

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C
Hämatologie und Onkologie, Transplantationszentrum, Palliativmedizin
(Komissarischer Leiter: Prof. Dr. med. Christian Andreas Schmidt)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Retrospektive monozentrische Studie zur Bewertung der allogenen und
autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit T-Zell Lymphom**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald

2019

vorgelegt von: Susanne Klein
geb. am: 06.04.1983
in: Backnang (Baden-Württemberg)

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur
1. Gutachter: Prof. Dr. med. William Krüger
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jochen Casper

Ort, Raum: Greifswald, Klinik für Innere Medizin C, Haus J, Seminarraum J 0.37

Tag der Disputation: 30.08.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)	1
1.2. T-Zell Lymphome	4
1.2.1. Allgemein	4
1.2.2. Epidemiologie.....	4
1.2.3. Stadien.....	4
1.2.4. Klinik	5
1.2.5. Prognosen.....	5
1.3. Lymphomentitäten	6
1.3.1. Vorläufer T-Zell Lymphome.....	6
1.3.2. Reife T-Zell-Leukämien.....	7
1.3.3. Reife nodale T-Zell Lymphome	9
1.3.4. Reife extranodale T-Zell Lymphome	11
1.3.5. Reife kutane T-Zell Lymphome	14
1.4. International Prognostic Index	15
1.5. Stammzelltransplantation.....	17
1.5.1. Grundlagen	17
1.5.2. Humanes Leukozyten-Antigen	19
1.5.3. CD- „cluster of differentiation“	20
1.5.4. Stammzellspendersuche	20
1.5.5. Konditionierungstherapie	22
1.5.6. Graft-versus-Host Disease - GvHD	25
1.5.6.1. Akute Graft-versus-Host Disease.....	25
1.5.6.2. Chronische Graft-versus-Host Disease.....	27
1.5.7. Therapie der akuten und chronischen GvHD	29
2. Zielsetzung	31
3. Methodik	32
3.1. Studienpopulation	32
3.2. Material	34
3.3. Methoden.....	34
4. Ergebnisse	38

4.1.	Patientendaten.....	38
4.2.	Vorbehandlung und Outcome	41
4.3.	Spenderdaten	42
4.4.	Konditionierung.....	43
4.5.	Bearman Toxizität [54].....	45
4.6.	Transplantation	46
4.7.	GvHD-Prophylaxe, Supportive Therapie und Engraftment	47
4.8.	Engraftment	47
4.9.	Krankheitsstatus nach Transplantation	49
4.10.	GvHD	51
4.10.1.	Akute GvHD	51
4.10.2.	Chronische GvHD	53
4.11.	Überlebensraten	56
4.12.	Prognosefaktoren.....	60
5.	Diskussion	61
5.1.	Therapieoptionen und Problematik der Studieninterpretation	61
5.2.	Die autologe Stammzelltransplantation.....	64
5.2.1.	Einflussfaktoren der autologen Stammzelltransplantation.....	65
5.3.	Die allogene Stammzelltransplantation.....	68
5.3.1.	Einflussfaktoren der allogenen Stammzelltransplantation.....	70
5.3.2.	Die Annahme des Graft-versus Lymphoma Effektes, Auswirkungen der akuten und chronischen Graft-versus-Host Erkrankung	72
5.3.3.	Toxizitätsverbundene Mortalität bei der allogenen Stammzelltransplantation	73
5.4.	Die Bedeutung des Prognoseindex.....	74
5.5.	Abschliessende Einordnung der eigenen Resultate	76
5.6.	Schlussfolgerung	77
6.	Zusammenfassung.....	78
7.	Literaturverzeichnis	79
8.	Anhang	97
8.1.	Tabellen/Abbildungen	97
8.2.	Eidesstattliche Erklärung	99
8.3.	Danksagung.....	100

Abkürzungsverzeichnis

ADC	antibody-drug conjugate
AITL	Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom
ALCL	Anaplastischen großzelliges T-Zell Lymphom
ALK	Anaplastische Lymphomkinase, ALK Tyrosinkinase-Rezeptor, CD 246
ANKL	aggressive NK-cell leukemia
AP	Alkalische Phosphatase
ARA-C	Cytarabine
ASHI	American Society for Histocompatibility and Immunogenetics
ATG	Anti-Thymozyten Globulin
ATLL	Adult t- cell leukemia/ lymphoma
BEACOPP	Cyclophosphamid, Etoposid, Adriamycin, Procarbazine, Vincristin, Bleomycin, Prednisolon
BEAM	BiCNU® - Carmustine, Etoposide, Ara-C - Cytarabine, Melphalan
CD	cluster of differentiation
CEOP	Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison, Pralatrexate
CHOEP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (Oncovin®), Etoposide, Prednisolon
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (Oncovin®), Prednisolon
CHP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Prednisolon
CLPD-NK	chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells
CMV	Cytomegalievirus
CR	complete remission, komplette Remission
CSA	Ciclosporin A
CTX	Chemotherapie
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
Dexa-BEAM	Dexamethason- Etoposid, Cytarabin, Melphalan
DFS	disease free survival, krankheitsfreies Überleben
DGI	Deutsche Gesellschaft für Immunogenetik
DHAP	Rituximab, Dexamethason, High-dose Ara-C Cytarabin, Cisplatin
DLI	donor lymphocyte infusion
DRG	Diagnosis-related group
EATL	Enteropathy associated T-cell lymphoma
EBV	Epstein Barr Virus
EBV-PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorder
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group
ECP	extrakorporale Photopherese
ED	Erstdiagnose
EFI	European Federation for Immunogenetics
FC	Fludarabin und Cyclophosphamid
FEV1	forced expiratory volume in 1 second, Einsekundenkapazität
FK506	Tacrolimus
G	Geschlecht
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GIT	Gastrointestinaltrakt
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
GvHD (a/c)	Graft-versus-Host Disease (akut/chronisch)
GvL	Graft-versus-leukemia
Gy	Gray
HDC	High-dose Chemotherapie
HLA	Human leukocyte antigen (Humanes Leukozytenantigen)
HPS	Hämophagozytosesyndrom
HSTCL	Hepatosplenic T-cell lymphoma
Hyper-CVAD	Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
IFN- α	Interferon alpha

IPI	International Prognostic Index
KI	Karnofsky Index
KM	Knochenmark
l	lebendig
LDH	Laktatdehydrogenase
m	männlich
MA	Myeloablative
MAC	myeloablative Konditionierung
MHC	major histocompatibility complex
MMAE	Monomethylauristatin E
MMF	Mycophenolat Mofetil
MPA	Mycophenolat
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin, früher mammalian Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NK	natürliche Killerzelle
NMA	Nicht-myeloablative
NRM	non-relapse-mortality
NSCLC	non-small-cell lung carcinoma
ORR	overall response rate
OS	overall survival, Gesamtüberleben
pan-DACi	pan-deacetylase inhibitor, nicht selektiver Histon-Deacetylase-Inhibitor
pce TCL	primär kutanes aggressives epidermotropes T-Zell Lymphom
PD	progressive disease, progressive Erkrankung
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PEGS	Cisplatin, Etoposid, Gemcitabine, Methylprednisolon
PFS	progression-free survival
PNP	periphere Polyneuropathie
PR	partial remission, partielle Remission
PSC	periphere Stammzellen
PTCL	Peripheres T-Zell Lymphom
PTCL-NOS	peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (Peripheres T-Zell Lymphom nicht näher spezifiziert)
PUVA	Psoralen mit UV-A
R	Rezidiv
REAL	Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms
RIC	reduced-intensity regime
ROS	C-ros oncogene 1, Rezeptor Tyrosin Kinase
SCD	stem cell donor, Stammzellspender
SCT	Stammzelltransplantation
SD	stable disease, stabile Krankheitssituation
SH	Schleimhaut
SMILE	Steroid (Dexamethason), Methotrexat, Ifosfamid, L-Asparaginase, Etoposid
SPTCL	subcutaneous panniculitis-like-T-cell lymphoma
t	verstorben
T/NK-CL	T-cell und NK-Zell Lymphom
T-ALL	lymphoblastisches T-Zell Lymphom
TBI	total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung
TdT	terminale deoxynucleotidyl transferase
T-LBL	T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
TLBL	hochmalignes precursor T-Zell Lymphom, lymphoblastisches T-Zell Lymphom
T-LGL	T-cell large granular lymphocytic leukemia
T-PLL	T-cell prolymphocytic leukemia
T-PLL	T-Zell Prolymphozytenleukämie

TRM	Treatment related Mortality
Tx	Transplantation
UAWs	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UV	Ultraviolet
VACOP-B	Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon, Bleomycin
VIC	Etoposid, Ifosfamid, Carboplatin
VIP(D)	Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin (Dexamethason)
VIP-rABVD	Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin, Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
VP-16	Etoposide
w	weiblich
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Non-Hodgkin-Lymphome sind maligne klonale Neoplasien, deren Ursprünge in der B- oder T-Zell Reihe des lymphatischen Systems liegen. B-Zell Lymphome nehmen den weitaus größeren Anteil mit etwa 90-95% ein, während T-Zell bzw. NK-Zell Lymphome selten sind und nur etwa 5-10% aller Non-Hodgkin-Lymphome in der westlichen Bevölkerung ausmachen [1].

Non-Hodgkin-Lymphome stellen eine klinisch und histopathologisch heterogene Gruppe von lymphatischen Neoplasien dar, deren Klassifikation sich in den letzten Jahrzehnten verschiedene Arbeitsgruppen angenommen haben. Ziel ist und war es eine einheitliche Klassifikation zu finden, um klinische und wissenschaftliche Ergebnisse miteinander vergleichen zu können. Neben der Updated Kiel Klassifikation von 1988, die zwischen niedrig-maligne und hoch-maligne unterscheidet und nodale Lymphome nach Histologie und Zytomorphologie unterteilt [2], der REAL Klassifikation von 1994, als erste transatlantische Einteilung der Lymphome [3] und der des Non-Hodgkin´s Lymphoma Classification Project von 1997 [4], gibt es die WHO Klassifikation von 2001 [5], und damit eine weltweit einheitliche Lymphomklassifikation. Die 4. Version der WHO-Klassifikation von 2008 unterscheidet zwischen den Lymphomen der B- und T-Zell Reihe, es wird jedoch auf einen Malignitätsgrad als Einteilungsprinzip verzichtet. Weiter werden die Lymphome in Vorläufer-Neoplasien und reife Neoplasien unterschieden (Abbildung 1) [3][5][8]. Eine Neuerung der Klassifikation erfolgte 2016 insbesondere aufgrund neuer Erkenntnisse im Bereich der Molekularbiologie und anhand genomischer Studien. In der aktuellsten Version wurde die Klassifikation durch neue Entitäten erweitert (Abbildung 2) [7].

WHO classification 2008

Precursor T-cell neoplasms

Precursor T-cell lymphoblastic leukaemia/ lymphoma (Precursor T-LBL)

Mature T- and NK-cell neoplasms

Mature T-cell leukaemias

T-cell prolymphocytic leukaemia (T-PLL)

T-cell large granular lymphocytic leukaemia (T-LGL)

chronic lymphoproliferative disorders of NK-cells (provisional)

Aggressive NK-cell leukaemia

Adult T-cell leukaemia/lymphoma (ATLL)

Nodal peripheral T-cell lymphomas (PTCL)

Peripheral T-cell lymphomas, not otherwise specified (PTCL-NOS)

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)

Anaplastic large-cell lymphoma (ALCL), anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive

Anaplastic large-cell lymphoma (ALCL), ALK negative (provisional)

Extranodal PTCL

Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type

Enteropathy associated T-cell lymphoma (EATL)

Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL)

subcutaneous panniculitis-like-T-cell lymphoma ($\alpha\beta$ only) (SPTCL)

Cutaneous T-cell lymphoma

Mycosis fungoides (MF)

Sézary Syndrom

Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disease

Primary cutaneous ALCL (C-ALCL)

Lymphomatoid papulosis (LYP)

Primary cutaneous PTCLs

$\gamma\delta$ T-cell lymphoma

CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic

CD4+ small/medium

Abbildung 1: WHO Classification 2008 [3][5][8]

WHO classification 2016

Mature T and NK neoplasms

T- cell prolymphocytic leukemia
T- cell large granular lymphocytic leukemia
*Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells**
Aggressive NK- cell leukemia
Systemic EBV+ T- cell lymphoma of childhood
Hydroa vacciniforme- like lymphoproliferative disorder
Adult T-cell leukemia/ lymphoma
Extranodal NK-/ T- cell lymphoma, nasal type
Enteropathy- associated T- cell lymphoma
Monomorphic epitheliotropic intestinal T- cell lymphoma
*Indolent T- cell lymphoproliferative disorder of the GI tract**
Hepatosplenic T- cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis- like T- cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD 30+ T- cell lymphoproliferative disorders
 lymphomatoid papulosis
 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous $\gamma\delta$ T- cell lymphoma
*Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma**
*Primary cutaneous acral CD8+ T- cell lymphoma**
*Primary cutaneous CD4+ small/ medium T- cell lymphoproliferative disorder**
Peripheral T- cell lymphoma, NOS
*Follicular T- cell lymphoma**
Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype
Anaplastic large- cell lymphoma (ALCL), anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+)
Anaplastic large- cell lymphoma (ALCL), ALK-
*Breast implant- associated anaplastic large- cell lymphoma**

Abbildung 2: WHO Klassifikation 2016 [7]

* Neuerungen seit der Klassifikation 2008

1.2. T-Zell Lymphome

1.2.1. Allgemein

T-Zell Lymphome, deren Ursprünge in den präthymischen oder thymischen T-Zellen liegen, werden Vorläufer-T-Zell Lymphome genannt und von reifzelligen NK/T-Zell Lymphomen abgegrenzt. Die malignen Zellen der reifzelligen NK/T-Zell Lymphome gehen aus späteren reifen T-Zellen, deren thymische Differenzierung abgeschlossen ist, hervor. Zusätzlich werden die peripheren bzw. reifzelligen NK/T-Zell Lymphome nach ihrer klinischen Erscheinung in vorherrschend leukämisch, nodal, extranodal oder kutan unterteilt. T-Zell Lymphome sind eine seltene und in der Regel aggressive Erkrankungsgruppe [6].

1.2.2. Epidemiologie

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei den peripheren T-Zell Lymphomen, PTCL-NOS, zwischen 57,5 und 61 Jahren [19][39][15][35] und es sind mehr Männer als Frauen betroffen (m = 69%; f = 31%) [37].

Regionale Häufigkeitsunterschiede der T-Zell Lymphome sind vorhanden. In Deutschland wird z.B. die Häufigkeit der peripheren T-Zell Lymphome, ausgenommen der anaplastischen T-Zell Lymphome, mit 4,4% aller Non-Hodgkin-Lymphome angegeben. Zum Vergleich hierzu beträgt die Häufigkeit in Vancouver 1,5% und in Hong Kong 18,3% [15].

1.2.3. Stadien

Die klinische Einteilung erfolgt nach der anatomischen Ausbreitung des Lymphoms anhand der Ann-Arbor-Klassifikation mit den Stadien I-IV (Tabelle 1). Ein weiteres Zusatzkriterium beinhaltet die B-Symptomatik. Hierbei handelt es sich um Allgemeinsymptome wie Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiß und Gewichtsverlust mit $>10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten. Es wird zwischen Vorhandensein (B) oder Fehlen (A) der B-Symptome unterschieden [9].

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder ein einziger extralymphatischer Befall (IE)
Stadium II	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen oder lymphatischer Strukturen ohne (II) oder mit lokalisiert extralymphatischem Befall (IIE) auf einer Seite des Diaphragmas
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Diaphragmas (III), mit Milzbefall (IIIS) oder mit lokalisiert extralymphatischem Befall (IIIE) oder beides (IIIES)
Stadium IV	≥ 1 extralymphatischer Befall mit diffusen oder disseminierten Herden mit oder ohne Lymphknotenbefall
Zusatz: Abwesenheit (A) oder Vorhandensein (B) von B-Symptomen	

Tabelle 1: Ann-Arbor-Stadien für Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome [9]

1.2.4. Klinik

Die Symptomatik ist oft unspezifisch. In Abhängigkeit der Lokalisation klagen die Patienten z.B. über progrediente Lymphknotenvergrößerungen, Hautveränderungen oder gastrointestinale Beschwerden. Eine B-Symptomatik wird häufig beobachtet. Im Verlauf kann es zu anämischen Beschwerden kommen, zu Infektneigungen und später im Krankheitsverlauf auch zu Thrombozytopenien.

Bei Diagnosestellung präsentieren sich T-Zell Lymphome häufig bereits in Stadium IV nach AnnArbor (52-61%), mit B-Symptomen (40-47%), einem erhöhten Laktatdehydrogenase-Spiegel im Blut (38-61%) und einem extranodalen Herd (extranodal 30-65%; nodal und extranodal 56%) [36][15].

1.2.5. Prognosen

Die Heilungs- und Überlebensraten variieren je nach Tumorentität, aber meistens ist die Prognose schlecht. Eine Ausnahme stellen die ALK-positiven anaplastischen großzelligen Lymphome und die Mycosis fungoides dar. Das 5-Jahresüberleben wird für die nodalen und extranodalen T-Zell Lymphome zwischen 26-41% angegeben in Abhängigkeit der angewandten Chemotherapie [21][37][15].

Insgesamt erreichen die Therapieempfehlungen für T-NHL nur ein schwaches Evidenzniveau, was den geringen Fallzahlen und dem Fehlen von randomisierten Studien zuzuschreiben ist.

1.3. Lymphomentitäten

1.3.1. Vorläufer T-Zell Lymphome

Die lymphoblastische T-Zell Leukämie bzw. das lymphoblastische T-Zell Lymphom (Precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma; precursor T-LBL) zählt zu den Vorläufer T-Zell Neoplasien. Die Unterscheidung zwischen Lymphom und Leukämie wird anhand des Knochenmarksbefalles getroffen. Bei <25% Blasten im Knochenmark handelt es sich um ein Lymphom, bei >25% Blasten im Knochenmark um eine Leukämie, unabhängig anderer betroffener Regionen. Die Tumorzellen nehmen ihren Ausgang aus T-Lymphoblasten im Knochenmark oder aus der Thymusrinde. Das histologische Bild im Lymphknoten zeigt kleine bis mittelgroße blastäre Zellen und ansässige Makrophagen. Je nach Ausreifungsgrad werden die Oberflächenmoleküle exprimiert, wobei CD7 stets vorhanden ist. Im Verlauf werden CD3 und CD2 exprimiert und als Zeichen der Differenzierung im Thymus letztlich CD4 und CD8. Von der Erkrankung sind mehr junge Männer betroffen (3,2:1) mit einem medianen Alter von 25 Jahren. Häufig erkranken die Patienten vor dem 35. Lebensjahr (76,6%). Die Prognosen sind mit einem Gesamtüberleben von 25 Monate schlecht, wobei sich ein Alter <35 Jahren und eine Leukozytenzahl <3 Gpt/l prognostisch günstig auszuwirken scheint [16][20]. In einer Studie hatten 27 von 123 Patienten nach einem Rezidiv eine allogene Stammzelltransplantation erhalten. Insgesamt überlebten nur 8 Patienten (6,5%) mit einem medianen Gesamtüberleben von 5,2 Jahren (Intervall 1,1-13,3 Jahre). Unter diesen 8 Patienten hatten 6 Patienten eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, 4 von einem unverwandten Spender. 22,2% überlebten folglich nach allogener Transplantation [17].

1.3.2. Reife T-Zell-Leukämien

Zu den reifen T-Zell-Leukämien zählt die *T-Zell-Prolymphozyten Leukämie (T-prolymphocytic leukaemia; T-PLL)*. Es handelt sich um eine aggressive Erkrankung, die mit Splenomegalie (73%), Lymphadenopathie (53%), Hepatomegalie (40%), dermalen Befall (27%) und einer massiv erhöhten Leukozytenzellzahl mit $>100 \times 10^9$ Zellen/l (75%) einhergehen kann. Sie betrifft mehr Männer (Verhältnis 1,36). Die Prolymphozyten exprimieren häufig CD2, CD3, CD5 und CD7. Sie sind negativ für TdT (terminale deoxynucleotidyl transferase, auch DNA nucleotidylexotransferase DNTT genannt, kommt in unreifen Vorläuferzellen vor). Genetische Chromosomenaberrationen können häufig beobachtet werden. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 7,5 Monate [10]. Therapeutische Empfehlungen beinhalten die intravenöse Applikation von Alemtuzumab, einem CD52 Antikörper, als Erstlinientherapie (Level IIa, Empfehlung B). Bei fehlendem Ansprechen sollte eine Kombination aus Alemtuzumab und Pentostatin oder einem anderen Purinanalogon erwogen werden (Level IV, Empfehlung C). In erster Remission sollte eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden (Level IV, Empfehlung C) [21].

Die *T-Zell Leukämie vom großzelligen granulären Lymphozytentyp (large granular lymphocytes (LGL) leukaemia; T-LGL leukaemia)* kann in eine indolente und eine aggressive Variante unterteilt werden. Das mediane Erkrankungsalter liegt für die indolenten Formen bei 60 Jahren. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Die aggressive Variante hat ein medianes Erkrankungsalter von 41 Jahren und betrifft doppelt so viele Männer wie Frauen. Die in der Literatur weniger als 100 beschriebenen Fällen der aggressiven Variante zeigen schlechte Prognosen. Für die indolente Variante sind die Prognosen mit einem medianen Gesamtüberleben >10 Jahre gut [11]. Asymptomatische Patienten benötigen keine Therapie. Eine Therapie ist bei symptomatischer Anämie und/oder Bluttransfusionsabhängigkeit und/oder schwerer Neutropenie mit Infektion und/oder schwerer Thrombozytopenie indiziert. In über 75% der Fälle ist eine orale Ciclosporin-Gabe oder eine wöchentliche orale, niedrig-dosierte MTX-Gabe wirkungsvoll (Level IIb, Empfehlung B). Das Therapieansprechen kann durch Wachstumsfaktoren wie Erythropoietin oder G-CSF

erhöht werden (Level III, Empfehlung B). Purinanaloga, Cyclophosphamid und Alemtuzumab sind Zweitlinientherapien (Level IIb, Empfehlung B) [21].

Die *chronische lymphoproliferative NK-Zell Erkrankung (chronic lymphoproliferative disease of NK-cells; CLPD-NK)* hat ein medianes Erkrankungsalter von 60,5 Jahren und betrifft mehr Männer als Frauen (7:1). Histologisch gleichen sie T-LGL, immunphänotypisch exprimieren sie jedoch den NK-Zell-Typ mit CD3-, CD16+, CD56+ [11]. Differentialdiagnostisch ist es schwer zwischen neoplastischen und reaktiven NK-Zellen zu unterscheiden. Laut WHO sind sie durch einen stetigen Anstieg (>6 Monate) der peripheren NK-Zellen definiert. Therapeutisch sind sie wie die T-LGL Leukämien anzugehen [21].

Die *aggressive NK-Zell-Leukämie (aggressive NK-cell leukaemia; ANKL)* präsentiert immunphänotypisch ebenfalls den NK-Zell-Typ. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 42 Jahren und die meisten Zellen zeigen eine klonale Integration von EBV. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr akut mit B-Symptomen, Ikterus, Lymphadeopathie, Hepatosplenomegalie und Zytopenien. ANKL ist gekennzeichnet durch eine überaus schlechte Prognose, das mediane Überleben beträgt zwei Monate [12]. Die Erkrankung ist chemotherapieresistent und es sollte eine Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden (Level IV, Empfehlung C) [21].

Eine weitere Untergruppe der reifen T-Zell-Leukämien ist das *adulte T-Zell-Leukämie-Lymphom (Adult T-cell leukaemia lymphoma; ATLL)*. Diese Leukämie wird durch das HTLV-Virus 1, das humane T-lymphotrope Virus, verursacht. Dieses Virus findet sich vermehrt in Japan, Afrika, Südamerika und auf den karibischen Inseln [13]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren und das Geschlechterverhältnis beträgt m:w 1,2:1. Das mediane Überleben beträgt unter 10 Monate [14]. Es wird in vier Subtypen unterschieden: der chronische Typ, der „schwelende“ bzw. der „*smouldering*“ Typ, der akute bzw. der leukämische Typ und der Lymphomtyp. Für den chronischen und „*smouldering*“ Typ gilt eine sogenannte „*watch and wait*“ Therapie, da eine frühe Chemotherapie keine Vorteile bringt. Anti-retrovirale Therapien wie Zidovudine mit Interferon-alpha und eventuellen monoklonalen Antikörpern sollten im Rahmen klinischer Studien untersucht werden (Level IIa, Empfehlung B). Als Induktionstherapie für den Lymphomtyp sollte CHOP oder ein

alternatives Regime plus G-CSF verwendet werden. Diskutiert wird auch eine Anti-retrovirale Therapie mit Interferon-alpha (Level IIa, Empfehlung B). Geeignete Patienten können in erster Remission eine allogene Stammzelltransplantation erhalten (Level IV, Empfehlung C). Der Leukämietyp sollte ebenfalls mit CHOP oder einem alternativen Regime plus G-CSF therapiert werden (Level IIa, Empfehlung B). Auch hier kann eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden (Level IV, Empfehlung C) [21].

1.3.3. Reife nodale T-Zell Lymphome

In die Gruppe der primär nodalen T-Zell Lymphome fällt das Periphere *T-Zell Lymphom, nicht näher spezifiziert (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; PTCL-NOS)*. Es gehört zu den häufigsten T-Zell Lymphomen mit Häufigkeitsangaben von 25,9% bis sogar 41% [15][18][19]. Der Lymphknotenbefall ist diffus und das histologische Bild breit gefächert. Es finden sich kleine Zellen mit unregelmäßig gestaltetem Zellkern, wie auch mittelgroße und große blastäre Zellen, oft verbunden mit eosinophilen Granulozyten und Hodgkin-ähnlichen Zellen. Die Zellen sind vorwiegend CD4+ und selten CD8+. Studien berichten von chromosomalen Deletionen in 9p, 5q oder 12q bei 30% der Patienten. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 32% und das Ereignisfreie-Überleben 20% [20][21]. Patienten sollten innerhalb klinischer Studien behandelt werden (Level IIa, Empfehlung B). CHOP war die Standardtherapie und eine autologe Transplantation sollte erwogen werden (Level IV, Empfehlung C). Weitere retrospektive Analysen empfehlen in der Primärtherapie CHOP mit Etoposid (CHOEP) [78][79]. Für refraktäre Erkrankungen und Rezidive sollte eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht-myeloablativer Konditionierungstherapie oder eine autologe Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden (Level IV, Empfehlung C) [21].

