Rezidive eines großzellig anaplastischen Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen: Prognosefaktoren und Überleben bei einer Therapiestrategie mit Blutstammzelltransplantation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus- Liebig- Universität zu Gießen

Vorgelegt von:

Meike Lenhard
aus Gießen

Gießen 2009

Aus der

Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH,
Standort Gießen
und
NHL- BFM- Studienzentrale Gießen,
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Leiter: Prof. Dr. med. A. Reiter

Doktorvater: P.D. Dr. med. W. Wößmann

Gutacher: P.D. Dr. med. W. Wößmann
Gutachter: Prof. Dr. med. H. Hackstein

Tag der Disputation: 16.03.2010

Für Tobias und meinen Vater,
die mich in besonderer Weise zu dieser Arbeit ermutigt haben.

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 6
1.1 Historische Entwicklung, Epidemiologie, Klinik, Pathogenese und Pathologie des ALCLs im Kindesalter 6
1.1.1 Initiale Therapie 7
1.1.2 Rezidivtherapie 8
1.2 Fragestellung und Zielsetzung 10

2 PATIENTEN UND METHODEN 11
2.1 Patientencharakteristik 11
2.1.1 Patientenrekruitment 11
2.1.2 Ein- und Ausschlußkriterien 11
2.1.3 Initiale Therapie 12
2.2 Untersuchte Risikofaktoren für ein Folgerezidiv 13
2.2.1 Therapie im Rezidiv 13
2.2.2 Zeitpunkt des Rezidives 15
2.2.3 Immunphänotyp des ALCLs 15
2.3 Datenquelle 17
2.4 Studiendesign 18
2.4.1 Datensammlung 18
2.4.2 Auswertung 21
2.5 Statistische Analysen 22
2.5.1 Begriffsdefinitionen 22
2.5.2 Angewandte Verfahren 23

3 ERGEBNISSE 25
3.1 Auswertung des gesamten Patientenkollektivs 25
3.1.1 Patientencharakteristik 25
3.1.2 Gesamt- Überleben 30
3.1.3 Einflüsse auf das Überleben 31
3.2 Die allogene Blutstammzelltransplantation (BSZT) 43
3.2.1 Patientencharakteristik 43
3.2.2 Gesamt- Überleben 47
3.2.3 Einflüsse auf das Überleben bei allogen transplantierten Patienten: 48

4 DISKUSSION 51
4.1 Stellenwert der vorliegenden Studie im Kontext bisheriger Untersuchungen des pädiatrischen ALCL 51
4.2 Auswertung des gesamten Patientenkollektivs 52
4.2.1 Patientencharakteristik 52
4.2.2 Gesamt-Überleben 53
4.2.3 Einflüsse auf das Überleben 53
4.3 Die allogene Blutstammzelltransplantation (BSZT) 59
4.4 Therapievorschlag 60

5 ZUSAMMENFASSUNG 62

6 ABSTRACT 64

Literaturverzeichnis 66
Abkürzungsverzeichnis 77
Begriffserklärungen 80
Danksagung 81
Anhang 82

1 EINLEITUNG

1.1 Historische Entwicklung, Epidemiologie, Klinik, Pathogenese und Pathologie des ALCLs im Kindesalter

Das großzellig anaplastische Lymphom (anaplastic large cell lymphoma; ALCL) ist mit 10-15 % die drittgrößte Untergruppe der Non- Hodgkin- Lymphome (NHL) bei Kindern [7,60,70,76,81]. Sie wurde durch Stein et al. [74,75] 1985 zum ersten Mal als eigenständige Entität [32,34] beschrieben.

Das Lymphom ist durch große, anaplastische Tumorzellen mit exzentrischen, hufeisenförmigen oder gelappten Nuklei (‚hallmark cells') und sinusoidalem Wachstum gekennzeichnet. Charakteristisch sind das gruppierte Heterochromatin, ein oder mehrere Nukleoli und viel, oft vakuolisiertes, amphophiles Zytoplasma [29,70,75].

Diese Zellen exprimieren das Ki- 1- Antigen (CD30) an der Zelloberfläche und am Golgi Apparat [18,26,33,70,74,75], EMA (epitheliales Membranantigen) [7,18] und IL- 2 (Interleukin 2) [18,74,79]. Sie sind lymphoider Herkunft [7,35,64,74] und entstammen zumeist der T- oder Null- (non T non B) Zellreihe [7,28,33,66]. Der seltene B- Zell- Phänotyp wird in der Kiel- Klassifikation als eine eigenständige Entität betrachtet [23,28]. Es können verschiedene histologische Varianten differenziert werden, wovon das klassische ALCL, die kleinzellige Variante, sowie der lymphohistiozytische Subtyp am häufigsten vertreten sind [15,22,38,74,76].

1994 wurde bei einem Teil der ALCLs die Translokation t [2;5] (p23;q35) mit der Expression von NPM/ALK entdeckt [26,45,49]. Diese entsteht durch die Fusion des Nukleophosmin-Gens (NPM) auf Chromosom 5q35 mit dem Anaplastische Lymphoma Kinase (ALK)- Gen auf Chromosom 2p23 [49,67,79]. Insgesamt zeigen 40- 60% der Fälle eines ALCLs das Fusionsprodukt [57]. Bei Kindern mit ALCL liegt eine Expression von NPM/ALK bei bis zu 93 % vor [7,8,70]. Es konnte in vitro und in Tiermodellen nachgewiesen werden, dass die Translokation eine wesentliche pathogenetische Bedeutung für die Entstehung eines ALCL im Kindesalter hat [41,64,67].

Zur Diagnosesicherung eignen sich der Nachweis von ALK positiven Lymphomzellen, das CD30 (Ki- 1) Antigen und die Translokation [2,5] (p23;q35) [7,49]. Die Translokation oder die NPM/ALK Fusion kann auf DNA- Ebene mittels ‚Fluoreszens in situ Hybridisierung' (FISH), auf RNA- Ebene mittels PCR mit Reverser Transkriptase (RT- PCR) und auf

Proteinebene durch zytoplasmatische und nukleäre ALK- Färbung immunhistochemisch nachgewiesen werden [20,26,39,40,46,57,78,79].

Die Klinik des ALCL wird dominiert durch das Auftreten von B- Symptomen bei 40% der Kinder [27,34,79] und einem Befall an extranodalen Stellen mit einer Bevorzugung von Haut, Lunge, Mediastinum und viszeralen Organen [34,35,69,70,72,79,81]. Eine Tendenz zum schnellen Progress [79] ist festzustellen sowie ein gehäuftes Auftreten bei dem männlichen Geschlecht mit einer Verteilung von 2:1 (männlich: weiblich) [10,62,64,65]. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt oft schon ein Stadium III oder IV nach dem St.- Jude's Stagingsystem vor [27,34,52,72].

Vor der Erstbeschreibung wurden diese Lymphome v.a. als Maligne Histiozytose oder auch als Hodgkin Sarkome, reaktive Lymphadenopathie oder undifferenziertes Karzinom klassifiziert [7,63,66].

Seit 1992 ist das ALCL Bestandteil der Kieler Klassifikation für NHL als nichtlymphoblastisches Lymphom hohen Malignitätsgrades [63,73,79]. Die REAL (Revised European- American Lymphoma Klassifikation der International Lymphoma Study Group) Klassifikation betrachtet es als Subtyp des peripheren T- Zell- Lymphoms (PTCL). Am aktuellsten ist die Definition der World Health Organisation (WHO), die das ALCL als eigene Entität darstellt [30,31].

1.1.1 Initiale Therapie

Für die initiale Therapie nach der Erstdiagnose eines ALCLs gibt es bis jetzt auf internationaler Ebene keine einheitlichen Richtlinien. Das ALCL bei Kindern ist chemosensibel. In Europa hat sich deshalb eine Therapie aus kurzen, intensiven Chemotherapiekursen durchgesetzt, die über einen Zeitraum von fünf Monaten gegeben werden und auf der Strategie für B- Zell- NHL basieren [62,64,70]. Die NHL- BFM- Gruppe (Non- Hodgkin- Lymphom- Berlin- Frankfurt- Münster- Gruppe) ist die Studienzentrale für nationale Studien in Deutschland. In diesen Studien werden die Patienten nach Stadium und Befall von Risikoorganen in drei Risikogruppen eingeteilt und entsprechend therapiert. Diese Therapie hat sich seit 1986 nicht wesentlich verändert[50,51,58,59,65].

Mit Therapieregimes auf internationaler Ebene werden Remissionsraten von 65% bis über 90% erreicht [7,47,64,69,70,79]. Bei der NHL- BFM 90 Studie lag das ereignisfreie Überleben (event free survival; EFS) nach fünf Jahren bei 76 ± 5 % [70] und das allgemeine Überleben (overall survival; OS) der NHL- BFM Studien 83, 86 und 90 bei 83 ± 7 % nach

neun Jahren [64]. 25 bis 40 % der Patienten entwickelten ein Rezidiv, meist schon innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose [7,47,64,69,70,79].

Als Risikofaktoren für ein Rezidiv wurden der Befall von Haut [64], Lunge bzw. mediastinale oder viszerale Beteiligung [7,66,79] und in einigen Studien erhöhte LDH Werte (≥ 800 UI/L) [7] beschrieben.

Das Vorliegen von B- Symptomen und Splenomegalie bedeutete in einigen Studien ebenfalls ein erhöhtes Rückfallrisiko [70]. Allgemeinen Konsens haben als Risikofaktoren nur der Befall der Haut und mediastinale oder viszerale Beteiligung gefunden.

Die BFM- Therapie erreicht die höchsten Raten an ereignisfreiem und allgemeinem Überleben (EFS und OS) weltweit [64,70]. Daher bildet sie die Grundlage für internationale Therapiestudien.

1.1.2 Rezidivtherapie

Die Rezidivtherapie ist aufgrund fehlender Daten und sehr kleinen Patientenkollektiven weltweit uneinheitlich. Es wurde bisher über eine größere Serie von Kindern mit einem Rezidiv eines ALCLs berichtet. Dies ist die französische Rezidivstudie mit 41 Kindern von L. Brugières [8]. Des weiteren sind Zahlen in einigen kleineren Studien publiziert (BFM- Studie, japanische und englische Studien) [48,70,79]. Insgesamt liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit (OS) nach Rezidiv bei 40- 60% [8,23,64,79,80].

Der französische Therapieansatz besteht aus einer Kombinationschemotherapie und Vinblastin. Jedoch erhielten nach heutigen Erkenntnissen ein Drittel der französischen Kinder eine insuffiziente initiale Therapie nach den Protokollen HM 89 und 91 verglichen zur initialen Therapie unter BFM- Protokollen. Der Eintritt einer Remission nach Rezidiv (complete remission nach 1. Rezidiv: CR 2) lag in dieser Studie aus Frankreich bei 88%, wobei die OS 69% (53- 82%) und die EFS 44% (29- 61%) nach drei Jahren war [8].

In einer italienischen Studie wurde dagegen von einer Überlebenswahrscheinlichkeit (OS) nach Rezidiv von weniger als 50 % nach drei Jahren gesprochen [23]. T. Mori gibt eine Wahrscheinlichkeit von 61 ± 12% für Überleben nach 5 Jahren an [48].

Die Empfehlung für die Therapie des Rezidivs, die im Protokoll NHL- BFM- 95 [58] festgehalten wurde, ist eine intensive Re- Induktionstherapie bestehend aus zwei bis drei Chemotherapiezyklen, CC- AA- (BB) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer BSZT (Blutstammzelltransplantation). Da seitdem kaum Änderungen an dieser Empfehlung vorgenommen wurden, kam es dazu, dass eine relativ

große Gruppe von Kindern, die an einem Rezidiv eines ALCLs erkrankt waren, eine einheitliche Therapie erhielt.
Trotzdem bleibt die Rolle von sowohl autologer als auch allogener BSZT als Therapieoption für Kinder mit rezidiviertem ALCL unklar, da bisher die Anzahl an untersuchten Patienten zu gering war. Berichte sind bis jetzt auf Fallbeispiele beschränkt [8,14,64,79,80] und die allogene BSZT wurde erst im Verlauf der BFM- Studien als Empfehlung ausgesprochen. Sie sollte bei Einzelfällen nach mehrfachem Rezidiv oder ‚Hochrisiko'- Profil eingesetzt werden.

Die Evaluierung von Prognosefaktoren im Rezidiv wurde bisher nur in der französischen Studie durchgeführt [8]. Brugières beschrieb als Risikofaktor ein Intervall von weniger als 12 Monaten zwischen Beginn der initialen Therapie nach Erstdiagnose und Rezidiv. Patienten, die ein Rezidiv während der ersten 12 Monate erlitten, hatten ein dreijähriges erkrankungsfreies Überleben (disease free survival, DFS) von 28% gegenüber des DFS von 68% bei Kindern, die später rezidivierten.
In anderen Studien wurde keine Evaluation von Prognosefaktoren durchgeführt. Es hat bisher kein Patient überlebt, der während der Initialtherapie ein Rezidiv erlitt [47,64,70,79,80]. Weitere Prognosefaktoren sind unbekannt.

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Seit 1990 gibt es eine empfohlene Therapiestrategie (wie im NHL- BFM- Protokoll von 1995) für alle Kinder mit Rezidiv eines ALCLs in der BFM- Gruppe. Diese besteht aus Reinduktionschemotherapie mit anschließender autologer BSZT. Trotzdem gibt es noch keine Daten zum Therapieerfolg der autologen und allogenen BSZT im Rezidiv nach intensiver initialer Therapie.

In der BFM- Gruppe konnten 75 Patienten zusammengefasst werden, die eine einheitliche initiale Therapie nach Erstdiagnose eines ALCLs erhalten haben und dann rezidivierten. Diese Auswertung der weltweit größten Gruppe einheitlich therapierter Kinder soll Aufschluss geben über Prognosefaktoren und den Stellenwert der autologen BSZT.

Die Fragestellung dieser Studie lautet daher:

- Welche Prognosefaktoren gibt es für das Überleben bzw. das Therapieversagen bei Kindern, die an einem Rezidiv eines ALCLs erkrankt sind?
- Welche Bedeutung haben der Zeitpunkt des Rezidivs und der Immunphänotyp auf das Outcome von Patienten mit Rezidiv eines ALCLs?
- Welchen Stellenwert hat eine Therapiestrategie mit BSZT?
    - Überleben nach autologer BSZT
    - Einsatzmöglichkeiten der allogenen BSZT

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patientencharakteristik

2.1.1 Patientenrekruitment

Alle Kinder und Jugendlichen, die nach einer Frontline- Therapie der Berlin- Frankfurt-Münster- Studiengruppe (BFM) ein Rezidiv eines ALCLs erlitten, wurden in die Analyse eingeschlossen.

Die Ersttherapie erfolgte nach den Protokollen der Studien NHL- BFM 86, 90, 95V und 95 und ALCL 99. Insgesamt trat bei 80 Patienten, bei denen zwischen Februar 1990 bis Januar 2003 ein ALCL diagnostiziert wurde, ein Rezidiv zwischen September 1990 und April 2003 auf.

Es kam jedoch zum Ausschluss von 5 Kindern. Dabei erhielten 3 Kinder eine vom ALCL abweichende Diagnose in der Reevaluierung und zwei Kinder wurden wegen einer benignen Form, einer lymphomatoiden Papulomatose, ausgeschlossen. Insgesamt erfolgte die Auswertung von 75 Kindern.

2.1.2 Ein- und Ausschlußkriterien

In die Auswertung wurden diejenigen Kinder aufgenommen, die ein ‚Großzelliges Anaplastisches Lymphom (ALCL: englisch: anaplastic large cell lymphoma)' hatten. Es wurden sowohl T- oder Null- Zell- als auch B- Zell- ALCL eingeschlossen. Voraussetzungen waren ein 1. Rezidiv und ein Follow up von mindestens einem Jahr (12 Monate) nach Therapieende. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des ALCLs unter 18 Jahre alt sein.

Eine weitere Aufnahmebedingung bestand darin, dass die Patienten initial nach einem Protokoll der BFM- Studiengruppe therapiert wurden (NHL- BFM 86, 90, 95V und 95 und ALCL 99) [58,59,63,64,65,70].

Zum Ausschluss führte eine differente Diagnose bei der Referenzhistologie, die das Institut für Hämatopathologie und Lymphknotenregister (Deutsche Gesellschaft der Pathologie) in Kiel durchführte. Patienten mit einer lymphomatoiden Papulomatose, bei der ausschließlich die Haut von ALCL befallen ist, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Der Verlauf der lymphomatoiden Papulomatose ist in der Regel benigne und wird daher nicht mit einer intensiven Chemotherapie therapiert.

2.1.3 Initiale Therapie

Bei der Primärtherapie wurden die Patienten in drei Risikogruppen (Gruppe mit niedrigem Risiko: low risk: LRG; Standard-Risikogruppe: RG, und Hochrisikogruppe: HRG) eingeteilt. Basis hierfür ist das St.- Jude's Stagingsystem (variiert nach Murphy) [52]. Dabei wurden das Stadium der Erkrankung und bekannte Risikofaktoren berücksichtigt.

- In der LRG befanden sich Patienten mit vollständig reseziertem Tumor im Stadium I nach St.- Jude.
- In der RG wurden die Kinder zusammengefasst, die sich im Stadium I mit nichtreseziertem Tumor oder im Stadium II, III oder IV befanden.
- In der HRG wurden Kinder mit Risikofaktoren aus allen Stadien (Ausnahme Stadium I reseziert) erfasst. Die Risikofaktoren waren: Hautläsionen, mediastinalen, pulmonalen, Milz- oder Leberbefall. (aktualisiert nach der ALCL 99- Studie)

Die Therapie beruhte auf der Basis von zwei Chemotherapiekursen AA und BB, die je nach Risikogruppe in leichter Abwandlung von Dosis und Anzahl der Kurse gegeben wurden. Es wurde zwischen drei (LRG)und sechs Zyklen (RG und HRG) verabreicht. (Details zu den Kursen siehe unter 2.2.1. Therapie im Rezidiv)

Die Dauer der Kurse betrug jeweils fünf Tage mit einem Abstand von drei bis vier Wochen. Die Dauer der intensiven Chemotherapie war auf insgesamt fünf bis sechs Monate beschränkt.

Bei jedem der durchgeführten Kurse erhielten die Patienten eine intrathekale Instillation von Chemotherapeutikum (ARA- C (Cytarabin), PRED (Prednisolon) und MTX (Methotrexat)).

2.2 Untersuchte Risikofaktoren für ein Folgerezidiv

Untersucht wurden Risikofaktoren, die das Auftreten eines weiteren Folgerezidivs begünstigen. Dabei wurde betrachtet:

- Einfluss der tatsächlich durchgeführten Therapie mit Chemotherapie und evtl. BSZT
- Einfluss des Rezidivzeitpunktes
- Einfluss des Immunphänotyps des ALCLs (CD 3 negativ oder positiv)

2.2.1 Therapie im Rezidiv

Die Empfehlung der NHL- BFM- Studienzentrale für die Therapie des Rezidivs, wie sie im Protokoll NHL- BFM- 95 [58] schriftlich festgehalten wurde, bestand in zwei bis drei Chemotherapiezyklen, CC- AA (- BB) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer BSZT.

Nach histologischer Sicherung wurde mit der Re- Induktionstherapie begonnen. Eine zytoreduktive Vorphase V war nur bei großer Tumormasse indiziert. Sie bestand aus einer fünftägigen Vorphase mit DEXA (Dexamethason) und CPM (Cyclophosphamid) sowie intrathekaler Therapie mit MTX (Methotrexat), ARA- C (Cytarabin) und PRED (Prednisolon).

Die intensiven fünftägigen Therapieblöcke folgten in dreiwöchigem Abstand.

Es sollte regulär mit dem Kurs CC begonnen werden, der aus DEXA, VDS (Vindesin), HD-ARA- C (Hochdosis- Cytarabin), VP16 (Etoposid) und einer einmaligen intrathekalen Injektion besteht. Der daraufhin folgende Block AA enthält, wie in Tabelle 1 ersichtlich, DEXA, VCR (Vincristin), VP16, ARA- C, HD- MTX (Hochdosis- MTX), IFO (Ifosfamid) und eine intrathekale Applikation. Der abschließende Kurs BB beinhaltet DEXA, VCR, DOX (Doxorubicin), HD- MTX, CPM und eine intrathekale Injektion.

Trotz dieser Therapieempfehlung wurde ein Teil der Patienten mit anderen Chemotherapie-Regimes behandelt.

Periphere Blutstammzellen (möglichst mit Anreicherung CD34 positiver Zellen), mit mindestens $2*10^6$/kg CD34- positiver Zellen, sollte nach dem zweiten Therapiekurs asserviert werden.

In Tabelle 2 dargestellt ist die Empfehlung für die Konditionierung mit fraktionierter Ganzkörperbestrahlung (TBI: 12 Gy fraktioniert in 2x2Gy/d an drei Tagen), VP16 und CPM. Im Anschluss hieran erfolgte die BSZT der gewonnenen Stammzellen.

Seit Beginn der neunziger Jahre wurde bei einigen Patienten auf Einzelempfehlung eine allogene BSZT durchgeführt, obwohl sie primär nicht vorgesehen war. Dies betraf vor allem Patienten mit Rezidiv unter initialer Therapie, mit zweitem oder weiterem Rezidiv, mit Knochenmarksbefall im Rezidiv oder anderen Hochrisikofaktoren. Vor der BSZT wurde eine Konditionierung durchgeführt (siehe Tabelle 3). Als Blutstammzellspender wurden sowohl HLA (Human Leukocyte Antigen)- identische Geschwisterteile (MSD), HLA- kompatible Fremdspender (MUD) wie auch HLA- missmatch Fremdspender (MMUD) und HLA-missmatch Familienspender (MMRD) genutzt.

