

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik II  
Direktor: Prof. Dr. Hubert Serve

**Therapieoptimierung bei  
T-lymphoblastischen Lymphomen (T-LBL) des Erwachsenen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der theoretischen Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität Frankfurt

vorgelegt von  
Andrea Yvonne Wolf  
M. A., M. Sc.

aus Bremen

Frankfurt am Main, 2017

Dekan: Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter  
Referent: Prof. Dr. Hubert Serve  
Korreferent/in: Prof. Dr. Sylvia Hartmann  
Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2018

Für Michael  
und Tom

## Inhaltsverzeichnis

<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>8</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>10</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>11</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>13</b>
1.1 ÄTIOLOGIE .....	13
1.2 EPIDEMIOLOGIE .....	14
1.3 BIOLOGISCHE UND KLINISCHE CHARAKTERISTIKA .....	14
1.4 IMMUNPHÄNOTYP .....	15
1.5 DIAGNOSTIK UND STAGING .....	16
1.6 THERAPIE .....	17
1.6.1 Chemotherapie und ZNS-Prophylaxe .....	17
1.6.2 Mediastinalbestrahlung .....	19
1.6.2.1 Nebenwirkungen der Mediastinalbestrahlung .....	19
1.6.2.2 Wirksamkeit der Mediastinalbestrahlung .....	19
1.6.2.3 Methodische Herausforderungen bei der Beurteilung der Wirksamkeit .....	21
1.6.3 Stammzelltransplantation .....	23
1.6.4 Salvagetherapie bei primärem Therapieversagen und Rezidiv .....	27
1.7 REMISSIONSKONTROLLE .....	29
1.7.1 Bildgebung .....	29
1.7.2 Remissionskontrolle im Knochenmark und Minimale Resterkrankung .....	32
1.8 THERAPIEERGEBNISSE UND ÜBERLEBEN BEI T-LBL .....	34
1.9 REZIDIVRATE UND -LOKALISATION .....	39
1.10 PROGNOTISCHE FAKTOREN .....	39
<b>2 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNGEN .....</b>	<b>43</b>
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>44</b>
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV .....	44
3.1.1 Definition der Patientenkohorten .....	45
3.1.2 Definition der Evaluierbarkeit .....	45

3.2	METHODEN.....	46
3.2.1	Diagnostik und initiales Staging.....	47
3.2.2	Therapieelemente.....	50
3.2.2.1	Chemotherapie und ZNS-Prophylaxe.....	50
3.2.2.2	Mediastinalbestrahlung.....	52
3.2.2.3	Therapieunterschiede im Verlauf und zwischen den Kohorten.....	52
3.2.2.4	Salvagetherapie.....	53
3.2.3	Remissionskontrollen.....	54
3.2.3.1	Remissionskriterien.....	55
3.2.3.2	Bildgebende Verfahren.....	56
3.2.3.3	MRD-Monitoring.....	57
3.2.4	Definition der Zielkriterien.....	57
3.2.5	Auswertung und statistische Analysen.....	58
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>60</b>
4.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	60
4.2	ERSTLINIENTHERAPIE.....	63
4.2.1	Remissionsstatus zu T1, T2 und T3.....	67
4.2.2	Best Response.....	67
4.2.3	Restbefund und Ergebnisse der PET.....	68
4.2.4	Mediastinalbestrahlung.....	70
4.2.5	Toxizitäten.....	71
4.2.6	Überleben und Remissionsdauer.....	73
4.2.6.1	Gesamtüberleben (Overall Survival).....	73
4.2.6.2	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival).....	74
4.2.6.3	Remissionsdauer und aktueller Remissionsstatus von CR-Patienten.....	75
4.2.6.4	Einfluss des Therapieansprechens auf das Überleben.....	76
4.2.7	Prognostischer Wert von Eingangsmerkmalen.....	78
4.2.7.1	ECOG-Status.....	80
4.2.7.2	Geschlecht.....	81
4.2.7.3	Alter.....	81
4.2.7.4	Knochenmarkbefall.....	82
4.2.7.5	Stadium.....	82
4.2.7.6	Internationaler Prognostischer Index.....	84
4.2.8	Minimal Disseminated Disease und Minimal Residual Disease.....	84
4.3	PRIMÄRES THERAPIEVERSAGEN.....	86
4.3.1	Salvagetherapie bei PR zu T3.....	86

4.3.1.1	Fortführung der Erstlinientherapie bei PR zu T3 .....	88
4.3.1.2	Salvagetherapie nach PET-bestätigtem primären Therapieversagen.....	88
4.3.2	Salvagetherapie bei No Change / Progress.....	89
4.4	REZIDIV.....	90
4.4.1	Rezidivlokalisierung .....	90
4.4.2	Rezidivtherapie .....	92
4.4.3	Überleben nach Rezidivdiagnose .....	93
<b>5</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>94</b>
5.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	95
5.2	ERSTLINIENTHERAPIE .....	95
5.2.1	Therapiedurchführung und Dokumentation .....	96
5.2.2	Therapieansprechen und Überleben .....	97
5.2.2.1	Vergleich der Kohorten: Bedeutung der Mediastinalbestrahlung in der Erstlinientherapie .....	98
5.2.2.2	Vergleich mit den Ergebnissen früherer GMALL-Therapien: Effekt der Therapieintensivierung.....	100
5.2.2.3	Vergleich mit Ergebnissen anderer T-LBL Therapiestudien (Effektivität der GMALL T-LBL Therapie).....	102
5.2.3	Prognostische Faktoren.....	105
5.2.3.1	Prognostische Bedeutung der Eingangsparameter .....	106
5.2.3.2	Prognostische Bedeutung der MDD- und MRD-Ergebnisse .....	107
5.2.3.3	Prognostische Bedeutung des Therapieansprechens und des PET-Befundes nach Konsolidation I.....	109
5.2.4	Bedeutung der PET-CT-Untersuchung für das Interimstaging (T3)...	110
5.2.5	Toxizitäten .....	112
5.3	SALVAGETHERAPIE BEI PRIMÄREM THERAPIEVERSAGEN UND REZIDIV .....	113
5.3.1	Weiterführung der Erstlinientherapie bei PR zu T3.....	113
5.3.2	Nelarabin-basierte Chemotherapie .....	114
5.3.3	CLAEG .....	115
5.3.4	Weitere intensive Therapieschemata, Alemtuzumab (MabCampath) sowie Schemata aus der Lymphomtherapie .....	116
5.3.5	Besonderheiten bei der Bewertung der Rezidivtherapie.....	116
5.3.6	Bedeutung der Stammzelltransplantation als Salvagetherapie.....	117
5.4	IMPLIKATIONEN FÜR DIE PRAXIS UND ZUKÜNFTIGE UNTERSUCHUNGEN.....	117
<b>6</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>120</b>

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>128</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>130</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>132</b>
<b>ANHANG A.....</b>	<b>133</b>
<b>ANHANG B.....</b>	<b>137</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	EGIL-Klassifikation.....	15
Tabelle 2	Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation .....	16
Tabelle 3	IWG-/„alte“ Cheson-Kriterien (1999) mit CRu; revidierte Cheson-Kriterien mit Berücksichtigung von PET-Ergebnissen (2007).....	32
Tabelle 4	Ergebnisse intensiver Therapieregime bei T-LBL des Erwachsenen .....	36
Tabelle 5	Definition der Kohorten .....	45
Tabelle 6	Subklassifikation der T-lymphatischen Blasten (Auszug aus dem Studienprotokoll GMALL T-LBL 1/2004).....	49
Tabelle 7	Remissionskriterien in der Studie T-LBL 1/2004 und der Konsensus Therapieempfehlung.....	55
Tabelle 8	Zeitpunkte der Remissionskontrollen mit CT und PET.....	56
Tabelle 9	Zeitpunkte der MRD-Bestimmung gemäß Protokoll/Therapieempfehlung .....	57
Tabelle 10	Definition der Zielkriterien .....	58
Tabelle 11	Evaluable Patienten.....	60
Tabelle 12	Patientencharakteristika bei Diagnose .....	61
Tabelle 13	Extranodalbefälle bei Diagnose (mehrere Angaben pro Patient möglich) .....	63
Tabelle 14	Remissionsstatus nach Induktion (T1), nach Mediastinalbestrahlung (T2) und nach Konsolidation I (T3).....	67
Tabelle 15	Best Response bis einschließlich T3.....	68
Tabelle 16	PET-Ergebnisse bei Restbefund zu T3.....	70
Tabelle 17	Therapiepause zwischen Induktion und Konsolidation I (Dauer in Tagen).....	71
Tabelle 18	Grad 3/4-Toxizitäten in den einzelnen Therapieblöcken .....	72
Tabelle 19	Dauer der Grad 4-Zytopenie in Tagen: Induktion I und Induktion II.....	72
Tabelle 20	Dauer der Grad 4-Zytopenie in Tagen: Konsolidation I; Patienten mit und ohne Mediastinalbestrahlung nach Induktion II.....	73
Tabelle 21	Aktueller Remissionsstatus von Patienten mit CR oder CRu als Best Response .....	75
Tabelle 22	Einfluss des Remissionsstatus auf OS und DFS; Wahrscheinlichkeiten in Prozent .....	78



Tabelle 23	Prognostischer Wert von Eingangsmerkmalen für OS und DFS.....	78
Tabelle 24	Zeitpunkt und Remissionsstatus bei primärem Therapieversagen .....	86
Tabelle 25	Erste Salvagetherapie und Therapieergebnis bei PR zu T3 .....	87
Tabelle 26	Zweite Salvagetherapie und Therapieergebnis bei PR zu T3 (Patienten ohne CR/CRu nach erster Salvagetherapie).....	87
Tabelle 27	Dritte Salvagetherapie und Therapieergebnis bei PR zu T3 (Patienten ohne CR/CRu nach zweiter Salvagetherapie) .....	88
Tabelle 28	Erste Salvagetherapie und Therapieergebnis nach PET-positivem Restbefund zu T3.....	89
Tabelle 29	Erste Salvagetherapie bei No Change / Progress zu T1, T2 oder T3.....	89
Tabelle 30	Zweite Salvagetherapie bei No Change / Progress zu T1, T2 oder T3.....	89
Tabelle 31	Rezidivlokalisierung, Hauptbefall pro Patient .....	90
Tabelle 32	Rezidivlokalisierung; alle Befälle .....	91
Tabelle 33	Rezidivlokalisierung bei Früh- und Spätrezidiven; Hauptbefall pro Patient.....	91
Tabelle 34	Erste Rezidivtherapie und Therapieergebnis .....	92
Tabelle 35	Zweite Rezidivtherapie und Therapieergebnis .....	93
Tabelle 36	Dritte Rezidivtherapie und Therapieergebnis .....	93
Tabelle 37	Ein- und Ausschlusskriterien der Studie T-LBL 1/2004 (Protokollauszug) .....	133
Tabelle 38	Therapieelemente der Studie GMALL T-LBL 1/2004, Amendment 3.....	133
Tabelle 39	Patientencharakteristika anderer T-LBL Populationen aus Studien mit intensiven Therapieregimen .....	136
Tabelle 40	Salvagetherapie und Therapieergebnis bei Patienten mit CT-/PET-bestimmter PR zum Zeitpunkt T3.....	137
Tabelle 41	Rezidivtherapie und Therapieergebnis bei Patienten mit CR in der Erstlinientherapie .....	139
Tabelle 42	MRD-Status zu T2 und T3.....	141

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Gültige GMALL-Protokolle und Therapieempfehlung für T-LBL.....	45
Abbildung 2	Therapieblöcke Kohorte I (GMALL T-LBL 1/2004 Studie).....	51
Abbildung 3	Therapieblöcke Kohorte II (GMALL-Therapieempfehlung).....	51
Abbildung 4	Zeitpunkte der Remissionskontrollen .....	54
Abbildung 5	Therapieverlauf Kohorte I (Erstlinientherapie).....	65
Abbildung 6	Therapieverlauf Kohorte II (Erstlinientherapie).....	66
Abbildung 7	Ergebnisse der CT- und PET-Remissionskontrollen zu T3 .....	69
Abbildung 8	Overall Survival der Gesamtpopulation und der Kohorten .....	74
Abbildung 9	Disease-Free Survival der Gesamtpopulation und der Kohorten .....	75
Abbildung 10	Remissionsdauer in der Gesamtpopulation und in den Kohorten .....	76
Abbildung 11	Overall Survival der Gesamtpopulation abhängig vom Remissions-status zu T3.....	77
Abbildung 12	Overall Survival (A) und Disease Free Survival (B) nach ECOG-Status .....	80
Abbildung 13	Overall Survival (A) und Disease-Free Survival (B) nach Geschlecht .....	81
Abbildung 14	Overall Survival (A) und Disease-Free Survival (B) nach Altersgruppen.....	82
Abbildung 15	Overall Survival (A) und Disease-Free Survival (B) bei Patienten mit und ohne Knochenmarkbefall.....	82
Abbildung 16	Überleben nach Stadium: (A) Overall Survival wenn Effusion = diss. Befall, (B) Disease Free Survival wenn Effusion = diss. Befall, (C) Overall Survival wenn Effusion ≠ diss. Befall, (D) Disease Free Survival wenn Effusion ≠ diss. Befall .....	83
Abbildung 17	Overall Survival (A) und Disease-Free Survival (B) nach IPI-Score.....	84
Abbildung 18	Overall Survival ab Rezidivdiagnose .....	94
Abbildung 19	Dokumentationsbogen für Toxizitäten der Studie GMALL T-LBL 1/2004.....	135

## Abkürzungsverzeichnis

aaIPI	Altersadjustierter prognostischer Index
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ARAC	Cytarabin
AraC	Cytarabin
ASP	Asparaginase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATIII	Antithrombin III
B-LBL	B-lymphoblastisches Lymphom
CC	Cancer Chemotherapy, Chemotherapie
CCR	Continuous Complete Remission, anhaltende Remission
CD	Cluster of Differentiation
CHOEIP	Chemotherapie-Schema: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (Oncovin), Etoposid, Prednison
CHOP	Chemotherapie-Schema: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (Oncovin), Prednison
CLAEG	Chemotherapie-Schema: Cladribin, Cytarabin, Etoposid
CMR	Complete Metabolic Remission; komplette metabolische Remission
CR	Complete Remission, Vollremission
CR1	Erste Vollremission
CR2	Zweite Vollremission
CRu	CR mit verbleibender Unsicherheit
CT	Computertomographie
CYCLO, CY	Cyclophosphamid
DexaBEAM	Chemotherapie-Schema: Dexamethason, Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin, Melphalan
DexaHAM	Chemotherapie-Schema: Dexamethason, Hochdosis Cytarabin, Mitoxantron
DFS	Disease-Free Survival, krankheitsfreies Überleben
DHAP	Chemotherapie-Schema: Dexamethason, High-dose Ara-C, Platinol
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-Free Survival, ereignisfreies Überleben
EGIL	European Group for the Immunological Characterization of Leukemias
EN	extranodal
EWALL	European Working Group for ALL
FACS	Fluorescence-activated cell scanning; Durchflusszytometrie
Fail/F	Failure, Therapieversagen
FDG	Fluordesoxyglucose
FLAG-IDA	Chemotherapie-Schema: Fludarabin, Cytarabin, Idarubicin, Lenograstim
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor, Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
GEM	Gemcitabin
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult ALL
GvHD	Graft-versus-Host Disease, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion
HAM	Chemotherapie-Schema: Hochdosis Cytarabin, Mitoxantron
HDARAC	Hochdosis-Cytarabin
HD-MTX	Hochdosis-Methotrexat
HLA	Humane Leukozytenantigen
Hyper-CVAD	Chemotherapie-Schema: Cyclophosphamid, Vincristine, Doxorubicin (Adriamycin), Dexamethasone

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

i. th.	Intrathekal
ICE	Chemotherapie-Schema: Ifosphamid, Carboplatin, Etoposid
Ig	Immunglobulin
IPI	Internationaler prognostischer Index
IWG	International Working Group
k. A.	keine Angabe
KM	Knochenmark
KM	Knochenmark
LBL	Lymphoblastisches Lymphom
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LK	Lymphknoten
MabC	MabCampath
MDD	Minimal Disseminated Disease; submikroskopischer Knochenmarkbefall
MFC	Multiparameter flow cytometry; multiparametrische Durchflusszytometrie
MRD	Minimal Residual Disease, minimale Resterkrankung
MTX	Methotrexat
NC	No Change, kein Therapieansprechen
n. d.	Nicht durchgeführt
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
OXA	Oxaliplatin
pB	peripheres Blut
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positronen Emissions Tomographie
PFS	Progression-Free Survival; progressionsfreies Überleben
PMR	Partial Metabolic Response (= metabolischer Resttumor bei Größenteilremission)
PR	Partial Remission; Teilremission
PRO	Progress
RD	Residual Disease, Resterkrankung
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFS	Relapse-Free Survival, rezidivfreies Überleben
SC-Apherese, SZ-Apherese	Stammzellapherese
SD	Stable Disease
SZT	(Hämatopoetische) Stammzelltransplantation
T-ALL	T-lymphoblastische ALL
TCR	T-cell receptor
T-LBL	T-lymphoblastisches Lymphom
TRM	Transplant-related mortality, transplantationsassoziierter Mortalität
V/VP	Vorphase
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Einleitung

T-lymphoblastische Lymphome (T-LBL) sind eine seltene Subentität der Non-Hodgkin Lymphome (NHL), hochmaligner Tumore des lymphatischen Systems.<sup>1</sup> Durch intensive Therapien analog zu Therapiekonzepten für die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) liegt die Rate der Patienten, bei der eine komplette Remission erreicht werden kann, bei Erwachsenen bei inzwischen etwa 90 %. Die Prognose für ein krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival, DFS) wird mit etwa 50–70 % angegeben.<sup>2-5</sup> Die Rezidivrate liegt bei 20–35 %.<sup>2,3,6-9</sup> Eindeutige Einflussfaktoren für den Krankheitsverlauf und das Auftreten eines Rezidivs konnten bislang nicht identifiziert werden. Es besteht daher der Bedarf weiterer Therapieoptimierung und der Analyse potentiell prognostischer Faktoren mit dem Ziel, eine risikostratifizierte Behandlung zu entwickeln.

Die German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) befasst sich seit über 25 Jahren mit der Therapieoptimierung bei der ALL und analoger Erkrankungen wie T-LBL. Die Publikation der Ergebnisse von 45 Patienten aus zwei GMALL-Studiengenerationen durch Hoelzer et al. beschrieb eine der größten bislang berichteten Kohorten von T-LBL Patienten.<sup>2</sup>

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von weiteren 149 erwachsenen T-LBL Patienten ausgewertet, die in zwei konsekutiven Kohorten nach dem Studienprotokoll GMALL T-LBL 1/2004 und der GMALL Konsensus-Empfehlung für die Therapie T-lymphoblastischer Lymphome behandelt wurden.

### 1.1 Ätiologie

Die genauen Ursachen für die Entstehung eines T-LBL sind unbekannt. Mögliche Risikofaktoren sind – wie bei anderen malignen Erkrankungen – die Exposition mit ionisierender Strahlung oder bestimmten Chemikalien, Immuninkompetenz infolge von Erkrankungen oder Medikation sowie eine vorangegangene Chemo- oder Strahlentherapie.<sup>10-12</sup>

## 1.2 Epidemiologie

Lymphoblastische Lymphome (LBL) sind eine seltene Subentität der Non-Hodgkin Lymphome (NHL), maligner Tumore des lymphatischen Systems. Ihr Anteil an den NHL des Erwachsenenalters beträgt circa 2 %.<sup>1</sup>

Etwa 80–90 % aller lymphoblastischen Lymphome sind der T-Zell-Linie zuzuordnen.<sup>13</sup> Bei einer jährlichen NHL-Inzidenz von 10 bis 15 pro 100.000 Personen in Deutschland ist für das T-LBL von einer Zahl von 0,2–0,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner auszugehen.<sup>14</sup>

Ein T-LBL tritt vor allem im Kindes- oder jüngeren Erwachsenenalter auf. Das mediane Alter bei Diagnose des T-LBL des Erwachsenen liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen; in Deutschland etwa anderthalbmal häufiger.<sup>5,14-16</sup>

## 1.3 Biologische und klinische Charakteristika

Aufgrund ihrer gemeinsamen biologischen Charakteristika einschließlich gleicher Immunphänotypen werden das T-LBL und die T-ALL in der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation WHO unter dem Überbegriff „T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom“ als eine Erkrankung zusammengefasst. In der Definition wird die Lymphomvariante arbiträr durch eine Knochenmarksinfiltration von weniger als 25 % lymphatischen Blasten von der Leukämievariante abgegrenzt.<sup>17</sup> Unterschiede zwischen T-ALL und T-LBL zeigen sich auf molekulargenetischer Ebene, was auf eine unterschiedliche Biologie von T-ALL und T-LBL hindeuten könnte.<sup>18</sup> Die Implikationen dieser Unterschiede für die Therapie sind derzeit jedoch noch unklar.

Ein Großteil der T-LBL-Patienten (70–95 %) weist bei Diagnose einen Mediastinaltumor auf.<sup>2,3,5,7,8,19,20</sup> Bei 37–62 % der Patienten liegt gleichzeitig ein Pleura- oder Perikarderguss vor.<sup>2,5,6,8,19</sup> Der Anteil der Patienten mit einer 5–25 %igen Knochenmarkbeteiligung bei Diagnose liegt überwiegend zwischen 14 und 27 %.<sup>2,4,5,8,19-22</sup> Wenige Studien berichten für ihre Populationen höhere Zahlen.<sup>3,6,23</sup> Ein geringer Teil der Patienten ( $\leq 6$  %) weist zudem einen Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) auf.<sup>2,5,7,8,19,22</sup> B-Symptome wurden bei 11–36 %, ein erhöhter Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert bei 56–84 % der Patien-

ten festgestellt.<sup>2,3,5-8,19</sup> Die meisten T-LBL Patienten (58–76 %) weisen bei Diagnose ein Stadium III oder IV nach Ann-Arbor-Klassifikation auf.<sup>2,5-8,24</sup> Die großen Spannbreiten erklären sich wahrscheinlich durch die kleinen Fallzahlen von zumeist weniger als 40 Patienten in den einzelnen Studien, wodurch wenige Ausreißer einen großen Einfluss auf das Gesamtergebnis haben können.

## 1.4 Immunphänotyp

Der Immunphänotyp des T-LBL wird über die Analyse der Antigenexpression intrazellulär und auf der Zelloberfläche bestimmt. Bei der Unterteilung in die immunologischen Subtypen der T-Lymphoblasten wird häufig auf die Klassifikation der European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) zurückgegriffen, die eine Einteilung in pro-, prä-, kortikale/thymische und reifzellige T-LBL/ALL erlaubt.<sup>25</sup> Diese Unterteilung spiegelt die verschiedenen physiologischen Reifungsstufen der T-lymphatischen Zellen wieder. Eine weitere Methode zur Differenzierung der klonalen Zellen ist die Bestimmung des T-Zell-Rezeptor (TCR)-Profils.<sup>26</sup>

Reiter et al. berichten für das T-LBL des Kindesalters eine Verteilung von 19 % pro-/prä-T-LBL, 71 % thymische und 10 % reifzellige T-LBL gemäß EGIL-Klassifikation.<sup>27</sup> In einer anderen pädiatrischen Studie wurde bei 10 von 17 Patienten ein thymisches T-LBL diagnostiziert.<sup>28</sup> Bei Hunault et al. wurde bei einer kleinen Fallzahl erwachsener Patienten (N = 18) eine Verteilung von jeweils 44 % prä- und thymischer sowie 11 % reifzelliger T-LBL beobachtet.<sup>3</sup>

**Tabelle 1 EGIL-Klassifikation**

Antigen	Pro-T	Prä-T	Kortikale (thymische)-T	Reifzellige-T
cCD3	+	+	+	+
CD7	+	+	+	+
CD2	-	+	+	+
CD1a	-	-	+	-
CD34	+/-	+/-	-	-
CD4	-	-	+	+/-
CD8	-	-	+	invers zu CD4

## 1.5 Diagnostik und Staging

Zur Diagnosestellung wird ein malignitätsverdächtiger Lymphknoten oder Tumor biopsiert oder resektiert. Die Diagnose erfolgt über Identifikation einer blastären Zellpopulation im entnommenen Gewebe in der zytologischen oder immunologischen Untersuchung. Ebenso möglich ist die Untersuchung von Pleurapunktat zur Diagnosesicherung.

Die weitere Diagnostik umfasst neben der körperlichen Untersuchung das Blutbild und die klinische Chemie, eine Ganzkörper-Computertomographie (CT) sowie eine Knochenmark (KM)- und eine Liquorpunktion. Auf Grundlage der Untersuchungsergebnisse erfolgt die Stadienbestimmung anhand der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation.<sup>24</sup> Bei der Berücksichtigung von Pleura- oder Perikardergüssen wird in der Praxis unterschiedlich verfahren; dies betrifft v. a. die Frage, ob ein Pleura- oder Perikarderguss als disseminierte Erkrankung gewertet wird, die in der Konsequenz zur Einteilung in Stadium IV führt.

**Tabelle 2 Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation**

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder Vorliegen eines einzigen lokalisierten Befalls außerhalb des lymphatischen Systems (Stadium I,E)
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall vom lymphatischen Gewebe (Knochenmarkbefall oder Leberbeteiligung gelten als Stadium IV)
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor
Zusatz B	Es liegen B-Symptome vor

Bei 14–27 % der T-LBL Patienten wird bei Erstdiagnose bei der morphologischen Untersuchung des Knochenmarks ein Befall festgestellt (vgl. Abschnitt 1.3). Die Sensitivität der zytomorphologischen Untersuchung liegt bei etwa 5 %. Analysen von Coustan-Smith et al. zeigten jedoch, dass bei zwei Drittel der untersuchten Patienten (N = 71) mit Stadium II und III mittels Durchflusszytometrie (Fluorescence-activated cell scanning, FACS) initial ein submikroskopischer Knochenmarkbefall (Minimal Disseminated Disease, MDD) nachgewiesen werden konnte.<sup>29</sup> Bei allen Patienten mit einer MDD im Knochenmark konnte ebenso eine MDD im peripheren Blut nachgewiesen werden.



Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Mussolin et al. in einer ebenfalls pädiatrischen Studie. Mittels multiparametrischer Durchflusszytometrie (multiparameter flow cytometry; MFC) wurde bei 29 von 52 T-LBL Patienten (56 %) eine MDD im Knochenmark diagnostiziert.<sup>9</sup> Bei lediglich 13 dieser Patienten (25 %) wurde bei der morphologischen Untersuchung ein Knochenmarkbefall nachgewiesen. Von 14 LBL Patienten konnten sowohl Knochenmark als auch peripheres Blut mittels MFC untersucht werden. Hierbei wurde wie bei Coustan-Smith et al.<sup>29</sup> eine signifikante Korrelation zwischen dem Blastenanteil im Knochenmark und im peripheren Blut festgestellt.

Auch Stark et al. stellten bei allen von ihnen untersuchten pädiatrischen Studienpatienten mit Stadium III nach Ann-Arbor-Klassifikation (n = 17) entweder per FACS- oder per Polymerase Chain Reaction-Analyse (PCR) eine MDD im Knochenmark fest.<sup>28</sup>

Diese Studienergebnisse zeigen, dass das T-LBL bereits in frühen Stadien eine disseminierte Systemerkrankung darstellt und nach MDD-Kriterien ein disseminierter Befall deutlich häufiger vorliegt, als mittels der bislang üblichen morphologischen Untersuchung festgestellt werden kann.

## **1.6 Therapie**

Für das T-LBL des Erwachsenen gibt es bislang keine Standardtherapie. Es gibt jedoch einen übergreifenden Konsens, der sich auch in Guidelines widerspiegelt, dass Patienten mit T-LBL analog zu Protokollen für die ALL behandelt werden sollten.<sup>30</sup> Die Behandlung findet daher im Rahmen von klinischen Studien oder analog zu Studienprotokollen bzw. nach Therapieempfehlungen für die ALL statt. Die Therapieregime basieren auf einer intensiven Chemotherapie einschließlich intrathekaler (i. th.) ZNS-Prophylaxe. Zusätzlich beinhalten sie zum Teil eine lokale Bestrahlung des Mediastinums sowie des Schädels und eine Stammzelltransplantation zur Konsolidation.

### **1.6.1 Chemotherapie und ZNS-Prophylaxe**

Mit Chemotherapieregimen, wie sie bei anderen aggressiven NHL eingesetzt werden, konnte in der Vergangenheit bei T-LBL Patienten nur ein schlechtes

Langzeitüberleben von 20–50 % erreicht werden.<sup>31-33</sup> Überwiegend handelte es sich um CHOP-basierte Regime, die zum Teil mit zusätzlichen intrathekalen Therapien ergänzt wurden. In einer Studie von van Imhoff et al. wurden bei LBL selbst bei intensiver Konsolidationstherapie und autologer Stammzelltransplantation (SZT) eine Rezidivrate von 60 % und ein Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von 46 % nach fünf Jahren beobachtet.<sup>34</sup> Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien mit NHL-Protokollen berichtet, woraus geschlossen wird, dass diese Behandlung des T-LBL ungenügend ist.<sup>33,35</sup>

Nachdem in der pädiatrischen Hämatologie mit ALL-üblichen, intensiven Chemotherapien auch bei LBL gute Ergebnisse mit einem ereignisfreien Überleben (Event-Free Survival, EFS) von über 70 % erzielt wurden, werden diese Therapieregime auch in der Behandlung des T-LBL des Erwachsenen eingesetzt.<sup>5,27,36</sup> ALL-Regime für das T-LBL beinhalten üblicherweise eine intensive Induktionstherapie, eine ZNS-Prophylaxe sowie eine intensive Konsolidationstherapie. In einigen Protokollen ist auch eine Stammzelltransplantation Bestandteil der Erstlinientherapie. Manche Protokolle sehen eine Erhaltungstherapie von ein bis zwei Jahren vor.

Der Anteil der Patienten mit initialem ZNS-Befall ist zwar gering; aufgrund des hohen Risikos eines ZNS-Rezidivs erfolgt jedoch eine intrathekale ZNS-Prophylaxe, die Gabe von systemischen ZNS-aktiven Therapieelementen und/oder ZNS-Bestrahlung. Insbesondere eine frühe intrathekale Gabe erwies sich als essentiell für die Prophylaxe von ZNS-Rezidiven.<sup>2,37,38</sup> Da insbesondere bei Kindern die ZNS-Bestrahlung mit verschiedenen gesundheitlichen Spätfolgen assoziiert ist, wurde in verschiedenen pädiatrischen Studien auf eine prophylaktische ZNS-Bestrahlung verzichtet.<sup>39</sup> In diesen Studien konnten bei einem Verzicht auf eine prophylaktische ZNS-Bestrahlung und bei alleiniger intrathekaler Chemotherapie äquivalent gute Ergebnisse ohne eine erhöhte Rate an ZNS-Rezidiven erzielt werden.<sup>40,41</sup> Auch bei erwachsenen Patienten wurde in verschiedenen Studien auf eine prophylaktische Schädelbestrahlung verzichtet. Die Ergebnisse zeigen vergleichbar gute Überlebensraten und keine erhöhte Rate an ZNS-Rezidiven.<sup>7,8,20</sup> Allerdings muss die ZNS-Prophylaxe immer im Kontext der allgemeinen ZNS-gerichteten Therapie beurteilt werden.

Insbesondere werden in pädiatrischen Protokollen in der Regel höhere Dosen von systemisch appliziertem Methotrexat (MTX) angewendet.

Insgesamt können mit Regimen aus der ALL-Therapie bei T-LBL gute Ergebnisse mit einem Langzeitüberleben von 50–70 % erzielt werden<sup>2-5</sup>, weshalb (adaptierte) ALL-Regime inzwischen als empfohlene Erstlinientherapie für T-LBL gelten.<sup>19,42</sup>

## **1.6.2 Mediastinalbestrahlung**

Die meisten (70–95 %) T-LBL-Patienten weisen bei Diagnose einen Mediastinaltumor auf.<sup>2,3,5-7,19,20</sup> Bei 80–90 % dieser Patienten wird unter der Induktionstherapie ein Rückgang der Tumormasse erreicht.<sup>2,3,7,20</sup> Gleichzeitig wird ein residueller Mediastinaltumor als Hauptgrund für die Diagnose eines primären Therapieversagens berichtet.<sup>2,4,20</sup> Verschiedene Studien zeigen, dass etwa die Hälfte aller Rezidivpatienten ein Rezidiv im Mediastinum erleidet.<sup>2,4,5,8</sup> Verschiedene Therapieschemata beinhalten daher eine therapeutische und/oder prophylaktische Bestrahlung des Mediastinums. Deren Bedeutung für den Gesamttherapieerfolg ist jedoch noch nicht geklärt.

### **1.6.2.1 Nebenwirkungen der Mediastinalbestrahlung**

Akute Nebenwirkung einer Mediastinalbestrahlung ist unter anderem die Induktion von Zytopenien. Da die Mediastinalbestrahlung häufig im chemotherapiefreien Intervall durchgeführt wird, wird die Fortführung der Chemotherapie dadurch verzögert. Gerade in einer frühen Therapiephase könnte sich dies prognostisch ungünstig auswirken. Als Spätfolgen der Mediastinalbestrahlung werden unter anderem kardiale Komplikationen, Ösophagusbeschwerden oder Zweitmalignome beschrieben.<sup>43-45</sup>

### **1.6.2.2 Wirksamkeit der Mediastinalbestrahlung**

Zur Bedeutung der therapeutischen und präventiven Bestrahlung des Mediastinums für das OS und das DFS liegen kontroverse Daten vor. Problematisch für den Vergleich und die Bewertung der verschiedenen Ergebnisse sind die Un-

terschiede zwischen den einzelnen Studien hinsichtlich der eingesetzten systemischen Therapie, des Zeitpunktes sowie der Gesamtdosis der Bestrahlung. Dies gilt insbesondere, da das Zusammenspiel von lokaler Bestrahlung und systemischer Therapie sowie die Auswirkung auf das Gesamttherapieergebnis bislang ungeklärt sind.

In verschiedenen pädiatrischen Studien wurde kein Unterschied zwischen dem OS von Patienten mit und ohne Mediastinalbestrahlung beobachtet.<sup>27,46</sup> Reiter et al. erzielten in einer pädiatrischen Studie ohne Mediastinalbestrahlung eine 5-Jahres EFS von 90 %.<sup>27</sup> In aktuellen pädiatrischen Studien wird daher zu meist auf eine Mediastinalbestrahlung verzichtet, da mit intensiver Chemotherapie ein ähnlicher Therapieerfolg erzielt werden kann. Fraglich ist, ob diese Ergebnisse auf die Therapie bei erwachsenen Patienten übertragen werden können, da hier keine vergleichbar intensiven Zytostatikadosen, insbesondere Hochdosis-Methotrexat, eingesetzt werden können.

In einer Studie zur T-LBL Therapie bei Erwachsenen von Lepretre et al. wurde auf eine Mediastinalbestrahlung in der Erstlinientherapie verzichtet.<sup>5</sup> Der Anteil der Patienten mit Mediastinalbeteiligung im Rezidiv lag bei 41 %. Hoelzer et al. berichteten allerdings einen ähnlich hohen Anteil der Mediastinalbeteiligung im Rezidiv (47 %) bei Patienten mit einer prophylaktischer Mediastinalbestrahlung von 24 Gy Gesamtdosis nach Erreichen einer Vollremission (Complete Remission, CR). Cortelazzo et al. prüften eine Mediastinalbestrahlung mit 24 Gy Gesamtdosis ausschließlich als therapeutische Bestrahlung bei Patienten mit residuellem Mediastinaltumor nach Induktion I. Durch die Bestrahlung erreichten in dieser Studie sechs von sieben Patienten, bei denen in der CT-Aufnahme zuvor eine Teilremission (Partial Remission, PR) festgestellt worden war, eine CR.<sup>6</sup> Keiner der bestrahlten Patienten in dieser Studie erlitt ein Rezidiv im Mediastinum. Ein Patient ohne Resttumor und ohne Bestrahlung erlitt ein Mediastinalrezidiv. Weder bei Hoelzer et al. noch bei Cortelazzo et al. war das Vorliegen eines residuellen Mediastinaltumors nach Induktion prognostisch für ein Auftreten eines Rezidivs im Mediastinum.<sup>2,6</sup> Allerdings wurde die Remissionsbeurteilung hinsichtlich des Mediastinaltumors in beiden Studie lediglich mittels CT durchgeführt, so dass Informationen zur Vitalität von Residualgewebe fehlen und die Einschätzung einer Remission ggf. unsicher ist (s. Abschnitt 1.6.2.3).

Thomas et al. setzten in einer prospektiven Studie nach acht Therapiezyklen (Hyper-CVAD) eine prophylaktische Mediastinalbestrahlung von 30–39 Gy Gesamtdosis bei allen Patienten mit initialem Mediastinalbefall ein.<sup>4</sup> Bei 12 % (2/17) der bestrahlten Patienten mit Rezidiv lag im Rezidiv ein Mediastinalbefall vor; im Vergleich dazu hatte einer der drei Patienten ohne Bestrahlung eine Mediastinalbeteiligung im Rezidiv.

In einer retrospektiven Untersuchung stellten Dabaja et al. fest, dass Patienten ohne prophylaktische Mediastinalbestrahlung signifikant häufiger ein Rezidiv im Mediastinum erlittenen (8/24 Pat.) als Patienten, die eine Bestrahlung mit 26–39 Gy erhalten hatten (0/19 Pat.).<sup>47</sup> Da in dieser Studie jedoch unterschiedliche Chemotherapieregime eingesetzt wurden und die Wahl des intensiveren Chemotherapieregimes mit der Durchführung einer Mediastinalbestrahlung korreliert, ist das Ergebnis mit Vorbehalt zu bewerten.

Zusammenfassend ist die Datenlage zur Wirksamkeit der Mediastinalbestrahlung bei erwachsenen T-LBL Patienten unsicher. Es liegen keine Studien mit größeren Fallzahlen vor, die insbesondere die prophylaktische Wirksamkeit bei einheitlicher systemischer Therapie untersuchen. Die Ergebnisse aus pädiatrischen Studien und Studien für erwachsene Patienten mit intensiver Chemotherapie weisen jedoch darauf hin, dass eine prophylaktische Bestrahlung bei intensiver Chemotherapie im Hinblick auf die Vermeidung mediastinaler Rezidive verzichtbar sein könnte. Für die Beurteilung der therapeutischen Wirkung wäre eine Bildgebung notwendig, die Informationen über die Gewebevitalität vor und nach der Bestrahlung beinhaltet. Hierfür liegen bislang jedoch keine Daten vor.

### ***1.6.2.3 Methodische Herausforderungen bei der Beurteilung der Wirksamkeit***

Die Remissionsbeurteilung extramedullärer Befälle, insbesondere im Bereich des Mediastinums, stellt eine besondere Herausforderung dar, die mit Konsequenzen für die Interpretation von Studienergebnissen und die Indikationsstellung einer therapeutischen Mediastinalbestrahlung verbunden ist.

Ein Problem liegt in der Methodik vieler Studien. So fehlen bei vielen multizentrischen Studien mit lokaler Remissionskontrolle ein zentrales Review der Auf-

nahmen und damit eine einheitlich Befundung.<sup>2,5,6</sup> Dies gilt umso mehr für Versorgungsstudien, wie z. B. von Dabaja et al.<sup>47</sup>

Eine weitere Schwierigkeit bei der Bewertung der Studienergebnisse liegt in der Methode der Bildgebung selbst. In der bereits oben genannten pädiatrischen Studie von Reiter et al. wurde bei 9 von 19 Patienten mit computertomographisch bestimmtem, residuellen Mediastinaltumor nach Induktion der Resttumor biopsiert oder resektiert.<sup>27</sup> Bei allen Gewebeproben wurde lediglich nekrotisches Gewebe festgestellt. Die konventionelle Bildgebung stellte in dieser Studie somit eine wenig spezifische Methode der Remissionsbeurteilung dar. Einer der untersuchten Patienten mit nekrotischem Resttumor erlitt im weiteren Verlauf ein Rezidiv mit Lokalisation im Mediastinum, weshalb die Autoren neben der therapeutischen Notwendigkeit auch den Wert einer prophylaktischen Mediastinalbestrahlung in Frage stellten. Ähnliche Ergebnisse beobachteten Corre et al. in einer kleinen Population von neun T-LBL. Bei zwei Patienten lag nach Induktion ein mittels CT bestätigter Resttumor im Mediastinum vor. In der Positronen Emissionstomographie (PET) wurde bei beiden Patienten keine Marker-Anreicherung festgestellt; die Patienten wurden in der Folge als CR-Patienten betrachtet. Kein Patient dieser Studie wurde mediastinalbestrahlt. Nach drei Jahren waren beide oben genannten Patienten in anhaltender CR (Continuous Complete Remission, CCR).<sup>48</sup>

Die beiden Studien von Reiter und Corre zeigen beispielhaft, dass eine Remissionsbeurteilung, der allein die computertomographische Information der Tumorgroße zugrunde liegt, vielfach ungenau ist. Damit ist auch die Indikationsstellung für eine therapeutische Mediastinalbestrahlung aufgrund von CT-basierten Remissionskontrollen zwar möglich, aber gegebenenfalls nur begrenzt sinnvoll. Ebenso sind Studienergebnisse über die Wirksamkeit einer therapeutischen Mediastinalbestrahlung und die prognostische Bedeutung eines Resttumors bei ausschließlich computertomographischer Remissionskontrolle kritisch zu betrachten.

Allerdings wurde die Bedeutung der PET-Bildgebung in der Remissionskontrolle bei T-LBL bislang nicht systematisch evaluiert. Auch hier fehlen Studien mit einem zentralen Reviewverfahren und Standardkriterien für Bewertung des Remissionsergebnisses.

Auf die verschiedenen Möglichkeiten der Bildgebung zur Remissionsevaluation wird im Abschnitt 1.7.1 genauer eingegangen.

### 1.6.3 Stammzelltransplantation

Der Stellenwert einer SZT in der Erstlinientherapie – einschließlich der Bedeutung einer allogenen versus einer autologen SZT – für die Verbesserung der Überlebensraten bei T-LBL ist umstritten. Ein eindeutiger Vorteil für die Überlebenswahrscheinlichkeit konnte bisher nicht belegt werden. Das methodische Problem von Studien mit SZT-Therapiearmen liegt vor allem in den geringen Fallzahlen der Studien und der Positivselektion von Patienten, die eine SZT erhielten.