Ein weiterer Vertreter nodaler Lymphome ist das *Angioimmunoblastische Lymphom (angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL)*. Diese Entität macht zwischen 13% und 18,5% aller T-Zell-Lymphome aus, wobei es kaum geschlechtliche Unterschiede gibt (männlich 53-56%) [15][18][19]. Histologisch zeigt dieser Lymphomtyp eine weitreichende Vielfalt an neoplastischen T-Zellen von Lymphozyten über Lymphoblasten. Des Weiteren finden sich proliferierende Venolen und nicht-

neoplastische Zellen wie Plasmazellen, Lymphozyten und Histiozyten [20]. Klinisch präsentieren sich AITL mit ausgeprägter Krankheitssymptomatik. 65% der Patienten haben B-Symptome und bis zu 89% befinden sich bei Diagnosestellung im Stadium III oder IV. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 32% und das ereignisfreie Überleben bei 18% [15][18][19]. Therapeutische Richtlinien hängen von der klinischen Präsentation ab. CHOP ist die Standardtherapie (Level IIa, Empfehlung B). Bei chemosensitiver Erkrankung in erster Remission oder bei einem Rezidiv kann eine autologe Stammzelltransplantation erwogen werden (Level IV, Empfehlung C) [21].

Das *anaplastische T-Zell Lymphom (anaplastic large-cell lymphoma; ALCL)* zählt ebenfalls zu den reifen nodalen Lymphomen. Es wird in primär systemische und primär kutane ALCL unterteilt. Außerdem können die systemischen in Vorhandensein oder Abwesenheit der anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK) unterschieden werden bzw. in ALK-positiv oder ALK-negativ [6]. ALK ist eine Rezeptortyrosinkinase, deren Exprimierung üblicherweise nur im ZNS vorkommt. Durch die Chromosomentranslokation t(2;5) (p23;q25) entsteht ein Fusionsgen, welches eine ständig aktivierte Nucleophosmin-anaplastische Lymphomkinase kodiert. Die Kinase ist für Zellproliferation und anti-apoptische Effekte verantwortlich [21]. Unter den T-Zell Lymphomen sind die ALK-positiven ALCL mit einer Häufigkeit von 6,6% und ALK-negativen mit 5,5% vertreten. Die primär kutane Variante findet sich in 1,7% der Fälle [19]. Die ALK-negativen Patienten haben ein medianes Erkrankungsalter von 58 Jahren, die ALK-positiven Patienten sind mit 34 Jahren deutlich jünger. Es sind mehr Männer als Frauen betroffen (ALK-positiv: 1,7:1; ALK-negativ 1,5:1) [24]. Das 5-Jahresüberleben ist für die ALK-positive Gruppe signifikant besser mit 70- 79%, während die ALK-negative Gruppe 46- 49% erreicht. Das Ereignisfreie-Überleben beträgt für die ALK-positiven 60% und die ALK-negativen 36% [24][26]. Die primär kutanen ALCL haben ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 90% und ein Ereignisfreies-Überleben von 55%, aber auch spontane Remissionen sind möglich. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 55 Jahren und betrifft mit 64% mehr Männer [19].

Die malignen Zellen des ALCL exprimieren CD30, phänotypisch zeigt sich ein T-Zell-, B-Zell- oder ein sogenannter Null-Zell-Typ, dieser exprimiert keine B- oder T-Zell-Antigene. Der Tumor präsentiert sich histologisch mit großen entdifferenzierten Zellen, welche stark anaplastisch sind. Die Zellen haben große bizarre Zellkerne. Es finden sich auch Zellen mit mehreren Zellkernen und prominenten Nukleolen, diese

ähneln Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen. Ein physiologischer Lymphknotenaufbau ist nicht mehr ersichtlich [20]. Die primär systemischen ALCL treten klinisch zu 58,5% mit B-Symptomen auf. Außerdem befinden sich 75,5% bereits in Stadium III oder IV, wohingegen die primär kutanen nur mit 14% in diesen Stadien anzutreffen sind [19][24]. B-Symptome kommen meist bei den primär kutanen ALCL nicht vor [27].

Therapeutische Empfehlungen für Patienten mit einer ALK-positiven Erkrankung sind 6 Zyklen CHOEP. Die ALK-negativen Patienten sollten ähnlich den PTCL-NOS behandelt werden [21].

In der aktuellsten Version der WHO Klassifikation wurde eine neue Entität den ALCL hinzugefügt, das breast implant-associated ALCL [7]. Dies tritt ebenso bei silikongefüllten, als auch bei Kochsalzgefüllten Implantaten auf und bedeutet eine Akkumulation neoplastischer Zellen in einer serösen Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Implantat und einer umgebenden fibrösen Kapsel (medianes Intervall 10 Jahre vom Implantat zum Auftreten des Lymphoms) [22][23]. Eine Entfernung des Implantats wird empfohlen und ggf. eine systemische Chemotherapie [24].

1.3.4. Reife extranodale T-Zell Lymphome

Das *extranodale NK/T-Zell Lymphom vom nasalen Typ (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)* befällt häufig primär den Nasen-Rachen-Raum und gehört in die Gruppe der extranodalen PTCL. Der Tumor ist selten und tritt mit einer Häufigkeit von 10,4%- 11,8% unter den PTCL auf. Dieser Tumortyp weist regionale Unterschiede auf und ist in Asien mit 22,4% am häufigsten vertreten. In Nord-Amerika und Europa kommt diese Lymphomart zu 5,1% bzw. 4,3% vor [19]. Die nasale Variante stellt sich zu 68%, der extranasale Typ zu 26% und eine aggressive/unklassifizierbare Variante zu 6% dar. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 49 Jahren und das Geschlechtsverhältnis liegt bei 2:1 seitens der Männer [28]. Vermutlich spielt das Epstein-Barr-Virus in der Tumorphogenese eine Rolle, da es bei diesem Lymphomtyp regelmäßig gefunden wird [29][28]. Die mittelgroßen Tumorzellen mit ihren rundlichen Zellkernen lokalisieren sich um Blutgefäße, deren Gefäßwände sie zerstören. Der NK-Zell Typ exprimiert CD56 und besitzt zytotoxische Granula. Treten zusätzlich T-Zell Phänotypen wie CD3+ und CD5+ auf,

handelt es sich um ein NK/T-Zell Lymphom, ansonsten ist die Rede von einem NK-Zell Lymphom. Das NK/T-Zell Lymphom ist ein aggressiver Lymphomtyp, es wächst invasiv und wurde früher auch letales Mittelliniengranulom genannt. Weitere Lymphomherde können sich in Haut, Hoden und Gastrointestinaltrakt befinden [20]. Die Prognosen sind schlecht, das 5-Jahres-Gesamtüberleben und das Ereignisfreie-Überleben beträgt für den nasalen Typ 42% bzw. 29% und für den extranasalen Typ 9% bzw. 6% [19]. Lokalisierte Erkrankungen sollten mit 50-55 Gy bestrahlt werden (Level IIa, Empfehlung B). Die Ergebnisse mit CHOP oder CHOP-ähnlichen Regimen waren unbefriedigend [21]. Es sollten Protokolle wie SMILE (Asparaginase, Methotrexat, Ifosfamid, Dexamethason und Etoposid) angewandt werden. Die Überlebensraten können durch eine ASCT oder eine allo-SCT deutlich verbessert werden [67][68].

Ein weiterer Vertreter der extranodalen peripheren T-Zell Lymphome ist das *T-Zell Lymphom vom Enteropathie Typ (enteropathy-associated T-cell lymphoma EATL)*. Dieser mit 4,7% vorkommende Lymphomtyp aller T-Lymphome befällt vorwiegend den Dünndarm und zeichnet sich durch eine äußerst schlechte Prognose aus. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt nur 20% und das Ereignisfreie-Überleben 4%. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 61 Jahren [19]. EATL sind mit HLA DQ2 oder HLA DQ8 und Zöliakie assoziiert. Bei der Zöliakie/einheimische Sprue handelt es sich um das Krankheitsbild der Glutensensitiven Enteropathie. Es führt im Dünndarm zu chronischen Entzündungen und damit zu typischen Zottenatrophien und Malabsorptionen. Die einzig kurative Therapie besteht aus konsequentem Meiden von Gluten. Die schlechten prognostischen Daten für das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegen einerseits an der Biologie des Tumors und andererseits am schlechten malabsorptionsbedingten und malnutritiven Allgemeinzustand der Patienten. Differentialdiagnostisch sollte der EBV Status abgeklärt werden, da auch NK/T-Zell Lymphome den Darm besiedeln können. Außerdem sollten ALCL und das Hepatosplenische T-Zell Lymphom ausgeschlossen werden. Die Lymphomzellen nehmen ihren Ausgang von intraepithelialen T-Lymphozyten und exprimieren die T-Zell-Antigene CD3 und CD7. Auch bei nicht klinisch manifester Sprue finden sich Zottenatrophien des Dünndarms [20][21]. Es wird empfohlen einen erfahrenen Gastroenterologen zur Biopsiegewinnung hinzuzuziehen. Auch bei Tumorstaging, beim Follow-up und bei Behandlung der Malnutrition sollte ein Gastroenterologe den

Patienten begleiten (Level III, Empfehlung B). Der konventionelle IPI ist für diese Tumorentität nicht aussagekräftig, da die meisten Patienten aufgrund ihrer Tumorlokalisation einen niedrigen Prognoseindex erreichen, der jedoch nicht mit dem Verlauf übereinstimmt. Es gibt keine Standardtherapieempfehlung für diese Lymphomart [21]. In einer Pilotstudie von Sieniawski et al. wurde eine bessere CR-Rate für Patienten gefunden, die mit einem Zyklus CHOP, anschließend mit Ifosfamid, Etoposid und Vincristin, MTX und autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden im Vergleich zu Patienten die nur CHOP oder CHOP- ähnliche Regime erhalten hatten (CR: 69% vs. 42%; 5-y-PFS: 52% vs. 22%; 5-y-OS: 60% vs. 22%) [30].

Ein weiterer Vertreter der extranodalen T-Zell Lymphome ist das *Hepatosplenische T-Zell Lymphom (hepatosplenic T-cell lymphoma; HSTCL)*. Wie der Name schon sagt, befällt dieser Tumor typischerweise primär sowohl Leber und Milz, als auch das Knochenmark (74%). Aus dem Knochenmarkbefall resultieren häufig Zytopenien, vor allem Thrombozytopenien lassen sich bei diesem Tumor beobachten. Ein Lymphknotenbefall ist selten. Die Erkrankung betrifft vorwiegend junge Männer (68%) mit einem medianen Erkrankungsalter von 34 Jahren. Dieser Lymphomtyp nimmt 1,4% der T-Zell Lymphome ein. Das 5-Jahres-Ereignisfreie-Überleben mit 0%, sowie ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 7% belegt die schlechte Prognose [19]. Die mittelgroß blastären Tumorzellen befallen die Sinusoide der Leber, den Sinus bzw. die rote Pulpa der Milz und die Knochenmarksinusoide. Der klassische Immunphänotyp beinhaltet eine Expression des gamma/delta ($\gamma\delta$) T-Zell-Rezeptors, ein Produkt der genetischen Veränderung des Isochromosoms 7q.

Aufgrund der sehr geringen Fallzahlen kann keine evidente Aussage getroffen werden [21]. In einer Single-Center Erfahrung mit 14 HSTCL Patienten ist eine Induktionstherapie mit einem Nicht-CHOP Regime und eine frühe HDCT und eine SCT mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert [132].

Das *subkutane pannikulitisähnliche T-Zell Lymphom (subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma; SPTCL)* gehört auch in die Gruppe der extranodalen T-Zell Lymphome. Es zählt zu den seltensten T-Zell Lymphomen und nimmt lediglich eine Häufigkeit von 0,9% unter den peripheren T-Zell Lymphomen ein. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 33-36 Jahre. Zur geschlechtlichen Verteilung findet man unterschiedliche Daten. Vose et al. berichten von 75% männlichen Patienten,

Willemze et al. geben ein Verhältnis von 2:1 für die Frauen an [19][31]. Die Lymphome werden nach ihrem Phänotyp in zwei Gruppen unterteilt, eine größere Gruppe mit dem alpha/beta ($\alpha\beta$) T-Zell-Rezeptor mit CD8+; CD56- und eine kleinere Gruppe mit dem gamma/delta ($\gamma\delta$) T-Zell-Rezeptor mit CD8-; CD56+. In der WHO Klassifikation von 2008 wird das pannikulitisartige $\gamma\delta$ T-Zell Lymphom als eigenständige Untergruppe aufgeführt. Klinisch präsentieren sich die Lymphome mit multifokalen subkutanen Herden (78%) und B-Symptomen (59%). Ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 82% und ein Ereignisfreies-Überleben von 85% erreicht der $\alpha\beta$ -Typ, wohingegen der $\gamma\delta$ -Typ ein 5-Jahres-Gesamtüberleben und ein Ereignisfreies-Überleben von je 11% erreicht. Außerdem wurde als zusätzlich prognostischer Faktor das Vorhandensein eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) gefunden. "Das hämophagozytische Syndrom (Makrophagenaktivierungssyndrom) beschreibt den klinischen, histologischen und biologischen Symptomkomplex einer von T-Lymphozyten bzw. natürlichen Killerzellen ausgelösten Makrophagenstimulation mit nachfolgender Hämophagozytose" [31]. Unter Berücksichtigung eines vorhandenen HPS beträgt das 5-Jahres-Gesamtüberleben für den $\alpha\beta$ -Typ nur 46% [31].

Es existieren keine therapeutischen Standards. In der Primärtherapie werden häufig Steroide eingesetzt. CHOP-ähnliche Chemotherapien scheinen eine Option zu sein. Bei einem Rezidiv scheint eine Intensivierung der Chemotherapie wirksam zu sein (Level IV, Empfehlung C) [21].

1.3.5. Reife kutane T-Zell Lymphome

Zu den kutanen Formen der reifen T-Zell Lymphome gehören die *Mycosis fungoides (MF)* und das *Sézary Syndrom (SS)*. Das SS ist wahrscheinlich eine Variante der MF mit leukämischer Aussaat. Die MF verläuft stadienhaft und präsentiert sich initial als Dermatitis mit perivaskulärem Entzündungsinfiltrat. Im weiteren Verlauf nimmt die Tumormasse zu. Es bilden sich Plaques auf der Haut mit abszessartigen Lymphomzellansammlungen, den sogenannten Pautrier-Abszessen, bis hin zu großen ulzerierenden Tumoren. Die T-Zellen sind CD4 positiv. Die Prognosen für das 5-Jahresüberleben variieren je nach Erkrankungsstadium von 25% bis hin zu 90%. Im letzten Stadium mit generalisierter Erythrodermie beträgt das mediane Gesamtüberleben 1,5 Jahre. Es gibt eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten, wie unter anderem die lokale Therapie mit Bis-2-Chlorethylsulfid bzw. Schwefellost,

eine PUVA-Therapie mit Psoralen und UV-Licht, Bestrahlungen, extrakorporale Photopherese, Retinoide oder eine Therapie mit IFN- α . Eine kurative Therapie gibt es zurzeit jedoch nicht [33]. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass die allogene Stammzelltransplantation zu einer Remission von sonst therapieresistenten Tumoren führen kann [34].

1.4. International Prognostic Index

Der International Prognostic Index, kurz IPI, ist ein internationaler Prognoseindex für Non-Hodgkin-Lymphome. Er wurde 1993 in einer Metaanalyse mit mehr als 3200 Patienten entwickelt, die an einem aggressiven B-NHL erkrankt waren. Die folgenden fünf Faktoren fließen in den IPI ein:

- Alter >60 Jahre
- Stadium III oder IV nach Ann Arbor
- >1 extranodaler Befall
- erhöhter LDH-Wert im Serum
- ECOG-Performance-Status ≥ 2

Für jeden vorhandenen Faktor wird ein Punkt vergeben. Die Punkte werden addiert und die Gesamtpunktzahl bestimmt die Risikogruppe.

Für Patienten ≤ 60 Jahre gibt es den altersangepassten IPI, bei dem lediglich drei Faktoren berücksichtigt werden:

- Stadium III oder IV nach Ann Arbor
- erhöhter LDH-Wert im Serum
- ECOG ≥ 2

IPI (>60Jahre)	age-adjusted IPI (≤60Jahre)	Risikogruppe
0;1	0	niedrig
2	1	niedrig-intermediär
3	2	intermediär-hoch
4;5	3	hoch

Tabelle 2: IPI und dazugehörige Risikogruppe

IPI International prognostic Index

Es konnte gezeigt werden, dass bezüglich der vier Risikogruppen die 5-Jahresüberlebensrate und die Rate der kompletten Remission signifikant beeinflusst wird. Bezüglich der Risikogruppen beträgt das 5-Jahresüberleben 73%, 51%, 43% und 26% für Patienten über 60 Jahre mit einem hochmalignen B-NHL und einer Therapie ohne Rituximab [38]. Auch in aktuellen Analysen konnte eine prognostische Relevanz des IPI gezeigt werden. In einer Studie von 2005 betrug die Wahrscheinlichkeit für das 5-Jahresüberleben bei 125 Patienten, die an PTCL, ALCL und AITL erkrankten 74%, 49%, 21% und 6% bezogen auf die Riskogruppen niedrig, niedrig-intermediär, intermediär-hoch und hoch [36]. In einer anderen Studie von 2011, die nur Patienten mit PTCL-NOS enthielt, betrug die Wahrscheinlichkeit für das 5-Jahresüberleben anhand des IPI 0/1: 50%, 2: 33%, 3: 16%, 4/5: 11% [39].

1.5. Stammzelltransplantation

1.5.1. Grundlagen

Bei der Stammzelltransplantation (SZT/SCT) werden blutbildende bzw. hämatopoietische Stammzellen eines Stammzellspenders dem Empfänger intravenös appliziert. Der Tag der Stammzelltransplantation wird als Tag 0 des Therapieprotokolls bezeichnet. Die Stammzellen wandern in das Knochenmark und beginnen dort mit der Hämatopoiese, der Blutzellneubildung. Die multipotente hämatopoietische Stammzelle besitzt die Eigenschaft sich selbst zu regenerieren und sich über Vor- und Zwischenstufen zu allen Zellreihen des blutbildenden Systems zu differenzieren. Zu diesen gehören die lymphatischen Zellen und die myeloischen Zellen, wie die Erythrozyten, Thrombozyten und die Granulozyten mit Monozyten. Wenn der Empfänger den Leukozytenwert von >1 Gpt/l überschreitet, hat das leukozytäre Engraftment, also das Anwachsen der Stammzellen und die Neubildung der Blutzellen, stattgefunden. Dies findet in der Regel bei den allogenen transplantierten ab Tag 15-20 statt. Das thrombozytäre Engraftment findet bei transfusionsunabhängigen Werten von >20 Gpt/l bis >50 Gpt/l statt.

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden körperfremde Stammzellen eines verwandten oder unverwandten Spenders transplantiert, wohingegen bei der autologen Stammzelltransplantation eigene Stammzellen, die zuvor entnommen und kryokonserviert wurden, transplantiert werden.

Die Entscheidung, ob bei einem T-NHL oder auch bei anderen malignen Erkrankungen allogenen oder autolog transplantiert werden soll, hängt von verschiedenen Faktoren, wie z.B. dem Alter des Patienten, Art der Erkrankung, Allgemeinzustand des Patienten und Verfügbarkeit eines passenden Spenders ab.

Grundlage der autologen Transplantation ist die Umgehung der dosislimitierenden Hämatotoxizität und eine dadurch ermöglichte Steigerung der Chemotherapie-dosis bis unter die nächstfolgende, dosislimitierende Toxizitätsstufe, meistens die hepatische Toxizität oder Schleimhauttoxizität. Das biologische Alter des Patienten und seine Komorbiditäten spielen hierbei eine große Rolle.

Bei einer allogenen Transplantation besteht das Risiko an einer Graft-versus-Host Disease, die sogenannte Spender-gegen-Empfänger Erkrankung (GvHD), zu

erkranken. Andererseits bringt die allogene Transplantation den positiven Graft-versus-Leukemia-Effekt mit sich und sollte nach bereits erfolgloser autologer Transplantation, bei einem Rezidiv und bei hochmalignen Erkrankungen in Erwägung gezogen werden.

Eine leichte bis mittelgradige GvHD verbessert in der Regel die Prognose aufgrund des wirksam werdens des GvL-Effektes. Bei einer schweren GvHD wird der positive GvL-Effekt durch eine höhere Mortalität der GvHD und ihrer Behandlung überschattet. T-Zell depletierte Stammzellpräparate verringern indes das Risiko an einer GvHD zu erkranken, jedoch wird auch der positive GvL-Effekt verringert. Eine hohe Rezidivrate ist die Folge [44]. Weiden et al. konnten bereits 1979 signifikant den positiven Zusammenhang zwischen GvHD-erkrankten Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und einer 2,5fach niedrigeren Rezidivrate nachweisen [41]. In einer prospektiven Untersuchung von 1994 zeigte sich für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom Erkrankungen nach allogener Transplantation im Vergleich zu autologer Transplantation eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für ein Fortschreiten der Erkrankung (20% +/- 10% vs. 69% +/- 9%) [42].

Das Zusammenspiel zwischen Immunsuppression, GvHD und GvL-Effekt ist eine Gratwanderung.

	allogene Stammzelltransplantation	autologe Stammzelltransplantation
Vorteile	Graft-versus-Leukemia Effekt	schnelleres Engraftment → Infektionsrisiko ↓
	Risiko für einen Relaps ↓ [41] [42]	Risiko Transplantatabstoßung/-versagen ↓
		keine Graft-versus-Host Disease
		keine Spendersuche
Nachteile	Graft-versus-Host Disease [43]	Risiko für ein Rezidiv ↑
	Risiko Transplantatabstoßung/-versagen ↑	keinen Graft-versus-Leukemia Effekt
	langsames Engraftment → Infektionsrisiko ↑	
	Spendersuche	

Tabelle 3: Vergleich der allogenen und autologen Stammzelltransplantation

Die Stammzellen können auf verschiedene Weise dem Spender entnommen werden. Werden die Spenderstammzellen aus dem Knochenmark gewonnen, spricht man von Knochenmarkstransplantation. Bei der peripheren Stammzelltransplantation

werden die Stammzellen mittels G-CSF-Stimulation aus dem peripheren Blut gewonnen. Dieser Vorgang nennt sich Leukapherese. G-CSF ist ein „Colony stimulating factor“, der gentechnisch hergestellt wird und ein Ausschwemmen der Stammzellen ins periphere Blut bewirkt. Die Konzentration der CD34+-Zellen steigt von circa 0,05% bis um das hundertfache an und erreicht ein Maximum an Tag 4/5. Des Weiteren gibt es die Stammzellspende durch gewonnene Nabelschnurblutstammzellen [44]. Daten weisen darauf hin, dass eine periphere Blutstammzellspende mehr Vorteile bietet. Die Abstossungsreaktion einer peripheren Blutstammzellspende ist geringer im Vergleich zu einer aus dem Knochenmark gewonnenen Stammzellspende ($p = 0.003$). Auch das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben soll bei einer peripheren Blutstammzellspende verbessert sein (57% vs. 33%; 44% vs. 17%). Eine Erklärung hierfür könnte die grössere Anzahl CD 3+-T-Lymphozyten im peripheren Blut sein [47]. Allerdings ist die Rate der chronischen GvHD nach einer Stammzelltransplantation gegenüber der Knochenmarkstransplantation leicht erhöht, weshalb man bei der Transplantation nicht-maligner Erkrankungen, z.B. der schweren aplastischen Anämie, häufig Knochenmark als Transplantat wählt.

1.5.2. Humanes Leukozyten-Antigen

Die größte Bedeutung, ob es zu einer erfolgreichen Transplantation kommt, hängt von der Kompatibilität der Humanen Leukozyten-Antigene ab, kurz HLA. Diese Voraussetzung bestimmt ein Abstoßen oder Annahme des Transplantates, ebenso die Graft-versus-Host-Disease und der Graft-versus-Leukemia Effekt.

HLA sind Moleküle, die auf Zelloberflächen lokalisiert sind um prozessierte Antigene, in Form lysosomal aufbereiteter endogener oder exogener Proteinstrukturen, den T-Zellen zu präsentieren. Der Genlocus dieser Proteinstrukturen auf Chromosom 6 wird auch Haupthistokompatibilitätskomplex genannt, der major histocompatibility complex, MHC. Nach dem Genort werden HLA Moleküle auch MHC-Moleküle genannt, bei denen zwei Klassen unterschieden werden, MHC-Klasse I und MHC-Klasse II. Der Genlocus der MHC-Klasse I Molekülen kodiert drei Molekülstrukturen: **HLA-A**, **HLA-B** und **HLA-Cw**. Sie sind auf allen Körperzellen präsent, die einzige Ausnahme bilden Erythrozyten. MHC-Klasse II Moleküle besitzen ebenfalls drei Untergruppen: **HLA-DR**, **HLA-DP** und **HLA-DQ**. Diese Moleküle werden von

Antigenpräsentierenden-Zellen exprimiert, wie dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen und B-Zellen [44][48].

1.5.3. CD- „cluster of differentiation“

Zellen werden aufgrund ihrer Oberflächenmoleküle unterschieden, diese werden als CD- „cluster of differentiation“-Moleküle bezeichnet. Die zytotoxische T-Zelle exprimiert CD8, damit ist sie CD8+ und erkennt MHC-Klasse I Moleküle mit den darauf befindlichen endogenen oder exogenen Peptidantigenen. T-Helferzellen sind CD4+ und erkennen MHC-Klasse II Moleküle und den darauf affin gebundenen Antigenstrukturen [39].

1.5.4. Stammzellspendersuche

Durch die meiotische Keimzellreifung wird ein haploider Chromosomensatz des Vaters und der Mutter weitervererbt. Demzufolge wird väterlicherseits und mütterlicherseits ein Chromosom 6 mit den HLA-Genloci weitergegeben. Da manche Allelkombinationen häufiger vorkommen (positives Kopplungsungleichgewicht) und manche weniger (negatives Kopplungsungleichgewicht), findet sich in Deutschland bereits bei einem Spenderpool von 1.000.000 Spendern in 90% der Fälle für HLA-A, -B und -DRB1 ein identischer Spender. Die Anzahl der Spender verhält sich exponentiell zur Wahrscheinlichkeit einen passenden Spender zu finden (Abbildung 3: Auszug Müller CR, Ehninger G, Goldmann SF: Gene and haplotype frequencies for the loci HLA-A, HLA-B, and HLA-DR based on over 13,000 German blood donors. Human Immunology 2003; 64: 137-151) [49].

