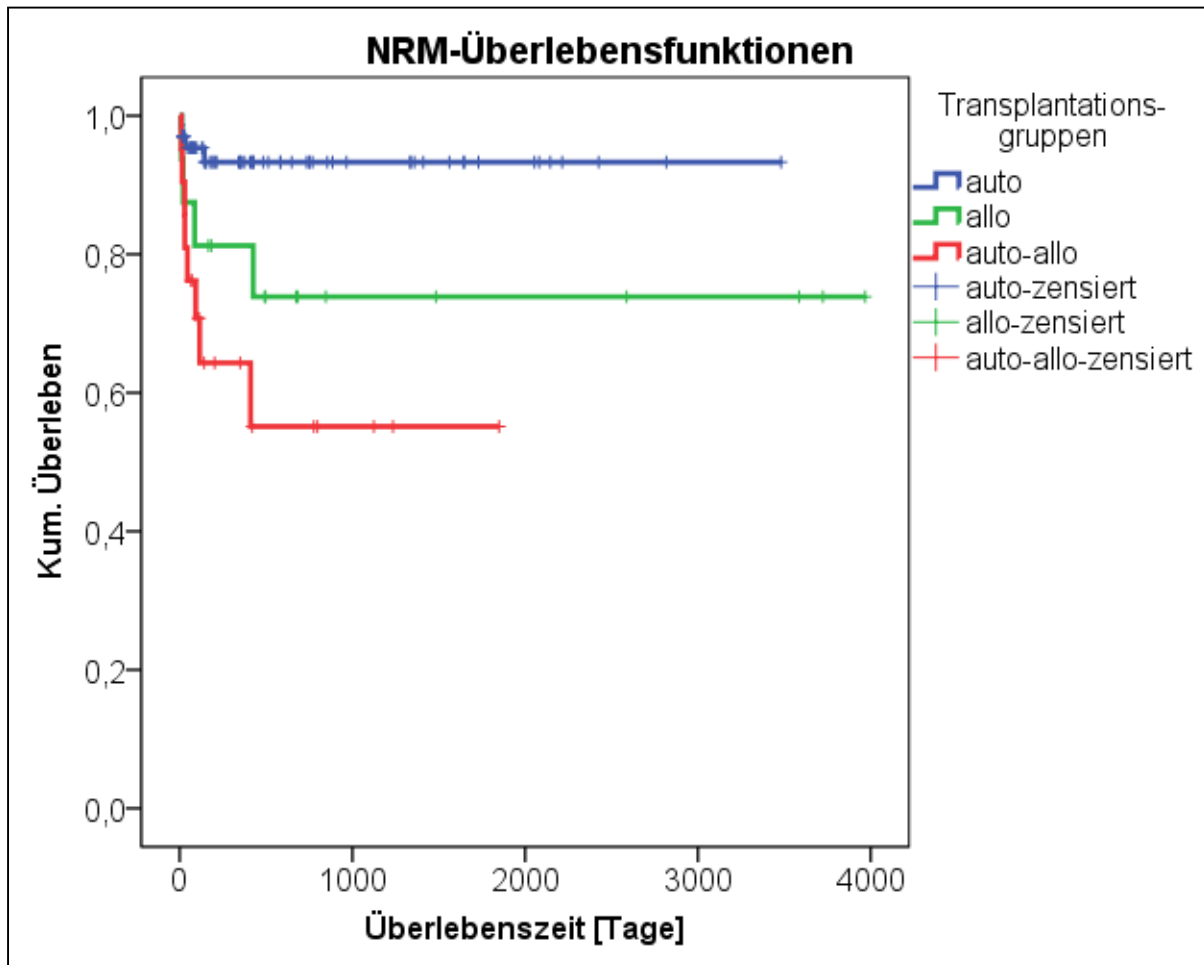
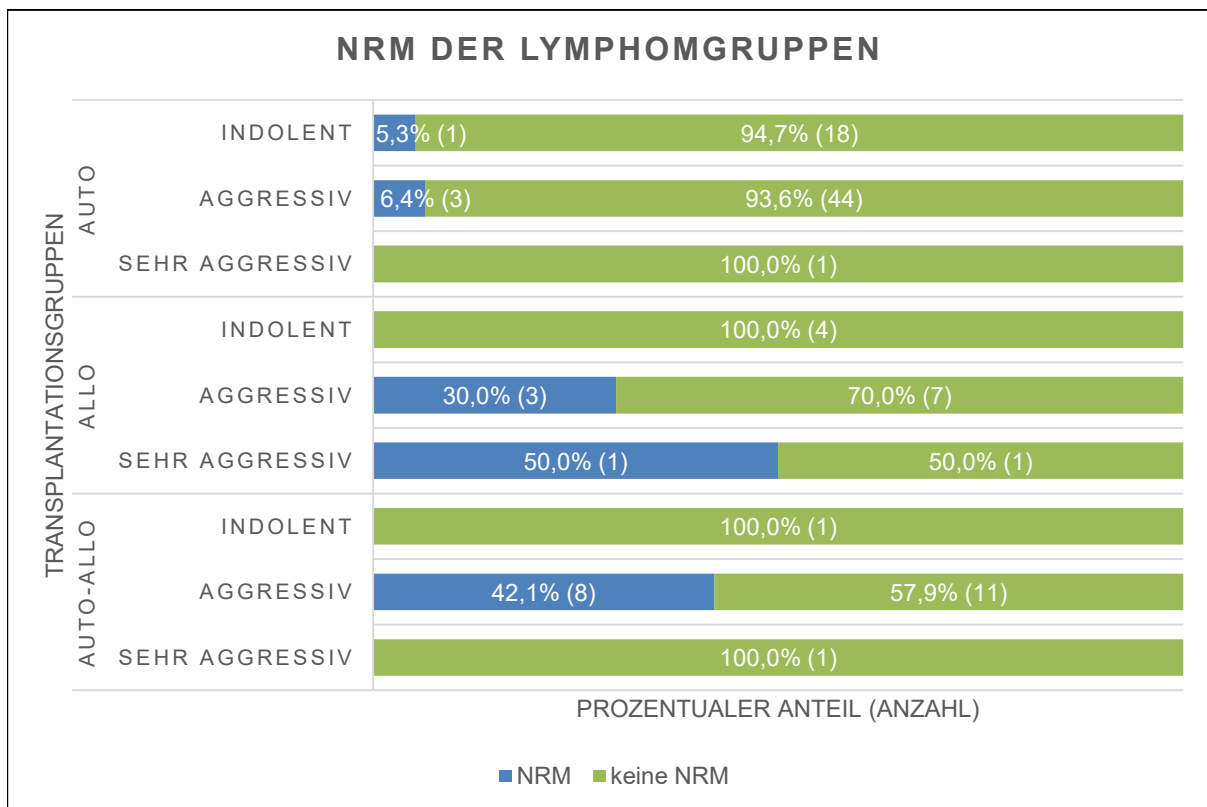


Abbildung 15: NRM-Überlebensfunktion der verschiedenen Transplantationskonzepte

		auto-HSZT	allo-HSZT	auto-allo-HSZT
<b>Mittlere NRM-Überlebenszeit (Jahre (95%-Konfidenzintervall))</b>		8,9 (8,3 - 9,5)	8,1 (5,8 - 10,5)	2,9 (1,8 - 4,1)
<b>Log-Rank-Test</b>	vs. auto	-	p = 0,042	p = 0,001
	vs. allo	p = 0,042	-	p = 0,271
	vs. auto-allo	p = 0,001	p = 0,271	-
<b>NRM-Überleben</b>	1-Jahres-ÜR	94,0%	81,3%	66,7%
	3-Jahres-ÜR	94,0%	75,0%	61,9%
	5-Jahres-ÜR	94,0%	75,0%	61,9%

**Tabelle 12: NRM-Überlebenszeiten**

Wie man in der folgenden Abbildung 16 erkennt, lag die höchste Wahrscheinlichkeit der NRM mit insgesamt 4,2% (1/24) in Bezug auf die indolenten Lymphome nach auto-HSZT vor. Patienten mit aggressiven Lymphomen verstarben mit 18,4% (14/76) am häufigsten nicht-rezidivbedingt nach auto-allo-HSZT, die untersuchten Patienten mit sehr aggressiven Lymphomen mit 25% (1/4) am häufigsten nach allo-HSZT.



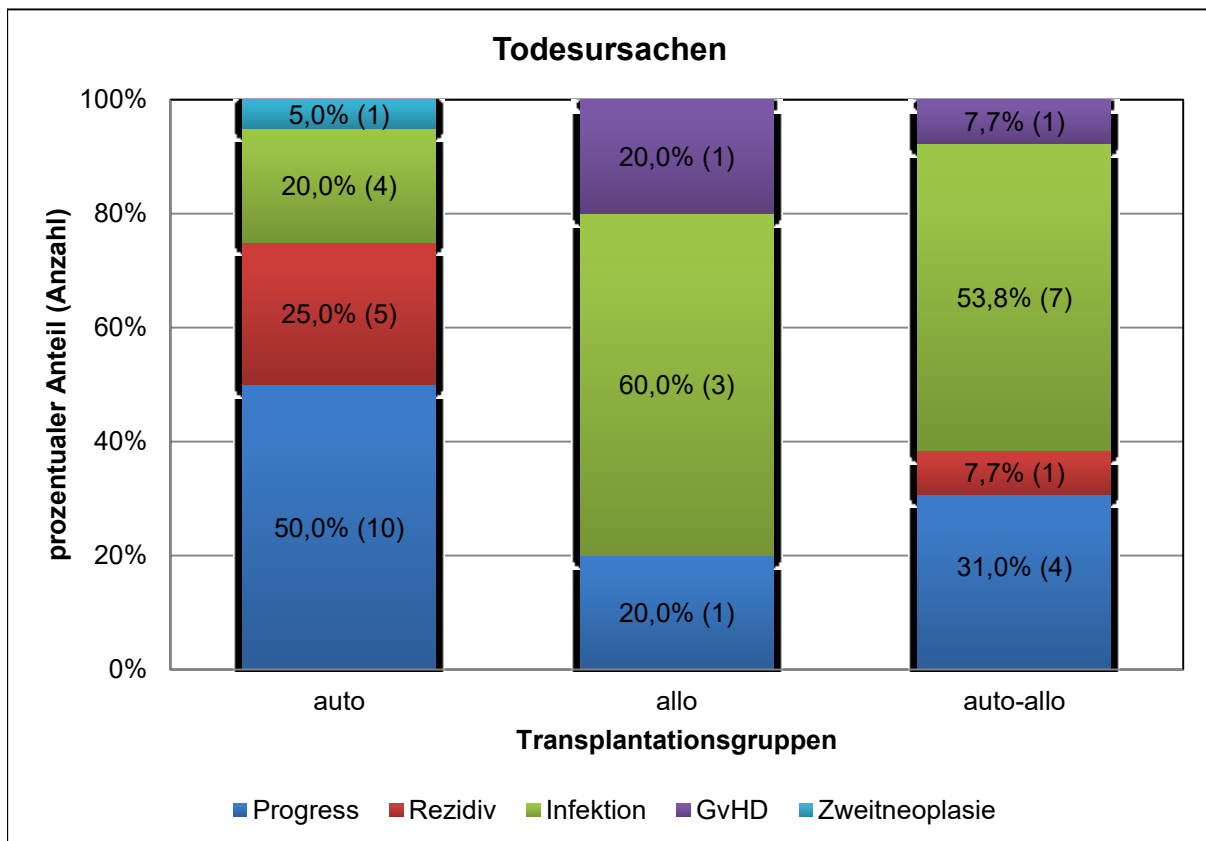
**Abbildung 16: NRM der Lymphomgruppen in Bezug auf die Transplantationskonzepte**

Nach Kaplan-Meier lag die NRM 5-Jahres-ÜR bei 95,8% für die indolenten Lymphome, bei 81,6% für die aggressiven Lymphome und bei 75,0% für die sehr aggressiven Lymphome. Der Unterschied der Überlebenszeit bezogen auf die NRM war zwischen den Lymphomgruppen nicht signifikant ( $p = 0,186$ ). Innerhalb der einzelnen Lymphomgruppen unterschieden sich die

NRM-Überlebenszeiten nur bei den aggressiven Lymphomen zwischen den verschiedenen Transplantationsarten ( $p = 0,002$ ; indolent  $p = 0,787$ ; sehr aggressiv  $p = 0,422$ ).

### 3.6.5 Todesursachen

Die häufigste Todesursache in der Gruppe der autolog transplantierten Patienten war mit 50,0% (10/20) ein Progress des Lymphoms, 25,0% (5/20) verstarben an einem Rezidiv, 20,0% (4/20) an einer Infektion und 5,0% (1/20) an einer Zweitneoplasie. Die allogene transplantierten Patienten verstarben zu 60,0% (3/5) an einer Infektion und jeweils 20,0% (1/5) am Progress der Grunderkrankung und an einer GvHD. Infektionen waren für 53,8% (7/13) der Todesursachen in der Gruppe der auto-allo-HSZT verantwortlich. Zweithäufigste Todesursache war ein Progress (30,8%, 4/13), gefolgt von einem Rezidiv (7,7%, 1/13). Ein Patient dieser Gruppe verstarb an einer GvHD (7,7%, 1/13). Die prozentuale Verteilung der Todesursachen ist zur besseren Übersicht in der nachfolgenden Abbildung 17 dargestellt.



**Abbildung 17: Prozentuale Verteilung der Todesursachen in Bezug auf die Transplantationskonzepte**

Obwohl auffällig viele autolog transplantierte Patienten an einem Progress verstarben und im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen prozentual ein deutlich geringerer Anteil an Infektionen verstarb, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der Todesursachen zwischen den verschiedenen Transplantationsgruppen nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,127$ ).

### 3.6.6 Bestimmung von Einflussgrößen

Die Cox-Regressions-Methode ergab für die Gesamtüberlebenszeit als beobachtete Zeit folgende Kovariaten: Eingruppierung der malignen Lymphome ( $p = 0,001$ ), Art der HSZT ( $p = 0,038$ ), Intensität der Konditionierungstherapie(n) insgesamt (d.h. MAC/NMAC/RIC;  $p = 0,001$ ), Therapieansprechen auf Initialtherapie ( $p = 0,048$ ), Therapieansprechen auf auto-HSZT ( $p = 0,003$ ) und Therapieansprechen auf allo-HSZT ( $p = 0,001$ ).

Folgende mögliche Kovariaten wurden ebenfalls untersucht, zeigten aber keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit: Stadium, B-Symptomatik bei Diagnosestellung vorhanden vs. keine B-Symptomatik, IPI, FLIPI und MIPI.

Bezog man die beobachtete Zeit auf die ereignisfreie Überlebenszeit, so ließen sich folgende Kovariaten bestimmen: Eingruppierung der malignen Lymphome ( $p = 0,001$ ), Art der HSZT ( $p = 0,033$ ), Intensität der Konditionierungstherapie(n) insgesamt ( $p = 0,002$ ), MIPI ( $p = 0,053$ ), Therapieansprechen auf Initialtherapie ( $p = 0,001$ ), Therapieansprechen auf auto-HSZT ( $p = 0,001$ ), Therapieansprechen auf allo-HSZT ( $p = 0,001$ ). Alle anderen untersuchten Kovariaten (s.o) ergaben keinen signifikanten Effekt auf die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit.

Die rezidivfreie Überlebenszeit wurde von diesen Kovariaten signifikant beeinflusst: Eingruppierung der malignen Lymphome ( $p = 0,014$ ), MIPI ( $p = 0,053$ ), Therapieansprechen auf Initialtherapie ( $p = 0,001$ ), Therapieansprechen auf auto-HSZT ( $p = 0,001$ ) und Therapieansprechen auf allo-HSZT ( $p = 0,011$ ). Alle anderen untersuchten Kovariaten (s.o) ergaben keinen signifikanten Effekt auf die rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit.

Kovariaten, die die NRM signifikant beeinflussten, waren Art der HSZT ( $p = 0,001$ ), Intensität der Konditionierungstherapie(n) insgesamt ( $p = 0,001$ ) und Therapieansprechen auf allo-HSZT ( $p = 0,001$ ). Alle anderen untersuchten Kovariaten (s.o.) ergaben keinen signifikanten Effekt auf die NRM.

Die Korrelationsanalyse ergab zusätzlich eine signifikante geringe Korrelation zwischen der Anzahl der Rezidive vor der letzten HSZT, sowie eine signifikante mittlere Korrelation zwischen MIPI und den Überlebenszeiten. Eine Übersicht der zugehörigen Korrelationskoeffizienten mit Signifikanzen ist zusammen mit den Einflussgrößen aus der Cox-Regressions-Methode in Tabelle 13 zu sehen.

Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen den Überlebenszeiten und dem Patientenalter bei Diagnose, dem Stadium bei Diagnose, den Prognoseindices IPI und FLIPI, der Anzahl der Chemotherapiezyklen vor der HSZT, dem Patientenalter bei der letzten HSZT, dem Zeitraum zwischen auto- und allo-HSZT sowie den Zeiträumen von der Erstdiagnose bis zur HSZT nachgewiesen werden.

Die Vierfelderkorrelation zur Untersuchung der dichotomen, nominalen Merkmale zeigte eine Korrelation zwischen dem Patientengeschlecht und den Überlebensstatus des OS, EFS und RFS. Es bestand eine Korrelation zwischen dem Transplantationszeitraum von 2000 bis 2005 vs. 2006 bis 2010 und dem RFS. Eine cGvHD korrelierte mit dem EFS-Status, eine aGvHD und ein DLI-Erhalt korrelierten nicht mit dem Überleben. Für die Spezifizierung in nodalen Befall vs. extranodalen Befall konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Für Patienten mit B-NHL konnte keine Korrelation einer Rituximabhaltigen Vortherapie vor der HSZT und dem Überleben nachgewiesen werden. Genauso wenig bestand eine Korrelation zwischen einer Bestrahlung vor Stammzellmobilisation und -sammlung bei Patienten mit auto-HSZT und dem Überleben.

