

2.3 INDIKATION: LYMPHOME

Mitglieder: Prof. Dr. Peter Dreger, Heilbronn; Prof. Dr. Peter Borchmann, Köln; Prof. Dr. Martin Dreyling, München; Prof. Dr. Bertram Glass, Berlin; Mathias Hänel, Chemnitz; Prof. Dr. Gerald Illerhaus, Stuttgart; Prof. Dr. Gerald Wulf, Göttingen

Version 1, Stand März 2018

Definition und Basisinformation

Die autologe Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (autoHSCT) ist immer dann eine Therapieoption, wenn die Prognose des Patienten mit Transplantation potenziell besser ist als unter alternativen Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die autoHSCT das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt. Dies bedeutet zum einen, dass die Indikationsstellung zur autoHSCT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten determiniert wird. Zum anderen impliziert dies, dass mit der stetigen Innovation alternativer Therapieoptionen auch die Indikationsstellung einem kontinuierlich reevaluiert werden muss.

Das Wirkprinzip bei der autoHSCT beruht ausschließlich auf der chemischen oder physikalischen Zytotoxizität der Hochdosistherapie, und die Transplantation (bzw. Re-Implantation) der hämatopoetischen Stammzellen dient im Wesentlichen der Kupierung von deren Hämatotoxizität. Im Gegensatz zur allogenen HSCT kommt dem Transplantat keine unmittelbare gegen die Grunderkrankung gerichtete therapeutische Wirkung zu.

Indikationskategorien

Standardindikation (S)

Als Standardindikation definiert sind Indikationen, in denen der Stellenwert der jeweiligen Transplantationsart im Vergleich zu alternativen Therapieformen evidenzbasiert ist bzw. eine akzeptierte und routinemäßig praktizierte Behandlungsoption darstellt. „Standardindikation“ bedeutet jedoch nicht, dass die HSCT in der individuellen klinischen Situation generell als die optimale Therapiemodalität anzusehen ist.

Klinische Option (CO)

Als „Klinische Option“ (Clinical Option, CO) definiert sind Indikationen, in denen der Stellenwert der jeweiligen Transplantationsart aufgrund der Seltenheit der Entität bzw. Krankheitssituation oder der Studienlage eine schwächere Evidenzbasierung aufweist, die Datenlage aber in individuellen Situationen dennoch einen relevanten Vorteil gegenüber alternativen Therapiemodalitäten verspricht. Als „CO“ klassifizierte Transplantationen sollten außerhalb klinischer Studien nur in spezialisierten Zentren erfolgen, die über eine dafür geeignete Infrastruktur sowie eine dokumentierte Expertise in der jeweiligen Indikation verfügen.

Unter Evaluation (OE)

Als „Unter Evaluation“ (Ongoing Evaluation, OE) definiert sind Indikationen, in denen der Stellenwert der autologen Transplantation aufgrund der Studienlage oder der Seltenheit der Entität eine schwächere Evidenzbasierung aufweist, aber eine Rationale für ihren Nutzen vorhanden ist. Dies impliziert, dass die HSCT grundsätzlich im Rahmen einer klinischen Prüfung oder, falls eine solche nicht verfügbar ist, einer Registerstudie erfolgen sollte. Die Übermittlung eines erweiterten Datensatzes (EBMT MED-B) an DRST/EBMT ist daher für alle in dieser Kategorie erfolgenden Transplantationen obligat, sofern sie nicht in einer formalen klinischen Prüfung erfolgen.

Nicht empfohlen (NE)

“Nicht empfohlen” (NE) sind solche Indikationen, bei denen die verfügbare Evidenz oder eine hypothetische Rationale gegen einen Nutzen der jeweiligen Transplantationsart sprechen. NE schließt nicht aus, dass spezielle Indikationen, die in diese Kategorie fallen, in geeigneten Zentren im Rahmen wohl begründeter klinischer Prüfungen untersucht werden können.

Transplantationsindikationen bei malignen Lymphomen

Tabelle 1 zeigt die Zuordnung transplantationsrelevanter Lymphomentitäten zu den oben definierten Indikationskategorien für Erwachsene.