Tabelle 1: Chemotherapiekurse CC, AA und BB

CC	**mg/m²/d**	**Tag**
Dexamethason	20	1-5
Vindesin	3	1
Cytarabin	3000 x 2*	1,2
Etoposid	100 x 2*	3-5
i.th.		5

*12 Stunden Abstand

AA	**mg/m²/d**	**Tag**
Dexamethason	10	1-5
Vincristin	1,5	1
Methotrexat	5g/m² (24h)	1
Ifosfamid	800	1-5
Cytarabin	150 x 2*	4,5
Etoposid	100	4,5
i.th.		2,5

*12 Stunden Abstand

BB	**mg/m²/d**	**Tag**
Dexamethason	10	1-5
Vincristin	1,5	1
Doxorubicin	25	4,5
Methotrexat	5g/m² (24h)	1
Cyclophosphamid	200	1-5
i.th.		5

i.th.: intrathekal

Tabelle 2: Konditionierungsregime vor BSZT

TBI	2Gy	X X	X X	X X						
Etoposid	40 mg/kg				X					
Cyclophosphamid	60 mg/kg					X	X			
BSZT										X
	Tag	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	

TBI: Ganzkörperbestrahlung, BSZT: Blutstammzelltransplantation

2.2.2 Zeitpunkt des Rezidives

In Vorbereitung auf diese vorliegende Arbeit wurde die Zeit zwischen Therapiebeginn und Rezidiv auf ihre prognostische Bedeutung untersucht. Dabei wurde auf die Trennschärfe geachtet. Hier erwies sich die Einteilung in *Progress* und *Rezidiv* als Grenze mit der größten Trennschärfe. Es wurde definiert, dass ein Progress ein Rückfall unter initialer Therapie oder ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie ist. Zu einem Rezidiv kommt es nach Abschluss der initialen Therapie bei Erstdiagnose eines ALCLs. Es sollte untersucht werden, ob ein Progress mit einem erhöhten Risiko für weitere Rückfälle einhergeht.

2.2.3 Immunphänotyp des ALCLs

Die Diagnose eines ALCLs basiert auf der Zytologie, Histologie, Immunhistochemie, Zytogenetik und Molekulargenetik. Beweisend für ein ALCL sind CD30 positive anaplastische Zellen [15,18,22,38,70,74,75], die ebenfalls positiv für ALK [7,49,67,74,79] und EMA sind [7,18].
Immunhistochemisch werden das T- und Null- Zell ALCL unterschieden, sowie das seltene B- Zell ALCL [2,11,16,35,54,62,74,75]. (Näheres in 2.2.3.1. Wandel der Definition des Immunphänotyps).
Seit einigen Jahren wird mit dem folgenden Antikörperpanel gearbeitet.

Antikörper:
B- Zell- Antikörper: CD 79A, CD20
T- Zell- Antikörper: CD 2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8; CD43
CD30 (ALCL- Merkmal: Ki- 1 Antikörper)
ALK- 1
EMA

Für die vorliegende Studie wurden histologische Re- Evaluierungen durch das Institut für Pathologie in Kiel durchgeführt. Die Untersuchungen basierten auf dem angegebenen Antikörperpanel. Hierzu wurde vor allem Material von histologisch unklaren Fällen untersucht. Das verwendete Material stammte aus Tumormaterial, welches zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder auch zum Zeitpunkt des Rezidivs entnommen wurde. Bei der Auswertung hat man sich aber besonders auf den T- Zell- Antikörper CD3 konzentriert.

2.2.3.1 Wandel der Definition des Immunphänotyps

Seit Erstbeschreibung des ALCLs wurde zur Bestimmung des Immunphänotyps die gebräuchlichen Antikörper die B- Zellmarker anti- CD20, anti- CD79a und der T- Zellmarker anti- CD3 eingesetzt. Zu Beginn wurde CD3 als einziger T- Zell- Marker verwendet. Dadurch kam es zu einer Differenzierung von T- und N- Zell ALCL- Typen. Während der 13 Jahre, die die Studienperiode dauerte, veränderte sich die Definition des Immunphänotyps wesentlich, da neue T-Zell-Marker beschrieben und Antikörper entwickelt wurden [61,62]. Mit Beginn der Studie ALCL 99 wurde dann in den Referenzlaboren das erweiterte Panel an linienspezifischen Antikörpern eingesetzt (siehe 2.2.3. Immunphänotyp des ALCLs). Die Definition der Linienzugehörigkeit zum T- Zell- Typ hat sich mit dieser neuen Vielfalt an Markern verändert. Seit Anfang 2000 gehören sowohl CD3 positive als auch CD3 negative Lymphome zu der T- Zelllinie, wenn mindestens zwei der acht anderen T- Zellmarker positiv ausfallen. In den Studien NHL- BFM- 90 und 95 gab es 39% bzw. 33% ALCLs vom T- Typ und 40% bzw. 54% ALCLs vom Null- Typ (non T, non B). Wie in Tabelle 3 ersichtlich ist, hat sich das in der Studie ALCL 99 verschoben und es gibt 85% Lymphome der T- Zelllinie und nur 9 % vom Null- Zell- Typ, was ein fast vollständiges Verschwinden des Null- Zell-Typs bedeutet.

Von den 64 Patienten mit T- Zell- ALCL der Studie ALCL 99 sind 32 CD3 positiv und 26 CD3 negativ, wie auch in Tabelle 3 ersichtlich [63]. Dies machte die Klassifikation von T- und Null- Zell- ALCL in der vorliegenden Studie unmöglich. Daher konzentrierte man sich in den aktuellen Auswertungen auf den stabilen, während der ganzen Studienperiode definierten und immunologisch bedeutsamen T-Zellmarker CD3, um die Patienten zu klassifizieren. Der Antikörper ist gut parafingängig. Das Ergebnis des CD3- Markers wurde als Prognosefaktor untersucht.

Tabelle 3: Aufteilung des Immunphänotyps

Immunphänotyp	NHL – BFM 90		NHL – BFM 95		ALCL 99			
	4/90 – 3/95		4/95 – 12/99		seit 1/2000			
Patienten insgesamt	102		118		75		davon:	
T- Typ	40	39,2%	39	33,1%	64	85,4%	32 CD3+	50,0%
							26 CD3-	40,6%
							6 CD3 k.A.	9,4%
B – Typ	7	6,9%	4	3,4%	0	0,0%		
Non - T/-B('Null') Typ	41	40,2%	64	54,2%	7	9,3%		
k.A.	14	13,7%	11	9,3%	4	5,3%		
Angewandte Marker	Anti- CD20 und Anti- CD3		Anti- CD20, Anti-CD79a und Anti- CD3		Panel von 2 B- Linien und Anti- CD3 + 8 weitere T- Linien Antikörpern			

k.A.: Keine Angabe

2.3 Datenquelle

Die Informationen, die für diese Arbeit verwendet wurden, entstammen den Patientenakten der NHL- BFM- Studienzentrale. Zur Vervollständigung und Aktualisierung wurden außerdem Daten aus Fragebögen zum Transplantationsstatus (s.u.) und das histologische Review des Tumormaterials (s.u.) herangezogen. Bei offenen Fragen wurde Kontakt mit den Kliniken, die den jeweiligen Patienten betreuen, aufgenommen.

2.4 Studiendesign

Diese Studie ist eine ‚retrospektive Analyse' und umfasst die Aufgabenbereiche Datensammlung und Auswertung.

2.4.1 Datensammlung

2.4.1.1 Asservierung von Daten aus vorliegenden Befunden und Arztbriefen

Daten aus vorliegenden Befunden und Briefen bildeten die Grundlage für diese Studie. Informationen aus den Pathologiebefunden von Material aus Diagnose und Rezidiv wurden verwertet und mit Referenzbefunden und den Ergebnissen der Reevaluierung verglichen. Bei abweichenden histologischen Befunden wurden der Reihenfolge nach Befunde der aktuellen Re-Evaluierung vor den Ergebnissen der Referenzpathologen und denen der lokalen Pathologen berücksichtigt.
Ereignisse wie Rezidiv, Tod und maligne Zweiterkrankungen, der Immunphänotyp und Daten zu den Therapieregimes bildeten die Grundlage für die erstellte Datenbank. Zur Vervollständigung wurden Auskünfte aus den teilnehmenden Kliniken und die Fragebögen herangezogen.

2.4.1.2 Fragebögen

Da in der NHL- BFM- Studienzentrale keine Angaben zur Durchführung der BSZT der Kinder vorlagen, wurden Fragebögen zur Evaluierung der Transplantationsdaten (siehe Anhang) an die entsprechenden Kliniken gesandt.
Für die autologe und allogene Stammzelltransplantation wurde je ein separater Fragebogen erstellt.

Inhalt der Fragebögen:

- Angaben zur Person
- Erstdiagnose und Rezidivdatum
- Zeitpunkt der Transplantation (Datum und Beziehung zu Rezidiven)
- Remissionstatus vor Transplantation
- Konditionierungsregime (mit oder ohne Boost- Bestrahlung)

- Durchführung der Transplantation:
  - Stammzellquelle (Knochenmark oder periphere Blutstammzellen)
  - Mengenangabe der Stammzellen (CD34 positive Zellen pro kg Körpergewicht)
  - Graftmanipulation (CD34 Positivselektion)
  - G- CSF Gabe (Granulozyten- Kolonie- stimulierender Faktor) nach der BSZT
- Komplikationen der BSZT
- Outcome:
  - Erreichen der kompletten Remission (NED: 'no evidence of disease')
  - Folgerezidiv
  - weitere Behandlung (mit oder ohne zweite Stammzelltransplantation)
  - aktueller Status

Zusätzlich bei allogener BSZT:

- Gewebe- Kompatibilität von Spender und Empfänger (HLA- Typisierung)
- Graftmanipulation (CD34- Positivselektion oder andere T- Zell- Depletion)
- GvHD (Graft- versus- Host- Disease)- Prophylaxe
- Ausprägung einer aufgetretenen akuten oder chronischen GvHD

Die Daten aus den Bögen wurden in die Datenbank übernommen und ausgewertet.
Wenn die Kliniken nicht antworteten, wurden die Bögen mündlich oder schriftlich erneut eingefordert oder die Daten einzeln erfragt.
42 Patienten wurden im Rezidiv mit einer autologen BSZT behandelt. 20 Kinder wurden mit einer allogenen BZST therapiert. Dabei waren 5 Kinder, die vorher schon autolog transplantiert wurden.
Es wurden 62 Fragebögen versandt. Die BSZT wurden an 26 verschiedenen Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt.
54 Fragebögen wurden ausgefüllt wieder zurückgesandt. Die noch verbliebenen Unklarheiten wurden unter Zuhilfenahme der in der NHL- BFM- Studienzentrale vorliegenden Akten und unter telefonischer Rückfrage durchgesprochen und nach Möglichkeit beseitigt.

2.4.1.3 Sammlung von Tumormaterial zur histologischen und immunhistologischen Re- Evaluierung

Ein Ziel der Arbeit war es, ein zentrales Review der histopathologischen Daten der Rezidivpatienten zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurden die lokalen Pathologen mit der Bitte angeschrieben, noch vorhandenes Tumormaterial aus Primärtumor und Rezidiven zur Verfügung zu stellen. Die Pathologen wurden um Gewebeblöcke oder zumindest zehn Leerschnitte der entnommenen Lymphknoten gebeten. Dieses Material wurde in Gießen gesammelt und später an das Lymphknotenregister am Institut für Pathologie in Kiel, Leitung Professor Dr. R. Parwaresch, weitergeleitet.

In Kiel lagen schon vor Beginn dieser Studie 40 Gewebeproben vor: davon waren 27 Biopsien des initialen Tumorbefalls und 13 aus dem Rezidiv.

Nach Gießen wurden 27 Blöcke oder Leerschnitte aus dem initialen Befall und 19 aus dem Rezidiv gesandt. Dreimal enthielt die Sendung auch Material aus dem zweiten Rezidiv.

Insgesamt lagen für die histopathologische Re-Evaluierung 70 unterschiedliche Gewebeproben vor (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vorliegendes Material

	Anzahl der Patienten
Material aus Diagnose und Rezidiv:	22
Material nur aus Diagnose:	21
Material nur aus Rezidiv:	5
Kein Material:	27
Insgesamt:	75

Bei diesen Untersuchungen konzentrierte man sich zuerst auf Kinder, die protokollgemäß autolog transplantiert wurden, eine allogene BSZT erhielten oder bei denen Unklarheiten in der Histologie bestanden. Zwei Kinder wurden bei der Nachbefundung wegen falscher Diagnose aus der Studie ausgeschlossen und sind nicht mehr in der Auswertung aufgelistet. Es wurden 24 autolog und drei allogen transplantierte Patienten untersucht.

2.4.2 Auswertung

Aus den gesammelten Daten wurde eine Access Datenbank erstellt [1]. Mit Hilfe der Studienassistentin wurde ein Formular entworfen, mit dem jeder Rezidivpatient erfasst worden ist.

Dieses Formular enthält die Kopfdaten: Name, Geburtsdatum, Studiennummer, Datum von Diagnose und Rezidiv und Art und Datum der durchgeführten Transplantation. Die Informationen wurden den vorliegenden Datenbanken und Patientenakten der NHL- BFM-Studienzentrale entnommen.

Weiterhin wurden der Subtyp der ALCL und die Ergebnisse der Immunhistochemie für alle Ereignisse aufgelistet. Neben den Befunden der lokalen Pathologen, die in den Patientenakten vorlagen, wurden die Angaben der Referenzpathologen und die durch das Pathologische Institut in Kiel durchgeführten Re- Evaluierungen eingearbeitet. Priorität hatte hier zuerst die Re-Evaluierung.

Das Chemotherapieregime im ersten Rezidiv wurde mit Zeitpunkt, Art und Anzahl der Chemotherapieblöcke und verabreichten Medikamente erfasst. Die Therapieschritte entstammen zum Teil aus vorliegenden Datenbanken und zu großen Teilen aus Patientenakten der NHL- BFM- Studienzentrale.

Die Daten aus den Transplantationsfragebögen wurden ebenfalls in die Datenbank übertragen.

Die Formulare der Patienten sind so miteinander verknüpft, dass Abfragen sortiert nach bestimmten Fragestellungen möglich sind.

Auf dieser Datenbank basiert die Auswertung im Ergebnisteil dieser Arbeit.

2.5 Statistische Analysen

Die fertiggestellte Datenbank bildet die Grundlage für jede in dieser Arbeit verwendete Statistik. Das gesammelte Patientenkollektiv wurde jedoch nicht vollständig in die Analysen aufgenommen. Drei Kinder wurden wegen differenter Diagnose in der Re- Evaluierung ausgeschlossen und zwei weitere hatten eine Lymphomatoider Papulomatose mit ausschließlichem Hautbefalls und benignem Verlauf. So dass 75 Kinder für die statistischen Analysen zu Verfügung standen.

2.5.1 Begriffsdefinitionen

Tabelle 5: Definitionen

Rezidiv		Auftreten von neuen Tumormanifestationen oder Tumorzunahme von > 25% [71] nach zuvor erreichter vollständiger Remission
Progress		Auftreten von neuen Tumormanifestationen oder Tumorzunahme von > 25% [71] ohne vorherige Remission
OS	Overall Survival	allgemeines Überleben: Patient ist zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung am Leben
DOD	Death of Disease	Erkrankungsbedingter Tod: Patient verstirbt an Folgen des ALCLs
TRM	Treatment related Mortality	Tod als Therapiefolge
EFS	event free survival	ereignisfreies oder rezidivfreies Überleben bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung. Ereignisse: Non-Response, Rezidiv, Zweitmalignom, Tod jedweder Ursache [19]
Event		Ereignis: Non- Response, Rezidiv, Zweitmalignom, Tod jedweder Ursache [19]
DFS	disease free survival	erkrankungsfreies Überleben bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung. Als Ereignisse gelten nur Non-Response und Rezidiv [19]

NR	Non Response	Eine Remission wird nicht erreicht
Zweit-malignom		Auftreten einer zweiten malignen Erkrankung, die sich vom ALCL unterscheidet
CR	Complete remission	Komplette Remission: Verschwinden aller Tumormanifestationen [71]
CCR	Continuous CR	Verschwinden aller Tumormanifestationen [71] und anhaltende Remission bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung
CCR nach BSZT		Aufschlüsselung der CCR für Statistik: anhaltende Remission nach BSZT, bis zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung kein Auftreten von Rezidiv/ Tod
Weitere CCR		Aufschlüsselung der CCR für die Statistik: anhaltende Remission wurde erst nach weiterem Rezidiv nach BSZT erreicht

Die in dieser Arbeit verwendeten Tabellen stellen OS und EFS (bzw. DFS) nach 3 Jahren dar. Kinder, die nach dem 1. Rezidiv ein weiteres Rezidiv oder Progress erlitten, wurden unterteilt in eine Gruppe, die eine Remission nach dem weiteren Rezidiv (weitere CR) erlangten und eine, die an den Folgen der Erkrankung (DOD) verstarben. OS als allgemeines Überleben setzt sich aus der ‚CCR' und der ‚weiteren CCR' zusammen. EFS umfasst nur die Patienten in CCR. DFS stellt die Gruppe dar, die kein Rezidiv oder Progress erlitten, in diesem Fall Patienten in CCR.

2.5.2 Angewandte Verfahren

Es wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Excel von Microsoft [21] und für die statistische Auswertung das Programm SAS [68] verwendet.

Überlebenszeitanalysen wurden anhand eines speziellen Schätzverfahrens, der sogenannten Kaplan- Meier- Methode durchgeführt [37,77]. Sie ermöglicht eine Berechnung von Überlebenswahrscheinlichkeiten bei der Berücksichtigung von zensierten Daten. Diese Daten beinhalten Patienten, die vorzeitig ausscheiden (Drop- Outs).

Es konnten nach dieser Methode Überlebenskurven (Life- Tabels) erstellt werden, die bei jedem neuen Ereignis (Event: Rezidiv oder Tod eines Patienten) eine neue Überlebenswahrscheinlichkeit errechnet.

Kumulative Inzidenz- Funktionen für Rezidiv oder Tod basieren auf der Methode von Kalbfleisch und Prentice [36].

Unterschiede wurden mit dem Logrank- Test [77] untersucht, der auf einer Chi^2- Verteilung aufbaut und dazu dient, Überlebenswahrscheinlichkeiten zweier Gruppen zu vergleichen. Hierbei sind zensierte Daten (z.B. Drop- outs) ebenfalls mit einkalkuliert.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde bei einer Wahrscheinlichkeit von $p<0,05$ (oder $p< \alpha$; α ist die Irrtumswahrscheinlichkeit) angenommen [77].

3 ERGEBNISSE

3.1 Auswertung des gesamten Patientenkollektivs

3.1.1 Patientencharakteristik

3.1.1.1 Alter und Verteilung (Tabelle 6)

Das mediane Alter der 75 eingeschlossenen Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose bei 7,8 Jahren (0,3 bis 18,7 Jahre). Zum Zeitpunkt des Rezidivs war das Alter im Median 8,3 Jahre (0,5 bis 22,3 Jahre). Zwischen Diagnose und Rezidiv betrug der mediane Zeitabstand sieben Monate, von einem bis 69 Monaten.

17 Kinder erlitten schon unter der Initialtherapie einen Progress. Von den verbleibenden 58 Patienten hatten 54 einen Rückfall innerhalb der ersten 15 Monate nach Therapieabschluss. Bei vier Patienten wurde das Rezidiv erst 22, 25, 58 und 65 Monate nach Therapieende diagnostiziert. In den ersten drei (bzw. fünf) Monaten nach Therapieabschluss traten 45 % (bzw. 60%) der Rückfälle auf.

Tabelle 6: Patientencharakteristik

		Patientenanzahl	in Prozent
Geschlecht	Weiblich	26	35%
	Männlich	49	65%
Zeitpunkt des Rezidivs	Progress	17	23%
	Rezidiv (nach Abschluss der initialen Therapie)	58	77%
Davon:	0-6 Monate nach Therapieende	38	50%
	7- 12 Monate	12	16%
	13-18 Monate	3	4%
	> 18 Monate	5	7%
Immunphänotyp	CD 3 pos	24	32%
	CD 3 neg	42	56%
	sonstige	9	12%

3.1.1.2 Initiale Therapie der Rezidivpatienten

Die Patienten wurden initial nach folgenden Studien behandelt:

Drei Patienten sind nach NHL- BFM 86, 26 Kinder nach NHL- BFM 90 und neun Patienten nach der NHL- BFM 95V Studie behandelt worden. 25 Kindern wurden nach NHL- BFM 95 und zwölf Patienten nach ALCL 99 therapiert.

3.1.1.3 Immunphänotyp des ALCLs (Tabelle 7)

Das ALCL von 42 Patienten war CD3 negativ (59 %). 32 % (24 von 75) der ALCL exprimierten CD3. Bei sieben Personen (9%) konnte das Material nicht beurteilt werden. Zwei Kinder hatten ein seltenes B- Zell- ALCL.

Wie die Tabelle 7 zeigt, lagen Daten zum CD3- Status im Rezidiv von 36 der Kinder (48%) vor. In späteren Rezidiven werden nur bei wenigen Kindern Angaben zum Immunphänotyp gemacht.

Die Verteilung von CD3 war wie in Tabelle 7 zu sehen zum Zeitpunkt der Diagnose 1,8: 1 (CD3 neg: pos) und im Rezidiv 2: 1.

Tabelle 7: Immunphänotyp zu unterschiedlichen Zeitpunkten

Immunphänotyp	Zeitpunkt			
	Initial	1. Rezidiv	2. Rezidiv	Weitere
CD3 positiv	24	12	4	1
CD3 negativ	42	24	4	
B-Zell-ALCL	2			
Keine Angaben	7	39	8	5
Gesamt	75	75	16	6

3.1.1.3.1 Ergebnisse der Re- Evaluation

Die Re- Evaluation wurde beschränkt auf die Auswertung des Materials, das von Kindern vorlag, die protokollgemäß autolog transplantiert wurden oder eine allogene BSZT erhielten und deren Immunstatus unklar war (Lymphknotenasservate von 24 Kindern). Dabei wurde Material verwendet, das in Gießen vorlag. Von 21 Kindern, die autolog, und drei, die allogen transplantiert wurden, fand eine Re- Evaluation des Tumormaterials aus der Erstdiagnose statt.

Von sieben Kindern konnte der Immunphänotyp zum Diagnosezeitpunkt erstmals ermittelt werden. Drei Patienten wurden wegen der Diagnose eines M. Hodgkin aus der Studie ausgeschlossen. Zudem änderte sich der CD3 Status zum Diagnosezeitpunkt im Vergleich zum lokalen Pathologiebefund bei weiteren zwei Patienten.

Material aus dem ersten Rezidiv von 13 der 24 Kinder wurde ebenfalls nachuntersucht. Dabei wurde bei drei Kindern mit unbekanntem CD3 Status im Rezidiv der Immunphänotyp festgelegt. Bei einem Patienten war im Befund des lokalen Pathologen ein Wechsel des Immunphänotyps im Rezidiv im Vergleich zur Erstdiagnose vorbeschrieben. Dies konnte im Review widerlegt werden. Jedoch zeigte sich in einigen Fällen unterschiedliche

Immunphänotypen zum Zeitpunkt der Diagnose und des Rezidivs (1. oder 2.) (z.B. initial CD3 positiv, CD 3 negativ im Rezidiv). Hierauf wird im nächsten Punkt genauer eingegangen.

