

**Prognostische Relevanz
der minimalen disseminierten Erkrankung
bei Rezidiven
ALK-positiver großzellig anaplastischer Lymphome
im Kindes- und Jugendalter**

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

vorgelegt von Benjamin Becker
aus Frankfurt/Main

Gießen 2015

Aus der

Abteilung für pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Justus-Liebig-Universität Gießen

Leiter: Prof. Dr. med. D. Körholz

und der

NHL-BFM-Studienzentrale
Justus-Liebig-Universität Gießen

Leiter: Prof. Dr. med. W. Wößmann

Gutachter: Prof. Dr. med. W. Wößmann

Gutachter: Prof. Dr. med. Till Acker

Tag der Disputation: 5. Juli 2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Non-Hodgkin-Lymphome	6
1.2	Das großzellig anaplastische Lymphom, ALCL	7
1.2.1	Morphologie	7
1.2.2	Immunhistochemie.....	8
1.2.3	Genetik	9
1.2.4	Klinik, Epidemiologie	10
1.2.5	Prognostische Faktoren	10
1.2.6	Therapie	12
1.2.7	Rezidivtherapie	14
1.3	Fragestellung	18
2	Patienten und Methoden	19
2.1	Datenquelle	19
2.1.1	Ein- & Ausschlusskriterien	19
2.1.2	Patientencharakteristika	19
2.2	Methoden	20
2.2.1	Datenerhebung	20
2.2.2	MDD-Messung	20
2.2.3	Anti-ALK-Titer-Bestimmung.....	21
2.2.4	Statistik.....	21
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Patientencharakteristika	23
3.1.1	Alter und Geschlechterverteilung	23
3.1.2	Initialer histologischer Subtyp und initialer Immunphänotyp	23
3.1.3	Initiales Stadium nach St. Jude, ZNS- und Knochenmarkbefall	24
3.1.4	Initialer MDD-Status	25
3.1.5	Initialer anti-ALK-Titer	26
3.1.6	Ersttherapien.....	27
3.1.7	Rezidivzeitpunkt	28
3.1.8	Stadium nach St. Jude im Ereignis.....	30
3.1.9	Befall von ZNS, Knochenmark und Risikoorganen im Ereignis	31

3.1.10	MDD im Ereignis	33
3.1.11	Anti-ALK-Titer im Ereignis	36
3.1.12	Rezidivtherapie	37
3.1.13	Ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS).....	41
3.2	Einflüsse auf EFS und OS im Ereignis.....	43
3.2.1	Einfluss von Alter und Geschlecht auf EFS und OS im Ereignis.....	43
3.2.2	Einfluss des initialen histologischen Subtyps und des initialen CD3-Status auf EFS und OS im Ereignis.....	44
3.2.3	Einfluss des Rezidivzeitpunktes auf EFS und OS im Ereignis	45
3.2.4	Einfluss des Stadiums nach St. Jude auf EFS und OS im Ereignis	47
3.2.5	Einfluss des ZNS- und des KM-Status sowie des Befalls von Risikoorganen auf EFS und OS im Ereignis	48
3.2.6	Einfluss des MDD-Status auf EFS und OS im Ereignis	49
3.2.7	Einfluss des anti-ALK-Titers und der Gruppierung nach Mussolin et al. auf EFS und OS im Ereignis	52
3.2.8	Einfluss der Therapie auf EFS und OS im Ereignis	53
3.2.9	Einfluss des MDD-Status in histologischen Subtypen des ALCL auf EFS und OS im Ereignis.....	57
3.2.10	Einfluss des MDD-Status unter Einbeziehung des initialen CD3- Status auf EFS und OS im Ereignis	58
3.2.11	Einfluss des MDD-Status unter Einbeziehung des Rezidivzeitpunktes auf EFS und OS im Ereignis	59
3.2.12	Einfluss des MDD-Status unter Einbeziehung der Transplantationsart auf EFS und OS im Ereignis	60
4	Diskussion	63
4.1	Vergleich des Patientenkollektivs	63
4.2	Prognosefaktoren abseits von MDD im untersuchten Patientenkollektiv	66
4.3	MDD im untersuchten Patientenkollektiv.....	69
4.4	Einfluss des MDD-Status in Kombination mit bekannten prognoserelevanten Merkmalen	70
4.5	Einfluss des MDD-Status innerhalb der Therapiegruppen	73
4.6	Schlussfolgerungen	75
5	Zusammenfassung.....	77

6	Abstract.....	79
7	Abkürzungsverzeichnis	81
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	84
8.1	Abbildungsverzeichnis	84
8.2	Tabellenverzeichnis	84
9	Literaturverzeichnis & Quellenangaben	87
10	Anhang	96
10.1	St. Jude Klassifikation (modifiziert nach Murphy)	96
10.2	Altersabhängige intrathekale Chemotherapie-Dosierungen	96
10.3	Chemotherapiepläne NHL-BFM 95	96
10.4	Chemotherapiepläne ALCL 99	99
10.5	Chemotherapiepläne NHL-BFM 04	101
10.6	Chemotherapiepläne ALCL-Relapse.....	103
11	Publikationsverzeichnis	106
12	Erklärung zur Dissertation.....	107
13	Danksagung.....	108

1 Einleitung

1.1 Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) machen etwa 10 % aller malignen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.⁶⁹ Waren in den 50er- und 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts noch kaum adäquate Therapieregime für das sehr variable Krankheitsbild verfügbar,^{31,35,52,76} wurden durch die weitere Subtypisierung und die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze der Grundstein für die heutigen Behandlungserfolge gelegt.^{14,21,34,51,56-58,70,72,74,88} Die beständige Optimierung der Behandlungsstrategien, die auch den Subtyp und das damit einhergehende Risikoprofil berücksichtigen, hat in den letzten vier Jahrzehnten zu einer Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (EFS) nach 5 Jahren bei Non-Hodgkin-Lymphomen von weniger als 20 % in der Ära vor 1970 auf über 80 % geführt.^{12,13,52,67,70}

Zu den pädiatrischen NHL gehören das reife Burkitt-Lymphom inkl. B-ALL (BL/B-AL), das lymphoblastische T-Zell-Lymphom (T-LBL), das lymphoblastische Vorläufer-B-Zell-Lymphom (pB-LBL), das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMLBL), sowie andere seltene oder nicht klar typisierbare Lymphome und das großzellig anaplastische Lymphom (ALCL),^{13,62,67,72} auf das im Weiteren näher eingegangen wird. Zur Häufigkeitsverteilung der NHL siehe Abbildung 1.

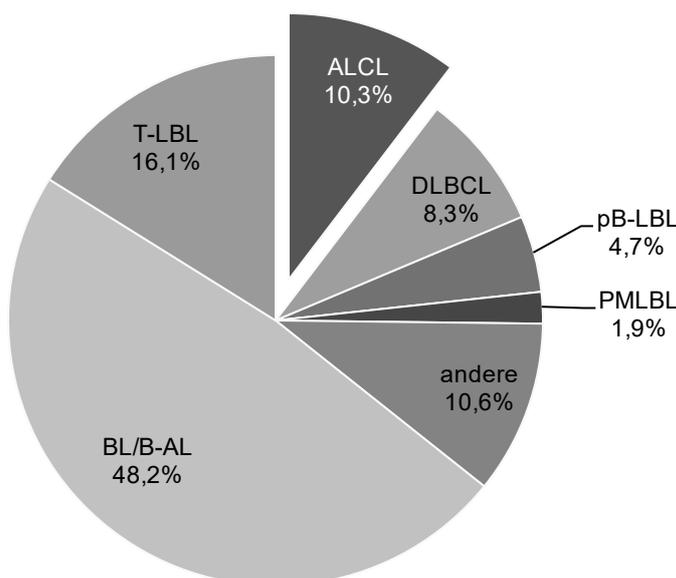


Abbildung 1: Relative Verteilung pädiatrischer NHL nach Burkhardt et al.¹³

1.2 Das großzellig anaplastische Lymphom, ALCL

Stein et al. beschrieben 1985 erstmals eine auffallend starke Expression des Oberflächenantigens CD30 bei Neoplasien, die zunächst als andere Lymphomentitäten oder maligne Histozytosen beschrieben worden waren, sich bei genauerer Betrachtung jedoch als großzellige T-Zell-Lymphome herausstellten.^{63,79} Dies führte zur Aufnahme des großzellig anaplastischen Lymphoms (ALCL) als eigene Non-Hodgkin-Lymphom-Entität unter den reifen T-Zell-Lymphomen in der WHO-Klassifikation.²⁰

Das großzellig anaplastische Lymphom macht ca. 10 - 15 % aller pädiatrischen Non-Hodgkin-Lymphom-Neuerkrankungen aus (siehe Abbildung 1).^{12,13} Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen, es gibt jedoch keine auffällige Häufung unter bestimmten Altersgruppen.^{12,13} Typisch bei der Erstdiagnose sind Lymphadenopathien und die Beteiligungen extralymphatischer Organe sowie B-Symptome.^{9,63,83}

Innerhalb der Gruppe der großzellig anaplastischen Lymphome lässt sich eine weitere Einteilung nach morphologischen, immunphänotypischen sowie genetischen Gesichtspunkten vornehmen, die teilweise auch Einfluss auf die Prognose der Erkrankung haben.^{20,43,63}

Die aktuell in Europa im Bereich der European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma (EICNHL) angewandte Therapie hat sich aus den NHL-BFM-Studien entwickelt, die für ALCL-Patienten ein ereignisfreies Überleben nach 3 Jahren von über 70 % ermöglichten.⁶³ Damit zeigt das großzellig anaplastische Lymphom die höchste Rezidivrate unter den Lymphomen im Kindes- und Jugendalter, spricht im Gegensatz zu den anderen Non-Hodgkin-Lymphom-Subtypen jedoch gut auf eine erneute Chemotherapie an, so dass hier das EFS im Rezidiv immer noch ca. 40 – 60 % beträgt.^{11,87}

1.2.1 Morphologie

Großzellig anaplastische Lymphome sind gekennzeichnet durch eine große Variabilität der Zellmorphologie.^{7,20,78} Das histologische Bild kann kleine bis sehr große, monomorphe oder pleomorphe Zellen zeigen, die ein klares, basophiles oder auch eosinophiles Zytoplasma aufweisen.^{7,20,24,78} Der Zellkern kann irregulär geformt sein oder multipel vorliegen, das Chromatin kann kondensiert oder fein verteilt sein, teilweise sind Nucleoli sichtbar.^{7,20,24,78} Typisch ist jedoch eine Zellvariante mit exzentrischem, hufeisenförmigem Zellkern mit zellkernnaher Eosinophilie (Markenzeichen-Zelle, hallmark cell).^{7,20,24,78} Durch die unterschiedliche Histologie ist eine

Unterteilung in die Subtypen common (60 %), lymphohistiozytisch (10 %), kleinzellig (5 – 10 %), hodgkin-like (3 %) oder einer Mischform (15 %) aus mehreren der Vorgenannten möglich.^{7,20,24,25,78} Eine sichere Diagnose lässt sich auf Grund dieser Variabilität alleinig aus der Morphologie nicht stellen.

1.2.2 Immunhistochemie

Hauptmerkmal des großzellig anaplastischen Lymphoms ist die fast generelle Positivität für das Oberflächenantigen CD30, das auch als Ki-1 bezeichnet wird, weshalb synonym der Begriff Ki-1-Lymphom für das ALCL Verwendung fand.^{7,24,78,79} Der transmembrane Zytokin-Rezeptor CD30 lässt sich an der Zelloberfläche und am Golgi-Apparat nachweisen,^{20,24,78} ist allerdings nicht spezifisch für das ALCL, sondern findet sich auch, in anderer Ausprägung, auf Sternberg-Reed-Zellen bei M. Hodgkin oder anderen großzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen.⁷⁹ Zusätzlich lässt sich beim ALCL in aller Regel der positive Nachweis für EMA, HLA-DR, IL-2 und CD43 führen.^{20,78} Ebenso sind die zytotoxischen Moleküle Perforin, Granzym-B oder TIA-1 meist nachweisbar.^{20,78}

Anhand zusätzlicher Oberflächenmerkmale lässt sich eine weitere immunphänotypische Einteilung des ALCL vornehmen. Mittels Antikörpern gegen T-Zell-Oberflächenmoleküle wie CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 oder CD8 gelingt die Zuordnung zum T-Typ, wobei häufige Deletionen insbesondere von CD3, CD5 oder CD7 die Diagnose erschweren können.^{20,78} Als 0-Typ werden die ALCL eingestuft, die trotz Untersuchung durch ein breites Antikörperspektrum keinen Hinweis auf das Vorhandensein von Oberflächen-T-Zell-Markern aufweisen.^{20,78} Großzellig anaplastische Lymphome, die B-Zell-Oberflächenmoleküle aufweisen, werden entsprechend der WHO-Klassifikation von 2008 als eigene Entität betrachtet und sind in der Pädiatrie eine Rarität.²⁰

Weitere antikörperbasierte immunhistochemische Färbemethoden erlauben den zellulären Nachweis der Tyrosin-Kinase anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK).^{33,59} ALK ist in Geweben des Dünndarms, des Gehirns und der Hoden nachweisbar, allerdings nie in gesunden Lymphozyten.⁵⁰ Der Nachweis gelingt jedoch in über 90 % der großzellig anaplastischen Lymphome im Kindesalter, da ALK hier in Form von Fusionstranskripten überexprimiert wird (siehe Absatz 1.2.3).^{7,20,78} Die zum Nachweis verwendeten ALK-Fluoreszenzmarker können sich dabei sowohl im Kern als auch im Zytoplasma oder an der Zellmembran anreichern.^{7,25,26,78} Dies ist abhängig von der Zellgröße und dem genetischen ALK-Fusionspartner.^{7,25,26,78}

Während die jeweiligen Produkte des ALK-Gens und seines Fusionspartner-Gens einzeln im gesunden menschlichen Körper vorkommen,¹⁸ kommt es durch die Fusion in den Lymphomzellen (siehe Absatz 1.2.3) zur Transkription eines fremden, potentiell immunogenen Proteinkomplexes.^{3,46,75} Es konnte gezeigt werden, dass man bei Patienten, die an einem ALK-positiven ALCL erkrankt waren, im Gegensatz zu Patienten mit ALK-negativen Lymphomen und anderen Tumorerkrankungen, in den meisten Fällen einen plasmatischen anti-ALK-Titer nachweisen konnte.^{53,54,60}

1.2.3 Genetik

Genetische Untersuchungen an ALCL-Zellen haben gezeigt, dass unabhängig vom Immunphänotyp fast immer eine Mutation in den T-Zell-Rezeptor-Regionen β oder γ vorliegt.^{28,78} Es ist daher davon auszugehen, dass sowohl der T-Typ als auch der 0-Typ von zytotoxischen T-Zellen ausgehen.^{20,28,78} Bei großzellig anaplastischen B-Zell-Lymphomen (B-ALCL) sind diese Veränderung dagegen kaum anzutreffen, sie werden, wie unter Absatz 1.2.2 beschrieben, als eigene Entität eingestuft.^{20,28,78}

Entscheidend zur validen Diagnosestellung des großzellig anaplastischen Lymphoms trug die Entdeckung der in den Lymphomzellen nachweisbaren charakteristischen chromosomalen Translokation Nukleophosmin/anaplastische Lymphom-Kinase (NPM/ALK) bei, die zur Bildung eines Onkogens führt.⁶¹ Hierbei fusionieren das Gen des ubiquitär vorhandenen Nukleophosmins (NPM) an Position 5q35, mit dem Gen einer Tyrosin-Kinase (anaplastische Lymphom-Kinase, ALK) an Position 2p23.^{27,37,42,46,50,75} Es konnte gezeigt werden, dass der Translokations-Aberration t(2;5)(p23;q35) bei der Lymphomgenese des ALCL eine pathogenetisch wichtige Rolle zukommt.^{3,15} NPM/ALK ist bei ca. 90 % aller pädiatrischen ALCL-Erkrankungen nachweisbar, in den meisten verbleibenden Fällen finden sich Translokationen des ALK-Gens mit Partnern auf den Chromosomen 1, 2, 3, 17, 19, 22 oder X.^{16,18,20,23,41,78} Nur ein sehr kleiner Teil der pädiatrischen ALCL-Patienten weist kein ALK-Fusionsgen auf.^{18,20,23,41,78} Eine übermäßige Expression von ALK lässt sich durch immunhistochemische Methoden belegen (siehe Absatz 1.2.2).^{33,59} Der Nachweis der ALK-Fusionsgene selbst gelingt mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) oder auf Basis der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) mittels Nukleinsäure-Sonden.^{8,47,50,82}

1.2.4 Klinik, Epidemiologie

Das großzellig anaplastische Lymphom tritt bei Kindern und Jugendlichen in jedem Lebensalter auf, mit einem Median bei ca. 10 Jahren.^{9,13,48,71,83} Eine Altershäufung ist nicht zu beobachten.^{9,13,48,71,83} Bei Jungen tritt das ALCL nahezu doppelt so häufig auf wie bei Mädchen (1,8:1).^{9,13,48,71,77,83}

Beim ALCL stellen sich die Patienten meist in bereits fortgeschrittenen Stadien nach St. Jude⁵¹ vor (zur Stadieneinteilung siehe Absatz 10.1). Typisch sind das Vorliegen von B-Symptomen (über 50 %) sowie die im Gegensatz zu anderen Lymphomen häufige Beteiligung extralymphatischer Organe (ca. 60 %).^{9,48,66,69,71,77,83} Im Speziellen sind Haut, Knochen, Knochenmark und Weichteile besonders oft betroffen, seltener Lunge, Leber, Nieren, Darm und Zentralnervensystem.^{9,48,66,69,71,77,83} Die Verteilung kann sich diffus oder als solitärer Tumor darstellen. Eine Lymphadenopathie zeigt sich bei einem Großteil der Fälle (ca. 90 %), wobei eher periphere als zentrale Lymphknotenregionen beteiligt sind.^{9,48,66,69,71,77,83} Trotzdem sind lebensbedrohliche Situationen im Rahmen der Neuvorstellung ebenso wie ein Tumorlysesyndrom selten, dazu passend kommt eine deutliche Erhöhung der Laktatdehydrogenase im Serum (LDH) nur bisweilen vor.^{9,77} Trotz fehlender Knochenmarkbeteiligung kann es zu einer Leukozytose, Thrombozytose oder Thrombopenie kommen.^{66,78}

1.2.5 Prognostische Faktoren

Für die Ersterkrankung an einem großzellig anaplastischen Lymphom wurden im Rahmen von Behandlungsstudien diverse Risikofaktoren herausgearbeitet, die mit einer erhöhten Rückfallquote verbunden sind.

Der Befall von Lunge, Leber oder Milz, auch als Viszeralorgane bezeichnet, sowie der Befall des Mediastinums stellen prognostisch ungünstige Parameter dar.^{9,13,43,77,83} Zusätzlich wirkt sich eine Beteiligung der Haut, außer bei solitärem Befall, prognostisch ungünstig aus.^{13,43} Dagegen haben der Einfluss des Stadiums nach St. Jude⁵¹ (siehe Absatz 10.1), das Auftreten von B-Symptomen und die Erhöhung der Laktatdehydrogenase (≥ 800 IU/ml) nicht in allen Analysen Bestand als negative Parameter.^{9,43,77,83} Ebenso kann ein Erkrankungsbeginn innerhalb der ersten 5 Lebensjahre nicht mit abschließender Sicherheit mit einer größeren Rezidivwahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht werden.¹³

Weiter konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen anderer histopathologischer Subtypen als der common-Typ einen prognostisch negativen Parameter darstellen.^{40,54}

Schließlich geht auf molekularer Ebene der qualitative Nachweis von NPM/ALK-Fusionstranskripten im Blut oder Knochenmark zum Diagnosezeitpunkt mit einer höheren Rückfallquote einher.^{17,19,55} Durch eine quantitative Messung kann die minimale disseminierte Erkrankung (minimal disseminated disease, MDD) bestimmt werden.¹⁷ Diese quantitative Analyse korreliert gut mit der qualitativen Messung und zeigt, dass der Nachweis von mehr als 10 NPM/ALK-Kopien (siehe Absatz 2.2.2) die Prognose verschlechtert.¹⁷ Auch der fortbestehende Nachweis von NPM/ALK im Therapieverlauf – die minimale Resterkrankung (MRD) – geht mit einer erhöhten Rückfallwahrscheinlichkeit einher.^{19,36}

In Folge des Nachweises einer lymphomspezifischen Immunantwort bei Patienten mit ALK-positiven ALCL, dem anti-ALK-Titer, wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Immunantwort zur positiven Beeinflussung der Prognose führen könne.^{1,53,54,60} In Korrelation der anti-ALK-Titer mit dem MDD-Nachweis von NPM/ALK konnten in einer Untersuchung 3 Risikogruppen definiert werden.⁵⁴ Ein hohes Rückfallrisiko besteht für Patienten mit positivem MDD-Nachweis, jedoch niedrigem oder fehlendem anti-ALK-Titer ($\leq 1:750$).⁵⁴ Ein niedriges Risiko besteht für Patienten, bei denen kein MDD-Nachweis zu führen war, die aber gleichzeitig einen anti-ALK-Titer von $> 1:750$ aufwiesen.⁵⁴ Patienten, die keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden konnten wiesen ein mittleres Risiko auf.⁵⁴

Die Auswertung von Patienten mit Rezidiv eines ALCL zeigte, dass es auch relevante Einflussfaktoren auf das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Rezidiv gibt.

Hierzu gehört der Zeitpunkt des Rückfalls, bei dem mit größerem Abstand zur Initialtherapie eine bessere Prognose einhergeht.^{11,45,48,87} Ein Progress bereits unter der Ersttherapie stellte sich als negatives prognostisches Merkmal dar.^{45,48,87} In einer Veröffentlichung, die den Progress als negativen Faktor nicht nachweisen konnte, stellte sich dagegen ein Intervall von mehr oder weniger als 12 Monaten zum Abschluss der Initialtherapie als kritische Schwelle dar.¹¹ Eine weitere Studie konnte lediglich Tendenzen, jedoch keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Zeitpunkt des erneuten Auftretens der Erkrankung und dem Überleben feststellen.⁴⁹ Als prognostisch negativ zu wertende Risikoorganbeteiligung konnten die Infiltration des Zentralnervensystems und des Knochenmarks ausgemacht werden.⁸⁷ Zum prognostischen Einfluss der Beteiligung von bei Ersterkrankung relevanten Risikoorganen liegen Daten aus den Auswertungen der Studien NHL-BHM 90 und 95 vor, die keinen Einfluss nachweisen konnten.^{70,71} Jedoch stellte sich die CD3-Positivität

des ALCL als ungünstiger Faktor heraus.⁷³ Vor allem wenn im Rahmen der Rezidivtherapie eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde traten bei gleichzeitiger CD3-Positivität vermehrt erneute Rezidive auf.^{45,87}

1.2.6 Therapie

Die aktuelle Therapie der ALCL-Neuerkrankungen der EICNHL basiert auf der über die letzten Jahrzehnte stetig optimierten Behandlungsstrategie der NHL-BFM-Studien. Im Jahr 1999 wurde, um die Besonderheiten des ALCL besser berücksichtigen zu können, eine auf der Therapie der Studie NHL-BFM 95 fußende Studie speziell für die Behandlung der großzellig anaplastischen Lymphome eingeführt, die Therapieoptimierungsstudie ALCL 99.^{62,63} Siehe hierzu auch Tabelle 1, sowie Absätze 10.3 und 10.4.

Die Therapie wurde bereits in der Studie NHL-BFM 95 basierend auf der Stadieneinteilung nach St. Jude (siehe Absatz 10.1) sowie weiteren Risikofaktoren wie histologischem Subtyp oder Skelett-, Haut-, Knochenmark- oder ZNS-Befall stratifiziert. In der Studie ALCL 99 wurden die Stratifizierungskriterien dahingehend geändert, dass der histologische Subtyp nicht mehr in die Beurteilung einging, jedoch weitere Risikoorgane (Mediastinum, Leber, Milz) herangezogen wurden.^{62,63}

Die aktuelle Therapie besteht aus einer Blockchemotherapie, die je nach Risikostratifizierung 3 oder 6 jeweils fünftägige Kurse beinhaltet, die im Abstand von ca. 3 Wochen verabreicht werden. Die einzelnen Blöcke sind aus einer Kombination von Steroiden, Cytarabin, Methotrexat, Vinca-Alkaloiden, Alkylantien, Anthrazyklinen sowie Etoposid aufgebaut (siehe Tabelle 1, sowie Absätze 10.3 und 10.4).^{62,63}

Durch die vielversprechenden Ergebnisse einer Monotherapie mit Vinblastin^{10,11} wurde in der Studie ALCL 99 die Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (EFS) durch die zusätzliche Gabe von Vinblastin randomisiert überprüft. Ebenso wurde auf Grund der Ergebnisse der Studie NHL-BFM 95⁸⁶ randomisiert überprüft, ob eine kurze, höher dosierte Methotrexat-Therapie ohne intrathekale Chemotherapie im Vergleich zu einer niedriger dosierten, länger infundierten Chemotherapie mit konventioneller ZNS-Prophylaxe in der Wirkung gleichwertig und weniger toxisch sei.⁶³

Es stellte sich heraus, dass die kurze Therapie mit höher dosiertem Methotrexat der bisherigen Form in Bezug auf die Toxizität bei gleichem Erfolg überlegen war.⁸⁹ Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Vinblastin zu den Chemotherapieblöcken und eine anschließende Vinblastin-Dauertherapie gegenüber

der vinblastinfreien Therapie lediglich Vorteile im EFS im ersten Jahr nach Therapieende erbrachte, die Ergebnisse sich anschließend jedoch angleichen.⁴⁴

Tabelle 1: Therapiestratifizierung der Studienprotokolle NHL-BFM 95 und ALCL 99 (zur ausführlichen Beschreibung der einzelnen Therapieblöcke siehe Absätze 10.3, 10.4 und 10.5)

Studie	Zweig	Stratifizierungskriterien	Therapie
NHL-BFM 95	K1	Stadium I, komplett reseziert Stadium II, komplett reseziert	V-a-b-a
	K2	Stadium I, nicht reseziert Stadium II, nicht reseziert Stadium III	V-a-b-a-b-a-b
	K3	Stadium IV multilokulärer Skelettbefall Hautbefall (nicht solitär) Lungenbefall lymphohistiozytischer Subtyp	V-AA-BB-CC-BB-AA-CC
	ZNS	ZNS-Befall	V-AA-BBz-CCz-AAz-BBz-CCz
ALCL 99	LR	Stadium I-R	P-A-B-A
	SR	Stadium I-NR Stadium II Stadium III Stadium IV	P-A-B-A-B-A-B P-AM-BM-AM-BM-AM-BM
	HR	Hautbefall (nicht solitär) Lungenbefall Mediastinalbefall Leberbefall Milzbefall	P-A-B-A-B-A-B P-A-BV-AV-BV-AV-BV-VBL P-AM-BM-AM-BM-AM-BM P-AM-BMV-AMV-BMV-AMV-BMV-VBL
	ZNS	ZNS-Befall	NHL-BFM 95 K3 + Schädelbestrahlung: V-AA-BBz-CCz-AAz-BBz-CCz + RT NHL-BFM 04: V-AAZ1-BBZ1-CC-AAZ2-BBZ2-CC

1.2.7 Rezidivtherapie

Die Therapieempfehlung für Rezidive im Rahmen der Studie NHL-BFM 95⁶² beinhaltete eine Verabreichung von mindestens 2 Blöcken des K3-Zweiges (CC & AA, evtl. BB) mit anschließender Hochdosistherapie bestehend aus Ganzkörperbestrahlung (TBI), Etoposid und Cyclophosphamid und autologer Stammzelltransplantation (autoSZT). Im Falle eines Progresses, einer Knochenmarkbeteiligung, unzureichendem Ansprechen auf die Rezidivtherapie oder einem weiteren Rezidiv wurde die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) empfohlen. Für diese alloSZT gab es kein festgelegtes Konditionierungsschema. Siehe hierzu Tabelle 2, sowie Absatz 10.3.

Patienten der Studie ALCL 99⁶³ wurden bei Progress oder Rezidiv mit einer individuellen Zweitlinientherapie behandelt, die meist der Empfehlung der Studie NHL-BFM 95 entsprach (siehe Tabelle 2, sowie Absatz 10.3).

Ab April 2004 stand für Patienten mit Progress oder Rezidiv ein eigenes Behandlungsprotokoll zur Verfügung, die europaweit von der EICNHL durchgeführte Therapiestudie ALCL-Relapse.⁶⁴ In dieser Studie wurde erstmals eine definierte Risikostratifizierung vorgenommen. Diese wurde hauptsächlich anhand des Ereigniszeitpunktes und des initialen CD3-Status vorgenommen und hierdurch vier Gruppen gebildet. Die Patienten mit Progress im Rahmen der Ersttherapie sollten generell ein Regime mit alloSZT erhalten. Patienten mit initial CD3-positivem ALCL sollten nach einer standardisierten Vortherapie abhängig von der Verfügbarkeit eines Knochenmarkspenders autolog oder allogenen transplantiert werden. Für die Patienten mit CD3-negativem ALCL war ein differenzierterer Weg vorgesehen, der vom Rezidivzeitpunkt (≤ 12 Monate und > 12 Monate nach Therapieende) und einer eventuellen Vortherapie mit Vinblastin abhing und zu einem Regime mit autoSZT oder Vinblastin-Dauertherapie führen konnte. Siehe hierzu Abbildung 2.

Diese Stratifizierungsregeln wurden im Jahr 2012 im zweiten Amendment deutlich verändert.⁶⁸ Eine Trennung des Ereigniszeitpunktes fand nur noch für Progress und Rezidiv statt, ohne Unterscheidung eines frühen oder späten Zeitpunktes. Zusätzlich hatte eine Vorbehandlung mit Vinblastin (VBL) keinen Einfluss mehr auf die weitere Therapie. Als große Änderung der Therapieregime wurde auf Grund hoher Rückfallraten der Arm für die autoSZT geschlossen, so dass die Behandlung stets in einer alloSZT oder einer VBL-Dauertherapie mündete. Siehe hierzu Abbildung 3.