Merkmal	OS	EFS	RFS	NRM	Methode
Art der HSZT	p=0,038	p=0,033	-	p=0,001	Cox-Regression
Zeitraum der HSZT (2000-05 vs. 2006-10)					Vierfelderkorrelation
• Korrelationskoeffizient	-	-	-0,221	-	
• Signifikanz			0,037		
Eingruppierung der Lymphome	p=0,001	p=0,001	p=0,014	-	Cox-Regression
MIPI	-	p=0,053	p=0,053	-	Cox-Regression
Patientengeschlecht					Vierfelderkorrelation
• Korrelationskoeffizient	0,253	0,263	0,201	-	
• Signifikanz	0,008	0,005	0,036		
Therapieansprechen auf Initialtherapie	P=0,048	p=0,001	p=0,001	-	Cox-Regression
Rezidivanzahl vor HSZT					Rangkorrelation nach Spearman
• Korrelationskoeffizient	-0,242	-0,224	-0,202	-0,199	
• Signifikanz	0,002	0,009	0,011	0,002	
Intensität der Konditionierungstherapie(n)	p=0,001	p=0,001	-	p=0,001	Cox-Regression
Therapieansprechen auto-HSZT	p=0,003	p=0,001	p=0,001	-	Cox-Regression
Therapieansprechen allo-HSZT	p=0,001	p=0,001	p=0,011	p=0,004	Cox-Regression

Tabelle 13: Einflussgrößen des Überlebens



---

## 4 Diskussion

### 4.1 Transplantationsstrategien in der Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen

In der vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Transplantationsstrategien, die in der Therapie von NHL an der Universitätsmedizin Rostock eingesetzt wurden, miteinander verglichen. Sowohl die auto-HSZT als auch die allo-HSZT sind gut etablierte Verfahren zur Behandlung von Patienten mit NHL. [34] Während die auto-HSZT als Standardtherapie bei chemotherapiesensiblen, rezidivierten NHL eingesetzt wird [23], können Patienten, die unter einem chemotherapierefraktären NHL leiden oder nach auto-HSZT rezidivieren von einer allo-HSZT profitieren. [50] Der kombinierte Einsatz beider Verfahren, die auto-allo-HSZT, ist hingegen überwiegend Patienten mit refraktären NHL in der Hochrisikosituation vorbehalten. [32, 47]

Die Studienlage zur Effektivität der auto-allo-HSZT ist begrenzt. [32, 46, 47, 51] Bisher sind nur sehr wenige vergleichende Analysen zu den unterschiedlichen Transplantationskonzepten bei Patienten mit NHL publiziert worden. Überwiegend thematisieren diese den Vergleich zwischen auto- und allo-HSZT und befassen sich nicht mit Vergleichen zum auto-allo-Konzept. [34, 35, 52–55] Deshalb verfolgt die vorliegende Arbeit das Ziel, die Durchführbarkeit und Effizienz der verschiedenen Therapieregime zu vergleichen. Als Zielgrößen wurden das OS, EFS, RFS und NRM in den einzelnen Patientenkohorten bestimmt. Außerdem wurden Faktoren erarbeitet und analysiert, die das Überleben der transplantierten Patienten beeinflussen können. Die vorliegende Arbeit soll wichtige Hinweise bei der Beantwortung der Frage liefern, mit welcher Transplantationsstrategie bei welchem Patienten das beste Überleben erreicht werden kann und wodurch der Therapieerfolg beeinflusst wird. Die vorliegende Analyse bildet somit eine wesentliche Grundlage, um zukünftig den Therapieerfolg weiter optimieren zu können und den Stellenwert der einzelnen Transplantationsregime einschließlich deren Kombination in der Therapie von Patienten mit unterschiedlichen Formen von NHL zu bestimmen.

### 4.2 Patientenkollektiv

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten 67 autolog transplantierten Patienten waren signifikant älter als die allo- und auto-allo-HSZT-Patienten. Schon länger ist bekannt, dass das Patientenalter allein kein Ausschlusskriterium für eine auto-HSZT sein sollte, da diese Patienten dennoch von einer auto-HSZT profitieren können – auch wenn ihr Überleben nach auto-HSZT dem von jüngeren Patienten statistisch unterlegen ist. [56, 57]

Die allo-HSZT-Gruppe bestand aus 16 Patienten und war somit die kleinste der untersuchten Gruppen. Das mediane Alter dieser Gruppe war mit 43,9 (20 bis 61) Jahren zum Zeitpunkt der allo-HSZT etwas niedriger, als es in anderen Studien [36, 38, 44] berichtet wurde, in denen das Durchschnittsalter der Patienten im Median bei 53 bis 54 Jahren lag und eine Altersspanne von 18 bis 74 Jahren umfasste. Studien über Hochrisikopatienten hatten hingegen eine ähnliche Altersverteilung wie in der aktuellen Analyse. [58] Eine Untersuchung von über 1248 Patienten mit NHL, die älter als 40 Jahre alt waren und eine allo-HSZT nach intensitäts-reduzierter Konditionierung erhielten, ergab, dass das Patientenalter das Überleben (OS, PFS, NRM) signifikant beeinflusste, jedoch war das 3-Jahres-OS von über 55-Jährigen mit 40% zufriedenstellend. Dementsprechend sollte ein höheres Patientenalter nicht als Kontraindikation für eine allo-HSZT gelten. [59]

Die zweitgrößte Gruppe bildeten die 21 autolog-allogen transplantierten Patienten. Die auto-allo-Gruppe der vorliegenden Untersuchung war mit 48,6 (20 bis 63) Jahren jünger als in der bisher größten Studie über auto-allo-HSZT bei NHL berichtet wurde, bei der die Patienten 52 (23 bis 70) Jahre alt waren. [32]

Neben dem Patientenalter dienten die Prognoseindices IPI, FLIPI und MIPI zur Risikoeinschätzung der Patienten. Studien zeigten, dass dies immer noch gängige und aussagekräftige Verfahren zur Prognoseabschätzung sind. [11, 60, 61] Tendenziell war die Gruppe der auto-HSZT-Patienten demnach eher dem Niedrig- bis Intermediärrisiko zuzuordnen. Die Gruppe der allogenen transplantierten Patienten waren – auch unter Betrachtung ihrer Diagnosen - mit einem höheren Risiko behaftet, welches unter anderem auch zur Indikation der allo-HSZT geführt hatte. Auf die gleiche Art und Weise waren die Patienten der auto-allo-Gruppe tendenziell einem Hochrisikoprofil zuzuordnen. Diese Risikokonstellation trug zusammen mit dem eher jungen Patientenalter entscheidend zur Auswahl des Therapieregimes bei, obwohl die aktuelle Studienlage kein optimales Überleben verspricht. [32, 46, 62] Das Therapiekonzept der auto-allo-HSZT stellt jedoch insbesondere bei jungen Patienten in der Rezidivsituation häufig die einzige potentiell kurative Therapieoption dar.

In der vorliegenden Arbeit konnte unter Verwendung der Cox-Regressions-Methode lediglich für den MIPI als Prognoseindex ein signifikanter Einfluss auf das EFS und RFS gezeigt werden. IPI und FLIPI korrelierten hingegen nicht mit den Überlebenszeiten. Dies liegt möglicherweise an der Heterogenität des untersuchten Patientenkollektivs. Durch die verschiedenen Häufigkeiten der jeweiligen Diagnosen war keiner der verwendeten Prognoseindices für alle Patienten geeignet. Entsprechend war die jeweilige Fallzahl der verschiedenen Prognoseindices zu gering, um einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ausgeübt zu haben.

Die Eingruppierung der malignen Lymphome laut WHO ist ein prädiktiver Faktor für das Überleben. Anhand der erhobenen Daten konnte gezeigt werden, dass aggressivere Lymphome die Überlebenschancen verringern und mit einem schlechteren Überleben korrelieren. Dies entspricht den erhobenen Daten einer Studie, die 254 702 Fälle von lymphatischen Neoplasien nach WHO-Subtypen von 1973 bis 2002 in den Vereinigten Staaten untersuchte. [63] In dieser vergleichenden Überlebensanalyse wurden im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung alle lymphatischen Neoplasien, und nicht nur NHL, berücksichtigt. Das beste Überleben konnte bei jüngeren Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und das schlechteste bei Patienten mit Plasmazellneoplasien, insbesondere mit Plasmazell-Leukämien, in allen ethnischen Gruppen beobachtet werden.

### **4.3 Therapie vor der Stammzelltransplantation**

Die Gruppe der untersuchten auto-HSZT-Patienten war im Vergleich zu den anderen Gruppen geringer vortherapiert. Sowohl die Anzahl ihrer Chemotherapiezyklen vor der HSZT als auch die Anzahl der vor der HSZT erlittenen Rezidive waren geringer als in den beiden anderen Gruppen. Die allo-HSZT-Patienten waren auf die Initialtherapie häufiger chemotherapie-refraktär. Die Patienten aus der auto-allo-Gruppe waren in Bezug auf die Anzahl der Chemotherapiezyklen und der Rezidive zum Zeitpunkt ihrer letzten HSZT ähnlich stark vortherapiert wie die allo-Patientengruppe zum Zeitpunkt ihrer Transplantation. Schloß man aber die zum Zeitpunkt der allo-HSZT bereits erfolgte auto-HSZT mit ein, so sind alle Patienten der auto-allo-Gruppe gegenüber allen anderen Gruppen am intensivsten vortherapiert. Als ursächlich hierfür ist das fortgeschrittene Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen zu sehen.

Bei Patienten mit rezidierten oder primär therapierefraktären NHL, die eine Hochdosis-therapie mit auto-HSZT erhielten, beeinflusste das Ausmaß der Vorbehandlung den Transplantationserfolg. Chemotherapiesensible Lymphome hatten in dieser Studie aus dem Jahr 1993 ein besseres Überleben. [64] Dieser Zusammenhang konnte auch in einer weiteren Studie nachgewiesen werden, in der Patienten mit aggressiven Lymphomen untersucht wurden, die mit einer allo-HSZT behandelt wurden. [65] Dhedin et al. stellten einen signifikanten Einfluss des Ausmaßes der Vorbehandlung auf das Gesamtüberleben fest. Dabei war entscheidend, ob das Lymphom zum Zeitpunkt der HSZT chemotherapiesensibel oder -refraktär war. [31, 66] Dementsprechend konnte in der vorliegenden Analyse nachgewiesen werden, dass eine Therapiesensibilität auf die Initialtherapie das Überleben (OS, EFS und RFS) günstig beeinflusste. Übereinstimmendes wurde in einer aktuellen prospektiven Untersuchung von Glass et al. publiziert. [67] Ein fehlendes Ansprechen auf die initiale Chemotherapie wirkte sich hingegen negativ auf das Überleben aus. Im Gegensatz zu der von

Dhedin et al. publizierten Arbeit, in der sich eine Anzahl von weniger als drei Chemotherapiezyklen vor der allo-HSZT günstig auf das OS auswirkten [65], ließ sich in der aktuellen Erhebung kein Einfluss der Anzahl der Chemotherapiezyklen vor HSZT auf das Gesamtüberleben nachweisen.

Das Ausmaß der Vorbehandlung kann jedoch helfen, den optimalen Zeitpunkt der Transplantation zu bestimmen. Dementsprechend sollte eine allo-HSZT möglichst eingesetzt werden, bevor eine Chemotherapieresistenz auftritt. [68] Dies bedeutet aber nicht, dass intensiv vortherafierte Patienten keine Aussicht auf Heilungserfolg hätten. [69]

Der Einsatz von Rituximab in der Primärtherapie von CD20-positiven B-NHL führte gegenüber einer alleinigen konventionellen Chemotherapie zu einer Verbesserung des Therapieansprechens und OS. [14–16, 24] In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb auch untersucht, ob eine Vortherapie mit Rituximab einen Einfluss auf das Überleben der Patienten nach HSZT hatte. Für die untersuchten Patienten mit B-NHL ließ sich kein Einfluss der Gabe von Rituximab vor der HSZT auf das OS, EFS, RFS oder die NRM nachweisen. Ursächlich könnte gewesen sein, dass lediglich drei der Patienten mit B-NHL vor der europäischen Markteinführung des Wirkstoffes Rituximab therapiert wurden, sodass keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Patientengruppe mit B-NHL darstellbar waren.

## **4.4 Therapieerfolg der Stammzelltransplantationen**

### **4.4.1 Therapieerfolg der auto-HSZT**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass das initiale Therapieansprechen nach auto-HSZT ein prädiktiver Wert für das Überleben (OS, EFS und RFS) ist. Nach auto-HSZT zeigten 21,7% der Patienten kein Ansprechen auf die Therapie. Dies liegt durchaus im üblichen Bereich wie auch andere Studien belegen [70, 71]. So verglichen Sohn et al. [70] in einer retrospektiven Studie den Therapieerfolg nach auto-HSZT von Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen mit dem von Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen über einen Zeitraum von 1993 bis 2006. 16,7% beziehungsweise 13,0% dieser Patienten sprachen auf die auto-HSZT nicht an. Im Vergleich zu den Patienten der aktuellen Analyse, die an aggressiven, aber auch indolenten Lymphomen litten, wurden in der Publikation von Sohn et al. nur Patienten mit aggressiven Lymphomen laut WHO-Klassifikation eingeschlossen. Da indolente Lymphome aufgrund ihrer geringeren Progressionsrate schlechter zu therapieren sind als aggressive Lymphome, die eine höhere Progressionsrate aufweisen [72], könnte dies den etwas höheren Anteil von refraktären Verläufen in der vorliegenden Untersuchung erklären.

In einer randomisierten, multizentrischen Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von neun Jahren verglichen Gyan et al. [71] bei Patienten mit folliculären Lymphomen eine Doxorubicin-basierte Chemotherapie einerseits mit einer Hochdosistherapie gefolgt von einer auto-HSZT andererseits. Sie fanden heraus, dass sich das Langzeitüberleben nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied (76% und 80%), während das PFS nach auto-HSZT signifikant höher als das der Chemotherapiegruppe war (64% vs. 39%,  $p = 0,004$ ). Die Ansprechrate nach auto-HSZT lag bei 81%. Somit war die Rate des Therapieversagens in etwa genauso hoch wie in der aktuellen Untersuchung. Zu beachten ist jedoch der prospektive Charakter der zitierten Vergleichsstudie.

In der vorliegenden Analyse war die Rate des Therapieversagens nach auto-HSZT insgesamt höher als nach allo-HSZT (16,1% vs. 6,9%). Eine denkbare Ursache dafür könnte sein, dass bei einer auto-HSZT eine mögliche Reinfusion von Tumorzellen bei einer vorbestehenden Knochenmarkbeteiligung durch das Lymphom und/ oder das Fehlen des GvL-Effekts sich nachteilig auswirken. [53] Die Effektivität der Tumorbekämpfung beruht bei der auto-HSZT im Gegensatz zu der allo-HSZT nur auf der Intensität der Konditionierungstherapie. Konnte das Lymphom mit einer intensiven Therapie bereits vor der auto-HSZT in den Zustand der Remission gebracht werden, dann erscheint es wahrscheinlich, dass diese Patienten länger überleben, als diejenigen, die zum Zeitpunkt der auto-HSZT noch keine Remission erzielt hatten.

Die Intensität der durchgeführten Konditionierungstherapie wird jedoch durch die Eigenschaften des Patientenkollektivs begrenzt. Tendenziell erhielten eher ältere Patienten eine auto-HSZT, da sie zum Beispiel aufgrund von Komorbiditäten für eine allo-HSZT nicht geeignet waren oder für sie kein passender Spender gefunden werden konnte.

#### **4.4.2 Therapieerfolg der allo-HSZT**

In der aktuellen Analyse wurde nach allo-HSZT häufiger ein Therapieansprechen erzielt als nach auto-HSZT. Dementsprechend befanden sich 92,3% vs. 63,3% der transplantierten Patienten in einer CR und 7,7% vs. 10,0% in einer PR. Diese Remissionsrate nach allo-HSZT ist mit den beispielsweise in der Studie von Bishop et al. veröffentlichten Ergebnissen, die über eine Remissionsrate von 83% nach allo-HSZT berichteten, vergleichbar. [44] Allerdings erzielten dort von insgesamt 63 Patienten lediglich 38% eine CR, der Anteil von Patienten, die eine PR nach einer intensitätsreduzierten Konditionierung mit Fludarabin und Cyclophosphamid erreichten, lag dementsprechend bei 45% und damit deutlich höher als bei dem vorliegenden Patientenkollektiv. Hinsichtlich des Therapieansprechens vor und nach der HSZT konnte kein Einfluss auf das OS festgestellt werden. Lediglich das EFS unterschied sich in der zitierten Studie hinsichtlich einer Chemotherapiesensibilität vor der allo-HSZT (Erreichen einer CR oder PR vs. SD oder PD) und dem Therapieansprechen auf die allo-HSZT am Tag

28 (CR oder PR vs. SD oder PD) signifikant. Da die allogenen transplantierten Patienten im Vergleich zur auto-HSZT-Gruppe seltener myeloablativ konditioniert wurden, war der Unterschied der Remissionsrate wahrscheinlich weniger auf die Intensität der Konditionierungstherapie als auf die antitumorale Aktivität der mit dem Transplantat übertragenden Spenderlymphozyten, im Sinn eines GvL-Effekts, zurückzuführen.

In der vorliegenden Arbeit traten in der allo-Gruppe bei 37,5% der Patienten eine aGvHD und bei 31,2% eine cGvHD auf. Dass das Auftreten einer cGvHD das Überleben (OS und PFS) tendenziell positiv beeinflusst, belegt eine aktuelle, retrospektive, multizentrische Studie aus unserer Arbeitsgruppe, die 401 Patienten mit fortgeschrittenen hämatologischen Erkrankungen nach allo-HSZT untersuchte. Das Auftreten einer aGvHD hingegen beeinflusste das OS statistisch signifikant negativ und der Einfluss der Intensität der Konditionierungstherapie auf das Überleben der Patienten konnte nicht gezeigt werden. [41] In der aktuellen Analyse war ein signifikanter Einfluss der GvHD auf das Überleben nur für das EFS nachweisbar. Dies widerspricht der Hypothese von Bishop et al, dass nicht der GvL-Effekt, sondern der Einfluss der Konditionierung der wichtigere Aspekt bei der Verhinderung von Rezidiven wäre. [44] Die Cox-Regressionsmethode ergab, dass das Ansprechen auf die allo-HSZT ein prädiktiver Wert für das Überleben war, was auch in einer weiteren Studien bestätigt wurde. [44]

In der vorliegenden Studie konnte kein Einfluss des Geschlechts der Stammzellspender oder der Quelle der Stammzellen auf das Überleben nachgewiesen werden. In der Literatur war jedoch eine erhöhte TRM bei der Kombination von weiblichem Spender und männlichem Empfänger, die auf eine höhere Rate des Auftretens einer cGvHD zurückging, zu finden. [48] Wahrscheinlich ist die Fallzahl der aktuellen Untersuchung zu gering, um diesen Zusammenhang zeigen zu können. Außerdem wurde in der aktuellen Datenerhebung der Einfluss der GvHD-Prophylaxe nicht untersucht. Stammzellen aus dem peripheren Blut haben den Vorteil eines schnelleren Transplantatanwachsens, jedoch ein höheres Risiko für das Auftreten einer GvHD. [73] In der vorliegenden Arbeit unterschied sich die Häufigkeit des Auftretens einer akuten oder chronischen GvHD nicht signifikant zwischen den verschiedenen genutzten Stammzellquellen, wobei jedoch auch nur 5 von insgesamt 37 allogenen transplantierten Patienten Knochenmark erhielten und somit ein signifikanter Unterschied nicht zu erwarten war.

#### **4.4.3 Therapieerfolg der auto-allo-HSZT**

Bei den auto-allo-HSZT-Patienten war der Therapieerfolg nach der auto-HSZT und somit vor der allo-HSZT vergleichbar mit dem der nur autolog transplantierten Patienten. Patienten der auto-allo-Gruppe erzielten insgesamt jedoch eine etwas höhere Remissionsrate, wobei der Anteil der erreichten CR geringer war. Ursächlich war der höhere Anteil von aggressiven Lymphomen in der auto-allo-Gruppe. Außerdem könnte die signifikant häufigere Nutzung von

RIC in Vorbereitung auf die auto-HSZT in der Gruppe mit auto-allo-HSZT schließlich dazu beigetragen haben, dass eine komplette Lymphomeradikation seltener gelang. [29]

Die zusätzliche Durchführung der allo-HSZT erzielte in der Gruppe der auto-allo transplantierten Patienten letztendlich ein besseres Ergebnis, als dies mit einer alleinigen zuvor durchgeführten auto-HSZT möglich gewesen wäre. Nach allo-HSZT wurde in 81,3% der Fälle, im Vergleich zu 14,3% nach auto-HSZT, eine CR erreicht. Nicht zu vernachlässigen ist jedoch, dass eine allo-HSZT in der Regel nur Patienten angeboten wurde, die auf eine auto-HSZT mit einer Remission ansprachen. Dementsprechend muss man von einem Selektionsvorteil der auto-allo-Patientengruppe ausgehen. Im Vergleich mit den nur allogenen transplantierten Patienten war diese Gruppe mit der kombinierten Transplantation aber unterlegen.