3.1.1.3.2 Änderungen des Immunphänotyps im 1. Rezidiv

Bei 35 Kindern war ein Immunphänotyp zum Diagnosezeitpunkt und im Rezidiv verfügbar. 23 Patienten hatten einen identischen CD3- Status initial und im Rezidiv. Bei elf Kindern wurden Differenzen zwischen dem CD3- Status initial und im 1. Rezidiv festgestellt (Tabelle 8). Hierzu kommt noch ein Kind, bei dem sich ein Immunphänotyp erst im 2. Rezidiv verändert hat (initial CD3 pos., 1. Rez. CD3 pos, 2. Rez. CD3 neg). Diese Abweichungen können durch fehlerhafte Färbungen oder durch einen echten Wechsel des Immunstatus zustande kommen. In zwei der zwölf Fälle wurde eine Re- Evaluierung durchgeführt bei der der Wechsel des CD3- Status bestehen blieb. Dies sind insgesamt mehr Patienten mit einem Wechsel eines Immunphänotyps im Rezidiv als erwartet.

In den sechs Fällen, in denen es zu einem Wandel des Immunphänotyps von CD3 positiv zu negativ kam, wurde bei zwei Patienten ein erneuter Wechsel im 2. Rezidiv berichtet (CD3 pos).

Die beiden Patienten, die in der initialen Histologie ein CD 3 negatives ALCL und im 1. Rezidiv einen Wechsel zu einem CD 3 positiven ALCL zeigten, hatten verschiedene Ergebnisse im 2. Rezidiv. Das heißt bei einem Kind wechselte der Immunphänotyp ein zweites Mal (CD3 neg im 2. Rezidiv). Ein anderes Mal wiederholte sich der CD3 Status aus dem 1. Rezidiv (CD3 pos. im 2. Rezidiv).

Zu einem Patienten lagen im 1. Rezidiv keine Angaben über den Immunphänotyp vor. Hier war das ALCL initial CD3 positiv und im 2. Rezidiv CD3 negativ. (initial: CD3 pos, 1.Rez: k.A., 2.Rez: neg, 3.Rez: pos).

Tabelle 8: Änderungen des CD3-Status im Verlauf

Histologie des CD3 Wertes		
Initial	1.Rezidiv	Anzahl
CD3 neg	CD3 pos	4
CD3 pos	CD3 neg	6
CD3 pos	k.A.	1
Insgesamt		11

k.A. keine Angaben

3.1.1.4 Therapie des Rezidivs

3.1.1.4.1 Durchgeführte Therapie

Die Empfehlung der Rezidivtherapie bestand aus den Kursen CC- AA (- BB) und daran anschließend die Durchführung einer autologen BSZT.

Die 75 Patienten können in vier Gruppen unterteilt werden:

- Patienten, die keine Therapie im Rezidiv erhalten haben oder nur palliativ behandelt wurden,
- Patienten, die eine Chemotherapie oder eine lokale Bestrahlung erhalten haben,
- Kinder, die eine Chemotherapie (CT) und zusätzlich eine autologe Blutstammzelltransplantation (BSZT) erhalten haben und
- die vierte Gruppe, die nach der Chemotherapie allogen transplantiert wurde.

Wie man auch aus Abbildung 1 entnehmen kann wurden nur drei Patienten palliativ oder gar nicht therapiert. 18 erhielten eine Chemotherapie und / oder eine lokale Radiatio. Patienten, die die BSZT aufgrund eines erneuten Progresses unter Rezidivtherapie nicht erreicht haben, sind neben den Kindern, die geplant eine Chemotherapie ohne BSZT erhielten, unter CT aufgeführt.

Insgesamt erhielten 39 Patienten die im Protokoll empfohlene autologe BSZT (52%) und bei 15 Patienten wurde eine primär allogene Transplantation durchgeführt.

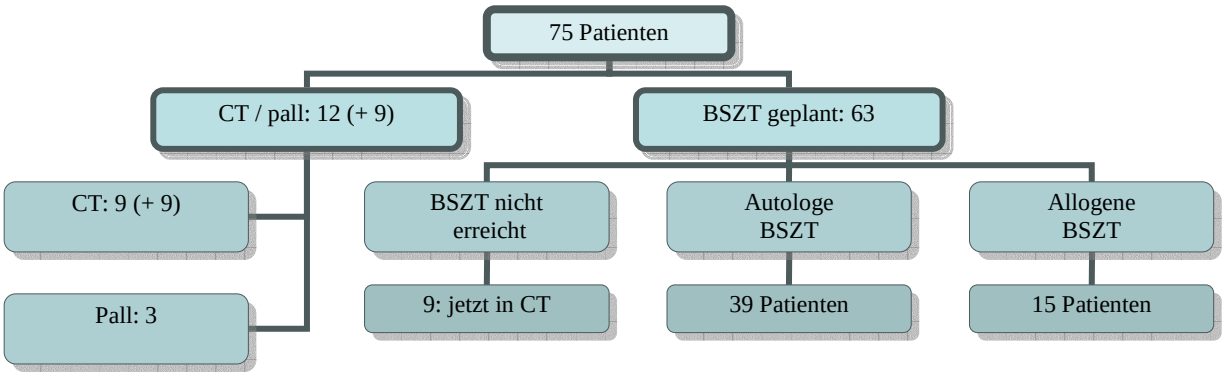

Abbildung 1: durchgeführte Therapie im Rezidiv
CT: Chemotherapie; pall: palliativ therapierte Patienten, BSZT: Blutstammzelltransplantation
(Patienten, die die BSZT aufgrund eines erneuten Progresses unter Rezidivtherapie nicht erreicht haben, sind unter CT aufgeführt.)

3.1.1.4.2 Chemotherapie- Regimes

23 der 75 Kinder (31%) erhielten wie in Tabelle 9 ersichtlich die empfohlene Therapie aus den Chemotherapiekursen CC- AA. Bei 14 Kindern (19 %) kamen diverse Chemotherapien wie CHOP (CPM, DOX, Oncovin, PRED), DEXA- CPM, DHAP (DEXA, HD- ARAC, Cisplatin) sowie Interferon a und andere zum Einsatz.

Tabelle 9:Unterscheidung der ersten beiden Chemotherapieblöcke

Typ des Regimes:	Anzahl	
AA-BB	8	11 %
AA-CC	3	4 %
BB-AA	1	1 %
BB-CC	1	1 %
CC-AA	23	31 %
CC-BB	4	5 %
CC-CC	6	8 %
nur CC	8	11 %
Diverse Regimes	14	19 %
keine Chemotherapie	7	9 %
insgesamt:	75	100 %

Vorphase ausgeklammert, AA, BB, CC – Chemotherapieblöcke nach Empfehlung der NHL- BFM- Gruppe

3.1.2 Gesamt- Überleben

41 Kinder lebten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung noch (OS nach 3 Jahren: 54 ± 6 %) (siehe auch Abbildungen 2 und 3). Gestorben sind insgesamt 34 Patienten, wobei die Mehrzahl (28) an einem Folgerezidiv verstorben ist. Fünf Kinder starben an Behandlungsfolgen (TRM), ein Patient an einem Zweitmalignom.

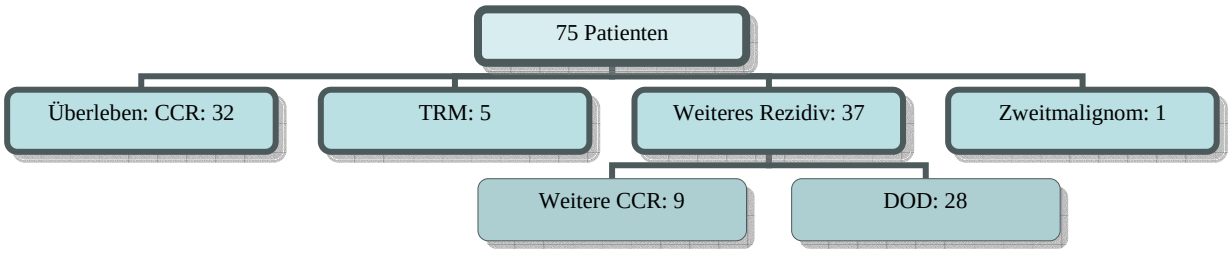

Abbildung 2: Gesamtüberleben
CCR: kontinuierliche komplette Remission nach 1. Rezidiv, weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv; TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod

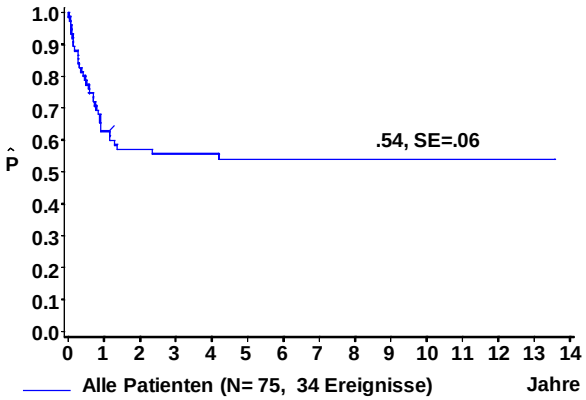

Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit nach erstem Rezidiv
(SE: Standard Fehler)

In den folgenden Abschnitten wird der Einfluss der möglichen Risikofaktoren (Therapie, Zeitpunkt des Rezidivs und Immunphänotyp) auf das Überleben der Kinder mit einem Rezidiv des ALCLs dargestellt.

3.1.3 Einflüsse auf das Überleben

3.1.3.1 Einfuss der Therapie (Tabelle 10)

Wenn man das Überleben nach einem Rezidiv eines ALCLs betrachtet, kann man die Kinder in vier verschiedene Therapiezweige einteilen. Bei palliativ behandelten Kindern überlebte eines von drei. Von den 21 Patienten, die ausschließlich Chemotherapie und/ oder lokale Radiotherapie erhielten, überlebten zwei. Nach Chemotherapie und BSZT kam es bei insgesamt 39 von 54 zu einer anhaltenden Remission. Im Anschluss an die autologe BSZT lebten noch 29 von 39 Kindern: 74 ± 7% (EFS nach drei Jahren: 52 ± 8%) und nach allogener BSZT zehn von 15: 67 ± 12% (EFS nach drei Jahren: 67 ± 12%).

Tabelle 10: Outcome der Patienten mit einem Rezidiv eines ALCLs abhängig von der Therapie, mit der sie im Rezidiv behandelt wurden

			BSZT	
Therapie	keine / palliativ	CT / lokale RT	CT + AT	CT + AL
Patienten	3	18	39	15
CCR		1	21	10
TRM			2	3
Tod (andere Urs.)		1		
Rezidiv /Progress	3	16	16	2
Weitere CCR	1		8	
DOD	2	16	8	2

CT: Chemotherapie; BSZT: Blutstammzelltransplantation; RT: Radiatio; AT: autologe BSZT;
AL: allogene BSZT; CCR: kontinuierliche komplette Remission (weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv); TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod

Die verschiedenen Therapiezweige sind nicht miteinander vergleichbar. Dies zeigt sich schon bei den palliativ oder mit Chemotherapie behandelten Kindern. Diese heterogene Gruppe erfasst neun Patienten, bei denen eine BSZT geplant war. Bei fünf Kindern sollte eine autologe und bei vier eine allogene BSZT durchgeführt werden. Diese konnte jedoch aufgrund einer Progression nicht durchgeführt werden. Alle neun Patienten verstarben im Rahmen der Grunderkrankung, sieben hiervon innerhalb eines Monates nach dem letzten Chemotherapiekurs.

Als Zweitlinientherapie wurde eine Chemotherapie ohne BSZT bei sechs der 18 Patienten eingesetzt. Vier der sechs Patienten verstarben an der Erkrankung, ein weiteres Kind aufgrund

eines Zweitmalignoms. Bei den anderen drei Patienten dieser Gruppe ist unklar, ob eine BSZT angestrebt wurde oder nicht. Sie verstarben an einem weiteren Rezidiv.
Insgesamt erlitten 19 der 21 Patienten ohne BSZT ein Rezidiv und ein Kind verstarb aufgrund eines Zweitmalignoms. 18 Patienten verstarben an der Erkrankung und zwei Kinder sind in Remission. Eins ohne weiteren Rückfall und ein Kind nach weiteren Rezidiven, die ebenfalls mit Chemotherapie behandelt wurden.

Die Kinder, die eine autologe BSZT erhalten haben, wurden nach dem empfohlenen Therapieregime behandelt. 16 der 39 Patienten erlitten einen Rückfall (EFS nach drei Jahren: 52 ± 8%), an dem acht Kinder verstarben. Von den Patienten, bei denen die empfohlene Therapie versagt hatte, konnten insgesamt acht gerettet werden. Dabei erhielten sechs Patienten eine weiterführende Therapie mit zweiter BSZT (fünf Patienten eine sekundär allogene BSZT und ein Kind mit zweiter autologer BSZT). Alle Patienten mit sekundär allogener BSZT überlebten. Das Kind mit sekundär autologer BSZT verstarb an den Folgen des Rezidivs.
Eine primäre allogene BSZT ist nicht Standardtherapie bei Rezidiv eines ALCLs. Der Einsatz ist begründet auf ein individuelles Hochrisikoprofil der Kinder. Es erreichten zehn von 15 Patienten (67 ± 12%) eine langfristige Remission. Drei Patienten verstarben an den Folgen der Transplantation. Nur zwei Kinder rezidivierten nach allogener BSZT und beide starben an der Erkrankung (DOD). Beide Patienten hatten einen Progress unter Primärtherapie erlitten (siehe 3.2.3.1 Die allogene BSZT: Einfluss des Rezidivzeitpunktes).

3.1.3.2 Einfluss des Rezidivzeitpunktes (Tabelle 11, Abbildung 4)

Da bei verschiedenen hämatologischen Neoplasien die Dauer der Remission einen wesentlichen Einfluss auf den Erfolg einer zweiten Therapie hat [9,12,24,55], wurde der Einfluss der Zeitspanne vom Beginn der Initialtherapie bis zum Rezidiveintritt untersucht.
17 Patienten erlitten einen Progress unter der Therapie. Die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten nach drei Jahren war mit 15 ± 9 % signifikant geringer als die der Patienten, die nach der initialen Therapie rezidivierten (65 ± 6%; 38 von 58).

Tabelle 11: Outcome der Patienten mit einem Rezidiv eines ALCLs abhängig von dem Rezidivzeitpunkt

	Progress unter Therapie	Rezidiv nach Therapie
Patienten	17	58
CCR	2	28
TRM	2	3
Tod (andere Urs.)		1
Rezidiv/ Progress	13	26
Weitere CCR	1	10
DOD	12	16

CCR: kontinuierliche komplette Remission (weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv); TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod

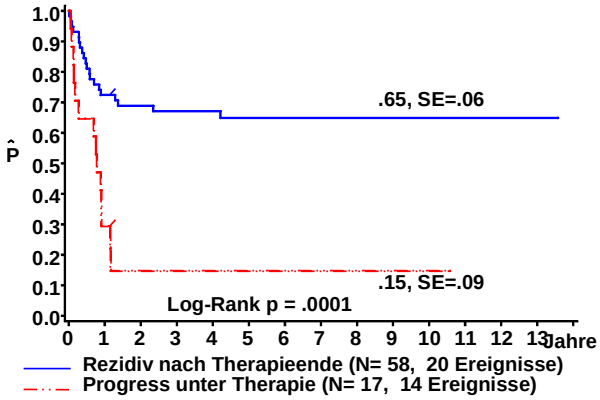

Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit ALCL nach erstem Rezidiv abhängig vom Rezidivzeitpunkt
(SE: Standard Fehler)

3.1.3.3 Einfluss von Therapie und Rezidivzeitpunkt (Tabelle 12, Abbildung 5)

Die im Protokoll empfohlene Therapie war die autologe BSZT nach Reinduktionschemotherapie.

Vier der 17 Kinder mit Progress unter Therapie wurden autolog transplantiert. In allen Fällen kam es nach der Transplantation erneut zu einem Rezidiv. Ein Kind erlangte insgesamt für drei Jahre eine Remission unter Chemotherapie mit oralem Etoposid und Dexamethason. Zwei der insgesamt sechs Patienten, die eine allogene BSZT wegen Progress unter Therapie erhielten, erreichten eine Remission, zwei verstarben an der Grunderkrankung und zwei an den Folgen der Transplantation. Die verbleibenden sieben Patienten mit Progress unter Rezidiv verstarben während der Rezidivchemotherapie vor der geplanten BSZT oder erhielten eine Palliativtherapie.

Von den Kindern mit Rezidiv nach Therapieende wurden 35 Patienten autolog transplantiert. Das OS nach drei Jahren lag bei 80 ± 7% (28 Kinder). 21 von 35 Kindern blieben nach autologer BSZT in anhaltender Remission. Zwei Patienten verstarben an den Folgen der Therapie (TRM). Sieben der zwölf Kinder, die nach autologer BSZT ein Rezidiv erlitten, erreichten später eine anhaltende Remission nach Folgerezidiv. Dabei wurden fünf Kinder sekundär allogen transplantiert und zwei erhielten eine langandauernde Chemotherapie.

Neun Kinder, die ein Rezidiv nach dem Ende der Primärtherapie erlitten, wurden mit einer Konsolidierung und anschließender primärer allogener BSZT behandelt. Von diesen blieben acht Patienten in kontinuierlicher Remission (CCR). Für die Kinder, die ein Rezidiv nach Therapieende erlitten, ohne anschließend eine BSZT zu erhalten, zeigte sich weiterhin ein schlechtes Outcome. Nur zwei Kinder der 14 Kinder erreichten eine Remission nach erneutem Rezidiv.

Insgesamt besteht eine signifikanter Unterschied des EFS zwischen Patienten mit autologer BSZT bei Progress unter Therapie (EFS: 0%) im Gegensatz zu Rezidiv nach Therapieende (EFS 59 ± 9%, $p < 0{,}001$).

Tabelle 12: Outcome der Patienten abhängig von Rezidivzeitpunkt und Therapie, mit der sie im Rezidiv behandelt wurden

	Rezidiv unter Therapie			Rezidiv nach Therapie		
Therapie	CT + AT	CT + AL	keine BSZT	CT + AT	CT + AL	keine BSZT
Patienten	4	6	7	35	9	14
CCR		2		21	8	
TRM		2		2	1	
Tod (andere Urs.)						1
Rezidiv /Progress	4	2	7	12		13
Weitere CCR	1			7		2
DOD	3	2	7	5		11

CT: Chemotherapie; BSZT: Blutstammzelltransplantation; RT: Radiatio; AT: autologe BSZT;
AL: allogene BSZT; CCR: kontinuierliche komplette Remission (weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv);
TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod

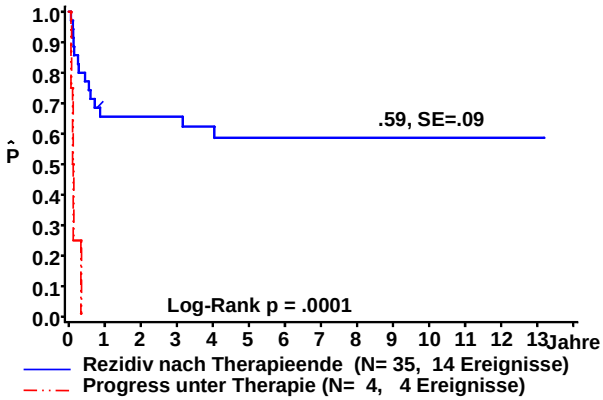

Abbildung 5: Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens nach erstem Rezidiv von Patienten mit ALCL, die mit autologer BSZT behandelt wurden, abhängig vom Rezidivzeitpunkt
(SE: Standard Fehler)

3.1.3.4 Einfuss des Immunphänotyps (Abbildung 6)

24 ALCL waren initial CD3 positiv und 42 negativ für CD3. Bei sieben Patienten lagen keine Informationen über den CD3- Status vor. Zwei Patienten hatten ein ALCL vom B- Zelltyp.

In der Gruppe der Kinder mit CD3 negativem ALCL starben, wie in Tabelle 12 dargestellt, 13 von 42 Kindern am Lymphom (DOD) und drei an der Therapie (TRM). Die Überlebenswahrscheinlichkeit (OS) liegt bei 62 ± 8 % (26 von 42).

Bei den Kindern mit einem CD3 positiven ALCL kam es in 20 von 24 Fällen zu einem Therapieversagen. Davon verstarb ein Kind an einem Zweitmalignom und zwei an der Therapie. Weitere Details kann man der Tabelle 13 entnehmen. Es überlebten insgesamt elf Patienten (45 ± 10 %). Dieser Unterschied in dem OS ist mit einem p von 0,45 nicht signifikant.

Eine sekundäre allogene BSZT wurde bei vier von sieben Kindern, die eine Remission nach erneutem Rezidiv erreichten, erfolgreich durchgeführt.

Tabelle 13: Outcome der Patienten mit Rezidiv eines ALCL abhängig vom Immunphänotyp

Immunphänotyp	CD3 +	CD3-	k.A.	B
Patienten	24	42	7	2
CCR	4	23	3	1
TRM	2	3		
Tod (andere Urs.)	1			
Rezidiv	17	16	4	1
Weitere CCR	7	3		
DOD	10	13	4	1

CCR: kontinuierliche komplette Remission (weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv);
TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod
Histologie: CD3 pos/+ und neg/- ; k.A.: keine Angaben vorhanden; B: ALCL vom B – Zell- Typ;

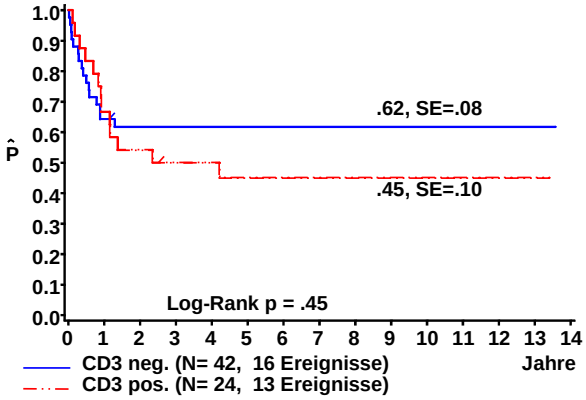

Abbildung 6: Überleben abhängig vom Immunphänotyp
(SE: Standard Fehler)

3.1.3.5 Einfluss des Immunphänotyps auf das Überleben protokollgemäß mit autologer BSZT behandelter Patienten (Therapie) (Tabelle 14)

Da die immunologischen Linienmerkmale der ALCL einen Einfluss auf die Wirkung einer Therapie haben können, wurde die Bedeutung des wichtigsten T- Zellmarkers CD3 auf das OS und EFS bei protokollgemäß mit autologer BSZT behandelter Kinder untersucht.