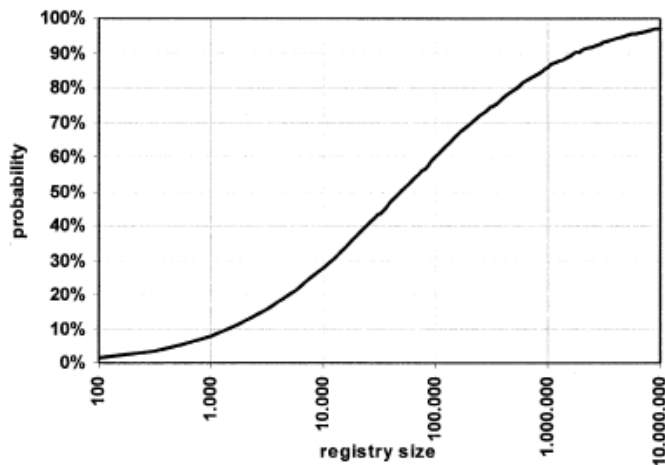


Abbildung 3: Auszug Müller CR, Ehninger G, Goldmann SF: Gene and haplotype frequencies for the loci HLA-A, HLA-B, and HLA-DR based on over 13,000 German blood donors. Human Immunology 2003; 64: 137-151

Im Oktober 2018 waren 33,657,996 potentielle Stammzellspender auf World Marrow Donor Association (WMDA) registriert, hiervon 752,487 Nabelschnurbluteinheiten [50]. Im Januar 2017 hatte eine Fusion von BMDW mit World Marrow Donor Association (WMDA) und NetCord zur weiteren Optimierung der Stammzellspendersuche stattgefunden [51][50].

Die Einleitung einer Stammzellspendersuche erfolgt durch den tätigen Arzt in der internistischen oder pädiatrischen Abteilung der Hämatologie/Onkologie. Der Patient kann auch einer von der Deutschen Gesellschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) anerkannten Transplantationseinheit vorgestellt werden. Das histokompatibilitätstestende Labor muss eine ASHI oder EFI Akkreditierung besitzen [52]. Wird eine nicht verwandte Familienspende angestrebt, so sollten sowohl beim Patienten als auch beim Spender die Genorte HLA-A, -B, -C, -DRB-1 und -DQB1 molekularbiologisch hochauflösend auf vierstelligem Allelniveau getestet werden. Serologische Testungen, wie der Mikrolymphozytotoxizitätstest, sind niedrigauflösend. Sie sind in der Lage ein Broad (z.B. DR2) und die Splits (z.B. DR15, DR16) eines Antigenes mittels zytotoxischer Antikörper und Komplement in Form einer Farbreaktion zu unterscheiden. Bei einer Geschwisterspende reicht es die Merkmale HLA-A, -B, -DRB1 und -DQB1 auf zweistelligem Niveau zu testen, wenn die HLA-Merkmalss segregation durch die Eltern geklärt ist. Ist dies nicht der Fall wird ebenfalls eine vierstellige Testung empfohlen, damit die HLA-Identität geklärt werden kann [53]. Immungenetisch gilt ein Spender als HLA-kompatibel, wenn alle getesteten Genorte (vierstellige Allele) mit dem Patienten übereinstimmen, sog. 10/10 Match. Bei Fehlen eines 10/10 Match Spenders wird von den meisten

Transplanteuren ein 9/10 Match Spender akzeptiert. Von einer HLA-Identität wird bei blutsverwandten Spender-Empfänger Konstellationen ausgegangen, wenn aus der Segregationsanalyse hervorgeht, dass jeweils derselbe väterliche und mütterliche Haplotyp ererbt wurde [52]. Gemäß DRG-Kodierleitfaden besteht eine HLA-Identität bei zweistelliger HLA-A, -B, -C und bei vierstelliger HLA-DRB1, -DQB1 Übereinstimmung [53].

1.5.5. Konditionierungstherapie

Die Konditionierungstherapie ist die Chemotherapie und eventuelle Radiotherapie, die unmittelbar vor Stammzelltransplantation durchgeführt wird. Die Unterdrückung des alten Immunsystems zur Ermöglichung eines Anwachsens des neuen Immunsystems und der Hämatopoiese ist die zentrale Aufgabe der Konditionierungstherapie. Das „alte, ursprüngliche“ blutbildende System des Empfängers wird vollständig oder teilweise zerstört um „Raum“ für das neue System zu schaffen. Die maligne Grunderkrankung soll durch diese Therapie soweit wie möglich reduziert werden.

Bei einer vollständigen Zerstörung des Systems spricht man von einer myeloablativen Konditionierungstherapie. Diese Protokolle haben die höchste antineoplastische Aktivität. Wird das System nur teilweise zerstört, so hat der Patient eine nicht-myeloablative Konditionierungstherapie erhalten [44].

Die Arbeitsgruppe um Bacigalupo et al. empfiehlt eine Kategorisierung der Konditionierungstherapien in drei Gruppen anhand der Dauer der Zytopenie und der Notwendigkeit einer Stammzelltransplantation. Es gibt die Gruppe der myeloablativen Behandlung (MA), die eine langanhaltende Zytopenie verursacht, normalerweise irreversibel ist und tödlich endet, wenn keine Stammzelltransplantation erfolgt. Die Gruppe der nicht-myeloablativen (NMA) Therapie verursacht eine minimale Zytopenie und es wird keine Stammzelltransplantation benötigt, da sich das Knochenmark von selbst erholen kann. Die Konditionierungstherapie in reduzierter Intensität (RIC, reduced intensity conditioning) kann weder der MA noch der NMA zugeordnet werden und befindet sich dazwischen. Die Zytopenie ist prolongiert und eine Stammzellunterstützung kann erforderlich werden. Im klinischen Alltag hat sich gezeigt, dass eine Stammzelltransplantation notwendig ist [46].

Bei einer myeloablativen Therapie wird üblicherweise Busulfan in einer Dosis von 12-16mg/kg/KG p.o., heute 12,8mg/kg/KG parenteral, als Standardmedikation zur Konditionierung eingesetzt, meist in Kombination mit Cyclophosphamid 120mg/kg/KG. Melphalan, Thiotepa oder auch Treosulfan stehen als weitere alkylierende Substanzen alternativ zur Verfügung.

Eine Ganzkörperbestrahlung (total body irradiation, TBI) wird fraktioniert durchgeführt. Dies bedeutet, dass die Bestrahlung in mehreren Sitzungen und gesplitteten Bestrahlungsdosen durchgeführt wird und insgesamt eine Dosis von 12 Gy erreicht werden kann. Die Fraktionierung soll dem restlichen Gewebe Regenerationszeit verschaffen und so die Toxizität mindern. Tumorzellen mit niedrigem Regenerationsvermögen besitzen indes keine Zeit sich zu regenerieren. Wenn die Gefahr für ein Rezidiv hoch ist, kann die Therapie durch andere Substanzen, wie VP-16 30mg/kg/KG intensiviert werden [44].

Bei einer nicht-myeloablativen Chemotherapie werden geringere Dosen zur Konditionierung eingesetzt. Busulfan wird mit 8 mg/kg/KG und Fludarabin mit 90-180mg/m² KO verabreicht. Eine TBI wird bei minimaler Konditionierung mit 2 Gy durchgeführt. Diese nicht-myeloablative Therapie schafft zwar Platz für das Engraftment, also das Anwachsen der Zellen, der anti-tumoröse Effekt hingegen wird vorwiegend durch die Spenderlymphozyten im Transplantat und durch die neu entstandenen Lymphozyten aus den Stammzellen erreicht. Die nicht-myeloablative Konditionierungstherapie nutzt also immunologische Effekte des gespendeten Immunsystems um maligne Zellen zu beseitigen. Dieser positive Effekt wird Graft-versus-Leukemia Effekt genannt, kurz GvL Effekt. Durch die geringere Toxizität wird dieses Konditionierungsregime vor allem bei älteren Patienten und bei Patienten, die keine Standardtransplantation tolerieren würden eingesetzt. Eine spätere Spenderlymphozytengabe, kurz DLI, kann bei einem drohenden oder manifesten Rezidiv oder sekundärem Transplantatversagen erfolgen und verstärkt den GvL Effekt [44].

Die RIC beinhaltet in der Regel eine Dosisreduktion der alkylierenden Substanzen oder der TBI um mindestens 30%. Meist wird Fludarabin eingesetzt in Kombination mit einem Alyklanz oder einer TBI [46].

	Vorteile	Nachteile
MA	Infektionsrisiko ↓	GvHD Risiko ↑
	Rezidivrisiko ↓	Schwere GvHD ↑
		Toxizität ↑
		Mortalität ↑ (TRM ↑)
		Nicht für alle Patienten geeignet
NMA	Auch für ältere Patienten (> 50 Jahre) möglich und bei Komorbiditäten	Hohe CD34+Zellzahl notwendig für Engraftment
	Toxizität ↓	Rezidivrisiko ↑
	Minimale Zytopenie	

Tabelle 4: Vor- und Nachteile der MA und NMA Konditionierungstherapie

MA myeloablativ, NMA nicht-myeloablativ, GvHD Graft-versus-Host Disease, TRM treatment-related mortality

1.5.6. Graft-versus-Host Disease - GvHD

1.5.6.1. Akute Graft-versus-Host Disease

Findet eine klinisch manifeste Immunantwort der Spenderlymphozyten gegen die Zellen des Empfängers statt, so hat der Empfänger eine *Spender-gegen-Wirt Erkrankung bzw. eine Graft-versus-Host Disease* entwickelt. Man unterscheidet eine akute Graft-versus-Host Disease (aGvHD) mit einem Auftreten klassischerweise ab Tag 8 bis Tag 100 und eine chronische Graft-versus-Host Disease (cGvHD) die sich ursprünglich ab Tag 100 manifestiert hat.

Die aGvHD tritt in 25-60% der Fälle nach HLA-identischer Familienspende auf und in bis zu 70% nach unverwandter Spende [44]. Sie manifestiert sich an den Epithelzellen der Haut, den Gallengangsepithelien und den Epithelien der Darmschleimhaut. Klinisch zeigt sich ein akuter Entzündungsverlauf, an der Haut mit begrenzt makulopapulösem Exanthem, welches schnell bis zu einer Erythrodermie an Größe zunehmen kann, bis hin zur Epidermiolyse mit Lyell-Syndrom. Die akute Darm-GvHD imponiert durch großvolumige Diarrhoen und dadurch bedingten Flüssigkeitsverlusten bis hin zum Absetzen freien Blutes und zum paralytischen Ileus. Die akute Leber-GvHD tritt durch cholestatische Zeichen, wie Bilirubinanstieg, in Erscheinung und kann bis zum Leberversagen führen. Ohne Therapie ist der Verlauf einer stärkeren GvHD in der Regel letal. Nur bei geringgradiger, isoliert kutaner Manifestation kann ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt sein. Die Einteilung der GvHD erfolgt seit 1974 bis heute nach Glucksberg [56]. Therapeutisch wird die akute GvHD mit Methylprednisolon 1-2mg/kgKG behandelt, wobei sich ein Therapieansprechen prognostisch günstig auswirkt. Die Prognose der Steroid-refraktären GvHD ist nach wie vor ernst, hierfür gibt es bis heute keinen therapeutischen Standard. Komplikationen treten im Rahmen der GvHD-bedingten Immundefizienz und der zusätzlich durch die steroidale Therapie bedingten Immunsuppression auf. In Folge dessen kann es zu schweren opportunistischen viralen, bakteriellen und mykotischen Infektionen kommen, die die häufigsten Todesursachen im Rahmen einer GvHD darstellen. Aus diesem Grund ist eine Reevaluierung der antiinfektiösen Prophylaxe und Therapie unerlässlich und bedarf einer eventuellen Intensivierung, um die drohende Infektionsgefahr zu bannen [44].

Zur Prophylaxe der GvHD können aus pharmakologischer Sicht verschiedene Medikamente zum Einsatz kommen. Im Bereich der Stammzelltransplantation wird

häufig Cyclosporin A (CSA, Sandimmun[®]) verwendet. Es handelt sich hierbei um einen Calcineurininhibitor, der den Signalweg des Calcineurins und damit die Transkription und Produktion des Interleukins-2 hemmt. Der Zielspiegel für CSA beträgt in der frühen Phase nach allogener Stammzelltransplantation üblicherweise 200-300 µg/l im Blut. Bei höheren Werten wirkt es toxisch für Leber und Nieren und führt zu anderen UAWs wie Hypertension, Nausea/Erbrechen und Krampfanfällen. Einen ähnlichen Wirkmechanismus weist das FK506 (Tacrolimus, Prograf[®]) auf, welches aufgrund seiner hepatischen Metabolisierung vorwiegend bei Lebertransplantationen Anwendung findet. Zur Hemmung der Purinsynthese kann auch Mycophenolat mofetil (MMF, Cellcept[®]) zum Einsatz kommen. Es hemmt die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase, das Schlüsselenzym zur De-Novo-Purinsynthese, welche vorwiegend in Lymphozyten stattfindet. Des Weiteren kommt Methotrexat zum Einsatz, ein Folsäureanalogon. Dies hemmt reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Auf immunologischer Ebene gibt es das Anti-Thymozyten-Globulin (ATG), welches aus Tierseren gewonnen wird und T-Zell spezifische Oberflächenmoleküle erkennt. Mittels Komplement kommt es zur Zellyse. Ein weiterer Vertreter auf immunologischer Basis ist das MabCampath (von *Cambridge Pathology*, Alemtuzumab[®]), ein monoklonaler humanisierter Antikörper der das Oberflächenantigen CD52 der Lymphozyten erkennt und ebenfalls durch Komplementaktivierung eine Zellyse herbeiführt [44].

Die Kombinationstherapie Methotrexat und Cyclosporin ist im Vergleich zu Cyclosporin alleine besser zur Prophylaxe einer akuten Graft-versus-Host Disease geeignet. Es verringert signifikant das Auftreten der aGvHD Grad II-IV [45].

Stadium	Haut	Leber	Gastrointestinaltrakt
0	Kein Exanthem	Bilirubin <2mg/dl	<500ml Diarrhoe/Tag
+	Makulopapulöses Exanthem <25% der Körperoberfläche	Bilirubin 2-2,9mg/dl	>500ml Diarrhoe/Tag
++	Makulopapulöses Exanthem 25-50% der Körperoberfläche	Bilirubin 3-6mg/dl	>1000-1500ml Diarrhoe/Tag
+++	>50%	Bilirubin 6,1-15mg/dl	>1500-2000ml Diarrhoe/Tag
++++	Generalisierte Erythrodermie mit Bullae und Desquamation	Bilirubin >15mg/dl	>2000ml Diarrhoe/Tag

Tabelle 5: Einteilung der akuten Graft-versus-Host Disease nach Glucksberg [56]

Grad	Grad der Organbeteiligung
I	Haut + bis ++; keine Leberbeteiligung, keine Beteiligung des GIT; keine Verschlechterung des klinischen Zustandes
II	Haut + bis +++; GIT + oder Leber +; leichte Verschlechterung des klinischen Zustandes
III	Haut ++ bis ++++; GIT ++ bis +++ und/oder Leber ++ bis ++++; merkliche Verschlechterung des klinischen Zustandes
IV	Haut ++++ oder Leber ++++ , wie Grad III und extremer Verschlechterung des klinischen Zustandes

Tabelle 6: Grading der akuten Graft-versus-Host Disease nach Glucksberg [56]

GIT Gastrointestinaltrakt

1.5.6.2. Chronische Graft-versus-Host Disease

Die chronische Graft-versus-Host Disease (cGvHD) kommt in etwa zu 50% nach allogener Stammzelltransplantation vor, im Durchschnitt 6 Monate nach Transplantation für durchschnittlich 2-3 Jahre [57]. Sie zeigt nicht das typische Bild einer zügig aufflammenden aGvHD, sondern ähnelt einem kollagenoseartigen Krankheitsbild mit schleichendem Beginn. Die Diagnose der cGvHD wird anhand der Klinik und der Histologie gestellt und nicht nach dem Stichtag 100, denn es gibt sowohl die klassische aGvHD bis Tag 100, als auch late-onset, wiederkehrende oder persistierende Formen nach Tag 100. Ebenso gibt es neben der klassischen cGvHD mit einem Auftreten nach Tag 100, bereits früher auftretende Formen oder sich überlappende akute und chronische Formen, das sogenannte overlap-syndrome.

Dieses ist mit einer vergleichsweise schlechten Prognose verbunden. Als Risikofaktoren zur Entwicklung einer chronischen GvHD gelten eine vorangegangene akute GvHD, ein höheres Patientenalter, peripheres Blut als Stammzellspenderquelle, eine HLA-identische unverwandte Spende oder ein HLA-mismatch, eine Donor-Lymphozyten-Gabe und die Kombination weiblicher Spender/männlicher Empfänger. Die cGvHD gilt als Hauptursache der NRM in Kombination mit den Risikofaktoren erniedrigte Thrombozytenzahl (<100 Gpt/l) und/oder Übergang einer progressiven cGvHD aus einer aGvHD.

Die cGvHD ist durch entzündliche Prozesse und Fibrosierungsvorgängen in Gelenken, Haut, Augen und anderen inneren Organen, wie Lunge, Leber, GIT und dem weiblichen Genitaltrakt gekennzeichnet. Sie kann je nach klinischem Ausmaß in begrenzt (limited) oder exzessiv (extensive) eingeteilt werden [69].

Limited	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lokalisierter Hautbefall und/oder 2. Hepatische Dysfunktion aufgrund der cGvHD
Extensive	<ol style="list-style-type: none"> 1. Generalisierter Hautbefall oder 2. Lokalisierter Hautbefall und/oder eingeschränkte Leberfunktion aufgrund der cGvHD mit <ol style="list-style-type: none"> a. Positive Histologie: chronisch aggressive Hepatitis, Leberzirrhose und/oder b. Augenbefall (Schirmer-Test <5 mm) und/oder c. Positive Histologie: Speicheldrüsen und/oder Mundschleimhaut und/oder d. sonstiger Organbefall

Tabelle 7: Seattle Klassifikation chronische Graft-versus-Host Disease [69]

Eine neuere Einteilung folgt anhand der betroffenen Region und einer Skala 0-3 (Tabelle 8).

Die Haut kann lokalisiert befallen sein (Fibrosierungen und Atrophien, ohne schweren Entzündungscharakter), aber auch generalisierte Formen mit schweren Entzündungen und Fibrosierungsvorgängen bis hin zu Gelenkkontrakturen sind beschrieben. Der Augenbefall reicht von trockenen, schmerzhaften und brennenden Augen bis zu Lichtempfindlichkeit und dem Vollbild einer Keratoconjunctivitis sicca (Schirmer-Test <5mm/5Minuten). Die orale cGvHD beinhaltet Xerostomie, Schleimhautatrophien, Pseudomembranen und Ulzerationen, wie auch durch

Fibrosierungsvorgänge eingeschränkte orale Bewegungsmöglichkeiten. Bei weiblichen Patientinnen kann es zu vaginalen Vernarbungen und Stenosen im Rahmen der lichenoiden Schleimhautreaktionen kommen. Die GIT Beteiligung unterscheidet sich nicht sehr von der akuten Form mit Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Gewichtsverlust und Anorexie, aber auch Strikturen im Verdauungstrakt kommen vor. Die Leber imponiert ähnlich der aGvHD durch Bilirubin- und/oder AP-Anstieg durch Zerstörung der kleinen Gallengänge mit Cholestase und portalen Entzündungen. In den Lungen kann es zu postinflammatorischen Fibrosierungen der Bronchiolen kommen und das Bild einer Bronchiolitits obliterans ausbilden mit verlängertem Expirium und erniedrigter FEV₁ [56][57].

Haut	0 = keine Manifestation/ keine Beeinträchtigung
Mund	1 = keine signifikante Beeinträchtigung bezüglich Funktion und bei
Augen	Aktivitäten des täglichen Lebens (leicht)
Gastrointestinaltrakt	2 = signifikante Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens
Leber	aber ohne größere Behinderung (moderat)
Lunge	3 = signifikante Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens mit
Gelenke/Faszien	größerer Behinderung (schwer)
Genitaltrakt	

Tabelle 8: Neue Einteilung der chronischen Graft-versus-Host Disease [57]

1.5.7. Therapie der akuten und chronischen GvHD

Die supportive Therapie der akuten GvHD beinhaltet Flüssigkeitsgaben, parenterale Zusatzernährung, analgetische Therapien, eine antimykotische Prophylaxe, hier hat sich Posaconazol dem Fluconazol als überlegen erwiesen [58], Protonenpumpeninhibitor-Therapie und bei infekt-getriggert GvHD die Behandlung dieser. Die immunsuppressive Prophylaxe sollte auf eine intravenöse Verabreichung umgestellt und ein Cyclosporin A Spiegel von über 200 ng/ml angestrebt werden. Primär soll Prednisolon 1-2mg/kg/Tag intravenös an Tag 1-4 verabreicht werden. Bei einem Ansprechen empfiehlt es sich die Dosis bis Tag 7 fortzuführen und dann zu reduzieren, bei Nicht-Ansprechen ist eine Zweitlinientherapie erforderlich. Diese kann entweder die Gabe von Mycophenolatmofetil (MMF; Cellcept[®]) oder Mycophenolat (MPA, Myfortic[®]), aber auch die zeitnahe extrakorporale Photopherese (ECP) sein

[59][60][61]. Weitere Optionen einer Zweitlinientherapie auf immunologischer Ebene ist die Gabe von Basiliximab (Simulect[®]), Daclizumab (Zenapax[®]), ATG (ATG Fresenius[®]) und Etanercept (Enbrel[®]) [62][63]. Etanercept kann vor allem bei der Darm- und/oder Haut-GvHD zum Einsatz kommen. Weitere Therapiemöglichkeiten sind Everolimus (Certican[®]) oder Sirolimus (Rapamune[®]) als mTOR-Antagonisten. Bei der Darm-GvHD ist eine Nahrungskarenz angezeigt und bei ausgeprägten Flüssigkeitsverlusten können ein Somatostatin-Perfusor oder auch Loperamidgaben zum Einsatz kommen. Die Haut-GvHD sollte zudem lokal mit Pflegecremes und/oder mit lokalen Immunsuppressiva behandelt werden. Auch kann hier die Psoralen- und Ultraviolet A-Bestrahlung (PUVA) angewandt werden [64].

Die chronische GvHD kann in milden Fällen lokal oder mit niedrig-dosiert systemischen Steroiden behandelt werden. Bei moderaten oder schweren Verläufen sollten Kortikosteroide per os als Erstlinien-Therapie zum Einsatz kommen (Prednisolon oder Methylprednisolon 1 mg/kg/Tag als morgendliche Einmaldosis). Bei schweren Fällen kommt zudem eine Kombinationstherapie zur Immunsuppression und zur Reduktion der Steroiddosis zum Einsatz mit entweder Cyclosporin A oder Tacrolimus. In der Zweilinien-Therapie wird die Photopherese, MMF, mTOR- Inhibitoren oder Calcineurin-Inhibitoren empfohlen [65].

Sehr vielversprechende Daten in der Therapie der chronischen GvHD gibt es für den JAK-2 Inhibitor Ruxolitinib [66].

2. Zielsetzung

T-Zell Lymphome sind eine seltene Erkrankung mit vielen Subentitäten, die zum Teil unterschiedlich behandelt werden. Wegen der geringen Fallzahlen gibt es nur wenig evidenzbasierte Therapieempfehlungen. Nicht selten gibt es, gerade in der Rezidivsituation, häufig keine konventionellen kurativen Therapieoptionen, so dass sich Transplantationsverfahren anbieten.

Das Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Studie ist die Bewertung der allogenen und autologen Stammzelltransplantation bei Patienten, die an einem inkurativen T-Zell Lymphom erkrankt sind.

Des Weiteren soll in der Zusammenschau mit publizierten Daten ein Vergleich bezüglich des krankheitsfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens mit den Daten der an der Universitätsmedizin Greifswald transplantierten Patienten erfolgen.

3. Methodik

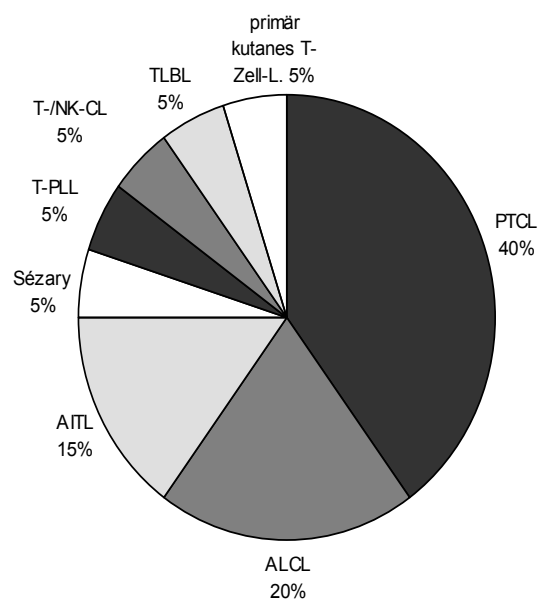
3.1. Studienpopulation

Patientendaten von 14 allogenen transplantierten Patienten und 6 autolog transplantierten Patienten wurden retrospektiv erhoben. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei Ersterkrankung zwischen 1989 und 2011. Die Stammzelltransplantationen wurden von 1996 bis 2013 durchgeführt. Es handelt sich um 13 männliche Patienten (65%) und 7 weibliche Patientinnen (35%). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei 44,6 Jahren (Intervall 20,3-63,8 Jahre). Zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation lag das Alter bei 46,4 Jahren (Median, Intervall 20,5-64,1 Jahre).