Eine mögliche Erklärung für das mit der allo-Gruppe verglichen schlechtere Überleben ist die insgesamt höhere Risikokonstellation der auto-allo-Gruppe. Auto-allo-Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger, hatten öfter aggressive Lymphome und zum Zeitpunkt der Diagnose lagen häufiger fortgeschrittene Krankheitsstadien vor. Im Vergleich zur auto- und zur allo-Gruppe hatten sie im Mittel die meisten Rezidive vor der HSZT, wurden tendenziell häufiger myeloablativ konditioniert und hatten eine jeweils geringere Remissionsrate nach auto- und allo-HSZT. Dies spricht zusammen mit dem jungen Patientenalter zum Zeitpunkt der HSZT für einen insgesamt hochrisikohaften Krankheitsverlauf. Das schlechtere Resultat der auto-allo-Gruppe nach allo-HSZT könnte demnach dadurch verursacht worden sein, dass die Tumormasse weniger stark reduziert wurde, da unter Anbetracht der Toxizität der bereits abgelaufenen auto-HSZT etwas seltener MAC und häufiger NMAC und RIC eingesetzt wurden. [38, 44] Denkbar wäre auch, dass die Tumormasse in dieser Gruppe vor der allo-HSZT von Anfang an größer war. [44] Der unmittelbar vor einer HSZT vorhandene Remissionsstatus beeinflusst wesentlich das Outcome der Patienten. [32]

Die untersuchte auto-allo-Gruppe litt seltener als die allo-Gruppe unter einer cGvHD (14,3% vs. 31,2%), was aufgrund des fehlenden GvL-Effektes eventuell zu einer geringeren Remissionsrate beigetragen haben könnte. [41] Zwei auto-allo-HSZT-Patienten erreichten hingegen nach der DLI eine CR. Ein weiterer Erklärungsansatz für das schlechtere Therapieansprechen der auto-allo-Gruppe nach der allo-HSZT ist in einer nicht auszuschließenden geringeren Sensibilität der Lymphome auf die Chemotherapie zum Zeitpunkt der allo-HSZT zu sehen. [31, 44, 55, 66]

In den publizierten Studien zur auto-allo-HSZT fehlen häufig die Angaben zum Remissionsstatus. Freytes et al. [32], die in ihrer Studie Patienten mit allo-HSZT im Rezidivfall nach auto-HSZT untersuchten, publizierten lediglich ein PFS von 30% nach einem Jahr. Crocchiolo et al.

[47] verzichteten ebenfalls auf die Angaben der Remissionsraten nach Tandem-auto-allo-HSZT bei Hochrisikopatienten und gaben stattdessen lediglich die Raten des erreichten Spenderchimärismus an, woraus jedoch kein endgültiger Schluss auf den Remissionsstatus nach auto-allo-HSZT gezogen werden kann. Lediglich Rigacci et al. [46] berichteten über eine Remissionsrate von 73% (65% CR, 8% PR) bei Patienten mit diffus großzelligen B-Zell Lymphomen, die nach auto-HSZT rezidierten und nachfolgend eine allo-HSZT erhielten. Demnach war die Remissionsrate insgesamt etwas niedriger als die Remissionsrate von 87,6% der auto-allo-Gruppe aus der vorliegenden Arbeit (81,3% CR, 6,3% PR).

## **4.5 Überleben**

Im Gegensatz zu anderen publizierten Arbeiten, die über eine vergleichsweise kurze Nachbeobachtungszeit von circa 3 bis 5 Jahren berichteten [54, 55], ist die mediane Nachbeobachtungszeit von 7,3 (1,2 bis 12,3) Jahren in der vorliegenden Arbeit vergleichsweise lang. Eine detaillierte Darstellung der Nachbeobachtungszeiten in den zum Vergleich herangezogenen Studien wird u.a. bezogen auf die einzelnen Transplantationsgruppen in den nachfolgenden Tabellen 14 bis 16 dargestellt.



Studie	Gyan et al. [74]	Tomblyn et al. [55]	Lazarus et al. [54]	Sohn et al. [70]
<b>N</b>	172 (davon 68 auto-HSZT)	30 (davon 22 auto-HSZT)	916 (davon 837 auto-HSZT)	30 (davon 22 auto-HSZT)
<b>Patientenalter</b>	51 (32-60)	50 (36-66)	48 (16-60)	48 (18-68)
<b>Lymphomentität</b>	Follikuläre Lymphome	Follikuläre Lymphome	Diffus großzellige Lymphome	Diffus großzellige B- vs. periphere T-Zell-Lymphome
<b>Überleben nach:</b>				
• OS	9 Jahren	3 Jahren	5 Jahren	2 Jahren
• EFS	• 76%	• 73%	• 49%	• 46 vs. 41%
• RFS	• 56%	• 63%	• 43%	• 43 vs. 40%
• NRM	• 64%	• 15%	• 40%	• K.A.
	• K.A.	• 22%	• 18%	• K.A.
<b>Remission:</b>	k.A.	k.A.	k.A.	
• CR				• 61,1 vs. 65,2%
• PR				• 16,7 vs. 8,7%
• NC				• 0 vs. 4,3%
• PD				• 22,2 vs. 21,7%
<b>Mediane Nachbeobachtungszeit</b>	9 Jahre	3 Jahre	5 Jahre	k.A.
<b>Erhebungszeitraum</b>	1994-2001	2004-2006	1995-2003	1993-2006

Tabelle 14: Vergleichsstudien auto-HSZT

Studie	Bishop et al. [44]	Bacher et al. [38]	Hamadani et al. [58]	Lazarus et al. [54]	Stewart et al [74]	Tombly et al [55]
<b>N</b>	63	396	46	916 (davon 79 allo-HSZT)	31	30 (davon 8 allo-HSZT)
<b>Patientenalter</b>	53 (32-74)	48 vs. 54 vs. 54 (18-69)	46 (22-63)	46 (21-59)	48 (31-60)	48 (40-64)
<b>Lymphomentität</b>	NHL	Diffus großzellige B-Zell-Lymphome	Aggressive und sehr aggressive NHL	Diffus großzellige B-Zell-Lymphome	Indolente B-Zell-Lymphome	Follikuläre Lymphome
<b>Überleben nach:</b>						
• <b>OS</b>	3 Jahren	5 Jahren (MAC/RIC/NMAC)	5 Jahren	5 Jahren	5 Jahren	3 Jahren
• <b>EFS</b>	• 46,6%	• 18/20/26%	• 38%	• 22%	• 58%	• 100%
• <b>RFS</b>	• 37,4%	• 18/15/25%	• 34%	• 22%	• 47%	• 85,7%
• <b>NRM</b>	• 34,9% (2 Jahre)	• 26/38/40%	• 35%	• 33%	• 33%	• 14,3%
	• 25,4% (2 Jahre)	• 56/47/36%	• 34%	• 45%	• 26%	• 0%
<b>Remission:</b>		Progress und Rezidiv nach einem Jahr: 23/32/37%	PD vs. SD pre-HSZT	k.A.	k.A.	k.A.
• <b>CR</b>	• 38%		• 21 vs. 65%			
• <b>PR</b>	• 43%		• 7 vs. 16%			
• <b>NC</b>	• 17%		• 36 vs. 13%			
• <b>PD</b>	• 27%		• 36 vs. 6%			
<b>Konditionierung</b>	RIC	MAC vs. RIC vs. NMAC	MAC, RIC	MAC	MAC	RIC
<b>GvHD</b>	k.A.	aGvHD 43-44%, cGvHD 37/42/37%	aGvHD 43%, cGvHD 75%	aGvHD 43%, cGvHD 26%	aGvHD 65%, cGvHD 68%	aGvHD 0%, cGvHD 25%
<b>Mediane Nachbeobachtungszeit</b>	4,8 Jahre	39/41/59 Monate	5 Jahre	6,75 Jahre	4 Jahre	3 Jahre
<b>Erhebungszeitraum</b>	2000-2005	2000-2009	1994-2007	1995-2003	k.A.	2004-2006
<b>Kommentare</b>	77,7% aggressive Lymphome, 42,8% chemotherapie-refraktär. Korrelation zwischen pre- und post-HSZT-Ansprechen und Überleben. Retrospektiv.	MAC vs. RIC vs. NMAC. 18/36/51% hatten vorher auto-HSZT. Retrospektiv.	PD vs. SD pre-HSZT. Chemotherapie-refraktäre, rezidivierte, aggressive NHL. Retrospektiv.	HLA-identische Zwillinge-allo-HSZT vs. auto-HSZT. Retrospektiv.	Prospektiv. 2x DLI	Auto-HSZT vs. RIC-allo-HSZT. Chemotherapie sensible Lymphome in 1. CR oder 1. PR. Prospektiv, multizentrisch.

Tabelle 15: Vergleichsstudien allo-HSZT

Studie	Crocchiolo et al. [47]	Freytes et al. [32]	Rigacci et al. [46]	Van Kampen et al. 150]
N	34	263	165	101
Patientenalter	47 (27-68)	52 (23-70)	43 (16-65)	46 (18-66)
Lymphomentität	Aggressive (59%) und indolente (41%=) NHL	B-NHL	Diffus großzellige B-Zell-Lymphome	Diffus großzellige B-Zell-Lymphome
Überleben nach:				
• OS	5 Jahren • 77%	3 Jahren • 32%	2 Jahren • 39%	3 Jahren • 53,8%
• EFS	• 68%	• 21%	• 31%	• 41,7%
• RFS	• 22% (2 J.)	• 35%	• K.A.	• 30,1%
• NRM	• 6% (2 J.)	• 44%	• 28%	• 28,2%
Remission:	k.A.	18% CR 31% Progress oder Rezidiv (1 J.)	MAC/RIC • 57/69% • 17/6% • 0/0%	k.A.
GvHD	aGvHD29%, cGvHD 45%	aGvHD 39%, cGvHD 40%	aGvHD 67/57% , cGvHD 33/43%	aGvHD 51%, cGvHD 42%
Mediane Nachbeobachtungszeit	3,8 Jahre	5,7 Jahre	2 Jahre	3 Jahre
Erhebungszeitraum	2002-2010	1996-2006	1995-2008	1997-2006
Kommentare	Tandem auto-allo-HSZT. Medianes Intervall 77 (36-197) Tage. Intervall von Erstdiagnose bis allo-HSZT Median 32 (5-219) Monate. Retrospektiv.	RIC- und NMAC-allo-HSZT bei Rezidiv nach auto-HSZT. Medianes Intervall 25 (4-159) Monate. Retrospektiv.	RIC- und MAC-allo-HSZT bei Rezidiv nach auto-HSZT. 3,6% DLi. Medianes Intervall 13 (3-128) Monate. 30% MAC-, 70% RIC-allo-HSZT. Retrospektiv.	36% MAC, 64% RIC. Anzahl der Chemotherapieregime vor allo-HSZT 3 (2-6). Intervall 16 (4-107) Monate. Intervall ab Erstdiagnose 30 (8-203) Monate.

Tabelle 16: Vergleichsstudien auto-allo-HSZT

#### 4.5.1 Überleben nach auto-HSZT

##### 4.5.1.1 Gesamtüberleben nach auto-HSZT

Die mittlere Überlebenszeit für autolog transplantierte Patienten lag bei 6,3 (5,1 bis 7,4) Jahren. Ihre 1-Jahres-ÜR betrug 76,1%, ihre 5-Jahres-ÜR 70,1%. Ein nahezu vergleichbares Ergebnis von 73% nach 3 Jahren wurde in einer prospektiven, multizentrischen Studie von Patienten mit folliculären Lymphomen in erster CR oder PR und Zustand nach auto- oder allo-HSZT berichtet. [55] Allerdings sind der prospektive Charakter und die geringe Fallzahl von 22 autolog transplantierten Patienten mit chemotherapiesensiblen folliculären Lymphomen im Vergleich zur aktuellen Untersuchung zu berücksichtigen. In einer weiteren randomisierten, multizentrischen Studie, in die ebenfalls nur Patienten mit folliculären Lymphomen eingeschlossen wurden, wird über eine 9-Jahres ÜR von 76% berichtet. [71] Im Gegensatz zu der Arbeit von Gyan et al., in die nur Patienten mit folliculärem NHL Grad I und II mit einem niedrigen bis intermediären Risikoprofil eingeschlossen wurden, setzte sich die Patientenkohorte der vorliegenden Arbeit aus Patienten mit unterschiedlichen Risikoprofilen und Lymphomentitäten zusammen und war damit heterogener als die der vorgenannten Arbeit, sodass ein Vergleich nur bedingt möglich ist. Zudem war das hier untersuchte Patientenkollektiv mit 53,0 (33 bis 72) Jahren älter als die Patienten der randomisierten Studie, die im Median 51 (32 bis 60) Jahre alt waren. Außerdem war die Ansprechrate nach auto-HSZT mit 73,3% geringer als die Remissionsrate von 81%, die von Gyan et al. berichtet wurde. Auch die Transplantationszeiträume unterschieden sich: Die vorliegende Analyse bezieht sich auf einen aktuelleren Zeitraum (2000 bis 2010) als die randomisierte Studie (1994 bis 2001). [71]

Lazarus et al. [54] veröffentlichte eine Untersuchung von 837 Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen, die von 1995 bis 2003 autolog transplantiert wurden. Ihre 1-Jahres- und 5-Jahres-ÜR lagen mit 66% und 49% deutlich unter denen der aktuellen Analyse. [54] Außerdem hatten in der aktuellen Analyse neben aggressiven Lymphomen (70,1%) auch indolente Lymphome (28,4%) eine auto-HSZT erhalten. Dies war wahrscheinlich zusammen mit dem aktuelleren Transplantationszeitraum und dem damit verbundenen erfolgten medizinischen Fortschritt ursächlich für die höhere ÜR in der vorliegenden Arbeit. Auf das Gesamtüberleben der indolenten beziehungsweise aggressiven Lymphome wird in Kapitel 4.5.4 näher eingegangen.

Widersprüchlich zu dem, was das Therapieansprechen vermuten ließ, erreichte die autolog transplantierte Patientengruppe ein fast so gutes Langzeitüberleben (5-Jahres-ÜR 70,1%) wie die Gruppe nach allo-HSZT (5-Jahres-ÜR 68,8%). Ursächlich dafür war wahrscheinlich der geringere Anteil von aggressiven Lymphomen in der auto-Gruppe und ihr insgesamt niedriges bis intermediäres Risiko. Zudem spielt die NRM nach auto-HSZT eine untergeordnete Rolle.

#### 4.5.1.2 Ereignisfreies Überleben nach auto-HSZT

Ein Jahr nach auto-HSZT lebten noch 55,2% der Patienten ereignisfrei, nach 5 Jahren noch 50,7%. Insbesondere in älteren Studien (Erhebungszeitraum von 1997 bis 2006) wurde nach drei bis acht Jahren über ein EFS von 30% bis 76% berichtet. [24] Wohingegen in neueren Studien zwei bis vier Jahre nach auto-HSZT 69,8% bis 76% der autolog transplantierten Patienten ereignisfrei überlebten. [24] Die aktuelle Untersuchung umfasst einen Transplantationszeitraum von 2000 bis 2010 mit einer langen Nachbeobachtungszeit von im Median 8,2 Jahren nach auto-HSZT. Dabei wurden 65,7% (44/67) der untersuchten autolog transplantierten Patienten im Zeitraum von 2000 bis 2005 transplantiert. Ein Einfluss des Transplantationszeitraumes auf das EFS konnte vermutlich aufgrund der heterogenen Zusammensetzung des Patientenkollektivs nicht nachgewiesen werden. Insgesamt kann man das in den letzten Jahren verbesserte EFS auf eine verbesserte Supportivtherapie, wie beispielsweise die Weiterentwicklung von Antiinfektiva und G-CSF, zurückführen. [22, 75]

#### 4.5.1.3 Rezidivfreies Überleben nach auto-HSZT

Die rezidivfreie Überlebenszeit nach auto-HSZT lag im Mittel bei 4,7 (3,4 bis 5,9) Jahren, mit einem 1-Jahres-RFS von 64,2% und einem 5-Jahres-RFS von 59,7%. Je nach Histologie der analysierten Lymphome stimmte dieses RFS mit dem aus publizierten Studien überein.

Patienten, die im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und multizentrischen Studie zur Behandlung ihres follikulären Lymphoms entweder eine Chemotherapie (N = 86) oder eine auto-HSZT (N = 86) als Erstlinientherapie erhalten hatten, zeigten ein vergleichbares OS. [76] Die 5-Jahres-Rezidivrate von 38,4% nach auto-HSZT war damit dem Ergebnis der aktuellen Analyse vergleichbar. [76] Allerdings wurden in die Studie von Deconinck et al. überwiegend Patienten mit gut differenzierten follikulären Lymphomen und einem niedrigen Risiko eingeschlossen, während sich das Kollektiv der aktuellen Untersuchung überwiegend aus Patienten mit aggressiven Lymphomen zusammensetzte. Dabei betrug der Anteil von Patienten mit indolenten Lymphomen lediglich 28,4% (19/67). Weitere Unterschiede zwischen der Studie von Deconinck et al. und der hier durchgeführten Analyse bestanden im Transplantationszeitraum (1994 bis 2001 vs. 2000 bis 2010) und in der Art der applizierten Konditionierungstherapie (100% myeloablativ vs. 70,1% myeloablativ und 28,4% intensitätsreduziert). Das bedeutet, dass für die untersuchte Gruppe aufgrund der aggressiveren Lymphomhistologien und der häufigeren intensitätsreduzierten Konditionierungstherapien eine möglicherweise höhere Rezidivrate als bei Deconinck et al. zu erwarten war.

In der Studie von Lazarus et al. [54], deren Daten in Tabelle 14 zusammengefasst sind, erlitten nach fünf Jahren ebenfalls 40% der Patienten ein Rezidiv oder einen Progress der Lymphom-erkrankung. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der auto-HSZT 48 (18 bis 60) Jahre alt und

nur zu 15% chemotherapieresistent. 59% dieser Patienten waren mit zwei oder weniger Chemotherapiezyklen vorbehandelt und 46% wurden mit dem IPI als hoch-intermediäre Risikogruppe eingestuft. Verglichen mit der vorliegenden Untersuchung waren die Patienten in der Studie von Lazarus et al. jünger, stärker vorbehandelt und wurden mit 18% gegenüber 70,1% seltener myeloablativ konditioniert, während der IPI in beiden Studien vergleichbar war. Insgesamt kann dadurch die ähnliche Rezidivrate erklärt werden, da sich die vor- und nachteilig auswirkenden Faktoren in beiden Studien möglicherweise ausglich.

