

Aus der der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie
Charité Mitte/Charité Campus Virchow
Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse der Therapieergebnisse vor dem Hintergrund der
Akut- und Spättoxizitäten bei Patienten mit
akuter lymphatischer Leukämie nach Ganzkörperbestrahlung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Bernhard Harry Zich

aus Berlin, Deutschland

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung/Abstract

1. Einleitung akute lymphatische Leukämie

- 1.1 Definition
- 1.2 Epidemiologie
- 1.3 Klassifikation
- 1.4 Symptomatik und Prognose
- 1.5 Diagnostik
- 1.6 Therapie
- 1.7 Stellenwert der Stammzelltransplantation
 - 1.7.1 Chemotherapiekonditionierung
 - 1.7.2 Stellenwert der Ganzkörperbestrahlung
 - 1.7.2.1 Zielsetzung der Ganzkörperbestrahlung
 - 1.7.2.2 Dosierung, Fraktionierung und Dosisleistung
 - 1.7.2.3 Dosisdeeskalation der Ganzkörperbestrahlung
 - 1.7.2.4 Zielvolumen
 - 1.7.2.5 Therapiebedingte Nebenwirkungen
 - 1.7.2.5.1 Akutnebenwirkungen
 - 1.7.2.5.2 Spätnebenwirkungen
 - 1.7.2.6 Die Zukunft der Ganzkörperbestrahlung

2. Herleitung der Aufgabenstellung und Zielsetzung

3. Patienten und Methodik

- 3.1 Auswahl der Patienten
- 3.2 Altersverteilung
- 3.3 Vorbereitung der Stammzelltransplantation
- 3.4 Therapie
 - 3.4.1 Chemotherapie
 - 3.4.2 Konditionierung mittels Ganzkörperbestrahlung
 - 3.4.2.1 Planung der Ganzkörperbestrahlung
 - 3.4.2.2 Ablauf der Ganzkörperbestrahlung
 - 3.4.2.2.1 Durchführung der Ganzkörperbestrahlung mittels Translationsliege
 - 3.4.2.2.2 Durchführung der Ganzkörperbestrahlung am Linearbeschleuniger
 - 3.4.2.2.3 Qualitätssicherung vor Durchführung der Ganzkörperbestrahlung

- 3.4.3 Durchführung der Knochenmarktransplantation
- 3.5 Nachbeobachtung
 - 3.5.1 Routine-Schema der Nachuntersuchungen von Erwachsenen mit ALL in der Charité, Campus Virchow-Klinikum
 - 3.5.1.1 Gesamtüberleben
 - 3.5.1.2 Erkrankungsfreies Überleben
 - 3.5.2 Verwendetes System zur Dokumentation von Nebenwirkungen
 - 3.5.2.1 Definition von Akutnebenwirkungen
 - 3.5.2.2 Dokumentierte Akutnebenwirkungen
 - 3.5.2.3 Definition von Spätnebenwirkungen
 - 3.5.2.4 Dokumentierte Spätnebenwirkungen
 - 3.5.2.5 Erfassung der Rezidive
- 3.6 Systematische Literaturanalyse
- 3.7 Statistik und Software
- 4. Ergebnisbeschreibung**
 - 4.1 Grunderkrankung und Indikation zur Therapie
 - 4.2 Nachbeobachtungszeitraum
 - 4.3 Onkologische Ergebnisse
 - 4.3.1 Gesamtüberleben und Todesursachen
 - 4.3.2 Krankheitsfreies Überleben
 - 4.3.3 Therapiebedingte Todesfälle
 - 4.3.4 Sekundärmalignome
 - 4.3.5 Medulläre Rezidive
 - 4.3.6 Extramedulläre Rezidive
 - 4.4 Nachsorge
 - 4.4.1 Adhärenz der Patienten
 - 4.5 Analyse der Akutnebenwirkungen
 - 4.5.1 Kutane Akutnebenwirkungen
 - 4.5.2 Gastrointestinale Akutnebenwirkungen
 - 4.5.3 Urogenitale Akutnebenwirkungen
 - 4.5.4 Akute Nebenwirkungen am respiratorischen System
 - 4.5.5 Akute Graft-versus-Host Reaktion
 - 4.5.6 Infektionen

- 4.5.6.1 Neutropenisches Fieber ohne Nachweis eines Erregers
- 4.5.6.2 Neutropenisches Fieber mit Erregernachweis
- 4.6 Analyse der Spätnebenwirkungen
 - 4.6.1 Kutane Spätnebenwirkungen
 - 4.6.2 Gastrointestinale Spätnebenwirkungen
 - 4.6.3 Urogenitale Spätnebenwirkungen
 - 4.6.4 Spätnebenwirkungen am respiratorischen System
 - 4.6.5 Chronische Graft-versus-Host Reaktion des Gastrointestinaltraktes und der Gelenke
 - 4.6.6 Ophthalmologische Spätnebenwirkungen/Katarakt
 - 4.6.7 Endokrine Spättoxizität
 - 4.6.7.1 Glandula thyroidea
 - 4.6.7.2 Menopausales Syndrom
 - 4.6.7.3 Männliche Sexualfunktion
 - 4.6.7.4 Pankreasfunktion
 - 4.6.8 Osteoporose
 - 4.6.9 Neurologische Spätnebenwirkungen

5. Diskussion

6. Literaturverzeichnis

Anhang

Lebenslauf

Eidesstattliche Versicherung

Publikationsliste

Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

Zusammenfassung

Einleitung

Ziel der Arbeit war die Auswertung der Akut- und Spättoxizität sowie der Therapieergebnisse erwachsener Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nach Ganzkörperbestrahlung ("total body irradiation", TBI) als Teil des Therapiekonzepts.

Patienten und Methode

Im Rahmen einer retrospektiven Auswertung von 110 erwachsenen Patienten (34 ± 12 Jahre) mit ALL, die eine TBI (6-mal 2 Gy–12 Gy) vor Transplantation erhalten hatten, werden therapiebedingte Akut- und Spättoxizität, Mortalität und Therapieergebnisse dargestellt.

Ergebnisse

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 70 Monate. Die leukämiefreien 2- und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 78 bzw. 72%. Nach im Median 7 Monaten erlitten 29% (32/110) der Patienten ein medulläres Rezidiv. Das Geschlecht war der einzige statistisch signifikante Faktor bezüglich des Gesamtüberlebens zugunsten der weiblichen Patienten. Die therapiebedingte Mortalitäts- und die Gesamtüberlebensraten nach 2 und 5 Jahren waren 16 und 22%, bzw. 60 und 52,7%. Die chronische "Graft-versus-host"-Erkrankung (cGVHD) der Haut war die häufigste Spätreaktion ($n = 33$, 30%), gefolgt von 15,5% (17/110) pulmonaler cGVHD. Eine Lungenfibrose entwickelten 6 Patienten. Ophthalmologische Symptome berichteten 28% (31/110); 11% der Patienten (12/110) entwickelten eine symptomatische Osteoporose, 5/110 (4,5%) eine Hypothyreose und 2 Patienten einen Diabetes mellitus. Von den männlichen Patienten litten 11% unter erektiler Dysfunktion oder Libidoverlust nach Therapie. Wegen menopausaler Beschwerden benötigten 2/36 Frauen nach einer mittleren Zeit von 28 Monaten nach Therapie eine Hormonersatztherapie. Keine Patientin wurde nach Therapie schwanger. Es wurde weder eine akute noch eine späte kardiale Toxizität dokumentiert, ebenso kein Sekundärmalignom.

Schlussfolgerung

Obwohl das Therapieergebnis des vorliegenden Kollektivs im oberen Bereich der Literatur einzuordnen ist, bleiben sowohl die therapiededingte Mortalität als auch die Rate an medullären Rezidiven eine Herausforderung in der Therapie der adulten ALL. Moderne Techniken erlauben es, die Toxizität in bestimmten Organen selektiv zu senken und/oder die Dosis im Knochenmark für selektionierte Patienten zu eskalieren. Hier könnten in der Zukunft Ansätze vorhanden sein, die therapeutische Breite zu verbessern.

Abstract

Purpose

The aim of this chart review of adult patients treated for acute lymphoblastic leukemia (ALL) with total body irradiation (TBI) was to evaluate early and late toxicity and long-term outcome.

Patients and methods

A total of 110 adult patients (34 ± 12 years) with ALL underwent TBI (6 fractions of 2 Gy for a total of 12 Gy) as a part of the treatment regimen before transplantation. Treatment-related toxicity, mortality, and hematologic outcome are reported.

Results

Mean follow-up was 70 months. The 2- and 5-year leukemia-free survival rates were 78 and 72%, respectively. In all, 29% (32/110) patients suffered from medullary recurrence after a median time of 7 months. Gender was the only statistically significant prognostic factor in terms of overall survival in favor of female patients. Treatment-related mortality and overall survival after 2 and 5 years were 16 and 22%, and 60 and 52.7%, respectively. The most frequent late reaction was cGVHD of the skin ($n = 33$, 30%). In addition, 15.5% (17/110 patients) suffered pulmonary symptoms, and 6 patients developed lung fibrosis. Eyes were frequently affected by the radiation ($31/110 = 28\%$); 12 of 110 patients (11%) presented with symptoms

from osteoporosis, 5 of 110 patients (4.5%) developed hypothyreosis and 2 patients diabetes mellitus. Of the male patients, 11% reported erectile dysfunction or loss of libido, while 2 of 36 women reported menopausal syndrome at the mean time of 28 months after treatment with requirement for substitution. No women became pregnant after treatment. No acute or late cardiac toxicities were documented in our patients. No secondary malignancies were documented.

Conclusion

Although hematologic outcome was in the upper range of that reported in the literature, treatment-related mortality (TRM) and medullary recurrences remain a challenge. Sophisticated radiation techniques allow for decreasing toxicity to certain organs and/or dose escalation to the bone marrow in highly selected patients in order to improve therapeutic breadth.

1. Einleitung akute Lymphatische Leukämie

1.1 Definition

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine Erkrankung des hämatopoetischen Systems. Dabei tritt eine unkontrollierte Vermehrung der Vorläuferzellen der Lymphozyten (der lymphatischen Blasten) auf.

1.2 Epidemiologie

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwas mehr als 11.400 Menschen an Leukämien, 50% an den akuten Formen, der akuten lymphatische (ALL) und der akuten myeloischen Leukämie (AML) ¹. Die ALL stellt die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter dar. Sie ist deutlich seltener im Erwachsenenalter. Nur etwa ein Drittel aller ALL-Patienten betrifft das Erwachsenenalter ². Die geschätzte Gesamtzahl für Erwachsene in Deutschland liegt bei rund 713 ALL-Fällen pro Jahr ³. Die Inzidenz für alle Altersklassen ist beim männlichen Geschlecht (1,8 fach) höher als beim weiblichen (1,4 fach) ³.

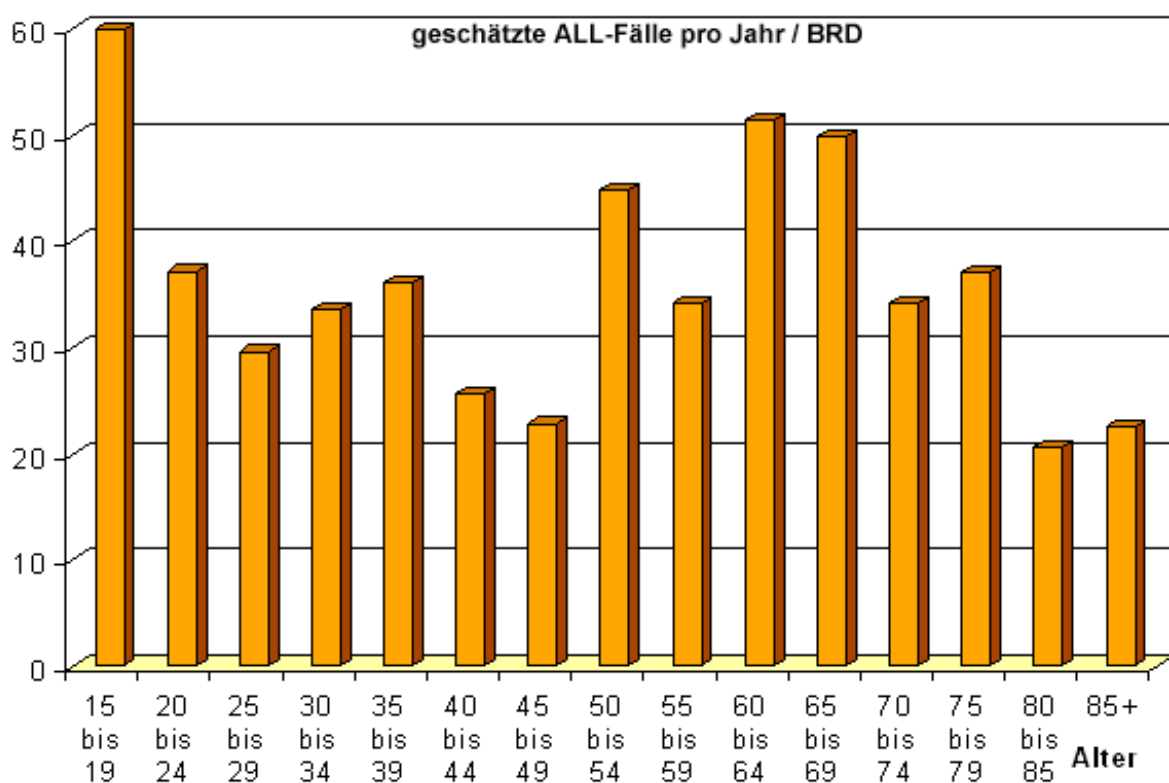


Abbildung 1: Geschätzte ALL-Fälle in der Bundesrepublik Deutschland nach Altersgruppen (Kompetenznetz-Leukämien, 2008 ³)

Die Inzidenz der ALL zeigt eine Zweigipfligkeit mit dem ersten Peak zwischen dem dritten und zehnten Lebensjahr, einen Abfall vom jüngeren zum mittleren Erwachsenenalter und einen zweiten Peak im höheren Alter ^{2,4}. 2010 verstarben in Deutschland 1.350 Menschen an der ALL ⁵.

Die Pathogenese ist nicht vollständig geklärt. Neben einer genetischen Disposition werden Umweltfaktoren wie ionisierende Strahlen, Pestizide, Benzole und Infektionen als (Mit-)Auslöser der ALL diskutiert ⁶. Übliche Noxen wie Alkohol und Nikotin scheinen keine Rolle zu spielen ². Die ALL ist zwar nicht vererbbar, geht jedoch mit einigen Syndromen (Down, Klinefelter, Bloom) einher ².

1.3 Klassifikation

Die Bestimmung der spezifischen Untergruppe der ALL ist ein grundlegender Schritt für die adäquate Behandlung des Patienten und das Abschätzen der Prognose. Verschiedene Methoden finden bei der Charakterisierung der Subgruppen Anwendung: Die Morphologie (Beobachtung der Zellen unter dem Mikroskop), die Zytochemie (spezielle Färbung der Zellen), die Immunphänotypisierung durch Flowzytometrie (Nachweis von Proteinen auf der Membran oder im Zytoplasma der Lymphoblasten durch Antikörper), die Zytogenetik oder In-Situ Hybridisierung (d.h. der Nachweis von spezifischen Veränderungen der Chromosomen in den Lymphoblasten) und schließlich molekulargenetische Verfahren (der Nachweis von Veränderungen in den Genen der Lymphoblasten). Unterschieden wird eine B-Zell-ALL, die etwa 75% der adulten ALL ausmacht, von einer T-Zell-ALL (25%). Grundlage der Einteilung ist der Nachweis charakteristischer Oberflächenmarker der leukämischen Zellen. Die Philadelphia-Chromosom-positive Form der ALL (Ph+ ALL) ist charakterisiert durch einen Genaustausch zwischen den Chromosomen 9 und 2. Sie tritt am häufigsten bei älteren Erwachsenen auf (50% haben das 50. Lebensjahr überschritten) ⁷. Das Ansprechen auf herkömmliche Chemotherapie ist limitiert, neue Medikamente wie die sogenannten Tyrosinkinaseinhibitoren sind bei dieser Subgruppe vielversprechend. Die Burkitt-ALL beschreibt den Genaustausch zwischen den Chromosomen 8 und 14. Dieser Subtyp der ALL, die auch reife B-ALL genannt wird, repräsentiert weniger als 5% aller ALL-Erkrankungen. Im Gegensatz zur Ph+ ALL ist das Ansprechen auf die Chemotherapie für gewöhnlich gut ^{6,8,9}.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert die ALL in drei verschiedene Subtypen: B-Vorläufer-, T-Vorläufer- und Burkitt-Leukämie ⁶.

Die American Cancer Society unterteilt die ALL nach der FAB (French-American-British) Klassifikation oder auf der Basis der mittels Durchflusszytometrie (FACS [Fluorescence Activated Cell Sorting]) klassifizierbaren Phänotypen ². Die Klassifikation unterscheidet die frühe prä-B-ALL (auch pro-B-ALL genannt), common-ALL, prä-B-ALL, mature B-ALL (Burkitt leukemia), prä-T-ALL und die mature T-ALL ². In Abbildung 2 ist die prozentuale Unterteilung grafisch dargestellt ². Die ALL-Subtypen der vorliegenden Daten orientieren sich an der in Abbildung 2 verwendeten Einteilung.

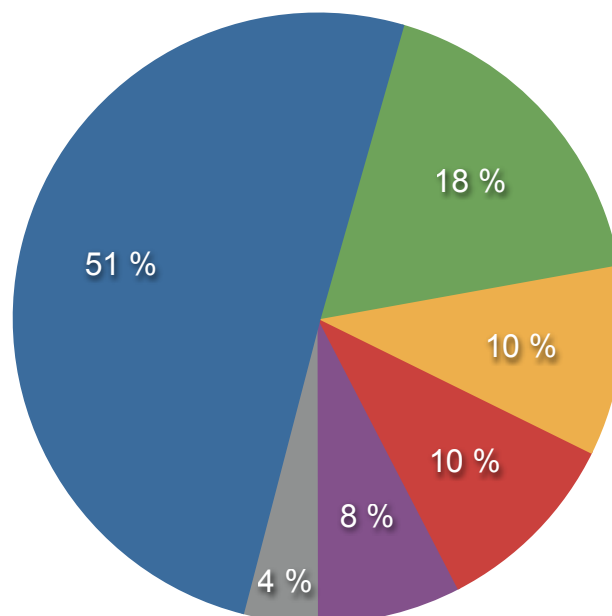


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der einzelnen ALL-Subtypen nach FACS (American Cancer Society, 2012 ²)

1.4 Symptomatik und Prognose

Eine unkontrollierte Vermehrung der Lymphoblasten führt zu Störungen der Blutbildung mit Anämie, Blutungsneigung, Infektionsneigung und/oder Einwanderung der leukämischen Zellen in Organe. Die Symptomatik durch die Beeinträchtigung der Blutbildung kann Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Fieber, Infektionen, Blutungen, Gelenk- und Knochenschmerzen umfassen. Durch die Blasten-Infiltration

von Organen können sich diese vergrößern (Hepatomegalie, Splenomegalie) und Schmerzen (Kapselspannungsschmerz) verursachen. Der Befall des Zentralnervensystems kann zu Hirnnervenlähmungen, Sensibilitäts- und motorischen Ausfällen, Übelkeit, Erbrechen etc. führen ⁶.

Mit modernen Chemotherapien ist die Heilungsrate bei Kindern, die an einer ALL erkranken, mit 80 bis 90% exzellent. Obwohl 90% der erwachsenen Patienten mit ALL eine komplette Remission zu einem Zeitpunkt ihrer Therapie erreichen, liegen die Heilungschancen mit 20 bis 60% deutlich unter denen der Kinder ¹⁰⁻¹⁵. Die Gründe für die schlechtere Prognose sind einerseits in der höheren Inzidenz prognostisch ungünstiger zytogenetischer und molekularer Parameter bei Erwachsenen, andererseits in einer verminderten Toleranz gegenüber aggressiven Chemotherapien zu suchen ⁸. In multivariaten Analysen sind ein jüngeres Alter der Patienten, Leukozytenzahlen unter 30.000/nl bei Diagnose und Zytomegalievirus-Seronegativität für Spender wie Empfänger positive Prognosefaktoren ¹⁶.

1.5 Diagnostik

Die sichere Diagnose ist Voraussetzung für die Indikationsstellung zur Therapie. Die Diagnose stützt sich auf:

- die Blutanalyse. Diese zeigt charakteristische Veränderungen (siehe Kapitel Symptome).
- die Knochenmarkuntersuchung. Der Anteil der Lymphoblasten im Knochenmark muss mindestens 20% betragen und liegt meistens über 80%.
- zusätzliche Untersuchungen (Mikroskopie, Zytochemie, Flow-Zytometrie, Zytogenetik und molekulare Biologie). Radiologische Untersuchungen zum Ausschluss von Organinfiltraten ergänzen die Diagnostik.

1.6 Therapie

Grundlage der Therapie der ALL bei Erwachsenen stellt die Chemotherapie dar ^{2,6,17}. Die Behandlung besteht für alle Formen der ALL aus drei Phasen: der Induktion, der Konsolidierung und der Erhaltungstherapie. Ein ZNS-Befall wird vor Einleitung der Therapie mittels Lumbalpunktion ausgeschlossen bzw. bestätigt. Im letzteren Fall erfolgt die zusätzliche Gabe einer intrathekalen Chemotherapie. Patienten mit hohem ZNS-Rezidivrisiko erhalten ggf. zusätzlich eine Ganzhirnbestrahlung zur

Rezidivprophylaxe. Ziel der Induktionsphase ist eine komplette Remission, bei der die Lymphoblasten im Knochenmark auf weniger als 5% reduziert werden sollen. Nach dem Ende der Induktionsphase und nach Anstieg der Leukozyten, Thrombozyten und roten Blutkörperchen, wird eine erneute Knochenmarkspunktion vorgenommen, um die Anzahl der verbliebenen Lymphoblasten zu bestimmen. Falls keine Reduktion der Blasten auf unter 5% eintritt, wird die Chemotherapie verlängert, bis eine Remission erreicht wird.

Während der Konsolidierungsbehandlung sollen alle verbliebenen leukämischen Zellen zerstört werden. In der aktuellen Cochrane-Publikation wird auf der Basis der vorliegenden Daten kein spezielles Induktionsschema präferiert ¹⁸. Ebenso wie bei der sich anschließenden Erhaltungstherapie, die zwischen 18 und 24 Monate in Anspruch nimmt, können vielfältige Substanzen zum Einsatz kommen ⁶.

Zahlreiche randomisierte Studien widmeten sich in den letzten zwei Jahrzehnten der Frage nach der optimalen Postremissionstherapie ¹⁹⁻³². Sie etablierten den Standard der allogenen Transplantation bei erwachsenen ALL-Patienten mit einem medianen Alter zwischen 27 und 43 Jahren. Die meisten dieser Publikationen beinhalteten im Rahmen der Vorbereitung auf die allogene Transplantation eine Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation = TBI) mit 12 Gy Gesamtdosis ^{20,21,23,24,26,28,30} bis 13,2 Gy ²⁷ bzw. hatten dazu keine Angaben gemacht ^{19,22,25,29,31,32}.