Bei 8 Patienten (40%) konnte ein peripheres T-Zell Lymphom (PTCL) diagnostiziert werden, 4 Patienten (20%) litten unter einem anaplastisch großzelligen T-Zell Lymphom (ALCL), 3 Patienten (15%) erkrankten an einem angioimmunoblastischen T-Zell Lymphom (AITL) und je 1 Patient (5%) befand sich in fortgeschrittenen Stadien eines Sézary Syndroms, einer T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL), eines T-/NK-Zell Lymphoms (nasaler Typ), eines hochmalignen Precursor T-Zell NHLs (TLBL) und eines primär kutanem aggressiven epidermotrophem T-Zell Lymphoms (Abbildung 4).

Abbildung 4: T-Zell Entitäten

PTCL peripheres T-Zell Lymphom
 ALCL anaplastisches grosszelliges T-Zell Lymphom
 AITL angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom
 Sézary Syndrom
 T-PLL T-Zell-Prolymphozytenleukämie
 T-/NK-CL T-/NK-T-Zell-Lymphom
 TLBL hochmalignes vorläufer T-Zell-Lymphom
 primär kutanes epidermotrophes T-Zell Lymphom



Bei 11 der Patienten (55%) befand sich die Erkrankung initial bereits in Stadium IV nach Ann-Arbor (Median Stadium IV (Intervall I-IV)). Weitere 6 Patienten (30%) befanden sich in Stadium III und 3 Patienten (15%) in Stadium I. Stadium II bot keiner der Patienten. B-Symptome fanden sich bei 9 Patienten (45%), bei 10 (50%) zeigte sich keine B-Symptomatik und bei einem Patienten fanden sich hierzu keine Angaben. Ein Knochenmarksbefall lag bei 9 Patienten vor (45%). Der mediane IPI war 2 (0-3), bei 14 Patienten (70%) lag der IPI bei ≥ 2 als Hinweis für eine Erkrankung mit einem erhöhten Risiko.

Alle Patienten waren vortherapiert mit im Median 8,5 Zyklen Chemotherapie (Intervall 2-38), hierunter im Median 2 verschiedene Regime (Intervall 1-4). Nach der letzten Chemotherapie befanden sich 9 Patienten (45%) in kompletter Remission, 10 Patienten (50%) waren in partieller Remission und ein Patient (5%) litt an einer progressiven Erkrankung.

Im Verlauf erlitten alle Patienten vor Transplantation einen Progress oder ein Rezidiv, 3 Patienten (15%) wurden bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung transplantiert. Die meisten Patienten befanden sich im weiteren Verlauf in fortgeschrittenen Ann-Arbor-Stadien (Median IV (I-IV); n= 14 Patienten (70%) Stadium IV).

Gemäß den Vorbehandlungen und der Einteilung in den IPI befanden sich alle Patienten in Hochrisikostadien und ein kurativer Ansatz durch alleinige Chemotherapie bestand nicht.

3.2. Material

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand klinischer Akten und standardisierter Untersuchungsbögen aus stationären und ambulanten Aufenthalten der Patienten.

Die Datenerhebung wurde im April 2017 abgeschlossen.

3.3. Methoden

Die Datenverarbeitung erfolgt mit dem Softwareprogramm MS-Excel (Microsoft, München, Deutschland) und des Statistik-Programmes WinStat für Excel (www.winstat.de). Die Überlebensraten wurden anhand des log-rank-Testes und nach Kaplan-Meyer ermittelt. Statistische Tests werden ggf. im Ergebnisteil angegeben.

Folgende Parameter wurden für die Patientendaten erfasst (Tabelle 9).

Patientendaten	Geschlecht
	Alter bei Erstdiagnose
	Alter bei Transplantation
	Datum Erstdiagnose
	Diagnose
	Ann Arbor Stadium initial
	B-Symptomatik
	Ann Arbor Stadium vor Transplantation
	CMV Status
	Blutgruppe
	LDH
	IPI
	Sorrow-Index
	Knochenmarkbefall

Tabelle 9: Patientendaten

Für den Spender wurden die Daten aus Tabelle 10 erfasst.

Spenderdaten	verwandt/unverwandt
	Geschlecht
	Alter bei Spende
	CMV Status
	Blutgruppe
	mismatch
	Stammzellspenderquelle KM/PSC

Tabelle 10: Spenderdaten

Für die Vorbehandlung der Grunderkrankung wurden Daten wie vorangegangene Chemotherapien, Radiotherapien und eventuelle Transplantationen erhoben.

Vorbehandlungen	Namen der Chemotherapeutika
	Chemotherapiezyklen
	Ggf. Bestrahlung
	Ggf. vorangegangene Transplantation

Tabelle 11: Vorbehandlungen

Im Rahmen der Transplantation wurde das Konditionierungsschema und die Zelldosis der CD34+-hämatopoietischen Stammzellen erfasst.

Konditionierung/ Transplantation	Konditionierungsschema
	Dosierung Konditionierung
	RIC/MAC
	CD34+ -Zelldosis

Tabelle 12: Konditionierung/Transplantation

Die Toxizität der Konditionierungstherapie wurde nach der organbezogenen Toxizität nach Bearman [54] erfasst.

Das Leukozytäre-Engraftment wurde bei einem Wert $>1,0$ Zellen/nl erreicht an Tag 1 von 3. Für die Thrombozyten galten Werte >20 ; >50 ; >100 Zellen/nl. Die Werte galten als erreicht, wenn sie an Tag 1 von 3 aufeinanderfolgenden Tagen ohne Transfusion erzielt wurden.

Engraftment	Leukozyten	>1 Zellen/nl
	Thrombozyten	>20 Zellen/nl
	Thrombozyten	>50 Zellen/nl
	Thrombozyten	>100 Zellen/nl

Tabelle 13: Engraftment

Die Erfassung der akuten Graft-versus-Host Disease erfolgte nach Glucksberg, außerdem wurde Beginn und Ende der aGvHD erfasst, sowie Therapie und eventuelle Therapierefraktärität.

Die chronische Graft-versus-Host Disease wurde nach den Kriterien der Seattle Gruppe eingeteilt. Zusätzlich erfolgte eine Einteilung nach den neuen Kriterien keine/leicht/moderat/schwer zur cGvHD. Ein weiteres Kriterium bilden die Thrombozyten-Werte zum Zeitpunkt der cGvHD, diese wurden in einen zusätzlichen Score eingeteilt (Thrombozyten/nl: >100 = Grad 0; $<100-50$ = Grad 1; $<50-20$ = Grad 2; <20 = Grad 3).

Die Therapie der akuten Graft-versus-Host Erkrankung wurde nach nationalen und internationalen Therapiestandards durchgeführt.

Der Krankheitsstatus wurde nach der letzten Chemotherapie und nach Stammzelltransplantation erfasst (Tabelle 14).

Status und Follow-up	Status nach letzter CTX
	Status nach Transplantation
	Ggf Rezidiv
	Datum Rezidiv
	Datum Follow-up
	Ggf Todesursache

Tabelle 14: Status und Follow-up

Die Unterscheidung des Krankheitsstatus erfolgte in:

- *Komplette Remission (complete remission, CR)*
- *Partielle Remission (partial remission, PR)*
- *Stabile Tumorerkrankung (stable disease, SD)*
- *Progrediente Tumorerkrankung (progressive disease, PD)*

Ein *Rezidiv (R)* wurde als erneutes Auftreten des Lymphoms bei Patienten nach erreichter Remission definiert.

Das *Krankheitsfreie Überleben (disease free survival DFS)* ist das zeitliche Intervall zwischen dem Tag der Transplantation und dem Tag des Auftretens eines Rezidivs bzw. dem letzten Follow-up ohne Krankheitsprogress. Das *Gesamtüberleben (overall survival, OS)* definiert sich als Zeitintervall zwischen dem Tag der Transplantation und dem Tag des letzten Follow-ups bzw. dem Todestag.

4. Ergebnisse

4.1. Patientendaten

20 Patienten mit einem medianen Alter von 46,5 Jahren (Intervall 20,5-64,1 Jahre) mit der Diagnose eines T-Zell Lymphoms unterzogen sich einer Stammzelltransplantation in der Universitätsmedizin Greifswald zwischen August 1996 und März 2013. Das letzte Follow-up erfolgte im April 2017.

Die Mehrheit der Patienten wurde entsprechend des International Prognostischen Index in die hoch und intermediär-hoch Risikogruppe eingeordnet (n = 14; 70%), wobei, bis auf drei, alle Patienten unter 60 Jahre alt waren und dementsprechend in den *age-adjusted IPI* eingeteilt wurden. Einen erhöhten LDH-Spiegel im peripheren Blut hatten ebenfalls 65% aller Patienten. Bezüglich des Komorbiditätsindex nach Sorrow erreichten 15 Patienten (75%) einen Index ≤ 3 . Im Median wiesen die Patienten einen guten Allgemeinzustand auf (Karnofsky Median 90% (80-100%); ECOG Median 0 (0-1)). Einen extranodalen Befall hatten 14 Patienten (70%) (s. Tabelle 15).

		allogen	autolog	alle
		n (%)	n (%)	n (%)
Patienten		14 (70)	6 (30)	20 (100)
Diagnose	PTCL	6 (42,9)	2 (33,3)	8 (60)
	ALCL	3 (21,4)	1 (16,7)	4 (20)
	AITL	2 (14,3)	1 (16,7)	3 (15)
	Séz.Syindr.	1 (7,1)	-	1 (5)
	TLBL	-	1 (16,7)	1 (5)
	T-/NK-CL	-	1 (16,7)	1 (5)
	T-PLL	1 (7,1)		1 (5)
	pceTCL	1 (7,1)		1 (5)
Ann Arbor initial	IV	9 (64,3)	2 (33,3)	11 (55)
	III	4 (28,6)	2 (33,3)	6 (30)
	II	-	-	-
	I	1 (7,1)	2 (33,3)	3 (15)
B-Symptome	ja	8 (57,1)	1 (16,7)	9 (45)
	nein	6 (42,9)	4 (66,7)	10 (50)
	unbekannt	-	1 (16,7)	1 (5)
erhöhter LDH-Wert		10 (71,4)	3 (50)	13 (65)
Alter bei ED in Jahre	Median (Intervall)	44,3 (20,3-63,8)	46,4 (40,2-63,3)	44,6 (20,3-63,8)
Alter bei SCT in Jahre	Median (Intervall)	46,1 (20,5-64,1)	51,1 (40,6-63,6)	46,4 (20,5-64,1)
männlich/weiblich		8/6 (57,1/42,9)	5/1 (83,3/16,7)	13/7 (65/35)
Knochenmarkbefall		8 (57,1)	1 (16,7)	9 (45)
CMV positiv		13 (92,6)	5 (83,3)	18 (90)
IPI	0	1 (7,1)	2 (33,3)	3 (15)
	1	3 (21,4)	-	3 (15)
	2	4 (28,6)	2 (33,3)	6 (30)
	3	6 (42,9)	2 (33,3)	8 (40)
	4	-	-	-
Sorrow Index	0	7 (50)	-	7 (35)
	1	3 (21,4)	1 (16,7)	4 (20)
	2	-	-	-
	3	2 (14,3)	2 (33,3)	4 (20)
	4	1 (7,1)	2 (33,3)	3 (15)
	5	1 (7,1)	1 (16,7)	2 (10)
Status nach letzter Chemotherapie	CR	6 (42,9)	3 (50)	9 (45)
	PR	8 (57,1)	2 (33,3)	10 (50)
	PD	-	1 (16,7)	1 (5)

Tabelle 15: Übersicht der Patientendaten

PTCL peripheres T-Zell Lymphom, ALCL anaplastisches großzelliges Lymphom, AITL angioimmunoblastisches Lymphom, Séz. Syindr. Sézary Syndrom, TLBL lymphoblastisches T-Zell Lymphom, T-/NK-CL T-/NK-Zell Lymphom, T-PLL T-Zell Prolymphozyten Leukämie, pceTCL primär kutanes aggressives epidermotropes T-Zell Lymphom, CR komplette Remission, PR partielle Remission, PD progressive Erkrankung

Pat.	Alter bei ED (Jahre)	G	Tx	Diag.	Ann Arbor initial	KI	IPI	Sorrow	ED-Tx (Monate)	Status nach Tx	OS ab Tx (Jahre)	Outcome
1	43,2	m	allo	PTCL	IIIB	90	2	0	32,4	CR	13,3	l
2	41,0	w	allo	ALCL	IVB	90	2	0	13,4	CR	13,4	l
3	50,6	m	allo	AITL	IVB	90	3	1	14,1	CR	0,2	t
4	44,8	w	allo	PTCL	IVA	90	3	0	19,3	CR	0,5	t
5	44,7	m	allo	Sez.	IVA	90	3	3	6,1	CR	10,3	l
6	44,0	m	allo	PTCL	IVB	90	3	0	7,2	CR	1,4	t
7	35,1	m	allo	ALCL	IIIB	90	1	4	60,8	CR	6,1	l
8	57,9	w	allo	ALCL	IA	90	0	3	19,1	CR	0,1	t
9	55,1	m	allo	AITL	IIIB	80	2	1	8,5	CR	6,9	l
10	48,2	m	allo	PTCL	IVB	80	2	1	5,7	CR	0,5	t
11	63,8	w	allo	P-TLL	IVA	90	3	5	3,5	CR	3,5	t
12	20,3	m	allo	PTCL	IVB	90	3	0	2,6	CR	5,2	l
13	27,9	w	allo	PTCL	IIIA	90	1	0	7,4	CR	0,3	t
14	40,3	w	allo	pceTCL	IVA	90	1	0	73,8	CR	2,6	t
15	44,6	m	auto	ALCL	IA	90	0	1	85,1	CR	2,7	l
16	40,2	m	auto	L-TCL	IIIA	90	2	4	4,9	CR	0,9	t
17	63,3	m	auto	PTCL	IV	80	3	3	3,1	PD	0,4	t
18	62,2	m	auto	AITL	IIIB	90	2	5	3,8	CR	4,5	t
19	44,2	w	auto	PTCL	IVA	80	3	4	3,1	PD	0,3	t
20	48,2	m	auto	T/NK-CL	IA	90	0	3	26,9	CR	3,9	l

Tabelle 16: Übersicht Patientenverlauf

ED Erstdiagnose, G Geschlecht, Tx Transplantation, KI Karnofsky Index, IPI International Prognostic Index, OS Overall Survival bzw Gesamtüberleben, l lebt, t verstorben (PTCL peripheres T-Zell Lymphom, ALCL anaplastisches großzelliges Lymphom, AITL angioimmunoblastisches Lymphom, Séz. Syndr. Sézary Syndrom, TLBL lymphoblastisches T-Zell Lymphom, T/NK-CL T-/NK-Zell Lymphom, T-PLL T-Zell Prolymphozyten Leukämie, pceTCL primär kutanes aggressives epidermotropes T-Zell Lymphom

4.2. Vorbehandlung und Outcome

Alle Patienten waren intensiv vorbehandelt mit im Median 8,5 Zyklen Chemotherapie (Intervall 2-38) und im Median mit 2 verschiedenen Regimen (Intervall 1-4). Bei den meisten Patienten wurde CHOP bzw. CHOEP (n = 14; 70%) verabreicht. Weitere Therapieschemata waren DHAP (n = 8; 40%) und Alemtuzumab (n = 4; 20%). Jeweils ein Patient wurde mit BEACOPP, Cladribine, Carmustin, nach dem T-ALL Protokoll, ARA-C/Idarubicin, Bleomycin, MTX, VACOP-B, Dexamethason-BEAM, VIP, Cisplatin, VIPD bzw. dem SMILE Protokoll behandelt (Tabelle 17).

Insgesamt befanden sich 9 Patienten (45%) nach Abschluss der letzten Chemotherapie in kompletter Remission. Eine partielle Remission wurde bei 10 Patienten (50%) erreicht und ein Patient litt unter einer progressiven Erkrankung (5%).

Allogene Stammzelltransplantation			Autologe Stammzelltransplantation		
Nr.	Chemotherapie	Status nach CTX	Nr.	Chemotherapie	Status nach CTX
1	1*CHOP-G-CSF/3*Leustatin/T-ALL-Protokoll Vorphase, Ind.phase I, Ind.phase II	CR	15	3*Bleo-CHOP/VACOP-B-Protokoll	CR
2	8*CHOP/4*DHAP	CR	16	T-ALL Protokoll Ind.phase I und II/Konsolidation I nach T-ALL Protokoll	CR
3	1*BEACOPP/8*CHOP/4*DHAP	CR	17	2*MTX	PR
4	3*CHOP/2*CHOEP	CR	18	3*Dexa-BEAM/1*BCNU	PR
5	2*CHOP-21/1*CHOP-14/19Alemtuzumab	CR	19	2*DHAP/VIP-Protokoll	PD
6	8*CHOP	PR	20	4*Cisplatin-mono-Protokoll/3*VIPD/2*Smile-Protokoll	CR
7	8*CHOEP/5*DHAP	PR			
8	6*CHOP-21/3*DHAP	PR			
9	6*CHOP-21/11*Alemtuzumab	PR			
10	5*CHOP-14/1*DHAP/8*Alemtuzumab/Idarubicin/Ara-C	PR			
11	38*Alemtuzumab	PR			
12	1*CHOEP-14/1*DHAP/1*Cladribine	PR			
13	6*CHOP-14/2*DHAP	CR			
14	2*PUVA+Interferon α /6*CHOEP	PR			

Tabelle 17: Übersicht Chemotherapie

CTX Chemotherapie, CR komplette Remission, PR partielle Remission, PD progressive Erkrankung

4.3. Spenderdaten

Bei den allogenen transplantierten Patienten erhielten 5/14 Patienten eine familiäre Stammzellspende (35,7%; Pat.Nr. 1, 2, 7, 8, 9). Es gab unter den Fremdspendertransplantierten zwei Patienten mit einem Spendermismatch (Pat.Nr. 11: B-Subtyp Mismatch, Pat. Nr. 14: A-Subtyp Mismatch) als Risikofaktor. Alle Patienten wurden mit G-CSF-mobilisierten peripheren Blutstammzellen transplantiert. Das Alter der Spender lag bei der Stammzellspende bei 44,6 Jahren (Median, Intervall 18,7-52,6 Jahre). Es wurden zwei männliche Patienten von je einem weiblichen Spender transplantiert (14,3%, Pat.Nr. 9, 12). Drei Patienten (21,4%, Pat.Nr. 2, 6, 7) erhielten Stammzellen eines CMV-IgG seronegativen

Spenders. Zwei der Empfänger waren selbst CMV-IgG seropositiv (Pat.Nr. 2,7) und ein Patient ebenfalls wie der Spender CMV-IgG seronegativ (Pat.Nr. 6) (Tabelle 18).

	alloTx-Patienten n (%)
Stammzellquelle (KM/PSC)	0/14 (0/100)
verwandt/unverwandt	5/9 (35,7/64,3)
HLA Antigen-Mismatch j/n	2/14 (14,3/85,7)
SCD: weiblich → männlich	2 (14,3)
CMV: neg → pos	3 (21,4)

Tabelle 18: Übersicht Spenderdaten und Risikofaktoren

KM Knochenmark, PSC periphere Stammzellen, HLA humanes Leukozytenantigen, SCD Stammzellspender, CMV Cytomegalievirus, alloTx allogene Transplantation

4.4. Konditionierung

Das bevorzugte Therapiekonzept war die allogene Stammzelltransplantation. 6 Patienten wurden (n = 30%) mit einer Hochdosischemotherapie und einer autologen Stammzellspende behandelt. 2 dieser Patienten wurden autolog transplantiert, bevor die allogene Stammzelltransplantation an der Universitätsmedizin Greifswald etabliert war, 3 Patienten waren für eine allogene Transplantation ungeeignet und ein Patient wurde nach dem SMILE Protokoll [67][68] behandelt.

11 der 14 allogenen transplantierten Patienten erhielten zudem einen Antikörper zur Konditionierungstherapie (n = 10: Alemtuzumab, n = 1: Anti-Thymozyten-Globulin). Bei den autolog transplantierten Patienten (Patient 15-20, Tabelle 19) wurden 3 Patienten mit Busulfan/Cyclophosphamid behandelt und je ein Patient mit BEAM, VIC und Busulfan/Thiotepa.

Bei den allogenen Transplantierten (Patient 1-14, Tabelle 19) wurde bei 5 Patienten Busulfan/Etoposid/Cyclophosphamid, bei 3 Patienten Treosulfan/Fludarabine und bei zwei Patienten TBI/Fludarabine verabreicht. Bei je einem Patienten wurde die Konditionierungstherapie mit Busulfan/Fludarabine, Busulfan/Cyclophosphamid, Melphalan/Fludarabine und Busulfan/Melphalan/Thiotepa durchgeführt.

Myeloablative war die Behandlung in 7 Fällen (50%) der insgesamt 14 allogenen transplantierten Patienten (Patient Nr. 1, 6, 7, 9, 10, 12, 13) [84].

Patient Nr.	Konditionierungsschema
1	4*Bu 1424mg/ 5*Flu 50mg
2	5*Flu 54mg/ 3*Treo 21,6mg
3	5*Flu 66mg/ 3*Treo 26,4mg
4	5*Flu 54,3mg/ 3*Treo 21,72mg
5	5*Flu 56mg
6	4*Bu 268,8mg/ 2*Cy 5040mg/ 1*Etoposid 2520mg
7	4*Bu 350mg/ 2*Cy 6570mg/ 1*Etoposid 3285mg
8	5*Flu 48,6mg
9	4*Bu 243,2mg/ 2*Cy 4560mg
10	4*Bu 198mg/ 2*Cy 3720mg/ 1*Etoposid 1860mg
11	3*Flu 58,2mg/ 1*Melphalan 271,6mg
12	4*Bu 252,8mg/ 2*Cy 4740mg/ 1*Etoposid 2370mg
13	4*Bu 188mg/ 2*Cy 3522mg/ 1*Etoposid 1761mg
14	2*Bu 185mg/ 6*Flu 48mg/ 2*Thiotepa 290mg
15	4*Bu 312mg/ 2*Cy 4680mg
16	4*Bu 300mg/ 2*Cy 4500mg
17	4*Bu 296mg/ 2*Thiotepa 370mg
18	1*BCNU 678mg/ 4*Ara-C 452mg/ 4*Etoposid 339mg/ 1*Melphalan 316,4mg
19	3*Etoposid 920mg/ 3*Carboplatin 920mg/ 4*Ifosfamid 5520mg
20	4*Bu 272mg/ 2*Cy 5100mg

Tabelle 19: Konditionierungsschemata

Bu Busulfan, Cy Cyclophosphamid, Flu Fludarabin, Treo Treosulfan, TBI (total body irradiation) Ganzkörperbestrahlung, BCNU Carmustin, Ara-C Cytarabin

4.5. Bearman Toxizität [54]

Die Toxizität der Konditionierungstherapie wurde ab Tag 0 bis Tag 14 ausgewertet. Mehrheitlich war die Toxizität mild bis moderat.

Laut Bearman Toxizität [54] (Tabelle 20) waren 75% der Patienten von einer Mukositis \geq Grad I betroffen. Von einer Nierentoxizität Grad I und II waren 40% der Patienten betroffen und ein Patient litt an einer Harnblasentoxizität, die sich über Tag 7 hinaus durch eine nachweisbare Hämaturie äußerte. 9 Patienten litten unter Diarrhoe oder Obstipation und hatten eine GIT-Toxizität von Grad I und II. Eine Patientin (Pat.Nr. 17) litt an einer ZNS Toxizität von Grad II die sich durch Vigilanzminderung und Orientierungsstörungen äußerte (V.a. Ifosfamidpsychose). Zu Beeinträchtigungen der Lunge und des Herzens kam es bei keinem Patienten. Es wurde nur ein Fall von Grad III Toxizität und kein Todesfall beobachtet.

Toxizitätsgrad		Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Herz	n (%)	20 (100)	-	-	-	-
Harnblase		19 (95)	-	1 (5)	-	-
Niere		12 (60)	7 (35)	1 (5)	-	-
Lunge		20 (100)	-	-	-	-
Leber		12 (60)	8 (40)	-	-	-
ZNS		19 (95)	-	1 (5)	-	-
Mund-SH		5 (25)	3 (15)	11 (55)	1 (5)	-
GIT		11 (55)	8 (40)	1 (5)	-	-

Tabelle 20: Bearman Toxizität [54]

ZNS zentrales Nervensystem, Mund-SH Mundschleimhaut, GIT Gastrointestinaltrakt

4.6. Transplantation

Alle Patienten wurden in einem medianen Zeitrahmen von 8 Monaten ab Diagnosestellung transplantiert (Intervall 2,6-85,1 Monate). Die Zeitspanne ab letzter Chemotherapie bis zur Transplantation betrug im Median 1,4 Monate (Intervall 0,2-7,4 Monate).

	alle Tx-Patienten	alloTx-Patienten	autoTx-Patienten
Zeitspanne ED-TX in Monate (Intervall)	8 (2,6 – 85,1)	11 (2,6 – 73,8)	4,3 (3,1 – 85,1)
Zeitspanne letzte CTX-TX in Monate (Intervall)	1,4 (0,2 – 7,4)	1,5 (0,2 – 7,4)	1,3 (0,8 – 2,2)

Tabelle 21: Zeitspannen Erstdiagnose bzw. letzte Chemotherapie bis Stammzelltransplantation

Tx Transplantation, allo allogene, auto autologe

Alle Patienten erhielten G-CSF mobilisierte Zellen aus dem peripheren Blut. Die mediane Stammzelldosis für alle Patienten war $5,74 \times 10^6$ CD-34⁺- Zellen pro Kilogramm Körpergewicht (Intervall 2,12-18,4; allogene: Median 5,86, Intervall 2,61-10,2; autologe: Median 3,65, Intervall 2,12-18,4) (Tabelle 22).

	alle Tx-Patienten	alloTx-Patienten	autoTx-Patienten
CD34+-Zellen/kgKG x10*6 Median (Intervall)	5,86 (2,12 -18,4)	5,86 (3,54-10,2)	3,65 (2,12-18,4)

Tabelle 22: Stammzellspenderdosis

Tx Transplantation, allo allogene, auto autologe

4.7. GvHD-Prophylaxe, Supportive Therapie und Engraftment

In 11 Patienten wurde ein Antikörper zur in-vivo T-Zelldepletion vor allogener Transplantation verabreicht (Alemtuzumab: n = 10, Anti-Thymozyten-Globulin: n = 1). Ausserdem wurde zur GvHD- Prophylaxe Cyclosporin A eingesetzt, entweder in Kombination mit kurzzeitiger Methotrexat-Gabe (n = 12) oder mit Mycophenolat Mofetil (n = 2) in Abhängigkeit des jeweiligen Transplantationsprotokolles. Die GvHD-Prophylaxe wurde bis Tag + 100 oder Tag + 180 fortgeführt. Zur supportiven Therapie wurden Virustatika, Antimykotika und Antibiotika gemäss den Richtlinien eingesetzt [70]. Bei Fieber $>38,3^{\circ}\text{C}$ wurden Breitspektrumantibiotika verabreicht bestehend aus Ceftazidim oder einem Carbapenem, jeweils in Kombination mit Vancomycin. Alle Patienten erhielten zur Stimulation der Hämatopoiese G-CSF ab Tag +1 nach Transplantation. Blutanalysen mit Blutbildkontrollen und klinischer Chemie erfolgten mindestens einmal täglich. Bei einem Hämoglobin <8 mg/dl wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert und bei Thrombozyten <10 Zellen/nl wurden prophylaktisch Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Als Tag 0 wird der Tag der Stammzelltransplantation definiert. Die Definition für das Leukozytenengraftment war die absolute Leukozytenzahl von 1,0 Zellen/nl an drei aufeinanderfolgenden Tagen ab Tag 0. Der Tag mit Thrombozytenzahlen von 20 Zellen/nl und 50 Zellen/nl unabhängig von einer Thrombozytenfransfusionen wurde als Thrombozytenengraftment der jeweiligen Stufe definiert.