Eine aktuellere prospektive, multizentrische Studie über den Vergleich von auto- und allo-HSZT in der Behandlung von follikulären Lymphomen bezog auch ältere Patienten (<75 Jahre) und aktuelle Therapieverfahren wie die Rituximaberhaltungstherapie mit ein. [55] Zwar lag die Rezidivrate bei nur 15,4% nach drei Jahren gegenüber 40,3% nach fünf Jahren in der vorliegenden Analyse. Jedoch sind die geringe Fallzahl mit N = 22, sowie im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit die kürzere Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten vs. 100 Monate und ein geringeres Risikoprofil bei der Interpretation der prospektiven Studie zu berücksichtigen. [55]

Die Kurve der rezidivfreien Überlebenszeit nach auto-HSZT zeigt, dass Rezidive hauptsächlich innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation auftraten. Jedoch kam es in zwei Fällen zu Spätrezidiven, sodass ein Plateau für kumulativ 45,5% der Patienten erst nach 842 Tagen erreicht wurde. Hingegen berichteten Foster et al., dass autolog transplantierte Patienten mit NHL kontinuierlich rezidierten und somit kein Plateau erreichten. [40] Jedoch ist im Vergleich zu anderen Studien die Nachbeobachtungszeit mit 100 Monaten nach auto-HSZT in der vorliegenden Arbeit lang, sodass in anderen Studien diese Plateauphase aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit nicht beobachtet werden konnte. Allerdings wurde auch in älteren Studien mit einer ähnlich langen Nachbeobachtungszeit, die jedoch über eine auto-HSZT im Zeitraum von 1993 bis 2005 berichteten, kein Plateau der rezidivfreien Überlebenskurven erreicht. [35, 74, 77, 78] Ergänzend wird heutzutage Rituximab entweder als Erhaltungstherapie oder zur Behandlung von Rezidiven bei Patienten mit aggressiven B-NHL auch nach auto-HSZT eingesetzt, was zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens führen kann. [79] Die CORAL-Studie zeigte allerdings keine signifikante Verbesserung des Überlebens durch eine Erhaltungstherapie mit Rituximab. [24] Dennoch kann diese Therapieoption die aktuelleren Überlebensraten verändert haben. [24, 74]

#### **4.5.1.4 Nicht-rezidivbedingte Mortalität nach auto-HSZT**

Die NRM lag bei der auto-Gruppe bei 6,0% und war damit sowohl im Vergleich zu den anderen analysierten Gruppen als auch zu den bereits zitierten Studien [54, 74], die über eine NRM von 18% beziehungsweise 21,8% berichteten, geringer. In einer weiteren Studie wird hingegen über eine NRM von 2% nach einem Jahr bei Patienten mit rezidierten, fortgeschrittenen

follikulären Lymphomen und auto-HSZT berichtet. [35] Im Gegensatz zur aktuell untersuchten auto-Gruppe wurde ausschließlich intensitätsreduziert konditioniert, was mit einer geringeren NRM einhergeht. Anhand der NRM-Überlebenskurve wird ersichtlich, dass das NRM-Risiko nach auto-HSZT innerhalb der ersten fünf Monate nach auto-HSZT am größten war (s. Abbildung 15)) und nach 142 Tagen ein Plateau erreicht wurde. Signifikant beeinflusst wurde dieses Risiko durch die Intensität der durchgeführten Konditionierungstherapie vor auto-HSZT ( $p = 0,019$ ). Für die NRM-bedingten vier Todesfälle waren ausschließlich Infektionen verantwortlich. Wesentlich dafür war die mit der Panzytopenie einhergehende Neutropenie, die zu einem erhöhten Infektionsrisiko führte.

#### **4.5.2 Überleben nach allo-HSZT**

##### **4.5.2.1 Gesamtüberleben nach allo-HSZT**

Nach allo-HSZT lag die mittlere Gesamtüberlebenszeit bei 7,5 Jahren (5,1 bis 9,9 Jahre). Die 1-Jahres-ÜR betrug 75,0% und die 5-Jahres-ÜR lag bei 68,8%. Verglichen mit den in Tabelle 15 dargestellten Studien war das Gesamtüberleben der Patienten der vorliegenden Analyse nach allo-HSZT überwiegend höher. [38, 54, 58] Lediglich in Studien über indolente Lymphome wurden vergleichbare ÜR berichtet. [55, 74]

Eine der ersten großen Studien zur intensitätsreduzierten Konditionierung und allo-HSZT wurde 2002 von der European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) veröffentlicht. Das 2-Jahres-OS war bei Patienten mit Low-/High-Grade-NHL mit 65/46,7% insgesamt niedriger als es im vorliegenden Patientenkollektiv erreicht wurde. Verursacht wurde dies durch die mit 30,9/36,7% vs. 25% höhere NRM, die höhere Progress- oder Rezidivrate von 21,1/78,8% vs. 10% und durch den hohen Anteil an chemotherapieresistenten Lymphomen. Insbesondere die High-Grad-NHL hatten hiervon einen Anteil von 21%. Es konnte gezeigt werden, dass eine Chemotherapieresistenz mit einem schlechteren Überleben korrelierte. Obwohl ausschließlich RIC eingesetzt wurde, war die NRM höher als nach allo-HSZT in der aktuellen Untersuchung. Dies wurde durch eine extensive Vortherapie ausgelöst: 29/52% rezidierten zuvor nach einer auto-HSZT. [50]

Eine retrospektive Analyse von 396 Hochrisiko-Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen verglich die verschiedenen Konditionierungskonzepte (MAC vs. NMAC vs. RIC). Das OS der drei Gruppen unterschied sich mit einer 1-Jahres-ÜR von 38-46%, einer 3-Jahres-ÜR 21-29% und einer 5-Jahres-ÜR von 18-26% nicht signifikant zwischen den verschiedenen Konditionierungskonzepten und war niedriger als das der vorliegenden Untersuchung. Ursächlich dafür war wahrscheinlich das Risikoprofil dieser Patienten, da keine Patienten zugelassen wurden, die sich in erster CR befanden oder die eine HLA-idente Zwillingsspende erhielten. Außerdem wurden nur Patienten mit aggressiven Lymphomen analysiert, während

in der vorliegenden Arbeit jedoch auch indolente und sehr aggressive NHL eingeschlossen wurden. Zudem war das Ausmaß der Vortherapie höher. 74,5% der Patienten hatten vor ihrer allo-HSZT drei oder mehr Chemotherapiezyklen erhalten und 32% unterzogen sich mindestens sechs Monate zuvor bereits einer auto-HSZT. Hingegen war die Spenderauswahl vergleichbar. [38]

Etwas höher als bei Bacher et al. [38], aber immer noch geringer als in der vorliegenden Arbeit, war die 5-Jahres-ÜR von 38% die Hamadani et al. beobachteten. Diese schlossen Patienten mit rezidierten, chemotherapierefraktären aggressiven NHL ein, die zum Zeitpunkt der allo-HSZT ein SD oder PD aufwiesen. Insgesamt hatte dieses Patientenkollektiv damit eine schlechte Prognose. [58]

Mit einer Fallzahl von N = 31 hatte eine prospektive Studie von Stewart et al. [74] über die Behandlung von indolenten B-Zell-Lymphomen eine 5-Jahres-ÜR von 58% erreicht. Diese ÜR war geringer als die der aktuellen Analyse, in der sowohl Patienten mit indolenten als auch mit aggressiven Lymphomen eingeschlossen wurden. Ursächlich könnte der prospektive Charakter der Studie gewesen sein. Allerdings erhielten alle in die Studie aufgenommenen Patienten die vorgesehene allo-HSZT. Die Patienten, die entweder eine auto-HSZT oder eine allo-HSZT vom MRD erhielten, waren zum Zeitpunkt der allo-HSZT mit 48 (31 bis 60) Jahren etwas jünger als in der vorliegenden Datenauswertung. Diese Patienten hatten ein erstes oder zweites Rezidiv zum Zeitpunkt der Re-Induktion, ein bis zwei vorherige Chemotherapiezyklen erhalten und waren demzufolge im vergleichbaren Ausmaß vorbehandelt. [74]

#### **4.5.2.2 Ereignisfreies Überleben nach allo-HSZT**

Das 1-Jahres-EFS lag bei der untersuchten allo-HSZT-Gruppe bei 68,7%, das 5-Jahres-EFS bei 62,5% und somit über den Werten für das 5-Jahres-EFS, die mit 47% [74] für indolente NHL bzw. mit 18 bis 25% [38], 34% [58] und 22% [54] für aggressive NHL berichtet wurden. Die mittlere ereignisfreien Überlebenszeit nach allo-HSZT betrug 6,8 Jahre (4,3 bis 8,6 Jahre) und war länger als die der untersuchten auto-HSZT-Gruppe von 4,2 Jahren ( $p = 0,223$ ). Im Vergleich zu den anderen Gruppen fällt die EFS-Kurve (s. Abbildung 10) initial etwas milder und kürzer ab, bevor sie in ein Plateau übergeht. Ein Ereignis, also ein Rezidiv der Erkrankung zu erleiden oder zu versterben, war für diese Patientengruppe im ersten Jahr nach der allo-HSZT am größten. Das endgültige Plateau wurde im Vergleich zur auto-Gruppe jedoch schon früher erreicht und zwar nach 426 Tagen nach allo-HSZT bei kumulativen 60,9% der Patienten.

#### **4.5.2.3 Rezidivfreies Überleben nach allo-HSZT**

Sowohl die rezidivfreie 1- als auch die 5-Jahres-Überlebensrate der 16 allogenen transplantierten Patienten lag bei 87,5%, mit einer mittleren rezidivfreien Überlebenszeit von 9,2 Jahren (7,0



bis 11,3 Jahre). In der aktuellen Analyse erhielten 6 (37,5%) eine MAC und 10 (62,5%) eine RIC. Eine aGvHD trat bei 37,5% der allogenen transplantierten Patienten auf, eine cGvHD bei 26,7%. Im Gegensatz zur 5-Jahres-Rezidivrate von 12,5% in der aktuellen Analyse lag diese Rate in der zuvor erwähnten Studie von Bacher et al. bei 26% nach MAC, 38% nach RIC und 40% nach NMAC, wobei eine GvHD bei 37 bis 44% der Patienten auftrat. Die Rezidivrate war also umgekehrt proportional zur Intensität der Konditionierungstherapie. [38] Dies konnte aufgrund der geringen Fallzahl in der aktuellen Untersuchung nicht beobachtet werden. Auch in der Studie von Stewart et al. [74], in der alle Patienten myeloablativ konditioniert wurden, lag die Rezidivrate bei 33% nach fünf Jahren.

In einer retrospektiven, multizentrischen Analyse der eigenen Arbeitsgruppe wurde untersucht, ob rezidierte und chemotherapierefraktäre NHL mit einer toxizitätsreduzierten Konditionierungstherapie mit Treosulfan und Fludarabin und allo-HSZT therapiert werden können. [80] Es konnte gezeigt werden, dass 44% der Patienten ein Langzeitüberleben erreichten. 56% bzw. 27% lebten auch nach drei bzw. sieben Jahren rezidiv- oder progressfrei. Separat wurde eine Patientengruppe betrachtet, die zuvor mit einer auto-HSZT behandelt wurde. Deren rezidiv- oder progressionsfreies Überleben war mit 32% nach drei Jahren signifikant geringer, als die ausschließlich allogenen transplantierten Patienten. Demnach überlebten diese Patienten sieben Jahre nach HSZT mit 27% tendenziell seltener. Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung fielen die OS- und RFS-Raten geringer aus. Ursächlich ist das Patientenkollektiv, welches sich bei Schmitt et al. ausschließlich aus chemotherapierefraktären NHL in der Rezidivsituation zusammensetzte. [80]

In einer weiteren Arbeit wird über eine 5-Jahres-Rezidivrate von 35% berichtet. [58] Zum Zeitpunkt der allo-HSZT befanden sich alle Patienten in SD oder PD, wobei die Rezidivrate in der Patientengruppe mit SD erwartungsgemäß geringer war als mit PD (25% vs. 50%). Alle Patienten außer drei Patienten mit PD erhielten eine MAC. Eine DLI wurde bei insgesamt 6% der Patienten durchgeführt. Die höhere Rezidivrate in dieser Studie wurde durch die schlechte Ausgangssituation dieser Hochrisikopatienten verursacht. [58]

#### **4.5.2.4 Nicht-rezidivbedingte Mortalität nach allo-HSZT**

In der untersuchten Gruppe von allogenen transplantierten Patienten lag die NRM bei 25% (4/16 Patienten) und in etwa so hoch, wie in aktuellen Studien. Ingram et al. berichteten beispielsweise über den Vergleich von auto- und allo-HSZT bei fortgeschrittenen, rezidierten folliculären Lymphomen. Beide Gruppen wurden mit BEAM konditioniert. Hieraus resultierte ein Jahr nach allo-HSZT eine NRM von 20%. [35] Im Vergleich dazu wird in älteren Studien teilweise eine höhere NRM berichtet. Lazarus et al. verglichen die auto-HSZT mit einer

syngenem HSZT bei Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphomen im Transplantationszeitraum von 1995 bis 2003. Damals wurden überwiegend MAC eingesetzt, die in einer 5-Jahres-NRM von 45% resultierten. [54]

In der aktuellen Untersuchung war die NRM nach allo-HSZT im Vergleich zur auto-HSZT höher. Die NRM nach allo-HSZT war überwiegend durch Infektionen (3/16) bedingt, die teilweise in einer Sepsis mit Multiorganversagen mündeten. Außerdem verstarb ein Patient aus dieser Gruppe an den Folgen einer GvHD. Dementsprechend war die NRM-Überlebenszeit zwar signifikant höher als bei der analysierten Gruppe von autolog transplantierten Patienten ( $p = 0,042$ ), aber niedriger als in einer Studie mit chemotherapieresistenten Patienten berichtet wurde. [58] In einer sehr großen Studie aus dem Jahr 2014 konnte erarbeitet werden, dass die NRM im Zeitraum von 1995 bis 2007 von 37% auf 29% nach fünf Jahren signifikant gesenkt werden konnte. Hierzu wurden 26.563 Patienten, die in diesem Zeitraum aufgrund verschiedener hämatologischer Erkrankungen (akute lymphatische oder chronische lymphatische Leukämie, chronisch myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom) allogent transplantiert wurden, analysiert. Obwohl die Inzidenz der cGvHD zunahm, blieben die Haupttodesursachen und das Gesamtüberleben über diesen Zeitraum hinweg unverändert. [20]

Ein Einfluss der Wahl des Konditionierungsregimes auf die NRM wird allgemein angenommen [42, 38] und konnte auch in der aktuellen Analyse mit der Cox-Regressionsmethode für das gesamte Patientenkollektiv nachgewiesen werden ( $p = 0,001$ ).

### **4.5.3 Überleben nach auto-allo-HSZT**

#### **4.5.3.1 Gesamtüberleben nach auto-allo-HSZT**

Die auto-allo-HSZT führte zu einer mittleren Gesamtüberlebenszeit von 2,1 (1,1 bis 3,2) Jahren. 47,6% dieser Patienten überlebten das erste Jahr und 42,9% das fünfte Jahr nach auto-allo-HSZT. Um diese ÜR mit der aktuellen Studienlage zu vergleichen, sind Studien zu unterscheiden, die entweder über eine geplante Tandem-auto-allo-HSZT [47] oder über eine allo-HSZT bei Patienten berichteten, die nach auto-HSZT ein Rezidiv des Lymphoms erlitten hatten [32, 46, 51]. Die wesentlichen Merkmale der Vergleichsstudien zur auto-allo-HSZT sind in Tabelle 16 dargestellt. Bei allen aufgeführten Studien handelt es sich ebenso wie in der vorliegenden Arbeit um retrospektive Datenanalysen.

In einer Studie [47] über Hochrisiko-NHL-Patienten ( $N = 34$ ), die eine geplante Tandem-auto-allo-HSZT erhielten, betrug die 5-Jahres-ÜR 77% und lag damit über der vorliegenden Analyse von 42,9%. Wobei die mediane Nachbeobachtungszeit von 46 Monaten in der Studie von Crocchiolo et al. vs. 5,4 Jahren in dieser Studie zu berücksichtigen ist. In der

Vergleichsstudie ging die auto-HSZT der RIC-allo-HSZT im Median um 77 (36 bis 197) Tage voraus. Damit war die Zeitspanne größer als die 37 (23 bis 124) Tage in der vorliegenden Untersuchung. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs war bezüglich der Entität der Lymphome und des Transplantationszeitraums vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit. Das Patientenalter zum Zeitpunkt der HSZT unterschied sich mit 47 (27 bis 68) Jahren gegenüber 43,8 (20 bis 63) Jahren in der untersuchten auto-allo-Gruppe geringfügig. [47] Die bei Crocchiolo et al. um das 1,9-fache (Odds Ratio) höhere Überlebenswahrscheinlichkeit wurde wahrscheinlich durch die niedrigere NRM von 6% nach zwei Jahren vs. 37,9% nach drei Jahren in der aktuellen Analyse und den Remissionsstatus vor der allo-HSZT bedingt. 47,1% aller von Crocchiolo et al. analysierten Patienten befanden sich in CR, 38,2% in PR und 14,7% hatten ein PD. Zudem erhielten 20,6% (7/34) der Patienten nur aufgrund ihrer Lymphomhistologie eine auto-allo-HSZT. In Studien über allo-HSZT, die bei Patienten mit NHL erfolgten, die nach einer auto-HSZT rezidivierten, lagen die ÜR bei 39% nach zwei Jahren [46], bei 53,8% nach drei Jahren [51] und bei 27% nach fünf Jahren [32].

In einer retrospektiven, multizentrischen Studie von Freytes et al. [32], in die 263 Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen, Mantelzelllymphomen oder folliculären Lymphomen eingeschlossen wurden und im Zeitraum von 1996 bis 2006 eine HSZT erhalten hatten, lebten nach einem Jahr noch 44%, nach drei Jahren 32% und nach 5 Jahren 27% der Patienten. Diese ÜR waren niedriger als die der aktuellen Untersuchung. Eine Plateauphase wurde erst nach vier Jahren erreicht, wohingegen in der aktuellen Untersuchung nach 1,1 Jahren die Überlebenskurve in ein Plateau überging. Mögliche Ursachen dafür sind, dass Patienten, die sich in erster CR befanden oder die für eine geplante Tandem auto-allo-HSZT vorgesehen waren, nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Zudem ist zu bedenken, dass der frühere Transplantationszeitraum im Vergleich zur aktuellen Studie dazu führte, dass die Patienten weniger von den Weiterentwicklungen in der Medizin, wie zum Beispiel einem durch die Supportivtherapie verbessertem Überleben [75, 81], profitierten. Dieser Zusammenhang gilt auch für die beiden anderen Vergleichsstudien von Rigacci et al. [46] und van Kampen et al. [51]. Des Weiteren waren die Patienten der Studie von Freytes et al. mit im Median 52 Jahren vs. 48,6 Jahre in der aktuellen Untersuchung älter. Der Anteil von aggressiven und indolenten Lymphomen war hingegen vergleichbar. 6% der Patienten erhielten eine DLI, davon überlebten 12% das erste Jahr, und 6% das fünfte Jahr nach allo-HSZT. [32] In der vorliegenden Arbeit erhielten 9,5% aller auto-allo-HSZT-Patienten eine DLI. Diese überlebten das Ende der Nachbeobachtungszeit (2,2 und 3,1 Jahre nach auto-allo-HSZT).

