

Aus der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie

(Prof. Dr. med. L. Trümper)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Klinische und histologische
Prognosefaktoren für Patienten mit
rezidierten/refraktären aggressiven
B-Zell-Lymphomen
nach allogener Stammzelltransplantation**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christian Plate

aus

Burg

Göttingen 2020

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Referent:	Prof. Dr. med. G. G. Wulf
Ko-Referent:	Prof. Dr. med. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 04. 11. 2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Klinische und histologische Prognosefaktoren für Patienten mit rezidivierten/refraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen nach allogener Stammzelltransplantation" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 01.11.2020

Christian Plate

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Non-Hodgkin-Lymphome	1
1.1.1 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	3
1.1.2 Follikuläres Lymphom Grad 3b und transformiertes follikuläres Lymphom	5
1.1.3 Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.....	5
1.2 Therapie aggressiver B-Zell-Lymphome	6
1.2.1 R-CHOP als Standard in der Erstlinientherapie	6
1.2.2 Rezidivtherapie bei aggressiven B-Zell-Lymphomen.....	8
1.3 Allogene Stammzelltransplantation bei refraktären/rezidierten aggressiven B-Zell-Lymphomen.....	9
1.3.1 Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation	9
1.3.2 Stammzellquelle.....	10
1.3.3 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation	11
1.3.4 Konditionierung.....	12
1.3.5 Akute Graft-versus-Host-Disease	12
1.3.6 Chronische Graft-versus-Host-Disease.....	13
1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	15
2 Patienten und Methoden	16
2.1 Design der Analyse	16
2.2 Patienten.....	16
2.3 Statistische Methoden.....	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Patientencharakteristika	18
3.2 Geschlecht.....	20
3.3 Alter bei Diagnose des aggressiven B-Zell-Lymphoms	20
3.4 Histologie bei Erstdiagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms	21
3.5 Rituximab in Erstlinientherapie	22
3.6 Autologe Stammzelltransplantation vor allogener Transplantation.....	23
3.7 Frührezidiv	23
3.8 Refraktäre Erkrankung.....	24
3.9 Rezidive vor allogener Stammzelltransplantation	25

3.10	Chemotherapielinien vor allogener Stammzelltransplantation	26
3.11	Remissionsstatus vor allogener Stammzelltransplantation	27
3.12	Alter bei allogener Stammzelltransplantation	28
3.13	Stammzellquelle.....	29
3.14	Spenderkompatibilität.....	29
3.14.1	Vergleich zwischen verwandten Spendern (MRD) und unverwandten Spendern (MUD/mMUD).....	29
3.14.2	Vergleich zwischen HLA-identen, verwandten Spendern (MRD) und HLA-identen, unverwandten Spendern (MUD).....	30
3.15	Geschlecht der Stammzellspender	30
3.16	Alter der Stammzellspender	31
3.17	Konditionierungs-Chemotherapie.....	32
3.18	Antithymozytenglobulin	32
3.19	Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion.....	33
3.20	Auftreten einer chronischen Abstoßungsreaktion.....	34
3.21	Mortalität	34
3.21.1	Transplantations-assoziierte Mortalität.....	35
3.21.2	Nicht-Rückfall-Mortalität.....	35
3.22	Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren.....	35
4	Diskussion	36
4.1	Einfluss klinischer Parameter auf das Überleben.....	37
4.1.1	Alter und Geschlecht der Patienten bzw. der Stammzellspender	37
4.1.2	Anti-CD20-Antikörper in Erstlinientherapie	37
4.1.3	Autologe Transplantation vor allogener Stammzelltransplantation.....	38
4.1.4	Rezidive, refraktäre Erkrankung, Anzahl der Chemotherapien.....	38
4.1.5	Remissionsstatus vor allogener Stammzelltransplantation	39
4.1.6	Spenderkompatibilität.....	39
4.1.7	Antithymozytenglobulin	40
4.1.8	Akute und chronische Abstoßungsreaktion	40
4.2	Einfluss histologischer Parameter auf das Überleben.....	41
4.2.1	DLBCL, NOS.....	41
4.2.2	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom.....	42
4.2.3	High-grade-B-Zell-Lymphom.....	42
4.2.4	Transformiertes Follikuläres Lymphom.....	43
4.3	Mortalität	43
4.4	Ausblick	44
5	Zusammenfassung.....	46
6	Literaturverzeichnis	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	20
Abbildung 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose des aggressiven B-Zell-Lymphoms	21
Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histologie bei Erstdiagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms.....	22
Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Rituximab in Erstlinientherapie	22
Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer autologen Stammzelltransplantation vor allogener Stammzelltransplantation.....	23
Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einem Frührezidiv	24
Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer refraktären Erkrankung.....	25
Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl der Rezidive vor allogener Stammzelltransplantation.....	26
Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl der Chemotherapielinien vor allogener Stammzelltransplantation.....	27
Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor allogener Stammzelltransplantation.....	28
Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation.....	28
Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Spenderkompatibilität von verwandten Spendern gegenüber unverwandten Spendern	29
Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von HLA-identen, verwandten Spendern gegenüber HLA-identen, unverwandten Spendern	30
Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht der Stammzellspender	31
Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter der Stammzellspender	31
Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Gabe von Antithymozytenglobulin.....	32
Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion	33
Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer chronischen Abstoßungsreaktion	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auszug aus der Revision der WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien von 2016	2
Tabelle 2: Ann-Arbor-Klassifikation.....	4
Tabelle 3: Internationaler Prognostischer Index (IPI)	4
Tabelle 4: Patientencharakteristika	18
Tabelle 5: Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren.....	35

Abkürzungsverzeichnis

aaIPI	alters-adjustierter Internationaler Prognostischer Index
ABC	<i>Activated B-like Cell</i> , aktivierten B-Zellen ähnlich
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	<i>Area under the Curve</i> , Fläche unter der Kurve
BCL2	<i>B-Cell Lymphoma 2</i>
BCL6	<i>B-Cell Lymphoma 6</i>
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea; Carmustin
BEAM	BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan
CAR-T-Zellen	<i>Chimeric Antigen Receptor</i> -T-Zellen
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalie-Virus
COO	<i>Cell of Origin</i>
CR	<i>Complete Remission</i> , komplette Remission
CsA	Cyclosporin A
CT	Computer-Tomographie
DLBCL	<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> , diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DLI	Donor-Lymphozyten-Infusion
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
EFS	<i>Event Free Survival</i> , Ereignis-freies Überleben
FBC	Fludarabin, Busulfan, Cyclophosphamid
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FL	Follikuläres Lymphom
G-CSF	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
GCB	<i>Germinal-Center B-like Cell</i> , Keimzentrums-B-Zellen ähnlich
GEP	Gen-Expressions-Profil
GLA	<i>German Lymphoma Alliance</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
GvHD	<i>Graft-versus-Host-Disease</i> , Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion
GvL	<i>Graft-versus-Lymphoma</i> , Transplantat-gegen-Lymphom
HGBL	<i>High grade</i> B-Zell-Lymphom
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HSV	Herpes-simplex-Virus
i. v.	intravenös
IPI	Internationaler Prognostischer Index
KG	Körpergewicht
MMF	Mycophenolat Mofetil
mMUD	<i>Mismatch Unrelated Donor</i>
MRD	<i>Match Related Donor</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MUD	<i>Match Unrelated Donor</i>
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NOS	<i>Not Otherwise Specified</i> , nicht näher beschrieben
NRM	<i>Non Relapse Mortality</i> , Nicht-Rückfall Mortalität
NSHL	Nodulär-sklerosierendes Hodgkin Lymphom
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben

p. o.	<i>per os</i>
PD	<i>Progressive Disease</i> , fortschreitende Erkrankung
PFS	<i>Progression Free Survival</i> , Progressions-freies Überleben
PMBL	Primär mediastinales B-Zell Lymphom
PR	<i>Partial Remission</i> , partielle Remission
R-CHO(E)P	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, (Etoposid), Prednisolon
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Ara-C, Platinderivat
R-ICE	Rituximab, Ifosphamid, Carboplatin, Etoposid
R.E.A.L.	<i>Revised European American Lymphoma</i>
SD	<i>Stable Disease</i> , stabile Erkrankung
SOS	Sinusoidales Obstruktions-Syndrom
SZT	Stammzelltransplantation
tFL	transformiertes Follikuläres Lymphom
TRM	<i>Transplant Related Mortality</i> , Transplantations-assoziierte Mortalität
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VOD	<i>Veno Occlusive Disease</i>
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Non-Hodgkin-Lymphome

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind maligne Neoplasien des lymphatischen Systems und zählen zu den häufigsten hämatologischen Erkrankungen. Im Jahr 2013 sind in Deutschland ca. 7.800 Frauen und 8.850 Männer an einem NHL erkrankt (Robert Koch-Institut 2016). Dies entspricht einer Inzidenz von 20/100.000. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Ausgehend von ihrem Ursprung werden die NHL in B-Zell- (85%) oder T-Zell- (15%) Lymphome eingeteilt. Eine weitere Unterteilung erfolgt in schnell wachsende, sogenannte aggressive Lymphome (früher: hochmaligne) und langsamer wachsende, indolente (früher: niedrigmaligne) Lymphome. Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) gehört zu den aggressiven Lymphomen. Andere großzellige B-Zell-Lymphome wie das folliculäre Lymphom Grad 3b und das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom werden wie das DLBCL diagnostiziert und therapiert (Trümper 2018).

Die Unterteilung in Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphom ist historisch gewachsen. Im deutschsprachigen Raum setzte sich Anfang der 1970er Jahre die Kiel-Klassifikation durch (Lennert et al. 1975). In den Vereinigten Staaten von Amerika und dem englischsprachigen Teil Europas wurde in erster Linie die *Working formulation* (Rosenberg et al. 1982) verwendet. Initiiert durch die Internationale Lymphomstudien-Gruppe entstand 1994 die international anerkannte *Revised European American Lymphoma* (R.E.A.L.)-Klassifikation. Diese wurde in Zusammenarbeit beider o. a. Gruppierungen durchgeführt und berücksichtigte den wissenschaftlichen Fortschritt zu dieser Zeit, in der die verschiedenen Lymphomentitäten erstmals exakt definiert und nach klinischen, morphologischen und immunologischen Aspekten beschrieben wurden (Harris et al. 1994). Aus der R.E.A.L.-Klassifikation entwickelte sich 2001 die WHO-Klassifikation (Jaffe 2001), die im Jahr 2008 wiederum überarbeitet wurde (Swerdlow et al. 2008). Im Jahr 2016 wurde die vorbestehende WHO-Klassifikation von 2008 aufgrund neuer Erkenntnisse über die Biologie und Pathophysiologie einiger NHL aktualisiert (Swerdlow et al. 2016). In dieser überarbeiteten Klassifikation werden die lymphatischen Neoplasien nach ihrer Zugehörigkeit zur B-, T- oder NK-Zell-Reihe, sowie dem jeweiligen Reifegrad der Ursprungszelle eingeteilt. Des Weiteren werden die verschiedenen Entitäten anhand ihrer Morphologie, Immunologie und Genetik unterschieden und in fünf Gruppen eingeteilt, von denen hier besonderes Augenmerk auf die Gruppe der reifen B-Zell-Neoplasien gelegt wird (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Auszug aus der Revision der WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien von 2016 (Swerdlow et al. 2016)

Reife B-Zell-Neoplasien
<ul style="list-style-type: none"> • Chronische lymphatische Leukämie / Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom • Monoklonale B-Zell-Lymphozytose • B-Zell prolymphozytische Leukämie • Splenisches Marginalzonen-Lymphom • Haarzell-Leukämie • Splenisches B-Zell-Lymphom /-Leukämie, unklassifizierbar • Lymphoplasmozytisches Lymphom • Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) IgM, IgG, IgA • Plasmazellmyelom (Multiples Myelom) • MALT-Lymphom • Nodales Marginalzonen-Lymphom • Follikuläres Lymphom • Mantelzell-Lymphom • Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), NOS <ul style="list-style-type: none"> - Keimzentrums-B-Zell-Typ (GCB) - Aktivierter B-Zell-Typ (ABC) • T-Zell-/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom • Primäres DLBCL des Zentralnervensystems (ZNS) • Primäres kutanes DLBCL der unteren Extremität • EBV positives DLBCL, NOS • DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung • Lymphomatöse Granulomatose • Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom • Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom • ALK positives großzelliges B-Zell-Lymphom • Plasmoblastisches Lymphom • Primäres Effusions-Lymphom • HHV8 positives DLBCL, NOS • Burkitt-Lymphom • High-grade-B-Zell-Lymphom mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangement • High-grade-B-Zell-Lymphom, NOS • B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Merkmalen zwischen DLBCL und klassischem Hodgkin-Lymphom
Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien
Hodgkin-Lymphom
Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung (PTLD)
Histiozyten- und Dendritische Zell-Neoplasien

1.1.1 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist mit ca. 35% das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (Swerdlow et al. 2008). Es zeigt sich klinisch als ein aggressives, über wenige Monate entwickelndes Lymphom, das unbehandelt rasch zum Tod führt. Die Inzidenz beträgt 7/100.000 pro Jahr. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen, mit geographischer Variation (Morton 2006).

Sowohl die WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien von 2008, als auch deren revidierte Fassung von 2016 berücksichtigen die Heterogenität des DLBCL in einer Vielzahl von unterschiedlichen Varianten (siehe Tabelle 1) (Swerdlow et al. 2008; Swerdlow et al. 2016). Diese können nach ihrer Morphologie (centroblastisch, immunoblastisch bzw. anaplastisch) unterteilt werden - mit einem prognostischen Vorteil der centroblastischen gegenüber der immunoblastischen Variante (Ott et al. 2010). Eine weitere Unterteilung kann anhand von immunhistochemischen Merkmalen (MYC-, BCL2-positiv, keimzentrumsartig, nicht-keimzentrumsartig) durchgeführt werden. Eine Überexpression von MYC und BCL2 findet sich in ca. 30% aller Patienten mit DLBCL (Double-/Dual-Expressor Lymphom) und ist mit einer sehr schlechten Prognose vergesellschaftet (Green et al. 2012). Ferner kann eine Unterteilung anhand genetischer Anomalien (MYC-, BCL2-, BCL6-Translokation) durchgeführt werden. Die aktuelle WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien von 2016 hat dieser Variante eine eigene Kategorie (High-grade-B-Zell-Lymphom, HGBL) gewidmet. Der Nachweis der MYC- und BCL2-Translokation (Synonym: Double-Hit-Lymphom) oder der Nachweis aller o. g. Translokationen (Synonym: Triple-Hit-Lymphom) findet sich bei ca. 10% aller Patienten mit DLBCL und hat ebenfalls eine sehr schlechte Prognose (Rosenthal und Younes 2017). Um ein tiefgründiges Verständnis der zugrunde liegenden genetischen Veränderungen zu erhalten, wurden innerhalb von Studien Gen-Expressions-Profile (GEP) erstellt, um mögliche Ursprungszellen (cell of origin, COO) beim DLBCL, NOS (not otherwise specified) zu detektieren. Hierbei konnten ≥ 2 unterschiedliche molekulare Subtypen identifiziert werden. Der GCB-Subtyp (germinal centre B-like, keimzentrumsartig) exprimiert Gene, die charakteristisch für Keimzentrums-B-Zellen sind, währenddessen der ABC-Subtyp (activated B-like, aktivierten B-Zellen ähnlich) Gene exprimiert die normalerweise während einer in vitro Aktivierung der B-Zellen des peripheren Blutes induziert werden (Alizadeh et al. 2000).

Zur Stadieneinteilung wird die Ann-Arbor-Klassifikation (siehe Tabelle 2) herangezogen. Diese erfordert die Erhebung von B-Symptomen (Nachtschweiß mit Wäschewechsel und/oder unklares Fieber > 2 Wochen und/oder Gewichtsverlust $> 10\%$ in 6 Monaten), die körperliche Untersuchung (Lymphknoten, Leber, Milz), Schnittbildgebung (Computertomographie von Hals bis Becken, Positronen-Emissionstomographie unter

Verwendung des Tracers 18-Fluor-desoxyglukose (FDG-PET/CT)) und eine Knochenmarkbiopsie.

Tabelle 2: Ann-Arbor-Klassifikation (Lister et al. 1989)

Stadium I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
Stadium IE	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
Stadium II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium IIE	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IIIE	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe [mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall]
Suffix S	Befall der Milz (als infradiaphragmaler Lymphknoten gewertet)
Zusatz A	Keine B-Symptome
Zusatz B	B-Symptome

Zur Abschätzung der Prognose kommt der Internationale Prognostische Index (siehe Tabelle 3) zum Einsatz (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993). Dieser beinhaltet die fünf Faktoren Alter (> 60 Jahre), Allgemeinzustand (ECOG > 1 bzw. Karnofsky-Index < 80%), Ann-Arbor-Stadium (III/IV), Laktatdehydrogenase (> obere Normgrenze) und den Befall extranodaler Organe (> 1). Anhand der Ausprägung werden vier Risikogruppen unterschieden.

Tabelle 3: Internationaler Prognostischer Index (IPI)

0 – 1 Punkt	niedriges Risiko (Gesamtüberleben nach 3 Jahren: 91%)
2 Punkte	niedrig-intermediäres Risiko (Gesamtüberleben nach 3 Jahren: 81%)
3 Punkte	hoch-intermediäres Risiko (Gesamtüberleben nach 3 Jahren: 65%)
4 – 5 Punkte	hohes Risiko (Gesamtüberleben nach 3 Jahren: 59%)

Auch nach Hinzunahme des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in die Primärtherapie aggressiver Lymphome zeigt sich der IPI als valider Test (Ziepert et al. 2010).

Bei Patienten < 61 Jahre wird der alters-adjustierte IPI (aaIPI) zur Abschätzung der Prognose eingesetzt. Dieser beschränkt sich auf die Faktoren Allgemeinzustand (ECOG > 1), Ann-Arbor-Stadium (III/IV) und Laktatdehydrogenase (> obere Normgrenze). Der Extranodalbefall ist bei diesen Patienten kein unabhängiger Risikofaktor (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993).

Im modifizierten IPI des National Comprehensive Cancer Center (NCCN-IPI) sind Alter und absoluter Laktatdehydrogenase-Wert differenzierter gewichtet. Dies führt zu einer besseren Diskriminierung von Niedrig- und Hoch-Risikopatienten (Zhou et al. 2014).