Retrospektive Studien haben gezeigt, dass das onkologische Outcome jüngerer Erwachsener, die in Anlehnung an die pädiatrischen Therapieprotokolle behandelt wurden, deutlich besser war im Vergleich zu den Erwachsenen, die nach Erwachsenenschemata behandelt wurden. Als mögliche Gründe gelten die Verwendung höherer Dosen nicht-myelosuppressiver Substanzen und eine intensivere ZNS-Prophylaxe ⁸.

Als optimales Konditionierungsschema vor Stammzelltransplantation (SZT) wird bei der ALL der Ganzkörperbestrahlung der Vorrang vor anderen Konditionierungsschemata eingeräumt. Der Wert neuerer Substanzen, wie der Tyrosinkinaseinhibitoren in diesem Zusammenhang, wird derzeit evaluiert. Für Philadelphia-Chromosom-positive Patienten scheint der Einsatz der Substanz bezüglich des Überlebens einen Vorteil zu zeigen ⁹.

1.7 Stellenwert der Stammzelltransplantation

Das Ziel der Stammzelltransplantation ist die Vernichtung der leukämischen Zellen und Ansiedelung von neuen Stammzellen, die nach Differenzierung alle Funktionen des hämatopoetischen Systems übernehmen können.

Die Stammzelltransplantation kann **autolog** (unter Verwendung von Stammzellen des Patienten selbst) oder **allogen** (mit Stammzellen von Familienangehörigen oder auch Fremd Spendern) erfolgen. Aktuell wird die allogene SZT in der Regel bevorzugt. Ob dies für alle Subgruppen der ALL das optimale Vorgehen ist, ist Gegenstand der derzeitigen Forschung ^{16,18,20,21,23}.

Der Einsatz einer allogenen Stammzelltransplantation wird auf der Basis der aktuellen Empfehlungen der American Society for Blood and Marrow Transplantation für Patienten aller Risikogruppen nach Erreichen der ersten Komplettremission vorgeschlagen. Bei Patienten unter 35 Jahren mit Standard-Risiko bewirkt die allogene SZT ein verbessertes Gesamt- und leukämiefreies Überleben. Bei Erkrankten über 35 Jahren mit Standard-Risiko lässt die höhere therapiebedingte Mortalität den Vorteil schwinden. Auch für Patienten, die mindestens die zweite Remission erreichen, wird eine SZT empfohlen ⁹.

1.7.1 Chemotherapieconditionierung

Es existieren zahlreiche Behandlungsprotokolle, die man allgemein in Fludarabin-basierende und Cyclophosphamid-basierende Behandlungsschemata unterteilen kann ³³.

1.7.2 Stellenwert der Ganzkörperbestrahlung

Die ersten Berichte über Menschen, die eine supraletale Dosis einer TBI dank der Infusion von Knochenmark überlebten, gehen zurück auf das Jahr 1965 ³⁴. Durch Entwicklungen der supportiven, antibiotischen und antimykotischen Therapie waren weitere Fortschritte möglich. In den 1970er Jahren wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen klinische Daten zur erfolgreichen Knochenmarktransplantation (KMT) nach Chemo-therapie und TBI publiziert ^{35,36}. Die zunehmende Bedeutung und Erforschung der KMT fand ihren vorläufigen Höhepunkt im Jahre 1990 durch die Vergabe des Medizin-Nobel-Preises an E.D. Thomas für seine Arbeit zu dem Thema „Organ and Cell Transplantation in the Treatment of Human Disease“.

1.7.2.1 Zielsetzung der Ganzkörperbestrahlung

Die Zielsetzung der Ganzkörperbestrahlung ist die myeloablative Therapie und die immunablative Konditionierungstherapie. Die myeloablative Therapie hat das Ziel der vollständigen Eliminierung der malignen klonalen Zellen. Die immunablative Konditionierungstherapie soll den allogenen hämatopoetischen Stammzellen ein vollständiges „Einnisten“ und die Übernahme aller Funktionen des hämatopoetischen Systems ermöglichen (das sog. Engraftment). Zugleich soll es die Reaktionen immunkompetenter Zellen des Wirtes gegen den Spender minimieren (siehe Kapitel Graft-versus-Host Disease GvHD) ³⁷.

1.7.2.2 Dosierung, Fraktionierung und Dosisleistung

Die frühen TBI erfolgten mit hohen Einzeldosen von 8-10 Gy und waren assoziiert mit einer hohen Mortalität aufgrund einer interstitiellen Pneumonie ³⁸. Klinische und radiobiologische Untersuchungen zeigten, dass sowohl die Reduktion der Einzeldosis, wie auch der Dosisleistung auf ca. 1-1,2 Gy/Minute zur Reduktion von Übelkeit, Erbrechen und Pneumonitis führten ^{39,40}. Der nächste klinische Schritt war die Einführung der hyperfraktionierten Bestrahlung, die die therapeutische Breite der Behandlung weiter zu verbessern half, für den Patienten und die behandelnde Klinik allerdings eine logistische Herausforderung darstellt ⁴¹. Mittels einer Dosisescalation auf 15-16 Gy wurde versucht, die onkologischen Ergebnisse weiter zu verbessern, was aber nicht gelang. Allerdings scheint die höhere TBI-Dosis einen positiven Effekt auf die Nicht-Rezidiv-Mortalität zu haben. Damit ist auch der Wert des immunsuppressiven Effektes der TBI belegt ^{42,43}. Eine übliche Dosierung international stellen 6 Fraktionen à 2 Gy bis 12 Gy Gesamtdosis dar. Die Fraktionierung und Dosierung differiert auch heute von Zentrum zu Zentrum.

1.7.2.3 Dosisdeeskalation der Ganzkörperbestrahlung

Aufgrund der erheblichen Toxizitäten, die einen Teil der Vorteile der aggressiveren ALL-Therapie bei Erwachsenen (bestehend aus Chemotherapie und TBI gefolgt von autologer SZT) wieder kompromittieren, entwickelte man in den 1990er Jahren Schemata mit reduzierter Intensität (sog. „reduced-intensity conditioning [RIC] regimens“) unter Verwendung geringerer TBI-Dosen. Sie bedingen zwar eine höhere

Rezidivrate, dieser vermeintliche Nachteil wird jedoch durch die geringere Rate therapiebedingter Todesfälle kompensiert, so dass dieses Regime für selektionierte Patienten eine valide Therapieoption der ALL darstellt ^{44,45}.

1.7.2.4 Zielvolumen

Die Besonderheit der Ganzkörperbestrahlung ist, im Gegensatz zu den meisten anderen Therapiekonzepten, dass das Zielgebiet („target volume“) und die Risikoorgane ein Volumen darstellen. Daraus ergeben sich sehr komplexe Nebenwirkungsprofile ⁴⁶.

Die technologische Weiterentwicklung der Radioonkologie macht es heute möglich, Organe selektiv zu schonen (Abbildung 3), bzw. im Sinne einer Total Marrow oder Total Nodal Irradiation nicht mehr den ganzen Körper als Zielvolumen zu definieren ⁴⁷⁻⁵⁰.

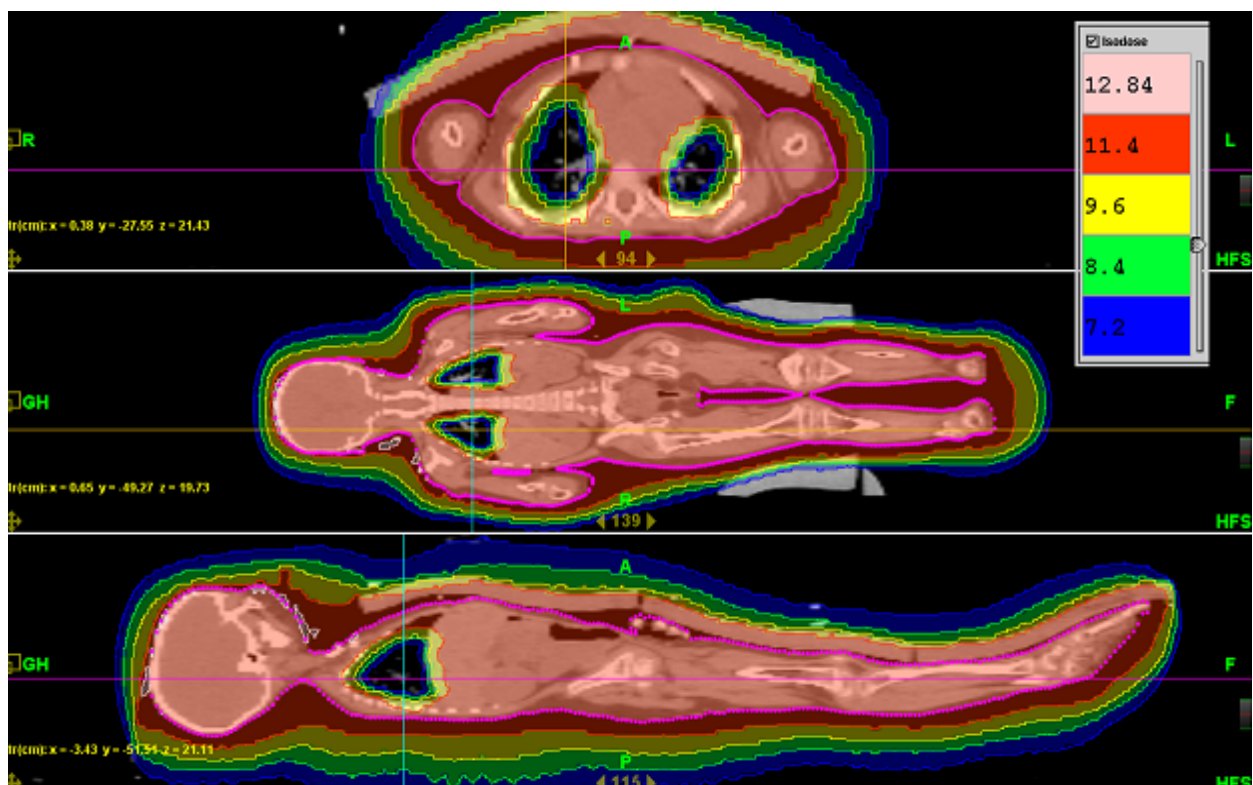


Abbildung 3: Dosisverteilung einer TBI und der Tomotherapie am Beispiel eines Kindes mit ALL. Transversale, frontale und sagittale Schichten. 95 % der verschriebenen Dosis von 12 Gy decken das Zielvolumen (Rot). Steiler Dosisgradient zu den Lungen und Reduzierung der Lungendosis auf eine mittlere Dosis von ≤ 10 Gy.

1.7.2.5 Therapiebedingte Nebenwirkungen

Die Hochdosischemotherapie, die Ganzkörperbestrahlung und die Stammzelltransplantation bedingen Toxizitäten, die die Patienten sowohl akut gefährden können (z.B. neutropenes Fieber und Infektionen) als auch langfristig die Lebensqualität einschränken (Hormonstatus) und/oder die Lebensplanung (z.B. Infertilität) beeinträchtigen. Die Nebenwirkungen der einzelnen Therapiemodule können spezifisch sein (z. B. GvHD), aber auch durch die verschiedenen Modalitäten ausgelöst werden (Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Sekundärneoplasien); also nicht einer einzelnen Therapiemodalität zuzuordnen sein. Die der Therapie bedingten Nebenwirkungen Einteilung erfolgt entsprechend der je nach Behandlungszeitraum gültigen Klassifikation für sowohl akute als auch chronische Nebenwirkungen nach der Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE) ⁵¹.

1.7.2.5.1 Akutnebenwirkungen

Zu den akuten Nebenwirkungen der Behandlung können z.B. das Erythem der Haut, Trockenheit und Juckreiz gezählt werden. Aufgrund des Dosisaufbaus und der geringen Gesamtdosis sind während der TBI keine höhergradigen akut kutanen Toxizitäten zu erwarten.

Bei den folgenden therapiebedingten Nebenwirkungen tragen sowohl die Chemotherapie als auch die Strahlentherapie bei. Die Mukositis ist eine behandlungsbedingte Schleimhautreaktion, die sich im gesamten Gastrointestinaltrakt von der Mundhöhle bis zum Enddarm manifestieren kann ⁵²⁻⁵⁴.

Da die Chemotherapie und die Strahlentherapie die Funktion des blutbildenden Knochenmarks (therapeutisch beabsichtigt) in seiner Funktion beeinträchtigen, sind Veränderungen des roten und weißen Blutbildes zu erwarten (Anämie und Leukozytopenie), aber auch Gerinnungsstörungen durch die Thrombozytopenie. Aus der Leukozytopenie resultieren häufig Infektionen, bei denen nicht immer der Nachweis eines Erregers gelingt ⁵². Die CTCAE-Kriterien graduieren dies entsprechend den Leukozytenwerten. Für die gesamte Dauer der Therapie ist eine exzellente Supportivtherapie für den Patienten unerlässlich ⁵³.

Die akute Graft-versus-Host Disease bezeichnet eine Reaktion von immun-kompetenten Spenderzellen gegen Zellen des Wirtes. Die Symptomatik ist mannigfaltig. Alle Organsysteme können betroffen sein. Häufig sind die Haut, die Leber oder der

Gastrointestinal-Trakt befallen ^{15,55,56}. Die GvHD ist eine der häufigsten Todesursachen bei Patienten nach allogener SZT. Trotz Prophylaxe wird ihre Inzidenz mit 40 bis 60% bei Patienten mit HLA-identen Spendern und mit bis zu 75% bei Patienten mit nicht-HLA-identen Spendern angegeben ⁵⁷.

1.7.2.5.2 Spätnebenwirkungen

Die chronische Graft-versus-Host Disease ist eine gefürchtete Spätkomplikation, deren Inzidenz ca. 40 bis 70% beträgt. Sie ist eine der häufigsten Ursachen für Todesfälle bei allogenen Transplantierten und macht etwa 20 bis 25% der Spätmortalität aus ⁵⁷. Diskutiert wird ein Einfluss der Dosisintensität der Induktionstherapie auf die Inzidenz der GvHD ^{58,59}.

Sekundärmalignome können in Form von soliden Tumoren oder neuen hämatologischen Erkrankungen auftreten. Aus der Langzeitbeobachtung von Patienten, die während der Kindheit eine TBI erhalten hatten, wurde von zwei Fällen mit Sekundärmalignom bei insgesamt elf Patienten berichtet, die ein Überleben von mehr als 36 Monaten aufwiesen ⁶⁰. Bei Kindern wird die kumulative Inzidenz für solide Spät malignome im Bereich von 1,7-8,2% nach fünf und zehn Jahren angegeben ⁶¹. Dies deckt sich gut mit den Daten aus dem City of Hope National Medical Center, welche von einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von $6,1 \pm 1,6\%$ nach zehn Jahren ausgeht. Das Risiko, einen malignen Tumor der Leber, der Mundhöhle und der Cervix uteri zu entwickeln war signifikant erhöht ⁶². Eine Langzeit-Untersuchung von Erwachsenen aus Deutschland belegte eine kumulative Inzidenz von 10% nach drei Jahren für die Entwicklung eines Sekundärmalignoms ³³.

Lungentoxizitäten nach Ganzkörperbestrahlung und Knochenmarktransplantation reichen von chronischen Entzündungen über rezidivierende Infektionen bis zu fibrotischen Umbauprozessen und chronischer GvHD ^{33,63-65}.

Eine weitere ernste therapiebedingte Nebenwirkung bei Patienten nach SZT ist das Idiopathische Pneumonie Syndrom (IPS). Der Terminus beschreibt ein ganzes Spektrum akuter nicht-infektiöser Lungenerkrankungen, die typischerweise innerhalb der ersten 100 Tage nach SZT auftreten und eine Mortalität von 50-80% aufweisen. Pathogenetisch wird die Kombination aus pulmonalen Insulten, zellulärer Immuninkompetenz, inflammatorischen Zytokinen und okkulten Infektionen angenommen. Die Häufigkeit für pulmonale Toxizitäten wird in der Literatur im Bereich

zwischen 8-16% angegeben ^{33,63,65,66}. Die Wahrscheinlichkeit für eine interstitielle Pneumonie innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapie liegt bei 22% ⁶⁷.

Renale Komplikationen gehören zu den häufigsten Problemen nach SZT und weisen eine hohe Mortalität auf. Es können akute und chronische Nierenfunktionsschäden auftreten ^{68,69}.

Der Terminus "bone marrow transplantation nephropathy" impliziert das Zusammentreffen von chronischem Nierenversagen, Anämie und Hypertension ⁷⁰.

Drei Untergruppen werden pathogenetisch unterschieden: die Immunkomplex-Glomerulonephritis (GN), die Non-Immunkomplex-GN und die thrombotische Mikroangiopathie ⁷¹. Die publizierte Häufigkeit chronischer Nierenerkrankungen nach SZT weist eine große Spannweite auf. Abboud et al. analysierten die chronische Niereninsuffizienz bei Langzeit-Überlebenden nach allogener SZT und stellten eine Häufigkeit von 7% nach zwei Jahren fest. Risikofaktoren waren eine SZT jenseits des 15. Lebensjahres, die TBI und eine chronische GvHD ⁷². Das Absetzen nephrotoxischer Medikamente (Cyclosporin) und die Behandlung des Hypertonus stehen im Vordergrund ⁷³. Für die TBI wird eine Dosiswirkungsbeziehung angenommen. Mit den üblichen Fraktionierungsschemata von 2 Gy/Fraktion bis 12 Gy und einer Dosisrate von 5-15 cGy/min werden chronische Nierenschäden bei 10% der Patienten erwartet ⁷⁴.

Die kumulative Inzidenz für eine Osteoporose nach drei Jahren liegt bei 9-17% ^{33,75}.

Die Linsentrübung (Katarakt) ist im Vergleich zu den oben genannten Nebenwirkungen eine eher harmlose Spättoxizität der Radiotherapie. Sie tritt dosisabhängig bei 30-40% der SZT-Patienten nach TBI auf, bei hohen Einzeldosen von 8-10 Gy sogar bei 80-90% ^{76,77}. Die Xerophthalmie (trockene Augen) wird bei etwa 14% beobachtet ⁷⁵.

Alle endokrin aktiven Gewebe können therapiebedingt geschädigt werden. Dazu gehören die Schilddrüse, die Hoden, die Ovarien, das Pankreas und theoretisch auch übergeordnete Schaltmechanismen (Hirnanhangsdrüse). Die resultierenden Ausfälle bzw. deren notwendige Substitution können die Lebensqualität der Patienten dauerhaft beeinträchtigen. So erleiden 5-16% der Patienten eine Unterfunktion der Schilddrüse ⁷⁸⁻⁸⁰. In einem Viertel der Fälle gibt es subklinische Verläufe ⁷⁸.

Das Risiko, eine radiogene Pankreasinsuffizienz zu entwickeln, ist zum einen abhängig von der Dosis im Bereich des Pankreasschwanzes und zum anderen vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Das geschätzte Risiko erhöht sich pro Gy verabreichter Dosis um das 1,61-fache und erreicht zwischen 20-29 Gy ein Plateau.

Das relative Risiko, einen radiogenen Diabetes mellitus zu entwickeln, ist für Patienten, die im Bereich des Pankreasschwanzes eine Dosis von mindestens 10 Gy erhalten haben, gegenüber der unbehandelten Normalpopulation um den Faktor Elf erhöht. Kinder unter zwei Jahren sind besonders empfindlich gegenüber radiogenen Späteffekten⁸¹. Im Median wird der radiogene Diabetes mellitus nach acht Jahren bei etwa 7,5% der ALL-Patienten klinisch evident⁷⁵. Weitere Nebenwirkungen können Knochen und Gelenke (3%) betreffen, aber auch neurologische Ausfälle (10%), Infektionen mit Hospitalisierung (16%) und Hepatitiden (6%) nach sich ziehen⁸⁰.

Eine für junge Patientinnen gravierende Nebenwirkung ist die Schädigung der ovariellen Funktion. Diese entsteht insbesondere durch die Chemotherapieapplikationen und durch die TBI. Der Konditionierungstyp und das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der TBI beeinflussen das Ausmaß der Schädigung. Die meisten Patientinnen nach TBI erfahren eine ovarielle Insuffizienz. Eine Erholung der Funktion ist nur in 10–14% beschrieben, die Schwangerschaftsraten nach TBI liegen unter 3%⁸²⁻⁸⁴. Drei große retrospektive Arbeiten haben sich der Problematik gewidmet:

Für die Daten der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und der Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) wurden Fragebögen an 199 Zentren mit über 38.000 behandelten Patienten nach autologer und allogener Transplantation verschickt. Unter Einschluss von Methoden der assistierten Reproduktion wurden 312 Schwangerschaften bei 37.362 Patienten beschrieben, was einer Konzeptionsrate von 0,6% entspricht. Patienten nach TBI hatten zudem mehr geburtshilfliche Komplikationen und ihre Kinder wiesen ein geringeres Geburtsgewicht auf⁸³.

Die postpubertal durchgeführte TBI führt immer in eine ovarielle Unterfunktion. Mittels eines Modells lässt sich das Menopauseneintrittsalter ungefähr vorhersagen⁸⁵. Damit ist eine Beratung der Patientin über die Durchführung einer eventuellen Ovar-Kryokonservierung möglich. Auch die Spermatogenese bei Männern wird durch die Chemotherapie dosisabhängig, aber insbesondere durch alkylierende Substanzen beeinträchtigt. Ob das Lebensalter zum Zeitpunkt der Therapie einen Einfluss auf die Erholung hat wird kontrovers diskutiert. Die Hoden, insbesondere die Keimzellen, sind sehr strahlenempfindlich. Eine Dosis von mehr als 4 Gy schädigt diese Zellen und damit die Spermio-genese irreversibel. Die Leydig-Zellen sind strahlenresistenter. Hier werden 20 Gy angenommen, um einen peripheren Hypogonadismus zu erzeugen; also Dosen,

die während einer TBI nicht zum Einsatz kommen ⁸⁶. Die in der Leukämietherapie häufig verwendeten Substanzen Cyclophosphamid und Melphalan führen trotzdem in Kombination mit der TBI zur permanenten Sterilität bei über 80% der behandelten männlichen Patienten ^{87,88}. Die Spermien-Kryokonservierung ist oft die einzige Möglichkeit, mit oder ohne Kombination mit anderen Methoden (IVF, ICSI), einen Kinderwunsch zu erfüllen. Trotzdem nehmen nur 27-67% der Patienten diese in Anspruch ^{89,90}. Darüber hinaus kann eine verminderte Libido bei Patientinnen und Patienten sowie erektile Dysfunktionen beobachtet werden ⁹¹⁻⁹³.

Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit zur Sexualität bei Patienten nach SZT zeigte, dass verschiedene Langzeitprobleme (verminderte Libido und sexuelle Aktivität, Genitalveränderungen, erektile und ejakulatorische Dysfunktionen) die Lebensqualität der Erkrankten deutlich beeinträchtigen. Generell berichteten jedoch Frauen über eine höhere Zahl an Problemen als Männer und neigten in ihrer Symptomatik eher zur Chronifizierung. Auch eine genitale chronische GvHD kann eine der Ursachen sein. Die Häufigkeit bei Frauen liegt bei etwa 35%. Bei Männern kann die genitale chronische GvHD zu Narben und Adhäsionen der Gefäße mit gonadaler und arterieller Insuffizienz im Corpus cavernosum führen, woraus Libidoverlust und erektile Dysfunktion resultieren können ⁹⁴.