Etwas besser als die Ergebnisse von Freytes et al. [32] war die 2-Jahres-ÜR von 39%, die Rigacci et al. [46] publizierten. Diese retrospektive Analyse mit 165 Patienten, die an einem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom litten, nach einer auto-HSZT rezidivierten und dann

allogen transplantiert wurden, erstreckte sich über einen Transplantationszeitraum von 1996 bis 2008. Als vergleichbar erwiesen sich das mediane Patientenalter von 43 (16 bis 65) Jahren, sowie die 2-Jahres-ÜR von 48% nach RIC bzw. 37% nach MAC. Ein Plateau der Überlebenskurve wurde zum Ende der Beobachtungszeit erreicht, jedoch ist aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit ein weiteres Absinken der Überlebensrate nicht auszuschließen. [46]

Eine weitere aktuelle Studie analysierte die Ergebnisse von 101 Patienten mit diffus großzelligen B-Zell Lymphomen, die nach auto-HSZT rezidierten und im Zeitraum von 1997 bis 2006 allogen transplantiert wurden. [51] Die ÜR nach einem Jahr betrug 64,7% und nach drei Jahren 53,8%. Diese ÜR war trotz der im Vergleich zu der eigenen Analyse eher älteren und stärker vortherapierten Patienten höher. Ursächlich dafür ist wahrscheinlich, dass bei 74,3% ein chemotherapiesensibles Lymphom vorlag und 36,6% der Patienten sich zum Zeitpunkt der allo-HSZT in CR, 13,8% in PR befanden. Erwähnenswert ist die Spenderauswahl, denn in 71,3% der Fälle wurde eine HSZT vom HLA-identen Geschwisterspender durchgeführt. [50]

#### **4.5.3.2 Ereignisfreies Überleben nach auto-allo-HSZT**

In der vorliegenden retrospektiven Analyse erlebten 33,3% aller Patienten nach auto-allo-HSZT das erste Jahr und 28,6% das fünfte Jahr ereignisfrei. Dies ist vergleichbar mit Studien, bei denen Patienten, die nach auto-HSZT rezidierten einer allo-HSZT zugeführt wurden. Bei Rigacci et al. [46] lag die 5-Jahres-EFS bei 31%, wohingegen Freytes et al. [32] lediglich über ein 3-Jahres-EFS von 21% berichteten. Mit 41,7% nach drei Jahren lag das EFS in der Studie von van Kampen et al. [51] höher. Eine weitere Studie berichtete sogar über ein 5-Jahres-EFS von 68% [47]. Ursächlich sind einerseits die unterschiedlichen Patientencharakteristika und andererseits die teilweise unterschiedlichen Definitionen des EFS. In der aktuellen Arbeit wurden ausschließlich Tod oder Rezidiv als Ereignis erfasst, während Freytes et al. [32] zusätzlich einen Progress als Ereignis werteten. Dementsprechend fiel die 5-Jahres-EFS niedriger aus. Im Gegensatz dazu kann das höhere 5-Jahres-EFS von van Kampen et al. [51] durch die Definition des Ereignisses ausschließlich als Progress oder Tod verursacht worden sein. In der Studie über Tandem auto-allo-HSZT wurde die Definition des EFS nicht explizit angegeben, jedoch wird nahegelegt, dass Progress, Rezidiv und Tod als Ereignis gezählt wurden. [47]

#### **4.5.3.3 Rezidivfreies Überleben nach auto-allo-HSZT**

In der aktuellen Analyse lag die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit nach auto-allo-HSZT bei 2,9 (1,7 bis 4,2) Jahren. Die rezidivfreie Überlebensrate der untersuchten Patienten betrug nach einem, drei und nach fünf Jahren 66,7%. Die daraus resultierende Rezidivrate von 33,3% war höher, als die von Crocchiolo et al. [47] nach auto-allo-HSZT bei Hochrisikopatienten mit NHL berichtete kumulative Inzidenz von 22% nach zwei Jahren. Ursächlich dafür könnte die

im Gegensatz zu der aktuellen Studie höhere Rate an cGvHD (45% vs. 14,3%) gewesen sein, was die Wirksamkeit des GvL-Effekts unterstreicht. Vor der allo-HSZT befanden sich 47,1% der Patienten in CR, 38,2% in PR und bei 14,7% lag ein PD vor. [47]

In zwei weiteren Studien wurden vergleichbare Rezidivraten nach einer allo-HSZT bei Patienten mit NHL, die nach auto-HSZT rezidierten, berichtet. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit untersuchten Freytes et al. [32] ausschließlich Patienten, die eine intensitäts-reduzierte oder nicht-myeloablative Konditionierungstherapie vor einer allo-HSZT erhielten. In der vorliegenden Arbeit war dies bei 38,1% der Fall. Der Remissionsstatus in der Studie von Freytes et al. war vor der allo-HSZT günstig, da zum Zeitpunkt der allo-HSZT 63% der Lymphome chemotherapiesensibel waren und sich 27% der Patienten in CR befanden. Die vorliegende Untersuchung bezog sich auf ein Patientenkollektiv mit einem höheren Risikoprofil, sodass die Rezidivrate von insgesamt 36% nach fünf Jahren vergleichbar zu den hier erhobenen Ergebnissen ist. [32] Vergleichbare Ergebnisse wurden von van Kampen et al. [51] mit einer Rezidivrate von 30% nach drei Jahren berichtet.

Rigacci et al. [46] berichteten über eine Rezidivrate von 67% nach zwei Jahren. Allerdings waren in der letzten Studie 43% der Patienten vor der allo-HSZT therapierefraktär und der Transplantationszeitraum lag länger zurück als der in der aktuellen Analyse. Der Anteil an Patienten, die eine myeloablative Konditionierungstherapie erhalten haben, war etwa gleich hoch wie der in der vorliegenden Untersuchung.

Sowohl bei Freytes et al. [32] als auch bei van Kampen et al. [51] trat bei etwa 40% der Patienten eine cGvHD auf, bei Rigacci et al. [46] hingegen nur bei 24%. Das Auftreten einer cGvHD korreliert mit einer geringeren Rezidivrate. [41] Für die untersuchten Patienten traf dieser Zusammenhang weniger deutlich zu. Mit 14,3% aller Patienten litten nach auto-allo-HSZT genauso viele Patienten wie bei Rigacci et al. unter einer cGvHD. Die Rezidivrate lag jedoch deutlich unter der von Rigacci et al. berichteten. Dies wurde wahrscheinlich durch die hohe Rate an chemotherapierefraktären Lymphomen (49% in der MAC-Gruppe bzw. 27% in RIC-Gruppe) zum Zeitpunkt der allo-HSZT bei Rigacci et al. [46] verursacht, sodass die Durchführung einer allo-HSZT bei fehlendem Therapieansprechen auf die auto-HSZT kritisch zu diskutieren ist.

#### **4.5.3.4 Nicht-rezidivbedingte Mortalität nach auto-allo-HSZT**

Die NRM nach fünf Jahren lag bei der auto-allo-HSZT-Gruppe bei 38,1% und war damit niedriger als die in der Arbeit von Freytes et al. berichtete Rate von 47%. [32] Als Hauptursache galten in dieser Patientengruppe Infektionen (N=7). Ein weiterer Patient verstarb an den Folgen einer GvHD. Die hohe NRM nach auto-allo-HSZT kann als Hinweis auf eine im Vergleich zu den anderen Gruppen höhere kumulative Toxizität gedeutet werden. Eine

Summation der Toxizitäten der beiden Transplantationen wurde bereits von Maloney et al. diskutiert. [45] Dies schien wahrscheinlich, da die eingesetzten Konditionierungen vor der auto-HSZT sich signifikant von denen der auto-Gruppe ( $p = 0,051$ ) unterschieden. Die auto-Gruppe wurde häufiger myeloablativ konditioniert, die auto-allo-Gruppe häufiger intensitätsreduziert. Der Unterschied zur allo-Gruppe war jedoch nicht signifikant ( $p = 0,555$ ). Die Zeitspanne zwischen auto- und allo-HSZT hatte keinen signifikanten Einfluss auf die NRM. In einer der Vergleichsstudien ging ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen auto- und allo-HSZT mit einem erhöhten Risiko zu versterben oder ein Rezidiv zu erleiden einher. [32] Die Faktoren, die mit der Cox-Regressionsmethode als die NRM beeinflussend berechnet wurden, waren für die auto-allo-Patientengruppe tendenziell nachteilig: Sie hatten im Mittel die meisten Rezidive vor der HSZT, wurden tendenziell häufiger myeloablativ konditioniert und hatten eine jeweils geringere Remissionsrate nach auto- und allo-HSZT als die anderen Gruppen. Eine andere Studie konnte eine Korrelation zwischen dem Karnofsky-Index und der NRM nachweisen; ein schlechterer Karnofsky-Index korrelierte mit einer höheren NRM. [32] Weder der HCT-CI [82] noch der Karnofsky-Index wurden in der aktuellen Analyse erfasst. Rigacci et al. beobachteten, dass eine signifikant niedrigere NRM mit einer Zwillingsspende, gegenüber anderen Familien- oder Fremdspendern, einherging. [46] Als Risikofaktoren für die NRM wurden in der Studie von van Kampen et al. ein Patientenalter  $> 45$  Jahre zum Zeitpunkt der allo-HSZT, ein Rezidiv  $< 12$  Monate nach auto-HSZT, sowie der Einsatz von Knochenmarktransplantaten oder ein chemotherapierefraktärer Verlauf erarbeitet. [51]

Die Hoffnung früherer Studien, dass durch die Einführung von RIC eine grundlegende Verbesserung der Behandlungsergebnisse von allo-HSZT nach auto-HSZT erreicht werden könnte [45, 50, 62], bestätigte sich nicht. Andererseits ist jedoch auch zu bedenken, dass dieses Therapiekonzept insbesondere Patienten mit Hochrisikoverläufen, beispielsweise bedingt durch eine hohe Anzahl an vorherigen Chemotherapiezyklen und Rezidiven, sowie aggressive Lymphomhistologien, angeboten wurde.

#### **4.5.4 Vergleich des Gesamtüberlebens der unterschiedlichen Lymphomgruppe**

Unter Betrachtung des Gesamtüberlebens für die verschiedenen Eingruppierungen der malignen Lymphome, können Tendenzen abgelesen werden, mit welcher Transplantationsstrategie das beste Gesamtüberleben bei den verschiedenen Lymphomentitäten zu erreichen ist.

##### **4.5.4.1 Indolente Lymphome**

Die untersuchten Patienten mit indolenten Lymphomen ( $N = 24$ , davon 19 auto-HSZT, 4 allo-HSZT und 1 auto-allo-HSZT) wiesen ein Gesamtüberleben von 91,7% auf. Im Vergleich ihrer 5-Jahres-ÜR, brachte die allo-HSZT einen leichten Zugewinn im Gegensatz zur auto-HSZT (100% vs. 89,4%). Die Tumorkontrolle durch auto-HSZT war jedoch ausreichend. Ein

zusätzlicher Nutzen durch eine allo-HSZT wurde durch die damit verbundene höhere NRM begrenzt. Allerdings ist die Fallzahl der indolenten Lymphome mit allo-HSZT (N = 4) zu gering, um eine valide Aussage treffen zu können. Die in einer prospektiven Studie von Stewart et al. [74] erreichte ÜR von indolenten B-Zell-Lymphomen nach allo-HSZT lag mit 58% nach 5 Jahren deutlich unter dem erreichten Überleben dieser Untersuchung. Stewart et al. konnten mit einer höheren Fallzahl von N = 31 eine aussagekräftigere Studie präsentieren. [74] In einer weiteren Studie [83] zu Patienten mit indolenten Lymphomen wurde eine 5-Jahres-ÜR von 85% nach allo-HSZT berichtet. Dabei wurden alle 47 Patienten nichtmyeloablativ konditioniert, waren zum Zeitpunkt der allo-HSZT chemotherapiesensibel und in einer CR oder PR der Lymphomerkrankung, was die sehr gute Prognose erklärt.

Die Rezidivrate der hier untersuchten Patienten mit indolenten Lymphomen war mit 21,1% nach auto-HSZT vergleichsweise niedrig. Nach allo- oder auto-allo-HSZT trat kein Rezidivfall auf, jedoch ist aufgrund der geringen Fallzahl keine Verallgemeinerung möglich. Es konnte gezeigt werden, dass indolente NHL nach RIC-allo-HSZT später rezidierten als aggressive NHL. [84, 85] Des Weiteren konnten Robinson et al. [85] bei Patienten mit folliculären Lymphomen im ersten Rezidiv zeigen, dass eine RIC-allo-HSZT zu einer geringeren 5-Jahres-Rezidivrate (20% vs. 47%) als eine auto-HSZT führte. Jedoch relativierte eine hohe NRM von 22% vs. 5% nach drei Jahren diesen Vorteil, sodass sich die Gesamtüberlebensrate mit 67% vs. 72% nach fünf Jahren nicht signifikant unterschied. [85] Zusammenfassend konnten Patienten mit indolenten Lymphomen mit der auto-HSZT ausreichend therapiert werden. Die Durchführung einer auto-HSZT für Patienten mit einem chemotherapiesensiblen Rezidiv oder in mindestens zweiter CR des folliculären Lymphoms wird empfohlen. [73] Die allo-HSZT sollte in der Rezidivsituation nach auto-HSZT in Erwägung gezogen werden. [85]

#### **4.5.4.2 Überleben der aggressiven und sehr aggressiven NHL**

In der vorliegenden Analyse profitierten Patienten mit aggressiven Lymphomen (N = 76; 47 auto-HSZT, 10 allo-HSZT und 19 auto-allo-HSZT) am meisten von einer allo-HSZT (5-Jahres-ÜR 70%). In dieser Patientengruppe war das kumulative Gesamtüberleben nach fünf Jahren besser als nach auto- (47,6%) oder auto-allo-HSZT (41,6%). Um eine anhaltende Remission bei den Patienten erzielen zu können, war neben der verabreichten Konditionierungstherapie vermutlich auch die Wirkung des Spenderimmunsystems notwendig. Die damit einhergehende höhere NRM wurde durch die beobachtete geringere Rezidivrate langfristig ausgeglichen. Dennoch war die 5-Jahres-ÜR der aggressiven Lymphome nach auto-allo-HSZT um eine Differenz von 6% (Odds Ratio 1,1) geringer als nach alleiniger auto-HSZT. Dies kann darauf zurück zu führen sein, dass neben der hohen NRM von 42,1% eine erhöhte Rezidivrate von 31,6% nach auto-allo-HSZT bestand. Angesichts der extensiven Vortherapie zum Zeitpunkt

der allo-HSZT wurden die auto-allo Patienten häufiger intensitätsreduziert konditioniert, was in einer höheren Rezidivrate resultierte. [38]

Bezüglich des Gesamtüberlebens von sehr aggressiven Lymphomen ist eine valide Aussage aufgrund der geringen Fallzahl (N = 4) nicht möglich, zumal nur ein Patient das Ende des Beobachtungszeitraums überlebte.

Die niedrigste Rezidivrate der Patienten mit aggressiven Lymphomen wurde mit 10% nach allo-HSZT erreicht. Deutlich häufiger rezidierten Patienten mit 31,6% nach auto-allo-HSZT. Mit insgesamt 48,9% erlitt nahezu jeder zweite Patient nach auto-HSZT ein Rezidiv. Ein langfristiges rezidivfreies Überleben ist demnach auch bei aggressiven Lymphomen durch den Einsatz einer auto-HSZT möglich, es wurde jedoch nur bei etwa der Hälfte der Patienten erreicht. Darüberhinaus berichten van Imhoff et al. [86] über rezidiv- und progressionsfreie 5-Jahres-ÜR von 73% bei Burkitt-Lymphomen und von 40% bei lymphoblastischen Lymphomen. Dementsprechend war die initiale Remissionsrate mit 81% bzw. 73% CR sowie 11% bzw. 20% PR nach auto-HSZT hoch. Nach der auto-HSZT kam es bei 26% und 46% der Patienten innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten zum Rezidiv oder Progress. [86] Ähnliche Ergebnisse wurden von Stiff et al. erreicht. 125 Patienten mit aggressiven NHL, die durch den IPI als hoch-intermediäres oder hohes Risiko eingestuft und nach fünf Zyklen (R-)CHOP autolog transplantiert wurden, lebten zu 69% nach zwei Jahren progressionsfrei. [87] Die 1,5-fach (Odds Ratio) höhere Rezidivrate nach auto-HSZT legt im Vergleich zu den Ergebnissen nach auto-allo-HSZT die Vermutung nahe, dass ein rezidivfreies Langzeitüberleben von Patienten mit aggressiven und sehr aggressiven Lymphomen nach auto-HSZT zwar möglich ist, für ein rezidivfreies Langzeitüberleben der immunologische GvL-Effekt jedoch erforderlich ist. [44] In einer prospektiven Studie [65] über allo-HSZT nach myeloablativer Konditionierungstherapie bei aggressiven Lymphomen lag das 4-Jahres-Überleben bei 40%. Die Rezidivrate lag bei 29% und war somit höher als in der aktuellen Datenerhebung. Zu beachten ist, dass alle der untersuchten Patienten unter rezidierten und chemotherapieresistenten Lymphomen litten. Davon rezidierten etwa die Hälfte der Patienten zuvor nach auto-HSZT. [65] Wurden Patienten mit rezidierten oder chemotherapieresistenten aggressiven NHL hingegen nach intensitätsreduzierter Konditionierung mit einer allo-HSZT behandelt, lag das erreichte Überleben unter den Überlebensraten der vorliegenden Untersuchung (OS 47%, PFS 48%, Rezidivrate 33%, NRM 32% nach vier Jahren). Einige Patienten dieser Studie von Thomson et al. [88] erlitten zuvor ein Rezidiv nach einer auto-HSZT. Ihr Überleben unterschied sich mit 42/44/34/33% vs. 59/57/29/29% nicht signifikant von dem der ausschließlich allogenen transplantierten Patienten. Ursächlich für die, verglichen mit dem vorliegenden Patientenkollektiv, geringere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit nach



allo-HSZT war wahrscheinlich die höhere Rezidivrate von 33% vs. 12,5% und der Anteil von 17% an chemotherapieresistenten Patienten, die allogent transplantiert wurden. [88]

Zusammenfassend erreichten Patienten mit aggressiven Lymphomen auf einem akzeptablen Niveau das beste RFS nach allo-HSZT.

Für Patienten mit sehr aggressiven Lymphomen war die Aussicht auf ein rezidivfreies Langzeitüberleben mit keiner der drei Transplantationsstrategien gegeben, sodass dies bereits im Vorfeld mit den Patienten intensiv diskutiert werden sollte. Ein Patient mit einem sehr aggressiven Lymphom überlebte den Beobachtungszeitraum nach auto-HSZT rezidivfrei; dies ist als zufallsbedingt zu bewerten.