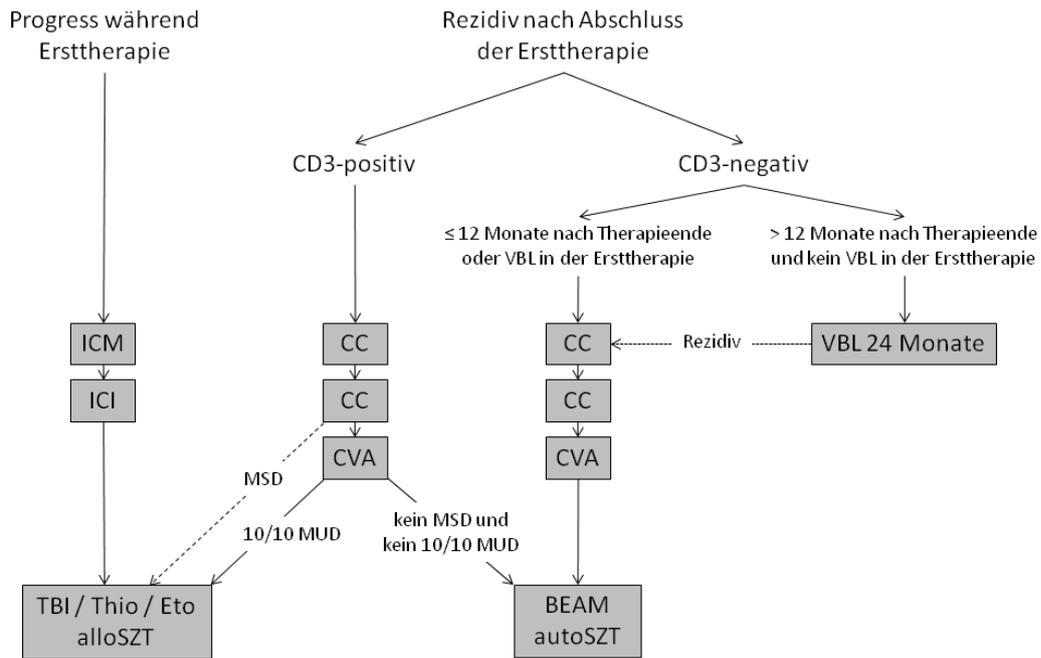


Abbildung 2: Therapiestratifizierung im Protokoll ALCL-Relapse (Erstversion)⁶⁴

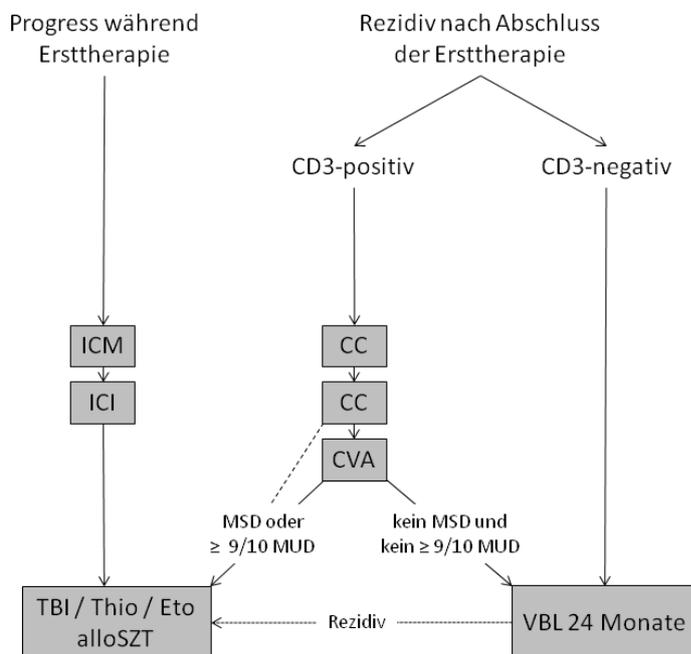


Abbildung 3: Therapiestratifizierung im Protokoll ALCL-Relapse (amended Version II)⁶⁸

Das Therapieregime der Studie ALCL-Relapse^{64,68} für Patienten mit Progress sah eine Konsolidierungstherapie mit den Blöcken ICM und ICI vor (siehe Abbildung 2, Abbildung 3, Tabelle 2 sowie Absatz 10.6). Anschließend folgte ein Konditionierungs-Regime bestehend aus einer Ganzkörperbestrahlung sowie den Chemotherapeutika Thiotepa und Etoposid. Für Patienten mit CD3-positivem ALCL, frühem Rezidiv und passendem Knochenmarkspender gingen der alloSZT als Konsolidierung zwei CC-Blöcke und bei fehlendem Familienspender zusätzlich ein CVA-Block voraus (siehe Tabelle 2 und Absatz 10.6). Diese Abfolge wurde seit Initiierung der Studie ALCL-Relapse unverändert beibehalten (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3).^{64,68}

Die bis März 2012 vorgesehene autoSZT wurde gegenüber dem Vorgehen der Studien NHL-BFM 95 und ALCL 99 deutlich verändert, da der Ganzkörperbestrahlung keine entscheidende Wirksamkeit bei jedoch deutlicher Nebenwirkungsrate beigemessen wurde.^{62-64,68} Mit dem BEAM-Schema (siehe Absatz 10.6) der M.-Hodgkin-Rezidivtherapie stand ein bekanntes und bewährtes Konditionierungsprotokoll für autoSZT zur Verfügung, das keine Bestrahlung beinhaltet. Eine CD34-Positivselektion zur Eliminierung potentiell vorhandener Lymphomzellen war nicht als Routinemaßnahme vorgesehen und zeigte in späteren Untersuchungen auch keine Vorteile.^{45,87}

Tabelle 2: Rezidivtherapiestratifizierung der Studienprotokolle NHL-BFM 95, ALCL 99 und ALCL-Relapse
(zur ausführlichen Beschreibung der einzelnen Therapieblöcke siehe Absätze 10.3, 10.4 und 10.6)

Studie	Zweig	Stratifizierungskriterien	Therapieempfehlung
NHL-BFM 95	Progress /Rezidiv	Progress oder Rezidiv	V-CC-AA-BB-TBI-autoSZT
ALCL 99	Progress /Rezidiv	Progress oder Rezidiv	V-CC-AA-BB-TBI-autoSZT
ALCL-Relapse	Arm 1	Progress	ICM-ICI-TBI-alloSZT
	Arm 2a	Rezidiv, initial CD3-positiv, MSD-KM- oder 10/10-MUD-KM-Spender	CC-CC-(CVA)-TBI-alloSZT
	Arm 2b	Rezidiv, initial CD3-positiv, kein MSD-KM- oder 10/10-MUD-KM-Spender	CC-CC-CVA-TBI-autoSZT
	Arm 3	Rezidiv, initial CD3-negativ, ≤ 12 Monate nach Therapieende oder VBL in Initialtherapie	CC-CC-CVA-autoSZT
	Arm 4	Rezidiv, initial CD3-negativ, > 12 Monate nach Therapieende und kein VBL in Initialtherapie	VBL-DT
ALCL-Relapse Amendment V.II	Arm 1	Progress	ICM-ICI-TBI-alloSZT
	Arm 2a	Rezidiv, initial CD3-positiv, MSD-KM- oder ≥ 9/10-MUD-KM-Spender	CC-CC-(CVA)-TBI-alloSZT
	Arm 2b	Rezidiv, initial CD3-positiv, kein MSD-KM- und kein ≥ 9/10-MUD-KM-Spender	CC-CC-CVA-VBL-DT
	Arm 3	Rezidiv, initial CD3-negativ	VBL-DT

1.3 Fragestellung

Für das Rezidiv eines großzellig anaplastischen Lymphoms konnten bisher nur wenige prognostische Faktoren herausgearbeitet werden, die eine Risiko- oder Therapie-Stratifizierung ermöglichen. Neben der Zeit, die seit dem Ende der Ersttherapie vergangen ist, konnte bisher nur für den initialen CD3-Status eine Relevanz nachgewiesen werden. Da sich die MDD-Messung von NPM/ALK im Rahmen der Ersterkrankung als prognostisch relevant gezeigt hat, soll in dieser Arbeit überprüft werden, ob der Bestimmung des MDD-Status von NPM/ALK ebenfalls eine prognostische Bedeutung im Progress oder Rezidiv zukommt.

2 Patienten und Methoden

2.1 Datenquelle

Als Datenquelle dienten die in der NHL-BFM-Studienzentrale in Gießen archivierten Patientendaten. Die Studien wurden von den Ethikkommissionen zustimmend bewertet. Eine jeweilige Patienteneinwilligung lag vor.

2.1.1 Ein- & Ausschlusskriterien

In die vorliegende Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, die wegen eines ALK-positiven großzellig anaplastischen Lymphoms in die Studien NHL-BFM 95 oder ALCL 99 gemeldet worden waren und im weiteren Verlauf einen ersten Progress oder Rückfall als Ereignis erlitten und Blut oder Knochenmark vom Zeitpunkt des Ereignisses zur Messung der MDD-Last vorlag. Patienten, die auf Grund einer Vorerkrankung keine Therapie entsprechend einer der beiden Studien erhalten hatten oder diese nur in abgeschwächter Form erhalten konnten wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden alle Patienten ausgeschlossen, von denen kein Blut oder Knochenmark zum Zeitpunkt des ersten Progresses oder Rezidivs zur Verfügung stand oder die MDD-Messung aus anderen Gründen nicht durchführbar war. Die Therapieform im Progress oder Rezidiv oder weitere Progresse oder Rückfälle im Verlauf hatten keinen Einfluss auf den Patienteneinschluss.

2.1.2 Patientencharakteristika

In den Studien NHL-BFM 95 und ALCL 99 wurden von April 1996 bis Juni 2012 insgesamt 355 Patienten mit ALK-positivem ALCL als Studien- oder Beobachtungspatienten registriert. Bei insgesamt 91 Patienten, die in Deutschland und Österreich behandelt worden waren, wurde in diesem Zeitraum ein erster Progress oder Rückfall gemeldet (NHL-BFM 95 n = 24; ALCL 99 n = 67). 52 Probanden aus dieser Gesamtpopulation der Patienten mit ALCL-Rezidiv oder -Progress konnten in die aktuelle Untersuchung eingeschlossen werden.

Bei diesen 52 Patienten fand die früheste Meldung in die Ersttherapiestudien im Oktober 1996 statt, der letzte hier untersuchte Patient wurde im Juli 2011 registriert. Das früheste Erstereignis datierte auf Juni 1997, das letzte Erstereignis im eingeschlossenen Kollektiv wurde im Juni 2012 gemeldet.

Der minimale Nachbeobachtungszeitraum nach Auftreten des ersten Ereignisses betrug 7 Tage, der maximale Nachbeobachtungszeitraum 135 Monate, der Median lag bei 54 Monaten.

Das mediane Diagnosealter der initialen ALCL-Erkrankung lag bei 11,5 Jahren, mit einer Spannweite von 0,3 bis 17,6 Jahren. Bei Auftreten des ersten Ereignisses (Progress oder Rezidiv) lag das mediane Alter bei 12,5 Jahren (Spannweite 0,4 – 18,9 Jahre).

Die Geschlechterverteilung lag bei 29 männlichen und 23 weiblichen Patienten bei 1,3:1 (m:w).

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der Teilnahme an den Therapiestudien NHL-BFM 95, ALCL 99 und ALCL-Relapse 2004 durch die NHL-BFM-Studienzentrale in Gießen. Die Daten wurden in den Patienten-Studienakten und in Microsoft-Access-Datenbanken archiviert. Grundlage bildeten die Prüfbögen (CRF) sowie Arztbriefe der behandelnden Kliniken. Die Daten zu histologischem Subtyp und CD3-Status unterlagen einer zentralisierten Referenzüberprüfung.

2.2.2 MDD-Messung

Die Messung der minimalen disseminierten Erkrankung (MDD) erfolgte durch die Mitarbeiter des NHL-Studienlabors in Gießen. Die Arbeit von Damm-Welk et al.¹⁷ beschreibt das folgende Vorgehen: Zur qualitativen Bestimmung der MDD in Blut oder Knochenmark wurde zunächst die RNA aus den Proben extrahiert. Im nächsten Schritt wurde mittels Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR) komplementäre DNA (cDNA) synthetisiert. Aus dieser cDNA wurde anschließend mit spezifischen Primern durch eine zweistufige PCR (nested-PCR) NPM/ALK-cDNA amplifiziert. Als Kontrolle wurde zusätzlich in einer einstufigen PCR die cDNA der Tyrosinkinase ABL amplifiziert. Die Analyse erfolgte schließlich durch UV-Fluoreszenz im Ethidiumbromid-Agarose-Gel.

Die quantitative Analyse wurde anhand der cDNA mittels TaqMan-Technologie durch eine Real-Time-PCR mit fluoreszenzmarkierten Oligonukleotiden entsprechend des

Protokolls des EAC-Programms durchgeführt.¹⁷ Um Varianzen in der RNA-Qualität zu nivellieren wurde die NPM/ALK-Kopien pro 10^4 Kopien ABL normalisiert (NCN, normalized copy numbers).^{4,17}

Der MDD-Status wurde als positiv bewertet, sobald eine Messung einen positiven Nachweis erbrachte, unabhängig von Material (Blut oder Knochenmark) und Methode (qualitative oder quantitative PCR).

2.2.3 Anti-ALK-Titer-Bestimmung

Die Bestimmung des anti-ALK-Titers erfolgte durch die Mitarbeiter des NHL-Studienlabors in Gießen. Das Vorgehen ist in den Arbeiten von Mussolin et al.^{53,54} sowie Pulford et al.⁶⁰ beschrieben. Zur Bestimmung des anti-ALK-Titers wurde zunächst eine Zelllinie kultiviert, der das NPM/ALK-Gen durch Plasmid-Transfektion inkorporiert wurde. Von dieser Zellkultur wurden anschließend Zytozentrifugen-Präparate hergestellt. Im nächsten Schritt wurde Plasma der Patienten in verschiedenen Verdünnungsstufen (Titer-Stufen) diesen Zytozentrifugen-Präparaten hinzugegeben. Der mikroskopische Nachweis einer zellulären anti-ALK-Antikörper-Beladung gelang schließlich durch eine Färbereaktion mit peroxidasekonjugierten anti-humanen Immunglobulinen. Die letzte Verdünnungsstufe, bei der eine positive Färbereaktion nachweisbar war, bestimmte die Höhe des Titers.

2.2.4 Statistik

Die Berechnung von Mittelwerten, Medianen und prozentualen Verteilungen erfolgten mit der Software Microsoft Office Excel 2007 (Version 12.0.6425.1000) der Microsoft Corporation und der Software SPSS Statistics Desktop (Version 21.0.0, x64) der International Business Machines Corporation (IBM).

Die Berechnung von Signifikanzwerten (p) innerhalb von Kontingenztafeln nach dem exakten Fisher-Test²² erfolgte mit der Software SPSS Statistics Desktop (Version 21.0.0, x64) der International Business Machines Corporation (IBM). Das Signifikanzniveau (α) wurde mit 5 % definiert.^{5,6,81}

Die Berechnung und Darstellung von Ereignis- und Überlebenstabellen und -kurven nach Kaplan-Meier^{38,91,92} erfolgte mit der Software SPSS Statistics Desktop (Version 21.0.0, x64) der International Business Machines Corporation (IBM). Angegeben ist hierbei jeweils der Standardfehler (SE) als theoretische Streubreite der Gruppenmittelwerte.³⁹

Signifikanzwerte (p) wurden mit Hilfe dieser Software durch log-rank-Tests⁹⁰ ermittelt. Das Signifikanzniveau (α) wurde mit 5 % definiert.^{5,6,81}

Die statistische Berechnung des ereignisfreien Überlebens (event free survival, EFS) erfolgte mittels der Zeit vom Auftreten des ersten Rezidives oder Progresses bis zum Auftreten eines zweiten Ereignisses (Krankheitsprogress, erneutes Rezidiv, Tod) oder bis zum letzten registrierten Nachsorgetermin. Bei der Berechnung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) ging die Zeit vom Auftreten des ersten Rezidives oder Progresses bis zum Tod durch ein beliebiges, auch krankheitsunabhängiges Ereignis oder bis zum letzten registrierten Nachsorgetermin ein. Zensierungen wurden bei den Berechnungen nicht als Ereignisse oder Tode bewertet.^{91,92}

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Alter und Geschlechterverteilung

Die 52 in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten waren bei Diagnose der initialen ALCL-Erkrankung im Median 11,5 Jahre alt, mit einer Spannweite von 0,3 bis 17,6 Jahren. Das erste Ereignis (Progress oder Rezidiv) trat im medianen Alter von 12,5 Jahren auf (0,4 bis 18,9 Jahre). Die Geschlechterverteilung lag bei 1,3:1 (m=29:w=23). Siehe hierzu auch Tabelle 3.

Tabelle 3: Geschlechts- und Altersverteilung bei initialer Erkrankung

n = 52	Anzahl	Alter initial (Median)	Alter Ereignis (Median)
männlich	29	11,5 Jahre	12,3 Jahre
weiblich	23	11,9 Jahre	12,7 Jahre
gesamt	52	11,5 Jahre	12,5 Jahre

3.1.2 Initialer histologischer Subtyp und initialer Immunphänotyp

Bei 23 von 51 Patienten (45,1 %) lag bei initialer Diagnose ein ALCL vom common-Typ vor. 28 der 51 Patienten (54,9 %) wurden mit einer non-common- oder einer Mischvariante diagnostiziert. Die Mehrzahl der common-Typ-ALCL war CD3-negativ (19/23; 82,6 %). Dagegen lag bei den non-common-Varianten mit 16 von 28 CD3-positiven (57,1 %) und 12 von 28 CD3-negativen Patienten (42,9 %) eine gleichmäßige Verteilung vor. Insgesamt waren 31 von 52 Patienten (59,6 %) bei initialer Diagnose an einem CD3-negativen ALCL erkrankt. Siehe hierzu Tabelle 4. In der common-Gruppe wurden 34,8 % der Patienten im Ereignis allogene transplantiert, in der non-common-Gruppe erhielten 67,9 % der Patienten eine alloSZT. Unter den CD3-positiven Patienten wurden 66,7 % im Ereignis allogene transplantiert, bei den CD3-negativen Patienten wurde dies in 45,2 % der Fälle durchgeführt.

Tabelle 4: Subtyp und Immunphänotyp bei initialer Erkrankung

n = 51 ⁽¹⁾	CD3 positiv	CD3 negativ
common	4 (7,8 %)	19 (37,3 %)
non-common	16 (31,4 %)	12 (23,5 %)

(1) Bei einem Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) war keine histologische Subtypisierung möglich.

3.1.3 Initiales Stadium nach St. Jude, ZNS- und Knochenmarkbefall

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose stellten sich 9 der 52 Patienten mit ALCL in den ersten beiden Stadien nach St. Jude (siehe Absatz 10.1) vor. Die Mehrzahl (32/52) hatte einen Befall entsprechend Stadium III und bei 9 entsprach das Stadium der Kategorie IV. Bei 2 Patienten war keine klare Stadieneinteilung möglich (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Stadienverteilung nach St. Jude bei initialer Erkrankung

n = 50 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
Stadium I	2	(4,0 %)
Stadium II	7	(14,0 %)
Stadium III	32	(64,0 %)
Stadium IV	9	(18,0 %)

(1) Bei 2 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) war keine Stadieneinteilung möglich.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten bei denen eine Evaluation erfolgt war präsentierte sich ohne ZNS-Beteiligung (44/49; 89,8 %). Siehe hierzu Tabelle 6. Bei der Knochenmarkbeteiligung ist keine valide Aussage möglich, da lediglich 21 der 52 Patienten diesbezüglich untersucht wurden. Alle untersuchten Patienten zeigten keine morphologisch erkennbare Knochenmarkbeteiligung durch das ALCL (siehe Tabelle 7).

Tabelle 6: ZNS-Status bei initialer Erkrankung

n = 49 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
negativ	44	(89,8 %)
fraglich	2	(4,1 %)
positiv	3	(6,1 %)

(1) Bei 3 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) fand keine Liquor-Untersuchung statt.

Tabelle 7: KM-Status bei initialer Erkrankung

n = 21 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
negativ	21	(100 %)
positiv	0	(0,0 %)

(1) Bei 31 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) wurde keine Untersuchung des Knochenmarks durchgeführt.

3.1.4 Initialer MDD-Status

Die Messung der MDD mittels qualitativer PCR bei Auftreten der Ersterkrankung war bei 38 der 52 Patienten möglich, von 14 Patienten lag kein Material für die Messung vor. 30 der 38 Patienten (78,9 %) zeigten einen positiven Nachweis im Blut oder Knochenmark, 8 von 38 (21,1 %) waren MDD-negativ. Siehe hierzu Tabelle 8.

Tabelle 8: MDD-Nachweis durch qualitative-PCR bei initialer Erkrankung

n = 38 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
MDD qualitativ negativ	8	(21,1 %)
MDD qualitativ positiv	30	(78,9 %)

(1) Bei 14 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) wurde keine qualitative Messung durchgeführt.

Eine quantitative Messung der MDD-Last war nur bei 34 Patienten erfolgt. Bei 17 der 34 Patienten waren 10 oder weniger normalisierte NPM/ALK-Kopien (NCN, siehe Absatz 2.2.2) nachweisbar. 8 der 17 Patienten waren in der qualitativen PCR negativ, wovon 7 tatsächlich mit 0 Kopien vollständig negativ gemessen wurden. Ein Patient wies eine Kopienzahl zwischen 0 und 1 auf. Die anderen 9 der 17 Patienten waren mit ≤ 10 NPM/ALK-Kopien in der qualitativen Messung positiv, wovon allerdings ein Patient 0 Kopien in der quantitativen Messung zeigte. Die verbliebenen 17 von 34 Patienten wurden mit einem Kopienwert größer als 10 gemessen. Alle diese Patienten waren in der qualitativen Bestimmung positiv getestet. Siehe hierzu Tabelle 9 und Tabelle 10.

Tabelle 9: MDD-Nachweis durch quantitative-PCR bei initialer Erkrankung

n = 34 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
MDD ≤ 10 Kopien NPM/ALK	17	(50,0 %)
MDD > 10 Kopien NPM/ALK	17	(50,0 %)

(1) Bei 18 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) war keine quantitative Messung erfolgt.

Tabelle 10: quantitativer und qualitativer MDD-Nachweis im Vergleich bei initialer Erkrankung

n = 34 ⁽¹⁾	MDD ≤ 10 Kopien NPM/ALK		MDD > 10 Kopien NPM/ALK	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
MDD qualit. negativ	8	(23,5 %)	0	(0,0 %)
MDD qualit. positiv	9	(26,5 %)	17	(50,0 %)

(1) Bei 4 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) war keine quantitative Messung erfolgt, bei 14 war weder eine qualitative, noch eine quantitative Messung erfolgt.

Entsprechend der Definition für einen positiven MDD-Status (positiv bei MDD-Nachweis unabhängig von Material und Methode, siehe 2.2.2) ergab sich somit für die 38 Patienten, von denen MDD-Daten bei Ersterkrankung vorlagen, die in Tabelle 11 dargestellte MDD-Verteilung. Hierbei wurde ein Patient, der in der qualitativen PCR keinen MDD-Nachweis hatte, durch die positive quantitative Messung zusätzlich als MDD-positiv eingestuft.

Tabelle 11: MDD-Status bei initialer Erkrankung

n = 38 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
MDD-Status negativ	7	(18,4 %)
MDD-Status positiv	31	(81,6 %)

(1) Bei 14 Patienten war weder eine qualitative, noch eine quantitative Messung erfolgt.

3.1.5 Initialer anti-ALK-Titer

Bei 33 der 52 Patienten konnte eine Messung des anti-ALK-Titers bei Ersterkrankung durchgeführt werden, von den verbleibenden Patienten lag kein Material zur Bestimmung vor. Die Verteilung ist in Abbildung 4 ersichtlich.

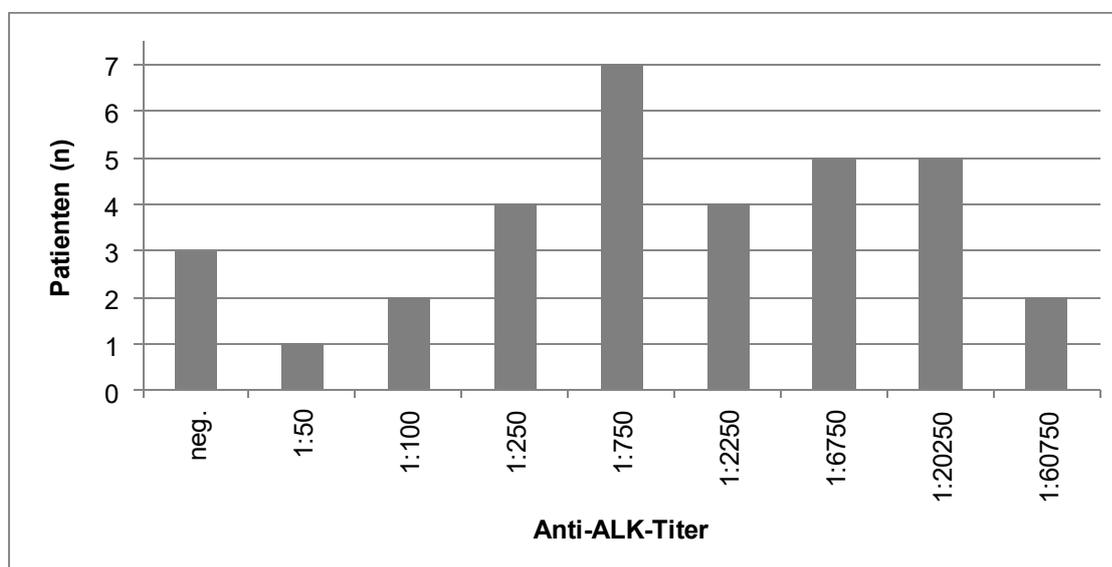


Abbildung 4: Verteilung initialer anti-ALK-Titer

Eine Stratifizierung entsprechend der Arbeit von Mussolin et al.⁵⁴ (siehe Absatz 1.2.5) war bei 31 der 52 Patienten möglich. Bei 21 Patienten war wegen fehlender Daten keine Einteilung durchführbar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Über die

Hälfte der Patienten (16/31; 51,6 %) war der mittleren Risikogruppe zugehörig. Weitere 41,9 % (13/31) zeigten Kriterien der Hochrisikogruppe und lediglich bei 2 von 31 Patienten wurden der Niedrigrisikogruppe zugeordnet.

Tabelle 12: Verteilung bei initialer Erkrankung gemäß Risiko-Gruppierung nach Mussolin et al.⁵⁴

n = 31 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
niedrig (MDD neg. und anti-ALK > 1:750)	2	(6,5 %)
mittel (weder Niedrig- noch Hochrisiko)	16	(51,6 %)
hoch (MDD pos. und anti-ALK ≤ 1:750)	13	(41,9 %)

(1) Bei 21 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) lagen keine MDD-Messungen und/oder anti-ALK-Titer-Bestimmungen vor.

3.1.6 Ersttherapien

9 von 52 Patienten (17,3 %) wurden während der Ersterkrankung entsprechend der Studie NHL-BFM 95 behandelt, die verbleibenden 43 Patienten (82,7 %) nach der Studie ALCL 99. Zu den einzelnen Therapiezweigen und -blöcken siehe Absatz 1.2.6.

Von den 9 Patienten aus der Studie NHL-BFM 95 wurden 2 in K2 und 7 in K3 behandelt. Die Probanden der Studie ALCL 99 wurden zum größten Teil im Arm für Hochrisiko-Patienten (HR) behandelt (34/43). 2 dieser 34 Patienten hätten bei ZNS-Befall eine Therapie für ZNS-positive Patienten erhalten müssen. Dies war jedoch bei lediglich einem Patient der Fall, hier erfolgte die Therapie nach NHL-BFM 04. Ein Patient wurde entsprechend des Niedrigrisiko-Arms (LR) behandelt, der Risikostratifizierung folgend hätte er jedoch der HR-Gruppe zugeordnet werden müssen. Im Standardrisiko-Arm (SR) wurden 7 Patienten therapiert.

Durch die in der Studie ALCL 99 bis Juni 2006 durchgeführte randomisierte Verteilung auf die unterschiedlichen Chemotherapie-Varianten und die anschließend veränderte Standardtherapie kam es zu folgender Aufteilung: Der SR-Gruppe wurde ein Patient mit 1 g MTX pro m² Körperoberfläche (KOF) und intrathekaler Therapie zugeteilt (A- & B-Kurse). 6 Patienten sollten die auf 3 g pro m² KOF erhöhte MTX-Dosis ohne ZNS-Therapie (AM- & BM-Kurse) erhalten. Zur HR-Gruppe waren 9 Patienten gehörig, welche die bis 2006 gültige Standardtherapie (A- & B-Kurse) erhalten sollten, 18 Patienten die ab 2006 gültige mit erhöhter MTX-Dosis (AM- & BM-Kurse). Hiervon entwickelte ein Patient eine MTX-Allergie, weshalb er mit einer erhöhten Anzahl A- & B-Kursen weiterbehandelt wurde. 4 Patienten sollten mit der um Vinblastin erweiterten Niedrigdosis-MTX-Therapie behandelt werden (AV- & BV-Kurse) und 3 Patienten mit

der um Vinblastin erweiterten Therapie mit erhöhter MTX-Dosis (AMV- & BMV-Kurse). Durch insgesamt 10 Progresse kam es zu vorzeitigen Therapieabbrüchen, um mit einer Rezidivtherapie zu beginnen. Siehe hierzu Tabelle 13.

Tabelle 13: Durchgeführte Therapien bei initialer Erkrankung (zur ausführlichen Beschreibung der einzelnen Therapieblöcke siehe Absätze 10.3, 10.4 und 10.5)

Studie	Zweig	Patienten	Therapie	Patienten
NHL-BFM 95	K1	0	V-a-b-a	0
	K2	2	V-a-b-a-b-a-b	2
	K3	7	V-AA-BB-CC-AA-BB-CC	6
			V-AA-BB-CC-AA-BB -> Progress	1
ZNS	0	V-AA-BBz-CCz-AAz-BBz-CCz	0	
ALCL 99	LR	1	P-A-B-A	1
	SR	7	P-A-B-A-B-A-B	1
			P-AM-BM-AM-BM-AM-BM	5
			P-AM-BM-AM-BM-AM -> Progress	1
	HR	34	P-A-B-A-B-A-B	7
			P-A-BV-AV-BV-AV-BV-VBL	4
			P-AM-BM-AM-BM-AM-BM	12
			P-AM-BMV-AMV-BMV-AMV-BMV-VBL	3
			P-A -> Progress	2
			P-AM -> Progress	2
			P-AM-BM-AM -> Progress	1
			P-AM-BM-AM-BM -> Progress	1
			P-AM-BM-AM-BM-AM -> Progress	1
			V-AM-B-A-B-A-B-A -> Progress	1
	ZNS	1	V-AA-BBz-CCz-AAz-BBz-CCz + RT	0
			V-AAZ1-BBZ1-CC-AAZ2-BBZ2-CC	1

3.1.7 Rezidivzeitpunkt

Von Diagnosestellung bis Eintritt des ersten Ereignisses vergingen im Median 7,3 Monate (Spannweite 0,2 – 59,0 Monate). 10 der 52 Patienten erlitten bereits unter Initialtherapie einen Progress (siehe Abbildung 5).

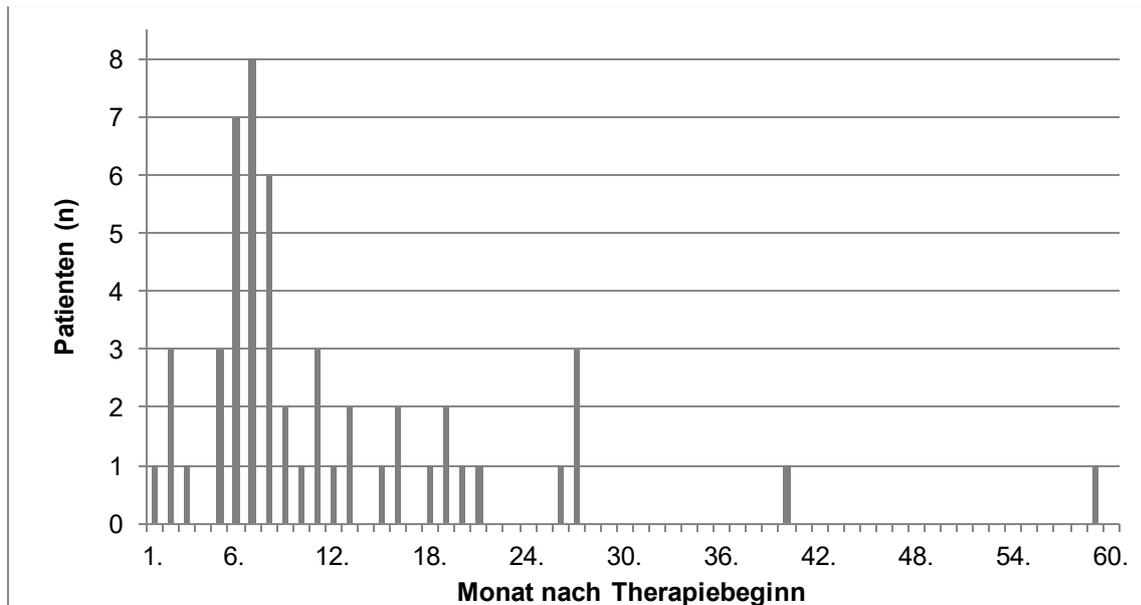


Abbildung 5: Ereigniszeitpunkt nach Beginn der Initialtherapie

Bei den verbliebenen 42 Patienten trat das Rezidiv nach Abschluss der Therapie nach einer medianen Zeit von 3,3 Monaten auf (Spannweite 0,9 – 54,6 Monate). Zu den meisten Rückfällen kam es innerhalb der ersten 12 Monate ($n = 35$). Weitere 3 Patienten erlitten das Rezidiv in den auf das erste Nachbeobachtungsjahr folgenden 2 Monaten und die übrigen 4 Patienten erst nach einer Zeit von mehr als 20 Monaten (siehe Abbildung 6). Unter Betrachtung der ersten 12 Monate nach Therapieende traten somit 83,3 % der 42 Rückfälle in dieser Zeit auf, bei Erweiterung auf die ersten 14 Monate 90,5 %. Eine weitere Unterteilung der ersten 12 Monate nach Therapieabschluss zeigt, dass innerhalb des ersten Quartals bereits 54,8 % der Rückfälle eingetreten waren und innerhalb der ersten 9 Monate 81,0 %. Siehe hierzu Abbildung 6.

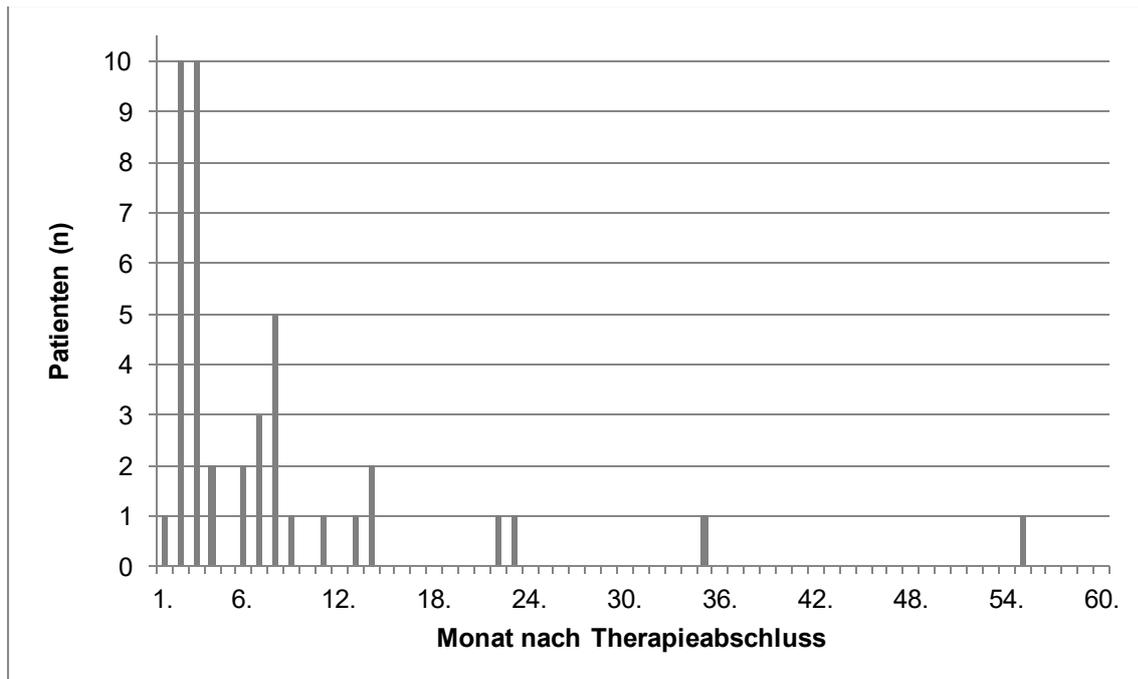


Abbildung 6: Ereigniszeitpunkt nach Beendigung der Initialtherapie

3.1.8 Stadium nach St. Jude im Ereignis

Bei Auftreten eines Rezidivs oder Progresses lagen nur bei etwa einem Drittel der Patienten (15/46; 32,6 %) Lymphom-Ausbreitungen der Stadien I oder II nach St. Jude (siehe Absatz 10.1) vor. Der größte Teil kam mit Ausbreitung im Stadium III zur Diagnose (23/46; 50,0 %). Bei 8 von 46 Patienten (17,4 %) musste ein Stadium IV festgestellt werden. Siehe hierzu Tabelle 14. 6 von 52 Patienten konnten wegen fehlender Daten zu Knochenmark- oder ZNS-Beteiligung keinem Stadium zugeordnet werden. Ohne Berücksichtigung von KM- und ZNS-Status wäre von diesen ein Patient dem Stadium 1 zugehörig, 2 dem Stadium 2 und weitere 3 dem Stadium 3.