Von den 39 autolog transplantierten Patienten hatten zwei ein B- Zell- ALCL. 23 Patienten hatten ein CD3 negatives und elf ein CD3 positives ALCL. Der Immunstatus von drei Patienten blieb unbekannt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach autologer BSZT war für Patienten mit einem CD3 positiven ALCL tendenziell, jedoch nicht signifikant geringer als für Patienten mit CD3 negativem ALCL (OS: 55 ± 15% versus 82 ± 8 %, p= 0,07, Abb 7). Die Therapiemortalität (TRM) lag bei beiden ungefähr auf dem gleichen Niveau (1 von 11 bei CD3 pos versus 1 von 24 bei CD3 neg). Es kam bei Patienten mit CD3 positivem ALCL nach

autologer BSZT jedoch signifikant häufiger zu Rückfällen (EFS: 9 ± 9 % versus 69 ± 10 %, p= 0,0008; Abb 8).

Insgesamt erlitten 16 Kinder ein Rezidiv nach autologer BSZT, dabei lag bei über der Hälfte ein CD3 positives ALCL vor. Von den neun Kindern mit CD 3 positivem Immunphänotyp und erneutem Rezidiv erhielten vier Kinder eine sekundäre allogene BSZT und alle erreichten eine anhaltende Remission. Ein Kind wurde sekundär erneut autolog transplantiert und verstarb.

Eins der sechs Kinder mit einem CD3 negativen ALCL erhielt nach erneutem Rezidiv eine sekundäre allogene BSZT und erreichte eine anhaltende Remission.

Tabelle 14: Outcome im Rezidiv autolog transplantierter Kinder abhängig vom Immunphänotyp

Therapie	CT + AT			
Immunphänotyp	CD3 +	CD3-	k.A.	B
Patienten	11	23	3	2
CCR	1	16	3	1
TRM	1	1		
Tod (andere Urs.)				
Rezidiv /Progress	9	6		1
Weitere CCR	5	3		
DOD	4	3		1

CT: Chemotherapie; BSZT: Blutstammzelltransplantation; RT: Radiatio; AT: autologe BSZT;
AL: allogene BSZT; CCR: kontinuierliche komplette Remission (weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv);
TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod
k.A.: keine Angaben zum Immunstatus.

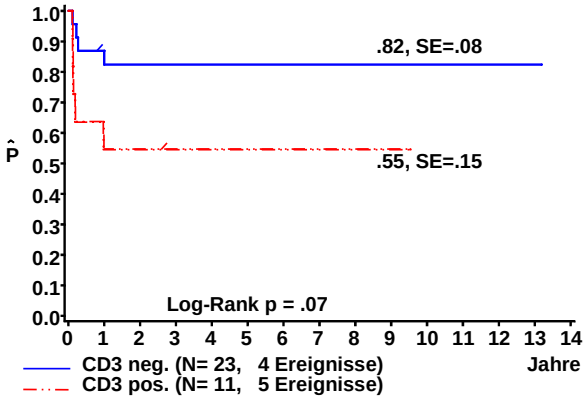

Abbildung 7: OS nach autologer BSZT (aufgeteilt nach Immunphänotyp)
(SE: Standard Fehler)

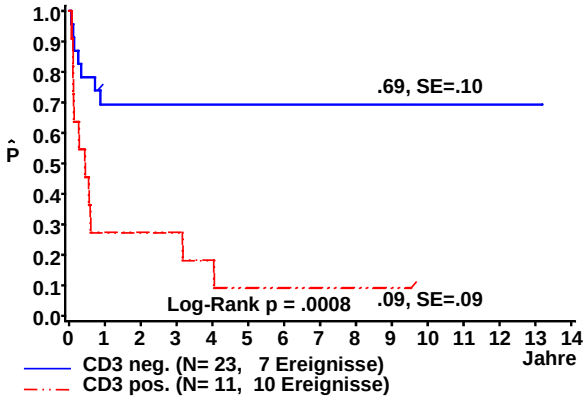

Abbildung 8: EFS nach autologer BSZT (aufgeteilt nach Immunphänotyp)
(SE: Standard Fehler)

3.1.3.6 Einfluss von Immunphänotyp und Zeitpunkt des Rezidivs auf das Überleben protokollgemäß mit autologer BSZT behandelter Patienten (Therapie)

Da kein Kind mit Progress eines ALCL unter Ersttherapie (insgesamt vier Kinder) nach einer autologen BSZT rezidivfrei blieb, wurde der Einfluss des Immunphänotyps auf die protokollgemäß autolog transplantierten Kinder mit einem Rezidiv nach Ersttherapie untersucht.

Bei diesen Kindern, die nach Therapieende ein Rezidiv erlitten, erreichten 15 von 21 Patienten mit CD3 negativen ALCL eine anhaltende Remission nach autologer BSZT. (EFS nach drei Jahren: 72 ± 10 %, siehe auch Abbildung 9). Im Gegensatz dazu blieb nur eins von neun Kindern mit einem Rezidiv eines CD 3 positiven ALCL nach autologer BSZT in Remission (EFS: 11 ± 10 %, p von 0,0026).

Das signifikant geringere EFS bei Patienten mit Rezidiven eines CD3 positiven ALCLs übertrug sich nicht auf das Überleben (OS). Es überlebten sechs von neun Kindern mit CD3 positivem Tumor und 17 von 21 mit CD3 negativem Tumor. Einzelheiten sind in Tabelle 15 aufgeführt. Vier der fünf Patienten mit CD3 positivem ALCL, die nach einem erneuten Rezidiv nach autologer BSZT eine anhaltende Remission (weitere CR) erreichten, taten dies aufgrund einer sekundären allogenen BSZT.

Tabelle 15: Outcome der protokollgemäß autolog transplantierten Patienten mit einem Rezidiv nach Beendigung der Ersttherapie abhängig vom Immunphänotyp

Zeitpunkt	Rezidiv nach Therapie	
Immunphänotyp	CD3+	CD3-
Patienten	9	21
CCR	1	15
TRM	1	1
Rezidiv /Progress	7	5
Weitere CCR	5*	2**
DOD	2#	3

CCR: kontinuierliche komplette Remission (weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv);
TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod; Histologie: CD3 pos/+ und neg/- ;
* vier Kinder erhielten eine allogene BSZT und sind in CCR
** ein Kind erhielt eine allogene BSZT und ist in CCR
# ein Kind erhielt eine autologe BSZT und verstarb an einem Rezidiv

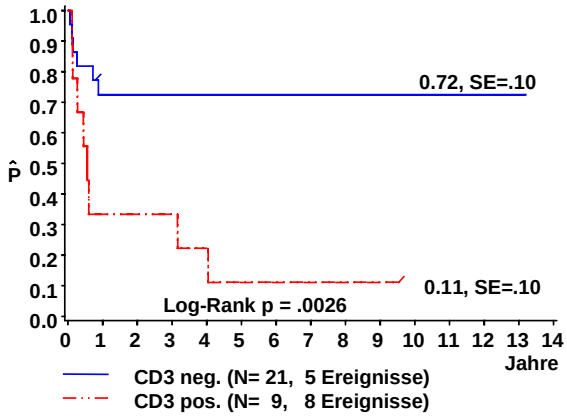

Abbildung 9: EFS der Patienten, die mit Rezidiv nach Therapieende autolog transplantiert wurden, abhängig vom Immunphänotyp
(SE: Standard Fehler)

3.1.3.7 Einfluss von TBI und Graftmanipulation auf protokollgemäß mit autologer BSZT behandelte Patienten

Im Rahmen der autologen BSZT kann die Form der Transplantation Einfluss auf das Überleben haben. Deshalb wurde untersucht, ob CD 34 positiv Selektion, der Einsatz der TBI und die Konditionierung mit unterschiedlichen Hochdosistherapie-Regimes das Outcome beeinflussen können.

3.1.3.7.1 Hochdosistherapie

Es wurden verschiedene Hochdosistherapie-Regimes mit autologem Stammzellrescue durchgeführt (Tabelle 16):

Tabelle 16: Hochdosistherapie- Regimes (Darstellung des allgemeinen Outcomes)

	TBI, VP16,	BUS, VP16,		Anderes Konditionierungsregime	
Konditionierung	CPM	CPM	BEAM	ohne TBI	mit TBI
Patienten	26	5	2	5	1
CCR	16	2	2	1	
TRM	1			1	
Rezidiv/ Progress	9	3		3	1
Weitere CCR	4	3		1	
DOD	5			2	1

CCR: kontinuierliche komplette Remission (weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv); TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod; TBI: Ganzkörperbestrahlung (total body iradiation); [TBI, VP16, CPM], [BUS, VP16, CPM], [TBI, VP16, THIO] + [BEAM]: verschiedene Regimes

3.1.3.7.2 Einfluss der Ganzkörperbestrahlung (TBI) auf das Überleben der autolog transplantierten Patienten

Die Mehrzahl der autolog transplantierten Kinder (27 von 39; 69%) erhielt wie empfohlen eine TBI- haltige HD (Hochdosis)- Therapie. Das Überleben der Patienten mit einem Rezidiv eines ALCLs nach TBI- haltiger HD- Therapie unterscheidet sich nicht signifikant von Patienten, die eine HD- Therapie ohne TBI erhielten (OS bei: Therapie mit TBI: 74 ± 8 % versus Therapie ohne TBI: 74 ± 13 %, Abb 10). Das Auftreten eines Rezidivs oder Progresses ist ebenfalls nicht signifikant verschieden (EFS: mit TBI 58 ± 10 % versus ohne TBI: 40 ± 15 %, p von 0.28).

Neun von zwölf Kindern, die eine HD- Therapie ohne TBI erhielten, erlangten eine anhaltende Remission, vier hiervon erst nach einem erneuten Rückfall. Insgesamt drei der vier Kinder wurden nach dem erneuten Rezidiv mit einer sekundären allogenen BSZT ohne TBI-haltige Konditionierung in die anhaltende Remission gebracht.

Bei zwei Kindern, die ein Rezidiv nach autologer BSZT mit HD-Therapie und TBI erlitten, wurde eine erfolgreiche sekundäre allogene BSZT durchgeführt. Hierbei wurde nur ein Kind nochmals mit TBI behandelt.

Wenn man eine Unterteilung nach dem Immunphänotyp (siehe Tab 17) vornimmt, zeigen sich im Wesentlichen keine Ungleichverteilungen bei der Wahl der Hochdosistherapie.

Konzentriert man sich auf die Patienten mit CD3 negativem ALCL, fällt auf, dass fünf von sieben Kindern unter HD- Therapie ohne TBI eine anhaltende Remission erlangen. Die zwei Kinder, die einen erneuten Rückfall erlitten, erreichten beide eine erneut anhaltende Remission. Das Outcome der Kinder mit CD3 negativem ALCL und TBI- haltiger HD-Therapie ist nicht deutlich schlechter (12 von 18 in CCR).

Tabelle 17: Outcome der autolog transplantierten Patienten bei HD- Therapie mit/ ohne TBI abhängig vom Immunphänotyp

Konditionierung	mit TBI			Ohne TBI	
Immunphänotyp	CD3+	CD3-	k.A.	CD3+	CD3-
Patienten	6	18	3	5	7
CCR	1	12	3		5
TRM		1		1	
Rezidiv /Progress	5	5		4	2
weitere CCR	3*	1		2**	2***
DOD	2	4		2#	

TBI: Ganzkörperbestrahlung; Histologie: CD3 pos/+ und neg/- ; k.A.: keine Angaben vorhanden;
CCR: kontinuierliche komplette Remission (weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv);
TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod
*/ ** zwei Kinder erhielten eine allogene BSZT und sind in weiterer CCR
*** ein Kind erhielt eine allogene BSZT und ist in weiterer CCR
# ein Kind erhielt eine autologe BSZT und verstarb an einem Rezidiv

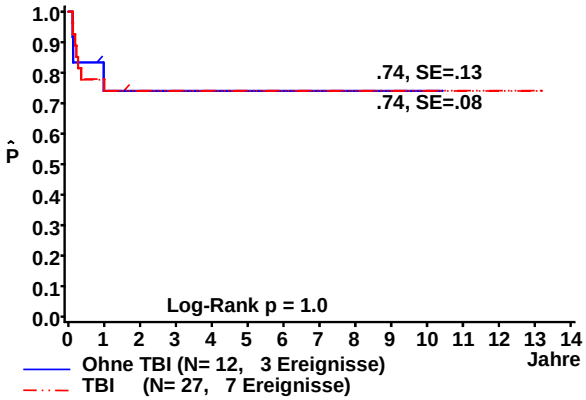

Abbildung 10: OS der autolog transplantierten Patienten abhängig vom Einfluss der Ganzkörperbestrahlung (TBI ja oder nein)
(SE: Standard Fehler)

3.1.3.7.3 Einfluss der CD 34 positiv Selektion auf das Überleben (Tabelle 18)

Die Anreicherung der CD 34 positiven Stammzellen mittels immunomagnetischer Selektion führt zur Senkung der Tumorzellen, die möglicherweise im Transplantat enthalten sein können. Insgesamt 14 der 39 autolog transplantierten Patienten erhielten einen CD 34 positiv selektierten Autograft und 22 Kinder wurden ohne Graftmanipulation transplantiert.

Diese Graftmanipulation bewirkte keine signifikante Wirkung auf das Gesamt- Überleben von autolog transplantierten Kindern mit Rezidiv eines ALCLs (p von 0,49, Abb. 11). Das EFS wird bei den Patienten, die einen CD 34 positiv selektierten Autograft erhielten, mit 63 ± 13% angegeben und mit 48 ± 11 % bei Kindern, die ohne Graftmanipulation transplantiert wurden.

Die Tendenz zu einer erhöhten Rate an Rezidiven in der Gruppe, die keine CD 34 positiv selektierten Autografts erhielten, kann mit der höheren Repräsentanz der Patienten mit CD3 positivem ALCL erklärt werden. Vergleicht man Patienten mit einem CD3 negativem ALCL findet man eine etwa gleiche Verteilung in beiden Gruppen (Patienten mit CD 34 positiv selektiertem Graft: 9 von 12 in CCR versus Patienten ohne Graftmanipulation: 7 von 11 in CCR).

Tabelle 18: Outcome der autolog transplantierten Patienten abhängig von der Graftmanipulation mittels CD 34 + Selektion

Graftmanipulation	CD 34 +			Keine CD 34+				k.A.
	Insg.	CD3-	CD3+	**Insg.**	CD3-	CD3+	k.A.	
Patienten	**14**	12	2	**22**	11	8	3	**3**
CCR	**9**	9		**11**	7	1	3	**1**
TRM	**1**	1		**1**		1		**0**
Rezidiv/ Progress	**4**	2	2	**10**	4	6		**2**
Weitere CCR	**1**		1	**7**	3	4		
DOD	**3**	2	1	**3**	1	2		**2**

CCR: kontinuierliche komplette Remission (weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv); TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod; Graftmanipulation: mit/ ohne CD 34 positiv Selektion; k.A: keine Angaben; Insg.: insgesamt

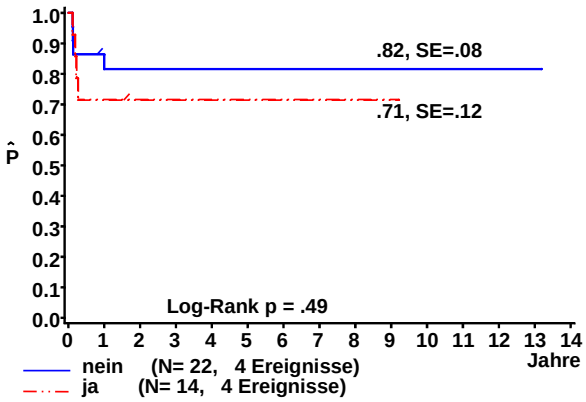

Abbildung 11: OS der Patienten mit einem Rezidiv eines ALCLs nach autologer BSZT in Abhängigkeit von der Graftmanipulation (CD 34 positiv Selektion: ja/nein)
(SE: Standard Fehler)

3.2 Die allogene Blutstammzelltransplantation (BSZT)

Die Rolle der allogenen BSZT in der Behandlung von Rezidiven großzellig anaplastischer Lymphome ist unklar. Bisher wurde nur über Einzelfälle berichtet [6,8,13,14,44,79]. Die separate Auswertung der allogen transplantierten Patienten ermöglicht Aussagen zur Toxizität und Effektivität dieser Behandlungsformen bei ALCL- Rezidiven. 20 Kinder mit einem HR-Rezidiv eines ALCL wurden im Untersuchungszeitraum allogen blutstammzelltransplantiert. 15 Patienten enthielten eine allogene BSZT als erste Transplantation (= primär). Fünf weitere Kinder wurden nach einem Rückfall nach autologer BSZT allogen transplantiert (= sekundär).

3.2.1 Patientencharakteristik

3.2.1.1 Allgemein (Tabellen 19 und 20)

Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 7,5 Jahren (0,3 bis 15,1 Jahre). Die Geschlechterverteilung entsprach einer 3: 1 Aufteilung (Jungen: Mädchen).

17 von 19 getesteten Kindern hatten ein ALK positives ALCL. Im Pathologiebefund bei Diagnosestellung war das ALCL von zwölf Kindern CD3 negativ und von acht Kindern CD3 positiv. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurden 17 von 20 Kindern mit dem Stadium III oder IV eingestuft. Insgesamt waren drei Patienten im Stadium II, 13 im Stadium III; zwei im Stadium IVB und zwei weitere im Stadium IV mit ZNS Befall.

Sechs Kinder wurden aufgrund eines Progresses während der Initialtherapie (Rezidiv unter Therapie) allogen transplantiert. Zehn weitere bekamen ihr Rezidiv innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung im Anschluss an die Initialtherapie. Es bestand ein medianer Abstand von 2,89 Monaten (0,7 bis 14,9 Monate) vom Abschluss der Initialtherapie bis zum Rezidivauftritt bei den 14 Kindern, die nach Therapieende rezidivierten. Ein Rezidiv wurde bei acht Patienten an der vorher befallenen Stelle festgestellt. In neun Fällen trat das Rezidiv an neuen Stellen auf. Bei drei Kindern befiel das Rezidiv neue und vorher befallene Stellen.

Von den fünf Kindern mit Rezidiv nach vorheriger *autologer BSZT* erhielten vier Patienten periphere Blutstammzellen und einer Knochenmark. Das Konditionierungsregime der autologen BSZT basierte bei je zwei Kindern auf TBI, CPM, VP16 und BUS, CPM, VP16. Das fünfte Kind wurde mit BUS, CPM und ARA-C therapiert.

Das mediane Alter bei allogener BSZT lag bei 8,4 Jahren (1,0 bis 16,6 Jahre). Der mediane Abstand von Erstdiagnose bis BSZT betrug 10,8 Monate (3 bis 70,5 Monate). Ein sehr langes Intervall zwischen Erstdiagnose und BSZT (nach 25 Monaten (zwei Kinder), nach 55, nach

69 und nach 71 Monaten) lag bei den fünf Patienten vor, deren allogene BSZT erst sekundär erfolgte. Neun Kinder wurden nach dem ersten Rezidiv allogen transplantiert, sechs nach dem zweiten Rezidiv. Weitere vier Patienten wurden nach dem dritten und ein Kind nach dem fünften Rezidiv transplantiert. Zwölf Patienten erhielten die allogene BSZT in anhaltender Remission, drei in partieller Remission. Weitere drei Kinder wurden im Progress behandelt und bei zwei anderen war der Status nicht bekannt.

