

*M. Tometten, T. H. Brümmendorf, E. Jost, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Fakultät der Uniklinik RWTH Aachen, Aachen.*

08. September 2017

---

## Rolle der Stammzelltransplantation beim aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom

**Bei der Behandlung von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) ist es in den letzten Jahren vor allem durch die Einführung neuer Antikörper-Therapien und zielgerichteter Moleküle zu beachtlichen Fortschritten bei den Ansprech- und Überlebensraten in der Primärtherapie, insbesondere aber auch in refraktären oder rezidierten Erkrankungssituationen gekommen. Die Weiterentwicklung von zellulären Therapie-Ansätzen wird aller Voraussicht nach in naher Zukunft zu einem weiteren Umbruch führen. Trotz dieser Fortschritte besteht zum Erhalt einer langfristigen Remission oder Heilungschance bei diesen Patienten weiterhin häufig die Indikation für eine Stammzelltransplantation (SCT). Im Folgenden wird der Stellenwert der autologen und allogenen Stammzelltransplantation für die häufigsten aggressiven NHL zusammengefasst.**

### **Stammzelltransplantation bei diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)**

Obwohl sich die Behandlung des aggressiven B-Zell-Lymphoms durch die Hinzunahme des CD20-Antikörpers (AK) Rituximab zum Anthrazyklin-haltigen Standard des CHOP-Schemas signifikant verbessern ließ (1, 2), erfahren etwa 20-40% der Patienten mit DLBCL nach Erstlinien-Behandlung ein Rezidiv oder leiden an einer primär refraktären Erkrankung ohne signifikantes, d.h. < 50% Ansprechen auf die initiale Therapie. Anerkanntes Therapie-Verfahren in dieser Situation ist nach einer Salvage-Therapie bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung die autologe Stammzelltransplantation (autoSCT), wenn dies der Allgemeinzustand des Patienten und seine Komorbiditäten zulassen (3, 4).

Bei etwa 50% der Patienten mit rezidiertem DLBCL ist mit einem Ansprechen auf die Salvage-Therapie zu rechnen. Im Anschluss an eine Hochdosis-Chemotherapie mit autoSCT wird bei wiederum etwa 50% der Patienten eine dauerhafte Vollremission erreicht. Ohne Hochdosis-Therapie erlangen < 10% der Patienten eine Langzeit-Remission (5), sodass die autoSCT eine erneut kurative Option darstellt. Jedoch ist die Chemotherapie-Sensitivität auch in der Rezidiv-Situation prognostisch bedeutsam: so liegt das Gesamtüberleben (OS) von Patienten, die auf eine Salvage-Therapie nicht ansprechen und sich dennoch einer autoSCT unterziehen, ebenfalls bei < 10% (6).

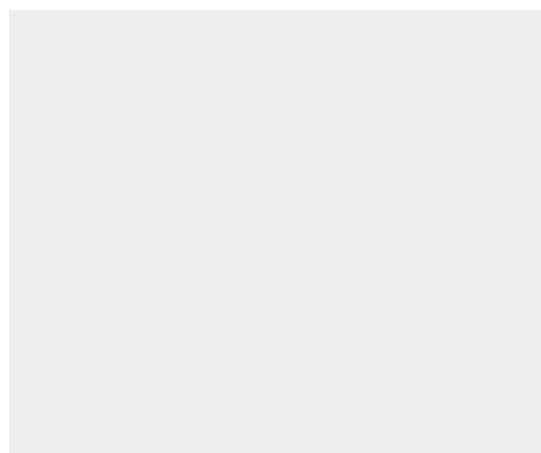
Die üblichen Salvage-Regime wie R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) und R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) erreichen ähnliche Wirksamkeit hinsichtlich Ansprechen (63,5% vs. 62,8%), ereignisfreiem Überleben (EFS; 26% und 35%) und OS (47% und

51%) (3). R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin) ist im Vergleich zu R-DHAP ebenfalls ähnlich effektiv und stellt ein potentiell ambulant durchführbares Therapie-Regime dar (7).