Song et al. fanden in einer retrospektiven Untersuchung ein geringfügig besseres OS und EFS nach Induktionstherapie plus allogener (n = 4; HLA-identische Geschwisterspender) als nach Induktion plus autologer SZT (n = 25).<sup>8</sup> Nach vier Jahren befanden sich alle Patienten mit allogener SZT in CCR (38–141 Monate). Drei der vier Patienten litten unter chronischer Graft-versus-Host Disease (GvHD). Patienten mit autologer SZT hatten ein 4-Jahres EFS von 69 %. Allerdings handelte es sich bei den transplantierten – und umso mehr bei allogenen transplantierten – Patienten um eine Selektion von Patienten mit gutem Allgemeinzustand. So wurden von den eingeschlossenen 34 Patienten, für die gemäß Studiendesign nach Induktion eine autologe SZT geplant war, nur 25 Patienten (74 %) autolog transplantiert. Vier Patienten erhielten aufgrund von Knochenmarkbefall und ihres jungen Alters eine allogene SZT, fünf Patienten erhielten aus verschiedenen Gründen, unter anderem ein schlechter Allgemeinzustand, gar keine SZT. Dass die sehr kleine Gruppe der allogenen transplantierten Patienten (n = 4) ein sehr gutes Überleben aufweist, ist möglicherweise dieser Selektion geschuldet. Das Ergebnis der autolog transplantierten Patienten entspricht in etwa den Ergebnissen anderen Studien mit intensiver Chemotherapie ohne SZT.<sup>2,4</sup>

Hunault et al. stratifizierten und randomisierten in ihrer Untersuchung bei T-LBL/ALL nach Erreichen einer CR nach Induktion I in drei Therapiearme mit 1) Hochdosistherapie plus autologer SZT, 2) Reinduktion plus Erhaltungstherapie

und 3) Hochdosistherapie und Reinduktion plus autologer SZT. Bei T-LBL Patienten wurde mit 29 % (6/21) eine etwa gleich hohe Rezidivrate im SZT-Arm (Arm 1) wie im Chemotherapiearm (Arm 2; 5/17; 29 %) beobachtet.<sup>3</sup> Die mediane Dauer bis zum Auftreten des Rezidivs lag im SZT-Arm (3,8 Monate; Range: 1,9–6,2) allerdings deutlich unter der des Chemotherapiearm (16 Monate; Range: 1–22). Patienten mit autologer SZT nach Hochdosistherapie und Reinduktion (Arm 3) wiesen mit 67 % nach sieben Jahren die höchste Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival, RFS) auf. Die Unterschiede zwischen dem RFS der Therapiearme waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die Schwierigkeit bei der Bewertung dieser Ergebnisse besteht vor allem in der geringen Fallzahl der einzelnen drei Therapiearme ( $n_{(\text{Arm } 1)} = 10$ ;  $n_{(\text{Arm } 2)} = 17$ ;  $n_{(\text{Arm } 3)} = 11$ ).

Sweetenham et al. stellten in einer Studie mit B- und T-LBL-Patienten mit Randomisation nach Induktion fest, dass Patienten mit intensiver Induktion und autologer SZT in CR1 ( $n = 31$ ) mit 55 % nach drei Jahren eine deutlich höhere RFS-Wahrscheinlichkeit aufwiesen, als Patienten mit intensiver Induktion und konventioneller Chemotherapie zur Konsolidation/Erhaltung (24 %;  $n = 34$ ). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.<sup>23</sup> Die 3-Jahres OS-Wahrscheinlichkeit in den beiden Gruppen war vergleichbar (autologe-SZT-Gruppe: 56 % vs. Chemotherapiegruppe: 45 %;  $p = 0,71$ ). Die Ergebnisse von Sweetenham et al. müssen jedoch äußerst kritisch betrachtet werden. Von 119 eingeschlossenen Patienten wurden lediglich 65 randomisiert. Allein bei 10 Patienten war der Grund für eine Nicht-Randomisation ein Progress oder Rezidiv im Zeitraum zwischen Induktion und Randomisation. Dies zeigt, dass die Gruppe der randomisierten Patienten hochselektiv war, da nur Patienten randomisiert wurden, die zum Zeitpunkt der Randomisation a) am Leben waren und b) in CR waren. Trotz dieser Selektion war das RFS sowohl der SZT- insbesondere aber der Chemotherapiegruppe extrem niedrig, so dass streng genommen für beide Therapiearme im Vergleich zu neueren Studien ein schlechtes Langzeitergebnis festgestellt werden muss.

In einer retrospektiven Studie von Jeong et al. wiesen Patienten mit autologer ( $n = 16$ ) oder allogener ( $n = 8$ ) SZT in PR oder CR1 nach drei Jahren höhere OS- und PFS-Raten auf (76 % bzw. 78 %) als Patienten ohne SZT als post-



Induktionstherapie (n = 15; OS-Rate = 48 %; PFS-Rate = 43 %).<sup>22</sup> Der Unterschied im OS war statistisch signifikant (p = 0,03). Zwischen autolog und allogenen transplantierten Patienten konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OS/PFS festgestellt werden (OS-Rate: 77 % vs. 75 %; DFS-Rate: 80 % vs. 75 %). Der größte methodische Schwachpunkt dieser Daten ist, dass sowohl die Entscheidung über eine SZT in CR oder in PR und das jeweilige Konditionierungsschema als auch die Entscheidung für eine andere Art der post-Induktionstherapie dem behandelnden Arzt oblag. Gründe für die Entscheidung zwischen einer autologen oder einer allogenen SZT wurden nicht berichtet. Bei der Entscheidung für eine SZT ist jedoch von einer starken Selektion von Patienten mit gutem Allgemeinzustand auszugehen. Patienten ohne SZT nach Induktion erhielten als post-Induktionstherapie eine Mediastinalbestrahlung (n = 6), eine Erhaltungstherapie (n = 3) oder keine weitere Therapie (n = 6). Das signifikant schlechtere Überleben der nicht-transplantierten Patienten darf daher weniger als Überlegenheit einer SZT im Vergleich mit einer intensiven Chemotherapie, sondern muss vielmehr als das Ergebnis einer maximal-intensiven vs. einer nicht-intensiven oder gar keiner post-Induktionstherapie verstanden werden.

Levine et al. fanden in einer retrospektiven Studie mit B- und T-LBL Patienten keine Unterschiede zwischen dem OS von allogenen (n = 76; HLA-identer Geschwisterspender falls vorhanden) und autologen (n = 128) transplantierten Patienten (36 % vs. 39 % nach 5 Jahren).<sup>21</sup> Bei allogenen transplantierten Patienten wurde eine geringere Rezidivrate, dafür jedoch höhere Raten transplantationsbedingter Mortalität (Transplantation-related mortality, TRM) festgestellt. Die Überlebensraten sind jedoch im Vergleich zu den Ergebnissen einiger anderer Studien gering. Auch Studien ohne SZT als Konsolidationstherapie erzielten vergleichbare oder bessere Ergebnisse.<sup>2,4,5</sup>

In verschiedenen Studien führte eine allogene SZT zu einer geringeren Rezidivrate als eine autologe Transplantation, war dafür jedoch mit einer höheren TRM-Rate verbunden.<sup>21,22,49</sup>

Zusammenfassend lassen die genannten Studien aufgrund ihrer methodischen Schwächen und der geringen Fallzahlen keine Schlussfolgerung über die Effektivität einer SZT als post-Induktionstherapie zu. Die Überlegenheit der SZT-

Ergebnisse im Vergleich zum jeweiligen Chemotherapie-Arm ist möglicherweise durch die Wahl einer (zu) wenig intensiven Chemotherapie zu erklären. Insbesondere im Vergleich zu modernen ALL-Protokollen mit intensiver Chemotherapie sind in Studien mit autologer SZT häufig kaum bessere Langzeitergebnisse erzielt worden. Zudem sind SZT-Kohorten insbesondere bei allogener SZT eine Selektion von Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Bei randomisierten Studien ist der Zeitpunkt der Randomisierung entscheidend. Wenn der Zeitpunkt der Randomisierung nach Abschluss der Induktion liegt und Patienten, die nicht für eine SZT qualifizieren, nicht randomisiert werden, stellt selbst der Vergleichsarm eine Selektion von Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einem vorangegangenen Therapieansprechen dar. Nicht zuletzt sind die Transplantationsbedingungen zwischen den Studien und selbst innerhalb einzelner Studien sehr verschieden (Transplantationszeitpunkt, Transplantatquelle, Konditionierungsschema, Remissionszustand vor SZT).<sup>3,8,22</sup> In Verbindung mit einer geringen Fallzahl führt dies zu den großen Unterschieden und der geringen Vergleichbarkeit der Überlebensdaten der SZT-Arme.

Ein Vorteil der Transplantation als Bestandteil der Erstlinientherapie im Vergleich zu einer intensiven Chemotherapie konnte somit in Studien nicht belegt werden. Hinzu kommt das Fehlen prognostischer Faktoren zur Bestimmung von Hochrisikogruppen, die von einer SZT im Sinne einer weiteren Therapieintensivierung trotz der damit verbundenen Toxizität und Risiken profitieren könnten.

Im Vergleich zur Chemotherapie werden die Patienten bei einer SZT einer hohen toxischen Akut-Belastung und dem Risiko für Spätfolgen wie z. B. Organschädigungen oder (bei allogener SZT) einer chronischen GvHD mit häufig langfristig beeinträchtigter patientenberichteter Lebensqualität ausgesetzt.<sup>50-53</sup>

In den SZT-Armen der in dieser Arbeit angeführten Studien wurden TRM-Raten von 8–15 % beschrieben.<sup>5,22</sup> Bei Patienten mit Therapieversagen oder Rezidiv stellt die SZT nach Erreichen einer Chemotherapie-induzierten CR jedoch die Therapie der Wahl dar (vgl. 1.6.4).

### 1.6.4 Salvagetherapie bei primärem Therapieversagen und Rezidiv

Ein wesentliches Problem bei therapierefraktären und rezidivierten T-LBL ist die höhere Chemotherapeutikaresistenz im Vergleich zur Erstlinientherapie. Daher müssen zum einen andere Substanzen zur Remissionsinduktion und zum anderen intensivere Folgetherapien wie die SZT eingesetzt werden. Die wenigen Daten zur Therapie von refraktären oder rezidivierten T-LBL zeigen bislang nur schlechte Ansprechraten und Prognosen.<sup>19,54</sup>

Hauptgrund für ein primäres Therapieversagen im Sinne einer PR ist, wie bereits an anderer Stelle berichtet, das unzureichende Ansprechen eines Mediastinaltumors auf die bisherige Chemotherapie.<sup>2,4,20</sup> Für die Salvagetherapie bei primärem Therapieversagen werden neben der lokalen Radiotherapie verschiedene Schemata und Substanzen eingesetzt, die in der Therapie der refraktären oder rezidivierten T-ALL oder aggressiver Lymphome angewandt werden. Beispiele für T-ALL-Rezidivtherapien sind Regime wie CLAEG (Cladribin, Cytarabin, Etoposid), FLAG-IDA (Fludarabin, Cytarabin, Idarubicin, Lenograstim) oder andere Schemata auf der Basis von Cladribin, Clofarabin oder Alemtuzumab.<sup>55,56</sup> Aus der Therapie rezidivierter aggressiver Lymphome kommen unter anderen Schemata wie DHAP (Dexamethason, High-dose Ara-C, Platinol) oder ICE (Ifosphamid, Carboplatin, Etoposid) zum Einsatz.<sup>19,57,58</sup> Allerdings sind die Ansprechraten niedrig und die Datengrundlage für die genannten Therapien ist aufgrund geringer Fallzahlen zum großen Teil sehr schwach. So erreichten beispielsweise bei Barba et al. zwei von drei T-LBL Patienten nach Therapie mit Clofarabin mit oder ohne Cytarabin eine CR.<sup>55</sup> Alle drei Patienten erhielten im Anschluss eine allogene SZT, zwei Patienten rezidivierten und verstarben im Rezidiv. Lediglich der einzige Patient mit HLA-identem Geschwister-spender war nach 512 Tagen noch in CR. Aufgrund der Fallzahl von lediglich drei Patienten lassen diese Ergebnisse jedoch kaum Schlussfolgerungen zu.

In Ermangelung von Alternativen wurde in Einzelfällen als Salvagetherapie bei primärem Therapieversagen und Versagen weiterer Salvagetherapien eine allogene SZT auch zum Erreichen einer ersten CR eingesetzt. Auch eine autologe Transplantation zur Remissionsinduktion, der dann eine allogene SZT folgt,

kann im Einzelfall erwogen werden. Grundsätzlich muss jedoch davon ausgegangen werden, dass bei einer Erkrankung mit hoher biologischer Dynamik eine SZT ohne vorherige CR eine wenig vielversprechende Option darstellt.<sup>59</sup> Aufgrund der geringen Fallzahlen der T-LBL und den äußerst unterschiedlichen Konstellationen der Salvagesituation sind hierzu jedoch keine publizierten Daten verfügbar.

In der Rezidivsituation werden ähnliche Konzepte wie in der Salvagetherapie bei primärem Therapieversagen verfolgt.<sup>19,55</sup> Ebenso wie für die Salvagetherapie bei primärem Versagen liegen jedoch nur Daten mit geringen Fallzahlen vor. Die von Ellin et al. publizierten Daten des Schwedischen Lymphomregisters zeigen bei zwölf Patienten zwölf verschiedene Salvagestrategien einschließlich autologer und allogener SZT. Elf Patienten starben im Progress, ein Patient verstarb an den Folgen der Therapie.<sup>19</sup>

In einer pädiatrischen Studie von Burkhardt et al. erreichten 17 von 28 therapieresistenten oder rezidierten Patienten keine CR unter Salvagechemotherapie und verstarben im Progress noch vor einer geplanten SZT.<sup>54</sup> Neun Patienten erhielten eine allogene SZT (davon acht in CR). Zwei der transplantierten Patienten verstarben an transplantationsassoziierten Ursachen, vier weitere im (erneuten) Rezidiv. Lediglich vier der ursprünglich 28 Patienten waren vier Jahre nach SZT noch am Leben und in CCR.

Trotz der insgesamt schlechten Prognose und hohen therapieassoziierten Risiken stellt die SZT in CR in der Rezidivsituation die bislang einzige Therapieoption dar, mit der ein höheres Langzeitüberleben erreicht werden kann. Ziel der Rezidivtherapie ist daher das Erreichen einer CR mit anschließender allogener SZT.<sup>2</sup>

Als eine mögliche Substanz zur Salvagetherapie sowohl bei refraktären als auch bei rezidierten T-ALL/-LBL wird seit einigen Jahren Nelarabin untersucht. Nelarabin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Purin-Nukleosid-Analoga, dessen Metabolit in der Zelle die DNS-Synthese hemmt und zum programmierten Zelltod führt. Da Nelarabin eine erhöhte Aktivität gegenüber T-Lymphoblasten hat, wurden verschiedene Studien zum Einsatz der Substanz als Monotherapie bei refraktärer und rezidivierender T-ALL/LBL durchgeführt.<sup>60-62</sup> In einer

Studie der GMALL erreichten 42 % der mit Nelarabin behandelten Patienten mit rezidivierter T-ALL eine CR.<sup>60</sup> Keiner der behandelten 19 Patienten mit T-LBL als Erstdiagnose erreichte in dieser Studie eine CR unter Nelarabin.<sup>60</sup> DeAngelo et al. stellten bei 31 % der T-LBL Patienten eine CR nach Nelarabintherapie fest.<sup>62</sup> Allerdings erfolgte die Klassifikation als T-LBL hier auf Grundlage der Präsentation im Rezidiv, so dass kein direkter Vergleich der Ergebnisse möglich ist. Aufgrund des Therapieerfolgs bei T-ALL wird die Effektivität von Nelarabin auch bei T-LBL in Studien der Erstlinientherapie derzeit weiter untersucht (u. a. GMALL 08, UKALL14).

## 1.7 Remissionskontrolle

Die Kontrolle des Therapieansprechens erfolgt bei T-LBL durch Bildgebung mittels CT, PET bzw. PET-CT sowie bei initialem Knochenmarkbefall durch eine (morphologische) Knochenmarkanalyse. Über die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) im Verlauf kann eine zusätzliche Aussage über die Qualität einer morphologisch festgestellten CR im Knochenmark gemacht werden. Entscheidend für das Gesamtergebnis publizierter Studien und dessen Bewertung sowie für therapeutische Konsequenzen bei einzelnen Patienten ist der Zeitpunkt der Remissionskontrolle.

### 1.7.1 Bildgebung

Die Computertomographie ist die am häufigsten angewandte bildgebende Methode der Remissionskontrolle für den extramedullären Befall. Dem Interimstaging durch CT-Aufnahmen liegt das Konzept zugrunde, dass ein Rückgang der Tumorgröße ein Surrogatparameter für das Therapieansprechen ist. Wie bei den RECIST-Kriterien, Remissionskriterien für solide Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), wird davon ausgegangen, dass ein Ansprechen anhand der Änderungen des größten Durchmessers einer Lymphknotenmanifestation gemessen werden kann.<sup>63</sup> Die CT-Aufnahme liefert für die Remissionsbewertung ausschließlich anatomische Informationen. Das bedeutet, dass die Größe als wesentliches Kriterium für die Beurteilung für die Dignität von Lymphknoten zur Verfügung steht. Nekrotisches oder fibrotisches Gewebe kann auch bei Kontrastmittelgabe nicht ausreichend sicher und vor

allem nicht quantifizierbar von vitalem Tumorgewebe unterschieden werden. Zudem kann eine Malignität kleiner Lymphknoten mittels CT nicht erkannt werden.<sup>64</sup> Für eine sichere Bestimmung der Vitalität kann eine Gewebebiopsie erfolgen. Studienergebnisse zeigten, dass bei einem deutlichen Anteil von residuellen Mediastinaltumoren bei Biopsie ein nekrotisches Gewebe festgestellt wird.<sup>27</sup> Bei der Biopsie handelt es sich jedoch um einen invasiven Eingriff und das gewonnene Material bildet nur einen lokalen Ausschnitt des Tumors.

Ein weiteres Problem in der Auswertung der reinen Größeninformation besteht darin, dass ein Schrumpfen des Tumorgewebes selbst bei Chemosensitivität nach der Therapie häufig mit zeitlicher Verzögerung eintritt, während Veränderungen der metabolischen Aktivität des Gewebes zumeist früher stattfindet.<sup>65</sup> Dies ist insbesondere für Interimstagings mit dem Ziel zeitkritischer Therapieentscheidungen von Bedeutung. Bei Mediastinaltumoren besteht zudem das Problem, einen Resttumor von einer Thymushyperplasie zu unterscheiden, die als Folge der Chemotherapie insbesondere bei jüngeren Patienten auftreten und bis zu 24 Monate andauern kann.<sup>66</sup>

Trotz der genannten Limitierungen stellt die CT eine wichtige Methode für das Interimstaging dar, da die Größenminderung der Lymphknoten ein sicherer und quantifizierbarer Surrogatparameter für ein Therapieansprechen ist. Seit Einführung der PET-Untersuchung in den frühen 1990er Jahren wird zunehmend auch diese Methode für das Interimstaging eingesetzt.

Die PET-Aufnahme liefert Informationen zur Stoffwechselaktivität des Gewebes, die bei vitalem Tumorgewebe deutlich erhöht ist. Das Ausmaß der Anreicherung der Zellen mit dem Radiopharmakon <sup>18</sup>F-Fluordesoxyglucose (FDG) ermöglicht eine sehr gute Differenzierung von gesundem Gewebe, pathologisch auffälligem Gewebe und nekrotischen bzw. fibrotischem Gewebe. So belegt eine Untersuchung von Meignan et al. eine hohe Sensitivität und Spezifität der PET-Untersuchung. Das Ergebnis ist daher ein Surrogatparameter für die Chemosensitivität und das Tumoransprechen bei Hodgkin Lymphomen.<sup>67</sup>

Schwierigkeiten ergeben sich bei der Bewertung von PET-Aufnahmen daraus, dass neben der physiologischen Variation der FDG-Anreicherung eine erhöhte FDG-Aufnahme nicht nur bei Tumorgewebe, sondern auch bei entzündlichen Veränderungen zu beobachten ist.<sup>68,69</sup> Gleichzeitig können verschiedene Sub-

stanzen der Chemo- oder Immuntherapie die FDG-Aufnahme von Tumorgewebe sowohl erhöhen als auch verringern.<sup>70</sup> Insbesondere bei intensiven Therapieregimen und bei Untersuchungen zu einem frühen Zeitpunkt in der Therapie kann es daher zu einer erhöhten Rate falsch positiver Ergebnisse kommen. Zudem erfolgt der Rückgang der metabolischen Aktivität des Tumorgewebes – wenn auch in geringerem Ausmaß als der Größenrückgang – mit zeitlicher Verzögerung zur Chemotherapie. Aus den genannten Gründen ist die Einhaltung eines Abstands zwischen Therapie und PET-Untersuchung notwendig.<sup>71</sup> Die Revised Response Criteria von Cheson et al. empfehlen bei einer PET-Untersuchung einen Abstand von mindestens drei, optimalerweise sogar von sechs bis acht Wochen nach Abschluss eines Chemotherapiezyklus.<sup>64</sup> Für Interimuntersuchungen zwischen Zyklen einer dosis- und zeitintensiven Chemotherapie wie bei LBL ist die Umsetzung dieser Empfehlung jedoch problematisch.

Wesentlicher limitierender Faktor bei der reinen PET ist jedoch die aufgrund der vergleichsweise geringen Auflösung begrenzte Möglichkeit, Auffälligkeiten zu lokalisieren. Bei fehlenden anatomischen Informationen können Veränderungen nur unsicher den entsprechenden Strukturen zugeordnet und damit sicher als Resttumor interpretiert werden. Um die limitierenden Faktoren der beiden Verfahren CT und PET zu minimieren und komplementäre Vorteile zu nutzen, wird für das Staging die kombinierte Anwendung empfohlen.<sup>72,73</sup> Die PET-CT-Aufnahme kombiniert die metabolischen Informationen der PET- mit anatomischen Informationen der CT-Untersuchung. Die Kombination aus anatomischen und metabolischen Informationen und die damit verbundene Möglichkeit, Residualgewebe hinsichtlich seiner Dignität zu interpretieren, führten 2007 zu einer Überarbeitung der so genannten International Working Group (IWG) oder Cheson-Kriterien von 1999, nach denen die Verlaufsbeurteilung von Lymphomen im Allgemeinen erfolgt.<sup>64,74</sup> Die wesentlichste Änderung ist der Verzicht auf den Remissionsstatus der „CR mit verbleibender Unsicherheit“ (CRu), da die Dignität eines in der CT-Aufnahme unklaren Resttumors anhand seiner metabolischen Aktivität bestimmt werden kann.

**Tabelle 3 IWG-/“alte“ Cheson-Kriterien (1999) mit CRu; revidierte Cheson-Kriterien mit Berücksichtigung von PET-Ergebnissen (2007)**

	<b>IWG; Cheson-Kriterien (1999)</b>	<b>Revidierte Cheson-Kriterien (2007)</b>
CR	Wegfall aller Befälle: Lymphknoten (LK) > 1,5 cm müssen auf < 1,5 zurückgegangen sein	CR nach IWG-Kriterien oder PET-negativer Resttumor (größenunabhängig)
CRu	LK > 1,5 cm, Summe der Produkte der größten Durchmesser um 75 % zurückgegangen, kein KM-Befall mehr feststellbar	entfällt
PR	Summe der Produkte der größten Durchmesser um 75 % zurückgegangen,	CRu oder PR nach IWG-Kriterien + PET-positiv in mind. einer zuvor befallenen Region
SD	Summe der Produkte der größten Durchmesser um ≤ 50 % zurückgegangen, aber kein Progress	Stable Disease (SD) nach IWG-Kriterien + PET-positiv in zuvor befallenen Regionen + keine neuen Befälle
Progress, Rezidiv	Neue Läsion mit mehr als 50 % vom minimalen Ausmaß der LK	Progress/Rezidiv nach IWG-Kriterien und PET-positiv in einer neuen Region oder vergrößerte Läsion falls > 1,5cm

Trotz der genannten Vorteile der PET-CT-Untersuchung wird der Einsatz dieses Kombinationsverfahrens im Vergleich zur alleinigen CT nur zu therapieentscheidenden Zeitpunkten im Therapieablauf empfohlen. Die Hauptgründe hierfür sind zum einen die im Vergleich zur CT etwa doppelt so hohe Strahlenexposition des Patienten und zum anderen die ungleich höheren Kosten der PET-CT-Untersuchung.

Anders als das die CT ist die PET/PET-CT als Bildgebung zum Interimstaging bei hochmalignen NHL derzeit kein Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Bei den gesetzlichen Krankenversicherungen muss daher für jede Untersuchung ein Kostenübernahmeantrag gestellt werden. Das Bewertungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Kostenübernahme ist aktuell ausgesetzt.<sup>75</sup>

### 1.7.2 Remissionskontrolle im Knochenmark und Minimale Res-terkrankung

Bei initialem Knochenmarkbefall wird bei der Remissionskontrolle zusätzlich zur Bildgebung eine Knochenmarkpunktion mit (morphologischer) Knochenmarksanalyse durchgeführt. Eine komplette Remission wird bei einem Blastenanteil von < 5 % konstatiert.



Das Auftreten von Rezidiven, zumeist innerhalb der ersten zwei Jahre nach Remission, weist darauf hin, dass die konventionellen bildgebenden und klinisch-diagnostischen Verfahren der Remissionsbeurteilung nicht ausreichend für eine Vorhersage des Langzeitergebnisses sind. Die Bestimmung der MRD mittels PCR oder FACS ermöglicht den Nachweis residueller Lymphomzellen bei Patienten in klinischer Remission, deren Anzahl unter der Nachweisbarkeitsgrenze herkömmlicher Methoden liegt. Während ein Knochenmarkbefall mittels morphologischer Untersuchung erst ab einem Anteil von etwa 5 % Blasten nachgewiesen werden kann, liegt die Sensitivität der PCR bei etwa  $10^{-4}$  bis  $10^{-5}$ , die der FACS-Analyse bei  $10^{-4}$ .<sup>76</sup> Zusätzlich zur zyto-morphologischen Untersuchung des Knochenmarks kann eine MRD-Bestimmung daher dazu dienen, die Remissionstiefe festzustellen.

In der T-ALL zeigen verschiedene Studien, dass ein MRD-negativer Befund insbesondere zu einem frühen Zeitpunkt in der Therapie mit einem signifikant besseren Therapieergebnis verbunden ist. Patienten mit MRD-Positivität nach Induktions- und Konsolidationstherapie gelten in der ALL als Hochrisikopatienten, da verschiedene Studien zeigen, dass ein hoher MRD-Wert im Therapieverlauf mit einem hohen Rezidivrisiko einhergeht.<sup>77-79</sup> Diese Patienten erhalten daher, sofern möglich, eine SZT, die aktuell die beste Therapieoption für diese Patientengruppe darstellt.<sup>79</sup>

Die MRD-Bestimmung, z. B. über den Nachweis klonspezifischer Rearrangements in den T-Zell-Rezeptoren mit Hilfe klonspezifischer DNA-Sonden, wird in der ALL bereits in verschiedenen Studien eingesetzt. Bei T-LBL wird die Bestimmung der MRD zur Remissionskontrolle im Verlauf bisher selten durchgeführt. Als Marker für die MRD-Bestimmung können patientenspezifische TCR-Rearrangements oder – bei FACS-Analyse – der Immunphänotyp des leukämischen Klons eingesetzt werden.<sup>80-83</sup> Für beide Verfahren ist es notwendig, dass Blastenmaterial vom Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegt, anhand dessen individuelle Marker oder der leukämiespezifische Immunphänotyp identifiziert werden konnte. Beim T-LBL ist es daher wichtig, bei der initialen Diagnostik nicht nur Biopsiematerial, sondern auch weitere Biomaterialien zu entnehmen, die bei einem histologisch bestätigten T-LBL weitergehende Analysen ermöglichen (z. B. Ergussmaterial, zusätzliche Knochenmarkprobe). Da in der Praxis häufig

lediglich Lymphknotenmaterial entnommen wird, das nach der morphologischen Diagnostik fixiert wird, ist eine MRD-Analyse nur bei einem Teil der Patienten möglich.

Cortelazzo et al. analysierten den KM-Befall bei insgesamt zehn Patienten mit positivem T-Zell-Rezeptor-Signal mittels PCR zu vier Zeitpunkten im Verlauf.<sup>6</sup> Zwei dieser zehn Patienten hatten nach morphologischen Kriterien keinen Knochenmarkbefall. Das positive PCR-Signal wies jedoch auf eine subklinische Dissemination von malignen Zellen ins Knochenmark, d. h. eine MDD, hin. Einer dieser beiden Patienten zeigte auch im Verlauf eine MRD-Positivität im Knochenmark, wurde als Hochrisikopatient eingestuft und erhielt daraufhin eine allogene SZT. Bei vier weiteren Patienten wurde auch im Verlauf eine MRD-Positivität im Knochenmark festgestellt, zwei erhielten eine allogene SZT, zwei Patienten erhielten aufgrund verschiedener Umstände eine autologe SZT bzw. eine Konsolidations-Chemotherapie. Sechs Patienten erreichten im Verlauf einen negativen MRD-Status, wurden als Standardrisiko-Patienten eingestuft und erhielten zur Konsolidation eine Chemotherapie. Zusammenfassend wurde bei vier der zehn Patienten auch beim vierten Messzeitpunkt eine MRD-Positivität festgestellt. Alle Patienten mit MRD-definiertem Standardrisiko waren bei Datenbankabschluss in CCR. Von den vier MRD-definierten Hochrisiko-Patienten befanden drei in CCR (zwei allogenen transplantierte und ein Patient mit Chemotherapie), ein Patient verstarb nach Rezidivdiagnose. Aufgrund der risikoadaptierten Therapie und der geringen Fallzahl kann aus dieser Studie jedoch noch kein prognostischer Wert des MRD-Niveaus für das T-LBL abgeleitet werden. Dennoch weist das Ergebnis auf weiteren Forschungsbedarf in dieser Richtung hin.

## **1.8 Therapieergebnisse und Überleben bei T-LBL**

Aufgrund der niedrigen Inzidenzrate gibt es nur wenige prospektive Studien, die ausschließlich die Therapie des T-LBL des Erwachsenen untersuchen. Zumeist ist das T-LBL eine von mehreren untersuchten Entitäten, die entweder T-ALL oder B-LBL beinhalten. Noch häufiger sind retrospektive, mono- oder multizentrische Fallserien.

Eine Übersicht von Studien mit intensiven, zumeist ALL-analoger Therapieregimen in der Erstlinientherapie gibt Tabelle 4. In Tabelle 39 im Anhang B sind die wesentlichen Patientencharakteristika der Populationen dieser Studien dargestellt.

Zusammenfassend lag die CR-Rate in diesen Studien nach zwei bis drei Therapiezyklen zwischen 73 % und 100 %.<sup>2-6,8,20,22,48,84</sup> Die große Spannbreite erklärt sich aus den unterschiedlichen Evaluationszeitpunkten, den verschiedenen Arten der Bildgebung und den fehlenden gemeinsamen Beurteilungsstandards.

Die OS-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit ausschließlich Chemotherapie lag nach drei Jahren zwischen 45 % und 76 %.<sup>2-4,23,84</sup> Corre et al. berichteten eine OS-Wahrscheinlichkeit von 100 %, allerdings bei einer Population von lediglich neun Patienten.<sup>48</sup> Die OS-Wahrscheinlichkeit für autolog transplantierte Patienten lag zwischen 56 % und 84 %.<sup>3,8,20,23</sup>

Bei Patienten mit ausschließlich Chemotherapie betrug die 5-Jahres RFS-/DFS-Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup> zwischen 50 % und 81 %.<sup>2,3,6,84</sup> Bei Patienten mit autologer SZT lag die RFS/DFS-Wahrscheinlichkeit zwischen 50 % und 60 %.<sup>3,6,23</sup> Song et al. und Bersvendsen et al. berichteten eine 5-Jahres EFS/PFS-Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup> bei autolog transplantierten Patienten von 73 % bzw. 76 %.<sup>8,20</sup>

Der Vergleich der Überlebensdaten der genannten Studien ist schwierig, da unterschiedliche Zeiträume berichtet werden und bei Studien, in denen ein Teil der Patienten eine autologe oder allogene SZT erhielten, teilweise keine getrennten Daten für die einzelnen Therapiegruppen genannt werden.<sup>8,22</sup> Zudem wurden studienabhängig unterschiedliche Endpunkte (RFS, DFS, EFS oder PFS) berichtet und entsprechend unterschiedliche Populationen in die Analysen einbezogen. Nicht zuletzt ist bei Studien mit SZT als post-Induktionstherapie, wie bereits im Abschnitt 1.6.3 ausgeführt, von einer starken Selektion der Patienten, verschiedenen Transplantationsschemata selbst innerhalb einer Studienpopulation und infolgedessen von einer geringen Vergleichbarkeit der Studienergebnisse auszugehen.

---

<sup>a</sup> In allen drei Studien wurden Rezidiv und Tod in CR als Ereignisse definiert.

<sup>b</sup> In beiden Studien wurden Progress, Rezidiv und Tod gleich welcher Ursache als Ereignisse definiert.

**Tabelle 4 Ergebnisse intensiver Therapieregime bei T-LBL des Erwachsenen**

Autor (Jahr)	N (T-LBL Pat.) <sup>c</sup>	Therapieprotokoll	ZNS-Prophylaxe	Mediastinalbestrahlung	Bildgebung	Remission Zeitpunkt <sup>d</sup>	CR (%)	OS (%)	DFS/EFS/RFS/PFS (%)
Levine (1983) <sup>84</sup>	15	Intensive NHL-Therapie (LSA <sub>2</sub> -L <sub>2</sub> -Protokoll)	i. th. + Schädel-Radiatio	bei allen Patienten	CT	Nach 2. Ind., Tag 56	73	5 Jahre: 40	5-Jahres RFS: 50
Sweetenham (2001) <sup>23</sup>	119 T- und B-LBL; n(T-LBL) = 81	Intensive NHL-Induktion (modifiziertes LSA <sub>2</sub> -L <sub>2</sub> -, Stanford-Protokoll, weitere) + randomisiert: autol. SZT vs. Erhaltungstherapie (CC) <sup>e</sup>	i. th.	CC: keine SZT; TBI bei Konditionierung	CT/Röntgen	Nach Ind., Tag 77	56	3 Jahre: <b>Gesamt: 46</b>  45 (CC-Gruppe; n = 34) 56 (SZT-Gruppe; n = 31)	3-Jahres RFS:  24 (CC-Gruppe) 55 (SZT-Gruppe)
Hoelzer (2002) <sup>2</sup>	45	ALL-like; GMALL-Protokolle	i. th. + Schädel-Radiatio	bei initialem Mediastinalbefall	CT	Nach Kons. I, Woche 16	93	7 Jahre: 51	7-Jahres DFS: 62
Thomas (2004) <sup>4</sup>	33 n(T-LBL) = 26	ALL-like; Hyper-CVAD	i. th.	bei initialem Mediastinalbefall	Röntgen	Nach Zyklus 3; ca. Tag 75	91	3 Jahre: 70	3-Jahres PFS: 66
Hunault (2007) <sup>3</sup>	45	ALL-like; ALL-GOELAL02; Induktion + Konsolidation; risikostratifiziert nach KM-Befall <sup>f</sup> :	i. th. + Schädel-Radiatio	keine	k. A.	Nach Kons. I (Tag 70)	89	7 Jahre: <b>Gesamt: 64 (n = 45)</b>  Stratum A) 69 SZT: 70 (n = 10) Chemo: 65 (n = 17) Stratum B) 60 (n = 11)	7-Jahres RFS: <b>Gesamt: 65 (n = 40)</b>  Stratum A) 64 SZT: 60 Chemo: 65 Stratum B) 67

<sup>c</sup> Bei Studien, in denen Patienten mit verschiedenen Entitäten eingeschlossen wurden und sofern Werte für T-LBL-Patienten nicht gesondert angegeben werden, gibt die Zahl in Klammern die Anzahl der Studienpatienten mit T-LBL an.

<sup>d</sup> spätestes Remissionszeitpunkt im Studienverlauf zu dem eine komplette Remission in die CR-Rate der Studie eingeht; Zählung der Tage ab Studienbeginn.

<sup>e</sup> CC: Erhaltungstherapie gemäß dem bereits für Induktionstherapie eingesetzten Protokoll.

<sup>f</sup> Stratum A: kein Knochenmarkbefall bei Diagnose; Therapie: randomisiert: autologe SZT vs. Reinduktion + Erhaltungstherapie; Stratum B: Knochenmarkbefall bei Diagnose; Therapie: Reinduktion + allogene oder autologe SZT.

Autor (Jahr)	N (T-LBL Pat.) <sup>c</sup>	Therapieprotokoll	ZNS-Prophylaxe	Mediastinalbestrahlung	Bildgebung	Remission Zeitpunkt <sup>d</sup>	CR (%)	OS (%)	DFS/EFS/RFS/PFS (%)
Song (2007) <sup>8</sup>	34	ALL/NHL-Hybrid-Therapie; Induktion + auto(allo)SZT <sup>g</sup>	i. th.	TBI vor SZT	CT/Röntgen	Nach Ind., ca. Tag 28	k. A., ca. 67	4 Jahre: <b>Gesamt: 72</b> SZT: 79 (n = 29)	4-Jahres EFS: <b>Gesamt: 68</b> SZT = 73 allog. SZT: 100 (n = 4) autol. SZT: 69 (n = 25)
Cortelazzo (2012) <sup>6</sup>	30 n(T-LBL) = 24	ALL-like; NILG 09/00, Chemotherapie + risikostratifizierte post-Konsolidationstherapie nach MRD-Status Tag 70 <sup>h</sup>	i. th. + Schädel-Radiatio	bei residuellem Mediastinaltumor nach Induktion	CT	Nach Zyklus 2, ca. Tag 48	92	5 Jahre: 69	5-Jahres DFS: <b>Gesamt: 71</b>  Stratum A) allog. SZT: 83 (n = 6) autol. SZT: 50 (n = 8)  Stratum B) 81; (n = 12)
Corre (2012) <sup>48</sup>	9	ALL-like; FRALLE 93 adaptiert	i. th.	keine	CT/PET bei Resttumor	Tag 40	100	3 Jahre: 100	3-Jahres DFS: 100
Wang (2014) <sup>7</sup>	36 n(T-LBL) = 24	ALL-like	i. th.	keine	CT/Röntgen	Nach Ind. 1a: Tag 33	94	3 Jahre: 67	3-Jahres EFS: 67
Jeong (2014) <sup>22</sup>	49 n(T-LBL) = 40	ALL-like; Hyper-CVAD + auto/allo-SZT oder Hyper-CVAD + Beobachtung/ Mediastinalbestrahlung/ Erhaltung	i. th.	keine	CT	Nach 2–8 Zyklen (ca. Tag 40–223)	73	3 Jahre: <b>Gesamt: 60</b>  SZT: 76 (n = 24) Nicht-SZT: 48 (n = 15)	3-Jahres PFS: <b>Gesamt: 56</b>  SZT: 78 Nicht-SZT: 43

<sup>g</sup> Bei vier Patienten war ein HLA-identischer Geschwisterspender vorhanden, alle anderen Patienten erhielten eine autologe SZT.

<sup>h</sup> Stratum A: MRD-positiv an Tag 70 ODER kein MRD-Marker vorhanden; Therapie: SZT; Stratum B: MRD-negativ an Tag 70; Therapie: Erhaltungstherapie.

Autor (Jahr)	N (T-LBL Pat.) <sup>c</sup>	Therapieprotokoll	ZNS- Prophylaxe	Mediastinal- bestrahlung	Bild- gebung	Remission Zeitpunkt <sup>d</sup>	CR (%)	OS (%)	DFS/EFS/RFS/ PFS (%)
Bersvendsen (2014) <sup>20</sup>	25 n(T-LBL) = 19	ALL-like Ind. und Kons. + autol. SZT	i. th.	bei initialem Mediastinalbefall	CT	Nach früher Kons. (ca. Tag 48)	84	5 Jahre: 84	5-Jahres PFS: 76
Lepretre (2015) <sup>5</sup>	148 n(T- LBL) = 131	ALL-like, SZT in CR1/CRu für Hochrisiko-Patienten mit HLA-identem Spender/ Geschwisterspender <sup>i</sup>	i. th. + Schädel- Radiatio	keine	CT	Nach Ind. ± 1 Zyklus Salvather apie (ca. Tag 48)	91	3 Jahre: 69	3-Jahres DFS: 72 Für die SZT- Gruppe werden keine separaten Werte berichtet.

<sup>i</sup> Hochrisiko definiert als: ZNS-Befall oder Notwendigkeit eines zweiten Induktionszyklus zum Erreichen einer CR1/CRu1.

## 1.9 Rezidivrate und -lokalisierung

Die Rezidivrate bei T-LBL liegt bei etwa 20–35 %. Dabei treten nahezu alle Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre auf.<sup>2,3,6-9</sup> Die häufigsten Lokalisationen im Rezidiv sind das Mediastinum und das Knochenmark.<sup>2,4,8</sup> Das Mediastinum ist bei etwa der Hälfte der Rezidivpatienten betroffen.<sup>2,4</sup> Eine Knochenmarkbeteiligung im Rezidiv wurde auch bei Patienten beobachtet, bei denen bei Erstdiagnose zytologisch kein Knochenmarkbefall festgestellt wurde.<sup>7</sup> In einer Untersuchung der GMALL erlitten, ebenso wie in einer pädiatrischen Studie von Burkhardt et al., zwei Drittel der Patienten ein Rezidiv mit Beteiligung derselben Lokalisation wie bei Erstdiagnose.<sup>2,54</sup> Die Überlebenschancen für Rezidivpatienten ist bislang schlecht. Studienergebnisse sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten zeigen, dass zwischen 83 % und 100 % der Patienten innerhalb der ersten anderthalb Jahre nach Rezidivdiagnose versterben.<sup>2,8,19,54</sup>

## 1.10 Prognostische Faktoren

Ein Großteil der T-LBL Patienten erreicht unter Therapie eine CR, wobei derzeit keine Standardisierung bezüglich des Zeitpunkts der Remissionskontrollen, der Methodik und der Befundinterpretation besteht. Die Tatsache, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten ein Rezidiv erleidet, legt jedoch nahe, dass nicht alle Patienten gleichermaßen von den bisherigen Therapieregimen profitieren. Die Identifikation klinisch relevanter Prognosefaktoren würde die Entwicklung risiko-adaptierter Therapiestrategien ermöglichen, die die Langzeitergebnisse bei Patienten mit hohem Risiko verbessern und bei Patienten mit geringerem Risiko gegebenenfalls schrittweise eine Therapiereduzierung erlauben und so eine belastende und kostenintensive Therapie ersparen könnten.

Prognostische Faktoren für das Überleben können sich aus den Eigenschaften des Lymphoms selbst sowie u. a. aus der Chemosensitivität oder der Wachstumsrate ergeben (beispielsweise Stadium, LDH-Wert, Anzahl und Größe der Lymphome, Immunphänotyp, spezielle Mutationen / molekulare Marker). Andere mögliche prognostische Eingangsparameter können Patienteneigenschaften sein (z. B. Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, B-Symptome). Diese Faktoren

können sowohl Einfluss auf das Therapieansprechen als auch auf die Toleranz einer intensiven Therapie haben.<sup>85</sup> Auch Verlaufsparemeter wie der Remissionsstatus zu einem bestimmten Zeitpunkt oder der CR-Zeitpunkt könnten prognostische Faktoren darstellen.

Bislang konnten keine eindeutigen T-LBL-spezifischen Prognosefaktoren definiert werden. Wie weiter unten ausgeführt wird, identifizierten verschiedene Studien zwar in ihren jeweiligen Populationen Risikofaktoren, die Ergebnisse konnten in anderen Untersuchungen häufig jedoch nicht bestätigt werden. Die Identifikation prognostischer Charakteristika ist vor allem durch die kleinen Fallzahlen, die unterschiedlichen Therapieregime und verschiedene untersuchte Entitäten in den Studienpopulationen erschwert. Die fehlende Standardisierung der Remissionskontrollen und der Befundinterpretation (vgl. u. a. Abschnitt 1.7.1) stellt ein weiteres Hindernis für die Bestimmung von Prognosefaktoren, insbesondere von Prognosefaktoren für das Ansprechen, dar.