#### **4.5.5 Vergleich des Überlebens bei unterschiedlichen Transplantationsstrategien**

Das Gesamtüberleben von Patienten, die eine auto-allo-HSZT erhalten hatten war sowohl im Vergleich zur auto-Gruppe ( $p = 0,016$ ) als auch zur allo-Gruppe ( $p = 0,085$ ) kürzer. Dies ist am ehesten auf das höhere Risikoprofil der Patienten in der auto-allo-Gruppe zurückzuführen. Dementsprechend war auch die Rate des Therapieversagens in dieser Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen höher und die intensive Vortherapie resultierte in einer signifikant höheren NRM (38,1%,  $p = 0,001$ ). Die Gesamtmortalität fünf Jahre nach auto-allo-HSZT betrug 57,1%.

Für die vorliegende auto-allo-Patientengruppe konnte keine Korrelation zwischen dem Zeitraum von der auto- bis zur allo-HSZT und dem Outcome gezeigt werden. Dieser Zeitraum war im Gegensatz zu den Vergleichsstudien [32, 46, 47, 51] mit 37 (23 bis 124) Tagen relativ kurz. Eine lange Phase der Remission zwischen den beiden Transplantationen und eine nicht-chemotherapieresistente Erkrankung sind bei der Durchführung eines auto-allo-Konzeptes hingegen vorteilhaft [27, 32, 55] Aufgrund des ungünstigen Risikoprofils der Patienten wurde die Durchführung der auto-allo-HSZT in der vorliegenden Untersuchung jedoch im unmittelbaren Anschluss an die auto-HSZT geplant. Eine Plateauphase der Überlebenskurve wurde in allen drei Gruppen nahezu zeitgleich erreicht. Insgesamt war ein Langzeitüberleben mit der auto-allo-HSZT möglich, es wurde aber nur bei wenigen Patienten erreicht, da 33,3% der Patienten zuvor an einem Rezidiv verstarben und zusätzlich eine NRM von 38,1% vorlag.

Im direkten Vergleich der drei Gruppen für das EFS ist ersichtlich, dass nach einer allo-HSZT am schnellsten ein Plateau erreicht wurde, welches verglichen mit den beiden anderen Gruppen das höchste Niveau hatte. Nach allo-HSZT konnte bei kumulativen 60,9% der Patienten ein rezidivfreies Langzeitüberleben erzielt werden. Die mittlere ereignisfreie Überlebenszeit der untersuchten auto-allo-Gruppe hingegen lag bei 1,5 (0,6 bis 2,4) Jahren.

Sie war signifikant niedriger als das EFS nach auto-HSZT (4,2 Jahre;  $p = 0,041$ ) und signifikant niedriger als nach allo-HSZT (6,8 Jahre;  $p = 0,021$ ).

In der ersten Phase nach der HSZT spielten zunächst transplantationsassoziierte Todesursachen als Ereignisse eine Rolle. Danach überwogen Rezidive beziehungsweise Tod durch Progress der Grunderkrankung. Der initial steile Kurvenabfall nach auto-allo-HSZT hält deutlich länger an als nach allo-HSZT und ist insbesondere durch die höhere NRM zu erklären (38,1% nach auto-allo-HSZT vs. 25% nach allo-HSZT). Dies unterstreicht die beschriebene Beobachtung von Maloney et al., dass vorhergehende Konditionierungen die Toxizität der darauffolgenden beeinflussten. [45] Auch durch den Gebrauch von NMAC und RIC konnte dieser Effekt anscheinend nicht ausreichend reduziert werden. An der EFS-Kurve (s. Abbildung 10) ist ablesbar, dass innerhalb des ersten Jahres nach auto-allo-HSZT jeder zweite Patient verstarb oder ein Rezidiv erlitt. Innerhalb des zweiten und dritten Jahres nach HSZT nahm die Ereignisrate etwas ab und erreichte schließlich ein - wenn auch relativ niedriges - Plateau (kumulativ 25,2% nach 410 Tagen). Langfristig überlebte somit nur jeder vierte Patient nach auto-allo-HSZT und war rezidivfrei. Im Vergleich zur auto-allo-Gruppe wiesen Patienten nach auto-HSZT trotz höherer Progressrate ein besseres EFS auf. Ursächlich dafür waren die untergeordnete Rolle der NRM, die Möglichkeit einer kurativen Erhaltungstherapie nach auto-HSZT [79] und die verbesserter Supportivtherapie. [75, 81] Das von Anfang an hohe Risiko der auto-allo-Gruppe ist dadurch bedingt, dass insbesondere Patienten mit besonders aggressiven Verlaufsformen der Lymphome in der auto-allo-Gruppe vertreten waren und somit schneller an einem therapierefraktären Lymphom verstarben.

Die hier vorgelegten Ergebnisse bestätigten die von Maloney et al. berichtete hohe Rezidivrate und NRM nach auto-allo-HSZT. [45] In dieser Arbeit konnte durch nicht-myeloablative HSZT zwar die NRM im Vergleich zur myeloablativen allo-HSZT gesenkt werden, doch dies geschah auf Kosten des antitumoralen Effekts. [45]

Die Kurve des rezidivfreien Überlebens nach auto-allo-HSZT (s. Abbildung 12) verläuft nahezu identisch mit dem nach auto-HSZT; ein initial steiler Abfall, welcher dann ein wenig an Stärke verliert und das endgültige Plateau erreicht, welches etwas über dem Niveau der RFS-Kurve nach auto-HSZT liegt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war minimal ( $p = 0,957$ ). Dennoch bot die auto-allo-HSZT angesichts des erhöhten Risikoprofils der Patienten einen Vorteil gegenüber einer alleinigen auto-HSZT. Ohne den zusätzlichen immunologischen Effekt der allo-HSZT wären die auto-allo Patienten in der Hochrisikosituation wahrscheinlich von einer weitaus höheren Progressions- beziehungsweise Rezidivrate betroffen gewesen. Die Beobachtung der ähnlich hohen Rezidivraten stimmte überwiegend mit den Ergebnissen der bereits diskutierten Studien überein, in denen über Rezidivraten von 38,4% [76] und 40% [54] nach auto-HSZT und von 36% [32] und 30% [51] nach auto-allo-HSZT berichtet wurde.

Prinzipiell war bei der auto-allo-HSZT ein ähnliches RFS wie nach allo-HSZT zu erwarten, da letztlich die immunologische Wirkung der allo-HSZT bei beiden Gruppen die Rezidiventstehung vermindert. [43] Allerdings unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Ausmaßes ihrer Vorbehandlung und ihrer Chemotherapiesensibilität, welche in Studien als beeinflussende Faktoren herausgearbeitet werden konnten. [29, 35] Genauso konnte für die untersuchte Patientengruppe aktuell in der Korrelationsanalyse gezeigt werden, dass die Rezidivanzahl vor der HSZT die rezidivfreie Überlebenszeit negativ beeinflusste (Korrelationskoeffizient = -0,202;  $p = 0,011$ ). Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich ihrer Konditionierungen vor allo-HSZT und ihrer Remissionsraten nach (auto- und) allo-HSZT. Dies stimmte mit den Kovariaten überein, die laut Cox-Regression die rezidivfreie Überlebenszeit beeinflussten und erklärte den Unterschied des RFS zwischen allo-HSZT und auto-allo-HSZT.

In der aktuellen retrospektiven Untersuchung wurde eine auto-HSZT eher bei älteren, evtl. komorbiden Patienten durchgeführt, die die Toxizität einer allo-HSZT nicht überstanden hätten oder für die kein geeigneter Spender zur Verfügung stand. Insbesondere Patienten mit indolenten Lymphomen konnten mit einer auto-HSZT zufriedenstellend therapiert werden und erzielten vermutlich, auch aufgrund von Erhaltungstherapien nach auto-HSZT [79], eine Langzeitremission. Die allo-HSZT war in dieser Untersuchung am besten geeignet, um ein rezidivfreies Langzeitüberleben bei Patienten mit indolenten und aggressiven NHL zu erreichen. Die RFS nach allo-HSZT war insbesondere für Patienten mit indolenten Lymphomen exzellent, jedoch ist das gegenüber einer auto-HSZT höhere therapieassoziierte Risiko nicht zu vernachlässigen. Die auto-allo-HSZT ermöglichte zwar ein rezidivfreies Langzeitüberleben, allerdings ist sie mit einer so hohen Mortalität assoziiert, dass sie nur bei Patienten in der Hochrisikosituation und fehlenden Therapiealternativen zum Einsatz kommen sollte. Die zunehmende Verfügbarkeit neuer Substanzen in der Therapie von Lymphomen, wie beispielsweise Pixantrone [89], Idealisib [90] oder Ibrutinib [91] können möglicherweise aufgrund einer Verbesserung des Therapieansprechens vor allo-HSZT zu einer Verbesserung des OS dieser Patienten beitragen.

Mit dem Ziel das Gesamtüberleben nach auto-allo-HSZT zu verbessern, werden zunehmend intensitätsreduzierte Konditionierungstherapien eingesetzt. Insbesondere bei Patienten mit aggressiven Lymphomen besteht danach die Gefahr einer erhöhten Rezidivrate [38], da die initiale Tumormasse so nicht ausreichend reduziert werden kann. [44] Alternativ kann das Verfahren der Tandem-auto-allo-HSZT frühzeitig eingesetzt werden, bevor weitere Risikofaktoren wie beispielsweise eine höhere Anzahl von Chemotherapiezyklen vor HSZT notwendig werden [47, 65] oder chemotherapieresistente Verläufe [68, 55] und Komorbiditäten [82] auftreten, die das Überleben negativ beeinflussen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die sich nach einer auto-HSZT in CR befinden, mit einer intensitätsreduzierten oder

nicht-myeloablative Konditionierungstherapie und anschließender allo-HSCT zufriedenstellende Ergebnisse erreichen. [47] Diese Therapieoption setzt voraus, dass man Patienten mit einem potenziellen Hochrisikoverlauf, die von dem Therapiekonzept einer auto-allo-HSCT profitieren können, frühzeitig identifiziert und früh mit der Suche nach einem geeigneten Familien- oder Fremdspender beginnt.

## 4.6 Methodenkritik

Die heterogene Zusammensetzung des Patientenkollektivs hinsichtlich z.B. des Patientenalters, der Diagnosen, der individuellen Vorgeschichte sowie der retrospektive Charakter der unizentrischen Datenerhebung sind gegenüber prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studien von erheblichem Nachteil. So erfolgte die Zuteilung zu den verschiedenen Transplantationsgruppen lediglich aufgrund des jeweiligen Risikostatus und der individuellen Vorgeschichte der Patienten. Dementsprechend konnte nicht gewährleistet werden, dass die Gruppen gleich groß waren, was sowohl die Subgruppen-Analyse als auch den Vergleich mit prospektiven Studien mit homogeneren Patientenkohorten erschwerte.

Durch den relativ langen Zeitraum der analysierten Transplantationen (2000-2010) waren die Therapiebedingungen durch den inzwischen erfolgten medizinischen Fortschritt zudem nicht einheitlich. Vor diesem Hintergrund sind beispielsweise die Einführung des gegen CD20 gerichteten Antikörpers Rituximab und die Weiterentwicklung der Supportivtherapie wie beispielsweise die Verfügbarkeit neuer Antibiotika und Antimykotika erwähnenswert.

Wie bei allen retrospektiven Studien ist eine Vorselektion der Patienten zu bedenken. Beispielsweise wurden Patienten, die eine geplante allo-HSZT schließlich nicht erhalten konnten, nicht analysiert und von vornherein ausgeschlossen. Um das Ausmaß der Arbeit in Grenzen zu halten, wurden nicht alle möglicherweise prädiktiven Faktoren (z.B. Komorbiditäten zum Zeitpunkt der Transplantation, Zeitpunkt und Schweregrad einer GvHD) erhoben. Deshalb ist ein uneingeschränkter Vergleich mit der aktuellen Studienlage nicht immer möglich. Nichtsdestotrotz konnten signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen gezeigt und aktuelle Trends abgeleitet oder bestätigt werden.

Hervorzuheben ist der gegenüber anderen Studien lange Nachbeobachtungszeitraum von medianen 7,3 Jahren (1,2 bis 12,3 Jahre) nach HSZT, was einen langfristigen Vergleich des Überlebens zwischen den Transplantationsstrategien in der Therapie von Patienten mit NHL ermöglicht.

## 5 Zusammenfassung

Die Transplantation von Blutstammzellen wird zunehmend in der kurativen Therapie von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt. Je nach zugrunde liegender Lymphomentität und in Abhängigkeit vom Risikoprofil und individuellen Eigenschaften des Patienten wird eine autologe, allogene oder autolog-allogene Transplantation durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit analysiert die Ergebnisse, die durch den Einsatz der Transplantationsstrategien im Zeitraum von 2000 bis 2010 an der Universitätsmedizin Rostock erzielt wurden. Insgesamt wurden 104 Patienten mit einem medianen Alter von 50,7 (20 bis 72) Jahren in die retrospektive Datenerhebung eingeschlossen.

Alle drei Transplantationsstrategien erwiesen sich als durchführbar und führten zu einem Langzeitüberleben. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war mit 42,9% nach auto-allo-HSZT im Vergleich zu 70,1% nach auto-HSZT ( $p = 0,016$ ) und 68,8% nach allo-HSZT ( $p = 0,085$ ) geringer. Ursächlich dafür waren eine erhöhte Rezidivrate und ein häufigeres Auftreten einer NRM nach auto-allo-HSZT, was einerseits durch das höhere Risikoprofil der Patientengruppe und andererseits durch die Summation der Toxizitäten der Therapieregime begründet werden kann.

Das 5-Jahres-RFS lag nach einer auto-HSZT bei 59,7%, nach einer allo-HSZT bei 87,5% und nach einer auto-allo-HSZT bei 66,7%. Die Vorteile der allo-HSZT im RFS sind unter anderem auf die Wirksamkeit des GvL-Effekts zurück zu führen. Dieser kann die 2,6fach höhere 5-Jahres-Rezidivrate nach auto-allo-HSZT, gegenüber der Rezidivrate nach alleiniger allo-HSZT, allerdings nicht vollständig erklären, denn auch dort ist der GvL-Effekt wirksam. Ursächlich ist die höhere Risikokonstellation der auto-allo-Patientengruppe: Sie litten häufiger unter aggressiveren Lymphomen, waren zum Zeitpunkt der allo-HSZT stärker vortherapiert, erlitten zuvor mehr Rezidive und waren jünger, was insgesamt für einen Hochrisikoverlauf spricht. Obwohl die auto-allo-Patienten in etwa genauso häufig vor der allo-HSZT myeloablativ bzw. nicht-myeloablativ oder intensivitätsreduziert konditioniert wurden, erzielten die kombiniert transplantierten Patienten seltener eine komplette Remission nach allo-HSZT als die Gruppe, die eine alleinige allo-HSZT erhielten. Demzufolge ist von einer Selektion mit einer insgesamt geringeren Therapiesensibilität in der auto-allo-Gruppe auszugehen. Entsprechend wäre eine noch intensivere Therapie notwendig, welche jedoch aufgrund der damit verbundenen Toxizität zu einem Anstieg der NRM in dieser Patientengruppe führen dürfte.

Das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD war nach auto-allo-HSZT nicht signifikant häufiger als nach allo-HSZT. Die NRM nach fünf Jahren hingegen unterschied sich zwischen den drei Gruppen signifikant: Diese war nach auto-allo-HSZT (38,1%) höher als nach allo-HSZT (25,0%) und auto-HSZT (6,0%). Die geringere NRM nach auto-HSZT ist im Vergleich

---

zu den zwei anderen Transplantationskonzepten auf das fehlende Auftreten einer GvHD und das verminderte Risiko für schwerwiegende Infektionen unter Immunsuppression zurückzuführen. Durch Summation der Toxizitäten beider Konditionierungstherapien beim auto-allo-Konzept war dieses weniger gut tolerabel als bei ausschließlicher allo-HSZT. Auch der häufige Einsatz der weniger toxischen nicht-myeloablativen und intensitätsreduzierten Verfahren konnte die NRM nach auto-allo-HSZT nicht zufriedenstellend senken.

Von der Kombination aus autologer und allogener HSZT profitierten nur wenige Patienten. Ziel muss es sein, Hochrisikopatienten frühstmöglich zu identifizieren, sodass die Suche nach einem geeigneten Familien- oder Fremdspender zeitnah beginnen kann. So kann vermieden werden, dass zwischenzeitlich weitere Risikofaktoren auftreten und die Prognose verschlechtern. Beim frühzeitigen Einsatz dieser Transplantationsstrategie kann die hochwirksame Kombination aus Lymphomradikation und GvL-Effekt zu einem zufriedenstellenden Langzeitüberleben nach auto-allo-HSZT führen.

Um die Rolle der auto-allo-HSZT in der Therapie von Patienten mit hochrisikohaften Verläufen des zugrundeliegenden Lymphoms weiter zu evaluieren, sind prospektive Studien mit einem homogeneren Patientenkollektiv erforderlich. Darüberhinaus könnte der Einsatz von neuen Substanzen in der Lymphomtherapie zu einem verbesserten Therapieansprechen vor der HSZT beitragen. Zusätzlich ist zu evaluieren, ob unter diesen Umständen das auto-allo-Konzept im Gegensatz zur alleinigen allo-HSZT zu höheren Überlebensraten führt. Ebenfalls sollte untersucht werden, ob der Vorteil des hoch wirksamen antineoplastischen Effekts möglicherweise durch eine weiterhin hohe Toxizität der auto-allo-HSZT relativiert wird. Diese Aspekte sollten in nachfolgenden Studienkonzepten berücksichtigt werden.

## 6 Thesen

1. Die autologe, allogene oder autolog-allogene hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) stellen potenziell kurative Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen dar und ermöglichen ein Langzeitüberleben.
2. Das Konzept der autolog-allogenen HSZT kombiniert die Vorteile beider Therapieverfahren.
3. Die in der vorliegenden Untersuchung erhöhte nicht-rezidivbedingte Mortalität nach autolog-allogener HSZT ist auf das Hochrisikoprofil des Patientenkollektivs und auf einen anzunehmenden Summationseffekt der Toxizitäten beider Transplantationen zurückzuführen, was in einer erhöhten Gesamtmortalität resultiert.
4. Das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben waren in der aktuellen Arbeit fünf Jahre nach autolog-allogener HSZT niedriger als nach autologer oder allogener HSZT.
5. Durch eine zusätzliche allogene HSZT konnte der Remissionsstatus von zuvor autolog transplantierten Patienten verbessert werden. Dennoch erreichten diese Patienten insgesamt seltener eine komplette Remission.
6. Obwohl bei der allogenen und der autolog-allogenen HSZT ein Graft-versus-Lymphom-Effekt (GvL) wirksam ist, war das rezidivfreie Überleben 5 Jahre nach autolog-allogener HSZT signifikant geringer und etwa genauso hoch wie nach autologer HSZT, bei der kein GvL-Effekt wirksam ist.
7. Die rezidivfreien Überlebenszeiten nach auto-HSZT und auto-allo-HSZT sind auf die unterschiedlichen Lymphomentitäten und Risikoprofile in beiden Gruppen und nicht auf eine Äquivalenz der Transplantationsstrategien zurückzuführen.
8. Eine höhere Anzahl von Rezidiven vor der HSZT korreliert mit einem schlechteren Überleben. Die damit einhergehende intensivere Vorbehandlung und chemotherapie-refraktäre Verläufe verursachen eine erhöhte Mortalität.
9. Die nach der WHO-Klassifikation als indolent eingestuftten Lymphome können mit einer auto-HSZT in kurativer Intention behandelt werden.
10. Als aggressiv eingestufte Lymphome profitieren vom GvL-Effekt, erkennbar an einer geringeren Rezidivrate und höheren Gesamtüberlebensrate nach allogener HSZT verglichen mit alleiniger autologer HSZT. Die damit einhergehende höhere NRM wurde durch die beobachtete geringere Rezidivrate langfristig ausgeglichen.
11. Weitere prospektive Untersuchungen zur autolog-allogenen HSZT mit größeren und homogeneren Patientenkollektiven sind notwendig, um Hochrisikopatienten, die von einer auto-allo-HSZT profitieren, frühzeitiger zu identifizieren.