Neben dem IPI stellt die Knochenmarkinfiltration durch das DLBCL einen unabhängigen Risikofaktor dar (Sehn et al. 2011) ebenso eine sehr große Lymphommanifestation (Bulk) mit einem Durchmesser $\geq 7,5\text{cm}$ (Pfreundschuh et al. 2008).

1.1.2 Follikuläres Lymphom Grad 3b und transformiertes follikuläres Lymphom

Das follikuläre Lymphom (FL) ist das häufigste indolente Lymphom. Die WHO-Klassifikation unterscheidet verschiedene Grade. Follikuläre Lymphome Grad 1 – 3a zählen zu den indolenten, das FL Grad 3b zu den aggressiven Lymphomen (Swerdlow et al. 2008). Die balancierte Translokation t(14;18) mit Überexpression des BCL2-Proteins ist charakteristisch für das FL, aber nicht spezifisch. Das FL entsteht aus Keimzentrums-B-Zellen (GCB) und ist charakterisiert durch die Expression von CD10 und BCL6. Es besteht zu einem unterschiedlichen Anteil aus Zentrozyten und Zentroblasten, deren relativer Anteil den histologischen Grad bestimmen. Das FL Grad 1 hat einen Anteil von 0 – 5% an Zentroblasten, das FL Grad 2 demgegenüber 6 – 15% Zentroblasten. Das FL Grad 3a zeigt histologisch > 15% Zentroblasten. Beim FL Grad 3b hingegen sind zu 100% Zentroblasten zu finden (Ott et al. 2002).

Im Verlauf der Erkrankung kann ein vormals indolentes FL in ein aggressives Lymphom, zumeist ein DLBCL, transformieren. Diese sogenannten transformierten follikulären Lymphome (tFL) sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die Häufigkeit der Transformation unterscheidet sich je nach analysierter Patientenkohorte stark mit einer Ausprägung zwischen 10 und 60% (Lossos und Gascoyne 2011). Die Therapie erfolgt unter Berücksichtigung der Vortherapie den Empfehlungen für aggressive B-Zell-Lymphome.

1.1.3 Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

Bis zu 10% aller DLBCL werden dem Typ des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBL) zugeordnet. Dieses unterscheidet sich allerdings klinisch, epidemiologisch und biologisch von den bekannten Subtypen (GCB- und ABC-Typ) des DLBCL. Das PMBL entwickelt sich häufig im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt und

betrifft häufiger Frauen (Swerdlow et al. 2008). Die Symptome bei Diagnosestellung entstehen typischerweise durch die Raumforderung im vorderen Mediastinum. Je nach Größe der Raumforderung kann als Komplikation eine obere Einflusstauung resultieren. Das PMBL entsteht – ähnlich wie das nodulär-sklerosierende Hodgkin-Lymphom (NSHL) – aus thymischen B-Zellen. Genexpressions-Studien zeigen signifikante Übereinstimmungen zwischen PMBL und dem NSHL (Dunleavy und Wilson 2015). Des Weiteren wurden mediastinale Grauzonen-Lymphome beschrieben mit pathologischen Eigenschaften sowohl von PMBL, als auch von NSHL (Dunleavy et al. 2012). Die Behandlung erfolgt in den meisten Zentren mittels kombinierter Immunchemotherapie (R-CHOP) und gegebenenfalls konsolidierender Bestrahlung. Diese wird aufgrund der möglichen Spättoxizität kontrovers diskutiert (Dabrowska-Iwanicka und Walewski 2014).

1.2 Therapie aggressiver B-Zell-Lymphome

1.2.1 R-CHOP als Standard in der Erstlinientherapie

Bis zur Jahrtausendwende war der Standard in der Erstlinientherapie des DLBCL eine Polychemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid ($750\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d1), Doxorubicin ($50\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d1), Vincristin ($1,4\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d1) und Prednisolon (100mg p. o., d1-5). Durch die Hinzunahme des chimären, monoklonalen anti-CD20-Antikörper Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d0) in die Erstlinientherapie bei Patienten zwischen 60 und 80 Jahren zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Rate an kompletten Remissionen (CR), sowie des ereignisfreien (EFS) und Gesamtüberleben (OS) nach 2 Jahren (Coiffier et al. 2002). Diese Erstlinientherapie erfolgt mit 6 – 8 Zyklen der Polychemotherapie (CHOP) und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP-Protokoll). Das R-CHOP-Protokoll kann in zwei Varianten angewendet werden, die im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) vergleichbare Ergebnisse liefern (Cunningham et al. 2013). Bei der ersten Variante werden 8 Zyklen R-CHOP in einem 21-tägigem Intervall gegeben. Bei der zweiten Variante werden 6 Zyklen R-CHOP in einem 14-tägigem Intervall – gefolgt von 2 zusätzlichen Gaben Rituximab – appliziert. Letztere erfordert einen G-CSF-Support und geht mit einer kürzeren Therapiedauer, sowie einer geringeren kumulativen Chemotherapie-Dosis einher.

Die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL; 2017 übergegangen in die German Lymphoma Alliance – GLA) entwickelt Studienprotokolle, die die Intensität des R-CHOP-Protokolls in Abhängigkeit vom Internationalen Prognostischen Index (aaIPI bzw. IPI) verändert. So kann bei jungen Patienten (bis 60 Jahre) ohne IPI-Risikofaktor (aaIPI = 0) und ohne Bulk die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit zwei zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden – ohne Verschlechterung der Wirksamkeit (Poeschel et al. 2020). Die Hinzunahme von Etoposid ($100\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d1-3) zum R-CHOP-Protokoll zeigte in der Prä-Rituximab-Ära bei jungen Patienten mit guter Prognose eine

Verbesserung des EFS (Pfreundschuh et al. 2004). Nach Hinzunahme von Rituximab war dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen CHOP und CHOEP nachweisbar (Pfreundschuh et al. 2006). Bei jungen Patienten mit ungünstiger Prognose (aaIPI = 2 oder 3) wurden mit dem R-CHOEP-Protokoll hingegen gute Ergebnisse erzielt (Schmitz et al. 2012). Es ist anzunehmen, dass ein Teil dieser jungen Patienten mit ungünstiger Prognose biologisch aggressive Lymphome (HGBL bzw. Double-/Dual-Expressor-Lymphom) hat und eine intensive Therapie benötigt um eine Komplettremission (CR) in der Erstlinie zu erreichen. In einer retrospektiven Analyse des MD Anderson Cancer Center wurden 129 Patienten mit einem HGBL und verschiedener Erstlinientherapien verglichen. In der R-CHOEP-Kohorte zeigte sich bei 68% eine CR, verglichen zu 40% in der R-CHOP-Kohorte. Das EFS und OS waren mit 67% und 76% nach 3 Jahren ebenfalls signifikant höher, als in der R-CHOP-Kohorte (20% und 35%) (Oki et al. 2014).

Die Durchführung einer Erhaltungstherapie mit Rituximab, wie es beim follikulären Lymphom und Mantelzell-Lymphom praktiziert wird, ist nicht indiziert, da sie die Behandlungsergebnisse nicht verbesserte (Habermann et al. 2006).

Die Rolle der Bestrahlung beim DLBCL ist im Behandlungskonzept bisher unzureichend definiert. In lokalisierten Stadien (I, II) ergab sich in randomisierten Studien kein Überlebensvorteil für die Strahlentherapie. In fortgeschrittenen Stadien zeigte die Strahlentherapie von Bulk-Läsionen ($\geq 7,5$ cm) eine signifikante Verbesserung der Langzeitergebnisse (Held et al. 2014). Patienten, die eine Bestrahlung PET-positiver Restmanifestationen erhielten, haben im Langzeitverlauf ähnliche Ergebnisse, wie Patienten in kompletter metabolischer Remission ohne nachfolgende Bestrahlung (Freemann et al. 2017). Der Krankheitsverlauf Abschluss-PET-positiver Patienten ohne Bestrahlung war dagegen ungünstiger (Freemann et al. 2017).

Patienten mit einer unter dem Normbereich liegenden Vitamin-D-Serumkonzentration haben sowohl eine eingeschränkte Rituximab-vermittelte zelluläre Zytotoxizität, als auch eine verminderte Aktivität natürlicher Killerzellen und damit einen ungünstigeren Krankheitsverlauf als Patienten mit normaler Vitamin-D-Serumkonzentration (Bittenbring et al. 2014). Eine Aufsättigung hin zu einem Zielspiegel von 65 ng/ml sollte vor der ersten Rituximab-Gabe erfolgen.

Bei 2 – 5% aller Patienten die eine Primärtherapie mit R-CHOP erhalten haben, kommt es im Falle eines Rezidivs zu einem ZNS-Befall (Boehme et al. 2006). Um Patienten mit einem hohen Risiko eines ZNS-Rezidivs zu identifizieren, empfiehlt sich der ZNS-IPI, der aus den fünf Faktoren des IPI und einem Befall von Nieren und/oder Nebennieren besteht (Schmitz et al. 2016). Bei vier bis sechs Risikofaktoren beträgt das Risiko für ein ZNS-Rezidiv 10%. Eine gezielte Diagnostik (MRT des Gehirns und Liquordiagnostik) wird empfohlen. Eine ZNS-Prophylaxe mit hoch dosiertem Methotrexat ($3,5\text{g}/\text{m}^2$ i. v. bei jüngeren Patienten; $2\text{g}/\text{m}^2$ i. v. bei älteren Patienten) vor dem ersten und nach dem letzten Zyklus des R-CHO(E)P-Protokolls zeigte erfolgversprechende Daten (Abramson et al. 2010). Ein weiterer

Grund für eine ZNS-Prophylaxe mit hoch dosiertem Methotrexat ist das Hodenlymphom. Zusätzlich in diesem Fall eine Bestrahlung des kontralateralen Hoden mit 30 Gray empfohlen (Zucca et al. 2003).

Ein weiterer Punkt ist die Etablierung prophylaktischer Maßnahmen zur Verhinderung opportunistischer Infektionen im Rahmen der Immun-Chemotherapie. Diesem konnte durch die Einführung einer obligaten CMV-/HSV-/VZV-Prophylaxe mittels Aciclovir und einer *Pneumocystis jirovecii*-Prophylaxe mittels Cotrimoxazol begegnet werden. Des Weiteren wird eine antibakterielle Prophylaxe mit Ciprofloxacin für die Dauer der Leukozytopenie $< 1.000/\mu\text{l}$ empfohlen.

1.2.2 Rezidivtherapie bei aggressiven B-Zell-Lymphomen

Die Erstlinientherapie mit R-CHOP führt zu einer kompletten und anhaltenden Remission bei ca. 60% aller Patienten (Coiffier et al. 2002). Die Rezidivrate in dieser Patientenpopulation war zwischen 30% und 40%. Weitere 10% der Patienten hatten eine refraktäre Erkrankung (Coiffier et al. 2010). Ein Rezidiv ist charakterisiert durch das Auftreten einer neuen Läsion nach Erreichen einer CR, während eine refraktäre Erkrankung durch unzureichendes Ansprechen ($< 50\%$ Größenreduktion aller befallenen Läsionen) auf die Initialtherapie definiert ist (Cheson 2007). Das Frührezidiv ist definiert als Rückkehr der Erkrankungsaktivität innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie. Ein Spätrezidiv ist definiert als Erkrankungs-Rückfall mehr als 12 Monate nach Abschluss der Primärtherapie. Häufig ereignet sich ein Rezidiv binnen zwei Jahren nach Erstdiagnose. Eine erneute histologische Sicherung sollte dann unbedingt angestrebt werden, um eine Evolution des DLBCL bzw. eine andere Grunderkrankung zu detektieren (Kansara et al. 2016). Die weitere Diagnostik erfolgt analog zur Primärdiagnostik.

Als Standardtherapie für junge Patienten sowie ältere Patienten bis ca. 75 Jahren ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten, die eine refraktäre Erkrankung oder ein Rezidiv nach Primärtherapie erlitten haben, gilt eine Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (Philip et al. 1995). Die häufigsten verwendeten Zweitlinienprotokolle sind R-DHAP (Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d0; Dexamethason 40mg absolut i. v., d1-4; Hochdosis-AraC $2.000\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d2; Cisplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d1) oder R-ICE (Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d0; Ifosfamid $5.000\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d2; Carboplatin AUC 5 i. v., d2; Etoposid $100\text{mg}/\text{m}^2$ i. v., d1-3). Diese Zweitlinienprotokolle zeigten sich bezüglich ihrer Wirksamkeit als gleichwertig (Gisselbrecht et al. 2010). In der Regel werden 3 Zyklen dieser Therapie appliziert. Nach dem zweiten oder dritten Zyklus wird dann aus der Aplasiephase heraus unter G-CSF-Support die Stammzell-Apherese aus dem peripheren Blut über einen peripher- oder zentralvenösen Zugang durchgeführt. Bei Patienten mit DLBCL werden ein autologes Präparat und ein Backup-Präparat gesammelt. Diese müssen nach den Regeln der *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) mindestens 2×10^6 CD34+ Zellen/kg Körpergewicht je Präparat enthalten. Zur Hochdosis-Chemotherapie

wird das BEAM-Protokoll (BCNU 300mg/m² i. v., d-7; Etoposid 200mg/m² i. v., d-6 – d-3; AraC 200mg/m² i. v., 2x d-6 – d-3; Melphalan 140mg/m² i. v., d-2) verwendet (Gisselbrecht et al. 2010). Eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach autologer Blutstammzelltransplantation ist nicht indiziert (Gisselbrecht et al. 2012).

Bei Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung, Frührezidiv nach Erstlinientherapie oder Rezidiv nach Hochdosistherapie und autologer Blutstammzelltransplantation kann eine allogene Blutstammzelltransplantation in kurativer Intention erwogen werden (Glass et al. 2014). Eine therapeutische Alternative bei Patienten mit mindestens zwei Vortherapien ist die Behandlung mit CAR-T-Zellen, die das Oberflächenmolekül CD19 bei aggressiven B-Zell-Lymphomen adressiert (Schuster et al. 2017).

1.3 Allogene Stammzelltransplantation bei refraktären/rezidierten aggressiven B-Zell-Lymphomen

1.3.1 Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation

Die Entwicklung der allogenen Stammzelltransplantation im 20. Jahrhundert startet mit der Erforschung des Knochenmarks zum Schutz vor Strahlenschäden aufgrund der Atombombenexplosionen von Nagasaki und Hiroshima während des Zweiten Weltkrieges (Kröger et al. 2004). In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass Hauttransplantate vom Knochenmarkdonor vom Knochenmarkempfänger nicht abgestoßen wurden. Somit konnte bewiesen werden, dass die Immunzellen des Spenders das Immunsystem des Empfängers aufbauen (Trentin 1956). Nach Ganzkörperbestrahlung im Mausmodell trat nach hämatopoetischem Engraftment eine *Graft-versus-Host-Disease* (GvHD, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion) auf, bei der immun-reaktive Zellen des Spenders gegen den Empfänger arbeiten. Hierunter zeigte sich eine bessere Kontrolle der Leukämie durch die allogene Knochenmarktransplantation im Vergleich zu autologen Transplantationen (Barnes et al. 1956). Die Ausprägung der akuten GvHD konnte im Mausmodell durch die Gabe von Methotrexat reduziert werden (Uphoff 1958).

Aufgrund einer Reaktorkatastrophe im Jahr 1959 im damaligen Jugoslawien wurden fünf Patienten mit Strahlenschäden einer allogenen Knochenmarktransplantation zugeführt. Ein vorübergehendes Angehen des Transplantates wurde bei vier der fünf Patienten gesehen (Mathé et al. 1959). Zwischen 1950 und 1962 erfolgte die Knochenmarktransplantation bei 203 Patienten. Kein Engraftment war bei 125 Patienten festzustellen. Das Auftreten eines Chimärismus konnte nur bei elf Patienten bestätigt werden und drei von diesen 203 Patienten war bei Veröffentlichung im Jahre 1970 noch am Leben (Bortin 1970).

Ein Meilenstein für den Erfolg der Transplantation war die Ausarbeitung der Gewebetypisierung beim Hund und beim Menschen (Epstein et al. 1968). Ausgehend von diesen Daten wurde 1969 ein Transplantationsprogramm in Seattle für Patienten mit

rezidierten Leukämien ins Leben gerufen. Dreizehn der ersten einhundert transplantierten Patienten überlebten mehr als zehn Jahre (Thomas et al. 1975). Dies führte zur Ausweitung der Transplantation von Leukämien in anderen Zentren und zur Einführung der allogenen Knochenmarktransplantation bei anderen Entitäten (chronische myeloische Leukämie in chronischer Phase, schwere aplastische Anämie).

Neben der Knochenmarkstammzelle wurde als Stammzellquelle auch die aus dem Knochenmark mobilisierbare Blutstammzelle entwickelt. Durch die Entdeckung, dass Zytokine wie G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) und GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) Blutstammzellen aus dem Knochenmark mobilisieren und zu einer signifikanten Anreicherung im Blut führen, konnte die klinische periphere Blutstammzelltransplantation realisiert werden (Dührsen et al. 1988).

Ein weiterer Meilenstein war die Einführung des Cyclosporin A zur GvHD-Prophylaxe, zumeist in Kombination mit Methotrexat (Storb et al. 1986). Daneben führte auch die Einführung von Antithymozytenglobulin (ATG) zur besseren Kontrolle bzgl. des Auftretens einer GvHD (Finke et al. 2009).

Als ein wesentlicher Faktor für den Erfolg der allogenen Stammzelltransplantation gilt die Wirkung des Transplantates als adoptive Immuntherapie (Mathé et al. 1965). Dieser sogenannte *Graft-versus-Lymphoma*-Effekt (GvL) ist als ein von der GvHD unabhängiger Effekt beschrieben und in einer retrospektiven Analyse als positiver Faktor für das Überleben der Patienten nach allogener Transplantation beschrieben worden (Bortin et al. 1980). Der GvL-Effekt als für die Heilung wichtiger Mechanismus zeigte sich auch durch den erfolgreichen klinischen Einsatz von Spenderlymphozyten (DLI) bei Patienten mit Rezidiv nach Transplantation. Hierdurch konnten erneut komplette Remissionen und z. T. auch Heilungen erzielt werden (Kolb et al. 1990).