Die Frage, ob die SZT und TBI zu kognitiven Defiziten führen, kann nicht sicher beantwortet werden. Bei Kindern sind in Langzeitbeobachtungen marginale Veränderungen (je nach Konditionierung, TBI, Auftreten von chronischen GvHD) festgestellt worden. Der sozioökonomische Status der Familie und die Entwicklung der Kinder bis Therapiebeginn hatten jedoch einen deutlicheren Effekt auf die Entwicklung der Kinder ^{95,96}. Für Erwachsene konnte gezeigt werden, dass sich eine Verschlechterung der neurokognitiven Funktion in den ersten 80 Tagen nach SZT feststellen lässt, die sich jedoch (außer für die motorische Funktion) innerhalb eines Jahres nach Therapie auf das Ausgangsniveau verbesserte ⁹⁷.

1.7.2.6 Die Zukunft der TBI

Die TBI entwickelte sich in den letzten 60 Jahren von einer Ausnahmebehandlung („Rescue“) zu einer breit eingesetzten Therapiestrategie. Von der hohen Einzeldosis für alle Patienten entwickelten sich differenzierte Behandlungskonzepte, die die myeloablative, die immunsuppressive Komponente oder die Kombination beider

Verfahren nutzen. Trotz aller Fortschritte bleibt es eine Therapieform mit kleiner therapeutischer Breite. Der Vergleich verschiedener Therapieregime und der erzielten Ergebnisse bleibt wegen limitierter Daten aus randomisierten Studien problematisch. Die Strahlentherapiedosis und die verwendeten Dosisraten korrelieren direkt mit den Therapieergebnissen und der zu erwartenden Toxizität. Neue Techniken wie z.B. die sog. Tomotherapie und die sog. Arc-Techniken erlauben eine selektive Absenkung von Organdosen. Dies kann einen Weg in die Dosisescalation und eine weitere Differenzierung der möglichen Therapie-strategien (je nach Risiko für den Patienten und dem zu erwartenden Nutzen [wie in der Abbildung 4 dargestellt]) ermöglichen. Zunehmend spielen auch Aspekte der Lebensqualität eine Rolle bei der Auswahl der Therapie.

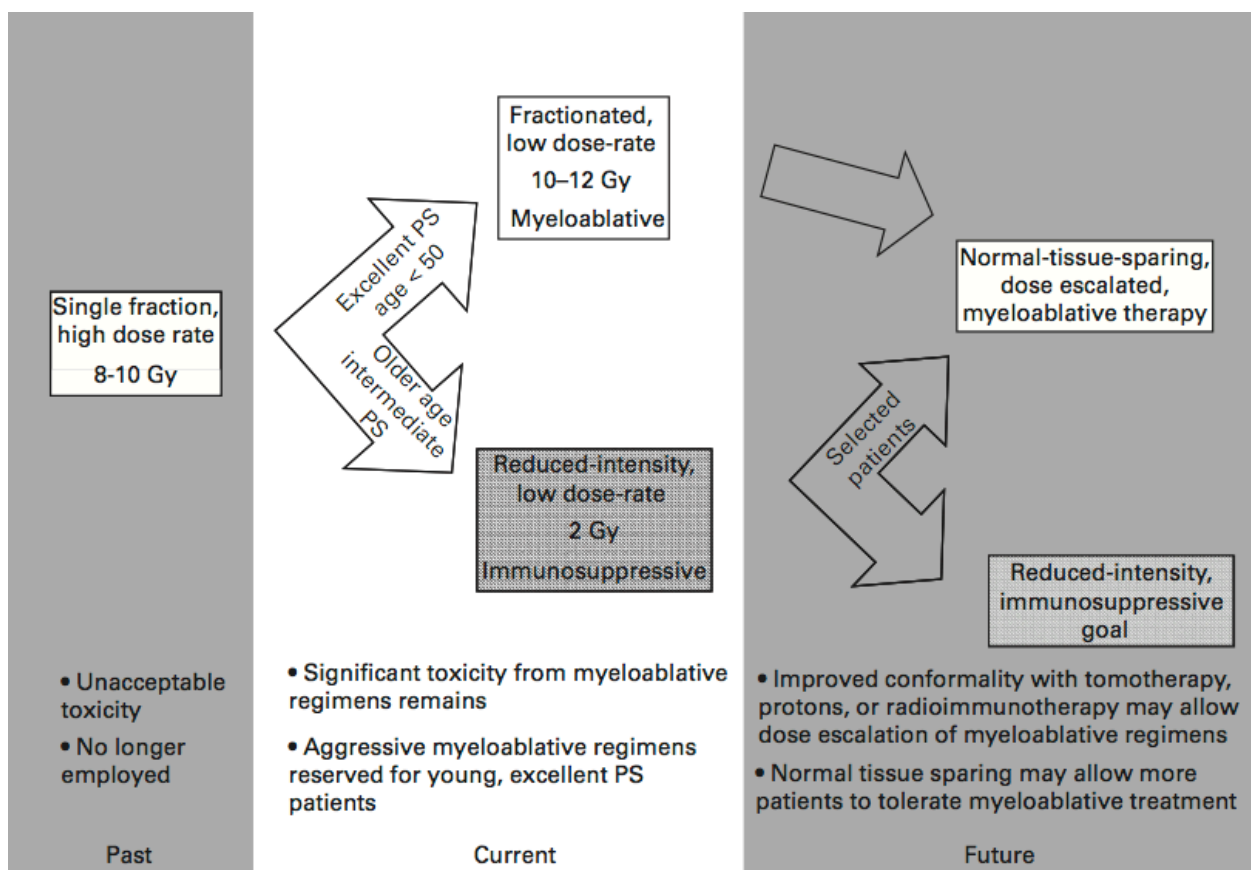


Abbildung 4: Entwicklung der TBI von der Vergangenheit (links) mit Hochdosis-Einzelfraktionen für alle Patienten und inakzeptabler Toxizität über die Gegenwart mit differenzierten Konzepten je nach Performance Status (PS) und Alter in die Zukunft mit dem Ziel der Verbesserung der Therapieergebnisse und Absenkung der Toxizität der Behandlung (Hill-Kayser, 2011 ⁴⁸)

2. Herleitung der Aufgabenstellung und Zielsetzung

Bisher oft unverzichtbarer Bestandteil der Therapie von Patienten mit ALL ist die Kombination von Chemotherapie, TBI und SZT. Die Therapie weist gravierende Toxizitäten auf, die akut und/oder chronisch potenziell jedes Organ bzw. Organsystem in seiner Funktion beeinträchtigen und für die Patienten signifikante Verschlechterung ihrer Lebenserwartung und Lebensqualität mit sich bringen können. Therapiebedingte Toxizitäten, wie die akute und chronische Graft-versus-Host-Disease, chronische Lungen- und Nieren-schädigungen machen oft eine lebenslange Therapie notwendig und verursachen entsprechende Kosten. Darüber hinaus kompromittiert die Entwicklung von Sekundär-malignomen die onkologischen Ergebnisse.

Ziel dieser vorliegenden monoinstitutionellen retrospektiven Analyse ist es, die onkologischen Ergebnisse und Toxizitäten dieser Komplexbehandlung bei erwachsenen Patienten mit ALL an der Berliner Charité zu evaluieren. Über einen Zeitraum von 16 Jahren wurden die Patienten homogen und standardisiert behandelt. Die Besonderheiten der vorliegenden Arbeit sind deshalb:

1. das große Patientenkollektiv,
2. die homogene Therapie bei ALL und
3. die lange und gründliche Nachbeobachtung in einem Zentrum.

Dabei wurde ein großes Spektrum an Nebenwirkungen über einen sehr langen Beobachtungszeitraum erhoben. Aufgrund der relativ geringen Inzidenz der ALL im Erwachsenenalter soll dies zum Verständnis des Erkrankungsverlaufes, der Therapie und der damit verbundenen Nebenwirkungen beitragen.

Was zum Beginn der Therapie des vorliegenden Patientenkollektivs nicht vorstellbar gewesen wäre, hält nun Einzug in die tägliche Routine. Aufgrund des enormen technologischen Fortschrittes in der Radioonkologie ist es heute möglich, im Rahmen der TBI selektiv die Dosen in bestimmten Organen zu senken (z.B. in der Lunge, in der Leber, in den Nieren, im Hirn etc.). Aus diesem Grunde sind Langzeiterhebungen therapieassoziierter organbezogener Nebenwirkungen so wichtig: Für die klinischen Entscheidungen der Zukunft bezüglich der selektiven Dosisabsenkung in besonders kritischen Organen bzw. der Dosisescalation im Knochenmark ist es unerlässlich, valide

Grundlagen zu schaffen und die bisher erzielten Ergebnisse genauestens zu analysieren.

Die erhobenen Daten und Ergebnisse werden in den Kontext der internationalen Literatur eingeordnet und ermöglichen somit einen Vergleich der Behandlungskonzepte. Außerdem können sich eventuelle Defizite in der Nachsorge herauskristallisieren. Nebenwirkungen, die ausführlicher mit dem Patienten besprochen und dokumentiert werden sollten, und Parameter, die enger kontrolliert werden müssten, helfen, die Therapie für die nächsten Patientengenerationen effektiver und weniger toxisch zu gestalten.

3. Patienten und Methodik

3.1 Auswahl der Patienten

Für die vorliegende Arbeit wurden aus der Datenbank der Transplantationseinheit (Frau Prof. Dr. med. R. Arnold) der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Charité 161 weibliche und männliche Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie ermittelt, die zwischen 1995 und 2010 in der Klinik für Hämatologie und Onkologie der Charité Campus Virchow-Klinikum und der Klinik für Radioonkologie der Charité Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum behandelt wurden. Vollständige klinische Nachsorgedaten lagen von 106 Patientinnen und Patienten vor. Von vier weiteren konnten klinische Daten telefonisch erhoben werden. Ausgeschlossen werden mussten jene, die früh unter der Therapie (vor dem 28. Tag) verstarben und solche, deren Akten bereits vernichtet worden waren. Somit sind 110 der 161 Patienten (68 %) auswertbar gewesen. Die genauen Angaben zeigt die folgende Abbildung 5.

Die Datenanalyse erfolgte zunächst mit Hilfe der Datenbank der Transplantationseinheit (Frau Prof. Dr. med. R. Arnold) sowie anhand von ambulanten und stationären Akten der Kliniken für Hämatologie und Radioonkologie, die in den Kliniken vorlagen bzw. über das Zentralarchiv Charité Berlin angefordert wurden.

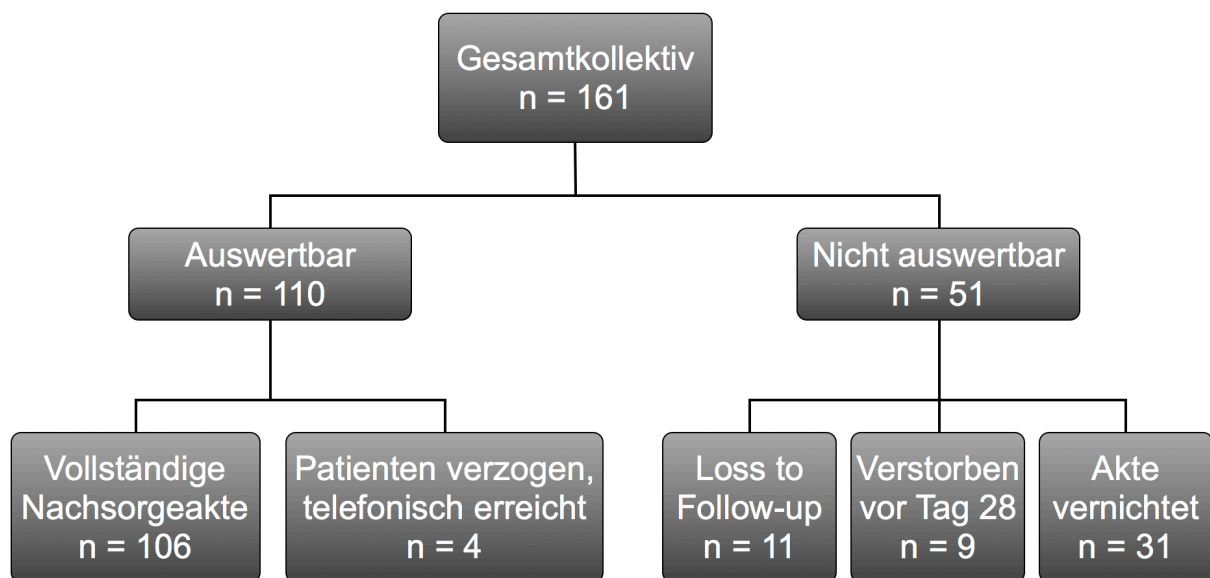


Abbildung 5: Übersicht über die der Auswertung zugänglichen Daten

3.2 Altersverteilung und Geschlecht

Geschlecht und Altersverteilung der für die Auswertung verfügbaren 110 Patienten zeigen Tabelle 1 und Tabelle 2.

In Abbildung 6 ist die Verteilung der Altersgruppen in Dekaden bis zur Ganzkörperbestrahlung und Stammzelltransplantation dargestellt.

	Patienten	Prozent %
Anzahl der Patienten	110	100
männlich	74	67
weiblich	36	33
SUMME	110	100

Tabelle 1: Anzahl der Patienten und Geschlecht

Mittleres Alter zum Zeitpunkt der SZT (Jahre)	34 (± 12)
Medianes Alter zum Zeitpunkt der SZT (Jahre)	31,5
Spannbreite (Jahre)	17 - 54

Tabelle 2: Altersverteilung bis zur Stammzelltransplantation

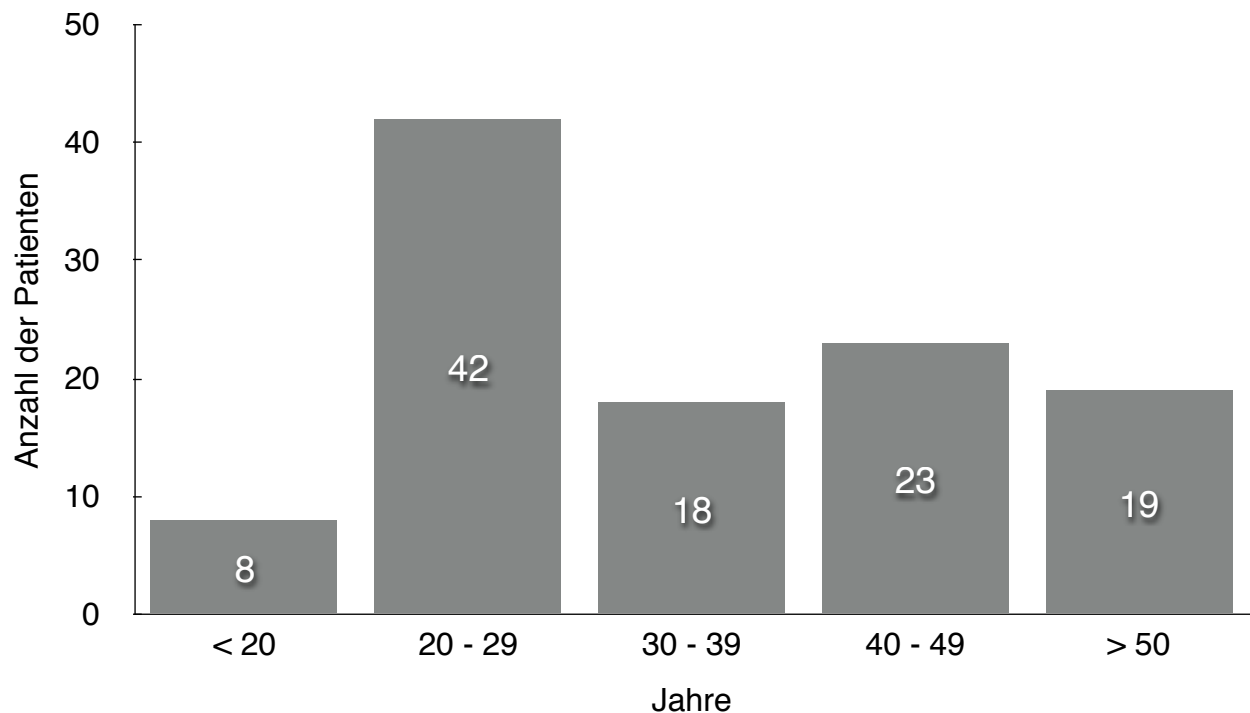


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten in Dekaden bis zur Stammzelltransplantation

3.3 Vorbereitung der Stammzelltransplantation

Von jedem Patienten wurde bei der Aufnahme in das Klinikum eine ausführliche Anamnese erhoben. Es folgte eine klinische Untersuchung und eine Blutentnahme mit Bestimmung folgender Parameter: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Vitamin D3, freies Triiodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4), Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH), Parathormon, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Magnesium), Glucose, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, C-reaktives Protein (CRP), alkalische Phosphatase, gamma-Glutamyl-Transferase (gamma-GT), Bilirubin, luteinisierendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Testosteron. Es wurde eine Elektrophorese der Immunglobuline (Ig) veranlasst, bei der IgG, IgM und IgA bestimmt wurden.

Vor Beginn der Therapie erfolgte eine Virusserologie bezüglich Humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Herpes-Simplex-Virus (HSV), Varizella-Zoster-Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (CMV), Hepatitis A, B und C Virus (HAV, HBV, HCV) sowie Toxoplasmose.

Zu den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen gehörten des Weiteren eine Knochenmarkpunktion zur zytologischen Bestimmung des Zellgehalts, der Histologie des Knochenmarks und der zytogenetischen Untersuchung. Außerdem wurde eine Liquorpunktion mit Lymphozytenbestimmung durchgeführt. Die HLA-Typisierung und Blutgruppenbestimmung von Spender und Empfänger rundeten die Diagnostik vor der Knochenmarktransplantation ab.

Obligatorische Untersuchungen waren zudem die Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen, eine Lungenfunktionsuntersuchung, ein Oberbauchsonogramm, ein Elektrokardiogramm und ein transthorakales Echokardiogramm.

Die Patienten wurden ausführlich über die Durchführung, Chancen und Risiken der Transplantation aufgeklärt. Vor der Ganzkörperbestrahlung erfolgte eine Infektionsprophylaxe in Vorbereitung auf die Radiatio und die Knochenmarktransplantation. Die selektive Darmdekontamination erfolgte durch Ciprofloxacin. Die Konditionierung und allogene Stammzelltransplantation wurde unter den Bedingungen der Einzelzimmerisolation mit steril gefilterter Luft durchgeführt. Durch die Inhalation von Pentamidin erfolgte eine Infektionsprophylaxe gegen eine *Pneumocystis jirovecii* (carinii) Pneumonie. Gegebenenfalls wurden antivirale Substanzen wie Aciclovir zur Prophylaxe einer Herpesvirusinfektion eingesetzt.

Vor der Stammzelltransplantation wurden Immunglobuline in zweiwöchigen Abständen infundiert. Die Prophylaxe der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (GvHD) erfolgte mit Cyclosporin A, Methotrexat (MTX) und Prednisolon.

3.4 Therapie

3.4.1 Chemotherapie

Das Konditionierungsschema gestaltete sich wie folgt: Allen Patienten wurde ein dreilumiger Broviac- oder Hickmann-Katheter in die Vena jugularis interna implantiert. Danach erfolgte die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung mit insgesamt 12 Gy in sechs Fraktionen mit jeweils 2 Gy an drei Tagen. Die anschließende Chemotherapie erfolgte entweder mit 2 x 60 mg/kg Körpergewicht (KG) Endoxan oder mit 60 mg/kg KG Etoposid oder 100 mg/kg KG Endoxan und 50 mg/kg KG Etoposid kombiniert. Die antiemetische Therapie erfolgte mit Odansteron und/oder Dexamethason.

3.4.2 Konditionierung mittels Ganzkörperbestrahlung

3.4.2.1 Planung der Ganzkörperbestrahlung

Voraussetzung für die Bestrahlungsplanung ist die Durchführung einer Computertomographie (CT) am Patienten. Bei dem Gerät handelte es sich um ein SOMATOM Sensation® der Firma Siemens. Die CT erfolgte jeweils in Rücken- und Bauchlage vom gesamten Körper des Patienten.

Hierzu wurden eine Gesamtübersicht in Rückenlage (Abbildung 7) und die dazugehörigen Schnittbilder in acht Ebenen (Abbildung 8), sowie Lungenübersichtsaufnahmen in Rücken- und Bauchlage (Abbildung 9) angefertigt. Die Aufnahmen entsprechend Abbildung 9 dienten dem Einzeichnen der Lungenabsorber.



Abbildung 7: Gesamtübersichtsaufnahme in Rückenlage

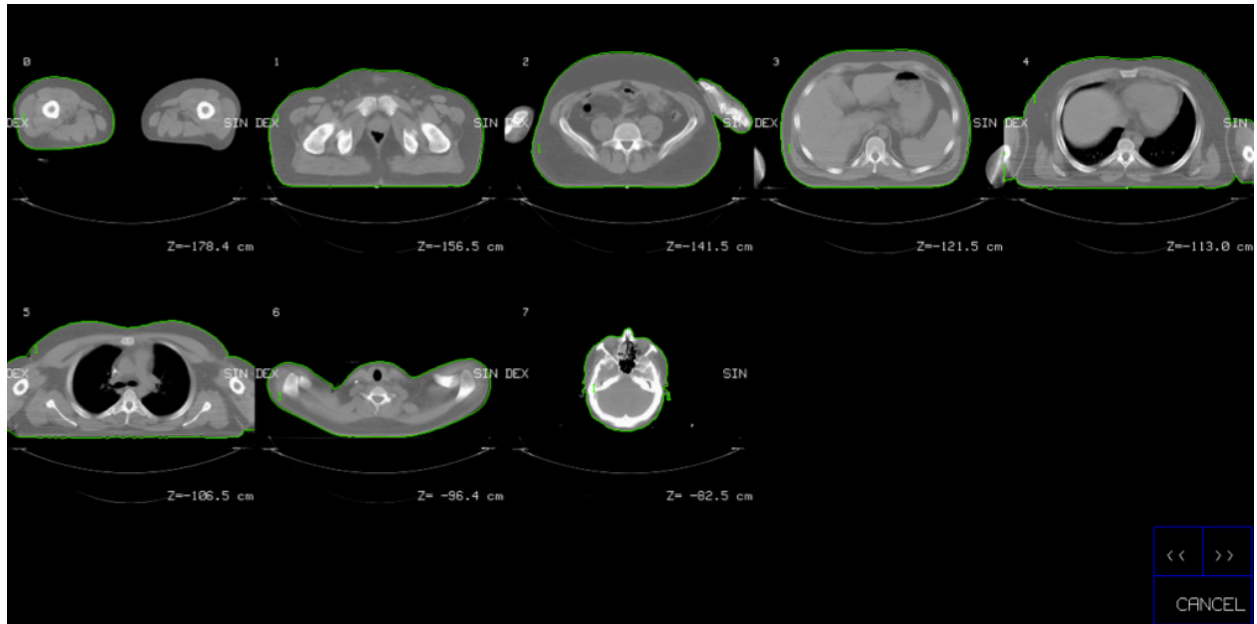


Abbildung 8: CT-Schichten für die vorgegebenen Planungsebenen

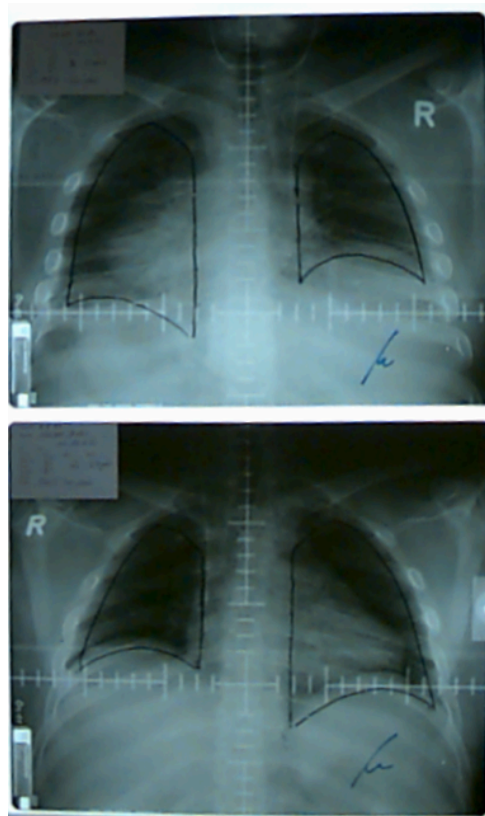


Abbildung 9: Lungenaufnahmen in Rücken- und Bauchlage mit eingezeichneten Lungenabsorbern

Als Referenzpunkt für die zu applizierende Dosis diene die Körpermitte in der Position „Abdomen Mitte-Ebene“ (siehe Abbildung 10 Punkt 6). Für diesen Punkt wird im Allgemeinen die Fraktionsdosis von 2 Gy vorgegeben. Da Strahlenenergie (6 Megavolt), Dosisleistung (300 Mega-Units pro Minute), Feldgröße und Bestrahlungsgeometrie gegeben sind, bestimmte der Patientendurchmesser und die Körperlänge des Patienten die Translationsgeschwindigkeit der Liege. Unter Berücksichtigung der Streuantteile nach dem Feldzonenverfahren⁵² war man in der Lage, die Translationsgeschwindigkeit der Liege zu berechnen. Für alle anderen Dosispunkte wurden die sich ergebenden Dosiswerte in Körpermitte berechnet. Eine Besonderheit war die vorgesehene 20%ige Dosisreduktion für die Lunge. Die Berechnung der zur Dosisverringern notwendigen Bleigummischichten erfolgte im Bestrahlungsplanungssystem.