4.8. Engraftment

Insgesamt lag bei 20 Patienten ein medianes Engraftment der Leukozyten $>1,0$ Zellen/nl nach 12,5 Tagen vor (Intervall 8-27 Tage); 17 Patienten zeigten ein medianes Engraftment für Thrombozyten >20 Zellen/nl nach 12 Tagen (Intervall 7-41 Tage); bei 2 Patienten fielen die Thrombozyten nicht auf <20 Zellen/nl ab und ein Patient erreichte aufgrund von Komplikationen die Thrombozytenzahl nicht und verstarb (Patient Nr. 3 mit Transplantatversagen und Sepsis, DFS 1,5 Monate, OS 2,5 Monate). Thrombozyten >50 Zellen/nl erreichten 18 Patienten nach 15,5 Tagen (Median, Intervall 8-395 Tage); Thrombozytenzahlen >100 Zellen/nl haben 14 Patienten nach 24,5 Tagen (Median, Intervall 14-560 Tage) erreicht.

Alle 14 Patienten nach allogener Transplantation erreichten das Leukozytenengraftment von $>1,0$ Zellen/nl bei einem Median von 15 Tagen (Intervall 10-27 Tage). Das thrombozytäre Engraftment für Thrombozyten >20 Zellen/nl lag für 11 Patienten bei einem Median von 12 Tagen (Intervall 7-41 Tage), 2 Patienten unterschritten den Schwellenwert von 20 Zellen/nl nicht. Ein weiterer Patient erhielt posttransplantativ permanent Thrombozytenkonzentrate und kann für diese Engraftmentanalyse nicht berücksichtigt werden. Dieser Patient (Patient Nr. 3) entwickelte ein Rezidiv (DFS= 1,5 Monate), ein Transplantatversagen und eine Sepsis, er starb nach 2,5 Monaten. Für das weitere Engraftment bei Thrombozyten von >50 Zellen/nl lag der Median für 13 Patienten bei 16 Tagen (Intervall 8-395 Tage), Thrombozyten-Werte >100 /nl erreichten 11 Patienten bei einem Median von 29 Tagen (Intervall 14-560 Tage).

Die 6 autolog transplantierten Patienten erreichten eine Leukozytenwert von $>1,0$ Zellen/nl ab Tag 10 (Intervall 8-12 Tage) nach Transplantation; Thrombozyten >20 Zellen/nl bei einem Median von 12,5 Tagen (Intervall 7-18 Tage); 5 Patienten erreichten Thrombozyten >50 Zellen/nl nach 15 Tagen (Intervall 11-17) und 3 Patienten erreichten Thrombozyten >100 Zellen/nl bei einem Median von 18 Tagen (Intervall 16-329 Tage).

Im Vergleich war das leukozytäre Engraftment bei den autolog transplantierten Patienten früher als bei den allogenen Transplantierten. Das weitere Engraftment für die Thrombozyten war im Verlauf weitestgehend ähnlich.

Engraftment	n	L $>1,0$ Tage	n	TZ >20 Tage	n	TZ >50 Tage	n	Tz >100 Tage
alle Tx-Patienten Median (Intervall)	20	12,5 (8-27)	17	12 (7-41)	16	15,5 (8-395)	12	24,5 (14-560)
alloTx-Patienten Median (Intervall)	14	15 (10-27)	11	12 (7-41)	13	16 (8-395)	11	29 (14-560)
autoTx-Patienten Median (Intervall)	6	10 (8-12)	6	12,5 (7-18)	5	15 (11-17)	3	18 (16-329)

Tabelle 23: Engraftment

Tx Transplantation, allo allogenen, auto autolog, n Anzahl, L Leukozyten, TZ Thrombozyten

4.9. Krankheitsstatus nach Transplantation

Nach allogener Transplantation erreichten alle Patienten eine CR. 8 Patienten (Pat. Nr.: 3, 4, 5, 8, 10, 11, 13, 14) erlitten ein Rezidiv (57,14%) nach einem Median von 2,9 Monaten (Intervall 0,6-120 Monate) und hiervon sind 7 Patienten bereits verstorben (Median 5,5 Monate, Intervall 0,8-41,7 Monate).

Nach autologer Transplantation hatten 4 Patienten eine CR (66,7%) erreicht und 2 Patienten litten an einem Progress des Lymphoms (PD), (33,3%). 3 Patienten (50%) hatten schon vor Transplantation eine CR und ein Patient erreichte aus einer PR eine CR, erlitt jedoch nach 4,5 Jahren ein Rezidiv und verstarb nach weiteren 4 Monaten. Ein weiterer Patient erlitt nach 9,6 Monaten ein Rezidiv und verstarb 1,6 Monate nach gesichertem Rezidiv. Die anderen beiden Patienten (PR und PD) erreichten keine CR und die Erkrankung schritt nach einem Zeitintervall von 13 bzw. 29 Tagen posttransplantationem fort. Sie verstarben 3,1 bzw. 4,7 Monate nach der Transplantation.

Abbildung 5 gibt die Anzahl der Patienten wieder, die nach Transplantation eine CR erreichten und an einem Rezidiv bzw. an einer PD erkrankten.

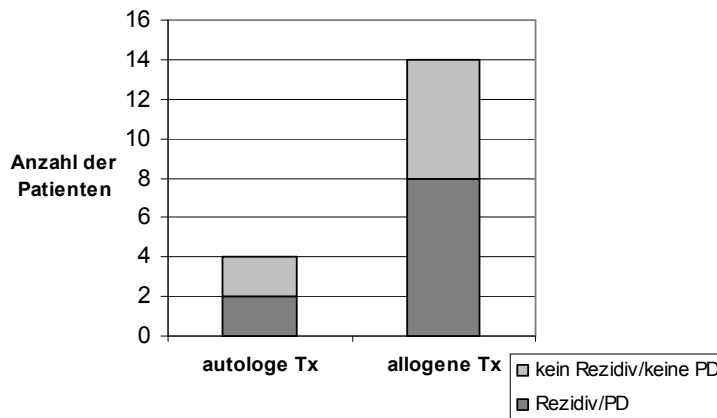


Abbildung 5: Anzahl der Patienten in CR nach Transplantation mit und ohne Rezidiv/PD

CR komplette Remission, PD progressive Disease

In Abbildung 6 ist das Krankheitsfreie Überleben für die beiden Gruppen nach autologer und allogener Transplantation aufgeführt (Log-rank Test, $p = 0,58$).

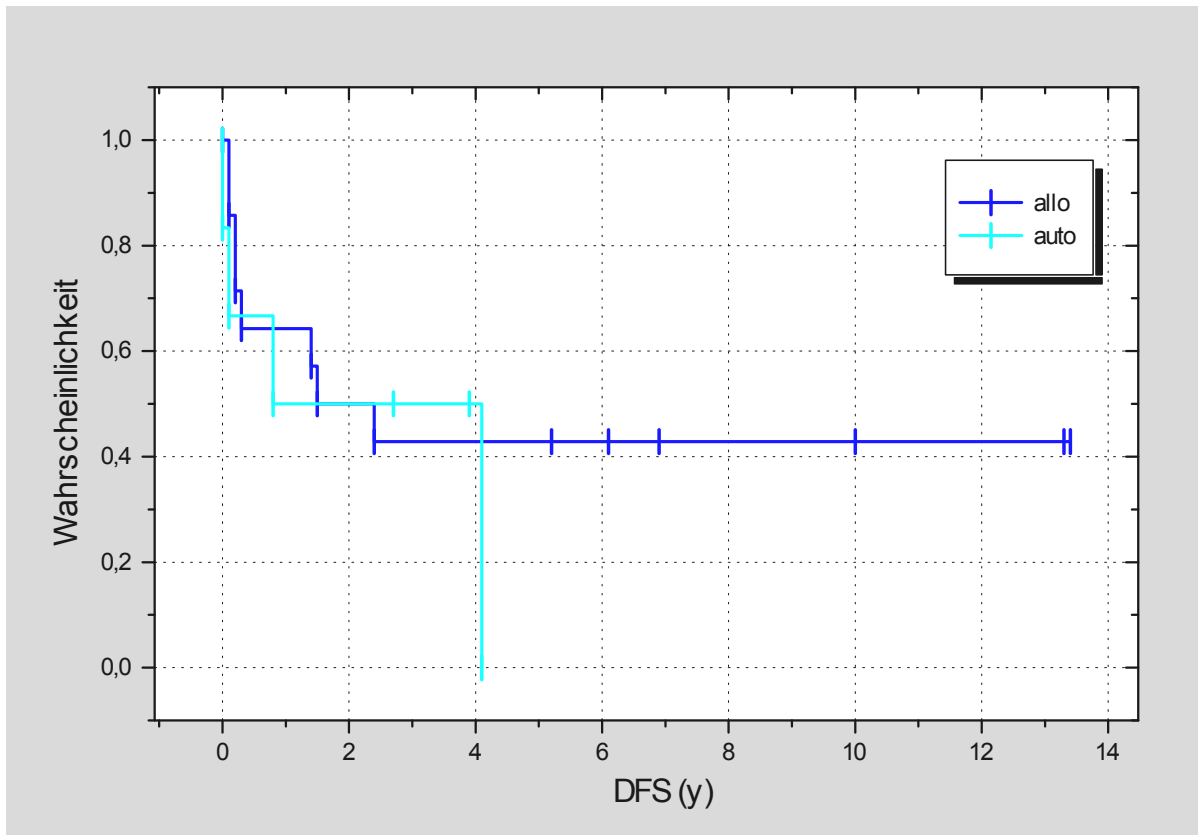


Abbildung 6: Krankheitsfreies Überleben

auto autolog, allo allogene, DFS disease free survival

4.10. GvHD

4.10.1. Akute GvHD

Nach einem Zeitintervall von 43,5 Tagen (Median, Intervall 21-95 Tage) ab Transplantation trat bei 42,9% (n = 6/14) der allogenen transplantierten Patienten eine akute GvHD auf. Bei 4/14 Patienten war die akute GvHD mild bis moderat (Grad I-II) und schwerwiegend (Grad III) bei 2 Patienten. Die betroffenen Patienten wurden mit Steroiden behandelt und nur ein Patient (16,7%) zeigte eine Steroidrefraktärität ohne Ausheilung der Erkrankung. Dieser Patient verstarb nach 2,5 Monaten ab Transplantation (Todesursachen: EBV- PTL, Sepsis, Rezidiv, Transplantatversagen). Bei 4 Patienten (66,7%) heilte die Erkrankung nach 47 Tagen (Median, Intervall 16-52 Tage) aus. Ein weiterer Patient sprach auf Steroide an, verstarb jedoch aufgrund anderer Ursachen vor einem Ausheilen der akuten GvHD. Todesursache war ein Lymphomezidiv, Transplantatversagen und Sepsis. Grad IV entwickelte kein Patient.

aGvHD		0	+	++	+++	++++
Haut	n (%)	9 (64,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	1 (7,1)	-
Leber		13 (92,9)	-	1 (7,1)	-	-
GIT		12 (85,7)	-	-	2 (14,3)	-
Grad		0	I	II	III	IV
Patienten		8 (57,1)	4 (28,6)	-	2 (14,3)	-

Tabelle 24: Akute GvHD nach Glucksberg

GvHD Graft-versus-Host Disease, GIT Gastrointestinaltrakt

Von den Patienten mit akuter GvHD, verstarben 66,7%. Von den Patienten, die keine akute GvHD entwickelten, verstarben 50% (Abbildung 7).

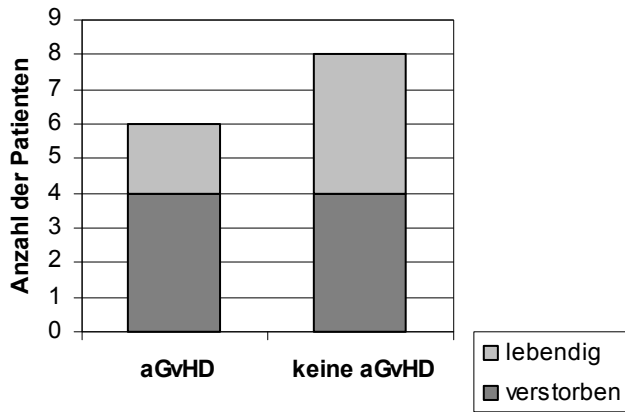


Abbildung 7: Anzahl der lebendigen/verstorbenen Patienten mit/ohne akute GvHD

GvHD Graft-versus-Host Disease

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Gesamtüberlebens in Bezug auf die akute GvHD (Log-rank Test: p-Wert 0,63), (Abbildung 8).

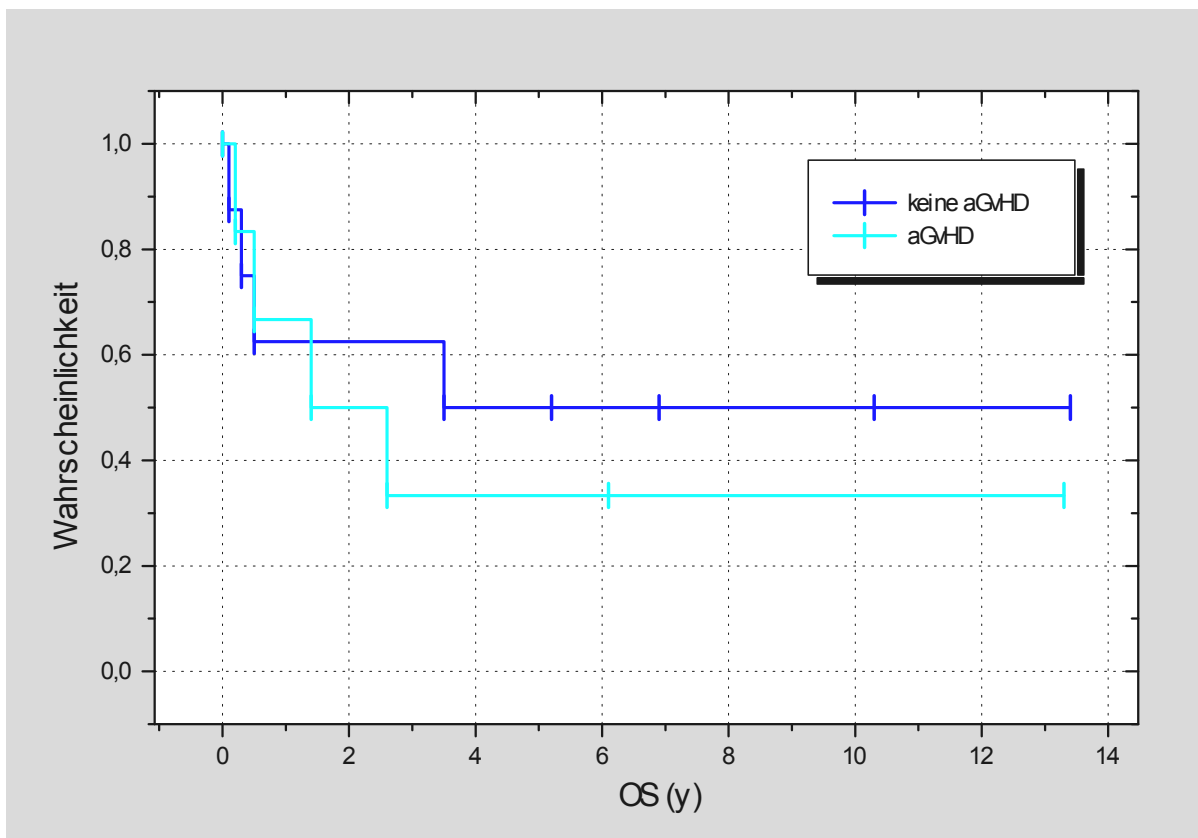


Abbildung 8: Vergleich Gesamtüberleben mit/ohne aGvHD

GvHD Graft-versus-Host Disease

4.10.2. Chronische GvHD

5 der allogenen transplantierten Patienten (35,7%) erkrankten an einer chronischen GvHD. 2 Patienten gingen nicht in die Berechnung mit ein, da eine Patientin bereits nach 23 Tagen verstarb und ein anderer Patient nach 2,5 Monaten verstarb. Damit erkrankten 41,7% (n = 5/12) an einer cGvHD. 3 der betroffenen Patienten waren von einer *limited disease* und 2 von einer *extensive disease* betroffen. Der Zeitpunkt bis zum Auftreten der cGvHD betrug 133,5 Tage (Median, Intervall 112-269 Tage). Die 3 Patienten mit *limited cGvHD* heilten nach einem Median von 23 Tagen aus (Intervall 9-179 Tage). Hiervon verstarb im Verlauf ein weiterer Patient. Die Patienten mit der *extensive disease* verstarben ohne ein Ausheilen der cGvHD (Tabelle 25).

cGvHD		Haut	Mund	Augen	GIT	Leber	Lunge	Gelenke/ Faszien	Genitalien	TZ
keine/ 0		9 (75)	12(100)	11 (91,7)	11(91,7)	10 (83,3)	12(100)	12 (100)	12 (100)	10 (83,3)
leicht/ 1	n (%)	2 (16,7)	-	1 (8,3)	-	2 (16,7)	-	-	-	1 (8,3)
moderat/ 2		-	-	-	-	-	-	-	-	-
schwer/ 3		1 (8,3)	-	-	1 (8,3)	-	-	-	-	1 (8,3)

Tabelle 25: Chronische GvHD

cGvHD chronische Graft-versus-Host Disease, GIT Gastrointestinaltrakt, TZ Thrombozyten, n Anzahl

Patienten, die an einer chronischen GvHD erkrankten, hatten tendenziell ein geringeres Gesamtüberleben als Patienten, die nicht an einer cGvHD erkrankten (Log-rank Test: p-Wert 0,44), (Abbildung 9).

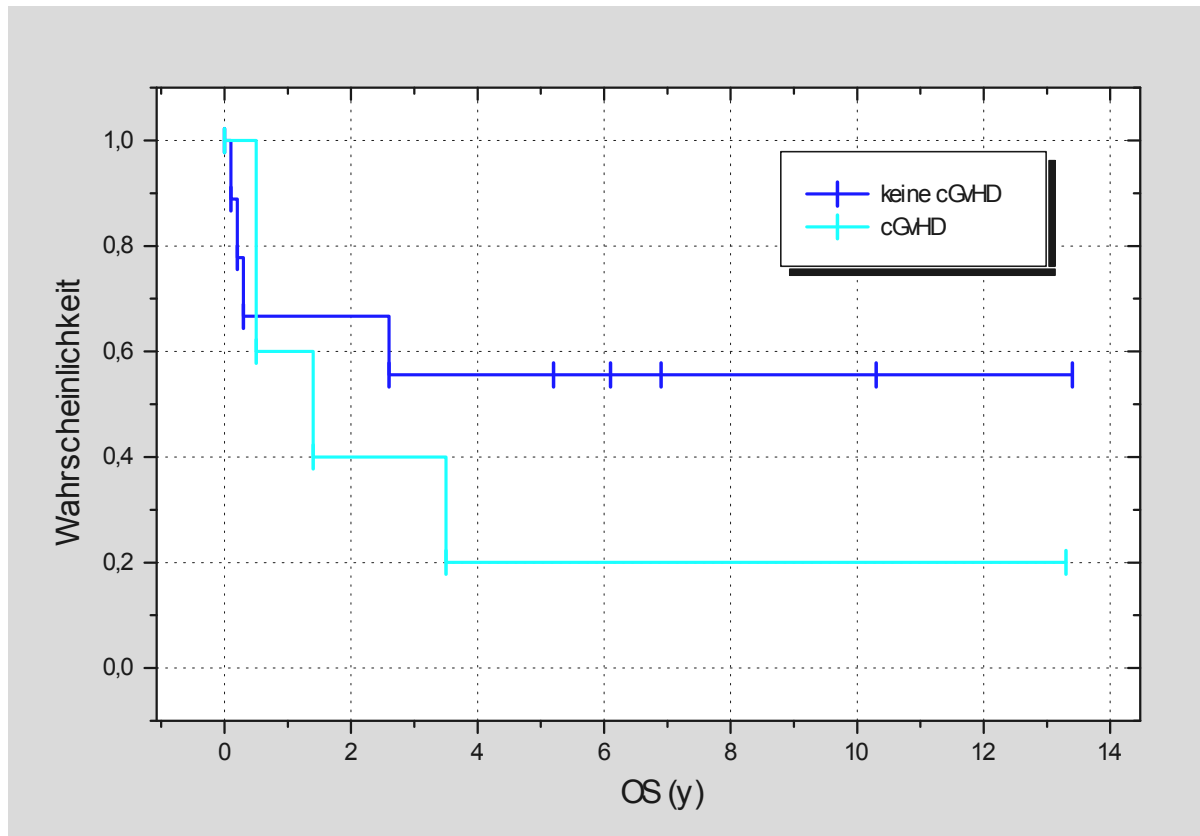


Abbildung 9: Einfluss chronische GvHD auf das Gesamtüberleben

GvHD Graft-versus-Host Disease

In einem Vergleich der Patienten, die an einer akuten oder chronischen GvHD erkrankten, fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens (Log-rank Test: p-Wert 0,29). Angedeutet hatten jedoch Patienten ohne eine GvHD ein besseres Outcome.

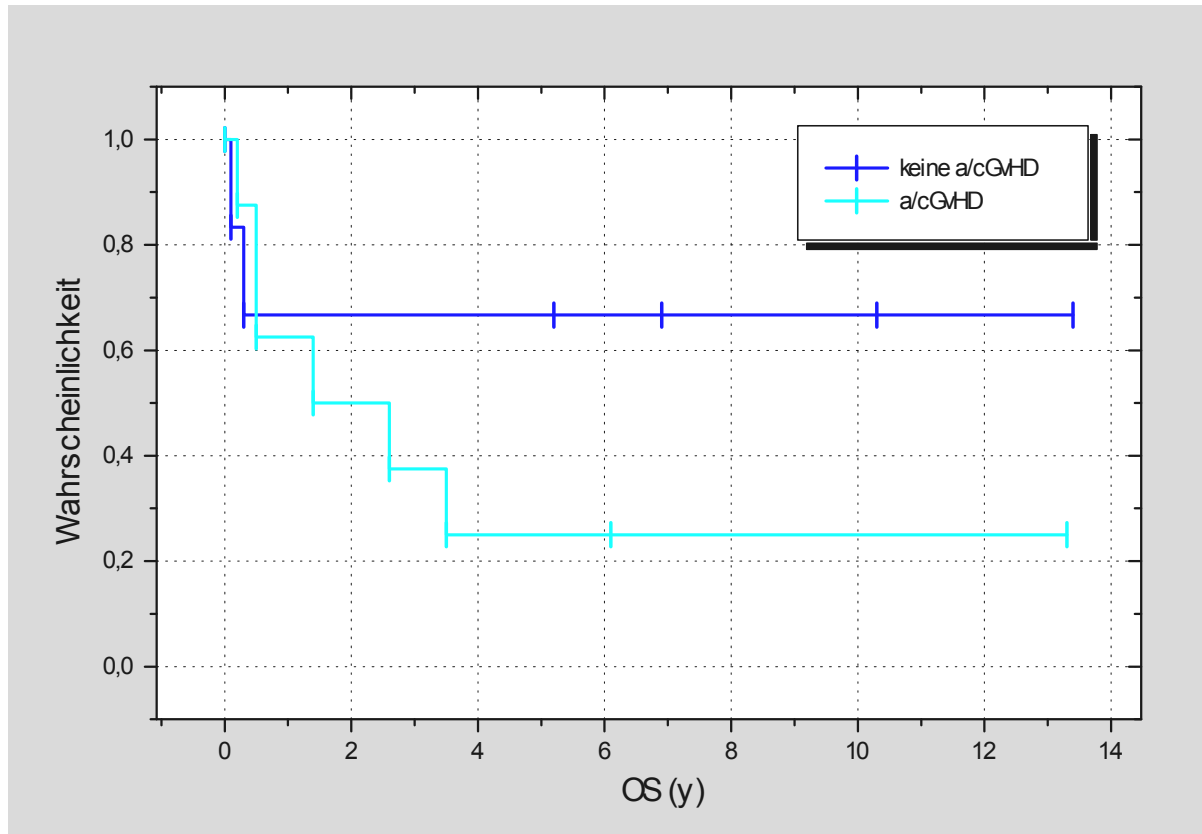


Abbildung 10: Einfluss der a/c GvHD auf das Gesamtüberleben

a akute, c chronische, GvHD Graft-versus-Host Disease

4.11. Überlebensraten

Das letzte Follow-up erfolgte nach 31,9 Monaten (Median, Intervall 0,8-160,3 Monate).

Zu diesem Zeitpunkt waren 8 Patienten am Leben (40%) und 12 Patienten verstorben (60%). 8 der allogenen transplantierten Patienten (8/14, 57,1%) und 4 der autolog transplantierten Patienten (4/6, 66,7%). Todesursache war bei 10 Patienten (83,3%) die Grunderkrankung bzw. ein Rezidiv (darunter ein Patient zusätzlich mit einer EBV-PTL (Epstein-Barr virus associated posttransplant high-grade large cell lymphoma)). Jeweils ein Patient verstarb an einer Sepsis und an einem EBV-PTL.