1.3.2 Stammzellquelle

Die hämatopoetische Stammzelle ist Bestandteil der ein- bis zweiprozentigen Fraktion der Knochenmarkzellen, die das Oberflächenantigen CD34 exprimieren. Sie exprimiert jedoch nicht CD38 und es fehlen ihr Marker für eine weitergehende myeloische oder lymphatische Differenzierung. Die hämatopoetische Stammzelle wird daher als CD34+/CD38- bzw. ‚lineage-negative‘ beschrieben. Das Hauptcharakteristikum ist die regenerative Kapazität mit der Möglichkeit der Differenzierung in sämtliche hämatopoetische Zellreihen (Kröger et al. 2004). Die hämatopoetische Stammzelle zirkuliert zu ca. 0,05% im peripheren Blut. Nach Verabreichung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie G-CSF steigt die Konzentration von CD34+-Zellen im peripheren Blut an Tag 4 und 5 um den Faktor 100 an, sodass die Stammzellsammlung mittels Leukapherese zwischen Tag 4 und 6 durchgeführt werden kann (Kröger et al. 1999).

Die periphere Blutstammzellapherese – nach vorheriger G-CSF-Substitution – kann ambulant erfolgen, währenddessen die Knochenmarkentnahme in Intubationsnarkose und unter stationären Bedingungen erfolgt (Kröger et al. 2004).

Im Vergleich zum allogenen Knochenmark wird sowohl das Neutrophilen-Engraftment, als auch das Thrombozyten-Engraftment nach der Verwendung von peripheren Blutstammzellen in der Regel einige Tage früher erreicht (Schmitz et al. 1998). Bei der Verwendung von peripheren Blutstammzellen anstelle von Knochenmark zeigt sich sowohl eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten einer akuten GvHD, als auch für das Auftreten einer chronischen GvHD. Der Anstieg von chronischer GvHD ist eng korreliert mit der Dosis der transplantierten T-Zellen (Cutler et al. 2001). Zu erwähnen ist, dass die Datenerhebung vor der Einführung von ATG erfolgte. Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung haben ein niedrigeres Rezidivrisiko, wenn sie mit peripheren Blutstammzellen transplantiert werden (Bensinger et al. 2001).

1.3.3 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation bei refraktären bzw. rezidierten aggressiven B-Zell-Lymphomen ist immer dann eine Option, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose als alternative Behandlungsmaßnahmen assoziiert ist. Hierzu muss das krankheitsspezifische Mortalitätsrisiko gegenüber dem Transplantations-assoziierten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko abgewogen werden (Cornelissen et al. 2012). Dies bedeutet, dass die Indikationsstellung zur allogenen Stammzelltransplantation außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch Transplantations-spezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten bestimmt wird (Sorrer et al. 2005).

Die immuntherapeutische Wirksamkeit der allogenen Stammzelltransplantation, aber auch Art und Häufigkeit von Komplikationen werden von der Spenderkompatibilität bzw. der biologischen Quelle der hämatopoetischen Stammzellen bestimmt (Ottinger et al. 2003). Die Unterscheidung erfolgt zwischen einem HLA-identen Familienspender (MRD, match-related donor), einem HLA-identen, unverwandten Spender (MUD, match-unrelated donor) oder einem HLA-differenten, unverwandten Spender (mMUD, mismatch-unrelated donor). Patienten, die ein allogenes Stammzelltransplantat eines HLA-C differenten, unverwandtem Spenders erhalten, haben eine schlechtere Prognose (Woolfrey et al. 2011).

Für Patienten mit einem DLBCL in Komplettremission nach Primärtherapie und hoch-intermediärem Risikoprofil wird keine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Bei Patienten, die nach einem Rezidiv eine erneute Komplettremission erreichen, kann eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden. Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation ein Rezidiv erleiden, das Chemotherapie-sensibel (CR/PR) ist, wird zu einer allogenen Stammzelltransplantation geraten bzw. diese empfohlen. Bei refraktärer Erkrankung kann eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden

(Sureda et al. 2015). Diese Empfehlungen gelten nur für Patienten, die einen MRD- bzw. MUD-kompatiblen Spender haben.

1.3.4 Konditionierung

Der Begriff Konditionierung steht für die der allogenen Stammzellengabe vorgeschalteten Behandlung. Abhängig von der Intensität werden die zur Verfügung stehenden Regime in myeloablativ, nicht-myeloablativ und intensitätsreduziert eingeteilt. Faktoren, die die Intensität beeinflussen sind Komorbidität, Alter, Remissionsstatus vor Transplantation, Rezidivrisiko, sowie der GvL-Effekt. Ziel der Konditionierung ist es, die Induktion einer Immunsuppression beim Empfänger zu erzeugen, zur Sicherung eines Engraftments bzw. zur Verhinderung eines primären Graftversagens. Des Weiteren sollen möglichst viele maligne Zellen eliminiert werden und eine Myeloablation induziert werden, um den transplantierten Zellen Raum zur Ausbreitung zu verschaffen (Bacigalupo et al. 2009).

Einen vollständigen Konsens innerhalb der internationalen Fachgesellschaften gibt es aktuell nicht. Es wurde eine Arbeitsdefinition konsentiert, die die unterschiedlichen Intensitäten der Konditionierungsregime widerspiegelt (Bacigalupo et al. 2009). Bei der myeloablativen Konditionierung werden alkylierende Substanzen (allein oder in Kombination) mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung verwendet, um so eine irreversible Zerstörung des Knochenmarks herbeizuführen. Bei der nicht-myeloablativen Konditionierung wird nur eine minimale Hämatotoxizität erzeugt, sodass formal kein allogener Stammzellsupport vonnöten wäre, da es zu einer autologen hämatopoetischen Regeneration kommt. Diese Form der Konditionierung eignet sich trotzdem, das Anwachsen der allogenen Stammzellen zu ermöglichen und das patienteneigene hämatopoetische System zu ersetzen. Die intensitätsreduzierte Konditionierung fällt nicht in die Klassifikation der beiden o. g. Konditionierungen, erfordert aufgrund einer langanhaltenden Panzytopenie aber einen allogenen Stammzellsupport. Die Intensität der eingesetzten Chemo- bzw. Bestrahlungstherapie sollte um mindesten 30% reduziert sein (Giralt et al. 2009).

Ein in Deutschland häufig für refraktäre und rezidierte aggressive B- und T-Zell-Lymphome eingesetzte Konditionierungsregime besteht aus Fludarabin (125mg/m² i. v.), Busulfan (12mg/kg KG p. o. oder 9,6mg/kg KG i. v.) und Cyclophosphamid (120mg/kg KG i. v.) (Glass et al. 2014).

1.3.5 Akute Graft-versus-Host-Disease

Die akute *Graft-versus-Host-Disease* (aGvHD) ist eine systemische entzündliche Erkrankung, deren Hauptmanifestationen im Körper den Darm, die Haut und die Leber betreffen können. Entscheidend für die Ausprägung und Prognose der GvHD ist die medikamentöse Prophylaxe. Die Auswahl der Medikamente zur Prophylaxe, sowie deren Dosis und Dauer

richten sich nach individuellen Risikofaktoren. Die Therapie ist abhängig vom Schweregrad der aGvHD (Zeiser und Blazar 2017).

Klassischerweise tritt die aGvHD bis Tag 100 nach allogener Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation auf. Basierend auf der Definition der Fachgesellschaft findet sich daneben noch die spät auftretende aGvHD nach 100 Tagen und die persistierende bzw. rekurrende aGvHD (Flowers et al. 2011). Bei 30 – 60% aller Patienten tritt eine aGvHD auf und trägt zu 15 – 30% der Todesfälle bei. Die Inzidenz ist bei einem unverwandtem Spender höher, als bei Verwendung eines verwandten Stammzellspenders (Ferrara et al. 2009). Die aGvHD tritt auf, wenn das Gewebe des Empfängers durch die T-Zellen des Spenders als fremd erkannt und geschädigt wird. Neben den T-Zellen spielen auch die Zellen des angeborenen Immunsystems eine Rolle bei der Pathophysiologie (Schwab et al. 2014).

Die aGvHD wird nach Ausprägung und Anzahl der befallenen Organe in vier Schweregrade eingeteilt (Harris et al. 2016). Die Ermittlung des Gesamtschweregrades ergibt sich je nach Schweregrad für jedes einzelne Organ (Przepiora et al. 1995).

Zur Prophylaxe einer aGvHD erfolgt eine medikamentöse Therapie. Deren Intensität und Dauer richtet sich nach mehreren Faktoren. Diese sind neben der HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger, der Remissionsstand der Erkrankung und auch das Alter des Empfängers (Zeiser und Blazar 2017). Abhängig vom transplantierenden Zentrum werden zur GvHD-Prophylaxe unterschiedliche Kombinationen von Immunsuppressiva eingesetzt. Die häufigste Kombination ist bestehend aus Cyclosporin A (CsA) sowie einer kurzzeitigen Methotrexat-Gabe (87% aller Zentren). In 11% aller Zentren erfolgt eine Kombination aus CsA und Mycophenolat Mofetil (MMF). Als alternativer Calcineurin-Inhibitor zum CsA wird in einigen Zentren Tacrolimus verwendet (Ruutu et al. 2012). Mit der Einführung von Antithymozytenglobulin (ATG) bei unverwandten Spendern und verwandten Spendern mit erhöhtem GvHD-Risiko (Alter > 50 Jahre, weiblicher Spender bei männlichem Empfänger) zeigte sich ein vermindertes Auftreten von akuter und chronischer GvHD ohne Auswirkungen auf das Gesamtüberleben (Kumar et al. 2018).

Bei Auftreten einer aGvHD ab einem Schweregrad von II oder höher ist eine systemische, immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden indiziert. Zur Zweitlinientherapie werden häufig MMF und die extrakorporale Photopherese genutzt (Wolff et al. 2013).

1.3.6 Chronische Graft-versus-Host-Disease

Eine verzögert einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers nach allogener Knochenmark- bzw. Blutstammzelltransplantation wird als chronische GvHD (cGvHD) bezeichnet. Diese tritt zwischen 2 und 18 Monaten erstmalig auf. Im Prinzip kann von der cGvHD jedes Organ betroffen sein, die häufigsten Organmanifestationen sind Haut, Mundschleimhaut, genitale Schleimhäute, Augen, Speicheldrüsen, Darm, Leber, Faszien oder Lunge (Lee et al. 2003).

Das Auftreten einer cGvHD wird bei ca. 50% der Patienten nach einer allogenen Transplantation beobachtet (Lee et al. 2003) und zeichnet sich für bis zu 25% aller Todesfälle zuständig (Akpek et al. 2001). Insgesamt betrachtet, stellt die cGvHD die wesentlichste Langzeitkomplikation dar. Leichtere und mittlere Verläufe führen primär zu einer Einschränkung der Lebensqualität, während schwere Verläufe das Langzeitüberleben negativ beeinflussen (Akpek et al. 2001). Zudem zeigte sich, dass bei Patienten, die eine cGvHD erleiden, ein stärkerer GvL-Effekt zutage tritt und dadurch die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs der Grunderkrankung reduziert wird (Mo et al. 2015).

Die wesentlichen Risikofaktoren für das Auftreten einer cGvHD sind eine vorherige aGvHD, eine HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger, Blutstammzellen als Stammzellquelle verglichen mit Knochenmarkszellen, ein höheres Alter von Empfänger und Spender sowie vorangegangene Infektionen (Detrait et al. 2015).

Um eine cGvHD zu diagnostizieren muss eine eindeutige Manifestation vorliegen. Ist dies nicht der Fall, so muss neben dem Symptom auch eine diagnostische Maßnahme, z. B. histologische Sicherung durchgeführt werden (Flowers et al. 2011). Zur Erstellung der Erstdiagnose wurden in den NIH Konsensus Kriterien acht häufig betroffene Organsysteme definiert (Mo et al. 2015). Um all diese Organmanifestationen erfassen zu können, soll neben einer ausführlichen Anamnese auch eine grobphysikalische Untersuchung durchgeführt werden. Die cGvHD der Haut bzw. der Schleimhaut stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung aggressiver maligner Hauttumoren dar. Daher soll schon beim Verdacht auf eine maligne Veränderung stets eine histologische Abklärung erfolgen (Zampaolo et al. 2017).

Je nach Ausprägung der Organmanifestation der cGvHD wird eine Einteilung analog der aGvHD in Schweregrade vorgenommen. Die Beurteilung des Gesamtschweregrades (mild vs. moderat vs. schwer) erfolgt anhand der Zahl der betroffenen Organe (1-2 oder > 2), sowie des Schweregrades der jeweiligen Organmanifestation (Jagasia et al. 2015). Das Vorliegen einer Thrombozytopenie ($<100.000/\mu\text{l}$) bei Diagnose und ein progressives Auftreten einer cGvHD sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Kuzmina et al. 2012).

Zur Erstlinientherapie der cGvHD empfiehlt sich der topische oder systemische Einsatz von Glukokortikoiden (Wolff et al. 2010). Dieses führt bei ca. 50% Patienten mit moderater und schwerer cGvHD zu einem Therapieansprechen. Um längerfristig Glukokortikoide einsparen zu können, kann eine Kombination mit einem Calcineurin-Inhibitor (Cyclosporin A oder Tacrolimus) erwogen werden. Bei Patienten mit primär Glukokortikoid-refraktärer Erkrankung gibt es analog zur Empfehlung der aGvHD die Möglichkeit der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren und/oder die Anwendung der extrakorporalen Photopherese (Hautmann et al. 2013).

1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Aggressive B-Zell-Lymphome sind durch die Erstlinientherapie zu ca. 60% heilbar. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass ca. 40% der Patienten ein Rezidiv erleiden oder refraktär auf die Erstlinientherapie sind. Neben der autologen Blutstammzelltransplantation kann in Abhängigkeit vom Risikoprofil auch die allogene Blutstammzelltransplantation in kurativer Intention angeboten werden. Die Patienten dieser Analyse, die in den Jahren 2001 – 2015 eine allogene Blutstammzelltransplantation erhalten hatten, hatten ein rezidiviertes bzw. refraktäres aggressives B-Zell-Lymphom oder wurden aufgrund des hohen Rezidivrisikos im Anschluss an die Erstlinientherapie einer konsolidierenden allogenen Blutstammzelltransplantation unterzogen. Viele der Patienten hatten multiple, z. T. multimodale Vortherapien. Die vorliegenden histologischen Befunde erstrecken sich über 25 Jahre (ca. 1990 bis 2015) – einem Zeitraum, in dem die Klassifikation der lymphatischen Neoplasien mehrmalig dem aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst wurde.

In der vorliegenden Arbeit sollte retrospektiv untersucht werden, ob sich klinische und histologische Prognosefaktoren für den Erfolg oder auch Misserfolg der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen eruieren ließen. Dies umfasst auf der einen Seite den Einfluss der histologischen Parameter (Subtyp des aggressiven B-Zell-Lymphom) in Bezug auf das langfristige Überleben, sowie auf der anderen Seite klinische Parameter, wie Alter, Geschlecht, Rezidivhäufigkeit, Remissionsstatus und Auftreten einer Abstoßungsreaktion. Daneben soll auch ein möglicher Einfluss der Stammzellspender im Hinblick auf das Alter, Geschlecht und die Kompatibilität des Transplantates auf das langfristige Überleben der Patienten untersucht werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Design der Analyse

Diese retrospektiv-deskriptive, unizentrische, statistische Analyse untersucht klinische und histologische Parameter und deren Einfluss auf das Überleben von Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert. Eine Kontaktierung der Patienten oder derer Behandler erfolgte nicht. Die Richtlinien des Datenschutzes wurden eingehalten und das Vorhaben wurde der Ethikkommission an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) angezeigt (Antragsnummer: 12/1/16).

2.2 Patienten

Retrospektiv wurden Patienten mit der Hauptdiagnose eines primär oder sekundär aggressiven B-Zell-Lymphoms analysiert, die im Zeitraum von 2001 bis 2015 eine allogene Stammzelltransplantation in der Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) erhalten haben. Insgesamt wurden die Daten von 83 Patienten berücksichtigt. Zur Identifizierung der Population wurde eine interne, passwortgeschützte Datenbank ausgewertet und folgende Suchbegriffe zugrunde gelegt: allogene Stammzelltransplantation, Zeitraum 2001 - 2015, DLBCL, transformiertes folliculäres Lymphom, primär mediastinales B-Zell-Lymphom, High-grade-B-Zell-Lymphom sowie aggressives B-Zell-Lymphom.

Für die weitere Datenerhebung wurden elektronisch verfügbare Informationen, wie Arztbriefe, Bildgebungen (Röntgen, CT, MRT, PET/CT), histologische Befunde und Laborwerte aus dem Krankenhausinformationssystem (ixserv®) der UMG genutzt. Zudem wurden – nach vorheriger Autorisierung – die papier-basierten Krankenakten aus dem Zentralarchiv der UMG verwendet.

Zur Abgrenzung eines High-grade-B-Zell-Lymphoms von einem DLBCL, NOS wurden Zusatzuntersuchungen (MYC-, BCL2-, BCL6-Translokation) mittels FISH-Analyse durch das Lymphknotenregister in Kiel (Prof. Klapper) von dort referenzpathologisch begutachteten Patienten (n = 8) durchgeführt.

Sämtliche erhobenen Daten gingen pseudonymisiert in eine Tabelle des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel® (Microsoft Deutschland GmbH, München, Deutschland) ein.

2.3 Statistische Methoden

Die Berechnung von Median und Summe erfolgte mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel® (Microsoft Deutschland GmbH, München, Deutschland).

Zur Analyse der Überlebenszeiten wurde die Methode nach Kaplan-Meier verwendet (Kaplan und Meier 1958). Diese eignet sich im Besonderen für die Analyse von Datensätzen mit Zensierungen. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung der Endpunkt „Tod“ nicht eingetreten war, wurden als zensiert bezeichnet und mit einem senkrechten Strich im Diagramm dargestellt. Die Überlebensproportionalitäten aus diesen Kurven können zu beliebigen Zeitpunkten abgelesen werden. Als mediane Überlebenszeit wird der Zeitpunkt, zu dem die Überlebenswahrscheinlichkeit 0,5 beträgt, bezeichnet (Zwiener et al. 2011).

Der Log-Rank-Test wurde verwendet, um den Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu untersuchen. (Mantel 1966). Hiermit werden die Überlebenszeiten der untersuchten Gruppen über die gesamte Beobachtungszeit miteinander verglichen (Zwiener et al. 2011).