Bei der T-ALL zeigten verschiedene Studien einen Zusammenhang zwischen dem Immunphänotyp und dem Therapieergebnis. Patienten mit einer pro-/prä-T-ALL wiesen niedrigere CR-Raten nach Induktion, ein früheres Auftreten von Rezidiven sowie ein schlechteres Overall Survival auf. Die thymische T-ALL ist in verschiedenen Studien mit einem besseren Überleben verbunden.<sup>86-89</sup> Ein ähnlich prognostischer Wert des Immunphänotyps konnte für T-LBL bisher nicht festgestellt werden.<sup>2,3,6,27,90</sup>

Als weiterer möglicher Prognosefaktor kommen molekulare Marker infrage, die einen Einblick in die Erkrankungsbiologie ermöglichen. Für die T-ALL wurde von der französischen Studiengruppe GRAALL ein Prognosemodell entwickelt, nach dem das Vorliegen einer NOTCH1- und/oder einer FBXW7-Mutation ohne gleichzeitige N/K-RAS- oder PTEN-Veränderung als prognostisch günstiges Genprofil definiert wird. Das Fehlen dieser genetischen Kombination wird als prognostisch ungünstiger Risikofaktor gewertet.<sup>91,92</sup> In einer Untersuchung von Lepretre et al. mit 49 molekulargenetisch charakterisierten T-LBL Patienten erwies sich die beschriebene genetische Kombination als unabhängiger prognostischer Faktor für das OS (HR 17,0 p = 0,01), DFS (HR 12,6; p = 0,02) und EFS (HR 20,5; p < 0,01).<sup>5</sup> Eine NOTCH1/FBXW7-Mutation liegt bei etwa 60–70 % aller T-ALL/LBL Patienten vor. Die prognostische Bedeutung einer



NOTCH1/FBXW7-Mutation ist für die T-ALL des Erwachsenen jedoch umstritten.<sup>91,93-95</sup>

Während in manchen Studien ein initialer Knochenmarkbefall mit einem zum Teil statistisch signifikant schlechteren EFS oder OS verbunden war<sup>3,6,8,29</sup>, konnte dieser Zusammenhang in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden.<sup>2,4,7,20</sup>

Eine MDD war in pädiatrischen Studien, mit allerdings kleinen Fallzahlen, ebenfalls prognostisch relevant.<sup>9,29</sup> Mussolin et al. stellten bei einem Cut-off von 3 % Knochenmarkbefall eine statistisch signifikant niedrigere 5-Jahres EFS-Rate für T- und B-LBL Patienten mit > 3 % Knochenmarkbefall im Vergleich zu Patienten mit Stadium I-III und geringerem Befall (60 % vs. 83%;  $p = 0,05$ ).<sup>9</sup> Zwischen der EFS-Rate von Patienten mit und ohne morphologisch nachweisbarem Knochenmarkbefall wurde hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 0,61$ ). In einer Untersuchung von Coustan-Smith et al. war das MDD-Niveau im Knochenmark signifikant mit dem EFS assoziiert (Cut-off-Wert 1 % Knochenmarkbefall:  $p = 0,03$ ; Cut off-Wert 5 % Knochenmarkbefall:  $p = 0,009$ ).<sup>29</sup> Die signifikant niedrigere EFS-Wahrscheinlichkeit von Patienten selbst mit submikroskopischem Knochenmarkbefall im Vergleich zu Patienten ohne MDD, wie sie von Coustan-Smith et al. und Mussolin et al. festgestellt wurde, weist darauf hin, dass es sich hier um einen prognostischen Faktor handeln könnte.

Für das Alter bei Diagnose, das bei anderen aggressiven Lymphomen einen prognostischen Faktor darstellt<sup>96,97</sup>, wurde in einem Großteil der T-LBL Studien kein Zusammenhang festgestellt.<sup>2,4,19,27</sup> Allerdings tritt das T-LBL anders als andere NHL vor allem im jungen Erwachsenenalter auf, so dass der bei anderen aggressiven Lymphomen identifizierte Cut-point von etwa 60 Jahren nicht relevant ist. Für das T-LBL fanden lediglich Bersvendsen et al. einen statistisch signifikanten Einfluss des Alters auf das OS und DFS bzw. EFS fest. Cut-point war der Altersmedian von 33 Jahren ( $p = 0,005$  bzw.  $p = 0,031$ ).<sup>20</sup> Das Erkrankungsstadium bei Diagnose hat – anders als bei anderen aggressiven NHL – ebenfalls keinen signifikanten prognostischen Einfluss.<sup>2,4,19,27,96,97</sup> Auch ein erhöhter LDH-Spiegel, das Vorliegen eines Mediastinaltumors oder von B-Symptomen bei Diagnose haben offenbar keinen prognostischen Wert in Bezug

auf das Überleben.<sup>2-4,6-8,20</sup> Lediglich Lepretre et al. stellten bei Patienten mit erhöhtem LDH-Wert ein signifikant schlechteres OS und EFS fest.<sup>5</sup> Die bei anderen NHL prognostisch relevanten Scores des Internationalen prognostischen Index (IPI) und altersadjustierten IPI (aalPI), die außer dem Einfluss von Alter, Stadium und LDH auch den Allgemeinzustand berücksichtigen, konnte in verschiedenen T-LBL Studien ebenfalls kein Einfluss auf das Therapieergebnis nachgewiesen werden.<sup>3,7,8,19,20,85</sup> In der Untersuchung von Lepretre et al. wiesen Patienten mit einem Performance Status gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von mehr als zwei Skalenpunkten ein signifikant schlechteres OS und DFS auf.<sup>5</sup>

Das Geschlecht stellt wahrscheinlich keinen unabhängigen Einflussfaktor auf das Überleben dar, da die vorliegenden Untersuchungen entweder keinen Unterschied feststellen konnten<sup>3,4,8</sup> und anderen Studien teils Überlebensvorteile teils für männliche, teils für weibliche Patienten berichten.<sup>6,7,19</sup>

In verschiedenen Studien sowohl zu aggressiven NHL als auch zur T-ALL und zum T-LBL des Kindesalters wurde eine frühe CR als positiver prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert.<sup>98-100</sup> Für das T-LBL des Erwachsenen stellte lediglich eine Studie ein signifikant besseres Gesamtüberleben bei Patienten mit früher CR (bei konventioneller Bildgebung) fest.<sup>3</sup> In weiteren Studien mit konventioneller Bildgebung wurde bei Patienten mit früher CR eine längere Remissionsdauer bzw. eine höhere PFS-Wahrscheinlichkeit beobachtet, allerdings waren diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant.<sup>2-4</sup>

Wie bereits oben beschrieben, ist bei der Bestimmung des Remissionsstatus die Art der Bildgebung entscheidend. Dies wirkt sich auch auf die Evaluation des Remissionsstatus als prognostischen Faktor aus. Viele Patienten zeigen in der konventionellen Bildgebung protrahiert residuelles Gewebe, dessen Dignität nicht beurteilt werden kann. Das führt dazu, dass eine CRu oder eine PR dokumentiert wird. Eine PET-Untersuchung zur Evaluierung von residuellem Lymphomgewebe erwies sich in verschiedenen Studien zum Hodgkin Lymphom und zum B-Zell-NHL als prognostisch relevant; der Befund eines Interim-PET war ebenso aussagekräftig wie der Befund nach Therapieabschluss. Ein positiver PET-Befund war mit einem höheren Risiko für ein Therapieversagen assoziiert.<sup>101-103</sup> Bereits der PET-Befund nach nur einem Zyklus Chemotherapie er-

wies sich als prognostisch relevant.<sup>104</sup> Lepretre et al. stellten dagegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PET-Befund nach Induktion und dem OS, DFS oder EFS fest.<sup>5</sup> Die Interpretation der PET-Aufnahme ist ohne Standardisierung der Befundung jedoch mit einer erhöhten Interratervariabilität verbunden.<sup>105</sup> In klinischen Studien ohne verbindliche Befundungsstandards und ohne Referenzbefundung macht dies die Evaluation der prognostischen Bedeutung unsicher.

## 2 Zielsetzung und Fragestellungen

Seit der Publikation der Daten aus ersten GMALL-Studien im Jahr 2002 wurde konsekutiv eine prospektive Therapieoptimierungsstudie durchgeführt (GMALL T-LBL 1/2004) und basierend auf Zwischenauswertungen der Studie eine darauf aufbauende Konsensus-Therapieempfehlung für T-LBL Patienten entwickelt und umgesetzt.

In der vorliegenden Arbeit werden die im Rahmen der Studie GMALL T-LBL erhobenen Daten aktualisiert und erweitert und um die Daten der nach Therapieempfehlung behandelten Patienten ergänzt. Der aufbereitete Gesamtdatensatz wird hinsichtlich der klinischen Charakteristika und Therapieergebnisse ausgewertet. Folgende Punkte werden in der Auswertung und durch den Vergleich der beiden Patientenkohorten bearbeitet:

- Ergebnisse der angewendeten Therapiekonzepte
- Unterschiede der angewendeten Therapiekonzepte hinsichtlich der Effektivität und Toxizität, insbesondere therapeutischer und prophylaktischer Stellenwert der Mediastinalbestrahlung
- Ergebnisse der Salvagetherapie und der Stammzelltransplantation bei primärem Therapieversagen und bei Rezidiven
- Ergebnisse und prognostischer Stellenwert der PET-Untersuchungen
- Prognostische Relevanz der Untersuchungsergebnisse zur Minimalen Resterkrankung (MRD)
- Analyse weiterer Prognosefaktoren für das Therapieergebnis

### **3 Patienten und Methoden**

Über 120 Kliniken in Deutschland beteiligen sich an den Studien der GMALL bzw. folgen den GMALL Konsensus-Therapieempfehlungen. Auf Basis dieser Zusammenarbeit kann eine – gemessen an der Inzidenz – große Anzahl von Patienten einer einheitlichen Therapie zugeführt werden. Die zentral erfassten Therapieverläufe und -ergebnisse bilden den bislang größten Datensatz einheitlich behandelter erwachsener Patienten mit T-LBL.

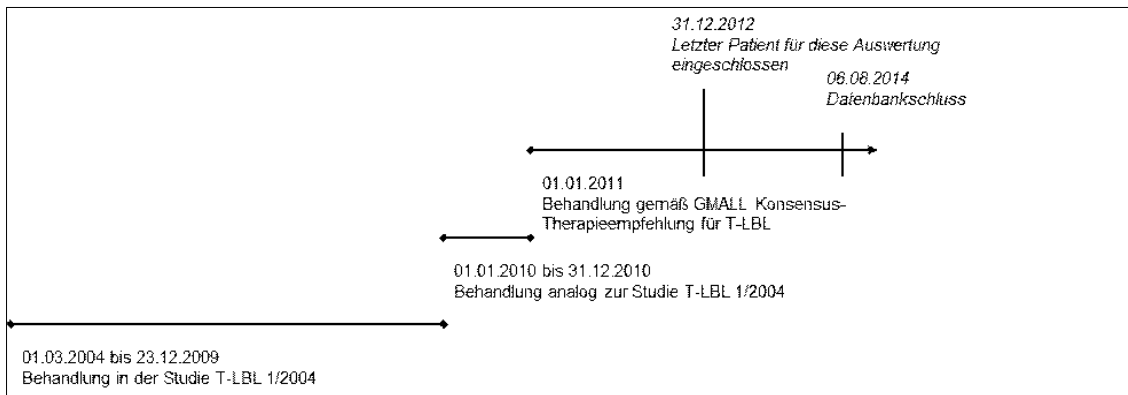
Nach Auswertung der Therapieergebnisse von T-LBL-Patienten, die analog zu den ALL-Protokollen GMALL 04/89 und 05/93 behandelt wurden, wurde das Protokoll für die erste multizentrische GMALL-Studie für T-LBL Patienten entwickelt (GMALL T-LBL 1/2004).<sup>2</sup> Ziel der Studie war die Therapieoptimierung durch Therapieintensivierung mit Verbesserung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens sowie die Identifikation von Prognosefaktoren für das krankheitsfreie Überleben.

Auf der Grundlage der Ergebnisse von Zwischenauswertungen der Studie und der zwischenzeitlichen Weiterentwicklung der Therapie von T-LBL im Kindesalter wurde im Anschluss an die Studie die GMALL Konsensus-Empfehlung für die Therapie des T-LBL bei Erwachsenen erarbeitet. Sie stellt seit dem 01.01.2011 die Therapieempfehlung der GMALL für Patienten mit T-LBL Erstdiagnose dar. Patienten in der Phase zwischen Ende der Studie und Einführung der Therapieempfehlung wurden analog zur Studie T-LBL 1/2004 behandelt. Die Erfassung der Therapieverläufe und -ergebnisse bei T-LBL-Patienten erfolgt seit Ende der Studie im Rahmen des GMALL-Registers, einem prospektiven, epidemiologischen Register für alle Patienten mit Diagnosen, deren Behandlung im Rahmen der GMALL-Studiengruppe optimiert werden soll.

#### **3.1 Patientenkollektiv**

In die Auswertung gehen alle Patienten ein, die gemäß Studienprotokoll T-LBL 1/2004 oder T-LBL Therapieempfehlung behandelt wurden und die Kriterien für eine Evaluierbarkeit erfüllen.

Um eine ausreichende Nachbeobachtungsdauer von im Median zwei Jahren zu gewährleisten, wurden nur Patienten ausgewertet, deren Erstdiagnose vor dem 31.12.2012 erfolgt war. Datum des Datenbankschlusses war der 06.08.2014.



**Abbildung 1** Gültige GMALL-Protokolle und Therapieempfehlung für T-LBL

### 3.1.1 Definition der Patientenkohorten

Wie bereits oben erläutert, gehen in diese Arbeit die Daten von Patienten ein, die in einer der folgenden drei Phasen behandelt wurden:

**Tabelle 5** Definition der Kohorten

	Im Folgenden
Patienten der Studie GMALL T-LBL 1/2004	Kohorte I
Patienten, die nach Studienende analog zum Protokoll der Studie GMALL T-LBL 1/2004	
Patienten, die gemäß der GMALL Konsensus-Therapieempfehlung für T-LBL behandelt wurden	Kohorte II

Da Patienten, die innerhalb der Studie, und solche, die analog zur Studie behandelt wurden, das gleiche Therapieregime erhalten haben und eine Differenzierung für die Fragestellungen dieser Arbeit nicht notwendig ist, werden sie im Folgenden als Kohorte I zusammengefasst. Patienten, die gemäß der Therapieempfehlung behandelt wurden, bilden die Kohorte II.

### 3.1.2 Definition der Evaluierbarkeit

Für die Teilnahme eines Patienten an der Studie war das Zutreffen aller im Protokoll definierten Einschlusskriterien notwendig (vgl. Anhang A, Tabelle 37). Keines der Ausschlusskriterien durfte vorliegen. Für die Therapie analog zur

Studie und gemäß der Therapieempfehlung sind keine Ein- oder Ausschlusskriterien außer der Teilnahme der Klinik am GMALL-Register und das Patienteneinverständnis definiert. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch nur Daten von Patienten ausgewertet, die die Einschlusskriterien der Studie T-LBL 1/2004 erfüllt hätten und bei denen kein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an dieser Studie bekannt war.

Eine weitere Voraussetzung für eine Evaluierbarkeit war das Vorliegen von Informationen zum Remissionsstatus zu mindestens einem der folgenden Zeitpunkte: nach Induktion II (Tag 46), nach Mediastinalbestrahlung oder nach Konsolidation I (Woche 16) oder ein Tod unter Induktion bzw. innerhalb der ersten 46 Tage nach Therapiebeginn, da ohne eine solche Information keine Aussagen zur Effektivität der Therapie gemacht werden können.

### **3.2 Methoden**

Zwischen dem 01.03.2004 und dem 31.12.2012 wurden 172 Patienten mit T-LBL in der GMALL-Studienzentrale registriert, die entweder innerhalb der Studie T-LBL 1/2004 bzw. analog zum Studienprotokoll T-LBL 1/2004 oder gemäß der Therapieempfehlung behandelt wurden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst eine gemeinsame Datenbank mit den Therapieverläufen und -ergebnissen dieser Patienten erstellt. Die Daten der Studienpatienten bis 2011 lagen teilweise bereits in Form von Studiendokumentationsbögen und Datenbankeinträgen vor. Allerdings bestanden vielfach große Lücken in der Dokumentation, die zunächst durch die Anforderung und Auswertung von Quelldaten wie Arztbriefe und Befunde, sowie durch gezielte Nachfrage und Korrespondenz mit den teilnehmenden Kliniken geschlossen wurden. Die eingegebenen Daten des Immunphänotyps sowie des Remissionsstatus zum Zeitpunkt T3 wurde bei allen Patienten anhand von Quelldaten überprüft. Bei Unklarheiten oder fehlenden Angaben wurden weitere Befunde angefordert bzw. Rückfragen an die Kliniken gestellt. Weitere Ergebnisse, die auf den Dokumentationsbögen der Studie nicht abgefragt worden waren, z. B. PET-Befunde, wurden ebenfalls anhand von angeforderten Quelldaten ergänzt. Bestehende Charakterisierungen bzw. Codierungen wurden, wo notwendig, ver-

feinert. Implausible Einträge wurden identifiziert und nach Rückfrage bei den behandelnden Kliniken korrigiert.

Für Patienten, die nicht in der Studie 1/2004 behandelt wurden, wurden von den behandelnden Kliniken Arztbriefe und Befunde insbesondere der Immunphänotypisierung und der Remissionskontrollen angefordert, ausgewertet und analog zur Dokumentation der Studienpatienten kodiert und in die Datenbank eingefügt, so dass ein Gesamtdatensatz entstand.

Da die Stadieneinteilung von den behandelnden Kliniken nach unterschiedlichen Standards durchgeführt worden war, wurde für diese Arbeit bei allen Patienten anhand des angegebenen Befalls bei Erstdiagnose das Erkrankungsstadium einheitlich nach modifizierter Ann-Arbor-Klassifikation bestimmt. Zur Auswertung der MRD-Daten wurden die entsprechenden Befunde vom zuständigen Zentrallabor angefordert, ausgewertet und in die Datenbank eingegeben. Des Weiteren wurden über die behandelnden Kliniken von allen Patienten der zuletzt bekannte Remissions- bzw. Überlebensstatus erhoben und gegebenenfalls Informationen zu zwischenzeitlich erfolgten (Rezidiv-) Therapien eingeholt und der Datenstand damit aktualisiert.

Für alle Patienten, die aufgrund eines unzureichenden Therapieansprechens nach Konsolidation I oder aufgrund einer Rezidivdiagnose eine Salvagetherapie erhielten, wurden bei den behandelnden Kliniken die Informationen zur Salvagetherapie in Form von Arztbriefen und Befunden der Remissionskontrolle angefordert, kodiert und eine entsprechende Datenbank erstellt. Die verschiedenen Salvagetherapien wurden nach den eingesetzten Substanzen geclustert, um sinnvoll auswertbare Fallzahlen zu erreichen.

### **3.2.1 Diagnostik und initiales Staging**

Die Diagnosestellung erfolgte durch einen lokalen Pathologen durch eine histologische Untersuchung von Lymphknotenbiopsiematerial und nach der geltenden WHO-Klassifikation. Das Studienprotokoll und die Therapieempfehlung empfahlen darüber hinaus, Tumor- oder Ergussmaterial zur Diagnosesicherung und zur detaillierten Bestimmung des Immunphänotyps an eines von mehreren Referenzlaboren zu senden.

Zur Bestimmung der betroffenen Lymphknotenregionen wurde bei allen Patienten eine CT des Thorax und des Abdomens, sowie je nach Klinikstandard auch PET- oder MRT-Untersuchungen, durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgten bei Diagnosestellung zudem eine Liquor- und Knochenmarkpunktion sowie gegebenenfalls weitere Gewebepunktionen, um gegebenenfalls einen entsprechenden extranodalen Befall zu bestätigen. Lymphknoten oder Lymphknotenkonglomerate mit einem Durchmesser von mehr als 7,5 cm wurden gemäß Protokoll der Studie 1/2004 als Bulky Disease bezeichnet.

Für alle Patienten sollte darüber hinaus Knochenmarkaspirat für eine Bestimmung molekularer Marker mittels PCR-Analyse in ein zentrales Labor versandt werden. Die Identifikation molekularer Marker im Primärmaterial dient der Quantifizierung residueller Lymphomzellen im Therapieverlauf. Bei Patienten ohne zytologisch bestätigten initialen Knochenmarkbefall oder mit einem Befall von weniger als 10 % sollte zur MRD-Diagnostik mittels FACS-Analyse zusätzlich primäres Tumormaterial wie Erguss- oder Biopsiematerial eingesandt werden. Weiterhin sollte bei Patienten ohne zytologisch nachweisbaren Knochenmarkbefall ebenfalls mittels FACS-Analyse eine MDD-Diagnostik in der diagnostischen Knochenmarkprobe durchgeführt werden. Für die vorliegende Arbeit wurden die Befunde der Immunphänotypisierung aller Patienten gesichtet und eine Einteilung entsprechend der immunologischen Subtypen early- (pro/prä-), thymische oder mature (reifzellige) T-LBL vorgenommen.

Anhand der Informationen zum nodalen und extranodalen Befall erfolgte im Rahmen dieser Arbeit ein einheitliches Staging aller Patienten anhand der modifizierten Ann-Arbor-Kriterien.<sup>24</sup> Die Bedeutung von Pleura- und Perikardergüssen für das Stadium ist in der Klassifikation nicht eindeutig definiert.<sup>106</sup> Von manchen Autoren wird ein (bilateraler) Erguss als diffuser extranodaler Befall und somit Stadium IV betrachtet.<sup>107</sup> Von anderen Autoren wird dem ohne Berücksichtigung des Ergusses festgestellten Stadium lediglich ein „E“ für extranodalen Befall hinzugefügt.<sup>106</sup> In den meisten Publikationen ist jedoch nicht ausgewiesen, in welcher Weise ein Pleura- oder Perikarderguss in das Staging eingeflossen ist. Diese unterschiedlichen Strategien könnten für das Staging von T-LBL Patienten relevant sein, da ein hoher Teil der Patienten Pleura- oder Perikardergüsse aufweist. In dieser Arbeit wird das Stadium daher auf zwei



Weisen ermittelt<sup>j</sup>: (1) Klassifikation ohne Berücksichtigung eines Pleura- oder Perikardergusses für das Stadium; (2) Klassifikation unter Einbezug eines Pleura- oder Perikardergusses als disseminierter Befall, d. h. Klassifikation als Stadium IV allein aufgrund des Vorliegen eines Ergusses unabhängig vom sonstigen Befall.

Die Subklassifikation der T-Lymphoblasten erfolgte anhand des Antigenprofils, wie in Tabelle 6 dargestellt. Das in der GMALL verwendete Klassifikationschema entspricht größtenteils der EGIL-Klassifikation, ist aber nicht identisch. Pro- und prä-T-Lymphoblasten werden in der GMALL aus historischen Gründen zu einer Klasse zusammengefasst.

Auf Grundlage des Immunphänotyps wurde analog zur GMALL-Risikoklassifikation für die T-ALL der immunologische Risikotyp bestimmt. Der thymische Subtyp führt bei der ALL zu der Einteilung in die Standardrisikogruppe, während die early (pro-/prä-) oder mature (reifzellige) T-ALL der Hochrisikogruppe zugeordnet wird (vgl. Studienprotokoll GMALL 07/2003). Patienten, bei denen kein Subtyp bekannt war, wurden keiner der beiden Gruppen zugeordnet.

**Tabelle 6 Subklassifikation der T-lymphatischen Blasten (Auszug aus dem Studienprotokoll GMALL T-LBL 1/2004)**

Antigen	early-T**	Mature T***	Thymische T
cyCD3	+	+	+
CD7	+	+	+
CD5	+/-	+/-	+
CD2*	-/(+)	+	+
CD1a*	-	-	+
CD4	-	+/-	+
CD8	-/(+)	-/+	+
sCD3	-	+/-	-/+

\* bei bestätigtem T-LBL entscheidend für die Subklassifikation in early, mature und thymisches T-LBL.

\*\* eine weitere Unterscheidung in pro-T (nur CD7+, cyCD3+) ist aus Fallzahlgründen nicht vorgesehen, wird aber registriert (EGIL-Klassifikation); ein early-T Immunphänotyp liegt auch bei Positivität von CD2 und gleichzeitig fehlender Expression von CD4, CD8, sCD3 und CD1a vor

\*\*\* reife sCD3+ T-LBL werden zwar registriert, aber nicht zusätzlich subklassifiziert (z. B. TCRα/β+ bzw. TCRγ/δ+)

<sup>j</sup> In der vorliegenden Population wurden bei allen Patienten mit Befunden von Punkttaten maligne klonale Zellen festgestellt.

### 3.2.2 Therapieelemente

Sowohl in der Studie als auch gemäß Therapieempfehlung erfolgte die Chemotherapie der T-LBL mit wenigen Modifikationen analog zur Studie GMALL 07/2003 für die intensive Therapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) bzw. analog zu der später aktiven Therapieempfehlung für die Behandlung von ALL-Patienten unter 55 Jahren. Im Unterschied zum 07/2003-Protokoll fand aufgrund fehlender bekannter Prognosefaktoren bei T-LBL keine Risikostratifikation statt. Alle Patienten wurden gemäß dem Plan für Standardrisiko behandelt. In Kohorte I wurde bei Vorliegen eines initialen Mediastinalbefall eine lokale Bestrahlung des Mediastinums durchgeführt. In Kohorte II wurde auf eine Mediastinalbestrahlung als Bestandteil der Erstlinientherapie verzichtet. Die planmäßige Gesamtdauer der Therapie betrug etwa ein Jahr, individuelle Verzögerungen konnten ggf. zu einer Verlängerung der Therapiedauer führen. Eine Erhaltungstherapie war nicht vorgesehen.

#### 3.2.2.1 Chemotherapie und ZNS-Prophylaxe

Die Chemotherapie bestand aus einer Vorphase und insgesamt zehn Therapieblöcken: zwei Induktionsblöcken sowie zwei Reinduktions- und sechs Konsolidationsblöcken. Details zu den eingesetzten Substanzen sind in Anhang A, Tabelle 38 dargestellt.

Die Erstlinientherapie endete regulär nach dem Konsolidationszyklus VI bzw. nach der letzten intrathekalen Gabe nach Konsolidation VI. Bei primärem Therapieversagen (d. h. PR, No Change oder Progress nach Konsolidation I) und beim Auftreten eines Rezidiv sollte die Erstlinientherapie vorzeitig beendet und stattdessen mit einer Salvagetherapie begonnen werden.

Als ZNS-Prophylaxe erfolgte eine intrathekale Gabe von MTX in der Vorphase und in der Induktionsphase II sowie von MTX, Cytarabin (AraC/AC) und Dexamethason (DEXA) als Dreifach-Prophylaxe zu sechs Zeitpunkten in der Konsolidationsphase (Konsolidation I, Reinduktion I, Reinduktion II, Konsolidation IV, Konsolidation V und bei Therapieende). Parallel zur Induktion II erfolgte bei Patienten mit CR oder PR eine prophylaktische Schädelbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 24 Gy (Fraktionierung: 1,8–2 Gy).

Patienten mit initialem ZNS-Befall erhielten zusätzlich ab Therapiebeginn und bis zur Blastenfreiheit im Liquor zwei bis dreimal wöchentlich eine Behandlung mit oben beschriebener intrathekaler Dreifachkombination. Abhängig von der Verträglichkeit sollten im Anschluss noch weitere Gaben erfolgen (3–5 Gaben in Kohorte I und II bis Januar 2012, danach in Kohorte II gemäß ALL-Therapieempfehlung für Patienten unter 55 Jahren: 2–3 Gaben). Bei Blastenfreiheit war eine Schädelbestrahlung analog zur prophylaktischen Schädelbestrahlung parallel zu Induktion II vorgesehen.

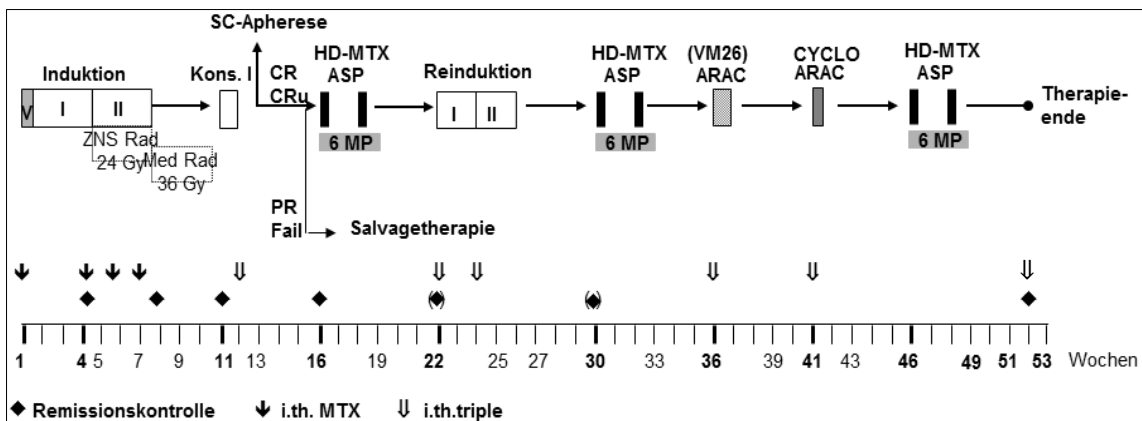


Abbildung 2 Therapieblöcke Kohorte I (GMALL T-LBL 1/2004 Studie)

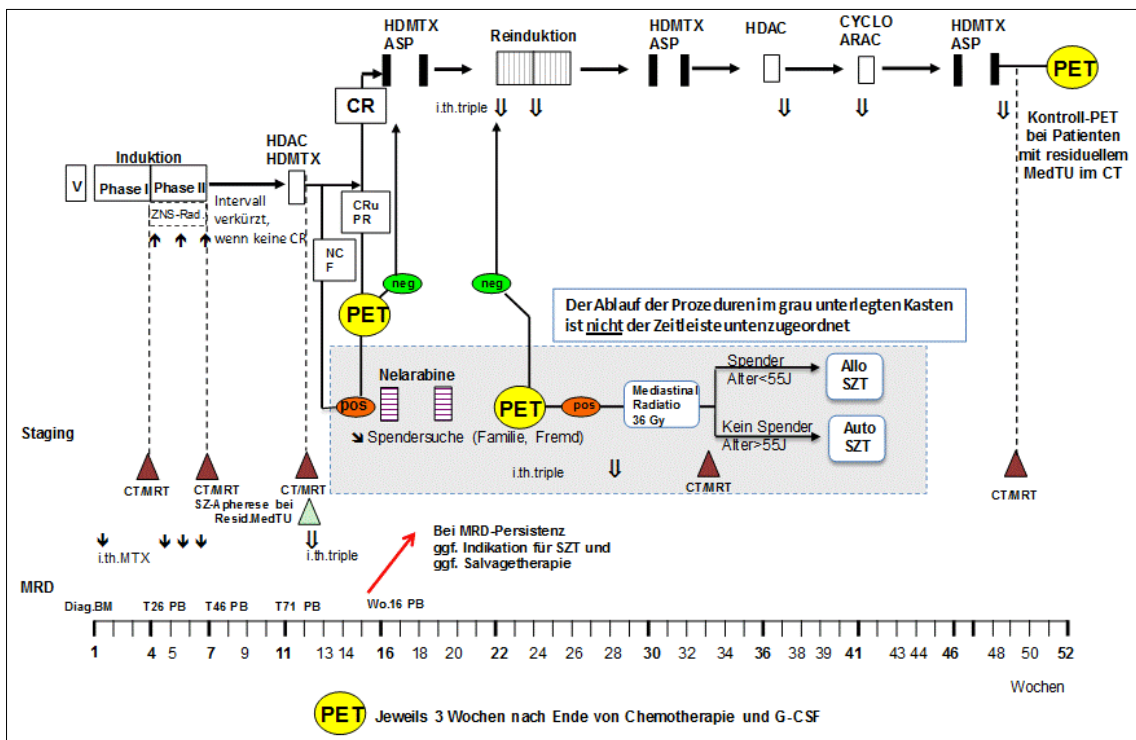


Abbildung 3 Therapieblöcke Kohorte II (GMALL-Therapieempfehlung)

### **3.2.2.2 Mediastinalbestrahlung**

Patienten der Kohorte I erhielten bei initialem Mediastinalbefall nach Ende der Induktion eine prophylaktische Mediastinalbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 36 Gy (Fraktionierung 1,8–2 Gy). Für die Fortsetzung der Chemotherapie mit Konsolidation I musste eine ausreichende hämatologische Regeneration erfolgt sein (Granulozyten > 1000/µl und Thrombozyten > 80.000/µl; Entscheidung nach Einschätzung des behandelnden Arztes).

### **3.2.2.3 Therapieunterschiede im Verlauf und zwischen den Kohorten**

Während der Laufzeit der Studie 01/2004 wurde das Protokoll durch mehrere Amendments weiterentwickelt. Daraus ergaben sich folgende Änderungen für die Behandlung von Patienten in Kohorte I:

- Amendment 1 (02.05.2007): Umstellung der systemischen Therapie in Konsolidation IV von 150 mg/m<sup>2</sup> Cytarabin und 100 mg/m<sup>2</sup> Teniposid auf 1000 mg/m<sup>2</sup> Cytarabin
- Amendment 3 (01.04.2009): Anhebung des Mindestalters für eine Studienteilnahme von 15 auf 18 Jahre. Grund war der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Behandlung von Patienten unter 18 Jahren an pädiatrischen Zentren.
- Ab Ende der Studie GMALL T-LBL1/2004 (31.12.2009):
  - Intensivierung der PEG-Asparaginasedosis von 1000 U/m<sup>2</sup> in Induktion I sowie von 500 U/m<sup>2</sup> in Konsolidation II, III und VI auf jeweils 2000 U/m<sup>2</sup> analog zur Studie GMALL 07/2003
  - Verschieben der anschließenden 6-Mercaptopurin (6-MP)-Gabe um sieben Tage; analog zur Studie GMALL 07/2003

In Kohorte II:

- Verzicht auf eine prophylaktische Mediastinalbestrahlung nach Induktion II unabhängig vom initialen Befall

Der Verzicht auf eine Mediastinalbestrahlung in der Erstlinientherapie der Therapieempfehlung stellte den wesentlichen Unterschied zwischen der Therapie

der Kohorten I und II dar. Zudem wurde in der Therapieempfehlung wieder ein einheitliches Vorgehen bei primärem Therapieversagen eingeführt.

### **3.2.2.4 Salvagetherapie**

In beiden Kohorten sollten Patienten ohne CR/CRu nach Konsolidation I von der Erstlinientherapie in ein Salvagetherapieregime wechseln. Bei CRu oder PR nach Konsolidation I wurde eine PET-CT-Untersuchung empfohlen, um zu überprüfen, ob es sich um vitales Tumorgewebe und damit tatsächlich um ein primäres Therapieversagen handelte. Aufgrund der unklaren Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen konnte die PET-CT-Untersuchung den Kliniken im Protokoll nicht verbindlich vorgeschrieben werden.

Im Untersuchungszeitraum wurden im Kontext der Salvagetherapie verschiedene Strategien verfolgt:

Kohorte I:

- Bis zum 01.04.2009 (Amendment 3) sah das Studienprotokoll eine zusätzliche Mediastinalbestrahlung mit 10 Gy Gesamtdosis sowie einer Chemotherapie mit dem CLAEg-Schema vor. Bei andauerndem, PET-bestätigten Therapieversagen erfolgte die weitere Salvagetherapie außerhalb des Protokolls. Optionen waren unter anderem Nelarabin oder Alemtuzumab, gegebenenfalls mit anschließender autologer oder allogener SZT.
- Ab Amendment 3 machte das Protokoll für die Salvagetherapie bei primärem Therapieversagen keine Vorgaben mehr. Es wurde eine Therapie außerhalb des Protokolls mit Nelarabin ggf. in Kombination mit Ifosphamid als erste Salvagetherapie empfohlen.

Kohorte II:

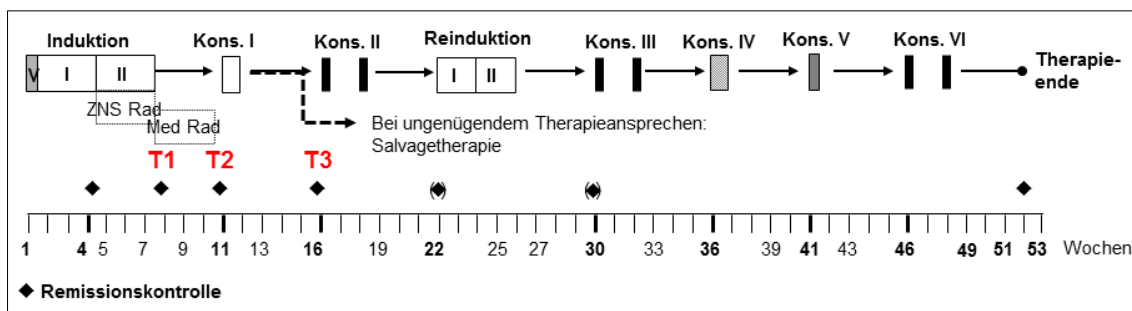
Die Therapieempfehlung sah sowohl für die Situation des primären Therapieversagens nach Konsolidation I als auch für Rezidive die Applikation von zwei Zyklen Nelarabin als Monotherapie vor. Wurde in PET-Aufnahme danach noch vitales Tumorgewebe festgestellt, sollte eine Mediastinalbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 36 Gy erfolgen. Bei allen Patienten mit Therapieversagen bestand auch in der Therapieempfehlung die Indikation für eine allogene oder

autologe SZT, abhängig vom Alter des Patienten und der Spenderverfügbarkeit. Im Hinblick auf die Option einer späteren autologen SZT wurde bei Patienten mit PR oder Therapieversagen nach Induktion II (und CR im Knochenmark) eine Stammzellapherese nach Konsolidation I empfohlen.

### 3.2.3 Remissionskontrollen

Zu festgelegten Zeitpunkten im Therapieverlauf erfolgten Interimstagings zur Remissionskontrolle. Neben der klinischen Untersuchung und Kontrolle der Laborparameter wurden abhängig vom initialen Befall CT-Untersuchungen, ggf. PET-Untersuchungen und Knochenmarksanalysen durchgeführt. Eine MRD-Bestimmung erfolgte nur, wenn auch zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Material mit Tumorzellen (Knochenmark, peripheres Blut, Pleura-/Perikarderguss, Biopsiematerial) eingesandt und ein Marker identifiziert worden war.

Abbildung 4 stellt die Zeitpunkte der Remissionskontrollen im Therapieverlauf dar. Die wesentlichen Zeitpunkte zur Überprüfung des Therapieansprechens waren nach Induktion II (T1) sowie nach Mediastinalbestrahlung (T2) und nach Konsolidation I (T3).



**Abbildung 4** Zeitpunkte der Remissionskontrollen

Eine Evaluation zum Zeitpunkt T2 wurde nur bei Patienten der Kohorte I durchgeführt, um einen Remissionsstatus nach Mediastinalbestrahlung festzustellen. Remissionsergebnisse werden daher nur für Patienten mit Mediastinalbestrahlung nach Induktion angegeben. Da in der Kohorte II keine Mediastinalbestrahlung vorgesehen war, entfällt dieser Evaluationszeitpunkt für Kohorte II.

### 3.2.3.1 Remissionskriterien

Die verwendeten Remissionskriterien orientieren sich an den IWG-Kriterien von 1999 (vgl. Tabelle 3) sowie den Kriterien der Deutschen Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome.

Die IWG-Kriterien berücksichtigen lediglich die anatomischen Informationen der konventionellen Bildgebung. Wo explizit auf ein metabolisches Ansprechen verwiesen wird, werden in dieser Arbeit die revidierten Cheson-Kriterien (vgl. Tabelle 3) angewandt.

Zur Verdeutlichung werden die Begriffe „komplette metabolische Remission“ (CMR) und „partielle metabolische Remission“ (PMR) verwendet. Wo nicht anders ausgewiesen, fließen in den Remissionsstatus CR und PR sowohl anatomische als auch metabolische Informationen ein, abhängig davon, welche Informationen vorliegen. Genaue Erläuterungen zu den Definitionen sind in Tabelle 7 gegeben.

**Tabelle 7 Remissionskriterien in der Studie T-LBL 1/2004 und der Konsensus Therapieempfehlung**

Remissionsstatus	Kriterien
<b>Komplette Remission (CR)</b>	Keine Raumforderungen befallener Organe ODER Vorhandener Resttumor ist PET-negativ (komplette metabolische Remission, CMR) UND Keine klinischen, radiologischen oder laborchemischen (LDH) Krankheitszeichen Bei Knochenmarkbefall: 0–5 % Blasten Die Normalisierung des Blutbilds wird erst ab Tag 71 als CR-Kriterium für die entsprechende Einstufung vorausgesetzt. Dann: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozyten &gt; 100000/<math>\mu</math>l</li> <li>• Granulozyten &gt; 1500/<math>\mu</math>l</li> <li>• Hb &gt; 10 g/dl</li> </ul>
<b>CR mit verbleibender Unsicherheit (CRu)</b>	Alle Kriterien einer CR sind erfüllt In bildgebenden Verfahren sind jedoch residuelle Veränderungen vorhanden, die nicht klar eingeschätzt werden können und es ist keine PET erfolgt
<b>Partielle Remission (PR)</b>	Lymphomgewebe ist weiterhin vorhanden (anatomische Information + ggf. metabolische Information): Anatomische Information: <ul style="list-style-type: none"> <li>• deutliche Reduktion in allen Befallsregionen</li> <li>• Reduktion des gesamten Befallsvolumens um mindestens 50 %</li> </ul> Metabolische Information: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Resttumor handelt es sich um vitales Gewebe</li> </ul>

Remissionsstatus	Kriterien
<b>Therapieversagen: No Change (NC)*</b>	Lymphomgewebe ist weiterhin vorhanden (anatomische Information + ggf. metabolische Information): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur geringe Größenabnahme bzw. -zunahme</li> <li>• Kein Lymphom hat mehr als 25 % im größten Durchmesser zugenommen</li> <li>• Die Kriterien für eine PR sind nicht erfüllt</li> </ul>
<b>Therapieversagen: Progress*</b>	Neue lymphatische oder extra-lymphatische Manifestationen Deutliche Zunahme der Lymphommanifestationen (> 25 % im Vergleich zu Initialbefund)
<b>Rezidiv*</b>	Mindestens 2 Monate nach CR oder CRu Neue lymphatische oder extralymphatische Manifestationen Deutliche Zunahme der Lymphommanifestationen um mehr als 25 %

\* PR, NC, Progress und Rezidiv bei Remissionsevaluation wurden bis einschließlich Woche 16 (T3) als primäres Therapieversagen gewertet.

### 3.2.3.2 Bildgebende Verfahren

Das Interimstaging extramedullärer Befälle erfolgte in beiden Kohorten computertomographisch. Wurde in der CT-Aufnahme nach Konsolidation I ein Resttumor festgestellt, bestand die Empfehlung, die metabolische Aktivität des Gewebes durch eine PET-Untersuchung zu prüfen.

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Zeitpunkte der Interimstagings. Weitere Untersuchungen wurden nach klinischer Notwendigkeit durchgeführt. Alle Stagings wurden von den behandelnden Zentren durchgeführt und evaluiert. Eine zentrale Referenzbeurteilung der Aufnahmen fand nicht statt.

**Tabelle 8 Zeitpunkte der Remissionskontrollen mit CT und PET**

Zeitpunkt im Therapieverlauf	Zeitpunkt T	Methode
Nach Induktion I (Tag 26)		CT
Nach Induktion II (Tag 46)	T1	CT*
Nach Mediastinalbestrahlung / vor Konsolidation I (Tag 71)	T2	CT* (entfällt bei Kohorte II)
Vor Konsolidation II (Woche 16)	T3	CT* Bei residueller LK-Vergrößerung in CT: → PET: Kohorte I: 4 Wochen nach Ende der Chemotherapie/G-CSF-Gabe in Konsolidation I Kohorte II: 3 Wochen nach Ende der Chemotherapie/G-CSF-Gabe in Konsolidation I
Bei Therapieende (Woche 52)		CT Bei residueller LK-Vergrößerung in CT: PET (auch, wenn bereits zu früherem Zeitpunkt PET-negativer Befund vorliegt)

\* sofern CR nicht bereits bestätigt



### 3.2.3.3 MRD-Monitoring

Zu verschiedenen Zeitpunkten im Studienverlauf (vgl. Tabelle 9) wurde eine MRD-Bestimmung empfohlen. Anhand der Ergebnisse sollte untersucht werden, ob ein molekularer Nachweis residueller Tumorzellen einen prognostischen Faktor für das Auftreten eines Rezidivs darstellt. Die Untersuchung erfolgte in einem zentralen Referenzlabor anhand von Knochenmark oder peripherem Blut.