## 7 Literaturverzeichnis

- 1 *Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Laudi A, Wolf U.* Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin 2010:12
- 2 *Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B, Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Laudi A, Wolf U.* Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin 2012: 108
- 3 *Swerdlow SH.* Lymphoma classification and the tools of our trade: an introduction to the 2012 USCAP Long Course. *Mod Pathol* 2013; 26: S1
- 4 *Jaffe ES.* The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology* 2009; 2009: 523 – 531
- 5 *Klapper W, Oschlies I.* Pathologische Diagnostik und WHO-Klassifikation maligner B-Zell-Lymphome. *Tumordiagnostik & Therapie* 2011; 32: 15 – 19
- 6 *Schubert-Fritschle G, Kube D, Eckel R et al.* Epidemiologie maligner Non-Hodgkin-Lymphome. *Tumordiagnostik & Therapie* 2011; 32: 9 – 15
- 7 *Shipp MA.* Prognostic Factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Who Has "High-Risk" Disease? *Blood* 1994; 38 (5): 1165 – 1173
- 8 *Solal-Celigny P.* Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004; 104 (5): 1258 – 1265
- 9 *Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al.* A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111 (2): 558 – 565
- 10 *Herold G.* Innere Medizin 2012. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl; 2012
- 11 *Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al.* Standard International Prognostic Index Remains a Valid Predictor of Outcome for Patients With Aggressive CD20+ B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 2373 – 2380
- 12 AWMF online - Leitlinie Pädiatrische Onkologie/Hämatologie: Non-Hodgkin-Lymphome (23.12.2010); <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-013.html> Stand: 27.02.2013
- 13 *Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA et al.* IDEC-C2B8 (Rituximab) Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188 – 2195
- 14 *Vose J, Link BK, Grossbard ML et al.* Phase II Study of Rituximab in combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated, Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 389 – 397
- 15 *Schmits R, Glass B, Trümper L et al.* Therapeutic strategies for aggressive lymphomas: The trials of the DSHNHL. *Ann Hematol* 2001: B77-B83
- 16 *Coiffier B.* Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2002; 29: 18 – 22
- 17 *Salles G, Seymour JF, Offner F et al.* Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* 2011; 377: 42 – 51
- 18 *Bachy E, Houot R, Morschhauser F et al.* Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica* 2013; 98: 1107 – 1114
- 19 *Deutsches Register für Stammzelltransplantationen e.V.* Jahresbericht 2013 [www.drst.de/download/jb2013.pdf](http://www.drst.de/download/jb2013.pdf)

- 20 *Arai S, Arora M, Wang T et al.* Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 1 – 9
- 21 *Rancea M, Skoetz N, Monsef I et al.* Fourteenth Biannual Report of the Cochrane Haematological Malignancies Group--Focus on Autologous Stem Cell Transplantation in Hematological Malignancies. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2012; 104: 1 – 22
- 22 *DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A et al.* Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009; 5719 – 5726
- 23 Philip Thierry, Guglielmi Cesare, Hagenbeek Anton, Somers Renier, Van Der Lelie Hans, Bron Dominique, Sonneveld Pieter, Gisselbrecht Christian, Cahn Jean-Yves, Harousseau Jean-Luc, Coiffier Bertrand, Biron Pierre, Mandelli Franco, Chauvin Franck. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal Of Medicine* 1995: 1540 – 1545
- 24 *Visani G, Picardi P, Tosi P et al.* Autologous Stem Cell Transplantation For Aggressive Lymphomas. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4(1)
- 25 *Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C et al.* High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2012; 18: 788 – 793
- 26 *Redondo AM, Pomares H, Vidal MJ et al.* Impact of prior rituximab on outcomes of autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma: a multicentre retrospective Spanish group of lymphoma/autologous bone marrow transplant study. *British Journal of Haematology* 2014; 164: 668 – 674
- 27 *Ayala E.* Hematopoietic cell transplantation for B-cell lymphoma: an update. *Cancer control* 2012; 19 (3): 175 – 186
- 28 *Hamadani M.* Reappraising the role of autologous transplantation for indolent B-cell lymphomas in the chemoimmunotherapy era: is it still relevant? *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (8): 1013 – 1021
- 29 *Hosing C and Champlin RE.* The choice of allogeneic or autologous hematopoietic transplantation for NHL. *Cytotherapy* 2002; 4: 259 – 269
- 30 *Cassaday RD, Gopal AK.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Best Practice & Research. Clinical Haematology.* 2012; 25 (2): 165 – 174
- 31 *Doocey RT, Toze CL, Connors JM, Nevill TJ, Gascoyne RD, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Lavoie JC, Nantel SH, Shepherd JD, Sutherland HJ, Voss NJ, Smith CA, Song KW.* Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology.* 2005; 131 (2): 223 – 230
- 32 *Freytes CO, Zhang M, Carreras J et al.* Outcome of Lower-Intensity Allogeneic Transplantation in Non-Hodgkin Lymphoma after Autologous Transplantation Failure. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012; 18: 1255 – 1264
- 33 *Laport GG.* Peripheral T-cell lymphoma: autologous hematopoietic cell transplantation as first-line therapy. *Current Opinion in Oncology* 2012; 22 (5): 409 – 413
- 34 *Peniket AJ, Ruiz de Elvira, M C, Taghipour G et al.* 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 transplantation* 2003; 31: 667 – 678
- 35 *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. *British Journal of Haematology* 2008; 141 (2): 235 – 243
- 36 *Khouri IF.* Allogeneic stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Best Practice & Research. Clinical Haematology* 2011; 24 (2): 271 – 277
- 37 *Hong J, Choi M, Kim D, Kim S, Kim K, Kim W, Chung C, Kim H, Min Y, Jang J.* Feasibility of Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine and Melphalan after a Failed Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplantations Proceedings* 2010; 42 (9): 3723 – 3728
- 38 *Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J et al.* Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood* 2012; 120: 4256 – 4262
- 39 *Hilgendorf I, Greinix H, Halter JP et al.* *Deutsches Ärzteblatt* 2015; 112: 51– 58
- 40 *Foster M, Gabriel DA, Shea T.* Role of Hematopoietic Stem Cell Transplant in the Management of Follicular Lymphoma. *Oncologist* 2009; 14 (7): 726 – 738
- 41 *Hilgendorf I, Wolff D, Nogai A et al.* Chronic Graft versus Host Disease but not the Intensity of Conditioning has Impact on Survival after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Advanced Hematological Diseases. *Onkologie* 2012; 35 (9): 487 – 492
- 42 *Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al.* Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15: 1628 – 1633
- 43 *Kolb H.* Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. *Blood* 2003; 103: 767 – 776
- 44 *Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM et al.* Correlation of pretransplant and early post-transplant response assessment with outcomes after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2010; 116: 852 – 862
- 45 *Maloney DG, Sandmaier BM, Mackinnon S et al.* Non-myeloablative transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002: 392 – 421
- 46 *Rigacci L, Puccini B, Doderò A et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: A GITMO study. *Ann Hematol* 2012; 91: 931 – 939
- 47 *Crocchiolo R, Castagna L, Fürst S et al.* Tandem autologous-allo-SCT is feasible in patients with high-risk relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2012; 48: 249 – 252
- 48 *Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A et al.* The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk. *Transplant International* 2011; 24 (5): 469 – 476
- 49 *Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R, Engelhardt M, Hrsg.* *Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie ; [mit 145 Therapie-Protokollen]. 4. Aufl. Heidelberg, Hamburg: Ecomed Medizin; 2010: 646, 1236*
- 50 *Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S et al.* 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 (13): 4310 – 4316
- 51 *van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC et al.* Allogeneic Stem-Cell Transplantation As Salvage Therapy for Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma

- Relapsing After an Autologous Stem-Cell Transplantation: An Analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29 (10): 1342 – 1348
- 52 *Bierman PJ*. Syngeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Non-Hodgkin's Lymphoma: A Comparison With Allogeneic and Autologous Transplantation--The Lymphoma Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21 (20): 3744 – 3753
- 53 *Gutiérrez-Aguirre CH, Ruiz-Argüelles G, Cantú-Rodríguez OG, González-Llano O, Jaime-Pérez JC, García-Rodríguez F, López-Otero A, Herrera-Garza JL, Gómez-Almaguer D*. Outpatient reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory or relapsed lymphomas compared with autologous stem cell transplantation using a simplified method. *Annals of hematology* 2010; 89 (10): 1045 – 1052
- 54 *Lazarus HM, Zhang M, Carreras J, Hayes-Lattin BM, Ataergin AS, Bitran JD, Bolwell BJ, Freytes CO, Gale RP, Goldstein SC, Hale GA, Inwards DJ, Klumpp TR, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Pavlovsky S, Rizzo JD, Shea TC, Schouten HC, Slavin S, Winter JN, van Besien K, Vose JM, Hari PN*. A Comparison of HLA-Identical Sibling Allogeneic versus Autologous Transplantation for Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Report from the CIBMTR. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16 (1): 35 – 45
- 55 *Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, Vose JM, Negrin RS, Laport GG*. Autologous versus Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Chemosensitive Follicular Non-Hodgkin Lymphoma beyond First Complete Response or First Partial Response. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011; 17 (7): 1051 – 1057
- 56 *Lazarus HM, Carreras J, Boudreau C, Loberiza FR, Armitage JO, Bolwell BJ, Freytes CO, Gale RP, Gibson J, Hale GA, Inwards DJ, LeMaistre CF, Maharaj D, Marks DI, Miller AM, Pavlovsky S, Schouten HC, van Besien K, Vose JM, Bitran JD, Khouri IF, McCarthy PL, Yu H, Rowlings P, Serna DS, Horowitz MM, Rizzo JD*. Influence of Age and Histology on Outcome in Adult Non-Hodgkin Lymphoma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): A Report from The Center For International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14 (12): 1323 – 1333
- 57 *Elstrom RL, Martin P, Rua SH, Shore TB, Furman RR, Ruan J, Pearse RN, Coleman M, Mark T, Leonard JP, Gergis U*. Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. *American Journal of Hematology* 2012; 87 (4): 433 – 435
- 58 *Hamadani M, Benson DM, Hofmeister CC, Elder P, Blum W, Porcu P, Garzon R, Blum KA, Lin TS, Marcucci G, Devine SM*. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with Relapsed Chemorefractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; 15 (5): 547 – 553
- 59 *McClune BL, Ahn KW, Wang H et al*. Allotransplantation for patients age  $\geq 40$  years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20: 960 – 968
- 60 *Nooka AK, Nabhan C, Zhou X et al*. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS): a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Annals of Oncology* 2013; 24 (2): 441 – 448

- 61 Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am. J. Hematol.* 2012; 87 (6): 604 – 609
- 62 Nagler A, Or R, Naparstek E et al. Second allogeneic stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning for patients who relapsed or developed secondary malignancies following autologous transplantation. *Exp Hematol* 2000; 28 (9): 1096 – 1104
- 63 Han X, Kilfoy B, Zheng T et al. Lymphoma survival patterns by WHO subtype in the United States, 1973–2003. *Cancer Causes Control* 2008; 19 (8): 841 – 858
- 64 Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19 (2): 406 – 413
- 65 Dhedin N, Giraudier S, Gaulard P et al. Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database. *Soci t Française de Greffe de Moelle. British Journal of Haematology* 1999; 107: 154 – 161
- 66 Maloney DG. Allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning for aggressive lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 Suppl 1: S35 – S36
- 67 Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15 (7): 757 – 766
- 68 Dodero A, Spina F, Narni F et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2011; 26 (3): 520 – 526
- 69 Paralkar VR, Nasta SD, Morrissey K et al. Allogeneic hematopoietic SCT for primary cutaneous T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2011; 47 (7): 940 – 945
- 70 Sohn BS, Park I, Kim EK et al. Comparison of clinical outcome after autologous stem cell transplantation between patients with peripheral T-cell lymphomas and diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44 (5): 287 – 293
- 71 Gyan E, Foussard C, Bertrand P et al. 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 the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2008; 113 (5): 995 – 1001
- 72 Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. Kompetenznetz Maligne Lymphome. Im Internet: <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/NonHodgkinLymphome/TherapieIndolent.jsp> Stand 25.04.2014
- 73 Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, Witte Td, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45 (2): 219 – 234
- 74 Stewart DA, Duan Q, Carlson L, Russell JA, Bahlis NJ, Duggan P, Hasegawa W, Voralia M. A Prospective Phase II Study of RICE Re-Induction, Then High-Dose Fludarabine and Busulfan, Followed by Autologous or Allogeneic Blood Stem Cell Transplantation for Indolent B-Cell Lymphoma. *ClinicalTrials.gov* ID: NCT00144092. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2011; 11 (6): 475 – 482
- 75 Weigert O, Dreyling M, Unterhalt M et al. Investigational strategies in autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2006; 8 (5): 368 – 375

- 
- 76 *Deconinck E.* High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005; 105 (10): 3817 – 3823
- 77 *Smith SD, Bolwell BJ, Rybicki LA, Kang T, Dean R, Advani A, Thakkar S, Sobecks R, Kalaycio M, Pohlman B, Sweetenham JW.* Comparison of outcomes after auto-SCT for patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma according to previous therapy with rituximab. *Bone Marrow Transplantation* 2011;46 (2): 262 – 266
- 78 *Jantunen E, Canals C, Rambaldi A et al.* Autologous stem cell transplantation in elderly patients (>=60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica* 2008; 93 (12): 1837 – 1842
- 79 *Tsirigotis P, Dray L, Resnick IB et al.* Post-autologous stem cell transplantation administration of rituximab improves the outcome of patients with aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2010; 89 (3): 263 – 272
- 80 *Schmitt M, Trenschei R, Sayer HG et al.* Conditioning with treosulfan and fludarabine for patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Molecular and clinical oncology* 2014; 2 (5): 773 – 782
- 81 *Schmidt C, Fetscher S, Görg C et al.* Treatment of Indolent Lymphoma in Germany - Results of a Representative Population-Based Survey. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2011; 11 (2): 204 – 211
- 82 *Farina L, Bruno B, Patriarca F, Spina F, Sorasio R, Morelli M, Fanin R, Boccadoro M, Corradini P.* The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2009; 23 (6): 1131 – 1138
- 83 *Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM et al.* Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111 (12): 5530 – 5536
- 84 *Ram R, Gooley TA, Maloney DG et al.* Histology and Time to Progression Predict Survival for Lymphoma Recurring after Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011; 17 (10): 1537 – 1545
- 85 *Robinson SP, Canals C, Luang JJ et al.* The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone marrow transplantation* 2013; 48 (11): 1409 – 1414
- 86 *van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA et al.* Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005; 19 (6): 945 – 952
- 87 *Stiff PJ, Unger JM, Cook JR et al.* Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369 (18): 1681 – 1690
- 88 *Thomson KJ, Morris EC, Bloor A et al.* Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27 (3): 426 – 432
- 89 *Volpetti S, Zaja F, Fanin R.* Pixantrone for the treatment of adult patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin B-cell lymphomas. *OncoTargets and Therapy* 2014; 7: 865 – 872

- 
- 90 *Keating GM*. Idelalisib: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia and indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Targeted Oncology* 2015. [Epub ahead of print, 2015 February 1]
- 91 *Aalipour A, Advani RH*. Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their clinical potential in the treatment of B-cell malignancies: focus on ibrutinib. *Therapeutic advances in hematology* 2014; 5: 121 – 133

## 8 Anhang

Nr.	m / w	Erstdiagnose				Anzahl der Chemotherapiezyklen vor auto-HSZT	Anzahl der Rezidive vor auto-HSZT
		Diagnose	Stadium nach Ann Arbor	Alter [Jahre]	Risiko-score (IPI/FLIPI/MIPI)		
1	m	MALT-L.	IV	54	-	2	2
2	w	großzelliges anaplastisches L.	I	45	-	1	2
3	w	diffus großzelliges B-Zell-L.	III	38	low/interm.	1	0
4	m	Mantelzell.	IV	64	interm.	2	0
5	m	Mantelzell.	I	67	interm.	1	1
6	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	III	57	high/interm.	1	0
7	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	III	54	high/interm.	1	1
8	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	I	57	low	1	0
9	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	III	36	high/interm.	1	0
10	m	Mantelzell.	IV	69	interm.	1	0
11	w	folikuläres L. Grad I/II	IV	40	high	1	0
12	m	zentroblastisches L.	II	57	high/interm.	1	1
13	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	I	44	low	2	1
14	m	großzelliges anaplastisches L.	IV	53	-	1	0
15	m	folikuläres L. Grad I/II	IV	49	low	1	0
16	m	zentroblastisches L.	IV	45	low/interm.	3	1
17	m	folikuläres L. Grad I/II	IV	64	high	1	1
18	w	folikuläres L. Grad I/II	II	42	low	1	0
19	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	IV	48	low/interm.	1	1
20	m	zentroblastisches L.	III	54	high/interm.	1	0
21	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	II	45	low/interm.	2	1
22	m	zentroblastisches L.	III	45	high/interm.	1	0
23	m	MALT-L.	IV	53	-	1	1
24	w	immunoblastisches L.	IV	53	high/interm.	3	1
25	w	folikuläres L. Grad I/II	IV	44	low	1	0
26	m	folikuläres L. Grad III	III	51	interm.	1	1
27	m	folikuläres L. Grad I/II	III	57	interm.	1	1
28	w	Mantelzell.	IV	61	interm.	2	1
29	m	großzelliges anaplastisches L.	II	60	high/interm.	2	1
30	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	IV	51	high/interm.	1	0