Um die hervorgegangenen Faktoren aus den univariaten Analysen auf Abhängigkeiten untereinander zu untersuchen, wurden multivariate Analysen nach dem Cox-Regressionsmodell durchgeführt (Cox 1972). In die Berechnungen aufgenommen wurden nur die Faktoren, die in der univariaten Überlebenszeitanalyse mit einem p-Wert von 0,05 oder weniger einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigten. Fehlten bei Patienten Variablen, die von Interesse waren, wurden diese aus den Untersuchungen ausgeschlossen. Neben dem p-Wert kann ein Schätzer für die Einflussgröße der Variablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten in Form einer Hazard Ratio ermittelt werden (Zwiener et al. 2011). Die Hazard Ratio wird als Variable „Exp(b)“ mit Angabe des dazugehörigen 95%igen Konfidenzintervalls („95% CI of Exp(b)“) aufgeführt. Dass sich die Hazard Ratio über die Zeit konstant verhält, ist dabei eine zentrale Annahme des Modells (Ziegler et al. 2007).

Die Erstellung der Kaplan-Meier Überlebenskurven und die Durchführung des Log-Rank-Test für die univariaten Analysen, sowie die Durchführung der Cox-Regression für die multivariaten Analysen erfolgten mithilfe des Statistikprogrammes IBM® SPSS® Statistics, Version 25.0 (IBM Deutschland, GmbH, Ehningen, Deutschland).

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 4 finden sich zusammengefasst die Charakteristika der analysierten Patienten im Hinblick auf Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung und bei allogener Transplantation, Histologie mit Subtypen, Rituximab in der Erstlinientherapie, autologe Transplantation, durchgeführte Therapien, Rezidive sowie Remissionsstatus vor allogener Transplantation. Daneben werden Stammzellquelle, verwendete Konditionierungsprotokolle, Gabe von Antithymozytenglobulin, Auftreten einer Abstoßungsreaktion, Rezidive nach allogener Transplantation, das Gesamtüberleben bzw. Tod und die Todesursache aufgezeigt.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Patienten	n = 83
Geschlecht	
männlich	46 (55%)
weiblich	37 (45%)
Alter b. Diagnose aggressives B-Zell-Lymphom, Median (range)	50 Jahre (16 – 68)
Histologie aggressives B-Zell-Lymphom	
DLBCL, NOS	50 (60%)
transformiertes follikuläres Lymphom	10 (12%)
Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom	5 (6%)
High-grade-B-Zell-Lymphom	5 (6%)
Sonstige	13 (16%)
Rituximab in Erstlinientherapie	56 (67%)
Autologe Stammzelltransplantation (SZT)	40 (48%)
Frührezidiv	25 (30%)
Refraktäre Erkrankung	50 (60%)
Rezidive vor allogener SZT, Median (range)	2 (0 – 6)
Chemotherapielinien vor allogener SZT, Median (range)	4 (1 – 8)
Remissionsstatus vor allogener SZT	

	CR/PR	44 (53%)
	SD/PD	38 (46%)
	unbekannt	1 (1%)
Alter bei allogener SZT, Median (range)		52 Jahre (18 – 69)
Stammzellquelle: periphere Blutstammzellen		83 (100%)
Spenderkompatibilität		
	Match related donor (MRD)	25 (30%)
	Match unrelated donor (MUD)	50 (60%)
	Mismatch unrelated donor (mMUD)	8 (10%)
Geschlecht Stammzellspender		
	männlich	63 (76%)
	weiblich	20 (24%)
Alter Stammzellspender, Median (range)		40 Jahre (16 – 62)
Konditionierungs-Chemotherapie		
	FB12C	72 (87%)
	FB8C	5 (6%)
	Sonstige	6 (7%)
Antithymozytenglobulin		43 (52%)
Auftreten einer Abstoßungsreaktion (GvHD)		60 (72%)
	Akute GvHD (n = 83)	49 (59%)
	Chronische GvHD (n = 58)	30 (52%)
Mortalität, Stand 01.01.2019		63 (76%)
Transplantations-assoziierte Mortalität nach 100 Tagen		24 (29%)
Nicht-Rückfall-Mortalität nach einem Jahr		25 (30%)
Todesursache		
	Rezidiv/Progress	29 (46%)
	VOD/SOS	3 (5%)
	Sepsis/Infekt	13 (21%)
	unklar	18 (28%)

3.2 Geschlecht

Von den 83 untersuchten Patienten waren insgesamt 46 Männer (55%) und 37 Frauen (45%). Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens zeigte sich zwischen den Geschlechtern nicht ($p = 0,374$). Abbildung 1 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier Kurven.

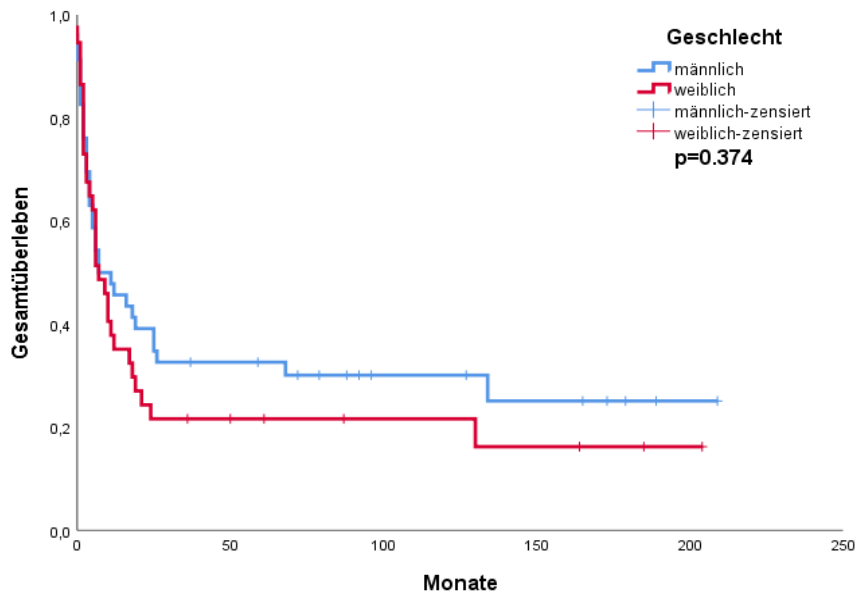


Abbildung 1: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.3 Alter bei Diagnose des aggressiven B-Zell-Lymphoms

Das Alter bei Erstdiagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms betrug im Median 50 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 16 Jahre alt, der älteste Patient 68 Jahre. Es zeigte sich statistisch kein Überlebensunterschied in Bezug auf das Alter bei Aufteilung der Patientengruppe in zwei Kohorten um den Median (≤ 50 Jahre bzw. > 50 Jahre) bei Erstdiagnose des aggressiven B-Zell-Lymphoms ($p = 0,875$). Abbildung 2 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

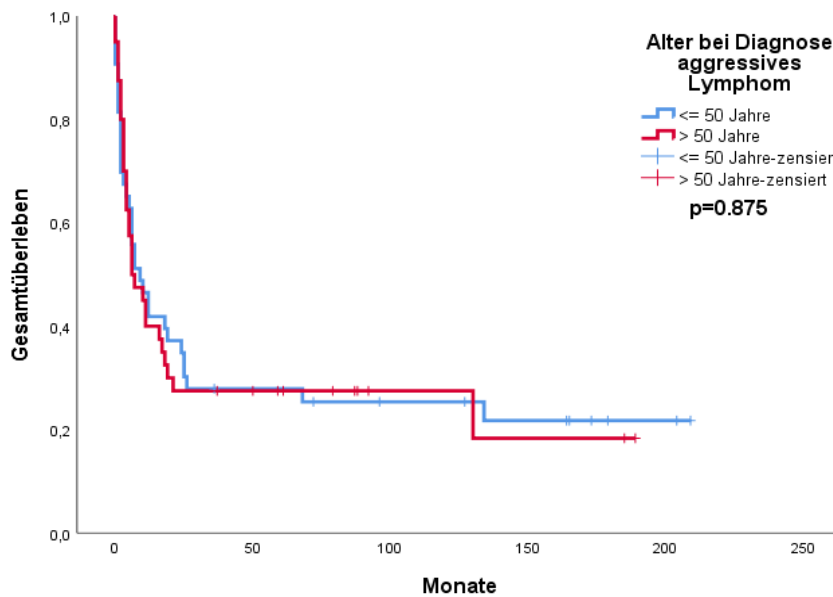


Abbildung 2: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnose des aggressiven B-Zell-Lymphoms

3.4 Histologie bei Erstdiagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms

In der vorliegenden Arbeit umfasste die größte Gruppe das DLBCL, NOS mit insgesamt 50 Patienten (60%). Die zweitgrößte Gruppe umfasste zehn Patienten (12%) mit einem transformierten folliculären Lymphom (tFL). Jeweils fünf Patienten (6%) hatten entweder ein primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBL) oder ein High-grade-B-Zell-Lymphom (HGBL). In der Gruppe Sonstige, die 13 Patienten (16%) umfasste, waren jeweils zwei Patienten mit einem T-Zell-reichen DLBCL, sekundären DLBCL hervorgegangen aus einer B-CLL, DLBCL der unteren Extremität und einem folliculären Lymphom Grad 3b sowie ein Patient mit einem sekundären EBV-positiven DLBCL. Die übrigen vier Patienten hatten ein nicht klassifizierbares aggressives B-NHL. Abbildung 3 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

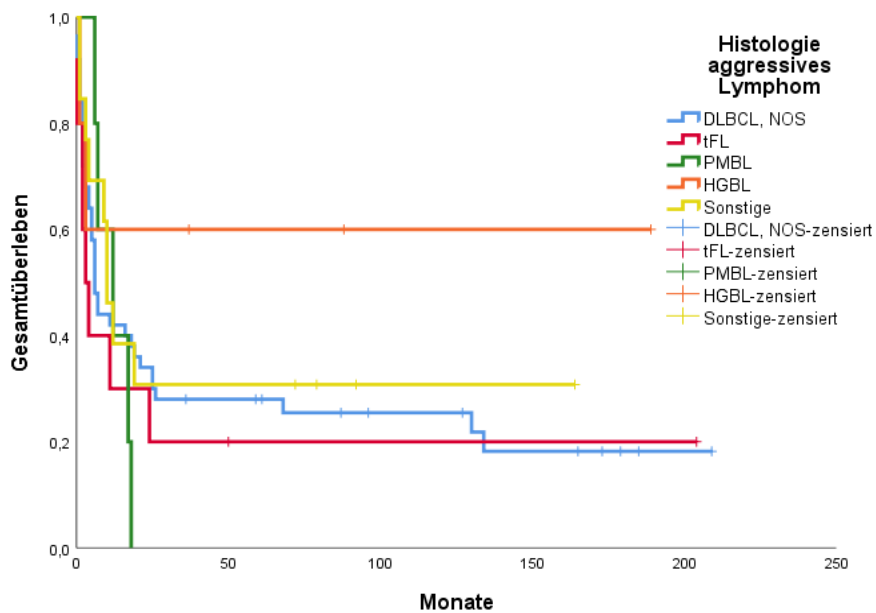


Abbildung 3: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Histologie bei Erstdiagnose eines aggressiven B-Zell-Lymphoms

3.5 Rituximab in Erstlinientherapie

Die Gabe des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in der Erstlinientherapie erfolgte bei insgesamt 56 Patienten (67%). Eine statistische Signifikanz in Bezug auf das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation zeigte sich nicht ($p = 0,091$). Abbildung 4 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

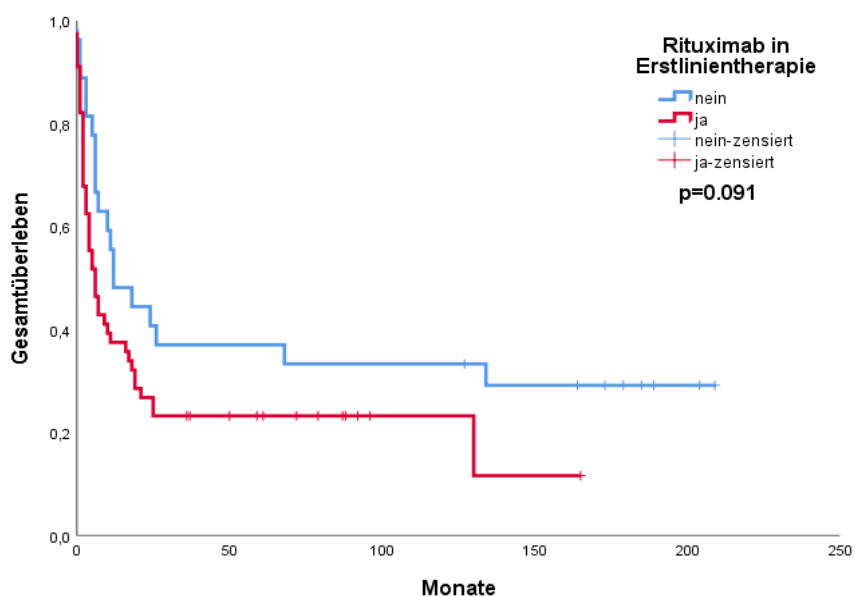


Abbildung 4: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Rituximab in Erstlinientherapie

3.6 Autologe Stammzelltransplantation vor allogener Transplantation

Eine autologe periphere Stammzelltransplantation wurde bei insgesamt 40 Patienten (48%) durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation zeigte sich bei Aufteilung der Gruppe in Kohorten mit bzw. ohne vorangegangene autologe Transplantation nicht ($p = 0,341$). Abbildung 5 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

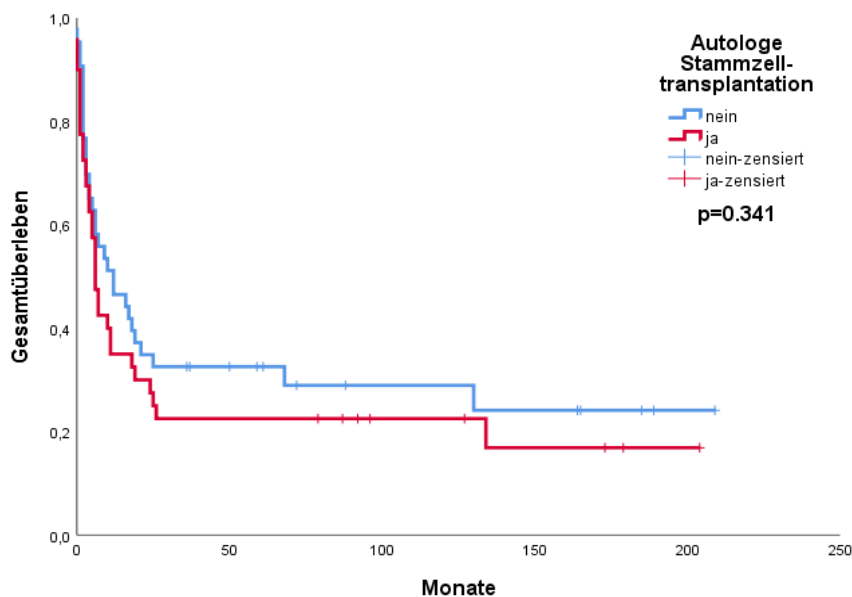


Abbildung 5: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer autologen Stammzelltransplantation vor allogener Stammzelltransplantation

3.7 Frührezidiv

Frührezidive lagen in der vorliegenden Kohorte bei insgesamt 25 Patienten (30%) vor. Als Frührezidiv wurde ein Rückfall der Erkrankung innerhalb von drei bis zwölf Monaten nach Beendigung der zuletzt applizierten Chemotherapie gewertet. 50 Patienten (60%), die eine refraktäre Erkrankung in mindestens einer der Chemotherapielinien vor allogener Stammzelltransplantation hatten, wurden ebenso berücksichtigt, wie sechs Patienten (7%), die ein Spätrezidiv (12 Monate nach Beendigung der letzten Chemotherapie) erlitten. Die übrigen zwei Patienten (3%) erlitten kein Rezidiv und wurden direkt nach der Erstlinientherapie einer konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation unterzogen. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation zeigte sich hierbei zugunsten der Patienten, die ein Frührezidiv erlitten hatten ($p = 0,011$). Abbildung 6 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

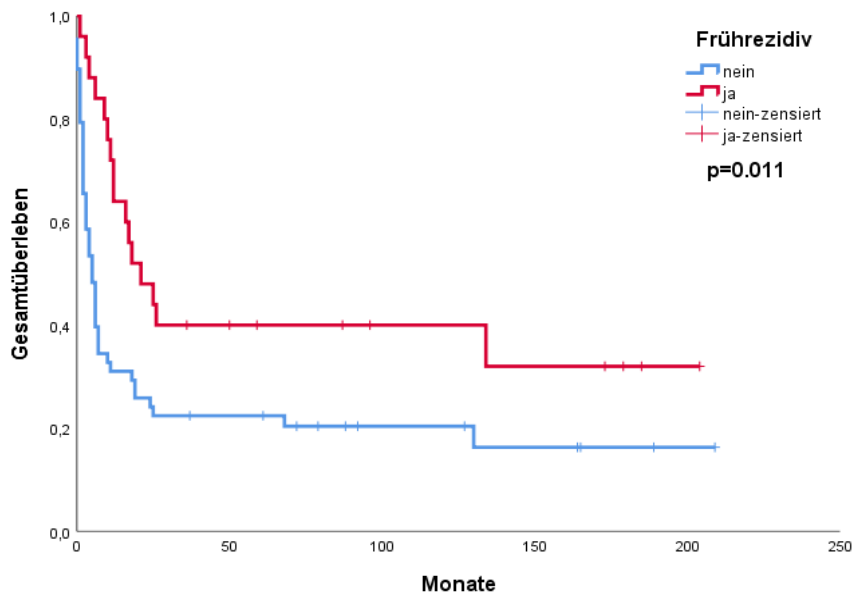


Abbildung 6: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von einem Frührezidiv