Die Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben (OS) nach allogener und autologer Transplantation liegt bei 38,1% nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 2,7 Jahren (Intervall 0,1-13,4 Jahre), dies veranschaulicht Abbildung 11.

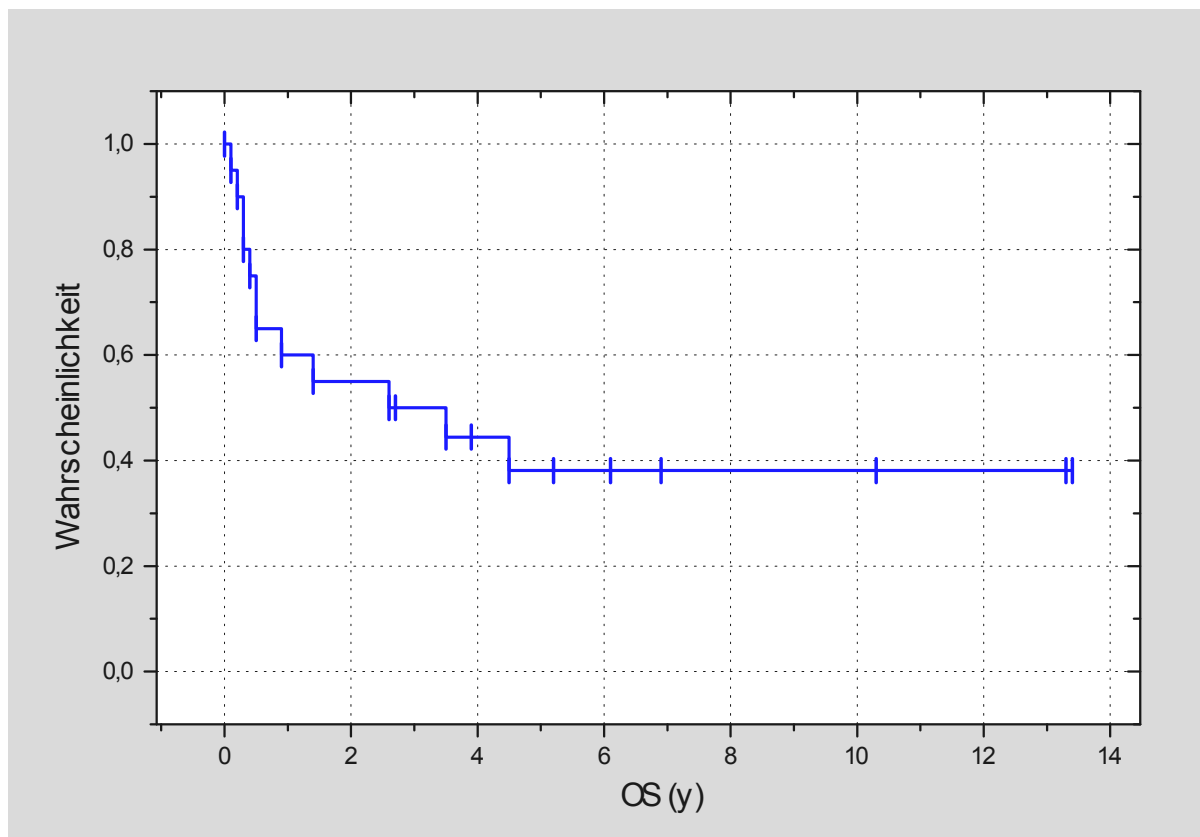


Abbildung 11: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation

OS overall survival/ Gesamtüberleben

Ein direkter Vergleich der verstorbenen allogenen und autolog transplantierten Patienten zeigt dementsprechend ein Überleben von 42,9% vs. 33,3% (Abbildung 12).

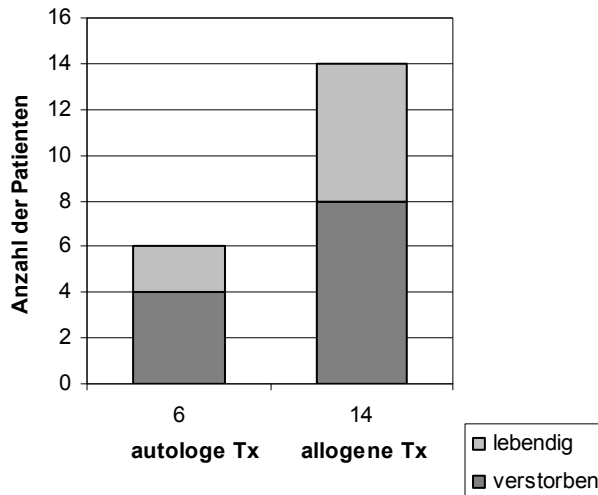


Abbildung 12: Vergleich Mortalität allogenen und autolog transplantierten Patienten

Tx Transplantation

Der Vergleich zwischen allogenen und autolog transplantierten Patienten zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlebensrate (Log-rank Test: p-Wert 0,66). Die Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit ist in Abbildung 13 zu sehen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt bei den autolog transplantierten Patienten nach 4,5 Jahren gegen 0. Bei den allogenen Transplantierten liegt diese bei 42,9% nach einem medianen Follow-up von 3,1 Jahre (Intervall 0,1-13,4 Jahre).

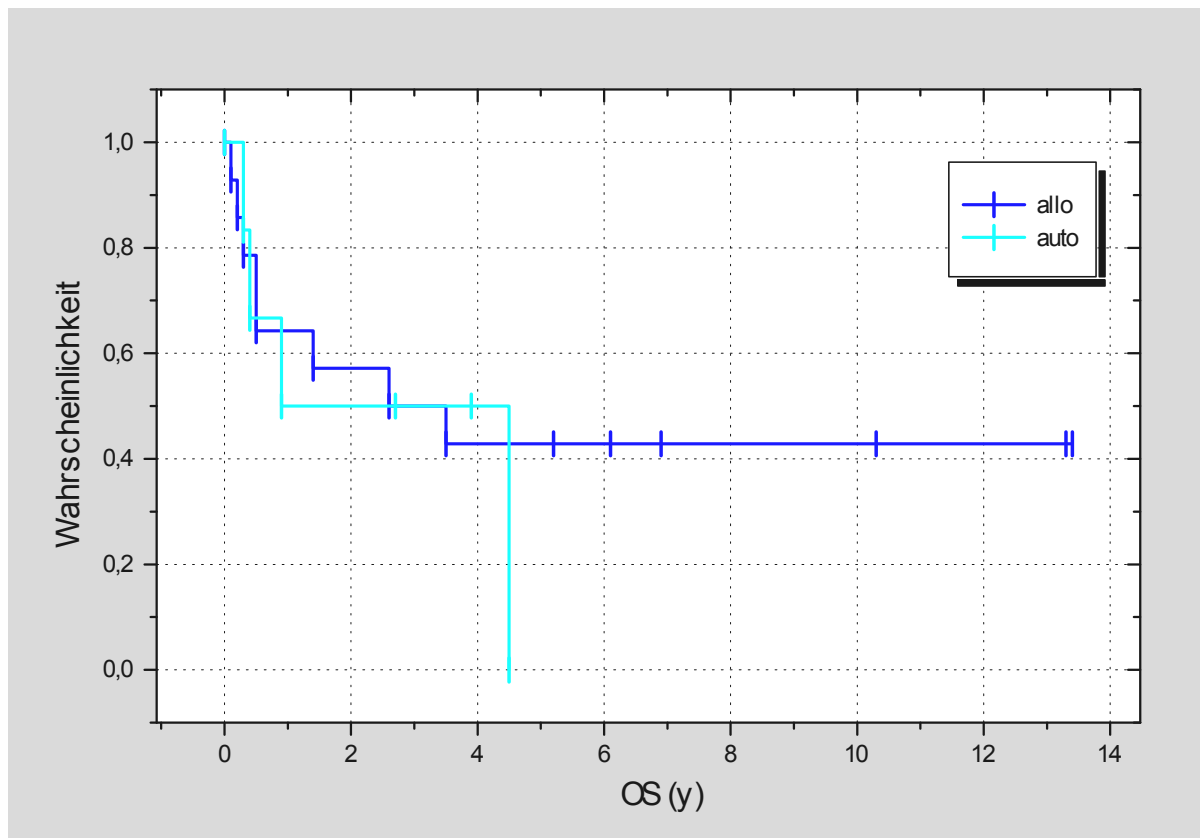


Abbildung 13: Überlebensraten (OS) in Jahren nach der Stammzelltransplantation

Der direkte Vergleich zwischen den allogenen transplantierten Patienten mit verwandtem bzw. unverwandtem Spender, sowie den autolog transplantierten Patienten, zeigt das beste Ergebnis für die allogene Stammzelltransplantation vom Familienspender. Dies verdeutlicht das Säulendiagramm in Abbildung 14, sowie die Überlebenskurve in Abbildung 15. Bei den allogenen verwandt transplantierten Patienten leben von 5 Patienten noch 4 (4/5: 80%) nach einem medianen Follow-up von 83 Monaten (Intervall 0,8-160,8 Monate), bei den allogenen unverwandt transplantierten Patienten leben hingegen noch 2 Patienten (2/9: 22,2%) nach einem medianen Follow-up von 16,2 Monaten (Intervall 2,5-123,9 Monate).

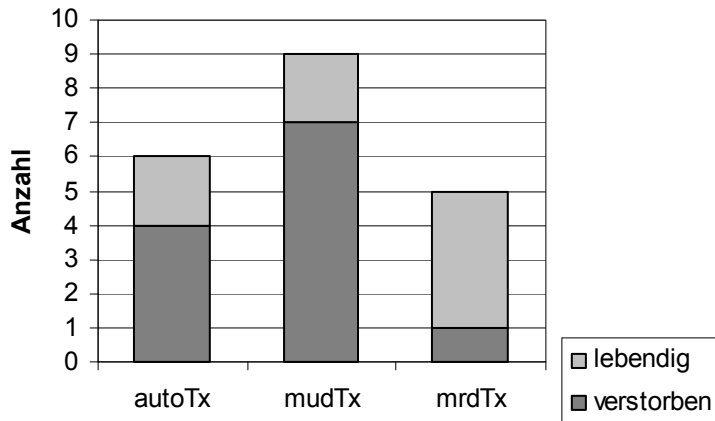


Abbildung 14: Anzahl der lebenden/verstorbenen Patienten nach autologer oder allogener verwandter/unverwandter Spende

auto autolog, mud unverwandte Spende, mrd verwandte Spende, Tx Transplantation

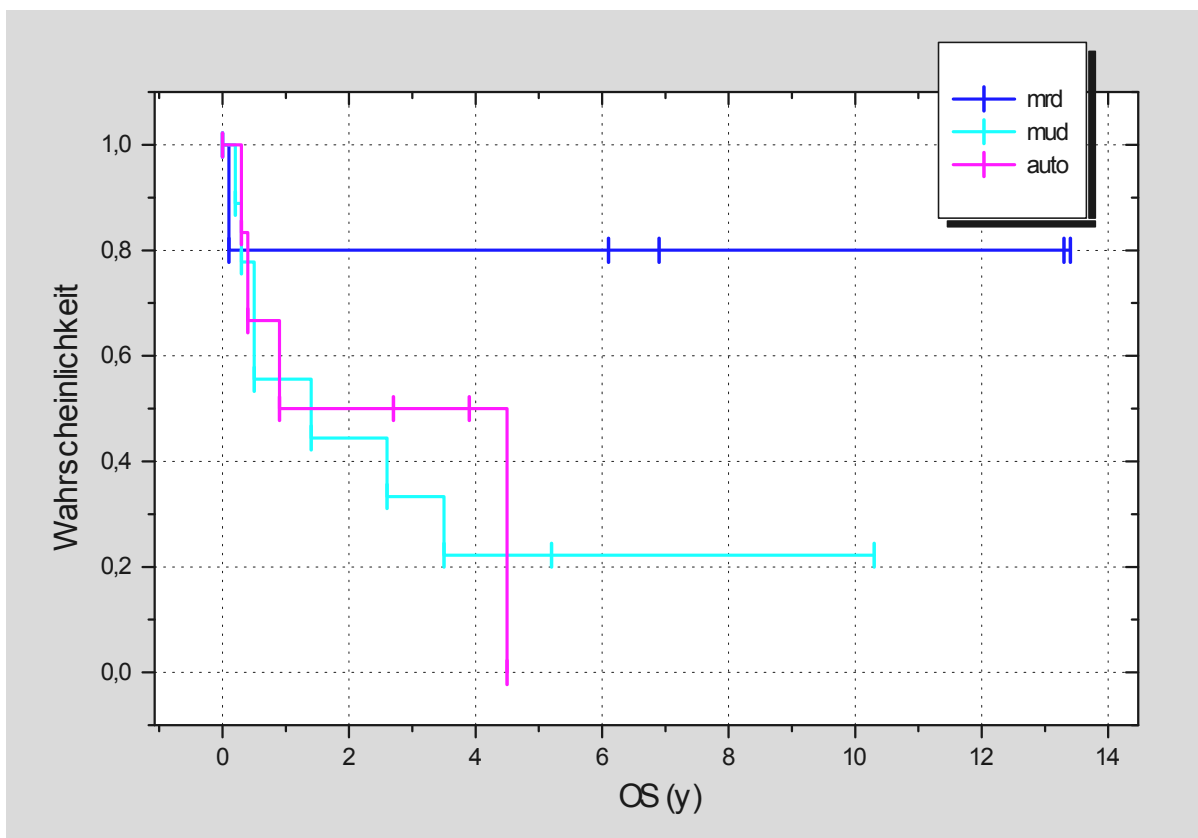


Abbildung 15: Überlebensraten (OS) in Jahren nach autologer (auto), allogener matched related (mrd) und unrelated (mud) Stammzelltransplantation (p=0,23, log rank test)

mrd verwandte Spende, mud unverwandte Spende

4.12. Prognosefaktoren

Die Prognosen anhand des IPI (International Prognostic Index) werden in einem Säulendiagramm veranschaulicht. Bei einem IPI von 0-1 lag die Mortalität bei 33,3-66,7%, bei einem IPI von 2 bei 50% und bei einem IPI von 3 bei 75% (Abbildung 16).

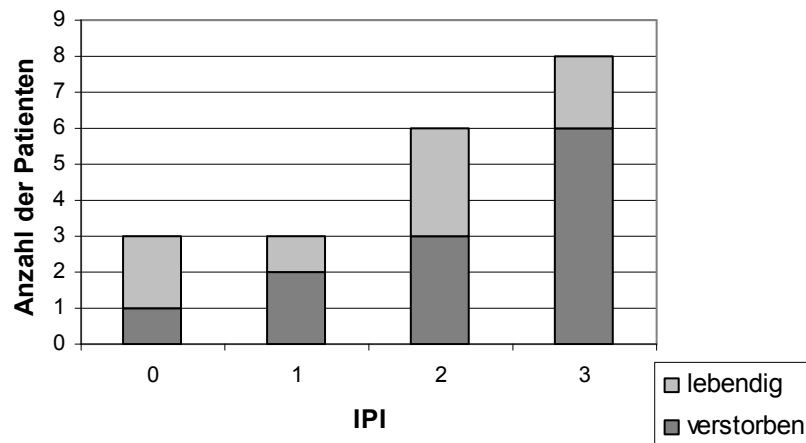


Abbildung 16: Anzahl der verstorbenen und lebenden Patienten anhand des IPI

IPI International Prognostic Index

5. Diskussion

5.1. Therapieoptionen und Problematik der Studieninterpretation

Aggressive T-Zell Lymphome besitzen eine sehr schlechte Prognose. Sie unterscheiden sich von den B-Zell Lymphomen in ihrer Aggressivität, ihrer Dissemination mit Organbefall, ihrer B-Symptomatik und ihrer Häufigkeit mit höheren Risiko-Scores, wie dem IPI (International Prognostic Index). Bei Diagnosestellung befinden sich die meisten Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Nach konventionellen Chemotherapien wurde 1998 gezeigt, dass für die peripheren T-Zell Lymphome eine 5-Jahres-Überlebensrate von mit bis zu 41% erreicht werden kann [71]. Auch heutzutage hat sich bezüglich der Prognosen für das Langzeitüberleben nach herkömmlichen Chemotherapien nichts verändert. Verschiedene neuere Studien von 2008 und 2011 belegen wie bereits 1998, dass nach herkömmlichen Chemotherapien, wie unter anderem mit dem CHOP-Schema, ein 5-Jahres Überleben von 32-37,5% bei T-Zell Lymphom Patienten erreicht werden kann [89][90][91].

Die Standardchemotherapie in konventioneller Dosis der T-Zell Lymphome ist und bleibt aktuell das CHOP Schema. Die Erweiterung des CHOP Schemas um Etoposid (CHOEP) erbrachte einen statistisch signifikanten krankheitsfreien Überlebensvorteil für jüngere Patienten <60 Jahre, insbesondere bei Patienten ohne LDH Erhöhung im Vergleich zum CHOP Schema. Das Gesamtüberleben wurde jedoch durch dieses Schema nicht beeinflusst [78][79].

Weitere Untersuchungen bezüglich anderer Chemotherapieschemata waren unbefriedigend. Simon et al. untersuchten das Schema VIP-rABVD (Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin abwechselnd mit Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) im Vergleich zu CHOP ohne weiteren Überlebensvorteil für die Patienten [72]. Auch Erweiterungen des CHOP Schemas mit Etoposid und Gemcitabine (CHOP-EG) [73] oder diverse Schemata mit Cisplatin, Etoposid, Gemcitabine und Methylprednisolon (PEGS) [74], mit Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin und Prednison (CEOP) abwechselnd mit Pralatrexate (P) [75] oder intensiviert Behandlungsschemata wie hyperfraktioniert Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (Hyper-CVAD) [76] scheiterten bei fehlender Verbesserung des Outcomes. Des Weiteren brachte die CHOP Erweiterung mit Alemtuzumab, dem spezifischen CD52-

Antikörper, keine signifikante Verbesserung im 3-Jahres progressionsfreien Überleben und im 3-Jahres Gesamtüberleben. Zwar kam es zu besseren Ansprechraten, jedoch auch zu vermehrt Nebenwirkungen im Rahmen der Toxizität. In Zukunft könnte eventuell die Verbesserung antiviraler Therapien diesen Therapiezeitweig wiederaufnehmen lassen [77].

Fazit dieser Studien ist, dass CHOP bzw. CHOEP, die chemotherapeutische Standardtherapie bei T-Zell Lymphomen bleibt. Die Ansprech- und Heilungsraten sind nicht zufriedenstellend und es besteht die Problematik der Langzeitkontrolle der Erkrankungen.

Aufgrund des wachsenden Verständnisses molekularbiologischer Eigenschaften von Tumorzellen gibt es zunehmend zielgerichtete Therapieverfahren und damit neue Wege in der Behandlung. Die meisten der Substanzen sind in Studienphase II getestet und publiziert worden. Die Ansprechraten diverser Substanzen (monoklonale Antikörper, Enzyminhibitoren) betragen zumeist zwischen 10-30%, in Ausnahmefällen sogar bis zu 51% [80][81]. In Anbetracht des stark vorbehandelten Patientenkollektives mit rezidivierten bzw. therapieresistenten Erkrankungen sind das erfolgsversprechende Ergebnisse. Sie stellen eine fundierte Grundlage für weitere Studien, z.B. in der Primärtherapiesituation oder zur Untersuchung von Kombinationstherapien dar.

Eine Studie mit Crizotinib (Xalkori[®]), einen ALK-ROS-Inhibitor, welcher bereits für ALK+ NSCLC zugelassen ist, wurde für Patienten mit fortgeschrittenen, chemotherapieresistenten ALK+ ALCL erforscht. Unter 11 Patienten gab es eine Ansprechrate mit einem ORR (overall response rate) von 90.9%. Das Ansprechen bei Patienten in CR befanden dauerte bis zu 40 Monate. Erlitten die Patienten einen Progress (n = 4/11, 36,4%), so wurde dies frühzeitig, innerhalb von 1-2 Monaten beobachtet. Drei Patienten wurden vor oder nach allogener Transplantation mit Crizotinib behandelt und befinden sich in CR. Ein anhaltendes Ansprechen ist mit einem guten OS assoziiert. Auch stark vorbehandelte Patienten zeigten ein Ansprechen [82].

Brentuximab Vedotin ist ein Antibody-Drug Conjugate (ADC), also ein Konjugat bestehend aus einem Antikörper und einem Wirkstoff, welches speziell an CD30

bindet und Monomethylauristatin E (MMAE) freisetzt. MMAE zerstört den Spindelapparat durch Unterbrechung der Mikrotubuli und führt zum Zyklusarrest und letztlich zur Apoptose. Eine Studie zur Wirksamkeit der Substanz bei CD30+ PTCL mit 39 Patienten in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednisolon oder in sequentieller Behandlung mit CHOP lieferte vielversprechende Ergebnisse. Bei einer 100% ORR (23/26 CR, 3/26 PR) wurde eine CR Rate von 88% CR erreicht, das 1 Jahres Gesamtüberleben betrug 71%. Das Nebenwirkungsprofil war moderat, therapieassoziierte Todesfälle traten nicht auf [83].

Eine weitere Substanz ist Panobinostat, ein potenter, nicht-selektiver Histon-Deacetylase Inhibitor (pan-DACi). Dieser greift in die Zellzyklusregulation ein, in die Gentranskription, die Angiogenese und in das Überleben der Tumorzelle [84]. In einer Studie wurde der Effekt von Panobinostat bei 139 Patienten untersucht, die an kutanen T-Zell Lymphomen litten. Stratifiziert wurde in Bezug auf eine Vorbehandlung mit dem Retinoid Bexaroten. In 74% der Fälle kam es zu einer Verbesserung der Hauterscheinungen. Die ORR betrug 17,3% und die mediane Dauer der Ansprechrate betrug 5,6 Monate in der Bexaroten-vorbehandelten Gruppe. Das PFS betrug 4,2 Monate bzw. 3,7 Monate in den Gruppen (Bexaroten exponierte vs. naive Gruppe) und das Nebenwirkungsprofil war tolerabel bei einer geringen Dosis von 20mg/Tag (3 Tage/Woche, 28 Tage Zyklus) [85].

Pralatrexate ist ein Antifolat, das bei refraktären oder rezidivierten PTCL untersucht wurde. Hier gab es eine ORR von 29% mit einer 10,1 monatigen medianen Ansprechzeit bei insgesamt 109 Patienten. Auch hier waren die Nebenwirkungen handhabbar. Bei dieser prospektiven Studie wurden sogar 4 Patienten autolog stammzelltransplantiert und waren beim letzten Follow-up in Remission, so dass die Überlegung aufkam, ob Pralatrexate eine gute Überbrückungstherapie bis zur definitiven Transplantation darstellt [86].

Ein weiteres Medikament ist Romidepsin, ein Histon-Deacetylase-Inhibitor (FK228). Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit PTCL und cutanen T-Zell Lymphomen untersucht. Hierbei fand sich eine Ansprechrate von 38% (ORR) und die mediane Dauer der Ansprechzeit betrug 8,9 Monate (Intervall 2-74 Monate). Auch Patienten, die bereits eine Stammzelltransplantation hinter sich hatten, wurden mit der Substanz behandelt und sogar hier ergab sich eine Ansprechrate bei >30% [87].

Die neue PD-L1 Antikörpertherapie mit Nivolumab erbrachte auch eine gewisse Ansprechrate bei PTCL, weitere Studien dauern ebenso hier an [88].

Auch wenn man mit den genannten Substanzen für die Patienten Zeit gewinnen kann, ist ein kuratives Potential im untersuchten Setting nicht erkennbar [91][92].

Aufgrund der Seltenheit der T-Zell NHL und der Verschiedenheit der Subentitäten ist die Erstellung von Leitlinien für die Behandlung schwierig und die Wahl der optimalen Behandlung oft eine Herausforderung [91]. Die meisten Empfehlungen basieren auf Daten, die retrospektiv erhoben wurden. Prospektive Studien lassen sich aufgrund der geringen Inzidenz kaum verwirklichen. Die Fallzahlen der vorhandenen Studien sind klein und daher sind Subgruppenanalysen kaum möglich. Ein Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden. All diese Tatsachen erschweren die korrekte Interpretation der Daten und die Ableitung einer allgemeinen Gültigkeit [103].

Das gilt auch für die vorliegende Untersuchung.

5.2. Die autologe Stammzelltransplantation

Die autologe Stammzelltransplantation ist als Standardtherapie bei chemosensitiven rezidierten oder primär aggressiven Lymphomen etabliert. Die allogene Stammzelltransplantation kommt bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen in Betracht, die nach zwei oder mehr Chemotherapien ein Rezidiv erleiden, bei Patienten mit Frührezidiv nach konventioneller Behandlung oder bei Patienten, die bereits eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten haben [93].

Philip et al. zeigten 1995, dass die Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltherapie eine kurative Behandlungsmethode bei Patienten mit Rezidiven von chemotherapiesensitiven Non-Hodgkin Lymphomen ist. Das Gesamtüberleben (53% vs. 32%) wie das ereignisfreie 5-Jahres-Überleben (46% vs. 12%) konnte im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie signifikant verbessert werden ($P = 0.001$) [94]. Damit liegt die Fragestellung nahe, ob auch bei T-Zell Lymphomen, die eine Untergruppe der Non-Hodgkin Lymphome darstellen, eine Stammzelltransplantation als eine kurative Therapieoption angesehen werden kann.

Mehrere Arbeitsgruppen machten den direkten Vergleich einer Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation zwischen den Non-Hodgkin Lymphomen. Vose et al verglichen bereits 1990 T-Zell Lymphom Patienten (N = 17) mit B-Zell Lymphom Patienten (N = 24) in fortgeschrittenen Stadien. Es zeigten sich ähnliche Daten für das Langzeitüberleben und für das krankheitsfreie Überleben (2-Jahres-Überleben/ -krankheitsfreies Überleben T-Zell Gruppe/B-Zell Gruppe: 35%/30%; 28%/17%) [96]. Kewalramani et al. untersuchten ebenfalls retrospektiv die autologe Stammzelltransplantation bei chemosensitiven rezidierten oder primär refraktären peripheren T-Zell Lymphom Patienten (N = 24) verglichen mit Patienten, die an diffus grosszelligen B-Zell Lymphomen (N = 86) erkrankt waren. Hierbei zeigte sich ein 5-Jahres Progressionsfreie Überleben von 24% bei den T-Zell Lymphom Patienten vs. 34% bei den B-Zell Lymphom Patienten (P = 0,14). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 33% vs. 39%. Auch hier fanden sich vergleichbare Ergebnisse für B- und T-Zell Lymphom Patienten [98]. Blystad et al. empfahlen die Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation bei Patienten mit chemosensitiven PTCL, bei denen durch alleinige Chemotherapie keine komplette Remission erreicht werden konnte [100]. Positive Daten zum Langzeitüberleben nach autologer Transplantation wurden von weiteren Arbeitsgruppen bestätigt. Corradini und Cairioli beschrieben in zwei Studien ein 12-Jahres Überleben nach autologer Stammzelltherapie von 34-40% [101][107]. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Studien auch durch die kleine Fallzahl limitiert.