Tabelle 14: Stadienverteilung nach St. Jude im Ereignis

n = 46 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
Stadium I	8	(17,4 %)
Stadium II	7	(15,2 %)
Stadium III	23	(50,0 %)
Stadium IV	8	(17,4 %)

(1) Bei 6 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) lagen keine Daten zu KM- und/oder ZNS-Beteiligung vor, so dass keine Stadieneinteilung durchgeführt werden konnte.

3.1.9 Befall von ZNS, Knochenmark und Risikoorganen im Ereignis

Der ZNS-Status im Ereignis wurde bei 45 der 52 Patienten evaluiert. Bei 39 dieser Patienten (86,7 %) wurde keine ZNS-Beteiligung durch das ALCL festgestellt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: ZNS-Beteiligung im Ereignis

n = 45 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
negativ	39	(86,7 %)
fraglich	2	(4,4 %)
positiv	4	(8,9 %)

(1) Bei 7 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) wurde keine Evaluation des ZNS-Status durchgeführt.

Eine Knochenmarkevaluation konnte bei 51 der 52 Patienten durchgeführt werden, wovon 44 Patienten (88,0 %) keinen medullären Lymphomnachweis zeigten (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: KM-Beteiligung im Ereignis

n = 50 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
negativ	44	(88,0 %)
fraglich	1	(2,0 %)
positiv	5	(10,0 %)

(1) Bei 2 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) wurde keine Evaluation des KM-Status durchgeführt.

Bei Kombination der ZNS- und Knochenmarkbeteiligung zeigte sich, dass bei einem Großteil der Patienten (36/45) in beiden Kompartimenten keine Infiltration nachweisbar war. Lediglich bei einem Patient war eine sichere Beteiligung beider Kompartimente feststellbar. Jeweils 3 Patienten zeigten einen Befall nur eines der beiden Kompartimente. Bei 3 weiteren war keine sichere Zuordnung möglich. Siehe hierzu Tabelle 17.

Tabelle 17: Zusammenhang ZNS- und KM-Beteiligung im Ereignis

n = 45 ⁽¹⁾	KM negativ		KM fraglich		KM positiv	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
ZNS negativ	36	(80,0 %)	0	(0,0 %)	3	(6,7 %)
ZNS fraglich	1	(2,2 %)	1	(2,2 %)	0	(0,0 %)
ZNS positiv	3	(6,7 %)	0	(0,0 %)	1	(2,2 %)

(1) Bei 7 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) lagen keine Daten zu KM- und/oder ZNS-Beteiligung vor.

Die Untersuchung von Risikorganbeteiligungen (siehe Absatz 1.2.5) zum Zeitpunkt des Rückfalls zeigte, dass bei 38,4 % der Patienten weder Mediastinum noch Viszeralorgane oder Haut befallen waren. Diese Gruppe stellte somit den größten Anteil dar. Mit abnehmender Häufigkeit waren ein, zwei oder alle drei Risikoorgane gleichzeitig involviert (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Beteiligung von Mediastinum, Viszeralorganen und/oder Haut als Risikoorgane im Ereignis

n = 52	Anzahl	Anteil
keine	20	(38,4 %)
1 Risikoorgan	15	(28,8 %)
2 Risikoorgane	11	(21,2 %)
3 Risikoorgane	6	(11,5 %)

Schluss man ZNS- und Knochenmarkbeteiligung als weitere Risikoorgane in ein sich dann ergebendes sechsstufiges System ein, so konnte diese Auswertung auf Grund von fehlenden Daten lediglich für 43 der 52 Patienten erfolgen. Hierbei stellte die Gruppe mit einem beteiligten Organ den größten Teil der Patienten, gefolgt von der Gruppe ohne jegliche Risikoorganbeteiligung. Die weiteren Patienten verteilten sich abermals in absteigender Häufigkeit auf die Gruppen mit zwei, drei oder vier beteiligten Organen. Bei keinem Patienten waren alle Risikoorgane gleichzeitig befallen (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Beteiligung von Mediastinum, Viszeralorganen, Haut, Knochenmark und/oder ZNS als Risikoorgane im Ereignis

n = 43 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
keine	12	(27,9 %)
1 Risikoorgan	16	(37,2 %)
2 Risikoorgane	8	(18,6 %)
3 Risikoorgane	6	(14,0 %)
4 Risikoorgane	1	(2,3 %)
5 Risikoorgane	0	(0,0 %)

(1) Bei 9 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) lagen keine definitiven Daten zu KM- und/oder ZNS-Beteiligung vor.

3.1.10 MDD im Ereignis

Bei Progress des ALCL oder Auftreten eines Rezidivs wurden bei allen 52 Patienten Blut oder Knochenmark qualitativ auf NPM/ALK überprüft. Bei 36 Patienten konnten Blut und Knochenmark untersucht werden, bei 15 Patienten stand nur Knochenmark für die Untersuchung zur Verfügung und bei 3 Patienten nur Blut. Von den 36 Probanden bei denen beide Materialien zur Verfügung standen, war die Messung bei 9 doppelt negativ, bei 8 nur im Blut positiv, bei 19 in beiden Materialien positiv und bei keinem ausschließlich im Knochenmark positiv. Siehe hierzu Tabelle 20.

Tabelle 20: MDD-Nachweis im Ereignis durch qualitative PCR bezogen auf Blut und Knochenmark

n = 52	KM negativ		KM positiv		nicht untersucht	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Blut negativ	9	(17,3 %)	0	(0,0 %)	0	(0,0 %)
Blut positiv	8	(15,4 %)	19	(36,5 %)	3	(5,8 %)
nicht untersucht	3	(5,8 %)	12	(23,1 %)	0	(0,0 %)

Bei Bewertung eines Patienten als positiv im Sinne der MDD-Messung bei Vorliegen eines positiven NPM/ALK-Nachweises unabhängig vom Material (Blut oder Knochenmark), verblieben 12 Patienten mit negativer qualitativer MDD-PCR im Ereignis (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: MDD-Nachweis durch qualitative PCR im Ereignis

n = 52	Anzahl	Anteil
MDD qualitativ negativ	12	(23,1 %)
MDD qualitativ positiv	40	(76,9 %)

Diese Verteilung der qualitativen Messung entsprach nahezu der bei Diagnosestellung vorliegenden (siehe Absatz 3.1.4, Tabelle 8). Der Vergleich des initialen mit dem MDD-Nachweis im Ereignis, was auf Grund fehlender initialer Messungen nur bei 38 Patienten möglich war, zeigte jedoch bei 12 Patienten einen Statuswechsel (siehe Tabelle 22). 62,5 % der 8 initial negativen Patienten wurden im Ereignis positiv gemessen, wohingegen bei den 30 initial positiven Patienten in 23,3 % der Fälle ein Statuswechsel zur MDD-Negativität stattgefunden hatte.

Tabelle 22: Vergleich MDD-Nachweis durch qualitative PCR initial und im Ereignis

n = 38 ⁽¹⁾	negativ im Ereignis		positiv im Ereignis	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
initial negativ	3	(7,9 %)	5	(13,2 %)
initial positiv	7	(18,4 %)	23	(60,5 %)

(1) Bei 14 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) lagen keine Daten zum MDD-Status bei Ersterkrankung vor.

Auch die Gruppierung nach der Anzahl der NPM/ALK-Kopien (NCN, siehe Absatz 2.2.2) zeigte eine Verteilung ähnlich der bei initialer Diagnosestellung (siehe Absatz 3.1.4, Tabelle 9 und Tabelle 23).

Tabelle 23: MDD-Nachweis durch quantitative PCR im Ereignis

n = 51 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil
MDD ≤ 10 Kopien NPM/ALK	25	(49,0 %)
MDD > 10 Kopien NPM/ALK	26	(51,0 %)

(1) Bei einem Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) war die quantitative MDD-Messung nicht auswertbar.

Die Patienten mit fehlendem Nachweis von NPM/ALK in der qualitativen Bestimmung bei Eintreten des ersten Ereignisses waren in der quantitativen Messung sämtlich in der Gruppe mit ≤ 10 NPM/ALK-Kopien zu finden. Bis auf einen Patienten mit 3 Kopien und einen mit einem Kopienwert zwischen 0 und 1 im Knochenmark zeigte auch die quantitative Bestimmung bei diesen Patienten keinerlei Nachweis von NPM/ALK. Von den 40 MDD-positiven Patienten hatten etwa zwei Drittel eine NPM/ALK-Kopienzahl größer als 10. Siehe hierzu Tabelle 24. Keiner der MDD-positiven Patienten zeigte einen fehlenden quantitative NPM/ALK-Nachweis in der quantitativen Messung. Die Spannweite zeigte Werte von weniger als 1 bis 5028 normalisierte NPM/ALK-Kopien.

Tabelle 24: qualitativer und quantitativer MDD-Nachweis im Vergleich im Ereignis

n = 51 ⁽¹⁾	MDD ≤ 10 Kopien NPM/ALK		MDD > 10 Kopien NPM/ALK	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
MDD negativ	11	(21,6 %)	0	(0,0 %)
MDD positiv	14	(27,5 %)	26	(51,0 %)

(1) Bei einem qualitativ MDD-negativen Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) konnte kein quantitativer MDD-Status erhoben werden.

Im Vergleich der initialen quantitativen Messung mit der im Rezidiv ergab sich ein gegenüber dem Vergleich mit der qualitativen Messungen (siehe Tabelle 22) eher ausgeglichenes Bild. 31,3 % der 16 Patienten mit ehemals ≤ 10 NPM/ALK-Kopien

wechselten in die Gruppe mit mehr als 10 Kopien. 35,3 % der 17 Patienten mit einem initialen Wert größer 10 hatten im Ereignis weniger oder gleich 10 NPM/ALK-Kopien. Siehe hierzu Tabelle 25.

Tabelle 25: Vergleich MDD-Nachweis durch quantitative PCR initial und im Ereignis

n = 33 ⁽¹⁾	≤ 10 Kopien im Ereignis		> 10 Kopien im Ereignis	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
initial ≤ 10 Kopien	11	(33,3 %)	5	(15,2 %)
initial > 10 Kopien	6	(18,2 %)	11	(33,3 %)

(1) Bei einem Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) mit initial ≤ 10 NCN konnte kein quantitativer MDD-Status im Rezidiv erhoben werden, bei zusätzlichen 18 Patienten war kein quantitativer MDD-Status bei Ersterkrankung erhoben worden.

Bei der Festlegung des MDD-Status entsprechend der Definition für einen positiven MDD-Nachweis (positiv bei MDD-Nachweis unabhängig von Material und Methode, siehe Absatz 2.2.2) ergab sich somit die in Tabelle 26 dargestellte Verteilung für die minimale disseminierte Erkrankung im Ereignis. 2 Patienten, die in der qualitativen PCR keinen MDD-Nachweis hatten, wurden durch die positive quantitative Messung zusätzlich als MDD-positiv eingestuft. Somit waren 19,2 % der Patienten im untersuchten Kollektiv im Ereignis MDD-negativ und 80,8 % der Patienten im Ereignis MDD-positiv.

Tabelle 26: MDD-Status im Ereignis

n = 52	Anzahl	Anteil
MDD-Status negativ	10	(19,2 %)
MDD-Status positiv	42	(80,8 %)

Der Vergleich des initialen MDD-Status mit dem im Ereignis erhobenen zeigte, dass 57,1 % der 7 initial negativen Patienten nun MDD-positiv waren, wohingegen lediglich 16,1 % der 31 initial positiven Patienten einen Wechsel zur MDD-Negativität vollzogen (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Vergleich MDD-Nachweis durch qualitative PCR initial und im Ereignis

n = 38 ⁽¹⁾	negativ im Ereignis		positiv im Ereignis	
initial negativ	3	(7,9 %)	4	(10,5 %)
initial positiv	5	(13,2 %)	26	(68,4 %)

(1) Bei 14 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) lagen keine Daten zum MDD-Status bei Ersterkrankung vor.

3.1.11 Anti-ALK-Titer im Ereignis

Die Bestimmung des anti-ALK-Titers im Ereignis lag bei 26 der 52 Patienten vor. Kein Patient zeigte im Ereignis einen höheren Titer als bei Ersterkrankung, bei 4 Patienten blieb er unverändert und 22 Patienten zeigten ein teils ausgeprägtes Absinken des anti-ALK-Titers. Es kam hierdurch zu einer Umverteilung zugunsten der Gruppe ohne anti-ALK-Nachweis gegenüber der Ersterkrankung. In die gleiche Richtung wies der nur noch bei einem Zehntel gegenüber der Messung bei initialer Erkrankung liegende Maximalwert von 1:6750. Siehe hierzu Abbildung 7 und zum Vergleich Abbildung 4.

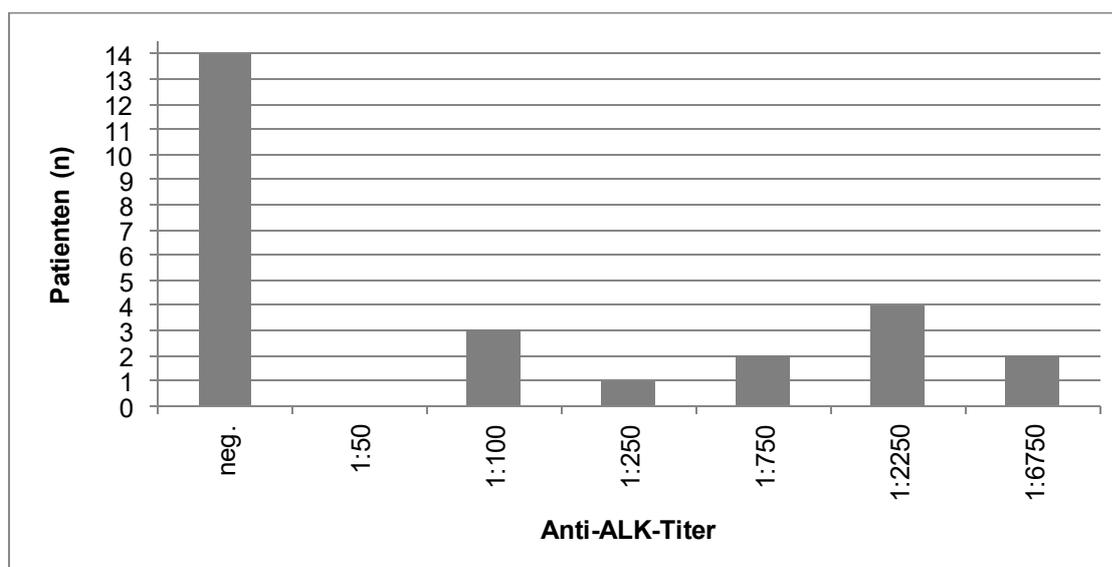


Abbildung 7: Verteilung der anti-ALK-Titer im Ereignis

Entsprechend der anti-ALK-Titer-Messung verschob sich bei der Stratifizierung nach Mussolin et al.⁵⁴ die Verteilung zugunsten der Gruppe mit dem höchsten Risiko (siehe Tabelle 28). Eine Gruppierung war bei 26 Patienten möglich, jedoch bezog sich die Originalarbeit ausschließlich auf erstmals erkrankte Patienten und nicht auf solche mit Progress oder Rezidiv.

Tabelle 28: Risikogruppierung nach Mussolin et al.⁵⁴ im Ereignis

n = 26 ⁽¹⁾		Anzahl	Anteil
niedrig	(MDD neg. und anti-ALK > 1:750)	0	(0,0 %)
mittel	(weder Niedrig- noch Hochrisiko)	10	(38,5 %)
hoch	(MDD pos. und anti-ALK ≤ 1:750)	16	(61,5 %)

(1) Bei 26 Patienten der Gesamtgruppe (n = 52) lag keine anti-ALK-Titerbestimmung im Ereignis vor.

3.1.12 Rezidivtherapie

Bis zur Eröffnung der ALCL-Relapse Studie im Jahr 2004 bestand die Empfehlung bei Rezidiv oder Progress die Rezidiv-Behandlung der Studie NHL-BFM 95 durchzuführen. 19 Ereignisse fielen in diesen Zeitraum, die Therapie wurde jedoch trotz der bestehenden Empfehlung auf Grund individueller Problematiken sehr variabel gestaltet. Vergleiche hierzu die Therapien in Absatz 1.2.7 und Absatz 10.3 sowie die unterschiedlichen durchgeführten Therapien in Tabelle 29.

9 der 19 Patienten erhielten die Abfolge CC-AA-BB, wovon lediglich 5 die Therapie wie vom Protokoll vorgesehen mit einer Hochdosistherapie mit anschließender autoSZT abschlossen. Ein Patient erlitt vor Erreichen der Konditionierung ein zweites Ereignis, zwei Patienten erhielten statt der autoSZT eine alloSZT und ein Patient erreichte keine ausreichende Remission, weshalb die Therapie um 2 Blöcke verlängert und zusätzlich durch protokollfremde Blöcke erweitert wurde (BB-CC-IEP-IEP). Weitere 2 der 19 Patienten wurden mit individuellen Kombinationen von Blöcken des NHL-BFM-95- und des ALCL-99-Protokolls behandelt (AV-BB-AA bzw. AV-BV-CC-AV), wobei letzterer zum Abschluss eine autoSZT durchlief. Zwei Patienten wurden mit CC-Blöcken und zusätzlichen Vinblastin-Gaben behandelt. Davon entsprach eine Behandlung bis auf den Austausch des Vincristin durch Vinblastin in den beiden CC-Blöcken mit dem Anschluss einer alloSZT der Therapie im Arm 2a des ALCL-Relapse-Protokolls. Ein Patient, der kurz vor Eröffnung des ALCL-Relapse-Protokolls ein Rezidiv erlitt, erhielt eine Therapie entsprechend des Arms 2b inkl. autoSZT (CC-CC-CVA). Ein Patient erhielt mit ICM-ICI die Therapie, die später Arm 1 des ALCL-Relapse-Protokolls darstellen sollte, rezidierte jedoch vor Durchführung der zugehörigen alloSZT. 2 der 19 Patienten wurde eine hochindividuelle Therapie verabreicht (2 x DHAP/Rituximab bzw. 4 x VP16/VBL/CSA mit anschl. CC-Block). Ein Patient verstarb nach dem ersten CC-Block und ein weiterer noch bevor eine Therapie begonnen werden konnte. Zusammengefasst erhielten 3 Patienten eine alloSZT und 7 Patienten eine autoSZT. Bei 9 Patienten kam es unter Therapie zu einem Progress, wovon 3 Patienten verstarben.

In der Studie ALCL-Relapse wurden 33 der 52 Patienten betreut. Vergleiche hierzu die Therapien in Absatz 1.2.7 und Absatz 10.6 sowie die unterschiedlichen durchgeführten Therapien in Tabelle 29.

Für 10 dieser 33 Patienten war ursprünglich eine Therapie entsprechend Arm 1 vorgesehen (ICM-ICI-alloSZT). Auf Grund von unzureichendem Ansprechen, erneutem Progress unter Therapie oder anderweitigen Komplikationen erhielten jedoch nur 2

Patienten diese Behandlung. Ein weiterer Patient hatte zusätzlich eine Dexamethason/Vinblastin-Vorphase erhalten, ein anderer statt des ICM-Blocks einen BMV-Block aus dem ALCL-99-Protokoll. Bei einem Patienten wurde dagegen der ICI-Block durch eine zweimalige Vinblastin-Gabe ersetzt. Nachdem ein unzureichendes Therapieansprechen zu verzeichnen war, wurden bei einem Patienten nach Verabreichung von ICM-ICI noch ein DexaBEAM-Block und eine Kombination aus Methotrexat, Cytarabin und Procarbazin angeschlossen. Ein Patient wurde entsprechend Arm 2a mit zwei CC-Blöcken therapiert und ein Patient erhielt eine Kombination aus Dexamethason, Idarubicin, Carboplatin und Cyclophosphamid. Zwei Probanden erlitten bereits nach ICM ein zweites Ereignis. Insgesamt erhielten 6 der 10 Patienten eine alloSZT in der zweiten Remission, 4 Patienten erlitten vorher einen Progress.

Für die Behandlung in Arm 2a (CC-CC-(CVA)-alloSZT) waren ebenso 10 der 33 Patienten stratifiziert worden. Alle 10 Patienten erhielten die vorgesehenen beiden CC-Blöcke, jedoch kam es auch in dieser Gruppe zu einer großen Therapieindividualisierung. 4 Patienten wurden nach den beiden CC-Blöcken allogent transplantiert, wobei bei einem zwischen den beiden Blöcken 2 Vinblastin-Gaben eingeschoben wurden und vor der alloSZT 4 weitere VBL-Gaben verabreicht wurden. Bei einem anderen der 4 Patienten wurde zur Überbrückung vor der alloSZT 3 Gaben VBL gegeben. 5 Patienten erhielten nach den CC-Blöcken noch zusätzlich CVA, wovon lediglich bei 2 Patienten eine direkte alloSZT angeschlossen wurde, 2 weitere Patienten erhielten vorher Erweiterungen durch einen zusätzlichen CVA- bzw. zusätzlichen CC-Block. Ein Patient erlitt nach Erhalt der beiden CC-Blöcke einen Progress, ein weiterer nach Verabreichung des CVA-Blocks. Somit erhielten aus der Gruppe des 2a Armes 8 Patienten eine alloSZT und 2 erlitten zuvor einen Progress.

Für den Therapiearm 2b qualifizierte sich lediglich ein Patient. Dieser wurde zwar autolog transplantiert, durch Ersetzen der 2 letzten Blöcke (CC und CVA) durch einen ICM-Block aus Arm 1 entsprach die Therapie jedoch nicht der vorgesehenen Therapie des 2b Armes.

8 der 33 Patienten wurden in Arm 3 behandelt, der im Amendment von 2012 geschlossen wurde. 7 Patienten erhielten die vorgesehene Reinduktionstherapie bestehend aus CC-CC-CVA und 6 hiervon auch die Hochdosistherapie mit anschließender autoSZT. Ein Patient erlitt einen Progress vor Beginn der autoSZT und ein weiterer bereits nach Verabreichung des ersten CC-Blocks. Somit wurden aus

dieser Gruppe 6 Patienten autolog transplantiert und 2 Patienten erlitten vorher ein Ereignis.

Der Arm 4, der aus einer 24-monatigen Vinblastin-Dauertherapie bestand, wurde 2 Patienten verabreicht, die diese Therapie ohne Modifikationen oder Ereignisse innerhalb der Therapie abschlossen.

Tabelle 29: Durchgeführte Therapien im Ereignis (zur ausführlichen Beschreibung der einzelnen Therapieblöcke siehe Absätze 10.3, 10.4 und 10.6)

n = 52		Studie	Therapie	Anzahl	Summe
autoSZT	NHL-BFM 95	ALCL-Relapse	CC-AA-BB	5	14
			AV-BV-CC-AV	1	
	CC-ICM	1			
	CC-CC-CVA	7			
alloSZT	NHL-BFM 95	ALCL-Relapse	CC-AA-BB	2	18
			CC-(VBL)-CC-VBL	3	
	CC-BB-AA-BB-IEP-IEP-CVA	1			
	CC-CC	3			
	CC-CC-CVA	2			
	CC-CC-CVA-CC	1			
	CC-CC-CVA-CVA	1			
	ICM-ICI	2			
	VBL-ICM-ICI	1			
	ICI-VBL	1			
DEXA/IDA/CARBO/CPM	1				
VBL	ALCL-Relapse	VBL-DT	2	2	
weiteres Ereignis vor Therapieabschluss	autoSZT vorgesehen	NHL-BFM 95	CC	1	18
			CC-VBL	1	
			CC-AA-BB	1	
			VA-BB-AA	1	
			ICM-ICI	1	
			Dexa/VP16/VBL/CSA(4x)-CC	1	
			DHAP-DHAP	1	
	keine Therapie	1			
	ALCL-Relapse	CC	1		
		CC-CC-CVA	1		
	alloSZT vorgesehen	ALCL-Relapse	CC	1	
			CC-CC	1	
			CC-CC-CVA	1	
			ICM	2	
ICM-ICI-DexaBEAM-MTX/ Ara-C/Procarbacin			1		
BMV-ICM	1				
VBL vorgesehen	ALCL-Relapse	AAz1-VBL	1		

Betrachtete man lediglich die durchgeführten Transplantationen, ohne die vorher durchgeführte Therapie oder Zweit- bzw. Dritt Ereignisse bis zum Erreichen der Transplantation zu berücksichtigen, ergab sich folgende Verteilung: 16 Patienten wurden im Anschluss an ein erstes Ereignis im weiteren Verlauf autolog transplantiert, bei 28 wurde eine allogene Transplantation durchgeführt. Die verbliebenen 8 Patienten wurden entweder mit einer Vinblastin-Dauertherapie behandelt (2/8) oder verstarben bevor eine Transplantation durchgeführt werden konnte. Siehe hierzu Tabelle 30.

Tabelle 30: Insgesamt durchgeführte Stammzelltransplantationen

n = 44 ⁽¹⁾	vor 2. Ereignis		nach 2. Ereignis		gesamt	
autoSZT	14	(31,8 %)	2	(4,6 %)	16	(36,4 %)
alloSZT	18	(40,9 %)	10	(22,7 %)	28	(63,6 %)

(1) 6 Patienten aus der Gesamtgruppe (n = 52) verstarben, bevor eine SZT durchgeführt werden konnte, weitere 2 erhielten eine VBL-Therapie.

3.1.13 Ereignisfreies Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS)

Die Wahrscheinlichkeit bei Erkrankung an einem ALCL nach Auftreten eines ersten Ereignisses nach einem Zeitraum von 5 Jahren kein weiteres Ereignis zu erleiden (EFS) lag im untersuchten Kollektiv bei $45,9 \pm 6,9 \%$. Siehe hierzu Abbildung 8. Der Großteil der Ereignisse (18/29, 62,1 %) trat als Progress unter der Rezidivtherapie auf.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse für diese Untersuchung lebten 36 der 52 eingeschlossenen Patienten. Die Nachbeobachtungszeit nach Auftreten des ersten Ereignisses betrug im Median 54 Monate mit einer Spannweite von weniger als einem und maximal 135 Monaten. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben (OS) nach Auftreten eines ersten Ereignisses nach Ersterkrankung an einem ALCL betrug im gesamten Kollektiv $67,3 \pm 6,5 \%$ (siehe Abbildung 8).

Die 17 verstorbenen Patienten kamen zum größten Teil (12/17, 70,6 %) durch einen unaufhaltsamen Progress des Lymphoms zu Tode. Die verbliebenden 5 Patienten verstarben an den Nebenwirkungen der Therapie (2/17, 11,8 %) oder den Folgen einer Stammzelltransplantation (3/17, 17,6 %).

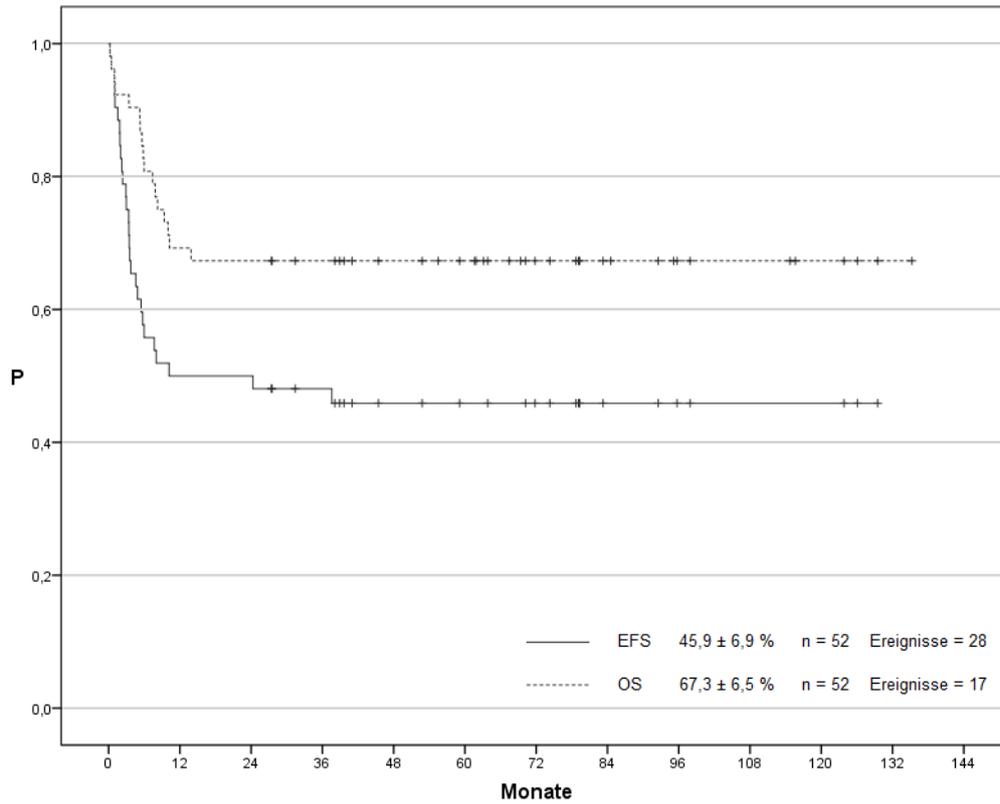


Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach dem 1. Ereignis

3.2 Einflüsse auf EFS und OS im Ereignis

3.2.1 Einfluss von Alter und Geschlecht auf EFS und OS im Ereignis

Zwischen den männlichen und weiblichen Patienten des eingeschlossenen Kollektivs ergab sich nach 5 Jahren Beobachtungszeit nach dem Eintritt des ersten Ereignisses weder beim ereignisfreien Überleben (EFS) noch im Gesamtüberleben (OS) ein signifikanter Unterschied im log-rank-Test (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Einfluss des Alters auf EFS und OS

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
männlich	29	(55,8 %)	47,7 ± 9,4 %	72,4 ± 8,3 %
weiblich	23	(44,2 %)	43,5 ± 10,3 %	60,9 ± 10,2 %
			p = 0,630	p = 0,375

Die Untersuchung von EFS und OS nach Gruppierung in vier Altersstufen von 1. - 5. Lebensjahr (LJ), 6. - 10. LJ, 11. - 15. LJ und 16. - 20. LJ bei Eintritt des ersten Ereignisses zeigte zu keinem Zeitpunkt im Kurvenverlauf eine Signifikanz (Kurve nicht dargestellt). Tendenziell zeigte die Gruppe der 10- bis 14-jährigen das höchste OS mit 82,4 ± 9,2 %, wohingegen die kleine Gruppe der bis 4-jährigen mit 50,0 ± 20,4 % das niedrigste OS aufwies. Es ist allerdings eben diese Gruppe, die zusammen mit der nächsthöheren Altersstufe das höchste EFS zeigte, wobei jedoch kaum Differenzen zu den verbliebenen Altersklassen bestanden (p = 0,929). Siehe hierzu auch Tabelle 32. Es fand sich keine außergewöhnliche Häufung spezieller Therapievarianten in den einzelnen Altersgruppen.

Tabelle 32: Einfluss des Lebensalters auf EFS und OS

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
1. - 5. LJ	6	(11,5 %)	50,0 ± 20,4 %	50,0 ± 20,4 %
6. - 10. LJ	12	(23,1 %)	50,0 ± 14,4 %	58,3 ± 14,2 %
11. - 15. LJ	17	(32,7 %)	46,3 ± 12,3 %	82,4 ± 9,2 %
16. - 20. LJ	17	(32,7 %)	41,2 ± 11,9 %	64,7 ± 11,6 %
			p = 0,929	p = 0,445

3.2.2 Einfluss des initialen histologischen Subtyps und des initialen CD3-Status auf EFS und OS im Ereignis

Für die 52 Patienten, deren histologischer ALCL-Subtyp bei Diagnosestellung festgestellt werden konnte, ergab sich nach Differenzierung in die Gruppen „common“ und „non-common“ keinen Unterschied im EFS ($43,0 \pm 10,4 \%$ vs. $46,5 \pm 9,4 \%$) oder im OS ($65,2 \pm 9,9 \%$ vs. $67,9 \pm 8,8 \%$) nach 5 Jahren (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Einfluss des initialen histologischen Subtyps auf EFS und OS

n = 51 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
common-Typ	23	(45,1 %)	$43,0 \pm 10,4 \%$	$65,2 \pm 9,9 \%$
non-common-Typ	28	(54,9 %)	$46,4 \pm 9,4 \%$	$67,9 \pm 8,8 \%$
			p = 0,588	p = 0,719

(1) Für einen weiteren Patienten konnte keine sichere histologische Subtypisierung durchgeführt werden.