3.8 Refraktäre Erkrankung

Eine refraktäre Erkrankung, definiert als Nichtansprechen auf mindestens eine durchgeführte Chemotherapielinie bzw. Rückfall binnen drei Monaten nach Applikation der letzten Chemotherapie, trat in der vorliegenden Population bei insgesamt 50 Patienten (60%) auf. Die übrigen 33 Patienten (40%) erlitten ein Früh- bzw. Spätrezidiv oder wurden nach Erstlinientherapie direkt einer konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation zugeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation zeigte sich zugunsten der Patienten, die keine refraktäre Erkrankung hatten ($p = 0,001$). Abbildung 7 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

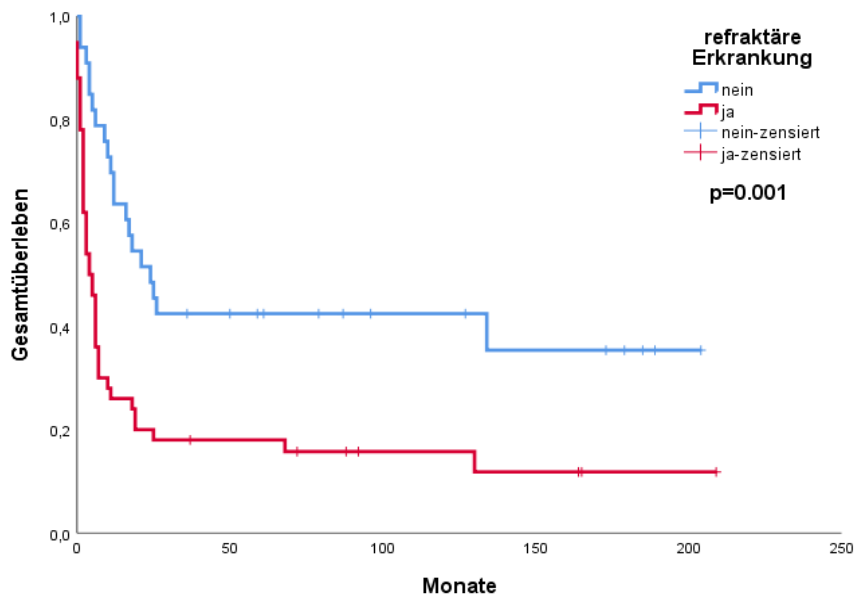


Abbildung 7: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer refraktären Erkrankung

3.9 Rezidive vor allogener Stammzelltransplantation

Im Median waren bei den Patienten dieser Kohorte vor allogener Stammzelltransplantation zwei Rezidive aufgetreten. Zwei Patienten wurden aufgrund eines hohen Rezidivrisikos direkt im Anschluss an die Erstlinientherapie einer konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation zugeführt. Einige Patienten hatten bis zu sechs Rezidive bevor eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation zwischen Patienten mit maximal einem Rezidiv (26 Patienten) bzw. ≥ 2 Rezidiven (57 Patienten) zeigte sich nicht ($p = 0,379$). Abbildung 8 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

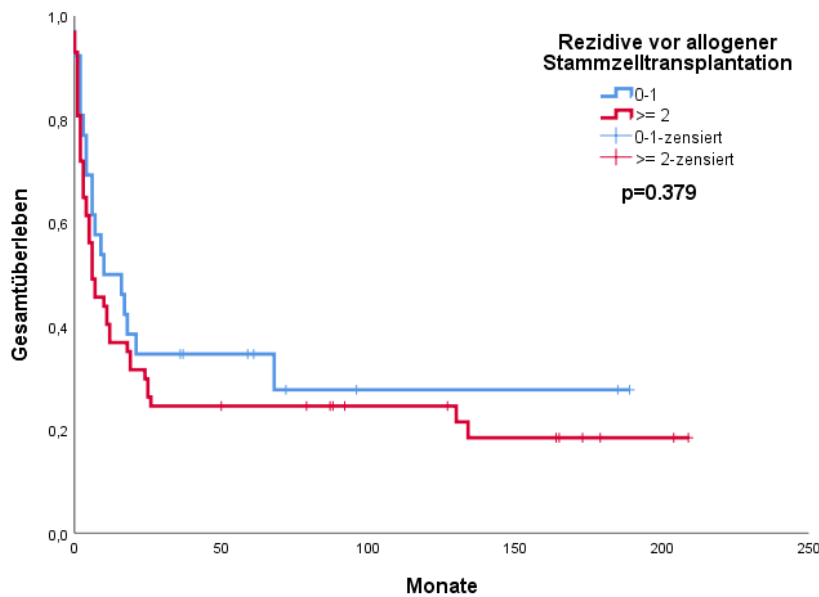


Abbildung 8: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl der Rezidive vor allogener Stammzelltransplantation

3.10 Chemotherapielinien vor allogener Stammzelltransplantation

Im Median hatten die Patienten vier Chemotherapie-Linien vor allogener Stammzelltransplantation erhalten. Ein Patient hatte eine Chemotherapielinie, andere Patienten bis zu acht verschiedene Chemotherapielinien vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation erhalten. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation zwischen Patienten mit bis zu zwei Chemotherapielinien (20 Patienten) bzw. > 2 Chemotherapielinien (63 Patienten) zeigte sich nicht ($p = 0,303$). Abbildung 9 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

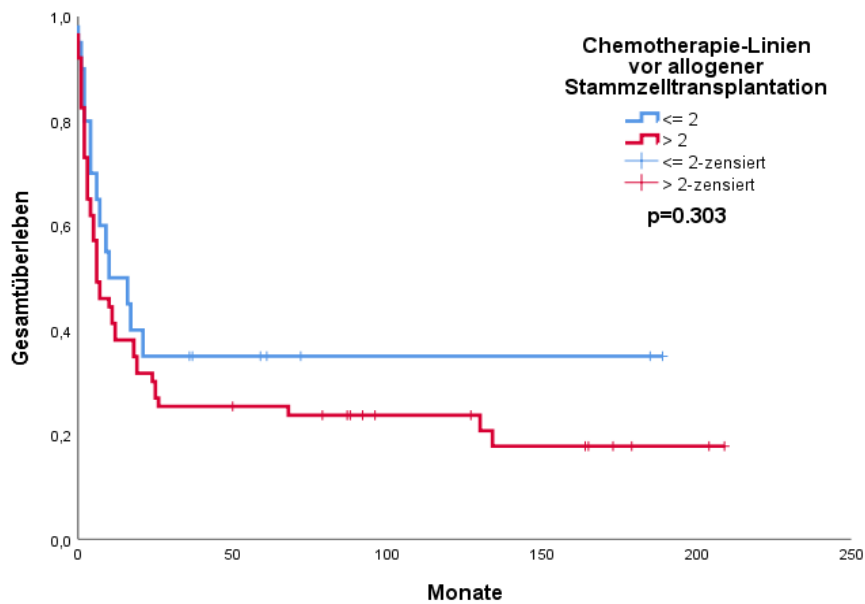


Abbildung 9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Anzahl der Chemotherapielinien vor allogener Stammzelltransplantation

3.11 Remissionsstatus vor allogener Stammzelltransplantation

In der vorliegenden Population haben 44 Patienten (53%) vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation eine komplette bzw. partielle Remission (CR/PR) durch die zuletzt applizierte Chemotherapie erreicht. Bei 38 Patienten (46%) zeigte sich vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation eine stabile bzw. progrediente Erkrankungsaktivität (SD/PD). Bei einem Patienten (1%) konnte eine Zuordnung nicht erfolgen. Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben zeigte sich für die Kohorte, die mindestens ein partielles Ansprechen auf die zuletzt applizierte Chemotherapie vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation hatte ($p = 0,001$). Abbildung 10 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

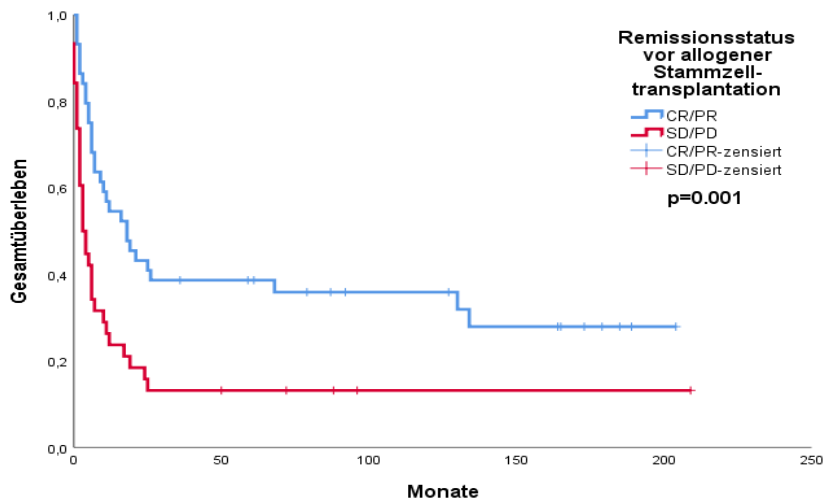


Abbildung 10: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Remissionsstatus vor allogener Stammzelltransplantation

3.12 Alter bei allogener Stammzelltransplantation

Das Alter bei Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation betrug im Median 52 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Transplantation 18 Jahre alt, der älteste Patient 69 Jahre. Es zeigte sich statistisch kein Überlebensvorteil in Bezug auf das Alter (≤ 50 Jahre bzw. > 50 Jahre) bei Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation ($p = 0,844$). Abbildung 11 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

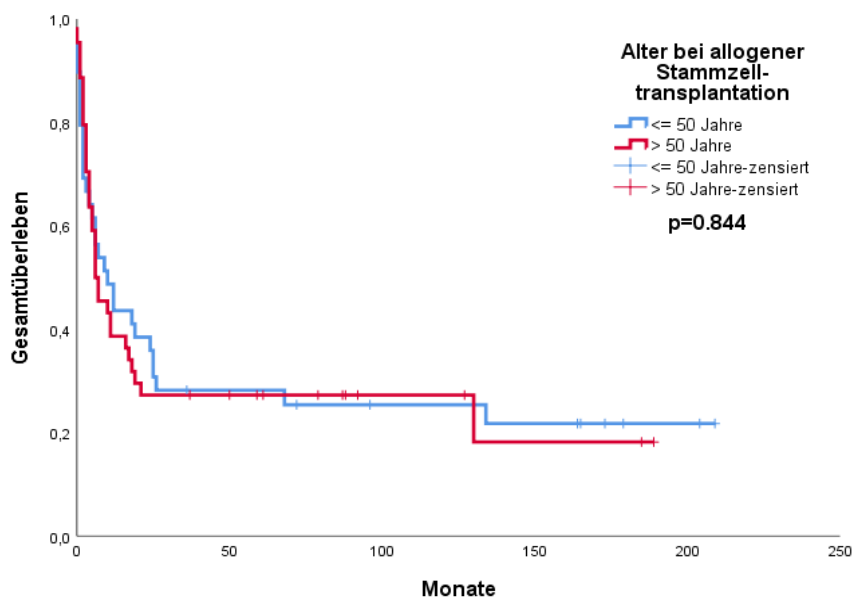


Abbildung 11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter bei Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation

3.13 Stammzellquelle

Alle Patienten (100%) in der vorliegenden Kohorte erhielten periphere Blutstammzellen. 25 Patienten (30%) bekamen diese von verwandten Spendern (Bruder oder Schwester). Die restlichen 58 Patienten (70%) erhielten die peripheren Stammzellen von unverwandten Spendern.

3.14 Spenderkompatibilität

3.14.1 Vergleich zwischen verwandten Spendern (MRD) und unverwandten Spendern (MUD/mMUD)

Einen HLA-kompatiblen, verwandten Spender (MRD) hatten insgesamt 25 Patienten (30%). Bei 50 Patienten (60%) fand sich ein HLA-kompatibler, unverwandter Spender (MUD). Die übrigen acht Patienten (10%) hatten einen nicht HLA-kompatiblen, unverwandten Spender (mMUD). In der unten aufgeführten Abbildung zeigt sich zwischen den verwandten gegenüber den unverwandten Spendern statistisch ein Überlebensvorteil nach allogener Stammzelltransplantation für die verwandten Spender (MRD) ($p = 0,001$). Abbildung 12 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

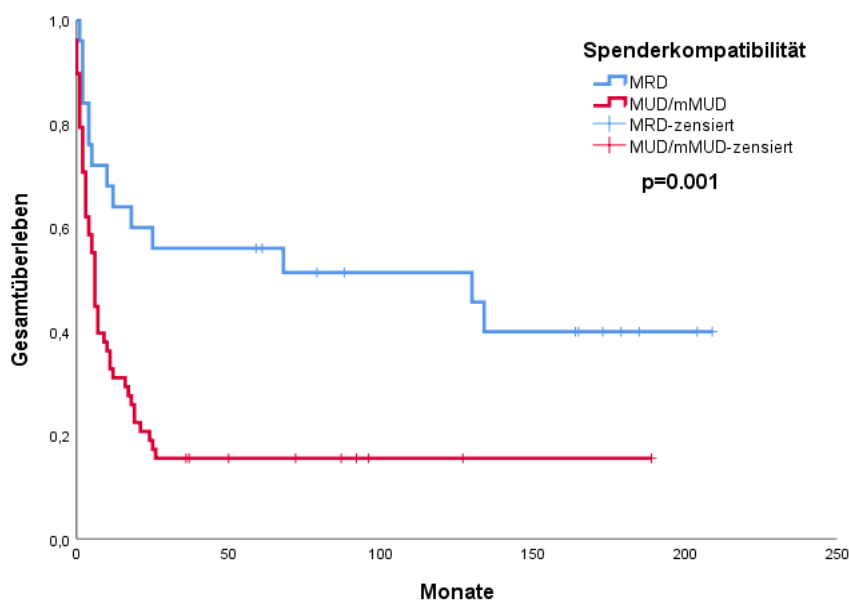


Abbildung 12: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Spenderkompatibilität von verwandten Spendern gegenüber unverwandten Spendern

3.14.2 Vergleich zwischen HLA-identen, verwandten Spendern (MRD) und HLA-identen, unverwandten Spendern (MUD)

Einen HLA-identen, verwandten Spender (MRD) hatten insgesamt 25 Patienten (33%), während 50 Patienten (67%) einen HLA-identen, unverwandten Spender (MUD) hatten. Es zeigt sich statistisch ein Überlebensvorteil nach allogener Stammzelltransplantation für die HLA-identen, verwandten Spender (MRD) ($p < 0,002$). Abbildung 13 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

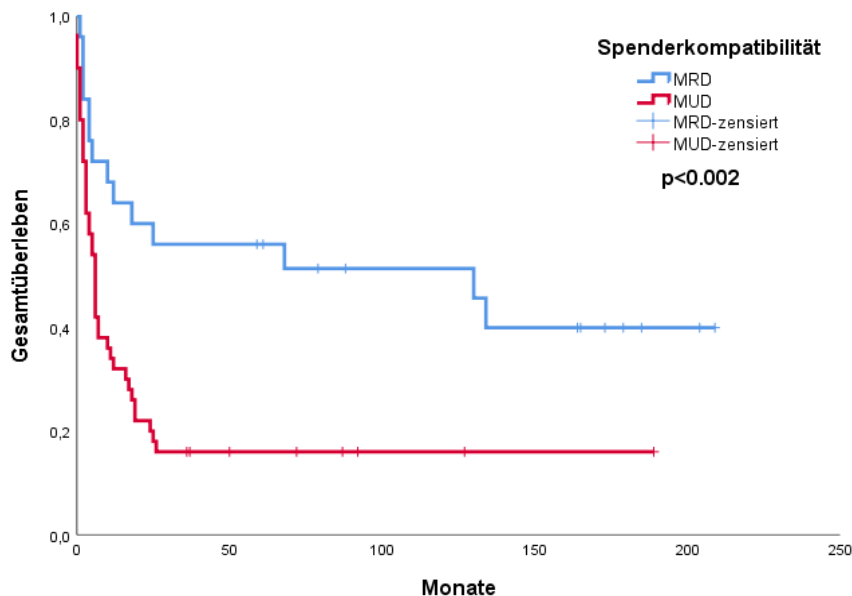


Abbildung 13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von HLA-identen, verwandten Spendern gegenüber HLA-identen, unverwandten Spendern

3.15 Geschlecht der Stammzellspender

Von den 83 Stammzellspendern waren 63 Männer (76%) und 20 Frauen (24%). Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Überlebens in Abhängigkeit vom Geschlecht des Stammzellspenders zeigte sich nicht ($p = 0,587$). Abbildung 14 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

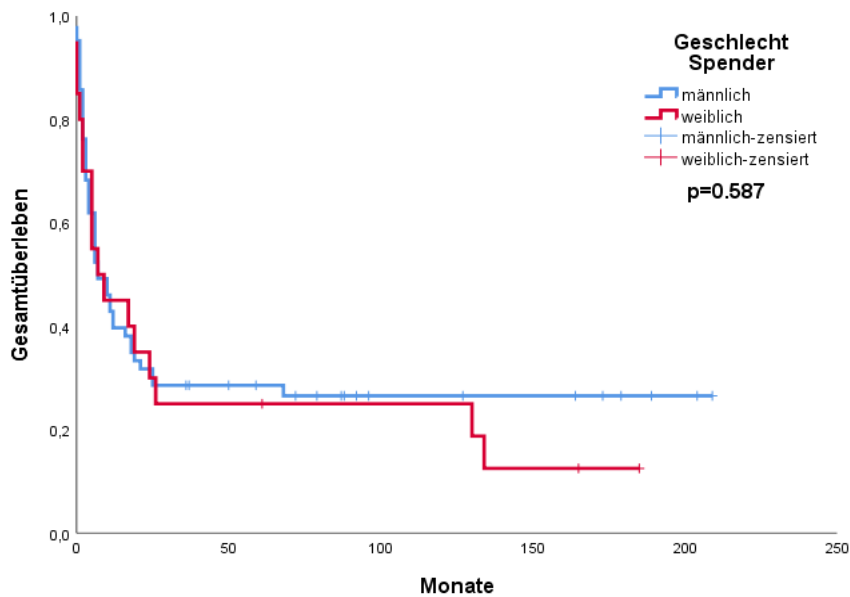


Abbildung 14: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Geschlecht der Stammzellspender

3.16 Alter der Stammzellspender

Das Alter der Stammzellspender betrug im Median 40 Jahre. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Stammzellspende 16 Jahre alt, der älteste Patient 62 Jahre. Es zeigte sich statistisch kein Überlebensvorteil in Abhängigkeit vom Alter (≤ 50 Jahre bzw. > 50 Jahre) des Spenders ($p = 0,321$). Abbildung 15 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

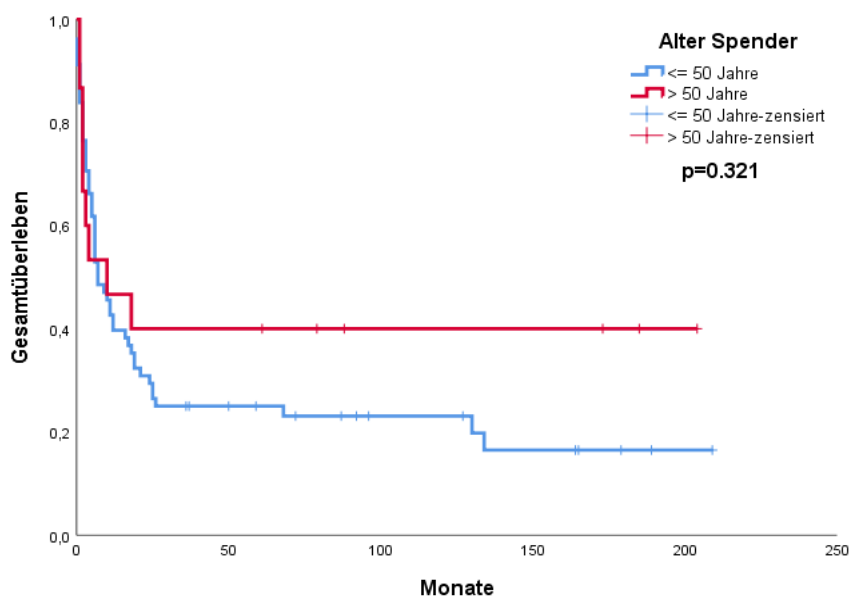


Abbildung 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Alter der Stammzellspender

3.17 Konditionierungs-Chemotherapie

Die Konditionierungs-Chemotherapie zu Beginn der allogenen Stammzelltransplantation war bei 72 Patienten (87%):

- Fludarabin (125mg/m² i. v.)
- Busulfan (12mg/kg KG p. o. oder 9,6mg/kg KG i. v.)
- Cyclophosphamid (120mg/kg i. v.)

