

Aus dem
Charité Centrum 14 für Tumormedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Dörken

Habilitationsschrift

Untersuchungen zur
Allogenen Stammzelltransplantation bei
Akuter Lymphatischer Leukämie des Erwachsenen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Theis Helge Terwey
geboren am 30.08.1975 in Heidelberg

Eingereicht: September 2014
Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich
1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. A. Ganser
2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. D. W. Beelen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Eigene Arbeiten	6
2.1	<i>Risikostratifizierung vor Transplantation anhand prognostischer Indizes</i>	<i>6</i>
2.2	<i>Transplantation bei refraktärer oder rezidivierter ALL</i>	<i>18</i>
2.3	<i>Verlaufsbeurteilung nach Transplantation anhand von Chimärismus und minimaler Resterkrankung</i>	<i>29</i>
2.4	<i>Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt und Spenderlymphozyteninfusionen</i>	<i>40</i>
2.5	<i>Prä-klinische Konzepte zur differentiellen Modulation von Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion und Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt durch Interaktion mit T-Zell Migration</i>	<i>57</i>
3	Diskussion	69
4	Zusammenfassung	76
5	Abkürzungsverzeichnis	79
6	Literaturangaben	80
7	Danksagung	95
8	Erklärung	97

1 Einleitung

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen ist eine seltene Erkrankung („orphan disease“) mit einer Inzidenz von ungefähr 1/100.000 (Bassan and Hoelzer, 2011). Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch die klonale Vermehrung lymphozytärer Blasten im Knochenmark, mit Verdrängung der gesunden Hämatopoese und Ausschwemmung von Blasten in das periphere Blut. Konsekutiv zeigen sich Symptome und Zeichen einer hämatopoetischen Insuffizienz, wie Anämiesymptome, Blutungsneigung und Infektanfälligkeit, und ggfs. auch metabolische Störungen und Zeichen eines extramedullären Organbefalls, wie neurologische Symptomatik bei Auftreten einer Meningeosis leucaemica. Unbehandelt verläuft die ALL rasch tödlich (Faderl et al., 2010).

Auch mit den zunehmend intensiven Kombinationschemotherapien der frühen 80er Jahre konnten bei erwachsenen ALL-Patienten Langzeitüberlebensraten von oft nicht mehr als 10% bis 15% erreicht werden (Gökbuget and Hoelzer, 2006; Pulte et al., 2009). Erst durch aufwendige multi-zentrische Therapieoptimierungsstudien, häufig durchgeführt von nationalen Studiengruppen wie der Deutschen GMALL (German Multicenter Study Group for Adult ALL) oder der italienischen GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto), besserten sich dann die Therapieergebnisse allmählich, so dass in den letzten publizierten Arbeiten Remissionsraten nach Induktionstherapie von 85% bis 90% und Langzeitüberlebensraten von 40% bis 50% beschrieben wurden (Gökbuget and Hoelzer, 2009; Bassan and Hoelzer, 2011).

Zu dieser Verbesserung haben unter anderem eine verbesserte Risikostratifizierung mit risiko-adaptierten Therapiekonzepten (Gökbuget et al., 2004), die Optimierung der verwendeten Kombinationschemotherapien mit z.B. vermehrtem Einsatz von Asparaginase (Pieters et al., 2011), die Verwendung von zielgerichteten Therapien wie Rituximab bei Nachweis des CD20-Oberflächenmarkers (Hoelzer and Gökbuget, 2012) oder von Tyrosinkinase-Inhibitoren bei Nachweis des BCR-ABL-Fusionsgens (Lee et al., 2011), die Therapieeskalation oder -deeskalation anhand von Bestimmung der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) (Brüggemann et al., 2012a) und Verbesserungen in der Supportivtherapie (Pui and Evans, 2006) beigetragen.

Dem grundsätzlichen Fortschritt der letzten Jahrzehnte bei der Behandlung der ALL des Erwachsenen steht entgegen, dass die Ergebnisse weiterhin deutlich schlechter sind als bei der pädiatrischen ALL, bei der Langzeitüberlebensraten von bis zu 90% erreicht werden (Inaba et al., 2013). Ursache für die schlechteren Langzeitüberlebensraten ist hier nicht etwa ein relevant vermindertes Ansprechen der älteren Patienten auf die Induktionstherapie, sondern vielmehr eine deutlich höhere Rezidivrate nach Erreichen einer initialen Remission (von weiterhin bis zu zwei Dritteln bei Hochrisikopatienten und mindestens einem Drittel bei Standardrisikopatienten), aber auch eine schlechtere Therapieverträglichkeit mit erhöhter Nicht-Rezidiv-Mortalität (non-relapse mortality, NRM) (Fielding, 2008; Gökbuget et al., 2012b). Faktoren, die zu der höheren Rezidivrate der älteren Patienten beitragen, sind unter anderem eine höhere Rate von Patienten mit BCR/ABL-positiver ALL oder mit hohen Leukozytenzahlen bei Diagnosestellung, aber auch eine häufigere Dosisreduktionen während der Induktionstherapie (Thomas et al., 2001; Moorman et al., 2010; Sive et al., 2012). Problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass nach einem ersten Rezidiv die Ansprechraten auf eine Rezidivtherapie mit 31% bis 44% recht gering sind (Gökbuget et al., 2012b), mit oft nur kurzer Dauer der zweiten Remission und einem Gesamtüberleben von weniger als 10% (Thomas et al., 1999; Fielding et al., 2007; Tavernier et al., 2007; Oriol et al., 2010; Gökbuget et al., 2012b; Forman and Rowe, 2013).

Insgesamt kommt also der Verbesserung der Remissionsqualität in erster Remission, der Identifikation von Risikogruppen für ein Rezidiv mit folgender Therapieintensivierung, der Früherkennung von bevorstehenden Rezidiven mit präemptiver Therapie, sowie der Verbesserung der Rezidivtherapie eine entscheidende Bedeutung für die Verbesserung der Therapieergebnisse der ALL des Erwachsenen zu.

Die Methode der allogenen Stammzelltransplantation, deren potente anti-leukämische Wirkung auf einer intensiven, meist myeloablativen, Konditionierung, aber auch auf dem durch Spender-T-Zellen vermitteltem Transplant-gegen-Leukämie-Effekt (Graft-Versus-Leukemia, GVL) beruht, spielt in diesem Zusammenhang eine große Rolle (Terwey et al., 2009; Oliansky et al., 2012). Die Ausweitung der Altersgrenzen und die konsequente Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation in erster Remission bei Patienten mit Hoch- und

Höchstrisikokonstellation (nach GMALL-Definition Hochrisiko bei Patienten mit Leukozytenzahlen über 30/nl, pro-B-ALL bzw. Translokation t(4;11), früher oder reifer T-ALL, komplex aberrantem Karyotyp oder verzögertem Ansprechen auf Induktionstherapie und Höchstisiko bei Patienten mit BCR-ABL-positiver ALL (Gökbuget et al., 2004)) hat schon jetzt deutlich zur Verbesserung der Therapieergebnisse bei ALL beigetragen. So konnte in einer umfangreichen Metaanalyse von sieben prospektiven Studien mit insgesamt 1274 Patienten und natürlicher Randomisation anhand der Verfügbarkeit eines passenden Spenders ein signifikanter Überlebensvorteil für Hochrisiko-Patienten mit vorhandenem Spender gezeigt werden, der umso deutlicher wurde je höher letztendlich die Durchführungsrate der allogenen Stammzelltransplantation war (Yanada et al., 2006). Auch bei Standardrisikopatienten wurden in einigen Arbeiten Überlebensvorteile für Patienten mit vorhandenem Spender gesehen (Goldstone et al., 2008; Cornelissen et al., 2009), so dass durch die Amerikanische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT) kürzlich zumindest für jüngere Standardrisikopatienten (<35 Jahre) ebenfalls eine Empfehlung zur Durchführung der Transplantation in erster kompletter Remission ausgesprochen wurde (Oliansky et al., 2012).

Ob letztendlich alle Standard- und Hochrisikopatienten Kandidaten für eine allogene Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission sind, erscheint in Anbetracht der zunehmend erkannten prognostischen Relevanz der MRD nach Therapie fraglich (Brüggemann et al., 2012b). So konnte gezeigt werden, dass Standardrisikopatienten mit sehr früher Negativität für MRD an Tag 11 und 24 der Induktionstherapie kein Rezidivrisiko besitzen, wohingegen Patienten mit hohen MRD-Werten bis Woche 16 in 94% der Fälle rezidivieren (Brüggemann et al., 2006). Auch für die Hochrisikogruppe und für die Höchstisikogruppe der BCR-ABL-positiven ALL Patienten wurde eine enge Assoziationen zwischen MRD-Verlauf und Rezidivrisiko gesehen (Pane et al., 2005; Holowiecki et al., 2008; Bassan et al., 2009; Gökbuget et al., 2012a), so dass nun verschiedene Studiengruppen MRD-Werte als Stratifikationsfaktor für die Anpassung der Behandlungsintensität in ihre Studienprotokolle aufgenommen haben (Brüggemann et al., 2010; Brüggemann et al., 2012a). Zum Beispiel wurde in der PETHEMAALL-AR-03 Studie für BCR-ABL-negative Hochrisikopatienten bei Patienten mit MRD-Negativität nach früher Konsolidierung auf die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation

verzichtet, wohingegen Patienten mit MRD-Persistenz eine allogene Stammzelltransplantation erhielten (Ribera et al., 2014). Konventionelle Risikofaktoren werden neben der MRD-Bestimmung jedoch weiterhin ihre Bedeutung behalten, da einige von ihnen MRD-unabhängige Risikofaktoren sind, sie zudem auch über das Risiko eines molekularen Therapieversagens nach MRD-Kriterien informieren, einige zielgerichtete Therapien in den konventionellen Risikogruppen unterschiedlich effektiv sind, und nicht zuletzt die Bestimmung der MRD aus technischen Gründen nicht bei allen Patienten möglich ist (Brüggemann et al., 2012b; Gökbuget et al., 2012a; Hoelzer, 2013).

Neben der Indikation bei Patienten in erster kompletter Remission mit hohem Rezidivrisiko anhand konventioneller Risikofaktoren oder MRD-Verlauf wird die allogene Stammzelltransplantation auch erfolgreich bei ALL-Patienten in höheren Remissionsstadien und auch bei refraktären Patienten eingesetzt (Gökbuget et al., 2012b; Oliansky et al., 2012). Bei diesen Patienten werden zwar deutlich schlechtere Ergebnisse als bei Transplantation in erster kompletter Remission erreicht, insgesamt ist die Transplantation aber einer alleinigen Chemotherapie in vielen dieser Situationen deutlich überlegen (Fielding et al., 2007; Tavernier et al., 2007).

Für den Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL des Erwachsenen gilt grundsätzlich, dass aufgrund der relativ hohen Transplantations-assoziierten Mortalität (Transplantation-related Mortality, TRM) und spezifischen Risiken wie dem Auftreten einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-Versus-Host-Disease, GVHD) eine strenge Indikationsstellung mit individueller Nutzen-Risiko-Bewertung zu erfolgen hat.

Leider konnten aufgrund der niedrigen Inzidenz der ALL viele für diese Bewertung relevante Parameter noch nicht ausreichend untersucht werden, und es konnte sich bisher auch kein prognostischer Index etablieren. Andere nicht abschließend geklärte Aspekte der allogenen Transplantation bei der ALL des Erwachsenen sind das optimale Vorgehen bei refraktärer oder rezidivierter ALL, die Rolle von MRD-Untersuchungen zur Verlaufskontrolle nach Transplantation, im Verhältnis dazu die Bedeutung von Chimärismusuntersuchungen, d.h. Bestimmungen des Verhältnisses von Spender- zu Empfängerzellen, und die Frage, wie potent der GVL-Effekt nach Transplantation oder nach Gabe von Spenderlymphozyten (Donor Lymphocyte Infusions, DLI) ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden nun die genannten Aspekte in einer homogen behandelten Kohorte von erwachsenen ALL-Patienten untersucht (Terwey et al., 2008; Terwey et al., 2010; Terwey et al., 2013; Terwey et al., 2014). Zudem wurde in einer prä-klinischen Arbeit Mechanismen der organ-spezifischen Spender-T-Zell Migration nach Transplantation untersucht, mit dem Ziel eine Interventionsmöglichkeit zu identifizieren, welche das Auftreten einer GVHD verhindert ohne den GVL-Effekt negativ zu beeinflussen (Waldman et al., 2006).