Die getrennte Berechnung des OS für die Gruppen der bei Ersterkrankung CD3-positiven und CD3-negativen Patienten zeigte einen nahezu gleichförmigen Kurvenverlauf (nicht dargestellt). Das OS betrug bei initial CD3-positivem Lymphomnachweis nach dem ersten Ereignis $66,7 \pm 10,3 \%$, für die Patienten ohne CD3-Nachweis $67,7 \pm 8,4 \%$. Auch im EFS nach 5 Jahren ergab sich trotz des Unterschieds zugunsten der CD3-negativen Patienten von $38,1 \pm 10,6 \%$ gegenüber $51,4 \pm 9,0 \%$ keine Signifikanz ($p = 0,249$). Siehe hierzu Tabelle 34.

Tabelle 34: Einfluss des initialen CD3-Status auf EFS und OS

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
CD3-negativ	31	(59,6 %)	$51,4 \pm 9,0 \%$	$67,7 \pm 8,4 \%$
CD3-positiv	21	(40,4 %)	$38,1 \pm 10,6 \%$	$66,7 \pm 10,3 \%$
			p = 0,249	p = 0,895

Da in der ALCL-Relapse-Studie eine Therapiestratifizierung nach initialem CD3-Status durchgeführt wurde, erfolgte zusätzlich eine nach Therapiestudie getrennte Betrachtung von EFS und OS. Hierbei ergab sich beim EFS in beiden Studiengruppen wie in der gemeinsamen Betrachtung (siehe Tabelle 34) jeweils eine Tendenz zugunsten der CD3-negativen Patienten im EFS. Die in der ALCL-Relapse-Studie behandelten Patienten wiesen zusätzlich ein jeweils besseres EFS auf, als die Patienten der Studie NHL-BFM95. Siehe hierzu Tabelle 35 und zum generellen Unterschied zwischen den im Ereignis angewandten Therapiestudien Absatz 3.2.8 und

Tabelle 48. Von den CD3-positiven Patienten wurden jeweils 2 jeder Rezidivstudien-
gruppe autolog transplantiert. Einer dieser 4 Patienten verstarb, die weiteren 3
Patienten erlitten keine erneuten Ereignisse.

Tabelle 35: Einfluss des initialen CD3-Status auf EFS und OS getrennt nach
Therapiestudien

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
CD3-negativ NHL-BFM 95	11	(21,2 %)	36,4 ± 14,5 %	54,5 ± 15,0 %
CD3-negativ ALCL-Relapse	20	(38,5 %)	59,6 ± 11,1 %	75,0 ± 9,7 %
CD3-positiv NHL-BFM 95	7	(13,5 %)	28,6 ± 17,1 %	57,1 ± 18,7 %
CD3-positiv ALCL-Relapse	14	(26,9 %)	42,9 ± 13,2 %	71,4 ± 12,1 %
			p = 0,392	p = 0,649

3.2.3 Einfluss des Rezidivzeitpunktes auf EFS und OS im Ereignis

Für die Untersuchung des Einflusses des Rezidivzeitpunktes auf das Überleben
wurden Gruppen entsprechend der Risikostratifizierung der ersten ALCL-Relapse-
Studie gebildet (Progress, ≤ 12 Monate und > 12 Monate nach Therapieende). Es lässt
sich zwar ein Trend zu Gunsten der Patienten mit späten Rückfällen ablesen, es ergab
sich allerdings weder für das EFS (p = 0,313) noch für das OS (p = 0,889) ein
signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf (siehe Tabelle 36 und Abbildung 9).

Tabelle 36: Einfluss der Rezidivzeitpunkte auf EFS und OS

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
Progress	10	(19,2 %)	30,0 ± 14,5 %	60,0 ± 15,5 %
≤ 12 Monate	35	(67,3 %)	48,6 ± 8,4 %	68,6 ± 7,8 %
> 12 Monate	7	(13,5 %)	57,1 ± 18,7 %	71,4 ± 17,1 %
			p = 0,313	p = 0,889

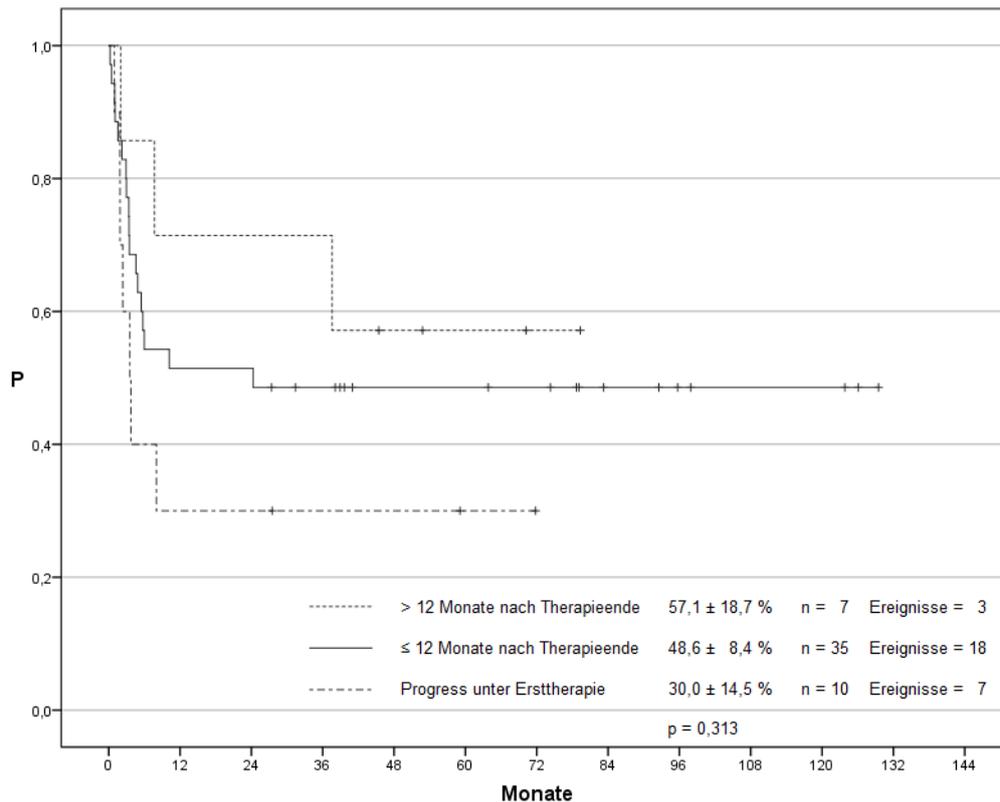


Abbildung 9: Einfluss des Rezidivzeitpunktes auf das EFS

Auch wenn man die Rezidivpatienten zu einer Gruppe zusammenfasste und den Patienten mit Progress gegenüber stellte, ergab sich kein anderes Bild (Kurve nicht gezeigt) und es bestand keine Signifikanz (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37: Einfluss von Progress und Rezidiv auf EFS und OS

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
Progress	10	(19,2 %)	30,0 ± 14,5 %	60,0 ± 15,5 %
Rezidiv	42	(80,8 %)	49,8 ± 7,8 %	69,0 ± 7,1 %
			p = 0,159	p = 0,730

Setzte man die Grenze für ein frühes und ein spätes Rezidiv zu einem anderen Zeitpunkt, nämlich bei 4 Monaten nach Therapieende und verglich die sich ergebenden drei Gruppen erneut, kam es zu auffälligen Verschiebungen bei EFS und OS. Die Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv innerhalb der ersten 4 Monate zeigte hier keinen tendenziellen Vorteil mehr gegenüber den Patienten mit Progress unter der Initialtherapie. Die Gruppe der Patienten mit einem Rezidiv nach mehr als 4 Monaten hob sich von diesen beiden Gruppen dagegen deutlicher ab als bei einer Grenze von

12 Monaten. Das Ergebnis war allerdings auch hier statistisch nicht signifikant. Siehe hierzu Tabelle 38.

Tabelle 38: Einfluss eines alternativen Zeitpunktes für frühes und spätes Rezidiv auf EFS und OS

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
Progress	10	(19,2 %)	30,0 ± 14,5 %	60,0 ± 15,5 %
≤ 4 Monate	23	(44,2 %)	39,1 ± 10,2 %	60,9 ± 10,2 %
> 4 Monate	19	(36,5 %)	62,7 ± 11,2 %	78,9 ± 9,4 %
			p = 0,103	p = 0,404

Verzichtete man als Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen auf eine Einteilung in drei Gruppen, sondern setzte das sehr frühe Rezidiv (≤ 4 Monate) mit einem Progress gleich, ergab sich ein statistisch knapp signifikant besseres EFS für die Patienten mit Rezidiven nach mehr als 4 Monaten (p = 0,045), der Unterschied im OS war dagegen zwar tendenziell erkennbar, aber nicht signifikant (p = 0,183). Siehe hierzu Tabelle 39.

Tabelle 39: Einfluss eines alternativen Zeitpunktes für frühes und spätes Rezidiv unter Zusammenfassung der frühen Rezidive und Progresse auf EFS und OS

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
Progress oder Rezidiv ≤ 4 Monate	33	(63,5 %)	36,4 ± 8,4 %	60,6 ± 8,5 %
Rezidiv > 4 Monate	19	(36,5 %)	62,7 ± 11,2 %	78,9 ± 9,4 %
			p = 0,045	p = 0,183

3.2.4 Einfluss des Stadiums nach St. Jude auf EFS und OS im Ereignis

Zur Analyse des Einflusses des ALCL-Stadiums nach St. Jude (siehe Absatz 10.1) wurden die Patienten mit den Stadien I und II sowie die Patienten mit den Stadien III und IV jeweils einer Gruppe zugeordnet. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit im EFS als auch im OS für die Gruppe der niedrigeren Stadien. Eine Signifikanz der Ergebnisse ergab sich nur für das OS (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: Einfluss des Stadiums nach St. Jude auf EFS und OS

n = 46 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
Stadium I & II	15	(32,6 %)	53,3 ± 12,9 %	86,7 ± 8,8 %
Stadium III & IV	31	(67,4 %)	38,7 ± 8,7 %	58,1 ± 8,9 %
			p = 0,249	p = 0,050

(1) Bei 6 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) lagen keine Daten zu KM- und/oder ZNS-Beteiligung vor, so dass keine Stadieneinteilung durchgeführt werden konnte.

3.2.5 Einfluss des ZNS- und des KM-Status sowie des Befalls von Risikoorganen auf EFS und OS im Ereignis

Alle Patienten, bei denen eine Knochenmark- und/oder eine ZNS-Beteiligung im Rahmen des ersten Ereignisses sicher feststellbar war (8/52, 15,4 %) verstarben innerhalb der ersten 11 Monate nach dem ersten Ereignis. Bei allen Patienten mit Knochenmarkbeteiligung fand sich ein positiver MDD-Status, doch auch alle 4 Patienten mit gesicherter ZNS-Beteiligung hatten einen positiven MDD-Nachweis.

Die beiden Patienten mit fraglichen Beteiligungen von ZNS und Knochenmark, wovon ein Patient alleinig einen fraglichen ZNS-Befall und der andere sowohl fraglichen ZNS- als auch fraglichen KM-Befall aufwies (2/52, 3,8 %), erlitten zwar weitere Ereignisse im Verlauf, erreichten schließlich jedoch eine komplette Remission und lebten weiterhin.

Vergleich man die Überlebenswahrscheinlichkeiten für Patienten mit verschiedener Ausprägung der Risikoorganbeteiligung ergab sich kein Vorteil für eine der vier Gruppen, auch eine Tendenz konnte nicht nachvollzogen werden (siehe Tabelle 41).

Tabelle 41: Einfluss der Risikoorganbeteiligung auf EFS und OS

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
keine	20	(38,4 %)	45,0 ± 11,1 %	65,0 ± 10,7 %
1 Risikoorgan	15	(28,8 %)	52,5 ± 13,1 %	73,3 ± 11,4 %
2 Risikoorgane	11	(21,2 %)	36,4 ± 14,5 %	63,6 ± 14,5 %
3 Risikoorgane	6	(11,5 %)	50,0 ± 20,4 %	66,7 ± 19,2 %
			p = 0,708	p = 0,945

Zog man abermals die ZNS- und KM-Beteiligung zu dem dann entstehenden 6-stufigen System hinzu (siehe Absatz 3.1.9), ergaben sich etwas klarere Abstufungen, die jedoch keine Tendenz oder gar Signifikanz erkennen ließen (siehe Tabelle 42).

Tabelle 42: Einfluss der Risikoorganbeteiligung inkl. ZNS und KM auf EFS und OS

n = 43 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
keine	12	(27,9 %)	58,3 ± 14,2 %	83,3 ± 10,8 %
1 Risikoorgan	16	(37,2 %)	43,8 ± 12,4 %	62,5 ± 12,1 %
2 Risikoorgane	8	(18,6 %)	50,0 ± 17,7 %	75,0 ± 15,3 %
3 Risikoorgane	6	(14,0 %)	33,3 ± 19,2 %	50,0 ± 20,4 %
4 Risikoorgane	1	(2,3 %)	0,0 %	0,0 %
5 Risikoorgane	0	(0,0 %)	–	–
			p = 0,925	p = 0,530

(1) Bei 9 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) lagen keine definitiven Daten zu KM- und/oder ZNS-Beteiligung vor.

3.2.6 Einfluss des MDD-Status auf EFS und OS im Ereignis

Bei Auftreten des ersten Ereignisses wiesen von den 52 Patienten dieser Untersuchung 42 einen positiven und 10 einen negativen MDD-Status auf. Vergleich man für beide Gruppen das EFS und das OS nach 5 Jahren ergab sich für die Gruppe der Patienten mit negativem MDD-Nachweis ein EFS von 70,0 ± 14,5 % sowie ein OS von 90,0 ± 9,5 %. Die Gruppe der positiv getesteten Patienten lag jeweils darunter mit einem EFS von 40,0 ± 7,6 % und einem OS von 61,9 ± 7,5 %. Die Differenzen beider Kurvenverläufe nach Kaplan-Meier wiesen keine statistische Signifikanz auf (EFS p = 0,088 und OS p = 0,124), jedoch war jeweils eine Tendenz zugunsten der MDD-negativen Patienten erkennbar. Siehe hierzu Tabelle 43, sowie Abbildung 10 und Abbildung 11.

Tabelle 43: Einfluss des MDD-Status auf EFS und OS

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
MDD-negativ	10	(19,2 %)	70,0 ± 14,5 %	90,0 ± 9,5 %
MDD-positiv	42	(80,8 %)	40,0 ± 7,6 %	61,9 ± 7,5 %
			p = 0,088	p = 0,124

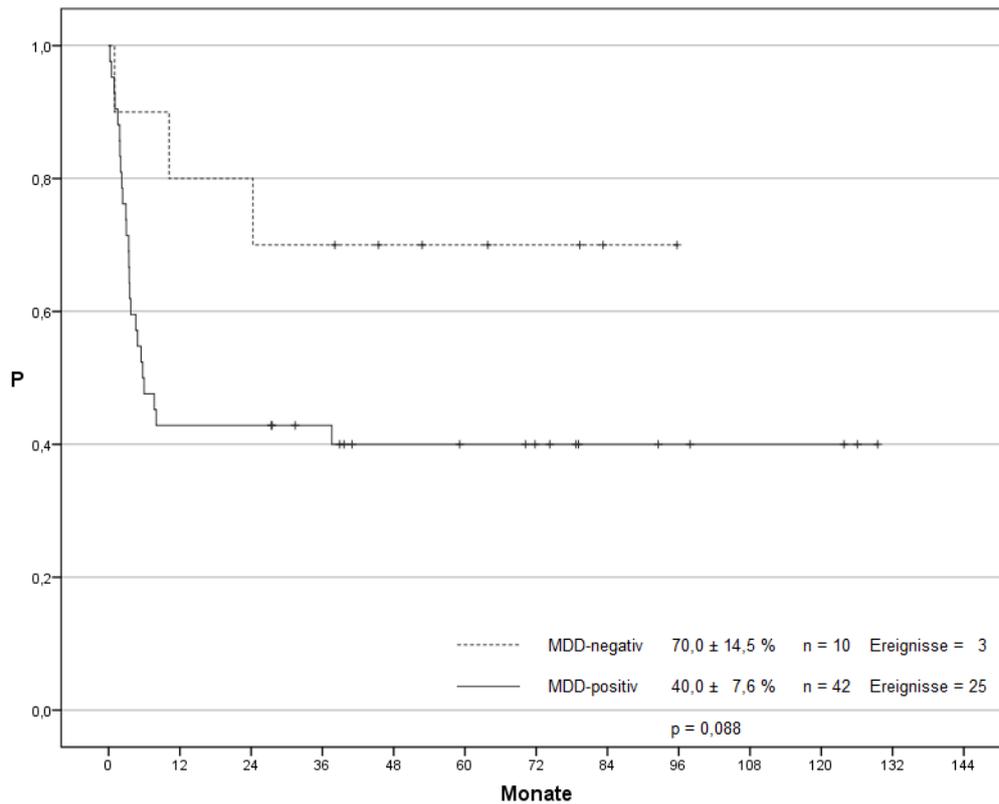


Abbildung 10: Einfluss des MDD-Status im Ereignis auf das EFS

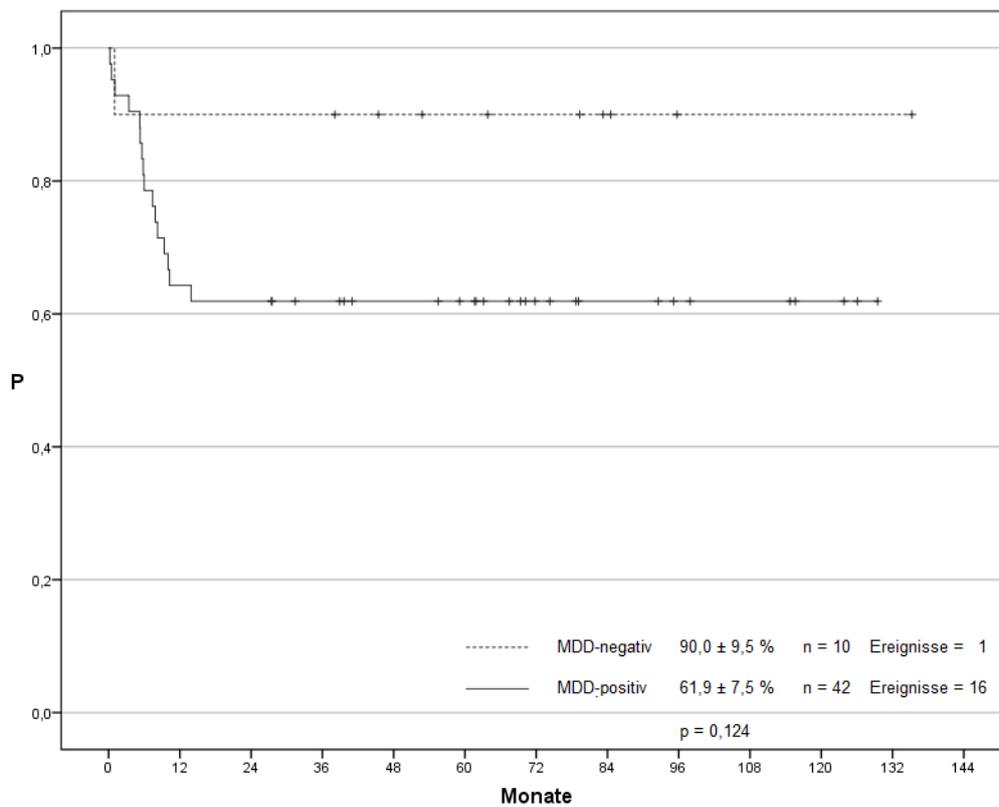


Abbildung 11: Einfluss des MDD-Status im Ereignis auf das OS

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass bei 40,5 % (17/42) der Patienten mit positivem MDD-Status bereits unter der ersten Rezidivtherapie ein Lymphom-Progress auftrat, wohingegen dies nur 10,0 % (1/10) der Patienten ohne MDD-Nachweis betraf (siehe Tabelle 44). Doch auch hier war nur eine Tendenz erkennbar, im exakten Fisher-Test wurde die Signifikanz verfehlt ($p = 0,136$).

Tabelle 44: Zusammenhang zwischen MDD-Status und Progress während erster Rezidivtherapie

n = 52	Progress in 1. Rezidiv-Therapie	kein Progress in 1. Rezidiv-Therapie	p
MDD-negativ	n = 1 (1,9 %)	n = 9 (17,3 %)	0,051
MDD-positiv	n = 17 (32,7 %)	n = 25 (48,1 %)	

Die Untersuchung, ob durch einen MDD-Statuswechsel von der Ersterkrankung zum Ereignis gegenüber den Patienten ohne Wechsel Abweichungen im Überleben feststellbar waren, zeigte für keine Gruppe einen signifikanten Vor- oder Nachteil im EFS oder OS. Jedoch stach bei direktem Vergleich der im Ereignis MDD-negativen Patienten der Unterschied zwischen den Statuswechslern (positiv auf negativ) und den gleichbleibend negativen Patienten mit einem EFS von $80,0 \pm 17,9 \%$ gegenüber $33,3 \pm 27,2 \%$ ($p = 0,345$) hervor. Im OS blieb diese Tendenz allerdings nicht so deutlich bestehen (100% vs. $66,7 \pm 27,2 \%$). Diese Gruppe der von ehemals positiv auf im Ereignis negativ wechselnden ist auch im Gesamtvergleich aller vier Gruppen die mit dem höchsten OS und EFS. Siehe hierzu Tabelle 45 und Abbildung 12.

Tabelle 45: Einfluss des MDD-Statuswechsels auf EFS und OS

n = 38 ⁽¹⁾	negativ im Ereignis	positiv im Ereignis
initial negativ	n = 3 EFS $33,3 \pm 27,2 \%$ OS $66,7 \pm 27,2 \%$	n = 4 EFS $25,0 \pm 21,7 \%$ OS $50,0 \pm 25,0 \%$
initial positiv	n = 5 EFS $80,0 \pm 17,9 \%$ OS 100%	n = 26 EFS $38,5 \pm 9,5 \%$ OS $61,5 \pm 9,5 \%$
	EFS $p = 0,345$	OS $p = 0,436$

(1) Bei 14 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) lagen keine Daten zum MDD-Status bei Ersterkrankung vor.

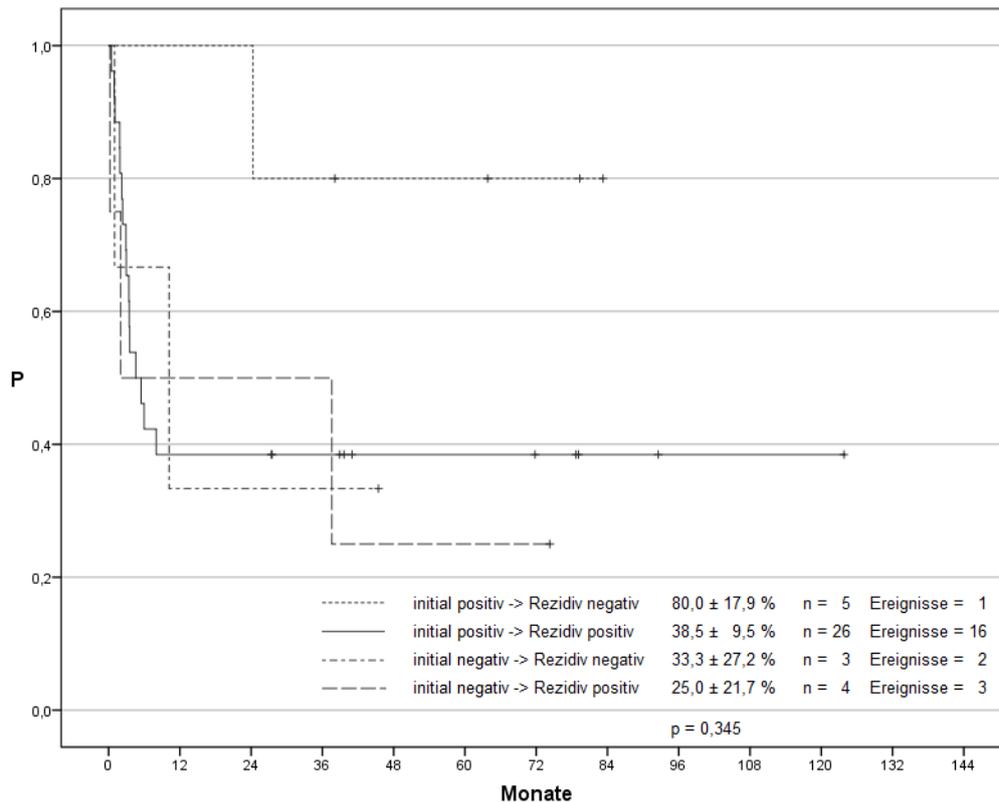


Abbildung 12: Einfluss des MDD-Statuswechsels von Ersterkrankung zum Rezidiv auf das EFS

3.2.7 Einfluss des anti-ALK-Titers und der Gruppierung nach Mussolin et al. auf EFS und OS im Ereignis

Um eine Betrachtung des Einflusses des anti-ALK-Titers auf EFS und OS zu ermöglichen, wurden ein Grenztiter von $\leq 1:750$ für eine anti-ALK-Negativität angesetzt und somit zwei Gruppen gebildet. Dabei fiel auf, dass die 20 Patienten mit negativem anti-ALK-Titer tendenziell ein schlechteres EFS zeigten als die 6 Patienten mit einem anti-ALK-Titer $> 1:750$ ($45,0 \pm 11,1$ % vs. $66,7 \pm 19,2$ %; $p = 0,291$). Beim OS ergab sich jedoch ein umgekehrtes Bild, da OS und EFS der anti-ALK-positiven Patienten gleich hoch lagen, das OS der anti-ALK-negativen Patienten jedoch $80,0 \pm 8,9$ % betrug. Siehe hierzu Tabelle 46. Alle überlebenden Patienten der Gruppe mit einem anti-ALK-Titer $> 1:750$ erhielten eine alloSZT, der einzige verstorbene Patient dagegen eine autoSZT.

Tabelle 46: EFS und OS nach anti-ALK-Titer im Ereignis

n = 26 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
Titer ≤ 1:750	20	(38,5 %)	45,0 ± 11,1 %	80,0 ± 8,9 %
Titer > 1:750	6	(61,5 %)	66,7 ± 19,2 %	66,7 ± 19,2 %
			p = 0,291	p = 0,561

(1) Bei 26 Patienten der Gesamtgruppe (n = 52) lag keine anti-ALK-Titerbestimmung im Ereignis vor.

Soweit eine Anwendung der Stratifizierung nach Mussolin et al.⁵⁴ für Patienten nach dem ersten Ereignis zulässig war, zeigte diese im Ergebnis ein uneinheitliches Bild. Beim Einfluss des anti-ALK-Titers auf das Überleben ergab sich beim EFS mit 60,0 ± 15,5 % gegenüber 43,8 ± 12,4 % eine prozentuale Überlegenheit der mittleren Risikogruppe (n = 10) gegenüber der Hochrisikogruppe (n = 16). Dieses Bild verkehrte sich jedoch beim OS mit 70,7 ± 14,5 % vs. 81,3 ± 9,8 % ins Gegenteil, da in der mittleren Risikogruppe ein Drittel der Patienten an einem Lymphomprogress verstarb, wohingegen in der größeren Hochrisikogruppe lediglich 2 Patienten verstarben (siehe Tabelle 47). Sowohl beim EFS als auch beim OS zeigte sich keine statistische Signifikanz im Unterschied des Kurvenverlaufs nach Kaplan-Meier (EFS p = 0,298; OS p = 0,525; Kurve nicht dargestellt).

Tabelle 47: EFS und OS nach Risikogruppierung nach Mussolin⁵⁴ im Ereignis

n = 26 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
niedriges Risiko	0	(0,0 %)	-	-
mittleres Risiko	10	(38,5 %)	60,0 ± 15,5 %	70,7 ± 14,5 %
hohes Risiko	16	(61,5 %)	43,8 ± 12,4 %	81,3 ± 9,8 %
			p = 0,298	p = 0,525

(1) Bei 26 Patienten der Gesamtgruppe (n = 52) lag keine anti-ALK-Titerbestimmung im Ereignis vor.

3.2.8 Einfluss der Therapie auf EFS und OS im Ereignis

Der grobe Vergleich der angewandten Rezidivtherapiestudien untereinander zeigte einen tendenziellen Vorteil für die Patienten, welche im Rahmen der ALCL-Relapse-Studie therapiert wurden. Es ergab sich jedoch keine Signifikanz für dieses Ergebnis sowohl beim EFS (p = 0,209) als auch beim OS (p = 0,205). Siehe hierzu Tabelle 48.

Tabelle 48: EFS und OS nach Therapiestudien nach erstem Ereignis

n = 52	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
NHL-BFM 95	18	(34,6 %)	33,3 ± 11,1 %	55,6 ± 11,7 %
ALCL-Relapse	34	(65,4 %)	52,4 ± 8,7 %	73,5 ± 7,6 %
			p = 0,209	p = 0,205

Bei detaillierter Betrachtung der Therapien im ersten Ereignis unterlagen diese einer ausgeprägten Inhomogenität. Selbst bei Beschränkung auf Patienten, die ihre Therapie ohne zweites Ereignis vor einer Transplantation abschlossen und Patienten mit vollständig durchgeführter Vinblastin-Dauertherapie, für deren jeweilige Durchführung eine Empfehlung eines Studienprotokolls vorlag, ergaben sich 16 differente Gruppen. Unter Einschluss sämtlicher angewandter Therapien wären 29 verschiedene Therapiearme zu berücksichtigen (siehe Tabelle 29). Bei einer solch breiten Auffächerung war eine Auswertung der einzelnen Therapiegruppen bezüglich einer Einflussnahme nicht möglich. Auch für die Gruppe der Vinblastin-Dauertherapie-Patienten, mit lediglich 2 Patienten, war eine statistische Auswertung nicht sinnvoll.

Von den 52 Patienten dieser Untersuchung wurden jedoch 44 im Verlauf ihrer Rezidivtherapien autolog oder allogenen transplantiert, wodurch sich zwei Gruppen von 16 und 28 Patienten ergaben. Aus deren Gesamtheit ließ sich wiederum eine Untermenge von 32 Patienten bilden, die ihre Transplantation in der Behandlung des ersten Ereignisses erhielten. 14 dieser 32 Patienten erhielten eine autoSZT und 18 Patienten eine alloSZT.

Für Patienten mit Transplantation in erster Remission nach dem ersten Ereignis lag die Wahrscheinlichkeit für das EFS nach 5 Jahren ab Beginn der Rezidivbehandlung bei $68,3 \pm 8,3 \%$, für das OS bei $84,4 \pm 6,4 \%$. Nach Aufteilung dieser Gruppe nach alloSZT und autoSZT ergab sich ein prozentualer Vorteil für die allogenen transplantierten Patienten im EFS ($83,3 \pm 8,8 \%$ vs. $50,0 \pm 13,4 \%$, $p = 0,058$), wobei die Signifikanz hierbei knapp verfehlt wurde. Dieser Unterschied spiegelte sich jedoch nicht im OS wider ($83,3 \pm 8,8 \%$ vs. $85,7 \pm 9,4 \%$, $p = 0,928$). Siehe hierzu Tabelle 49.

Tabelle 49: EFS und OS nach Transplantation in erster Remission nach erstem Ereignis

n = 32 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
autoSZT	14	(43,7 %)	50,0 ± 13,4 %	85,7 ± 9,4 %
alloSZT	18	(56,3 %)	83,3 ± 8,8 %	83,3 ± 8,8 %
			p = 0,058	p = 0,928

(1) 18 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) erlitten ein weiteres Ereignis bevor eine SZT durchgeführt werden konnte, w weitere 2 Patienten erhielten eine VBL-Therapie.

Für die Gesamtheit der zu einem beliebigen Zeitpunkt nach dem ersten Ereignis transplantierten Patienten konnte die Zeit für das EFS nicht ab dem Zeitpunkt des Beginns der ersten Rezidivtherapie berechnet werden, da 12 Patienten bereits vor Erreichen der Transplantation ein weiteres Ereignis erlitten. Als Startpunkt wurde daher abweichend von der Definition in Absatz 2.2.4 sowohl für das EFS als auch für das OS das Transplantationsdatum gesetzt. Es ergab sich somit eine 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das EFS von 61,1 ± 7,4 % und für das OS von 75,0 ± 6,5 %. Für die Untergruppen der allogenen und autologen transplantierten Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied im EFS (71,4 ± 8,5 % vs. 43,8 ± 12,4 %; p = 0,097) und OS (71,4 ± 8,5 % vs. 81,3 ± 9,8 %; p = 0,560). Erkennbar ist jedoch das tendenziell bessere EFS nach alloSZT mit einer Differenz von 27,6 %. Siehe hierzu Tabelle 50.