In Kohorte I sollte die MRD-Bestimmung bei Patienten mit initialem Knochenmarkbefall von 10–25 % aus Knochenmarkaspirat durchgeführt werden. Bei Patienten mit einem initial bestimmten, klonspezifischem Marker sollte die MRD-Diagnostik in beiden Kohorten durch PCR erfolgen. Das Markerscreening wurde mit Hilfe von Assays für leukämiespezifische Immunglobulin- oder T-Zell-Rezeptorrearrangements durchgeführt.<sup>82,108</sup>

Gemäß der Kriterien in der ALL wurde ein MRD-Wert von  $< 10^{-4}$  als MRD-negativer Status bzw. molekulare CR betrachtet. Ein MRD-Level von  $\geq 10^{-4}$  wurde als MRD-positiver Status bzw. molekulares Therapieversagen betrachtet.<sup>79</sup> Für das Ansprechen konnten als weitere Subgruppen noch Patienten mit molekular niedrig positivem Befund (MRD-Wert  $< 10^{-4}$ ) und positiven, aber nicht quantifizierbaren Werten sowie Patienten mit negativem Befund bei nicht ausreichender Sensitivität identifiziert werden.

**Tabelle 9** Zeitpunkte der MRD-Bestimmung gemäß Protokoll/Therapieempfehlung

Zeitpunkt	Kohorte I	Kohorte II
nach Induktion I (Tag 26)	X	X
nach Induktion II (Tag 46)	X	X
vor Konsolidation I (Tag 71, T2)	X	X
vor Konsolidation II (Woche 16, T3)	X	X
vor Konsolidation III (Woche 30)	X	
bei Therapieende (Woche 52)	X	

### 3.2.4 Definition der Zielkriterien

Die Definitionen der verwendeten Zielkriterien in dieser Arbeit sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

**Tabelle 10** Definition der Zielkriterien

Begriff	Definition
CR-Rate	Anteil der Patienten mit kompletter Remission zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten bezogen auf die Zahl der jeweils evaluierbaren Patienten (analog für CRu-Rate, PR-Rate, Therapieversagen-Rate)  Wenn nicht anders angegeben, beinhaltet die Angabe des Remissionsstatus alle verfügbaren Informationen, einschließlich PET-Beurteilung
Best Response	Bestes Remissionsergebnis im Zeitraum zwischen Induktion I bis nach Konsolidation I
Toxizität	Inzidenz von Toxizitäten bezogen auf die pro Therapieblock behandelten Patienten mit evaluierbaren Informationen zur Toxizität, beschränkt auf Grad 3 und 4 gemäß WHO (vgl. Anhang A, Abbildung 19)
Overall Survival (OS)	Zeit von Therapiebeginn bis zum Tod oder dem Datum der letzten Beobachtung für alle evaluierbaren Patienten
Disease-Free Survival (DFS)	Zeit vom Datum der ersten CR/CRu-Bestätigung in der Erstlinientherapie bis zum Datum der Rezidivdiagnose, Datum der Diagnose eines Zweitmalignoms oder Tod in CR oder dem Datum der letzten Beobachtung bei Patienten in anhaltender CR
Relapse-Free Survival	Zeit vom Datum der ersten CR/CRu-Bestätigung in der Erstlinientherapie bis zum Datum der Rezidivdiagnose oder Tod in CR oder dem Datum der letzten Beobachtung bei Patienten in anhaltender CR
Remissionsdauer	Zeit vom Datum der ersten CR/CRu-Bestätigung in der Erstlinientherapie bis zum Datum der Rezidivdiagnose oder dem Datum der letzten Beobachtung bei Patienten in anhaltender CR. Patienten mit SZT CR1, Patienten mit Tod in CR oder Sekundärmalignom wurden zum jeweiligen Datum zensiert.
Early death / Tod in Induktion / Frühmortalität	Tod in Induktion I oder II
Tod in CR	Tod ohne vorangegangenes Rezidiv bei allen Patienten mit CR/CRu in der Erstlinientherapie
Frühes Ansprechen	CR oder CRu nach Induktion I oder II
Spätes Ansprechen	CR oder CRu nach Konsolidation I

### 3.2.5 Auswertung und statistische Analysen

Die Kohorten I und II wurden hinsichtlich ihrer Eingangsmerkmale mit bivariaten Methoden in Abhängigkeit von der Merkmalsskalierung und der Fallzahl auf signifikante Unterschiede getestet (Chi<sup>2</sup>-Test, Fisher's-Exact-Test, Mann-Whitney-U-Test).

Überlebenskurven und Kurven für die Remissionsdauer wurden unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Eine relevante Rate an Patienten mit Tod in CR wird nicht erwartet, weshalb auf eine Competing Risk-Analyse verzichtet wurde.

Da die Literatur zeigt, dass die meisten Rezidive und T-LBL- bzw. therapieassoziierten Todesfälle in den ersten beiden Jahren nach Diagnose bzw. Remission auftreten, werden die Wahrscheinlichkeiten für das Overall und Disease-Free Survival für die jeweils ersten zwei Jahre dargestellt. Um den prognosti-

schen Wert von Eingangs- und Verlaufsparemtern für das Ergebnis der Erstlinien-therapie zu bestimmen, wurden die Überlebensverteilungen der jeweiligen Subgruppen durch Log-Rank-Tests vergleichend analysiert. Dabei wurden folgende Parameter auf ihren prognostischen Wert untersucht: Eingangsparameter, die in der Literatur als prognostische Faktoren bei T-LBL, T-ALL oder anderen malignen Lymphomen beschrieben wurden (Alter bis einschließlich 25 Jahre versus (vs.) älter als 25 Jahre, Geschlecht, Stadium I/II vs. III/IV, ECOG-Score 0/1 vs.  $\geq 2$ , LDH-Wert  $< 240$  vs.  $241\text{--}500$  vs.  $> 500$  mg/dl, immunologischer Subtyp thymisch vs. non-thymisch, immunologischer Subtyp pro/prä vs. thymisch oder reifzellig, Knochenmarkbefall  $< 5\%$  vs.  $\geq 5\%$ , B-Symptome ja vs. nein, Lymphknotenbulk ja vs. nein, IPI 0/1 vs. 2 vs. 3 vs. 4 und aalPI 0 vs. 1 vs. 2 vs. 3), das Therapieansprechen als Verlaufsparemeter (Remissionsstatus zu T1, Remissionsstatus zu T3, Remissionszeitpunkt T1 vs. T2 vs. T3, PET-Befund zu T3). Auch der Einfluss der Mediastinalbestrahlung (Mediastinalbestrahlung ja vs. nein bzw. Kohorte I vs. II) auf das Überleben wurde mittels des Log-Rank-Tests bestimmt. Unterschiede in der Dauer der Therapiepause zwischen Induktion II und Konsolidation I bei Patienten mit und Patienten ohne Mediastinalbestrahlung wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz getestet.

Die Toxizitäten der einzelnen Therapieblöcke wurden lediglich bei Patienten der Kohorte I erhoben. Aufgrund der konsistenten Datenlage verzichtete die Studiengruppe ab der Therapieempfehlung auf eine weitere Dokumentation der Toxizitäten. Alle berichteten Toxizitätsdaten beziehen sich daher auf die Kohorte I.

Für die statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 95 % angenommen. Alle berichteten p-Werte beruhen auf 2-seitigen Tests. Alle Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22 bearbeitet und ausgewertet. Grafiken zur Darstellung von Überlebenskurven wurden mit dem Programm BiAS, Version 10.10 erstellt.

## 4 Ergebnisse

In der Zeit zwischen September 2004 und Januar 2013 wurden insgesamt 172 Patienten für Kohorte I bzw. Kohorte II registriert.

Nach Datenbankschluss erfüllten 149 der 172 registrierten Patienten (87 %) die Evaluierbarkeitskriterien (vgl. Abschnitt 3.1.2). In der Kohorte I waren 101 Patienten evaluierbar (83 %), in Kohorte II 48 Patienten (96 %).

Die Gründe für die Nicht-Evaluierbarkeit von Patienten waren

(1) *Verstöße gegen Einschlusskriterien:*

- nichtbestätigte T-LBL Diagnose (n = 8; 35 %)
- nicht erlaubte Vortherapie (n = 3; 13 %)
- relevante Begleiterkrankungen (n = 1; 4 %)
- T-LBL war Zweitmalignom (n = 4; 17 %)
- es lag keine Patienteneinwilligung vor (n = 2; 9 %)

oder

(2) *fehlende Informationen, so dass die Auswertung hinsichtlich der Fragestellungen nicht möglich war*

- fehlende Informationen zum Remissionsstatus nach Induktion oder Konsolidation I, (n = 2; 9 %)
- Therapieabbruch vor der ersten Remissionskontrolle (n = 3; 13 %)

**Tabelle 11 Evaluierbare Patienten**

		Registrierungs- zeitraum (von/bis)	Registrierte Patienten; n	Evaluierbar; n (%)
<b>Kohorte I</b>	Studie 1/2004	17.09.2004 23.12.2009	103	88 (85)
	Analog zur Studie 1/2004	29.12.2009 27.08.2012	19	13 (68)
<b>Kohorte II</b>	Therapieempfehlung	13.08.2010 04.01.2013	50	48 (96)
<b>Gesamt</b>			172	149 (87)

### 4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt 64 Kliniken in Deutschland brachten Patienten in die Studie ein beziehungsweise meldeten analog zur Studie oder nach Therapieempfehlung behandelte Patienten für das GMALL-Register. In die Kohorte I wurden von 55

verschiedenen Kliniken Patienten eingebracht, in die Kohorte II von 28 Kliniken. Zwölf Kliniken brachten zusammen 50 % der Patienten ein. Die Hälfte der teilnehmenden Kliniken brachte jeweils nur einen Patienten ein.

In Kohorte I waren 72 % der Patienten männlich, in Kohorte II 75 % der Patienten. Das mediane Alter der Patienten bei Diagnose lag in Kohorte I bei 31 und in Kohorte II bei 33 (Kohorte II). Zwei Prozent der Patienten waren unter 18 Jahren alt, ebenfalls 2 % waren älter als 55 Jahre.

Bei 91 % (Kohorte I) bzw. 98 % (Kohorte II) wurde bei Erstdiagnose ein mediastinaler Befall festgestellt. In den beiden Kohorten hatten jeweils 2 % der Patienten einen ZNS-, 20 % bzw. 13 % einen Knochenmarkbefall. In beiden Kohorten wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten bei Diagnose ein Pleuraerguss festgestellt, etwa ein Drittel hatte einen Perikarderguss. Ein extranodaler (EN) Befall lag bei 68 % bzw. 81 % Prozent der Patienten vor, wenn Effusionen und ZNS-Befall als EN-Befall gewertet werden. Der Anteil von Patienten mit EN-Befall ohne Einbezug von Effusionen und ZNS-Befall betrug 39 % bzw. 23 %. In der Gesamtpopulation wurde bei 2 % der Patienten ein Stadium I, bei 39 % ein Stadium II und bei 24 % bzw. 36 % ein Stadium III bzw. IV diagnostiziert. Definiert man Pleura- oder Perikarderguss als disseminierten Befall, wiesen 2 % der Patienten bei Diagnose ein Stadium I, 10 % ein Stadium II und 6 % bzw. 82 % ein Stadium III bzw. IV auf. Aufgrund ihres immunologischen Subtyps galten 32 % und 46 % als Hochrisikopatienten im Sinne der Risikodefinition für die T-ALL. Weitere Eingangsmerkmale der untersuchten Population sind in Tabelle 12 dargestellt. Der Vergleich der demographischen und klinischen Charakteristika zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten.

**Tabelle 12 Patientencharakteristika bei Diagnose**

	Kohorte I n (%)	Kohorte II n (%)	Gesamt N (%)	P-Wert
<b>Geschlecht</b>				
Männlich	73 (72)	36 (75)	109 (73)	0,73
<b>Alter</b>				
Median (Range)	31 (17–62)	32,5 (18–60)	31 (17–62)	0,86
15–25 Jahre	28 (28)	21 (44)	49 (33)	
26–55 Jahre	71 (70)	26 (54)	97 (65)	
> 55 Jahre	2 (2)	1 (2)	3 (2)	

ERGEBNISSE

	Kohorte I n (%)	Kohorte II n (%)	Gesamt N (%)	P-Wert
<b>Stadium<sup>k</sup></b>				0,63
I-II	38 (38)	23 (48)	61 (41)	
III-IV	63 (62)	25 (52)	88 (59)	
<b>Stadium<sup>l</sup></b>				0,73
I-II	14 (14)	4 (8)	18 (12)	
III-IV	87 (86)	44 (92)	131 (88)	
<b>Immunologischer Subtyp</b>	n = 60	n = 30	n = 90	0,03*
pro/prä	12 (20)	4 (13)	16 (18)	
Thymisch	46 (77)	20 (67)	66 (73)	
Reifzellig	2 (3)	6 (20)	8 (9)	
<b>Immunologisches Risiko<sup>m</sup></b>	n = 68	n = 37	n = 105	0,17
Standardrisiko (thymisch)	46 (68)	20 (54)	66 (63)	
Hochrisiko (non-thymisch)	22 (32)	17 (46)	39 (37)	
<b>B-Symptome</b>	39 (43)	22 (51)	61 (46)	0,37
<b>LK-Bulk</b>	64 (63)	30 (63)	94 (63)	0,31
<b>KM-Befall (≥ 5 %)</b>	21 (21)	6 (13)	26 (18)	0,22
<b>Mediastinalbefall</b>	92 (91)	47 (98)	139 (93)	0,12
<b>EN-Befall (ohne KM-Befall)</b>	76 (68)	39 (81)	115 (78)	0,47
ZNS-Befall	2 (2)	1 (2)	3 (2)	1,0
Pleuraerguss	59 (58)	32 (67)	91 (61)	0,33
Perikarderguss	33 (33)	18 (38)	51 (34)	0,56
EN-Befall ohne Effusionen, KM- und ZNS-Befall	39 (39)	11 (23)	50 (34)	0,06
<b>LDH (mg/dl)</b>	n = 86	n = 29	n = 115	0,29
≤ 240	28 (33)	5 (17)	33 (29)	
241–500	36 (42)	14 (48)	50 (44)	
> 500	22 (26)	10 (35)	32 (28)	
<b>Leukozyten/μl</b>	n = 84	n = 15	n = 99	0,59
≤ 5000	10 (12)	2 (13)	12 (12)	-
5001–10000	48 (57)	9 (60)	57 (57)	-
10001–15000	19 (23)	2 (13)	21 (21)	-
15001–20000	4 (5)	2 (13)	6 (6)	-
20001–25000	3 (4)	0	3 (3)	-
<b>ECOG Performance Status</b>	n = 82	n = 42	n = 124	0,30
0	27 (33)	15 (36)	42 (34)	
1	42 (51)	19 (45)	61 (49)	
2	13 (16)	6 (14)	19 (15)	
3	0	2 (5)	2 (2)	
<b>IPI-Score<sup>k</sup></b>	n = 77	n = 24	n = 101	0,93
0–1	26 (34)	6 (25)	32 (32)	
2	25 (33)	8 (33)	33 (33)	
3	24 (31)	9 (38)	33 (33)	
4	2 (3)	1 (4)	3 (3)	

<sup>k</sup> Effusion wurde nicht als disseminierter Befall betrachtet.

<sup>l</sup> Effusion wurde als disseminierter Befall betrachtet.

<sup>m</sup> Risikodefinition gemäß der Definition für die T-ALL. Als non-thymisch wurden alle Patienten gewertet, für die ein CD1a-negativer immunologischer Befund vorliegt.

	Kohorte I n (%)	Kohorte II n (%)	Gesamt N (%)	P-Wert
<b>aalPI-Score<sup>n</sup></b>	n = 77	n = 24	n = 101	0,42
0	8 (10)	1 (4)	9 (9)	
1	30 (39)	7 (29)	37 (37)	
2	35 (46)	13 (54)	48 (48)	
3	4 (5)	3 (13)	7 (7)	
<b>IPI-Score<sup>o</sup></b>	n = 77	n = 24	n = 101	0,73
0-1	20 (26)	3 (13)	23 (23)	
2	22 (29)	7 (29)	29 (29)	
3	32 (41)	13 (54)	45 (45)	
4	3 (4)	1 (4)	4 (4)	
<b>aalPI-Score<sup>o</sup></b>	n = 77	n = 24	n = 101	0,10
0	3 (4)	0	3 (3)	
1	25 (33)	3 (13)	28 (28)	
2	42 (55)	16 (67)	58 (57)	
3	7 (9)	5 (21)	12 (12)	

**Tabelle 13 Extranodalbefälle bei Diagnose (mehrere Angaben pro Patient möglich)**

	Kohorte I, n = 101 n (%)	Kohorte II, n = 48 n (%)	Gesamt, N = 149 n (%)	P-Wert
<b>Patienten mit EN-Befall (außer Effusion, KM- und ZNS-Befall)</b>	39 (39)	11 (23)	50 (34)	0,06
<b>EN-Befall (mehrere pro Patient mgl.)</b>				
Tonsillen	4 (4)	1 (2)	5 (3)	1,00
Schilddrüse	5 (5)	0 (0)	5 (3)	0,18
Uterus/Adnexen	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1,00
Hoden/Ovar	0 (0)	1 (2)	1 (1)	0,32
Leber	5 (5)	1 (2)	6 (4)	0,66
Milz	5 (5)	2 (4)	7 (5)	1,00
Niere	15 (15)	2 (4)	17 (11)	0,06
Lunge	11 (11)	1 (2)	12 (8)	0,10
Skelett	3 (3)	0 (0)	3 (2)	0,55
Haut	5 (6)	1 (2)	7 (5)	0,43
Diaphragma	1 (1)	2 (4)	3 (2)	0,24
andere (weniger als drei Fälle pro Lokalisation)	8 (8)	3 (6)	11 (7)	--

## 4.2 Erstlinientherapie

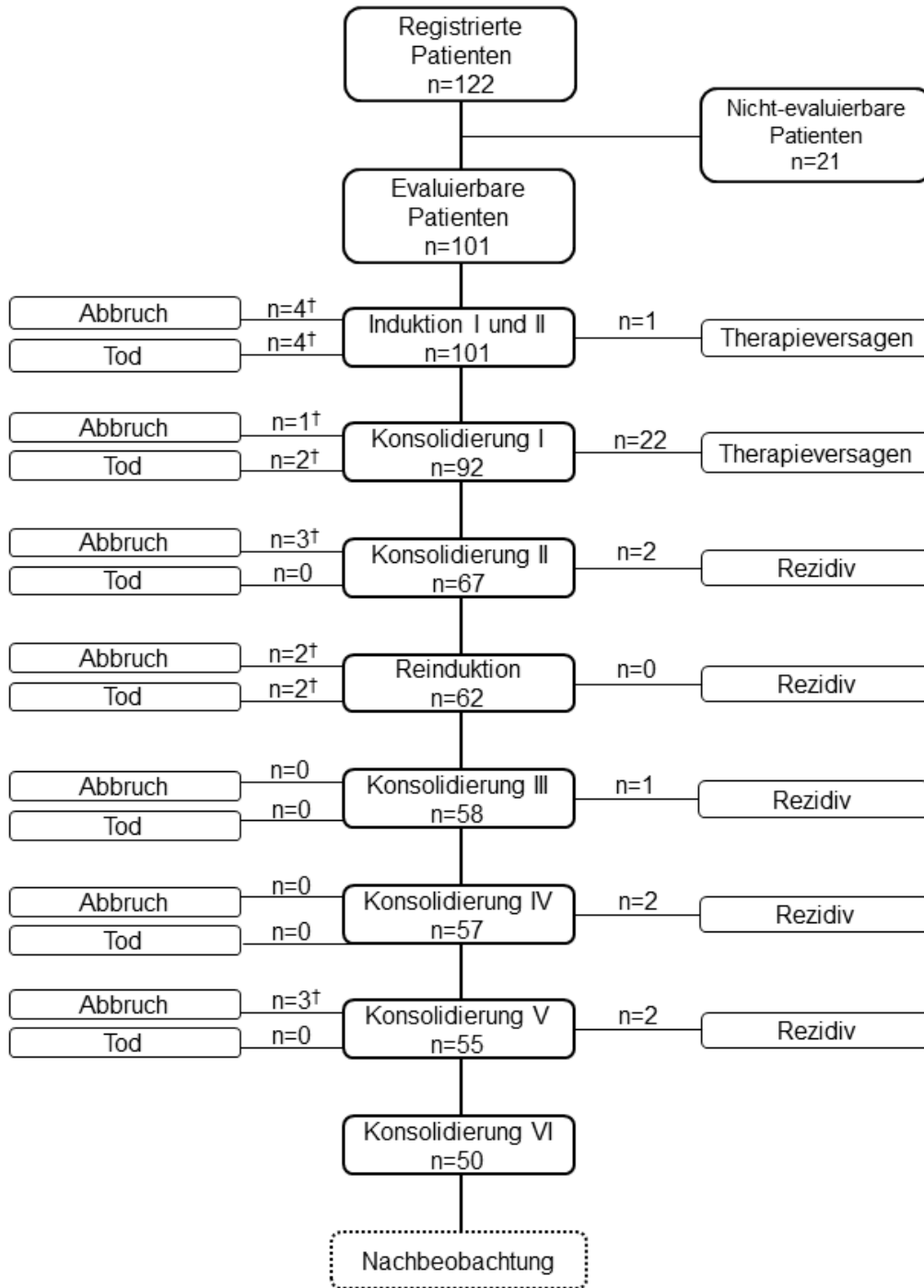
In beiden Kohorten beendeten 50 % der Patienten die Erstlinientherapie protokollgemäß nach Konsolidation VI. In Kohorte I wechselten 23 Patienten (23 %) aufgrund eines schlechten Therapieansprechens nach Induktion oder Konsoli-

<sup>n</sup> Effusion wurde nicht als disseminierter Befall betrachtet.

<sup>o</sup> Effusion wurde als disseminierter Befall betrachtet.

dation I in eine Salvagetherapie. In Kohorte II waren dies 13 Patienten (27 %). Alle Patienten erhielten protokollgemäß eine Schädelbestrahlung zur ZNS-Prophylaxe parallel zu Induktion II (ein Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben). Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die Patientenzahlen im Verlauf der Erstlinientherapie.



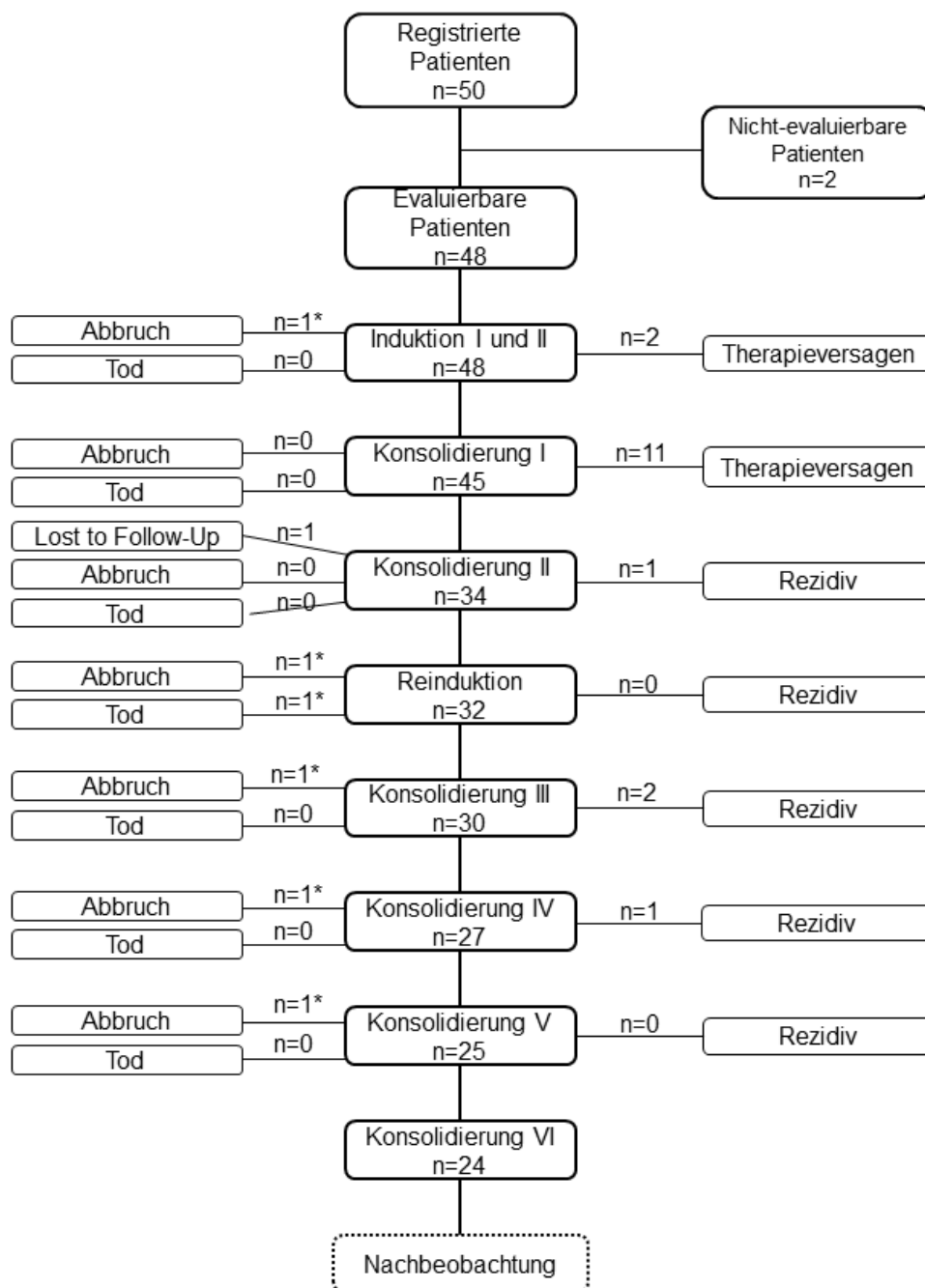


**Abbildung 5 Therapieverlauf Kohorte I (Erstlinientherapie)**

† Die folgenden Angaben geben den Patientenstatus nach dem jeweiligen, teilweise oder vollständig applizierten Therapieblock wieder:

- Induktion: 2 Pat. Abbruch in PR; 2 Pat. Abbruch in CR; 4 Patienten Tod ohne Evaluation (1x Sepsis, 1x Multiorganversagen ohne weitere Angabe, 2x k. A.)
- Konsolidation I: Abbruch in CR; 2 Pat. Tod in CR (1x Sepsis, 1x zerebraler Krampfanfall + Thromboembolien Koronararterien, Aorta und A. femoralis); 4 Pat. Rezidiv; 18 Pat. Therapieversagen
- Konsolidation II: 3 Pat. Abbruch in CR
- Reinduktion: 1 Pat. Abbruch in CR; 1 Pat. SZT in 1. CR; 2 Pat. Tod in CR (1x „nach Maserninfektion“, 1x k. A.)
- Konsolidation V: 3 Pat. Abbruch in CR

**Abbruch nach Ende der Reinduktion oder später wurde nicht als Therapieabbruch im Sinne eines Abbruchs der Erstlinientherapie gewertet.**



**Abbildung 6 Therapieverlauf Kohorte II (Erstlinientherapie)**

\* Die folgenden Angaben geben den Patientenstatus nach dem jeweiligen, teilweise oder vollständig applizierten Therapieblock wieder:

- Induktion: Abbruch in PR
- Reinduktion: Abbruch in CR; Tod in CR (Arterielle pulmonale Blutung bei Pilzpneumonie u. Thrombopenie)
- Konsolidation III: Abbruch in CR
- Konsolidation IV: Abbruch nach Diagnose eines Zweitmalignoms
- Konsolidation V: Abbruch in CR

**Abbruch nach Ende der Reinduktion oder später wurde nicht als Therapieabbruch im Sinne eines Abbruchs der Erstlinientherapie gewertet.**

### 4.2.1 Remissionsstatus zu T1, T2 und T3

Nach Induktion (T1) lag die Remissionsrate (CR, CRu) für beide Kohorten zusammen bei 33 % (Kohorte I: 35 %; Kohorte II: 29 %). Eine PR erreichten 62 % der Gesamtgruppe (Kohorte I: 60 %; Kohorte II: 65 %). Die Frühmortalität sowie der Anteil der Patienten mit Therapieversagen nach Induktion lagen bei jeweils 3 %. 137 Patienten erhielten die Konsolidation I. Von 135 Patienten liegen Ergebnisse der Remissionskontrolle vor. Einschließlich der in Induktion Verstorbenen lagen damit von 139 Patienten Therapieergebnisse für den Zeitpunkt T3 vor. Die Remissionsrate (CR, CRu) in der Gesamtpopulation zu diesem Zeitpunkt betrug 76 %. Zwischen den Kohorten bestand hinsichtlich der Remissionsraten zu T3 kein Unterschied (Kohorte I: 77 %; Kohorte II: 75 %). Auch hinsichtlich der PR- und Therapieversagen-Rate lagen nur geringe Unterschiede zwischen den Kohorten vor (s. Tabelle 14). Die Ansprechraten in den beiden Kohorten waren somit trotz unterschiedlicher Therapie (mit vs. ohne Mediastinalbestrahlung) vergleichbar. Grund für eine PR war bei 81 % der Fälle ein Restbefund im Mediastinum (vgl. Abschnitt 4.2.8).

**Tabelle 14 Remissionsstatus nach Induktion (T1), nach Mediastinalbestrahlung (T2) und nach Konsolidation I (T3)**

	Kohorte I n (%)			Kohorte II n (%)			Gesamt n (%)		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
N	100	75	94	48	-	45	148	-	139
CR	22 (22)	22 (29)	59 (63)	10 (21)	-	29 (64)	32 (22)	-	88 (63)
CRu	13 (13)	21 (28)	13 (14)	4 (8)	-	5 (11)	17 (12)	-	18 (13)
PR	60 (60)	26 (35)	13 (14)	31 (65)	-	8 (18)	91 (62)	-	21 (15)
Therapie- versagen*	1 (1)	2 (3)	5 (5)	3 (6)	-	3 (7)	4 (3)	-	8 (6)
Tod in Induktion	4 (4)	4 (5)	4 (4)	0	-	0	4 (3)	-	4 (3)

\* No Change, Progress

### 4.2.2 Best Response

Die Best Response gibt das beste Therapieansprechen eines Patienten bis einschließlich Evaluationszeitpunkt T3 wieder. Der Remissionsstatus Best Response stellt damit unter Umständen ein anderes Ergebnis dar als der Re-

missionsstatus zu T3, wenn Patienten nach einem ersten Ansprechen einen Progress oder ein Rezidiv erleiden.

Insgesamt 73 % der Patienten erreichten innerhalb der Evaluationsperiode von T1 bis T3 eine CR oder CRu. Bei 22 % der Patienten konnte ein partielles Ansprechen festgestellt werden. Die Raten der in Induktion Verstorbenen und der Patienten mit Therapieversagen lagen bei 3 % bzw. 1 % (vgl. Tabelle 15).

**Tabelle 15 Best Response bis einschließlich T3**

	Kohorte I; n = 101 n (%)	Kohorte II ; n = 48 n (%)	Gesamt; N = 149 n (%)
CR	61 (60)	29 (60)	90 (60)
CRu	15 (15)	5 (10)	20 (13)
PR	21 (21)	12 (25)	33 (22)
Therapieversagen	0 (0)	2 (4)	2 (1)
Tod in Induktion	4 (4)	0 (0)	4 (3)

#### 4.2.3 Restbefund und Ergebnisse der PET

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2 geben die Ergebnisse der Remissionskontrollen gemäß Knochenmarkzytologie und Bewertung der Befunde der Bildgebung wieder. Dabei wird in der Darstellung nicht ausgewiesen, ob die Remissionskontrolle mittels CT und PET erfolgte. Falls eine PET erfolgte, wurde das PET-Ergebnis gezählt. Ebenso wurde nicht ausgewiesen, ob bei CR-Patienten ein residuelles Gewebeplus vorlag, das vom Befunder aber als Narbengewebe, fibrotisches Gewebe oder Thymushyperplasie gewertet wurde. In diesem Abschnitt erfolgt nun die detaillierte Darstellung der CT- und PET-Befunde mit Angabe zum Vorliegen eines residuellen Gewebeplus.

Von 114 Patienten lagen für den Zeitpunkt T3 CT-Befunde bezüglich eines residuellen Gewebeplus vor. So wurde bei 21 Patienten mit CR (18 %) kein Resttumor festgestellt. Bei weiteren 13 Patienten mit CR (11 %) wurde ein Resttumor festgestellt, dieser aber nicht als vitales Tumorgewebe interpretiert. Bei 39 Patienten (42 %) wurde der Restbefund als unklar und der Remissionsstatus daher mit CRu angegeben. Bei 21 dieser Patienten wurde eine PET-Untersuchung zur weiteren Abklärung durchgeführt. Bei 33 weiteren Patienten wurde eine PR berichtet. Bei 22 (66 %) dieser PR Patienten wurde zusätzlich eine confirmatorische PET durchgeführt. Eine Übersicht über CT- und PET-Befunde mit Angaben zum Resttumor geben Tabelle 16 und Abbildung 7.

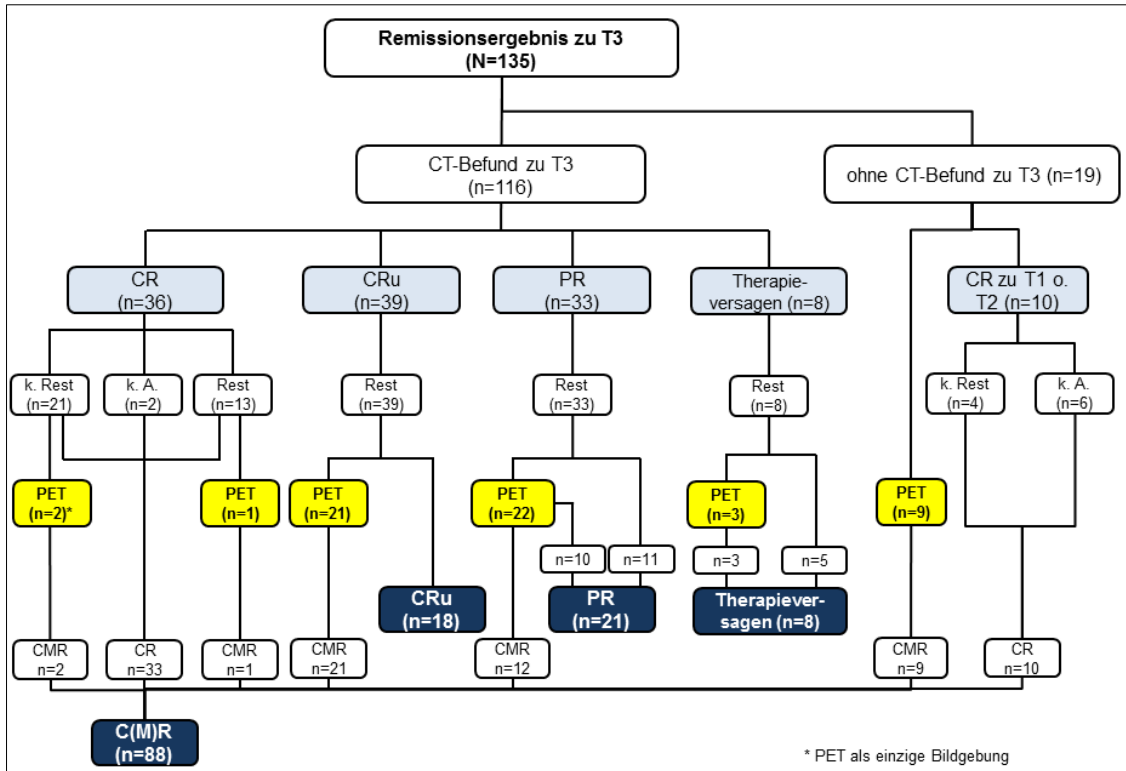


Abbildung 7 Ergebnisse der CT- und PET-Remissionskontrollen zu T3

In Kohorte I wurde bei 57 % der Patienten mit CRu (nach CT-Untersuchung) eine PET durchgeführt. In Kohorte II war dies bei 44 % (vier von neun) der CRu-Patienten der Fall. Bei keinem der Patienten mit CRu konnte in der PET eine FDG-Aktivität festgestellt werden. Diese Patienten wurden daher als CMR-Patienten gewertet.

Bei einer computertomographisch bestimmten PR wurde in Kohorte I bei 7 von 16 Patienten (44 %) eine PET durchgeführt. Bei drei dieser Patienten wurde festgestellt, dass es sich beim Residualtumor um avitales Gewebe handelte. In Kohorte II wurde bei 15 von 17 Patienten (88 %) eine confirmatorische PET-Untersuchung durchgeführt. Bei neun (60 %) dieser Patienten wurde festgestellt, dass es sich um avitales Gewebe handelte. Patienten mit PET-negativem Residualtumor wurden daher als CMR-Patienten betrachtet und weiter in der Erstlinientherapie behandelt, anstatt eine Salvagetherapie zu erhalten. Bei vier Patienten wurde ein vitales Tumorgewebe festgestellt. Diese Patienten waren somit therapierefraktär und erhielten im Weiteren eine Salvagetherapie.

**Tabelle 16 PET-Ergebnisse bei Restbefund zu T3**

	Kohorte I; n (%)	Kohorte II; n (%)	Gesamt; N (%)
<b>CRu laut CT-Aufnahme</b>	30	9	39
PET durchgeführt	17 (57)	4 (44)	21 (53)
Ergebnis: PET-negativer Residualtumor (= CMR, im Weiteren als CR gewertet)	17 (100)	4 (100)	21 (100)
<b>PR laut CT-Aufnahme</b>	16	17	33
PET durchgeführt	7 (44)	15 (88)	22 (67)
Ergebnis: PET-negativer Residualtumor (= CMR, im Weiteren als CR gewertet)	3 (43)	9 (60)	12 (55)

#### 4.2.4 Mediastinalbestrahlung

Insgesamt erhielten 83 von 87 (95 %) der Patienten in Kohorte I mit initialem Mediastinalbefall und Fortsetzung der Therapie über Induktion II hinaus eine Mediastinalbestrahlung. Die protokollgemäße Dosis von 36 Gy nach Induktion II erhielten 69 Patienten (79 %). Bei vier Patienten (5 %) wurde eine reduzierte Gesamtdosis von 24 Gy verwendet. Drei weitere Patienten erhielten eine andere Gesamtstrahlendosis, bzw. die Dosis war nicht dokumentiert. Insgesamt 76 Patienten (87 %) erhielten damit eine Bestrahlung nach Induktion II, in sechs weiteren Fällen wurde die Mediastinalbestrahlung nach Konsolidation I durchgeführt. Ein Patient hatte bereits vor Induktionsbeginn eine Mediastinalbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 28 Gy als Notfalltherapie erhalten, so dass auf eine weitere Bestrahlung verzichtet wurde. Gründe für eine nicht durchgeführte Mediastinalbestrahlung bei vier Studienpatienten mit initialem Mediastinaltumor waren Kontraindikationen (Pneumocystis-Pneumonie, n = 2) bzw. der Grund wurde nicht berichtet (n = 2).

Bei einem Großteil der Patienten waren die genauen Daten von Beginn und Ende der Therapiezyklen dokumentiert, so dass die Dauer der Chemotherapiepause zwischen Induktion II und Konsolidation I berechnet werden konnte. Die Länge dieses Intervalls wurde als Indikator für eine Therapieverzögerung aufgrund einer Mediastinalbestrahlung betrachtet. Bei Patienten der Kohorte I mit Mediastinalbestrahlung lagen zwischen Ende der Induktion II und Beginn der Konsolidation I mit Median 50 Tage. Bei Patienten der Kohorte II waren es 31 Tage. Der Unterschied zwischen der medianen Unterbrechung der systemischen Chemotherapie in beiden Kohorten betrug damit 19 Tage. Der Unterschied zwischen den Kohorten war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Ein ähnli-

cher Unterschied (23 Tage) wurde bei der Betrachtung der medianen Abstands zwischen Beginn der Induktion II und Beginn der Konsolidation I festgestellt (vgl. Tabelle 17).

**Tabelle 17 Therapiepause zwischen Induktion und Konsolidation I (Dauer in Tagen)**

	<b>Kohorte I (mit Radiatio)</b>	<b>Kohorte II</b>	<b>Gesamt</b>
	n = 70	n = 45	N = 115
Beginn Induktion II bis Beginn Konsolidation I: Median (Range)	74,5 (45–199)	52 (23–99)	65 (23–199)
	n = 59	n = 16	N = 75
Ende Induktion II bis Beginn Konsolidation I: Median (Range)	50 (25–172)	30,5 (20–59)	45 (20–172)

#### 4.2.5 Toxizitäten

Die häufigsten hämatologischen Grad 3/4-Toxizitäten in der Induktion I waren Leuko- und Neutropenien (66 % bzw. 40 % der ausgewerteten Patienten, vgl. Tabelle 18). In Induktion II und Konsolidation I waren es Leuko- (91 % bzw. 88 %) und Thrombopenien (84 % bzw. 86 %). Die häufigsten nicht-hämatologischen Grad 3/4-Toxizitäten waren Schmerzen (9, 13 und 20 %) sowie in Induktion II und Konsolidation I zusätzlich Infektionen (28 % bzw. 39 %) und Übelkeit/Erbrechen (15 % bzw. 12 %). Die häufigste nicht-hämatologische Toxizität in Konsolidation I war eine Mukositis (52 %).

Für Induktion I wurden eine Beinvenenthrombose, eine Hirnvenenthrombose sowie eine Thrombose ohne Angabe der Lokalisation berichtet. Ein Patient hatte eine Lungenembolie. In Induktion II wurden Halsvenenthrombosen (vena jugularis interna; n = 3) sowie eine Armvenenthrombose (v. cephalica und v. basilica) dokumentiert.

Lediglich neun Patienten (Kohorte I: n = 8; Kohorte II: n = 1) brachen die Therapie vor Ende der Reinduktion ab. Von vier dieser Patienten war bekannt, dass die Therapie aufgrund von Toxizitäten abgebrochen wurde (anhaltende Zytopenien: n = 2; Nierentoxizität: n = 1; keine weitere Angabe: n = 1). Bei vier Patienten lagen keine Angaben zum Abbruchgrund vor, ein Patient brach aufgrund eines molekularen Rezidivs ab.

In Tabelle 18 sind alle berichteten Toxizitäten mit Grad 3 und 4 aus den Therapieblöcken Induktion I, Induktion II und Konsolidation I dargestellt.

**Tabelle 18 Grad 3/4-Toxizitäten in den einzelnen Therapieblöcken**

Toxizität <sup>P</sup>	Induktion I (N = 68); n (%)	Induktion II (N = 69); n (%)	Kons. I (N = 64); n (%)
Anämie	8 (12)	36 (52)	29 (45)
Leukopenie	45 (66)	63 (91)	56 (88)
Neutropenie	27 (40)	31 (45)	24 (38)
Thrombopenie	5 (7)	58 (84)	55 (86)
ATIII-Mangel	--*	5 (7)	--*
Bilirubinerhöhung	--	7 (10)	6 (9)
ALT-/AST-Erhöhung	--*	14 (20)	--*
AP-Erhöhung	--*	5 (7)	--
Schmerzen	6 (9)	9 (13)	13 (20)
Infektion	5 (7)	19 (28)	25 (39)
Fieber	--	--*	4 (6)
Übelkeit/Erbrechen	5 (7)	10 (15)	8 (13)
Mukositis	--*	--*	33 (52)
Diarrhoe	--*	--	6 (9)
Thrombose	6 (8)	7 (10)	--*

-- keine Toxizitäten berichtet

--\* in diesem Therapieblock weniger als 5 % der Patienten betroffen

Die Dauer der Grad 4-Zytopenien in Tagen zeigt Tabelle 19. Die Anzahl N gibt hierbei die Anzahl der für diese Fragestellung auswertbaren Patienten wieder.