2 Eigene Arbeiten

2.1 Risikostratifizierung vor Transplantation anhand prognostischer Indizes

Terwey TH, Hemmati PG, Martus P, Massenkeil G, Dörken B, Arnold R: A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica. 2010 May;95(5):810-8. Epub 2009 Dec 8.**

<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.011809>

Die allogene Stammzelltransplantation ist zwar eine potentiell kurative Therapie mit doppeltem anti-leukämischen Wirkprinzip durch intensive Konditionierungstherapie und putativen GVL-Effekt des Transplantats, allerdings ist ihre Anwendung durch das mögliche Auftreten von teils schwerwiegenden Komplikationen wie toxischen Schäden durch die Konditionierung, Infektionen in der Neutropenie, und der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, durch mögliche Spätschäden wie Katarakt, Diabetes, Osteoporose und Zweittumoren und nicht zuletzt durch mit diesen Komplikationen assoziierte Mortalität begrenzt (Baker et al., 2003; Baker et al., 2010). In jedem Fall ist eine ausführliche Nutzen-Risiko-Bewertung vor der Indikationsstellung zur allogenen Stammzelltransplantation durchzuführen, auch für die Einschätzung der häufig von Patienten erfragten spezifischen Prognose, und für die ausführliche Patienteninformation im Rahmen der Einwilligungserklärung (Blume and Krance, 2009; Hamadani et al., 2010). Relevante Faktoren sind hier unter anderem Patientencharakteristika wie Grunderkrankung und Erkrankungsstadium, Vorbehandlung, Patientenalter und Komorbiditäten sowie Charakteristika der geplanten Transplantation wie Konditionierungstherapie und Stammzellquelle sowie Spender-Empfänger-Histokompatibilität, Spendergeschlecht und -alter sowie Cytomegalievirus-Status (Doney et al., 2003; Anasetti, 2008; Blume and Krance, 2009; Hamadani et al., 2010; Sorrow, 2010).

Aufgrund der Vielzahl der Einflussparameter und verschiedener komplexer Interaktionen ist für die Risiko- und Prognoseeinschätzung eine langjährige klinische Erfahrung des Transplantationsarztes und die Zusammenarbeit mit anderen behandelnden Ärzten und mit erfahrenem Pflegepersonal notwendig (Blume and Krance, 2009; Hamadani et al., 2010). Auch wenn gezeigt werden konnte, dass die Prognoseeinschätzung von Ärzten mit dem wirklichen Überleben nach Transplantation korreliert (Gulke and Bailer, 2010), werden Prognosen weiterhin stark von intuitiven Elementen beeinflusst (Gulke et al., 2008), und können sich vor allem deutlich von den Einschätzungen der zu behandelnden Patienten unterscheiden (Lee et al., 2001).

In diesem Zusammenhang erscheint es sinnvoll, zumindest als eine allgemeine Grundlage für Indikationsstellung und Patientenaufklärung prognostische Indices zu verwenden, die die hauptsächlichsten objektivierbaren Einflussfaktoren erfassen, und eine Vorhersage in Bezug auf das Risiko von Transplantations-assoziiierter Mortalität, auf das Rezidivrisiko und auf die Gesamtüberlebenschance erlauben. Obwohl in den letzten Jahren eine Reihe solcher prognostischer Indices vorgestellt wurde, hat sich keiner dieser Indices als Standard bei der Prognosebestimmung für ALL-Patienten vor Transplantation etablieren können (Gorin et al., 2003; Parimon et al., 2006; Armand et al., 2008; Armand et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit (Terwey et al., 2010) wurde nun untersucht, ob sich der ursprünglich für Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie (CML) entwickelte, und für diese Indikation breit verwendete, EBMT Risikoscore (European Group for Blood and Marrow Transplantation risk score) (Gratwohl et al., 1998), auch für die Prognosebestimmung von ALL-Patienten anwenden lässt. Zudem wurde erstmals die prognostische Bedeutung eines komplexen Komorbiditätsindex (hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index, HCT-CI) (Sorrer et al., 2005) für ALL-Patienten evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine modifizierte Version des EBMT Risikoscores eine starke prognostische Relevanz für Gesamtüberleben, NRM und Rezidiv bei ALL-Patienten vor Transplantation hat. Dabei wurden die Parameter Patientenalter, Erkrankungsstadium, Spender-Empfänger-Histokompatibilität, und Spender-Empfänger-Geschlechterverhältnis erfasst, der Parameter Zeitintervall-von-Diagnose-bis-Transplantation wurde aber aufgrund von möglichen Biasquellen bei ALL-Patienten aus der Berechnung entfernt. Für den HCT-CI wurde nur ein

prognostischer Trend aber keine signifikante Interaktion gesehen. In unserer Arbeit wurde zudem beobachtet, dass eine einfache Beurteilung der allgemeinen Leistungsfähigkeit anhand der Karnosky Performance Status (KPS) Skala signifikant mit dem Gesamtüberleben bei ALL-Patienten korreliert, allerdings bestand eine deutliche Assoziation von KPS und Erkrankungsstadium, so dass in der multivariaten Analyse die Signifikanz verloren ging.

Insgesamt tragen diese Ergebnisse zur weiteren Standardisierung der Nutzen-Risiko-Bewertung bei ALL-Patienten vor allogener Stammzelltransplantation bei und können zudem verwendet werden, um Patientenpopulationen und Studienergebnisse zwischen verschiedenen Zentren und/oder Studien zu vergleichen.

In einer weiteren in Ko-Autorenschaft publizierten Arbeit konnten in Bezug auf den EBMT Risikoscore ähnliche Ergebnisse auch für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie beschrieben werden (Hemmati et al., 2011).

2.2 Transplantation bei refraktärer oder rezidivierter ALL

Terwey TH, Massenkeil G, Tamm I, Hemmati PG, Neuburger S, Martus P, Dörken B, Hoelzer D, Arnold R: Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior reinduction chemotherapy. **Bone Marrow Transplant.** 2008 Dec;42(12):791-8. Epub 2008 Aug 18.

<http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2008.258>

Die optimale Behandlungsstrategie für Patienten mit refraktärer oder rezidivierter ALL ist nach wie vor unklar, es wird aber angenommen, dass eine langfristige Krankheitskontrolle nur unter Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation erreicht werden kann (Gökbuget et al., 2012b; Forman and Rowe, 2013). Üblicherweise wird zunächst versucht mittels erneuter konventioneller Chemotherapie und/oder ggfs. innovativer Substanzen eine komplette Remission zu erzielen, um den Patienten dann der allogenen Transplantation zuzuführen (Oriol et al., 2010; Gökbuget et al., 2012b). Dieses Vorgehen wird gewählt, da verschiedene Studien gezeigt haben, dass die Ergebnisse bei Transplantation in Remission besser sind als bei Transplantation mit aktiver Erkrankung (Cornelissen et al., 2001; Doney et al., 2003; Tavernier et al., 2007; Gökbuget et al., 2012b). So konnte z.B. die GMALL-Studiengruppe zeigen, dass eine Transplantation in zweiter kompletter Remission mit Langzeitüberlebensraten von 56% der Transplantation bei aktiver Erkrankung mit Langzeitüberlebensraten von 20% deutlich überlegen ist (Gökbuget et al., 2012b).

Unberücksichtigt bleibt bei dieser Art Vergleich allerdings, dass viele Patienten, die zunächst eine Rezidivtherapie erhalten, gar nicht auf diese Therapie ansprechen und dass von den Patienten, die wirklich eine Remission erreichen, ein gewisser Anteil noch vor Durchführung der Transplantation ein erneutes Rezidiv erleidet oder aufgrund von Komplikationen oder Versterben unter der Rezidivtherapie keine Stammzelltransplantation mehr erhalten kann. So zeigt die Erfahrung der GMALL-Studiengruppe, dass nur bei 42% der Patienten mit der ersten Rezidivtherapie eine komplette Remission erzielt werden konnte, und dass von diesen Patienten

wiederum nur 70% in kompletter Remission transplantiert wurden (Gökbuget et al., 2012b). In anderen Studien waren die Raten von allogenen Transplantationen bei Patienten, die eine zweite komplette Remission erreicht haben, mit 17% bis 58% noch niedriger (Thomas et al., 1999; Tavernier et al., 2007; Oriol et al., 2010; Gökbuget et al., 2012b). Prospektive Daten, die die Notwendigkeit einer Reinduktionstherapie vor Transplantation für alle Patienten mit rezidivierter ALL belegen, liegen nicht vor. Ein wichtiger Aspekt ist in diesem Zusammenhang auch, dass zusätzliche Chemotherapieelemente das Risiko für das Auftreten resistenter Leukämieklone erhöhen können (Raghavachar et al., 1987; Schneider et al., 1995), und somit eventuell die Erfolgswahrscheinlichkeit einer anschließenden allogenen Transplantation vermindern.

Es stellt sich also die Frage, ob Patienten, die ein hohes Risiko haben, auf eine Rezidivchemotherapie nicht anzusprechen, nicht von einer direkten Transplantation profitieren. Als Risikofaktoren für das Versagen der Rezidivtherapie wurden unter anderem eine kurze Dauer der ersten Remission aber auch gewisse zytogenetische Veränderungen identifiziert (Thomas et al., 1999; Tavernier et al., 2007; Oriol et al., 2010; Gökbuget et al., 2012b). Andererseits konnte gezeigt werden, dass Patienten mit aktiver Erkrankung aber niedrigen Blastenzahlen im Knochenmark (<20-25%) durchaus Überlebensraten von 40-50% nach direkter allogener Stammzelltransplantation erreichen können (Oyekunle et al., 2006; Duval et al., 2010).

An unserem Zentrum wird zwar bei Rezidivpatienten im Regelfall ein Reinduktionsversuch unternommen, bei Patienten mit Charakteristika eines aggressiven Krankheitsverlaufes wie kurzer Dauer der ersten Remission oder Vorliegen einer Hochrisikozytogenetik, wird aber auch direkt ohne vorherigen Reinduktionsversuch transplantiert, wenn zum Zeitpunkt der Beurteilung die Tumormasse noch niedrig ist und bereits ein Spender zur Verfügung steht.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Vorgehensweise nun im Rahmen einer retrospektiven Patientenanalyse von 60 Patienten mit refraktärer oder rezidivierter ALL evaluiert. Es zeigte sich, dass das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit direkter Transplantation ohne vorherige Reinduktionstherapie signifikant besser war als das 5-Jahres-Überleben der Gruppe, die zunächst eine Reinduktionstherapie und dann eine Transplantation erhielt (47% vs. 18%, $p=0.039$). Wichtig hierbei war, dass

auch das Erreichen einer zweiten kompletten Remission nach Reinduktionstherapie nicht zu einem verbesserten Überleben im Vergleich mit der direkten Transplantation geführt hat, was schlussfolgern lässt, dass die Durchführung einer direkten Transplantation ohne vorherige Reinduktionstherapie in ausgewählten Situationen gerechtfertigt sein kann.