In dieser Greifswalder Studie konnten sich 6 Patienten einer autologen Stammzelltransplantation unterziehen. Zwei Patienten sind am Leben nach 2,7 und 3,9 Jahren und ohne Rezidiv. Die anderen Patienten verstarben aufgrund eines Rezidivs und ein Patient verstarb an einer Sepsis. Es ist leider nicht möglich die sehr geringe Patientenzahl mit n = 6 Patienten in den Kontext der aktuellen Studienlage einzubringen.

5.2.1. Einflussfaktoren der autologen Stammzelltransplantation

Die Prognose nach Transplantation wird von verschiedenen Einflussfaktoren beeinflusst. Wichtig ist der Subtyp bzw. die Entität der Erkrankung. Patienten mit

PTCL-NOS haben in der Literatur eine schlechtere Prognose als Patienten mit aggressiven B-Zell Lymphomen. Patienten mit grosszellig-anaplastischen T-Zell Lymphomen dagegen haben eine ähnliche Prognose wie Patienten mit DLBCL [99].

Im Gegensatz zum DLBCL scheint beim T-Zell Lymphom eine frühzeitige Transplantation im Rahmen der Primärtherapie sich auf die Prognose günstig auszuwirken. Reimer et al. publizierten ermutigende Daten zur Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei PTCL Patienten als Erstlinientherapie im Jahr 2004 [102]. Die aktuellsten Daten aus dieser Studie wurden 2016 durch Wilhelm et al. veröffentlicht. Aus zehn Jahren Datenerhebung konnten letztlich 111 Patienten eingeschlossen werden (PTCL NOS N = 42, AITL N = 37, ALK neg ALCL = 16, u.w.m.) und es konnten 75 Patienten in CR oder PR autolog transplantiert werden. Das 5-Jahres-Überleben betrug 44%, das krankheitsfreie Überleben 54% und das PFS 39%. Die Studie zeigt, dass eine autologe Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie zur Langzeitremission führen kann und gemäss den Autoren, als solche durchgeführt werden sollte [103]. Diese Daten werden durch weitere, ähnliche Studien gestützt [104].

Zudem hat der Remissionsstatus vor der Transplantation eine entscheidene Bedeutung. Eine Studie der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) von 1999 schlägt die autologe Stammzelltransplantation für Patienten mit chemosensitiven ALCL Erkrankungen in CR oder PR vor. Patienten, die in diesen Stadien transplantiert werden, haben bessere Chancen in CR zu bleiben. Das Langzeitüberleben ist bei dieser Entität sehr gut (10-Jahres-Gesamtüberleben 70%) [97]. Nademanee et al. publizierten Daten, die zeigen, dass die HDCT gefolgt von einer autologen SCT das Langzeitüberleben und das progressionsfreie Überleben ebenfalls abhängig vom Remissionsstatus verbessert. Es fanden sich bessere Daten für Patienten die in CR/PR transplantiert wurden. Hier war das PFS signifikant verbessert (75% vs. 32%, P = 0.01) [105]. Bei Rodriguez et al. wurden Patienten transplantiert, die keine CR hatten. Die Resultate ergaben, dass ca. 1/3 der Patienten, die durch alleinige Chemotherapie keine komplette Remission erreichen konnten, nach autologer Transplantation in eine komplette Remission überführt werden konnten. Hierdurch verbesserte sich dementsprechen das Langzeitüberleben, sowie das krankheitsfreie Überleben [106].

In dieser Studie erreichten ebenfalls Patienten mit einer CR prätransplantativ ($n = 3$) posttransplantativ eine komplette Remission, hiervon sind zwei Patienten am Leben (OS/DFS 2,7 Jahre und 3,9 Jahre). Nur ein Patient mit PR erreichte eine CR durch die autologe Transplantation und blieb insgesamt 4,1 Jahre krankheitsfrei. Ein weiterer Patient in PR war nach Transplantation progressiv und der Patient, der bereits in PD war, blieb nach Transplantation in PD. Wobei natürlich aufgrund der geringen Fallzahlen für die autologe Stammzelltransplantation ($n = 6$) kein signifikanter Vorteil gefunden werden konnte.

Ferner zeigt sich, dass die Anzahl der Vorbehandlungen ausschlaggebend für das rezidivfreie Überleben sind. In dieser Darstellung waren alle Patienten stark vorbehandelt. Bei AITL Patienten waren das PFS und das OS signifikant besser, wenn die Patienten nach der ersten CR transplantiert wurden. Bei Patienten welche mit ≥ 2 Zyklen Chemotherapie vorbehandelt waren fanden sich signifikant höhere Rezidivraten, als bei Patienten, die nach einem Zyklus Chemotherapie transplantiert wurden ($P = 0.03$). Dies konnte die europäische Arbeitsgruppe für Blut- und Knochenmarktransplantation unter Kyriakou et al. zeigen. Das Langzeitüberleben betrug 67% nach 24 Monaten, bzw. 59% nach 48 Monaten, was für eine bessere Prognose bei frühzeitiger Transplantation spricht [108]. Ähnliche Daten wurden von Wilhelm et al. veröffentlicht [103].

In Zusammenschau der aktuellen Daten kann gesagt werden, dass die autologe Stammzelltransplantation eine mögliche Erstlinientherapie für Patienten im ersten kompletten Remissionsstatus darstellt. Ebenfalls ist dies für Patienten eine Therapieoption, für die sich kein geeigneter Stammzellspender finden lässt. Die autologe Stammzelltransplantation verbessert das Langzeitüberleben und das krankheitsfreie Überleben. Patienten, die nicht im Stadium der kompletten Remission sind, aber eine chemosensitive Erkrankung haben, können ebenfalls autolog transplantiert werden. Bei einem vorhandenen geeigneten Spender wird jedoch die allogene Transplantation zunehmend präferiert.

5.3. Die allogene Stammzelltransplantation

Aufgrund der kontroversen Diskussion bezüglich der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen untersuchten Dhedin et al. 1999 retrospektiv eine Serie von 73 Hochrisiko-NHL-Patienten (57 B-Zell Lymphome, 16 T-Zell Lymphome) nach allogener Stammzelltransplantation. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 41% und war ermutigend. Die TRM war zu damaliger Zeit sehr hoch (n = 32), was die Behandlung natürlich als sehr risikoreich einstufte [109]. Jedoch ist die allogene Stammzelltransplantation eine Therapieoption die eine Kuration in Aussicht stellt. Es wurde bereits gezeigt, dass aggressive B-Zell Lymphome in Abhängigkeit diverser Einflussfaktoren wie dem Subtyp, der Chemosensitivität, dem Krankheitsstadium und den Komorbiditäten des Patienten, mit einer allogenen Stammzelltransplantation in 40-60% der Fälle geheilt werden können [95].

In dieser Studie konnten sich n = 14 Patienten einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen. Hiervon sind nach dem letzten medianen Follow-up von 36,6 Monaten noch 42,9% am Leben. Das beste Outcome weisen Patienten nach einer allogenen Familienspende von mit bis zu 80% Gesamtüberleben nach einem medianen Follow-up von 83 Monaten auf.

Vergleichbare Studien mit entsprechenden Fallzahlen erhoben nach einer allogenen Stammzellspende ähnliche Daten wie in dieser Studie. Corradini et al. berichteten bei 17 Patienten von einem errechneten 3-Jahresüberleben von mit bis zu 80% nach reduzierter Konditionierungstherapie und allogener Stammzelltransplantation. Alle Patienten galten als potentiell inkurabel, da sie entweder primär chemotherapieresistent waren oder ein Rezidiv erlitten hatten [112]. Jede andere Therapie wäre somit palliativ gewesen. Eine Studie von Shustov et al. und ebenfalls 17 Hochrisiko-Patienten, nach autologer Stammzelltransplantation und chemotherapieresistenten Erkrankungen, mit vergleichbarem Therapieschema, ergab ein zu erwartendes 3-Jahres Gesamtüberleben von 59% nach einem Follow-up von 3,3 Jahren [113]. Auch die berechnete 3-Jahres Gesamtmortalität (rezidivunabhängig) und die Rezidivmortalität lagen mit 19% und 26% im moderaten Bereich. Diese Ergebnisse sind vielversprechend und rücken die allogene Stammzelltransplantation als Therapieoption in den Fokus, um das

Gesamtüberleben zu verbessern und um eine langjährige Rezidivkontrolle zu erreichen.

Ein grösseres Patientengut konnten Le Gouill et al. mit 77 Patienten untersuchen, die an aggressiven T-Zell Lymphomen erkrankt waren. Auch hier waren die Daten für das 5-Jahres Überleben und -ereignisfreie Überleben vielversprechend (57% bzw. 53%). Hier wurden Patienten, die in Teilremission oder an einer progressiven Erkrankung litten transplantiert. Diese konnten nach Stammzellspende eine komplette Remission erreichen (17/23 PR erreichen CR; 13/23 SD/PD erreichen CR) [114].

In dieser Studie der Universitätsmedizin Greifswald erreichten alle Patienten nach der allogenen Stammzellspende eine komplette Remission, wobei 8/14 Patienten vor der allogenen Transplantation in partieller Remission waren und nach der Transplantation eine komplette Remission erreichten. Hiervon sind noch drei Patienten am Leben mit einem medianen Überleben von 6,1 Jahren (Intervall 5,2-6,9 Jahre).

Eine andere Single-Center Experience durch Jacobsen et al. zeigt, dass durch die allogene Stammzelltransplantation eine Langzeitkontrolle der peripheren T-Zell Lymphome und fortgeschrittenen Mycosis fungoides/Sézary Syndrom erreicht werden kann [117]. Weitere Studien zeigen ebenfalls auf, dass die allogene Stammzelltransplantation eine langjährige Remission realisieren kann. Kyriakou et al. untersuchten retrospektiv 45 Patienten mit AITL. Das PFS lag für ein Jahr bei 62%, bei 3 Jahren bei 53% und das Gesamtüberleben lag bei einem Jahr bei 66%, bzw. für 3 Jahre bei 64%. Auch wurden hier Patienten transplantiert, die bereits vorgängig mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt worden waren [110]. Somit können Patienten in einem inkurablen Krankheitsstadium, wenn es die Gesamtsituation zulässt, mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden.

In dieser retrospektiven Studie der Universitätsmedizin Greifswald waren alle Patienten intensiv vorbehandelt und galten als potentiell inkurabel. Von den allogenen transplantierten Patienten war jedoch kein Patient bereits mit einer autologen Stammzelltherapie behandelt worden.

5.3.1. Einflussfaktoren der allogenen Stammzelltransplantation

Verschiedene Einflussfaktoren sind auch hier entscheidend für das Outcome und bestimmen ebenfalls das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben. Diese Faktoren lassen Raum zur Diskussion und werfen Fragen auf, wie:

- Wann ist der optimale Zeitpunkt der allogenen Transplantation?
- Wer favorisiert sich für die allogene Transplantation?

Zum einen ist es auch hier die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt für die allogene Transplantation. Studien ergaben, dass Patienten, die im ersten Remissionsstatus transplantiert werden gute Ergebnisse erzielen konnten. Die Arbeitsgruppe um Kanakry et al. gibt ein errechnetes 5-Jahres-PFS und -OS von je 54% bei Patienten an, welche in erster Remission transplantiert wurden [124]. Dies steht im Kontrast zu anderen Studien, die eine autologe Transplantation als Erstlinientherapie empfehlen [103][104]. Auch durch Glass et al. wird die These einer frühen allogenen Stammzelltransplantation gestützt. Initial wurde die Studie zur Untersuchung von Rituximab zur GvHD Prophylaxe bei NHL nach allogener Stammzelltransplantation ausgerichtet. Insgesamt wurden 23 Patienten mit T-Zell Lymphom Erkrankung eingeschlossen und 12 Patienten in die Rituximab und 11 Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert. Es fanden sich ermutigende Daten mit einem 1-Jahres Gesamtüberleben von 52% der refraktären oder Rezidiv-NHL Patienten. Die Autoren geben an, dass in 80% der Fälle ein geeigneter Spender gefunden werden kann und eine frühe Stammzellspendersuche empfohlen ist [115].

Ebenso ist der Remissionsstand vor der Transplantation ausschlaggebend. Bessere Daten finden sich für Patienten, die in CR transplantiert werden [109][114]. Dies macht vor allem die Arbeitsgruppe um Le Gouill deutlich. Hier erreichten Patienten in CR oder PR transplantiert ein 5-Jahres-OS mit 69% im Vergleich zu Patienten die in SD/PD/RD transplantiert wurden mit einem 5-Jahres-OS von 29%. In einer anderen Single-Center Studie um Goldberg et al. mit 34 Patienten die an T-NHL erkrankt waren, fand sich eine erniedrigte kumulative Inzidenz von Ereignissen bei Patienten welche in CR transplantiert wurden ($P = 0,04$) [116]. In dieser retrospektiven Studie der Universitätsmedizin Greifswald befanden sich lediglich 6/14 Patienten in CR und 8/14 Patienten wurden in PR allogenen transplantiert. Von diesen Patienten, die in PR transplantiert wurden, sind 3 Patienten am Leben mit einem medianen OS von 73,1

Monaten (Intervall 62,1-83,0 Monate). Dies zeigt an Einzelfällen, dass auch hier trotz schlechter Prognose eine Langzeitkontrolle erreicht werden kann.

Ein weiterer Einflussfaktor des Outcomes ist die Anzahl der im Rahmen der Vorbehandlung applizierten Chemotherapiezyklen. Eine negative Auswirkung findet sich bei einem Cut-off von ≥ 2 Chemotherapiezyklen prätransplantativ [114][116]. In dieser Studie hatten somit alle Patienten eine schlechtere Prognose, da alle Patienten mit 2 und mehr Zyklen vorbehandelt waren.

Darüber hinaus war in der Studie um Le Gouill eine akute GvHD Grad 3-4 mit einer erhöhten Mortalität verbunden [114]. In dieser Studie fand sich kein Einfluss auf das Gesamtüberleben in Bezug auf eine akute GvHD. Dies liegt sicherlich an der kleinen Fallzahl der Studienpopulation. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei einer fehlenden akuten oder chronischen GvHD ein Trend für ein besseres Gesamtüberleben vorliegt.

Ein interessanter Aspekt dieser Studie ist, dass sich ein besseres Outcome für Patienten findet, die eine Familienspende erhielten. 5/14 Patienten konnten eine Familienspende erhalten. Hiervon leben noch 4/5 Patienten mit einem medianen OS von 83 Monaten (Intervall 0,8-160,3 Monate). Der eine Patient, der verstarb hatte ein Frührezidiv. Sehr ermutigend sind die zwei Patienten, die bereits über 13 Jahre in Remission sind. Diese Patienten waren auch intensiv vorbehandelt, befanden sich in fortgeschrittenen Ann-Arbor Stadien und hatten erhöhte LDH Werte. Anhand dieser Einzelfälle zeigt sich, dass die allogene Transplantation eine Therapieoption darstellt, die eine Kuration bedeuten kann. Auch Le Gouill et al. fanden einen Trend für die Familienspende in ihrer Analyse [114]. Die Phase II Studie von Glass et al. zur Beurteilung einer Rituximab Therapie als GvHD Prophylaxe nach allogener SCT bei refraktären und Rezidiv-NHL, fanden ebenso interessante Aspekte der familiären Stammzellspende. Patienten die eine Familienspende erhielten, oder bei einer unverwandten Spende mit ATG behandelt wurden, hatten ein verbessertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die eine unverwandte Spende ohne ATG Behandlung oder auch eine Mismatch Spende erhielten [115]. Dies bietet Raum für weitere Untersuchungen in diesem Gebiet und Anregung zur Diskussion.

5.3.2. Die Annahme des Graft-versus Lymphoma Effektes, Auswirkungen der akuten und chronischen Graft-versus-Host Erkrankung

Die Möglichkeit Patienten nach einer allogenen Stammzellspende in eine komplette Remission zu überführen, wird durch die Annahme des Vorhandenseins eines Graft-versus Lymphoma Effektes bestärkt. Es wird angenommen, dass maligne Zellen durch immunologische Prozesse des "Spenderimmunsystems" bekämpft werden und zusätzlich zur Remission und dementsprechend zu einem höheren krankheitsfreien Überleben beitragen. Dieser Effekt wirkt sich jedoch nicht nur auf die Tumorzellen aus, sondern kann ebenfalls weitere Organsysteme befallen im Sinne der Graft-versus-Host Erkrankung. Daher unterteilt man in die GvHD und die GvL-Effekte, die leider bis heute nicht voneinander zu trennen sind.

Bereits 1957 wurde dieser antileukämische Effekt in Murinmodellen durch Barnes entdeckt [118] und durch Mathé 1965 [119] in die Klinik umgesetzt [123]. Diese Annahme wird durch diverse Studien gestützt. Einen direkten Vergleich publizierte die Arbeitsgruppe um Ratanatharathorn in einer prospektiven Studie. Hierbei fand sich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine DP (Disease Progression) nach autologer Transplantation, als nach allogener Transplantation ($P = 0,001$). Auch die Entwicklung einer chronischen GvHD ergab eine geringere DP, jedoch war dies nicht signifikant [122]. Es zeigen sich also geringere Rezidivraten nach einer allogenen Transplantation im Vergleich zu einer autologen Spende und auch das PFS ist besser [110][120][121][122].

Ebenfalls wird diese Annahme durch die Möglichkeit der Verabreichung von Spenderlymphozyten nach der allogenen Stammzelltransplantation gestützt. Patienten, welche nicht den Status der CR posttransplantativ erreichen, können nach der Gabe von Spenderlymphozyten in eine CR überführt werden [111][112][114][123].

In dieser Studie erhielt ein Patient Spenderlymphozyten, jedoch ohne Erfolg bei einem Rückfall und Entwicklung eines EBV-PTL. Posttransplantativ erreichten alle 14 Patienten nach allogener Transplantation eine komplette Remission.

Zudem fand sich in dieser Single-Center Studie kein Einfluss einer akuten oder chronischen GvHD auf das Gesamtüberleben aufgrund der sehr geringen Fallzahl mit $n = 14$ Patienten. Von diesen Patienten erlitten 5/14 Patienten eine cGvHD. Unter diesen Patienten ist ein Patient noch am Leben, insgesamt hatten drei von diesen

Patienten ein Rezidiv und ein Patient verstarb an einem EBV-PTL. Die Studie um Dehdin et al. unterstützt ebenso diese Datenlage. Auch hier hatte die akute und die chronische Graft-versus-Host Disease keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der 73 NHL Patienten nach allogener Stammzelltransplantation [109].

Dies steht im Gegensatz zu anderen Studienergebnissen, die zeigen konnten, dass die GvHD einen Einfluss auf das Rezidivrisiko und das Gesamtüberleben hat. Kanakry et al. untersuchten aufgrund des steigenden Interesses an einer reduzierten Konditionierungstherapie mit der Annahme einer geringeren TRM und einer HLA-haploidentischen Stammzellspende mit Annahme eines erweiterten potentiellen Spenderpools, Patienten nach eben solchen Therapieschemata verglichen mit Patienten nach myeloablativer Therapie. Hierbei fand sich für Patienten, die eine akute GvHD Grad II-IV oder eine chronische GvHD entwickelt hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit einen Rückfall zu erleiden (17% vs. 66%; $P = 0.04$) als bei Patienten, die keine GvHD entwickelten [124]. Auch bei Okamura et al. fand sich bei Patienten, welche an adulten T-Zell Lymphomen erkrankt waren, Unterschiede nach allogener Stammzellspende mit oder ohne GvHD. Eine chronische GvHD war mit einem geringeren Rückfallrisiko verbunden und das Vorhandensein einer akuten GvHD ergab ein besseres Outcome [125]. Dies wird ebenfalls durch Kanda et al gestützt. Eine akute GvHD Grad I-II und Grad III-IV geht mit einer geringeren krankheitsassoziierten Mortalität einher, jedoch steigt bei einer Grad III-IV GvHD die behandlungsassoziierte Mortalität (HR 3,5; $P < 0,001$). Eine ausgesprägte chronische GvHD hingegen birgt ebenfalls eine höhere behandlungsassoziierte Mortalität (HR 2,75; $P = 0,006$) [126].

5.3.3. Toxizitätsverbundene Mortalität bei der allogenen Stammzelltransplantation

Ein grosser Vorteil der allogenen Stammzellspende ist die Möglichkeit einer reduzierten Konditionierungstherapie (RIC) und einer damit erniedrigten behandlungsassoziierten Mortalität (NRM, non relapse mortality). Auch bei Corradini et al. und bei Shustov et al. fanden sich geringere behandlungsassoziierte Mortalitätsraten nach allogener RIC Transplantation [112][113]. Dies kann bei älteren

Patienten von Vorteil sein, aber auch für Patienten eine Rolle spielen, die eine myeloablative Konditionierungstherapie nicht tolerieren würden [124].

In dieser Studie konnten sich 50% der Patienten (n = 7/14) der allogenen transplantierten Patienten einer RIC unterziehen. Keiner dieser Patienten verstarb an einer behandlungsassoziierten Toxizität. Anhand dieser kleinen Fallzahl, kann letztlich kein Beitrag zu diesem Aspekt der allogenen Stammzelltransplantation beigetragen werden.

Weitere Faktoren, die die NRM beeinflussen, konnte die Arbeitsgruppe um Le Guill et al. sehr gut darstellen. Hier kristallisierten sich vier Hauptfaktoren heraus, welche sich auf die behandlungsassoziierte Mortalität auswirken. Zum einen waren es die prätransplantative Anzahl der Chemotherapiezyklen, eine akute GvHD Grad III-IV, eine chemotherapieresistente Erkrankung und der HLA- Mismatch [114].

5.4. Die Bedeutung des Prognoseindex

Für die Therapieentscheidung ist der Prognoseindex ein wichtiger Faktor und soll hierfür herangezogen werden. Die klassische Einteilung erfolgt nach dem International Prognostic Index, kurz IPI. Diverse Studien berichteten über ein schlechtes Outcome bei transplantierten Patienten die in höhere Risikoscores eingeteilt waren [36][78].

In dieser Studie lässt sich in einem Säulendiagramm erkennen, dass es einen Trend mit erhöhter Mortalität bei einem IPI von 3 besteht.

Anhand der aktuellen Literatur lässt sich sagen, dass jüngere Patienten, ohne B-Symptome und ohne extranodalen Befall bessere Überlebensdaten vorweisen (Fanin et al. [97], Cairoli et al. [101]). In dieser Studie hatten 9/20 Patienten B-Symptome und 14/20 Patienten hatten einen extranodalen Befall und somit ein Risiko für ein schlechteres Gesamtüberleben. Ebenso ein schlechtes Outcome wird bei Patienten mit einem Alter über 60 Jahren, erhöhten LDH Spiegel, reduziertem Performance Status (ECOG ≥ 2) und/oder mit Knochenmarksbeteiligung erzielt (Gallamini et al. [129]). Ein Alter über 60 Jahre hatten in dieser Studie insgesamt 3/20 Patienten, erhöhte LDH Spiegel lagen bei 13/20 Patienten vor und 9/20 Patienten wiesen bereits einen Knochenmarksbefall auf. Insgesamt wiesen die Patienten einen guten ECOG Performance Status auf mit Werten zwischen 0 und 1.

Eine aktuelle Studie von 2017 durch Tokunaga et al. findet weitere Einflussfaktoren für das Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation bei T-Zell Lymphom Patienten. Neben dem Performance Status (ECOG ≥ 2) zeigt sich ein schlechteres Gesamtüberleben für Patienten, die eine Lymphoztenzahl ≥ 4000 / μ l, ein Hämoglobin von < 9 g/dl, ein HLA-Mismatch, ein erhöhtes lösliches IL-2 Rezeptor Level (≥ 10000 mU/l), einen hematopoietic cell transplantation- specific comorbidity index (HCT-CI) ≥ 3 und einen EBMT Risk Score ≥ 5 vorweisen [130].

Der EBMT Risk Score beinhaltet folgende Faktoren:

- Alter (< 20 Jahre, 20-40 Jahre, > 40 Jahre)
- Krankheitsstadium (early, intermediate, late)
- Zeitspanne Erstdiagnose – Transplantation (< 12 Monate, > 12 Monate)
- Spendertyp (HLA identisch verwandt/unverwandt)
- Spender/Empfänger- Geschlechtsverteilung (weiblicher Spender und männlicher Empfänger oder alle anderen) [131]

Diese aktuellen Einflussfaktoren von Tokunaga et al. wurden in dieser Studie nicht erfasst. Das Patientenkollektiv wies eine mediane Zeitspanne zwischen Erstdiagnosestellung und Transplantation von 7,98 Monate auf, lag also unter 12 Monaten im Sinne einer günstigeren Ausgangssituation. 9 Patienten wiesen jedoch eine Zeitspanne von > 12 Monaten auf. Dies veranschaulicht nochmals die Problematik der geringen Fallzahl und die korrekte Einordnung und Interpretation der Daten. Wünschenswert wäre, wenn diese neuen Einflussfaktoren bei der Therapiewahl in Zukunft hilfreich sein können.

5.5. Abschliessende Einordnung der eigenen Resultate

Diese vorliegende Studie ist eine retrospektive Single-Center Untersuchung der Universitätsmedizin Greifswald an einem Patientenkollektiv von $n = 20$ Patienten, die ihre Diagnose in den Jahren 1989 bis 2011 erhalten haben und in den Jahren 1996 bis 2013 stammzelltransplantiert wurden. Die grosse Zeitspanne zwischen den Erstdiagnosenstellungen und die letztlich kleine Fallzahl spiegelt die Seltenheit der Erkrankung wider. Ebenso die unterschiedlichen Entitäten der Erkrankung unter diesem Patientenkollektiv veranschaulicht die Problematik der Vergleichbarkeit der Erkrankung. In dieser Studie stand vor allem die allogene Stammzelltransplantation im Vordergrund. Aktuell wird intital die autologe Stammzelltransplantation favorisiert und erst bei Rezidivlymphomen eine allogene Stammzelltransplantation je nach Zustand des Patienten durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahl kann in dieser Studie keine statistische Signifikanz erreicht werden und keine eindeutige Therapieempfehlung ausgesprochen werden. Jedoch zeigen sich Tendenzen zur Langzeitkontrolle der Erkrankung nach allogener Stammzelltransplantation mit besseren Überlebensdaten nach einer allogenen Familienspende.