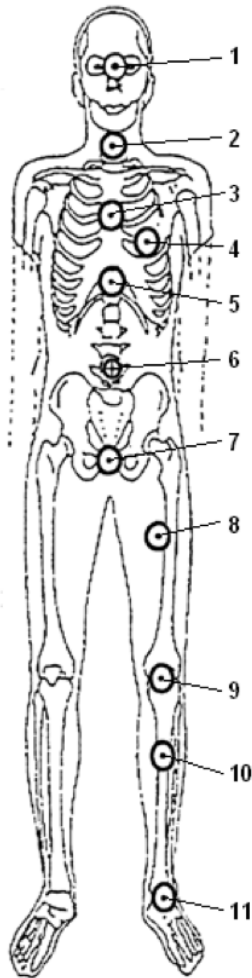


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Dosisberechnungspunkte

- 1 Kopf
- 2 Hals
- 3 Sternum
- 4 Lunge
- 5 Xyphoid
- 6 Abdomen Mitte
- 7 Symphyse
- 8 Oberschenkel
- 9 Knie
- 10 Wade
- 11 Fuß

3.4.2.2 Ablauf der Ganzkörperbestrahlung

3.4.2.2.1 Durchführung der Ganzkörperbestrahlung mittels Translationsliege

Bis 2005 erfolgte die Durchführung der TBI mittels eines Co-60-Gerätes auf der Translationsliege. Bei dem Gerät handelte es sich um ein Gammatron S® der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland). Die Bestrahlungsdauer kann, je nach Zustand der Cobalt-60-Quelle, variieren.

Der Patient wurde mit Hilfe von Spezialkissen mit dem Bauch auf der Translationsliege gelagert. Das Lungenshielding wurde entsprechend der vorher geplanten Markierungen positioniert, um die Lungendosis zu reduzieren.

Es folgten eine Verifikationsaufnahme und eine individuelle Dosismessung. Nachdem die korrekte Lage des Lungenshieldings beurteilt wurde, oder ggf. Korrekturen notwendig waren, konnte die Bestrahlung gestartet werden. Diese Prozedur wurde für die Rückenlage wiederholt.

3.4.2.2.2 Durchführung der Ganzkörperbestrahlung am Linearbeschleuniger

Seit 2006 erfolgt die TBI am Beschleuniger. Bei dem Gerät handelt es sich um einen Clinac DHX[®] der Firma Varian (Palo Alto, Kalifornien, USA). Voraussetzung für die Durchführung der Ganzkörperbestrahlung war das Vorhandensein eines vollständigen Behandlungs-planes und der entsprechenden individuellen Lungen-Absorber. Der Bestrahlungsplan wurde vom Medizinphysiker erstellt und nach Kontrolle im Verifikationssystem auf „Planung bestätigt“ gesetzt, und nach einer weiteren Überprüfung durch den entsprechenden Facharzt für Radioonkologie konnte die Bestrahlung freigegeben werden. Nach Ausführen des weiter unten beschriebenen „Tageschecks“ befand sich der Patient in Bauchlage auf der Translationsliege (Abbildung 11).



Abbildung 11: Translationsliege am Linearbeschleuniger

Zunächst wurden mittels digitalem Speicherfoliensystems Kontrollaufnahmen zur Lungenabsorberpositionierung durchgeführt. Entsprach die Lage der Absorber der geplanten Lage, wurden diese auf dem Patienten markiert. Die Bestrahlung konnte beginnen, nachdem die Liege in die Startposition gefahren worden war. Der Kopf des Patienten befand sich hierbei ca. 10 cm vor dem Bestrahlungsfeld (Vorlaufstrecke). Eine über dem Patienten am Bestrahlungstisch montierte Plexiglasplatte diente der Strahlaufstreuung zur Verringerung des Aufbaueffektes. Am Patienten befanden sich bei der ersten Bestrahlung Messsonden zur Kontrolle der applizierten Dosis in Höhe der Dosis spezifikationspunkte. Der Patient verblieb alleine im Bestrahlungsraum. Medizinphysiker und MTRA starteten nach Überprüfung aller Parameter die Bestrahlung. Dabei wurden die Patientenlage, die Liegenfahrt und die Beschleunigerparameter bis zum Ende der Bestrahlung kontinuierlich überwacht. Nachdem sich die Fußenden wieder ca. 10 cm außerhalb des Bestrahlungsfeldes befanden, wurde die Bestrahlung automatisch beendet und die Fahrt auf der Liege angehalten. Das Protokoll wurde erstellt und die dargestellte Prozedur für die Rückenlage wiederholt.

3.4.2.3 Qualitätssicherung vor Durchführung der Ganzkörperbestrahlung

Nach Aufbau der Translationsliege und der Ausrichtung an Fußbodenmarken wurden vor jeder Patientenbehandlung Funktionstests durchgeführt. Diese beinhalteten die Kontrolle der Bestrahlungsgeometrie und der Liegenpositionierung. Des Weiteren erfolgten eine Probebestrahlung mit vorgegebenen Parametern (siehe Abbildung 12) und eine Bestrahlung mit Fahrtunterbrechung und Strahlabschaltung.

Neben der arbeitstäglichen Kontrolle gab es weitere monatliche und jährliche Qualitätskontrollen, die der sicheren Planung und Durchführung der Ganzkörperbestrahlung dienten.



Abbildung 12:
Monitoran-
zeige der Kontroll-
bestrahlung und
Markierungen auf
dem Fußboden und
an der
Translationsliege

3.4.3 Durchführung der Knochenmarktransplantation

Nach der abgeschlossenen Konditionierung erfolgte die allogene Stammzelltransplantation, die mit Hilfe einer Blutkonserve über einen zentralvenösen Katheter per Infusion appliziert und somit transplantiert wurde. Danach beobachtete man den Verlauf jedes einzelnen Patienten stationär. Der Aufenthalt in der Klinik variierte je nach klinischem Verlauf zwischen sechs bis acht Wochen. Eine Remissionskontrolle mittels Knochenmarkspunktion erfolgte regelhaft an Tag 28 nach der Transplantation. Es wurden therapiebedingte Toxizitäten und insbesondere Infektionen dokumentiert, bzw. eine entsprechende Therapie eingeleitet.

Eine abschließende Untersuchung mit einer zusammenfassenden Beurteilung über den Verlauf des Klinikaufenthalts, ein Entlassungslabor sowie die Entlassungsmedikation, bildeten das vorläufige Ende der stationären Behandlung.

3.5 Nachbeobachtung

3.5.1 Routine-Schema der Nachuntersuchungen von Erwachsenen mit ALL in der Charité, Campus Virchow-Klinikum

Nach Abschluss des stationären Aufenthaltes, der insgesamt etwa sechs bis acht Wochen in Anspruch nahm, konnten die Patienten sich jederzeit bei Komplikationen in der Ambulanz melden. Routinemäßig sollten die Erkrankten anfangs etwa alle zwei Wochen zur Nachkontrolle kommen. Je nach Befinden des Patienten wurden diese Abstände verlängert (auf ein Mal monatlich) oder ggf. verkürzt.

Nach drei Monaten engmaschiger Kontrollen folgten halbjährliche Wiedervorstellungen für zwei Jahre und abschließend jährliche Nachkontrollen, die in der Ambulanz für Hämatookologie des Campus Virchow stattfinden.

3.5.1.1. Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird für den einzelnen Patienten definiert als die Zeit zwischen der Stammzelltransplantation bis zu seinem Versterben, unabhängig von der Todesursache.

3.5.1.2 Erkrankungsfreies Überleben

Das erkrankungsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Stammzelltransplantation bis zum Tod des Patienten an der Grunderkrankung.

3.5.2 Verwendetes System zur Dokumentation von Nebenwirkungen

Als Scoring System zur Dokumentation der radiogenen Nebenwirkungen wurde die Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE) verwendet⁵³.

Allgemein lässt sich sagen, dass Grad 1 ein asymptomatischer bis milder Verlauf ist, der keine Intervention nötig macht, und Grad 2 moderate, minimale und lokal begrenzte Symptome hervorruft, die eine nicht invasive Intervention zur Behandlung erfordern. Bei Grad 3 sind die alltäglichen Aktivitäten soweit eingeschränkt, dass sie einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen. Bei Grad 4 handelt es sich um eine lebensbedrohliche Nebenwirkung, die eine dringende ggf. intensivmedizinische Therapie erfordert. Grad 5 wird definiert als Tod infolge der Nebenwirkung⁵³.

3.5.2.1 Definition von Akutnebenwirkungen

Als Akuttoxizitäten wurden alle therapiebedingten Nebenwirkungen, die bis 90 Tage nach erfolgter Knochenmarktransplantation auftraten, dokumentiert³³.

3.5.2.2 Dokumentierte Akutnebenwirkungen

Zu den Akutnebenwirkungen, die sich aus dem Behandlungsschema ergeben, zählen Hautrötungen (Erythem), orale Mukositis, Fieber in Neutropenie mit und ohne Erregernachweis und akute Graft-versus-Host Reaktion, gastrointestinale Nebenwirkungen (Nausea, Vomitus, Diarrhö), urogenitale Nebenwirkungen (Infektion, akutes Nieren-

versagen, Dysurie, Pollakisurie) und pulmonale Nebenwirkungen wie Pneumonien und ARDS (acute respiratory distress syndrome).

3.5.2.3 Definition von Spätnebenwirkungen

Als Spätnebenwirkungen wurden alle therapiebedingten Nebenwirkungen klassifiziert, die nach dem 90. Tag nach KMT auftraten ³³.

3.5.2.4 Dokumentierte Spätnebenwirkungen

Es wurden bleibende Störungen des Auges (Xerophthalmie, Katarakt), endokrine Funktionseinschränkungen (Hypothyreose, gonadale Insuffizienzen, Infertilität), Lungenfibrosen und -toxizitäten, Störungen der Herzfunktion, Einschränkungen der Nierenfunktion, die Entwicklung einer Osteoporose, Leberfunktionseinschränkungen, Funktionseinschränkungen des Pankreas (exokrine und endokrine Insuffizienz), bleibende Funktionseinschränkungen des gastrointestinalen und urogenitalen Systems, chronische Graft-versus-Host Reaktionen, neurologische Defizite und sekundäre Malignome erfasst ⁹⁸.

3.5.2.5 Erfassung der Rezidive

Rezidive der Erkrankung wurden gesondert erfasst und dokumentiert.

3.6 Systematische Literaturanalyse

Um die vorliegenden Daten zu untermauern und um einen internationalen Vergleich über das Behandlungskonzept anzustellen, wurde eine systematische Literaturanalyse durchgeführt.

Als elektronische Datenquellen wurden verwendet: PubMed, MeSH, CTCAE, ELN (European LeukemiaNet), WHO, Statistisches Bundesamt.

Außerdem wurde eine Internetsuche unter Verwendung der folgenden Suchbegriffe eingesetzt: Acute Lymphoblastic Leukemia, Leitlinien Onkologie Hämatologie, Side/ Adverse effects of total body irradiation, total body irradiation and toxicity, ALL chemotherapy induction, Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation, Konditionierung Ganzkörperbestrahlung, Sekundärmalignom.

3.7 Statistik und Software

Die Daten, die in den Akten eruiert waren, sind mit einem iPad 2[®] (Apple Inc., Cupertino, Kalifornien, USA) und dem Programm Documents To Go[®] Version: 4.0.7 (DataViz, Inc., Milford, Connecticut, USA) tabellarisch erhoben worden. Die Tabelle war systematisch aufgebaut, um die verschiedenen Parameter erfassen zu können.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Numbers 09[®] Version 2.1 (Apple Inc., Cupertino, Kalifornien, USA). Die Kaplan-Meier-Kurven wurden von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus der Universität Tübingen mit Hilfe des Programms SPSS[®] (IBM, Armonk bei North Castle, USA) erstellt.

Zur Verfassung dieses Textes wurde das Programm Pages 09[®] Version 4.1 (Apple Inc., Cupertino, Kalifornien, USA) verwendet.

Zur Verwaltung und Ordnung der Literatur und zur Erstellung der Bibliografie (dem Literaturverzeichnis) wurde das Programm EndNote X4[®] (Thomson Reuters, New York, USA) genutzt.

4. Ergebnisbeschreibung

4.1 Grunderkrankung und Indikation zur Therapie

Die Subtypisierung der 110 Patienten mit der Diagnose ALL sind in der folgenden Tabelle 3 in absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen dargestellt.

ALL Subtyp	Patienten	Prozent %
Ph1-ALL	26	24
prä-B-ALL	9	8
pro-B-ALL	9	8
B-ALL	1	1
prä-T-ALL	15	14
mature T-ALL	5	4
Thymische T-ALL	11	10
c-ALL	31	28
Ph1-c-ALL	3	3
SUMME	110	100

Tabelle 3: ALL Subtypenverteilung der 110 Patienten

Der Krankheitsstatus wurde unmittelbar vor der TBI und SZT festgestellt. Erreichten die Patienten nach der ersten Induktion keine komplette Remission (CR), erfolgte erneut eine Induktion. Wurde dann eine CR erreicht, ist dies eine 2. CR etc.. Der Krankheitsstatus ist in Tabelle 4 in Zahlen absolut und prozentual dargestellt.

Krankheitsstatus	Patienten	Prozent %
1. Komplette Remission	64	58
2. Komplette Remission	17	15,5
3. Komplette Remission	2	2
1. Rezidiv	22	20
2. Rezidiv	1	1
primär Refraktär	4	3,5
SUMME	110	100

Tabelle 4: Krankheitsstatus vor Knochenmarktransplantation

Nachdem festgestellt wurde, ob sich ein Patient in CR befand, unter einem Rezidiv litt oder primär refraktär war, wurden alle 110 Patienten mit sechs mal zwei Gray (6 x 2 Gy) an drei Tagen ganzkörperbestrahlt. Die sich anschließende Chemotherapie wurde entweder mit Cyclophosphamid (Handelsname: Endoxan®) oder mit Etoposid (Handelsname: VP-16®) vorgenommen.

Nach der TBI wurden eines von drei Schemata verwendet:

TBI (6 x 2 Gy), Endoxan® 100 mg/kg KG, VP-16® 50 mg/kg KG (TBI + Ex + VP-16)

TBI (6 x 2 Gy), Endoxan® 2 x 60 mg/kg KG (TBI + Ex)

TBI (6 x 2 Gy), VP-16® 60 mg/kg KG (TBI + VP-16)

In Tabelle 5 ist die Verteilung der drei Konditionierungsmöglichkeiten für alle 110 Patienten absolut und prozentual dargestellt.

Konditionierungsschema	Patienten	Prozent %
TBI + Ex + VP-16	20	19
TBI + Ex	61	55
TBI + VP-16	29	26
SUMME	110	100

Tabelle 5: Konditionierungsschema der Patienten

Die Transplantation erfolgte entweder durch eine Knochenmarktransplantation bei 24,5% (n=27) oder durch eine periphere Blutstammzelltransplantation bei 75,5% (n=83) (Peripheral Blood Stem Cell Transplant (PBSCT)).

48 (43,5%) Patienten hatten ihr Transplantat von einem Verwandten gespendet bekommen. Von diesen 48 haben 46 Patienten ihr Transplantat von ihrem jeweiligen Geschwisterteil bekommen. Davon hat keiner das Knochenmark seines syngenem Zwillings erhalten, und jeweils ein Empfänger erhielt Knochenmark von seinem Kind bzw. Cousins.

Der überwiegende Teil (62/110 [56,5%]) erhielt eine Fremdspende.

In Tabelle 6 und 7 sind Herkunft und Art des Transplantates ausführlich dargestellt.

Spender	Patienten	Prozent %
Verwandter Spender (Geschwister, Kind, Cousin)	48 (46,1,1)	43,5
Fremdspender	62	56,5
SUMME	110	100

Tabelle 6: Herkunft der Spenderstammzellen

Stammzelltransplantationsart	Patienten	Prozent %
Knochenmarktransplantation	27	24,5
PBSCT	83	75,5
SUMME	110	100

Tabelle 7: Art der Stammzelltransplantation

4.2 Nachbeobachtungszeitraum

Die Patienten wurden im Zeitraum von 1995 bis 2011 in regelmäßigen Abständen zur ambulanten Nachsorge in die Klinik für Hämatonkologie der Charité, Campus Virchow Klinikum bestellt. In Tabelle 8 sind die Nachbeobachtungszeiträume aufgeführt.

	Tage	Monate
Geringster Nachbeobachtungszeitraum	28	0,92
Längster Nachbeobachtungszeitraum	4732	155
Mittlerer Nachbeobachtungszeitraum	1478	48
Median Nachbeobachtungszeitraum	1174	38

Tabelle 8: Nachbeobachtungszeit

In Tabelle 9 sind die Anteile der lebenden und verstorbenen Patienten prozentual und absolut dargestellt.

	Patienten	Prozent (%)
verstorben	48	44
lebend	62	56
SUMME	110	100

Tabelle 9: Verstorbene und überlebende Patienten

Von den 62 noch lebenden Patienten liegt die mittlere Nachbeobachtungszeit bei 70 Monaten (1 - 155, \pm 42 Monate, Median 68 Monate).

4.3 Onkologische Ergebnisse

4.3.1 Gesamtüberleben und Todesursachen

Die meisten Patienten verstarben innerhalb der ersten 36 Monate der Nachsorge. Nach 96 Monaten Nachbeobachtung stellte sich bezüglich des Gesamtüberlebens ein Plateau bei 48% der Überlebenden ein. Nach zwei Jahren waren 40% der Patienten verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate (60 Monate) beträgt 52,7%. In Abbildung 13 ist das Gesamtüberleben in einer Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

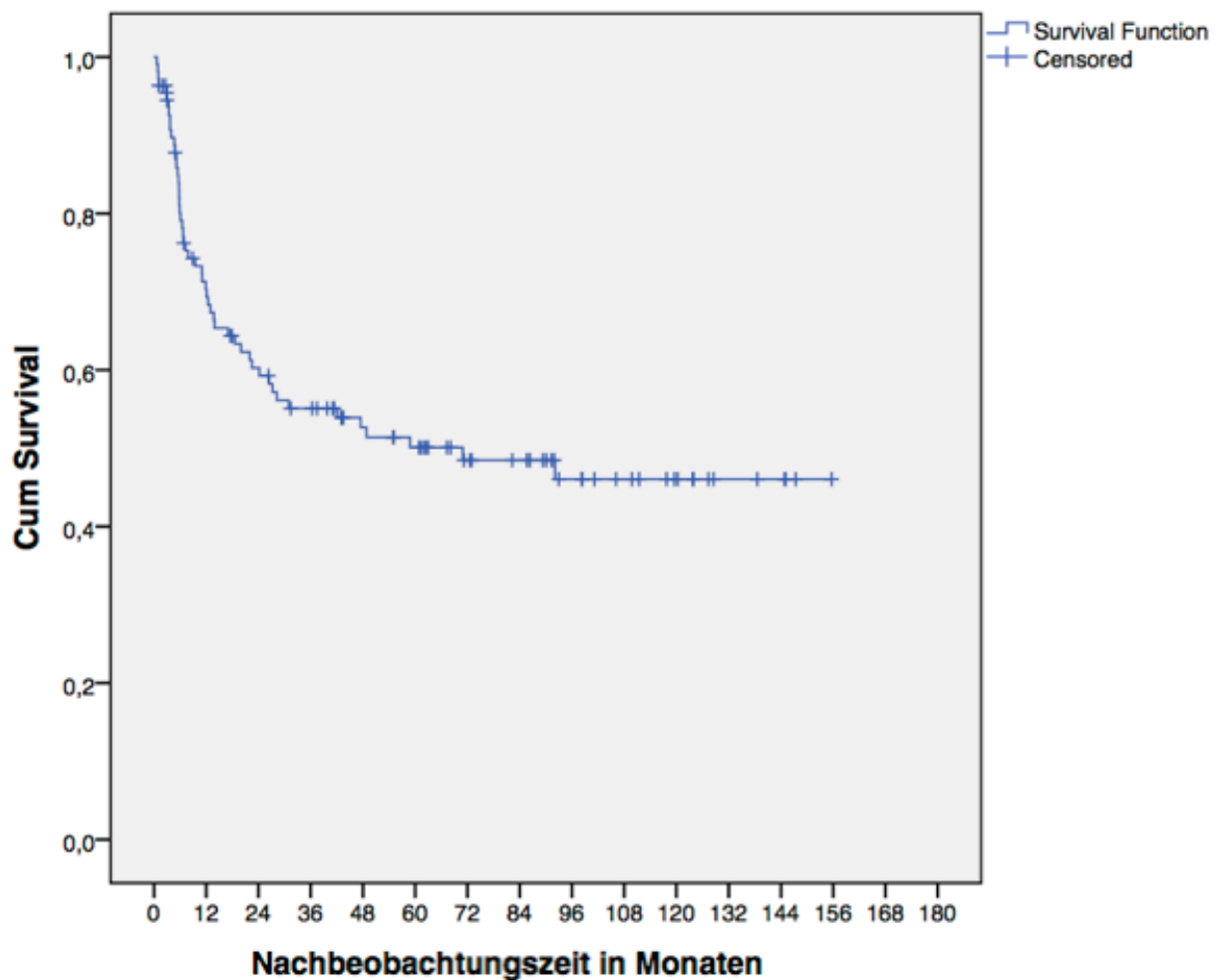


Abbildung 13: Gesamtüberleben

Von den insgesamt 110 Patienten sind 48 (44%) im Laufe der Nachsorge verstorben. Dabei sind 27 der verstorbenen 48 (56%) Patienten an einem Rezidiv oder an einer Progression gestorben. An einer Infektion starben zehn (n=10) Patienten (21%). Eine Todesfolge aufgrund einer GvHD wurde bei sechs Patienten dokumentiert (n = 6, 12,5%). Davon verstarben zwei (n=2) durch eine akute GvHD, die zu gastrointestinalen Blutungen führte (3 und 7 Monate nach SZT) und vier (n=4) durch eine chronische GvHD der Leber, der Lungen und des Darms (im Mittel 40 Monate nach SZT). Alle an einer GvHD verstorbenen Patienten haben ihr Transplantat von einem Fremdspender erhalten.