Patienten, die auf eine Salvage-Therapie nicht ansprechen, können bei entsprechendem Allgemeinzustand auf ein alternatives Salvage-Regime umgestellt werden. Hierdurch kann man bei etwa 40% der Patienten doch noch eine autoSCT durchführen, bei 30% erreicht man eine Langzeit-Kontrolle (8, 9).

Jüngste Studienergebnisse weisen darauf hin, dass die durch differentielle Genexpression definierte „cell of origin“ (COO), also die Unterscheidung zwischen „Germinal-center B-Zell-Lymphom“ (GCB) und „Activated B-Zell-Lymphom“ (ABC) auf das Behandlungsergebnis Einfluss hat wie z.B. gezeigt für Ibrutinib oder Lenalidomid (9, 10). Eine retrospektive Analyse der CORAL-Studie ergab, dass Patienten mit einem GCB-Lymphom ein deutlich besseres progressionsfreies Überleben (PFS) aufwiesen, wenn sie mit R-DHAP behandelt worden waren, als die, die R-ICE als Salvage-Therapie erhielten (100% vs. 27%) (11). Diese Beobachtung sollte in einer prospektiven Studie überprüft werden. Weder für ABC-Lymphome noch für Double-hit-Lymphome, definiert durch eine gleichzeitig vorliegende c-MYC und BCL2 oder BCL6-Translokation, die beide mit einer im Vergleich zu den GCB-Lymphomen schlechteren Prognose assoziiert sind, konnte bisher die Überlegenheit einer der o.g. Salvage-Regime gezeigt werden. Patienten mit einem Double-hit-Lymphom haben auch nach der Durchführung einer autoSCT eine schlechtere Prognose mit einem 4-Jahres-OS von 25% im Vergleich zu 61% bei Patienten mit nicht Double-hit-Lymphom (12).

Etwa die Hälfte der Patienten wird durch eine autoSCT geheilt, 40% der Rezidive nach autoSCT treten in den ersten 12 Monaten auf (13). Somit stellt die autoSCT für einige definierte Risiko-Konstellationen ein nicht befriedigendes Therapiekonzept dar. Hierunter fallen Patienten, die refraktär auf eine Erstlinientherapie sind oder die ein Frührezidiv mit weniger als 1 Jahr Abstand zur Erstdiagnose aufweisen (3). Ob für diese Patienten eine allogene SCT (alloSCT) in erster oder zweiter Remission die optimale Therapieoption darstellt, ist bisher nicht in randomisierten Studien geprüft worden. In einer retrospektiven Studie von Truelove et al. von 46 Patienten mit DLBCL und anderen aggressiven NHL zeigten sich nach einer alloSCT ein 54%iges bzw. 42%iges Überleben nach 1 bzw. 5 Jahren. Jedoch hatte nur ein Drittel dieser Patienten durch eine Vortherapie vor der alloSCT eine Komplettremission (CR) erreicht, 19 von 46 befanden sich in einer partiellen Remission (PR). Trotz einer intensiven Konditionierung mit Campath-BEAM wies die Hälfte der Patienten ein Rezidiv im ersten Jahr nach alloSCT auf (16).



Tab. 1: Indikationen für autologe und allogene SCT bei aggressiven Lymphomen.

DLBCL=diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom;  
 PTZL=peripheres T-Zell-Lymphom; NOS=not otherwise specified; n. i.=nicht indiziert;  
 s=Standard; o=Option; CR1=Komplette Remission nach Erstlinientherapie;  
 CR2=Komplette Remission nach Zweitlinientherapie; + zu erwägen bei Frührezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie; ++ Ausnahme: PTZL NOS Stadium I: n. i.; +++ falls in Erstlinientherapie nicht bereits erfolgt

Lymphom-Entität		Autologe SCT	Allogene SCT
DLBCL	Ersterkrankung 1.	n. i.	n. i.
	Rezidiv/refraktär	s	o+
	Rezidiv post autoSCT	-	s
Burkitt-Lymphom	Ersterkrankung 1. Rezidiv refraktär	n. i. s	n. i. n. i.
	Rezidiv post autoSCT	s -	o o
PTZL NOS/AITL	Ersterkrankung 1. Rezidiv refraktär	s <sup>++</sup> o <sup>+++</sup>	n. i. s
	Rezidiv post autoSCT	o -	o o
ALCL ALK+	Ersterkrankung 1. Rezidiv refraktär	n. i. s	n. i. n. i.
	Rezidiv post autoSCT	o -	o o
ALCL ALK-	Ersterkrankung 1. Rezidiv refraktär	s o <sup>+++</sup>	n. i. s
	Rezidiv post autoSCT	o -	o o