Tabelle 19: Patientencharakteristika der Kinder mit allogener BSZT nach einem Rezidiv eines ALCLs

Pat.	Geschlecht	Alter bei Erstdiagnose (Jahren)	Stadium bei Erstdiagnose (St.Jude)	ALK-Status	CD3-Status	Zeitabstand bis zum Rezidiv* (Monate)	Ort des ersten Rezidivs	Anzahl der Rezidive vor allo-BSZT	Auto-BSZT vor allo-BSZT (Monate)
1.	M	10.0	III	Pos	Pos	1.7	lokal.	3	41; in CR3
2.	W	15.1	III	k.A	Neg	5.8	neu (+KM)	1	-
3.	M	4.8	III	Pos	Pos	14.9	lokal.	2	9; in CR2
4.	W	4.25	II	Pos	Neg	0.69	neu	1	-
5.	M	13.4	II	Pos	Pos	1.9	lokal.	2	-
6.	M	3.6	III	Pos	Neg	1.4	lokal.	3	3; in CR3
7.	W	6.4	III	Pos	Pos	4.9	lokal. und neu	5	12; in CR2
8.	M	2.8	III	Pos	Pos	6.6	lokal. und neu	2	53; in CR2
9.	M	10.8	III	Pos	Neg	-1†	lokal.	2‡	-
10	W	7.75	IVKM	k.A.	Pos	2.9	lokal.	1	-
11	M	5.4	III	k.A.	Neg	-1	lokal.	1	-
12	M	7.2	IVKM; ZNS	Pos	Pos	-1	lokal.	2‡	-
13	M	4.1	III	Pos	Neg	11.3	lokal. + und neu (+KM)	1	-
14	M	7.9	III	Pos	Neg	-1	lokal.	1	-
15	M	3.7	IVKM	Pos	Neg	2.9	lokal. und neu	1	-
16	M	10.4	II	Pos	Neg	2.0	lokal.	1	-
17	M	11.9	III	Pos	Neg	0.9	lokal. und neu	3	-
18	M	9.6	III	Pos	Pos	7.3	neu	1	-
19	W	0.3	IVKM; ZNS	Pos	Neg	-1	lokal.	3	-
20	M	13.75	III	Pos	Neg	-1	lokal.	2	-

k.A.: keine Angaben; lokal.: Rezidiv am gleichen Ort lokalisiert wie bei Erstdiagnose; neu: neue Lokalisation des Rezidivs; KM: Knochenmark; ZNS: Zentrales Nervensystem; CR: komplette Remission; allo- BSZT: allogene Blutstammzelltransplantation; auto- BSZT: autologe Blutstammzelltransplantation.
*Zeit von Ende der initialen Therapie bis Rezidiv
† -1: bedeutet: Progress während initialer Therapie
‡: das zweite Rezidiv bzw. ZNS- Befall konnte nicht mit Histologie bestätigt werden

Tabelle 20: Outcome der Patienten mit einem Rezidiv des ALCLs nach allogener BSZT

PAT	Status bei allo-BSZT	Alter bei allo-BSZT (Jahre)	Donor	Stammzell quelle	Kondition-ierung	ATG	GVHD-Prophy-laxe	aGVHD (°)	Extensive cGVHD	Outcome	Follow-up (Monate)
1	PR	15.8	MSD	pBSZ	TBI, ETO, CPM	-	CsA, Steroide	k.A.	+	CR	37
2	CR	6.6	MSD	KM	Dexa-MEAC	-	CsA	I	-	CR	115
3	CR	9.3	MUD	pBSZ	Dexa-MEAC	+	CsA, MTX	III	+	CR	60
4	CR	4.7	MSD	KM	TBI, ETO, CPM	-	CsA, MTX	0	-	CR	132
5	PR	14.1	MSD	pBSZ	TBI, CPM	-	CsA, MTX	IV	+	CR	88
6	CR	4.7	MSD	KM	TBI, ETO, CPM	-	CsA	0	-	CR	108
7	CR	8.5	MUD	pBSZ	Bu, ETO	+	CsA, MTX	0	-	CR	65
8	CR	8.4	MSD	KM	Flu, Mel, TLI 2 Gy	-	CsA, MMF	II	-	CR	17
9	k.A.	11.3	MMFD	KM	TBI, ETO, CPM	+	CsA, MTX, Steroide	0	NA	TRM*	0,75
10	CR	9.6	MUD	KM	TBI, ETO, THIO[a]	+	CsA, MTX	0	-	CR	38
11	PR	5.8	MMFD	pBSZ	TBI, ETO, THIO	+	TCD, CsA	0	-	CR	38
12	k.A.	7.75	MUD	pBSZ	TBI, ETO, CPM	+	Steroide	0	-	TRM*	12
13	CR	6.1	MUD	pBSZ	TBI, ETO, CPM	+	CsA, MTX	II	+	CR	52
14	CR	8.4	MSD	KM	TBI, ETO, CPM	-	CsA, MTX	II	-	DOD	9
15	CR	4.5	MMFD	pBSZ	TBI, ETO, THIO	+	TCD, CsA	0	-	CR	62
16	CR	11.25	MSD	KM	TBI, ETO, CPM	-	CsA	IV	NA	TRM*	3
17	Aktive Erkrankung	12.9	MMFD	pBSZ	TBI, ETO, THIO	+	TCD, Steroide	II	-	CR	46
18	CR	11.3	MUD	pBSZ	TBI, ETO, CPM	+	CsA, MTX	II	-	CR	12
19	Aktive Erkrankung	1.0	MUD	pBSZ	Bu, ETO, THIO	+	CsA, MTX	0	NA	DOD	3
20	Aktive Erkrankung	14.0	MUD	pBSZ	TBI, ETO, THIO	+	CsA, MTX	0	-	CR	24

CR: komplette Remission; PR, Partielle Remission; MSD: HLA- identisches Geschwisterteil; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender; MMFD: HLA-missmatch Familienspender; pBSZ: periphere Blutstammzellen; KM: Knochenmark; TBI: Ganzkörperbestrahlung (12 Gy); TLI: Lymphknotenbestrahlung (total lymphoid irradiation); ETO: Etoposid; CPM: Cyclophoshpamid; THIO: Thiotepa; Dexa-MEAC: Dexamethason, Melphalan, Etoposid, Cytarabin, Cyclophosphamid; Bus: Busulfan; Flu: Fludarabin; Mel: Melphalan; TCD: in vitro T-cell-Depletion; ATG: Antithymozytenglobulin; GVHD: Graft-versus-host disease (a: akut, c: chronisch); CsA: Cyclosporin; MTX: Methotrexat; DOD: tumor-/krankheitsbedingter Tod; TRM, therapiebedingte Sterblichkeit; k.A.: keine Angabe; NA: nicht anwendbar

*TRM: Patient 9, Systemische Aspergillose und interstitielle Pneumonie; Patient 12, cerebrale Aspergillose; Patient 16, aGVHD IV°

3.2.1.2 Therapie (Tabelle 20)

Insgesamt acht der 20 Kinder erhielten das empfohlene Reinduktionschemotherapie- Regime mit CC- AA, bei sechs weiteren Kindern wurde mit dem Kurs CC begonnen (2x CC; 2x CC- BB, 2x CC- CC). Die Kurse AA- BB wurden zweimal und BB- AA einmal eingesetzt. Drei weitere Patienten wurden mit anderen Regimes therapiert.

Das Konditionierungsregime bestand bei neun Kindern aus TBI, VP16 und CPM. Weitere fünf Kinder erhielten ebenfalls TBI, VP16 und THIO statt CPM. Ein Kind bekam CPM und TBI und zwei weitere wurden mit BUS und VP16 therapiert, wovon eins noch zusätzlich THIO erhielt. Drei Patienten wurden mit einer Konditionierung mit reduzierter Intensivität behandelt (2x Dexa- Meac bestehend aus MEL (Melphalan), VP16, CPM, ARA- C; 1x FLU (Fludarabin), MEL, 2Gy an TLI (total lymphoid irradiation)). Insgesamt wurden 15 Patienten mit einer TBI von 12 Gy bestrahlt.

Acht Patienten bekamen ihr Transplantat von einem HLA- identischem Geschwisterkind (MSD) und acht von einem HLA- kompatiblem Fremdspender (MUD). Bei vier weiteren Kindern diente ein HLA- missmatch Familienspender (MMRD) als Donor. Dies war in zwei Fällen ein Elternteil, in je einem Fall ein Geschwisterkind und ein Großvater.

Sieben Patienten erhielten als Transplantat Knochenmark und zwölf Patienten periphere Blutstammzellen. Von einem Kind ist die Stammzellquelle nicht bekannt.

Von den vier Kindern, bei denen als Donor ein MMRD fungierte, wurde bei dreien eine T-Zell- Depletion als GvHD- Prophylaxe durchgeführt.

3.2.2 Gesamt- Überleben

15 der 20 allogen transplantierten Kinder überlebten langfristig (OS: 75 ± 10 % nach 3 Jahren) nach allogener BSZT (siehe Abbildung 12). Zwei Kinder mit Progress unter Ersttherapie erlitten ein Rezidiv und starben an der Erkrankung. Drei Patienten (15%) erlagen den Folgen der Transplantation (TRM). Davon starb ein Kind an systemischer Aspergillose und interstitieller Pneumonie, ein weiteres an zerebraler Aspergillose und ein Kind an einer akuten GvHD Grad IV. Die kumulative Inzidenz in Abbildung 13 von TRM und Folgerezidiv nach allogener BSZT liegt bei 15 ± 9 % bzw. 10 ± 7 %. Alle Ereignisse traten innerhalb des ersten Jahres nach BSZT auf.

Die fünf Kinder, die die allogene BSZT als zweite BSZT aufgrund eines Rückfalles nach autologer BSZT erhalten hatten, erreichten alle eine anhaltende Remission.

Die zwei Patienten, die einen Rückfall erlitten, wurden aufgrund eines Progresses unter Ersttherapie allogen transplantiert und verstarben an einem Folgerezidiv nach allogener BSZT. Eines dieser Kinder wurde mit aktiver Erkrankung und eines in CR transplantiert.

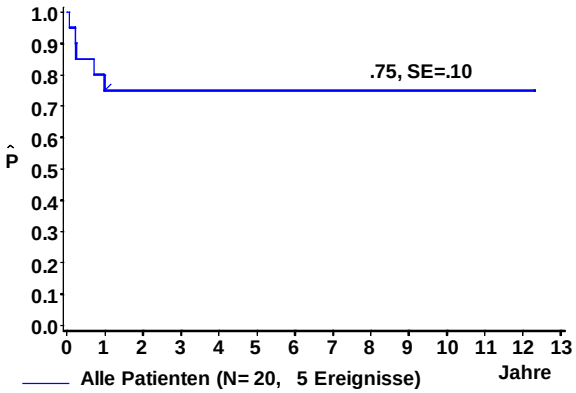

Abbildung 12: OS der Patienten mit einem Rezidiv eines ALCLs, die allogen transplantiert wurden (SE: Standardfehler)

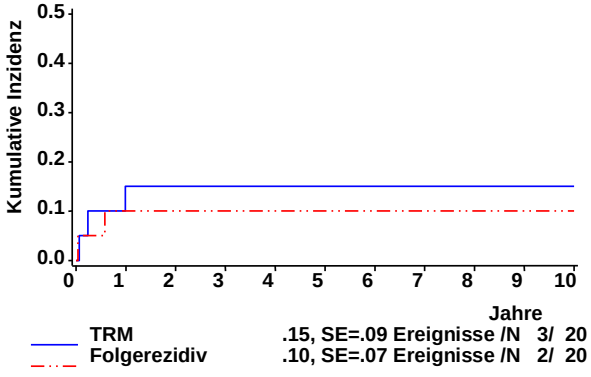

Abbildung 13: Kumulative Inzidenz von TRM und Folgerezidiv nach allog. BSZT

3.2.3 Einflüsse auf das Überleben bei allogen transplantierten Patienten:

3.2.3.1 Einfluss des Rezidivzeitpunktes (Tabelle 21)

Bei der gesamten Patientengruppe von 75 Kindern hatte der Rezidivzeitpunkt einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben. Dies spiegelt sich auch in der Gruppe der allogen transplantierten Patienten wieder.

Von den sechs Patienten, die wegen eines Progresses unter der Therapie allogen transplantiert wurden, starben zwei an der Therapie und zwei an einem Rezidiv. Zwei Kinder überlebten trotz des hohen Risikoprofils. Von den 14 Patienten, bei denen wegen eines Rezidivs nach Abschluss der Initialtherapie allogen transplantiert wurde, überlebten 13, einer starb (an einer akuten GvHD Grad IV). Kein Kind, bei dem es zu einem Rezidiv nach Abschluss der Initialtherapie kam, erlitt ein Folgerezidiv nach allogener BSZT.

Tabelle 21: Outcome der allogen transplantierten Patienten mit einem Rezidiv eines ALCLs abhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs

	Rezidiv unter Therapie	Rezidiv nach Therapie
Patienten	6	14
CCR nach allogener BSZT	2	13
TRM	2	1
Rezidiv/ Progress	2	
Weitere CCR		
DOD	2	

CCR: kontinuierliche komplette Remission nach AL; (Weitere CCR: CCR nach Rezidiv nach AL); TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod

3.2.3.2 Einfluss des Immunphänotyps

Nur vier Kinder mit Rezidiv eines CD3 positiven ALCL wurden primär allogen transplantiert. Bei keinem dieser Kinder kam es zu einem Rezidiv, ein Kind verstarb an den Therapiefolgen. Von den elf allogen transplantierten Kindern mit einem Rezidiv eines CD 3 negativen ALCLs erreichten sieben Kinder eine anhaltende Remission, vier Patienten verstarben, zwei davon an der Therapie und zwei an einem Rezidiv. Kein Kind mit einem Folgerezidiv eines ALCLs nach allogener BSZT konnte eine erneute Remission erreichen.

3.2.3.3 Einfluss von Transplantationsbedingungen

Neben dem Rezidivzeitpunkt und dem Immunphänotyp könnten auch der Stammzelldonor oder die Konditionierung einen Einfluss auf das Überleben der Patienten nach allogener BSZT haben.

3.2.3.3.1 Einfluss des Stammzelldonor- Typs

Bei der allogenen BSZT ist die TRM nach Fremdspender- Knochenmarktransplantation oder haploider BSZT generell höher als bei der BSZT von HLA- identischem Geschwistern (MSD). Wie in Tabelle 22 dargestellt, war jedoch in dieser Kohorte von ALCL- Rezidiv Patienten kein Einfluss des Stammzelldonors auf das Überleben oder die therapieassoziierte Sterblichkeit nach allogener BSZT festzustellen.

Tabelle 22: Outcome der allogen transplantierten Patienten mit einem Rezidiv eines ALCLs abhängig vom Stammzelldonor- Typ

	MSD	MUD	MMRD
Patienten	8	8	4
CCR nach allogener BSZT	6	6	3
TRM	1	1	1
Folgerezidiv	1	1	
CCR nach Folgerezidiv			
DOD	1	1	
Akute GvHD (≥ 2)	4	3	1
Chronische GvHD (schwer)	2	2	

MSD: HLA-identisches Geschwisterteil ; MUD: HLA-kompatibler Fremdspender;
MMRD: HLA-missmatch Familienspender; CCR: kontinuierliche komplette Remission nach allogener BSZT; (CCR nach Folgerezidiv: CCR nach Rezidiv nach allogener BSZT); TRM: therapiebedingte Sterblichkeit; DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod; OS: Überleben (allgemein); GvHD: Graft versus Host Disease;

Eine akute GvHD mit Grad II bis IV entwickelten insgesamt acht Patienten. Vier Patienten entwickelten eine akute GvHD nach MSD- BSZT, davon zwei Grad II und zwei Grad IV. Ein Kind mit Grad IV verstarb daran drei Monate nach BSZT. Drei Kinder, die von einem MUD transplantiert wurden, erlitten eine akute GvHD, davon Grad II (zwei Kinder) und Grad III (ein Kind). Eine schwere chronische GvHD trat nur bei vier Kindern auf.

3.2.3.3.2 Einfluss der Konditionierung

Die Konditionierung basierte bei 15 von 20 Patienten auf 12 Gy fraktionierter TBI mit VP16 und entweder CPM oder THIO. Elf erreichten eine anhaltende Remission (OS), ein Kind verstarb an der Erkrankung (DOD) und drei weitere an den Folgen der BSZT (TRM). Zwei Kinder wurden mit BUS, mit VP16 und THIO konditioniert. Ein Patient erreichte eine OS und ein Kind verstarb am Tumor (DOD). Drei Kinder bekamen eine Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC: reduced intensity conditioning) und erreichten eine anhaltende Remission (OS). Zwei dieser Kinder wurden mit Dexa- Meac und ein Patient mit Flu, Mel und 2Gy TLI behandelt.

Aufgrund der kleinen Zahlen können keine Schlüsse über die Effektivität des jeweiligen Konditionierungsregimes gezogen werden. Insgesamt findet sich kein Einfluss der Konditionierung auf das Outcome der allogen transplantierten Kinder.

4 DISKUSSION

4.1 Stellenwert der vorliegenden Studie im Kontext bisheriger Untersuchungen des pädiatrischen ALCL

Ziel der Arbeit war es, das Outcome unter einer Therapiestrategie mit autologer BSZT bei Kindern mit einem Rezidiv eines ALCLs zu überprüfen. Es sollten Risikofaktoren für ein Folgerezidiv unter dieser Therapie erarbeitet werden. Erkenntnisse für therapeutisches Vorgehen während der Initialtherapie existieren bereits [7,63,69,79]. Bisher gibt es jedoch kaum Daten, die sich mit der Therapie eines ALCLs im ersten Rezidiv beschäftigen. Nur in der französischen Studie von Brugières [8] werden 41 Patienten mit einem Rezidiv ausgewertet. Ungefähr 25-40 % aller Kinder und Jugendlichen mit ALCL erleiden ein Rezidiv [8,65]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Kinder beträgt in den bisher publizierten kleinen Serien ca. 50 % [8,23,65].

Die hier durchgeführte Studie ist eine retrospektive Analyse und steht in Abhängigkeit zu den damit verbundenen Einschränkungen. Es ist jedoch die weltweit größte untersuchte Gruppe von 75 Kindern mit einem Rezidiv eines ALCLs nach einer einheitlichen intensiven Vortherapie, die mit einer geringen Rezidivrate verbunden ist [42,65].
Die Analyse zeigt, dass

1) die Therapie im Rezidiv,
2) der Rezidivzeitpunkt und
3) der Immunphänotyp bei autolog transplantierten Kindern

einen Einfluss auf das EFS (ereignisfreie Überleben) der Patienten hat.

Die im Rezidiv mit allogener BSZT behandelten Kinder stellen die weltweit größte untersuchte Gruppe dar. Wir konnten eine erstaunlich hohe Effektivität dieser Therapie nachweisen. Hier zeigten sich Hinweise auf ein Graft- versus- Lymphoma- Effekt.

4.2 Auswertung des gesamten Patientenkollektivs

4.2.1 Patientencharakteristik

Ein Rezidiv eines ALCLs bei Kindern, die initial nach dem BFM- Protokoll behandelt wurden, trat im kurzen Abstand nach Erstdiagnose auftritt. 93% der Kinder rezidivierten innerhalb der ersten zwei Jahre (1- 20 Monate) nach Diagnose. Nur bei fünf von 75 wurde ein Rezidiv später diagnostiziert [69].

Auch nach anderen Frontline- Therapien kam es zu frühen Rezidivzeitpunkten [7,63,69,79]. In der französischen Studie von L. Brugières [7] erlitten 21 der 78 Kinder, die eine Remission erreichten, ein Rezidiv. Der Median des Rezidivzeitpunktes liegt hier bei zehn Monaten nach Diagnose und bis auf zwei Ausnahmen trat das Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre auf. In einer Studie von D. Williams [79] wird dies ebenfalls bestätigt. Hier kam es zu 13 Rezidiven unter 59 Kindern, die eine Remission erreichten. Diese Rückfälle traten alle innerhalb der ersten 14 Monate (Median: fünf Monate) nach Diagnose bzw. Therapiebeginn auf.

Die zeitliche Rezidivkaskade erlaubt es, einen engen Nachbeobachtungsraum zu definieren. Bei einer intensiven Nachbetreuung der Patienten in den ersten zwei Jahren besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit der frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Rezidiven. Dagegen erscheint nach den ersten zwei Jahren eine weniger intensive Betreuung ausreichend zu sein.

Eine kleine Gruppe von Kindern zeigte eine Veränderung des Immunphänotyps vom 1. Rezidiv des ALCLs zu dem Folgerezidiv. In seltenen Fällen konnte auch eine erneute Veränderung im 2. oder 3. Rezidiv erfasst werden. Mögliche Erklärungen hierfür sind ein Verlust an Oberflächeneigenschaften (hier z.B. CD3) oder eine Fehlinterpretation bei begrenzter Anzahl an Tumorzellen im Präparat. In ALCL Biopsien liegen häufig weniger als 10 % an Tumorzellen vor [74]. So kann eine starke Färbung der Begleitzellinfiltration in der Immunhistochemie eine Positivität von Tumorzellen vortäuschen.

4.2.2 Gesamt-Überleben

Die einzigen vergleichbaren Daten zu Patienten mit einem Rezidiv eines ALCLs findet man in der Studie von L. Brugières [8]. Hier lag das Überleben der 41 Kinder nach drei Jahren bei 69% (53- 82%) und das EFS bei 44% (29- 61%). Die Kinder erhielten als Firstline- Therapie COPAD oder das Protokoll HM 89 und HM 91.

Die Angaben zum OS in der französischen Studie fallen etwas besser aus als in den hier vorgenommenen Auswertungen. Ein Folgerezidiv trat bei L. Brugières in 37 % der Fälle auf, ebenfalls seltener als in der vorliegenden Arbeit. Die Primärtherapie der französischen Arbeit war jedoch innerhalb des Untersuchungszeitraums unterschiedlich. Die ersten Patienten, die in die Auswertung mit aufgenommen wurden, erhielten COPAD als Primärtherapie (12 von 41), eine nach heutigem Wissensstand unzureichende Ersttherapie. Erst die Patienten, die initial nach dem Protokoll von HM 89 und 91 (29 von 41) behandelt wurden, erhielten eine nach heutigem Standpunkt suffiziente Primärtherapie. Der Erfolg der Rezidivtherapie nach COPAD- Initialtherapie (EFS nach drei Jahren: 58% (32-81%)) war signifikant höher als nach HM 89 und 91 Regimen [8]. Die Rate an ereignisfreiem Überleben der Rezidivpatienten aus der französischen Studie, die initial eine zur BFM- Therapie vergleichbar intensive Behandlung (HM 89 und 91) erhielt war: EFS nach drei Jahren: 30 % (14- 52%) (29 Patienten, 16 Ereignisse). Dies liegt tendenziell etwas unter den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

4.2.3 Einflüsse auf das Überleben

4.2.3.1 Einfuss der <u>Therapie</u>

Die Therapieempfehlung bei einem Rezidiv eines ALCLs war in der deutschen BFM- Studie eine Re- Induktionschemotherapie mit anschließender autologer BSZT. Die allogene BSZT wurde erst ab Anfang der neunziger Jahre (12/91) für Risikopatienten individuell empfohlen oder im zweiten Rezidiv angewandt. Einige Patienten wurden aus unterschiedlichsten Gründen ebenfalls abweichend von der Empfehlung nur mit einer Chemotherapie behandelt. In dieser Gruppe befinden sich auch Patienten, die eine geplante BSZT nicht mehr erreicht haben (neun von 18) und zählen damit zu den Hochrisikopatienten.

Demzufolge kann man das Patientenkollektiv der autolog transplantierten Kinder weder mit den allogen transplantierten Kindern, noch mit den nur chemotherapierten Patienten vergleichen, da die beiden letzten Gruppen Risikopatienten enthalten.

Die retrospektive Analyse ermöglicht daher keinen Vergleich zwischen den verschiedenen Therapiearmen.

- Die Patienten im Arm mit Chemo-Monotherapie haben ein sehr schlechtes Outcome (Überleben: eines von 18 Kindern). Daher bietet eine alleinige Chemotherapie mit den angewendeten Medikamenten Kindern mit einem Rezidiv eines ALCLs keine Therapiealternative. Hier ist zu berücksichtigen, dass für viele Patienten eine BSZT geplant war, die bei diesen aufgrund eines weiteren Progresses nicht durchgeführt werden konnte.
- Die Therapie mit autologer BSZT zeigt ein EFS von etwa der Hälfte der Patienten und ein Überleben von über ¾ der Patienten. Dies weist daraufhin, dass ein Teil der Kinder mit Folgerezidiv nach autologer BSZT noch langfristig überlebt hat.
- Die allogene BSZT wird hingegen nur bei wenigen Hochrisikopatienten durchgeführt. Trotz einer hohen Therapiemortalität fällt ein gutes Outcome auf.

