

## 9 ANHANG

Tabelle 26 MFD CR2, Immunphänotyp und Rezidivzeitpunkt bei Patienten mit extramedullärem Rezidiv

		<i>Fallzahlen</i>		<i>pEFS</i>	$\pm$ <i>SE</i>
		<i>absolut</i>	<i>in %</i>		
Anzahl der Patienten		10	100	.40	$\pm$ .16
Immunphänotyp	T-/ Prä-T-ALL	7	70	.29	$\pm$ .17
	Common-ALL	3	30	.67	$\pm$ .27
Rezidivzeitpunkt	Sehr früh	3	30	.00	-
	Früh	5	50	.60	$\pm$ .22
	Spät	2	20	.50	$\pm$ .35

Tabelle 27 MFD CR2, Patientencharakteristik nach Beobachtungszeit (vor bzw. nach 12/91)

		<i>&lt; Median (bis 11/91)</i>	<i>&gt; Median (nach 11/91)</i>	<i>P</i>
Anzahl der Patienten		64	63	
Beobachtungszeit in J.	Median (min./max.)	13,7 (10,3 / 18,2)	7,2 (3,7 / 10,2)	<0,0001
Geschlecht	männlich	40 (69%)	41 (65%)	0,85
	weiblich	24 (31%)	22 (35%)	
Immunphänotyp	T-ALL	8 (13%)	5 (8%)	0,56
	Non-T-ALL	54 (87%)	57 (92%)	
	keine Angaben	2	1	
Rezidivort	KM isoliert	43 (67%)	50 (79%)	0,30
	Kombiniert	15 (23%)	9 (14%)	
	EM isoliert	6 (9%)	4 (6%)	
Rezidivzeitpunkt	sehr früh	15 (23%)	16 (25%)	0,82
	früh	17 (27%)	19 (30%)	
	spät	32 (50%)	28 (44%)	
Risikogruppe	S1	2 (3%)	-	0,55
	S2	36 (56%)	38 (60%)	
	S3	12 (19%)	11 (18%)	
	S4	14 (22%)	14 (22%)	

Tabelle 28 MFD CR2 - Log-Rank-Test der pEFS in Abhängigkeit von der Konditionierung

	<i>TBI/VP16</i>	<i>TBI/VP16/CY</i>	<i>TBI/CY</i>
TBI/VP16/CY	<b>0,573</b>	-	-
TBI/CY	0,014	0,087	-
CY/BUS	0,034	0,075	0,677

**Tabelle 29 MFD CR2, Andere Konditionierung mit vs. ohne TBI/VP16, Patientencharakteristik / Rezidivtherapie**

<b>Konditionierung</b>		<b>Mit TBI</b>	<b>Ohne TBI</b>	<b>P</b>
Anzahl der Patienten		21	8	
Alter bei Erstdiagnose in J.	Median (min./max.)	9,1 (2,2 / 15,7)	7,6 (0,6 / 21,4)	0,66
Alter bei Rezidiv in J.	Median (min./max.)	11,7 (6,1 / 17,4)	9,9 (1,1 / 24,8)	0,85
Remissionsdauer des vorhergehenden Rezidivs in J.	Median (min./max.)	2,2 (0,8 / 6,6)	1,6 (0,2 / 5,3)	0,40
Beobachtungszeit in J.	Median (min./max.)	16,4 (6,3 / 18,2)	8,1 (3,7 / 11,9)	<0,001
Log10 der Anzahl peripherer Blasten in 1/ $\mu$ l	Median (min./max.) Keine Angaben	2,4 (0 / 4,3) 1	1,7 (0 / 3,8) -	0,68
Zeit bis SZT in d	Median (min./max.)	154 (88 / 338)	113,5 (61 / 347)	0,30
Geschlecht	männlich	12 (57%)	4 (50%)	1,00
	weiblich	9 (43%)	4 (50%)	
Immunphänotyp	T/prä-T-ALL	2 (11%)	-	1,00
	B-Vorläufer-ALL	17 (89%)	7 (100%)	
	keine Angaben	2	1	
Rezidivort	Knochenmark isoliert	14 (67%)	8 (100%)	0,17
	Kombiniert	6 (29%)	-	
	Extramedullär isoliert	1 (5%)	-	
Rezidivzeitpunkt	sehr früh	5 (24%)	4 (50%)	0,36
	früh	6 (29%)	1 (12%)	
	spät	10 (48%)	3 (38%)	
Studienzugehörigkeit	ALL-REZ BFM 83/85	15 (71%)	-	<0,001
	ALL-REZ BFM 87	3 (14%)	-	
	ALL-REZ BFM 90	2 (10%)	5 (63%)	
	ALL-REZ BFM 95/96	1 (5%)	3 (37%)	
Kumulative Dosis der ZNS-Bestrahlung in Gy	Keine Bestrahlung	1 (11%)	5 (63%)	0,03
	12	1 (11%)	2 (25%)	
	15/18	6 (67%)	-	
	$\geq 24$	1 (11%)	1 (13%)	
	Keine Angaben	12	-	
Alter bei Rezidiv in Jahren	0 – 3,5	-	4 (50%)	0,001
	5 – 10	8 (38%)	-	
	> 10	13 (62%)	4 (50%)	