Weitere fünf (n=5) Patienten (10%) sind durch folgende Umstände verstorben: Eine Patientin an den Folgen kardialer Toxizität ungeklärter Ursache, ein anderer Patient an chronischem Transplantatversagen, einer durch Hämosiderose unklarer Genese mit anschließendem Multiorganversagen (MODS), einer durch ein Lungenödem und Nierenversagen und eine Patientin durch ein subdurales Hämatom aufgrund einer persistierenden Panzytopenie.

Die Abbildung 14 zeigt den prozentualen Anteil der ermittelten Todesursachen.

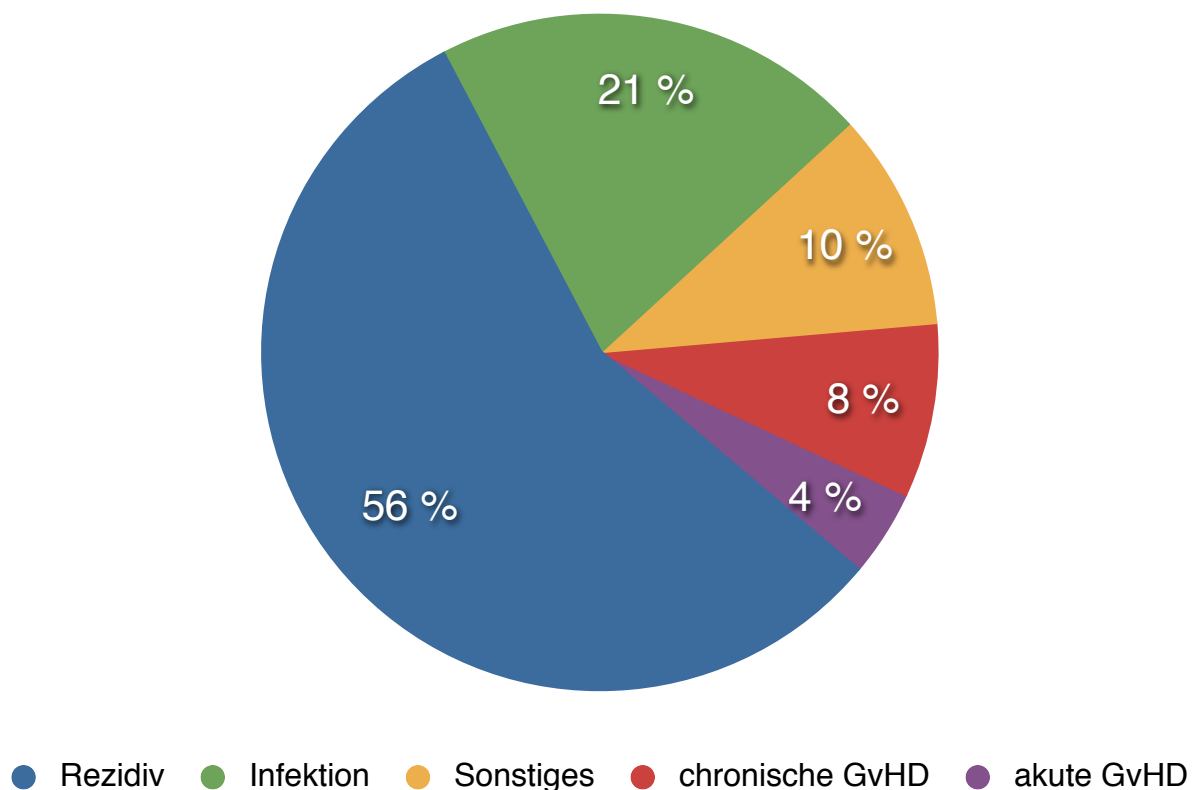


Abbildung 14: Prozentuale Anteile der Todesursachen bei den 48 verstorbenen Patienten (44%)

Von den 36 weiblichen Patientinnen sind 28% (n=10) verstorben. Unter den zehn verstorbenen Frauen sind acht an einem Rezidiv der ALL verstorben, eine Patientin durch kardiale Toxizität und eine weitere an den Folgen eines subduralen Hämatoms.

Von den 74 männlichen Patienten sind 51% (n=38) verstorben. Unter den 38 Verstorbenen sind 19 an einem Rezidiv, zehn an einer Infektion, zwei an einer akuten und vier an einer chronischen GvHD verstorben. Jeweils ein Patient ist an einem chronischen Transplantat- und Nierenversagen, ein anderer an Multiorganversagen und ein weiterer an einer Kleinhirneinblutung mit Nierenversagen verstorben.

4.3.2 Krankheitsfreies Überleben

Insgesamt sind 27 (24,5%) Patienten von 110 an einem Fortschreiten der Grunderkrankung verstorben. In Abbildung 15 ist das leukämiefreie Überleben dargestellt.

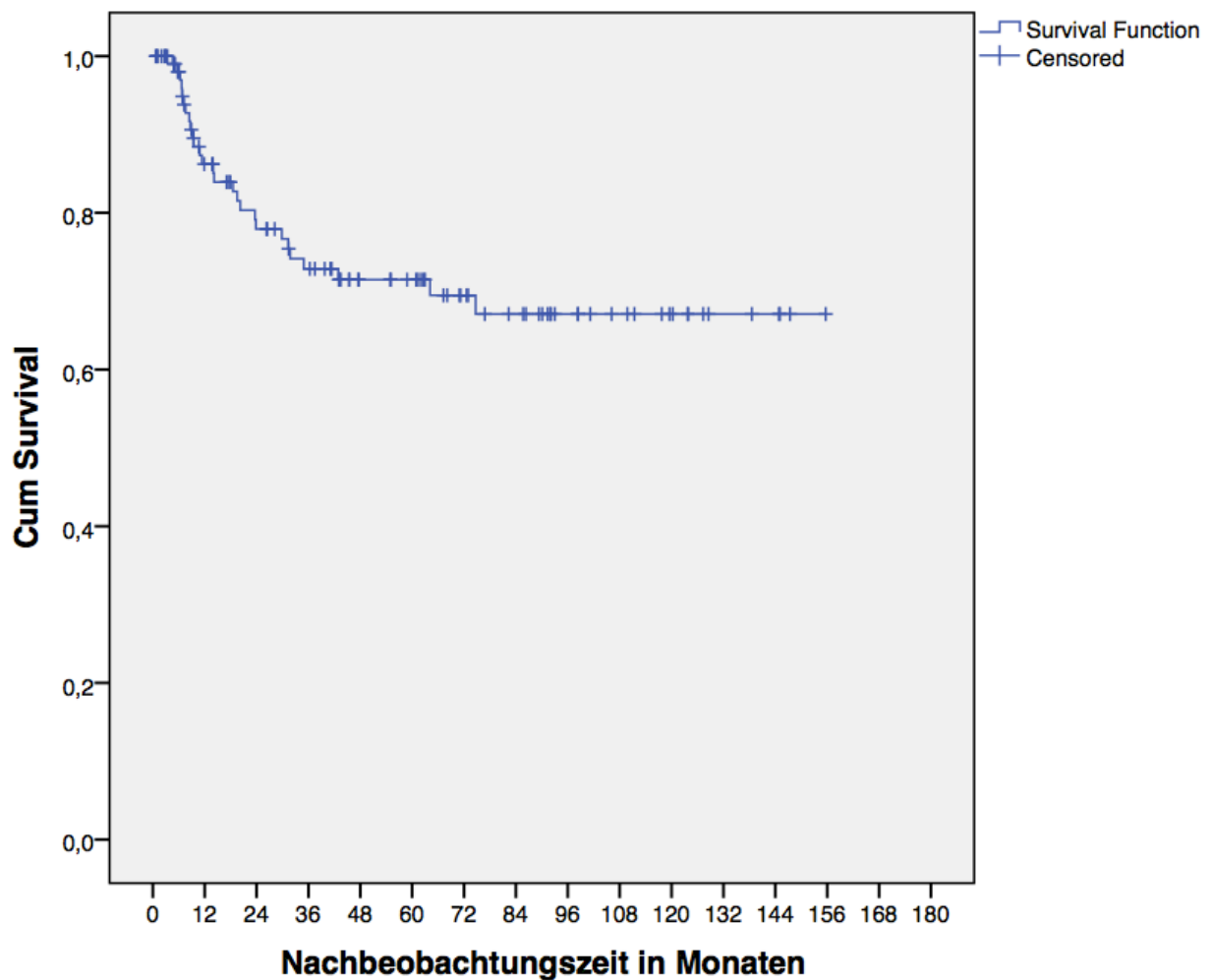


Abbildung 15: Krankheitsfreies Überleben

In den ersten 36 Monaten nach der Behandlung war die Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv zu erleiden und daran zu versterben, am größten. Die leukämiefreie Überlebensrate nach fünf Jahren beträgt 72%.

4.3.3 Therapiebedingte Todesfälle

Therapiebedingt verstarben insgesamt 21 der 110 Patienten (19%) nach im Mittel 21 Monaten (1 - 92 Monate, \pm 25 Monate, Median 11 Monate). Im Rahmen der Nachsorge sind insgesamt zehn der 110 (9%) Patienten an einer Infektion und deren Folgen gestorben.

Aufgrund einer akuten GvHD verstarben zwei (1,8%) und an einer chronischen GvHD vier Patienten (3,6%) von 110. Fünf behandelte Personen sind an therapiebedingten Ereignissen verstorben, die in Kapitel 4.3. ausführlich beschrieben wurden. Abbildung 16 zeigt die therapiebedingten Todesfälle.

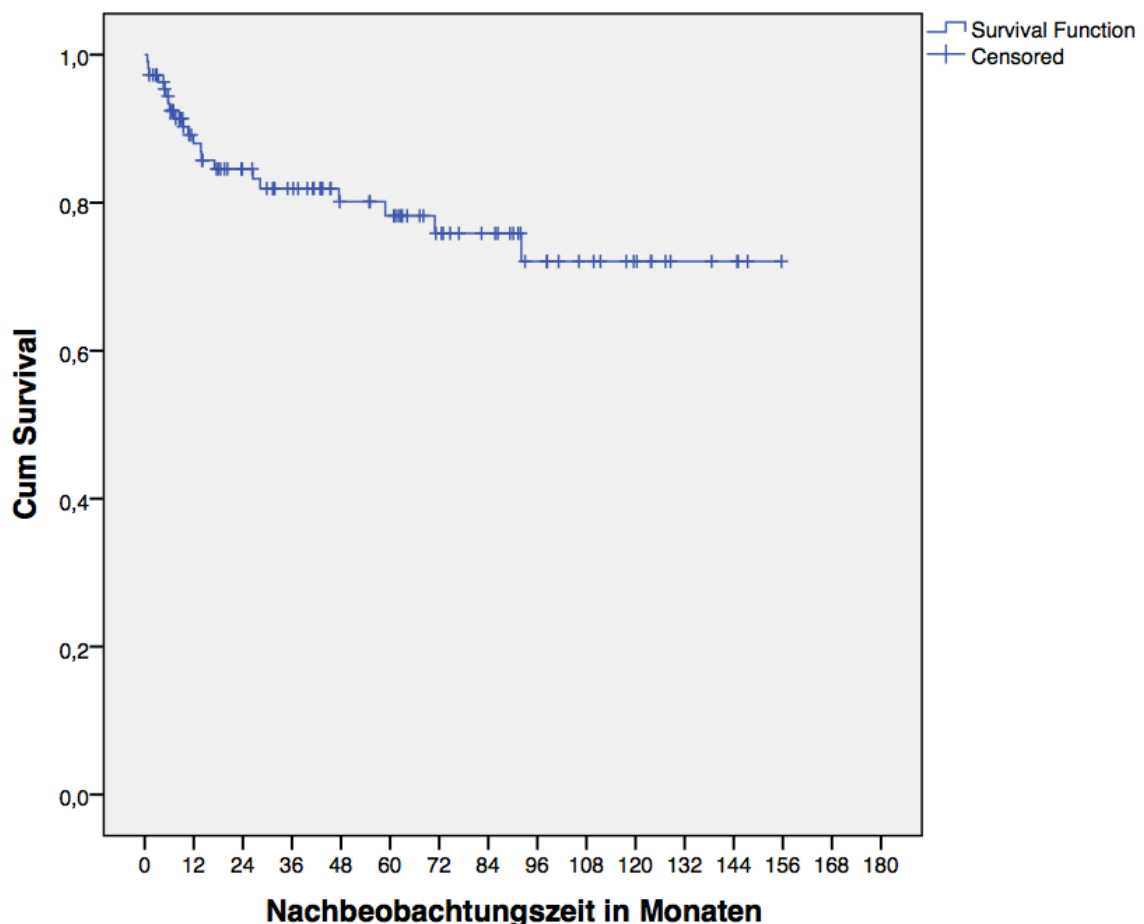


Abbildung 16: Therapiebedingte Todesfälle

Die meisten therapiebedingten Todesfälle sind innerhalb der ersten 24 Monate nach KMT aufgetreten. Nach fünf Jahren liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne therapiebedingte Komplikationen hinsichtlich bei 78%, nach 96 Monaten (acht Jahren) beträgt sie 72%.

4.3.4 Sekundärmalignome

Sekundärmalignome wurden nicht dokumentiert.

4.3.5 Medulläre Rezidive

Bei 32 der 110 untersuchten Patienten kam es nach der Behandlung zu einem Rezidiv im Knochenmark (29%). Das mittlere Auftreten eines Rezidivs lag bei 12 Monaten (1 - 49 Monate \pm 12 Monate, Median 7 Monate).

Von den 32 Patienten mit rezidivierender Leukämie sind 27 an einer Progression ihrer Grunderkrankung verstorben (84%). Unter den fünf übrigen Patienten mit einem Rezidiv verstarb einer an den Folgen seiner akuten GvHD. Von den vier Überlebenden wurde ein Patient in Frankfurt am Main mit einer Studienmedikation BMS (Tyrosinkinaseinhibitor) behandelt ⁹⁹. Ein weiterer wurde an der Universität Göttingen weiterbehandelt, wobei das Vorgehensschema nicht bekannt ist. Die Behandlung der anderen beiden Patienten ließ sich nicht eruieren.

Von den 27 verbleibenden Patienten mit Rezidiv sind vier an einer Sepsis mit MODS, zwei an schweren Infektionen in Neutropenie, einer an Hyperleukozytose mit Enteritis und ein Patient an den Folgen einer Varizella-Zoster-Enzephalitis verstorben. Zwei Erkrankte wurden erfolglos mit einer Erhaltungstherapie, bestehend aus MTX, Purinethol sowie einer ZNS-Prophylaxe, behandelt. Bei drei weiteren Patienten blieb die Retransplantation von Knochenmark und eine Buffy-Coat-Therapie (zwischen Erythrozyten und Blutplasma befindliche Grenzschicht bestehend aus Leukozyten und Thrombozyten, die aus antikoaguliertem und zentrifugiertem Blut gewonnen wird) ¹⁰⁰ durch ein HLA-identisches Geschwister ohne Erfolg. Ein Patient wurde direkt sechs Monate nach KMT palliativ behandelt. Bei den restlichen an einem Rezidiv erkrankten Personen (n=13) konnten keine weiteren Daten der therapeutischen Maßnahmen bis zu ihrem Versterben erhoben werden.

Fünf Rezidive, welche andere Organe und Gewebe infiltriert haben, sind in dem folgenden Kapitel 4.6.2.1. genau dargestellt.

4.3.6 Extramedulläre Rezidive

Bei fünf der 32 Gesamtrezidive (15,5%) wurden extramedulläre Rezidive dokumentiert; alle mit klinisch fatalem Verlauf.

Ein (para)-testikuläres Rezidiv einer T-ALL ereignete sich drei Jahre nach SZT und TBI bei einem Patienten. Er wurde daraufhin mit einer Radiatio des linken Hodens mit 24 Gy behandelt. Acht Monate später erlitt der gleiche Patient eine leukämische Muskelinfiltration. Ein Jahr darauf musste aufgrund eines Knochenbefalls eine Radiatio des linken Femur und der Tibia mit 20 Gy erfolgen. Eine intraspinale und eine große extramedulläre Raumforderung im Bereich der Parotis rechts mit diffuser Hautinfiltration, histologisch ein Precursor-T-Zell-Lymphom, wurde im gleichen Jahr diagnostiziert. Die Chemotherapie erfolgte mit Topotecan, Thiotepa und Dexamethason in der hämatoonkologischen Ambulanz im Klinikum von Oldenburg. Der Patient verstarb fünf Jahre nach seiner SZT.

Ein extramedulläres Rezidiv in den Testes (Induration; Diameter 2 x 5 cm) entwickelte ein weiterer Patient vier Monate nach seiner KMT. Zusätzlich entwickelte er eine Meningeosis leucaemica, die mit Chemotherapie (Purinethol 100 mg/Tag) behandelt wurde. Er verstarb 20 Monate nach seiner SZT.

Bei einer Patientin, die drei Monate nach ihrer KMT an einem Rezidiv erkrankte, wurden nach weiteren zwei Monaten leukämische Infiltrate subkutan und an der Mamma festgestellt. Vier Monate später verstarb sie.

Bei einem vierten Patienten wurde 25 Monate nach SZT ein Rezidiv mit Meningeosis leucaemica diagnostiziert, welches erfolglos (fünf Monate später verstarb der Patient) mit einer allogenen Retransplantation von Knochenmark des HLA-identischen Bruders behandelt wurde.

Ein fünfter Patient, der ein Knochenmarkrezidiv nach vier Monaten entwickelte, erlitt nur fünf Monate nach seiner Stammzelltransplantation eine zervikale Weichteilinfiltration und verstarb an einer toxischen Kardiomyopathie und pulmonaler Insuffizienz noch im selben Monat.

4.4 Nachsorge

4.4.1 Adhärenz der Patienten

Die 62 überlebenden Behandelten wurden durchschnittlich 70 Monate nachbeobachtet (1 - 155 Monate \pm 42 Monate, Median 67 Monate). Ein Patient, welcher nur einen Monat nachbeobachtet wurde, erhielt seine KMT und TBI 33 Tage zuvor.

Die Akten wurden bis einschließlich 20.10.2011 nach Nebenwirkungen durchsucht. Da eine jährliche Wiedervorstellung in der Hämatonkologischen Ambulanz der Charité Campus Virchow angestrebt wurde, gelten Patienten, die sich zwischen dem 20.10.2010 und 20.10.2011 zur Nachsorge wieder eingefunden haben, als regelmäßig untersucht.

Bei 15 von 110 Patienten (13,5%), die letztmalig vor dem 20.10.2010 untersucht wurden, ist der klinische Verlauf nach dem 20.10.2010 unklar. Jedoch lag bei diesen 15 Patienten die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit sogar bei 88 Monaten (2 - 155 Monate \pm 51 Monate, Median 91 Monate) und der letzte mittlere Wiedervorstellungstermin war der 28.09.2009.

4.5 Analyse der Akutnebenwirkungen

4.5.1 Kutane Akutnebenwirkungen

Von den 110 Patienten, die ausgewertet wurden, hatten 59% (n=65) innerhalb ihres stationären Aufenthaltes nach der Konditionierung ein Erythem ersten Grades. Der klinische Verlauf war immer komplikationslos.

4.5.2 Gastrointestinale Akutnebenwirkungen

95 Patienten (86%) litten unter einer Mukositis Grad zwei bis Grad vier nach CTCAEv. 4.0 Klassifikation. Die Diagnose wurde klinisch gesichert. Eine Sondenernährung war ggf. notwendig, um eine adäquate Nutrition zu gewährleisten.

An einer Diarrhö ersten bis zweiten Grades litten 15% (n=17) der Patienten im Akutstadium. Mit Hilfe einer Flüssigkeitssubstitution konnte diese Nebenwirkung unproblematisch behandelt werden.

4.5.3 Urogenitale Akutnebenwirkungen

An einer Nephropathie erkrankten elf (10%) Patienten. Fünf davon waren medikamentenös-toxisch induziert; jeweils ein Mal durch Amphotericin B und

Antibiotikagabe. Bei den restlichen drei Patienten konnten keine Rückschlüsse auf das verursachende Medikament gezogen werden. Die anderen sechs erlitten ein akutes Nierenversagen Grad 4. Dabei ereigneten sich fünf Fälle infolge einer Sepsis und ein Fall durch Kontrastmittelgabe mit Ultravist® im Rahmen einer CT. Bei zwei der Patienten war das Nierenversagen ein Faktor, der zum Tode führte, wie in Kapitel 4.3. ausführlich erläutert.

Drei Patienten (2,7%) erlitten eine hämorrhagische Zystitis dritten Grades, ausgelöst durch das humane Polyomavirus 1 (BK-Virus).

Als weitere Nebenwirkung am Urogenitaltrakt kam es bei zwei Behandelten (1,8%) zu einem Harnwegsinfekt zweiten Grades.

Alle genannten Nebenwirkungen sind innerhalb des stationären Aufenthaltes nach Konditionierung und Transplantation eingetreten und machten ggf. eine Verlängerung der Behandlung nötig.

4.5.4 Akute Nebenwirkungen am respiratorischen System

Akute Nebenwirkungen zweiten bis vierten Grades, die das respiratorische System betreffen (wie eine Pneumonie [12,5%], Bronchitis oder ein acute respiratory distress syndrome [ARDS]) sind bei 17 von 110 Patienten (15,2%) innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach Transplantation aufgetreten. Keiner der Patienten ist infolge seiner akuten respiratorischen Erkrankung verstorben.

Tabelle 10 gibt die genaue Aufteilung der akuten Lungenkomplikationen wieder.

Akute respiratorische Nebenwirkungen	Patienten	Prozent %
Typische Pneumonie	10	59
Atypische Pneumonie	4	24
Afebrile Bronchitis	2	11
ARDS	1	6
SUMME	17	100

Tabelle 10: Respiratorische Akutnebenwirkungen

Die atypischen Pneumonien wurden durch *Pneumocystis jirovecii* ausgelöst. Bei den typischen Lobärpneumonien waren Pilze (n=3), Staphylokokken (n=3), Klebsiellen (n=1)

und *Rothia mucilaginosa* (n=1) Auslöser der Erkrankung. Bei zwei Patienten konnte kein Keim isoliert werden.

Ein Patient entwickelte einen Pleuraerguss und ein anderer eine obstruktive Lungenerkrankung zweiten Grades.

4.5.5 Akute-Graft-versus-Host Reaktion

Bei 37 von 110 Patienten (33,5%) wurde die Diagnose einer akuten GvHD bioptisch gesichert. Dominierendes Organ für die Manifestation der GvHD war bei 29 Patienten die Haut, gefolgt von Leber (n=20) und Darm (n=15) bzw. der Kombination beider. Bei 15 Patienten waren zwei und bei sechs sogar alle drei Organe zeitgleich durch die akute GvHD befallen. Das Knochenmark wurde bei 16 Patienten von Bruder oder Schwester und 21-mal von einem Fremdspender transplantiert. Die akute GvHD wurde noch während des stationären Aufenthaltes diagnostiziert und behandelt.