Tabelle 50: EFS und OS nach Transplantation zu einem beliebigen Zeitpunkt nach mindestens erstem Ereignis

n = 44 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
autoSZT	16	(36,4 %)	43,8 ± 12,4 %	81,3 ± 9,8 %
alloSZT	28	(63,6 %)	71,4 ± 8,5 %	71,4 ± 8,5 %
			p = 0,097	p = 0,560

(1) 6 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) verstarben, bevor eine SZT durchgeführt werden konnte, weitere 2 Patienten erhielten eine VBL-Therapie.

Der Vergleich der Patienten mit Transplantation innerhalb der ersten Rezidivtherapie mit der Gruppe der Patienten mit Transplantation nach einem oder mehreren weiteren Rezidiven zeigte einen Überlebensvorteil für die erstgenannte Gruppe. Bei Transplantation in der ersten Rezidivtherapie lag das EFS tendenziell und das OS signifikant über dem der nach mehr als einem Ereignis transplantierten Patienten (EFS: 68,3 ± 8,3 % vs. 41,7 ± 14,2 %; p = 0,063; OS: 84,4 ± 6,4 % vs. 50,0 ± 14,4 %; p = 0,018).

Beim Vergleich der im ersten Ereignis und der nach mehreren Ereignissen autolog transplantierten Patienten war festzustellen, dass nach einem zweiten Ereignis lediglich bei zwei Patienten eine autoSZT durchgeführt wurde, der jeweils ein erneutes Ereignis folgte, das nur von einem Patient überlebt wurde. Dagegen überlebten nach 5 Jahren die in erster Remission nach erstem Ereignis autolog transplantierten Patienten mit einem OS von $85,7 \pm 9,4 \%$ bei einem EFS von $50,0 \pm 13,4 \%$ (siehe Tabelle 51).

Unter den allogenen transplantierten Patienten ergab sich eine ähnliche Verteilung mit einem EFS von $83,3 \pm 8,8 \%$ und einem OS von $83,3 \pm 8,8 \%$ für die Patienten mit alloSZT in erster Remission nach erstem Ereignis und einem EFS von $50,0 \pm 15,8 \%$ und einem OS von $50,0 \pm 15,8 \%$ bei allogener Transplantation nach mehr als einem Ereignis (siehe Tabelle 51).

Der Gesamtvergleich führte zu einem signifikant unterschiedlichen Kurvenverlauf beim EFS ($p = 0,017$; siehe Abbildung 13), allerdings ist die Gruppe der nach einem 2. Ereignis autolog transplantierten mit 2 Patienten sehr klein. Beim OS ergab sich keine Signifikanz ($p = 0,127$), auch hier zeigte sich die kleine Gruppengröße der autolog nach 2. Ereignis transplantierten Patienten mit einem Standardfehler von $35,4 \%$. Siehe hierzu Tabelle 51.

Tabelle 51: EFS und OS nach Transplantationsart und -zeitpunkt im Vergleich

n = 44 ⁽¹⁾	Anzahl	Anteil	5-Jahres-EFS	5-Jahres-OS
autoSZT 1. Ereignis	14	(31,8 %)	$50,0 \pm 13,4 \%$	$85,7 \pm 9,4 \%$
autoSZT nach 2. Ereignis	2	(4,5 %)	0,0 %	$50,0 \pm 35,4 \%$
alloSZT 1. Ereignis	18	(40,9 %)	$83,3 \pm 8,8 \%$	$83,3 \pm 8,8 \%$
alloSZT nach 2. Ereignis	10	(22,7 %)	$50,0 \pm 15,8 \%$	$50,0 \pm 15,8 \%$
			$p = 0,017$	$p = 0,127$

(1) 6 Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) verstarben, bevor eine SZT durchgeführt werden konnte, weitere 2 Patienten erhielten eine VBL-Therapie.

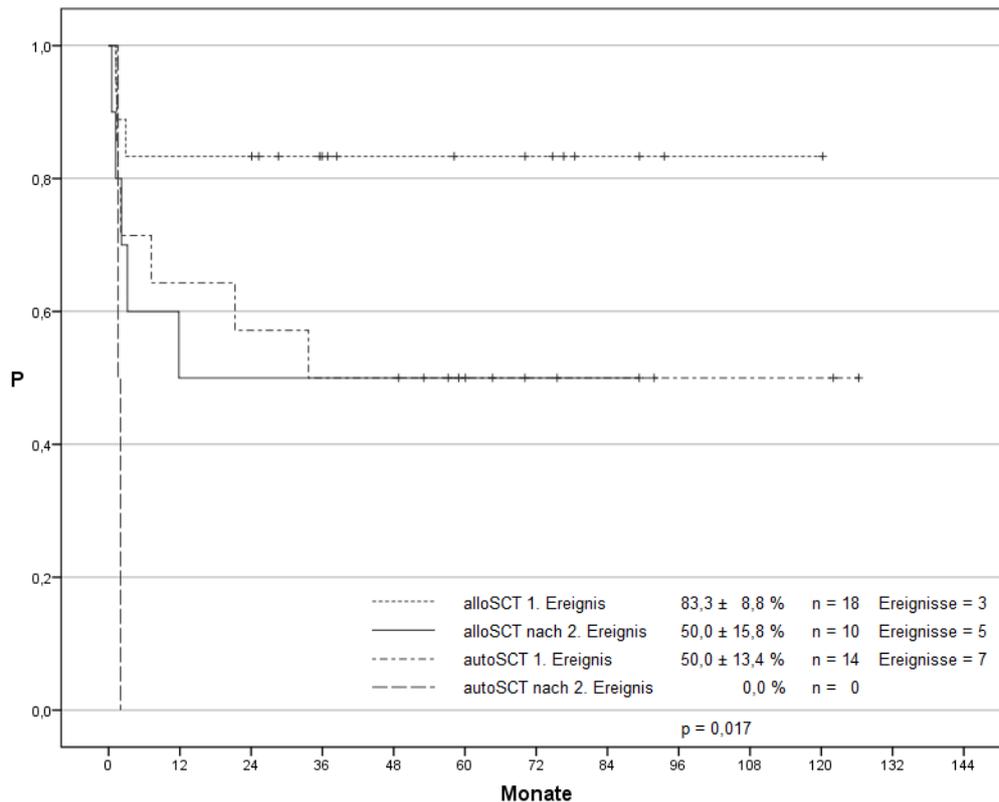


Abbildung 13: Einfluss der Transplantationsart unter Einbeziehung des Transplantationszeitpunktes auf das EFS

3.2.9 Einfluss des MDD-Status in histologischen Subtypen des ALCL auf EFS und OS im Ereignis

Unter den 23 Patienten, bei denen bei Erstdiagnose ein ALCL vom common-Typ festgestellt wurde, waren lediglich 2 Patienten MDD-negativ. Beide Patienten erlitten kein weiteres Ereignis (EFS 100 %), die Gruppengröße war allerdings sehr klein. Das EFS der 21 MDD-positiven Patienten mit common-Subtyp lag bei $37,5 \pm 10,7$ % (siehe Tabelle 52).

Bei der Verteilung der 29 Patienten mit einem non-common-Subtyp war eine Einteilung in größere Gruppen möglich. Das 5-Jahres-EFS in der non-common-Gesamtgruppe betrug $46,4 \pm 9,4$ % (siehe Tabelle 33). Unter Einbeziehung des MDD-Status ergab sich für die Teilmengen der 8 MDD-negativen Patienten mit $62,5 \pm 17,1$ % eine tendenziell, aber nicht signifikant höheres EFS gegenüber der Gruppe der 20 MDD-positiven Patienten ($40,0 \pm 11,0$ %). Auch der Unterschied unter den MDD-negativen Patienten war nicht signifikant ($p = 0,351$). Siehe hierzu Tabelle 52.

Tabelle 52: Vergleich MDD-Status im Ereignis und initialer histologischer Subtyp

n = 51 ⁽¹⁾	common-Typ	non-common-Typ
MDD-negativ	n = 2 EFS 100 % OS 100 %	n = 8 EFS 62,5 ± 17,1 % OS 87,5 ± 11,7 %
MDD-positiv	n = 21 EFS 35,7 ± 10,7 % OS 61,9 ± 10,6 %	n = 20 EFS 40,0 ± 11,0 % OS 60,0 ± 11,0 %
	EFS p = 0,291	OS p = 0,462

(1) Bei einem Patienten aus der Gesamtgruppe (n=52) war keine histologische Subgruppen-Einteilung möglich.

3.2.10 Einfluss des MDD-Status unter Einbeziehung des initialen CD3-Status auf EFS und OS im Ereignis

Zwischen den Patienten mit initial CD3-positiven und CD3-negativen ALCL konnte im Rezidiv kein Unterschied im OS festgestellt werden, beim EFS zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz zugunsten der Patienten ohne CD3-Nachweis (siehe Tabelle 53). Bei Betrachtung, ob innerhalb der beiden CD3-Gruppen ein Unterschied durch den MDD-Status entstand, war erkennbar, dass die Patienten mit positivem MDD-Status jeweils ein schlechteres EFS und OS zeigten. Ähnlich verhielt es sich bei Betrachtung der beiden MDD-Gruppen, wobei die jeweils initial CD3-positiven Patienten ein schlechteres EFS und OS aufwiesen (siehe Tabelle 53). Die doppelt negativen Patienten zeigten somit das höchste EFS und OS nach 5 Jahren und die doppelt positiven Patienten das jeweils niedrigste. Diese Zusammenhänge waren jedoch statistisch nicht signifikant und wiesen nur eine Tendenz auf (EFS p = 0,158; OS p = 0,440; siehe Tabelle 53). Bei Betrachtung des Unterschieds im EFS alleinig unter den MDD-negativen Patienten zeigte sich dagegen eine knappe Signifikanz (p = 0,049).

Tabelle 53: Vergleich MDD-Status im Ereignis und initialer CD3-Status

n = 52	initial CD3 negativ	initial CD3 positiv
MDD-negativ im Ereignis	n = 5 EFS 100 % OS 100 %	n = 5 EFS 40,0 ± 21,9 % OS 80,0 ± 17,9 %
MDD-positiv im Ereignis	n = 26 EFS 42,0 ± 9,7 % OS 61,5 ± 9,5 %	n = 16 EFS 37,5 ± 12,1 % OS 62,5 ± 12,1 %
	EFS p = 0,158	OS p = 0,440

3.2.11 Einfluss des MDD-Status unter Einbeziehung des Rezidivzeitpunktes auf EFS und OS im Ereignis

Bei der Einbeziehung des MDD-Status in die Beurteilung von Patienten mit Progress zeigte sich bei allen der 10 Patienten ein positiver MDD-Nachweis. Eine getrennte Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach MDD-Status war für diese Gruppe somit nicht durchführbar. Der Vergleich mit den verbleibenden MDD-positiven Patienten zeigte einen nicht signifikanten Unterschied im EFS ($30 \pm 14,5\%$ vs. $43,3 \pm 8,8\%$, $p = 0,349$). Betrachtete man alle 36 Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monate nach Beginn der Initialtherapie ein Rezidiv erlitten, inklusive der 10 Patienten mit Progress, war lediglich bei 2 Patienten ein negativer MDD-Nachweis zu führen. Wurden die Patienten mit Progress ausgeschlossen und nur die Gruppe der Rezidiv-Patienten betrachtet, lag die Grenze für nahezu vollständige MDD-Positivität (21/23; 91,3 %) bei 4 Monaten nach Ersttherapieende. Bei den Rezidiven, die ab dem 5. Monat nach Therapieende auftraten, lag die Rate der MDD-Positivität deutlich niedriger (11/19; 57,9 %). Im exakten Fisher-Test ergab sich hierfür eine Signifikanz mit $p = 0,025$.

Bei der Betrachtung des Einflusses des MDD-Status nur für die Patienten mit Rezidiv und der Unterscheidungsgrenze von 12 Monaten nach Therapieende für frühe und späte Rezidive zeigte sich für die Gruppe der Frührezidive ($n = 35$) bei den 7 MDD-negativen Patienten ein EFS von $57,1 \pm 18,7\%$ und ein OS von $85,7 \pm 13,2\%$ im Gegensatz zu einem EFS von $46,4 \pm 9,4\%$ und einem OS von $64,3 \pm 9,1\%$ bei den 28 MDD-positiven Patienten (siehe Tabelle 54). Bei Patienten, bei denen zwischen Therapieende und Rezidiv mehr als 12 Monate vergangen waren, war eine Auswertung problematisch, da dies nur auf 7 Patienten zutraf. Sowohl das EFS als auch das OS der MDD-negativen Gruppe ($n = 3$) lag bei 100%, die Gruppe der MDD-positiven Patienten ($n = 4$) hatte dagegen ein EFS von $25,0 \pm 21,7\%$ und ein OS von $50,0 \pm 25,0\%$. Eine Signifikanz zeigte sich hierbei nicht (EFS $p = 0,371$; OS $p = 0,486$). Auch unter den MDD-negativen Patienten zeigte der Unterschied im EFS keine Signifikanz ($p = 0,217$). Siehe hierzu Tabelle 54.

Tabelle 54: Vergleich MDD-Status im Ereignis und Rezidivzeitpunkt

n = 42 ⁽¹⁾	Rezidiv ≤ 12 Monate nach Therapieende	Rezidiv > 12 Monate nach Therapieende
MDD-negativ im Ereignis	n = 7 EFS 57,1 ± 18,7 % OS 85,7 ± 13,2 %	n = 3 EFS 100 % OS 100 %
MDD-positiv im Ereignis	n = 28 EFS 46,4 ± 9,4 % OS 64,3 ± 9,1 %	n = 4 EFS 25,0 ± 21,7 % OS 50,0 ± 25,0 %
	EFS p = 0,371	OS p = 0,486

(1) Nicht aufgeführt sind die 10 Patienten des Gesamtkollektivs (n = 52) mit Progress in der Ersttherapie.

Bei Berechnung des Überlebens abhängig vom MDD-Status und der unter Absatz 3.2.3 beschriebenen alternativen Grenzzeit von 4 Monaten nach Therapieende bestätigte sich das Bild, dass die MDD-positiven Patienten ein schlechteres Überleben zeigten als die MDD-negativen Patienten und die Progresse und frühen Rezidive diesen Effekt verstärkten. Signifikant wurden die Unterschiede jedoch nicht (EFS p = 0,163; OS p = 0,334). Siehe hierzu Tabelle 55.

Tabelle 55: Vergleich MDD-Status im Ereignis und Rezidivgrenze bei 4 Monaten

n = 52	Progress oder Rezidiv ≤ 4 Monate nach Therapieende	Rezidiv > 4 Monate nach Therapieende
MDD-negativ im Ereignis	n = 2 EFS 50,0 ± 35,4 % OS 100 %	n = 8 EFS 75,0 ± 15,3 % OS 87,5 ± 11,7 %
MDD-positiv im Ereignis	n = 31 EFS 35,5 ± 8,6 % OS 58,1 ± 8,9 %	n = 11 EFS 53,0 ± 15,5 % OS 72,7 ± 13,4 %
	EFS p = 0,163	OS p = 0,334

3.2.12 Einfluss des MDD-Status unter Einbeziehung der Transplantationsart auf EFS und OS im Ereignis

Bei der Betrachtung des Einflusses des MDD-Status auf EFS und OS unter Berücksichtigung der Art der Stammzelltransplantation wurden zwei Gruppen gebildet. Die erste umfasste ausschließlich Patienten, die ihre erste Transplantation im Rahmen der Behandlung des ersten Rückfalls erhielten, also bevor es zu weiteren Progressen oder Rezidiven gekommen war. Die zweite Gruppe bildeten alle Patienten mit Transplantation nach weiteren Ereignissen, unabhängig von deren Anzahl bis zur Transplantation. Als Startzeitpunkt sowohl für das EFS als auch das OS wurde

abweichend von der Definition in Absatz 2.2.4 jeweils das Datum der ersten durchgeführten Transplantation gesetzt (siehe auch Absatz 3.2.8).

Verglich man die Patienten mit einer Transplantation nach maximal einem Ereignis konnten 32 Fälle ausgewertet werden. Hierbei war festzustellen, dass sowohl eine MDD-Positivität als auch die autoSZT mit einem tendenziell schlechteren EFS und OS einherging. So zeigte die Gruppe der autolog transplantierten, MDD-positiven Patienten das niedrigste EFS und OS und die MDD-negativen, allogenen transplantierten Patienten das höchste EFS und OS. Eine Signifikanz konnte bei den Ergebnissen jedoch nicht nachgewiesen werden (EFS $p = 0,111$; OS $p = 0,541$). Siehe hierzu Tabelle 56.

Tabelle 56: Einfluss des MDD-Status und der Transplantationsart auf EFS und OS bei SZT im ersten Ereignis

n = 32 ⁽¹⁾	autoSZT im 1. Ereignis	alloSZT im 1. Ereignis
MDD-negativ im 1. Ereignis	n = 6 EFS 66,7 ± 19,2 % OS 100 %	n = 2 EFS 100 % OS 100 %
MDD-positiv im 1. Ereignis	n = 8 EFS 37,5 ± 17,1 % OS 75,0 ± 15,3 %	n = 16 EFS 81,3 ± 9,8 % OS 81,3 ± 9,8 %
EFS $p = 0,111$		OS $p = 0,541$

(1) Bei 12 Patienten des Gesamtkollektivs (n = 52) war die SZT erst nach einem 2. Ereignis durchgeführt worden, bei weiteren 8 Patienten war keine SZT durchgeführt worden.

Auch bei Betrachtung aller zu einem beliebigen Zeitpunkt nach dem ersten Ereignis transplantierten Patienten spiegelte sich dieses Verhältnis wider. Die Patienten mit positivem MDD-Nachweis und autoSZT zeigten das niedrigste EFS und OS, die MDD-negativen, allogenen transplantierten Patienten das jeweils höchste EFS und OS (siehe Tabelle 57). Die Unterschiede im EFS waren jedoch abermals nicht so ausgeprägt, dass eine Signifikanz vorlag (EFS $p = 0,070$).

Tabelle 57: Einfluss des MDD-Status und der Transplantationsart auf EFS und OS

n = 44 ⁽¹⁾	autoSZT	alloSZT
MDD-negativ im 1. Ereignis	n = 6 EFS 66,7 ± 19,2 % OS 100 %	n = 2 EFS 100 % OS 100 %
MDD-positiv im 1. Ereignis	n = 10 EFS 30,0 ± 14,5 % OS 70,0 ± 14,5 %	n = 26 EFS 69,2 ± 9,1 % OS 69,2 ± 9,1 %
EFS $p = 0,070$		OS $p = 0,409$

(1) 6 Patienten aus der Gesamtgruppe (n = 52) verstarben, bevor eine SZT durchgeführt werden konnte, weitere 2 erhielten eine VBL-Therapie.

Der Vergleich innerhalb der Gruppen war schwierig, da bei den autolog transplantierten Patienten lediglich 2 Patienten nach einem 2. Ereignis transplantiert wurden und bei den allogenen transplantierten nur 2 Patienten MDD-negativ waren. Eine statistische Auswertung war somit problematisch.

Tendenziell fiel dennoch der Vorteil der im ersten Ereignis autolog transplantierten, MDD-negativen Patienten gegenüber den MDD-positiven Patienten auf. Signifikanzen ergaben sich nicht (EFS $p = 0,094$; OS $p = 0,250$). Siehe hierzu Tabelle 58.

Tabelle 58: Einfluss des MDD-Status und des Transplantationszeitpunktes auf EFS und OS bei autoSZT

n = 16 ⁽¹⁾	autoSZT im 1. Ereignis	autoSZT nach 2. Ereignis
MDD-negativ im 1. Ereignis	n = 6 EFS 66,7 ± 19,2 % OS 100 %	n = 0
MDD-positiv im 1. Ereignis	n = 8 EFS 37,5 ± 17,1 % OS 75,0 ± 15,3 %	n = 2 EFS 0,0 % OS 50,0 ± 35,4 %
	EFS $p = 0,094$	OS $p = 0,250$

(1) 6 Patienten aus der Gesamtgruppe (n = 52) verstarben, bevor eine SZT durchgeführt werden konnte, 28 erhielten eine allogene Transplantation und weitere 2 erhielten eine VBL-Therapie.

Auch bei den allogenen transplantierten Patienten war die gleiche Verteilung sichtbar, bei der das EFS und OS von Transplantation im ersten Ereignis bei MDD-Negativität über Transplantation im ersten Ereignis bei MDD-Positivität bis zur Transplantation nach einem zweiten Ereignis stetig abnahm (siehe Tabelle 59). Eine Signifikanz war ebenfalls nicht erkennbar (EFS $p = 0,161$; OS $p = 0,173$).

Tabelle 59: Einfluss des MDD-Status und des Transplantationszeitpunktes auf EFS und OS bei alloSZT

n = 28 ⁽¹⁾	alloSZT im 1. Ereignis	alloSZT nach 2. Ereignis
MDD-negativ im 1. Ereignis	n = 2 EFS 100 % OS 100 %	n = 0
MDD-positiv im 1. Ereignis	n = 16 EFS 81,3 ± 9,8 % OS 81,3 ± 9,8 %	n = 10 EFS 50,0 ± 15,8 % OS 50,0 ± 15,8 %
	EFS $p = 0,161$	OS $p = 0,173$

(1) 6 Patienten aus der Gesamtgruppe (n = 52) verstarben, bevor eine SZT durchgeführt werden konnte, 16 erhielten eine autologe Transplantation und weitere 2 erhielten eine VBL-Therapie.

4 Diskussion

Die durchgeführte Untersuchung hatte zum Ziel bei pädiatrischen Patienten, die ein Rezidiv oder einen Progress eines ALK-positiven großzellig anaplastischen Lymphoms (ALCL) erlitten hatten, die prognostische Relevanz der minimalen disseminierten Erkrankung (MDD) zu überprüfen. Hierzu erfolgte eine retrospektive Analyse anhand bereits im Rahmen der Durchführung der Behandlungsstudien NHL-BFM 95, ALCL 99 sowie ALCL-Relapse erhobener Daten. Es wurden sämtliche Patienten der genannten Studien eingeschlossen, die keine therapiebeeinflussenden Vorerkrankungen aufwiesen und für die Daten zum Rezidiv- bzw. Progress-MDD-Status vorlagen. Insgesamt konnten somit 52 Patienten mit zwischen Juni 1997 und Juni 2012 aufgetretenem ALCL-Rezidiv eingeschlossen werden.

Alle Daten der 52 eingeschlossenen pädiatrischen Patienten wurden retrospektiv aus den Archiven der Behandlungsstudien erhoben und infolgedessen unterlagen die Untersuchung und ihre Ergebnisse den bekannten Einschränkungen einer retrospektiven Analyse. Die durchgeführte Untersuchung stellt jedoch die bisher erstmalige Analyse des Einflusses des MDD-Status auf die Prognose bei Rezidiven ALK-positiver pädiatrischer ALCL-Erkrankungen dar.

4.1 Vergleich des Patientenkollektivs

Ein Vergleich des untersuchten Patientenkollektivs mit bisherigen Untersuchungen pädiatrischer Patienten mit ALCL-Rückfällen zeigte sowohl bei der Geschlechts- als auch der Altersverteilung Differenzen in beide Richtungen, diese bestanden jedoch auch unter den verglichenen Untersuchungen selbst. Die Daten von Brugières et al. (2000, 2009),^{10,11} Wößmann et al. (2011),⁸⁷ Mori et al. (2003)⁴⁸ und Strullu et al. (2015)⁸⁰ zeigten ein jüngeres Patientenkollektiv mit einem medianen Alter bei Erstdiagnose zwischen 6 und 10 Jahren. Die von Attarbaschi et al. (2005)² untersuchten Patienten waren bei Eintreten des ersten Ereignisses bereits 14,9 Jahre alt, das Kollektiv war mit lediglich 9 Patienten jedoch sehr klein. Das in der aktuellen Untersuchung ausgewertete Kollektiv lag mit einem medianen Erstdiagnosealter von 11,5 Jahren über den bisher veröffentlichten Daten, das mediane Alter bei erstem Ereignis lag bei 12,5 Jahren.

Relevanter als das Alter bei Eintreten des ersten Ereignisses erschien jedoch das zeitliche Intervall zwischen Erstdiagnose und erstem Ereignis. Die Veröffentlichungen zeigten hier eine weniger große Spannbreite mit im Median 7,3 bis 10,5 Monaten. Auch

hier wich die Untersuchung von Attarbaschi et al. (2005)² mit lediglich 5 Monaten wieder ab. Die Daten des aktuell untersuchten Kollektivs wiesen mit im Median 7,3 Monaten (Spannbreite 0,2 - 59,0) einen vergleichbaren Rezidivzeitpunkt auf. 10 der 52 Patienten (19,2 %) erlitten einen Progress unter Ersttherapie. Hierzu lagen Daten aus den Veröffentlichungen von Wößmann et al. (2011),⁸⁷ (21,6 %) Brugières et al. (2000)¹¹ (22,0 %) und Mori et al. (2003)⁴⁸ (26,9 %) vor, die somit alle eine höhere Rate an Progressen als bei der hier vorliegenden Untersuchung berichteten. Mori et al. und Brugières et al. hatten in drei Artikeln Daten zum Rezidiv innerhalb des kritischen Intervalls von 12 Monaten nach Therapieende veröffentlicht, wobei die aufgetretenen Progresse nicht separat aufgeführt, sondern zu den frühen Rezidiven gezählt wurden. Hier zeigte sich wieder eine größere Schwankungsbreite mit 50,0 % der Patienten mit frühem Rezidiv bei Mori et al. (2003),⁴⁸ sowie 61,1 % und 80,5 % bei Brugières et al. (2000, 2009),^{10,11} allesamt jedoch weniger als der Anteil von 86,5 % aus den Daten des aktuell untersuchten Kollektivs. Trotz niedrigerer Rate an Progressen im Vergleich mit anderen Veröffentlichungen lag also die Rate an Frührezidiven (inkl. Progressen) über der der Vergleichsstudien. Es ist daher davon auszugehen, dass Patienten mit Rezidiv nach Therapieende, aber innerhalb des zwölfmonatigen Intervalls, im aktuellen Kollektiv im Vergleich überrepräsentiert waren.

Den Publikationen von Brugières et al. (2000),¹¹ Mori et al. (2003)⁴⁸ und Strullu et al.(2015)⁸⁰ waren Angaben zur Stadienverteilung nach St. Jude bei Auftreten des Rückfalls zu entnehmen. Der Anteil von Patienten mit niedrigen Stadien (I & II) im Verhältnis zu Patienten mit hohen Stadien (III & IV) nahm von 1:5,8 bei Brugières et al. über 1:4,2 bei Mori et al. bis hin zu 1:3,8 bei Strullu et al. zu. Das aktuell untersuchte Kollektiv wich diesbezüglich deutlich ab mit einem Verhältnis von 1:2,1, also einem höheren Anteil an niedrigeren Stadien nach St. Jude.

Auch zum histologischen Subtyp und zum CD3-Status konnten Daten zum Vergleich herangezogen werden. Die Verhältnis von histologischen common- zu non-common-Varianten betrug 1:0,8 bei Brugières et al. (2000),¹¹ 1:1,2 bei Wößmann et al. (2011)⁸⁷ und 1:1,7 bei Strullu et al. (2015)⁸⁰ Die aktuell untersuchten Patienten wiesen wie bei Wößmann et al. ein Verhältnis von 1:1,2 auf. Beim CD3-Status lag das Verhältnis der Patienten mit CD3-positivem zu Patienten mit CD3-negativem ALCL bei Brugières et al. (2000)¹¹ bei 1:1,6, bei Wößmann et al. (2011)⁸⁷ bei 1:1,8 und bei Strullu et al.(2015)⁸⁰ bei 1:1,1. Die Patienten des hier untersuchten Kollektivs lagen mit einem Verhältnis von 1:1,5 dazwischen.

Insgesamt war die Vergleichbarkeit der Kollektive der verschiedenen Veröffentlichungen problematisch. So wurden bei den Arbeiten von Strullu et al (2015).⁸⁰ und Brugières et al. (2009)¹⁰ nur Patienten eingeschlossen, bei denen spezielle Therapiekriterien vorlagen. Strullu et al. beschränkten sich auf Patienten, die eine allogene Knochenmarktransplantation erhalten hatten, Brugières et al. dagegen auf Patienten mit Vinblastin als Rezidiv-Therapie. Nur die Studien von Wößmann et al. (2011),⁸⁷ Brugières et al. (2000)¹¹ und Mori et al. (2003)⁴⁸ schlossen sämtliche Patienten mit in einer definierten Zeitspanne aufgetretenen ALCL-Rückfällen ein. Bei der Untersuchung von Wößmann et al. (2011)⁸⁷ ergab sich eventuell eine Überschneidung des Patientenkollektivs mit den in die hier vorliegende Analyse eingeschlossenen Patienten, da beide auf der Datenbasis der BFM-NHL-Studien fußen und 17 der 52 Patienten im schon von Wößmann et al. untersuchten Zeitintervall ihren Rückfall erlitten hatten.

Eine zusätzliche Einflussgröße auf die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich Progresshäufigkeit und Intervall zwischen Ersttherapie und Rezidiv bildete die Ersttherapie selbst. Ausreichend detaillierte Angaben zur Ersttherapie, die eine Beurteilung der Effektivität zuließen, waren in den Arbeiten von Wößmann et al. (2011),⁸⁷ Brugières et al. (2000, 2009)^{10,11} und Strullu et al. (2015)⁸⁰ zu finden. Bei Mori et al. (2003)⁴⁸ war dieser Schluss nicht sicher möglich, da lediglich eine grobe Einteilung der Therapie nach ALL- oder B-NHL-Typ stattfand. Ging man jedoch von der üblichen Intensität einer modernen ALL- bzw. B-NHL-Behandlung aus, war eine effektive Behandlungsintensität anzunehmen. Ebenso effektiv waren die Erstbehandlungen der Patienten in den Arbeiten von Wößmann et al. (2011)⁸⁷ und Strullu et al. (2015).⁸⁰ Bei beiden Veröffentlichungen von Brugières et al. (2000, 2009)^{10,11} wurden dagegen 16,7 % bzw. 29,3 % der Patienten mit nicht ausreichend intensiven oder unbekanntem Ersttherapien behandelt, infolgedessen mit einer höheren Effektivität der Rezidivtherapie und weniger Zweitereignissen zu rechnen war. Bei dem in der aktuellen Auswertung untersuchten Kollektiv erhielten alle 52 Patienten eine suffiziente Ersttherapie, 4 Patienten erlitten allerdings bereits nach Durchführung des ersten Chemotherapieblocks einen Progress, ein weiterer nach drei Chemotherapiekursen. Diese Patienten gingen somit mit sehr kurzer, jedoch prinzipiell ausreichend intensiver Vortherapie in die aktuelle Auswertung ein.

Wößmann et al. (2011)⁸⁷ und Lenhard (2009)⁴⁵ hatten gezeigt, dass bei initialer Positivität für CD3 eine autologe Stammzelltransplantation im Ereignis nicht die adäquate Therapie darstellte. Diese Konstellation traf im untersuchten Patienten-

kollektiv auf 4 Patienten zu. Von diesen erlitt ein Patient mehrere Folgeereignisse und verstarb schließlich, die weiteren 3 Patienten erlitten keine Zweitereignisse.

4.2 Prognosefaktoren abseits von MDD im untersuchten Patientenkollektiv

Bei den hier untersuchten 52 Patienten handelte es sich ausschließlich um Patienten mit gesichertem Progress oder Rezidiv eines ALCL, daher waren bei Untersuchung initial vorhandener Merkmale naturgemäß häufiger Risikofaktoren anzutreffen als bei Betrachtung eines Kollektivs aller ALCL-Patienten. Eine weitergehende Analyse dieser zum Zeitpunkt der Ersterkrankung erhobenen Daten bezüglich Prognoserelevanz im Rezidiv wurde daher abgesehen vom CD3-Status und dem histologischen Subtyp nicht durchgeführt. Die Datenlage zu ALCL-Rezidiven beruhte durch die Seltenheit der Erkrankung jedoch auf wenigen Untersuchungen mit häufig kleinen Patientenzahlen. Daher konnte ein Einfluss der für Ersterkrankungen bekannten Risikofaktoren für die Situation eines Rückfalls nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. In dieser Untersuchung der ALCL-Progression und -Rezidive wurde der Status dieser Faktoren zum Zeitpunkt des Rückfalls deshalb auch mit einbezogen. Zusätzlich wurden die für Rückfälle bereits gezeigten Prognosefaktoren Rezidivzeitpunkt, CD3-Status sowie Knochenmark- und ZNS-Beteiligung ausgewertet.

Wie in der Untersuchung von Burkhardt et al. (2005)¹³ bei Ersterkrankungen nachgewiesen, zeigte sich auch bei den hier untersuchten Patienten mit Rezidiv oder Progress keine geschlechtsspezifische Differenz im EFS oder OS. Diesbezügliche Daten zur Rezidivsituation wurden bisher nicht veröffentlicht. Ebenso konnte keine Signifikanz der Unterschiede beim Überleben verschiedener Altersgruppen festgestellt werden, dies hatte bereits die Untersuchung von Wößmann et al. (2011)⁸⁷ gezeigt. Es bestand jedoch eine prognostisch negative Tendenz im Gesamtüberleben für junge Patienten unter 6 Jahren, ähnlich wie in der Untersuchung von Ersterkrankungen von Burkhardt et al. (2005)¹³ Dort fand sich ebenfalls eine bessere Prognose für ältere Patienten, die tendenziell auch im OS bei dem hier vorliegenden Kollektiv zu finden war. Ein maximaler Unterschied im Gesamtüberleben von 32,4 % zwischen der ersten (1. – 5. LJ) und dritten Altersgruppe (10. – 15. LJ) darf auf Grund der geringen Gruppengröße der ersten Gruppe von lediglich 6 Kindern, die zu einem Standardfehler von 20,4 % führte, und eventueller zusätzlich vorliegender Einflussfaktoren nicht überinterpretiert werden. Bemerkenswert war jedoch, dass bei den jüngsten Patienten unter 5 Jahren jedes und bei den jüngeren Patienten unter 10 Jahren nahezu jedes eingetretene Ereignis schließlich auch zum Tode führte, die älteren Patienten jedoch

von weiteren Therapien profitieren konnten, vor allem die 10 – 14-jährigen. Ein Einfluss durch die angewendete Therapie war hierbei nicht festzustellen.