In einer Studie von Glass et al. wurde der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab nach alloSCT und Konditionierung mittels Fludarabin, Busulfan und Cyclophosphamid untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit aggressivem B- oder T-Zell-Lymphom und primär refraktärer Erkrankung, Frührezidiv (< 12 Monaten) oder Rezidiv nach autoSCT (14). Auch wenn durch die Hinzunahme des Rituximab keine Veränderung in der Rate von Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion oder anderen Komplikationen beobachtet wurde, so ist das 1-Jahres-Überleben mit 52% in dieser Hochrisiko-Gruppe als vielversprechend einzustufen. Die Faktoren Graft-versus-

host disease (GvHD) Grad 0-1, ein Spender mit Mismatch, refraktäre Erkrankung, mehr als 3 vorherige Therapielinien und das Auslassen einer Antithymozytenglobulin(ATG)-Gabe vor der SCT waren mit einem schlechteren PFS behaftet. Für Patienten mit einem Rezidiv nach autoSCT zeigen zahlreiche Studien, dass ein langfristiges Überleben mittels alloSCT erreicht werden kann (15).

In 2 der vorgenannten Studien (14, 16) wurde eine intensive Konditionierung zur besseren Krankheitskontrolle bei oftmals rascher Krankheitskinetik durchgeführt. Eine nicht myeloablative Konditionierung mittels Ganzkörper-Radiatio (TBI) und Fludarabin stellt jedoch eine Alternative dar und geht mit einem beschriebenen 3-Jahres-OS und -PFS von 56% bzw. 43% einher (17). Auch hier war die Chemo-Sensitivität vor der SCT entscheidend für den längerfristigen Erfolg. Die Frage der Intensität der Konditionierung vor alloSCT ist jedoch letztlich nicht geklärt (18-20). Es wurden auch Erfolge mittels haploidenter SCT bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL beschrieben (21), und die Durchführbarkeit der alloSCT wurde auch für Patienten > 65 Jahre ausreichend dokumentiert (22, 23).

Die autoSCT mit einer Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer alloSCT und einer Dosis-reduzierten Konditionierung (sog. „Auto-Allo-Konzept“) kann für junge Patienten mit refraktärem aggressiven B-NHL als ein kuratives Konzept mit akzeptabler Toxizität und Überlebensraten von über 50% erwogen werden (24).

Neben dem Intervall zur Erstlinientherapie sind auch der Internationale Prognostische Index (IPI) im Rezidiv und der mittels PET-CT erhobene Remissionsstatus vor autoSCT Faktoren, die einen Hinweis auf den Erfolg einer autoSCT erlauben und gegebenenfalls Argumente für eine alloSCT darstellen (8, 25, 26).

Patienten mit der Transformation eines niedrig-malignen NHL in ein hoch-malignes NHL bedürfen einer gesonderten Betrachtung, da aufgrund der veränderten Biologie der Erkrankung deutlich seltener eine Remission mittels Immunchemotherapie erreicht wird. Die wenigen vorhandenen Untersuchungen ergeben momentan keinen Anhalt dafür, dass eine alloSCT der autoSCT in diesem Setting überlegen ist. Allerdings wurde in den allesamt retrospektiven Analysen die sonst gängigen Faktoren wie Zeit bis zum Rezidiv und Erreichen einer Remission vor der Transplantation nicht in Betracht gezogen (27). Im Falle der Richter-Transformation einer CLL kann eine autoSCT im Falle eines sehr guten Ansprechens auf eine Induktionschemotherapie erfolgen, alle anderen Patienten sollten nach einer Dosis-reduzierten Konditionierung allogent transplantiert werden (28, 29).