2.3 Verlaufsbeurteilung nach Transplantation anhand von Chimärismus und minimaler Resterkrankung

Terwey TH, Hemmati G, Nagy M, Pfeifer H, Gökbuget N, Brüggemann M, Le Duc TM, le Coutre P, Dörken B, and Arnold R: Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2014 Oct;**20(10):1522-9**. Epub 2014 Jun 4.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.026>

Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD), d.h. der nach Therapie verbliebenen Leukämiezellen, mit sensitiven Methoden wie der Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) oder der Durchflußzytometrie hat in den letzten Jahren eine große Bedeutung bei der Verlaufskontrolle und Therapieplanung von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie gewonnen (Brüggemann et al., 2010; Cazzaniga et al., 2011; Brüggemann et al., 2012a). Methodisch werden bei der MRD-Bestimmung mittels PCR klonale Rearrangements der Immunglobulin- oder T-Zellrezeptorgene (Sensitivität 10^{-4} - 10^{-5}) oder leukämie-spezifische Fusionstranskripte (z.b. BCR-ABL, Sensitivität 10^{-4} - 10^{-6}) und bei der MRD-Bestimmung mittels Durchflußzytometrie leukämie-spezifische Oberflächenmarker (Sensitivität 10^{-3} - 10^{-5}) erfasst (Brüggemann et al., 2010).

MRD-Bestimmungen sind hilfreich sowohl bei der Beurteilung der Remissionstiefe bei Patienten mit kompletter morphologischer Remission nach der initialen Induktions- und Konsolidierungstherapie als auch für die frühe Detektion eines bevorstehenden Rezidivs, und sie haben eine bessere Vorhersagekraft als viele konventionelle Risikofaktoren (Brüggemann et al., 2012b; Campana, 2012). So konnte beispielhaft für BCR-ABL-negative ALL Standardrisikopatienten gezeigt werden, dass Patienten mit sehr früher Negativität für MRD an Tag 11 und 24 der Induktionstherapie kein Rezidivrisiko besitzen, wohingegen Patienten mit hohen MRD-Werten bis Woche 16 in 94% der Fälle rezidivieren (Brüggemann et al., 2006). Für die BCR-ABL positive ALL wurde in einer Arbeit aus der Zeit vor Einführung der

Tyrosinkinaseinhibitoren in die ALL-Therapie beispielhaft gezeigt, dass Patienten mit einer >100-fachen Reduktion der MRD-Werte nach Induktionstherapie und >1000-fachen Reduktion nach der Konsolidierung ein Gesamtüberleben von 48% erreichten, wohingegen Patienten mit geringerer Reduktion der MRD-Last alle verstarben (Pane et al., 2005). Im Zusammenhang mit MRD-Verlaufskontrollen nach Erreichen einer initialen MRD-Negativität konnte gezeigt werden, dass 61% der Patienten, die zu MRD-Positivität konvertierten innerhalb von 9,5 Monaten dann auch rezidierten, wohingegen nur 6% der kontinuierlich MRD-negativen Patienten ein Rezidiv erlitten (Raff et al., 2007).

Ausführlich untersucht ist auch die Rolle der MRD-Last bei ALL-Patienten vor allogener Stammzelltransplantation (Buckley et al., 2013). Hier zeigte sich beispielhaft, dass das Leukämie-freie Überleben (leukemia-free survival, LFS) von Patienten mit MRD-Negativität vor Transplantation deutlich besser ist als das von Patienten mit niedrigen oder mittleren und hohen MRD-Niveaus (65,9%, 42,9% und 0%), und es zeigte sich, dass MRD-Positivität der bedeutendste Risikofaktor für ein Rezidiv nach Transplantation ist (Sanchez-Garcia et al., 2013).

Viel weniger untersucht ist allerdings die Rolle der MRD-Bestimmungen für ALL-Patienten nach allogener Transplantation, wo die Verlaufsbeurteilung weiterhin oft nur anhand von Chimärismusuntersuchungen, d.h. von konsekutiven Untersuchungen des Spender- und Empfängeranteils in Blut und/oder Knochenmark erfolgt (Bader et al., 2005; Kröger et al., 2010; Kröger et al., 2011). Für die Chimärismusuntersuchung gibt es Daten, primär aus pädiatrischen Studien, die zeigen, dass ein ansteigender gemischter Chimärismus, d.h. die Zunahme des Empfängeranteils im Verlauf, im Vergleich zu einem kompletten Spenderchimärismus mit einer höheren Rezidivrate nach Transplantation verbunden ist (Bader et al., 2004). Es mangelt aber an Daten bei der ALL des Erwachsenen, und insbesondere auch an vergleichenden Daten zwischen Chimärismus und MRD in einer homogenen Population. Wichtig sind diese vergleichenden Untersuchungen jedoch, um die optimale Methode zur Rezidivvorhersage und Therapiesteuerung nach Transplantation zu definieren, insbesondere auch für Therapieentscheidungen bei widersprüchlichen Befunden, aber auch für die Wahl einer bevorzugten Methode, wenn praktische Gründe der gleichzeitigen Bestimmung beider Parameter entgegenstehen.

In der vorliegenden Arbeit haben wir nun eine homogene Kohorte von 101 erwachsenen ALL-Patienten untersucht, bei der umfangreiche Chimärismus-Verlaufsuntersuchungen durchgeführt wurden, und in der es eine Subgruppe von 22 Patienten mit zusätzlichen MRD-Verlaufsuntersuchungen gab (Terwey et al., 2014). In Analogie zu den oben diskutierten pädiatrischen Daten zeigte sich, dass ein ansteigender gemischter Chimärismus mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, wohingegen ein abfallender gemischter Chimärismus, stabile niedrige Empfängeranteile oder ein kompletter Spenderchimärismus eine bessere Prognose haben. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die MRD-Untersuchung eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines Rezidivs als der Chimärismus hat, mit früherem Signal und somit höherer prognostischer Relevanz mit Möglichkeit einer früheren Intervention.

In einem die Arbeit begleitenden Editorial wurde hervorgehoben, dass Rezidive nach Transplantation die häufigste Ursache für Therapieversagen sind, dass aber unklar ist, mit welcher Methode die Rezidivvorhersage am besten gelingt, und dass die vorliegende Arbeit Einsichten in diese Thematik vermittelt, was insbesondere aufgrund der Entwicklung von innovativen, und potentiell effektiveren Therapieformen für Rezidive nach Transplantation bedeutend ist (Pulsipher, 2014).

2.4 Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt und Spenderlymphozyteninfusionen

Terwey TH, Le Duc T, Hemmati PG, le Coutre P, Martus P, Dörken B, and Arnold R: NIH-defined graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effects in patients with acute lymphoblastic leukemia. **Ann Oncol. 2013 May;24(5):1363-70. Epub 2012 Dec 17.**

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds615>

Das Auftreten einer akuten oder chronischen Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GVHD), also einer immunologisch vermittelten Abstoßung von Empfängergewebe durch Spender-T-Zellen, ist eine häufige Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation (Ferrara et al., 2009; Blazar et al., 2012). Die Pathophysiologie der GVHD ist komplex, aber grundsätzlich wird sie über Spender-T-Zellen vermittelt, die im Kontext der systemischen Inflammation nach der Konditionierungstherapie in sekundären Lymphorganen aktiviert werden, proliferieren und dann in bestimmte Zielorgane einwandern und dort mittels verschiedener Effektormechanismen, wie Apoptoseinduktion durch das Fas-System oder Zytolyse durch Perforine, zu Organschäden führen (van den Brink and Burakoff, 2002; Ferrara et al., 2009; Blazar et al., 2012).

Hauptzielorgane der akuten Form der GVHD sind die Haut, der Darm und die Leber, mit klinischer Manifestation als makulopapulöses Exanthem, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und abdominellen Schmerzen, sowie ggfs. mit Symptomen einer gestörten Leberfunktion. Die chronische Form der GVHD kann sich unter anderem mit sklerodermiformen Haut- und Gelenkveränderungen, Xerostomie und Sicca-Symptomatik, lichenoiden Schleimhautveränderungen, einer Bronchiolitis obliterans, Anorexie und Gewichtsverlust, Leberschäden oder auch Thrombopenie, Anämie und Leukopenie präsentieren. Die Inzidenzrate der GVHD hängt von Einflussfaktoren wie Konditionierungsregime, Stammzellquelle und Spender- und Empfängeralter, vor allem aber vom Ausmaß einer eventuellen HLA-Inkompatibilität ab, sie liegt aber im

Allgemeinen deutlich oberhalb von 50% (Flowers et al., 2011; Socie and Ritz, 2014; Stern et al., 2014).

Obwohl das Auftreten einer GVHD mit signifikanter Morbidität und Mortalität assoziiert sein kann, konnte auch beobachtet werden, dass Patienten, die eine GVHD entwickeln, signifikant weniger Rezidive erleiden als Patienten ohne GVHD, was als Transplant-gegen-Leukämie-Effekt (GVL) bezeichnet wird (Kolb, 2008). In besonderem Maße wurden dieser Effekt und seine immunvermittelte Genese deutlich, als beobachtet wurde, dass Patienten nach syngener Transplantation (Transplantation vom eineiigen Zwilling) zwar keinerlei GVHD-Risiko besitzen, dafür aber deutlich mehr Rezidive erleiden als Patienten nach allogener Transplantation (Horowitz et al., 1990), dass ein ähnlicher Unterschied nach Gabe von T-Zell-depletierten Transplantaten auftritt (Horowitz et al., 1990) und dass Spenderlymphozyteninfusionen bei Leukämie-Rezidiv nach Transplantation komplette Remissionen induzieren können (Kolb et al., 1995).

Auch wenn GVHD und GVL biologisch eng miteinander verknüpft sind (Fowler, 2006), wurden GVL-Effekte auch unabhängig vom Auftreten einer GVHD beobachtet (Ringden et al., 2000), was durch das Vorhandensein von Leukämie-spezifischen Antigenen wie Wilms' Tumor Protein 1 (WT1) (Rezvani et al., 2007), gewebe-spezifische Verteilung von Minor Histokompatibilitäts-Antigenen (Marijt et al., 2003), oder auch durch spezifische Aktivität von alloreaktiven NK-Zellen (Ruggeri et al., 2002; Miller et al., 2005; Cooley et al., 2010) erklärt wird. Diese Tatsache ist von Bedeutung, weil sie Möglichkeiten eröffnet, das Auftreten einer unerwünschten GVHD vom Auftreten des erwünschten GVL-Effektes zu trennen (Rezvani and Storb, 2008).

Die potentesten GVL-Effekte nach Transplantation wurden bisher bei Patienten mit CML und AML beobachtet (Kolb et al., 1995; Valcarcel et al., 2008), wohingegen die GVL-Effekte bei der ALL als deutlich schwächer beschrieben oder komplett angezweifelt wurden (Kolb et al., 1995; Collins et al., 2000; Choi et al., 2005). Die Aussagekraft dieser negativen ALL-Studien war jedoch wegen der recht geringen Patientenzahlen eingeschränkt. Die Aussagekraft von einigen der positiven Studien, die einen GVL-Effekt für die ALL nahelegten, litt andererseits unter Verwendung von inadäquater Statistik ohne Beachtung von zeitabhängigen Effekten (Zikos et al., 1998; Yanada et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit haben wir nun in einer Kohorte von 147 ALL-Patienten mit myeloablativer Konditionierung und allogener Transplantation den Einfluss von akuter und chronischer GVHD auf die Nicht-Rezidiv-Mortalität, die Rezidivrate und das Gesamtüberleben untersucht (Terwey et al., 2013). Im Gegensatz zu bisherigen Arbeiten in diesem Gebiet wurde die neue NIH-Klassifikation (National Institute of Health, NIH) der GVHD verwendet (Filipovich et al., 2005), die sich bei der Unterscheidung zwischen akuter und chronischer GVHD an klinischen Merkmalen orientiert und nicht wie bisher einzig und allein am Zeitpunkt des Auftretens. Um die oben erwähnte statistische Verzerrung zu vermeiden, die dadurch entsteht, dass die chronische GVHD erst mit längerer Zeitverzögerung nach Transplantation auftritt, und damit allein aus statistischen Gründen Patienten mit chronischer GVHD weniger Rezidive haben als Patienten ohne chronische GVHD, führten wir unsere Analysen mit multivariaten Cox-Regressionsmodellen durch, die das Auftreten einer GVHD als zeitabhängige Covariable beinhalteten. Mittel dieser Methodik konnten wir einen hoch signifikanten Zusammenhang vom Auftreten einer chronischen GVHD und einer verminderten Rezidivrate und besserem Gesamtüberleben nachweisen. Dass dieser Effekt einem potenten GVL-Effekt bei ALL entspricht, wurde dadurch belegt, dass Patienten, die Spenderlymphozyten erhielten und dann eine chronische GVHD entwickelten, ein signifikant besseres Überleben hatten als Patienten ohne chronische GVHD nach DLI. Über die Untersuchungen zum GVL-Effekt hinaus konnte unsere Arbeit auch eine erste detaillierte Beschreibung des natürlichen Verlaufes der GVHD nach NIH-Kriterien bei ALL-Patienten und eine Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten einer GVHD liefern.