Brugières et al. berichten über 21 Patienten, die mit einer autologen BSZT behandelt wurden. Dabei erhielt die Mehrzahl der Kinder (mindestens 14) eine intensive Firstline-Chemotherapie, die mit den Regimes der BFM- Studiengruppe vergleichbar sind. Es erlitten zehn Patienten ein erneutes Rezidiv. Ein Kind starb an TRM. Es überlebten 16 von 21 Kindern nach autologer BSZT [8]. Dies liegt ungefähr in der gleichen Größenordnung wie bei der vorliegenden Arbeit.
21 Kinder wurden mit C(V)BA behandelt. Dies ist ein Regime mit CCNU (Lomustin), VBL, (Bleo) und ARA- C über zwölf Monate. Ein Patient erhielt nur VBL über zwölf Monate. Es kam zu zehn Rückfällen [8]. Diese Studie zeigte keine Unterschiede zwischen dem EFS bei Kindern mit und ohne autologer BSZT (45% [20- 73%] bzw. 52% [31- 73%]). Das Fazit lautet, dass ‚eine verlängerte konventionelle Chemotherapie oder Vinblastin- Dauertherapie genauso effektiv sein könnte wie eine intensive Re-Induktionschemotherapie mit anschließender autologer BSZT' [Zitat aus Brugières et al:8]. Hierbei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass elf von 21 Patienten, die eine weitere konventionelle Chemotherapie ohne BSZT- Konsolidierung enthalten haben, initial mit einer wenig intensiven Firstline- Therapie behandelt wurden, d.h. die Hälfte zum ersten Mal suffizient therapiert wurde.
Die Studie von R. Fanin et al. [23] beschäftigt sich mit der autologen BSZT als Therapie für ALCL in erster anhaltender Remission (nach Frontlinetherapie) bei erwachsenen und

pädiatrischen Patienten. Sie gibt ein Überleben von 70,3 % bei zehn Jahren Beobachtungszeitraum in der Gesamtgruppe an. Bei den 18 pädiatrischen Patienten war das Ergebnis signifikant besser (p: 0,032) mit einem OS von 94% (17 von 18 Kindern). R. Fanin et al. empfehlen die Therapie für Kinder, deren Tumor sich nur partiell zurückgebildet hat, für Non- Responder der Initialtherapie und für Rezidive. Bei einem EFS von 75% mit sechs Blöcken konventioneller Chemotherapie entsprechend der BFM- Ersttherapie hat die autologe BSZT für die initiale Therapie keine Bedeutung [8,70]. Patienten mit einem Non- Response oder Progress unter Ersttherapie profitieren nach unseren Daten im Gegensatz zu den Aussagen der italienischen Studie nicht von einer autologen BSZT (‚EFS' 0 von 4).

Nach allogenen BSZT ist die Rezidivrate niedrig (zwei von 20). Bisher gibt es zu dieser Therapie außer Case- Reports [6,13,48] keine Vergleichsdaten. Die therapiebedingte Mortalität liegt bei drei von 20 Kindern. Diese Toxizität ist für die durchgeführte Therapie akzeptabel. Das OS entspricht dem EFS. Für Kinder, die nach der allogenen BSZT ein weiteres Rezidiv erleiden, sind nach aktueller Studienlage die Überlebenschancen sehr gering.

4.2.3.2 Einfluss des Rezidivzeitpunktes

Die Prognose für Kinder mit einem Progress unter Therapie ist signifikant schlechter als bei einem Rezidiv nach Therapieende. Dabei ist es nicht von Bedeutung, ob sie eine Chemotherapie oder eine autologe BSZT als Rezidivtherapie erhalten. Kein Kind blieb nach einer Chemotherapie oder autologer BSZT rezidivfrei. Zwei der sechs Kinder, die allogen transplantiert wurden, erreichten eine anhaltende Remission.

In allen bisher publizierten Studien bei einem ALCL- Rezidiv hat der Zeitpunkt des Rezidives einen Einfluss auf das Überleben: In der französischen Studie wird das frühe Auftreten des Rezidivs innerhalb der ersten zwölf Monate als Hochrisikofaktor angeführt.

Eine Studie aus Japan [48] zeigt ein niedrigeres OS bei Patienten, die während Initialtherapie einen Progress erlitten (43 ± 19 %), im Vergleich zu Kindern mit einem Rezidiv nach Therapieende (69 ± 14 %, p= 0,055). Williams et al. [79] beschreiben, dass von den elf Kindern, die einen Progress unter der Therapie (neun Patienten) oder eine partielle Remission gefolgt von einem Progress (zwei Patienten) erlitten, neun Kinder verstarben. Hierbei starben zwei an den Therapiefolgen. Dieses signifikant erniedrigte Überleben bestätigte sich in unserer Studie, mit der Ausnahme, dass Kinder einen Progress unter Therapie nur nach einer allogenen BSZT überleben. Die allogene BSZT könnte ein therapeutischer Ansatzpunkt für diese Hochrisikopatienten sein.

4.2.3.3 Einfluss des Immunphänotyps

Fast alle Patienten mit einem ALCL haben T- Zellen als Ursprungszellen. Viele ALCLs exprimieren jedoch kaum oder keine T- Zelloberflächenmarker. Wir haben die Expression des klinisch- immunologisch wichtigen Merkmals, CD3, auf seine prognostische Wertigkeit hin untersucht (siehe auch 2.1.3.2.1. Wandel der Definition des Immunphänotyps). In Studien, die sich mit der Primärtherapie und dem Outcome bei Patienten mit ALCL beschäftigen, zeigte sich kein Einfluss der Immunparameter T- versus Null- Zelltyp. Hierbei wird der T- Zelltyp ausschließlich über den Oberflächenmarker CD3 definiert. In einer Studie von Brugières et al. zeigte sich kein signifikanter Einfluss (p= 0.11) von T- versus N - Zell ALCL [7]. Bei den 61 Kindern mit T- Zell ALCL lag das EFS nach drei Jahren bei 70% (56- 81%). Die neun Kinder mit Null- Zell ALCL hatten ein EFS von 44 % (19- 73%). Die Verteilung von T- Zell versus Null- Zell ALCL in den vorangegangenen deutschen Studien entspricht ungefähr einer Verteilung von CD3 positivem zu CD3 negativem ALCL in der vorliegenden Studie [56,58,63,69]. Bei Seidemann et al. wurde bei 89 Kindern vierzigmal der T-Zelltyp (EFS 67 ± 8 %) und einunddreißigmal der Null-Zelltyp (EFS: 84 ± 7 %) diagnostiziert [70]. Dieser Unterschied ist mit einem p von 0,17 nicht signifikant. Insgesamt gibt es bei der Ersttherapie keinen Einfluss von CD3 auf das Outcome der Patienten.

In der vorliegenden Studie konnte man feststellen, dass Kinder mit einem CD3 positivem Tumor im Rezidiv kein signifikant schlechteres OS haben, als Kinder mit einem CD3 negativen ALCL. Die Bedeutung des Immunphänotyps im Rezidiv hat aber im Zusammenhang mit der durchgeführten Therapieart eine Bedeutung (s.u.).

4.2.3.4 Einfluss des Immunphänotyps auf protokollgemäß mit autologer BSZT behandelte Patienten (Therapie)

Das ereignisfreie Überleben bei autolog transplantierten Kindern mit einem CD 3 positivem ALCL ist signifikant niedriger als bei Kindern mit CD3 negativem ALCL, welche die gleiche Therapie erhielten. Trotzdem zeigen die Ergebnisse, dass Kinder mit einem CD3 negativen ALCL im Rezidiv eine gute Überlebenschance mit autologer BSZT haben. Somit kann diese wenig toxische Therapie als Standardtherapie bezeichnet werden. Eine autologe BSZT kann jedoch für Patienten mit einem Rezidiv eines CD3 positiven ALCLs nach unseren Daten nicht empfohlen werden.

Hinweise darauf, dass eine allogene BSZT für diese Patienten die richtige Therapie sein kann, geben die Daten, dass sieben der acht Kinder, die entweder primär oder nach Rezidiv nach autologer BSZT (vier) sekundär allogen transplantiert wurden, überlebt haben.

4.2.3.5 Einfluss von Immunphänotyp und Zeitpunkt des Rezidivs auf protokollgemäß mit autologer BSZT behandelte Patienten (Therapie)

Die vorliegende Studie, wie auch Arbeiten aus England und Japan [48,79], zeigen eine signifikant schlechtere Prognose für Kinder mit einem Progress unter Therapie- unabhängig von der Therapie und unabhängig vom Immunphänotyp. Eine autologe BSZT stellt keine Erfolg versprechende Therapiemöglichkeit für einen Patienten mit einem Progress während der Initialtherapie dar. Ein möglicher Ansatz ist die allogene BSZT (siehe 4.3. die allogene BSZT).

Bei den Patienten, die nach abgeschlossener Frontline- Therapie ein Rezidiv erlitten, entspricht die autologe BSZT der Therapieform der Wahl für Kinder mit einem CD3 negativem ALCL mit einem EFS nach drei Jahren von 72 ± 10 %.

4.2.3.6 Einfluss von TBI und Graftmanipulation auf protokollgemäß mit autologer BSZT behandelte Patienten

Die Unterschiede bei der Durchführung der autologen BSZT könnten theoretisch das EFS oder das Gesamt-Überleben (OS) beeinflussen. So hat sich bei disseminierten, soliden Tumoren wie dem Ewing- Sarkomen und den Neuroblastomen die CD34- Positivselektion als in vitro- Aufbereitung durchgesetzt, obwohl deren Effektivität zur Reduktion möglicherweise kontaminierender Tumorzellen bisher nicht eindeutig belegt wurde [5,17,43]. Das Konditionierungsregime beeinflusst z.B. das Outcome bei allogener BSZT bei AML oder ALL [25]. In unserer retrospektiven Kohorte fand sich kein Einfluss einer CD34 positiv Selektion oder einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) als Teil eines Konditionierungsregimes (z.B. TBI, VP, CPM) auf das EFS oder OS.

Das bedeutet, dass bei einer autologen BSZT

1.) auf die toxische TBI in der Konditionierung verzichtet werden kann.

Die Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der TBI werden nicht durch Vorteile im Überleben aufgewogen. Zu diesen Langzeitfolgen gehören: Erhöhung des Auftretens von

Sekundärmalignomen, Reduktion des Wachstums und der Schilddrüsenfunktionen sowie Infertilität.

2.) keine CD34 positiv Selektion notwendig ist. Diese indirekte T- Zell- Depletion ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Virusinfektionen verbunden und sehr teuer.

Die Verteilung des Immunphänotyps (gemessen an CD3) ist in den Gruppen mit und ohne TBI ähnlich.

Es haben aber deutlich mehr Kinder mit einem CD3 negativen ALCL eine CD34 positiv Selektion erhalten. Eine Differenz im Überleben ist nicht zu erkennen.

4.3 Die allogene Blutstammzelltransplantation (BSZT)

Die Bedeutung der allogenen BSZT ist in der Behandlung der Kinder mit einem Rezidiv eines ALCLs noch nicht definiert. Es fehlen Aussagen zur Effektivität und Toxizität. Diese Therapieform ist bis jetzt nur bei Kindern mit einem Hochrisikoprofil, z.B. einem Progress unter Initialtherapie, durchgeführt worden.

Das Re- Rezidivrisiko ist mit 10 ± 7 % für Hochrisikopatienten (d.h. Kinder mit mehrfachen Rezidiven bzw. aktiver Erkrankung oder anderen Risikofaktoren) im Vergleich zu anderen Therapieformen (wie die autologe BSZT, eine Chemo- Monotherapie oder einer Langzeit-Therapie mit Vinblastin) sehr niedrig [8]. Die beiden einzigen Kinder, die nach allogener BSZT rezidivierten und an dem Tumor verstarben, erlitten einen Progress unter Frontlinetherapie. Trotzdem ist das Überleben bei einem Progress unter Therapie und danach durchgeführter allogener BSZT im Vergleich zu anderen Therapieregimes deutlich besser (zwei von sechs Kindern). Kein vergleichbarer Patient in einer anderen Studie, der nach Progress eine Chemotherapie erhielt, hat bis jetzt überlebt [47,63,79]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einem Progress unter Therapie in den beiden anderen Therapiezweigen dieser Studie ist sehr gering. Die allogene BSZT ist derzeit der einzig erfolgsversprechende Therapieansatz im Progress unter Initialtherapie.

Die Effektivität der allogenen BSZT auch bei Patienten mit chemotherapieresistenter oder progressiver Erkrankung deuten auf einen Graft- versus- ALCL- Effekt hin. Weitere Hinweise darauf, dass diesem immunologischen Effekt eine große Bedeutung zur Kontrolle von ALCL zukommt, kommen aus Case- Reports und von Labordaten. Liso et al. berichten über einen Patienten, der nach mehrmaligen Rezidiven haploidentisch transplantiert wurde und danach eine CR erreichte. Nach der Transplantation waren Antikörper gegen ALK nachweisbar [44]. B- und T- Zell Immunantworten gegen das ALK- Protein bei ALCL wurden von Pulford et al. und einer italienischen Gruppe beschrieben [3,4].

Die therapiebedingte Mortalität der allogenen BSZT liegt mit 15 ± 9 % für die Hochrisiko- und multipel vorbehandelten Patienten in einem akzeptablen Bereich. In den Situationen, in denen bei Hochrisikopatienten eine allogene BSZT angewandt wird, ist Zeit ein entscheidender Faktor. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Art des Stammzelldonors keinen Einfluss auf das Überleben bzw. Therapieversagen hat. Ergebnisse von Case- Reports deuten ebenfalls in diese Richtung [6,8,14,44,53,79].

4.4 Therapievorschlag

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse von 75 ALCL- Rezidiv- Patienten bilden die Grundlage für eine europäische Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem ersten Rezidiv eines ALCLs (ALCL- Relapse 2004) nach BFM- typischer Ersttherapie (Abb 14):

Patienten, die während der Frontlinetherapie einen Progress haben und somit zur Höchstrisikogruppe gehören, sollten nach einer Induktionschemotherapie eine allogene BSZT erhalten. Dabei kann jeder zur Verfügung stehende Stammzelldonor verwendet werden.

Bei einem Rezidiv nach Frontlinetherapie wird die weitere Therapie anhand des Immunphänotyps stratifiziert:

Die Hochrisikogruppe, bestehend aus Kindern mit einem Rezidiv eines CD3 positiven ALCLs, sollte ebenfalls nach einer Induktionschemotherapie eine allogene BSZT erhalten. Empfohlen wird dabei ein HLA- identischer Fremdspender oder ein HLA- identisches Geschwisterkind. Sollte dieser Stammzelldonortyp nicht vorliegen, ist eine risikoärmere autologe BSZT vorgesehen.

In der Standardrisikogruppe befinden sich Kinder mit einem Rezidiv (nach Abschluss der Initialtherapie) eines CD3 negativem ALCLs. Für diese ist eine autologe BSZT nach Induktionschemotherapie empfohlen.

Aufgrund der Daten der französischen Rezidive [8] erhalten Kinder, die nach abgelaufenen zwölf Monaten (nach Diagnosestellung) ein Rezidiv bekommen und in der Frontlinetherapie kein VBL erhalten haben eine zweijährige Therapie mit VBL. Sie gehören zu der Gruppe mit dem niedrigsten Risikoprofil.

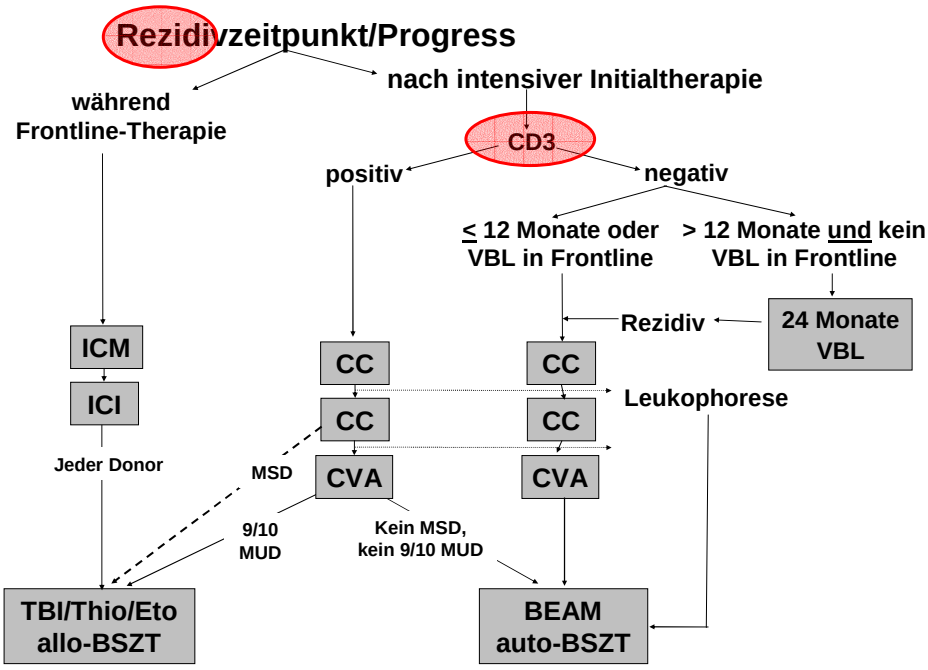

Abbildung 14: Therapieplan für ALCL Rezidive
VBL: Vinblastin
Chemotherapieregime: CC, CVA (siehe 2.1.3.4. Rezidivtherapie)
Konditionierungsregime: BEAM und TBI/Thio/Eto (siehe 2.1.3.4. Rezidivtherapie)
Donoren: MSD, MUD (siehe 2.1.3.4. Rezidivtherapie)

5 ZUSAMMENFASSUNG

Großzellige anaplastische Lymphome (ALCL) stellen etwa 10- 15% der Non- Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen. Mit einer Therapie aus kurzen, intensiven Chemotherapieblöcken über drei bis fünf Monate, wie sie in Deutschland seit ca. 1986 angewandt wird, liegt das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren bei 70 bis 75 % [64,70]. 25 bis 30% der Patienten erleiden ein Rezidiv. Die Rezidive treten innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnosestellung auf. Im Gegensatz zu andern Non- Hodgkin- Lymphomen liegt die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach einem Rezidiv bei 50%. Die empfohlene Therapie für Rezidivpatienten in Deutschland bestand seit 1990 in einer Reinduktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer BSZT.

Ziel dieser Arbeit war es, durch Analyse aller ALCL- Patienten, die zwischen 1990 und 2003 ein Rezidiv bekamen, die Effektivität dieses Therapieansatzes zu evaluieren und Prognosefaktoren für ein Überleben im Rezidiv herauszuarbeiten.

Methoden und Patienten:

Von Juli 1990 bis Februar 2003 wurden 75 Patienten mit einem Rezidiv eines ALCLs in Deutschland, Österreich und der Schweiz registriert. Zum Zeitpunkt des Rezidivs lag das Alter im Median bei 8,3 Jahren (von 0,5 bis 22,3 Jahre). Der mittlere Abstand vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Rezidiv lag bei 10,3 Monaten (von 1 bis 69 Monate).

Von den 75 Kindern erhielten 21 eine palliative Therapie oder Chemotherapie ohne Hochdosistherapie, 39 wurden nach einer Induktionschemotherapie mit einer autologen BSZT und 15 primär mit einer allogenen BSZT behandelt. 17 der Patienten wurden wegen eines Progresses unter Therapie behandelt und 58 aufgrund eines Rezidivs nach Therapieende. Immunhistochemisch lag bei 24 Kindern ein CD3 positives und bei 42 ein CD3 negatives ALCL vor. Weitere zwei Kinder zeigten ein ALCL vom B- Zelltyp und bei sieben Patienten gab es keine Information über den CD3- Status.

Der Einfluss von Rezidivzeitpunkt, Art der Therapie und Immunphänotyp auf das Auftreten eines Folgerezidivs wurde mit folgenden Ergebnissen untersucht.

Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens (OS) bei einem Rezidiv eines ALCLs nach drei Jahren lag bei 54 ± 6%.

Von den 17 Patienten mit einem Progress unter Therapie überlebten nur drei (OS 15 ± 9 %) - signifikant weniger als von den Kinder mit einem Rezidiv nach Therapieende (38/ 58) (OS 65 ± 6 %; p= 0.0001).

Das ereignisfreie Überleben (EFS) und Überleben (OS) der 39 Kinder, die eine autologe BSZT erhielten, betrug 52 ± 8 % und 74 ± 7 % nach drei Jahren. Acht der 16 Kinder mit einem Folgerezidiv nach autologer BSZT überlebten: fünf von ihnen nach einer sekundären allogenen BSZT. Das EFS der Kinder, die empfehlungsgemäß mit einer autologen BSZT behandelt wurden, war abhängig vom Immunphänotyp des ALCLs: 11 ± 10 % bei den neun Kindern mit CD3 positivem ALCL und 72 ± 10 % bei den 21 Patienten mit CD3 negativem ALCL (p= 0,0026). Das Überleben ist jedoch gleich, da in einigen Fällen eine sekundäre allogene BSZT vorgenommen wurde (s.o.).

Insgesamt 20 Patienten wurden primär oder sekundär (wegen Rezidiv nach autologer BSZT) allogen transplantiert. Von den 20 Patienten starben nur zwei Kinder an der Erkrankung und drei an den Folgen der Therapie, resultierend in einem OS und EFS nach drei Jahren von 75 ± 10 %. Von den sechs Kindern, die nach einem Progress unter Therapie allogen transplantiert wurden, überlebten zwei.

Schlussfolgerung:

Eine Therapie mit Induktionschemotherapie und autologer BSZT war effektiv für Kinder und Jugendliche mit einem Rezidiv eines CD3 negativen ALCLs nach Therapieende. Patienten, die einen Progress unter der Therapie erleiden, haben eine geringe Überlebenschance. Die Rate an Rezidiven bei CD3 positiven ALCL nach autologer BSZT war hoch. Kinder mit einem Rezidiv eines CD3 positiven ALCLs oder mit einem Progress unter Therapie könnten von einer allogenen BSZT profitieren.

6 ABSTRACT

Introduction:

Anaplastic large- cell lymphoma (ALCL) accounts for approximately 10- 15% of pediatric and adolescent non- Hodgkin lymphomas (NHL). An intensive short-pulse chemotherapy over a period of three to five month leads to an event free survival of 70 to 75% at five years. This successful treatment strategy in Germany is used almost unchanged since 1986. Relapses occur most frequently within two years of initial diagnosis. The chance of survival after relapse reaches 50% with different treatment strategies. The recommended treatment after relapse of ALCL patients in Germany since 1990 consisted of re-induction chemotherapy followed by high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT).

We examined the feasibility and efficacy of this salvage strategy and explored prognostic parameters for a survival after relapse by analysing all patients with ALCL suffering a relapse between 1990 and 2003.