Um einen möglichen Einfluss der Mediastinalbestrahlung nach Induktion II im Sinne einer geringeren Knochenmarkreserve und intensiveren Zytopenien im darauffolgenden Zyklus Konsolidation I zu überprüfen, wurde der Unterschied der Grad 4-Zytopeniedauer von Patienten mit Mediastinalbestrahlung und Patienten ohne Mediastinalbestrahlung nach Induktion II verglichen. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde nicht festgestellt.

**Tabelle 19 Dauer der Grad 4-Zytopenie in Tagen: Induktion I und Induktion II**

	Induktion I (N = 50)			Induktion II (N = 66)		
	Neutro- penie	Leukopenie	Thrombo- penie	Neutro- penie	Leukopenie	Thrombo- penie
n (%)	22 (44)	37 (74)	0	26 (39)	59 (89)	35 (53)
Median	5	6	--	11	11	3
Range	2–11	2–19	--	4–87	3–49	1–32

<sup>P</sup> Angabe von Toxizitäten, von denen mindestens in einem Therapieblock fünf Prozent oder mehr der Patienten betroffen waren.



**Tabelle 20 Dauer der Grad 4-Zytopenie in Tagen: Konsolidation I; Patienten mit und ohne Mediastinalbestrahlung nach Induktion II**

Konsolidation I									
	Mediastinalbestrahlung (n = 50)			Keine Mediastinalbestrahlung (n = 13)			Gesamt (N = 63)		
	Neutropenie	Leukopenie	Thrombopenie	Neutropenie	Leukopenie	Thrombopenie	Neutropenie	Leukopenie	Thrombopenie
<b>n (%)</b>	17 (34)	43 (86)	25 (50)	4 (31)	8 (61)	2 (15)	21 (33)	51 (81)	27 (43)
<b>Median</b>	9	9	4	5,5	6	6	8	9	4
<b>Range</b>	5–20	4–21	2–33	2–33	5–16	5–7	5–20	4–21	2–33
<b>P-Wert (Dauer)</b>							0,17	0,11	0,57

#### 4.2.6 Überleben und Remissionsdauer

Überleben und Remissionsdauer sind die wesentlichen Therapieergebnisse, über die die Effektivität und (indirekt) die Toxizität, d. h. Nutzen und Risiko der Therapie abgebildet werden. Über den Vergleich der Kohorten wurde die Äquivalenz oder Überlegenheit eines der beiden Therapieschemata bestimmt.

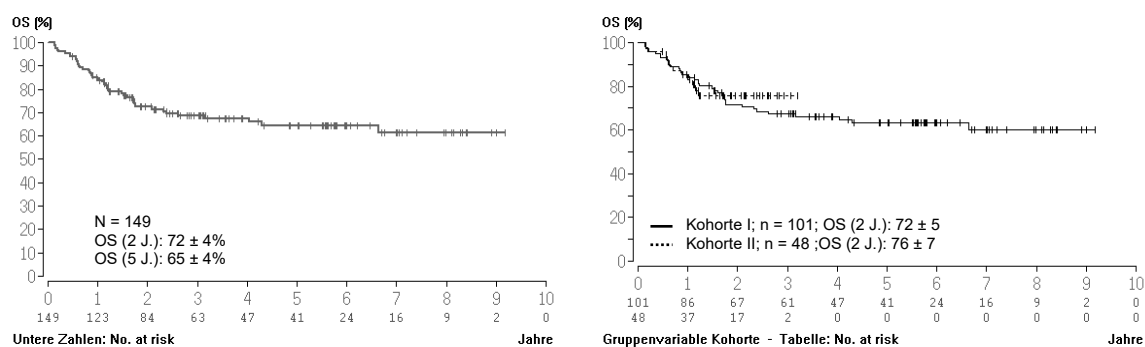
Die Bedeutung des Therapieansprechens als Verlaufsparemeter für das Überleben wurde durch den Vergleich der Überlebensraten von Patienten mit verschiedenem Remissionsstatus bestimmt. Der prognostische Wert von Eingangsparametern für das Überleben wird im Abschnitt 4.2.7 untersucht.

Die mediane Beobachtungsdauer der überlebenden Patienten in der Gesamtgruppe lag bei 3,5 Jahren (n = 102; Range: 0,5–9,2 Jahre). Aufgrund der konsekutiven Rekrutierung in die beiden Kohorten lagen unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume vor: Patienten der Kohorte I wurden im Median 5,6 Jahre nach Diagnosestellung beobachtet (n = 65; Range: 1,1–9,2 Jahre). Patienten der Kohorte II wurden bis Datenbankschluss im Median 1,9 Jahre (n = 37; Range: 0,5–3,2 Jahre) beobachtet.

##### 4.2.6.1 Gesamtüberleben (Overall Survival)

Bei Datenbankschluss waren insgesamt 65 (64 %) der Patienten der Kohorte I und 37 (77 %) der Patienten der Kohorte II am Leben (gesamt: 102 (68 %)). Der Unterschied zwischen den Kohorten war mit  $p = 0,71$  nicht statistisch signifikant.

Die OS-Wahrscheinlichkeit betrug für die Gesamtpopulation nach zwei Jahren  $72 \pm 4 \%$  und nach fünf Jahren  $65 \pm 4 \%$ . In Kohorte I lag die Wahrscheinlichkeit für ein 2-Jahres OS bei  $72 \pm 5 \%$ . Die 2- und 5-Jahres OS-Wahrscheinlichkeit in Kohorte II betrug  $76 \pm 7 \%$ . Der Unterschied zwischen den 2-Jahres OS-Wahrscheinlichkeiten der beiden Kohorten war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,71$ ).



**Abbildung 8 Overall Survival der Gesamtpopulation und der Kohorten**

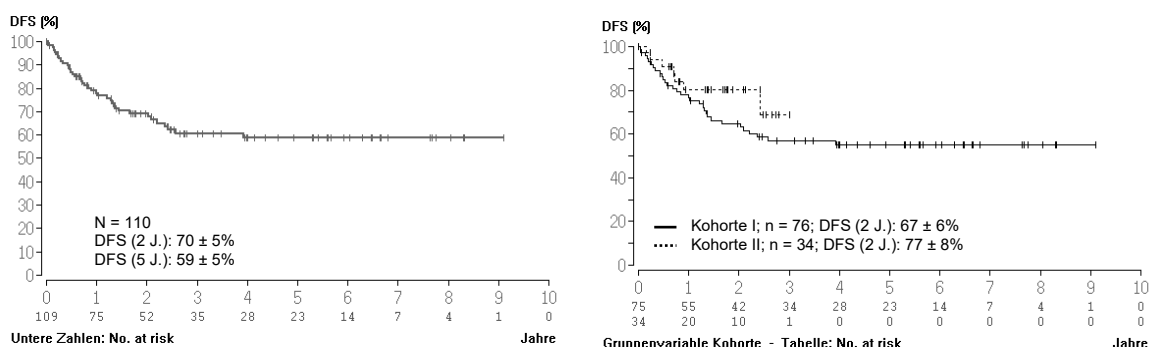
#### 4.2.6.2 Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)

Bei Datenbankschluss waren insgesamt 40 (53 %) der Patienten der Kohorte I und 26 (76 %) der Patienten der Kohorte II am Leben und krankheitsfrei (gesamt: 66 (60 %)); vgl. auch Abschnitt 4.2.6.3).

Die DFS-Wahrscheinlichkeit nach zwei Jahren betrug in der Gesamtpopulation  $70 \pm 5 \%$  und nach fünf Jahren  $59 \pm 5 \%$ . Die 2-Jahres Wahrscheinlichkeit lag in Kohorte I bei  $67 \pm 6 \%$  und in Kohorte II bei  $77 \pm 8 \%$ . Nach fünf Jahren lag die DFS-Wahrscheinlichkeit in Kohorte I bei  $57 \pm 6 \%$ ; die Beobachtungszeit in Kohorte II endete nach drei Jahren. Der Unterschied zwischen den Kohorten war mit  $p = 0,43$  nicht statistisch signifikant.

In Kohorte I wurde bis Datenbankschluss kein Sekundärmalignom berichtet. In Kohorte II wurde bei einem Patienten nach Abschluss von Konsolidation IV ein zerebrales B-Zell-Lymphom festgestellt; die T-LBL Therapie bei diesem Patienten wurde daraufhin abgebrochen. Die Daten für ein RFS waren in Kohorte I mit  $67 \pm 6 \%$  folglich identisch mit denen für ein DFS. In Kohorte II war die RFS-Wahrscheinlichkeit mit  $80 \pm 7 \%$  geringfügig höher als die DFS-Wahrscheinlichkeit zu diesem Zeitpunkt ( $77 \pm 8 \%$ ). Der Unterschied zwischen den Kohorten

war auch für das RFS nicht statistisch signifikant ( $p = 0,29$ ). In der Gesamtpopulation betrug die Wahrscheinlichkeit für ein RFS nach zwei Jahren  $70 \pm 5 \%$  und nach fünf Jahren  $60 \pm 5 \%$ .



**Abbildung 9** Disease-Free Survival der Gesamtpopulation und der Kohorten

### 4.2.6.3 Remissionsdauer und aktueller Remissionsstatus von CR-Patienten

110 Patienten hatten als Best Response zu einem der drei Evaluationszeitpunkte eine CR oder CRu. Bei Datenbankschluss befanden sich 66 (60 %) dieser Patienten in CCR. Sechs der CR-Patienten (6 %) hatten die Therapie vor Reinduktion abgebrochen, fünf Patienten (5 %) waren in CR verstorben. Ein Patient erhielt eine SZT in CR1, bei einem weiteren Patienten wurde ein Zweitmalignom diagnostiziert. Beide Patienten wurden zum jeweiligen Zeitpunkt zensiert.

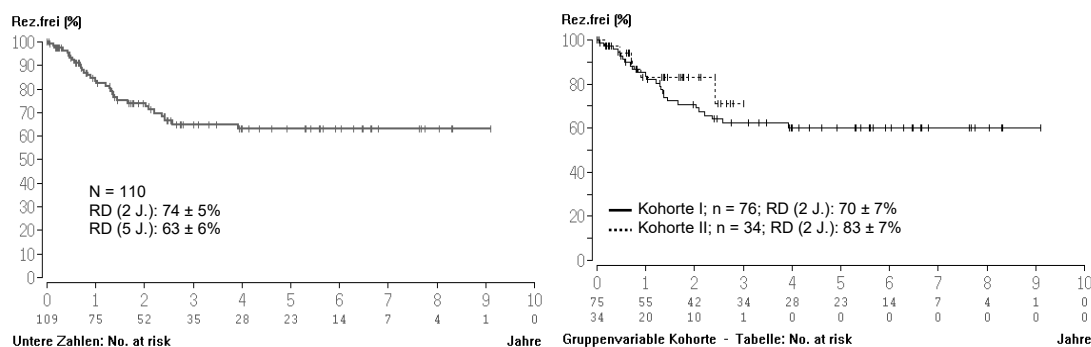
**Tabelle 21** Aktueller Remissionsstatus von Patienten mit CR oder CRu als Best Response

	Kohorte I n = 76; n (%)	Kohorte II n = 34; n (%)	Gesamt N = 110; n (%)
CCR (CR + CRu)	40 (53)	26 (76)	66 (60)
Rezidiv	25 (33)	6 (18)	31 (28)
Tod in CR	4 (5)	1 (3)	5 (5)
SZT in CR1	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Abbruch in CR	6 (8)	0 (0)	6 (5)
Zweitmalignom	0 (0)	1 (3)	1 (1)

Insgesamt 31 Patienten (28 %) erlitten nach einer Remission in der Erstlinientherapie ein Rezidiv (25 Patienten (33 %) in Kohorte I, 6 Patienten (18 %) in Kohorte II).

In der Gesamtpopulation betrug die Wahrscheinlichkeit für eine anhaltende Remission nach zwei Jahren  $74 \pm 5 \%$ . In Kohorte I  $70 \pm 7 \%$  und in Kohorte II  $83 \pm 7 \%$ . Der Unterschied zwischen den Kohorten war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,36$ ). Die 5-Jahres Wahrscheinlichkeit für eine anhaltende Remission lag in der Gesamtpopulation bei  $63 \pm 6 \%$ .

Die mediane Dauer von erster Remission bis zu einer Rezidivdiagnose betrug in der Gesamtkohorte ein Jahr (364 Tage; Range: 16 Tage – 3,9 Jahre). Der Median in Kohorte I lag bei 440 Tagen (16–1430 Tage), in Kohorte II betrug er 259,5 Tage (55–888 Tage). Die Wahrscheinlichkeit der CCR in den beiden Kohorten unterschied sich jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,34$ ). Insgesamt traten 52 % der Rezidive innerhalb eines Jahres nach CR1 auf, 26 % innerhalb von ein bis zwei Jahren und 23 % später als zwei Jahre nach CR1.

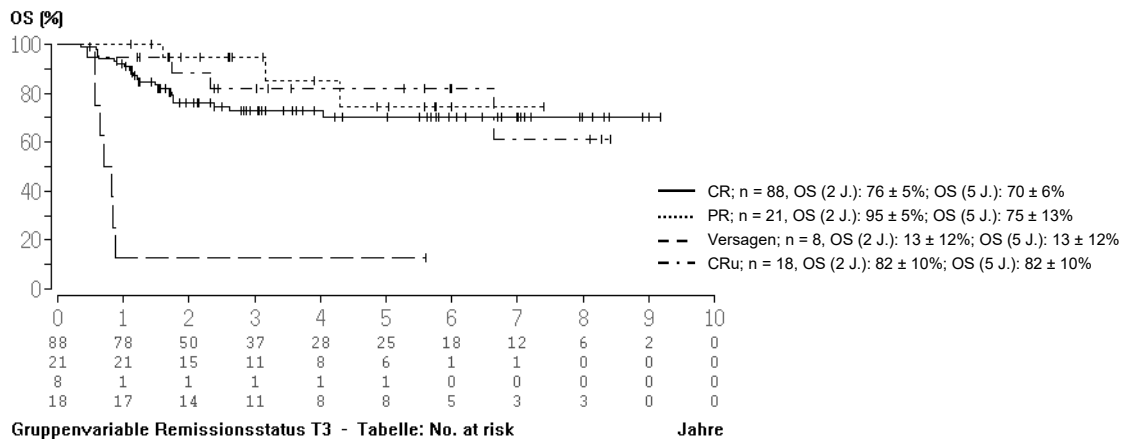


**Abbildung 10** Remissionsdauer in der Gesamtpopulation und in den Kohorten

#### 4.2.6.4 Einfluss des Therapieansprechens auf das Überleben

Bei Patienten mit CR zum Zeitpunkt T3 betrug die Wahrscheinlichkeit für ein 2-Jahres OS  $76 \pm 5 \%$ , bei Patienten mit CRu  $82 \pm 10 \%$ . Auch Patienten mit PR wiesen mit  $95 \pm 5 \%$  eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein 2-Jahres OS auf. Lediglich Patienten mit Therapieversagen im Sinne von Progress oder Rezidiv zu T3 wiesen mit  $13 \pm 12 \%$  eine geringe 2-Jahres OS-Wahrscheinlichkeit auf. Der Unterschied zwischen den OS-Wahrscheinlichkeiten der verschiedenen Gruppen war mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant. Beim Vergleich der 2-Jahres OS-Raten von PR-Patienten und CR/CRu-Patienten, also ohne Einbezug der Patienten mit Progress und Rezidiv zu T3, wurde hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 0,29$ ).

Von 22 Patienten mit computertomographisch bestimmter PR zum Zeitpunkt T3 lag ein PET-Befund vor. Patienten mit PET-negativem Befund (n = 12) hatten eine 2-Jahres OS-Wahrscheinlichkeit von  $61 \pm 15\%$ <sup>9</sup>. Für Patienten mit PET-positivem Befund zu T3 wurde nach 5,6 Jahren maximaler Beobachtungsdauer kein Tod berichtet. Der Unterschied zwischen den Gruppen war mit  $p = 0,04$  statistisch signifikant.



**Abbildung 11 Overall Survival der Gesamtpopulation abhängig vom Remissionsstatus zu T3**

Um festzustellen, ob eine frühe Remission mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden war, wurde das OS und DFS anhand des Remissionsstatus zum Zeitpunkt T1 verglichen. Die Wahrscheinlichkeiten für ein 2-Jahres oder 5-Jahres OS von Patienten mit CR/CRu zu T1 unterschieden sich nur geringfügig und nicht statistisch signifikant von Patienten mit PR oder Therapieversagen zu T3 (vgl. Tabelle 22). Sechzig von 95 Patienten mit PR oder Therapieversagen zum Zeitpunkt T1 erreichten bis zum Zeitpunkt T3 eine CR. Ihre DFS-Wahrscheinlichkeiten nach zwei und nach fünf Jahren unterschieden sich ebenfalls kaum und nicht statistisch signifikant von Patienten mit einer frühen CR/CRu. Auch der Vergleich von 54 CR-Patienten, für die zu allen drei Evaluationszeitpunkten ein Remissionsstatus vorlag, zeigte, dass ein früher CR-Zeitpunkt nicht mit einem besseren Überleben verbunden war.

<sup>9</sup> Drei Patienten verstarben nach Frührezidiv (je ein Patient nach Konsolidation II, Konsolidation III, Konsolidation IV), ein Patient verstarb in CR nach Infektion unter Therapie.

**Tabelle 22 Einfluss des Remissionsstatus auf OS und DFS; Wahrscheinlichkeiten in Prozent**

	Overall Survival				Disease-Free Survival			
	N/n	2 Jahre	5 Jahre	P-Wert	N/n	2 Jahre	5 Jahre	P-Wert
<b>Remissionsstatus zu T1</b>	144			0,50	109			0,79
CR/CRu	49	73 ± 7	69 ± 8		49	70 ± 7	57 ± 8	
PR/Therapieversagen	95	75 ± 5	65 ± 6		60	69 ± 6	63 ± 7	
<b>Remissionsstatus zu T3</b>	127			0,29				
CR/CRu	106	78 ± 4	72 ± 5					
PR	21	95 ± 5	74 ± 13					
<b>CR-Zeitpunkt<sup>f</sup></b>	54			0,81	54			0,75
CR zu T1	27	70 ± 9	70 ± 9		27	64 ± 10	59 ± 10	
CR zu T2	12	75 ± 13	67 ± 14		12	64 ± 15	55 ± 15	
CR zu T3	15	87 ± 9	73 ± 11		15	67 ± 12	67 ± 12	

#### 4.2.7 Prognostischer Wert von Eingangsmerkmalen

Als prognostische Faktoren für das OS und das DFS wurden die soziodemographischen Faktoren Alter und Geschlecht sowie erkrankungsbezogene Eingangsmerkmale wie Knochenmarksbefall, Erkrankungsstadium, immunologischer Subtyp u. a. untersucht. Für die ausgewählten Parameter wurde T-LBL Studien oder bei anderen malignen Lymphomen ein prognostischer Einfluss diskutiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

**Tabelle 23 Prognostischer Wert von Eingangsmerkmalen für OS und DFS**

	Overall Survival			Disease-Free Survival		
	N/n	2-Jahres Wahrscheinlichk. (%)	P-Wert	N/n	2-Jahres Wahrscheinlichk. (%)	P-Wert
<b>Geschlecht</b>	149		0,12	110		0,11
Männlich	109	76 ± 4		82	74 ± 5	
Weiblich	40	62 ± 8		28	57 ± 10	
<b>Alter (Jahre)</b>	149		0,06	110		0,32
15–25	49	80 ± 6		33	79 ± 8	
26–55	97	70 ± 5		75	66 ± 6	
> 55	3	33 ± 27		2	50 ± 35	
<b>Alter (Jahre)</b>	149		0,09	110		0,15
≤ 25	49	80 ± 6		33	79 ± 8	
> 25	100	69 ± 5		77	65 ± 6	
<b>Altersmedian (Jahre)</b>	149		0,20	110		0,78
≤ 31	75	74 ± 5		54	71 ± 7	
> 31	74	71 ± 5		56	68 ± 7	

<sup>f</sup> Nur für Patienten berechnet, bei denen Informationen zum Remissionsstatus zu allen drei Zeitpunkten (T1, T2, T3) vorliegen.

ERGEBNISSE

	Overall Survival			Disease-Free Survival		
	N/n	2-Jahres Wahrscheinlichk. (%)	P- Wert	N/n	2-Jahres Wahrscheinlichk. (%)	P- Wert
<b>Stadium<sup>s</sup></b>	149		0,13	110		0,82
I-II	61	69 ± 6		40	72 ± 8	
III-IV	88	75 ± 5		70	68 ± 6	
<b>Stadium<sup>t</sup></b>	149		0,32	110		0,73
I-II	18	88 ± 8		12	73 ± 13	
III-IV	131	70 ± 4		98	69 ± 5	
<b>Immunol. Subtyp Vergleich 1</b>	105		0,25	74		0,26
Thymisch	66	79 ± 5		48	74 ± 7	
Non-thymisch	39	72 ± 8		26	74 ± 9	
<b>Immunol. Subtyp Vergleich 2</b>	90		0,40	65		0,12
pro/prä	16	74 ± 11		12	65 ± 14	
Thymisch oder reifzellig	74	80 ± 5		53	77 ± 6	
<b>B-Symptome</b>	134		0,79	100		0,68
B-Symptome	61	71 ± 6		43	69 ± 8	
Keine B- Sympt.	73	72 ± 5		57	65 ± 7	
<b>LK-Bulk</b>	124		0,32	91		0,67
LK-Bulk	94	68 ± 5		69	68 ± 6	
Kein LK-Bulk	30	80 ± 3		22	68 ± 11	
<b>KM-Befall</b>	149		0,46	110		0,69
Nein	88	71 ± 5		122	75 ± 4	
Ja	22	62 ± 13		27	61 ± 10	
<b>ECOG Status</b>	124		0,12	94		0,02
0/1	103	79 ± 4		79	73 ± 5	
≥ 2	21	53 ± 12		15	43 ± 13	
<b>LDH (mg/dl)</b>	114		0,53	86		0,65
< 240	32	72 ± 8		26	76 ± 9	
241-500	50	71 ± 7		38	65 ± 10	
> 500	32	77 ± 8		22	72 ± 8	
<b>IPI<sup>s</sup></b>	101		0,89	78		0,83
0-1	32	77 ± 8		26	64 ± 10	
2	33	69 ± 8		23	69 ± 10	
3	33	74 ± 8		27	69 ± 9	
4	3	67 ± 27		2	50 ± 35	
<b>aaIPI<sup>s</sup></b>	101		0,84	78		0,99
0	9	88 ± 12		7	67 ± 19	
1	37	73 ± 7		29	70 ± 9	
2	48	72 ± 7		36	65 ± 8	
3	7	71 ± 17		6	67 ± 19	
<b>IPI<sup>t</sup></b>	101		0,90	78		0,40
0-1	23	77 ± 9		19	55 ± 13	
2	29	79 ± 8		21	80 ± 9	
3	45	70 ± 7		35	68 ± 8	
4	4	38 ± 29		3	33 ± 27	

<sup>s</sup> Effusion wird nicht als disseminierter Befall betrachtet.

<sup>t</sup> Effusion wird als disseminierter Befall betrachtet.

	Overall Survival			Disease-Free Survival		
	N/n	2-Jahres Wahrscheinlichk. (%)	P- Wert	N/n	2-Jahres Wahrscheinlichk. (%)	P- Wert
aaIPI <sup>t</sup>	101		0,37	78		0,32
0	3	67 ± 27		3	33 ± 27	
1	28	82 ± 7		21	72 ± 11	
2	58	75 ± 6		45	72 ± 7	
3	12	48 ± 15		9	44 ± 17	

Für den ECOG-Status und den PET-Befund bei PR nach Konsolidation I wurde ein statistisch signifikanter Einfluss auf die DFS-Wahrscheinlichkeit (ECOG) bzw. die OS-Wahrscheinlichkeit (PET-Befund) festgestellt. Im Folgenden werden jedoch auch die Ergebnisse ausgewählter Parameter dargestellt, bei denen zwar kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Überleben identifiziert wurde, die Intergruppenunterschiede aber dennoch klinisch relevant sein könnten.

#### 4.2.7.1 ECOG-Status

Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 0–1 hatten eine 2-Jahres OS-Rate von 79 ± 4 %. Die Rate bei Patienten mit einem ECOG Status von 2 oder mehr lag bei 53 ± 12 %. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (p = 0,115). Im DFS zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p = 0,02). Die 2-Jahres DFS-Wahrscheinlichkeit lag bei Patienten mit einem Status von 0–1 bei 73 ± 5 %, bei Patienten mit einem Score ≥ 2 bei 43 ± 13 %.

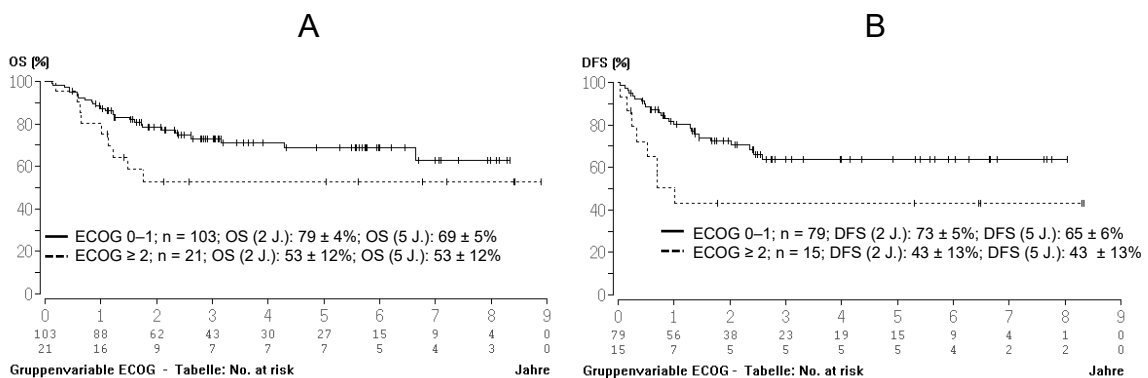
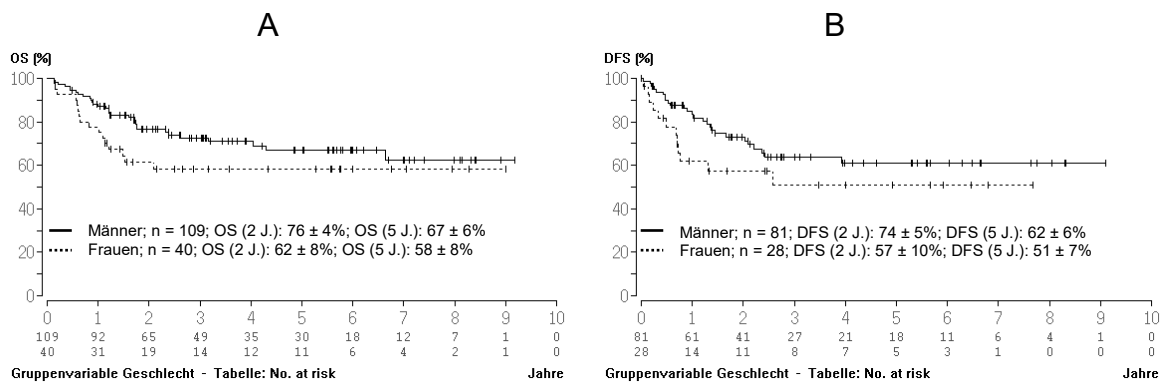


Abbildung 12 Overall Survival (A) und Disease Free Survival (B) nach ECOG-Status



### 4.2.7.2 Geschlecht

Das Geschlecht stellte keinen statistisch signifikanten Einflussfaktor für das OS oder DFS dar. Männer wiesen mit  $76 \pm 4 \%$  bzw.  $74 \pm 5 \%$  jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein 2-Jahres OS bzw. DFS als Frauen ( $62 \pm 8 \%$  bzw.  $57 \pm 10$ ).



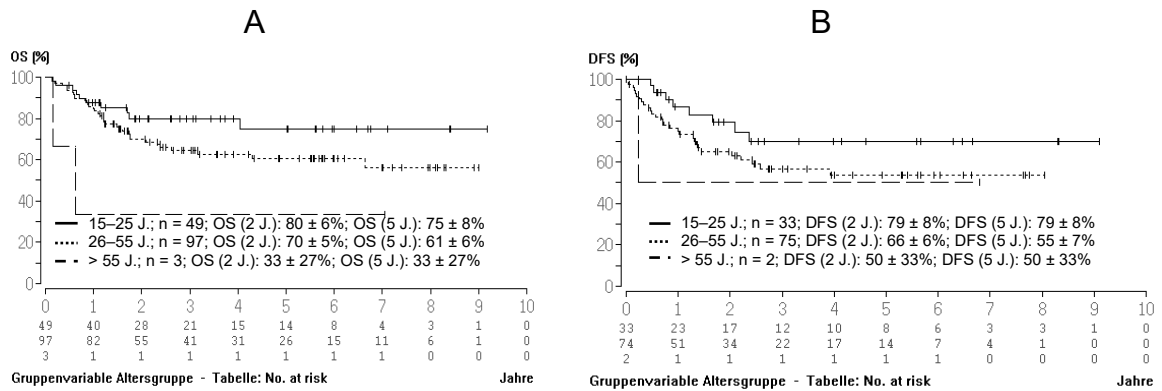
**Abbildung 13 Overall Survival (A) und Disease-Free Survival (B) nach Geschlecht**

### 4.2.7.3 Alter

Bei Patienten, die bei Diagnose zwischen 15 und 25 Jahren alt waren, lag die 2-Jahres OS-Wahrscheinlichkeit bei  $80 \pm 6 \%$ . In der Gruppe der 26–55jährigen lag die Rate bei  $70 \pm 5 \%$ , bei Patienten über 55 Jahren bei  $33 \pm 27 \%$ . Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,06$ ).

Auch für das DFS wurde gezeigt sich mit zunehmendem Alter ungünstigere Ergebnisse. In der Gruppe der bei Diagnose 15–25jährigen lag die 2-Jahres DFS-Wahrscheinlichkeit bei  $79 \pm 8 \%$ . Bei Patienten zwischen 26 und 55 Jahren lag das DFS bei  $66 \pm 6 \%$ , bei Patienten über 55 Jahren bei  $50 \pm 35 \%$ . Der *P*-Wert für den Unterschied zwischen den ersten beiden Altersgruppen betrug 0,16; für alle drei Altersgruppen 0,32.

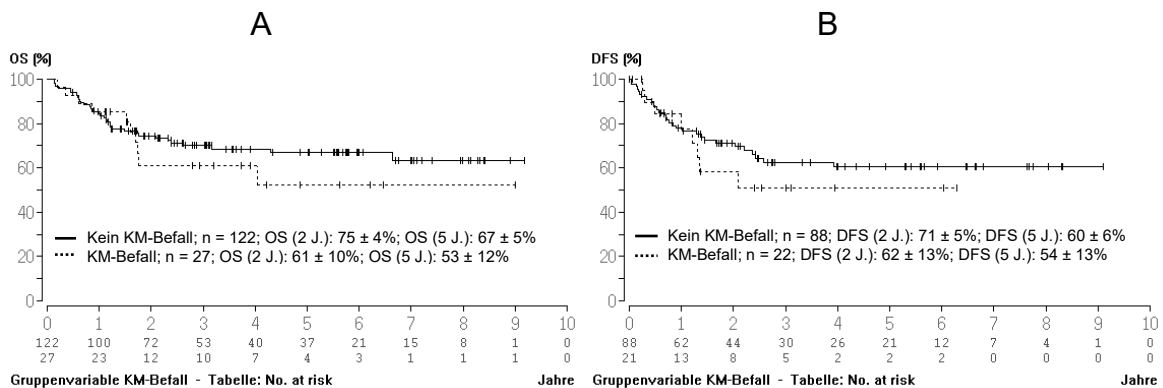
Bei einem Vergleich von Patienten bis einschließlich dem Altersmedian von 31 Jahren vs. Patienten über 31 Jahren zeigte sich weder im OS noch im DFS ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,20$  bzw.  $p = 0,78$ ).



**Abbildung 14 Overall Survival (A) und Disease-Free Survival (B) nach Altersgruppen**

#### 4.2.7.4 Knochenmarkbefall

Ein initialer Knochenmarkbefall von  $\geq 5\%$  stellte in dieser Population weder für das OS noch das DFS einen prognostischen Faktor dar. Während der ersten zwei Jahre nach Diagnose war die Wahrscheinlichkeit für ein OS und DFS für Patienten mit und ohne Knochenmarkbefall nahezu identisch. In den weiteren Jahren könnte sich eine ungünstigere OS-/DFS-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit initialem Knochenmarkbefall zeigen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,69$  bzw.  $p = 0,46$ ).

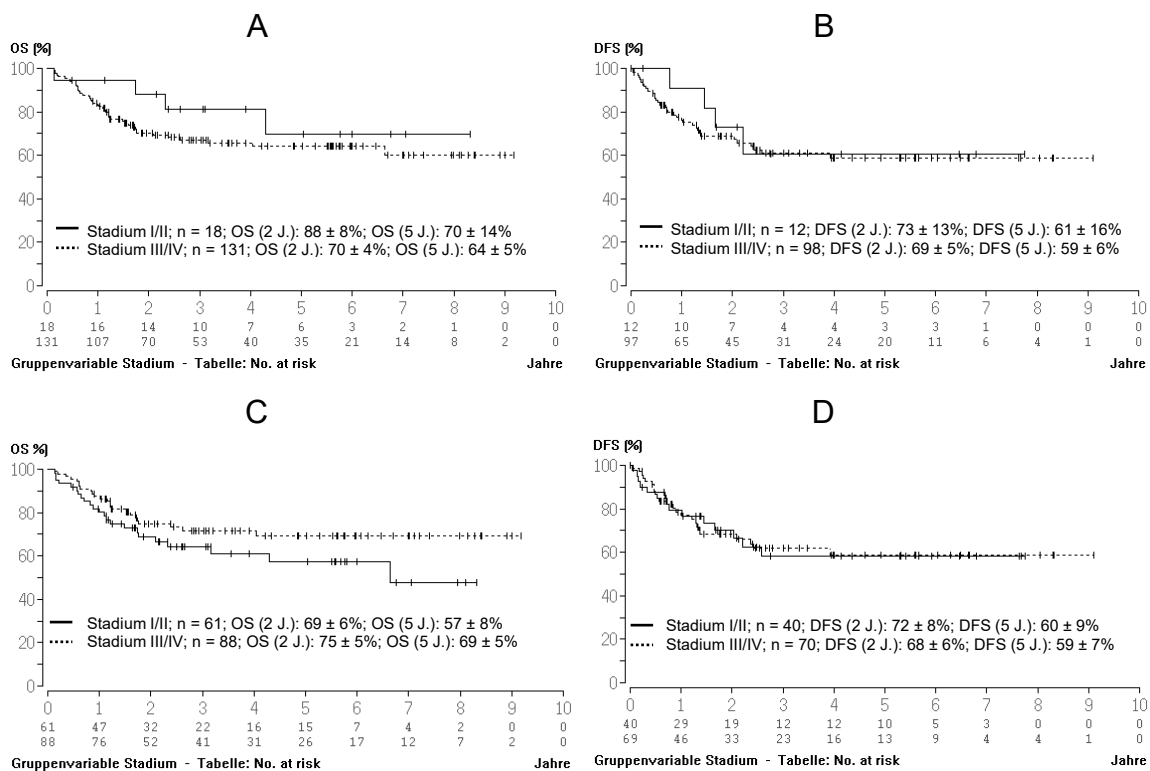


**Abbildung 15 Overall Survival (A) und Disease-Free Survival (B) bei Patienten mit und ohne Knochenmarkbefall**

#### 4.2.7.5 Stadium

Der Einfluss des initialen Erkrankungsstadiums auf das Überleben wurde auf der Basis zweier verschiedener Stagingarten getestet (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Wird eine Effusion als disseminierter Befall gewertet, so führte dies beim Staging zu einem Stadium IV. Bei Verwendung dieser Definition lag die OS-Wahrscheinlichkeit für Patienten mit Stadium III oder IV für nahezu den gesamten Beobachtungszeitraum unterhalb der für Patienten mit Stadium I oder II. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant ( $p = 0,32$ ). Wird ein Pleura- oder Perikarderguss nicht als disseminierte Erkrankung gewertet, so war die OS-Wahrscheinlichkeit von Patienten mit Stadium III/IV für den Beobachtungszeitraum günstiger als die von Patienten mit Stadium I oder II. Auch hier war der Unterschied nicht statistisch signifikant ( $p = 0,13$ ).



**Abbildung 16 Überleben nach Stadium: (A) Overall Survival wenn Effusion = diss. Befall, (B) Disease Free Survival wenn Effusion = diss. Befall, (C) Overall Survival wenn Effusion  $\neq$  diss. Befall, (D) Disease Free Survival wenn Effusion  $\neq$  diss. Befall**

Beim DFS zeigten sich ab dem zweiten Jahr nach Diagnose keine Unterschiede mehr zwischen Patienten mit Stadium I/II und Patienten mit Stadium III/IV. Dies gilt unabhängig davon, ob eine Effusion in das Staging eingeht oder nicht.

### 4.2.7.6 Internationaler Prognostischer Index

Das OS von Patienten mit unterschiedlichen Risiken gemäß IPI-Score unterschied sich nach zwei Jahren nur geringfügig: Die OS-Wahrscheinlichkeit von Patienten mit einem IPI-Score von 0 bis 1 (niedriges Risiko) betrug  $77 \pm 9\%$ , die von Patienten mit einem Score von 2 (niedrig-intermediäres Risiko) betrug  $79 \pm 8\%$  und die von Patienten mit einem Score von 3 (hoch-intermediäres Risiko)  $70 \pm 7\%$ . Lediglich Patienten mit einem Score von 4 (hohes Risiko) wiesen mit  $38 \pm 29\%$  eine deutlich geringere OS-Wahrscheinlichkeit auf. Es handelt sich hier jedoch nur um vier Patienten. Die OS-Raten nach fünf Jahre betragen nach aufsteigendem Risiko:  $56 \pm 12\%$ ,  $69 \pm 9\%$ ,  $67 \pm 7\%$  und  $38 \pm 29\%$ .

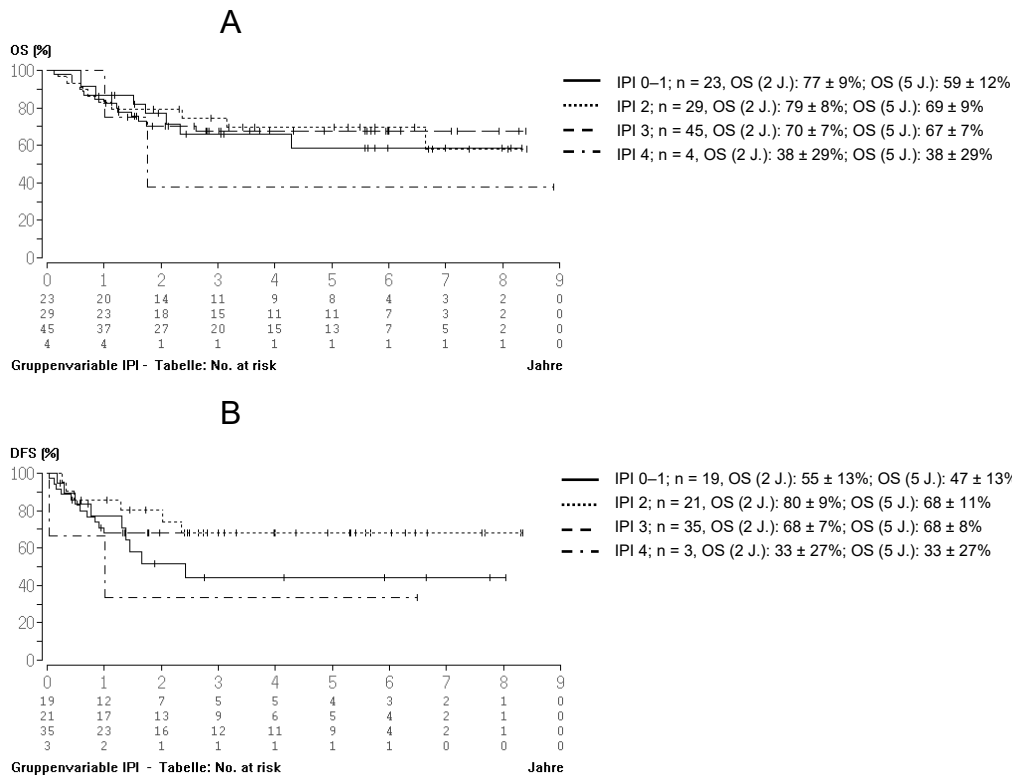


Abbildung 17 Overall Survival (A) und Disease-Free Survival (B) nach IPI-Score

### 4.2.8 Minimal Disseminated Disease und Minimal Residual Disease

Für die Auswertung des MRD-Verlaufs mittels Real-Time PCR wurde Material von 14 Patienten aus acht verschiedenen Kliniken eingesandt (vgl. Tabelle 42).

Die Hälfte dieser Patienten hatte in der zytologischen Untersuchung einen initialen Knochenmarkbefall von mindestens 5 %. Die Empfehlung des Studienprotokolls und der Therapieempfehlung für ein zentrales MRD-Monitoring wurde somit nur bei 27 % der Patienten mit Knochenmarkbefall (7 von 26 Patienten) umgesetzt. Die Empfehlung, auch Primärmaterial von Patienten ohne mikroskopisch feststellbarem Knochenmarkbefall zur MDD-Bestimmung und MRD-Analyse im Therapieverlauf einzusenden, wurde lediglich bei 6 % der Patienten (7 von 123 Patienten) umgesetzt. Das Markerscreening erfolgte in diesen Fällen aus Lymphknotengewebe oder Ergussmaterial. Die Ergebnisse der MDD- und MRD-Analysen ist in Tabelle 42 im Anhang B dargestellt.

Bei acht Patienten wurden zwei Immunglobulin- (Ig-) oder TCR-Genrekombinationen zur MRD-Bestimmung verwendet, bei sechs Patienten nur eine Genrekombination.

Bei allen sieben Patienten ohne zytologisch festgestellten Knochenmarkbefall konnte eine MDD festgestellt werden (1, 2 und 5 % klonale Blastenpopulation, ein Patient mit 0,04 %, drei mit > 5 %). Von sechs dieser Patienten lag Material zum Zeitpunkt T3 vor. Vier dieser Patienten wiesen zu T3 eine molekulare CR auf. Drei von ihnen waren zu diesem Zeitpunkt auch in extramedullärer CR, ein weiterer erreichte eine CR nach Salvagechemotherapie mit anschließender SZT. Alle vier Patienten waren bei Datenbankschluss in CCR. Zwei Patienten zeigten zu T3 ein molekulares Versagen. Einer wies zu diesem Zeitpunkt auch einen extramedullären Progress auf, der zweite Patient war in zytologischer und extramedullärer CR und erhielt aufgrund des MRD-Befundes zu T3 nach Therapieabschluss eine einjährige Erhaltungstherapie. Kurz nach Ende der Erhaltungstherapie erlitt er ein molekulares Rezidiv mit Übergang in ein zytologisches Rezidiv/T-ALL. Bei einem Patienten mit Analyse bei Erstdiagnose und molekularer CR zu T2 wurde zu T3 kein Material eingesandt. Dieser Patient erhielt aufgrund eines mediastinalen Resttumors zu T3 eine Salvagechemotherapie und war bei Datenbankschluss in CCR.