Insgesamt fünf Patienten (6%) erhielten:

- Fludarabin (125mg/m² i. v.)
- Busulfan (8mg/kg KG p. o. oder 6,4mg/kg KG i. v.)
- Cyclophosphamid (120mg/kg i. v.)

Die übrigen sechs Patienten (7%) erhielten eine leicht modifizierte Therapie zu den oben genannten.

3.18 Antithymozytenglobulin

In der vorliegenden Kohorte erhielten 43 Patienten (52%) nach Abschluss der Konditionierungs-Chemotherapie und vor Infusion des allogenen Stammzellenpräparates Antithymozytenglobulin (ATG) zur Verhinderung bzw. Abmilderung einer *Graft-versus-Host-Disease*. Alle Patienten erhielten das Präparat Thymoglobuline®. Die verbleibenden 40 Patienten (48%) wurden vor Einführung des ATG transplantiert und erhielten dies somit nicht. Es zeigte sich statistisch kein Überlebensvorteil für die Gabe von ATG ($p = 0,632$). Abbildung 16 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

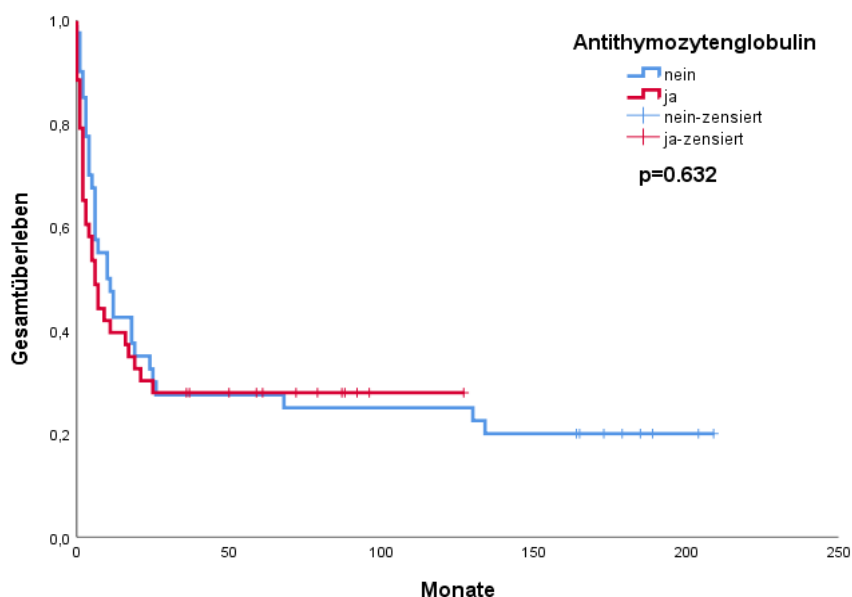


Abbildung 16: Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Gabe von Antithymozytenglobulin

Von den 43 Patienten, die ATG erhielten, entwickelten insgesamt 27 Patienten eine akute GvHD (63%). Die Patienten, die kein ATG erhielten, entwickelten zu 55% eine akute GvHD.

Für die Evaluation einer chronischen GvHD mit oder ohne ATG im Anschluss an die Konditionierungs-Chemotherapie konnten insgesamt 58 Patienten untersucht werden. Bei den verbleibenden 25 Patienten war eine Evaluation aufgrund eines vorzeitigen Todes innerhalb von 100 Tagen oder fehlender Daten nicht möglich. In der Gruppe der Patienten, die im Vorfeld ATG erhalten hatten, entwickelten 48% eine chronische GvHD. Die Patienten, die kein ATG erhielten, entwickelten zu 55% eine chronische GvHD.

3.19 Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion

Das Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion (GvHD) innerhalb der ersten 100 Tage nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation ereignete sich bei insgesamt 49 Patienten (59%). Ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Überleben zeigte sich nicht ($p = 0,611$). Abbildung 17 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

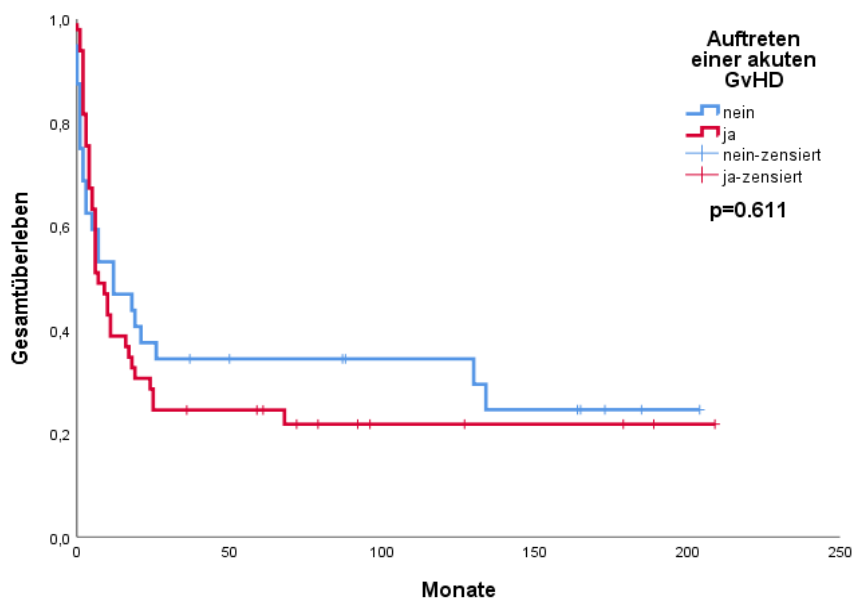


Abbildung 17: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer akuten Abstoßungsreaktion

3.20 Auftreten einer chronischen Abstoßungsreaktion

Das Auftreten einer chronischen Abstoßungsreaktion (GvHD) tritt in aller Regel mit einer gewissen Latenz zur Transplantation auf und ereignete sich bei insgesamt 30 Patienten. In der vorliegenden Arbeit wurden diejenigen Patienten ($n = 58$) evaluiert, die nach 100 Tagen nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation noch am Leben waren. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz ($p = 0,578$). Abbildung 18 zeigt die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

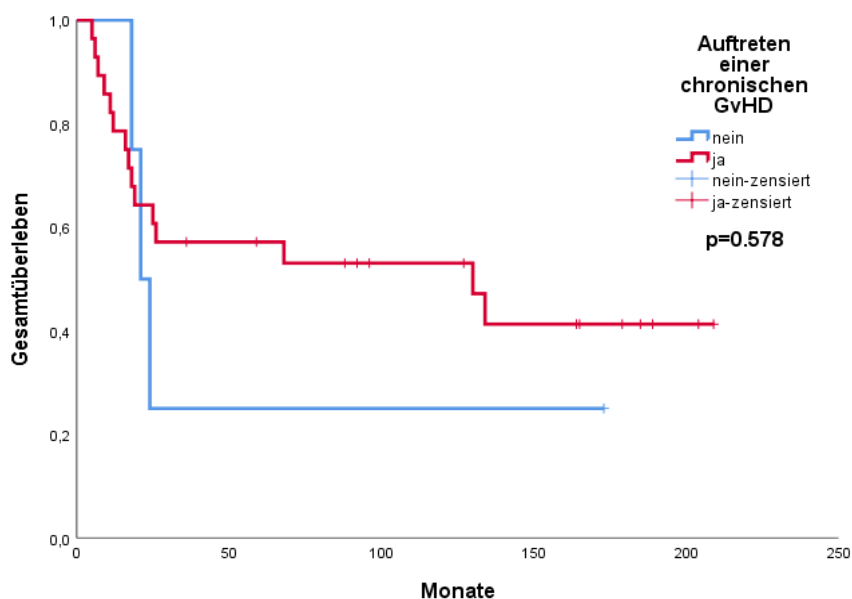


Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Auftreten einer chronischen Abstoßungsreaktion

3.21 Mortalität

Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung am 01.01.2019 waren insgesamt 63 Patienten (76%) verstorben. 20 Patienten (24%) waren am Leben.

Innerhalb des ersten Jahres nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation verstarben insgesamt 47 Patienten (57%), innerhalb von drei Jahren insgesamt 60 Patienten (72%). Drei Patienten (4%) überlebten nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation > 5 Jahre, waren zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung allerdings verstorben.

Die häufigsten zum Tode führenden Ursachen waren Rezidive bzw. Progression der vorliegenden Grunderkrankungen. Dies betraf 29 Patienten (46%). 13 Patienten (21%) verstarben aufgrund einer Sepsis bzw. Infekt-bedingten Komplikation. Bei drei Patienten (5%) war die Ursache eine Gefäßschädigung innerhalb der Leber (Sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bzw. venöse okklusive Lebererkrankung (VOD)). Bei 18 Patienten (28%) ließ sich die zum Tode führende Ursache nicht eruieren.

3.21.1 Transplantations-assoziierte Mortalität

Insgesamt 24 Patienten (29%) verstarben innerhalb der ersten 100 Tage nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation (Tag 0 = Infusion der Stammzellen).

Auch in dieser Kohorte waren ein Rezidiv bzw. Progress der Grunderkrankung die häufigsten zum Tode führenden Ursachen (46%, 11 Patienten). Insgesamt 7 Patienten (29%) verstarben aufgrund einer Sepsis bzw. Infekt-bedingten Komplikation. Bei 3 Patienten (12,5%) war die zum Tode führende Ursache eine Gefäßschädigung innerhalb der Leber (Sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bzw. venöse okklusive Lebererkrankung (VOD)). Bei den verbliebenen 3 Patienten (12,5%) ließ sich die zum Tode führende Ursache nicht eruieren.

3.21.2 Nicht-Rückfall-Mortalität

Insgesamt 13 Patienten (16%) verstarben innerhalb der ersten 100 Tage nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation ohne Hinweis auf eine aktive Lymphomerkkrankung. Nach einem Jahr erhöhte sich die Anzahl der verstorbenen Patienten auf 25 (30%), nach drei Jahren auf insgesamt 31 Patienten (37%).

3.22 Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren

In der multivariaten Analyse wurden die Faktoren mit prognostisch signifikantem Effekt in der univariaten Analyse auf ihren Einfluss auf das Gesamtüberleben hin untersucht. Hierbei behielten die Spenderkompatibilität und kein Auftreten einer refraktären Erkrankung ihre Signifikanz als unabhängige prognostische Faktoren bezüglich des Gesamtüberlebens. Die p-Werte, die Hazard Ratio (Exp(b)), sowie das Konfidenzintervall aller in der univariaten Analyse prognostisch signifikanten Faktoren sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Multivariate Analyse signifikanter Prognosefaktoren

	p	Exp(b)	95% CI of Exp(b)
Spenderkompatibilität (MRD)	0,001	0,347	0,183 – 0,657
Remissionsstatuts vor allogener Stammzelltransplantation (CR/PR)	0,114	0,657	0,390 – 1,105
Frührezidiv	0,706	0,809	0,269 – 2,434
Keine refraktäre Erkrankung	0,039	0,330	0,115 – 0,948

Legende: p = p-Wert; Exp(b) = Hazard Ratio; 95% CI of Exp(b) = Konfidenzintervall; MRD = Matched Related Donor; CR = Complete Remission; PR = Partial Remission

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven, unizentrischen Analyse klinische und histologische Prognosefaktoren für das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen untersucht.

Unter den klinischen Prognosefaktoren zeigte sich ein signifikanter Unterschied – sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse – in Bezug auf die Spenderkompatibilität. Patienten mit einem HLA-identen Familienspender hatten hierbei ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem HLA-identen Fremdspender bzw. einem Nicht-HLA-identen Fremdspender. Ein weiterer unabhängiger, prognostischer Faktor für das Überleben zeigte sich für Patienten, die im Rahmen der Chemotherapien vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation niemals eine refraktäre Erkrankung (Ansprechen auf die zuletzt applizierte Chemotherapie < 3 Monate) hatten.

In der univariaten Analyse hatten Patienten ein signifikant besseres Überleben, wenn sie zum einen ein Frührezidiv (Ansprechen auf die zuletzt applizierte Chemotherapie zwischen 3 – 12 Monaten) erlitten, zum anderen auf die zuletzt applizierte Chemotherapie vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation ein partielles oder komplettes Ansprechen zeigten.

Bezüglich der histologischen Prognosefaktoren ist eine klare Aussage schwierig, da die aggressiven B-Zell-Lymphome eine sehr heterogene Gruppe darstellen und die histologische Nomenklatur während des betrachteten Zeitraumes mehrmalig angepasst wurde. Auch wenn die Anzahl an Patienten für die einzelnen Subgruppen sehr gering ist, so zeigten sich beispielsweise bei Patienten mit einem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom ungünstige Ergebnisse bezüglich des Langzeitüberlebens. Dem gegenüber sprachen Patienten mit einem High-grade-B-Zell-Lymphom überdurchschnittlich gut auf die allogene Stammzelltransplantation an.

Zu der Heterogenität der Erkrankung kommt auch eine gewisse Heterogenität der Therapie. So erstrecken sich die Therapiezeiträume über ca. 25 Jahre (1990 – 2015), was dazu führt, dass heute etablierte Therapien im Laufe der Zeit adaptiert wurden, während andere Therapien an Bedeutung verloren.

Dies schränkt die Auswertbarkeit einiger prognostischer Faktoren ein, was sich bei der Durchführung einer retrospektiven Analyse im Gegensatz zur prospektiven Studie nicht vermeiden lässt. Zudem ist ein Bias möglich, da die Behandlung der Patienten, sowie die Erhebung und Analyse der Daten nur an einem Zentrum durchgeführt wurden.

4.1 Einfluss klinischer Parameter auf das Überleben

4.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten bzw. der Stammzellspender

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose des aggressiven B-Zell-Lymphoms betrug im Median 50 Jahre, zum Zeitpunkt der Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation waren die Patienten im Median 52 Jahre alt. Damit ist die Kohorte durchschnittlich 6 Jahre älter, als in einer Register-Studie der EBMT, in der das mediane Alter der Patienten 46 Jahre betrug (van Kampen et al. 2011).

Vergleicht man die Patienten in der Altersgruppe ≤ 50 Jahre mit denen der Altersgruppe > 50 Jahre, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach allogener Stammzelltransplantation.

Betrachtet man das Alter der Stammzellspender (Median: 40 Jahre), so zeigt sich auch hier kein Unterschied im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei Spender ≤ 50 Jahre gegenüber Spendern > 50 Jahre. Es zeigt sich eine Tendenz zu den älteren Spendern, sodass hier ein Zusammenhang zu den HLA-identen Familienspendern – die ähnlich alt, wie ihre Geschwister (= Patienten) sind – hergestellt werden könnte. Dies lässt sich jedoch mit der zur Verfügung stehenden Literatur nicht belegen.

Die Verteilung der Geschlechter der Patienten korreliert mit der Register-Studie der EBMT (van Kampen et al. 2011), bei denen ebenfalls ca. 55% männlich und 45% weiblich waren. Ein Unterschied im Zusammenhang mit dem Überleben zeigte sich nicht.

Von den Stammzellspendern sind 76% Männer, die fehlenden 24% Frauen. Einen Einfluss des Geschlechts der Stammzellspender ergeht aus den erhobenen Daten nicht.

4.1.2 Anti-CD20-Antikörper in Erstlinientherapie

Der chimäre monoklonale anti-CD20-Antikörper Rituximab (Mab-Thera®) wurde 1998 durch die Europäische Kommission zur Behandlung von Lymphomerkkrankungen zugelassen. Da bei einigen Patienten der Erkrankungsbeginn vor diesem Zeitpunkt lag, haben insgesamt 33% kein Rituximab in der Erstlinientherapie erhalten.

Interessanterweise zeigt sich im Hinblick auf das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation ein Trend zugunsten der Patienten, die kein Rituximab in der Erstlinientherapie erhalten haben. Zu einem hohen Prozentsatz haben diese Patienten in einer späteren Therapielinie den anti-CD20-Antikörper erhalten, da die erste allogene Stammzelltransplantation im Jahr 2001 an der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurde. Des Weiteren kann auch eine mögliche Stichprobenverzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Das Rituximab einen hohen Stellenwert in der Behandlung von Lymphomerkkrankungen hat, ist wissenschaftlich unumstritten (Pfreundschuh et al. 2006).