Tabelle 1: Indikationen autologe Transplantation: Lymphome (Erwachsene)

Entität	Krankheitsspezifisches Risiko	Indikation	Gebräuchliche Hochdosis-regimes	Erhaltungstherapie ¹
CLL 1-3	Untransformierte CLL Richter-Transformation	NE CO	BEAM	-
DLBCL 1,4	CR1, aalPI intermediate/hoch CR/PR>1, auto-HSCT-naiv Refraktär	CO S OE	BEAM 5-7	-
FL 8,9	CR/PR1 CR/PR >1 Transformation Refraktär	NE S S NE	BEAM, TBI/CY, BU/CY 6,10,11	Rituximab 375 mg/m ² , 4 Dosen alle 2 Monate
Hodgkin 1,12	CR/PR >1, auto-HSCT-naiv CR/PR n. Rez. n. auto-HSCT Refraktär	S CO CO	BEAM 6,13,14	Brentuximab 1,8 mg/kg, alle 3 Wochen über 12 Monate
MCL 15-17	CR1 CR/PR >1, auto-HSCT-naiv Refraktär	S S NE	TBI-basiert, BEAM 18,19	Rituximab 375 mg/m ² , alle 2 Monate über 3 Jahre (Erstlinie)
PCNSL 15-20	CR/PR1 CR/PR > 1 Refraktär	S S CO	BCNU/TT, BU/TT/CY 21,25	
PTCL 15,20	CR1 CR/PR > 1 Refraktär	S CO NE	BEAM, TBI/CY 26-28	
WM/LPL 1,29	CR/PR > 1 Refraktär	CO NE	TBI/CY, BEAM 30	

¹ Konkrete Bedingungen s. Text

S = Standardindikation

CO = Clinical option; can be carried after careful assessment of risks and benefits

OE = Ongoing evaluation

NE = Nicht empfohlen

aalPI = age-adjusted International prognostic index

BCNU/TT = Carmustin, Thiotepa

BEAM = Carmustin, Etoposid, Ara-C, Melphalan

BU/CY = Busulfan, Cyclophosphamid

BU/TT/CY = Busulfan, Thiotepa, Cyclophosphamid

CR1 = Erste Vollremission

CLL = Chronische lymphatische Leukämie

DLBCL = Diffuse large B cell lymphoma

FL = Folliculäres Lymphom

MCL = Mantelzell-Lymphom

PR = Teilremission

PCNSL = Primäres ZNS-Lymphom

PTCL = Peripheres T-Zell-Lymphom

TBI/CY = Ganzkörperbestrahlung 12Gy, Cyclophosphamid

WM = Makroglobulinämie Waldenström

Hochdosisprotokolle zur autologen HSCT bei malignen Lymphomen

In Tabelle 1 sind den einzelnen Entitäten gebräuchliche Hochdosisregimes zugeordnet. Keines dieser Protokolle ist in einer vergleichenden Studie validiert; alle in der Tabelle aufgeführten Regimes wurden jedoch in prospektiven klinischen Studien zur Prüfung der Wertigkeit der autologen Transplantation oder definierten Transplantationsstrategien in definierter Weise verwendet und werden deshalb als Standard angesehen.

Bei Nichtverfügbarkeit von Carmustin wurden alternativ Bendamustin, Lomustin und Thiotepa in Etoposid/AraC/Melphalan-basierten Hochdosisprotokollen zur Behandlung von aggressiven B-Zell- und Hodgkin-Lymphomen verwendet. Auch wenn nach präliminären Daten die damit erzielten Ergebnisse mit denen von BEAM vergleichbar scheinen, ist die Evidenz für diese Alternativen limitiert^{7,31,32}.

Erhaltungstherapie nach autologer HSCT bei malignen Lymphomen

Antikörperbasierte Erhaltungstherapien wurden in Phase-3 RCT für die Entitäten Hodgkin-Lymphom, follikuläres Lymphom und Mantelzell-Lymphom geprüft.

In der randomisierten AETHERA-Studie konnte bei Patienten mit Hochrisikorezidiv eines Hodgkin-Lymphoms, die auf eine Hodgkin-typische Salvagetherapie mit konsolidierender autologer HSCT zumindest im Sinne einer stabilen Erkrankung angesprochen hatten, ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für eine einjährige Erhaltungstherapie mit Brentuximab-Vedotin gezeigt werden. Der Vorteil entstand ausschließlich während der Dauer der Immuntoxin-Gabe, übersetzte sich aber nicht in einen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens³³. Auf der Basis dieser Daten wird eine Erhaltungs- bzw. Konsolidierungstherapie mit Brentuximab-Vedotin (1,8 mg/kg alle 3 Wochen für insgesamt 16 Gaben) für Patienten mit einem rezidiertes Hodgkin-Lymphom empfohlen, die mindestens eine stabile Erkrankung nach autologer HSCT aufweisen und zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllen: Stadium IV im Rezidiv, Rezidiv \leq 3 Monate nach Ende der Erstlinientherapie, ECOG $>$ 0, Bulky disease $>$ 5cm, fehlendes Ansprechen auf die Salvagetherapie (vergl. Onkopedia-Leitlinien Hodgkin-Lymphom).