Tabelle 11 zeigt, wie viele Patienten eine isolierte sowie kombinierte akute GvHD hatten.

akute GvHD	Patienten	Prozent %
Haut	9	24
Leber	6	16
Darm	1	3
Haut und Leber	7	19
Haut und Darm	7	19
Leber und Darm	1	3
Haut, Leber und Darm	6	16
SUMME	37	100

Tabelle 11: Akute-Graft-versus-Host Reaktionen

4.5.6 Infektionen

4.5.6.1 Neutropenisches Fieber ohne Erregernachweis

Durch die immunsuppressive Behandlung/Konditionierung im Vorfeld der Transplantation kam es bei den Patienten häufig zum Aufflammen von Infektionen mit Keimen der Normalflora. Fieber in Neutropenie machte sich bei 68% (n=75) der 110 Behandelten bemerkbar.

Von den 75 Patienten mit Infektion konnten bei 76% (n=57) kein Erreger nachgewiesen werden.

In Tabelle 12 sind die Infektionen mit und ohne Erregernachweis dargestellt.

Fieber in Neutropenie	Patienten	Prozent %
mit Erregernachweis	18	24
ohne Erregernachweis	57	76
Summe	75	100

Tabelle 12: Neutropenisches Fieber

4.5.6.2 Neutropenisches Fieber mit Erregernachweis

Bei 24% (n=18) der 75 Patienten mit neutropenischem Fieber, also nur einem Viertel der Infektionen, konnte ein Erreger nachgewiesen werden. In Tabelle 13 sind die Keime, die nachgewiesen wurden, absolut und prozentual dargestellt.

Erreger	Patienten	Prozent %
Staphylococcus epidermidis	5	27
Staphylococcus hominis	1	5
Staphylococcus hämolyticus	2	12
Escherichia coli	4	22
Streptokokken	2	12
Rothia mucilaginosa	2	12
Methylobacterium mesophilicum	1	5
Klebsiella oxytoca	1	5
SUMME	18	100

Tabelle 13: Erreger des neutropenischen Fiebers

4.6 Analyse der Spätnebenwirkungen

4.6.1 Kutane Spätnebenwirkungen

Unter den 30% (n=33) der Patienten, die eine chronische GvHD der Haut ersten bis dritten Grades aufwiesen, entwickelten zwei Patienten eine sklerodermiforme GvHD der Epidermis und Dermis sowie der Subcutis. Einer wies nach der Behandlung chronische Hautindurationen auf. Ein anderer Patient hatte ein Erythema exsudativum multiforme und bei einem machte sich die GvHD als chronische Urtikaria ohne Exanthem bemerkbar.

4.6.2 Gastrointestinale Spätnebenwirkungen

Als gastrointestinale Spätfolge ereignete sich in Folge einer chronischen GvHD bei einem Patienten ein sogenanntes Wasting-Syndrom, also eine Gewichtsabnahme infolge einer Malabsorption durch die GvHD, drei Jahre nach SZT. Bei einem weiteren

Patienten entwickelte sich infolge der GvHD drei Monate nach SZT eine akute obere gastroduodenale Blutung nach Forrest IIb (Läsion mit Koagel).

Eine Leberinsuffizienz dritten und vierten Grades wurde bei drei Patienten (2,7%) im Mittel 22 Monate nach SZT diagnostiziert. Bei zwei anderen wurde jeweils eine Steatosis hepatis ein Mal neun Monate und das andere Mal 41 Monate im Nachbeobachtungszeitraum nachgewiesen.

An einer Leberfibrose dritten Grades erkrankten zwei (1,8%) Patienten. Einer von beiden hatte eine akute sowie chronische GvHD der Leber und entwickelte die Fibrose 20 Monate nach SZT. Der andere Patient hatte eine Hämochromatose und erhielt die Diagnose Leberfibrose mit zirrhotischen Umbauprozessen 50 Monate nach seiner KMT.

4.6.3 Urogenitale Spätnebenwirkungen

Sechs Patienten (5,5%) entwickelten im Mittel 41 Monate innerhalb ihrer Nachbeobachtungszeit eine Niereninsuffizienz vierten Grades. Bei drei von diesen Behandelten chronifizierte die Insuffizienz. Ein Patient hatte bereits vor der Behandlung grenzwertig große Nieren mit Lappungen. Ein 29-jähriger Patient litt seit seinem zehnten Lebensjahr an einem Diabetes mellitus Typ 1. Bei einem anderen Erkrankten kam es zu postoperativem Nierenversagen (Anastomoseninsuffizienz des Colon). Er verstarb an einer Sepsis, die durch eine Sigmaperforation mit anschließender Peritonitis ausgelöst wurde. Dialysepflichtig wurde ein Patient 51 Monate nach seiner SZT infolge seiner chronischen Niereninsuffizienz. Er verstarb sieben Monate später an einem Multiorgan-versagen.

An einer Nebenniereninsuffizienz erkrankte ein Behandler sieben Monate nach SZT, welche mit Hydrocortison behandelt wurde. Die Weiterbehandlung erfolgte in Frankfurt am Main.

4.6.4 Spätnebenwirkungen am respiratorischen System

Insgesamt hatten 15,5% (n=17) der 110 Patienten Nebenwirkungen am respiratorischen System. Die führenden Lungenerkrankungen waren rezidivierende Infektionen bei zwölf (11%) Patienten, wovon vier letztendlich eine Lungenfibrose entwickelten. Zwei weitere Lungenfibrosen entstanden infolge einer chronischen GvHD der Lunge. Somit entwickelten insgesamt sechs (5,5%) Patienten im Durchschnitt 85 Monate innerhalb ihrer Nachbeobachtungszeit eine Lungenfibrose zweiten bis dritten Grades.

Fünf von zwölf Patienten mit rezidivierenden Infekten hatten atypische interstitielle Pneumonien, darunter eine Pilzpneumonie.

Des Weiteren wurde bei neun Patienten (8%) eine chronische GvHD der Lunge dritten bis vierten Grades im Durchschnitt 41 Monate nach TBI und SZT diagnostiziert. Fünf dieser Patienten hatten parallel dazu rezidivierende Infektionen.

Bei einem Patienten, der zehn Monate nach SZT eine GvHD der Lunge entwickelte, musste fünf Jahre später eine Doppellungentransplantation erfolgen, weil das alte Lungengewebe rubrizierende Umbauprozesse zeigte.

Ein Mal wurde die direkte Diagnose Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie (BOOP) zwölf Monate nach SZT gestellt, nach fünf weiteren Monaten verstarb der Patient durch eine respiratorische Globalinsuffizienz mit ARDS aufgrund seiner schweren chronischen GvHD der Lunge.

4.6.5 Chronische-Graft-versus-Host Reaktion des Gastrointestinaltraktes und der Gelenke

Bei 47% (n=52) der 110 Patienten wurde eine chronische GvHD insgesamt 104 Mal diagnostiziert. Ein Patient mit GvHD hatte also mit mindestens einer Spender-gegen-Wirt Reaktionen zu leben. Das führende Organ für die Manifestation einer chronischen GvHD war die Haut (n=33), gefolgt von Leber (n=27), Mundschleimhaut (MSH) (n=24), Darm (n=15) und den Gelenken (n=5). In Tabelle 14 ist der Befall mit einer chronischen GvHD bei den 52 Patienten von einzelnen Organen bis zu mehreren Organsystemen dargestellt (die Kombination von MSH + Darm, MSH + Gelenke, Darm + Gelenke, MSH + Leber + Darm, Leber + Darm + Gelenke, sowie MSH + Leber + Darm + Gelenken ist nie aufgetreten und wird in der Tabelle deshalb nicht angeführt). Die Transplantate kamen bei 27 Patienten von einem Geschwister und bei den anderen 25 von einem Fremdspender.

chronische GvHD			Patienten	Prozent %
an einem Organ	Haut	3	19	37
	MSH	4		
	Leber	5		
	Darm	5		
	Gelenke	2		
an zwei Organen	Haut + MSH	4	16	30
	Haut + Leber	3		
	Haut + Darm	5		
	Haut + Gelenke	1		
	MSH + Leber	1		
	Leber + Darm	1		
	Leber + Gelenke	1		
an drei Organen	Haut + MSH + Leber	12	15	29
	Haut + Leber + Darm	2		
	Haut + MSH + Gelenke	1		
an vier Organen	Haut + MSH + Leber + Darm		2	4
SUMME			52	100

Tabelle 14: Chronische-Graft-versus-Host Reaktionen

4.6.6 Ophthalmologische Nebenwirkungen/Katarakt

Folgende Diagnosen wurden durch augenärztliche Konsultationen gesichert.

Von den 110 untersuchten Patienten hatten 28% (n=31) eine Visuseinschränkung und Verschlechterung durch verschiedenste Umstände (Xerophthalmie [n=14], Katarakt [n=6], nekrotisierende Konjunktivitis [n=2], GvHD mit Konjunktivitis durch Medikamentenverweigerung [n=1], Netzhautblutung [n=1], diabetische Retinopathie [n=1], Ulcus corneae [n=1], Glaukomanfall [n=1], Toxoplasmose-bedingte Retinochoroiditis [n=1], Stauungspapille unklarer Genese [n=1], Papillitis [n=1] und Glaskörperabhebung [n=1]).

Sechs Patienten (5,5%) entwickelten eine Katarakt beidseitig. Einen operativen Eingriff, der eine neue Linse erforderlich machte, erhielten vier Patienten im Mittel 28 Monate nach der SZT. Drei erhielten eine beidseitige Operation und der vierte Patient wurde nur an seinem rechten Auge operiert.

4.6.7 Endokrine Spättoxizitäten

4.6.7.1 Glandula thyroidea

Die Ganzkörperbestrahlung von Patienten kann als Spätfolge eine veränderte Syntheseleistung der Schilddrüse nach sich ziehen ^{101,102}.

Bereits vor der Behandlung mit Strahlentherapie und Stammzelltransplantation hatten zehn Patienten einen Befund an ihrer Schilddrüse (Hypothyreose (n=4), Hyperthyreose (n=3), Teil-Thyrektomie (n=1) und Total-Thyrektomie (n=2)). Bei sechs der zehn Patienten erfolgte bereits vor Beginn der TBI und SZT eine Substitution mit dem Schilddrüsenhormonen L-Thyroxin.

Eine Struma nodosa zweiten bis dritten Grades war bei fünf (4,5%) von 110 Patienten nach erfolgter TBI festgestellt worden; bei jeweils vier Männern und einer Frau. Im Mittel wurde die Diagnose 22 Monate (zwischen 17 und 27 Monaten) nach TBI und SZT gestellt. Drei von diesen fünf Patienten mussten fortan L-Thyroxin substituieren.

4.6.7.2 Menopausales Syndrom

Zu Sexualhormoninsuffizienzen kam es bei 5,5% (n=2) der 36 Frauen. Die Diagnose wurde bei den beiden Patientinnen im 30. Lebensjahr im Durchschnitt 28 Monate nach TBI anhand der FSH- und LH-Spiegel gestellt. Die hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz machte eine Hormonersatztherapie notwendig. Die Klimax praecox wurde mit Estradiol und Norethisteron (Estalis Sequi®) behandelt.

Bei einer 41 Jahre alten Patientin bleibt eine Hormonersatztherapie drei Monate nach TBI und SZT unklar, da ihre Sexualhormone immer grenzwertige Schwankungen zeigten.

Fünf der 36 Patientinnen hatten bereits vor ihrer Behandlung die Kinderplanung abgeschlossen. Zum Zeitpunkt der SZT waren 20 Patientinnen im gebärfähigen Alter zwischen dem 18. und 45. Lebensjahr und kinderlos. Bei keiner Frau kam es nach ihrer Konditionierung zu einer Schwangerschaft.

Sexuelle Dysfunktionen wurden nicht dokumentiert.

4.6.7.3 Männliche Sexualfunktion

Zu den Beschwerden, die ausschließlich die männlichen Patienten betreffen, zählen z.B. erektile Dysfunktionen oder ein Verlust der Libido.

Insgesamt hatten 11% (n=8) der 74 Männer eine erektile Dysfunktion ersten bis zweiten Grades oder den Verlust der Libido in einem Durchschnittsalter von 37 Jahren innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten angegeben.

Ein 41-jähriger Patient erlitt einen Hypogonadismus nach Hochdosischemotherapie mit Endoxan® zweimal 60 mg/kg Körpergewicht drei Monate nach TBI und SZT. Eine Hormonersatztherapie wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht eingeleitet.

Des Weiteren erfolgte eine Semikastration des rechten Hodens aufgrund einer schweren nekrotisierenden und abszedierenden Orchitis und Epididymitis nach Hodentorsion bei einem 18-jährigen Patienten. Außerdem mussten eine transurethrale Resektion der Prostata 61 Monate nach TBI und SZT aufgrund von Harnverhalt bei einem 54-jährigen Patienten und eine Radiatio des rechten Hodens mit 12 Gy bei einem 21-jährigen Patienten, der eine schuppige Epidermolyse am rechten Scrotum entwickelte, vorgenommen werden.

4.6.7.4 Pankreasfunktion

Bereits vor der Behandlung bestand bei drei Patienten ein Diabetes mellitus (Typ 1: n=1, Typ 2: n=2).

Nach der TBI entwickelten zwei (1,8%) der 110 Behandelten einen Diabetes mellitus, der bei einem im Alter von 49 Jahren erst eine orale Medikation erforderte und dann innerhalb von 12 Monaten insulinpflichtig wurde. Der andere Patient entwickelte im Alter von 22 Jahren einen Diabetes mellitus nach 28 Monaten Nachbeobachtung.

4.6.8 Osteoporose

Bei zwölf von 110 Patienten (11%) entwickelte sich im Laufe der Nachbeobachtung eine Osteoporose ersten bis dritten Grades. Diese trat im Mittel nach 75,5 Monaten auf (\pm 38 Monate, Median 80 Monate). Das mittlere Alter der Erkrankten, bei denen eine Osteoporose diagnostiziert wurde, lag bei 46,5 Jahren. Der jüngste Patient mit Osteoporose war 23 Jahre alt und wurde 75 Monate nachbeobachtet. Der älteste war 54 Jahre alt und hatte eine 75-monatige Nachbeobachtungszeit.

Drei der zwölf an Osteoporose leidenden Patienten entwickelten im Mittel 74 Monate nach Therapie mit TBI und SZT eine Hüftkopfnekrose rechts (n=2) bzw. beidseitig (n=1). Eine Totalendoprothese war die Therapie der Wahl an den betroffenen Gelenken. Einer der zwölf an Osteoporose leidenden Patienten hatte mit 25 Jahren eine Osteonekrose des rechten Calcaneus nur ein Jahr nach seiner TBI und SZT.

4.6.9 Neurologische Spätnebenwirkungen

Im Laufe der Nachbehandlungszeit entwickelte sich bei 3,5% (n=4) der im Mittel 43 Jahre alten Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten eine Polyneuropathie. Bei einem davon kam es zu einem Ulnarisrinnensyndrom durch Chemotherapie mit Cyclosporin und einer entwickelte eine diabetische Polyneuropathie. Bei den beiden anderen Patienten entstand eine sensomotorische Polyneuropathie unklarer Genese.

Ein 44-jähriger Patient erlitt 31 Monate nach seiner Konditionierung einen inkompletten sensomotorischen Querschnitt unklarer Genese ab Th 4.

5. Diskussion

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine Erkrankung des hämatopoetischen Systems. Dabei tritt eine unkontrollierte Vermehrung lymphatischer Blasten auf. Ohne Therapie führt die Erkrankung zum Tod. Obwohl die Therapie der ALL im Kindesalter exzellente Heilungschancen aufweist, ist das Überleben der an ALL erkrankten Erwachsenen weiterhin nicht zufriedenstellend. Die Angaben in der Literatur zum leukämiefreien Überleben nach allogener SZT schwanken zwischen 20-70 %^{8,11-15}. Vor diesem Hintergrund müssen sowohl Therapiekonzepte als auch deren behandlungsbedingte Toxizitäten kritisch evaluiert werden, um Ansätze für konzeptionelle Verbesserungen zu erschließen. Dies war Ziel der vorliegenden Arbeit.

Aus einem homogen behandelten Patientenkollektiv, das seine Therapie an einem der größten Transplantationszentren Deutschlands erfuhr, konnten die Daten von 161 erwachsenen Patienten mit der Diagnose ALL erhoben werden. Leider waren lediglich 110 Patienten und Patientinnen (68 %) für die Auswertung verfügbar. Zwanzig Patienten waren früh verstorben bzw. lebten, aber waren nicht mehr zur Nachsorge erschienen. Kritisch zu betrachten ist die hohe Zahl der im Zentralarchiv der Charité nach mehr als zehn Jahren vernichteten Akten von Patienten mit einem sehr langen Follow-up. Hier sind leider wertvolle Informationen von 31 Behandelten unwiderruflich verloren gegangen. Nichtsdestotrotz lebt die Arbeit von dem großen Patientenkollektiv, der im Erwachsenenalter seltenen Diagnose und der sehr homogenen und standardisierten Therapie und Nachsorge sowie einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von mehr als drei Jahren^{21,33}.

Unser Patientenkollektiv zeigt eine Zweigipfligkeit bezüglich des Auftretens der Erkrankung zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr mit 38% (n=42) und 21% (n=23) zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und zeigt, vergleichbar mit anderen Kollektiven, ein medianes Alter von 31,5 Jahren bei Diagnosestellung^{23,46}. Wie in anderen vergleichbaren Studien fällt das Geschlechterverhältnis ebenfalls zugunsten der männlichen Patienten aus^{20,21,33,42,67,80}.

Das Verhältnis von B- und T-ALL ist nicht vergleichbar mit den Patientengruppen großer Studien^{20,46}. Im Charitékollektiv fällt ein großer Anteil Ph-positiver ALL-Patienten auf. Der Anteil der Subgruppen der ALL unterscheidet sich deutlich zwischen einzelnen Publikationen und unserer Patientenkohorte²³. Das verwendete TBI-Behandlungsschema mit 12 Gy in sechs Fraktionen mit einem Interfraktionsintervall von mindestens

acht Stunden und Einzeldosen von je 2 Gy stellt ein international übliches Konzept dar⁴⁸. Bis 2006 erfolgte die Therapie in der Charité auf einer Translationsliege unter Verwendung einer Co-60-Quelle, später am Linearbeschleuniger. Beide Dosiskonzepte waren identisch. Gleichwohl hängt die Dosisleistung der Co-60-Quelle von ihrem Alter, also dem Intervall zum letzten Quellenwechsel, ab, was in zunehmend langen Bestrahlungszeiten von bis zu 30 Minuten pro Rücken- bzw. Bauchlage und damit schwankenden Dosisraten am Co-60-Gerät im Vergleich zu immer konstant gehaltenen Dosisleistungen am Linearbeschleuniger resultiert⁴⁸. Dies ist jedoch nicht weiter verfolgt worden, da das Gesamtkollektiv für die Generierung einer Hypothese zu klein ist.

Sowohl für Induktionstherapie als auch für Konsolidierung und Erhaltungstherapie werden international verschiedene Substanzen eingesetzt^{1,3,6,8,20,21}. Die in der Charité verwendeten Schemata waren sehr homogen.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung im Erwachsenenalter widmete sich eine Cochrane-Analyse der optimalen Therapie von Patienten mit ALL jenseits des 15. Lebensjahres. Die bereits erwähnten und zitierten 14 Publikationen¹⁹⁻³² konnten in einer Studie zusammengefasst werden und so die Therapie von 3.157 Patienten darstellen¹⁸. Es wurden Patienten in erster CR mit vorhandenem Spender transplantiert. Patienten ohne Spender erhielten eine weitere Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie bzw. eine autologe Transplantation. Diese systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse stützt die allogene Transplantation als die optimale sog. Post-Remissionstherapie. Mit Ausnahme einer Studie²¹ profitieren die Patienten durch ein verbessertes Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben, allerdings um den Preis einer erhöhten sogenannten Nicht-Rezidiv-Mortalität (NRM), die sich auch in unseren Daten darstellt. Die Ausnahme ohne erhöhte NRM bildeten zwei Studien^{21,23}. Der überwiegende Anteil der Patienten wurde mit einem Konditionierungsschema behandelt, dessen integraler Bestandteil, wie in der vorliegenden Arbeit, die TBI war.

Zum Vergleich und zur Einordnung der eigenen Ergebnisse wurden vor allem die verfügbaren randomisierten Studien herangezogen¹⁹⁻³². Sie beinhalten Patienten im Alter zwischen 15 und 78 Jahren mit der Diagnose ALL, von denen eine sehr unterschiedliche Anzahl der Patienten der Standardrisiko- bzw. Hochrisiko-Gruppe zugeordnet waren bzw. keine Angaben zum Risiko gemacht wurden^{23-25,27}. Als Patienten mit hohem Rezidivrisiko wurden solche über 35 Jahren, mit Leukozyten-

zahlen über 25000/ μ L bzw. 30000/ μ L^{19,20,22,31,32}, Philadelphia-Chromosom-positive Patienten^{19,22,24,27} bzw. solche mit zytogenetischen Besonderheiten (t 9:22; 4:11; 1:19)^{21,23,24,30} oder Patienten mit einem Intervall von mehr als vier Wochen zum Erreichen der CR^{20,26,29-31} und ZNS-Befall definiert. Die Höhe der Leukozytenwerte und das Intervall bis zum Erreichen der Remission ließen sich bei unseren Patienten nicht vollständig rekonstruieren, deshalb liegen nur das Alter und Ph-Positivität zur Beurteilung des Risikos vor. 48/110 (43,5%) unserer Patienten waren bei Erstdiagnose älter als 35 Jahre. Alle der genannten Studien hatten Patienten mit Philadelphia-Chromosom eingeschlossen, mit Ausnahme von zweien^{19,23}.

Über die Gesamtrate von Komplettremissionen hatten 13 der 14 Studien berichtet. Sie lag zwischen 69% und 93%, und bei 75,5% unserer Patienten. Nur eine Studie hatte zur CR-Rate keine Angaben gemacht³⁰. Im Gegensatz zu unseren Patienten, von denen 43,5% eine Verwandtenspende und 56,5% eine Fremdspende erhielten, stand für die überwiegende Anzahl der Patienten in den großen Studien eine passende Geschwisterspende bzw. eine passende Verwandtenspende^{30,31} zur Verfügung, was Ursachen in der Familien- und Sozialstruktur in den anderen Ländern haben könnte^{19-29,32}. Neben der TBI mit 12-13,2 Gy kamen Etoposid 60 mg/kg KG mono^{19,27}; Cyclophosphamid 60 mg/kg KG^{20,21,25,26,28-30}; Kombination von Etoposid und Cyclophosphamid²³⁻²⁵ bzw. Busulfan-basierte Schemata²¹ zum Einsatz. In der Charité wurde im Rahmen der Konditionierung die Kombination Etoposid und Cyclophosphamid bei 19%, Cyclophosphamid allein bei 55% und Etoposid bei 26 % der Patienten appliziert.

Die medianen Nachbeobachtungszeiten wiesen eine Spannweite zwischen 32 Monaten und 114 Monaten auf. Zwei Studien hatten über keine Nachbeobachtungszeit berichtet^{30,31}. Die vorliegende Untersuchung reiht sich mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten im mittleren Bereich der verfügbaren Literatur ein. Eine Ursache ist die Vernichtung der Akten im Zentralarchiv, bei der gerade die Akten von Patienten mit potentiell langer Nachbeobachtungszeit verloren gingen.