**Tabelle 30 MFD CR0, Anzahl der Rezidive**

		<b>Fallzahlen</b>		<b>pEFS</b>	<b><math>\pm</math> SE</b>	<b>P</b>
		<b>absolut</b>	<b>in %</b>			
Anzahl der Rezidive	Erstes Rezidiv	11	46	.09	$\pm$ .09	0,80
	Zweites Rezidiv	10	42	.10	$\pm$ .10	
	Drittes Rezidiv	1	4	.00	-	
	Viertes Rezidiv	1	4	.00	-	
	Keine Angaben	1	4	-	-	

Abbildung 31 MFD CR2, Risikogruppenverteilung nach Studienzugehörigkeit

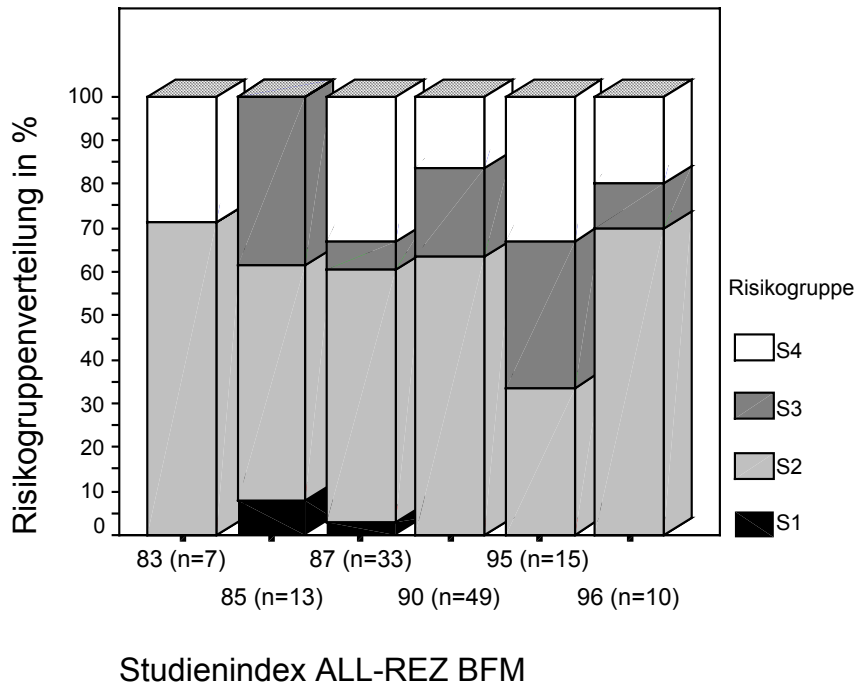
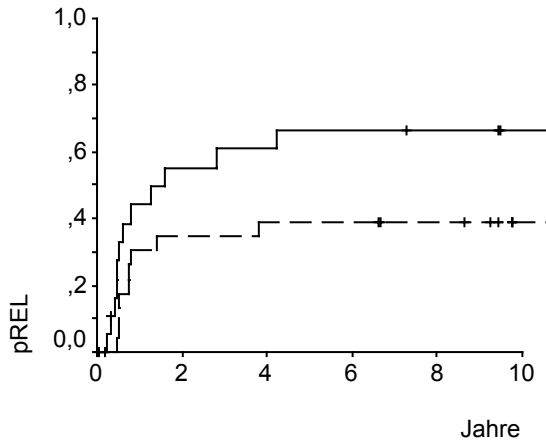