4.1.3 Autologe Transplantation vor allogener Stammzelltransplantation

Die autologe Stammzelltransplantation ist die Therapie der Wahl für Patienten mit einem refraktären bzw. rezidierten aggressivem Lymphom nach Erstlinientherapie. Allerdings profitieren nur ca. 40 – 50% aller Patienten dauerhaft von dieser Therapie, auch wenn sie nach der Salvage-Therapie (DHAP oder ICE oder GDP) plus Rituximab eine partielle oder komplette Remission erreicht haben (Crump et al. 2014). Patienten mit einer refraktären Erkrankung oder einem Frührezidiv nach Erstlinientherapie erreichen nur zu 23% ein progressionsfreies Überleben nach drei Jahren (Gisselbrecht et al. 2012).

In dieser retrospektiven Analyse erhielten 48% der Patienten eine autologe Stammzelltransplantation. Der häufigste Grund, warum Patienten keine autologe Stammzelltransplantation vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation erhielten, war ein hoher Krankheitsdruck bedingt durch eine refraktäre Erkrankung bzw. Frührezidiv. Ein signifikanter Einfluss auf das langfristige Überleben konnte nicht erbracht werden. Dieses steht im Einklang mit der DSHNHL R3-Studie (Glass et al. 2014).

In welchem Fall eine allogene Stammzelltransplantation aufgrund eines hohen Rezidiv- bzw. Progressionsrisikos (z. B. Double-/Triple-Hit-Lymphom) einer autologen Stammzelltransplantation vorzuziehen ist, ist Gegenstand der aktuellen Forschung und bisher nicht abschließend geklärt.

4.1.4 Rezidive, refraktäre Erkrankung, Anzahl der Chemotherapien

Die Rezidivrate für Patienten nach Erstlinientherapie mit R-CHOP liegt zwischen 30 – 40%, zudem haben zusätzlich ca. 10% der Patienten eine refraktäre Erkrankung (Coiffier et al. 2010). Die in dieser retrospektiven Analyse eingeschlossenen Patienten hatten – bis auf zwei Ausnahmen – eine refraktäre Erkrankung (60%) oder ein Früh- bzw. Spätrezidiv erlitten (37%). Ähnliche Daten finden sich auch in der DSHNHL R3-Studie (Glass et al. 2014).

Patienten mit einer refraktären Erkrankung haben ein signifikant schlechteres Überleben, als Patienten, die eine chemosensible Erkrankung haben. Nichtsdestotrotz überleben immerhin ca. 15% der Patienten mit einer chemorefraktären Erkrankung die allogene Stammzelltransplantation dauerhaft, sodass hier von einem starken GvL-Effekt ausgegangen werden kann (Bortin et al. 1980).

Stellt man die Gruppe der Patienten mit einem Frührezidiv, der Gruppe der Patienten mit einer refraktären Erkrankung sowie einem Spätrezidiv gegenüber, so zeigt sich in der univariaten Analyse einen Überlebensvorteil für die Patienten mit einem Frührezidiv. Hierbei muss natürlich das schlechte Abschneiden der Patienten mit einer refraktären Erkrankung (s. o.) bedacht werden. In der multivariaten Analyse zeigt sich dementsprechend keine Signifikanz zugunsten der Patienten mit einem Frührezidiv.

Im Median hatten die Patienten vier Chemotherapielinien vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation erhalten. Im Vergleich der Gruppen mit maximal zwei gegen drei

oder mehr Chemotherapie-Linien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Diesbezüglich konnte in der DSHNHL R3-Studie ein signifikanter unabhängiger Prognosefaktor gezeigt werden. Hier wurde allerdings ein Vergleich der Gruppen mit maximal drei gegen vier oder mehr Chemotherapie-Linien durchgeführt (Glass et al. 2014). Welche Relevanz dieser Punkt für die Zukunft hat, bleibt abzuwarten, da Therapien, wie es die allogene Stammzelltransplantation oder die Behandlung mit CAR-T-Zellen sind, formale Zulassungen – zwar mit leichten Unterschieden – ab der dritten Therapielinie haben.

4.1.5 Remissionsstatus vor allogener Stammzelltransplantation

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten erreichten durch die Zweitlinientherapien vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation mindestens eine partielle Remission (PR) oder gar eine komplette Remission (CR). Im Vergleich zur Patientengruppe, deren Erkrankung stabil blieb (SD) bzw. fortschritt (PD), zeigte sich in der univariaten Analyse ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. In der multivariaten Analyse konnte eine statistische Signifikanz nicht erreicht werden.

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit einer französischen Register-Studie (Sirvent et al. 2010). Einschränkend muss erwähnt werden, dass dort ein Vergleich zwischen Patienten mit einer CR gegen PR/SD/PD durchgeführt wurde und alle Patienten eine Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC) erhielten. In unserer Kohorte hatten nur drei Patienten eine CR, sodass der hier gefundene Vorteil im Überleben auch den Patienten zugeschrieben werden kann, die eine PR erreicht hatten. Der Grund dafür könnte an der myeloablativen Konditionierung (MAC) liegen, die in unserer Kohorte über 87% aller Patienten im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation erhielten.

Bei Patienten mit einer bildgebend (optimalerweise mittels PET/CT) kompletten Remission kann demzufolge eine Konditionierung mit reduzierter Intensität erwogen werden, auch um die sehr hohe Nicht-Rückfall-Mortalität (NRM) bzw. Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) zu senken. Hierbei muss beachtet werden, dass die Möglichkeit eines Erkrankungsrückfalles wieder höher wird (Chakraverty und Mackinnon 2011). Die EBMT gibt aufgrund fehlender prospektiver, randomisierter Studien keine generelle Empfehlung ob eine RIC oder MAC bevorzugt durchzuführen ist.

4.1.6 Spenderkompatibilität

Die Überlebenskurven bzgl. der Spenderkompatibilität (MRD vs. MUD) zeigten überraschenderweise eine deutliche Diskrepanz nicht nur in der univariaten, sondern auch in der multivariaten Analyse. Insgesamt wird ein starker prognostischer Effekt zugunsten der Patienten, die einen HLA-identen, verwandten Spender (MRD) hatten, deutlich. Dies ist insofern neu, da diese Diskrepanz bisher nur bei unverwandten Spendern ohne Hinzunahme von Antithymozytenglobulin (ATG) gesehen wurde. In dieser Analyse zeigt sich ein ausgeprägter statistisch signifikanter Effekt bei der Betrachtung der Patienten mit einem

HLA-identen, unverwandten Spender sowohl mit, als auch ohne ATG. Dies steht im Widerspruch zu den Daten aus der DSHNHL R3-Studie (Glass et al. 2014).

Demgegenüber berichteten (Tordai et al. 2019) von einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil einer Population von HLA-identen, verwandten Spendern gegenüber HLA-identen, unverwandten Spendern nach myeloablativer Konditionierung bei malignen hämatopoetischen Erkrankungen.

Als einen möglichen Grund für das verbesserte Überleben werden KIR (Killerzell-Immunglobulin-ähnliche-Rezeptoren) von NK-Zellen des Spenders diskutiert, die mithilfe dieser Rezeptoren immunmodulatorische Effekte beim Empfänger auslösen können. Im Gegensatz zu T-Lymphozyten verursachen NK-Zellen keine GvHD, sodass hier die Ausnutzung des GvL-Effektes eine interessante Option zur Senkung der Transplantations-assoziierten Mortalität und folglich zur Verbesserung des Gesamtüberlebens ist (Shaffer und Hsu 2016).

4.1.7 Antithymozytenglobulin

Die Gabe von Antithymozytenglobulin (ATG) hatte in der vorliegenden Analyse keinen Einfluss auf das langfristige Überleben. Dies steht im Einklang mit den umfangreichen Daten aus einer Meta-Analyse (Kumar et al. 2018). Interessanterweise zeigte sich im Gegensatz zu dieser Meta-Analyse eine prozentual geringere Inzidenz für eine akute GvHD in der Gruppe der Patienten, die kein ATG erhielt. Es darf allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass in der Meta-Analyse durch den Einsatz von ATG die Rate einer akuten GvHD der Grade II/III und der Grade III/IV reduziert wurde. Da in der vorliegenden Analyse keine Einteilung der Grade der akuten GvHD vorgenommen wurde, ist hierin ein möglicher Kritikpunkt zu suchen. Bei der Betrachtung der chronischen GvHD zeigt sich wiederum eine Kongruenz der Daten, da prozentual weniger Fälle in der Gruppe der Patienten, die ATG erhielten, auftraten.

Da sämtliche Patienten Thymoglobuline® erhielten, ist ein direkter Vergleich mit dem anderen auf dem Markt befindlichen ATG-Präparat Grafalon® (früher ATG-Fresenius®) nicht möglich.

4.1.8 Akute und chronische Abstoßungsreaktion

In der vorliegenden Analyse entwickelten 49 Patienten eine akute GvHD jeglichen Grades. Eine Unterteilung in die jeweiligen Schweregrade ließ sich anhand der vorhandenen Daten leider nicht durchführen. Von den 20 Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung am Leben waren, hatten insgesamt 10 Patienten (50%) eine akute GvHD entwickelt. Dies steht im Einklang mit Daten von ca. 1.000 Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhielten und bei denen sich kein signifikanter Unterschied eines Auftretens einer akuten GvHD in Bezug auf das Rückfallrisiko zeigte (Urbano-Ispizua et al. 2015).

Zur Analyse des Auftretens einer chronischen GvHD konnten insgesamt 58 Patienten evaluiert werden. Die zur Gesamtpopulation fehlenden 25 Patienten waren entweder innerhalb von 100 Tagen nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation verstorben (n=24) oder die Daten ließen keine Aussage bzgl. des Auftretens einer chronischen GvHD zu (n=1).

Von den 58 Patienten entwickelten insgesamt 30 Patienten eine chronische GvHD jeglichen Grades. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben. Von den 20 Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung am Leben waren, hatten 30% (n=6) keine, 65% (n=13) eine moderate bzw. 5% (n=1) eine schwere chronische GvHD. Von den 38 Patienten, die 100 Tage nach Transplantation noch lebten, dann im Verlauf aber doch verstorben sind, entwickelten 58% (n=22) keine, 18% (n=7) eine moderate bzw. 24% (n=9) eine schwere chronische GvHD. Auch wenn keine Signifikanz erreicht wird, so lässt sich aus den Daten ableiten, dass keine oder eine schwere chronische GvHD häufiger zum Tod führen und dass Patienten, die eine moderate chronische GvHD haben, tendenziell eine bessere Chance auf ein langfristiges Überleben haben.

4.2 Einfluss histologischer Parameter auf das Überleben

In Kontrast zu den klinischen Parametern ist es bei den histologischen Parametern keineswegs trivial gewesen, diese in geeignete, möglichst homogene Gruppen einzuteilen. Hierbei spielt natürlich der Umstand einer retrospektiven Analyse und auch die Tatsache des langen Zeitraumes (ca. 25 Jahre) der histologischen Befunderhebung eine große Rolle. Soweit dies möglich war, wurden die histologischen Gruppen analog der revidierten WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien eingeteilt (Swerdlow et al. 2016).

4.2.1 DLBCL, NOS

Der histologische Befund DLBCL, NOS macht in der vorliegenden Arbeit den größten Anteil aus (60%). Da die Datenerhebung bis einschließlich 2015 geht und die Veröffentlichung der revidierten WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien aus dem Jahr 2016 stammt, ist hier von einer gewissen Anzahl an möglicherweise falsch klassifizierten, histologischen Befunden auszugehen. Dies lässt sich bei einer retrospektiven Studie nur dann vermeiden, wenn von allen Patienten noch genügend Gewebeproben zur erneuten histologischen Klassifikation vorhanden sind. Zur Abgrenzung eines High-grade-B-Zell-Lymphoms von einem DLBCL, NOS konnten histologische Befunde von insgesamt 8 Patienten nachträglich erhoben werden. Hierbei konnte ein Patient mit einem MYC-Bruch identifiziert werden, was dazu führte, die Diagnose eines High-grade-B-Zell-Lymphoms nachträglich zu stellen.

Betrachtet man die Überlebenskurve der Patienten, so ähnelt diese, auch aufgrund der hohen Anzahl der Patienten, stark der gesamten Überlebenskurve. Auch in dieser Population zeigte

sich eine statistische Signifikanz im Hinblick auf das Überleben zugunsten der Patienten, die einen HLA-identen Familienspender hatten.

4.2.2 Primär mediastinales B-Zell-Lymphom

Insgesamt fünf Patienten hatten in der durchgeführten Analyse ein primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBL). Diese waren allesamt weiblich und entwickelten die Lymphomerkkrankung im Durchschnitt mit 39 Jahren. Alle Patienten verstarben innerhalb von zwei Jahren, zwei an einer progredienten Erkrankung, drei an infektiösen Spät komplikationen. Daten zur allogenen Stammzelltransplantation bei PMBL liegen nur in geringem Umfang vor. In der Literatur finden sich fatale Verläufe (OS: 0%) für Patienten mit einer refraktären Erkrankung zu Beginn der allogenen Stammzelltransplantation. Demgegenüber haben Patienten mit einer chemosensitiven Erkrankung und einer Intensitäts-reduzierten Konditionierung (RIC) 5-Jahres-Überlebenswerte von 58% (Herrera et al. 2019). Es wurden hierbei 28 Patienten in die Analyse eingeschlossen.

Durch die biologische Ähnlichkeit der Erkrankung zum nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphom und den guten Ergebnissen der Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapien auch bei refraktären bzw. rezidivierten PMBL (Zinzani et al. 2017) sowie der Einführung der CAR-T-Zell-Therapie wird der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation in Zukunft neu zu bestimmen sein.

4.2.3 High-grade-B-Zell-Lymphom

In der revidierten vierten Version der WHO-Klassifikation von 2016 wurden zwei neue Entitäten für besonders aggressive B-Zell-Lymphome eingeführt (Swerdlow et al. 2016). Zum einen das High-grade-B-Zell-Lymphom (HGBL) mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangement, zum anderen das HGBL, NOS. Da nur insgesamt fünf Patienten in dieser Analyse zu einer der beiden Entitäten zugeordnet werden konnten, wurden diese unter dem Oberbegriff High-grade-B-Zell-Lymphom zusammengefasst.

Von den transplantierten Patienten lebten zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung 60% (n = 3). Zwei der drei Patienten hatten einen HLA-identen Fremdspender, einer einen HLA-identen Familienspender. Die Remissionsstatus vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation waren jeweils CR, SD oder im dritten Fall unbekannt. In Anbetracht dieser kleinen Fallzahl lässt sich leider keine allgemeine Empfehlung aus diesen Daten ableiten. Auch was diese Entität betrifft, ist die Evidenz in der wissenschaftlichen Literatur gering. In einer retrospektiven Studie wurden Patienten mit einem HGBL und einer Dosis-intensivierten (z. B. R-CODOX-M/IVAC oder DA-R-EPOCH) und der Standardtherapie (R-CHO(E)P) gegenübergestellt. Die Patienten mit einer Dosis-intensivierten Therapie und anschließender konsolidierender allogener Stammzelltransplantation hatten ein statistisch signifikant besseres PFS gegenüber Patienten ohne Konsolidierung (46 vs. 14,8 Monate) und ebenfalls ein statistisch signifikant besseres

PFS gegenüber Patienten, die nur die Standardtherapie erhielten (46 vs. 4,9 Monate)(Howlett et al. 2013).

4.2.4 Transformiertes Follikuläres Lymphom

Insgesamt 10 Patienten hatten ein aus einem Follikulären Lymphom hervorgegangenes sekundäres aggressives B-Zell-Lymphom. Die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) war mit 50% (n = 5) deutlich höher, als in der Gesamtkohorte. Bei allen fünf Patienten führte war ein Progress der Erkrankung die Todesursache. Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung lebten noch 20% (n = 2) aller Patienten mit einem transformierten Follikulären Lymphom (tFL). Interessanterweise hatten diese Patienten aus verschiedenen Gründen eine Intensitäts-reduzierte Konditionierung mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) bzw. FC + Busulfan (8mg/kg) erhalten. Alle anderen Patienten erhielten eine myeloablative Konditionierung (FB12C).

In der Literatur finden sich kleine, retrospektive Fallstudien zur allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit tFL. Ein statistisch signifikant besseres Überleben zeigte sich bei Patienten, die eine Nicht-myeloablative bzw. Intensitäts-reduzierte Konditionierung erhielten, mit einem 3-Jahres-Überleben von 67% gegenüber 11% bei Patienten, die eine myeloablative Konditionierung erhielten (Wirk et al. 2014). Der Grund für den deutlichen Unterschied sehen die Verfasser in einer deutlich erhöhten Nicht-Rückfall-Mortalität.

4.3 Mortalität

Die allogene Stammzelltransplantation war für die Patienten mit einem rezidivierten bzw. refraktären Lymphom nach Ausschöpfung aller vorherig zugelassenen Therapien im Behandlungszeitraum bis 2015 die einzige kurative Option. Nichtsdestotrotz ist diese Form der Behandlung mit einer Vielzahl von möglichen Komplikationen verbunden, die einzeln, oder aber auch in Kombination dazu führen können, den Behandlungserfolg zu schmälern.

In der durchgeführten Analyse waren drei Jahre nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation insgesamt 23 Patienten (28%) am Leben. In der DSHNHL-R3-Studie zeigte sich nach drei Jahren ein Gesamtüberleben von insgesamt 42% (Glass et al. 2014). Die deutliche Differenz im Gesamtüberleben lässt sich aus meiner Sicht damit begründen, dass in der oben aufgeführten Studie nicht nur Patienten mit einem aggressivem B-Zell-Lymphom eingeschlossen wurden, sondern auch Patienten mit T-Zell- und z. T. indolenten B-Zell-Lymphomen.

Betrachtet man die Nicht-Rückfall-Mortalität (NRM), so ist diese drei Jahre nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation mit 37% relativ hoch. Diese Zahlen wiederum decken sich mit denen der DSHNHL-R3-Studie (Glass et al. 2014).