31	m	großzelliges anaplastisches Lymphom	IV	45	-	1	0
32	w	MALT-L.	I	51	-	2	1
33	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	III	70	high/interm.	1	1
34	m	Mantelzelll.	IV	69	high	2	1
35	m	follikuläres L. Grad I/II	III	47	high	2	0
36	m	Burkitt-L.	II	38	low/interm.	1	0
37	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	III	50	low/interm.	1	0
38	m	follikuläres L. Grad III	IV	58	high	1	0
39	w	follikuläres L. Grad I/II	IV	39	interm.	1	0
40	w	diffus großzelliges B-Zell-L.	II	53	low/interm.	1	0
41	m	follikuläres L. Grad I/II	I	44	low	3	1
42	w	follikuläres L. Grad III	II	51	low	1	1
43	w	follikuläres L. Grad III	II	42	low	1	0
44	m	follikuläres L. Grad I/II	I	42	low	2	1
45	m	follikuläres L. Grad I/II	IV	38	high	1	0
46	m	follikuläres L. Grad I/II	III	48	interm.	1	0
47	w	diffus großzelliges B-Zell-L.	IV	70	low/interm.	1	1
48	m	zentroblastisches L.	IV	53	high	1	0
49	m	zentroblastisches L.	IV	53	high/interm.	1	0
50	m	Mantelzelll.	IV	51	interm.	2	1
51	m	diffus großzelliges B-zell-L.	II	60	low	1	1
52	w	follikuläres L. Grad I/II	IV	61	high	3	1
53	w	follikuläres L. Grad III	III	47	interm.	1	1
54	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	IV	61	high/interm.	1	0
55	w	diffus großzelliges B-Zell-L.	IV	59	high/interm.	2	0
56	m	MALT-L.	II	42	-	1	0
57	w	immunoblastisches L.	III	46	low/interm.	1	0
58	w	follikuläres L. Grad I/II	IV	43	interm.	1	0
59	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	III	57	high	1	1
60	m	großzelliges anaplastisches L.	III	32	high/interm.	2	1
61	w	MALT-L.	I	39	-	1	1
62	w	Precursor T-lymphoblastisches L.	IV	54	-	1	1
63	w	angioimmunoblastisches T-Zell-L.	III	53	-	2	1

---

<b>64</b>	m	peripheres T-Zell-L.	II	51	-	2	1
<b>65</b>	m	angioimmunoblastisches T-Zell-L.	I	41	high	1	2
<b>66</b>	m	angioimmunoblastisches T-Zell-L.	III	66	high/interm.	2	1
<b>67</b>	w	angioimmunoblastisches T-Zell-L.	IV	47	-	1	0

**Tabelle A1: Patientenkollektiv auto-HSZT**

<b>Nr.</b>	<b>Therapie-sensibilität Initial-therapie</b>	<b>Alter bei HSZT [Jahre]</b>	<b>Kondi-tionierungs-regime</b>	<b>initiales Therapiean-sprechen nach auto-HSZT</b>	<b>Überleben</b>
1	sensibel	56	RIC	PR	Rezidiv nach 65 Tagen, lebend nach 76 Tagen
2	sensibel	49	RIC	CR	rezidivfrei und lebend nach 46 Tagen
3	k.A.	38	MAC (1. und 2.)	CR	rezidivfrei und lebend nach 583 Tagen
4	sensibel	65	MAC	CR	Rezidiv nach 227 Tagen, lebend nach 359 Tagen
5	sensibel	69	MAC	CR	Rezidiv nach 350 Tagen, lebend nach 350 Tagen
6	k.A.	57	MAC (1. und 2.)	PD	verstorben nach 19 Tagen, Todesursache Rezidiv
7	Frührezidiv	55	RIC	PD	Rezidiv nach 63 Tagen, lebend nach 135 Tagen
8	sensibel	57	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 1648 Tagen
9	Frührezidiv	36	MAC	PD	verstorben nach 56 Tagen, Todesursache Progress
10	Frührezidiv	70	RIC	NC	Rezidiv nach 43 Tagen, lebend nach 885 Tagen
11	sensibel	41	MAC	k.A.	rezidivfrei und lebend nach 16 Tagen
12	sensibel	61	RIC	PD	Rezidiv nach 74 Tagen, verstorben nach 208 Tagen, Todesursache Zweitneoplasie
13	sensibel	45	RIC	PD	verstorben nach 21 Tagen, Todesursache Progress
14	sensibel	53	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 770 Tagen
15	k.A.	50	MAC	PR	rezidivfrei und lebend nach 2145 Tagen
16	k.A.	46	RIC	PD	Rezidiv nach 196 Tagen, verstorben nach 417 Tagen, Todesursache Progress
17	Frührezidiv	65	MAC	NC	Rezidiv nach 78 Tagen, lebend nach 1562 Tagen
18	sensibel	42	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 2053 Tagen
19	k.A.	49	RIC	PD	rezidivfrei und lebend nach 143 Tagen
20	sensibel	54	MAC	PD	Rezidiv nach 759 Tagen, lebend nach 1336 Tagen
21	sensibel	47	RIC	PR	Rezidiv nach 99 Tagen, lebend nach 484 Tagen
22	k.A.	45	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 2817 Tagen
23	sensibel	56	MAC	PR	rezidivfrei und lebend nach 65 Tagen
24	sensibel	58	MAC (1. und 2.)	CR	rezidiv nach 85 Tagen, lebend nach 190 Tagen
25	sensibel	47	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 352 Tagen
26	sensibel	54	MAC	NC	rezidivfrei und lebend nach 422 Tagen

27	sensibel	59	MAC	k.A.	rezidivfrei und lebend nach 753 Tagen
28	sensibel	63	RIC	PD	lebend nach 16 Tagen
29	k.A.	61	MAC	PD	verstorben nach 64 Tagen, Todesursache Progress
30	k.A.	51	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 2214 Tagen
31	sensibel	45	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 1644 Tagen
32	k.A.	54	MAC	CR	Rezidiv nach 842 Tagen, lebend nach 1730 Tagen
33	Frührezidiv	71	MAC	CR	Rezidiv nach 237 Tagen, verstorben nach 428 Tagen, Todesursache Rezidiv
34	Frührezidiv	70	RIC	CR	Rezidiv nach 234 Tagen, lebend nach 340 Tagen
35	sensibel	48	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 1410 Tagen
36	sensibel	39	MAC (1. und 2.)	CR	rezidivfrei und lebend nach 1333 Tagen
37	k.A.	51	MAC	CR	Rezidiv nach 214 Tagen, verstorben nach 214 Tagen, Todesursache Rezidiv
38	sensibel	60	MAC	PD	verstorben nach 78 Tagen, Todesursache Progress
39	sensibel	41	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 2081 Tagen
40	sensibel	53	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 152 Tagen
41	sensibel	47	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 965 Tagen
42	sensibel	54	MAC (1. und 2.)	CR	rezidivfrei und lebend nach 426 Tagen
43	sensibel	42	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 648 Tagen
44	sensibel	56	RIC	PR	rezidivfrei und lebend nach 735 Tagen
45	sensibel	42	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 1358 Tagen
46	sensibel	49	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 749 Tagen
47	sensibel	72	RIC	CR	rezidivfrei und lebend nach 31 Tagen
48	sensibel	53	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 153 Tagen
49	refraktär	53	MAC	PD	verstorben nach 127 Tagen, Todesursache Progress
50	sensibel	53	MAC	CR	Rezidiv nach 372 Tagen, verstorben nach 407 Tagen, Todesursache Progress
51	sensibel	60	MAC	CR	Rezidiv nach 155 Tagen, verstorben nach 377 Tagen, Todesursache Rezidiv
52	sensibel	66	MAC	k.A.	rezidivfrei und lebend nach 16 Tagen
53	refraktär	52	RIC	CR	Rezidiv nach 213 Tagen, lebend nach 2426 Tagen
54	sensibel	62	MAC	CR	Rezidiv nach 164 Tagen, lebend nach 191 Tagen

<b>55</b>	sensibel	59	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 3481 Tagen
<b>56</b>	sensibel	46	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 99 Tagen
<b>57</b>	sensibel	47	MAC	CR	rezidivfrei und lebend nach 85 Tagen
<b>58</b>	sensibel	43	MAC	k.A.	rezidivfrei und lebend nach 72 Tagen
<b>59</b>	refraktär	57	RIC	PR	Rezidiv nach 70 Tagen, verstorben nach 153 Tagen, Todesursache Progress
<b>60</b>	sensibel	33	MAC	k.A.	verstorben nach 11 Tagen, Todesursache Infektion
<b>61</b>	refraktär	47	RIC	CR	Rezidiv nach 142 Tagen, verstorben nach 142 Tagen, Todesursache Infektion
<b>62</b>	Frührezidiv	55	RIC	k.A.	verstorben nach 84 Tagen, Todesursache Progress
<b>63</b>	k.A.	56	RIC	CR	Rezidiv nach 177 Tagen, verstorben nach 178 Tagen, Todesursache Rezidiv
<b>64</b>	k.A.	52	RIC	CR	rezidivfrei und lebend nach 584 Tagen
<b>65</b>	sensibel	46	1. RIC, 2. MAC	CR	verstorben nach 14 Tagen, Todesursache Infektion
<b>66</b>	sensibel	67	MAC	PD	Rezidiv nach 74 Tagen, verstorben nach 90 Tagen, Todesursache Progress
<b>67</b>	sensibel	48	MAC	k.A.	verstorben nach 32 Tagen, rezidivfrei, Todesursache Infektion

Tabelle A2: Überleben nach auto-HSZT

Nr.	m / w	Erstdiagnose				Anzahl der Chemo- therapie- zyklen vor auto-HSZT	Anzahl der Rezidive vor auto-HSZT
		Diagnose	Stadium nach Ann Arbor	Alter [Jahre]	Risiko- score (IPI/FLIPI/ MIPI)		
68	m	folikuläres L. Grad III	IV	40	low	2	2
69	w	Mantelzelll.	III	58	low	2	1
70	w	folikuläres L. Grad I/II	IV	50	low	3	2
71	m	folikuläres L. Grad I/II	IV	52	high	2	1
72	w	folikuläres L. Grad I/II	IV	47	high	2	1
73	m	Mantelzelll.	IV	53	interm.	1	0
74	w	folikuläres L. Grad I/II	III	40	high	1	1
75	m	diffus großzelliges B-zell-L.	III	59	low/interm.	2	1
76	w	Precursor T-lymphoblastisches L.	I	42	-	4	2
77	m	peripheres T-Zell-L.	IV	41	-	3	0
78	w	peripheres T-Zell-L.	III	54	-	3	1
79	m	Precursor T-lymphoblastisches L.	III	39	-	1	0
80	w	extranodales NK/T-Zell-L.	I	20	low	1	0
81	m	extranodales NK/T-Zell-L.	II	37	-	2	1
82	m	peripheres T-Zell-L.	I	43	-	2	1
83	m	peripheres T-Zell-L.	IV	42	-	3	2

Tabelle A3: Patientenkollektiv allo-HSZT

Nr.	Therapie-sensibili-tät Initial-therapie	Alter bei HSZT [Jahre]	Konditi onierun gs-regime	Spender/ Quelle	initiales therapie-an-sprechen nach allo-HSZT	GvHD, DLI	Überleben
68	sensibel	29	RIC	MUD/PBSC	CR	aGvHD, cGvHD	Rezidivfrei verstorben nach 426 Tagen, Todesursache GvHD
69	sensibel	52	RIC	MRD/PBSC	CR	-	rezidivfrei und lebend nach 684 Tagen
70	sensibel	26	RIC	MUD/PBSC	CR	aGvHD	rezidivfrei und lebend nach 3968 Tagen
71	sensibel	53	RIC	MUD/PBSC	CR	-	rezidivfrei und lebend nach 2587 Tagen
72	sensibel	52	RIC	MUD/PBSC	CR	aGvHD, cGvHD	rezidivfrei und lebend nach 1484 Tagen
73	sensibel	38	RIC	misMRD/PBSC	CR	-	rezidivfrei und lebend nach 492 Tagen
74	sensibel	49	RIC	MRD/PBSC	CR	cGvHD	rezidivfrei und lebend nach 3586 Tagen
75	sensibel	59	RIC	MUD/PBSC	CR	-	rezidivfrei und lebend nach 846 Tagen
76	sensibel	58	MAC	MRD/PBSC	k.A.	-	verstorben nach 11 Tagen, Todesursache Infektion
77	refraktär	39	MAC	misMUD/PBSC	CR	DLI	Rezidiv nach 302 Tagen, lebend nach 674 Tagen
78	sensibel	32	RIC	MRD/PBSC	CR	cGvHD	rezidivfrei und lebend nach 497 Tagen
79	sensibel	57	RIC	misMUD/PBSC	PR	-	verstorben nach 183 Tagen, Todesursache Progress
80	refraktär	20	RIC	MRD/ KM	CR	aGvHD	rezidivfrei und lebend nach 3724 Tagen
81	refraktär	51	RIC	misMUD/PBSC	CR	aGvHD, cGvHD	rezidivfrei und lebend nach 167 Tagen
82	refraktär	50	MAC	MRD/PBSC	k.A.	aGvHD	verstorben nach 87 Tagen, Todesursache Infektion
83	refraktär	37	RIC	MRD/PBSC	k.A.	-	verstorben nach 20 Tagen, Todesursache Infektion

Tabelle A4: Überleben nach allo-HSZT

Nr.	m / w	Erstdiagnose				Anzahl der Chemo- therapie- zyklen vor auto-HSZT	Anzahl der Rezidive vor auto-HSZT
		Diagnose	Stadium nach Ann Arbor	Alter [Jahre]	Risiko- score (IPI/FLIPI/ MIPI)		
84	m	Burkitt-L.	IV	51	low/interm.	1	1
85	w	zentroblastisches L.	IV	37	high/interm.	2	2
86	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	IV	25	high/interm.	2	2
87	m	follikuläres L. Grad I/II	II	52	low	2	2
88	m	zentroblastisches L.	IV	50	low/interm.	2	1
89	w	diffus großzelliges B-Zell-L.	IV	19	low/interm.	1	1
90	m	zentroblastisches L.	IV	58	high/interm.	2	1
91	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	III	50	high/interm.	3	3
92	w	zentroblastisches L.	IV	49	high/interm.	2	1
93	w	großzelliges anaplastisches L.	III	40	-	2	1
94	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	I	34	high	3	2
95	m	großzelliges anaplastisches L.	II	33	low/interm.	1	1
96	m	Mantelzelll.	IV	55	-	1	0
97	m	Mantelzelll.	IV	50	low	2	1
98	w	diffus großzelliges B-Zell-L.	I	42	high	2	2
99	m	diffus großzelliges B-Zell-L.	III	57	high/interm.	2	1
100	m	großzelliges anaplastisches L.	III	22	-	1	1
101	m	peripheres T-zell-L.	IV	28	high/interm.	1	0
102	m	peripheres T-zell-L.	III	36	-	1	0
103	m	peripheres T-zell-L.	IV	21	-	1	0
104	m	peripheres T-zell-L.	I	62	-	1	0

Tabelle A5: Patientenkollektiv auto-allo-HSZT



Nr.	Therapie-sensibilität Initial-therapie	Alter bei letzter HSZT [Jahre]	Konditionierungsregime auto-/allo-HSZT	initiales Therapieansprechen nach auto-/allo-HSZT	Spender/Quelle	GvHD, DLI	Überleben
84	Frührezidiv	21	MAC/ RIC	CR/ PD	MRD/ PBSC	-	verstorben nach 69 Tagen, Todesursache Progress
85	sensibel	34	MAC/ RIC	NC/ CR	MUD/ PBSC	-	Rezidiv nach 106 Tagen, lebend nach 106 Tagen
86	Frührezidiv	63	MAC (1. und 2.)/ MAC	PR/ k.A.	MUD/ PBSC	-	verstorben nach 15 Tagen, Todesursache Infektion
87	sensibel	48	RIC/ MAC	PR/ PR	MUD/ KM	aGvHD	verstorben nach 142 Tagen, Todesursache Progress
88	sensibel	40	RIC/ MAC	CR/ CR	MUD/ PBSC	aGvHD	rezidivfrei und lebend nach 420 Tagen
89	refraktär	31	RIC/ MAC	PR/ k.A.	MRD/ PBSC	-	verstorben nach 9 Tagen, Todesursache Infektion
90	sensibel	22	MAC/ RIC	CR/ k.A.	mis-MUD/ PBSC	aGvHD	verstorben nach 68 Tagen, Todesursache Rezidiv
91	Frührezidiv	44	RIC/ RIC	PR/ PD	MUD/ PBSC	aGvHD	verstorben nach 30 Tagen, Todesursache Infektion
92	sensibel	41	MAC/ RIC	NC/ CR	MRD/ KM	-	Rezidiv nach 39 Tagen, verstorben nach 113 Tagen, Todesursache Rezidiv
93	sensibel	42	MAC/ MAC	PR/ CR	MUD/ PBSC	aGvHD, cGvHD, DLI	rezidivfrei und lebend nach 1124 Tagen
94	sensibel	61	RIC/ RIC	PR/ CR	MUD/ PBSC	-	Rezidiv nach 158 Tagen, verstorben nach 203 Tagen, Todesursache Progress
95	sensibel	52	MAC (1. und 2.)/ RIC	NC/ CR	MRD/ PBSC	aGvHD	verstorben nach 93 Tagen, rezidivfrei, Todesursache Infektion
96	sensibel	54	RIC/ RIC	PR/ CR	MUD/ KM	aGvHD	rezidivfrei und lebend nach 797 Tagen
97	sensibel	50	RIC/ RIC	PR/ CR	MUD/ PBSC	aGvHD, cGvHD	rezidivfrei und lebend nach 1849 Tagen
98	sensibel	53	RIC/ RIC	PR/ CR	MUD/ PBSC	-	rezidivfrei und lebend nach 771 Tagen
99	Frührezidiv	38	RIC/ RIC	NC/ CR	MRD/ PBSC	aGvHD	Rezidiv nach 291 Tagen, lebend nach 350 Tagen
100	sensibel	44	RIC/ MAC	PR/ CR	MUD/ KM	-	verstorben nach 116 Tagen, rezidivfrei, Todesursache Infektion

<b>101</b>	sensibel	44	RIC/ MAC, dann autologes rescue	PR/ k.A.	mis- MUD/ PBSC	-	rezidivfrei und lebend nach 1235 Tagen
<b>102</b>	sensibel	61	MAC/ RIC	PR/ k.A.	MUD/ PBSC	-	verstorben nach 45 Tagen, Todesursache Infektion
<b>103</b>	sensibel	40	MAC/ MAC	PR/ CR	MRD/ PBSC	aGvHD, cGvHD	rezidivfrei, verstorben nach 410 Tagen, Todesursache Infektion
<b>104</b>	sensibel	20	RIC/ NMAC	NC/ CR	MUD/ PBSC	aGvHD	verstorben nach 29 Tagen, Todesursache GvHD

**Tabelle A6: Überleben nach auto-allo-HSZT**

## 9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Frau PD Dr. med. I. Hilgendorf für die Vergabe dieses interessanten Themas, für ihre fachliche Unterstützung bei der Erhebung und Bearbeitung der Daten bedanken. Ich danke für ihre fachlichen Anregungen und Verbesserungsvorschläge und für ihre Mühe, mit der sie das Verfassen dieser Arbeit begleitet hat.

Herrn Prof. Dr. med. C. Junghanß danke ich für die Möglichkeit die Arbeit in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin unter seiner Leitung durchzuführen.

Mein Dank gilt meinen Freunden und Kommilitonen, die mich während des Studiums unterstützt und begleitet haben. Ich danke besonders meiner Familie, allen voran meinen Eltern, für ihre bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen und während meines Studiums.

## **10 Lebenslauf**

Name: *Andrea Seidel*

Geburtsdatum, -ort: *07.06.1989 in Neuss*

### **Hochschulstudium:**

10/2008 – 11/2014: *Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock*

### **Berufliche Tätigkeit:**

Seit 02/2015: *Weiterbildung zur Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde*

## **11 Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema „Transplantationsstrategien in der Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome“ selbständig verfasst und keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel verwendet habe.

Ich habe bisher weder diese noch eine andere Arbeit als Dissertation an einer in- oder ausländischen Fakultät vorgelegt.

Rostock, Juli 2015

Andrea Seidel