Zusammenfassend ist beim DLBCL nach aktuellem Stand die autoSCT die Therapie der Wahl im ersten Rezidiv. Für Patienten mit refraktärem Lymphom oder einem Frührezidiv sollte bei gutem Allgemeinzustand, niedrigem Komorbiditätsindex und verfügbarem Spender primär eine alloSCT erwogen werden (30). Bei einem Rezidiv nach autoSCT sollte in jeden Fall – ebenfalls in Abhängigkeit des Allgemeinzustands und der Komorbiditäten – eine alloSCT als kuratives Therapie-Konzept angestrebt werden. Vor jeder Transplantation ist das Erreichen einer Remission der entscheidende prognostische Parameter und sollte gegebenenfalls auch mit neuen Substanzen als Therapieziel gelten. Ob auch weitere Risikokonstellationen wie eine c-MYC-Translokation oder ein Double-hit-Lymphom primär eine Indikation zur alloSCT im Rezidiv darstellen, ist momentan nicht in prospektiven Studien geklärt. Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose dieser beider Subgruppen muss eine alloSCT bei diesen Patienten aber

diskutiert werden (31). Die Intensität der Konditionierung vor SCT muss ebenfalls individuell abgewogen werden, die Einbindung von ATG wird empfohlen. Das Konzept einer autoSCT zur Verbesserung der Remission gefolgt von einer alloSCT ist beschrieben, bleibt jedoch eine Einzelfallentscheidung. Einige der hier noch zahlreichen offenen Fragen hinsichtlich der Wertigkeit der autologen versus allogenen SCT in verschiedenen Szenarien des Rezidivs bzw. der refraktären Erkrankung werden in der ASTRAL-Studie gestellt, die in Kürze ihre Rekrutierung starten wird.

Tab. 2: Allogene SCT beim DLBCL.

**Etablierte Faktoren für die allogene SCT im ersten Rezidiv:**

Intervall Erstlinie bis zum Rezidiv < 1 Jahr

Hoher altersadaptierter IPI im Rezidiv

PET-Positivität nach Rezidiv-Chemotherapie

**Fragliche Faktoren für die allogene SCT im ersten Rezidiv:**

ABC-Typ

Myc-positives DLBCL

Double-hit-Lymphome

### **Stammzelltransplantation bei Burkitt-Lymphom**

Das Burkitt-Lymphom (BL) wird in Deutschland nach dem GMALL-Protokoll behandelt. Es werden hierbei in Abhängigkeit des Alters 5-Jahres-OS-Daten von 86% für die < 55-Jährigen bzw. 62% für die > 55-Jährigen erreicht (32). Rezidive treten am häufigsten im ersten Jahr nach Beendigung der intensiven Therapie auf. Die Prognose dieser Patienten ist schlecht und es existieren nur wenige Daten auf retrospektiver Basis. Eine Registeranalyse von 113 Patienten mit BL von Maramattom et al., die eine autoSCT erhielten, zeigte ein 5-Jahres-OS in Abhängigkeit des Ansprechens auf die Salvage-Therapie von 83% bei CR1, von 53% für Patienten mit CR  $\geq$  2 bzw. von 22% für Patienten, die keine CR erreichten (33).

Die alloSCT wird beim BL nur in Ausnahmefällen in Erwägung gezogen. Dies sind vor allem Patienten, die sich als refraktär auf eine Chemotherapie und eine autoSCT erweisen. In derselben Registeranalyse wurden die meisten Patienten nach mehreren Vortherapien im Rezidiv oder sogar in refraktärem Zustand des Lymphoms allogenen transplantiert. Das 1-Jahres-Überleben der Patienten, die in einer CR2 oder späterer CR allogenen transplantiert wurden, betrug 31% gegenüber 16%, wenn vor der Transplantation keine erneute CR erreicht wurde (33).