Dies ist aus meiner Sicht eine der Möglichkeiten, um eine Verbesserung der Überlebenschancen zu erreichen. Ein möglicher Lösungsansatz liegt in der Veränderung der Intensität in Richtung nicht-myeloablativer oder aber auch Intensitäts-reduzierter Konditionierungen (RIC). Erfolg versprechende Daten finden sich hierbei in einer Analyse von französischen Kollegen, die eine geringere NRM von 23% nach einem Jahr zeigen konnten bei gleich bleibender Rezidiv- bzw. Rückfallrate von 38% gegenüber 35% in der hiesigen Analyse (Sirvent et al. 2010).

Insgesamt 13 Patienten (21%) verstarben aufgrund einer Sepsis bzw. Infekt-bedingter Komplikationen nach Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation. Betrachtet man die ersten 100 Tage so zeigt sich mit 29% eine relative Erhöhung der Mortalität. Dies ist insofern erklärbar, dass neben der immunsuppressiven Therapie auch die Auswirkungen der Konditionierungs-Chemotherapie in diesen Zeitraum fallen. Die Daten sind kongruent zu denen der DSHNHL-R3-Studie (Glass et al. 2014).

Die Häufigkeit des Auftretens einer venösen okklusiven Lebererkrankung (VOD) bzw. eines sinusoidalen Obstruktionssyndroms (SOS) ist mit insgesamt 5% in der untersuchten Kohorte vergleichbar mit Ergebnissen, die sich in der Literatur finden (Wegner 2009).

Bei 18 Patienten (28%) ließ sich die zum Tode führende Ursache nicht eruieren. An diesem Punkt zeigt sich der Nachteil einer retrospektiven Studie eindrücklich.

4.4 Ausblick

Die allogene Stammzelltransplantation ist für Patienten mit einem rezidierten bzw. refraktären aggressiven B-Zell-Lymphom nach Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation die momentan einzig zugelassene kurative Therapie. Inwiefern sich die Verhältnisse mit Zulassung von neuen Therapien, hier in erster Linie CAR-T-Zell-Therapien ändern werden, lässt sich aktuell nicht abschätzen.

Der Erfolg einer allogenen Stammzelltransplantation ist bedingt durch eine Vielzahl von Variablen. Dazu gehört zuallererst der Remissionsstatus vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation. Ziel sollte es sein, möglichst jeden Patienten in eine komplette Remission zu bringen. Hierzu beitragen können auf jeden Fall neue Medikamente, die demnächst zur Zulassung kommen (z. B. Polatuzumab-Vedotin, ggf. Immun-Checkpoint-Inhibitoren). Meiner Meinung nach sollte jeder Patient vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation ein PET/CT erhalten, anhand dessen Ergebnis und weiterer klinischer Marker die Konditionierungs-Chemotherapie festgelegt wird. Patienten in kompletter Remission benötigen nicht zwingend eine myeloablativ Chemotherapie, sodass sich hierdurch vielleicht eine Senkung der Nicht-Rückfall-Mortalität erreichen ließe. Neben dem Remissionsstatus vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation ist die Auswahl eines geeigneten Spenders eminent wichtig. Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass ein HLA-identer Familienspender (MRD) zu einem signifikant verbesserten Überleben führt.

Für HLA-idente Fremdspender (MUD) zeigt sich dies hingegen nicht, sodass aufgrund der Datenlage bei fehlendem HLA-identen Familienspender eine Haplo-idente Transplantation erwogen werden kann.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer retrospektiven, unizentrischen, statistischen Analyse klinische und histologische Prognosefaktoren für das Überleben nach allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen untersucht.

Bei insgesamt 83 Patienten waren im Zeitraum von 2001 bis 2015 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt worden.

In univariaten Analysen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppen in Hinblick auf das Gesamtüberleben für den Remissionsstatus (komplette bzw. partielle Remission) vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation, die Spenderkompatibilität (HLA-identer Familienspender), das Vorliegen eines Frührezidives und das Vorliegen einer refraktären Erkrankung. In der multivariaten Analyse wurde die Bedeutung des Remissionsstatus vor Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation sowie die Spenderkompatibilität als unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bestätigt. Die Analyse der histologischen Parameter war begrenzt durch die Heterogenität der Kohorte, in der neben der großen und in sich inhomogenen Gruppe der DLBCL, NOS auch kleine Gruppen mit insgesamt niedrigen Fallzahlen vertreten waren. Auffällig war der ungünstige Verlauf der Patienten mit primär mediastinalen B-Zell-Lymphomen (PMBL); ein Befund, der in zukünftigen Studien auf Validität überprüft werden sollte. Diese Arbeit bestätigte den Remissionsstatus vor allogener Stammzelltransplantation als prognostischen Faktor. Erstmals wurde in dieser Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten nach Transplantation von Stammzellen eines HLA-identen Familienspenders aufgezeigt.

Zusammenfassend wurde in dieser retrospektiven Analyse der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation in der Behandlung fortgeschrittener, rezidivierter bzw. refraktärer aggressiver B-Zell-Lymphome dargestellt. Bei Bestätigung in unabhängigen Studien können die ermittelten Befunde hinweisgebend für die Optimierung des Verfahrens sein.

6 Literaturverzeichnis

- Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, Muzikansky A, Hochberg EP (2010): Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 116, 4283–4290
- Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, Margolis J, Doherty J, Davidson R, Vogelsang GB (2001): Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood* 97, 1219–1226
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X et al. (2000): Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403, 503–511
- Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V, Apperley J, Slavin S, Pasquini M, Sandmaier BM et al. (2009a): Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 15, 1628–1633
- Barnes DW, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE (1956): Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J* 2, 626–627
- Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR et al. (2001): Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 344, 175–181
- Bittenbring JT, Neumann F, Altmann B, Achenbach M, Reichrath J, Ziepert M, Geisel J, Regitz E, Held G, Pfreundschuh M (2014): Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 32, 3242–3248
- Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, Schmitz N (2006): Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma - a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 18, 149–157
- Bortin MM (1970): A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation* 9, 571–587
- Bortin MM, Truitt RL, Shih CY, Rimm AA (1980): Graft-versus-leukemia: allosensitization of MHC compatible donors induces antileukemic reactivity without amplification of antihost reactivity. *Haematol Blood Transfus* 25, 31–39

- Chakraverty R, Mackinnon S (2011): Allogeneic transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 29, 1855–1863
- Cheson BD (2007): The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials. *Hematol Oncol Clin North Am* 21, 841–854
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, van Den Neste E, Salles G, Gaulard P et al. (2002): CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346, 235–242
- Coiffier B, Thieblemont C, van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C et al. (2010): Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 116, 2040–2045
- Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, Ráčil Z, Rowe JM, Russell N, Mohty M et al. (2012): The European Leukemia Net AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 9, 579–590
- Cox D (1972): Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol* 34, 187–220
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, Rubinger M, Buckstein R, Imrie KR, Federico M et al. (2014): Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 32, 3490–3496
- Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, Pocock C, Ardeshta KM, Radford JA, McMillan A et al. (2013): Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet Lond Engl* 381, 1817–1826
- Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH (2001): Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 19, 3685–3691
- Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA (2014): Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 9, 273–283

- Detrait MY, Morisset S, Peffault de Latour R, Yakoub-Agha I, Crocchiolo R, Tabrizi R, Bay J-O, Chevalier P, Barraco F, Raus N et al. (2015): Pre-transplantation risk factors to develop sclerotic chronic GvHD after allogeneic HSCT: a multicenter retrospective study from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant* 50, 253–258
- Dührsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D (1988): Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 72, 2074–2081
- Dunleavy K, Wilson WH (2015): Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood* 125, 33–39
- Dunleavy K, Grant C, Eberle FC, Pittaluga S, Jaffe ES, Wilson WH (2012): Gray zone lymphoma: better treated like hodgkin lymphoma or mediastinal large B-cell lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep* 7, 241–247
- Epstein RB, Storb R, Ragde H, Thomas ED (1968): Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation* 6, 45–58
- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E (2009): Graft-versus-host disease. *The Lancet* 373, 1550–1561
- Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, Volin L, Ruutu T, Heim DA, Schwerdtfeger R et al. (2009): Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 10, 855–864
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem H-P, Petersdorf EW, Pereira SE, Nash RA, Mielcarek M, Fero ML et al. (2011): Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 117, 3214–3219
- Freemann C, Savage K, Villa D, Scott D, Srour L, Gerrie A, Brown M, Slack G, Farinha P, Skinnider B et al. (2017): Long-Term Results of PET-Guided Radiation Therapy in Patients with Advanced-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP in British Columbia. *Blood* 130 (Supplement 1), 823
- Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, Sandmaier B (2009): Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 15, 367–369

- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H et al. (2010): Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28, 4184–4190
- Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Milpied NJ, Radford J, Ketterer N et al. (2012): Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 30, 4462–4469
- Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, Silling G, Wilhelm C, Zeis M, Görlitz A et al. (2014): 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* 15, 757–766
- Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, Nielsen O, Gadeberg OV, Mourits-Andersen T, Frederiksen M et al. (2012): Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 30, 3460–3467
- Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ (2006): Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 24, 3121–3127
- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M et al. (2016): International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 22, 4–10
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC (1994): A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84, 1361–1392
- Hautmann AH, Wolff D, Hahn J, Edinger M, Schirmer N, Ammer J, Holler B, Landfried K, Hautmann MG, Ahrens N et al. (2013): Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHD: results of treatment with the COBE Spectra System. *Bone Marrow Transplant* 48, 439–445

- Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, Bittenbring J, Hänel M, Wilhelm S, Schubert J et al. (2014): Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 32, 1112–1118
- Herrera AF, Chen L, Khajavian S, Chase M, Darrah J, Maloney D, Ho VT, Soiffer RJ, Antin JH, Forman SJ et al. (2019): Allogeneic stem cell transplantation provides durable remission in patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*
- Howlett C, Goy A, Zielonka T, Pecora AL, Feldman T, Rowley SD, Donato ML, Timberg M, Gadaleta G, Vesole DH et al. (2013): Dose intensive induction followed by allogeneic stem cell transplantation more than doubles progression-free and overall survival in “Double-Hit” lymphoma (DHL). *Blood* 122, 2141–2141
- International Non-Hodgkin’s Lymphoma Prognostic Factors Project (1993): A predictive model for aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med* 329, 987–994
- Jaffe ES (Hrsg.): Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (World Health Organization classification of tumours 3). IARC Press, Lyon 2001
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng G-S et al. (2015): National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 21, 389-401
- Kansara R, Connors JM, Savage KJ, Gerrie AS, Scott DW, Slack GW, Gascoyne RD, Sehn LH, Villa D (2016): Maintenance rituximab following induction R-CHOP chemotherapy in patients with composite or discordant, indolent and aggressive, B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Haematologica* 101, 411–414
- Kaplan EL, Meier P (1958): Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* 53, 457–481
- Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, Heim M, Wilmanns W (1990): Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 76, 2462–2465
- Kröger N, Zeller W, Hassan HT, Krüger W, Renges H, Rüssmann B, Fuchs N, Rauhöft C, Gutensohn K, Löliger C et al. (1999): Steady-state mobilization of peripheral blood progenitor cells by cytokines alone in patients with solid tumors or hematological malignancies. *Transfus Med Hemotherapy* 26, 85–90

- Kröger N, Zander AR, Ayuk F (Hrsg.): *Allogene Stammzelltherapie: Grundlagen, Indikationen und Perspektiven (UNI-MED science)*. 1. Aufl; UNI-MED, Bremen 2004, 16-19
- Kumar A, Reljic T, Hamadani M, Mohty M, Kharfan-Dabaja MA (2018): Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*
- Kuzmina Z, Eder S, Böhm A, Pernicka E, Vormittag L, Kalhs P, Petkov V, Stary G, Nepp J, Knobler R et al. (2012): Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: results of a prospective study. *Leukemia* 26, 746–756
- Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED (2003): Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 9, 215–233
- Lennert K, Stein H, Kaiserling E (1975): Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *Br J Cancer Suppl* 2, 29–43
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, Rosenberg SA, Coltman CA, Tubiana M (1989): Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 7, 1630–1636
- Lossos IS, Gascoyne RD (2011): Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 24, 147–163
- Mantel N (1966): Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 50, 163–170
- Mathé G, Jammet H, Pendic B, Schwarzenberg L, Duplan JF, Maupin B, Latarjet R, Larrieu MJ, Kalic D, Djukic Z (1959): Transfusions and grafts of homologous bone marrow in humans after accidental high dosage irradiation. *Rev Fr Etud Clin Biol* 4, 226–238
- Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M (1965): Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. *Cancer Res* 25, 1525–1531
- Mo X-D, Xu L-P, Zhang X-H, Liu D-H, Wang Y, Chen H, Yan C-H, Chen Y-H, Han W, Wang F-R et al. (2015): Chronic GVHD induced GVL effect after unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT for AML and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 50, 127–133
- Morton LM (2006): Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 107, 265–276

- Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, Ahmed M, Rodriguez MA, Hagemester FB, Fowler N et al. (2014): Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 166, 891–901
- Ott G, Katzenberger T, Lohr A, Kindelberger S, Rüdiger T, Wilhelm M, Kalla J, Rosenwald A, Müller JG, Ott MM, Müller-Hermelink HK (2002): Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 99, 3806–3812
- Ott G, Ziepert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd H-W, Thorns C, Feller AC, Lenze D, Hummel M et al. (2010): Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood* 116, 4916–4925
- Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH, Husing J, Grosse-Wilde H (2003): Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood* 102, 1131–1137
- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D et al. (2004): Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 104, 626–633
- Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani P-L et al. (2006): CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7, 379–391
- Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E, Wolf M, Pettengell R, Vasova I, Belch A, Walewski J, Zinzani P-L, Mingrone W et al. (2008): Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 9, 435–444
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL (1995): Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333, 1540–1545

- Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, Borchmann P, Viardot A, Soekler M, Keller U et al. (2020): Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* 394, 2271–2281
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED (1995): 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 15, 825–828
- Robert Koch-Institut (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin 2016, 21
- Rosenberg S, Berard C, Brown B, Burke J, Dorfman R, Glatstein E, Hoppe R, Simon R (1982): National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer* 49, 2112–2135
- Rosenthal A, Younes A (2017): High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. *Blood Rev* 31, 37–42
- Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, Henseler A, Garderet L, Passweg J, Mohty M, Sureda A, Niederwieser D, Gratwohl A, de Witte T (2012): Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 47, 1459–1464
- Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, Nagler A, Gluckman E, Clark P, Bourquelot P, Greinix H, Frickhofen N, Ringdén O et al. (1998): Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 21, 995–1003
- Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, Viardot A, Bentz M, Peter N, Ehninger G et al. (2012): Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 13, 1250–1259
- Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, Glass B, Scott DW, Gascoyne RD, Connors JM et al. (2016): CNS international prognostic index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 34, 3150–3156

- Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D et al. (2017): Chimeric antigen receptor T-cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 377, 2545–2554
- Schwab L, Goroncy L, Palaniyandi S, Gautam S, Triantafyllopoulou A, Mocsai A, Reichardt W, Karlsson FJ, Radhakrishnan SV, Hanke K et al. (2014): Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance graft-versus-host disease via tissue damage. *Nat Med* 20, 648–654
- Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, Connors JM, Gascoyne RD (2011): Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 29, 1452–1457
- Shaffer BC, Hsu KC (2016): How important is NK alloreactivity and KIR in allogeneic transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol* 29, 351–358
- Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, Mohty M, Robin M, Tabrizi R, Clement L et al. (2010): Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 16, 78–85
- Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B (2005): Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 106, 2912–2919
- Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V (1986): Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 314, 729–735
- Sureda A, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Falkenburg JHF, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F et al. (2015): Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 50, 1037–1056
- Swerdlow S, Stein H, Jaffe E, Campo E, Harris N (Hrsg.): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: IARC, Lyon, 2007, 4. Ausgabe; Internat. Agency for Research on Cancer, Lyon 2008
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES (2016): The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127, 2375–2390

- Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD (1975): Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 292, 832–843
- Tordai A, Bors A, Kiss KP, Balassa K, Andrikovics H, Batai A, Szilvasi A, Rajczy K, Inotai D, Torbagyi E et al. (2019): Donor KIR2DS1 reduces the risk of transplant related mortality in HLA-C2 positive young recipients with hematological malignancies treated by myeloablative conditioning. *PloS One* 14,
- Trentin JJ (1956): Effect of x-ray dose on mortality and skin transplantability in mice receiving F1 hybrid marrow. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N* 93, 98–100
- Trümper L: Taschenbuch Onkologie: Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2018/2019. 19. Auflage; Zuckschwerdt, Germering/München 2018, 11
- Uphoff DE (1958): Alteration of homograft reaction by A-methopterin in lethally irradiated mice treated with homologous marrow. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N* 99, 651–653
- Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang M-J, Carreras J, Montoto S, Perales M-A, Aljurf MD, Akpek G et al. (2015): The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 21, 1746–1753
- van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant J-P, Buzyn A, Boogaerts MA, Luan J-J, Maury S et al. (2011): Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 29, 1342–1348
- Wegner H: Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease, VOD/SOS) der Leber nach Hämatopoetischer Stammzelltransplantation: „Prospektive Evaluation relevanter Laborparameter zur Differentialdiagnose der VOD/SOS“. *Med Diss München* 2009
- Wirk B, Fenske TS, Hamadani M, Zhang M-J, Hu Z-H, Akpek G, Aljurf MD, Armand P, Ayala E, Bachanova V et al. (2014): Outcomes of hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 20, 951–959
- Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, Elad S, Lawitschka A, Socie G, Pavletic SZ et al. (2010): Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 16, 1611–1628

- Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, Bertz H, Lawitschka A, Schleuning M, Meyer R-G, Gerbitz A, Hilgendorf I, Hildebrandt GC et al. (2013): 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* 19, 767–776
- Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, Gajewski J, Hale GA, Horan J, Battiwalla M et al. (2011): HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17, 885–892
- Zampaolo AS, Kanold J, Tournilhac O, Franck F, Bachelierie M, D’Incan M (2017): Aggressive skin cancers in patients who experienced chronic GvHD after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 52, 130–131
- Zeiser R, Blazar BR (2017): Acute graft-versus-host disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med* 377, 2167–2179
- Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA et al. (2014): An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood* 123, 837–842
- Ziegler A, Lange S, Bender R (2007): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 132, 42–44
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M (2010): Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20⁺ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 28, 2373–2380
- Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot J-M, Kuruvilla J, Balakumaran A, Zhang Y, Chlosta S, Shipp MA, Armand P (2017): Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 130, 267–270
- Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, Klasa R, Ozsahin M, Mead GM, Gianni MA et al. (2003): Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21, 20–27
- Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011): Survival Analysis. *Dtsch Aerzteblatt Online*