Für die Erreichung einer statistischen Grösse und um die bestmögliche Therapieoption auf dem Boden einer evidence based medicine aussprechen zu können, wären weitere Erfahrungen aus verschiedenen Zentren wünschenswert.

In der gesamten Onkologie wird zudem grosse Hoffnung in die neuen „target therapies“, die zielgerichteten Therapien, gesetzt. Aktuell eröffnet sich hierfür ein breiter Markt dieser zielgerichteten Antikörper und Inhibitoren in allen medizinischen Bereichen. Bisher sind die Studien für die T-Zell Lymphom Erkrankungen noch nicht erfolgsversprechend genug. Bei weiter steigenden Erkenntnissen genetischer und molekularbiologischer Marker wird sich dies in Zukunft hoffentlich ändern, damit sich neue Therapieoptionen mit gutem Nebenwirkungsprofil etablieren können.

5.6. Schlussfolgerung

1. Die allogene Stammzelltransplantation verbessert das Langzeitüberleben
2. Patienten in bereits fortgeschrittenen Stadien können mit einer allogenen Stammzellspende behandelt und geheilt werden
3. Patienten mit einem Rezidiv ihrer Erkrankung (oder auch Patienten mit Status nach autologer Stammzelltransplantation) können mit einer allogenen Stammzellspende noch kurativ intendiert behandelt werden
4. Die allogene Stammzelltransplantation kann auch zur langjährigen Krankheitskontrolle beitragen
5. Eine Familienspende geht mit einem besseren Outcome einher im Vergleich zu einer unverwandten Spende

6. Zusammenfassung

T-Zell Lymphome sind eine sehr seltene Erkrankung unter den NHL und sogar eine einheitliche Klassifikation der unterschiedlichen Diversitäten stellt eine Herausforderung dar. Die Prognosen sind meistens sehr schlecht und es gibt keine allgemein gültige Therapieempfehlung. In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden n = 20 Patienten, die an einer T-Zell Lymphom Erkrankung leiden, in den Jahren 1996- 2013 autolog oder allogene stammzelltransplantiert. Insgesamt waren alle Patienten stark vorbehandelt und ein kurativer konventioneller Therapieansatz lag nicht vor. Unter diesen Patienten unterzogen sich n = 6 Patienten einer autologen Stammzelltransplantation und n = 14 einer allogenen Stammzelltransplantation, hiervon erhielten n = 9 Patienten eine Fremdspende und n = 5 Patienten eine Familienspende. Unter den autolog transplantierten Patienten sind zwei Patienten am Leben (OS/DFS 2,7 und 3,9 Jahre). Die Überlebenschancen der allogenen Transplantierten liegt bei 42,9% nach einem medianen Follow-up von 3,1 Jahren (Intervall 0,1-13,4 Jahre). Im letzten Follow-up sind noch n = 6 Patienten am Leben und hiervon n = 5 Patienten in kompletter Remission. Die besten Daten finden sich für Patienten, die eine Familienspende erhalten hatten mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 80%. Aufgrund der geringen Fallzahl kann keine statistische Signifikanz erreicht werden, jedoch können Tendenzen dargelegt werden. Die Einzelfälle zeigen auf, dass durch die allogene Stammzelltransplantation eine Langzeitkontrolle der Erkrankung erreicht werden kann und selbst in einer konventionell palliativen Krankheitssituation eine Kuration ermöglichen kann. Die aktuelle Studienlage favorisiert primär die autologe Stammzelltransplantation in erster Remission. Jedoch bietet die allogene Stammzelltransplantation den Vorteil eines Graft-versus-Leukemia Effektes. Im Gegensatz zu anderen Studien kann hier kein eindeutiger Einfluss der GvHD auf das Langzeitüberleben oder das krankheitsfreie Überleben dargestellt werden. Es fand sich jedoch für Patienten, die weder an einer akuten oder chronischen GvHD litten, ein besseres Outcome. Die Gründe hierfür bleiben bei kleiner Fallzahl unklar. In Zusammenschau der schlechten Prognose der Erkrankung und der fehlenden Langzeitkontrolle unter chemotherapeutischen Behandlungen, kann anhand dieser Daten die allogene Stammzelltransplantation als ein möglicher kurativer Therapieansatz in Betracht gezogen werden.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Wardiman JW, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. The World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2001
- [2] Stansfeld AG, Diebold J, Noel H et al. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988; 1: 292-293
- [3] Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392
- [4] The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-3918
- [5] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Annals of Oncology* 10 1999; 10: 1419-1432
- [6] Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *American society of haematology* 2009: 523-531
- [7] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016, May 19; 127(20): 2375-2390
- [8] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL et al, The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019-5032

- [9] Adapted from Carbone, PP, et al, Cancer Res 1971; 31:1860 and Lister, TA, et al, J Clin Oncol 1989; 7:1630. Ann Arbor staging classification for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas [Stand 08.04.2018]
URL:
https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=PI%2F66845&topicKey=PI%2F691&source=outline_link
- [10] Matutes E, Brito-Babapulle V, Swansbury J et al, Clinical and laboratory features of 78 cases of T-prolymphocytic leukemia. Blood 1991; 78: 3269-3274
- [11] Sokol L, Loughran TP Jr. Large Granular Lymphocyte Leukemia. The Oncologist 2006; 11(3): 263-273
- [12] Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S et al, Aggressive natural killer-cell leukemia revisited: large granular lymphocyte leukemia of cytotoxic NK cells. Leukemia 2004; 18(4): 763-770
- [13] Proietti FA, Carneiro-Proietti AB et al, Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene. 2005 Sep 5; 24(39): 6058-6068
- [14] Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K et al, The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Ann Oncol. 2009 Apr; 20(4): 715-721
- [15] Rüdiger T, Weisenburger DD et al, Peripheral T-cell-lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification project. Annals of Oncology 2002; 13: 140-149

- [16] Boucheix C, David B, Sebban C et al, Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters, and outcome: an analysis of a prospective trial including 562 tested patients (LALA87). French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1994 Sep 1; 84(5): 1603-1612
- [17] Marks DI, Paietta EM, Moorman AV et al, T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*. 2009 Dec 10; 114(25): 5136-5145
- [18] Weisenburger DD, Anderson JR et al, Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results From the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *American Journal of Haematology* 2001; 67: 172-178
- [19] Vose J, Armitage J, Weisenburger D et al, International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(25): 4124-4130
- [20] Böcker W., Denk H., Heitz Ph. U. *Pathologie*. 3 Auflage. Elsevier Verlag Urban & Fischer; München Jena; 2004
- [21] Dearden CE, Johnson R, Pettengell R et al. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *British Journal of Haematology* 2011, 153: 451-485
- [22] Keech JA Jr, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg*. 1997 Aug; 100(2): 554-555
- [23] Miranda RN, Aladily TN, Prince HM et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. *J Clin Oncol* 2014; 32(2): 114-120

- [24] Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34(2): 160-168
- [25] Savage KJ, Harris NL, Vose JM et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK + ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111(12): 5496-5504
- [26] Gascoyne RD, Aoun P, Wu D et al. Prognostic Significance of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Protein Expression in Adults With Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Blood* 1999; 93: 3913-3921
- [27] Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000 Jun 15; 95(12): 3653-3661
- [28] Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2009 Apr 23; 113(17): 3931-3937
- [29] Harabuchi Y, Imai S, Wakashima J et al. Nasal T-cell lymphoma causally associated with Epstein-Barr virus: clinicopathologic, phenotypic, and genotypic studies. *Cancer*. 1996 May 15; 77(10): 2137-2149
- [30] Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010; 115: 3664-3670

- [31] Gattenlöhner S., Müller-Hermelink H.K. Der Pathologe, Volume 29, Number 2, Springer Verlag März 2008, pp. 158-164 (7)
- [32] Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. Blood 2008; 111: 838-845
- [33] Wolfgang Hiddemann, Martin Dreyling, Harald Stein. Lymphome – Neue Erkenntnisse und Therapiestrategien. Georg Thieme Verlag; Stuttgart; 2005
- [34] Molina A, Zain J, Arber DA et al. Durable Clinical, Cytogenetic, and molecular Remissions After Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation For Refractory Sezary Syndrome and Mycosis Fungoides. J Clin Oncol. 2005 Sep 1; 23(25): 6163-6171
- [35] Arrowsmith ER, Macon WR, Kinney MC et al. Peripheral T-cell lymphomas: clinical features and prognostic factors of 92 cases defined by the revised European American lymphoma classification. Leukemia & Lymphoma 2003 Feb; 44(2): 241-249
- [36] Sonnen R, Schmidt W-P, Müller-Hermelink HK et al. The International Prognostic Index determines the outcome of patients with nodal mature T-cell lymphomas, British Journal of Haematology 2005; 129: 366-372
- [37] Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E et al. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Groupe d'Etudes des lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 1998; 92: 76-82
- [38] Shipp et al. A predictive Model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. New England Journal of Medicine 1993; 329: 987-994

- [39] Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al. Peripheral T-Cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011 Mar 24; 117(12): 3402-3408
- [40] Renate Lüllmann-Rauch: *Histologie*. 2. Auflage Georg Thieme Verlag; Stuttgart-New York; 2006
- [41] Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979 May 10; 300(19): 1068-1073
- [42] Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C et al. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994; 84: 1050-1055
- [43] Pasquini MC. Impact of graft-versus-host disease on survival. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008 Jun;21(2): 193-204
- [44] Priv.-Doz. Dr. Nicolaus Kröger, Prof. Dr. Dr. h.c. Axel R. Zander: *Allogene Stammzelltherapie – Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. UNI-MED Verlag AG ; Bremen; 2004
- [45] Storb R, Deeg HJ, Whitehead J et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986 Mar 20; 314(12): 729-735
- [46] Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Dec; 15(12):1628-1633

- [47] Maris MB, Niederwieser D, Sandmeier BM et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2003 Sep 15; 102(6): 2021-2030
- [48] Christine Schütt, Barbara Bröker: *Grundwissen Immunologie*. Elsevier GmbH; München; 2006
- [49] Müller CR, Ehninger G, Goldmann SF. Gene and haplotype frequencies for the loci HLA-A, HLA-B and HLA-DR based on over 13,000 German blood donors. *Human Immunology* 2003; 64: 137-151
- [50] World Marrow Donor Association: "Total Number of Donors and Cord blood units", unter: <https://statistics.wmda.info>
- [51] World Marrow Donor Association: "Who we are", unter: <https://www.wmda.info/about-us/who-we-are/>
- [52] Ottinger H, Müller C, Goldmann S et al. Empfehlungen zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Transplantation von Knochenmark und peripheren Blutstammzellen. *DGI Aktuell* 1/2000; 29-40
- [53] Ottinger H, Müller C, Riebschläger S et al. Dritter Deutscher Konsensus zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. *DGI und DAG-KBT* 2005
- [54] Bearman SI, Appelbaum FR, Bruckner CD et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6(10): 1562-1568
- [55] WHO Handbook for reporting results of cancer treatment, No. 48 (1979), WHO Offset Publications, Geneva

- [56] Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al, Clinical manifestations of Graft-versus-Host-Disease in human recipients of marrow from HL-A- matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18(4): 295-304
- [57] Pavletic SZ, Vogelsang G. Chronic Graft-versus-Host Disease: Clinical Manifestations and Therapy. *Thomas`Hematopoietic Cell Transplantation*, Appelbaum FR, Forman SJ et al. (Hrsg.) 4te Auflage, Blackwell Publishing 2009 Kapitel 87: 1304-1324
- [58] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25; 356(4): 335-347
- [59] Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A et al. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 May; 19(5): 767-776
- [60] Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Aug; 18(8): 1150-1163
- [61] Greinix HT, Worel N, Just U et al. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci.* 2014 Jun; 50(3): 349-357
- [62] Schmidt-Hieber M, Fietz T, Knauf W et al. Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2005 Aug; 130(4): 568-574
- [63] Rager A, Frey N, Goldstein SC et al. Inflammatory cytokine inhibition with combination daclizumab and infliximab for steroid-refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Mar; 46(3): 430-435

- [64] Zeiser R, Wolff D, Scheid C et al. Leitlinie zur Therapie der akuten Graft-versus-Host Erkrankung für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen e.V. (DAG-KBT), Stand Januar 2017
- [65] Wolff D, Zeiser R, Scheid C et al. Leitlinie zur Therapie der chronischen Graft-versus-Host Erkrankung für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT), Stand Januar 2017
- [66] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015 Oct; 29(10): 2062-2068
- [67] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20; 29(33): 4410-4416
- [68] Kwong YL, Kim WS, Lim ST et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficiency from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood*. 2012 Oct 11; 120(15): 2973-2980
- [69] Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*. 1980 Aug; 69(2): 204-217
- [70] Kruger WH, Bohlius J, Cornely OA et al. (2005) Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology. *Ann Oncol* 16(8): 1381-1390

- [71] Gisselbrecht C, Gaulard P et al. (1998) Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 92(1): 76-82
- [72] Simon A, Pech M, Casassus P et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br J Haematol.* 2010 Oct; 151(2): 159-166
- [73] Kim JG, Sohn SK, Chae YS et al. CHOP plus etoposid and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T-cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006 Jul; 58(1): 35-39
- [74] Mahadevan D, Unger JM, Spier CM et al. Phase 2 trial of combined cisplatin, etoposide, gemcitabine and methylprednisolone (PEGS) in peripheral T-cell non-Hodgkin lymphom: Southwest Oncology Group Study S0350. *Cancer.* 2013 Jan 15; 119(2): 371-379
- [75] Advani RH, Ansell SM, Lechowicz MJ et al. A phase II study of cyclophosphamide, etoposide, vincristin and prednisone (CEOP) Alternating with Pralatrexate (P) as front line therapy for patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): final result from the T-cell consortium trial. *Br J Haematol.* 2016 Feb; 172(4): 535-544
- [76] Escalón MP, Liu NS, Yang YS et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer.* 2005 May 15; 103(10): 2091-2098
- [77] Truemper LH, Wulf G, Ziepert M et al. Alemtuzumab added to CHOP for treatment of peripheral T-cell lymphoma (pTNHL) of the elderly: Final results of 116 patients treated in the international ACT-2 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2016 May (34); 7500

- [78] Schmitz N, Truemper LH, Ziepert M et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: a analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010 Nov 4; 116(18): 3418-3425
- [79] Ellin F, Landström J, Jerkeman M et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014 Sep 4; 124(10): 1570-1577
- [80] Schmitz N, de Leval L. How i manage peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current practice and a glimpse into the future. *Br J Haematol*. 2017 Mar; 176(6): 851-866
- [81] Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 2014 May 15; 123(20): 3095-3100
- [82] Gambacorti Passerini C, Farina F, Stasia A et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Feb; 106(2): djt378
- [83] Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 1; 32(28): 3137-3143
- [84] Prince HM, Bishton MJ, Johnstone RW. Panobinostat (LBH589): a potent pan-deacetylase inhibitor with promising activity against hematologic and solid tumors. *Future Oncol*. 2009 Jun; 5(5): 601-612
- [85] Duvic M, Dummer R, Becker JC et al. Panobinostat activity in both bexarotene-exposed and –naïve patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Eur J Cancer*. 2013 Jan; 49(2): 386-394

- [86] O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20; 29(9): 1182-1189
- [87] Piekarz RL, Frye R, Prince HM et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Jun 2; 117(22): 5827-5834
- [88] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 10; 34(23): 2698-2704
- [89] Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ et al. Incidence and outcomes of the peripheral T-cell lymphoma subtypes in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2008 Nov;(11): 2099-2107
- [90] Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*. 2011 Mar 24; 117(12): 3402-3408
- [91] Savage KJ. Therapies for peripheral T-cell lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 515-524
- [92] Foss FM, Zinzani PL, Vose JM et al. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Jun 23; 117(25): 6756-6767
- [93] Georg Hopfinger, Fatime Krasniqi, Peter Reimer et al: „Onkopedia Leitlinie Periphere T-Zell Lymphome“ (Stand März 2016), unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@view/html/index.html>
- [94] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7; 333(23): 1540-1545

- [95] Corradini P, Farina L. Allogeneic transplantation for lymphoma: long-term outcome. *Curr Opin Hematol*. 2010 Nov; 17(6): 522-530
- [96] Vose JM, Peterson C, Bierman PJ et al. Comparison of high-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for T-cell and B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1990 Jul 15; 76(2): 424-431
- [97] Fanin R, Ruiz-de EM, Sperotto A et al. Autologous stem cell transplantation for T and null cell CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: analysis of 64 adult and paediatric cases reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 1999 Mar; 23(5): 437-442
- [98] Kewalramani T, Zelenetz AD, Teruya-Feldstein J et al. Autologous transplantation for relapsed or primary refractory peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2006 Jul; 134(2): 202-207
- [99] Song KW, Mollee P, Keating A et al. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: variable outcome according to pathological subtype. *Br J Haematol*. 2003 Mar; 120(6): 978-985
- [100] Blystad AK, Enblad G, Kvaløy S et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Apr; 27(7): 711-716
- [101] Cairoli A, Ketterer N, Barelli S et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplant in T-cell lymphoma: a single center experience. *Leuk Lymphoma*. 2014 Aug; 55(8): 1827-1831
- [102] Reimer P, Schertlin T, Rudiger T et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: first result of a prospective multicentre study. *Hematol J* 2004; 5: 304-311

-
- [103] Wilhelm M, Smetak M, Reimer P et al. First-line therapy of peripheral T-cell lymphoma: extension and long-term follow up of a study investigating the role of autologous stem cell transplantation. *Blood Cancer J.* 2016 Jul 29; 6(7): e452
- [104] d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 1; 30(25): 3093-3099
- [105] Nademanee A, Palmer JM, Popplewell L et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation in peripheral T cell lymphoma (PTCL): analysis of prognostic factors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Oct; 17(10): 1481-1489
- [106] Rodriguez J, Cabarello MD, Gutierrez A et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy. The GEL-TAMO experience. *Haematologica* 2003; 88: 1372-1377
- [107] Corradini P, Tarella C, Zallio F et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell-lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia.* 2006 Sep; 20(9): 1533-1538
- [108] Kyriakou C, Canals C, Goldstone A et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in angioimmunoblastic lymphoma: complete remission at transplantation is the major determinant of Outcome-Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008 Jan 10; 26(2): 218-224

- [109] Dhedin N, Giraudier S, Gaulard P et al. Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database. Société Française de Greffe de Moelle. Br J Haematol 1999 Oct; 107(1): 154-161
- [110] Kyriakou C, Canals C, Finke J et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol. 2009 Aug 20; 27(24): 3951-3958
- [111] Hamadani M, Awan FT, Elder P et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for peripheral T cell lymphomas; evidence of graft-versus-T cell lymphoma effect. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Apr; 14(4): 480-483
- [112] Corradini P, Doderio A, Zallio F et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. J Clin Oncol 2004 Jun 122(11): 2172-2176
- [113] Shustov AR, Gooley TA, Sandmaier BM et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning in patients with T-cell and natural killer-cell lymphomas. Br J Haematol 07/2010; 150(2): 170-178
- [114] Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. J Clin Oncol 2008 May 10; 26 (14): 2264-2271
- [115] Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 Jun; 15(7): 757-766

- [116] Goldberg JD, Chou JF, Horwitz S et al. Long-term survival in patients with peripheral T-cell non-Hodgkin lymphomas after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leuk lymphoma*. 2012 Jun; 53 (6): 1124-1129
- [117] Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol*. 2011 Jul; 22(7): 1608-1613
- [118] Barnes DHW, Loutit JF. Treatment of murine leukaemia with X-rays and homologous bone marrow. *Br J Haematol*. 1957 Jul; 3(3): 241-252
- [119] Mathé G, Amiel JL, Schwartzberg L et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation in man: chimerism, induced specific tolerance and possible antileukemic effects. *Blood*. 1965; 25: 179-196
- [120] Jones RJ, Ambinder RF, Piantodosi S et al. Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991 Feb 1; 77(3): 649-653
- [121] Weiden PL, Sullivan KM, Flouronoy N et al. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: a contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981 Jun 18; 304(25): 1529-1533
- [122] Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C et al. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994 Aug 15; 84(4): 1050-1055
- [123] Kolb HJ, Schmid C, Barrett AJ et al. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. *Blood* 2004 Feb 1; 103(3): 767-776

- [124] Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD et al. Outcomes of related donor HLA-identical or HLA- haploidentical allogeneic blood or marrow transplantation for peripheral T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013 Apr; 19(4): 602-606
- [125] Okamura J, Uike N, Utsunomiya A et al. Allogeneic stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol*. 2007 Aug; 86(2): 118-125
- [126] Kanda J, Hishizawa M, Utsunomiya A et al. Impact of graft-versus-host disease on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia: a retrospective cohort study. *Blood* 2012 Mar 1; 119(9): 2141-2148
- [127] Doderio A, Spina F, Narni F et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *2012 Leukemia* 26(3): 520-526
- [128] Corradini P, Tarella C, Zallio F et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2006 Sep; 20(9): 1533-1538
- [129] Gallamini A, Stelitano C, Calvi R et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004 Apr 1; 103(7): 2474-2479
- [130] Tokunaga M, Uto H, Takeuchi S et al. Newly identified poor prognostic factors for adult T-cell leukemia-lymphoma treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jan; 58 (1): 37-44

-
- [131] Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jun; 47 (6): 749-756
- [132] Voss MH, Lunning MA, Maragulia JC et al. Intensive induction chemotherapy followed by early high-dose therapy and hematopoietic stem cell transplantation results in improved outcome for patients with hepatosplenic T-cell lymphom: a single institution experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Feb; 13(1): 8-14

8. Anhang

8.1. Tabellen/Abbildungen

Tabelle 1: Ann-Arbor-Stadien für Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome [9]	5
Tabelle 2: IPI und dazugehörige Risikogruppe	16
Tabelle 3: Vergleich der allogenen und autologen Stammzelltransplantation	18
Tabelle 4: Vor- und Nachteile der MA und NMA Konditionierungstherapie	24
Tabelle 5: Einteilung der akuten Graft-versus-Host Disease nach Glucksberg [56] ...	27
Tabelle 6: Grading der akuten Graft-versus-Host Disease nach Glucksberg [56]	27
Tabelle 7: Seattle Klassifikation chronische Graft-versus-Host Disease [68]	28
Tabelle 8: Neue Einteilung der chronischen Graft-versus-Host Disease [57]	29
Tabelle 9: Patientendaten.....	34
Tabelle 10: Spenderdaten	35
Tabelle 11: Vorbehandlungen.....	35
Tabelle 12: Konditionierung/Transplantation	35
Tabelle 13: Engraftment	36
Tabelle 14: Status und Follow-up	36
Tabelle 15: Übersicht der Patientendaten	39
Tabelle 16: Übersicht Patientenverlauf.....	40
Tabelle 17: Übersicht Chemotherapie	42
Tabelle 18: Übersicht Spenderdaten und Risikofaktoren.....	43
Tabelle 19: Konditionierungsschemata.....	44
Tabelle 20: Bearman Toxizität [54]	45
Tabelle 21: Zeitspannen Erstdiagnose bzw. letzte Chemotherapie bis Stammzelltransplantation	46
Tabelle 22: Stammzellspenderdosis.....	46
Tabelle 23: Engraftment	48
Tabelle 24: Akute GvHD nach Glucksberg	51
Tabelle 25: Chronische GvHD	53

Abbildung 1: WHO Classification 2008 [3][5][8]	2
Abbildung 2: WHO Klassifikation 2016 [7]	3
Abbildung 3: Auszug Müller CR, Ehninger G, Goldmann SF: Gene and haplotype frequencies for the loci HLA-A, HLA-B, and HLA-DR based on over 13,000 German blood donors. Human Immunology 2003; 64: 137-151	21
Abbildung 4: T-Zell Entitäten.....	32
Abbildung 5: Anzahl der Patienten im Status CR nach Transplantation mit und ohne Rezidiv/PD.....	49
Abbildung 6: Krankheitsfreies Überleben	50
Abbildung 7: Anzahl der lebendigen/verstorbenen Patienten mit/ohne akute GvHD	52
Abbildung 8: Vergleich Gesamtüberleben mit/ohne aGvHD	52
Abbildung 9: Einfluss chronische GvHD auf das Gesamtüberleben.....	54
Abbildung 10: Einfluss der a/c GvHD auf das Gesamtüberleben	55
Abbildung 11: Gesamtüberleben nach Stammzelltransplantation	56
Abbildung 12: Vergleich Mortalität allogener und autolog transplantierte Patienten ...	57
Abbildung 13: Überlebensraten (OS) in Jahren nach der Stammzelltransplantation	58
Abbildung 14: Anzahl der lebenden/verstorbenen Patienten nach autologer oder allogener verwandter/unverwandter Spende	59
Abbildung 15: Überlebensraten (OS) in Jahren nach autologer (auto), allogener matched related (mrd) und unrelated (mud) Stammzelltransplantation (p=0,23, log rank test).....	59
Abbildung 16: Anzahl der verstorbenen und lebenden Patienten anhand des IPI....	60

8.2. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

06.02.2019

Susanne Klein

8.3. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. C. A. Schmidt danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik für Innere Medizin C der Universitätsmedizin Greifswald anfertigen zu können.

Mein weiterer Dank gilt Prof. Dr. med. W. Krüger und PD Dr. med. C. Busemann für das spannende Thema dieser Studie und den Pflegekräften der Klinik C für ihre Arbeit am Patienten.

Mein besonderer Dank gilt meinem Bruder Andreas, der mir immer wieder zur Seite stand.

Ich danke meinem Partner Szymon und meiner Tochter Lilia für die Geduld und für den Rückhalt. Ich danke meinen Eltern für die Unterstützung während meines Studiums und darüber hinaus.

Auch gilt mein Dank meinen Freunden Sabine, Iris, Rebecca, Judith und Enrico, die mir immer wieder den Rücken gestärkt haben.