Eine Beeinflussung der Prognose bei Rückfällen durch den initialen histologischen Subtyp wurde von Wößmann et al. (2011)⁸⁷ bereits untersucht und zeigte keinen Zusammenhang. Auch in der jetzigen Untersuchung konnte kein Unterschied im Überleben abgeleitet werden. Es war allerdings festzustellen, dass in der non-common-Gruppe 67,9 % der Patienten allogene transplantiert wurden, sie also eine intensivere Therapie erhielten (siehe Absatz 4.5). In der common-Subtyp-Gruppe wurden dagegen nur 34,8 % der Patienten allogene transplantiert. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die durchgeführte Therapie kann daher angenommen werden. Zusätzlich fiel auf, dass unter den common-Subtypen die Mehrheit CD3-negativ war, wohingegen bei den non-common-Varianten ein ausgeglichenes Verhältnis vorlag. Der CD3-Status der Immunhistologie bei Ersterkrankung hatte in der Untersuchung von Wößmann et al. (2011)⁸⁷ keine Hinweise auf einen prognostischen Einfluss gezeigt. Dieses Ergebnis konnte durch die hier vorliegenden Daten nicht widerlegt werden, es war allerdings ein Trend beim EFS zugunsten der Patienten mit CD3-negativem ALCL festzustellen, was den von Reiter (2004)⁶⁴ propagierten Einfluss, der schließlich zur Therapiestratifizierung mittels CD3 in der ALCL-Relapse-Studie führte, bestätigen könnte. Gleichzeitig hatte eben diese Therapiestratifizierung jedoch auf einen Teil der Patienten deren Daten der aktuellen Untersuchung zugrunde lagen einen Einfluss. Eine getrennte Betrachtung zeigte jedoch, dass die Tendenz im EFS zugunsten der CD3-negativen Patienten auch unter den nach NHL-BFM 95 behandelten Patienten erhalten blieb. Diese Ergebnisse wurden daher eher nicht durch die Stratifizierung der ALCL-Relapse-Studie selbst hervorgerufen, besonders da die CD3-Negativität in der Stratifizierung eine weniger intensive Therapie zur Folge hatte.⁶⁴ Auch hier wurde in der Gruppe der CD3-positiven Patienten ein größerer Teil allogene transplantiert als in der Gruppe CD3-negativer Patienten (66,7 % vs. 45,2 %). Dies lässt sich durch den Einfluss der Therapiestratifizierung der ALCL-Relapse-Studie erklären.

Wößmann et al. (2011),⁸⁷ Lenhard (2009)⁴⁵ und Mori et al. (2003)⁴⁸ zeigten bei pädiatrischen Patienten eine deutlich herabgesetzte Prognose für die Situation eines Rückfalls noch unter der Ersttherapie. Bei Mori et al. (2006)⁴⁹ fand sich dagegen lediglich eine Tendenz für einen Einfluss, bei Brugières et al. (2000)¹¹ konnte zumindest ein Zusammenhang zwischen frühem und spätem Rezidiv bei einer Grenze von 12 Monaten nach Beendigung der Ersttherapie ausgemacht werden. Anhand der Daten aus dem vorliegenden Kollektiv ließ sich sowohl im EFS als auch im OS kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen Progress, Frührezidiv (≤ 12

Monate) und Spätrezidiv (> 12 Monate) feststellen. Es war jedoch eine deutliche Tendenz zugunsten der Patienten mit einer größeren zeitlichen Spanne bis zum Auftreten des Rezidivs zu bemerken. Zwischen den Patienten mit Progress und den Patienten mit Rezidiv innerhalb der ersten 4 Monate nach Therapieende bestanden kaum Unterschiede im Überleben und bei Berechnung des Überlebens nach Zusammenfassung dieser beiden Gruppen existierte ein signifikanter Unterschied im EFS zu den Patienten mit Rezidiv nach mehr als 4 Monaten nach Therapieende ($p = 0,045$). Dies warf die Frage auf, ob bei einer Erkrankung, bei der die meisten Rückfälle innerhalb weniger Monate nach Therapieende auftreten, eine Zeitgrenze von einem Jahr nach Therapieende zur Definition der frühen Rezidive ein zu langes Intervall darstellte. Zusätzlich könnte eine Zusammenfassung der sehr frühen Rezidive (≤ 4 Monate) mit den Progressen für eine Stratifizierung überlegenswert sein.

Wie in der Untersuchung von Wößmann et al. (2011)⁸⁷ zeigte sich überdeutlich die negative prognostische Relevanz einer Knochenmark- oder ZNS-Beteiligung. Alle Patienten mit sicher nachgewiesener ZNS- und/oder KM-Infiltration verstarben im Verlauf der Rezidivtherapie. Die angewandten Therapiekonzepte boten somit keine kurative Perspektive für diese Patienten. Für die Risikoorgane Haut, Mediastinum und Viszeralorgane ließ sich, abweichend von der Untersuchung bei Ersterkrankungen von Le Deley et al. (2008),⁴³ keine positive oder negative Tendenz im Überleben feststellen.

Die anti-ALK-Titer im Ereignis durchliefen im Vergleich zu den bei Ersterkrankung gemessenen deutliche Veränderungen. Der maximal messbare Titer betrug im Ereignis nur noch ein Zehntel des bei Ersterkrankung gemessenen Wertes. Mussolin et al. (2009)⁵³ stellten ein ähnliches Phänomen bei Patienten mit Rezidiv fest. Die dort gemessenen anti-ALK-Titer lagen bei Ersterkrankung zwischen negativen Titern und 1:60750 mit leichter Häufung bei höheren Titer-Werten, was dem Verteilungsmuster des aktuell untersuchten Kollektivs bei Ersterkrankung entsprach. Im Ereignis lag der Maximalwert des anti-ALK-Titers der aktuell untersuchten Patienten dagegen lediglich noch bei 1:6750 mit einer Häufung bei niedrigen oder negativen Werten $\leq 1:750$. Die von Mussolin et al. (2009)⁵³ beschriebenen Rezidivpatienten verhielten sich sehr ähnlich, da deren maximaler anti-ALK-Titer nur noch bei 1:20250 lag und eine gleichartige Häufung bei niedrigen und negativen Titern auffiel. Mussolin et al. (2009, 2013)^{53,54} konnten weiterhin zeigen, dass bei niedrigen anti-ALK-Titern bei Ersterkrankungen an einem ALCL das progressionsfreie Überleben (PFS) erniedrigt und die Rezidivrate erhöht waren. Bei den aktuell untersuchten Rezidivpatienten konnte zwar eine prozentuale Differenz im EFS zugunsten der Patienten mit hohem

Titer festgestellt werden, eine Signifikanz wie bei Mussolin et al. (2009, 2013)^{53,54} war jedoch nicht nachweisbar.

4.3 MDD im untersuchten Patientenkollektiv

Bei der Betrachtung des MDD-Status fiel auf, dass mit 80,8 % ein Großteil der Patienten bei Diagnose des Progresses bzw. Rezidivs einen positiven MDD-Nachweis zeigten. Doch bei Auftreten der Ersterkrankung lag bei diesen Patienten die Rate der MDD-Positivität mit 81,6 % sogar höher. In der Untersuchung von Patienten mit ALCL-Ersterkrankung von Damm-Welk et al. (2007)¹⁷ hatten lediglich 47 % der Patienten einen positiven MDD-Nachweis, in der Untersuchung von Mussolin et al. (2005)⁵⁵ 48,9 %, und in den späteren Veröffentlichungen 54 % und 59 % bei Mussolin et al. (2009, 2013)^{53,54} und 57 % bei Damm-Welk et al. (2014).¹⁹ Hierbei kam jedoch wie bereits beschrieben zum Ausdruck, dass sämtliche Patienten des untersuchten Kollektivs Patienten mit nachgewiesenem Rückfall waren. Ein positiver MDD-Status bei Ersterkrankung stellte einen prognostisch ungünstigen Faktor dar¹⁷ und somit waren unter den hier eingeschlossenen Patienten naturgemäß mehr Patienten mit positivem MDD-Nachweis zu finden. In der MRD-Untersuchung von Damm-Welk et al. (2014)¹⁹ war bereits nach einem Chemotherapieblock bei der Hälfte der initial MDD-positiven Patienten kein MRD mehr nachweisbar. Von den 15 initial MDD-positiven Patienten der Untersuchung von Mussolin et al. (2009)⁵³ waren zum Therapieende lediglich 2 Patienten MRD-positiv. In der einzigen Veröffentlichung zu MDD- bzw. MRD-Daten nahe am Rezidivzeitpunkt von Kalinova et al. (2008)³⁶ waren sämtliche Patienten mit Rezidiv (n = 5) bei oder kurz vor Auftreten des Rezidivs positiv gemessen worden.

Die Frage, ob ein positiver MDD-Nachweis im Falle eines Ereignisses prognostische Relevanz besitzt, war nicht ohne weiteres zu beantworten. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve zeigten sich Unterschiede im EFS von 30,0 % und OS von 28,1 %, jeweils zugunsten der MDD-negativen Patienten, so dass ein klares Ergebnis vorzuliegen schien. Unter den Patienten mit Lymphomprogress war kongruent kein Fall ohne positiven MDD-Nachweis zu finden. Ein positiver MDD-Status schien sich also ungünstig auf die Prognose bei pädiatrischen ALK-positiven ALCL-Rückfällen auszuwirken. Dennoch war der Unterschied im log-rank-Test statistisch nicht als signifikant zu bewerten (EFS p = 0,088). Dies war unter anderem auf ein generelles Problem der hier vorliegenden Untersuchung zurückzuführen, nämlich dass lediglich Daten zu 52 Patienten vorlagen und die Gruppe der MDD-negativen Patienten mit n = 10 eher klein war. Sämtliche statistischen Überlebensberechnungen waren somit mit

einem erheblichen Standardfehler behaftet, vor allem wenn die Gruppe der MDD-negativen Patienten bei weitergehenden Analysen nochmals aufgeteilt wurde. Ein in alle weiteren Betrachtungen eingehender Einflussfaktor für das schlechtere EFS und OS der MDD-positiven Patienten war die Zugehörigkeit der 7 ZNS- und KM-positiven Patienten zu dieser Gruppe, da diese allesamt MDD-positiv waren und ohne Ausnahme am ALCL verstarben.

Wurde zusätzlich zum MDD-Status im Ereignis der Status bei Ersterkrankung mit einbezogen, ergab sich aus dem bei einigen Patienten stattgefundenen Statuswechsel eine weitere Einflussgröße. Fand ein Wechsel von negativ auf positiv statt, könnte dies durch eine Malignisierung des Lymphoms begründet sein. Im Umkehrschluss sollte der Wechsel von positiv auf negativ mit einer besseren Prognose im Ereignis einhergehen. Kalinova et al. (2008)³⁶ schlossen ausschließlich initial MDD-positive Patienten in ihre Untersuchung ein, die bei Auftreten eines Rückfalls allesamt MDD-positiv blieben. Zusätzliche diesbezügliche Daten wurden bisher nicht publiziert, so dass ein weiterführender Literaturvergleich nicht möglich war. Bei Betrachtung der Daten der aktuell untersuchten Patienten wurden obige Aussagen zur Lymphom-Malignisierung jedoch nur teilweise bestätigt. Zunächst war festzustellen, dass von den 38 auswertbaren Fällen die meisten Patienten sowohl bei Ersterkrankung als auch im Ereignis MDD-positiv waren. Auf die verbliebenen drei Gruppen verteilten sich somit lediglich 12 Patienten, was auf Grund der geringen Gruppengrößen erneut zu hohen Standardfehlern und eingeschränkter Aussagekraft führte. Die Gruppe (n = 5) der initial positiven Patienten, die im Ereignis keinen MDD-Nachweis zeigten, stach dennoch hervor. Keiner dieser Patienten verstarb im Verlauf der Nachbeobachtung und das EFS zeigte ein um 41,5 % besseres Ergebnis als das der Gruppe mit dem zweithöchsten EFS. Eine auffällige Häufung anderer prognostischer Merkmale oder Therapievarianten war in dieser Gruppe nicht zu bemerken. Die verbliebenen drei Gruppen zeigten nur marginale Unterschiede beim EFS untereinander.

4.4 Einfluss des MDD-Status in Kombination mit bekannten prognoserelevanten Merkmalen

Ohne Rücksichtnahme auf eventuelle weitere Einflussgrößen hatte sich ein tendenzieller Vorteil für die Patienten ergeben, die bei Eintreten des ersten Ereignisses keinen MDD-Nachweis zeigten. Um festzustellen, ob sich bei detaillierterer Betrachtung eine gegenseitige Einflussnahme auf das EFS oder OS ergaben, wurde die Verteilung des MDD-Status und das Überleben in den Gruppen histologischer

Subtyp, CD3-Status und Rezidivzeitpunkt näher untersucht. Hierbei ergaben sich durch die lediglich 10 MDD-negativen Patienten teilweise sehr kleine Gruppengrößen, was hohe Standardfehler und eine verminderte Aussagekraft zur Folge hatte.

Durch die kombinierte Betrachtung des MDD-Status mit dem histologischen Subtyp ergaben sich keine neuen Erkenntnisse. Die bestimmende Einflussgröße in der Vierfeldertafel war der MDD-Status, besonders unter den MDD-positiven Patienten fand sich keinerlei relevante Beeinflussung des EFS durch den histologischen Subtyp. Ein Vergleich der Daten war lediglich mit Veröffentlichungen möglich, die sich auf Ersterkrankungen bezogen. Damm-Welk et al. (2007)¹⁷ zeigten, dass der non-common-Subtyp eine ähnliche Risikorate wie die MDD-Positivität aufwies und es eine ausgeprägte Beziehung zwischen beiden Faktoren gab. Auch in der späteren Arbeit von Damm-Welk et al. (2014)¹⁹ korrelierte der histologische Subtyp sowohl bei initialer Diagnose mit dem MDD-Status, als auch im Verlauf mit dem MRD-Status. Die Veröffentlichung von Mussolin et al. (2013)⁵⁴ erlaubte keinen direkten Vergleich, da dort eine kombinierte Risikogruppierung mittels MDD und anti-ALK-Titer durchgeführt worden war. Es zeigte sich jedoch unabhängig vom histologischen Subtyp ein signifikant schlechteres progressionsfreies Überleben (PFS), wenn die Patienten der Hochrisikogruppe zugeteilt waren, in die ausschließlich MDD-positiv Patienten eingruppiert wurden. Zusätzlich war das niedrigere PFS der Hochrisikogruppe vom histologischen Subtyp unabhängig. Dies würde die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung stützen. In der multivariaten Analyse ergab sich allerdings für den MDD-Status im Gegensatz zum histologischen Subtyp keine Signifikanz bei Mussolin et al. (2013).⁵⁴

Beim CD3-Status ergab sich durch Kombination mit dem MDD-Status ebenfalls eine Dominanz des MDD-Status, so dass sich unter den MDD-positiven Patienten keine Unterschiede im EFS und OS durch den CD3-Status ergaben. Lediglich das höhere EFS der doppelt negativen Patienten stach hervor. Zum CD3-Status konnten weder von Damm-Welk et al. (2007)¹⁷ noch von Mussolin et al. (2013)⁵⁴ Korrelationen bezüglich des MDD-Status oder Signifikanzen im PFS bei Ersterkrankung gefunden werden. Vergleichsdaten zu Rezidivpatienten lagen nicht vor.

Für die Prognosefaktoren histologischer Subtyp und CD3-Status konnte somit festgestellt werden, dass deren Effekte allenfalls bei MDD-Negativität zu Tage traten. Bei MDD-positiven Patienten überwog dagegen der prognostische Einfluss des MDD-Status die Effekte von histologischem Subtyp und CD3-Status. Dies sollte bei zukünftigen Risikostratifizierungen nicht außer Acht gelassen werden.

Die Untersuchung des Rezidivzeitpunktes bezüglich des EFS zeigte alleinig schon eine Tendenz zugunsten der Patienten mit späteren Ereignissen. Kongruent hierzu war bei allen Patienten mit Progress als Ausdruck der Aggressivität des Lymphoms ein positiver MDD-Status nachweisbar. Bei ausschließlicher Betrachtung der Patienten mit Rezidiven nahm hierzu passend das Verhältnis der MDD-Positivität mit zunehmendem Abstand zum Therapieende ab. Hiermit vergleichbare Veröffentlichungen lagen nicht vor, da MDD-abhängige Überlebensdaten bisher nur bezüglich der Ersterkrankung publiziert wurden und Veröffentlichungen zu unterschiedlichen Rezidivzeitpunkten keine MDD-Daten darlegten.^{11,17,19,36,49,54,87} Im untersuchten Kollektiv traten wie bereits beschrieben vergleichsweise wenige Progresse, aber häufiger frühe Rezidive auf (siehe Absatz 4.1). Da frühe Rezidive mit hoher Wahrscheinlichkeit mit MDD-Positivität einhergingen, stellte die Patientengruppe mit MDD-positiven Frührezidiven (≤ 12 Monate nach Therapieende) die bei weitem größte Gruppe. Dies führte abermals zu geringen Patientenzahlen in den verbliebenen Gruppen (Progresse und Spätrezidive), verbunden mit hohem Standardfehler und eingeschränkter Aussagekraft. Ließ man dies außer Acht, hatten MDD-negative Patienten sowohl bei frühen als auch bei späten Rezidiven ein höheres EFS. Entgegen der Erwartung zeigten jedoch nicht die Patienten mit positivem MDD-Status und Frührezidiv das niedrigste EFS, sondern die 4 MDD-positiven Patienten mit spätem Rezidiv. 50 % der Patienten dieser Gruppe mit MDD-positiven Spätrezidiven erlitten bereits unter der Rezidivtherapie einen erneuten Progress, was in der Gruppe der MDD-positiven Frührezidivpatienten nur bei 32,1 % der Fall war. Die Daten zeigten zwar keine Signifikanz, die erkennbare Tendenz führte dennoch zu der Vermutung, dass diese Patienten auf Grund der Therapiestratifikation nach Rezidivzeitpunkt möglicherweise keine der Aggressivität des Lymphoms angemessene Therapie erhalten hatten. Dies ließ sich anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht bestätigen.

Eine zeitliche Differenzierung der Patienten nach MDD-Status war bei einer Grenze von 4 Monaten nach Therapieende möglich. 93,9 % der Patienten, die innerhalb dieser Zeit einen Rückfall oder Progress erlitten, waren MDD-positiv und die Gesamtgruppe zeigte ein signifikant schlechteres EFS. In der Gruppe der Patienten mit Rückfällen nach mehr als 4 Monaten nach Therapieende lag die Quote der MDD-positiven Patienten lediglich bei 57,9 %. Bei Auswertung, ob innerhalb der Gruppen durch den MDD-Status eine genauere Differenzierung möglich würde, zeigte sich jedoch keine Signifikanz. Dessen ungeachtet waren klare Tendenzen ersichtlich, deren Aussagekraft jedoch wiederum durch die sehr kleine Gruppe der innerhalb der ersten 4 Monate auftretenden MDD-negativen Rezidive erschwert wurde, MDD-negative

Progresse kamen ja nicht vor. Zur Risikostratifizierung könnte sich dennoch eine Kombination aus Rezidivzeitpunkt und MDD-Status anbieten, um unter den Rezidiven, die nach mehr als 4 Monaten auftreten, die aggressiveren Formen zu detektieren.

In der Veröffentlichung von Mussolin et al. (2013)⁵⁴ wurde gezeigt, dass durch eine Kombination von anti-ALK-Titer und MDD-Status eine für ALCL-Ersterkrankungen prognoserelevante Gruppierung möglich war. Bei den aktuell untersuchten Rezidivpatienten wurde bei gleichartiger Gruppierung keine Signifikanz nachgewiesen. Insgesamt schien sich der anti-ALK-Titer im Ereignis vor allem wegen des deutlich verminderten Maximalwertes (1:6750) und der Häufung von Werten $\leq 1:750$ sowohl alleine als auch in Kombination mit dem MDD-Status nicht mehr als Prognosefaktor zu eignen. Es war lediglich zu vermuten, dass die bei nahezu allen Patienten nachweisbare deutlich mildere oder gar ausgebliebene immunologische Antwort zum Auftreten der Rückfälle beigetragen haben könnte.

4.5 Einfluss des MDD-Status innerhalb der Therapiegruppen

Die Auswertung der verschiedenen Therapiegruppen zeigte, dass die Rezidivtherapien sehr starken individuellen Anpassungen unterworfen waren. Eine Auswertung nach Therapiegruppen wurde dementsprechend durch die zu kleinen Gruppengrößen verhindert. Es war jedoch eine gröbere Eingruppierung möglich, da die Patienten entweder eine Vinblastin-Dauertherapie erhielten oder eine autologe oder allogene Transplantation zum Therapiekonzept gehörte. Da im untersuchten Kollektiv bei lediglich 2 Patienten eine VBL-Therapie durchgeführt wurde, war auch bei diesen keine Auswertung möglich. Zur weiteren Beurteilung standen somit Datensätze von 16 autolog und 28 allogenen transplantierten Patienten zur Verfügung. Diese ließen sich wiederum unterteilen in Patienten, welche die Transplantation im Rahmen der ersten Rezidivtherapie erhielten und Patienten, die vor Durchführung der ersten Transplantation weitere Rückfälle erlitten. Diese Einteilung schloss allerdings alle Patienten aus, die zwar zur Transplantation vorgesehen waren, jedoch vor deren Durchführung verstarben ($n = 5$). Zusätzlich lagen keine Daten zum MDD-Status bei den Folgeereignissen vor, so dass bei der Auswertung trotz mehrfacher Ereignisse der MDD-Status bei Auftreten des ersten Ereignisses herangezogen wurde.

Betrachtete man die beiden Patientengruppen mit autoSZT und alloSZT, ungeachtet dessen ob die Transplantationen nach den ersten oder weiteren Ereignissen erfolgt waren, war beim EFS jeweils ein klarer Vorteil zugunsten der allogenen transplantierten

Patienten ersichtlich. Durch die intensivere Therapievariante kam es nach alloSZT zu weniger Folgeereignissen. Die veröffentlichten Ergebnisse von Woessmann et al. (2006, 2011, 2012),^{84,85,87} Fukano et al. (2014)²⁹ und Gross et al. (2010)³² stützten diese Beobachtung, wohingegen in der kleinen Kohorte von Giulino-Roth et al. (2013)³⁰ eher kein Unterschied im EFS zwischen alloSZT und autoSZT sichtbar war. Im aktuell untersuchten Kollektiv war nach einem Ereignis jedoch bei vorheriger alloSZT keine weitere Therapie mehr erfolgreich, so dass EFS und OS der alloSZT-Gruppen in allen Vergleichen identisch waren. Nur Strullu et al. (2015)⁸⁰ und Fukano et al. (2014)²⁹ berichteten von auch nach einer alloSZT erfolgreichen Folgetherapien. Dagegen verloren im aktuell untersuchten Kollektiv die alloSZT-Gruppen den im EFS erkennbaren Vorteil beim OS gegenüber den autoSZT-Gruppen, da die Patienten mit Ereignissen nach autoSZT weitere Therapien bis hin zu einer alloSZT erhielten und somit gerettet werden konnten. Vergleichbare Beschreibungen lagen durch die Publikationen von Wößmann et al. (2006, 2011),^{85,87} Fukano et al. (2014)²⁹ und Strullu et al. (2015)⁸⁰ vor, die ebenfalls von erfolgreichen Therapien nach auf eine autoSZT folgenden Rezidiven berichten. Dies offenbart gleichzeitig die Besonderheit der Gesamtgruppe der Patienten mit autoSZT, dass durch die Eingruppierung anhand der ersten durchgeführten Transplantation das OS durch auf weitere Ereignisse folgende alloSZT beeinflusst wurde.

Die kombinierte Betrachtung der Transplantationsart mit dem MDD-Status erlaubte nun weitere Rückschlüsse. MDD-negative Patienten erreichten durch eine autoSZT nur zwei Drittel des EFS der Patienten mit alloSZT. Es wurden jedoch lediglich 2 MDD-negative Patienten allogot transplantiert, so dass die Validität der Ergebnisse dieser Gruppe unklar war. Der Unterschied im EFS wurde bei der Gruppe MDD-positiver Patienten noch deutlicher, da das EFS der autoSZT-Gruppe hier nur noch $30 \pm 14,5$ % betrug, das der alloSZT-Gruppe dagegen $69,2 \pm 9,1$ %. Auch die Differenz beim EFS zwischen MDD-negativen und MDD-positiven Patienten war mit 30,8 % bei den allogot transplantierten Patienten nicht so deutlich ausgeprägt wie mit 36,7 % bei den Patienten mit autoSZT. Die alloSZT zeigte sich gegenüber dem Einflussfaktor MDD somit robuster, ähnlich wie von Wößmann et al. (2011)⁸⁷ und Lenhard (2009)⁴⁵ in Bezug auf den CD3-Status berichtet. Noch auffälliger wurde dies, wenn man nur Patienten betrachtete, die ihre Transplantation im Rahmen der Behandlung des ersten Ereignisses erhielten. Bei den autolog transplantierten Patienten kam es zu nahezu gleichen Werten im EFS wie in der Gesamtgruppe, die allogot transplantierten Patienten erlitten jedoch nur noch eine Einbuße von 18,7 % statt 30,8 % im EFS wenn ihr MDD-Status positiv war. Beeinflusst wurden diese Ergebnisse wiederum durch die

höhere Effektivität der alloSZT gegenüber der autoSZT, die wie von Wößmann et al. (2011)⁸⁷ und Fukano et al. (2014)²⁹ beschrieben auch bei Durchführung im Rahmen des ersten Rückfalls besteht. Bestätigt wurde die verminderte Effektivität der autoSZT bei MDD-Positivität durch die ausschließliche Betrachtung der Transplantationen nach einem 2. Ereignis. Hier lag das EFS für Patienten mit autoSZT bei 0,0 %, wohingegen durch eine alloSZT immerhin $50 \pm 15,8$ % der Patienten ereignisfrei blieben. Die Gruppengröße der Patienten mit autoSZT ($n = 2$) stellt hier allerdings erneut ein Hindernis für eine definitive Verwertbarkeit der Ergebnisse dar. Eine autoSZT zeigte sich jedoch auch in den MDD-unabhängigen Analysen von Fukano et al., (2014)²⁹ Brugières et al. (2000)¹¹ und Strullu et al. (2015)⁸⁰ als nicht ausreichend effektiv bei Progressen oder Rezidiven im Rahmen von Rezidivtherapien.

4.6 Schlussfolgerungen

Die Vermutung, dass die minimale disseminierte Erkrankung im Falle eines Progresses oder Rezidivs eines ALK-positiven ALCL bei pädiatrischen Patienten eine prognostisch bedeutsame Relevanz haben könnte, lag durch die bisher veröffentlichten Daten zu ALCL-Ersterkrankungen nahe. Die pauschale Aussage MDD-negative Patienten hätten eine bessere Prognose als MDD-positive Patienten ließ sich durch die fehlende Signifikanz jedoch nicht sicher bejahen. Durch die kleine Patientenzahl, vor allem in der MDD-negativen Gruppe, entstanden hohe Standardfehler bei der Berechnung der Überlebenskurven, die somit zwar optisch klar differente Verläufe zeigten, jedoch meist keine statistisch signifikanten. Dennoch war eine Tendenz zur Bestätigung der prognostischen Relevanz des MDD-Status nicht zu übersehen. Durch die Einbeziehung weiterer Faktoren wurde jedoch klar, dass der MDD-Status zum Ereigniszeitpunkt nicht in allen Fällen und eventuell nicht alleine zur Prognoseabschätzung und einer daraus abzuleitenden Therapiestratifizierung genügen würde. Durch Kombination mit dem MDD-Status zum Zeitpunkt der Ersterkrankung konnte man die Gruppe derer, die ehemals MDD-positiv waren und im Rezidiv MDD-negativ, als diejenigen ausmachen, welche besonders gut auf die durchgeführten Therapien angesprochen hatten. Die in dieser Untersuchung erhobenen Daten ermöglichten durch den MDD-Status zusätzlich eine detailliertere Bewertung anderer Prognosefaktoren. So verlor der Prognosefaktor CD3-Status für MDD-positive Patienten seine Bedeutung. Bei Progressen des ALCL war der MDD-Status dagegen nicht relevant, da diese Patienten ohne Ausnahme MDD-positiv waren. Unter Patienten die das ALCL-Rezidiv nach mehr als vier Monaten nach Therapieende erlitten, könnte

der MDD-Status jedoch diejenigen Patienten aufzeigen, die trotz späterem Rückfall eine intensivere Therapie benötigten. In diesem Zusammenhang wurde klar, dass für Patienten mit MDD-positiven ALCL-Rezidiven die Therapie mit abschließender autologer Transplantation nicht den optimalen Weg darstellte.

In allen Untersuchungen zeigte sich ein schlechteres EFS für die MDD-positiven Patienten, wenn auch jeweils ohne ausreichende Signifikanz. Um den MDD-Status bei zukünftigen Behandlungen zur Therapiestratifizierung zu verwenden, müssen größere Patientenkollektive untersucht werden. Es bedarf hierzu einer prospektiven Behandlungsstudie, die bei allen eingeschlossenen Rezidivpatienten eine MDD-Bestimmung vorsieht. Idealerweise sollten ebenfalls MDD-Daten zur Ersterkrankung vorliegen. Zusätzlich können therapiebedingte Einflüsse nur durch einheitliche Rezidivtherapien ausgeschlossen werden, was im aktuellen Patientenkollektiv bei weitem nicht der Fall war. Um ausreichende Patientenzahlen zu erreichen, müsste die Studie multinational und multizentrisch durchgeführt werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund 30 % der Kinder und Jugendlichen mit ALK-positivem großzellig anaplastischen Lymphom (ALCL) erleiden ein Rezidiv nach initialer Chemotherapie. Das ereignisfreie Überleben (EFS) nach Rezidiv beträgt 40 – 60 % mit so unterschiedlichen Rezidivtherapien wie Vinblastin-Monotherapie, autologer oder allogener Blutstammzelltransplantation. Als Prognosefaktor im Rezidiv wurde bisher der Zeitpunkt des Rezidivs etabliert. Der Nachweis von minimaler disseminierter Erkrankung (MDD) mittels PCR für NPM-ALK-Fusionstranskripte im Blut oder Knochenmark der Patienten stellt initial den stärksten Risikofaktor für einen Rückfall dar. In dieser Arbeit wird daher die prognostische Bedeutung der MDD zum Rezidivzeitpunkt für ALCL-Rezidivpatienten analysiert.

Patienten und Methoden Um die prognostische Relevanz der MDD bei Rezidiven und Progressen ALK-positiver ALCL im Kindes- und Jugendalter zu überprüfen, wurden Daten von 52 ALCL-Patienten mit einem Rezidiv nach einheitlicher BFM-Chemotherapie aus einem Zeitraum von 15 Jahren untersucht. Der MDD-Status wurde zum Diagnosezeitpunkt und zum Zeitpunkt des Rückfalls erfasst. Zusätzlich wurden initialer CD3-Status, der histologische Subtyp des ALCL, der anti-ALK-Titer initial und bei Auftreten des ersten Rezidivs sowie der Zeitpunkt des ersten Rezidivs nach Ende der Ersttherapie und die durchgeführte Rezidivtherapie in die Auswertung einbezogen.