Von sieben Patienten mit zytologisch nachweisbarem initialem Knochenmarkbefall war zum Zeitpunkt T3 ein Patient in molekularer CR. Dieser Patient war bis zum Datenbankschluss in CCR. Drei der sieben Patienten hatten bei T3 einen niedrig positiven molekularen Remissionsstatus. Zwei von ihnen waren bis

Datenbankschluss nach konventionellen Kriterien in CCR, ein Patient erlitt ein Jahr nach CR ein Rezidiv im Knochenmark. Zwei weitere der o. g. sieben Patienten hatten zum Zeitpunkt T3 einen positiven, jedoch nicht quantifizierbaren molekularen Status. Beide Patienten erhielten eine allogene SZT (ein Patient in CR1, ein Patient mit mediastinalem Resttumor ohne PET-Evaluation und daher unklarem extramedullären Remissionsstatus). Der erstgenannte Patient war bei Datenbankschluss in CCR, der zweite Patient erlitt sechs Monate nach SZT ein Rezidiv im Knochenmark. Bei einem Patienten wurde zu T3 bei zytologischer und extramedullärer CR ein molekulares Versagen festgestellt. Der Patient brach die Therapie aufgrund einer protrahierten Panzytopenie ab, erlitt einen weiteren Anstieg des MRD-Wertes sowie ein extramedulläres Rezidiv und wurde im Weiteren stammzelltransplantiert.

### 4.3 Primäres Therapieversagen

Insgesamt 29 Patienten zeigten in der Erstlinientherapie bis zum Zeitpunkt T3 ein unzureichendes Therapieansprechen (No Change, Progress oder PR). Acht Patienten erhielten eine Salvagetherapie aufgrund von fehlendem Ansprechen / No Change oder Progress zu T1, T2 oder T3. Einundzwanzig Patienten erhielten eine Salvagetherapie aufgrund einer PR zu T3 (11 Patienten mit konventionell bestimmter PR, zehn Patienten mit PET-positivem Restbefund).

Grund für eine PR zu T3 war bei 89 % der Patienten mit Informationen zum Befall ein mediastinaler Resttumor (17 von 19 Patienten mit Angaben). Bei 10 % der Patienten wurden weiterhin vergrößerte Lymphknoten festgestellt. Bei zwei Patienten lagen keine Angaben zur Lokalisation des Restbefalls bei PR vor.

**Tabelle 24** Zeitpunkt und Remissionsstatus bei primärem Therapieversagen

	Kohorte I; n = 21			Kohorte II; n = 13		Gesamt N = 29 n (%)
	T1	T2	T3	T1	T3	
PR	-	-	13	-	8	21 (66)
No Change / Progress	-	2	2	1	3	8 (25)

#### 4.3.1 Salvagetherapie bei PR zu T3

Alle 21 Patienten mit PR zu T3 erreichten durch ein bis vier Salvagetherapien eine CR oder CRu. Lediglich drei Patienten (14 %) erlitten im weiteren Verlauf

ein Rezidiv (vgl. Tabelle 40). Am häufigsten wurde die Erstlinientherapie mit Konsolidation II fortgesetzt (57 %). Darüber hinaus wurden verschiedene heterogene Salvagetherapien eingesetzt.

Nelarabin – zum Teil in Kombination mit Ifosphamid (Ifo) – wurde bei insgesamt sechs Patienten als Salvagetherapie bei PR eingesetzt. Zwei Patienten erreichten eine CR (33 %), drei Patienten blieben unverändert in PR, bei einem Patienten wurde ein Progress festgestellt. Insgesamt fünf Patienten erhielten CLAEG – zum Teil mit zusätzlicher Radiatio – als Salvagetherapie; bei allen diesen Patienten wurde danach weiterhin eine PR festgestellt. Fünf Patienten, die eine autologe oder allogene SZT – zum Teil nach vorheriger Radiatio – in PR erhielten, erreichten daraufhin eine CR. Die erste bis dritte Salvagetherapie sowie die Remissionsergebnisse sind in Tabelle 25 bis Tabelle 27 dargestellt. Detaillierte Angaben zu allen Patienten mit PR zu T3 sind im Anhang in Tabelle 40 aufgeführt.

Bei Patienten mit dokumentierter PR nach einer Salvagetherapie lagen leider keine zusätzlichen Informationen darüber vor, ob es sich bei einer PR um ein teilweises Ansprechen auf die Salvagetherapie oder um eine gegenüber dem letzten Evaluationszeitpunkt unveränderte PR handelte. Ob bei einer PR als Therapieergebnis ein Ansprechen auf die Salvagetherapie vorliegt, ist daher unklar.

**Tabelle 25 Erste Salvagetherapie und Therapieergebnis bei PR zu T3**

	Kons. <sup>u</sup> ; n (%)	(Radiatio +) CLAEG; n (%)	Nelarabin; n (%)	(Radiatio +) allog. SZT; n (%)	Gesamt; n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>12 (57)</b>	<b>5 (24)</b>	<b>3 (14)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>21 (100)</b>
CR/CRu	12	0	1	1	14 (67)
PR	0	5	1	0	6 (29)
Progress	0	0	1	0	1 (5)

**Tabelle 26 Zweite Salvagetherapie und Therapieergebnis bei PR zu T3 (Patienten ohne CR/CRu nach erster Salvagetherapie)**

	Konsolidation; n (%)	Nelarabin ± Ifo; n (%)	(Radiatio +) allog. SZT; n (%)	Gesamt; n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>1 (14)</b>	<b>2 (29)</b>	<b>4 (57)</b>	<b>7 (100)</b>
CR/CRu	0	1	4	5 (71)
PR	1	1	0	2 (29)

<sup>u</sup> Weiterführen der GMALL T-LBL Therapie mit Konsolidation II bis VI der Erstlinientherapie.

**Tabelle 27 Dritte Salvagetherapie und Therapieergebnis bei PR zu T3 (Patienten ohne CR/CRu nach zweiter Salvagetherapie)**

	Nelarabin; n (%)	autol. SZT; n (%)	Gesamt; n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>1 (50)</b>	<b>1 (50)</b>	<b>2 (100)</b>
CR/CRu	0	1	1 (50)
PR	1 <sup>v</sup>	0	1 (50)

#### **4.3.1.1 Fortführung der Erstlinientherapie bei PR zu T3**

Zwölf Patienten mit PR nach Konsolidation I wurden weiter gemäß der Erstlinientherapie behandelt. Alle erreichten im Verlauf eine CR/CRu. Bei drei Patienten (25 %) wurde eine CR nach Konsolidation II festgestellt, bei einem Patienten nach Reinduktion (13 %), bei zwei weiteren nach Konsolidation III (25 %). Bei den anderen sechs Patienten wurde kein weiteres Interimstaging durchgeführt und eine CR/CRu wurde erst nach Konsolidation VI / Therapieende dokumentiert.

#### **4.3.1.2 Salvagetherapie nach PET-bestätigtem primären Therapieversagen**

Eine Untergruppe der Patienten mit primärem Therapieversagen zu T3 stellten die Patienten dar, deren PR oder Progress zum Evaluationszeitpunkt T3 durch FDG-Anreicherung mit einer PET-Aufnahme bestätigt wurde. Bei diesen Patienten kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem festgestellten Restbefund um vitales Tumorgewebe handelt. Eine im späteren Verlauf mittels PET festgestellte Remission kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Salvagetherapie zurückgeführt werden.

Die erste Salvagetherapie sowie die Therapieergebnisse bei diesen Patienten sind in Tabelle 28 dargestellt. Alle Patienten, die weiter nach Erstlinientherapie behandelt wurden, erreichten eine CR (nach Konsolidation II, nach Reinduktion und nach Konsolidation III).

<sup>v</sup> Der Patient erhielt im Weiteren 6MP + MTX und wurde später als CR dokumentiert.



**Tabelle 28 Erste Salvagetherapie und Therapieergebnis nach PET-positivem Restbefund zu T3**

	Konsolidation; n (%)	Nelarabin; n (%)	(Radiatio +) CLAEG; n (%)	Gesamt n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>3 (30)</b>	<b>3 (30)</b>	<b>4 (40)</b>	<b>10 (100)</b>
C(M)R (PET-negativer Restbefund)	3	1	0	4 (40)
PR (PET-positiver Restbefund)	0	1	4	5 (50)
Progress	0	1	0	1 (10)

### 4.3.2 Salvagetherapie bei No Change / Progress

Acht Patienten erhielten eine Salvagetherapie aufgrund von No Change / Progress zu T1, T2 oder T3. Keiner dieser Patienten erreichte im Folgenden durch eine Salvagechemotherapie eine CR. Sechs der acht Patienten wurden nach verschiedenen Salvagetherapieversuchen auf ein palliatives Regime umgestellt. Zwei Patienten erhielten eine allogene SZT in anhaltendem Therapieversagen. Einer der transplantierten Patienten verstarb an Transplantationsfolgen vor erneuter Remissionskontrolle. Der zweite Patient erreichte nach SZT eine CR, verstarb aber zwei Monate nach SZT an einem Frührezidiv. Tabelle 29 und

Tabelle 30 geben die erste und zweite Salvagetherapie der Patienten wieder.

**Tabelle 29 Erste Salvagetherapie bei No Change / Progress zu T1, T2 oder T3**

	Kons. I; n (%)	Vorphase + Kons. I; n (%)	Nelarabin ± CY n (%)	CLAEG; n (%)	Palliativ; n (%)	Gesamt; n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>1 (13)</b>	<b>1 (13)</b>	<b>3 (38)</b>	<b>2 (25)</b>	<b>1 (13)</b>	<b>8 (100)</b>
Progress	1	1	3	2	0	7 (88)
Tod	0	0	0	0	1	1 (13)

**Tabelle 30 Zweite Salvagetherapie bei No Change / Progress zu T1, T2 oder T3**

	Nelarabin ± Ifo; n (%)	CLAEG; n (%)	DexaBEAM; n (%)	ICE; n (%)	Palliativ; n (%)	Gesamt; n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>2 (29)</b>	<b>1 (14)</b>	<b>2 (29)</b>	<b>1 (14)</b>	<b>1 (14)</b>	<b>7 (100)</b>
PR	0	0	1	0	0	1 (14)
Progress	2	1	1	1	0	5 (71)
Tod	0	0	0	0	1	1 (14)

## 4.4 Rezidiv

Wie bereits im Abschnitt 4.2.6.3 dargestellt, wurde bei insgesamt 31 (28 %) Patienten nach Remission in Erstlinientherapie im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv diagnostiziert. In Kohorte I erlitten bis Datenbankschluss 25 (33 %) Patienten ein Rezidiv, in Kohorte II sechs (18 %) Patienten.

### 4.4.1 Rezidivlokalisierung

Die häufigste Rezidivlokalisierung (48 %; 15/31) war das Knochenmark und zwar entweder als singulärer Befall (23 %) oder in Verbindung mit weiteren Befällen (29 %). Nur vier der 15 Patienten mit Knochenmarkbefall im Rezidiv hatten auch bei Erstdiagnose einen Befall von  $\geq 5$  %.

Die dokumentierten Rezidivlokalisierungen sind in Tabelle 31 zusammenfassend nach Hauptbefall aufgelistet. Tabelle 32 gibt sämtliche Befälle im Rezidiv wieder. Bei 15 Patienten (48 %) waren zwei oder mehr Lokalisationen betroffen. Drei Patienten mit negativem PET-Befund nach Konsolidation I erlitten ein Rezidiv: Einer erlitt ein ZNS-Rezidiv, einer ein Knochenmarkrezidiv und ein weiterer Patient ein Rezidiv im Knochenmark sowie im Mediastinum und den axillären Lymphknoten beidseits.

**Tabelle 31 Rezidivlokalisierung, Hauptbefall pro Patient<sup>w</sup>**

	Kohorte I; n = 25 n (%)	Kohorte II; n = 6 n (%)	Gesamt; N = 31 n (%)
Nur Knochenmark	6 (24)	1 (17)	7 (23)
Knochenmark und andere Regionen (außer ZNS)	5 (20)	2 (33)	7 (23)
Nur ZNS	2 (8)	0 (0)	2 (7)
ZNS und andere Regionen	1 (4)	1 (17)	2 (7)
Nur Mediastinum	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Mediastinum und andere Regionen außer ZNS und KM	5 (20)	0 (0)	5 (16)
Nur extranodal	1 (4)	1 (17)	2 (7)
Sonstige (LK, EN + LK)	5 (20)	0 (0)	5 (16)

<sup>w</sup> Besteht eine ZNS-Beteiligung, so wird der Patient für diese Kategorie gezählt, die Nennung für andere Kategorien (z. B. KM-Beteiligung, Mediastinalbeteiligung) entfällt. Besteht keine ZNS, aber eine Knochenmarkbeteiligung, so wird der Patient ausschließlich für diese Kategorie gezählt. Besteht keine ZNS- oder KM-Beteiligung aber ein Mediastinalbefall, so wird der Patient ausschließlich für diese Kategorie gezählt.

**Tabelle 32 Rezidivlokalisierung; alle Befälle**

	<b>Kohorte I; n = 25 n (%)</b>	<b>Kohorte II; n = 6 n (%)</b>	<b>Gesamt; N = 31 n (%)</b>
Knochenmark	11 (44)	4 (67)	15 (48)
ZNS	3 (12)	1 (17)	4 (13)
Mediastinum	6 (24)	2 (33)	8 (26)
Extranodal	10 (40)	3 (50)	13 (42)
LK	10 (40)	1 (17)	11 (52)

Während bei Erstdiagnose 93 % der Patienten einen mediastinalen Befall aufwiesen, wurde bei Rezidivdiagnose nur bei acht Patienten (26 %) eine Mediastinalbeteiligung festgestellt.

In der Kohorte I rezidierten 21 Patienten mit initialem Mediastinalbefall und Bestrahlung nach Induktion II. Sechs dieser Patienten (29 %) hatten im Rezidiv eine Mediastinalbeteiligung. In Kohorte II erlitten fünf Patienten mit initialem Mediastinalbefall ein Rezidiv, davon zwei (40 %) mit Mediastinalbeteiligung. Der Unterschied zwischen den Kohorten bezüglich des Auftretens eines Rezidivs im Mediastinum nach initialem Mediastinalbefall war nicht statistisch signifikant ( $p = 0,63$ ).

Fünfzehn von 31 Rezidiven traten im zweiten oder dritten Jahr nach Erreichen einer CR1 auf. Die Lokalisationen dieser Spätrezidive unterscheiden sich jedoch kaum von den Rezidivlokalisierungen bei Auftreten im ersten Jahr nach CR1.

**Tabelle 33 Rezidivlokalisierung bei Früh- und Spätrezidiven; Hauptbefall pro Patient**

<b>Rezidivlokalisierung</b>	<b>Frührezidiv <math>\leq 1</math> Jahr nach CR1 (n = 16) ; n (%)</b>	<b>Spätrezidiv <math>&gt; 1</math> Jahr nach CR1 (n = 15) n (%)</b>	<b>Gesamt; (N = 31) n (%)</b>
<b>Nur Knochenmark</b>	2 (13)	5 (33)	7 (22)
<b>Knochenmark und andere Regionen (außer ZNS)</b>	3 (19)	4 (27)	7 (22)
<b>Nur ZNS</b>	2 (13)	0 (0)	2 (6)
<b>ZNS und andere Regionen</b>	1 (6)	1 (7)	2 (6)
<b>Nur Mediastinum</b>	1 (6)	0 (0)	1 (3)
<b>Mediastinum und andere Regionen außer KM und ZNS</b>	3 (19)	2 (13)	5 (16)
<b>Nur extranodal</b>	1 (6)	1 (7)	2 (6)
<b>Sonstige (LK, LK + EN)</b>	3 (19)	2 (13)	5 (16)

#### 4.4.2 Rezidivtherapie

Von 25 Patienten lagen Daten zur Rezidivtherapie und den Therapieergebnissen vor. Insgesamt erreichten 13 Patienten (52 %) eine zweite Remission (CR2): Vier (25 %) Patienten mit Frührezidiv, drei (38 %) Patienten mit Rezidivdiagnose ein bis zwei Jahre nach CR1 und sechs (86 %) Patienten mit Rezidiv mehr als zwei Jahre nach CR1. Sechs Patienten (24 %) verstarben im Rezidiv, sechs weitere Patienten (24 %) verstarben nach SZT ohne erneute Evaluation. Tabelle 38 im Anhang B zeigt die Therapie und das Therapieergebnis aller Rezidivpatienten.

Die erste bis dritte Rezidivtherapielinie sind in Tabelle 34 bis Tabelle 36 dargestellt. In vierter Therapielinie (n = 8) wurde ein Patient mit Chemotherapie (Forodesin) behandelt (Ergebnis: No Change). Bei fünf Patienten wurde eine SZT durchgeführt (Ergebnis:  $n_{(CR2)} = 3$ ,  $n_{(No\ Change)} = 1$ ,  $n_{(Tod\ ohne\ Evaluation)} = 1$ ). Ein weiterer Patient wechselte in ein palliatives Behandlungsregime. In fünfter Therapielinie (n = 2) wurden der zuvor mit Forodesin behandelte Patient sowie ein weiterer mit zuvor erfolgter autologer SZT allogenen transplantiert. Ein Patient verstarb ohne erneute Evaluation, ein Patient erreichte eine CR2.

Siebzehn Patienten (68 %) erhielten im Rahmen der Rezidivtherapie eine allogene Stammzelltransplantation. Zehn dieser Patienten wurden in PR, Progress oder No Change transplantiert, fünf Patienten in CR2, bei zwei Patienten ist der Remissionsstatus vor Transplantation unbekannt. Zwei der 17 allogenen transplantierten Patienten hatten im Vorfeld eine autologe SZT erhalten.

**Tabelle 34 Erste Rezidivtherapie und Therapieergebnis**

	CLAEG; n (%)	Nelarabin +Ifo od. +CY; n (%)	CHOEP od. ICE; n (%)	GMALL B- ALL/NHL <sup>x</sup> ; n (%)	GMALL T- LBL <sup>y</sup> ; n (%)	ARA-C + i. th. od. DexaHAM; n (%)	Gesamt; n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>4 (16)</b>	<b>12 (48)</b>	<b>2 (8)</b>	<b>2 (8)</b>	<b>2 (8)</b>	<b>3 (12)</b>	<b>25 (100)</b>
CR/CRu	0	0	1	2	1	0	4 (16)
PR	1	3	1	0	0	1	6 (24)
Progress	3	9	0	0	1	2	15 (60)

<sup>x</sup> GMALL B-ALL/NHL 2002 Block A und B ohne Rituximab.

<sup>y</sup> GMALL T-LBL 01/2004 Vorphase und Induktion.

**Tabelle 35 Zweite Rezidivtherapie und Therapieergebnis**

	CLAEG; n (%)	Nelarabin ± Ifo od. ± CY; n (%)	Dexa- BEAM od. DHAP; n (%)	MabC ± GEM + OXA; n (%)	Autol. SZT; n (%)	Allog. SZT; n (%)	Palliativ n (%)	Gesamt n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>5 (24)</b>	<b>3 (14)</b>	<b>5 (24)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>1 (5)</b>	<b>3 (14)</b>	<b>2 (10)</b>	<b>21 (100)</b>
CR/CRu	0	1	1	0	0	1	0	3 (14)
PR	2	0	1	0	0	0	0	3 (14)
Progress	3	2	2	2	0	1	0	10 (48)
unbekannt	0	0	1	0	0	0	0	1 (5)
Tod (o. Eval.)	0	0	0	0	1	1	2	4 (19)

**Tabelle 36 Dritte Rezidivtherapie und Therapieergebnis**

	Nelarab in ± CY; n (%)	Dexa- BEAM od. ICE; n (%)	MabC; n (%)	HAM + MabC; n (%)	GMALL T-LBL Ind. I; n (%)	6MP + MTX n (%)	Allog. SZT; n (%)	Palliativ; n (%)	Gesamt; n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>2 (14)</b>	<b>2 (14)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>1 (7)</b>	<b>3 (21)</b>	<b>3 (21)</b>	<b>14 (100)</b>
CR/CRu	1	0	0	0	0	0	1	0	2 (14)
PR	0	1	0	1	1	1	0	0	4 (29)
Progress	1	1	1	0	0	0	0	0	3 (21)
Tod (o. Eval.)	0	0	0	0	0	0	2	3	5 (36)

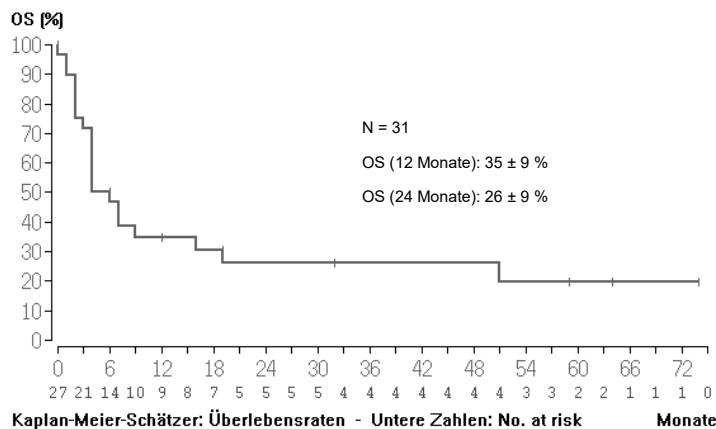
Die am häufigsten eingesetzten Chemotherapieregimes in der Rezidivtherapie waren CLAEG- und Nelarabin-basierte Therapien. Bei insgesamt 17 der 25 Patienten wurde in der Rezidivtherapie Nelarabin als Monotherapie (n = 7) oder in Kombination mit Cyclophosphamid (Cy) (n = 6) oder mit Ifosphamid (n = 4) eingesetzt. Lediglich ein Patient mit Nelarabin-Cyclophosphamid- und ein Patient mit Nelarabin-Ifosphamid-Therapie erreichten eine CR. Zwei weitere Patienten mit Nelarabin-Cyclophosphamid und ein Patient mit Nelarabin-Ifosphamid-Therapie erreichten eine PR. Bei allen Patienten mit Nelarabin-Monotherapie wurde No Change bzw. ein Progress festgestellt. CLAEG wurde bei neun Patienten als erste oder zweite Rezidivtherapie eingesetzt. Drei Patienten erreichten eine PR, bei sechs Patienten wurde ein Progress registriert. Kein mit CLAEG behandelter Patient erreichte eine CR.

#### 4.4.3 Überleben nach Rezidivdiagnose

Die Wahrscheinlichkeit für ein OS zwölf Monate nach Rezidivdiagnose betrug  $35 \pm 9 \%$ . Die mediane Überlebensdauer nach Rezidivdiagnose lag bei 4 Monaten. Insgesamt lebten neun der 31 Rezidivpatienten (29 %) länger als ein Jahr

nach Rezidivdiagnose. Diese neun Patienten hatten alle eine allogene SZT erhalten, davon fünf in CR, drei in PR und ein Patient mit unbekanntem Remissionsstatus vor Transplantation.

Von den 25 mit Patienten mit vollständigen Informationen zur Rezidivtherapie verstarben acht der 17 allogenen transplantierten Patienten (47 %) und der einzige Patient mit autologer SZT an transplantationsbedingten Ursachen. Sechs Patienten verstarben im Rezidiv, zwei Patienten erlitten ein weiteres Rezidiv.



**Abbildung 18 Overall Survival ab Rezidivdiagnose**

## 5 Diskussion

Die hier berichteten Daten bilden die bisher größte Population einheitlich behandelte T-LBL Patienten ab. Die Ergebnisse beschreiben die Effektivität der Erstlinientherapieregime der GMALL-Studie T-LBL 1/2004 und der GMALL-Therapieempfehlung für T-LBL. Der Vergleich der Kohorten ermöglicht erstmals eine Evaluation der Bedeutung der Mediastinalbestrahlung und potentieller Prognosefaktoren für das Therapieergebnis bei ansonsten gleicher Behandlung. Auch für die Salvagetherapie bei primärem Therapieversagen und Rezidiv bei T-LBL liegen erstmals größere Fallzahlen vor, die aufgrund der großen Variation der eingesetzten Therapien allerdings keine valide Aussage über die Effektivität einzelner Therapieansätze erlauben. Erstmals wurde auch eine genaue Bewertung des Therapieansprechens durch den Vergleich von CT- und PET-Ergebnissen durchgeführt.

## 5.1 Patientencharakteristika

Die soziodemographischen und klinischen Charakteristika der untersuchten Population entsprechen weitgehend denen anderer Studien.<sup>2,3,5,6,19,20</sup> Der Anteil von 73 % männlichen Patienten reflektiert die höhere Inzidenzrate bei Männern. Der Altersmedian von 31 Jahren bei Erstdiagnose entspricht dem mittleren Erkrankungsalter von 20–40 Jahren. Auch die Häufigkeit eines Mediastinalbefalls mit 93 %, verbunden mit Pleura- und Perikardergüssen (61 % bzw. 34 %) sowie der mit 2 % geringe Anteil von ZNS-Befällen entsprechenden Patientencharakteristika in anderen Studien.<sup>2,5,7,8,19</sup> Der Anteil der Patienten mit Knochenmarkbefall bei Erstdiagnose lag mit 18 % in der hier untersuchten Population unter dem anderer Kohorten, bei denen ein bis zwei Drittel der Patienten einen Befall aufwiesen.<sup>2,3,6-8,21</sup> Lepretre et al. berichteten mit 27 % für ihre Studienpopulation jedoch ebenfalls geringere Zahlen.<sup>5</sup> Der Grund für den im Vergleich geringeren Anteil an Patienten mit Knochenmarkbefall könnte darin liegen, dass andere Studienpopulationen häufig auch Patienten mit T-ALL oder B-LBL beinhalten. Der Patientenanteil mit B-Symptomen in der vorliegenden Population liegt mit 46 % dagegen lag über dem anderer Studien (11–36 %). Der Anteil der Patienten mit erhöhtem LDH-Wert (72 %) war ähnlich dem anderer Kohorten (56–84 %).<sup>2,3,5-8,19</sup>

Unabhängig davon, ob ein Pleura- oder Perikarderguss als disseminierter Befall in das Staging eingeht, wurde wie in anderen Untersuchungen mehr als die Hälfte der Patienten mit Stadium III/IV nach Ann-Arbor-Klassifikation diagnostiziert.<sup>2,5-8,24</sup> Damit war die Grundvoraussetzung für eine Vergleichbarkeit der hier untersuchten Population mit denen anderer Studien hinsichtlich der Therapieergebnisse gegeben.

Zwischen den beiden in dieser Arbeit untersuchten Kohorten I und II bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Eingangscharakteristika.

## 5.2 Erstlinientherapie

Hinsichtlich der Erstlinientherapie wurden Fragestellungen zur Bedeutung der Mediastinalbestrahlung, der PET-Untersuchung zu T3, zu prognostischen Faktoren, und der Effektivität der Therapie untersucht.

### 5.2.1 Therapiedurchführung und Dokumentation

Die Daten der hier berichteten Population zeigen eine hohe Protokolltreue bei der Durchführung der Erstlinientherapie hinsichtlich der einzelnen Chemotherapieblöcke, der Bestrahlungen und der Zeitpunkte der Remissionskontrollen. In Kohorte I erhielten 85 % der Patienten mit Indikation protokollgemäß eine Mediastinalbestrahlung im Anschluss an Induktion II und weitere 10 % eine Bestrahlung nach Konsolidation I. Bei zwei von vier nicht bestrahlten Patienten waren medizinische Kontraindikationen bekannt. Dies spricht für die generelle Durchführbarkeit der Mediastinalbestrahlung nach Induktion II. Der Verzicht auf die Mediastinalbestrahlung in der Therapieempfehlung (Kohorte II) wurde von den teilnehmenden Kliniken überwiegend umgesetzt. Lediglich fünf neu diagnostizierte Patienten wurden nach Januar 2011 noch analog zum Studienprotokoll mit Mediastinalbestrahlung behandelt. Die Protokolltreue bei der Schädelbestrahlung als ZNS-Prophylaxe lag in beiden Kohorten bei 98 %.

Die Rekrutierungszahlen blieben über die Jahre und Kohorten nahezu konstant bei 18–20 Patienten pro Jahr. Ausnahmen bildeten die Jahre 2009 und 2010 mit jeweils nur zwölf Patienten. Seit Einführung der Therapieempfehlung stiegen sowohl die Rekrutierungszahlen (von 12 im Jahr 2010 auf 20 im Jahr 2011 bzw. 27 Patienten im Jahr 2012) als auch die Rate der evaluierbaren Patienten, die mit 96 % für diese Kohorte sehr hoch lag. Dies spricht für eine gleichbleibend hohe Akzeptanz der Therapie und unterstreicht die Bedeutung der GMALL-Therapieempfehlungen für die Behandlung dieser seltenen Lymphomentität im Rahmen der Standardversorgung.

Für die wesentlichen Informationen wie Ein- und Ausschlusskriterien, Krankheitsbild bei Diagnose sowie in Kohorte I der Remissionsstatus wurden für diese Arbeit Quelldatendokumente (Arztbriefe und Befunde) zum Abgleich mit den dokumentierten Daten angefordert. Durch den Quelldatenabgleich konnten verschiedene Dokumentationsfehler identifiziert und korrigiert werden. Die häufigsten Abweichungen, die auf Grundlage der Quelldaten für die Auswertung korrigiert wurden, waren:



- Stadieneinteilung nicht nach modifizierten Ann-Arbor-Kriterien
- Remissionsbewertung nur auf Grundlage der Knochenmarkzytologie ohne Berücksichtigung der Bildgebung
- Nicht einheitliche Bewertung eines Resttumors als PR oder CRu (Bewertung eher klinik- bzw. arztabhängig)
- Keine Berücksichtigung der PET-Informationen für die Benennung des Remissionsstatus (z. B.: PET-negativer Resttumor als „PR“ bezeichnet)

Die Vereinheitlichung und Korrektur verschiedener Parameter aufgrund der Quelldaten war daher ein wichtiges Element dieser Arbeit und trug zu einer deutlichen Verbesserung der Datenqualität bei.

### **5.2.2 Therapieansprechen und Überleben**

Die Effektivität der angewandten Therapiekonzepte wird im Folgenden im Hinblick auf verschiedene Fragen diskutiert: Bedeutung der Mediastinalbestrahlung in der Erstlinientherapie (Vergleich der untersuchten Kohorten), Effekt der Therapieintensivierung (Vergleich mit historischen GMALL T-LBL Daten<sup>2</sup>) sowie Effektivität der GMALL T-LBL Therapie im Vergleich mit Ergebnissen anderer T-LBL Studien. Als übergeordnetes, wesentliches Ergebnis der Arbeit ist festzuhalten, dass die formale Feststellung einer Vollremission bei T-LBL in beiden Kohorten erst relativ spät erfolgen kann. Nach Induktion (T1) lag die CR-Rate bei nur 34 %, nach Mediastinalbestrahlung (T3; Kohorte I) bei 57 % und nach Konsolidation I (T3) bei 76 %. Selbst nach Konsolidation I wurde noch bei 15 % der Patienten eine PR festgestellt. Auch die im Weiteren dargestellte prognostische Wertigkeit des Ansprechens deutet darauf hin, dass vor allem aufgrund der langsamen Rückbildung residueller Mediastinaltumoren die konventionelle Bildgebung für die frühen Entscheidungen z. B. im Hinblick auf Therapieintensivierungen wenig hilfreich ist.

### **5.2.2.1 Vergleich der Kohorten: Bedeutung der Mediastinalbestrahlung in der Erstlinientherapie**

Der wesentliche Unterschied in der Therapie der beiden Kohorten bestand im Verzicht auf die standardmäßige Mediastinalbestrahlung nach Induktion in der Kohorte II. Der Vergleich der Therapieergebnisse der beiden Kohorten ermöglicht somit in gewissem Umfang eine Aussage über die therapeutische und prophylaktische Bedeutung der Mediastinalbestrahlung in der T-LBL Therapie.

In Kohorte I wiesen 77 % der Patienten zum Zeitpunkt T3 eine CR oder CRu auf. In Kohorte II waren es 75 %. Eine PR erreichten 14 % bzw. 18 %. Bei 5 % bzw. 7 % der Patienten wurde unter Therapie bis zu T3 ein Progress oder ein Rezidiv festgestellt. Die jeweiligen Ansprechraten in den beiden Kohorten waren somit nahezu gleich. Patienten mit PR zum Zeitpunkt T3 hatten in Kohorte I zu 91 % und in Kohorte II zu 88 % einen mediastinalen Resttumor. Die PET-CT-Aufnahmen bei PR-Patienten zum Zeitpunkt T3 zeigten, dass es sich in 57 % (Kohorte I) bzw. 40 % (Kohorte II) um vitales Gewebe handelte. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die Mediastinalbestrahlung keinen therapeutischen Zusatznutzen im Sinne einer höheren CR-Rate bzw. eines stärkeren Rückgangs des mediastinalen Befalls hatte. Einschränkend ist hinzuzufügen, dass die PET-Untersuchungen nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurden, bei denen gemäß Protokoll bzw. Therapieempfehlung eine PET empfohlen wurde.

Der Vergleich der Kohorten zeigt ebenfalls, dass Patienten ohne Mediastinalbestrahlung nach Induktion II eine um 19 Tage kürzere Therapieunterbrechung bis zum Beginn von Konsolidation I hatten. Sollte tatsächlich ein therapeutischer Effekt der Bestrahlung vorliegen, so wurde dieser durch die höhere Therapiedichte aufgrund der kürzeren Therapieunterbrechung in Kohorte II zumindest kompensiert. Da man nach neueren Studienergebnissen bei einem T-LBL grundsätzlich von einer disseminierten Erkrankung ausgehen muss, ist anzunehmen, dass eine längere Verzögerung der systemischen Therapie im Hinblick auf den Gesamterfolg der Therapie eher ungünstig ist. Für die ALL wurde gezeigt, dass eine Therapieverzögerung mit einem schlechteren Therapieer-

gebnis verbunden ist. Entsprechend führt eine höhere Therapiedichte zu einer tieferen Remission.<sup>109</sup>

Die Frage, ob eine Mediastinalbestrahlung einen prophylaktischen Effekt beinhaltet, kann vor dem Hintergrund der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit von Kohorte II von 1,4 Jahren nur vorsichtig beantwortet werden. Die Literatur sowie die Daten aus Kohorte I belegen, dass die meisten Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Erreichen der CR auftreten. In der Kohorte II wurden jedoch nur 10 von 34 CR-Patienten zwei Jahre lang nachbeobachtet. Vor diesem Hintergrund darf aus der niedrigeren Rezidivrate von 18 % in Kohorte II vs. 33 % in Kohorte I noch nicht abschließend geschlossen werden, dass das Therapiekonzept ohne Mediastinalbestrahlung überlegen ist. Ein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich des RFS in den Kohorten ( $p = 0,29$ ) ließ sich nicht feststellen. Ebenso bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den OS- und den DFS-Wahrscheinlichkeiten der Kohorten ( $p = 0,71$  bzw.  $p = 0,43$ ). Von den mediastinalbestrahlten Patienten in Kohorte I wiesen sechs von 21 Rezidivpatienten (29 %) im Rezidiv einen Mediastinalbefall auf. In Kohorte II waren es zwei von fünf Patienten (40 %). Bei einem dieser Patienten war zu T3 ein PET-negativer Restbefund festgestellt worden. Diese Fallzahlen sind jedoch zu gering, als dass hieraus ein Schluss für die prophylaktische Bedeutung der Mediastinalbestrahlung gezogen werden kann.

Zusammenfassend weisen die Daten jedoch darauf hin, dass eine Mediastinalbestrahlung als Bestandteil der Erstlinientherapie keinen messbaren Nutzen für die Patienten hat. Falls sich die vorläufigen Daten bestätigen, ist eine kürzere Unterbrechung der Chemotherapie durch den Verzicht auf eine Bestrahlung sogar mit einem besseren Langzeitergebnis verbunden. Gleichzeitig werden akute Nebenwirkungen und Spätfolgen der Bestrahlung vermieden. Hinsichtlich des Langzeitergebnisses empfiehlt sich eine erneute Auswertung, wenn weitere Nachbeobachtungsdaten für Kohorte II vorliegen. Das bisherige Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen pädiatrischer Studien und Studien für erwachsene T-LBL Patienten, in denen mit intensiver Chemotherapie und ohne Mediastinalbestrahlung hohe Überlebensraten erzielt wurden.<sup>5,27</sup>

### **5.2.2.2 Vergleich mit den Ergebnissen früherer GMALL-Therapien: Effekt der Therapieintensivierung**

Im Vergleich zu vorangegangenen GMALL-Therapieschemata für T-LBL Patienten wurde mit der Studie T-LBL 1/2004 die Chemotherapie durch die Einführung einer neuen Induktionstherapie mit Dexamethason anstelle von Prednison, den Einsatz von PEG-Asparaginase, die Durchführung einer intensiven Konsolidation I sowie weiterer Gaben von PEG-Asparaginase in Kombination mit Hochdosis-Methotrexat deutlich intensiviert. Die Therapieintensivierung führte zu einer Verlängerung der Dauer der Erstlinientherapie von sechs auf zwölf Monate. Die Gesamtdosis der Mediastinalbestrahlung wurde von 24 auf 36 Gy (Kohorte I) erhöht. Der Unterschied zwischen der Therapie der in dieser Arbeit ausgewerteten, aktuellen Kohorten und einer historischen GMALL T-LBL Kohorte bestand damit im Wesentlichen in der Therapieintensität. Der Unterschied zwischen den Therapieergebnissen der aktuellen und der historischen Kohorte bildet den Nutzen dieser Therapieintensivierung ab.<sup>2</sup> Bei der Interpretation dieses Unterschieds muss limitierend berücksichtigt werden, dass die Daten der historischen Kohorte retrospektiv berichtet wurden und eine gewisse Patientenselektion seitens der berichtenden Zentren erfolgt sein könnte. Anders als bei den prospektiven Daten der aktuellen Kohorten I und II existierte keine Intent-to-Treat-Population, die eine Betrachtung aller behandelten Patienten ermöglichen würde. Ein Vergleich der Therapieergebnisse der aktuellen und der historischen Kohorte muss daher immer unter Berücksichtigung dieses grundlegenden Unterschiedes zwischen den betrachteten Populationen bewertet werden. Zudem entsprachen die damaligen Dokumentationsstandards nicht denen der aktuellen Population.

In der Publikation früherer GMALL-Studien durch Hoelzer et al. wurde eine CR-Rate von 93 % (42/45 Patienten) nach Konsolidation I berichtet.<sup>2</sup> Trotz intensivierter Therapie erreichten in der aktuellen Population lediglich 73 % der Patienten eine CR. Wie dieser Unterschied der CR-Raten in der historischen und der aktuellen Population zu interpretieren ist, ist unklar. Es ist am ehesten wahr-

---

<sup>2</sup> Da sich die aktuellen Kohorten I und II in ihren Ergebnissen nicht statistisch signifikant unterscheiden, werden sie für den Vergleich mit anderen Gruppen als eine Gesamtkohorte betrachtet.

scheinlich, dass in den historischen Daten eine Gesamtemission berichtet wurde und die einzelnen Evaluierungszeitpunkte in der retrospektiven Analyse nicht eindeutig eingehalten wurden. Denkbar ist auch, dass Patienten mit primärem Therapieversagen vereinzelt nicht berichtet wurden, wenn frühzeitig das Therapieschema gewechselt wurde. In der historischen Kohorte lag die PR-Rate bei 4 %, die Rate in der aktuellen Kohorte liegt mit 22 % deutlich darüber. Auch dies könnte dafür sprechen, dass in der historischen Kohorte die Gesamtemission berichtet wurde und Patienten, die nach Konsolidation I eine PR aufwiesen, zu einem späteren Zeitpunkt aber eine CR erreichten, als CR-Patienten dokumentiert wurden. Dies unterstreicht die Bedeutung des im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Quelldatenabgleichs in der aktuellen Kohorte. Ein Therapieversagen wurde nur in der aktuellen Kohorte beobachtet (1 %). Die Rate der Induktionstoten ist mit 2 % in der historischen und 3 % in der aktuellen Kohorte vergleichbar, die intensivierete Therapie in der aktuellen Kohorte war somit nicht mit einer höheren Frühmortalität verbunden.

Die in der aktuellen Population um zwölf Prozentpunkte höhere Wahrscheinlichkeit für ein 2-Jahres OS zeigt, dass die niedrigere CR-Rate nicht mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden ist. Die Wahrscheinlichkeit für ein 2-Jahres OS lag in der historischen Kohorte bei 59 %, in der aktuellen Population lag sie mit 72 % deutlich höher. Auch die Wahrscheinlichkeit für ein OS von sieben Jahren lag in der aktuellen Population mit 62 % höher als in der historischen Kohorte mit 51 %.

Die Wahrscheinlichkeit für ein 7-Jahres DFS lag in der früheren Studie bei 62 %, die der aktuellen Population war mit 61 % vergleichbar hoch. Diese Daten unterstützen die Hypothese, dass in der historischen Kohorte lediglich der abschließende Remissionsstatus berichtet wurde und alle Patienten unabhängig vom CR-Zeitpunkt in die DFS-Berechnung eingingen. Da in der aktuellen Population alle 21 PR-Patienten nachfolgend eine CR erreichten und lediglich drei Patienten (14 %) rezidierten, wäre die DFS-Wahrscheinlichkeit in der aktuellen Kohorte deutlich höher, wenn diese 21 Patienten auch in die DFS-Population einbezogen würden.

Die Wahrscheinlichkeit für eine anhaltende Remission nach zwei und nach sieben Jahren betrug in der historischen Kohorte jeweils 65 %. In der aktuellen

Population sank diese Wahrscheinlichkeit von 71 % nach zwei auf 60 % nach sieben Jahren. Die Rezidivrate betrug in der historischen Kohorte 36 %. Die mediane Dauer bis zur Rezidivdiagnose lag bei 147 Tagen (23–426 Tagen). In der aktuellen Kohorte war die Rezidivrate mit 28 % etwas geringer. Die mediane Remissionsdauer war mit 364 Tagen (16–1424 Tage) etwa sieben Monate länger. Dies legt nahe, dass die Verlängerung der Therapiedauer von sechs Monate in der historischen auf zwölf Monate in der aktuellen Kohorte zu einer Verschiebung des Rezidivzeitpunkts um die Dauer der verlängerten Konsolidation geführt hat. Gleichzeitig kann angenommen werden, dass die intensiviertere Therapie zu einer tieferen Remission geführt hat, die den Zeitpunkt eines Rezidivs nach hinten verschob. Sechzehn (52 %) der 31 Rezidivpatienten in der aktuellen Kohorte rezidierten unter Konsolidationstherapie. Daher kann nicht einfach geschlussfolgert werden, dass eine weitere Therapieverlängerung mit den bisher eingesetzten Substanzen auch die Remissionsdauer weiter verlängert, da wie eine Untersuchung von Gökbuget et al. nahelegt, Patienten mit Rezidiv unter Konsolidation möglicherweise eine Resistenz gegen die bisherige Chemotherapie aufweisen.<sup>56</sup> Diese Patienten würden somit von weiteren Zyklen mit den gleichen Substanzen oder einer Erhaltungstherapie nicht profitieren.

### ***5.2.2.3 Vergleich mit Ergebnissen anderer T-LBL Therapiestudien (Effektivität der GMALL T-LBL Therapie)***

Ein Vergleich der Ergebnisse der in dieser Arbeit ausgewerteten Population mit denen anderer Studien ermöglicht eine Einordnung der Effektivität des Therapiekonzepts. Als limitierender Faktor beim Vergleich und bei der Interpretation des Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass die Fallzahlen bisher publizierter Studien zur T-LBL Therapie – mit Ausnahme der Untersuchung von Lepretre et al. – zwischen neun und maximal 80 Patienten liegen (vgl. Abschnitt 1.8). Die Ergebnisse dieser Studien sind daher sehr viel stärker von Einzelfällen beeinflusst. Für alle Studien mit SZT ist zudem einschränkend hinzuzufügen, dass es sich bei der SZT-Kohorte sehr wahrscheinlich um selektierte Patienten handelt, die a) bis zum Zeitpunkt der SZT überlebt haben, b) auf die vorangegangene Chemotherapie angesprochen haben und c) deren Allgemeinzustand die Durchführung einer SZT erlaubte (vgl. auch Abschnitt 1.6.3). Dies gilt umso

mehr für retrospektive Untersuchungen ohne Intent-to-Treat Population. Ergebnisse von SZT-Therapien sind daher nur bedingt mit denen vergleichbar, die in Therapien ohne SZT erzielt wurden. Ergebnisse, die ein OS ab dem Zeitpunkt der Randomisierung für die SZT darstellen, sind aufgrund der Patientenselektion nicht für einen Vergleich mit den Überlebensdaten dieser Arbeit geeignet.