Tabelle 31 MFD CR2, Risikogruppenverteilung nach Studienzugehörigkeit

Studienindex/ Risikogruppe	ALL-REZ BFM 83	ALL-REZ BFM 85	ALL-REZ BFM 87	ALL-REZ BFM 90	ALL-REZ BFM 95	ALL-REZ BFM 96
S1	-	1 (8%)	1 (3%)	-	-	-
S2	5 (71%)	7 (54%)	19 (58%)	31 (63%)	5 (33%)	7 (70%)
S3	-	5 (38%)	2 (6%)	10 (20%)	5 (33%)	1 (10%)
S4	2 (29%)	-	11 (33%)	8 (16%)	5 (33%)	2 (20%)
Gesamt	7 (100,0%)	13 (100,0%)	33 (100,0%)	49 (100,0%)	15 (100,0%)	10 (100,0%)

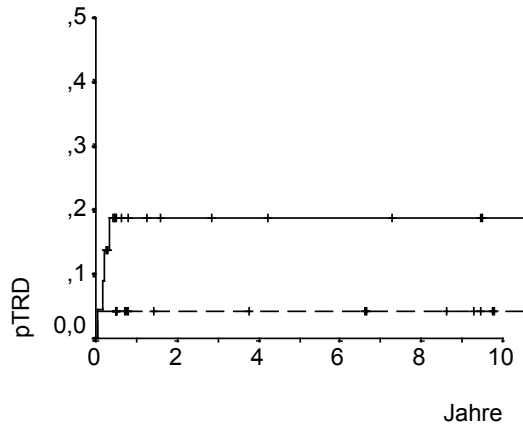
p = 0,09 (Pearson)

**Abbildung 32 MFD CR2, pREL nach Anzahl der transplantierten mononukleären Zellen**



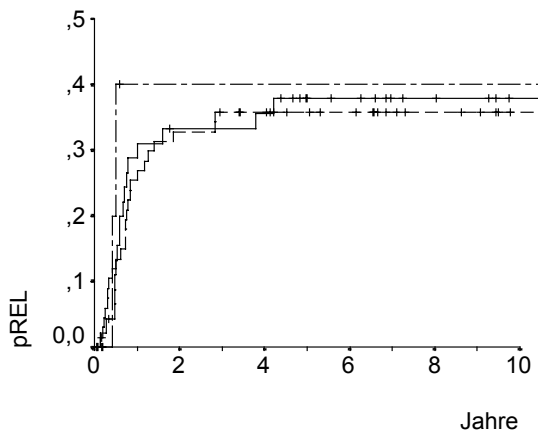
--- Zellzahl  $\geq$  Median:  
 n = 24; zens. = 15; pREL =  $.39 \pm .10$   
 — Zellzahl < Median:  
 n = 22; zens. = 10; pREL =  $.66 \pm .11$   
 p = 0,066

**Abbildung 33 MFD CR2, pTRD nach Anzahl der transplantierten mononukleären Zellen**



--- Zellzahl  $\geq$  Median:  
 n = 24; zens. = 23; pTRD =  $.04 \pm .04$   
 — Zellzahl < Median:  
 n = 22; zens. = 18; pTRD =  $.19 \pm .08$   
 p = 0,13