Betrachtet man das Gesamtüberleben, hatten vier der erwähnten Studien einen signifikanten Unterschied zugunsten der allogenen transplantierten Patienten ergeben. Das 5- bzw. 6-Jahres-Gesamtüberleben betrug 53%, 48%, 59%^{19,20,29} bzw. 75%²⁴ für die Gesamtpopulation. Für die Hochrisikopatienten war das Gesamtüberleben

schlechter mit 41% bzw. 44% nach 5 Jahren ^{19,20,29}. Nur die Arbeit von de Witte et al. ²⁹ weist für die Standardrisiko- und Hochrisikopatienten nach allogener Transplantation identische Ergebnisse mit einem 5-Jahres-Überleben von 59% aus ²⁹. Die Studien, die keine signifikanten Unterschied zwischen den allogenen transplantierten und den nicht allogenen transplantierten Patienten ergeben hatten, berichteten über 5- bzw. 6- Jahres-Gesamtüberlebensraten zwischen 34% und 61% ^{21,23,26,27,30}. Fünf Autoren publizierten keine Daten zum Gesamtüberleben ^{25,28,32}. Die Einordnung der Ergebnisse der an der Charité behandelten Patienten ist aufgrund der Inhomogenität der Kollektive nur bedingt möglich. Mit einer 2-Jahres- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 60% und 52,7% bildet sie im internationalen Vergleich den oberen Bereich der erreichbaren Therapieergebnisse ab. Das mittlere Intervall bis zum Auftreten des Rezidivs war kurz und betrug 12 Monate. Bei der Analyse der Todesursachen fällt auf, dass von den im Nachbeobachtungszeitraum verstorbenen 48 Patienten (44%) nur etwas mehr als die Hälfte, nämlich 56%, an den Folgen der Erkrankung verstarben. Mehr als ein Fünftel verstarb an therapiebedingten Infektionen; 12,5% an GvHD und deren Komplikationen, davon zwei Patienten an der akuten Form und vier an Komplikationen der chronischen GvHD. Fünf Patienten verstarben an den Folgen von Erkrankungen, die wahrscheinlich, aber nicht sicher, als Folgen der Therapie angesehen werden können. Dies führt zurück auf die in der Einleitung dargestellte kleine therapeutische Breite der Therapie. Um eine weitere Verbesserung der Gesamtergebnisse zu erzielen, muss sowohl an der Minimierung der Toxizität als auch an neuen Therapiestrategien, einer besseren Patientenselektion, feineren Risikostratifizierungen und nicht zuletzt an der Verbesserung der supportiven Therapie gearbeitet werden.

Aufgrund der hohen Rate nicht-rezidivbedingter Mortalität, wurde das krankheitsfreie Überleben häufig gesondert dargestellt. In der bereits erwähnten Literatur zeigte das erkrankungsfreie 5-Jahres-Überleben eine Spannbreite von 45-61% ^{19,21,23,29}. Das günstigste Ergebnis erzielten Hunault et al. mit einem erkrankungsfreien 6-Jahres-Überleben von 72% ²⁴, das ungünstigste publizierten Ifrah et al. mit einem erkrankungsfreien 4-Jahres-Überleben von nur 33% ²⁵. Die vorliegenden Ergebnisse sind mit denen von Hunault et al. vergleichbar und weisen eine beeindruckende erkrankungsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 72% aus. Interessant in unserer Kohorte ist die nähere Analyse der Rezidive: 32 der 110 Patienten erlitten medulläre Rezidive, 27 verstarben an diesen Rezidiven. Extramedulläre Rezidive erlitten fünf Patienten.

Haut, Muskulatur, Hoden und Brust bzw. der Liquor im Sinne einer Meningeosis leucaemica stellten die befallenen Organe dar. Alle Patienten mit extramedullären Rezidiven verstarben.

Rezidivanalysen in der vorliegenden Literatur belegen einen klaren Vorteil zugunsten der allogenen transplantierten erwachsenen Patienten. Die Daten zeigen, wie jene für das erkrankungsfreie und Gesamtüberleben, eine große Schwankungsbreite von 12% bis 62%^{19,21,23,24,26,30}. Nur eine Analyse unterschied die Rezidive bezüglich der Zugehörigkeit zu den erwähnten Risikogruppen. So zeigte sich in der Internationalen ALL-Studie (MRC UKALL XII/ECOG E2993) ein statistisch hochsignifikanter Unterschied zwischen der Hochrisikogruppe mit 37% Rezidiven, verglichen mit 24% Rezidiven in der Standardrisikogruppe nach allogener Transplantation¹⁹.

Der Analyse der Nicht-Rezidiv-Mortalität kommt eine besondere Bedeutung bei dieser Erkrankung zu. So vermag die „aggressive“ Therapie erwachsener ALL-Patienten mit Chemotherapie, Konditionierung inklusive TBI und Erhaltungstherapie das erkrankungsfreie bzw. leukämiefreie Überleben deutlich gegenüber den nicht oder autolog transplantierten Patienten zu verbessern, allerdings um einen hohen Preis. So beträgt die nicht durch ein Rezidiv bedingte Mortalität zwischen 14% und 36%^{19,21,23,26,30}. Die in der vorliegenden Arbeit dokumentierte therapiebedingte Mortalität findet sich mit 19% eher im unteren Bereich wieder. Auch hier werden deutlich Unterschiede zuungunsten der Hochrisikopatienten publiziert¹⁹.

Zum Vergleich der Todesursachen werden die Therapieergebnisse der LALA-87-Studie herangezogen: In der Gruppe mit SZT (n=116) verstarben 50% der Patienten (n=58). Ein Drittel der Todesfälle wurde als transplantationsassoziiert definiert, zwei Drittel der Patienten verstarben an der Leukämie selbst; also ein größerer Anteil als in unserer Population²⁰. Damit beträgt in der LALA-Studie der Anteil der Patienten, die in der KMT-Gruppe therapiebedingt verstarben 16%, was das Fünf- bis Sechsfache der in den anderen Studien berichteten Raten ist^{21,23}, aber auch unsere Ergebnisse abbildet. Die Auswertung unserer Patienten zeigt, dass ein Fünftel therapiebedingt verstorben ist. Im Vordergrund standen hier eindeutig die Infektionen, gefolgt von GvHD. Mit kleinen Patientenzahlen, jedoch einem medianen Follow-up von fast 10 Jahren, analysierten Mori et al.⁴⁶ die Daten von 55 Erwachsenen mit überwiegend B-ALL-Formen. Das Konditionierungsschema bestand aus Ara-C bzw. Cyclophosphamid in Kombination mit einer Standard-TBI. Das 5-Jahres-Gesamt- und krankheitsfreie Überleben betrug 63,2

und 63,6%, für Patienten in erster oder zweiter Remission und war damit vergleichbar mit unserer Auswertung.

Die LALA-94-Studie ²³ testete die optimale Therapie nach Erreichen der Remission (Chemotherapie versus SZT) für verschiedene Risikogruppen erwachsener ALL-Patienten. Sie schloss über 900 Patienten ein. Nach der Induktionstherapie wurde eine CR-Rate von 84%, vergleichbar mit unseren Daten, publiziert.

Die LALA-87 Studie untersuchte den Wert der KMT für erwachsene ALL Patienten und fand für Patienten mit Hochrisikofaktoren einen signifikanten Vorteil für die Gruppe der transplantierten Patienten gegenüber den ausschließlich mit Chemotherapie behandelten. Die KMT-Gruppe wies 5-Jahres-Raten für das erkrankungsfreie und Gesamtüberleben von 39% bzw. 44% aus ²⁰. Das Gesamtkollektiv der LALA-94-Studie erzielte eine 5-Jahres-Rate von 30% bzw. 33% für das erkrankungsfreie und das Langzeitüberleben, was deutlich hinter den hier berichteten Daten mit 52,7% Gesamtüberleben liegt, und ist ungefähr vergleichbar mit der Arbeit von Bölling et al. ³³ und den Daten von Bieri et al., die jedoch ALL und AML Patienten sowie Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) behandelt hatten ⁴². Das erkrankungsfreie Überleben liegt bei Corvó et al. bei 60 %, wohingegen das leukämiefreie Überleben bei an der Charité behandelten Patienten nach sechs Jahren über 65% liegt und dann konstant bleibt ⁵⁵.

Erstaunlich ist die geringe Differenz in der LALA-94 und anderen Studien ^{20-22,24,29} zwischen dem Gesamt- und dem krankheitsfreien Überleben, was eine sehr kleine Rate an therapiebedingten Todesfällen beinhaltet, die in der vorliegenden Arbeit deutlich höher ist. Eine weitere Studie zur Therapie von erwachsenen Hochrisikopatienten mit ALL zur Frage der optimalen Postremissionstherapie war mit einer CR-Rate von 82% zwar vergleichbar, aber bezüglich des erkrankungsfreien und Gesamtüberlebens (40% und 43%) trotz der Hochrisikopatienten schlechter als die Ergebnisse unserer Patienten ²¹.

Keine der zur Verfügung stehenden Arbeiten hat die Todesursachen so differenziert wie die hier vorliegende aufgeschlüsselt.

Da die GvHD zur Nicht-Rezidiv-Mortalität entscheidend beiträgt, hat die Frage nach der optimalen Prophylaxe der GvHD enorme klinische Relevanz. Der Frage nach der optimalen GvHD-Prophylaxe widmete sich eine Cochrane-Analyse ⁵⁷, die MTX und Cyclosporin A-basierte Protokolle als ein mögliches Konzept definierte. Die zusätzliche

Applikation von Prednisolon ist umstritten, aber, je nach Erfahrung des Zentrums, häufig ein Teil des Konzeptes ^{42,80}, wie auch an der Charité.

Diese unsere Publikation unterscheidet sich von den anderen durch eine differenziertere Toxizitätsanalyse, worauf nachfolgend eingegangen wird.

Zu den häufigen Akutnebenwirkungen gehören zum einen das Erythem der Haut, das sich folgenlos innerhalb weniger Tage zurückbildet und zum anderen Nausea und Vomitus, wobei hierfür die Kombination von Chemotherapie und Strahlentherapie ursächlich sind. Mit den modernen 5-Hydroxytryptamin-Antagonisten stehen heutzutage potente Medikamente sowohl für die Prophylaxe als auch für die Therapie zur Verfügung.

Eine Mukositis der Mundschleimhaut erlitten 86% der Patienten, eine Diarrhoe Grad 2 15%. Eine Einordnung der Daten ist problematisch, da keine Arbeiten vorliegen, die derart detailliert alle Items nach CTCAE-Kriterien dokumentiert haben. Dies ist eine Stärke der vorliegenden Arbeit, obgleich die Klassifizierung nach CTCAE retrospektiv erfolgte und damit Unsicherheiten birgt. Elf Patienten entwickelten eine Nephropathie, bei der sicher in jedem Falle nicht nur eine Noxe ursächlich in Frage kommt. Nephrotoxische Medikamente, Strahlentherapie, Kontrastmittelgabe für notwendige Diagnostik und nephropathische Veränderungen im Rahmen einer Sepsis spielten hier eine Rolle. Ob diese Rate durch selektive Absenkung der Nierendosis verbessert werden kann, darf erhofft, kann aber nicht bewiesen werden. Die berichteten Akuttoxizitäten sind vergleichbar mit denen anderer Gruppen ^{23,46}.

Eine weitere häufige Akut- und Spätnebenwirkung betraf die Lunge mit interstitiellen Pneumonien bei 12,5% der Patienten. Ein Patient entwickelte ein ARDS, zwei eine afebrile Bronchitis. Entscheidend ist, dass keine der pulmonalen Akuttoxizitäten einen letalen Ausgang hatte. Fieber in der neutropenen Phase ihrer Behandlung entwickelten 75 Patienten (68%). Interessant war dabei, dass ein Erregernachweis bei 76% nicht gelang. Die Senkung der Lungentoxizität ist eine Aufgabe, an der in Zukunft zu arbeiten ist. Da es sich wahrscheinlich um ein multifaktorielles Geschehen aus pulmonalen Insulten, zellulärer Immuninkompetenz, inflammatorischen Zytokinen und okkulten Infektionen handelt, wird nicht allein die Absenkung der Dosis zur Senkung dieser gefürchteten und mit hoher Mortalität belasteten Nebenwirkung zum Erfolg führen können ^{33,63,65,66}. Die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten für interstitielle Pneumonien finden sich in dem dargestellten Kollektiv sehr gut wieder. Bei den hier

ausgewerteten Patienten wurden keine weiteren akuten therapiebedingten Nebenwirkungen an anderen Organen dokumentiert, insbesondere keinerlei Hepato- und Kardio- sowie Neurotoxizität. Ob dies ein Problem der Dokumentation oder des selteneren Vorkommens der z.B. Kardio- und Neurotoxizität ist, kann nicht festgestellt werden, zumal andere Autoren diese Nebenwirkungen erwähnen: Thomas et al.²³ berichten über WHO Grad 3 Toxizitäten im Rahmen der Chemotherapie: Infektion (19%), Mukositis (15%), Hepatotoxizität (15%), Blutung (12%), nicht näher definierte gastrointestinale Nebenwirkungen (7%), Neurotoxizität (7%) sowie Kardiotoxizität bei 3% ihrer Patienten. Auch Mori et al.⁴⁶ berichten über die im Vordergrund stehenden Grad 3 Toxizitäten wie Mukositis, Diarrhö und Hepatotoxizität. Drei Patienten entwickelten eine Hepatotoxizität vierten Grades im Sinne eines Sinusoidal obstruction syndrome (SOS, Grad 4). Ein Patient litt an einem Perikarderguss unklarer Ursache. Pulmonale Akut-Toxizitäten traten nicht auf. Hingegen sind die Daten, die gastrointestinale Toxizitäten und Mukositis betreffen, mit den Ergebnissen unserer Patienten gut vergleichbar. Betrachtet man die therapiebedingten Todesfälle, hat die GvHD einen erheblichen Anteil an der Rate.

Bei dem hier analysierten Patientengut verstarben zwei der 21 therapiebedingten Todesfälle an den Folgen einer akuten GvHD. Sie entwickelte sich bei 37 von 110 Patienten (33,5%). Entsprechend den Erfahrungen und Publikationen, war dominierendes Organ für die Manifestation der akuten GvHD die Haut, gefolgt von Leber und Darm. Mori et al.⁴⁶ berichten über eine etwas höhere Inzidenz an akuten GvHD, allerdings gestaffelt nach Schweregraden.

Tomblyn et al.¹⁶ dokumentierten bei 45% der Patienten in erster oder zweiter Komplettremission innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation eine GvHD zweiten Grades, bei 16% eine drittgradige GvHD. Das ist ungefähr vergleichbar mit dem Charité-Kollektiv, ohne jedoch hier die Schweregrade dokumentiert zu haben. Ein höheres Alter der Patienten korrelierte mit einem höheren Risiko für eine akute GvHD zweiten bis vierten Grades. Patienten mit Mismatch bezüglich des Spenders hatten ein höheres Risiko für akute GvHD Grad 3 bis 4. Von den 37 Patienten mit akuter GvHD im beschriebenen Kollektiv hatten die Mehrheit, nämlich 21 Patienten, ihr Transplantat durch einen Fremdspender erhalten und nur 16 Patienten durch eine Geschwister-spende. Die Einteilung der Schweregrade der akuten GvHD war bei dem Charité-Kollektiv leider nicht dokumentiert. Kontrovers diskutiert wird auch der Effekt der

Dosisintensität der Induktion auf die Ausbildung einer GvHD. Aus der Literatur gibt es Hinweise, dass die Intensivierung zu einer Zunahme der Inzidenz der akuten GvHD und einem veränderten Profil der chronischen GvHD führt. Bei der Vielzahl der verwendeten Schemata in der Literatur erschwert dies die Einordnung der eigenen Daten ^{58,59}.

Eine chronische GvHD entwickelten 47% (n=52) unserer 110 Behandelten. Vier davon verstarben an den Folgen bzw. assoziierten Komplikationen und damit deutlich weniger als einige Publikationen nahelegen ⁵⁷⁻⁵⁹. Befallene Organsysteme waren in absteigender Häufigkeit die Haut, die Leber, die Mundschleimhaut, gefolgt vom Darm und den Gelenken. Im Vergleich zu den 47% Inzidenz in unserer Arbeit erscheinen die 18% Inzidenz einer chronischen GvHD in der Publikation aus Minnesota ¹⁶ eher gering. Diese beziehen sich jedoch nur auf die ersten zwei Jahre der Nachbeobachtung. Patienten mit nicht verwandten Mismatch-Spendern hatten das höchste relative Risiko für die chronische GvHD-Manifestation. In der Studie von Mori et al. ⁴⁶ hatten von den mehr als 100 Tage Überlebenden 28 Patienten (54,9%) eine chronische GvHD entwickelt. Die großen Studien (LALA-94 und PATHEMA) hatten weder Angaben zur akuten GvHD noch zur chronischen GvHD gemacht ^{20,21}.

Die publizierte Häufigkeit chronischer Nierenerkrankungen nach SZT weist eine große Spannweite auf. Auch hier ist die Pathogenese komplex, wobei dem Alter bei TBI und SZT, den verabreichten nephrotoxischen Medikamenten, der TBI-Dosis und Dosisrate der Bestrahlung eine Bedeutung zukommt ⁷⁰⁻⁷⁴. Bei einer Rate von 10% akuter Nephropathie entwickelten sechs Patienten (5,5%) eine chronische Niereninsuffizienz. Dies ist halb so viel wie nach vorliegender Literatur zu erwarten gewesen wäre ⁷⁴. Die Erkrankung entwickelte sich relativ spät nach der Therapie, im Mittel waren es 41 Monate. Zwei der sechs Nephropathien sind nicht eindeutig therapiebedingt. Es ist aber auch nicht auszuschließen, dass die Therapie der ALL einen Co-Faktor darstellt, wie bei dem Patienten mit bekannten Diabetes mellitus Typ 1 seit dem 10. Lebensjahr und einem anderen Patienten mit Niereninsuffizienz nach abdominalchirurgischem Eingriff. Eine typische Nebenwirkung ist die Entwicklung einer Katarakt durch Strahlentherapie. Bei einer zu erwartenden Häufigkeit von 30-40% ^{76,77} blieb die Katarakt, die bei nur sechs Patienten (5,5%) auftrat, eine eher seltene Nebenwirkung. Die Auswertung der ophthalmologischen Komplikationen zeigt aber, dass neben der Katarakt die Xerophthalmie bei 14 Patienten deutlich häufiger war. Daneben kamen glücklicherweise seltene, aber schwere Komplikationen wie nekrotisierende Konjunktivitiden bei zwei

Patienten, Netzhautblutung und Ulcus corneae bei je einem Patienten vor. Da für die Xerophthalmie bei 13% der Patienten keine kausale Therapie zur Verfügung steht, könnte in Zukunft durch eine selektive Schonung hier eine Verbesserung erzielt werden. Eine Unterfunktion der Schilddrüse tritt bei bis zu 16% der Patienten nach TBI auf ⁷⁸⁻⁸⁰. Die Interpretation der Ergebnisse der an der Charité behandelten Patienten ist dadurch erschwert, dass bereits vor Therapie vier Patienten eine bekannte Hypothyreose aufwiesen und zwei eine Teil- und ein Patient eine totale Thyreoidektomie erhielten. Neu diagnostiziert wurde eine Struma nodosa bei 4,5% unserer Patienten nach Therapie. Dies ist in Jodmangelgebieten wie Deutschland eine eher kleine Zahl und nicht ursächlich auf die TBI zurückzuführen. Drei dieser fünf Patienten mussten jedoch im Verlauf Schilddrüsenhormone substituieren, was einer Rate von 2,7% substituierungspflichtigen Hypothyreosen entspricht.

Das endokrine Pankreas ist sehr strahlensensibel. Diese Empfindlichkeit ist dosis- und altersabhängig. Das Risiko für die Ausbildung einer Insuffizienz ist bei Dosen von 10 Gy im Bereich des Pankreasschwanzes elffach gegenüber nicht strahlentherapierten Patienten erhöht. Bei einer aus der Literatur berichteten Häufigkeit eines Diabetes mellitus von 7,5% nach acht Jahren scheint die bei den Charité-Patienten dokumentierte Rate von 1,8% (n=2) gering. Zu erklären ist dies jedoch zum einen durch die Durchführung der TBI bei einem erwachsenen Patientenkollektiv und zum anderen durch die nicht ausreichende Nachbeobachtungszeit, so dass hier im Verlauf ein weiterer Anstieg zu vermuten ist ⁸¹.

Erst nach langer Nachbeobachtungszeit von über sieben Jahren sind Osteoporosen bei insgesamt 11% der Patienten beschrieben worden, was sich in den Daten der Publikationen wiederfindet ^{33,75}. Drei dieser Patienten entwickelten zudem eine Hüftkopfnekrose, die mittels TEP behandelt wurde. Vier Patienten hatten eine Polyneuropathie im Mittel 33 Monate nach Therapie entwickelt. Eine Polyneuropathie war auch im Rahmen des bestehenden Diabetes zu erklären. Ungeklärt bezüglich der Genese blieb eine inkomplette sensomotorische Querschnittssymptomatik, die sich 31 Monate nach Therapie entwickelte. Der weitere Verlauf des Patienten ließ sich leider nicht eruieren.

Die Frage nach der Ausbildung neurokognitiver Defizite nach SZT und TBI wird kontrovers diskutiert ⁹⁵⁻⁹⁷. Für Erwachsene wird angenommen, dass sich initiale neurokognitive Defizite innerhalb des ersten Vierteljahres nach Therapie feststellen

lassen, jedoch ein Erholungseffekt festzustellen ist. Neurokognitive Tests erfolgten bei den Patienten unseres Kollektivs nicht⁹⁷.

Da es sich bei unserem Patientenkollektiv um junge, aktive Patienten handelt, die durch die Erkrankung abrupt aus ihrem Alltag gerissen wurden, spielen die therapiebedingten Einschränkungen von Fertilität und sexueller Aktivität eine wichtige Rolle. Von den 36 weiblichen Patientinnen hatten lediglich fünf ihre Familienplanung vor Diagnose der ALL abgeschlossen. Zum Zeitpunkt der TBI waren 20 Patientinnen im gebärfähigen Alter. Eine eingetretene Schwangerschaft ist nicht dokumentiert. Bei lediglich zwei Frauen ist eine hormonelle Dysfunktion mittels FSH- und LH-Bestimmungen zu verifizieren versucht worden. Da die genannten Hormone aber stark zyklusabhängig sind, ist ihre Aussagekraft limitiert. Eine Anti-Müller-Hormon-Bestimmung wurde nicht dokumentiert. Diese beiden Patientinnen erhielten eine Hormonersatztherapie. Es ist anzunehmen, dass die Anzahl an substituierten Patientinnen jedoch deutlich höher ist. Die schlechte Schwangerschaftsrate spiegelt sich auch in Publikationen aus gepoolten Daten mehrerer Tausend Patientinnen wieder⁸³. Die geringen Schwangerschaftsraten ließen sich lediglich durch prätherapeutisch entnommenes Ovargewebe und Reimplantation nach assistierter Fertilitätsbehandlung verbessern bzw. durch die Inanspruchnahme von sog. Leihmüttern erzielen, wofür in Deutschland auch nach hämatologisch-onkologischen Erkrankungen eine juristische Grundlage fehlt.