In einer parallelen Arbeit zur neuen NIH-Klassifikation konnten wir ähnliche Daten auch für die AML generieren, in dieser zweiten Studie wurde aber insbesondere auf unterschiedliche GVHD-Verläufe bei myeloablativer und bei dosis-reduzierter Konditionierung eingegangen (Terwey et al., 2012).

2.5 Prä-klinische Konzepte zur differentiellen Modulation von Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion und Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt durch Interaktion mit T-Zell Migration

Waldman E, Lu SX, Hubbard VM, Kochman AA, Eng JM, Terwey TH, Muriglan SJ, Kim TD, Heller G, Murphy GF, Liu C, Alpdogan O, van den Brink MR: Absence of the 7 integrin results in less graft-versus-host disease due to decreased homing of alloreactive T cells to intestine. **Blood**. 2006 Feb 15;107(4):1703-11. Epub 2005 Nov 15.

<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-08-3445>

Die enge Verknüpfung von schädlicher GVHD und erwünschtem GVL-Effekt ist eine der großen Herausforderungen bei der Weiterentwicklung der allogenen Stammzelltransplantation zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen (Fowler, 2006; Rezvani and Storb, 2008). Da die meisten aktuellen Ansätze zur Prophylaxe und Therapie der GVHD, wie die Gabe von Steroiden oder Calcineurin-Inhibitoren, GVHD und GVL-Effekte gleichzeitig hemmen und zudem breit immunsuppressiv sind und das Infektionsrisiko erhöhen (Blazar et al., 2012), wurden in den letzten Jahren viele Anstrengungen unternommen spezifischere GVHD-Interventionen zu entwickeln und selektiv den GVL-Effekt zu verstärken (Fowler, 2006; Rezvani and Storb, 2008; Socie and Blazar, 2009).

Untersuchte Ansätze waren hierbei unter anderem die Verwendung spezifischer Konditionierungsregime (Kohrt and Lowsky, 2009), die Hinzunahme von ATG zur konventionellen GVHD-Prophylaxe (Finke et al., 2009), die Immuntherapie mit spezifischen T-Zell-Subsets wie Effektor-Memory-T-Zellen (Zheng et al., 2008) oder CD4+/CD25+ Regulatorischen T-Zellen (Edinger et al., 2003), in einigen Arbeiten mit zusätzlicher Kontrolle der transferierten Zellen durch Selbstmordgene (Bonini et al., 1997), die Blockade von Spender-T-Zell-Aktivierung via Interaktion mit co-stimulatorischen Molekülen (Ohata et al., 2002), die Ausnutzung von GVL-Effekten via Spender-NK-Zellen (Ruggeri et al., 2002; Miller et al., 2005; Cooley et al., 2010), die Blockade von IL-21 oder IL-23 Signalgebung auf Spender-T-Zellen (Das et al.,

2010; Hanash et al., 2011), oder auch die Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen (Choi et al., 2010). Ein weiteres intensives Forschungsgebiet war die Charakterisierung der Organ- bzw. Gewebe-spezifischen Migration von Spender-T-Zellen nach Transplantation, und diesbezüglich die Identifikation von potentiellen Zielstrukturen für die spezifische Modulation von GVHD und GVL-Effekten (Wysocki et al., 2005; Kotsiou and Davies, 2013).

Als Angriffspunkt bietet sich hierbei die Interaktion mit Adhäsionsmolekülen aus den Familien der Selektine, Chemokine und Integrine (Liganden und Rezeptoren), mit dem Ziel die Immigration von naiven Spender-T-Zellen in sekundäre Lymphorgane, die Emigration von aktivierten T-Zellen aus den sekundären Lymphorganen oder die Migration aktivierter T-Zellen in die GVHD-Zielorgane zu beeinflussen (Wysocki et al., 2005; Kotsiou and Davies, 2013; Schmidt et al., 2013). Beispielsweise konnte in Mausmodellen bereits gezeigt werden, dass der CC Chemokinrezeptor 7 (CCR7) von T-Zellen benötigt wird, um effizient in sekundäre Lymphorgane einzuwandern, und dass CCR7-defiziente T-Zellen weniger GVHD auslösen, aber weiterhin einen potenten GVL-Effekt vermitteln (Coghill et al., 2010). Ähnlich konnte gezeigt werden, dass der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Agonist Fingolimod (FTY720) T-Zellen in sekundären Lymphorganen zurückhält, wodurch GVHD vermindert werden kann bei intaktem GVL-Effekt (Kim et al., 2003). In Bezug auf die Interaktion mit T-Zell-Migration in bestimmte Zielorgane haben Tiermodelle zum Beispiel gezeigt, dass β_2 -Integrine die Migration in die Darmmukosa bei GVHD mediiieren, und dass Interaktion mit diesen Integrinen GVHD und GVL-Effekte separieren kann (Liang et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit wurde nun die Rolle der β_7 -Untereinheit der heterodimeren Integrine $\alpha_4\beta_7$ und $\alpha_\epsilon\beta_7$ bei GVHD und GVL in einem Mausmodell der allogenen Stammzelltransplantation untersucht (Waldman et al., 2006). Für beide Integrine war bereits eine physiologische Bedeutung bei der Migration von T-Zellen in die Darmmukosa beschrieben worden, aber auch eine Rolle in verschiedenen Krankheitsmodellen mit mukosaler Inflammation (Gorfu et al., 2009). Hierbei wird die Extravasation von Lymphozyten über die Interaktion von $\alpha_4\beta_7$ mit dem endothelialen MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1) vermittelt, wobei die Retention von Lymphozyten in epitheliale Gewebe der Interaktion von $\alpha_\epsilon\beta_7$ mit E-Cadherin bedarf (Gorfu et al., 2009).

Methodisch wurden in der vorliegenden Arbeit die Mäuse zunächst fraktioniert ganzkörperbestrahlt, dann wurde ihnen ein Transplantat bestehend aus T-Zell-depletiertem Knochenmark und entweder Wildtyp- oder β_7 -Knockout-T-Zellen verabreicht, um dann sowohl den klinischen GVHD-Verlauf zu beobachten, als auch die Potenz des GVL-Effektes gegenüber hämatologischen Tumoren mittels einer in vivo Biolumineszenz-Methode zu messen. Zur genaueren Charakterisierung der beobachteten Effekte dienten außerdem noch histopathologische Untersuchungen, die Quantifizierung der T-Zell-Infiltration in GVHD-Zielorgane, die Bestimmung von Zytokinmustern im Serum und die Bestimmung der Alloreaktivität der verabreichten Zellen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen nun, dass T-Zellen von β_7 -Knockout-Mäusen in geringerer Masse in die GVHD-Zielorgane Darm und Leber einwandern, konsekutiv dort zu weniger Organschäden führen und insgesamt weniger GVHD-Morbidität und Mortalität auslösen. In vitro Methoden zeigten dabei, dass die allgemeine Alloreaktivität von β_7 -Knockout-T-Zellen intakt war. Mit der Biolumineszenz-Methode wurde festgestellt, dass der GVL-Effekt der β_7 -Knockout-T-Zellen ebenfalls intakt, und möglicherweise verstärkt war, so dass die Blockade der β_7 -Signalgebung einen vielversprechenden neuen Ansatz für die Trennung von GVHD und GVL-Effekt darstellt.

In weiteren, in Koautorenschaft publizierten Arbeiten zur Migration von T-Zellen nach allogener Stammzelltransplantation konnte gezeigt werden, dass die endotheliale Expression von P-Selektin relevant ist für die Extravasation von Spender-Zellen, und dass P-Selektin-Knockout-Mäuse weniger GVHD des Darms, der Leber und der Haut entwickeln als Wildtyp-Mäuse (Lu et al., 2010), sowie, dass organ-spezifische dendritische Zellen einen organ-spezifischen Migrationsphänotyp in alloreaktiven T-Zellen induzieren können, was sich insbesondere in einer verstärkten GVHD nach Induktion eines Darm-spezifischen Phänotyps zeigt (Kim et al., 2008). In einer im Rahmen der Dissertation in Erstautorenschaft entstandenen Arbeit wurde ähnlich wie oben für β_7 beschrieben gezeigt, dass CD8⁺ T-Zellen von CC Chemokin Rezeptor 2 (CCR2)-Knockout Mäusen in geringerem Maße in die GVHD-Zielorgane Darm und Leber einwandern, dort weniger Organschäden verursachen, und insgesamt zu weniger GVHD führen als Wildtyp-T-Zellen, bei erhaltenem GVL-Effekt (Terwey et al., 2005).

3 Diskussion

Die allogene Stammzelltransplantation spielt eine bedeutende Rolle in der Therapie der ALL des Erwachsenen (Terwey et al., 2009; Oliansky et al., 2012). In den letzten Jahren haben eine konsequentere Durchführung der Transplantation bei Hoch- und Höchstisikopatienten, eine von einigen Zentren praktizierte Indikationsausweitung auf Standardisikopatienten, eine bessere Verfügbarkeit von Fremd Spendern, die Verwendung von alternativen Stammzellquellen wie Stammzellen von haplo-identen Spendern oder Nabelschnurblut und die Einführung von dosis-reduzierten Konditionierungsregimes mit geringerer TRM zu einer Zunahme der Transplantationszahlen bei ALL geführt (Arnold et al., 2002; Mohty et al., 2008; Baldomero et al., 2011; Kekre and Antin, 2014; Passweg et al., 2014).

Die vorliegende Arbeit trägt nun zur Optimierung der Indikationsstellung vor Transplantation, zur Beratung der Patienten in Bezug auf die individuelle Prognose, zur Therapieplanung bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung und zur verbesserten Verlaufsbeurteilung nach Transplantation bei. Außerdem konnten erstmals Daten zu Risikofaktoren und klinischem Bild der akuten und chronischen GVHD nach der neuen NIH-Klassifikation gewonnen und ein potenter GVL-Effekt auch bei ALL belegt werden. Zudem wurde in prä-klinischen Untersuchungen die β_7 -Untereinheit der heterodimeren Integrine $\alpha_4\beta_7$ und $\alpha_e\beta_7$ als potentielle Zielstruktur für eine pharmakologische Intervention mit dem Ziel der Blockade der GVHD bei Erhaltung des GVL-Effektes identifiziert.