**Abbildung 34 MFD CR2, pREL nach Grad der akuten GvHD**



— Ø ak. GvHD: n = 47; zens. = 30; pREL =  $.38 \pm .07$   
 - - - ak. GvHD  $\leq$ II°: n = 69; zens. = 45; pREL =  $.36 \pm .06$   
 - · - ak. GvHD  $\geq$ III°: n = 8; zens. = 6; pREL =  $.40 \pm .22$   
 p = 0,85

Abbildung 35 MFD CR2, pTRD ohne chronischer / mit chronischer GvHD

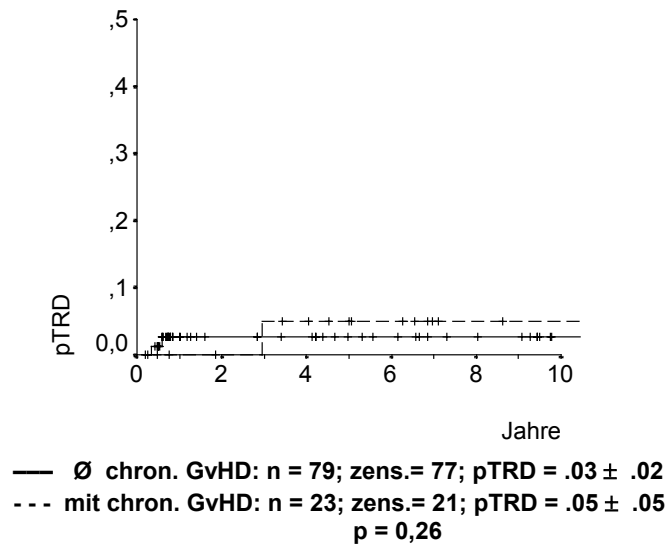
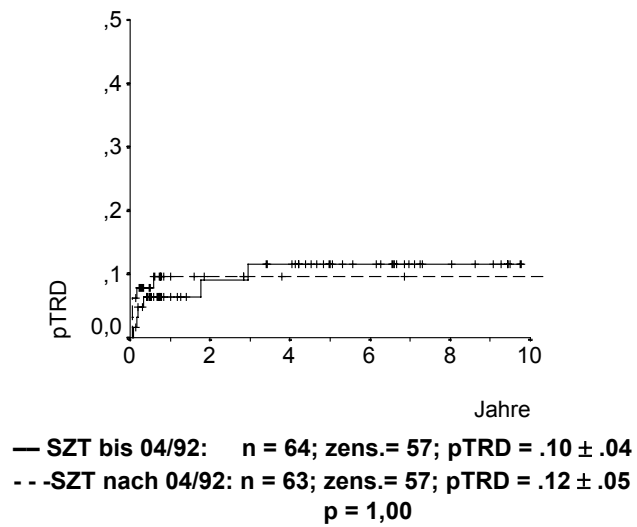
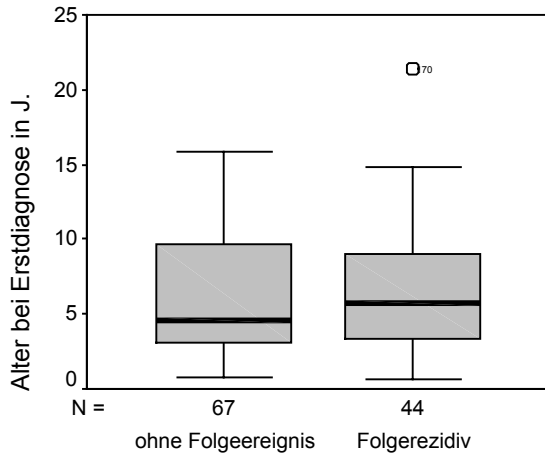