Auch bei männlichen Patienten hat die Behandlung der ALL gravierende Auswirkungen auf die Fertilität. Durch radiogene Schädigung der Leydig-Zellen in Kombination mit den verwendeten Chemotherapien wird bei 80% der behandelten Patienten eine Sterilität angenommen. Auch Libidoverlust und erektile Dysfunktion sind beschrieben^{88,89} und wurden bei dem hier dargestellten Patientengut bei 11% (n=8) der durchschnittlich 37 Jahre alten männlichen Patienten angegeben.

Warum in einigen Publikationen bei z.T. längerer Nachbeobachtung insgesamt deutlich weniger therapiebedingte Todesfälle, aber vergleichbare bzw. schlechtere Gesamtüberlebensdaten berichtet wurden, erschließt sich nicht. Therapiebedingt verstarben in der vorgestellten Auswertung 21 der 110 ausgewerteten Patienten. Das entspricht einer therapiebedingten 5-Jahres-Mortalität von 22%, was ungefähr dem Patientenkollektiv von Mori et al. entspricht⁴⁶. Andere Publikationen wiesen jedoch mit 3-5% therapiebedingter Mortalität deutlich weniger auf^{20,21}. In der Pathema-Studie²¹ sind von den 49 Todesfällen in der Gruppe nach SZT 39 erkrankungsbedingt, sieben aufgrund

von Transplantatkomplikationen und zwei durch Suizid bedingt.

Spättoxizitäten der Gesamtbehandlung wurden nur in wenigen Arbeiten differenziert dargestellt. Dies ist eine Stärke der vorliegenden Arbeit.

Aus einer Langzeit-Beobachtung von über 2000 Patienten, die eine KMT erhalten hatten, lässt sich eine Verdopplung des Risikos für die Entwicklung eines Zweitkarzinoms ableiten. Die kumulative Wahrscheinlichkeit betrug nach 10 Jahren 6,1%. Patienten nach TBI als Teil des Konditionierungskonzeptes hatten ein höheres Risiko, ein Karzinom der Schilddrüse, Mundhöhle, Speicheldrüsen und Leber zu entwickeln ⁶².

Sekundärmalignome sind im Nachbeobachtungszeitraum bei den hier berichteten Patienten nicht aufgetreten. Auch Mori et al. ⁴⁶ hatten nach fast 10 Jahren Nachbeobachtungszeit über keine Sekundärmalignome berichtet. Diskutiert wird ein Einfluss des Alters bei Diagnose auf das Risiko für die Entwicklung eines Zweitmalignoms und andere Effekte wie z.B. die Häufung von Hauttumoren bei Patienten mit chronischer GvHD ⁶². Hier scheint die chronische Inflammation ein Risikofaktor für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut und Mundschleimhaut zu sein ^{103,104}. In einer Langzeitauswertung von pädiatrischen Patienten wurden zwei Sekundärmalignome in der Kohorte von 32 Patienten dokumentiert ⁶⁰.

Bei der Analyse der Literatur fiel auf, dass der Lebensqualität vor, während und nach dieser toxischen Therapie zu wenig Beachtung geschenkt bzw. sie nicht dokumentiert wurde ¹⁸. Dies trifft auf die in der Charité erhobenen Daten gleichermaßen zu und ist ein wesentlicher Schwachpunkt der Arbeit. Neben Kaplan-Meier-Kurven sollte diesem wichtigen Thema in Zukunft verstärkt Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Als Kritikpunkte der vorliegenden Arbeit dürfen die vernichteten Akten nicht unerwähnt bleiben. Hier sind wichtige Nachsorgedaten von Langzeitüberlebenden verloren gegangen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit ist mit 70 Monaten zufriedenstellend, reicht jedoch nicht aus, um eine valide Aussage über möglicherweise spät auftretende Nebenwirkungen wie Sekundärmalignome und Katarakte, machen zu können. Für die Einordnung der Behandlungsergebnisse in den Kontext der internationalen Literatur wäre eine differenziertere Aufarbeitung der Risikofaktoren der ALL (z.B. Leukozytenwerte, Zeit zum Erreichen der Komplettremission etc.) erstrebenswert gewesen. Eine weitere Limitation ist die Dokumentation der Nachsorgeuntersuchungen.

Hier wurde nicht nach einheitlichen Kriterien dokumentiert, sondern was der Patient bzw. die Patientin berichtete, und nicht nach einem international üblichen Dokumentationsschema vorgegangen. Alle verfügbaren Dokumentationen mussten so aus verschiedenen Akten retrospektiv nach den Kriterien der CTCAE eingeordnet werden, was die Gefahr für Fehler und Ungenauigkeiten birgt.

Stärken der Arbeit ergeben sich aus dem großen homogen unizentrisch behandelten Patientenkollektiv und der sehr subtilen Aufarbeitung v.a. radiogener Akut- und Spättoxizitäten.

6. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft. (Abfrage 29.09.2012, bei http://www.krebsgesellschaft.de/pat_ka_leukaemie_definition,107817.html.)
2. American Cancer Society 2012. (Abfrage 10.04.2012, bei <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003109-pdf.pdf>.)
3. Kompetenznetz Leukämien. (Abfrage 29.09.2012, bei http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/leukaemiehaeufigkeit/index_ger.html.)
4. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle). Statistisches Bundesamt 2010; Fachserie 12 Reihe 6.2.1, (Abfrage 20.05.2012, bei https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621107004.pdf?__blob=publicationFile.)
5. Todesursachen in Deutschland. Statistisches Bundesamt 2010; Fachserie 12 Reihe 4, (Abfrage 20.05.2012, bei https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004.pdf?__blob=publicationFile.)
6. Ribera J, Sancho J. Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen Informationen für Patienten. European Working Group for adult Acute Lymphoblastic Leukemia 2006. (Abfrage 12.04.2012, bei http://www.leukemia-net.org/content/e77/e4342/e4343/e4417/infoboxContent4959/Pat_Manual_ALL_deutsch.pdf.)
7. Ottmann OG, Wassmann B. Treatment of Philadelphia Chromosome– Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology* 2005;118-22.
8. Ribera J-M. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Pediatric Reports* 2011;3:1-2.
9. Oliansky DM, Larson RA, Weisdorf D, Dillon H. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2012;18:16-7.
10. Wingard JR, Piantadosi S, Santos GW, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:820-30.

11. Doney K, Fisher LD, Appelbaum FR, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. Multivariate analysis of factors affecting acute graft-versus-host disease, relapse, and relapse-free survival. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:453-9.
12. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, King R. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001;97:1572-7.
13. Doney K, Hägglund H, Leisenring W, Chauncey T, Appelbaum FR, Storb R. Predictive factors for outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003;9:472-81.
14. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: No Difference in Related Compared With Unrelated Transplant in First Complete Remission. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:2816-25.
15. Marks DI, Wang T, Perez WS, et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood* 2010;116:366-74.
16. Tomblyn MB, Arora M, Baker KS, et al. Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of Graft Sources and Long-Term Outcome. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:3634-41.
17. Gokbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adults with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012:1-31.
18. Pidala J, Djulbegovic B, Anasetti C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission (Review). *The Cochrane Collaboration Published by John Wiley & Sons* 2011:1-56.
19. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. 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* 2008;111:1827-33.
20. Sebban C, Lepage E, Vernant J-P, et al. Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission: A Comparative Study. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12:2580-7.
 21. Ribera J-M, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005;90:1346-56.
 22. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002;16:1259-66.
 23. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Vey N. Outcome of Treatment in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:4075-86.
 24. Hunault M, Harousseau J-L, Delain M, Truchan-Graczyk M, Cahn J-Y. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genotypical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004;104:3028-37.
 25. Ifrah N, Witz F, Jouet JP, et al. Intensive short term therapy with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor support, similar to therapy for acute myeloblastic leukemia, does not improve overall results for adults with acute lymphoblastic leukemia. GOELAMS Group. *Cancer* 1999;86:1496-505.
 26. Labar B, Suci S, Zittoun R, et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients ≤ 50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 2004;89:809-17.
 27. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome -positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic

- transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009;113:4489-96.
28. Attal M, Blaise D, Marit G, Payen C, Michallet M, Vernant J-P. Consolidation Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective, Randomized Trial Comparing Allogeneic Versus Autologous Bone Marrow Transplantation and Testing the Impact of Recombinant Interleukin-2 After Autologous Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1995;86:1619-28.
 29. De Witte T, Awwad B, Boezeman J, et al. Role of allogeneic bone marrow transplantation in adolescent or adult patients with acute lymphoblastic leukaemia or lymphoblastic lymphoma in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:767-74.
 30. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GEG, et al. 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* 2009;113:1375-82.
 31. Bernasconi C, Lazzarino M, Morra E, et al. Early intensification followed by allo-BMT or auto-BMT or a second intensification in adult ALL: a randomized multicenter study. *Leukemia* 1992;6:204-8.
 32. Ueda T, Miyawaki S, Asou N, et al. Response-oriented individualized induction therapy with six drugs followed by four courses of intensive consolidation, 1 year maintenance and intensification therapy: the ALL90 study of the Japan Adult Leukemia Study Group. *Int J Hematol* 1998;68:279-89.
 33. Bölling T, Kreuziger DC, Ernst I, Elsayed H, Willich N. Retrospective, Monocentric Analysis of Late Effects after Total Body Irradiation (TBI) in Adults. *Strahlenther Onkol* 2011;187:311-5.
 34. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, Cattani A, Schneider M. Adoptive Immunotherapy of Acute Leukemia: Experimental and Clinical Results. *Cancer Res* 1965;25:1525-31.
 35. Thomas ED, Storb R, Clift RA, et al. Bone-Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 1975;292:832-43, 95-902.
 36. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al. Marrow Transplantation for Acute Nonlymphoblastic Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* 1979;301:597-9.

37. Quast U, Sack H. Leitlinien in der Radioonkologie: Ganzkörper-Strahlenbehandlung. Arbeitskreis „Ganzkörperbestrahlung“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik eV 2003 (Abfrage 19.06.2012, bei <http://www.dgmp.de/oeffentlichkeitsarbeit/papiere/Bericht18.pdf>.)
38. Gale RP, Butturini A, Bortin MM. What does total body irradiation do in bone marrow transplants for leukemia? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:631-4.
39. Cosset JM, Girinsky T, Malaise E, Chaillet MP, Dutreix J. Clinical basis for TBI fractionation. *Radiother Oncol* 1990;18:60-7.
40. Barrett A, Depledge MH, Powles RL. Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1029-33.
41. Shank B, Chu FC, Dinsmore R, et al. Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. Results in seventy leukemia patients with allogeneic transplants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1607-11.
42. Bieri S, Helg C, Chapuis B, Mirabell R. Total Body Irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: Is more dose better? *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;49:1071-7.
43. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1990;76:1867-71.
44. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97:3390-400.
45. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cells With Purine Analog-Containing Chemotherapy: Harnessing Graft-Versus-Leukemia Without Myeloablative Therapy. *Blood* 1997;89:4531-6.
46. Mori T, Aisa Y, Kato J, et al. Safety and efficacy of total body irradiation, cyclophosphamide, and cytarabine as a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *American Journal of Hematology* 2012;87:349-53.

47. Aydogan B, Yeginer M, Kavak GO, Fan J, Radosevich JA, Gwe-Ya K. Total Marrow Irradiation With RapidArc Volumetric Arc Therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011;81:592-9.
48. Hill-Kayser CE, Plastaras JP, Tochner Z, Glatstein E. TBI during BM and SCT: review of the past, discussion of the present and consideration of future directions. *Bone Marrow Transplantation* 2010;46:475-84.
49. Peñagaricano JA, Chao M, Van Rhee F, et al. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplantation* 2010;46:929-35.
50. Corvò R, Zeverino M, Vagge S, et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiotherapy and Oncology* 2011;98:382-6.
51. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC). (Abfrage 30.09.2012, bei http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.)
52. Quast U. Physical treatment planning of total-body Irradiation: Patient translation and beam-zone method. *Med Phys* 1985;12:567-74.
53. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2009 Version 4.0. (Abfrage 25.12.2011, bei http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf.)
54. Ozturk M, Komurcu S, Kilic S, et al. Self-reported experience of mucositis in cancer patients who underwent conditioning regimen and stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer* 2009;17:1295-9.
55. Corvò R, Paoli G, Barra S, et al. Total body irradiation correlates with chronic Graft versus Host Disease and affects prognosis of patients with acute lymphoblastic leukemia receiving an HLA identical allogeneic bone marrow transplant. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999;43:497-503.
56. Yanada M, Naoe T, Iida H, et al. 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 Transplantation* 2005;36:867-72.

57. Ram R, Gafter-Gvili A, Yeshurun M, Paul M, Raanani P, Shpilberg O. Prophylaxis regimens for GVHD: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2008;43:643-53.
58. Perez-Simon JA, Diez-Campelo M, Martino R, et al. Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation. *British Journal of Haematology* 2005;130:394-403.
59. Jillella AP, Doria R, Khan K, et al. Cyclophosphamide, cytosine arabinoside and TBI as a conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in patients with leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 1999;23:1095–100.
60. Linsenmeier C, Thoennessen D, Negretti L, et al. Total body irradiation (TBI) in pediatric patients. A single-center experience after 30 years of low-dose rate irradiation. *Strahlenther Onkol* 2010;186:614-20.
61. Pommier P, Sunyach MP, Pasteuris C, Frappaz D, Carrie C. Second Cancer After Total-body Irradiation (TBI) in Childhood. *Strahlenther Onkol* 2009;185:13-6.
62. Bhatia S, Louie AD, Bhatia R, et al. Solid Cancers After Bone Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19:464-71.
63. Chen C, Abraham R, Tsang R, Crump M, Keating A, Stewart A. Radiation-associated pneumonitis following autologous stem cell transplantation: predictive factors, disease characteristics and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplantation* 2001;27:177-82.
64. Ozsahin M, Belkacémi Y, Pène F, et al. Interstitial pneumonitis following autologous bone-marrow transplantation conditioned with cyclophosphamide and total-body-irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996;34:71-7.
65. Schneider RA, Schultze J, Jensen JM, Hebbinghaus D, Galalae R, Kimmig BN. 20 Years of Experience in Static Intensity-Modulated Total-Body Irradiation and Lung Toxicity. *Strahlenther Onkol* 2007;183:545-51.
66. Tizon R, Frey N, Heitjan DF, et al. High-dose corticosteroids with or without etanercept for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2012;47:1332-7.
67. Belkacémi Y, Pène F, Touboul E, et al. Total-Body Irradiation before Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia in First or Second Complete Remission:

- Results and Prognostic Factors in 326 Consecutive Patients. *Strahlenther Onkol* 1998;174:92-104
68. Hingorani S, Guthrie KA, Schoch G, Weiss NS, McDonald GB. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2007;39:223-9.
 69. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2006;69:430-5.
 70. Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE. Bone marrow transplant nephropathy: radiation nephritis revisited. *Nephron* 1995;70:217-22.
 71. Mii A, Shimizu A, Masuda Y, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with chronic humoral graft versus host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Pathology International* 2011;61:34-41.
 72. Abboud I, Porcher R, Robin M, et al. Chronic Kidney Dysfunction in Patients Alive without Relapse 2 Years after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009;15:1251-7.
 73. Kersting S, Verdonck LF. Stem Cell Transplantation Nephropathy: A Report of Six Cases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2007;13:638-43.
 74. Kal HB, van Kempen-Harteveld ML. Renal dysfunction after total body irradiation: Dose–effect relationship. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2006;65:1228-32.
 75. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia* 2010;24:2039-47.
 76. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995;32:661-71.
 77. Shi-Xia X, Xian-Hua T, Hai-Qin X, Bo F, Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulphan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2010;51:50-60.
 78. Savani BN, Koklanaris EK, Le Q, Shenoy A, Goodman S, Barrett AJ. Prolonged Chronic Graft-versus-Host Disease is a Risk Factor for Thyroid Failure in Long-Term Survivors After Matched Sibling Donor Stem Cell Transplantation for

- Hematologic Malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009;15:377-81.
79. Al-Hazzouri A, Cao Q, Burns LJ, Weisdorf DJ, Majhail NS. Similar risks for hypothyroidism after allogeneic hematopoietic cell transplantation using TBI-based myeloablative and reduced-intensity conditioning regimens. *Bone Marrow Transplantation* 2008;43:949-51.
 80. Bieri S, Roosnek E, Ozsahin H, et al. Outcome and risk factors for late-onset complications 24 months beyond allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Haematology* 2011;87:138-47.
 81. de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology* 2012;13:1002-10.
 82. Jadoul P, Donnez J. How does bone marrow transplantation affect ovarian function and fertility? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2012;24:164-71.
 83. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *The Lancet* 2001;358:271-6.
 84. Spinelli S, Chiodi S, Bacigalupo A, et al. Ovarian recovery after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation: long-term follow up of 79 females. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:373-80.
 85. Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;62:738-44.
 86. Dohle GR. Male infertility in cancer patients: Review of the literature. *International Journal of Urology* 2010;17:327-31.
 87. Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Bone Marrow Transplantation* 2002;30:447-51.
 88. Jacob A, Barker H, Goodman A, Holmes J. Recovery of spermatogenesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1998;22:277-9.

89. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and Experience Regarding Cancer, Infertility, and Sperm Banking in Younger Male Survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:1880-9.
90. Edge B, Holmes D, Makin G. Sperm banking in adolescent cancer patients. *Archives of Disease in Childhood* 2006;91:149-52.
91. Claessens JJM, Beerendonk CCM, Schattenberg AVMB. Quality of life, reproduction and sexuality after stem cell transplantation with partially T-cell-depleted grafts and after conditioning with a regimen including total body irradiation. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37:831-6.
92. Chatterjee R, Andrews HO, McGarrigle HH, et al. Cavernosal arterial insufficiency is a major component of erectile dysfunction in some recipients of high-dose chemotherapy/chemo-radiotherapy for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25:1185-9.
93. Lees WR, Chatterjee R, Kottaridis PD, Ralph DJ, Goldstone AH. Cavernosal arterial insufficiency and erectile dysfunction in recipients of high-dose chemotherapy and total body irradiation for multiple myeloma. *The Lancet* 2000;355:1335-6.
94. Thygesen KH, Schjødt I, Jarden M. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: a systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplantation* 2011;47:716-24.
95. Phipps S, Rai SN, Leung WH, Lensing S, Dunavant M. Cognitive and Academic Consequences of Stem-Cell Transplantation in Children. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:2027-33.
96. Kupst MJ, Penati B, Debban B, et al. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplantation* 2002;30:609-17.
97. Syrjala KL, Dikmen S, Langer SL, Roth-Roemer S, Abrams JR. Neuropsychologic changes from before transplantation to 1 year in patients receiving myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Blood* 2004;104:3386-92.
98. Quast U. Total body irradiation-review of treatment techniques in Europe. *Radiotherapy and Oncology* 1987;9:91-106.

99. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology* 2009;1:371-81.
100. Bogdanic V, Aurer I, Hitrec V, et al. Donor buffy-coat infusion and chemotherapy for leukemia in relapse after marrow transplantation. *Haematologica* 1995;80:338-40.
101. Felicetti F, Manicone R, Corrias A, et al. Endocrine late effects after total body irradiation in patients who received hematopoietic cell transplantation during childhood: a retrospective study from a single institution. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2011;137:1343-8.
102. Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, et al. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplantation* 2005;35:991-5.
103. Gmeinhardt B, Hinterberger W, Greinix HT, et al. Anaplastic squamous cell carcinoma (SCC) in a patient with chronic cutaneous graft-versus-host disease (GVHD). *Bone Marrow Transplantation* 1999;23:1197-9.
104. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies After Marrow Transplantation for Aplastic Anemia and Fanconi Anemia: A Joint Seattle and Paris Analysis of Results in 700 Patients. *Blood* 1996;87:386-92.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Alexander Bernhard Harry Zich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse der Therapieergebnisse vor dem Hintergrund der Akut- und Spättoxizitäten bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie nach Ganzkörperbestrahlung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Publikationsliste

Alexander Bernhard Harry Zich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation: Simone Marnitz, Alexander Zich, Peter Martus, Volker Budach, Ulrich Jahn, Oliver Neumann, Renate Arnold, Long-term results of total body irradiation in adults with acute lymphoblastic leukemia, Strahlentherapie und Onkologie, Mai 2014, Volume 190, Issue 5, pp 453-458

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben.

Als erstes möchte ich Frau Prof. Dr. med. Simone Marnitz-Schulze, leitende Oberärztin der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie am Campus Virchow Klinikum, für ihre exzellente Betreuung danken. Die zahlreichen Gespräche haben mich immer motiviert und mir Energie gegeben, die Daten zu erheben und diese Arbeit zu schreiben.

Als zweites möchte ich Frau Prof. Dr. med. Renate Arnold für die mir zur Verfügung gestellten Patientendaten danken.

Für die Hilfe bei der Erstellung und Auswertung der statistischen Daten möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Peter Martus bedanken.

Als nächstes möchte ich mich bei meinen Eltern, Monika und Harry Zich, bedanken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Beide haben mich mein Leben lang unterstützt, bei allem, was ich gemacht habe. Sie sind stets Vorbilder für mich und ohne sie wäre ich nicht da, wo ich heute bin.

Im Folgenden möchte ich mich bei meiner Freundin, Carolin Scholz, bedanken. Sie hat mich vom Anfang bis zum Ende dieser Arbeit fortlaufend mit ihrer lieben und zugewandten Art unterstützt und gab mir immer Rückhalt. Wir haben viele Gespräche über den Inhalt dieser Arbeit geführt. Sie inspirierte mich und regte mich stets an, über neue und andere Perspektiven nachzudenken. Ihre Ideen und konstruktive Kritik halfen, die Qualität dieser Arbeit zu verbessern.

Bei meiner Schwester, Denise Zich, möchte ich mich auch bedanken. Sie, ihr Mann, Andreas Elsholz, und ihr Sohn, Julius-Romeo, stehen immer voll und ganz hinter dem, was ich mache und geben mir das Gefühl von Sicherheit.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei Manuela und Nicole Scholz bedanken. Von beiden erhielt ich auch hier vollste Unterstützung beim erstellen dieser Arbeit.

Als letztes möchte ich mich bei meinen guten Freunden und Kommilitonen Philipp Burow, Martin Fees, Matthias Hoffmann und Sascha Kolokowsky bedanken. Ihre inhaltlichen Anregungen und objektiven Beurteilungen haben mir selbst zu neuen Denkanstößen verholfen.

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ARDS	acute respiratory distress syndrome
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
et al.	et alii
Ex	Endoxan® (Wirkstoff:Cyclophosphamid)
FSH	Follikelstimulierende Hormon
GN	Glomerulonephritis
GvHD	Graft-versus-Host Disease (Spender-gegen-Wirt Reaktion)
Gy	Gray
HLA	Humane Leukozyten Antigene
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IP	Interstitielle Pneumonie
IVF	In-vitro-Fertilisation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KMT	Knochenmarktransplantation
LH	Luteinisierende Hormon
MODS	Multiorganversagen (Multi organ dysfunction syndrome)
MSH	Mundschleimhaut
MTX	Methotrexat
NRM	Nicht-Rezidiv-Mortalität
PBSCT	Peripheral Blood Stem Cell Transplant (periphere Blut Stammzelltransplantation)
SD	Standardabweichung
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total Body Irradiation (Ganzkörperbestrahlung)
TLC	Totale Lungen Kapazität
VP-16	VP-16® (Wirkstoff: Etoposid)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)