Patients and Methods:

From July 1990 to February 2003, 75 patients with a relapse of an ALCL in Germany, Austria and Switzerland were included. The median age at relapse was 8,3 years (0,5- 22,3 years). The median time from initial diagnosis to relapse was at 10,3 months (1- 69 months). 17 patients were treated for progressive disease during front line therapy. 58 patients had a later relapse. Regarding the immunophenotype: CD3 reactivity was positive in 24 patients, negative in 42 patients and not available in seven patients. Two patients had B- cell ALCL. 21 patients received palliative therapy or chemotherapy only. 39 were treated with induction chemotherapy and autoHSCT and15 received an allogeneicHSCT (alloHSCT) as primary relapse therapy. We analyzed the influence of time of relapse/ progression, treatment strategy and immunophenotype of the ALCL on the outcome of all relapse patients.

Results:

The probability of survival (OS) at three years after relapse of ALCL was 54 ± 6%.

Only three of 17 patients (OS 15 ± 9 %) with progression during front line therapy survived compared to 38 of the 58 patients with a later relapse (OS 65 ± 6 %; p= 0.0001).

The event free survival (EFS) and OS at three years after autoHSCT (39 pts) were 52 ± 8 % und 74 ± 7 %, respectively. Eight of 16 patients who failed autoHSCT could be rescued: five of them by secondary alloHSCT. The EFS of patients who were consolidated by autoHSCT was dependend on the immunophenotype of ALCL: 11 ± 10 % for nine patients with CD3

positive ALCL and 72 ± 10 % for 21 patients with CD3 negative ALCL (p= 0,0026). The OS, however, was not different indicating the efficacy of the secondary relapse therapy which included an allogeneicHSCT for most of the patients.

Altogether 20 patients were treated primarily or secondary (after failure of autoHSCT) by alloHSCT. Two of these patients died of disease and three due to transplant complications; 15 patients survived. Two of the six patients, with progress during front line therapy treated by alloHSCT, survived long-term. OS and EFS three years after allogeneicHSCT was 75 ± 10 %.

Conclusions:

The strategy of re-induction chemotherapy followed by autoHSCT proved feasible and efficacious for children and adolecentes who suffered a first relapse of a CD3 negative ALCL. Outcome for patients with progressive disease during front line treatment was poor. The relapse rate of CD3 positive ALCL after autoHSCT was high. Patients with relapse of CD3 positive ALCL or progressive disease during front line treatment may benefit from alloHSCT.

Literaturverzeichnis

[1] Access Datenbank, Microsoft

[2] Agnarsson BA, Kadin ME (1988): Ki- 1 positive large cell lymphoma. A morphologic and immunologic study of 19 cases. Am J Surg Pathol., Vol 12, No 4:264-274

[3] Ait- Tahar K, Cerundolo V, Banham AH, Hatton C, Blanchard T, Kusec R, Becker M, Smith GL, Pulford K (2006): B and CTL responses to the ALK protein in patients with ALK- positive ALCL. Int J Cancer, No 118, Vol 3: 688-695

[4] Ait- Tahar K, Barnardo MC, Pulford K. (2007): CD4 T- helper responses to the anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein in patients with ALK- positive anaplastik large- cell lymphoma. Cancer Res., No 67, Vol 5:1898-901.

[5] Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, Klingebiel T, Kremens B, Schilling FH, Schrappe M, Simon T, Hero B (2005): Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. Lancet Oncol., Vol 6, No 9:649-58.

[6] Bordon V, De Paepe P, Dhooge C, Vandecruys E, Benoit Y, Laurey G (2005) Successful treatment with allogeneic bone marrow transplantation of an early relapse of ALK- positive anaplastic large cell lymphoma. Haematologica, Vol 90, No3:ECR19

[7] Brugieres L, Deley MC, Pacquement H, Meguerian- Bedoyan Z, Terrier- Lacombe MJ, Robert A, Pondarre C, Leverger G, Devalck C, Rodary C, Delsol G, Hartmann O (1998): CD30(+) anaplastic large- cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology, Blood, Vol 92, No 10: 3591-3598

[8] Brugieres L, Quartier P, Le Deley MC, Pacquement H, Perel Y, Bergeron C, SchmittC, Landmann J, Patte C, Terrier-Lacombe MJ, Delsol G, Hartmann O (2000): Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children- a report from the French Society of Pediatric Oncology, Ann.Oncol., Vol 11, No 1: 53-58

[9] Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, Lang P, Lassay L, Dickerhoff R, Lakomek M,Henze G, von Stackelberg A.(2009): Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group. J Clin Oncol. Vol 27, No 20:3363-9.

[10] Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, Riehm H, Schrappe M, Reiter A; et. Al (2005): The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non- Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. Br J Haematol., Vol 131, No 1:39-49

[11] Bucsky P, Feller AC, Beck JD, Gadner H, Heitger A, Ludwig WD, Reiter A, Riehm H. (1989): Zur Frage der Definition der malignen Histiozytose und des großzelligen anaplastischen (ki- 1) Lymphoms im Kindesalter. Klin Padiatr., Vol 201, No 4:233-236

[12] Cairo M, Sposto R, Fan J, Gerrard M, Auperin A, Pinkerton R, McKarthy K, Raphael M, Harrison L, Goldman S, Patte C (2009): Outcome of children and adolescents with mature B-NHL who relapse/progress on FAB/LMB 96: short time to relapse and elevated LDH associated with a significant decrease in overall survival. Hematol Meeting Reports; Vol 3: 56 (abstract).

[13] Cesaro S, Pillon M, Visintin G, Putti MC, Gazzola MV, D'Amore E, Scarzello G, Zanesco L, Messina C, Rosolen A (2005): Unrelated bone marrow transplantation for high risk anaplastic large cell lymphoma in pediatric patients: a single center case series. Eur J Haematol., Vol 75:22-26

[14] Chakravarti V, Kamani NR, Bayever E, Lange B, Herzog P, Sanders JE, August CS (1990): Bone marrow transplantation for childhood Ki- 1 lymphoma. J Clin Oncol., Vol 8, No 4: 657-660

[15] Chan JK, Ng CS, Hui PK, Leung TW, Lo ES, Lau WH, McGuire LJ (1989): Anaplastic large cell Ki- 1 lymphoma. Delineation of two morphological types. Histopathology, Vol 15, No1:11-34

[16] Chott A, Kaserer K, Augustin I, Vesely M, Heinz R, Oehlinger W, Hanak H, Radaszkiewicz T. (1990): Ki- 1- positive large cell lymphoma. A clinicopathologic study of 41 cases. Am J Surg Pathol., Vol 14, No 5:439-448

[17] Corrias MV, Haupt R, Carlini B, Parodi S, Rivabella L, Garaventa A, Pistoia V, Dallorso S. (2006): Peripheral blood stem cell tumor cell contamination and survival of neuroblastoma patients. Clin Cancer Res., Vol 12, No 19:5680-5.

[18] Delsol G, Al Saati T, Gatter KC, Gerdes J, Schwarting R, Caveriviere P, Rigal-Huguet F, Robert A, Stein H, Mason DY (1998): Coexpression of epithelial membrane antigen (EMA), Ki- 1, and interleukin- 2 receptor by anaplastic large cell lymphomas. Diagnostic value in so- called malignant histiocytosis, Am J Pathol., Vol 130, No 1: 59-70

[19] Dieckvoß BO (2001): Polymorphismen in Glutathion S- Transferase- Genen (GSTM1, GSTT1, GSTP1) und ihre ätiologischen und therapeutischen Bedeutungen bei Non-Hodgkin- Lymphomen im Kindesalter, Med. Dissertationsschrift, Universität Hannover

[20] Downing JR, Shurtleff SA, Zielenska M, Curcio- Brint AM, Behm FG, Head DR, Sandlund JT, Weisenburger DD, Kossakowska AE, Thorner P, et al. (1995): Molecular detection of the (2;5) translocation of non- Hodgkin's lymphoma by reverse transcriptase- polymerase chain reaction. Blood, Vol 85, No 12:3416-3422

[21] Excel von Microsoft

[22] Falini B (2001): Anaplastic large cell lymphoma: pathological, molecular and clinical features. Br J Haematol., Vol 114, No 4:741-760

[23] Fanin R, Ruiz de Elvira MC, Sperotto A, Baccarani M, Goldstone A (1999): Autologous stem cell transplantation for T and null cell CD30- positive anaplastic large cell lymphoma: analysis of 64 adult and paediatric cases reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Bone Marrow Transplant., Vol 23, No 5: 437-442

[24] Ferrara F, Palmieri S, Mele G. (2004): Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia, Haematologica, Vol 89, No 8:998-1008

[25] Ferry C, Socié G. (2003): Busulfan-cyclophosphamide versus total body irradiation-cyclophosphamide as preparative regimen before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: what have we learned?; Exp Hematol. Vol 31, No 12:1182-6. Review.

[26] Gisselbrecht C, Falini B (2004): Anaplastic Large- Cell Lymphoma. In: Mauch PM, Aemitage JO, Coiffier B, Dalla-Favera R, Harris NL (Hrsg): Non- Hodgkin's Lymphomas, Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer Company, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hon Kong, Sydney, Tolyo: 389-403

[27] Greer JP, Kinney MC, Collins RD, Salhany KE, Wolff SN, Hainsworth JD, Flexner JM, Stein RS (1991): Clinical features of 31 patients with Ki- 1 anaplastic large- cell lymphoma, J Clin Oncol., Vol 9, No 4: 539-547

[28] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC, et al.(1994): A revised European- American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group, Blood, Vol 84, No 5: 1361-1392

[29] Jaffe ES (1997): Histopathology and Immunipathology In: Magrath I (Hrsg): The Non-Hodgkin's Lymphomas. Second Edition. Arnold. London- Sydney- Auckland, 79-108 (101)

[30] Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK (1999): World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. Am J Clin Pathol., Vol 111, No 1:8-12

[31] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds.(2001): World Health Organization Classification of Tumours: Pathology anf Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon

[32] Kadin ME (1994): Primary Ki- 1- positive anaplastic large- cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity, Ann Oncol., Vol 5, No 1: 25-30

[33] Kadin ME (1997): Anaplastic large cell lymphoma and its morphological variants. Cancer Surv., Vol 30:77-86

[34] Kadin ME, Kinney MC (1997): Pathogenesis of Ki- 1 + lymphomas. In: Magrath I (Hrsg): The Non- Hodgkin's Lymphomas. Second Edition. Arnold. London- Sydney- Auckland, 443-454

[35] Kadin ME, Sako D, Berliner N, Franklin W, Woda B, Borowitz M, Ireland K, Schweid A, Herzog P, Lange B, et al. (1986): Childhood Ki- 1 lymphoma presenting with skin lesions and peripheral lymphadenopathy, Blood, Vol 68, No 5: 1042-1049

[36] Kalbfleisch JD, Prentice RL (1980): The statistical analysis of failure time data. New York: John Wiley 163-188

[37] Kaplan EL, Meier P (1958): Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc., Vol 53:457-481

[38] Kinney MC, Collins RD, Greer JP, Whitlock JA, Sioutos N, Kadin ME (1993): A small-cell- predominant variant of primary Ki- 1 (CD30)+ T- cell lymphoma. Am J Surg Pathol., Vol 17, No 9:859-868

[39] Ladanyi M (1997): The NPM/ALK gene fusion in the pathogenesis of anaplastic large cell lymphoma. Cancer Surv., Vol 30:59-75

[40] Ladanyi M, Cavalchire G, Morris SW, Downing J, Filippa DA (1994): Reverse transcriptase polymerase chain reaction for the Ki- 1 anaplastic large cell lymphoma-associated t(2;5) translocation in Hodgkin's disease. Am J Pathol., Vol 145, No 6:1296-1300

[41] Le Beau MM, Bitter MA, Larson RA, Doane LA, Ellis ED, Franklin WA, Rubin CM, Kadin ME, Vardiman JW (1989): The t(2;5)(p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki- 1- positive anaplastic large cell lymphoma. Leukemia, Vol 3, No 12:866-870

[42] Le Deley MC, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oschlies I, McCarthy K, Zimmermann M, Brugières L (2008): European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study, Blood., Vol 111, No 3:1560-6. Epub 2007

[43] Leung W, Chen AR, Klann RC, Moss TJ, Davis JM, Noga SJ, Cohen KJ, Friedman AD, Small D, Schwartz CL, Borowitz MJ, Wharam MD, Paidas CN, Long CA, Karandish S, McMannis JD, Kastan MB, Civin CI (1998/1999): Frequent detection of tumor cells in hematopoietic grafts in neuroblastoma and Ewing's sarcoma. Bone Marrow Transplant. Vol 22, No 10:971-9, Comment in: Bone Marrow Transplant. Vol 24, No 2:229-30.

[44] Liso A, Tiacci E, Binazzi R, Pulford K, Benedetti R, Carotti A, Aversa F, Falini B (2004): Haploidentical peripheral-blood stem-cell transplantation for ALK- positive anaplastic large- cell lymphoma. Lancet Oncol., Vol 5, No 2: 127-128

[45] Mason Dy, Bastard C, Rimokh R, Dastugue N, Huret JL, Kistoffersson U, Magaud JP, Nezelof C, Tilly H, Vannier JP, et al (1990): CD 30- positive large cell lymphomas (‚Ki-1 lymphoma') are associated with a chromosomal translocation involving 5q35. Br J Haematol., Vol 74, No 2:161-168

[46] Mathew P, Sanger WG, Weisenburger DD, Valentine M, Valentine V, Pickering D, Higgins C, Hess M, Cui X, Srivastava DK, Morris SW. (1997): Detection of the t(2;5)(p23;q35) and NPM- ALK fusion in non- Hodgkin's lymphoma by two- color fluorescence in situ hybridisation. Blood, Vol 89, No 5:1678-1685

[47] Mori T, Kiyokawa N, Shimada H, Miyauchi J, Fujimoto J (2003): Anaplastic large cell lymphoma in Japanese children: retrospective analysis of 34 patients diagnosed at the National Research Institute for Child Health and Development. Br J Haematol., No 121, Vol 1:94-96

[48] Mori T, Takimoto T, Katano N, Akira K et al. (2006): Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan, Br J Haematol., No 132, Vol 5, 594-597

[49] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer K, Shapiro DN, Look AT, Saltman DL (1995): Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma, Science, Vol 267; No 5196: 316-317 (publiziertes Erratum); Science (1994) Vol 263, No 5151: 1281-1284

[50] Müller- Weihrich S, Beck J, Henze G, Jobke A, Kornhuber B, Lampert F, Ludwig R, Prindull G, Schellong G, Spaar HJ, Stollmann B, Treuner J, Wahlen W, Weinel P, Riehm H (1984): BFM- Studie 1981/83 zur Behandlung hochmaligner Non- Hodgkin-Lymphome bei Kindern: Ergebnisse einer nach histologisch- immunologischem Typ und Ausbreitungsstadium stratifizierten Therapie, Klin Paediatr., Vol 196, No 3:135-142

[51] Müller- Weihrich S, Henze G, Jobke A, Kornhuber B, Langermann HJ, Lasson U, Ludwig R, Ritter R, Schellong G, Stollmann B, Treuner J, Riehm J (1982): BFM- Studie 1975/81 zur Behandlung der Non- Hodgkin- Lymphome hoher Malignität bei Kindern und Jugendlichen, Klin. Paediatr., Vol 194, No 4:219-225

[52] Murphy SB (1980): Classification, staging and end results of treatment of childhood non- Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults, Semin Oncol., Vol 7, No 3: 332-339

[53] Nagler A, Aker M, Or R, Naparstek E, Varadi G, Brautbar C, Slavin S (2001): Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. Exp Hematol., Vol 29, No 3: 362-370

[54] Nakamura S, Takagi N, Kojima M, Motoori T, Kitoh K, Osada H, Suzuki H, Ogura M, Kurita S, Oyama A, et al. (1991): Clinicopathologic study of large cell anaplastic lymphoma (Ki- 1- positive large cell lymphoma) among the Japanese. Cancer, Vol 68, No 1:118-129

[55] Pui CH, Evans WE. (2006): Treatment of acute lymphoblastic leukemia, N Engl J Med., Vol 354, No 2:166-78.

[56] Pulford K, Falini B, Banham AH, Codrington D, Roberton H, Hatton C, Mason DY (2000): Immune response to the ALK oncogenic tyrosine kinase in patients with anaplastic large- cell lymphoma. Blood, Vol 96, No 4:1605-1607

[57] Raffeld M (1997): The role of molecular analysis in lymphoma diagnostics, In: Magrath I (Hrsg): The Non- Hodgkin's Lymphomas. Second Edition. Arnold. London- Sydney-Auckland:109-129

[58] Reiter A (1996): Multizentrische Therapiestudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH): NHL- BFM 95 zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Non- Hodgkin- Lymphomen (NHL) und akuter B- Zell Leukämie (B-ALL), Therapieprotokoll, Fassung 01.03.1996

[59] Reiter A(1999):An inter- group co- operation of AIEOP/ Italy, BFM Austria Germany Switzerland, DCLSG/ The Netherlands, EORTC/ France Belgium, National Instituto di Tumori- Milan/ Italy, NOPHO/ Norway Sweden Finland Denmark Island, Poland, SFOP/ France, Spain, UKCCSG/ U.K: ALCL 99: International Protocol for the treatment of Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma, Final Draft December 1999

[60] Reiter A. (2007): Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program.:285-96.

[61] Reiter A, Parwaresch R, Ludwig WD, Schlegelberger B(2001): Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie: Kooperative multizentrische Therapiestudie zur Behandlung der Non- Hodgkin- Lymphome und der akuten B- ALL, http://hrza1. hrz.uni-giessen.de/forschungsbericht/layout/verb_pro.cfm?FB=11&Institut=3212& Verbund=02v

[62] Reiter A, Riehm H (1997): Large- cell lymphomas in children, In: Magrath I (Hrsg): The Non- Hodgkin's Lymphomas. Second Edition. Arnold. London- Sydney- Auckland: 829-849(832)

[63] Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Müller-Weihrich S, Sauter S, Sykora KW, Ludwig WD, Gadner H, Riehm H (1995): Non- Hodgkin's Lymphoma of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the Berlin- Frankfurt- Münster Group, J Clin Oncol., Vol 13, No 2: 359-372

[64] Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Yakisan E, Dopfer R, Bucsky P, Mann G, Gadner H, Riehm H (1994): Successful Treatment Strategie for Ki- 1 Anaplastic Lymphoma of Childhood: A Prospektive Analysis of 62 Patients enrolled in three consecutive Berlin- Frankfurt- Munster Group Studies, Journal of Clinical Oncology Vol 12, No 5 (May): 899-908

[65] Reiter A, Tiemann M, Ludwig WD, Wacker HH, Yakisan E, Schrappe M, Henzler D, Sykora KW, Brandt A, Odenwald E, Riehm H, Parwaresch R (1994): Therapiestudie NHL- BFM 90 zur Behandlung maligner Non- Hodgkin- Lymphome bei Kindern und Jugendlichen, Klin Paediatr., Vol 206, No 4:222-233

[66] Reiter A, Wößmann W, Burkhardt B (2004): Background and rationale. In: An European Inter- group Co- operation on Childhood Non- Hodgkin Lymphoma (EICNHL) International Multicentre Therapy Study: ALCL- Relapse: Treatment protocol for relapsed anaplastic large cell lymphoma of childhood and adolescence, Version I 2004: 12-15

[67] Rimokh R, Magaud JP, Berger F, Samarut J, Coiffier B, Germain D, Mason DY (1989): A translocation involving a specific breakpoint (q35) on chromosome 5 is characteristic of anaplastic large cell lymphoma ('Ki- 1 lymphoma'), Br J Haematol., Vol 71, No 1: 31-36

[68] SAS- PC, Version 9.1, Cay, NCI SAS Institue Inc.

[69] Sandlund JT, Pui CH, Roberts WM, Santana VM, Morris SW, Berard CW, Hutchison RE, Ribeiro RC, Mahmoud H, Crist WM, et al (1994): Clinicopathologic features and treatment outcome of children with large- cell lymphoma and the t(2;5)(p23;q35), Blood, Vol 84, No 8: 2467-2471

[70] Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka- Schraub G, Dörffel W, Zimmermann M, Mann G, Gadner H, Parwaresch R, Riehm HJ, Reiter A (2000): Short- pulse B- non- Hodgkin lymphoma- type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin- Frankfurt-Munster Group Trial NHL- BFM 90, Blood, Vol 97, No 12 (June): 3699-3706

[71] Senn HJ, Dring P, A Glaus, et al (2001): Checkliste Onkologie, Thieme, Stuttgart, New York, 13

[72] Shulman LN, Frisard B, Antin JH, Wheeler C, Pinkus G, Magauran N, Mauch P, Nobles E, Mashal R, Canellos G, et al (1993): Primary Ki- 1 anaplastic large- cell lymphoma in adults: clinical characteristics and therapeutic outcome, J Clin Oncol., Vol 11, No 5: 937-942

[73] Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelenyi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszewska O, et al.(1988): Updated Kiel classification for lymphomas, Lancet., Vol 1; No 8580:292-293

[74] Stein H, Foss HD, Durkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, Pileri S, Falini B (2000): CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features, Blood Vol 96, No 12: 3681-3695

[75] Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter K, Falini B, Delsol G, Lemke H (1985): The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki- 1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed- Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells, Blood, Vol 66, No 4: 848-858

[76] Tiemann M, Claviez A, Langner P, Mann G, Meyer U, Zimmermann M, Parwaresch R, Reiter A (2003): Proliferation characteristics in anaplastic large cell lymphoma point to a cell cycle arrest in G1 phase. A clinicopathological study of 127 children, nicht publiziert

[77] Weiß C, Bauer AW (2004): Promotion. Thieme, Stuttgart, 63-69, 96-104

[78] Wellmann A, Otsuki T, Vogelbruch M, Clark HM, Jaffe ES, Raffeld M. (1995): Analysis of the t(2;5)(p23;q35) translocation by reverse transcription- polymerase chain reaction in CD30+ anaplastic large- cell lymphomas, in other non- Hodgkin's lymphomas of T- cell phenotype, and in Hodgkin's disease. Blood, Vol 86, No 6:2321-2328

[79] Williams DM, Hobson R, Imeson J, Gerrard M, McCarthy K, Pinkerton CR (2002): Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens, Br.J.Haematol., Vol 117, No 4; 812-820

[80] Woessmann W, Peters C, Lenhard M, Burkhardt B, Sykora K-W, Dilloo D, Kremens B, Lang P, Führer M, Kühne T, Parwaresch R, Ebell W, Reiter A. (2006): Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents – a BFM group report. Br J Haematol, Vol 133: 176-182.