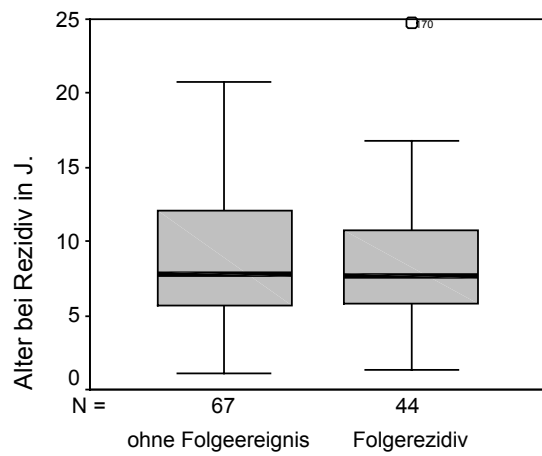
Abbildung 36 MFD CR2, pTRD nach Behandlungszeitraum



**Abbildung 37 MFD CR2, Alter bei Erstdiagnose nach Folgeereignis ja/nein ( $p=0,57$ )**



**Abbildung 38 MFD CR2, Alter bei Rezidiv nach Folgeereignis ja/nein ( $p=0,76$ )**



**Tabelle 32 MFD CR2 vs. MMFD CR2, Patientencharakteristik**

		<b>MFD CR2</b>	<b>MMFD CR2</b>	<b>P</b>
Anzahl der Patienten		127	18	
Alter bei Erstdiagnose in J.	Median (min./max.)	5,4 (0,6 / 21,4)	4,6 (0,9 / 16,6)	0,43
Alter bei Rezidiv in J.	Median (min./max.)	7,8 (1,1 / 24,8)	7,0 (1,3 / 17,6)	0,19
Remissionsdauer des vorhergehenden Rezidivs in J.	Median (min./max.)	2,3 (0,2 / 6,6)	1,6 (0,2 / 3,7)	0,02
Beobachtungszeit in J.	Median (min./max.)	10,3 (3,7 / 18,2)	7,2 (4,2 / 17,8)	0,056
Log10 der Anzahl peripherer Blasten in 1/ $\mu$ l	Median (min./max.) Keine Angaben	2,4 (0 / 5,0) 3	3,3 (0 / 5,0) 1	0,02
Geschlecht	männlich weiblich	81 (64%) 46 (36%)	14 (78%) 4 (22%)	0,30
Immunphänotyp	T- /prä-T-ALL B-Vorläufer-ALL Andere keine Angaben	13 (10%) 110 (89%) 1 (1%) 3	5 (28%) 12 (67%) 1 (6%) -	0,09
Rezidivort	Knochenmark isoliert Kombiniert Extramedullär isoliert	93 (73%) 24 (19%) 10 (8%)	12 (67%) 6 (33%) -	0,21
Rezidivzeitpunkt	sehr früh früh spät	31 (24%) 36 (28%) 60 (47%)	7 (39%) 8 (44%) 3 (17%)	0,05
Risikogruppe	S1 S2 S3 S4	2 (2%) 74 (58%) 23 (18%) 28 (22%)	- 2 (11%) 8 (44%) 8 (44%)	0,002
Kumulative Dosis der ZNS- Bestrahlung in Gy	Keine Bestrahlung 12 15/18 $\geq 24$ Keine Angaben	32 (30%) 37 (35%) 28 (26%) 10 (9%) 20	6 (35%) 8 (18%) 2 (35%) - 2	0,29