### **Stammzelltransplantation bei peripherem T-Zell-Lymphom (PTZL)**

PTZL stellen eine heterogene Gruppe klinisch aggressiv verlaufender T-Zell-Lymphome dar, wobei die häufigsten das PTZL ohne weitere Spezifizierung (PTZL NOS), das großzellige anaplastische T-Zell-Lymphom (ALCL) mit oder ohne ALK-Translokation und das angioimmunoblastische (AITL) darstellen (siehe auch Beitrag Reimer, S. 531). Aus den einzelnen

Subtypen ergeben sich differentielle prognostische und dadurch auch therapeutische Implikationen. Die konventionelle Chemotherapie nach dem CHO(E)P-Schema führt nur bei einem Teil der Patienten mit PTZL zu einer Langzeit-Remission abhängig vom Subtyp, aber auch vom IPI mit variabler 4-5-Jahres-OS-Rate von 28%-38% (34, 35) bis zu 70% bei ALK-positivem ALCL. Zur Verbesserung der Prognose hat die autoSCT als Konsolidierungstherapie einen festen Stellenwert, wodurch sich die Überlebensdaten verbessern ließen, z.B. auf ein 3-Jahres-OS von 48% (36). Die Konsolidierung ist Patienten vorbehalten, die unter der Induktionstherapie mindestens eine PR erreichen. Allerdings fehlen aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Erkrankung prospektiv randomisierte Studien.

2 Subtypen nehmen aufgrund der vergleichsweise besseren Prognose eine Sonderstellung ein und sind von einer primären autoSCT als Konsolidierungstherapie ausgenommen.

1. Das ALK-positive ALCL: Das 5-Jahres-OS ist im Vergleich zum ALK-negativen ALCL mit 70% vs. 49% signifikant besser (37).
2. PTZL NOS im lokalisierten Stadium I: Diese erhalten aufgrund der günstigen Prognose eine verkürzte Chemotherapie mit Radiotherapie (38).

Die alloSCT wird bei diesen Patienten im Rezidiv nach autoSCT oder bei refraktären Patienten in Betracht gezogen, vor der SCT sollte nach Möglichkeit aber eine Remission durch eine Vortherapie erreicht werden. Durch den Einsatz von Brentuximab Vedotin oder Crizotinib bei Patienten mit Rezidiv eines anaplastischen Lymphoms nach Chemotherapie oder autoSCT kommt es bei einer nachfolgenden alloSCT nicht zu einer höheren Rate an Komplikationen (39, 40).

### **Stammzelltransplantation bei anderen aggressiven T-Zell-Lymphomen**

Aufgrund der klinischen und prognostischen Heterogenität der aggressiven T-Zell-Lymphome ergibt sich hier ein sehr unterschiedliches Bild in Bezug auf die autologe und allogene SCT für diese Entitäten.

In der DSHNHL R3-Studie (14) wurden auch Patienten mit einem aggressiven T-Zell-Lymphom eingeschlossen. Das PFS dieser Patienten war identisch zu denen, die an einem B-Zell-Lymphom erkrankt waren. Somit kann festgehalten werden, dass die alloSCT bei Patienten mit aggressivem T-Zell-Lymphom als kuratives Konzept betrachtet werden kann. Auch in einer englischen Studie, die Patienten mit T-NHL einschloss, wurde ein OS von 42% nach 5 Jahren beobachtet und zeigte keinen Unterschied zu den B-NHL (16). Zu der Frage, wann eine autologe und wann allogene SCT das bessere Therapiekonzept darstellt, ist zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage möglich, Risikofaktoren als Entscheidungshilfe werden zur Zeit etabliert (41).

Bei der Behandlung von Patienten mit adultem T-Zell-Lymphom/Leukämie (ATLL), welches vor allem im asiatischen Raum häufig vorkommt, kann entsprechend einer retrospektiven Analyse möglicherweise durch eine frühe alloSCT in CR1 eine längerfristige Verbesserung des Überlebens erreicht werden (42). Bei der Anwendung des Antikörpers Mogamulizumab zur Krankheitskontrolle dieses T-Zell-Lymphoms muss jedoch auf das höhere Risiko eines GvHD nach alloSCT hingewiesen werden (43, 44).