Als Indikatoren für die Effektivität der Therapie werden im Folgenden das OS, das DFS und die CR-Rate der vorliegenden Population im Vergleich mit anderen Untersuchungsergebnissen diskutiert.

Die OS-Wahrscheinlichkeit betrug in der vorliegenden Population 72 % nach zwei und 63 % nach fünf Jahren und entspricht damit in etwa dem anderer Untersuchungen.<sup>3-7,22</sup> Die RFS-Wahrscheinlichkeit in der vorliegenden Population lag bei 70 % nach zwei,  $62 \pm 5$  % nach drei und  $60 \pm 6$  % nach fünf Jahren (DFS:  $70 \pm 5$  % nach zwei Jahren,  $59 \pm 5$  % nach 5 Jahren) und ist damit ebenfalls mit den Ergebnissen zum RFS und DFS der meisten genannten jüngeren Untersuchungen vergleichbar.<sup>4,5,7,22</sup> Alle Studien, die bessere Überlebensraten für ihre Studienpopulationen berichteten,<sup>3,6,8,20,48</sup> beinhalteten eine allogene oder autologe SZT, so dass die Ergebnisse aufgrund der Positivselektion von Patienten, die für eine SZT qualifizieren, nicht mit denen der vorliegenden GMALL-Population vergleichbar sind. Zudem liegen in den genannten Studien teilweise extrem kleine Fallzahlen mit zum Teil weniger als zehn Patienten pro Therapiearm vor.

Die einzige prospektive Studie mit einer der GMALL-Kohorte vergleichbar großen Population von T-LBL Patienten wurde von Lepretre et al. ( $n = 131$ ) publiziert.<sup>5</sup> Das Therapiekonzept beinhaltete ähnlich wie die GMALL-Therapie eine intensive Induktions-, Konsolidations- und Reinduktionschemotherapie. Patienten mit ZNS-Befall oder mit später CR nach einer zweiten Induktion (Salvage) wurden als Hochrisikopatienten definiert und erhielten bei Spenderverfügbarkeit eine allogene SZT in CRu/CR. Von 25 dieser Hochrisikopatienten erhielten 17 (68 %) eine SZT. Die Gründe, warum acht Hochrisikopatienten keine SZT erhielten, wurden nicht berichtet. Die Risiken für ein EFS-, OS- oder DFS-Ereignis bei transplantierten und nicht-transplantierten Hochrisikopatienten innerhalb der ersten drei Jahre unterschieden sich nicht signifikant. Es wurde versucht, den möglichen Bias zugunsten der SZT-Kohorte, der darin besteht, dass SZT-

Patienten bis zum Zeitpunkt der SZT bereits überlebt haben, durch eine Wertung der SZT als eine zeitabhängige Covariate im Cox-Model zu vermindern. Die TRM-Rate betrug 15 %, zwei (12 %) der transplantierten Patienten rezidierten während der Nachbeobachtungszeit. Die wesentlichen Unterschiede zur GMALL-Therapie waren die im Protokoll vorgesehene allogene SZT bei Patienten, die die Kriterien der Hochrisikodefinition erfüllten, sowie eine zweijährige Erhaltungstherapie. Ebenso wie in der GMALL (Kohorte II) wurde in der Erstlinientherapie auf eine Mediastinalbestrahlung verzichtet. Die Überlebensraten der Gesamtpopulation nach drei Jahren waren mit 69 % (OS) und 72 % (DFS) mit denen der GMALL-Population (3 Jahre: OS-Rate = DFS-Rate: 69 % bzw. 61 %) vergleichbar. Separate Überlebenswahrscheinlichkeiten für die transplantierten Patienten wurden nicht berichtet. Die Rezidivrate war mit 26 % bei vergleichbarer medianer Beobachtungsdauer ähnlich hoch wie in der GMALL-Population (28 %).

In den Studien von Hunault, Cortelazzo und Lepretre war eine SZT auf der Grundlage einer Risikostratifikation vorgesehen.<sup>3,5,6</sup> Die von ihnen angenommenen Risikofaktoren (initialer KM-Befall, MRD-Status, ZNS-Befall oder späte CR) wurden als prognostische Faktoren in der Literatur bisher jedoch nicht eindeutig bestätigt, sondern extrapolieren vielmehr Erkenntnisse aus der ALL-Therapie. In der Untersuchung von Lepretre et al. konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten transplantierte und nicht-transplantierte Hochrisikopatienten festgestellt werden, was die Bedeutung der angewandten Risikostratifikation infrage stellt. Die weitreichendste Risikodefinition wurde bei Cortelazzo et al. vorgenommen, bei der alle Patienten mit T-Linien LBL zunächst als Hochrisikopatienten mit SZT-Indikation betrachtet wurden. Lediglich T-LBL Patienten, die an Tag 70 der Therapie in molekularer CR waren, wurden nicht transplantiert. Konsequenz dieses Vorgehens war, dass T-LBL Patienten allein aufgrund eines fehlenden MRD-Markers oder fehlender Proben zur MRD-Analyse eine SZT erhielten.

In der T-LBL Erstlinientherapie der GMALL ist eine SZT nicht vorgesehen. Die Entscheidung für eine SZT als fester Bestandteil einer Erstlinientherapie sollte der mit einer SZT verbundenen Toxizität und Risiken nur auf der Basis konkreter Risikofaktoren getroffen werden. Da bisher jedoch nicht geklärt ist, welche



Faktoren mit einem höheren Rezidivrisiko verbunden sind, d. h. welche Patienten von einer SZT profitieren würden, ist die standardmäßige Durchführung einer SZT in der Erstlinientherapie anders als in der Salvagesituation nur begrenzt vertretbar.

In der hier ausgewerteten GMALL-Population wurde mit 76 % eine etwas geringere CR-Rate festgestellt als in anderen Studien (73–100 %<sup>2-4,8,84</sup>). Gleichzeitig zeigt diese Arbeit jedoch auch, wie stark die Remissionsbewertung von der Art der Bildgebung, dem einzelnen Befunder und vom Zeitpunkt der Remissionskontrolle abhängt. Dieses methodische Problem liegt mit großer Wahrscheinlichkeit auch in anderen publizierten Studien vor, so dass sich die CR-Rate aufgrund der mangelnden Validität wahrscheinlich nicht als unabhängiger Surrogatparameter für die Effektivität der Therapie eignet. Dies zeigt sich auch darin, dass die niedrigere CR-Rate der aktuellen GMALL-Population nicht mit einer geringeren OS-Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu anderen Studien verbunden war.

Eine geringe OS-Wahrscheinlichkeit in der GMALL-Population wäre zu erwarten, wenn eine CR spätestens zum Zeitpunkt T3 einen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben darstellen würde. Es ist jedoch ein wesentliches Ergebnis der Studie, dass eine späte CR erst nach Konsolidation I keine prognostische Bedeutung hat.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der hier ausgewerteten Population mit einer im Vergleich guten OS-Wahrscheinlichkeit eine gute Effektivität der GMALL T-LBL Therapie auch ohne eine SZT als Bestandteil der Erstlinientherapie.

### **5.2.3 Prognostische Faktoren**

In der vorliegenden Arbeit wurden neben verschiedenen Eingangscharakteristika die Verlaufparameter CR-Zeitpunkt, Remissionsstatus zum Zeitpunkt T3 – insbesondere des PET-Befundes zum Zeitpunkt T3 – sowie der MRD-Befund zu T3 auf ihren prognostischen Wert untersucht. Ziel war es, Faktoren zu ermitteln, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Rezidivs oder mit einer geringeren Überlebenschance assoziiert sind.

### **5.2.3.1 Prognostische Bedeutung der Eingangsparameter**

Als möglicherweise prognostische Faktoren wurden vor allem solche Eingangs- und Verlaufscharakteristika untersucht, die aus der ALL oder anderen malignen Lymphomen als prognostische Faktoren bekannt sind. Wie in den meisten anderen T-LBL Studien konnte jedoch auch in der vorliegenden Population kein prognostischer Einfluss dieser klassischen Faktoren festgestellt werden.<sup>3,6,8,20</sup> Lediglich für den ECOG bei Diagnose wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 2-Jahres DFS-Wahrscheinlichkeit von Patienten mit einem ECOG-Status von 0–1 (n = 103) im Vergleich zu Patienten mit einem Status von  $\geq 2$  (n = 21) gezeigt (73 % vs. 43 %, p = 0,02). Wie dieses Ergebnis zu interpretieren ist, ist bei fehlendem signifikanten Einfluss auf das OS (p = 0,12) jedoch unklar. Sieben der 15 Patienten mit einem ECOG-Status von  $\geq 2$  erlitten ein Frührezidiv innerhalb eines Jahres nach Erreichen einer CR. Ob die Patienten mit einem ECOG-Status von  $\geq 2$  und Frührezidiv aufgrund des schlechteren Allgemeinzustands bei Diagnose eine dosisreduzierte Therapie erhalten hatten oder längere Therapiepausen vorlagen, die zu einer geringeren Remissionstiefe geführt haben könnten, ging aus der vorliegenden Dokumentation nicht hervor. Auch Lepretre et al. stellten in ihrer Studie einen unabhängigen Einfluss des initialen ECOG-Status (0–2 vs.  $\geq 3$ ) auf das DFS fest.<sup>5</sup> Patienten mit erhöhtem ECOG-Status wiesen ein geringeres Überleben auf. Allerdings hatten in der Untersuchung lediglich zwei von 118 Patienten einen Skalenwert von  $\geq 3$ , so dass das Ergebnis mit Zurückhaltung betrachtet werden muss.<sup>5</sup>

Ob biologische Charakteristika des T-LBL einen Einfluss auf die OS- und DFS-Wahrscheinlichkeit haben, ist weiter offen. Der bei der ALL prognostisch relevante immunologische Subtyp (thymisch vs. non-thymisch; pro/prä vs. thymisch oder reifzellig) hatte in der vorliegenden T-LBL Population keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Der thymische Immunphänotyp ist häufig mit einer NOTCH1-Mutation verbunden.<sup>94</sup> Die prognostische Bedeutung von NOTCH1/FBXW7-Mutationen wurde bereits in verschiedenen anderen Studien untersucht.<sup>91,93-95</sup> Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich: Während manche Studien einen positiven prognostischen Wert feststellten, konnten andere Studien keinen Einfluss auf das Überleben oder die CR-Raten feststellen. In einer Untersuchung von Lepretre et al. war eine NOTCH1/FBXW7(N/F)-

Mutation ohne gleichzeitige RAS/PTEN-Veränderung mit einer günstigen Prognose verbunden.<sup>5</sup> Die molekulargenetische Analyse, die zur dieser Untersuchung zur Risikoeinstufung führte, war jedoch nur bei diagnostischem Material mit einer 50 %igen Infiltration möglich. Daher konnte die Prüfung des prognostischen Wertes der Genkombination lediglich bei 37 % (49/131) der Studienpatienten erfolgen. 25 dieser Patienten fielen durch fehlende N/F-Mutation in die Hochrisikogruppe, bei fünf weiteren führte die Bestimmung einer N/K-RAS- und PTEN-Mutation zu einer Hochrisikodiagnose. Da insgesamt 30 der untersuchten Patienten (61 %) das als ungünstig definierte Genprofil aufwiesen, ist diese Risikodefinition vergleichsweise unspezifisch. Es bleibt abzuwarten, ob die Ergebnisse zum prognostischen Einfluss des von Lepretre et al. beschriebenen genetischen Risikoprofils in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Als Unterpunkt wurde in dieser Arbeit geprüft, ob die Wertung eines Pleura- oder Perikardergusses als disseminierter Befall die prognostische Bedeutung des Erkrankungsstadiums verändert. Dies war nicht der Fall. Weder bei Wertung eines Ergusses – unabhängig vom weiteren Befall – als Stadium IV noch bei Staging ohne Berücksichtigung eines Ergusses konnte ein signifikanter Einfluss des Erkrankungsstadiums auf das Überleben festgestellt werden. Auch der bei anderen Lymphomen prädiktive IPI- oder aaIPI-Score oder das Vorliegen eines Bulks waren in der vorliegenden Population ohne prognostischen Wert für das Overall oder das Disease-Free Survival.<sup>110</sup>

Dass für Parameter, die als Indikator/Maß für die Tiefe der Erkrankung bei Diagnose gelten (LDH-Level, Knochenmarkbefall, Ann-Arbor-Stadium, IPI/aaIPI, LK-Bulk), kein Einfluss auf das Überleben festgestellt wurde, kann entweder auf eine generell fehlende prognostische Bedeutung dieser Faktoren oder auf die gute Effektivität des GMALL-Therapieschemas zurückzuführen sein.

### **5.2.3.2 Prognostische Bedeutung der MDD- und MRD-Ergebnisse**

Bei 48 % der Rezidive in der untersuchten Population lag eine Knochenmarkbeteiligung vor. MRD und MDD könnten daher wichtige prognostische Faktoren sein und als Entscheidungskriterien für eine intensivierte Therapie dienen.

Da nur sehr wenige Proben für eine MRD-Bestimmung eingesandt wurden, sind die Daten nicht geeignet, statistische Aussagen über den prognostischen Wert der MRD-Ergebnisse zu treffen. Allerdings war ein molekulares Therapieversagen mit einem Therapieversagen nach konventionellen Kriterien bzw. einem raschen Rezidiv nach Beendigung der Therapie verbunden. Dagegen waren alle Patienten mit molekularer CR zu T3 bei Datenbankschluss in CCR. Das gute Therapieergebnis der Patienten mit molekularer CR sowie das schlechte Ergebnis von Patienten mit molekularem Therapieversagen deckt sich mit den Erkenntnissen aus der ALL-Therapie, wo Patienten mit molekularem Versagen als Hochrisikopatienten eingestuft werden und in der Folge eine allogene SZT angestrebt wird.<sup>79</sup> Die Ergebnisse von Coustan-Smith et al. weisen in die dieselbe Richtung. In ihrer Studie waren die einzigen Patienten mit einem systemischen Rezidiv ( $n = 2$ ) zu allen Messzeitpunkten während der Induktion MRD-positiv.<sup>29</sup> In einer ebenfalls pädiatrischen Studie von Stark et al. erlitt der einzige Patient mit hoch-positivem MRD-Remissionsstatus während der Induktion als einziger von allen MRD-untersuchten Patienten ( $n = 10$ ) ein Rezidiv.<sup>28</sup> Bei den Untersuchungen von Stark et al. und Coustan-Smith et al. handelt es sich um Machbarkeitsstudien zur MRD-Bestimmung mit entsprechend kleinen Fallzahlen. Da in beiden Studien jedoch ähnliche Beobachtungen wie in der GMALL-Population gemacht wurden, könnte dies auf einen prognostischen Einfluss des MRD-Verlaufs hinweisen. Dies wäre in künftigen Studien zu überprüfen.

In der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, dass ein initialer Knochenmarkbefall nach morphologischen Kriterien keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das OS oder DFS der betrachteten Population hatte. Es ist jedoch unklar, ob eine per se ungünstige Prognose aufgrund eines Knochenmarkbefalls durch die intensive GMALL-Therapie aufgehoben wird oder ob ein Knochenmarkbefall generell kein prognostischer Faktor ist. Gleichzeitig ist offen, ob ein Knochenmarkbefall dann einen prognostischen Faktor darstellt, wenn bereits ein submikroskopischer Befall auf MDD-Niveau als Knochenmarkbefall gewertet würde. Die Anzahl der Proben für eine MDD-Bestimmung bei Erstdiagnose reichte jedoch nicht aus, um Aussagen über diese Fragen treffen und die prognostische Bedeutung der MDD beim T-LBL klären zu können.

### **5.2.3.3 Prognostische Bedeutung des Therapieansprechens und des PET-Befundes nach Konsolidation I**

In der vorliegenden T-LBL Population hatte eine PR zum Zeitpunkt T3 keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,29$ ). Auch der CR-Zeitpunkt (T1/T2/T3) stellte keinen prognostischen Faktor für das OS oder DFS dar ( $p = 0,81$  bzw.  $p = 0,75$ ). Die Ergebnisse der PET-Evaluation weisen in dieselbe Richtung. Überraschenderweise hatten Patienten mit PET-positivem Befund zu T3 eine höhere 2-Jahres OS-Wahrscheinlichkeit als PET-negative Patienten ( $p = 0,04$ ). Allerdings hatten vier der zehn PET-positiven Patienten eine Salvagetherapie und damit eine Therapieintensivierung erhalten, was eine Störvariable bei der Prüfung des prognostischen Wertes darstellen könnte. Aufgrund der geringen Fallzahlen von Patienten mit PET-Befunden und Remissionskontrollen zu allen drei Evaluationszeitpunkten wurde in der vorliegenden Untersuchung keine Multivariatanalyse durchgeführt, sodass keine Interaktionen von möglichen Einflussgrößen berechnet werden konnten. Die Ergebnisse bedürfen der Überprüfung vor allem anhand größerer Fallzahlen.

Lepretre et al. führten in ihrer Studie keine Therapiemodifikation aufgrund des PET-Ergebnisses nach Induktion durch. Sie stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen den EFS-, DFS- und OS-Raten von PET-positiven ( $n = 23$ ) und PET-negativen ( $n = 45$ ) Patienten fest.<sup>5</sup>

In verschiedenen Studien bei Patienten mit aggressiven Lymphomen und positivem PET-Befund im Interimstaging wurde hingegen ein signifikant höheres Risiko für ein Therapieversagen festgestellt.<sup>101-103</sup> Sowohl in diesen als auch in weiteren Studien mit Lymphompatienten erwies sich eine frühe CR als prognostischer Faktor für eine anhaltende Remission.<sup>27,98,104</sup> Auch in der T-ALL ist ein früher CR-Zeitpunkt mit einer besseren Prognose assoziiert.<sup>79</sup> Damit stellt sich die Frage, wie das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zu bewerten ist, d. h. ob Patienten mit einer PR zum Zeitpunkt T3 weiterhin als Hochrisikopatienten einzustufen sind und ob ein Wechsel des therapeutischen Regimes im Sinne einer Salvagetherapie notwendig ist. Tatsächlich erreichten alle zum Zeitpunkt T3 PET-positiven Patienten im weiteren Verlauf eine CCR und zwar auch solche, die weiterhin gemäß der Erstlinientherapie behandelt wurden.

Entscheidend für das OS war lediglich, dass im Therapieverlauf überhaupt eine CR erreicht wurde. Relevante Prognosefaktoren wären daher solche, die signifikant mit einem primären Therapieversagen im Sinne eines fehlenden Ansprechens oder Progresses assoziiert sind. Weiterhin sollte genauer untersucht werden, welche Faktoren prognostisch für ein Rezidiv sind. Die bisher verwendete DFS-Berechnung greift möglicherweise aufgrund der Definition der zugrundeliegenden Population zu kurz. In der vorliegenden Arbeit wurden für DFS-Analysen nur Patienten einbezogen, die eine CR vor dem Zeitpunkt T3 erreichten. Dass nur 10 von 21 Patienten mit computertomographisch bestimmter PR PET-positiv waren, wirft allerdings die Frage auf, wie viele der elf nicht PET-kontrollierten Patienten mit CT-bestimmter PR zu diesem Zeitpunkt eigentlich eine (metabolische) CR aufwiesen (vgl. Abschnitt 5.3.1).

Die Durchführung einer PET/PET-CT-Untersuchung zur Überprüfung der Gewebevitalität wurde für alle Patienten empfohlen, bei denen mit konventioneller Bildgebung zum Zeitpunkt T3 ein Resttumor (PR oder CRu) festgestellt wurde. Diese Empfehlung wurde in Kohorte I jedoch nur bei 44 % (7/16) der PR-Patienten und in Kohorte II bei 88 % (15/17) der PR-Patienten umgesetzt. Bei Patienten mit CRu wurde eine PET in Kohorte I nur in 57 % (17/30) der Fälle und in Kohorte II nur in 44 % (4/9) der Fälle durchgeführt. Entsprechend lagen nur für etwas mehr als die Hälfte der Patienten Ergebnisse vor, die eine Evaluation des PET-Befundes auf seinen prognostischen Wert ermöglichen. Hauptgrund für die mangelnde Umsetzung der Empfehlung ist sicher die unklare Situation bezüglich der Kostenübernahme bei gesetzlich krankenversicherten Patienten sowie die aufwändige Antragstellung auf Kostenübernahme.

#### **5.2.4 Bedeutung der PET-CT-Untersuchung für das Interimstaging (T3)**

Neben der prognostischen Bedeutung des PET-Ergebnisses wurde in dieser Arbeit auch die Bedeutung der PET-Untersuchung als Methode des Interimstagings evaluiert.

Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse zeigte, dass alle CRu-Patienten, bei denen eine PET-Kontrolle zur Klärung des Resttumors durchgeführt wurde,

einen PET-negativen Restbefall aufwiesen. Viel bedeutsamer war jedoch das Ergebnis, dass zwölf von 22 Patienten (55 %) mit computertomographisch bestimmter PR einen PET-negativen Restbefall hatten. Während eine CRu in der GMALL-Therapie keine Änderung des therapeutischen Vorgehens im Sinne der Erstlinientherapie zur Folge hatte, wurde bei Patienten mit PR zum Zeitpunkt T3 eine Salvagetherapie empfohlen. Salvagetherapien beinhalten zumeist neue Substanzen, für deren Einsatz weniger Erfahrungen u. a. hinsichtlich der Toxizität und der Effektivität vorliegen, als es bei der Erstlinientherapie der Fall ist. In letzter Konsequenz kann auch eine SZT Bestandteil der Salvagetherapie sein. Der Einsatz des PET zur Kontrolluntersuchung bei PR führte somit bei 55 % der untersuchten Patienten dazu, dass sie keine experimentelle Salvagetherapie erhielten, sondern mit der Erstlinientherapie fortfahren konnten. Die höheren Kosten der PET im Vergleich zur konventionellen CT erscheinen somit gerechtfertigt. Gleichzeitig ist eine Evaluation der Effektivität einer Salvagestrategie besser möglich, wenn auch der metabolische Remissionsstatus vor Beginn und nach Abschluss der Salvagetherapie geprüft wurde.

Die zusätzlichen Informationen der PET trugen somit zu einer deutlich differenzierteren Beurteilung des bisherigen Therapieerfolgs bei. Das gilt sowohl für den einzelnen Patienten als auch für wissenschaftliche Fragestellungen und die Bewertung der Wirksamkeit des Therapieregimes bis zum Zeitpunkt T3 insgesamt. Für die differenzierte Beurteilung und Therapieplanung ist die PET im aktuellen Therapiekonzept (d. h. Einleitung einer Salvagetherapie bei Patienten ohne C(M)R zum Zeitpunkt T3) somit unverzichtbar. Es ist jedoch erneut anzuführen, dass ein positiver PET-Befund zu T3 in der vorliegenden Population nicht prädiktiv für das Langzeitergebnis war. Die Schlussfolgerung liegt daher zunächst auf individueller Patientenebene: bei einem PET-negativen Resttumor besteht kein Anlass zu einer Therapieveränderung, die Bedeutung eines PET-positiven Resttumors ist unklar. In diesem Zusammenhang ist es positiv zu werten, dass die Rate der PET-Kontrollen bei PR-Patienten von 44 % in Kohorte I auf 88 % in Kohorte II gestiegen ist.

Die wesentliche methodische Limitation der PET-Ergebnisse – und damit aller daraus resultierenden Analyseergebnisse – dieser Arbeit liegt darin, dass die PET-Aufnahmen nicht von einem zentralen Referenzgutachter bewertet wur-

den. Auch ob der notwendige zeitliche Abstand zum letzten Chemotherapieblock eingehalten wurde, ist in vielen Fällen nicht bekannt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass Befunde als PET-positiv im Sinne eines vitalen Resttumors bewertet wurden, obwohl lediglich eine reaktive FDG-Aufnahme vorlag. Hier sollte es sich jedoch höchstens um wenige Einzelfälle handeln. Auch die geringe Fallzahl von insgesamt nur 22 Patienten mit PET-Befund zu T3 und nur zehn Patienten mit positivem PET-Befund schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein.

Grundlage für jede weitere Studie ist daher im Sinne der Qualitätssicherung die regelhafte Durchführung einer confirmatorischen PET bei CT-bestimmter PR zum Zeitpunkt T3 und eine Standardisierung der Bildgebung sowie der Bewertung.

### 5.2.5 Toxizitäten

Toxizitäten der Therapie wurden nur in Kohorte I dokumentiert. Aufgrund der geringen Therapieveränderung des Chemotherapieschemas kann in der Kohorte II jedoch von vergleichbaren Toxizitäten für die einzelnen Zyklen ausgegangen werden. Das Toxizitätsprofil entspricht den Erwartungen aufgrund der Erfahrungen in der historischen Kohorte und der GMALL ALL-Therapie.

In der Induktion II zeigen sich die bekannten, mit Asparaginase verbundenen Gerinnungsstörungen und Hepatotoxizitäten. Bei einem Großteil der Patienten wurde in Induktion II und Konsolidation I aufgrund der u. a. Cytarabin-induzierten Knochenmarksuppression eine Panzytopenie Grad 3/4 beobachtet. Damit verbunden sind während dieser Zyklen die erhöhten Infektionszahlen von 28 % bzw. 39 % versus 7 % in Induktion I. Gastrointestinale Toxizitäten wie Mukositis und Diarrhoe Grad 3/4 bei mehr als 5 % der Patienten wurden nur in Konsolidation I berichtet und stehen vor allem mit der Gabe von Hochdosis-Methotrexat in Zusammenhang.

Trotz intensivierter Therapie verstarben nur vier Patienten der Gesamtkohorte in der Induktion (3 %). In der historischen Kohorte war dies bei weniger intensiver Therapie ein Patient (2 %). Andere prospektive Studien berichten eine vergleichbare Frühmortalität.<sup>3,5</sup> Dies zeigt, dass die intensivierte GMALL-Therapie



machbar ist. Dabei wurde sicher von der Weiterentwicklung und den Erfolgen der Supportivtherapie profitiert. Auch die geringe Zahl der Patienten, die die Therapie vor Ende der Reinduktion abbrach (n = 9, davon vier aufgrund von Toxizitäten, vier ohne Angabe des Grundes, ein Patient mit molekularem Rezidiv), spricht für die generelle Durchführbarkeit des intensiven Therapieregimes.

### **5.3 Salvagetherapie bei primärem Therapieversagen und Rezidiv**

Der häufigste Grund für die Dokumentation eines primären Therapieversagens im Sinne einer PR zu T3 in dieser Untersuchung ist ein mediastinaler Resttumor. In der vorliegenden Untersuchung erreichten alle zehn Patienten mit PET-bestätigter und alle elf Patienten mit ausschließlich CT-bestimmter PR zum Zeitpunkt T3 im Rahmen der Salvagetherapie eine CR oder CRu. Die Bewertung der Salvagetherapiekonzepte hinsichtlich ihrer Effektivität ist bei allen Patienten ohne PET-Befund vor Salvagetherapiebeginn limitiert, da unsicher ist, ob es sich bei dem festgestellten Resttumor um vitales Gewebe handelt. Bei den zehn Patienten mit PET-CT zum Zeitpunkt T3 lag jeweils eine gesicherte PR vor. Da auch diese Patienten eine CR erreichten, kann insgesamt von einer Wirksamkeit der jeweiligen Ansätze ausgegangen werden. Die Daten weisen darauf hin, dass nicht alle Therapieschemata gleichermaßen effektiv sind, auch wenn die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahlen nur bedingt aussagekräftig sind.

Keines der angewendeten Therapieschemata zeigte einen Erfolg bei fehlendem Ansprechen / No Change bzw. Progress zu T1, T2 oder T3, weshalb keine weitere Diskussion der Therapieergebnisse erfolgt. Für diese Patientengruppe besteht offensichtlich der größte weitere Forschungsbedarf.

#### **5.3.1 Weiterführung der Erstlinientherapie bei PR zu T3**

Die Fortführung der Erstlinientherapie stellt im formalen Sinn keine Salvageempfehlung des GMALL-Studienprotokolls oder der GMALL-Therapieempfehlung dar, sondern war eine individuelle Entscheidung der behandelnden

Kliniken. Bei allen Patienten, die nach einer ausschließlich CT-bestimmten PR zu T3 weiter gemäß der Erstlinientherapie behandelt wurden, wurde im Verlauf eine CR festgestellt. Lediglich einer dieser Patienten erlitt im weiteren Verlauf ein Rezidiv. Alle drei Patienten mit PET-positivem Resttumor, die weiter gemäß der Erstlinientherapie behandelt wurden, erreichten eine CCR.

Es fällt auf, dass bei neun der zwölf Patienten, bei denen die Erstlinientherapie weitergeführt wurde, der PR-Befund ausschließlich auf einer CT-Bildgebung beruhte. Bei sechs dieser neun ausschließlich computertomographisch evaluierten Patienten wurde zwischen T3 und Therapieabschluss keine weitere Remissionskontrolle durchgeführt und eine CR/CRu erstmals bei Therapieabschluss festgestellt. Warum bei diesen Patienten keine Therapieänderung im Sinne einer Salvagetherapie und kein weiteres Interimstaging erfolgte, kann nur gemutmaßt werden. Möglicherweise gingen die behandelnden Ärzte davon aus, dass es sich bei dem dargestellten Gewebepus nicht um einen klinisch relevanten vitalen Resttumor handelte, der eine Kontrolle und gegebenenfalls einen Wechsel auf ein anderes Therapieschema erforderte. Unklar bliebe, warum in diesem Fall zu T3 keine CR(u), sondern eine PR als Remissionsstatus berichtet wurde. Sehr wahrscheinlich gibt der dokumentierte, späte CR-Zeitpunkt bei Therapieabschluss jedenfalls nicht den tatsächlichen CR-Zeitpunkt an.

Die Unsicherheit bezüglich des tatsächlichen T3-Remissionsstatus bei neun der zwölf Patienten mit Weiterführung der Erstlinientherapie lässt eine Bewertung der Effektivität dieses Therapievorgehens kaum zu. Bei der vermeintlich sehr guten Wirksamkeit – alle Patienten erreichten eine CR – könnte es sich ebenso um ein Artefakt handeln. Dies unterstreicht erneut die Bedeutung einer PET-Remissionskontrolle, der Einhaltung der Kontrollzeitpunkte und einer Referenzbefundung.

### **5.3.2 Nelarabin-basierte Chemotherapie**

Seit dem Amendment 2 (14. Mai 2008) wurde Nelarabin als Option für die Salvagetherapie im Protokoll der T-LBL 1/2004-Studie empfohlen. Auch die GMALL-Therapieempfehlung sah die Gabe von zwei Zyklen Nelarabin als Monotherapie bei primär therapierefraktärem T-LBL vor. In der ausgewerteten Po-

pulation wurde Nelarabin als Salvagetherapie bei PR zum Zeitpunkt T3 bei insgesamt sechs Patienten eingesetzt. Alle Patienten hatten zu T3 einen PET-positiven Resttumor. Bei zwei Patienten konnte eine CR erreicht werden: einmal bei Einsatz in der ersten Salvagetherapie und einmal bei Einsatz in der dritten Salvagetherapie.

Insgesamt 17 Patienten erhielten eine Nelarabin-basierte Rezidivtherapie (zwölf im ersten, vier im zweiten, zwei im dritten Therapieversuch). Bei zwei Patienten (12 %) wurde eine CR, bei weiteren drei Patienten (18 %) eine PR festgestellt. Die anderen 12 Patienten erlitten einen Progress. Für die Gesamtgruppe der Patienten mit Salvageindikation aufgrund von primärem Therapieversagen oder Rezidiv liegt damit eine CR-Rate von 17 % vor.

DeAngelo et al. hatten für die Nelarabintherapie eine CR-Rate von 31 % bei therapierefraktären und rezidierten T-LBL ebenso wie bei T-ALL festgestellt.<sup>62</sup> Die Daten der GMALL-Population können diese Wirksamkeit nicht bestätigen. Sie bekräftigen vielmehr die Ergebnisse von Gökbüget et al., dass Nelarabin bei T-LBL eine geringere Effektivität als bei T-ALL aufweist.<sup>60</sup>

### 5.3.3 CLAEG

CLAEG wurde bei vier Patienten mit PET-positivem Resttumor und einem Patienten mit CT-bestimmter PR zu T3 eingesetzt. Kein Patient erreichte eine CR. Bei drei Patienten mit Progress zu T3 wurde ein weiterer Progress nach CLAEG festgestellt. In der Rezidivtherapie konnte mit CLAEG ebenfalls keine CR erreicht werden. Drei von neun Patienten erreichten eine PR, bei den weiteren Patienten wurde ein Progress festgestellt.

Die CR-Raten von 19 % bzw. 22 %, die beim Einsatz von CLAEG bei rezidivierter T-ALL beobachtet wurden, konnte in der hier ausgewerteten Population nicht bestätigt werden.<sup>56</sup> Die Daten der vorliegenden Auswertung bestätigen vielmehr die Ergebnisse einer Zwischenauswertung, aufgrund derer CLAEG im Protokoll-Amendment 3 der T-LBL 1/2004 Studie nicht mehr als Salvagetherapie empfohlen wurde.

### **5.3.4 Weitere intensive Therapieschemata, Alemtuzumab (MabCampath) sowie Schemata aus der Lymphomtherapie**

Bei Progress oder Rezidiv wurden auch verschiedene intensive Therapieschemata der Erstlinientherapie oder Schemata aus der Therapie anderer hochmaligner NHL eingesetzt. In Einzelfällen wurde ein Therapieansprechen oder sogar eine CR erreicht. Die Gabe des CD52-spezifischen monoklonalen Antikörpers Alemtuzumab, der zwischen 2004 und 2008 im Rahmen einer Begleitstudie der GMALL eingesetzt wurde, führte bei keinem Patienten zu einer CR. Die vorliegenden Fallzahlen sind jedoch zu gering und die jeweiligen Vortherapien zu divers, als dass die Daten eine konkrete Schlussfolgerung zulassen würden. Eine gezielte weitere Verfolgung der einzelnen Therapieschemata bietet sich jedoch nicht an.

### **5.3.5 Besonderheiten bei der Bewertung der Rezidivtherapie**

In der ausgewerteten Population erreichten nur 25 % der Patienten mit Rezidiv innerhalb eines Jahres nach CR1 eine CR2, aber 86 % der Patienten mit einer Rezidivdiagnose nach mehr als zwei Jahren nach CR1. Gökbüget et al. sowie Oriol et al. kamen in Studien zur Rezidivtherapie in der ALL zu ähnlichen Ergebnissen.<sup>56,111</sup> Gökbüget et al. nennen als mögliche Ursache eine Resistenz der Patienten mit Frührezidiv gegenüber der konventionellen Chemotherapie. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen diesen Ansatz. Alle Patienten mit einem Spätrezidiv mehr als zwei Jahren nach SZT (n = 4) erhielten als erste Salvagetherapie erneut die GMALL-Erstlinientherapie; drei erreichten daraufhin eine CR2. Die Effektivität eines Schemas für die Rezidivtherapie muss daher auch unter dem Gesichtspunkt des Rezidivzeitpunkts betrachtet werden.

Eine detaillierte Analyse der Anwendung der einzelnen Substanzen bei Früh- oder Spätrezidiven führt über die Fragestellung dieser Arbeit hinaus. Die Angabe der Remissionsdauer (CR1) und der Rezidivtherapie der einzelnen Patienten in Tabelle 41 gibt die Möglichkeit eines Überblicks.

### **5.3.6 Bedeutung der Stammzelltransplantation als Salvagetherapie**

Bei der rezidierten ALL gilt die SZT als Therapie mit den höchsten Heilungschancen. Ziel der Rezidivtherapie ist daher das Erreichen einer CR2 mit anschließender SZT.<sup>59</sup> Von den 25 Patienten mit Angaben zur Rezidivtherapie erhielten 17 eine allogene und ein Patient eine autologe SZT; nur vier dieser Patienten wurden in CR transplantiert. Von allen transplantierten Patienten erlitt nur ein Patient ein zweites Rezidiv (SZT in CR2), allerdings verstarben neun der 17 transplantierten Patienten an den Folgen der SZT, sieben davon innerhalb des ersten Jahres nach SZT. Diese Ergebnisse spiegeln zum einen das Fehlen einer effektiven Salvagetherapie zum Erreichen einer CR2 vor SZT wieder. Zum anderen gibt der hohe Anteil an Patienten, die an den Folgen der Transplantation versterben, Anlass, die Transplantationsbedingungen genauer zu betrachten. Dies geht jedoch über das Ziel dieser Arbeit hinaus. Ein Vergleich der Dauer einer CR2 mit und ohne SZT ist aufgrund der hohen Transplantationsrate nicht sinnvoll.

In der Salvagetherapie bei PR zu T3 wurde bei fünf Patienten eine allogene SZT in PR durchgeführt, ein Patient erhielt eine autologe SZT. Alle Patienten erreichten durch die SZT eine C(M)R. Zwei allogenen transplantierten Patienten erlitten im weiteren Verlauf ein Rezidiv. Die anderen vier Patienten befanden sich 618–1838 Tage nach Transplantation in CCR. Die Effektivität der SZT bei primärer Therapierefraktärität ist aufgrund der wenigen Patienten in dieser Untersuchung kaum zu bewerten. Angesichts der transplantationsbedingten Risiken ist diese Therapieoption jedoch sorgfältig abzuwägen.

## **5.4 Implikationen für die Praxis und zukünftige Untersuchungen**

Die Auswertung der Therapieergebnisse zeigt die gute Effektivität und Verträglichkeit der GMALL T-LBL-Erstlinientherapie. Da der Verzicht auf eine Mediastinalbestrahlung in Kohorte II nicht zu einer Verschlechterung des Therapieergebnisses geführt hat, sollte das aktuelle Konzept der GMALL-Therapieempfehlung ohne Bestrahlung beibehalten werden.

Eine weitere Therapieintensivierung im Sinne der Indikationsstellung für eine SZT erscheint ohne die Kenntnis von negativen Prognosefaktoren nicht sinnvoll. Ob das kürzlich von Lepretre et al. identifizierte und international viel beachtete genetische Risikoprofil einer NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-Veränderung in der Praxis als Entscheidungsgrundlage für eine Therapiestratifikation sinnvoll ist, sollte zunächst weiter geprüft werden, bevor es Eingang in die Standarddiagnostik findet. Da immerhin 48 % der Rezidive eine Knochenmarkbeteiligung aufwiesen, sollte die Analyse der prognostischen Bedeutung des MRD-Levels zu T3 als auch der initialen MDD weitergeführt werden. Eine höhere Compliance der teilnehmenden Kliniken wäre anzustreben.

PET-Informationen erwiesen sich in dieser Arbeit als wichtige Grundlage für die weitere Therapieentscheidung. Von einem Wechsel in eine Salvagetherapie ohne vorherige confirmatorische PET sollte dringend abgeraten werden. In der vorliegenden Population wurde die Empfehlung einer confirmatorischen PET-Untersuchung bei PR zu T3 nur bei einem Teil der Patienten umgesetzt. Hauptgrund für die mangelnde Umsetzung der Empfehlung ist sicher die unklare Situation bezüglich der Kostenübernahme bei gesetzlich krankenversicherten Patienten sowie die aufwändige Antragstellung. Es wäre zu wünschen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Kliniken zu einer verbesserten Umsetzung der PET-Empfehlung motivieren. Im Sinne der Qualitätssicherung sollte zudem eine Standardisierung der PET-Befundung durch eine zentrale Referenzbefundung und genaue Dokumentation des Abstandes zur letzten Chemotherapie angestrebt werden. Alternativ könnten als vereinfachte Form einer standardisierten PET-Interpretation die revidierten Response-Kriterien der Neuen Lugano-Klassifikation mit dem Deauville Score zur Remissionsbeurteilung herangezogen werden.<sup>112</sup> Beim Deauville Score wird die Intensität der FDG-Aufnahme eines Gewebes in der PET mit der anderer anatomischer Bereiche desselben Patienten verglichen, wodurch die Interratervariabilität der Bewertung durch verschiedene Befunder vermieden werden kann.<sup>101</sup>

Die Ergebnisse zum prognostischen Wert sowohl des PET-Befundes als auch des CT-bestimmten Remissionsstatus zum Zeitpunkt T3 stellen die prognostische Bedeutung des Zeitpunktes T3 generell in Frage. Im Weiteren sollte daher geprüft werden, ob ein späterer Zeitpunkt im Therapieverlauf als Cut-point für

die Entscheidung einer Therapiestratifikation auf der Grundlage des Remissionsstatus gewählt werden sollte. Da die vorliegenden Ergebnisse außerdem darauf hinweisen, dass lediglich das Erreichen einer CR, nicht aber der CR-Zeitpunkt entscheidend ist, wäre zukünftig eine Berechnung des Event-Free Survivals – mit Progress, Rezidiv, Sekundär malignom und Tod in CR als Ereignisse – und die Suche nach jeweils prognostischen Parameter anzudenken.

Keine der in dieser Arbeit ausgewerteten Salvagetherapien bei fehlendem Ansprechen, Progress oder Frührezidiv erwies sich als ausreichend effektiv oder überlegen. Es besteht daher weiterhin der dringende Bedarf der Prüfung weiterer Substanzen bzw. Schemata für die Salvageindikation zum Erreichen einer CR1 oder CR2 vor SZT. Der hohe Anteil der Patienten, die nach SZT an den Folgen der Transplantation verstarben, erfordert zudem eine genauere Untersuchung der Gründe.

Die unterschiedlichen weiteren Fragestellungen, die sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ableiten, zeigen die Bedeutung von klinischen Registern und multizentrischen Therapieoptimierungsstudien, die auch bei sehr seltenen Erkrankungen die Sammlung valider Daten ermöglichen.

## 6 Literatur

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*. 1997;89(11):3909-3918.
2. Hoelzer D, Gokbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;99(12):4379-4385.
3. Hunault M, Truchan-Graczyk M, Caillet D, et al. Outcome of adult T-lymphoblastic lymphoma after acute lymphoblastic leukemia-type treatment: a GOELAMS trial. *Haematologica*. 2007;92(12):1623-1630.
4. Thomas DA, O'Brien S, Cortes J, et al. Outcome with the hyper-CVAD regimens in lymphoblastic lymphoma. *Blood*. 2004;104(6):1624-1630.
5. Lepretre S, Touzart A, Vermeulin T, et al. Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LL03 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015.
6. Cortelazzo S, Intermesoli T, Oldani E, et al. Results of a lymphoblastic leukemia-like chemotherapy program with risk-adapted mediastinal irradiation and stem cell transplantation for adult patients with lymphoblastic lymphoma. *Annals of hematology*. 2012;91(1):73-82.
7. Wang K, Chen X, Wuxiao Z, et al. Long-term outcomes of modified Berlin-Frankfurt-Munster-90 regimen in adults with T-lymphoblastic lymphoma: a single-center experience. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(8):1800-1805.
8. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD, et al. Primary therapy for adults with T-cell lymphoblastic lymphoma with hematopoietic stem-cell transplantation results in favorable outcomes. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(3):535-540.
9. Mussolin L, Buldini B, Lovisa F, et al. Detection and role of minimal disseminated disease in children with lymphoblastic lymphoma: The AIEOP experience. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(11):1906-1913.
10. Hardell L, Eriksson M, Degerman A. Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage, and anatomical localization of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer research*. 1994;54(9):2386-2389.
11. Hardell L, Eriksson M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer*. 1999;85(6):1353-1360.
12. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *International journal of cancer*. 1995;60(2):183-189.
13. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(12):3835-3849.
14. Robert Koch-Institut GdeKiDeV. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2013.
15. Nathwani BN, Kim H, Rappaport H, Solomon J, Fox M. Non-Hodgkin's lymphomas: a clinicopathologic study comparing two classifications. *Cancer*. 1978;41(1):303-325.
16. Rosen PJ, Feinstein DI, Pattengale PK, et al. Convoluting lymphocytic lymphoma in adults: a clinicopathologic entity. *Annals of internal medicine*. 1978;89(3):319-324.



17. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-5032.
18. Raetz EA, Perkins SL, Bhojwani D, et al. Gene expression profiling reveals intrinsic differences between T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Pediatric blood & cancer*. 2006;47(2):130-140.
19. Ellin F, Jerkeman M, Hagberg H, Relander T. Treatment outcome in T-cell lymphoblastic lymphoma in adults - a population-based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Acta oncologica*. 2014;53(7):927-934.
20. Bersvendsen H, Kolstad A, Blystad AK, et al. Multimodal treatment with ALL-like chemotherapy, Auto-SCT and radiotherapy for lymphoblastic lymphoma. *Acta oncologica*. 2014;53(5):680-687.
21. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR, Jr., et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood*. 2003;101(7):2476-2482.
22. Jeong SH, Moon JH, Kim JS, et al. Multicenter analysis of treatment outcomes in adult patients with lymphoblastic lymphoma who received hyper-CVAD induction followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of hematology*. 2014.
23. Sweetenham JW, Santini G, Qian W, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(11):2927-2936.
24. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(11):1630-1636.
25. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-1786.
26. Asnafi V, Beldjord K, Boulanger E, et al. Analysis of TCR, pT alpha, and RAG-1 in T-acute lymphoblastic leukemias improves understanding of early human T-lymphoid lineage commitment. *Blood*. 2003;101(7):2693-2703.
27. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*. 2000;95(2):416-421.
28. Stark B, Avigad S, Luria D, et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatric blood & cancer*. 2009;52(1):20-25.
29. Coustan-Smith E, Sandlund JT, Perkins SL, et al. Minimal disseminated disease in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma: a report from the children's oncology group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(21):3533-3539.
30. Hoelzer D, Gökbuget N. Recommendations of the European working group for adult ALL. In: Gökbuget N, u.a., ed. Bremen u.a.: Uni-Med-Verlag; 2011.
31. Colgan JP, Andersen J, Habermann TM, et al. Long-term follow-up of a CHOP-based regimen with maintenance therapy and central nervous system prophylaxis in lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 1994;15(3-4):291-296.

32. Kaiser U, Uebelacker I, Havemann K. Non-Hodgkin's lymphoma protocols in the treatment of patients with Burkitt's lymphoma and lymphoblastic lymphoma: a report on 58 patients. *Leukemia & lymphoma*. 1999;36(1-2):101-108.
33. Le Gouill S, Lepretre S, Briere J, et al. Adult lymphoblastic lymphoma: a retrospective analysis of 92 patients under 61 years included in the LNH87/93 trials. *Leukemia*. 2003;17(11):2220-2224.
34. van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, Burkitt-like and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia*. 2005;19(6):945-952.
35. Jost LM, Jacky E, Dommann-Scherrer C, et al. Short-term weekly chemotherapy followed by high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic and Burkitt's lymphomas in adult patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1995;6(5):445-451.
36. Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA2-L2 protocol: the 30-year experience at Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer*. 2003;98(6):1283-1291.
37. Coleman CN, Picozzi VJ, Jr., Cox RS, et al. Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1986;4(11):1628-1637.
38. Sweetenham JW, Mead GM, Whitehouse JM. Adult lymphoblastic lymphoma: high incidence of central nervous system relapse in patients treated with the Stanford University protocol. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1992;3(10):839-841.
39. Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;111(12):5515-5523.
40. Uyttebroeck A, Suci S, Laureys G, et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *European journal of cancer*. 2008;44(6):840-846.
41. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(3):491-499.
42. Sweetenham JW. Lymphoblastic lymphoma in adults. *Curr Hematol Malig Rep*. 2006;1(4):241-247.
43. Constine LS, Schwartz RG, Savage DE, King V, Muhs A. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997;39(4):897-906.
44. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(3 Suppl):S86-93.
45. Mac Manus M, Lamborn K, Khan W, Varghese A, Graef L, Knox S. Radiotherapy-associated neutropenia and thrombocytopenia: analysis of risk factors and development of a predictive model. *Blood*. 1997;89(7):2303-2310.
46. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1986;4(8):1219-1226.

47. Dabaja BS, Ha CS, Thomas DA, et al. The role of local radiation therapy for mediastinal disease in adults with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Cancer*. 2002;94(10):2738-2744.
48. Corre E, Marjanovic Z, Lapusan S, et al. Double-delayed intensification paediatric protocol without radiotherapy is an efficient treatment in adult lymphoblastic lymphoma. *Hematological oncology*. 2012;30(4):206-209.
49. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2003;31(8):667-678.
50. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;114(1):7-19.
51. Messerer D, Engel J, Hasford J, et al. Impact of different post-remission strategies on quality of life in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93(6):826-833.
52. Watson M, Buck G, Wheatley K, et al. Adverse impact of bone marrow transplantation on quality of life in acute myeloid leukaemia patients; analysis of the UK Medical Research Council AML 10 Trial. *European journal of cancer*. 2004;40(7):971-978.
53. Sorror ML. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2010;2010:237-247.
54. Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(20):3363-3369.
55. Barba P, Sampol A, Calbacho M, et al. Clofarabine-based chemotherapy for relapsed/refractory adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. The Spanish experience. *American journal of hematology*. 2012;87(6):631-634.
56. Gokbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(10):2032-2041.
57. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988;71(1):117-122.
58. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(12):3776-3785.
59. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109(3):944-950.
60. Gokbuget N, Basara N, Baurmann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118(13):3504-3511.
61. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(15):3376-3382.

62. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood*. 2007;109(12):5136-5142.
63. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-247.
64. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-586.
65. Avril N, Sassen S, Roylance R. Response to therapy in breast cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50 Suppl 1:55S-63S.
66. Delbeke D, Stroobants S, de Kerviler E, Gisselbrecht C, Meignan M, Conti PS. Expert opinions on positron emission tomography and computed tomography imaging in lymphoma. *The oncologist*. 2009;14 Suppl 2:30-40.
67. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second International Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leukemia & lymphoma*. 2010;51(12):2171-2180.
68. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood*. 2001;98(10):2930-2934.
69. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *British journal of haematology*. 2001;115(4):793-800.
70. Contractor KB, Aboagye EO. Monitoring predominantly cytostatic treatment response with 18F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2009;50 Suppl 1:97S-105S.
71. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood*. 2005;106(4):1376-1381.
72. Hillner BE, Siegel BA, Shields AF, et al. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2008;49(12):1928-1935.
73. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology*. 2007;242(2):360-385.
74. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(4):1244.
75. Bundesausschuss G. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging). *Bundesanzeiger*. 2015.
76. van Dongen JJ, van der Velden VH, Bruggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015;125(26):3996-4009.
77. van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grumayer ER, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet*. 1998;352(9142):1731-1738.

78. Bruggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? *Blood*. 2012;120(23):4470-4481.
79. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;120(9):1868-1876.
80. Willemse MJ, Seriu T, Hettinger K, et al. Detection of minimal residual disease identifies differences in treatment response between T-ALL and precursor B-ALL. *Blood*. 2002;99(12):4386-4393.
81. Gameiro P, Mortuza FY, Hoffbrand AV, Foroni L. Minimal residual disease monitoring in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a molecular based approach using T-cell receptor G and D gene rearrangements. *Haematologica*. 2002;87(11):1126-1134.
82. Bruggemann M, van der Velden VH, Raff T, et al. Rearranged T-cell receptor beta genes represent powerful targets for quantification of minimal residual disease in childhood and adult T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2004;18(4):709-719.
83. Krampera M, Vitale A, Vincenzi C, et al. Outcome prediction by immunophenotypic minimal residual disease detection in adult T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*. 2003;120(1):74-79.
84. Levine AM, Forman SJ, Meyer PR, et al. Successful therapy of convoluted T-lymphoblastic lymphoma in the adult. *Blood*. 1983;61(1):92-98.
85. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood*. 1994;83(5):1165-1173.
86. Vitale A, Guarini A, Ariola C, et al. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol. *Blood*. 2006;107(2):473-479.
87. Asnafi V, Buzyn A, Thomas X, et al. Impact of TCR status and genotype on outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a LALA-94 study. *Blood*. 2005;105(8):3072-3078.
88. Meijerink JP. Genetic rearrangements in relation to immunophenotype and outcome in T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Best practice & research. Clinical haematology*. 2010;23(3):307-318.
89. Garand R, Voisin S, Papin S, et al. Characteristics of pro-T ALL subgroups: comparison with late T-ALL. The Groupe d'Etude Immunologique des Leucemies. *Leukemia*. 1993;7(2):161-167.
90. Patel JL, Smith LM, Anderson J, et al. The immunophenotype of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: a Children's Oncology Group report. *British journal of haematology*. 2012;159(4):454-461.
91. Asnafi V, Buzyn A, Le Noir S, et al. NOTCH1/FBXW7 mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. *Blood*. 2009;113(17):3918-3924.
92. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(34):4333-4342.
93. Mansour MR, Sulis ML, Duke V, et al. Prognostic implications of NOTCH1 and FBXW7 mutations in adults with T-cell acute lymphoblastic leukemia treated on the MRC UKALLXII/ECOG E2993 protocol. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(26):4352-4356.

94. Baldus CD, Thibaut J, Goekbuget N, et al. Prognostic implications of NOTCH1 and FBXW7 mutations in adult acute T-lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2009;94(10):1383-1390.
95. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science*. 2004;306(5694):269-271.
96. Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(17):3144-3150.
97. Corry J, Smith JG, Wirth A, Quong G, Liew KH. Primary central nervous system lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;41(3):615-620.
98. Armitage JO, Weisenburger DD, Hutchins M, et al. Chemotherapy for diffuse large-cell lymphoma--rapidly responding patients have more durable remissions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1986;4(2):160-164.
99. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2006:133-141.
100. Shepherd SF, A'Hern RP, Pinkerton CR. Childhood T-cell lymphoblastic lymphoma--does early resolution of mediastinal mass predict for final outcome? The United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *British journal of cancer*. 1995;72(3):752-756.
101. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3746-3752.
102. Brepoels L, Stroobants S, Verhoef G. PET and PET/CT for response evaluation in lymphoma: current practice and developments. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(2):270-282.
103. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(9):1514-1523.
104. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2006;107(11):2678-2687.
105. Horning SJ, Juweid ME, Schoder H, et al. Interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma: an independent expert nuclear medicine evaluation of the Eastern Cooperative Oncology Group E3404 study. *Blood*. 2010;115(4):775-777; quiz 918.
106. Etienne B, Guillaud PH, Loire R, Coiffier B, Berger F, Cordier JF. Aggressive primary mediastinal non-Hodgkin's lymphomas: a study of 29 cases. *The European respiratory journal*. 1999;13(5):1133-1138.
107. Lange S. *Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen: Lehrbuch und Atlas*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2010.
108. van Dongen JJ, Langerak AW, Bruggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003;17(12):2257-2317.

109. Koka A, Saygin C, Uzunaslán D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leukemia research*. 2014;38(6):699-705.
110. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England journal of medicine*. 1998;339(21):1506-1514.
111. Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010;95(4):589-596.
112. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059-3068.

## Zusammenfassung

Das T-lymphoblastische Lymphom (T-LBL) ist eine seltene Form des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL). Als wirksamste Behandlung haben sich intensive Therapien analog zu Protokollen für die akute lymphoblastische Leukämien (ALL) etabliert. Auch bei Erwachsenen werden inzwischen hohe CR-Raten erreicht. Aufgrund einer Rezidivrate von 20–35 % und einem Überleben von 45–75% besteht jedoch der Bedarf einer weiteren Therapieoptimierung. Dieses Ziel wird von der multizentrischen deutschen Studiengruppe für die ALL des Erwachsenen (GMALL) verfolgt, die prospektive Studien durchgeführt und eigene Therapieempfehlungen evaluiert hat.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität der GMALL-Studientherapie T-LBL 1/2004 und der GMALL-Konsensus-Empfehlung für die Therapie neu diagnostizierter T-LBL bei Erwachsenen untersucht. Hauptaugenmerk lag auf der Auswertung der Gesamtergebnisse und der Evaluierung potentiell prognostischer Faktoren. Eine weitere wesentliche Fragestellung war es, die Bedeutung der Mediastinalbestrahlung in der Erstlinientherapie für das Therapieergebnis zu evaluieren. Ein weiterer Schwerpunkt war die Evaluation der Bedeutung eines Interimstagings mittels PET. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit verschiedener Salvageansätze bei primärem Therapieversagen und Rezidiv evaluiert.

Ausgewertet wurden Daten von 149 Patienten, die zwischen 2004 und 2013 in zwei konsekutiven Kohorten gemäß der Studie GMALL T-LBL 01/2004 (Kohorte I; n = 101) oder der GMALL-Therapieempfehlung (Kohorte II; n = 48) behandelt wurden. Die empfohlene Therapie beinhaltete zwei Induktionsblöcke, die Reinduktion sowie sechs Konsolidationsblöcke. Die ZNS-Prophylaxe bestand aus intrathekalen Chemotherapiegaben und eine Schädelbestrahlung mit 24 Gy. Patienten, die gemäß der Studie 01/2004 behandelt wurden, sollten nach der Induktion außerdem eine Mediastinalbestrahlung mit 36 Gy erhalten. Patienten ohne CR/CRu nach dem ersten Konsolidationsblock sollten einer Salvagetherapie außerhalb des Studienprotokolls oder der Therapieempfehlung zugeführt werden. Bei mittels CT bestimmter CRu oder PR zu diesem Zeitpunkt wurde zur Sicherung des Remissionsstatus eine PET empfohlen.



Die CR-Rate der Gesamtpopulation lag bei 76 %. Das Gesamtüberleben und das erkrankungsfreie Überleben nach zwei Jahren lagen bei 72 bzw. 70 %. Die Rezidivrate betrug 28 %, die Überlebenschancen ein Jahr nach Rezidivdiagnose lag bei 35 %. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten von Patienten mit und ohne Mediastinalbestrahlung (bestrahlte Patienten der Kohorte vs. Patienten der Kohorte II). Alle Patienten mit computertomographisch ermittelter CRu nach Konsolidation I, bei denen eine konfirmatorische PET durchgeführt wurde (n=21), waren PET-negativ, d. h. in metabolischer CR. Von den PET-evaluierten Patienten mit computertomographisch ermittelter PR (n = 22) waren 55 % PET-negativ. In der Gesamtpopulation wurden zahlreiche potentielle Prognosefaktoren analysiert. Statistische Signifikanz erreichte dabei nur der Allgemeinzustand. Ein ECOG-Score von 0–1 war mit einem günstigeren erkrankungsfreien Überleben assoziiert.

Die Ergebnisse zeigen eine gute Effektivität der GMALL-Therapie. Der Verzicht auf die Mediastinalbestrahlung in der Therapieempfehlung war nicht mit einer Verschlechterung des Therapieergebnisses verbunden. Die Arbeit verdeutlicht die Komplexität der frühen Remissionsbeurteilung mit verschiedenen Verfahren im Versorgungsstandard und unterstreicht den dringenden Bedarf einer standardisierten Remissionsbeurteilung und Referenzbefundung. Die PET erwies sich als wichtiges Instrument des Interimstagings, um eine remissionsabhängige Therapiestratifikation sinnvoll durchführen zu können. Sie zeigte sich zudem als unerlässlich für die korrekte Bewertung der Effektivität von Salvagestrategien und damit für die Therapieoptimierung bei primärer Refraktärität.

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten bilden die bisher größte berichtete Population einheitlich behandelter erwachsener T-LBL Patienten ab. Die Ergebnisse stellen eine wichtige Grundlage für die weitere Therapieoptimierung im Rahmen der aktuell laufenden GMALL-Studie 08/2013 dar.

## Abstract

T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) is a rare subtype of non-Hodgkin lymphoma (NHL), most effectively treated with intensive chemotherapy based on protocols for acute lymphoblastic leukemia (ALL). Although high remission rates were recently reported even for adult patients, a relapse rate of 20–35% and overall survival rates of 45–75% require further treatment optimization. This is the aim of the German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL), which conducted prospective clinical trials and evaluated its therapeutic recommendations for T-LBL.

This analysis evaluated the efficacy of the GMALL study protocol T-LBL 1/2004 and the GMALL consensus recommendation for therapy of newly diagnosed T-LBL in adults. The main focus was the assessment of the overall results and the identification of prognostic factors. One essential research aim was to examine the impact of mediastinal irradiation on the outcome of first-line therapy. Additional objectives were to investigate the role of PET for interimstaging, and the efficacy of different salvage strategies for patients with primary treatment failure and relapse.

Overall, 149 prospectively treated patients were evaluable for this analysis. Patients were treated between 2004 and 2013 in two consecutive cohorts according to the study protocol GMALL 1/2004 (cohort I; n = 101), and the GMALL consensus recommendation (cohort II; n = 48). The treatment included two induction cycles, reinduction, and six consolidation cycles. CNS-prophylaxis consisted of intrathecal chemotherapy and cranial irradiation with 24 Gy. After induction, mediastinal irradiation with 36 Gy was scheduled for patients treated according to the 1/2004 protocol. Patients without CR/CRu after consolidation I were recommended to switch to salvage therapy which was not part of the GMALL 1/2004 protocol or the consensus recommendation. A remission status of CRu or PR after consolidation I as determined by CT scan was supposed to be confirmed by PET.

The overall CR rate was 76%. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) at two years were 72 and 70%, respectively. Relapse rate was 28% and the probability for OS one year after relapse was 35%. OS and DFS were not

significantly different in patients of cohort I who received mediastinal irradiation compared with patients of cohort II. All patients with CT-determined CRu who received a confirmatory PET scan (n = 21) proved PET-negative, i.e. in metabolic CR. Of 22 patients with CT-determined PR and confirmatory PET scan, 55% were PET-negative. Various factors were tested for prognostic impact. Only general condition as measured by ECOG performance scale was a prognostic indicator. A score of 0–1 was associated with favorable DFS.

The analysis shows favorable results of the GMALL T-LBL treatment. The omission of mediastinal irradiation in cohort II was not associated with inferior outcome. The results of this analysis also underline the complexity of early interim staging with different imaging standards being in place. They also point out the need of standardized remission assessment and reference evaluation of imaging results. PET demonstrated to be a most reliable tool for interimstaging and for effective remission-directed stratification of therapy. It also proved essential for the evaluation of salvage strategies and thus for therapy optimization for primary failure.

This is the largest prospective cohort of uniformly treated adult T-LBL patients. The results provide important scientific background for subsequent treatment optimization within the ongoing GMALL 08/2013 trial.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen, mich unterstützt und motiviert haben:

... meinem Doktorvater Prof. Dr. Hubert Serve für die Übernahme des Referats und die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik zu erstellen.

... meiner Betreuerin Dr. Nicola Gökbüget für die Überlassung des Themas und ihre Unterstützung bei der Konzeption und Erstellung dieser Dissertationsschrift. Als Leiterin der GMALL hat sie die entscheidenden wissenschaftlichen Arbeiten geleistet, auf der die hier ausgewerteten Daten beruhen. Ich danke ihr für alle hilfreichen Diskussionen und ihren großen zeitlichen Einsatz während der Begleitung dieser Arbeit. Außerdem danke ihr für die Möglichkeit, die Erstellung meiner Dissertationsschrift zeitlich mit meiner Tätigkeit in der Studienzentrale koordinieren zu können.

... Regina Reutzel dafür, dass sie mir als Kollegin und Freundin bei vielen fachlichen Fragen zur Seite stand und mich immer wieder inspiriert hat.

... Katie, Sina und Gesine für das Korrekturlesen und die langjährige Motivation und mentale Unterstützung.

... und schließlich meinem Mann Michael für all sein Verständnis, seine Geduld und seine praktische Unterstützung, ohne die die Umsetzung meiner Promotion nicht möglich gewesen wäre.

## Anhang A

**Tabelle 37 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie T-LBL 1/2004 (Protokollauszug)**

Einschlusskriterien	
•	T-lymphoblastische Lymphome (KM-Befall < 25 %)
•	Alter 15–65* Jahre; seit Protokollamendment 3 vom 01.04.2009: 18–65* Jahre
•	Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
Ausschlusskriterien	
•	Schwerwiegende lymphombedingte Komplikationen oder Zweiterkrankungen, z. B.
•	Schwere <u>unkontrollierbare</u> , lymphombedingte Komplikationen (z. B. Sepsis, Pneumonie mit Hypoxie, Schock, Blutung bei Diagnosestellung)
•	Nicht lymphombedingte Niereninsuffizienz
•	Schwere Herz- oder Leberinsuffizienz
•	Schwere obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung
•	HIV-Infektion, welche eine Behandlung des Patienten mit der intensivierten Chemotherapie nicht gestatten.
•	T-LBL als Zweitmalignom oder anderes aktives Zweitmalignom
•	Zytostatische Vorbehandlung des Lymphoms ( <u>Ausnahme</u> : kurzfristige Gabe von Steroiden $\leq 7$ Tage, einmalige Applikation von Vincristin oder Cyclophosphamid, ein Zyklus CHOP, einmalige, notfallmässige Applikation anderer Zytostatika, notfallmässige Bestrahlung) eines anderen Malignoms innerhalb der letzten 10 Jahre
•	Schwangerschaft
•	Schwerwiegende psychiatrische Erkrankung oder andere Umstände, unter denen ein Verständnis der Aufklärung bzw. eine Kooperation des Patienten bei der Therapie nicht zu erwarten ist
•	Teilnahme an anderen Studien, die mit der Studientherapie interferieren

\* Therapieentscheidung bei 55–65jährigen Patienten:  
Diese Patienten können nur bei biologisch jüngerem Allgemeinzustand in die Studie eingebracht werden. Die Entscheidung, ob die intensive Chemotherapie bei einem Patienten dieser Altersgruppe durchgeführt werden kann, obliegt dem behandelnden Arzt.

**Tabelle 38 Therapieelemente der Studie GMALL T-LBL 1/2004, Amendment 3**

Substanz	Dosis	Dosisreduktion bei > 55 J.	Applikationsart	Applikationszeitpunkt (Tag des Therapiezyklus)
<b>Vorphase und Induktion I</b>				
Methotrexat	15 mg abs.		i. th.	1
Dexamethason	10 mg/m <sup>2</sup>		p.o.	1–5, 6–7, 13–16
Cyclophosphamid	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	3–5
Vincristin	2 mg abs.		i.v.	6, 13, 20
Daunorubicin	45 mg/m <sup>2</sup>	30 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	6, 7, 13, 14
PEG-Asparaginase	1000 U/m <sup>2</sup> aa	500 U/m <sup>2</sup>	i.v.	20
G-CSF	5 µg/kg oder 150 µg/m <sup>2</sup>		s.c.	Ab Tag 6 bis Granulozyten > 1000/µl
<b>Induktion II</b>				
Cyclophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	26, 46
Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	28–31, 35–38, 42–45
6-MP	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.	26–46

aa Ab 01.01.2010: PEG-Asparaginase-Dosis zu allen Applikationszeitpunkten: 2000 U/m<sup>2</sup>, bei Patienten über 55 Jahren: 1000 U/m<sup>2</sup>.

ANHANG A

Substanz	Dosis	Dosisreduktion bei > 55 J.	Applikationsart	Applikationszeitpunkt (Tag des Therapiezyklus)
G-CSF	5 µg/kg		s.c.	Fortsetzung bis Granulozyten > 1000/µl
<b>Konsolidation I</b>				
Dexamethason	10 mg/m <sup>2</sup>		p.o.	1–5
Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup> (max. 5 mg abs.)		i.v.	1
HD-Methotrexat	1,5 g/m <sup>2</sup>	1 g/m <sup>2</sup>	i.v.	1
VP16 (Etoposid)	250 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	4, 5
HD-Cytarabin	2 x 2 g/m <sup>2</sup>	2 x 1 g/m <sup>2</sup>	i.v.	5
G-CSF	5 µg/kg		s.c.	Ab Tag 7
ZNS-Triple-Prophylaxe	15 mg abs.		i. th.	12
Methotrexat	40 mg abs.			
Cytarabin	4 mg abs.			
Dexamethason				
<b>Konsolidation II/III und VI</b>				
HD-Methotrexat	1500 mg/m <sup>2</sup>	1000 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 15
PEG-Asparaginase	500 U/m <sup>2</sup>		i.v.	2, 16
6-Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.	1–7, 15–21
<b>Reinduktion</b>				
Prednisolon	3 x 20 mg/m <sup>2</sup>		p.o.	1–14
Vindesin	3 mg/m <sup>2</sup> (max. 5 mg abs.)		i.v.	1, 7
Adriamycin	50 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1,7
Cylophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	15
Cytarabin	75 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	17–20, 24–27
Thioguanin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.	15–28
ZNS-Triple-Prophylaxe (s.o.)			i. th.	1, 15
<b>Konsolidation IV<sup>bb</sup></b>				
HD-Cytarabin	1000 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1, 3, 5
ZNS-Triple-Prophylaxe (s.o.)			i. th.	6
<b>Konsolidation V</b>				
Cyclophosphamid	1000 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1
Cytarabin	500 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1
ZNS-Triple-Prophylaxe (s.o.)			i. th.	1
<b>Erhaltungstherapie nach Reinduktion und zwischen den Konsolidationsblöcken III–VI</b>				
6-Mercaptopurin	60 mg/m <sup>2</sup>		p.o.	Täglich
Methotrexat	20 mg/m <sup>2</sup>		i.v.	1 x wöchentlich

<sup>bb</sup> Bis Amendment 1 der GMALL T-LBL 1/2004 (02.05.2007): 150 mg/m<sup>2</sup> Cytarabin und 100 mg/m<sup>2</sup> Teniposid.

GMALL T-LBL 1/2004		Nebenwirkungsbogen (CTC)			
Klinik-Nr.:  _ _ _ _		Geburtsdatum:  _ _ _ _ _ _ _ _			
Pat.Nr.:  _ _ _ _ ,		Initialen (V/N)  _ _ _			
<b>Bitte füllen Sie für jede Therapiephase einen gesonderten Bogen aus</b>					
Therapiephase, in/nach der die Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 aufgetreten sind:					
<input type="checkbox"/> Ind.I <input type="checkbox"/> Ind.II <input type="checkbox"/> Kons.I <input type="checkbox"/> Kons.II <input type="checkbox"/> Reindukt. <input type="checkbox"/> Kons.III <input type="checkbox"/> Kons.IV <input type="checkbox"/> Kons.V <input type="checkbox"/> Kons.VI					
Nebenwirkung	Grad 3	Grad 4	Nebenwirkung	Grad 3	Grad 4
Hämoglobin (g/dl)	<input type="checkbox"/> <8.0	<input type="checkbox"/> <6.5	Übelkeit/ Erbrechen	<input type="checkbox"/> therapiebedürftig	<input type="checkbox"/> schwerst behandelbar
Leukozyten (/nl)	<input type="checkbox"/> <2.0	<input type="checkbox"/> <1.0	Stomatitis	<input type="checkbox"/> Geschwüre, nur flüssige Kost	<input type="checkbox"/> Ernährung nur parenteral
Granulozyten (/nl)	<input type="checkbox"/> <1.0	<input type="checkbox"/> <0.5	Diarrhoe	<input type="checkbox"/> parenterale Therapie nötig	<input type="checkbox"/> hämorrhagisch, Dehydration
Thrombozyten (/nl)	<input type="checkbox"/> <50	<input type="checkbox"/> <10	Colitis	<input type="checkbox"/> abdom. Schmerz, Ileus	<input type="checkbox"/> tox.Megakolon, chirurg. Therapie
Fibrinogen (mg/dl)	<input type="checkbox"/> <100	<input type="checkbox"/> <50	Lunge	<input type="checkbox"/> Dyspnoe bei normaler Aktivität	<input type="checkbox"/> Ruhedyspnoe oder maschin. Beatmg.
AT III (%)	<input type="checkbox"/> <40	<input type="checkbox"/> <25	Allergie	<input type="checkbox"/> Bronchospasmen, parenterale Therapie	<input type="checkbox"/> anaphylaktische Reaktion
Bilirubin	<input type="checkbox"/> >3*ON	<input type="checkbox"/> >10*ON	Hautreaktionen	<input type="checkbox"/> feuchte Schuppung <input type="checkbox"/> Ulzeration	<input type="checkbox"/> exfol.Dermat./Nekr. chirurg. Therapie
SGOT/SGPT	<input type="checkbox"/> >5*ON	<input type="checkbox"/> >20*N	Herzrhythmus	<input type="checkbox"/> symptomatisch, therapiebedürftig	<input type="checkbox"/> lebensbedrohlich
AP	<input type="checkbox"/> >5*ON	<input type="checkbox"/> >20*ON	Herzfunktion	<input type="checkbox"/> symptomatisch, therapiebedürftig	<input type="checkbox"/> lebensbedrohlich
Kreatinin	<input type="checkbox"/> >3*ON	<input type="checkbox"/> >6*ON	Pericarditis	<input type="checkbox"/> symptomat. Erguß, spezif. Therapie nötig	<input type="checkbox"/> Tamponade, Drainage nötig
Fieber	<input type="checkbox"/> >40° (<24h)	<input type="checkbox"/> >40° (>24h)	peripheres Nervensystem	<input type="checkbox"/> unerträgl. Parästh., deutl.motor.Ausfälle	<input type="checkbox"/> Paralyse
Schmerzen	<input type="checkbox"/> stark	<input type="checkbox"/> unstillbar	Thrombose, Embolie	<input type="checkbox"/> tiefe Phlebotrombose	<input type="checkbox"/> Infarkt(cerebr., hep. pulm.)/Lungenembolie
Lokalisation d. Schmerzen: .....			Lokalisation der Thrombose: .....		
Infektionen <input type="checkbox"/> systemisch, i.v. Antibiose nötig		<input type="checkbox"/> lebensbedrohlich	Blutung <input type="checkbox"/> stark, transfusionsbedürftig		<input type="checkbox"/> massiv, Notfallmaßnahmen erforderlich
Infektlokalisierung: .....			Lokalisation der Blutung: .....		
<b>Dauer der Zytopenie Schweregrad 4</b>					
Granulozyten	<0,5/nl	erster Tag	_ _ _ _ _ _ _	letzter Tag	_ _ _ _ _ _ _
Leukozyten	<1,0/nl	erster Tag	_ _ _ _ _ _ _	letzter Tag	_ _ _ _ _ _ _
Thrombozyten	<10/nl	erster Tag	_ _ _ _ _ _ _	letzter Tag	_ _ _ _ _ _ _
Weitere Nebenwirkungen / Bemerkungen: .....					
.....					
.....					
Klinikstempel		Datum		Unterschrift	

Abbildung 19 Dokumentationsbogen für Toxizitäten der Studie GMALL T-LBL 1/2004

**Tabelle 39** Patientencharakteristika anderer T-LBL Populationen aus Studien mit intensiven Therapieregimen

Autor (Jahr)	Altersmedian (Range)	Geschlecht männlich, %	KM-Befall, %	ZNS-Befall, %	Mediastinalbefall, %	Pleura/Perikarderguss, %	Stadium III/IV, %
Levine (1983) <sup>84</sup>	25 (16–73)	53	60	k. A.	60	k. A.	80
Sweetenham (2001) <sup>23</sup>	26 (15–65)	70	21	k. A.	k. A.	k. A.	62
Hoelzer (2002) <sup>2</sup>	25 (15–61)	73	14	0	91	40	73
Thomas (2004) <sup>4</sup>	28 (17–59)	82	15	9	70	30	70
Hunault (2007) <sup>3</sup>	27 (k. A.)	56	64	7	91	k. A.	k. A.
Song (2007) <sup>8</sup>	26 (18–56)	68	21	3	82	62	76
Cortelazzo (2012) <sup>6</sup>	32 (16–57)	63	42	0	83	37	58
Corre (2012) <sup>48</sup>	31 (19–66)	70	10	0	100	70	50
Jeong (2014) <sup>22</sup>	29 (18–61)	65	27	6	71	18	77
Bersvendsen (2014) <sup>20</sup>	32 (15–65)	60	20	12	89	k. A.	76
Lepretre (2015) <sup>5</sup>	33 (18–59)	80	27	5	95	53	72



Anhang B

**Tabelle 40 Salvagetherapie und Therapieergebnis bei Patienten mit CT-/PET-bestimmter PR zum Zeitpunkt T3**

Pat	PET	Therapie 1 und Remissionsstatus		Therapie 2 und Remissionsstatus		Therapie 3 und Remissionsstatus		Remission insgesamt	Rezidivlokalisierung	Follow Up (Tage)	Todesursache
1	n. d.	Konsolidation	CR					CR		682+	
2	n. d.	Konsolidation	CR					CR		2104+	
3	n. d.	Konsolidation	CR					CR		1143+	
4	n. d.	Konsolidation	CR					CR	zervikaler LK	1155	Grunderkrankung (Rezidiv)
5	n. d.	Konsolidation	CR					CR		2102+	
6	n. d.	Konsolidation	CR					CR		1565	k. A. (sek. MDS)
7	n. d.	Konsolidation	CRu					CR		2188+	
8	n. d.	Konsolidation	CRu					CR		1778+	
9	n. d.	Konsolidation	CRu					CR		613+	
10	n. d.	Radiatio + allog. SZT	CR					CR		618+	
11	n. d.	Radiatio + CLAEG	PR	Allog. SZT	CR			CR	KM, ZNS, Pleuraerguss	589	TRM nach 2. SZT
12	pos.	CLAEG	PR	Radiatio+ allog. SZT	CR			CR		1007+	
13	pos.	CLAEG	PR	Kons. II + Reind.	PR	Nelarabin	PR	CR		2037+	
14	pos.	CLAEG	PR	Nelarabin-Ifo	PR	autol. SZT	CR	CR		1838+	
15	pos.	Radiatio + CLAEG	PR	Nelarabin	CR			CR		2705+	
16	pos.	Konsolidation	CR					CR		1426+	
17	pos.	Konsolidation	CR					CR		520+	
18	pos.	Konsolidation	CR					CR		968+	
19	pos.	Nelarabin	CR					CR		941+	

ANHANG B

Pat	PET	Therapie 1 und Remissionsstatus		Therapie 2 und Remissionsstatus		Therapie 3 und Remissionsstatus	Remission insgesamt	Rezidivlokalisierung	Follow Up (Tage)	Todesursache
20	pos.	Nelarabin	PR	Radiatio + allog. SZT	CR		CR		952+	
21	pos.	Nelarabin	PRO	Radiatio + allog. SZT	CR		CR	KM 70 %, Mediastinum, Lunge	409+	
22	neg.	Nicht zutreffend							600+	
23	neg.	Nicht zutreffend							622+	
24	neg.	Nicht zutreffend						ZNS	450	TRM nach SZT bei Rezidiv
25	neg.	Nicht zutreffend							1660+	
26	neg.	Nicht zutreffend						KM 90 %, Splenomegalie	398	TRM nach SZT bei Rezidiv
27	neg.	Nicht zutreffend							764+	
28	neg.	Nicht zutreffend							355+	
29	neg.	Nicht zutreffend							329+	
30	neg.	Nicht zutreffend							874+	
31	neg.	Nicht zutreffend							826+	
32	neg.	Nicht zutreffend							219	Infektion unter Therapie
33	neg.	Nicht zutreffend						KM 10 %, Mediastinum, Pleura- u. Perikarderguss, axilläre LK beidseits	423	TRM nach SZT bei Rezidiv

ANHANG B

**Tabelle 41 Rezidivtherapie und Therapieergebnis bei Patienten mit CR in der Erstlinientherapie<sup>cc</sup>**

Pat	TtR <sup>dd</sup> (Tage)	Rezidiv- lokali- sation	Therapie 1 und Remissionsstatus		Therapie 2 und Remissionsstatus		Therapie 3 und Remissionsstatus		SZT-Art	Remission insges.	FU <sup>ee</sup> (Tage)	Todesursa- che
R1	804	Medias- tinum, EN	B-ALL/NHL o. Rituximab	CR					allog.	CR	597+	
R2	739	KM, LK	B-ALL/NHL o. R Rituximab	CR					allog.	CR	1577	TRM
R3	860	KM, EN	CHOEP	PR	DHAP	NC/PRO	Nelarabin + CY	CR	allog.	CR	378+	
R4	48	Medias- tinum, EN	CLAEG	NC/PRO	Gemcitabin+ O- xaliplatin + Alemtu- zumab	NC/PRO	Nelarabin	NC/PRO		NC/PRO	146	Rezidiv
R5	153	Medias- tinum	CLAEG	PR	SZT	CR			allog.	CR	1971+	
R6	172	KM	CLAEG	NC/PRO	Nelarabin	NC/PRO	Dexa-BEAM	NC/PRO	allog.	Tod ohne Evaluation	138	TRM
R7	473	KM	CLAEG	NC/PRO	palliativ					NC/PRO	35	Rezidiv
R8	126	KM	Dexa-HAM	PR	Nelarabin	NC/PRO	palliativ			NC/PRO	97	Rezidiv
R9	207	ZNS	HDARA C + i. th. Therapie	NC/PRO	SZT	Tod ohne Evaluation			autol.	Tod ohne Evaluation	61	TRM
R10	55	ZNS, KM	HDARA C + i. th. Therapie	NC/PRO	palliativ					NC/PRO	46	Rezidiv
R11	16	LK	ICE	CR					allog.	CR	1002+	
R12	763	KM	Ind I	NC/PRO	Nelarabin + IFO	CR			allog.	CR	599	nach 3. Rezidiv; Todesursa- che unbe- kannt

<sup>cc</sup> Maximal drei Therapieversuche dargestellt, auch wenn mehr Therapieversuche durchgeführt wurden.

<sup>dd</sup> Time to Relapse=Dauer von CR1 bis Rezidivdiagnose.

<sup>ee</sup> Follow-up nach Rezidivdiagnose.

ANHANG B

Pat	TtR <sup>dd</sup> (Tage)	Rezidiv- lokali- sation	Therapie 1 und Remissionsstatus		Therapie 2 und Remissionsstatus		Therapie 3 und Remissionsstatus		SZT-Art	Remission insges.	FU <sup>ee</sup> (Tage)	Todesursa- che
R13	440	KM, LK, EN	Nelarabin + CY	PR	SZT	Tod ohne Evaluation			allog.	Tod ohne Evaluation	137	Nicht be- kannt
R14	251	KM, LK	Nelarabin + CY	NC/PRO	CLAEG	NC/PRO	palliativ			NC/PRO	71	Rezidiv
R15	265	KM, EN	Nelarabin + CY	NC/PRO	CLAEG	PR	ICE	PR	allog.	Tod ohne Evaluation	88	TRM
R16	170	KM, Medi- ast., LK, EN	Nelarabin + CY	NC/PRO	CLAEG	PR	SZT	Tod ohne Evaluation	allog.	Tod ohne Evaluation	132	TRM
R17	16	Medi- ast., LK, EN	Nelarabin + CY	PR	SZT	NC/PRO	palliativ		allog.	NC/PRO	226	Rezidiv
R18	501	EN	Nelarabin + IFO	PR	Dexa-BEAM	PR	6MP + MTX	PR	autol. + allog.	CR	2251+	
R19	189	LK	Nelarabin + IFO	NC/PRO	Radiatio + CLAEG	NC/PRO	SZT	CR	allog.	CR	1824+	
R20	374	Medias- tinum, EN	Nelarabin + IFO	NC/PRO	Dexa-BEAM	CR				CR	149	2. Rezidiv
R21	364	LK	Nelarabin	NC/PRO	Dexa-BEAM	unk	SZT	Tod ohne Evaluation	allog.	Tod ohne Evaluation	243	TRM
R22	471	LK, EN	Nelarabin	NC/PRO	Alemtuzumab	NC/PRO	Induktion	PR	autol. + allog.	CR	294	TRM
R23	254	EN	Nelarabin	NC/PRO	CLAEG	NC/PRO	Alemtuzumab	NC/PRO	allog.	CR	126	TRM
R24	307	LK, EN	Nelarabin	NC/PRO	DHAP	NC/PRO	Alemtuzumab + HAM	PR	allog.	CR	511	TRM
R25	941	KM	Vorphase + Induktion	CR						CR	183+	

**Tabelle 42 MRD-Status zu T2 und T3**

Pat	Zytol. KM-Befall (%)	Marker		ED	T2			T3			Remissionsstatus gemäß Bildgebung und zytomorpholog. Befund
		1	2		MRD-Wert	MRD-Wert	qual <sup>ff</sup>	Molekularer Status <sup>99 79</sup>	MRD-Wert	qual	
M1	0	TCRB	TCRG	0,01	< 0,00001	0	CR	< 0,00001	0	CR	CCR
M2	10	TCRG	TCRD	0,2	< 0,00001	0	CR	< 0,00001	0	CR	CCR
M3	0	SIL-TAL1	---	1	---	---	---	< 0,0001	0	CR	CCR
M4	0	TCRB	TCRD	1	---	---	---	< 0,00001	0	CR	CCR
M5	0	TCRB	---	0,2	---	---	---	< 0,0001	0	CR	PR zu T3, nach Salvagechemotherapie und SZT in CCR
M6	0	TCRB	TCRG	0,02	< 0,00001	0	CR	---	---	---	PR zu T3, nach Salvagechemotherapie in CCR
M7	0-3	TCRD	IGH	0,05	0,0008	1	Versagen	0,0003	1	Versagen	CR zu T3, 1-jährige Erhaltungstherapie nach Therapieende; molekulares Rezidiv zwei Monate nach Ende der Erhaltung
M8	0	TCRB	TCRD	0,0004	---	---	---	0,0003	1	Versagen	Therapieversagen
M9	15	TCRD	---	0,3	0,008	1	Versagen	0,03	1	Versagen	Abbruch nach T3 in CR, molekularer Progress kurz nach Abbruch
M10	23	TCRD	---	1	0,0003	1	Versagen	< 0,0001	2	Niedrig positiv	CCR
M11	5	TCRG	---	0,1	---	---	---	< 0,0001	2	Niedrig positiv	Rezidiv im Knochenmark ca. 1 Jahr nach CR, T-ALL mit 80 % Blasten im pB
M12	24	TCRG	TCRD	0,2	---	---	---	< 0,0001	2	Niedrig positiv	CCR
M13	10	TCRG	---	1	0,0007	1	Versagen	< 0,0005	2	Positiv, nicht quantifizierbar	SZT in CR1; CCR
M14	25	TCRB	TCRG	1	< 0,0005	2	Positiv, nicht quantifizierbar	< 0,0005	2	Positiv, nicht quantifizierbar	PR, Salvagechemotherapie, erst nach SZT MRD negativ, sechs Monate nach SZT Rezidiv im Knochenmark

<sup>ff</sup> Qualitative Aussage auf Grundlage des jeweiligen quantitativen Messbereichs: 0 = negativ ; 1 = positiv innerhalb des quantitativen Messbereichs; 2=positiv, unterhalb des quantitativen Messbereichs.

<sup>99</sup> Molekularer Status: molekulare CR = MRD negativ, gemessen mit einer Sensitivität von mind. 10<sup>-4</sup>; molekulares Versagen = MRD-positiv, quantifizierbarer Wert ≤ 10<sup>-4</sup>; Niedrig positiv = MRD-positiv, MRD-Wert < 1x10<sup>-4</sup>; MRD-positiv, nicht entscheidbar, ob über oder unter 1x10<sup>-4</sup>, z.B. <2x10<sup>-4</sup>>1x10<sup>-6</sup>.