Risikostratifizierung vor Transplantation anhand prognostischer Indizes

In der Arbeit zu prädiktiven Faktoren vor Transplantation konnte gezeigt werden, dass eine modifizierte Version des ursprünglich für CML-Patienten entwickelten EMBT Risikoscores (Gratwohl et al., 1998) auch eine prognostische Relevanz bei ALL-Patienten hat, und zwar sowohl für das Gesamtüberleben, als auch für NRM und für das Auftreten eines Rezidivs (Terwey et al., 2010). Gleiche Erkenntnisse konnte dann auch in einer von der EBMT parallel publizierten Registerstudie gewonnen werden, die Patienten mit AML, ALL, CML, myelodysplastischem Syndrom, multiplem

Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom und aplastischer Anämie umfasste (Gratwohl et al., 2009). Wichtig ist dabei, dass die ursprüngliche und von der EBMT verwendete Version des Risikoscores die Parameter Patientenalter, Erkrankungsstadium, Spender-Empfänger-Histokompatibilität, Spender-Empfänger-Geschlechterverhältnis, und das Zeitintervall von Diagnose bis Transplantation enthielt, letzteres aber in der vorliegenden Auswertung nicht beurteilt wurde, da es streng mit dem Parameter Erkrankungsstadium korrelierte und somit kein unabhängiger prädiktiver Faktor war. Außerdem erschien dieser Parameter auch innerhalb der einzelnen Erkrankungsstadien nicht frei von Biasquellen, die den prädiktiven Wert in gegensätzlicher Richtung unspezifisch verändern. Kürzlich wurde dann in einer umfassenden Übersichtsarbeit zum EBMT risk score auch deutlich gemacht, dass das Zeitintervall von Diagnose bis Transplantation zumindest für Patienten in erster kompletter Remission nicht verwendet werden kann (Gratwohl, 2012). Allerdings erscheinen auch für andere Erkrankungsstadien unspezifische Einflussquellen vorzuliegen, so z.B. die Tatsache, dass für Patienten in zweiter kompletter Remission ein langes Intervall bis zur Transplantation bedeuten kann, dass die erste Remission langanhaltend war, und somit eine bessere Prognose besteht, oder dass eine langwierige Rezidivtherapie notwendig war, was mit einer schlechteren Prognose assoziiert wäre.

In Bezug auf den im Jahre 2005 erstmalig vorgestellten Komorbiditätsindex HCT-CI (Sorrer et al., 2005), der 17 verschiedene Komorbiditätsparameter umfasst, konnte in der vorliegenden Arbeit nur ein Trend aber keine signifikanter, unabhängiger prognostischer Wert für NRM und Gesamtüberleben gesehen werden. Auch wenn es etliche Arbeiten gibt, die in Einstimmung mit der Originalarbeit einen prädiktiven Wert des HCT-CI identifizieren konnten (Sorrer, 2010), haben auch andere Arbeiten Zweifel an der allgemeinen Anwendbarkeit des HCT-CI für verschiedene Patientenpopulationen geweckt (Majhail et al., 2008; Rezvani et al., 2008; Schmid et al., 2008; Xhaard et al., 2008; Guilfoyle et al., 2009; DeFor et al., 2010; Birninger et al., 2011). Die möglichen Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse sind mannigfaltig (Terwey et al., 2010; Birninger et al., 2011), und die geringe Reproduzierbarkeit der Scoring-Ergebnisse zwischen verschiedenen Untersuchern mag mit ursächlich sein (Sorrer, 2013), es ist jedoch auch gut möglich, dass das Vorhandensein von Komorbiditäten in einigen Transplantationsindikationen mehr ein Maß für bisherige Komplikationen und damit oft ein Maß des Erkrankungsstadiums

ist, als vielmehr ein unabhängiger Risikofaktor. Diesen Zusammenhang legen auch unsere Befunde nahe, die zeigen, dass der Karnofsky Performance Status zwar in univariater Analyse prädiktiv für das Transplantationsergebnis ist, aber eng mit dem Erkrankungsstadium korreliert und in der multivariaten Analyse seinen prädiktiven Wert verliert. Schlussendlich werden weitere Optimierungen notwendig sein, damit die standardisierte Komorbiditätsbeurteilung vor Transplantation anhand des HCT-CI auch für erwachsene ALL Patienten verwendet werden kann.

Aktuell sollten für die Indikationsstellung und Beratung der Patienten validierte und einfache Scores wie der EBMT Risikoscore mit einer umfangreichen klinischen Beurteilung des Patienten durch einen erfahrenen Transplantationsmediziner kombiniert werden. Dies klarzustellen ist insbesondere deswegen wichtig, da es bereits Bestrebungen von einigen Kostenträgern gibt, die Transplantation für Patienten basierend auf HCT-CI-Befunden zu verweigern (Birninger et al., 2011).

Transplantation bei refraktärer oder rezidivierter ALL

In der Arbeit zur Transplantation bei refraktärer und rezidivierter ALL wurde gezeigt, dass Patienten mit einem hohen Risiko für Versagen einer Reinduktionstherapie, die gleichzeitig eine niedrige Tumorlast haben und für die ein passender Spender zur Verfügung steht, von einer direkten Transplantation ohne vorherigen Reinduktionsversuch profitieren können (Terwey et al., 2008). Hervorzuheben ist, dass das in dieser selektierten Gruppe beobachtete Langzeitüberleben von 47% vergleichbar ist mit dem in der Literatur beschriebenen Langzeitüberleben für Transplantation in zweiter kompletter Remission von ca. 40-50% (Forman and Rowe, 2013).

Unterstützt wird die Durchführung einer direkten Transplantation für selektierte Patienten nun auch durch eine große Registerstudie des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research), die zeigt, dass mittels eines einfachen prognostischen Scores Patientenkohorten mit refraktärer oder rezidivierter ALL identifizierbar sind, die trotz Transplantation mit aktiver Erkrankung Überlebensraten von über 45% erreichen können (Duval et al., 2010). Günstig war hier insbesondere die Transplantation im ersten unbehandelten Rezidiv oder Induktionsversagen mit weniger als 25% Blasten im Knochenmark.

Der Vorteil einer direkten Transplantation liegt in einer Vermeidung von zusätzlicher Toxizität der Reinduktionstherapie und möglicherweise in einem geringeren Risiko resistente Tumorklone zu induzieren. Da es aber auch konträre Studienergebnisse gibt, die bei direkter Transplantation unselektierter Patienten trotz Ansprechraten von fast 90% ein 5-Jahres-Überlebensraten von unter 10% zeigen (Tavernier et al., 2007), und da es sich bei der vorliegenden Arbeit und der CIBMTR Registerstudie um retrospektive Untersuchungen mit potentiellen Biasquellen handelt, müssen weitere, am besten prospektive und randomisierte Studien mit klarer Definition der Patientencharakteristika durchgeführt werden, bevor die direkte Transplantation ohne vorherige Induktionstherapie allgemeingültig empfohlen werden kann. Dies ist insbesondere wichtig, da mit neuen Therapien wie Nelarabine für T-ALL (Gökbuget et al., 2011), Antikörpern gegen Antigene wie CD19 oder CD22 (Hoelzer and Gökbuget, 2012), dem bispezifischen Antikörper Blinatumumab (Topp et al., 2011) oder auch CAR- (chimärer Antigenrezeptor) modifizierten T-Zellen (Grupp et al., 2013) möglicherweise bald effektivere und auch weniger toxische Rezidivtherapien zur Verfügung stehen, die erneut Vorteile für die konventionelle Vorgehensweise mit Reinduktionsversuch und danach Durchführung der Transplantation bedeuten könnten.

Verlaufsbeurteilung nach Transplantation anhand von Chimärismus und minimaler Resterkrankung

In einer nächsten Arbeit wurden dann erstmalig vergleichende Untersuchungen zur prognostischen Rolle der MRD und des Chimärismus nach Transplantation in einer reinen ALL-Kohorte durchgeführt, nachdem ein Workshop vom National Cancer Institute (NCI) solche Untersuchungen für einzelne Erkrankungen und nicht nur für gemischte Kohorten gefordert (Kröger et al., 2010) und eine ASBMT Arbeitsgruppe die MRD-Verlaufskontrolle nach Transplantation als wichtiges Forschungsgebiet definiert hatten (Oliansky et al., 2012).

In der vorliegenden Untersuchung wurde nun gezeigt, dass die MRD-Bestimmung dem Chimärismus in Bezug auf Sensitivität und Spezifität für die Rezidivvorhersage deutlich überlegen ist (Terwey et al., 2014). Zudem wurde beobachtet, dass ein positives MRD-Signal im Allgemeinen eher detektierbar war als ein ansteigender

Empfängerchimärismus, was in Bezug auf eine frühere Interventionsmöglichkeit zur Verhinderung eines bevorstehendes Rezidiv bedeutsam ist. Weitere Ergebnisse der Untersuchung waren, dass ein kompletter Spenderchimärismus, ein kontinuierlich abnehmender Eigenanteil, sowie ein konstant niedriger Eigenanteil von nicht mehr als 5% alle mit einem sehr ähnlichen klinischen Verlauf verbunden waren, und nur ein ansteigender Eigenanteil von mehr als 5% zwischen zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen auf ein erhöhtes Rezidivrisiko und ein schlechteres Gesamtüberleben hinwies. Diese Daten bestätigen Erkenntnisse aus der pädiatrischen ALL (Bader et al., 2004) und gemischten AML und ALL-Populationen bei Erwachsenen (Barrios et al., 2003), und sie zeigen zum einen, dass Methoden mit einer Sensitivität von 5% für Chimärismusbestimmungen ausreichen können, zum anderen, dass für die prognostische Bewertung von Chimärismusbefunden immer eine Verlaufsbeurteilung und nicht nur einzelne Werte relevant sind. Im Gegensatz dazu war in der vorliegenden Arbeit schon das einmalige Auftreten eines positiven MRD-Befundes nach Transplantation in 86% der Fälle mit späterem Auftreten eines Rezidivs assoziiert, was die prädominante Rolle dieses Parameters bei der Rezidivvorhersage deutlich macht.

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass MRD-Untersuchungen standardmäßig bei allen ALL-Patienten nach Transplantation durchgeführt werden sollten. Die Erkenntnis, dass in Einzelfällen ansteigende Chimärismuswerte schon vor Auftreten eines MRD-Signals beobachtet wurden, legt allerdings nahe, dass der Chimärismus zusätzliche Informationen zur Verlaufsbeurteilung nach Transplantation bieten kann, was insbesondere auch daher bedeutend ist, dass nicht für alle ALL-Patienten MRD-Marker bestimmbar sind (Thiede et al., 2001).

Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt und Spenderlymphozyteninfusionen

In einer weiteren Arbeit wurde anhand einer detaillierten Untersuchung zur GVHD nach neuen NIH-Kriterien (Filipovich et al., 2005) und zum Einfluss von DLI auf das Transplantationsergebnis erstmals ein eindeutiger Beleg für einen potenten GVL-Effekt bei ALL-Patienten gefunden (Terwey et al., 2013). Der Effekt wurde primär bei Patienten mit chronischer GVHD beobachtet und insbesondere auch dadurch

deutlich, dass Patienten, die DLI erhielten und daraufhin eine chronische GVHD entwickelten ein deutlich geringeres Rezidivrisiko und besseres Gesamtüberleben hatten als Patienten bei denen keine GVHD nach DLI auftrat. Möglicherweise war die Detektierbarkeit von GVL-Effekten in der vorliegenden Arbeit dadurch deutlich verbessert, dass zur Unterscheidung von akuter und chronischer GVHD die neue NIH-Klassifikation verwendet wurde, die sich an klinischen GVHD-Merkmalen orientiert und nicht nur am Zeitpunkt des Auftretens, was die unterschiedlichen Erkrankungsbiologien von akuter und chronischer GVHD besser trennt. Ein weiterer Aspekt war die Verwendung von multivariaten Cox-Regressionsmodellen, in die das Auftreten einer GVHD als zeitabhängige Kovariable einfluss, was im Vergleich zur Kaplan-Meier Methode die adäquatere statistische Analysemethode darstellt (Klein et al., 2001).

Kürzlich wurde nun in einer großen Registerstudie der EBMT ein signifikanter mit GVHD-assoziiertes GVL-Effekt auch für ALL-Patienten eindeutig bestätigt (Stern et al., 2014). Obwohl in der hier vorliegenden Arbeit ein positiver Effekt der chronischen GVHD auf das Gesamtüberleben in allen ALL-Erkrankungsstadien nachzuweisen war, zeigen die Ergebnisse der Spenderlymphozyteninfusionen, die als präemptive oder prophylaktische Intervention zu einem Gesamtüberleben von 57%, als therapeutische Intervention allerdings nur zu einem Gesamtüberleben von 10% führten, dass die GVL-Effekte in der präventiven Situation deutlich potenter sind.