Tabelle 33 MFD CR2 vs. MMFD CR2, Rezidivtherapie

		<b>MFD CR2</b>	<b>MMFD CR2</b>	<b>P</b>
Anzahl der Patienten		127	18	-
Zeit bis SZT in d	Median (min./max.)	125 (46 / 481)	125 (69 / 215)	0,72
Studienzugehörigkeit	ALL-REZ BFM 83	7 (6%)	1 (6%)	0,36
	ALL-REZ BFM 85	13 (10%)	2 (11%)	
	ALL-REZ BFM 87	33 (26%)	1 (6%)	
	ALL-REZ BFM 90	49 (39%)	7 (39%)	
	ALL-REZ BFM 95	15 (12%)	4 (22%)	
	ALL-REZ BFM 96	10 (8%)	3 (17%)	
Konditionierung	TBI/VP16	85 (64%)	5 (40%)	0,01
	TBI/VP16/CY	11 (10%)	4 (27%)	
	TBI/CY	21 (18%)#	7 (20%)##	
	CY/BUS	8 (10%)°	2 (14%)°°	
	Keine Angaben	2	-	
SZ-Spender	Geschwister	118 (93%)	4 (22%)	<0,001
	Eltern	6 (5%)	11 (61%)	
	Großeltern/Onkel	3 (2%)	3 (17%)	
<i>In vivo</i> - T-Zelldepletion	Keine ATG-Gabe	119 (98%)	12 (67%)	<0,001
	ATG	2 (2%)	6 (33%)	
	Keine Angaben	6	-	
<i>Ex vivo</i> - T-Zelldepletion	Keine	117 (98%)	11 (61%)	<0,001
	Ja	4 (2%)	7 (39%)	
	Keine Angaben	7	-	
GvHD-Prophylaxe	Keine	2 (2%)	4 (24%)	<0,001
	Nur CSA	21 (17%) <sup>~</sup>	5 (29%) <sup>~~</sup>	
	Nur MTX	18 (15%)	-	
	CSA/MTX	81 (66%) <sup>~~~</sup>	8 (47%) <sup>~~</sup>	
	Keine Angaben	5	1	