[81] Wright D, McKeever P, Carter R. (1997): Childhood non- Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group, J Clin Pathol 50:128

Abkürzungsverzeichnis

ALCL: großzelliges anaplastisches Lymphom (anaplastic large cell lymphoma)

AL: allogene BSZT

AT: autologe BSZT

BFM: Berlin- Frankfurt- Münster- Gruppe

BSZT: Blutstammzelltransplantation

bzw.: beziehungsweise

CCR: kontinuierliche komplette Remission nach 1. Rezidiv

CD30: Ki- 1- Antigen

CT: Chemotherapie

DFS: erkrankungsfreie Überleben (disease free survival)

DOD: tumor- /krankheitsbedingter Tod (death of disease)

d.h.: das heißt

EFS: ereignisfreie Überleben (event free survival)

EMA: epitheliales Membranantigen

evtl.: eventuell

G-CSF: Granulozyten- Kolonie- stimulierender Faktor

GvHD. Graft versus Host Disease

Gy: Gray

HLA: Human Leukozyten Antigen

HRG: Hochrisikogruppe

IL- 2: Interleukin 2

incl.: inklusive

i.th.: intrathekal

k.A.: keine Angaben

LRG: Gruppe mit niedrigem Risiko (low risk group)

MSD: HLA identisches Geschwisterteil (matched sibling donor)

MUD: HLA- kompatibler Fremdspender (matched unrelated donor)

MMUD: HLA- missmatch Fremdspender (mismatched unrelated donor)

MMRD: HLA- missmatch Familienspender (mismatched related donor)

NA: nicht anwendbar

NED: kompletten Remission (no evidence of disease)

neg: negativ

NHL: Non Hodgkin Lymphom

NPM/ALK: Nukleophosmin- Gens/ Anaplastische Lymphoma Kinase

o.: oder

OS: allgemeine Überleben (overall survival)

Pat: Patient/ Patienten

pos: positiv

RG: Standard- Risikogruppe (risk group)

RT: Radiatio

TBI: Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)

TCD: in vitro T- Zell- Depletion

TRM: Tod als Therapiefolge (treatment related mortality)

weitere CCR: CCR nach Folgerezidiv

Chemotherapie:

ADR: Adriamycin

ARA-C: Cytarabin

ATG: Antithymozyten Globulin

Bleo: Bleomycin

BUS: Busulfan

CCNU: Lomustin

CPM: Cyclophosphamid

DEXA: Dexamethason

DOX: Doxorubicin

FLU: Fludarabin

HD: Hoch - Dosis

IFO: Ifosfamid

MD: Mittlere Dosierung

MEL: Melphalan

MTX: Methotrexat

PRED: Prednison / Prednisolon

RIC: reduced intensity conditioning (Konditionierung mit reduzierter Intensität)

THIO: Thiotepa

TLI: total lymphoid irradiation, totale Lymphoid Bestrahlung

VBL: Vinblastin

VCR: Vincristin

VDS: Vindesin

VM26: Tenoposid

VP16: Etoposid

Begriffserklärungen

Siehe 2.5.1

Danksagung

Für meine Doktorarbeit gilt sehr vielen Menschen ein herzlicher Dank. Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Reiter bedanken, für die Überlassung des Themas und hilfreiche Unterstützung. Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Betreuer Dr. med. Wössmann, für die vielen Stunden, die er mich beim Recherchieren und Schreiben unterstützt hat, für konstruktive Kritik und viel Ermutigung. Er hat mir mit seinem Fachwissen, vielen Ideen und Geduld zur Seite gestanden. Auch möchte ich dem Team der NHL- Studienzentrale danken, die immer wieder Zeit hatten, mir Fragen zu beantworten und mich bei den Recherchen unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt und meinem Mann Tobias, meiner Familie und Freunden, die mich zu diesem Projekt ermutigt und durch ihre Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Anhang

Erklärung

Fragebögen

Brief

Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Siegen, den 31.10.2009

NHL-BFM-Studien – Nacherhebung ALCL-Rezidive

Primäre autologe Stammzelltransplantation (Seite 1 / 2)

Name, Vorname: _____ **Geburtsdatum:** |__|__|.|__|__|.|__|__|

Datum der Erstdiagnose: |__|__|.|__|__|.|__|__|

Datum des 1. Rezidivs/Progress': |__|__|.|__|__|.|__|__|

Bitte überprüfen und ergänzen Sie die nachfolgenden Angaben.

Zeitpunkt der ersten / primären Stammzelltransplantation:

- Stammzelltransplantation durchgeführt
  am |__|__|.|__|__|.|__|__| nach dem ☐ 1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ |__|. Rezidiv / Progress.

Remissionsstatus vor Transplantation:

- Remissionsstatus vor Transplantation:
  - ☐ vollständige Rückbildung aller Lymphom-Manifestationen
  - ☐ partielle Rückbildung
  - ☐ keine Rückbildung / kein Ansprechen
  - ☐ Progress
  - ☐ nicht untersucht

Konditionierung:

- Konditionierungsregime:
  - ☐ TBI, VP16, CPM (Regime nach NHL-BFM 95)
  - ☐ BUS, VP16, CPM
  - ☐ TBI, VP16, THIO
  - ☐ BEAM
  - ☐ anderes Konditionierungsregime ☐ mit TBI ("total body irradiation")
    ☐ ohne TBI ("total body irradiation")

- Wurde vor oder nach der TBI eine lokale Boost-Bestrahlung durchgeführt?
  - ☐ nein
  - ☐ ja ☐ vor TBI mit |__|__|,|__| Gy
    ☐ nach TBI mit |__|__|,|__| Gy

Durchführung der Stammzelltransplantation:

- Stammzellquelle: ☐ Knochenmark ☐ periphere Blutstammzellen
- CD34+ Zellen pro kg Körpergewicht: |__|__|,|__| x 10^6
- Wurde eine CD34-Positivselektion durchgeführt? ☐ nein ☐ ja
- Wurde nach der Transplantation G-CSF gegeben? ☐ nein ☐ ja

NHL-BFM-Studien – Nacherhebung ALCL-Rezidive

Primäre autologe Stammzelltransplantation (Seite 2 / 2)

Name, Vorname: _____ **Geburtsdatum:** |__|__|.|__|__|.|__|__|

Nach der Transplantation:

- Trat eine "venous occlusive disease" (VOD) auf? ☐ nein ☐ ja
- NED ("no evidence of disease" / "komplette Remission") nach Transplantation erreicht? ☐ nein ☐ ja
- Trat nach der Transplantation ein erneutes/r Rezidiv/Progress auf?
  - ☐ nein
  - ☐ ja, am |__|__|.|__|__|.|__|__|
    Therapie nach erneutem Rezidiv/Progress:
    - ☐ keine weitere Therapie oder nur palliative Therapie
    - ☐ ausschließlich Chemotherapie mit oder ohne lokale(r) Radiotherapie
    - ☐ erneute Stammzelltransplantation am |__|__|.|__|__|.|__|__| ☐ autolog ☐ allogen
- aktueller Status des Patienten:
  - ☐ in Remission nach der 1. Stammzelltransplantation;
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (PRST)
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (Studienzentrale)
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (Klinik)
  - ☐ in Remission nach Folge-Rezidiv;
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (PRST)
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (Studienzentrale)
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (Klinik)
  - ☐ Tod am |__|__|.|__|__|.|__|__|
    - ☐ an der 1. Stammzelltransplantation
    - ☐ an nachfolgender Stammzelltransplantation
    - ☐ an Folge-Rezidiv(en)
    - ☐ Chemotherapie nach Folge-Rezidiv(en)
    - ☐ an anderer Ursache: _____
  - ☐ Sonstiger Status: _____

Einverständnis zur Datenweitergabe:

- Liegt die Einverständniserklärung für die Datenweitergabe an des PRST vor? ☐ nein ☐ ja
- Liegt die Einverständniserklärung für die Datenweitergabe durch das PRST an weitere Register vor? ☐ nein ☐ ja

Klinikstempel: **Datum:** **Unterschrift:**

NHL-BFM-Studien – Nacherhebung ALCL-Rezidive

Primäre <u>allogene</u> Stammzelltransplantation (Seite 1 / 2)

Name, Vorname: _____ **Geburtsdatum:** |__|__|.|__|__|.|__|__|

Datum der Erstdiagnose: |__|__|.|__|__|.|__|__|

Datum des 1. Rezidivs/Progress': |__|__|.|__|__|.|__|__|

Bitte überprüfen und ergänzen Sie die nachfolgenden Angaben.

Zeitpunkt der ersten / primären Stammzelltransplantation:

- Stammzelltransplantation durchgeführt
  am |__|__|.|__|__|.|__|__| nach dem ☐ 1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ |__|. Rezidiv / Progress.

Remissionsstatus vor Transplantation:

- Remissionsstatus vor Transplantation:
  - ☐ vollständige Rückbildung aller Lymphom-Manifestationen
  - ☐ partielle Rückbildung
  - ☐ keine Rückbildung / kein Ansprechen
  - ☐ Progress
  - ☐ nicht untersucht

Konditionierung:

- Konditionierungsregime:
  - ☐ TBI, VP16, CPM (Regime nach NHL-BFM 95)
  - ☐ BUS, VP16, CPM
  - ☐ TBI, VP16, THIO
  - ☐ BEAM
  - ☐ anderes Konditionierungsregime ☐ mit TBI ("total body irradiation")
    ☐ ohne TBI ("total body irradiation")

- Wurde vor oder nach der TBI eine lokale Boost-Bestrahlung durchgeführt?
  - ☐ nein
  - ☐ ja ☐ vor TBI mit |__|__|,|__| Gy
    ☐ nach TBI mit |__|__|,|__| Gy

Durchführung der Stammzelltransplantation:

- Stammzellquelle: ☐ Knochenmark ☐ periphere Blutstammzellen

- Spender ☐ HLA-ident. Geschwister
  ☐ HLA-kompatibler Fremdspender (MUD)
  ☐ HLA-missmatch Fremdspender (MMUD)
  ☐ HLA-missmatch Familienspender (MMRD)

- CD34+ Zellen pro kg Körpergewicht: |__|__|,|__| x 10^6

- Wurde eine CD34-Positivselektion durchgeführt? ☐ nein ☐ ja

- Wurde an den Stammzellen eine andere T-Zell-Depletion durchgeführt? ☐ nein ☐ ja

- Wurde nach der Transplantation G-CSF gegeben? ☐ nein ☐ ja

NHL-BFM-Studien – Nacherhebung ALCL-Rezidive

Primäre allogene Stammzelltransplantation (Seite 2 / 2)

Name, Vorname: _____ **Geburtsdatum:** |__|__|.|__|__|.|__|__|

Nach der Transplantation:

- GvHD-Prophylaxe mit
  - CSA ☐ nein ☐ ja
  - MTX ☐ nein ☐ ja
  - ATG ☐ nein ☐ ja
  - Steroiden ☐ nein ☐ ja
  - andere: ☐ nein ☐ ja: _____
- akute GvHD – maximaler Grad: |__|
- chronische GvHD: ☐ keine ☐ leicht (limited/mild) ☐ schwer (extended/severe)
- Trat eine "venous occlusive disease" (VOD) auf? ☐ nein ☐ ja
- NED ("no evidence of disease" / "komplette Remission") nach Transplantation erreicht? ☐ nein ☐ ja
- Trat nach der Transplantation ein erneutes/r Rezidiv/Progress auf?
  - ☐ nein
  - ☐ ja, am |__|__|.|__|__|.|__|__|
    Therapie nach erneutem Rezidiv/Progress:
    - ☐ keine weitere Therapie oder nur palliative Therapie
    - ☐ ausschließlich Chemotherapie mit oder ohne lokale(r) Radiotherapie
    - ☐ erneute Stammzelltransplantation am |__|__|.|__|__|.|__|__| ☐ autolog ☐ allogen
- aktueller Status des Patienten:
  - ☐ in Remission nach der 1. Stammzelltransplantation;
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (PRST)
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (Studienzentrale)
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (Klinik)
  - ☐ in Remission nach Folge-Rezidiv;
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (PRST)
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (Studienzentrale)
    Datum der letzten Untersuchung / Information: |__|__|.|__|__|.|__|__| (Klinik)
  - ☐ Tod am |__|__|.|__|__|.|__|__|
    - ☐ an der 1. Stammzelltransplantation
    - ☐ an nachfolgender Stammzelltransplantation
    - ☐ an Folge-Rezidiv(en)
    - ☐ Chemotherapie nach Folge-Rezidiv(en)
    - ☐ an anderer Ursache: _____
  - ☐ Sonstiger Status: _____

Einverständnis zur Datenweitergabe:

- Liegt die Einverständniserklärung für die Datenweitergabe an des PRST vor? ☐ nein ☐ ja
- Liegt die Einverständniserklärung für die Datenweitergabe durch das PRST an weitere Register vor? ☐ nein ☐ ja

Klinikstempel: **Datum:** **Unterschrift:**

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN

Studienzentrale NHL-BFM
Studienleiter: Prof. Dr. Alfred Reiter
Koordination: Dr. Birgit Pusill-Wachtsmuth

NHL-BFM-Studienzentrale, Uni-Kinderklinik, Feulgenstraße 12, 35385 Gießen

Prof. Dr. A. Reiter
Studienleiter
Telefon: (0641) 99-43627
Telefax: (0641) 99-43629
E-Mail: nhl.studien@paediat.med.uni-giessen.de

Universitäts-Kinderklinik
Abt. Hämatologie und Onkologie
Feulgenstraße 12
35385 Gießen

Gießen, d. 11.04.2003

Rezidive bei Patienten mit großzellig anaplastischem Lymphom

Bitte um Mithilfe bei der Re-Evaluierung als Grundlage einer neuen Therapiestrategie

In der europäischen Intergroup-Kooperation für NHL im Kindesalter wurde beschlossen, eine gemeinsame Rezidivstudie für ALCL-Patienten durchzuführen, die sich an dem NHL-BFM-Strategieplan orientiert und auf den Ergebnissen der NHL-BFM-Studie aufbauen soll.
Bisher wurden in der NHL-BFM-Studienzentrale 77 ALCL-Rezidiv-Patienten gemeldet. Die meisten wurden nach dem Rezidivprotokoll behandelt, wie es im Studienprotokoll NHL-BFM 95 enthalten ist (Abb. 1). Mit dieser Rezidivstrategie liegt die Überlebenschance für die Gesamtgruppe bei 55%. Die ungünstigste Überlebensprognose haben Patienten mit Rezidiv während der Erstbehandlung (Tab. 1). Bei Patienten, die nach Therapieende rezidivieren, zeigt sich ein Unterschied nach dem Immunphänotyp: Die Überlebensprognose der Patienten mit einem ALCL vom T-Zell-Typ ist geringer als die der Patienten mit einem ALCL vom sog. Null-Typ. Insbesondere zeigt sich ein Unterschied des progressfreien Überlebens nach autologer Blutstammzelltransplantation zwischen diesen beiden Gruppen (Tab. 1). Danach wäre zu schlussfolgern, dass für Patienten mit Rezidiv eines ALCL vom T-Zell-Typ eine autologe Blutstammzelltransplantation nicht effizient ist. Der Umsetzung dieser Erkenntnisse in eine neue Strategie, z.B. allogene Transplantation für alle Rezidivpatienten mit ALCL vom T-Zell-Typ, stehen jedoch zwei gewichtige Probleme im Wege:

1. Der Wandel der Bestimmungsmethode und der Definition des Immunphänotyps
2. Der Wandel in der Blutstammzelltransplantation im Zeitraum der Patientenrekrutierung

Zu 1.: Der Wandel der Bestimmungsmethode und der Definition des Immunphänotyps
Seit Beginn der europäischen Studie ALCL99 wird in der Referenzpathologie zusätzlich zu den bisher gebräuchlichen Antikörpern anti-CD20, anti-CD79a und dem T-Zellmarker anti-CD3 ein stark erweitertes Panel von linienspezifischen Antikörpern eingesetzt. Seitdem hat sich das Verteilungsmuster der Immunphänotypen dramatisch geändert. Inzwischen gibt es fast nur noch ALCL vom T-Zell-Typ (siehe Tab. 2). Etliche davon sind CD3 negativ, aber positiv für zwei der neu hinzugekommenen T-Zell-Linien-Antikörper. Vor Einführung dieses umfangreichen Untersuchungs-Panels wären solche Fälle als ALCL vom Null-Typ definiert worden. Daraus wird deutlich, dass die Entscheidung zu einer allogenen Transplantation im Rezidivfall nicht mehr einfach auf dem Linien-Typ basieren kann.

Aufgrund der gravierenden Konsequenz für die zukünftige Rezidivstrategie, halten wir es für erforderlich (Europäische Gruppe und NHL-BFM-Studienkommission), alle bisherigen Rezidivpatienten (N = 77) mit dem uns heute zur Verfügung stehenden Antikörper-Panel in einheitlich zu re-evaluieren, um zu klären, welches Antigen-Expressionsmuster die negative Prognose der T-Typ Patienten determiniert. Nur dann können wir dies prospektiv für die Stratifizierung der Transplantationsmodalität in einer Nachfolgestudie anwenden. Eine weitere Problematik kommt hinzu: Von Einzelfällen ist bekannt, dass sowohl der histologische Subtyp des ALCL wie auch die Antigenexpression im Rezidiv im Vergleich zum Initialbefund wechseln kann.

Wir bitten Sie deshalb dringlich um Ihre Unterstützung. Diese würde darin bestehen, dass Sie Ihr Pathologisches Institut bitten, uns noch vorhandenes Tumormaterial von der Initialdiagnose und vom Rezidiv (den Rezidiven) Ihrer Patienten zuzusenden. Wir haben für Ihre Patienten den beilegenden Bogen zur Weiterleitung an Ihr Pathologisches Institut vorbereitet. Daran angeheftet ist eine Kopie dieses Schreibens zur Information Ihres Pathologen über die Wichtigkeit des Vorhabens. Die Untersuchung ist selbstverständlich kostenfrei. Mit dem beigefügten Adressenaufkleber und der Briefmarke hoffen wir, Ihnen den Versand des Materials zu erleichtern. Die Re-Evaluierung wird unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. R. Parwaresch von Frau Dr. I. Oschlies am Lymphknotenregister bei der Deutschen Gesellschaft für Pathologie am Institut für Hämatopathologie der Universität Kiel durchgeführt.

Zu 2.: Der Wandel in der Blutstammzelltransplantation im Zeitraum der Patientenrekrutierung
Um auszuschließen, dass die Ergebnisunterschiede zwischen den Patienten mit „T-Typ" und „Null-Typ" nach autologer Blutstammzelltransplantation auf einer zufälligen Ungleichverteilung der Transplantationsmodalität beruhen, möchten wir Sie bitten, uns von Ihren Patienten einige wenige und einfach zu erhebende Informationen zu geben. Hierzu ist ein zweiter Bogen für jeden Ihrer Patienten mit den erforderlichen Angaben beigefügt. Wenn Ihr Patient in einem auswärtigen Transplantationszentrum transplantiert wurde, schicken wir den entsprechenden Bogen diesem Zentrum zur Beantwortung zu.

Abschließend möchten wir noch folgendes festhalten:
Wir sind uns bewusst, Ihnen zusätzliche Arbeit zu machen. Wir glauben aber, dass diese Aktion große Bedeutung für eine noch bessere Behandlung der ALCL-Rezidivpatienten in der Zukunft hat. Wenn sich die oben skizzierten Ergebnisse bestätigen, ist darüber hinaus allerdings auch ein wichtiger wissenschaftlicher Beitrag zur Frage der Transplantationsmodalität bei NHL geleistet. Bisher ist für keine NHL-Entität geklärt, welche Modalität, autolog oder allogen, für welche Patienten vorteilhafter ist. Sollte sich aus unseren Daten eine Publikation ergeben, werden alle, die Patienten und Tumormaterial beigetragen haben, entweder als Co-Autor (je nach Patientenzahl und Beitrag), zumindest aber im Anhang als Investigator und Contributing Pathologist aufgeführt.

Sofern eine entsprechende Einwilligung der Patienten/Erziehungsberechtigten vorliegt, werden alle Daten, welche die Transplantation betreffen, an das Pädiatrischen Blutstammzellregister weitergegeben.

Mit freundlichem Gruß und herzlichen Dank im voraus

Prof. Dr. A. Reiter
Studienleiter

Dr. B. Pusill-Wachtsmuth
Studienkoordination (ÄiP)

NHL-BFM

Relapse-Strategy for ALCL

CC **AA** **BB** **Autologous Stem-cell-Transplantation**

TBI-Etoposid-Cyclophosphamid

Abb. 1

NHL-BFM ALCL-Rezidive (Diagnosen 10/86 – 06/02, up-date 01/03)

Tab. 1

N = 77
Minus 2 B-Typ
Minus 3 Immunphänotyp nicht vorhanden
N = 72 evaluierbar für:

	Rezidiv ≤ 5 Monate nach Erstdiagnose				Rezidiv ≥ 5 Monate nach Erstdiagnose							
					T-Typ				Null-Typ			
	Andere/ keine Therapie	Tod vor SCT	Autol SCT	Allogen SCT	Andere /keine Therapie	Tod vor SCT	autol SCT	Allogen SCT	Andere/ keine Therapie	Tod vor SCT	Autol SCT	Allogen SCT
Patienten	6	3	11	7	3	1	13	2	3	2	17	4
2.CCR			3	3	1*		3	2			13	3
Tod an Tx			1	2			1			1	0	1
Folgerezidiv			7	2			9				4	
Tod an NHL	6	3			2	1	5		1	1	2	
Am Leben nach Fogerezidiv			2 (1 nach allo-SCT)	0			4 (3 nach allo-SCT)		1*		2 (1 nach allo-SCT)	

*lymphomatoide Papulomatose

Tab. 2: Immunphänotyp von ALCL-Patienten in NHL-BFM Studien

Immunphänotyp	NHL-BFM 90 4/90-3/95	NHL-BFM 95 4/95 – 3/96	NHL-BFM 95 4/96-12/99	ALCL99 Seit 1/2000
T-Typ	40	12	27	44
B-Typ	7	-	4	-
non/T/B („null") Typ	41	8	56	6
Nicht durchgeführt	14	3	8	5
Immunhistochemische Definition des Immunphänotyp basiert auf:	Anti-CD20 Anti-CD3	Anti-CD20, CD79a Anti-CD3 Weitere??	Anti-CD20, CD79a Anti-CD3 Weitere??	Pannel von 2 B-Linien und 9 T-Linien Antikörpern
Registrierung in Studiendatenbank	T-, B-, Null-Typ	T-, B-, Null-Typ	T-, B-, Null-Typ	T-, B-, Null-Typ Plus vollständiges Antigenexpressionsprofil