

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Rezidiv der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) ist eine der häufigsten Diagnosen in kideronkologischen Abteilungen mit einer insgesamt unbefriedigenden Prognose. Die Einführung der allogenen SZT führte zumindest für Patienten mit schlechter Prognose nach alleiniger Chemotherapie zu einer Verbesserung der Heilungschancen und wird heutzutage als etablierter Therapieansatz zur Behandlung von Patienten mit ALL-Rezidiv in zweiter Vollremission (CR) angesehen. Während die SZT als remissionserhaltende Maßnahme bei Hochrisikopatienten empfohlen wird, ist eine Ausweitung der Indikation auf Patienten mit intermediärer Prognose umstritten. Diese Arbeit bietet eine umfassende retrospektive Aufarbeitung der zwischen 1984 und 1998 im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien durchgeführten Transplantationen vom verwandten SZ-Spender. In diesem Zeitraum wurde die SZT überwiegend unkontrolliert, d.h. nicht in prospektiven Studien organisiert, durchgeführt. Häufig kamen zentrumspezifische Methoden zum Einsatz. Dadurch entstand eine heterogene Methodik. Der Einfluss der uneinheitlichen Behandlungsmodalitäten auf die Therapieergebnisse wurde daher für die Hauptgruppe dieser Arbeit, MFD CR2, untersucht. Sie umfasst 127 Patienten, die man in zweiter CR vom HLA-identischen verwandten SZ-Spender (MFD) transplantiert hat. Dieses Patientenkollektiv wurde Gruppen gegenübergestellt, die ebenfalls von verwandten SZ-Spendern, aber in einem anderen Remissionsstatus oder mit HLA-Differenzen transplantiert wurden. Ihnen gehören jeweils Patienten mit einer SZT in dritter CR (n=23) bzw. mit SZT ohne Erreichen einer CR (n=24) an, sowie Patienten, bei denen eine SZT vom HLA-differenten SZ-Spender (MMFD) in zweiter oder dritter CR (n=29) durchgeführt wurde. Erkenntnisse der Arbeit bieten eine Grundlage für die Entwicklung einheitlicher SZT-Protokolle, die durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in allen Transplantationszentren eingeführt werden sollen.

Ein Ziel der Arbeit war es, prognostische Faktoren nach MFD-SZT zu ermitteln. Einige bereits aus der alleinigen Chemotherapie bekannte Risikofaktoren wie z.B. ein sehr früher Rezidivzeitpunkt finden sich auch nach MFD-SZT wieder, allerdings in abgeschwächter Form. Der Immunphänotyp T-ALL und ein höheres Alter bei Erstdiagnose sind ebenfalls mit einer schlechten Prognose verbunden. Andere Risikofaktoren wie Rezidivort, Geschlecht und Risikogruppeneinteilung zeigten keine prognostische Relevanz. Ein weiteres Ziel war es, aus den unterschiedlichen Ansätzen die effektivste Methode zu ermitteln. Der bereits bekannte Vorteil der Konditionierung mit TBI/VP16 hat sich eindrucksvoll bestätigt. Die Wahrscheinlichkeit, 5 Jahre ereignisfrei nach SZT zu überleben (pEFS), ist für anders konditionierte Patienten signifikant geringer. Gleichzeitig haben diese Patienten ein erhöhtes Therapiemortalitätsrisiko (pTRD).

Ein erneutes Rezidiv trat bei 44 Patienten der Hauptgruppe MFD CR2 auf (35%) und ist damit das häufigste Folgeereignis nach SZT. Eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit haben Patienten mit einer chronischen GvHD. Dieses Ergebnis stützt die Hypothese des „Graft-versus-Leukämie-Effekts“, auf dem die antileukämische Wirksamkeit der allogenen SZT vermutlich hauptsächlich beruht. Dreizehn Patienten (10%) verstarben an den Folgen der Therapie. Die pTRD ist dabei mit dem Auftreten akuter GvHD III°/IV° und einem höheren Alter bei Rezidivdiagnose assoziiert. Als Folge der erhöhten pTRD haben Patienten mit akuter GvHD III°/IV° eine geringere pEFS und pSRV. Die Betrachtung der SZT über einen so langen Zeitraum

lässt einen Zuwachs an Erfahrung bei der Durchführung der SZT erwarten, der sich positiv auf die Behandlungsergebnisse auswirkt. Dieser kann zumindest bei der Idealkonstellation MFD-SZT in CR2 nicht bestätigt werden. Die Therapieergebnisse unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Behandlungsperiode nicht voneinander. Eine zunehmende Rate an transplantierten Hochrisikopatienten über die Zeit als Erklärung dafür ließ sich nicht feststellen. Bei dem hier beschriebenen Patientenkollektiv findet sich ein ausgeprägter Zentrumseffekt. Zentren, die weniger Patienten transplantiert haben, verzeichnen bei ihren Patienten eine schlechtere pEFS, insbesondere begründet durch eine höhere Therapiemortalität, als Zentren mit einer höheren Anzahl an transplantierten Patienten.

Der Remissionsstatus vor SZT hat eine entscheidende prognostische Bedeutung. Patienten mit MFD-SZT in dritter CR erreichen eine etwas schlechtere, aber dennoch akzeptable pEFS. Für diese Patienten stellt die SZT trotz der erhöhten pTRD eine reelle Überlebenschance dar. Eine realistische Aussicht auf einen Heilungserfolg ist dagegen für Patienten ohne CR auch nach SZT auf Grund der sehr hohen Wahrscheinlichkeit, ein Folgerezidiv bzw. einen Therapietod zu erleiden, nicht gegeben.

Ein Heilungserfolg besteht auch für Patienten nach SZT vom verwandten HLA-inkompatiblen SZ-Spender. Allerdings ist diese Methode mit eindeutig geringeren Überlebenschancen verbunden als bei Patienten mit SZT vom verwandten HLA-identischen SZ-Spender.