Beim rezidierten follikulären Lymphom konnte bei Rituximab-naiven Patienten in der prospektiv randomisierten LYM1-Studie ein signifikanter PFS-Vorteil für eine 8monatige Erhaltungstherapie mit Rituximab gezeigt werden, der sich ebenfalls während der Gabe der Erhaltung einstellte und über die volle Länge der Nachbeobachtungszeit (12 Jahre) stabil blieb¹¹. Obwohl auch in dieser Studie kein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben zu beobachten war, wird eine Rituximaberhaltungstherapie (4 Standarddosen im Abstand von 2 Monaten) für Rituximab-sensitive Patienten mit follikulärem Lymphom nach autologer HSCT empfohlen.

Für das Mantelzell-Lymphom konnte in einer randomisierten Phase-3-Studie bei Patienten mit responsiver Erkrankung nach autologer HSCT im Rahmen der Erstlinientherapie ein signifikanter Überlebensvorteil für eine 3jährige Rituximaberhaltungstherapie demonstriert werden¹⁸. Dementsprechend wird für diese Patientengruppe die Gabe einer Rituximabstandarddosis alle 2 Monate über 3 Jahre empfohlen (Verabreichung (vergl. Onkopedia-Leitlinien Mantelzell-Lymphom)).

Literatur

1. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C et al. Indications for Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Haematological Diseases, Solid Tumours and Immune Disorders: Current Practice in Europe 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1037-1056.
2. Cwynarski K, van BA, de WL, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B et al. Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Transformed Chronic Lymphocytic Leukemia (Richter's Syndrome): A Retrospective Analysis From the Chronic Lymphocytic Leukemia Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2211-2217.
3. Wendtner CM, Dreger P, Gregor M, Greil R, Knauf WU, Pritzkuleit R et al. *Leitlinie Chronische lymphatische Leukämie*. 2017.
4. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol* 2013; 24: 561-576.
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh GD, Linch DC, trneny M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4184-4190.
6. Chen YB, Lane AA, Logan BR, Zhu X, Akpek G, Aljurf MD et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1046-1053.
7. Sellner L, Boumendil A, Finel H, Choquet S, De RG, Falzetti F et al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 212-218.

8. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, Lopez-Guillermo A et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013; 98: 1014-1021.
9. **Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M.** Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2016; 27: v83-v90.
10. **Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M et al.** Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma - results of a prospective randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2004; 104: 2667-2674.
11. **Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B et al.** Rituximab Purging and/or Maintenance in Patients Undergoing Autologous Transplantation for Relapsed Follicular Lymphoma: A Prospective Randomized Trial From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1624-1630.
12. **Van Den Neste E, Casasnovas O, Andre M, Touati M, Senecal D, Edeline V et al.** Classical Hodgkin's lymphoma: the Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. *Haematologica* 2013; 98: 1185-1195.
13. **Andre-Schmutz I, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, Vitetta E, Schindler J, Chedeville G et al.** Immune reconstitution without graft-versus-host disease after haemopoietic stem-cell transplantation: a phase 1/2 study. *Lancet* 2002; 360: 130-137.
14. **Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H et al.** Dose Intensity of Chemotherapy in Patients With Relapsed Hodgkin's Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 5074-5080.
15. **Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O et al.** ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 857-877.
16. Robinson S, Dreger P, Caballero D, Corradini P, Geisler C, Ghielmini M et al. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2015; 29: 464-473.
17. **Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le GS, Rule S et al.** Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017; 28: iv62-iv71.
18. **Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C et al.** Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1250-1260.
19. **Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C et al.** Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016; 388: 565-575.
20. **d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L et al.** Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 Suppl 5: v108-v115.
21. **Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS et al.** Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3: e217-e227.
22. **Kasenda B, Ithorst G, Schroers R, Korfel A, Schmidt-Wolf I, Egerer G et al.** High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia* 2017; 31: 2623-2629.
23. **Cote GM, Hochberg EP, Muzikansky A, Hochberg FH, Drappatz J, McAfee SL et al.** Autologous stem cell transplantation with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide (TBC) conditioning in patients with CNS involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 76-83.
24. **Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ et al.** R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015; 125: 1403-1410.
25. **Schorb E, Fox CP, Fritsch K, Isbell L, Neubauer A, Tzalavras A et al.** High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52: 1113-1119.
26. **d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H et al.** Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3093-3099.
27. **Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N et al.** Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 106-113.
28. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Hamadani M, Reimer P, Gisselbrecht C et al.** Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23: 1826-1838.
29. **Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E et al.** Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWW-7 consensus. *Blood* 2014; 124: 1404-1411.
30. **Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W et al.** High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2227-2232.
31. **Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galieni P, Gaudio F et al.** BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011; 118: 3419-3425.

32. Kothari J, Foley M, Peggs KS, Mackenzie S, Thomson K, Morris E et al. A retrospective comparison of toxicity and initial efficacy of two autologous stem cell transplant conditioning regimens for relapsed lymphoma: LEAM and BEAM. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51: 1397-1399.

33. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015.