° 3x zusätzlich mit Thiotepa + 3x mit VP16

°° 1x zusätzlich mit Thiotepa + 1x mit VP16

# 1x zusätzlich mit Thiotepa

## 4x zusätzlich mit Thiotepa

~ 1x zusätzlich mit Steroiden

~~ 2x zusätzlich mit Steroiden

~~~ 4x zusätzlich mit Steroiden

Tabelle 34 MFD CR2 vs. MMFD CR2, Therapieergebnisse

|                                      |                        | <b>MFD CR2</b> | <b>MMFD CR2</b> | <b>P</b> |
|--------------------------------------|------------------------|----------------|-----------------|----------|
| Anzahl der Patienten                 |                        | 127            | 18              | -        |
| Take in d<br>(> 1000 Leuko/ $\mu$ l) | Median (min./max.)     | 18 (6 / 51)    | 18 (9 / 81)     | 0,54     |
|                                      | Nonengraftment         | -              | 4 (7%)          |          |
|                                      | Abstoßung              | 2 (2%)         | -               |          |
|                                      | Kein Take wg. Ereignis | 3              | 2               |          |
|                                      | Keine Angaben          | 4              | -               |          |
| Akute GvHD                           | Keine                  | 47 (38%)       | 5 (38%)         | 0,01     |
|                                      | I°/II°                 | 69 (56%)       | 4 (31%)         |          |
|                                      | III°/IV°               | 8 (6%)         | 4 (31%)         |          |
|                                      | Ereignis vor Take      | 2              | 5               |          |
|                                      | Keine Angaben          | 1              | -               |          |
| Chronische GvHD                      | Keine                  | 79 (77%)       | 7 (70%)         | 0,69     |
|                                      | Limitiert              | 11 (11%)       | 2 (20%)         |          |
|                                      | Ausgedehnt             | 12 (12%)       | 1 (10%)         |          |
|                                      | Ereignis v. chr. GvHD  | 13             | 7               |          |
|                                      | Keine Angaben          | 12             | 1               |          |
| Folgeereignisse                      | CCR                    | 67 (54%)       | 6 (33%)         | 0,30     |
|                                      | Rezidiv                | 44 (35%)       | 8 (44%)         |          |
|                                      | Therapietodesfälle     | 13 (10%)       | 4 (22%)         |          |
|                                      | Zweitmalignom          | 1 (1%)         | -               |          |
|                                      | Keine Angaben          | 2              | -               |          |



Tabelle 35 MFD CR3 vs. MMFD CR3, Patientencharakteristik

|                                                   |                                     | <b>MFD CR3</b>     | <b>MMFD CR3</b>    | <b>P</b> |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| Anzahl der Patienten                              |                                     | 23                 | 11                 |          |
| Alter bei Erstdiagnose in J.                      | Median (min./max.)                  | 4,1 (1,5 / 14,1)   | 3,1 (2,6 / 8,0)    | 0,31     |
| Alter bei Rezidiv in J.                           | Median (min./max.)                  | 9,6 (3,0 / 19,8)   | 8,7 (4,7 / 10,8)   | 0,11     |
| Remissionsdauer des vorhergehenden Rezidivs in J. | Median (min./max.)                  | 1,8 (0,4 / 10,4)   | 1,7 (0,6 / 3,6)    | 0,47     |
| Beobachtungszeit in J.                            | Median (min./max.)                  | 10,7 (6,0 / 18,0)  | 9,7 (5,4 / 16,7)   | 0,29     |
| Log10 der Anzahl peripherer Blasten in 1/ $\mu$ l | Median (min./max.)<br>Keine Angaben | 0,0 (0 / 3,6)<br>2 | 2,9 (0 / 4,4)<br>1 | 0,01     |
| Geschlecht                                        | männlich                            | 16 (70%)           | 8 (73%)            | 1,00     |
|                                                   | weiblich                            | 7 (30%)            | 3 (27%)            |          |
| Immunphänotyp                                     | T/prä-T-ALL                         | 1 (5%)             | -                  | 1,00     |
|                                                   | B-Vorläufer-ALL                     | 21 (95%)           | 11 (100%)          |          |
|                                                   | Andere                              | -                  | -                  |          |
|                                                   | keine Angaben                       | 1                  | -                  |          |
| Rezidivort                                        | Knochenmark isoliert                | 13 (57%)           | 9 (82%)            | 0,20     |
|                                                   | Kombiniert                          | 5 (22%)            | 2 (18%)            |          |
|                                                   | Extramedullär isoliert              | 5 (22%)            | -                  |          |
| Rezidivzeitpunkt                                  | sehr früh                           | 5 (22%)            | 4 (36%)            | 0,63     |
|                                                   | früh                                | 9 (39%)            | 4 (36%)            |          |
|                                                   | spät                                | 9 (39%)            | 3 (28%)            |          |
| Risikogruppe                                      | S1                                  | -                  | -                  | 0,63     |
|                                                   | S2                                  | 14 (61%)           | 5 (46%)            |          |
|                                                   | S3                                  | 4 (17%)            | 2 (18%)            |          |
|                                                   | S4                                  | 5 (22%)            | 4 (36%)            |          |
| Kumulative Dosis der ZNS-Bestrahlung in Gy        | Keine Bestrahlung                   | 2 (11%)            | 1 (9%)             | 0,97     |
|                                                   | 12                                  | 3 (17%)            | 1 (9%)             |          |