Resultate Im Rezidiv waren 42 Patienten (81 %) MDD-positiv und 10 Patienten MDD-negativ (19 %). Das EFS war bei zum Rezidivzeitpunkt MDD-positiven Patienten tendenziell niedriger als bei MDD-negativen Patienten ($40 \pm 8 \%$ vs. $70 \pm 15 \%$; $p = 0,088$). Der Vergleich des Anteils MDD-positiver Patienten unter den Rezidivpatienten initial und im Rezidiv zeigte keinen Unterschied (81 % vs. 81 %; $p = \text{ns}$). 26 Patienten waren initial und im Rezidiv MDD-positiv, 3 initial und im Rezidiv negativ, 5 Patienten mit initial positivem MDD waren im Rezidiv MDD-negativ und 4 initial MDD-negative Patienten waren im Rezidiv MDD-positiv. Aufgrund des hohen Anteils an MDD-Positivität im Rezidiv war die Analyse anderer Parameter unter den 10 MDD-negativen Patienten limitiert. Der CD3-Status war bei den MDD-positiven Patienten nicht mit dem EFS assoziiert (CD3-negativ: $42 \pm 10 \%$ vs. CD3-positiv: $38 \pm 12 \%$, $p = \text{ns}$). Bei den MDD-negativen Patienten war der Unterschied knapp signifikant (CD3-negativ, $n = 5$: 100 % vs. CD3-positiv, $n = 5$: $40 \pm 21 \%$, $p = 0,049$). Der histologische Subtyp zeigte bei MDD-positiven Patienten keine Korrelation mit dem EFS (common-Subtyp: $36 \pm 11 \%$ vs. non-common-Subtyp: $40 \pm 11 \%$, $p = \text{ns}$), bei MDD-negativen Patienten war ein nicht-signifikanter Unterschied erkennbar (common-Subtyp: 100 % vs. non-

common-Subtyp: $63 \pm 17 \%$, $p = 0,35$). Bei den MDD-positiven Patienten unterschied sich das EFS abhängig vom Rezidivzeitpunkt (Progress unter Ersttherapie: $30 \pm 15 \%$ vs. Rezidiv nach Ende der Erstbehandlung: $43 \pm 8 \%$, $p = 0,35$), bei den MDD-negativen Patienten war ebenfalls trotz geringer Patientenzahl eine Tendenz für einen Unterschied bei einer Grenze von 12 Monate nach Diagnose zu verzeichnen: 7 Patienten mit Rezidiv ≤ 12 Monate: $57 \pm 19 \%$ vs. 3 Patienten mit Rezidiv > 12 Monate: 100% , $p = 0,22$). Der Einfluss der MDD im Rezidiv wurde innerhalb der Konsolidierungskohorten (autologe SZT und allogene SZT) untersucht. Unter den 16 Patienten, die eine autologe Blutstammzelltransplantation erhalten hatten, lag das EFS der 10 MDD-negativen Patienten tendenziell höher als das der 6 MDD-positiven Patienten ($67 \pm 19 \%$ vs. $30 \pm 15 \%$, $p = 0,11$). 26 der 28 allogenen transplantierten Patienten waren im Rezidiv MDD-positiv, so dass der Einfluss der MDD nicht untersucht werden konnte.

Schlussfolgerung MDD-Status zum Rezidivzeitpunkt, initialer CD3-Status, histologischer Subtyp und Rezidivzeitpunkt stellen potentielle Risikofaktoren für das Überleben im Rezidiv dar. Patienten mit Nachweis von MDD im Rezidiv haben tendenziell ein geringeres EFS verglichen mit MDD-negativen Patienten. Der MDD-Status könnte unter Patienten mit Spätrezidiven die Identifizierung von Risikopatienten ermöglichen. Die limitierte Fallzahl erlaubt jedoch bei unterschiedlichen Konsolidierungsansätzen keine signifikanten Ergebnisse. Basierend auf den hier präsentierten Ergebnissen erfolgen nun Untersuchungen in multinationalen Kohorten, um signifikante Prognosefaktoren zur Therapiestratifizierung von Patienten mit einem ALCL-Rezidiv zu identifizieren.

6 Abstract

Background 30 % of children and adolescents with ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) suffer a relapse after initial chemotherapy. Event-free survival (EFS) after relapse reaches 40 – 60 % with relapse therapies as different as vinblastine monotherapy, autologous or allogeneic blood stem cell transplantation. The time point of relapse could be established as risk factor in relapse. Detection of minimal disseminated disease (MDD) as determined by PCR for NPM-ALK fusion transcripts in blood or bone marrow is the strongest independent prognostic factor for patients with ALCL at initial diagnosis. In this analysis, the prognostic relevance of MDD in relapsed patients has been investigated.

Patients and Methods To determine the prognostic relevance of MDD in relapsed pediatric ALCL patients, data of 52 patients with a first relapse of an ALCL after identical BFM-type chemotherapy obtained over a 15 year period have been reviewed. The MDD status was recorded at the time of relapse as well as the first diagnosis of ALCL. Other potentially important prognostic factors such as initial CD3 status, histological subtype of ALCL, initial anti-ALK-titer and at relapse, the time point of relapse and the relapse therapy have been included in this analysis.

Results At relapse 42 ALCL patients (81 %) were MDD-positive and 10 patients MDD-negative (19 %). The EFS for MDD-positive patients at relapse was lower than for MDD-negative patients (40 ± 8 % vs. 70 ± 15 %; $p = 0.088$). There was no difference in the proportion of relapse-patients being MDD-positive initially and at relapse (81 % vs. 81 %; $p = \text{ns}$). 26 relapse patients were positive both initially and at relapse, 3 patients were negative at both occasions, 5 patients changed from MDD-positivity to MDD-negativity at relapse and 4 initially MDD-negative patients were positive at relapse. Due to the high percentage of patients with MDD-positivity at relapse, the analysis of other parameters among the 10 MDD-negative patients was limited. The CD3 status was not associated with EFS among MDD-positive patients (CD3-negative: 42 ± 10 % vs. CD3-positive: 38 ± 12 %, $p = \text{ns}$). Among MDD-negative relapse patients the difference was curly significant (CD3-negative: 100 % vs. CD3-positive: 40 ± 22 %; $p = 0.049$). The histologic subtype did not correlate with EFS in MDD-positive relapse patients (common-subtype: 36 ± 11 % vs. non-common-subtype: 40 ± 11 %, $p = \text{ns}$), while a tendency towards a lower EFS of patients with a non-common subtype was observed among MDD-negative patients (common-subtype: 100 % vs. non-common-subtype: 63 ± 17 %; $p = 0.35$). Among MDD-positive patients the EFS differed according to the time-point of relapse (progression during first line treatment: 30 ± 15 % vs. relapse after

first line treatment: $43 \pm 8\%$, $p = 0.35$). A non-significant difference was obtained among MDD-negative patients as well, when a cut-off of 12 months after initial diagnosis was applied (7 patients with relapse ≤ 12 months: $57 \pm 19\%$ vs. 3 patients with later relapse: 100% , $p = 0.22$). The possible influence of MDD in relapse was further analyzed within the consolidation cohorts of patients who received an autologous SCT and an allogeneic SCT. Among the 16 patients consolidated by an autologous SCT, the EFS of the 10 MDD-negative patients ($67 \pm 19\%$) was higher than the EFS of the 6 MDD-positive patients ($30 \pm 15\%$), although again not significantly ($p = 0.11$). The MDD-positivity of 26 of the 28 patients consolidated by allogeneic SCT precluded further analysis.

Conclusions The MDD-status at relapse, initial CD3-status, histologic subtype and time-point of relapse are potential risk factors for EFS of relapsed ALCL-patients. Patients with positive MDD have a tendency towards lower EFS compared to MDD-negative patients in the cohort. The MDD-status among patients with a late relapse might allow the identification of higher risk patients. The limited number of patients and different consolidations does not allow for a definitive analysis of the influence of MDD at relapse. Based on these analyses further investigations in a multinational cohort with a larger number of patients are performed to identify significant prognostic factors which may allow for treatment stratification in relapsed ALCL patients.

7 Abkürzungsverzeichnis

A	Chemotherapieblock in der Studie ALCL 99
a	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 95
AA	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 95
AAz	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 95
AAZ1	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 04
AAZ2	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 04
ABL	Abelson murine leukemia viral oncogene homolog
ALCL	großzellig anaplastisches Lymphom (anaplastic large cell lymphoma)
ALK	anaplastische Lymphom-Kinase
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
AM	Chemotherapieblock in der Studie ALCL 99
AMV	Chemotherapieblock in der Studie ALCL 99
ARA-C	Cytarabin
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
AV	Chemotherapieblock in der Studie ALCL 99
B	Chemotherapieblock in der Studie ALCL 99
b	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 95
BB	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 95
BBz	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 95
BBZ1	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 04
BBZ2	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 04
BEAM	Konditionierungsschema zur autoSZT
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe
BL/B-AL	Burkitt-Lymphom / Burkitt-Leukämie
BM	Chemotherapieblock in der Studie ALCL 99
BMV	Chemotherapieblock in der Studie ALCL 99
BV	Chemotherapieblock in der Studie ALCL 99
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CARBO	Carboplatin
CC	Chemotherapieblock in den Studien NHL-BFM 95 und 04
CCNU	Lomustin (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea)
CCz	Chemotherapieblock in der Studie NHL-BFM 95
CD	Unterscheidungsgruppen (cluster of differentiation)
cDNA	komplementäre DNA (complementary DNA)
CPM	Cyclophosphamid
CRF	Prüfbogen (case report form)
CSA	Cyclosporin A
CVA	Chemotherapieblock (Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin)
d	Tag (dies)
DEXA	Dexamethason
DHAP	Chemotherapieblock (Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin, Cisplatin)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma)
DOX	Doxorubicin
DT	Dauertherapie

ED	Einzelosis bzw. Einzeldosen
EFS	ereignisfreies Überleben (event free survival)
EICNHL	European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin-Lymphoma
EMA	epitheliales Membranantigen
h	Stunde (hora)
HD	Hochdosis (high dose)
HLA	humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hochrisiko
ICI	Chemotherapieblock in der Studie ALCL-Relapse
ICM	Chemotherapieblock in der Studie ALCL-Relapse
IDA	Idarubicin
IEP	Chemotherapieblock (Ifosfamid, Etoposid, Prednison)
IFO	Ifosfamid
IL	Interleukin
i.th.	intrathekale
i.v.	intravenös
inkl.	inklusive
K1	Therapiearm in der Studie NHL-BFM 95
K2	Therapiearm in der Studie NHL-BFM 95
K3	Therapiearm in der Studie NHL-BFM 95
KG	Körpergewicht
Ki	Kiel-Hodgkin-Zellklon
KM	Knochenmark
KOF	Körperoberfläche
LBL	lymphoblastisches Lymphom
LD	Niedrigdosis (low dose)
LDH	Laktatdehydrogenase
LJ	Lebensjahr
LR	Niedrigrisiko (low risk)
m	männlich
M.	Morbus
MDD	minimale disseminierte Erkrankung (minimal disseminated disease)
mind.	mindestens
MITOX	Mitoxantron
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
MTX	Methotrexat
NCN	normalisierte Kopienanzahl (normalized copy numbers)
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NPM	Nukleophosmin
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
p	Signifikanzwert (probability-value)
P	zytoreduktive Vorphase der Studie ALCL 99
pB-LBL	prä-B-lymphoblastisches Lymphom
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression free survival)
p.i.	per infusionem
PMLBL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)

p.o.	per os
PRED	Prednisolon
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RT	Radiotherapie
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SR	Standardrisiko
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation)
TIA	intrazelluläres T-Zell-Antigen (t-cell intracellular antigen)
T-LBL	T-lymphoblastisches Lymphom
V	zytoreduktive Vorphase der Studie NHL-BFM 95
VBL	Vinblastin
VCR	Vincristin
VDS	Vindesin
VP-16	Etoposid
vs.	versus
w	weiblich
ZNS	Zentralnervensystem

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Verteilung pädiatrischer NHL nach Burkhardt et al.	6
Abbildung 2: Therapiestratifizierung im Protokoll ALCL-Relapse (Erstversion).....	15
Abbildung 3: Therapiestratifizierung im Protokoll ALCL-Relapse (amended Version II)	15
Abbildung 4: Verteilung initialer anti-ALK-Titer	26
Abbildung 5: Ereigniszeitpunkt nach Beginn der Initialtherapie	29
Abbildung 6: Ereigniszeitpunkt nach Beendigung der Initialtherapie	30
Abbildung 7: Verteilung der anti-ALK-Titer im Ereignis	36
Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach dem 1. Ereignis	42
Abbildung 9: Einfluss des Rezidivzeitpunktes auf das EFS.....	46
Abbildung 10: Einfluss des MDD-Status im Ereignis auf das EFS.....	50
Abbildung 11: Einfluss des MDD-Status im Ereignis auf das OS.....	50
Abbildung 12: Einfluss des MDD-Statuswechsels von Ersterkrankung zum Rezidiv auf das EFS.....	52
Abbildung 13: Einfluss der Transplantationsart unter Einbeziehung des Transplantationszeitpunktes auf das EFS	57

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapiestratifizierung der Studienprotokolle NHL-BFM 95 und ALCL 99	13
Tabelle 2: Rezidivtherapiestratifizierung der Studienprotokolle NHL-BFM 95, ALCL 99 und ALCL-Relapse	17
Tabelle 3: Geschlechts- und Altersverteilung bei initialer Erkrankung	23
Tabelle 4: Subtyp und Immunphänotyp bei initialer Erkrankung	23
Tabelle 5: Stadienverteilung nach St. Jude bei initialer Erkrankung	24
Tabelle 6: ZNS-Status bei initialer Erkrankung	24
Tabelle 7: KM-Status bei initialer Erkrankung	24
Tabelle 8: MDD-Nachweis durch qualitative-PCR bei initialer Erkrankung	25
Tabelle 9: MDD-Nachweis durch quantitative-PCR bei initialer Erkrankung	25

Tabelle 10: quantitativer und qualitativer MDD-Nachweis im Vergleich bei initialer Erkrankung	25
Tabelle 11: MDD-Status bei initialer Erkrankung	26
Tabelle 12: Verteilung bei initialer Erkrankung gemäß Risiko-Gruppierung nach Mussolin et al.	27
Tabelle 13: Durchgeführte Therapien bei initialer Erkrankung.....	28
Tabelle 14: Stadienverteilung nach St. Jude im Ereignis	30
Tabelle 15: ZNS-Beteiligung im Ereignis	31
Tabelle 16: KM-Beteiligung im Ereignis.....	31
Tabelle 17: Zusammenhang ZNS- und KM-Beteiligung im Ereignis	31
Tabelle 18: Beteiligung von Mediastinum, Viszeralorganen und/oder Haut als Risikoorgane im Ereignis.....	32
Tabelle 19: Beteiligung von Mediastinum, Viszeralorganen, Haut, Knochenmark und/oder ZNS als Risikoorgane im Ereignis	32
Tabelle 20: MDD-Nachweis im Ereignis durch qualitative PCR bezogen auf Blut und Knochenmark	33
Tabelle 21: MDD-Nachweis durch qualitative PCR im Ereignis.....	33
Tabelle 22: Vergleich MDD-Nachweis durch qualitative PCR initial und im Ereignis	34
Tabelle 23: MDD-Nachweis durch quantitative PCR im Ereignis	34
Tabelle 24: qualitativer und quantitativer MDD-Nachweis im Vergleich im Ereignis	34
Tabelle 25: Vergleich MDD-Nachweis durch quantitative PCR initial und im Ereignis	35
Tabelle 26: MDD-Status im Ereignis.....	35
Tabelle 27: Vergleich MDD-Nachweis durch qualitative PCR initial und im Ereignis	35
Tabelle 28: Risikogruppierung nach Mussolin et al. ⁵⁴ im Ereignis	36
Tabelle 29: Durchgeführte Therapien im Ereignis	40
Tabelle 30: Insgesamt durchgeführte Stammzelltransplantationen	41
Tabelle 31: Einfluss des Alters auf EFS und OS	43
Tabelle 32: Einfluss des Lebensalters auf EFS und OS	43
Tabelle 33: Einfluss des initialen histologischen Subtyps auf EFS und OS	44
Tabelle 34: Einfluss des initialen CD3-Status auf EFS und OS.....	44
Tabelle 35: Einfluss des initialen CD3-Status auf EFS und OS getrennt nach Therapiestudien	45
Tabelle 36: Einfluss der Rezidivzeitpunkte auf EFS und OS	45

Tabelle 37: Einfluss von Progress und Rezidiv auf EFS und OS	46
Tabelle 38: Einfluss eines alternativen Zeitpunktes für frühes und spätes Rezidiv auf EFS und OS	47
Tabelle 39: Einfluss eines alternativen Zeitpunktes für frühes und spätes Rezidiv unter Zusammenfassung der frühen Rezidive und Prognose auf EFS und OS	47
Tabelle 40: Einfluss des Stadiums nach St. Jude auf EFS und OS	48
Tabelle 41: Einfluss der Risikoorganbeteiligung auf EFS und OS	48
Tabelle 42: Einfluss der Risikoorganbeteiligung inkl. ZNS und KM auf EFS und OS	49
Tabelle 43: Einfluss des MDD-Status auf EFS und OS	49
Tabelle 44: Zusammenhang zwischen MDD-Status und Progress während erster Rezidivtherapie	51
Tabelle 45: Einfluss des MDD-Statuswechsels auf EFS und OS	51
Tabelle 46: EFS und OS nach anti-ALK-Titer im Ereignis	53
Tabelle 47: EFS und OS nach Risikogruppierung nach Mussolin im Ereignis	53
Tabelle 48: EFS und OS nach Therapiestudien nach erstem Ereignis	54
Tabelle 49: EFS und OS nach Transplantation in erster Remission nach erstem Ereignis	55
Tabelle 50: EFS und OS nach Transplantation zu einem beliebigen Zeitpunkt nach mindestens erstem Ereignis	55
Tabelle 51: EFS und OS nach Transplantationsart und -zeitpunkt im Vergleich	56
Tabelle 52: Vergleich MDD-Status im Ereignis und initialer histologischer Subtyp	58
Tabelle 53: Vergleich MDD-Status im Ereignis und initialer CD3-Status	58
Tabelle 54: Vergleich MDD-Status im Ereignis und Rezidivzeitpunkt	60
Tabelle 55: Vergleich MDD-Status im Ereignis und Rezidivgrenze bei 4 Monaten	60
Tabelle 56: Einfluss des MDD-Status und der Transplantationsart auf EFS und OS bei SZT im ersten Ereignis	61
Tabelle 57: Einfluss des MDD-Status und der Transplantationsart auf EFS und OS	61
Tabelle 58: Einfluss des MDD-Status und des Transplantationszeitpunktes auf EFS und OS bei autoSZT	62
Tabelle 59: Einfluss des MDD-Status und des Transplantationszeitpunktes auf EFS und OS bei alloSZT	62

9 Literaturverzeichnis & Quellenangaben

- 1 Ait-Tahar, K.; Damm-Welk, C.; Burkhardt, B.; Zimmermann, M.; Klapper, W.; Reiter, A.; Pulford, K.; Woessmann, W.: Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood* 2010 Apr 22; 115(16): 3314-3319.
- 2 Attarbaschi, A.; Dworzak, M.; Steiner, M.; Urban, C.; Fink, F.M.; Reiter, A.; Gadner, H.; Mann, G.: Outcome of children with primary resistant or relapsed non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia after intensive first-line treatment: a population-based analysis of the Austrian Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005 Jan; 44(1): 70-76.
- 3 Barreca, A.; Lasorsa, E.; Riera, L.; Machiorlatti, R.; Piva, R.; Ponzoni, M.; Kwee, I.; Bertoni, F.; Piccaluga, P.P.; Pileri, S.A.; Inghirami, G.; European, T.C.L.S.G.: Anaplastic lymphoma kinase in human cancer. *Journal of molecular endocrinology* 2011 Aug; 47(1): R11-23.
- 4 Beillard, E.; Pallisgaard, N.; van der Velden, V.H.; Bi, W.; Dee, R.; van der Schoot, E.; Delabesse, E.; Macintyre, E.; Gottardi, E.; Saglio, G.; Watzinger, F.; Lion, T.; van Dongen, J.J.; Hokland, P.; Gabert, J.: Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR) - a Europe against cancer program. *Leukemia* 2003 Dec; 17(12): 2474-2486.
- 5 Bender, R.; Lange, S.: What is the p-value? *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2007; 132 Suppl 1: e15-16.
- 6 Bender, R.; Lange, S.; Ziegler, A.: Multiple testing. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2007; 132 Suppl 1: e26-29.
- 7 Benharroch, D.; Meguerian-Bedoyan, Z.; Lamant, L.; Amin, C.; Brugieres, L.; Terrier-Lacombe, M.J.; Haralambieva, E.; Pulford, K.; Pileri, S.; Morris, S.W.; Mason, D.Y.; Delsol, G.: ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood* 1998 Mar 15; 91(6): 2076-2084.
- 8 Beylot-Barry, M.; Lamant, L.; Vergier, B.; de Muret, A.; Fraitag, S.; Delord, B.; Dubus, P.; Vaillant, L.; Delaunay, M.; MacGrogan, G.; Beylot, C.; de Mascarel, A.; Delsol, G.; Merlio, J.P.: Detection of t(2;5)(p23;q35) translocation by reverse transcriptase polymerase chain reaction and in situ hybridization in CD30-positive primary cutaneous lymphoma and lymphomatoid papulosis. *Am J Pathol* 1996 Aug; 149(2): 483-492.
- 9 Brugieres, L.; Deley, M.C.; Pacquement, H.; Meguerian-Bedoyan, Z.; Terrier-Lacombe, M.J.; Robert, A.; Pondarre, C.; Leverger, G.; Devalck, C.; Rodary, C.; Delsol, G.; Hartmann, O.: CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 1998 Nov 15; 92(10): 3591-3598.

- 10 Brugieres, L.; Pacquement, H.; Le Deley, M.C.; Leverger, G.; Lutz, P.; Paillard, C.; Baruchel, A.; Frappaz, D.; Nelken, B.; Lamant, L.; Patte, C.: Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2009 Oct 20; 27(30): 5056-5061.
- 11 Brugieres, L.; Quartier, P.; Le Deley, M.C.; Pacquement, H.; Perel, Y.; Bergeron, C.; Schmitt, C.; Landmann, J.; Patte, C.; Terrier-Lacombe, M.J.; Delsol, G.; Hartmann, O.: 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* 2000 Jan; 11(1): 53-58.
- 12 Burkhardt, B.; Oshlies, I.; Klapper, W.; Zimmermann, M.; Woessmann, W.; Meinhardt, A.; Landmann, E.; Attarbaschi, A.; Niggli, F.; Schrappe, M.; Reiter, A.: Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia* 2011 Jan; 25(1): 153-160.
- 13 Burkhardt, B.; Zimmermann, M.; Oshlies, I.; Niggli, F.; Mann, G.; Parwaresch, R.; Riehm, H.; Schrappe, M.; Reiter, A.; Group, B.F.M.: The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005 Oct; 131(1): 39-49.
- 14 Chan, J.K.; Banks, P.M.; Cleary, M.L.; Delsol, G.; De Wolf-Peeters, C.; Falini, B.; Gatter, K.C.; Grogan, T.M.; Harris, N.L.; Isaacson, P.G.; et al.: A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the International Lymphoma Study Group). *Histopathology* 1994 Dec; 25(6): 517-536.
- 15 Chiarle, R.; Voena, C.; Ambrogio, C.; Piva, R.; Inghirami, G.: The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nature reviews Cancer* 2008 Jan; 8(1): 11-23.
- 16 Cools, J.; Wlodarska, I.; Somers, R.; Mentens, N.; Pedeutour, F.; Maes, B.; De Wolf-Peeters, C.; Pauwels, P.; Hagemeijer, A.; Marynen, P.: Identification of novel fusion partners of ALK, the anaplastic lymphoma kinase, in anaplastic large-cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 2002 Aug; 34(4): 354-362.
- 17 Damm-Welk, C.; Busch, K.; Burkhardt, B.; Schieferstein, J.; Viehmann, S.; Oshlies, I.; Klapper, W.; Zimmermann, M.; Harbott, J.; Reiter, A.; Woessmann, W.: Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2007 Jul 15; 110(2): 670-677.
- 18 Damm-Welk, C.; Klapper, W.; Oshlies, I.; Gesk, S.; Rottgers, S.; Bradtke, J.; Siebert, R.; Reiter, A.; Woessmann, W.: Distribution of NPM1-ALK and X-ALK fusion transcripts in paediatric anaplastic large cell lymphoma: a molecular-histological correlation. *Br J Haematol* 2009 Aug; 146(3): 306-309.

- 19 Damm-Welk, C.; Mussolin, L.; Zimmermann, M.; Pillon, M.; Klapper, W.; Oschlies, I.; d'Amore, E.S.; Reiter, A.; Woessmann, W.; Rosolen, A.: Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2014 Jan 16; 123(3): 334-337.
- 20 Delsol, G.; Falini, B.; Müller-Hermelink, H.K.; Campo, E.; Jaffe, E.S.; Gascoyne, R.D.; Stein, H.; Kinney, M.C.: Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), ALK-positive. In: Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., *et al.* (eds). *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th edn. International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, 2008.
- 21 Diebold, J.; Kapanci, Y.; Kelenyi, G.; Lennert, K.; Mioduszezewska, O.; Noel, H.; Rilke, F.; Stansfeld, A.G.; Sundstrom, C.; Van Unnik, J.A.; *et al.*: [Updating of the Kiel classification of malignant non-Hodgkin lymphomas]. *Ann Pathol* 1989; 9(1): 7-9.
- 22 du Prel, J.B.; Rohrig, B.; Hommel, G.; Blettner, M.: Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* 2010 May; 107(19): 343-348.
- 23 Duyster, J.; Bai, R.Y.; Morris, S.W.: Translocations involving anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Oncogene* 2001 Sep 10; 20(40): 5623-5637.
- 24 Falini, B.: Anaplastic large cell lymphoma: pathological, molecular and clinical features. *Br J Haematol* 2001 Sep; 114(4): 741-760.
- 25 Falini, B.; Bigerna, B.; Fizzotti, M.; Pulford, K.; Pileri, S.A.; Delsol, G.; Carbone, A.; Paulli, M.; Magrini, U.; Menestrina, F.; Giardini, R.; Pilotti, S.; Mezzelani, A.; Ugolini, B.; Billi, M.; Pucciarini, A.; Pacini, R.; Pelicci, P.G.; Flenghi, L.: ALK expression defines a distinct group of T/null lymphomas ("ALK lymphomas") with a wide morphological spectrum. *Am J Pathol* 1998 Sep; 153(3): 875-886.
- 26 Falini, B.; Pulford, K.; Pucciarini, A.; Carbone, A.; De Wolf-Peeters, C.; Cordell, J.; Fizzotti, M.; Santucci, A.; Pelicci, P.G.; Pileri, S.; Campo, E.; Ott, G.; Delsol, G.; Mason, D.Y.: Lymphomas expressing ALK fusion protein(s) other than NPM-ALK. *Blood* 1999 Nov 15; 94(10): 3509-3515.
- 27 Fischer, P.; Nacheva, E.; Mason, D.Y.; Sherrington, P.D.; Hoyle, C.; Hayhoe, F.G.; Karpas, A.: A Ki-1 (CD30)-positive human cell line (Karpas 299) established from a high-grade non-Hodgkin's lymphoma, showing a 2;5 translocation and rearrangement of the T-cell receptor beta-chain gene. *Blood* 1988 Jul; 72(1): 234-240.
- 28 Foss, H.D.; Anagnostopoulos, I.; Araujo, I.; Assaf, C.; Demel, G.; Kummer, J.A.; Hummel, M.; Stein, H.: Anaplastic large-cell lymphomas of T-cell and null-cell phenotype express cytotoxic molecules. *Blood* 1996 Nov 15; 88(10): 4005-4011.

- 29 Fukano, R.; Mori, T.; Kobayashi, R.; Mitsui, T.; Fujita, N.; Iwasaki, F.; Suzumiya, J.; Chin, M.; Goto, H.; Takahashi, Y.; Hara, J.; Park, Y.D.; Inoue, M.; Koga, Y.; Inagaki, J.; Sakamaki, H.; Adachi, S.; Kawa, K.; Kato, K.; Suzuki, R.: Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan. *Br J Haematol* 2014 Oct 14.
- 30 Giulino-Roth, L.; Ricafort, R.; Kernan, N.A.; Small, T.N.; Trippett, T.M.; Steinherz, P.G.; Prockop, S.E.; Scaradavou, A.; Chiu, M.; O'Reilly, R.J.; Boulad, F.: Ten-year follow-up of pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma treated with allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2013 Dec; 60(12): 2018-2024.
- 31 Glatstein, E.; Kim, H.; Donaldson, S.S.; Dorfman, R.F.; Gribble, T.J.; Wilbur, J.R.; Rosenberg, S.A.; Kaplan, H.S.: Non-Hodgkin's lymphomas. VI. Results of treatment in childhood. *Cancer* 1974 Jul; 34(1): 204-211.
- 32 Gross, T.G.; Hale, G.A.; He, W.; Camitta, B.M.; Sanders, J.E.; Cairo, M.S.; Hayashi, R.J.; Termuhlen, A.M.; Zhang, M.J.; Davies, S.M.; Eapen, M.: Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 Feb; 16(2): 223-230.
- 33 Hutchison, R.E.; Banki, K.; Shuster, J.J.; Barrett, D.; Dieck, C.; Berard, C.W.; Murphy, S.B.; Link, M.P.; Pick, T.E.; Laver, J.; Schwenn, M.; Mathew, P.; Morris, S.W.: Use of an anti-ALK antibody in the characterization of anaplastic large-cell lymphoma of childhood. *Ann Oncol* 1997; 8 Suppl 1: 37-42.
- 34 Jaffe, E.S.; Harris, N.L.; Diebold, J.; Muller-Hermelink, H.K.: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol* 1999 Jan; 111(1 Suppl 1): S8-12.
- 35 Jones, B.; Klingberg, W.G.: Lymphosarcoma in children. A report of 43 cases and review of the recent literature. *J Pediatr* 1963 Jul; 63: 11-20.
- 36 Kalinova, M.; Krskova, L.; Brizova, H.; Kabickova, E.; Kepak, T.; Kodet, R.: Quantitative PCR detection of NPM/ALK fusion gene and CD30 gene expression in patients with anaplastic large cell lymphoma--residual disease monitoring and a correlation with the disease status. *Leukemia research* 2008 Jan; 32(1): 25-32.
- 37 Kaneko, Y.; Frizzera, G.; Edamura, S.; Maseki, N.; Sakurai, M.; Komada, Y.; Sakurai, M.; Tanaka, H.; Sasaki, M.; Suchi, T.; et al.: A novel translocation, t(2;5)(p23;q35), in childhood phagocytic large T-cell lymphoma mimicking malignant histiocytosis. *Blood* 1989 Feb 15; 73(3): 806-813.
- 38 Kaplan, E.L.; Meier, P.: Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958; 53(282): 457-481.
- 39 Koschack, J.: Standardabweichung und Standardfehler: der kleine, aber feine Unterschied. *Z Allg Med* 2008; 84: 258-260.

- 40 Lamant, L.; McCarthy, K.; d'Amore, E.; Klapper, W.; Nakagawa, A.; Fraga, M.; Malyk, J.; Simonitsch-Klupp, I.; Oschlies, I.; Delsol, G.; Mauguén, A.; Brugieres, L.; Le Deley, M.C.: Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol* 2011 Dec 10; 29(35): 4669-4676.
- 41 Lamant, L.; Meggetto, F.; al Saati, T.; Brugieres, L.; de Paillerets, B.B.; Dastugue, N.; Bernheim, A.; Rubie, H.; Terrier-Lacombe, M.J.; Robert, A.; Rigal, F.; Schlaifer, D.; Shiuta, M.; Mori, S.; Delsol, G.: High incidence of the t(2;5)(p23;q35) translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, reverse transcriptase-polymerase chain reaction, and P-80 immunostaining. *Blood* 1996 Jan 1; 87(1): 284-291.
- 42 Le Beau, M.M.; Bitter, M.A.; Larson, R.A.; Doane, L.A.; Ellis, E.D.; Franklin, W.A.; Rubin, C.M.; Kadin, M.E.; Vardiman, J.W.: The t(2;5)(p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 1989 Dec; 3(12): 866-870.
- 43 Le Deley, M.C.; Reiter, A.; Williams, D.; Delsol, G.; Oschlies, I.; McCarthy, K.; Zimmermann, M.; Brugieres, L.; European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin, L.: Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood* 2008 Feb 1; 111(3): 1560-1566.
- 44 Le Deley, M.C.; Rosolen, A.; Williams, D.M.; Horibe, K.; Wrobel, G.; Attarbaschi, A.; Zsiros, J.; Uyttebroeck, A.; Marky, I.M.; Lamant, L.; Woessmann, W.; Pillon, M.; Hobson, R.; Mauguén, A.; Reiter, A.; Brugieres, L.: Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010 Sep 1; 28(25): 3987-3993.
- 45 Lenhard, M.: Rezidive eines großzellig anaplastischen Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen: Prognosefaktoren und Überleben bei einer Therapiestrategie mit Blutstammzelltransplantation. Gießen: Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität; 2009.
- 46 Mason, D.Y.; Bastard, C.; Rimokh, R.; Dastugue, N.; Huret, J.L.; Kristofferson, U.; Magaud, J.P.; Nezelof, C.; Tilly, H.; Vannier, J.P.; et al.: CD30-positive large cell lymphomas ('Ki-1 lymphoma') are associated with a chromosomal translocation involving 5q35. *Br J Haematol* 1990 Feb; 74(2): 161-168.
- 47 Mathew, P.; Sanger, W.G.; Weisenburger, D.D.; Valentine, M.; Valentine, V.; Pickering, D.; Higgins, C.; Hess, M.; Cui, X.; Srivastava, D.K.; Morris, S.W.: Detection of the t(2;5)(p23;q35) and NPM-ALK fusion in non-Hodgkin's lymphoma by two-color fluorescence in situ hybridization. *Blood* 1997 Mar 1; 89(5): 1678-1685.
- 48 Mori, T.; Kiyokawa, N.; Shimada, H.; Miyauchi, J.; Fujimoto, J.: 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* 2003 Apr; 121(1): 94-96.