Prä-klinische Konzepte zur differentiellen Modulation von Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion und Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt durch Interaktion mit T-Zell Migration

Die spezifische Inhibition der GVHD ohne gleichzeitige Inhibition des GVL-Effektes stellt eine der großen Hürden bei der Weiterentwicklung der allogenen Stammzelltransplantation dar (Fowler, 2006; Rezvani and Storb, 2008; Socie and Blazar, 2009). In der vorliegenden Arbeit konnte nun in einem Mausmodell der allogenen Stammzelltransplantation gezeigt werden, dass dieses Ziel möglicherweise durch Beeinflussung der Spender-T-Zell Migration in bestimmte GVHD-Zielorgane erreicht werden kann (Waldman et al., 2006). Die Separation von GVHD und GVL-Effekten gelingt bei diesem Ansatz dadurch, dass zwar die Einwanderung von

Spender-T-Zellen in GVHD-Zielorgane verhindert wird, die Spender-T-Zellen aber ungehindert im peripheren Blut und in sekundären Lymphorganen aktiv sind und es zu keiner systemischen Immunsuppression kommt (Kotsiou and Davies, 2013).

Konkret wurde in der vorliegenden Arbeit mittels Untersuchungen an T-Zellen von β_7 -Knockout-Mäusen gezeigt, dass diese Untereinheit der heterodimeren Integrine $\alpha_4\beta_7$ und $\alpha_e\beta_7$ für die darm- und möglicherweise auch leberspezifische Migration von Spender-T-Zellen nach Transplantation verantwortlich ist, und dass β_7 -defiziente T-Zellen weniger Organschäden und insgesamt weniger GVHD auslösen als Wildtyp-T-Zellen, dass aber deren GVL-Effekt erhalten, oder eventuell sogar verstärkt ist.

Eine kürzlich publizierte Arbeit konnte nun ähnliche Befunde auch für α_e -defiziente T-Zellen beschreiben (Liu et al., 2011). Frühere Arbeiten hatten auch die α_4 -Untereinheit des Integrins $\alpha_4\beta_7$ als mögliches therapeutisches Ziel bei GVHD identifiziert (Tanaka et al., 1995). Für die Inhibition der α_4 -Untereinheit wäre mit Natalizumab bereits ein für Multiple Sklerose und Morbus Crohn zugelassener monoklonaler Antikörper verfügbar, in Bezug auf eine zukünftige klinische Anwendung bei GVHD erscheint aber eine spezifische Interaktion mit der β_7 -Untereinheit als vorteilhaft, da die α_4 -Untereinheit als Teil des Integrins $\alpha_4\beta_1$ auch für das Engraftment nach Transplantation relevant ist (Papayannopoulou et al., 2001).

Mit Etrolizumab befindet sich bereits ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen β_7 in der späten klinischen Entwicklung für die Indikation Colitis ulcerosa (Vermeire et al., 2014). Die vorliegenden Daten zeigen nun, dass eine klinische Prüfung dieses Antikörpers auch für die Prophylaxe oder Therapie der GVHD gerechtfertigt ist. Erste klinische Erfolge mit dem für die Therapie der HIV-Infektion (human immunodeficiency virus) zugelassenen CC Chemokin Rezeptor 5-Inhibitor Maraviroc, bei dem eine Phase I Studie niedrige GVHD Raten zeigte und einen intakten GVL-Effekt nahelegte (Reshef et al., 2012), dokumentieren, dass die Interaktion mit T-Zell Migration nicht nur ein theoretisches Konzept ist, sondern ein wirklich vielversprechender neuer Ansatz zur Prophylaxe und Therapie der GVHD ohne Verlust des GVL-Effektes sein kann.

4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit zur allogenen Stammzelltransplantation in der Therapie der ALL des Erwachsenen wurden Fragen in Bezug auf die Risikostratifizierung vor Transplantation, die optimale Vorgehensweise bei rezidivierter und refraktärer ALL, das Therapiemonitoring nach Transplantation, sowie den Einfluss von GVHD und GVL-Effekt auf das Transplantationsergebnis untersucht. In prä-klinischen Arbeiten wurden zudem Mechanismen der organ-spezifischen Spender-T-Zell Migration erforscht.

Es konnte gezeigt werden, dass der für die CML etablierte EBMT Risikoscore in angepasster Form auch eine große prognostische Relevanz für die Transplantation bei ALL besitzt, und somit als Werkzeug für die Indikationsstellung aber auch für die Patientenberatung im Rahmen der allgemeinen Aufklärung dienen kann. Auch wenn Komorbiditäten erwartungsgemäß einen Einfluss auf das Transplantationsergebnis haben sollten, konnte in der vorliegenden Arbeit nur ein Trend aber kein signifikanter prognostischer Wert für den Komorbiditätsindex HCT-CI bei ALL Patienten nach Transplantation gefunden werden. Dass auch verschiedene andere Arbeiten keinen signifikanten prognostischen Wert für den HCT-CI zeigen konnten, legt nahe, dass die Vorhersagekraft dieses Index sehr von spezifischen Indikationen und Transplantationsbedingungen abhängt. Weitere Optimierungen scheinen notwendig, bevor die standardisierte Erfassung von Komorbiditäten in die Nutzen-Risiko-Beurteilung vor allogener Stammzelltransplantation bei erwachsenen ALL-Patienten einfließen kann.

Zudem wurde gezeigt, dass in einer Gruppe von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die aufgrund von konventionellen Risikofaktoren wie kurzer Dauer der ersten kompletten Remission oder Vorliegen einer Hochrisikozytogenetik ein hohes Risiko hatte, nicht auf eine konventionelle Chemotherapie anzusprechen, auch bei direkter Transplantation ohne vorherige Reinduktion eine sehr gute Langzeitüberlebensrate erreicht werden kann, und dass diese der Langzeitüberlebensrate von Patienten mit vorheriger Induktionstherapie überlegen ist. Sogar Patienten, die nach Reinduktionstherapie in zweiter kompletter Remission transplantiert wurden, erreichten kein besseres Ergebnis. Auch wenn diese Daten die

Durchführung einer direkten Transplantation in bestimmten Konstellationen rechtfertigen können, machen die Erfahrungen anderer Zentren deutlich, dass prospektive Studien notwendig sind, um dieses Vorgehen allgemeingültig zu empfehlen.

Erstmalig wurde für ALL-Patienten nach Transplantation gezeigt, dass die leukämie-spezifische Methode der MRD-Bestimmung einer reinen Bestimmung des Anteils verbliebener Empfängerhämatoopoese mittels Chimärismusmessung in Bezug auf Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage eines Rezidivs deutlich überlegen ist. Zudem lieferte die MRD-Bestimmung im Allgemeinen ein früheres Signal, so dass möglicherweise effektive Interventionen früher geplant werden können. Diese Daten unterstützen, dass MRD-Verlaufsbeurteilungen nicht nur in der Initialtherapie der ALL und vor Transplantation relevant sind, sondern auch routinemäßig nach einer Transplantation durchgeführt werden sollten.

Der klinische Verlauf der akuten und chronischen GVHD nach den neuen, von einer NIH-Arbeitsgruppe empfohlenen Konsensuskriterien wurde erstmalig in einer homogenen Kohorte von ALL-Patienten untersucht. Neben umfangreichen Daten zu Risikofaktoren und klinischem Bild der nach NIH-Kriterien definierten GVHD, konnte außerdem gezeigt werden, dass die chronische Form der GVHD mit einem reduziertem Rezidivrisiko und besserem Gesamtüberleben einhergeht, was als deutlicher Hinweis auf einen potenten GVL-Effekt gewertet werden kann. Ein klarer Beleg für einen GVL-Effekt bei ALL fand sich darin, dass Patienten, die DLI erhielten und danach eine GVHD entwickelten, ein geringeres Rezidivrisiko und ein besseres Gesamtüberleben hatten als Patienten ohne GVHD nach DLI. Diese Daten unterstützen die Weiterentwicklung und Optimierung von immuntherapeutischen Strategien in der Therapie der ALL des Erwachsenen.

Letztlich wurde in einer prä-klinischen Arbeit die Rolle der β_7 -Untereinheit der heterodimeren Integrine $\alpha_4\beta_7$ und $\alpha_6\beta_7$ bei der organspezifischen T-Zell-Migration nach allogener Stammzelltransplantation untersucht. Es zeigte sich, dass Spender-T-Zellen von β_7 -Knockout-Mäusen in geringerem Maße die GVHD-Zielorgane Darm und Leber infiltrieren, damit dort zu weniger Organschäden führen und insgesamt eine geringere GVHD-Morbidität und -Mortalität auslösen. Da trotz dieses vorteilhaften Einflusses auf die GVHD die Alloreaktivität und der anti-leukämische Effekt von β_7 -defizienten T-Zellen erhalten blieb, kann postuliert werden, dass β_7 eine

potentielle Zielstruktur für therapeutische Interventionen und Trennung der unerwünschten GVHD vom gewünschten GVL-Effekt darstellt. Ein gegen β_7 gerichteter humanisierter monoklonaler Antikörper befindet sich bereits in klinischer Entwicklung für Colitis ulcerosa. Die vorliegenden Daten legen nun Nahe, diesen oder andere β_7 -Inhibitoren auch für die Prophylaxe oder Therapie der GVHD zu prüfen.

Insgesamt tragen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum besseren Verständnis vieler Parameter und Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation in der Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen bei. Zudem zeigen sie neue Möglichkeiten auf, die nachteilige GVHD vom nützlichen GVL-Effekt zu trennen. Durch Optimierungen auch im Bereich der konventionellen Therapie und Neuentwicklungen von vielversprechenden immuntherapeutischen Ansätzen wird dieses Gebiet auch in Zukunft einem stetigen Wandel unterliegen.

5 Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Acute Myeloid Leukemia (Akute Myeloische Leukämie)
CAR	Chimeric Antigen Receptor (chimärischer Antigenrezeptor)
CCR2	CC Chemokine Receptor 2
CCR7	CC Chemokine Receptor 7
CML	Chronic Myeloid Leukemia (Chronische Myeloische Leukämie)
DLI	Donor Lymphocyte Infusion (Spenderlymphozyteninfusion)
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult ALL
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
GVL	Graft-Versus-Leukemia (Transplantat-gegen-Leukämie)
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index
KPS	Karnofsky Performance Status
LFS	Leukemia-Free Survival (Leukämie-freies Überleben)
MRD	Minimal Residual Disease (minimale Resterkrankung)
NIH	National Institute of Health
NRM	Non-Relapse Mortality (Nicht-Rezidiv-Mortalität)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerasekettenreaktion)
TRM	Transplantation-Related Mortality (Transplantations-assoziierte Mortalität)

6 Literaturangaben

Anasetti C (2008). "What are the most important donor and recipient factors affecting the outcome of related and unrelated allogeneic transplantation?" Best Pract Res Clin Haematol 21(4): 691-697.

Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, et al. (2012). "A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation." Blood 120(4): 905-913.

Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, et al. (2008). "A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation." Biol Blood Marrow Transplant 14(1): 28-35.

Arnold R, Massenkeil G, Bornhäuser M, Ehninger G, et al. (2002). "Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease." Leukemia 16(12): 2423-2428.

Bader P, Kreyenberg H, Hölle W, Dückers G, et al. (2004). "Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy?" J Clin Oncol 22(9): 1696-1705.

Bader P, Niethammer D, Willasch A, Kreyenberg H, et al. (2005). "How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation?" Bone Marrow Transplant 35(2): 107-119.

Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, et al. (2003). "New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors." J Clin Oncol 21(7): 1352-1358.

Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, Francisco L, et al. (2010). "Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study." Leukemia 24(12): 2039-2047.

- Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, et al. (2011).** "The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years." Bone Marrow Transplant 46(4): 485-501.
- Barrios M, Jimenez-Velasco A, Roman-Gomez J, Madrigal ME, et al. (2003).** "Chimerism status is a useful predictor of relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia." Haematologica 88(7): 801-810.
- Bassan R and Hoelzer D (2011).** "Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia." J Clin Oncol 29(5): 532-543.
- Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, et al. (2009).** "Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL)." Blood 113(18): 4153-4162.
- Birninger N, Bornhäuser M, Schaich M, Ehninger G, et al. (2011).** "The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index fails to predict outcomes in high-risk AML patients undergoing allogeneic transplantation-- investigation of potential limitations of the index." Biol Blood Marrow Transplant 17(12): 1822-1832.
- Blazar BR, Murphy WJ and Abedi M (2012).** "Advances in graft-versus-host disease biology and therapy." Nat Rev Immunol 12(6): 443-458.
- Blume KG and Krance RA (2009).** The Evaluation and Counseling of Candidates for Hematopoietic Cell Transplantation. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. F. R. Appelbaum, S. J. Forman, R. S. Negrin and K. G. Blume, Wiley-Blackwell, Oxford, UK.
- Bonini C, Ferrari G, Verzeletti S, Servida P, et al. (1997).** "HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia." Science 276(5319): 1719-1724.
- Brüggemann M, Gökbüget N and Kneba M (2012a).** "Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle." Semin Oncol 39(1): 47-57.
- Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbüget N, et al. (2006).** "Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia." Blood 107(3): 1116-1123.

- Brüggemann M, Raff T and Kneba M (2012b).** "Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?" Blood 120(23): 4470-4481.
- Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, Pfeifer H, et al. (2010).** "Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008." Leukemia 24(3): 521-535.
- Buckley SA, Appelbaum FR and Walter RB (2013).** "Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease at the time of transplantation in acute leukemia." Bone Marrow Transplant 48(5): 630-641.
- Campana D (2012).** "Should minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia be standard of care?" Curr Hematol Malig Rep 7(2): 170-177.
- Cazzaniga G, Valsecchi MG, Gaipa G, Conter V, et al. (2011).** "Defining the correct role of minimal residual disease tests in the management of acute lymphoblastic leukaemia." Br J Haematol 155(1): 45-52.
- Choi J, Ritchey J, Prior JL, Holt M, et al. (2010).** "In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia." Blood 116(1): 129-139.
- Choi SJ, Lee JH, Lee JH, Kim S, et al. (2005).** "Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a prospective study." Bone Marrow Transplant 36(2): 163-169.
- Coghill JM, Carlson MJ, Panoskaltsis-Mortari A, West ML, et al. (2010).** "Separation of graft-versus-host disease from graft-versus-leukemia responses by targeting CC-chemokine receptor 7 on donor T cells." Blood 115(23): 4914-4922.
- Collins RH, Jr., Goldstein S, Giral S, Levine J, et al. (2000).** "Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia." Bone Marrow Transplant 26(5): 511-516.
- Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, Klein JP, et al. (2010).** "Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia." Blood 116(14): 2411-2419.

- Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, King R, et al. (2001).** "Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome." Blood 97(6): 1572-1577.
- Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, et al. (2009).** "Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison." Blood 113(6): 1375-1382.
- Das R, Komorowski R, Hessner MJ, Subramanian H, et al. (2010).** "Blockade of interleukin-23 signaling results in targeted protection of the colon and allows for separation of graft-versus-host and graft-versus-leukemia responses." Blood 115(25): 5249-5258.
- DeFor TE, Majhail NS, Weisdorf DJ, Brunstein CG, et al. (2010).** "A modified comorbidity index for hematopoietic cell transplantation." Bone Marrow Transplant 45(5): 933-938.
- Doney K, Hagglund H, Leisenring W, Chauncey T, et al. (2003).** "Predictive factors for outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia." Biol Blood Marrow Transplant 9(7): 472-481.
- Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, et al. (2010).** "Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure." J Clin Oncol 28(23): 3730-3738.
- Edinger M, Hoffmann P, Ermann J, Drago K, et al. (2003).** "CD4+CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation." Nat Med 9(9): 1144-1150.
- Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, et al. (2010).** "Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies." Cancer 116(5): 1165-1176.
- Ferrara JL, Levine JE, Reddy P and Holler E (2009).** "Graft-versus-host disease." Lancet 373(9674): 1550-1561.
- Fielding A (2008).** "The treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia." Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008: 381-389.

- Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, et al. (2007).** "Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study." Blood 109(3): 944-950.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, et al. (2005).** "National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report." Biol Blood Marrow Transplant 11(12): 945-956.
- Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, et al. (2009).** "Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial." Lancet Oncol 10(9): 855-864.
- Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, et al. (2011).** "Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria." Blood 117(11): 3214-3219.
- Forman SJ and Rowe JM (2013).** "The myth of the second remission of acute leukemia in the adult." Blood 121(7): 1077-1082.
- Fowler DH (2006).** "Shared biology of GVHD and GVT effects: potential methods of separation." Crit Rev Oncol Hematol 57(3): 225-244.
- Gökbuget N, Basara N, Baurmann H, Beck J, et al. (2011).** "High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation." Blood 118(13): 3504-3511.
- Gökbuget N and Hoelzer D (2006).** "Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 133-141.
- Gökbuget N and Hoelzer D (2009).** "Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia." Semin Hematol 46(1): 64-75.
- Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, et al. (2012a).** "Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies." Blood 120(9): 1868-1876.

- Gökbuget N, Raff R, Brüggemann M, Flohr T, et al. (2004).** "Risk/MRD adapted GMALL trials in adult ALL." Ann Hematol 83 Suppl 1: S129-131.
- Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, et al. (2012b).** "Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation." Blood 120(10): 2032-2041.
- Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, et al. (2008).** "In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993)." Blood 111(4): 1827-1833.
- Gorfu G, Rivera-Nieves J and Ley K (2009).** "Role of beta7 integrins in intestinal lymphocyte homing and retention." Curr Mol Med 9(7): 836-850.
- Gorin NC, Labopin M, Polge E, Cordonnier C, et al. (2003).** "Risk assessment in adult acute lymphoblastic leukaemia before early haemopoietic stem cell transplantation with a geno-identical donor: an easy clinical prognostic score to identify patients who benefit most from allogeneic haemopoietic stem cell transplantation." Leukemia 17(8): 1596-1599.
- Gratwohl A (2012).** "The EBMT risk score." Bone Marrow Transplant 47(6): 749-756.
- Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, et al. (1998).** "Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation." Lancet 352(9134): 1087-1092.
- Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, et al. (2009).** "Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis." Cancer 115(20): 4715-4726.
- Gulke N and Bailer H (2010).** "Facing haematopoietic stem-cell transplantation: do patients and their physicians agree regarding the prognosis?" Psychooncology 19(10): 1035-1043.

- Grulke N, Bunjes D, Larbig W, Kachele H, et al. (2008).** "Physicians' prognostic estimates of survival for patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." Journal of Psychosomatic Research 65(1): 61-66.
- Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, et al. (2013).** "Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia." N Engl J Med 368(16): 1509-1518.
- Guilfoyle R, Demers A, Bredeson C, Richardson E, et al. (2009).** "Performance status, but not the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center." Bone Marrow Transplant 43(2): 133-139.
- Hamadani M, Craig M, Awan FT and Devine SM (2010).** "How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation." Bone Marrow Transplant 45(8): 1259-1268.
- Hanash AM, Kappel LW, Yim NL, Nejat RA, et al. (2011).** "Abrogation of donor T-cell IL-21 signaling leads to tissue-specific modulation of immunity and separation of GVHD from GVL." Blood 118(2): 446-455.
- Hemmati PG, Terwey TH, le Coutre P, Vuong LG, et al. (2011).** "A modified EBMT risk score predicts the outcome of patients with acute myeloid leukemia receiving allogeneic stem cell transplants." Eur J Haematol 86(4): 305-316.
- Hoelzer D (2013).** "Monitoring and managing minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia." Am Soc Clin Oncol Educ Book: 290-293.
- Hoelzer D and Gökbuget N (2012).** "Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia." Blood Rev 26(1): 25-32.
- Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, et al. (2008).** "Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study." Br J Haematol 142(2): 227 - 237.
- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, et al. (1990).** "Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation." Blood 75(3): 555-562.
- Inaba H, Greaves M and Mullighan CG (2013).** "Acute lymphoblastic leukaemia." Lancet 381(9881): 1943-1955.

- Kekre N and Antin JH (2014).** "Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist." Blood 124(3): 334-343.
- Kim TD, Terwey TH, Zakrzewski JL, Suh D, et al. (2008).** "Organ-derived dendritic cells have differential effects on alloreactive T cells." Blood 111(5): 2929-2940.
- Kim YM, Sachs T, Asavaroengchai W, Bronson R, et al. (2003).** "Graft-versus-host disease can be separated from graft-versus-lymphoma effects by control of lymphocyte trafficking with FTY720." J Clin Invest 111(5): 659-669.
- Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ and Keiding N (2001).** "Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 2: Regression modeling." Bone Marrow Transplant 28(11): 1001-1011.
- Kohrt H and Lowsky R (2009).** "Total lymphoid irradiation for graft-versus-host disease protection." Curr Opin Oncol 21 Suppl 1: S23-26.
- Kolb HJ (2008).** "Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes." Blood 112(12): 4371-4383.
- Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, et al. (1995).** "Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients." Blood 86(5): 2041-2050.
- Kotsiou E and Davies JK (2013).** "New ways to separate graft-versus-host disease and graft-versus-tumour effects after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation." Br J Haematol 160(2): 133-145.
- Kröger N, Bacher U, Bader P, Böttcher S, et al. (2010).** "NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: report from the Committee on Disease-Specific Methods and Strategies for Monitoring Relapse following Allogeneic Stem Cell Transplantation. Part I: Methods, acute leukemias, and myelodysplastic syndromes." Biol Blood Marrow Transplant 16(9): 1187-1211.
- Kröger N, Miyamura K and Bishop MR (2011).** "Minimal residual disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." Biol Blood Marrow Transplant 17(1 Suppl): S94-100.

- Lee HJ, Thompson JE, Wang ES and Wetzler M (2011).** "Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives." Cancer 117(8): 1583-1594.
- Lee SJ, Fairclough D, Antin JH and Weeks JC (2001).** "Discrepancies between patient and physician estimates for the success of stem cell transplantation." Jama 285(8): 1034-1038.
- Liang Y, Liu C, Djeu JY, Zhong B, et al. (2008).** "Beta2 integrins separate graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effects." Blood 111(2): 954-962.
- Liu K, Anthony BA, Yearsly MM, Hamadani M, et al. (2011).** "CD103 deficiency prevents graft-versus-host disease but spares graft-versus-tumor effects mediated by alloreactive CD8 T cells." PLoS One 6(7): e21968.
- Lu SX, Holland AM, Na IK, Terwey TH, et al. (2010).** "Absence of P-selectin in recipients of allogeneic bone marrow transplantation ameliorates experimental graft-versus-host disease." J Immunol 185(3): 1912-1919.
- Majhail NS, Brunstein CG, McAvoy S, DeFor TE, et al. (2008).** "Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index predict transplant outcomes? A validation study in a large cohort of umbilical cord blood and matched related donor transplants." Biol Blood Marrow Transplant 14(9): 985-992.
- Marijt WA, Heemskerk MH, Kloosterboer FM, Goulmy E, et al. (2003).** "Hematopoiesis-restricted minor histocompatibility antigens HA-1- or HA-2-specific T cells can induce complete remissions of relapsed leukemia." Proc Natl Acad Sci U S A 100(5): 2742-2747.
- Miller JS, Soignier Y, Panoskaltsis-Mortari A, McNearney SA, et al. (2005).** "Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer." Blood 105(8): 3051-3057.
- Mohty M, Labopin M, Tabrizzi R, Theorin N, et al. (2008).** "Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation." Haematologica 93(2): 303-306.

- Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, et al. (2010).** "A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia." Blood 115(2): 206-214.
- Ohata J, Sakurai J, Saito K, Tani K, et al. (2002).** "Differential graft-versus-leukaemia effect by CD28 and CD40 co-stimulatory blockade after graft-versus-host disease prophylaxis." Clin Exp Immunol 129(1): 61-68.
- Oliansky DM, Larson RA, Weisdorf D, Dillon H, et al. (2012).** "The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review." Biol Blood Marrow Transplant 18(1): 18-36 e16.
- Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, et al. (2010).** "Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group." Haematologica 95(4): 589-596.
- Oyekunle AA, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, et al. (2006).** "Allogeneic stem-cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up." Bone Marrow Transplant 37(1): 45-50.
- Pane F, Cimino G, Izzo B, Camera A, et al. (2005).** "Significant reduction of the hybrid BCR/ABL transcripts after induction and consolidation therapy is a powerful predictor of treatment response in adult Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia." Leukemia 19(4): 628-635.
- Papayannopoulou T, Priestley GV, Nakamoto B, Zafiropoulos V, et al. (2001).** "Molecular pathways in bone marrow homing: dominant role of alpha(4)beta(1) over beta(2)-integrins and selectins." Blood 98(8): 2403-2411.
- Parimon T, Au DH, Martin PJ and Chien JW (2006).** "A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation." Ann Intern Med 144(6): 407-414.
- Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, et al. (2014).** "Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation." Bone Marrow Transplant 49(6): 744-750.
- Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, et al. (2011).** "L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase." Cancer 117(2): 238-249.

- Pui CH and Evans WE (2006).** "Treatment of acute lymphoblastic leukemia." N Engl J Med 354(2): 166-178.
- Pulsipher MA (2014).** "Chimerism versus Minimal Residual Disease Monitoring after Allogeneic Transplantation-When Do We Act and Will Intervention Improve Outcomes?" Biol Blood Marrow Transplant 20(10): 1461-1462.
- Pulte D, Gondos A and Brenner H (2009).** "Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century." Blood 113(7): 1408-1411.
- Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, Reutzel R, et al. (2007).** "Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials." Blood 109(3): 910-915.
- Raghavachar A, Thiel E and Bartram CR (1987).** "Analyses of phenotype and genotype in acute lymphoblastic leukemias at first presentation and in relapse." Blood 70(4): 1079-1083.
- Reshef R, Luger SM, Hexner EO, Loren AW, et al. (2012).** "Blockade of lymphocyte chemotaxis in visceral graft-versus-host disease." N Engl J Med 367(2): 135-145.
- Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T, Sorrow M, et al. (2008).** "Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience." Br J Haematol 143(3): 395-403.
- Rezvani AR and Storb RF (2008).** "Separation of graft-vs.-tumor effects from graft-vs.-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplantation." J Autoimmun 30(3): 172-179.
- Rezvani K, Yong AS, Savani BN, Mielke S, et al. (2007).** "Graft-versus-leukemia effects associated with detectable Wilms tumor-1 specific T lymphocytes after allogeneic stem-cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia." Blood 110(6): 1924-1932.
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Montesinos P, et al. (2014).** "Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal

residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial." J Clin Oncol 32(15): 1595-1604.

Ringden O, Labopin M, Gorin NC, Schmitz N, et al. (2000). "Is there a graft-versus-leukaemia effect in the absence of graft-versus-host disease in patients undergoing bone marrow transplantation for acute leukaemia?" Br J Haematol 111(4): 1130-1137.

Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, et al. (2002). "Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants." Science 295(5562): 2097-2100.

Sanchez-Garcia J, Serrano J, Serrano-Lopez J, Gomez-Garcia P, et al. (2013). "Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL." Bone Marrow Transplant 48(3): 396-402.

Schmid C, Schleuning M, Hentrich M, Markl GE, et al. (2008). "High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission." Bone Marrow Transplant 41(8): 721-727.

Schmidt S, Moser M and Sperandio M (2013). "The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies." Mol Immunol 55(1): 49-58.

Schneider E, Cowan KH, Bader H, Toomey S, et al. (1995). "Increased expression of the multidrug resistance-associated protein gene in relapsed acute leukemia." Blood 85(1): 186-193.

Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, et al. (2012). "Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial." Br J Haematol 157(4): 463-471.

Socie G and Blazar BR (2009). "Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside." Blood 114(20): 4327-4336.

Socie G and Ritz J (2014). "Current issues in chronic graft-versus-host disease." Blood 124(3): 374-384.

Sorrer ML (2010). "Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes." Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010: 237-247.

- Sorrer ML (2013).** "How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation." Blood 121(15): 2854-2863.
- Sorrer ML, Maris MB, Storb R, Baron F, et al. (2005).** "Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT." Blood 106(8): 2912-2919.
- Stern M, de Wreede LC, Brand R, van Biezen A, et al. (2014).** "Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis." Leukemia: doi: 10.1038/leu.2014.1145. [Epub ahead of print].
- Tanaka T, Ohtsuka Y, Yagita H, Shiratori Y, et al. (1995).** "Involvement of alpha 1 and alpha 4 integrins in gut mucosal injury of graft-versus-host disease." Int Immunol 7(8): 1183-1189.
- Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, et al. (2007).** "Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial." Leukemia 21(9): 1907-1914.
- Terwey TH, Hemmati PG, Martus P, Dietz E, et al. (2010).** "A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia." Haematologica 95(5): 810-818.
- Terwey TH, Hemmati PG, Nagy M, Pfeifer H, et al. (2014).** "Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia." Biol Blood Marrow Transplant 20(10): 1522-1529.
- Terwey TH, Kim TD and Arnold R (2009).** "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult acute lymphocytic leukemia." Curr Hematol Malig Rep 4(3): 139-147.
- Terwey TH, Kim TD, Kochman AA, Hubbard VM, et al. (2005).** "CCR2 is required for CD8-induced graft-versus-host disease." Blood 106(9): 3322-3330.
- Terwey TH, Le Duc TM, Hemmati PG, le Coutre P, et al. (2013).** "NIH-defined graft-versus-host disease and evidence for a potent graft-versus-leukemia effect in patients with acute lymphoblastic leukemia." Ann Oncol 24(5): 1363-1370.

- Terwey TH, Massenkeil G, Tamm I, Hemmati PG, et al. (2008).** "Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior reinduction chemotherapy." Bone Marrow Transplant 42(12): 791-798.
- Terwey TH, Vega-Ruiz A, Hemmati PG, Martus P, et al. (2012).** "NIH-defined graft-versus-host disease after reduced intensity or myeloablative conditioning in patients with acute myeloid leukemia." Leukemia 26(3): 536-542.
- Thiede C, Bornhauser M, Oelschlagel U, Brendel C, et al. (2001).** "Sequential monitoring of chimerism and detection of minimal residual disease after allogeneic blood stem cell transplantation (BSCT) using multiplex PCR amplification of short tandem repeat-markers." Leukemia 15(2): 293-302.
- Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, et al. (1999).** "Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy." Cancer 86(7): 1216-1230.
- Thomas X, Olteanu N, Charrin C, Lheritier V, et al. (2001).** "Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: The Edouard Herriot Hospital experience." Am J Hematol 67(2): 73-83.
- Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, Goebeler M, et al. (2011).** "Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival." J Clin Oncol 29(18): 2493-2498.
- Valcarcel D, Martino R, Caballero D, Martin J, et al. (2008).** "Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival." J Clin Oncol 26(4): 577-584.
- van den Brink MR and Burakoff SJ (2002).** "Cytolytic pathways in haematopoietic stem-cell transplantation." Nat Rev Immunol 2(4): 273-281.
- Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, et al. (2014).** "Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial." Lancet 384(9940): 309-318.

- Waldman E, Lu SX, Hubbard VM, Kochman AA, et al. (2006).** "Absence of beta7 integrin results in less graft-versus-host disease because of decreased homing of alloreactive T cells to intestine." Blood 107(4): 1703-1711.
- Wysocki CA, Panoskaltsis-Mortari A, Blazar BR and Serody JS (2005).** "Leukocyte migration and graft-versus-host disease." Blood 105(11): 4191-4199.
- Xhaard A, Porcher R, Chien JW, de Latour RP, et al. (2008).** "Impact of comorbidity indexes on non-relapse mortality." Leukemia 22(11): 2062-2069.
- Yanada M, Matsuo K, Suzuki T and Naoe T (2006).** "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis." Cancer 106(12): 2657-2663.
- Yanada M, Naoe T, Iida H, Sakamaki H, et al. (2005).** "Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease." Bone Marrow Transplant 36(10): 867-872.
- Zheng H, Matte-Martone C, Li H, Anderson BE, et al. (2008).** "Effector memory CD4+ T cells mediate graft-versus-leukemia without inducing graft-versus-host disease." Blood 111(4): 2476-2484.
- Zikos P, Van Lint MT, Lamparelli T, Gualandi F, et al. (1998).** "Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for patients with high risk acute lymphoblastic leukemia: favorable impact of chronic graft-versus-host disease on survival and relapse." Haematologica 83(10): 896-903.

7 Danksagung

Zu größtem Dank bin ich meiner Mentorin Frau Professorin Dr. med. Renate Arnold verpflichtet, die mich seit unserem ersten Kennenlernen auf dem Amerikanischen Knochenmarkstransplantationskongress 2005 in Keystone, Colorado, sowohl in allen Belangen meiner wissenschaftlichen Entwicklung als auch meiner klinischen Ausbildung stets hervorragend unterstützt hat. Ihre Begeisterung für das Gebiet der allogenen Stammzelltransplantation war ansteckend, und ihr nimmermüder Einsatz für das Wohl unserer Patienten war mir stets ein großes Vorbild. Frau Professorin Arnold habe ich zu verdanken, dass ich mich intensiv mit klinischen Fragen der allogenen Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie beschäftigen konnte, und nicht zuletzt ihre herzliche und aufmunternde Art haben mir sehr bei der Fertigstellung dieser Arbeit geholfen. Immer diskussionsfreudig, offen für fachliche Auseinandersetzung, aber auch für Gespräche jenseits der Wissenschaft und klinischen Medizin, hat sie meine persönliche Entwicklung bis heute bedeutend mitgeprägt.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. med. Bernd Dörken, der mich 2005 als Berufsanfänger in seiner Klinik eingestellt hat und mir eine hervorragende klinische Ausbildung ermöglichte sowie die sehr guten Rahmenbedingungen für die Durchführung meiner wissenschaftlichen Projekte geschaffen hat. Die offenen Gespräche und Diskussionen haben sehr zur Förderung meines Interesses an der Tumorummunologie beigetragen und mein wissenschaftliches Denken mitgeprägt. Für das in den letzten Jahren entgegengebrachte Vertrauen und für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit auch nach meinem Abschied aus der Klinik bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Danken möchte ich darüber hinaus Herrn Prof. Marcel van den Brink, M.D., Ph.D., der mir in den Jahren 2003 bis 2005 eine hervorragende Forschungsumgebung am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York geboten hat, und durch seine Ausbildung im Bereich der experimentellen Stammzelltransplantation den Grundstein für meine weiteren wissenschaftlichen Arbeiten gelegt hat.

Großer Dank gilt auch allen meinen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere PD Dr. med. Philipp Hemmati, Dr. med. Theo Kim und PD Dr. med. Philipp le Coutre, die mir in den letzten Jahren immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zudem möchte ich mich bei Frau Sabine Diehl bedanken für die kompetente Wartung der Patientendatenbank und für die unermüdliche Hilfe bei der Datenverifikation sowie beim Pflorgeteam der Station 50 für die hervorragende Patientenversorgung.

Auch danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mir in den letzten Jahren sehr viel Rückhalt gegeben haben. Bei meiner Frau Nadja bedanke ich mich von ganzem Herzen für Ihre Liebe und ihre aufopferungsvolle Unterstützung.

Für die finanzielle Unterstützung von Teilen meiner Forschungsarbeit danke ich dem Deutschen Akademischen Austauschdienst und dem Boehringer Ingelheim Fonds.

Herzlichen Dank!

8 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed

Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

1. weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
2. die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
3. mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

.....

Ort, Datum

Unterschrift