|                                                   | 15/18                               | 8 (44%)            | 5 (45%)            |          |
|                                                   | $\geq$ 24                           | 5 (28%)            | 3 (27%)            |          |
|                                                   | Keine Angaben                       | 5                  | 1                  |          |

Tabelle 36 MFD CR3 vs. MMFD CR3, Rezidivtherapie

|                                     |                    | <b>MFD CR3</b>        | <b>MMFD CR3</b>       | <b>P</b> |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|----------|
| Anzahl der Patienten                |                    | 23                    | 11                    | -        |
| Zeit bis SZT in d                   | Median (min./max.) | 101 (65 / 278)        | 150 (105 / 196)       | 0,01     |
| Studienzugehörigkeit                | ALL-REZ BFM 83     | 2 (9%)                | -                     | 0,73     |
|                                     | ALL-REZ BFM 85     | 2 (9%)                | 1 (18%)               |          |
|                                     | ALL-REZ BFM 87     | 6 (26%)               | 2 (9%)                |          |
|                                     | ALL-REZ BFM 90     | 10 (43%)              | 5 (46%)               |          |
|                                     | ALL-REZ BFM 95     | 3 (13%)               | 3 (27%)               |          |
|                                     | ALL-REZ BFM 96     | -                     | -                     |          |
| Konditionierung                     | TBI/VP16           | 9 (39%)               | 4 (40%)               | 0,78     |
|                                     | TBI/VP16/CY        | 3 (13%)               | 2 (27%)               |          |
|                                     | TBI/CY             | 5 (22%)               | 1 (20%)               |          |
|                                     | CY/BUS             | 6 (26%) <sup>°</sup>  | 4 (14%) <sup>°°</sup> |          |
|                                     | Keine Angaben      | -                     | -                     |          |
| SZ-Spender                          | Geschwister        | 23 (100%)             | 2 (18%)               | <0,001   |
|                                     | Eltern             | -                     | 4 (36%)               |          |
|                                     | Tante/Onkel/Cousin | -                     | 5 (45%)               |          |
| <i>In vivo</i> -<br>T-Zelldepletion | Keine ATG-Gabe     | 22 (100%)             | 9 (82%)               | 0,10     |
|                                     | ATG                | -                     | 2 (18%)               |          |
|                                     | Keine Angaben      | 1                     | -                     |          |
| <i>Ex vivo</i> -<br>T-Zelldepletion | Keine              | 21 (95%)              | 10 (91%)              | 1,00     |
|                                     | Ja                 | 1 (5%)                | 1 (9%)                |          |
|                                     | Keine Angaben      | 1                     | -                     |          |
| GvHD-Prophylaxe                     | Keine              | -                     | -                     | 0,34     |
|                                     | Nur CSA            | 5 (22%)               | 3 (27%)               |          |
|                                     | Nur MTX            | 4 (17%) <sup>~</sup>  | -                     |          |
|                                     | CSA/MTX            | 14 (61%) <sup>~</sup> | 8 (73%) <sup>~~</sup> |          |
|                                     | Keine Angaben      | -                     | -                     |          |

<sup>°</sup> 2x zusätzlich mit Thiotepa + 3x mit VP16

<sup>°°</sup> 1x zusätzlich mit Thiotepa + 1x mit VP16

<sup>~</sup>

<sup>~~</sup>

1x zusätzlich mit Steroiden

3x zusätzlich mit Steroiden

Tabelle 37 MFD CR3 vs. MMFD CR3, Therapieergebnisse

|                                      |                        | <b>MFD CR3</b> | <b>MMFD CR3</b> | <b>P</b> |
|--------------------------------------|------------------------|----------------|-----------------|----------|
| Anzahl der Patienten                 |                        | 23             | 11              | -        |
| Take in d<br>(> 1000 Leuko/ $\mu$ l) | Median (min./max.)     | 18 (9 / 30)    | 17,5 (12 / 27)  | 0,58     |
|                                      | Nonengraftment         | -              |                 |          |
|                                      | Abstoßung              | 1 (5%)         | 1 (10%)         |          |
|                                      | Kein Take wg. Ereignis | 2              | 1               |          |
|                                      | Keine Angaben          | 1              | -               |          |
| Akute GvHD                           | Keine                  | 5 (25%)        | -               | 0,002    |
|                                      | I°/II°                 | 14 (70%)       | 4 (40%)         |          |
|                                      | III°/IV°               | 1 (5%)         | 6 (60%)         |          |
|                                      | Ereignis vor Take      | 2              | 1               |          |
|                                      | Keine Angaben          | 1              | -               |          |
| Chronische GvHD                      | Keine                  | 12 (75%)       | 3 (43%)         | 0,18     |
|                                      | Limitiert              | -              | -               |          |
|                                      | Ausgedehnt             | 4 (25%)        | 4 (57%)         |          |
|                                      | Ereignis v. chr. GvHD  | 4              | 4               |          |
|                                      | Keine Angaben          | 3              | -               |          |
| Folgeereignisse                      | CCR                    | 9 (39%)        | 2 (18%)         | 0,33     |
|                                      | Rezidiv                | 7 (30%)        | 2 (18%)         |          |
|                                      | Therapietodesfälle     | 6 (26%)        | 6 (55%)         |          |
|                                      | Zweitmalignom          | 1 (4%)         | 1 (9%)          |          |
|                                      | Keine Angaben          | -              | -               |          |