Das hepatosplenische T-Zell-Lymphom oder auch gamma-delta-T-Zell-Lymphom weist sich durch eine sehr hohe Aggressivität bei sehr hohen Raten an refraktären Erkrankungen oder frühen

Rezidiven nach alleiniger Chemotherapie aus. Somit werden bei diesen Patienten häufig bereits in einer CR1 autologe oder allogene SCT zur Konsolidierung eingesetzt. In einer Register-Erhebung durch die European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) wurde festgehalten, dass das 3-Jahres-OS und -PFS 54% bzw. 48% nach alloSCT in dieser Kohorte von 18 Patienten betrug, wogegen von 7 Patienten nach autoSCT 5 Patienten ein frühes Rezidiv erlitten. Ähnliche Daten wurden im Register der „Collection of Samples and Data for the National Marrow Donor Program Repository“ (CIBMTR) erhoben (45, 46). Bei fitten Patienten kann somit hier bereits eine alloSCT in CR1 erwogen werden.

## **Zusammenfassung**

Wenngleich es für die Indikationsstellung der autoSCT bei refraktären/ rezidivierten NHL häufig noch eine Evidenz-basierte Grundlage auf der Basis von randomisierten Studien gibt, so beruhen die Empfehlungen für die alloSCT meist auf Register-Erhebungen oder Phase-II-Studien. Ein Graft-versus-lymphoma-Effekt konnte jedoch auch bei den aggressiven Lymphomen anhand einer Reduktion der Rezidiv-Rate im Falle einer GvHD und der Wirksamkeit von donor lymphocyte infusions (DLI) grundsätzlich nachgewiesen werden (14, 47). Weitere randomisierte Studien zu gezielten Fragestellungen befinden sich in der Rekrutierungsphase. In den kommenden Jahren werden die autologe und allogene SCT ihren Platz in Konzepten mit neuen Therapieoptionen finden müssen. Eine Verbesserung der Remission durch neue Substanzen kann möglicherweise auch die Ergebnisse einer Hochdosis-Therapie verbessern, dies insbesondere bei Patienten mit einem refraktären oder früh rezidivierten Lymphom, denn diese Patienten erreichen mit konventionellen Chemotherapien häufig keine zufriedenstellende Remission vor der SCT. Die autologe und allogene SCT werden z.B. in die Therapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) eingebettet, und es wird eine Festlegung der Sequenzen der Konzepte erfolgen (48, 49). Der gezielte Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren zur Therapie von Lymphomen inklusive der Aktivierung eines Graft-versus-lymphoma-Effektes muss ebenfalls noch weiter untersucht werden (50). Eine bessere molekulare Charakterisierung der aggressiven Lymphome wird zur Identifikation neuer Risikogruppen führen, für die eine personalisierte Therapieplanung einen entscheidenden Fortschritt darstellen wird (51, 52).

**Dr. med. Mareike Tometten**



Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie  
und Stammzelltransplantation  
Universitätsklinikum Aachen (AÖR)  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen

Tel.: 0241/80-89932

E-Mail: [mtometten@ukaachen.de](mailto:mtometten@ukaachen.de)

**PD Dr. Edgar Jost**



Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie  
und Stammzelltransplantation  
Universitätsklinikum Aachen (AÖR)  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen

Tel.: 0241/80-89806

E-Mail: [ejost@ukaachen.de](mailto:ejost@ukaachen.de)



**Prof. Dr. med. Tim H. Brümmendorf**



Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie  
und Stammzelltransplantation  
Universitätsklinikum Aachen (AÖR)  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen

Tel.: 0241/80-89806

E-Mail: [tbruemmendorf@ukaachen.de](mailto:tbruemmendorf@ukaachen.de)

**ABSTRACT**

M. Tometten, T. H. Brümmendorf, E. Jost, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Fakultät der Uniklinik RWTH Aachen, Aachen

During the past years, remission and survival rates in patients with Non-Hodgkin-Lymphoma (NHL) have been improved by progress in antibody- and targeted therapies. Further progress will probably come from new cellular therapy in the near future. Despite this new treatment options, stem cell transplantation still is a standard of therapy to obtain long term remission and cure in NHL. In the following, we will discuss indications for autologous and allogeneic stem cell transplantation in NHL patients.

**Keywords:** *Non-Hodgkin-Lymphoma, targeted therapies, stem cell transplantation*