- 49 Mori, T.; Takimoto, T.; Katano, N.; Kikuchi, A.; Tabuchi, K.; Kobayashi, R.; Ayukawa, H.; Kumagai, M.A.; Horibe, K.; Tsurusawa, M.: Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol* 2006 Mar; 132(5): 594-597.
- 50 Morris, S.W.; Kirstein, M.N.; Valentine, M.B.; Dittmer, K.G.; Shapiro, D.N.; Saltman, D.L.; Look, A.T.: Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science* 1994 Mar 4; 263(5151): 1281-1284.
- 51 Murphy, S.B.: Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980 Sep; 7(3): 332-339.
- 52 Murphy, S.B.: Non-Hodgkin's Lymphoma - Introduction and Historical Background. In: Weinstein, H.J., Hudson, M.M., Link, M.P. (eds). *Pediatric Lymphomas*. Springer: Berlin Heidelberg New York, 2007, pp 85-89.
- 53 Mussolin, L.; Bonvini, P.; Ait-Tahar, K.; Pillon, M.; Tridello, G.; Buffardi, S.; Lombardi, A.; Pulford, K.; Rosolen, A.: Kinetics of humoral response to ALK and its relationship with minimal residual disease in pediatric ALCL. *Leukemia* 2009 Feb; 23(2): 400-402.
- 54 Mussolin, L.; Damm-Welk, C.; Pillon, M.; Zimmermann, M.; Franceschetto, G.; Pulford, K.; Reiter, A.; Rosolen, A.; Woessmann, W.: Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia* 2013 Feb; 27(2): 416-422.
- 55 Mussolin, L.; Pillon, M.; d'Amore, E.S.; Santoro, N.; Lombardi, A.; Fagioli, F.; Zanesco, L.; Rosolen, A.: Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 2005 Sep; 19(9): 1643-1647.
- 56 Patte, C.; Auperin, A.; Michon, J.; Behrendt, H.; Leverger, G.; Frappaz, D.; Lutz, P.; Coze, C.; Perel, Y.; Raphael, M.; Terrier-Lacombe, M.J.; Societe Francaise d'Oncologie, P.: The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001 Jun 1; 97(11): 3370-3379.
- 57 Patte, C.; Bernard, A.; Hartmann, O.; Kalifa, C.; Flamant, F.; Lemerle, J.: High-dose methotrexate and continuous infusion Ara-C in children's non-Hodgkin's lymphoma: phase II studies and their use in further protocols. *Pediatr Hematol Oncol* 1986; 3(1): 11-18.
- 58 Perkins, S.L.: Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Dev Pathol* 2000 Jul-Aug; 3(4): 374-390.
- 59 Perkins, S.L.; Pickering, D.; Lowe, E.J.; Zwick, D.; Abromowitch, M.; Davenport, G.; Cairo, M.S.; Sanger, W.G.: Childhood anaplastic large cell lymphoma has a high incidence of ALK gene rearrangement as determined by immunohistochemical staining and fluorescent in situ hybridisation: a genetic and pathological correlation. *Br J Haematol* 2005 Dec; 131(5): 624-627.

- 60 Pulford, K.; Falini, B.; Banham, A.H.; Codrington, D.; Robertson, H.; Hatton, C.; Mason, D.Y.: Immune response to the ALK oncogenic tyrosine kinase in patients with anaplastic large-cell lymphoma. *Blood* 2000 Aug 15; 96(4): 1605-1607.
- 61 Pulford, K.; Morris, S.W.; Turturro, F.: Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol* 2004 Jun; 199(3): 330-358.
- 62 Reiter, A.: Multizentrische Therapiestudie NHL-BFM 95. In: (GPOH), G.f.P.O.u.H., editor. Hannover: Medizinische Hochschule Hannover; 1996.
- 63 Reiter, A.: ALCL 99 - International Protocol for the Treatment of Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma. In: BFM Austria, G., Switzerland, editor. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 1999.
- 64 Reiter, A.: ALCL-Relapse - Treatment protocol for relapsed anaplastic large cell lymphoma of childhood and adolescence. In: (EICNHL), E.I.-g.C.-o.o.C.N.-H.L., editor. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 2004.
- 65 Reiter, A.: B-NHL BFM 04 - Multizentrische Beobachtungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit reifem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom oder B-ALL. In: (GPOH), G.f.P.O.u.H., editor. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 2004.
- 66 Reiter, A.: Anaplastic Large Cell Lymphoma. In: Weinstein, H.J., Hudson, M.M., Link, M.P. (eds). *Pediatric Lymphomas*. Springer: Berlin Heidelberg New York, 2007, pp 175-197.
- 67 Reiter, A.: Diagnosis and treatment of childhood non-hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 285-296.
- 68 Reiter, A.: ALCL-Relapse - Treatment protocol for relapsed anaplastic large cell lymphoma of childhood and adolescence - amended Version II. In: (EICNHL), E.I.-g.C.-o.o.C.N.-H.L., editor. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 2012.
- 69 Reiter, A.; Mann, G.; Parwaresch, R.: Non-Hodgkin-Lymphome. In: Gadner, H., Gaedicke, G., Niemeyer, C., Ritter, J. (eds). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Springer Medizin Verlag: Heidelberg, 2006, pp 732-.
- 70 Reiter, A.; Schrappe, M.; Parwaresch, R.; Henze, G.; Müller-Wehrich, S.; Sauter, S.; Sykora, K.W.; Ludwig, W.D.; Gadner, H.; Riehm, H.: Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage--a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 1995 Feb; 13(2): 359-372.
- 71 Reiter, A.; Schrappe, M.; Tiemann, M.; Parwaresch, R.; Zimmermann, M.; Yakisan, E.; Dopfer, R.; Bucsky, P.; Mann, G.; Gadner, H.; et al.: Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster group studies. *J Clin Oncol* 1994 May; 12(5): 899-908.

- 72 Reiter, A.; Tiemann, M.; Ludwig, W.D.; Wacker, H.H.; Yakisan, E.; Schrappe, M.; Henzler, D.; Sykora, K.W.; Brandt, A.; Odenwald, E.; et al.: [NHL-BFM 90 therapy study in treatment of malignant non-Hodgkin's lymphomas in children and adolescents. Part 1: Classification and allocation to strategic therapy groups. BIF study group]. *Klin Padiatr* 1994 Jul-Aug; 206(4): 222-233.
- 73 Reiter, A.; Wössmann, W.; Burkhardt, B.: ALCL-Relapse - Treatment protocol for relapsed anaplastic large cell lymphoma of childhood and adolescence. In: (EICNHL), E.I.C.o.C.N.-H.L. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 2004.
- 74 Richards, M.A.; Stansfeld, A.G.: Updated Kiel classification. *Lancet* 1988 Apr 23; 1(8591): 937.
- 75 Rimokh, R.; Magaud, J.P.; Berger, F.; Samarut, J.; Coiffier, B.; Germain, D.; Mason, D.Y.: A translocation involving a specific breakpoint (q35) on chromosome 5 is characteristic of anaplastic large cell lymphoma ('Ki-1 lymphoma'). *Br J Haematol* 1989 Jan; 71(1): 31-36.
- 76 Rosenberg, S.A.; Diamond, H.D.; Dargeon, H.W.; Craver, L.F.: Lymphosarcoma in childhood. *N Engl J Med* 1958 Sep 11; 259(11): 505-512.
- 77 Seidemann, K.; Tiemann, M.; Schrappe, M.; Yakisan, E.; Simonitsch, I.; Janka-Schaub, G.; Dorffel, W.; Zimmermann, M.; Mann, G.; Gadner, H.; Parwaresch, R.; Riehm, H.; Reiter, A.: 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* 2001 Jun 15; 97(12): 3699-3706.
- 78 Stein, H.; Foss, H.D.; Durkop, H.; Marafioti, T.; Delsol, G.; Pulford, K.; Pileri, S.; Falini, B.: CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* 2000 Dec 1; 96(12): 3681-3695.
- 79 Stein, H.; Mason, D.Y.; Gerdes, J.; O'Connor, N.; Wainscoat, J.; Pallesen, G.; Gatter, K.; Falini, B.; Delsol, G.; Lemke, H.; et al.: 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* 1985 Oct; 66(4): 848-858.
- 80 Strullu, M.; Thomas, C.; Le Deley, M.C.; Chevance, A.; Kanold, J.; Bertrand, Y.; Jubert, C.; Dalle, J.H.; Paillard, C.; Baruchel, A.; Lamant, L.; Michel, G.; Brugieres, L.: Hematopoietic stem cell transplantation in relapsed ALK+ anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: a study on behalf of the SFCE and SFGM-TC. *Bone marrow transplantation* 2015 Mar 30.
- 81 Victor, A.; Elsasser, A.; Hommel, G.; Blettner, M.: Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* 2010 Jan; 107(4): 50-56.

- 82 Wellmann, A.; Otsuki, T.; Vogelbruch, M.; Clark, H.M.; Jaffe, E.S.; Raffeld, M.: 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* 1995 Sep 15; 86(6): 2321-2328.
- 83 Williams, D.M.; Hobson, R.; Imeson, J.; Gerrard, M.; McCarthy, K.; Pinkerton, C.R.: 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* 2002 Jun; 117(4): 812-820.
- 84 Woessmann W, B.L., Rosolen A. et al.: Risk-adapted therapy for patients with relapsed or refractory ALCL - interim-results of the prospective EICNHL-Trial ALCL-relapse. *Br J Haematol* 2012; 159(Supplement 1): Abstract 74.
- 85 Woessmann, W.; Peters, C.; Lenhard, M.; Burkhardt, B.; Sykora, K.W.; Dilloo, D.; Kremens, B.; Lang, P.; Fuhrer, M.; Kuhne, T.; Parwaresch, R.; Ebell, W.; Reiter, A.: Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents--a Berlin-Frankfurt-Munster group report. *Br J Haematol* 2006 Apr; 133(2): 176-182.
- 86 Woessmann, W.; Seidemann, K.; Mann, G.; Zimmermann, M.; Burkhardt, B.; Oschlies, I.; Ludwig, W.D.; Klingebiel, T.; Graf, N.; Gruhn, B.; Juergens, H.; Niggli, F.; Parwaresch, R.; Gadner, H.; Riehm, H.; Schrappe, M.; Reiter, A.; Group, B.F.M.: The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005 Feb 1; 105(3): 948-958.
- 87 Woessmann, W.; Zimmermann, M.; Lenhard, M.; Burkhardt, B.; Rossig, C.; Kremens, B.; Lang, P.; Attarbaschi, A.; Mann, G.; Oschlies, I.; Klapper, W.; Reiter, A.: Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol* 2011 Aug 1; 29(22): 3065-3071.
- 88 Wright, D.; McKeever, P.; Carter, R.: Childhood non-Hodgkin lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group. *J Clin Pathol* 1997 Feb; 50(2): 128-134.
- 89 Wrobel, G.; Mauguen, A.; Rosolen, A.; Reiter, A.; Williams, D.; Horibe, K.; Brugieres, L.; Le Deley, M.C.; European Inter-Group for Childhood, N.-H.L.: Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr Blood Cancer* 2011 Jul 1; 56(7): 1071-1077.
- 90 Ziegler, A.; Lange, S.; Bender, R.: Survival analysis: log rank test. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2007; 132 Suppl 1: e39-41.
- 91 Ziegler, A.; Lange, S.; Bender, R.: Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2007; 132 Suppl 1: e36-38.
- 92 Zwiener, I.; Blettner, M.; Hommel, G.: Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* 2011 Mar; 108(10): 163-169.

10 Anhang

10.1 St. Jude Klassifikation (modifiziert nach Murphy⁵¹)

Stadium	Ausbreitung der Erkrankung
I	<ul style="list-style-type: none"> – Ein einzelner nodaler oder extranodaler Tumor ohne lokale Ausbreitung. – Keine mediastinalen, abdominellen und epiduralen Lokalisationen.
II	<ul style="list-style-type: none"> – Ein extranodaler Tumor mit regionalem nodalem Befall. – Mehrere nodale Manifestationen auf derselben Seite des Zwerchfells. – Mehrere extranodale Manifestationen auf derselben Seite des Zwerchfells. – Ein resektabler abdomineller Tumor mit oder ohne lokalen Lymphknotenbefall. – Nicht: mediastinale, epidurale oder ausgedehnte nicht resektable abdominale Lokalisationen.
III	<ul style="list-style-type: none"> – Zwei oder mehr nodale oder extranodale Manifestationen auf beiden Seiten des Zwerchfells. – Alle intrathorakalen Manifestationen (Mediastinum, Pleura, Thymus.) – Alle ausgedehnten nicht resektablen abdominellen Manifestationen. – Alle paraspinalen oder epiduralen Manifestationen.
IV	<ul style="list-style-type: none"> – Befall von ZNS und/oder Knochenmark unabhängig von übrigen Lokalisationen.

10.2 Altersabhängige intrathekale Chemotherapie-Dosierungen⁶²⁻⁶⁴

Alter	MTX	ARA-C	PRED
< 1 Jahr	6 mg	16 mg	4 mg
≥ 1 und < 2 Jahre	8 mg	20 mg	6 mg
≥ 2 und < 3 Jahre	10 mg	26 mg	8 mg
> 3 Jahre	12 mg	30 mg	10 mg

10.3 Chemotherapiepläne NHL-BFM 95⁶²

10.3.1 Zytoreduktive Vorphase V

DEXA: **Dexamethason**

Tag 1 bis 2: 5 mg/m²KOF/d, p.o./i.v. in 3 ED

Tag 3 bis 5: 10 mg/m²KOF/d, p.o./i.v. in 3 ED

CPM: **Cyclophosphamid** 200 mg/m²KOF/d, p.i. über 1 h, Tag 1 und 2
2 Gaben im Abstand von 24 h

MTX / ARA-C / PRED i.th.: **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** am Tag 1 in altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
Kopftieflage für mindestens 2 Stunden nach intrathekaler Applikation

10.3.2 Kurs a

DEXA: **Dexamethason** 10 mg/m²KOF/d, p.o./i.v. in 3 ED Tag 1 bis 5
IFO: **Ifosphamid** 800 mg/m²KOF/d, p.i. 1 h, Tag 1 bis 5
im Abstand von jeweils 24 h
ARA-C: **Cytarabin** 150 mg/m²KOF/ED p.i. 1 h
4 Gaben im Abstand von 12 h an Tag 4 und 5
ARA-C wird vor VP-16 verabreicht.
VP-16: **Etoposid** 100 mg/m²KOF/d, p.i. 2 h, Tag 4 und 5
im Abstand von 24 h
VP-16 wird nach ARA-C verabreicht.
LD-MTX: **Methotrexat** 0,5 g/m²KOF/d, p.i. über 24 h am Tag 1
1/10 der Gesamtdosis als Ladungsdosis p.i. in 30 Min.
9/10 der Gesamtdosis als Dauerinfusion über 23½ Stunden
MTX / ARA-C / PRED i.th.: **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** am Tag 2 in altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
24 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion
Kopftieflage für mindestens 2 Stunden nach intrathekaler Applikation

10.3.3 Kurs b

DEXA, LD-MTX und die **intrathekale Therapie** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs a** (siehe 10.3.2).
CPM: **Cyclophosphamid** 200 mg/m²KOF/d, p.i. 1h, Tag 1 bis 5
5 Gaben im Abstand von jeweils 24 h
DOX: **Doxorubicin** 25 mg/m²KOF/ED p.i. 1 h, Tag 4 und 5
2 Gaben im Abstand von 24 h

10.3.4 Kurs AA

DEXA: **Dexamethason** 10 mg/m²/d, p.o./i.v. in 3 ED, Tag 1 bis 5
VCR: **Vincristin** 1,5 mg/m²KOF/ED i.v. (maximale ED 2 mg) am Tag 1
Die Injektion sollte 1 Stunde vor der MTX-Gabe erfolgen
IFO: **Ifosphamid** 800 mg/m²KOF/Tag, Infusion über 1 Stunde, Tag 1 bis 5
HD-MTX: **Methotrexat** 5 g/m²KOF/d, p.i. über 24 h an Tag 1
1/10 der Gesamtdosis als Ladungsdosis p.i. in 30 Min.
9/10 der Gesamtdosis als Dauerinfusion über 23½ Std.
MTX / ARA-C / PRED i.th.: **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** an Tag 2 und 5 in jeweils halbiertes, altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
Die Injektion am Tag 2 erfolgt 24 Stunden nach Beginn der HD-MTX-Infusion
ARA-C: **Cytarabin** 150 mg/m²KOF p.i. über 1 Stunde
4 Gaben im Abstand von je 12 Stunden an Tag 4 und 5
ARA-C wird vor VP-16 verabreicht

VP-16: **Etoposid** 100 mg/m²KOF/d, p.i. über 2 Stunden
2 Gaben im Abstand von 24 h an Tag 4 und 5

10.3.5 Kurs AAz

DEXA, VCR, IFO, HD-MTX, ARA-C und **VP-16** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs AA** (siehe 10.3.4).
MTX/PRED intraventrikulär an Tag 2 bis 5, jeweils im Abstand von 24 h:

Alter	MTX	PRED
< 1 Jahr	1,5 mg	1,0 mg
≥ 1 und < 2 Jahre	2,0 mg	1,5 mg
≥ 2 und < 3 Jahre	2,5 mg	2,0 mg
> 3 Jahre	3,0 mg	2,5 mg

ARA-C intraventrikulär an Tag 2, 24 Stunden nach der letzten MTX/PRED-Gabe:

Alter	ARA-C
< 1 Jahr	16 mg
≥ 1 und < 2 Jahre	20 mg
≥ 2 und < 3 Jahre	26 mg
> 3 Jahre	30 mg

10.3.6 Kurs BB

DEXA, VCR, HD-MTX und die **intrathekale Therapie** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs AA** (siehe 10.3.4).

DOX: **Doxorubicin** 25 mg/m²KOF/ED p.i. 1 h, Tag 4 und 5
2 Gaben im Abstand von 24 h

CPM: **Cyclophosphamid** 200 mg/m²KOF/d, p.i. 1h, Tag 1 bis 5
5 Gaben im Abstand von jeweils 24 h

10.3.7 Kurs BBz

DEXA, VCR, DOX, CPM und **HD-MTX** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs BB** (siehe 10.3.6).

Die **intraventrikuläre Therapie** wird in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs AAz** (siehe 10.3.4).

10.3.8 Kurs CC

DEXA: **Dexamethason** 20 mg/m²KOF/d p.o./i.v. in 3 ED, Tag 1 bis 5

VDS: **Vindesin** 3 mg/m²KOF/d (maximale ED 5 mg) i.v.
am Tag 1 eine Stunde vor dem ersten HD-ARA-C

HD-ARA-C: **Cytarabin** 3 g/m²KOF/ED p.i. über 3 h, Tag 1 und 2
4 Gaben im Abstand von 12 h

VP-16: **Etoposid** 100 mg/m²KOF/d p.i. über 2 h, Tag 3 bis 5,

5 Gaben im Abstand von 12 h
MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** am Tag 5 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
PRED i.th.: Kopftieflage für mindestens 2 Stunden nach intrathekaler Applikation

10.3.9 Kurs CCz

DEXA, VDS, HD-ARA-C, und VP-16 werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs CC** (siehe 10.3.6).
 Die **intraventriculäre Therapie** wird in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs AAz** (siehe 10.3.4).

10.3.10 Konditionierung zur autologen Stammzelltransplantation

TBI: **Ganzkörperbestrahlung**, fraktioniert 2×2 Gy/d im Abstand von je 12 h an Tag -7, -6, und -5, Lungendosis durch Abschirmung auf 8 - 9 Gy reduzieren, Thoraxwand mit schnellen Elektronen auf 12 Gy aufsättigen
VP-16: **Etoposid** 40 mg/kgKG p.i. über 4 h, Tag -4
CPM: **Cyclophosphamid** 60 mg/kgKG/d, p.i. über 1 h an Tag -3 und -2
Tag 0: **Retransfusion**, mind. 2×10^6 /kgKG (möglichst 5×10^6 /kgKG) CD34-pos. Zellen, Empfehlung zur CD34⁺-Selektion

10.4 Chemotherapiepläne ALCL 99⁶³

10.4.1 Zytoreduktive Vorphase P

DEXA: **Dexamethason**
 Tag 1 bis 2: 5 mg/m²KOF/d, p.o./i.v. in 3 ED
 Tag 3 bis 5: 10 mg/m²KOF/d, p.o./i.v. in 3 ED
CPM: **Cyclophosphamid** 200 mg/m²KOF/d, p.i. über 1 h, Tag 1 und 2
 2 Gaben im Abstand von 24 h
MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** am Tag 1 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
PRED i.th.: Kopftieflage für mindestens 2 Stunden nach intrathekaler Applikation

10.4.2 Kurs A

DEXA: **Dexamethason** 10 mg/m²KOF/d, p.o./i.v. in 3 ED Tag 1 bis 5
IFO: **Ifosphamid** 800 mg/m²KOF/d, p.i. 1 h, Tag 1 bis 5
 im Abstand von jeweils 24 h
ARA-C: **Cytarabin** 150 mg/m²KOF/ED p.i. 1 h

- 4 Gaben im Abstand von 12 h an Tag 4 und 5
ARA-C wird vor VP-16 verabreicht.
- VP-16:** **Etoposid** 100 mg/m²KOF/d, p.i. 2 h, Tag 4 und 5
im Abstand von 24 h
VP-16 wird nach ARA-C verabreicht.
- MTX:** **Methotrexat** 1,0 g/m²KOF/d, p.i. über 24 h am Tag 1
1/10 der Gesamtdosis als Ladungsdosis p.i. in 30 Min.
9/10 der Gesamtdosis als Dauerinfusion über 23½ Stunden
- MTX /
ARA-C /
PRED i.th.:** **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** am Tag 1 in
altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
2 - 4 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion
Kopftieflage für mindestens 2 Stunden nach intrathekaler Applikation

10.4.3 Kurs B

DEXA, MTX und die **intrathekale Therapie** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs A** (siehe 10.4.2).

- CPM:** **Cyclophosphamid** 200 mg/m²KOF/d, p.i. 1h, Tag 1 bis 5
5 Gaben im Abstand von jeweils 24 h
- DOX:** **Doxorubicin** 25 mg/m²KOF/ED p.i. 1 h, Tag 4 und 5
2 Gaben im Abstand von 24 h

10.4.4 Kurs AV

DEXA, IFO, ARA-C, VP-16, MTX und die **intrathekale Therapie** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs A** (siehe 10.4.2).

- VBL:** **Vinblastin** 6 mg/m²KOF (maximale ED 10 mg) i.v. am Tag 1

10.4.5 Kurs BV

DEXA, CPM, DOX, MTX und die **intrathekale Therapie** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs B** (siehe 10.4.2).

- VBL:** **Vinblastin** 6 mg/m²KOF (maximale ED 10 mg) i.v. am Tag 1

10.4.6 Kurs AM

DEXA, IFO, ARA-C und **VP-16** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs A** (siehe 10.4.2).

- MTX:** **Methotrexat** 3 mg/m²KOF, p.i. über 3 h am Tag 1

10.4.7 Kurs BM

DEXA, CPM und **DOX** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs B** (siehe 10.4.2).

MTX: **Methotrexat** 3 mg/m²KOF, p.i. über 3 h am Tag 1

10.4.8 Kurs AMV

DEXA, IFO, ARA-C und **VP-16** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs A** (siehe 10.4.2).

VBL: **Vinblastin** 6 mg/m²KOF (maximale ED 10 mg) i.v. am Tag 1

MTX: **Methotrexat** 3 mg/m²KOF, p.i. über 3 h am Tag 1

10.4.9 Kurs BMV

DEXA, CPM und **DOX** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs B** (siehe 10.4.2).

VBL: **Vinblastin** 6 mg/m²KOF (maximale ED 10 mg) i.v. am Tag 1

MTX: **Methotrexat** 3 mg/m²KOF, p.i. über 3 h am Tag 1

10.4.10 Dauertherapie VBL

VBL: **Vinblastin** 6 mg/m²KOF (maximale ED 10 mg) i.v. wöchentlich bis Gesamttherapiedauer 1 Jahr

10.4.11 Schädelbestrahlung RT

Alter	Dosis
< 1 Jahr	0 Gy
≥ 1 und < 2 Jahre	18 Gy
≥ 2 Jahre	24 Gy

10.5 Chemotherapiepläne NHL-BFM 04⁶⁵

10.5.1 Zytoreduktive Vorphase V

DEXA: **Dexamethason**
Tag 1 bis 2: 5 mg/m²KOF/d, p.o./i.v. in 3 ED

CPM: Tag 3 bis 5: 10 mg/m²KOF/d, p.o./i.v. in 3 ED
Cyclophosphamid 200 mg/m²KOF/d, p.i. über 1 h, Tag 1 und 2
 2 Gaben im Abstand von 24 h
MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** am Tag 1 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
PRED i.th.: Kopftieflage für mindestens 2 Stunden nach intrathekaler Applikation

10.5.2 Kurs AAZ1

DEXA: **Dexamethason** 10 mg/m²KOF/d, p.o./i.v. in 3 ED, Tag 1 bis 6
VCR: **Vincristin** 1,5 mg/m²KOF/ED i.v. (maximale ED 2 mg) am Tag 1
 Die Injektion sollte 1 Stunde vor der MTX-Gabe erfolgen
IFO: **Ifosphamid** 800 mg/m²KOF/Tag, Infusion über 1 Stunde, Tag 1 bis 5
HD-MTX: **Methotrexat** 5 g/m²KOF/d, p.i. über 24 h an Tag 1
 1/10 der Gesamtdosis als Ladungsdosis p.i. in 30 Min.
 9/10 der Gesamtdosis als Dauerinfusion über 23½ Std.
MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** an Tag 2, 4 und 6 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
PRED i.th.: Die Injektion am Tag 2 erfolgt 24 Stunden nach Beginn der HD-MTX-
 Infusion
ARA-C: **Cytarabin** 150 mg/m²KOF p.i. über 1 Stunde
 4 Gaben im Abstand von je 12 Stunden an Tag 4 und 5
 ARA-C wird vor VP-16 verabreicht
VP-16: **Etoposid** 100 mg/m²KOF/d, p.i. über 2 Stunden
 2 Gaben im Abstand von 24 h an Tag 4 und 5

10.5.3 Kurs AAZ2

DEXA, VCR, IFO, HD-MTX, ARA-C und **VP-16** werden in gleicher Dosierung,
 Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs AAZ1** (siehe 10.5.2).
MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** an Tag 2 und 6 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
PRED i.th.: Die Injektion am Tag 2 erfolgt 24 Stunden nach Beginn der HD-MTX-
 Infusion

10.5.4 Kurs BBZ1

DEXA, VCR und **HD-MTX** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher
 Abfolge verabreicht **wie in Kurs AAZ1** (siehe 10.5.2).
MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** an Tag 2 und 6 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
PRED i.th.: Die Injektion am Tag 2 erfolgt 24 Stunden nach Beginn der HD-MTX-
 Infusion
DOX: **Doxorubicin** 25 mg/m²KOF/ED p.i. 1 h, Tag 4 und 5
 2 Gaben im Abstand von 24 h
CPM: **Cyclophosphamid** 200 mg/m²KOF/d, p.i. 1h, Tag 1 bis 5
 5 Gaben im Abstand von jeweils 24 h

10.5.5 Kurs BBZ

DEXA, VCR, HD-MTX, DOX und **CPM** werden in gleicher Dosierung, Applikationsart und zeitlicher Abfolge verabreicht **wie in Kurs BBZ1** (siehe 10.5.2).

MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** an Tag 2 und 6 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
PRED i.th.: Die Injektion am Tag 2 erfolgt 24 Stunden nach Beginn der HD-MTX-Infusion

10.5.6 Kurs CC

DEXA: **Dexamethason** 20 mg/m²KOF/d p.o./i.v. in 3 ED, Tag 1 bis 5
VDS: **Vindesin** 3 mg/m²KOF/d (maximale ED 5 mg) i.v.
am Tag 1 eine Stunde vor dem ersten HD-ARA-C
HD-ARA-C: **Cytarabin** 3 g/m²KOF/ED p.i. über 3 h, Tag 1 und 2
4 Gaben im Abstand von 12 h
VP-16: **Etoposid** 100 mg/m²KOF/d p.i. über 2 h, Tag 3 bis 5,
5 Gaben im Abstand von 12 h
MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** am Tag 5 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
PRED i.th.: Kopftieflage für mindestens 2 Stunden nach intrathekaler Applikation

10.6 Chemotherapiepläne ALCL-Relapse⁶⁴

10.6.1 Kurs ICM

MITOX: **Mitoxantron** 8 mg/m²KOF/d, p.i. 30 min, Tag 1 und 2
CARBO: **Carboplatin** 200 mg/m²KOF/d, p.i. 24 h, Tag 2 bis 5
als kontinuierliche Infusion
IFO: **Ifosfamid** 2 g/m²KOF/d, p.i. 24 h, Tag 2 bis 6
als kontinuierliche Infusion
MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** am Tag 1 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)
PRED i.th.: Kopftieflage für mindestens 2 Stunden nach intrathekaler Applikation

10.6.2 Kurs ICI

IDA: **Idarubicin** 10 mg/m²KOF/d, p.i. 4 h, Tag 1 und 2
CARBO: **Carboplatin** 200 mg/m²KOF/d, p.i. 24 h, Tag 2 bis 5
als kontinuierliche Infusion
IFO: **Ifosfamid** 2 g/m²KOF/d, p.i. 24 h, Tag 2 bis 6
als kontinuierliche Infusion
MTX / **Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon intrathekal** am Tag 1 in
ARA-C / altersentsprechender Dosierung (siehe 10.2)

PRED i.th.: Kopftieflage für mindestens 2 Stunden nach intrathekaler Applikation

10.6.3 Kurs CC

Der Kurs entspricht dem **CC-Kurs** des Protokolls **NHL-BFM 95** (siehe 10.3.8).

10.6.4 Kurs CVA

CCNU: Lomustin 100 mg/m²KOF am Tag 1
VBL: Vinblastin 6 mg/m²KOF (maximale ED 10 mg) i.v. am Tag 1, 8, 15 und 22
ARA-C: Cytarabin 100 mg/m²KOF/ED p.i. 1 h, Tag 1 bis 5

10.6.5 Dauertherapie VBL

VBL: Vinblastin 6 mg/m²KOF (maximale ED 10 mg) i.v. wöchentlich bis Gesamttherapiedauer 2 Jahre

10.6.6 Konditionierung zur autologe Stammzelltransplantation (BEAM)

BCNU: Carmustin 300 mg/m²KOF i.v. über 1 h an Tag -7
ARA-C: Cytarabin 2 x 200 mg/m²KOF/ED p.i. über 30 min im Abstand von 12 h, Tag -6, -5, -4 und -3
VP-16: Etoposid 200 mg/m²KOF p.i. über 1 h, Tag -6, -5, -4 und -3
MEL Melphalan 140 mg/m²KOF p.i. über 15 min, Tag -2
Tag 0: Retransfusion, mind. 2×10^6 /kgKG (möglichst 5×10^6 /kgKG) CD34-pos. Zellen, keine generelle Empfehlung zur CD34⁺-Selektion

10.6.7 Konditionierung zur allogenen Stammzelltransplantation

Patientenalter > 24 Monate

TBI: Ganzkörperbestrahlung, fraktioniert 2×2 Gy/d im Abstand von je 12 h an Tag -7, -6, und -5, Lungendosis auf maximal 10 Gy reduzieren
TT: Thiotepa 2 x 5 mg/kgKG/ED p.i. über 1 h im Abstand von 12 h, Tag -4
VP-16: Etoposid 40 mg/kgKG p.i. über 4 h, Tag -4
Tag 0: Transfusion der allogenen Stammzellen bzw. des Knochenmarks

Patientenalter ≤ 24 Monate

BU: Busulfan 5 mg/kgKG p.o. in 4 Einzeldosen an Tag -8, -7, -6 und -5
TT: Thiotepa 2 x 5 mg/kgKG/ED p.i. über 1 h im Abstand von 12 h, Tag -4

VP-16: **Etoposid** 40 mg/kgKG p.i. über 4 h, Tag -4
Tag 0: **Transfusion** der allogenen Stammzellen bzw. des Knochenmarks

11 Publikationsverzeichnis

Becker, B.C.; Schuster, F.R.; Ganster, B.; Seidl, H.P.; Schmid, I.: Cutaneous mucromycosis in an immunocompromised patient. *Lancet Infect Dis* 2006 Aug; 6(8): 536.

Albert, M.H.; Becker, B.C.; Schuster, F.R.; Klein, B.; Binder, V.; Adam, K.; Nienhoff, C.; Fuhrer, M.; Borkhardt, A.: Oral graft vs. host disease in children--treatment with topical tacrolimus ointment. *Pediatr Transplant* 2007 May; 11(3): 306-311.

12 Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten 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 sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Gießen, den 7. August 2015

13 Danksagung

Diese Dissertation wäre ohne die Hilfe anderer nicht möglich gewesen. Ich danke daher allen, die mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben, mich mit mahnenden und aufmunternden Worten angetrieben haben und es so ermöglicht haben, diesen wichtigen Weg endlich zu Ende zu gehen.

Im Besonderen danken möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Wilhelm Wößmann für die Überlassung des Dissertationsthemas, seine wichtigen Ratschläge und Hinweise, aber auch seine Geduld und Nachsicht.

Mein herzlicher Dank gilt auch den Mitarbeitern der NHL-Studienzentrale, vor allem Dr. Christine Damm-Welk, Ulrike Meyer und Dr. Stephanie Ruf. Ohne deren vorhergehende Laborarbeit, die akribische Datenakquise und -aufbereitung, aber auch die vielen wichtigen kritischen Anmerkungen und Tipps, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke meinen Eltern für ihr Vertrauen, mich meinen Weg gehen zu lassen und mich dabei zu unterstützen.

Ganz besonders danke ich meiner Verlobten Carolin, die mich über die Phase der Erstellung der Dissertation ertragen und mit allen Kräften unterstützt hat.