

Lymphome ohne PCNSL

## Thiotepa-basierte Hochdosischemotherapie vs. BEAM bei autologer Stammzelltransplantation von – eine retrospektive Analyse der EBMT

Das BEAM-Schema (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan) gilt als Standard-Konditionierungsregime bei Patienten mit Lymphomen, bei denen die Indikation zur autologen Stammzelltransplantation gestellt wird. Allerdings ist dieses sehr wirksame Schema mit Problemen wie z.B. pulmonaler Toxizität belastet, die den Therapieerfolg gefährden können. Daher können nicht alle Patienten mit BEAM behandelt werden, und es wird nach alternativen Schemata mit besserer Verträglichkeit gesucht. Bei der Jahrestagung der europäischen Gesellschaft für Hämatologie (EHA) in Amsterdam stellte Prof. Peter Dreger, Heidelberg, eine interessante retrospektive Analyse aus der Datenbank der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) vor, in der Thiotepa-basierte Regime als Hochdosistherapie vor autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zum konventionellen BEAM bei verschiedenen Lymphom-Entitäten ausgewertet wurden.

Thiotepa (Tepadina®) ist ein alkylierendes Zytostatikum, das in Kombination mit anderen Zytostatika zur Hochdosischemotherapie vor autologer Stammzelltransplantation auch bei Patienten mit Lymphomen eingesetzt

wird. Wegen der guten ZNS-Gängigkeit wird Thiotepa häufig bei Patienten mit primären und sekundären ZNS-Lymphomen in den Therapieregimen verwendet und ist hier etabliert. Thiotepa hat zudem den Vorteil gegenüber dem

im BEAM enthaltenen BCNU, dass es keine pulmonale Toxizität verursacht. Das Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, Informationen über die Effektivität von Thiotepa-haltigen Konditionierungschemotherapien auch bei anderen Lymphom-Entitäten zu erhalten. Untersucht wurden Patientendaten aus den 12 europäischen Ländern, die an dem EBMT-Register beteiligt sind. Das primäre Studienziel war der Vergleich der Effektivität von Thiotepa-basierten Hochdosischemotherapien (TT) gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) versus BEAM mit ASCT bei follikulären Lymphomen (FL), diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL), Hodgkin-Lymphomen (HL) und peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). Primäre und sekundäre ZNS-Lymphome (PCNSL), bei denen die Thiotepa-enthaltende Therapie aufgrund der sehr guten Liquorgängigkeit von Thiotepa etabliert eingesetzt wird, waren ausgeschlossen.

Untersuchungsendpunkte waren das ereignisfreie Überleben (EFS), das Gesamtüberleben (OS), die Mortalität ohne Rezidiv (NRM), und die Rezidiv-Inzidenz (IR). Ausgewertet wurden erwachsene Patienten mit den genannten Lymphom-Entitäten, bei denen zwischen 2003 und 2010 das erste Mal eine ASCT entweder mit BEAM

	BEAM	Thiotepa	p-Wert
n	11.525	436	
Alter (Jahre)	48 (18-92)	49 (18-74)	0,22
männlich (%)	60%	59%	
Subtyp			<0,0001
- FL	22%	9%	
- DLBCL	43%	65%	
- HL	30%	23%	
- PTCL	4%	3%	
Zeit seit dx (Monate)	32 (1-492)	25 (1-351)	<0,0001
Jahr der HCT	2008 (2003-2010)	2009 (2003-2010)	
Krankheitsstatus bei HCT (%)			<0,0001
- CR/PR 1	44%	40%	
- CR/PR > 1	34%	26%	
- Weiter fortgeschritten	16%	22%	
- Unbekannt	6%	12%	
Performance Status			<0,0001
- Gut	82%	72%	
- Schlecht	4%	11%	
- Unbekannt	14%	17%	

Tab. 1: Dokumentation der EBMT-Datenbank.

oder einem Thiotepa-haltigen Schema durchgeführt wurde.

In der Datenbank der EBMT waren insgesamt 11.525 Patienten mit BEAM und 436 mit Thiotepa-haltigen Schemata dokumentiert. Die Daten waren teilweise nicht vergleichbar, insbesondere hinsichtlich der Patientendaten und des Outcomes (Tab. 1). Für die statistische Analyse wurde daher ein stratifiziertes Cox and Fine & Gray Regressionsmodell verwendet. Im Verhältnis 2:1 wurden „matched pairs“ im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Lymphom-Entität, Zeit von Diagnose bis zur ASCT, Krankheitsstadium bei Transplantation, Jahr der Transplantation und Allgemeinzustand (einschließlich einer fehlenden Kategorie) gebildet und diese Daten retrospektiv verglichen. Als matched pairs wurden 727 Patienten mit BEAM und 378 Patienten mit einer Thiotepa-(TT)-haltigen Kombination identifiziert (Tab. 2). 66% der Patienten hatten ein DLBCL, 8% ein FL, 24% ein HL und nur 2% ein PTCL. Der Remissionsstatus bei Transplantation war CR/PR 1 in 48%, und CR/PR > 1 in 31%.

2

Die Thiotepa-haltigen Schemata bestanden aus verschiedenen Kombinationen von Thiotepa mit Substanzen wie BCNU, Busulfan, Cyclophosphamid, Etoposid, Melphalan und Rituximab.

Auf der Basis dieser Patientenzahlen konnte ein direkter Vergleich von Thiotepa-Kombinationen und BEAM bezüglich des Rezidivs, der therapieassoziierten Mortalität (NRM) und des Gesamtüberlebens (OS) im Gesamtkollektiv und für einzelne Subentitäten erfolgen. Wegen der geringen Patientenzahl blieben die PTCL bei den weiteren Analysen unberücksichtigt.

Bei den diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) fanden sich keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen: BEAM versus Thiotepa-Kombinationen. Nach 6 Monaten hatten 25% der Patienten im BEAM-Arm und 29% der Patienten unter Thiotepa-Kombinationen ein Rezidiv ( $p=0,25$ ) (Abb. 1). Auch das Gesamtüberleben beider Therapien war vergleichbar. Nach 6 Monaten lebten in beiden Vergleichsarmen jeweils noch 84% der Patienten (Abb. 2).

	BEAM	Thiotepa	p-Wert
n	727	378	
Alter (Jahre)	49 (18-74)	48 (18-74)	0,42
männlich (%)	61%	60%	
Subtyp			
- FL	8%	8%	
- DLBCL	66%	66%	
- HL	24%	24%	
- PTCL	2%	2%	
Zeit seit dx (Monate)	20 (1-142)	20 (2-146)	0,87
Jahr der HCT	2008 (2003-2010)	2008 (2003-2010)	
Krankheitsstatus bei HCT (%)			
- CR/PR 1	48%	48%	
- CR/PR > 1	31%	30%	
- Weiter fortgeschritten	21%	22%	
Performance Status			
- Gut	81%	79%	
- Schlecht	6%	7%	
- Unbekannt	13%	14%	

Tab. 2: Stratifiziertes Regressionsmodell mit „matched pairs“.

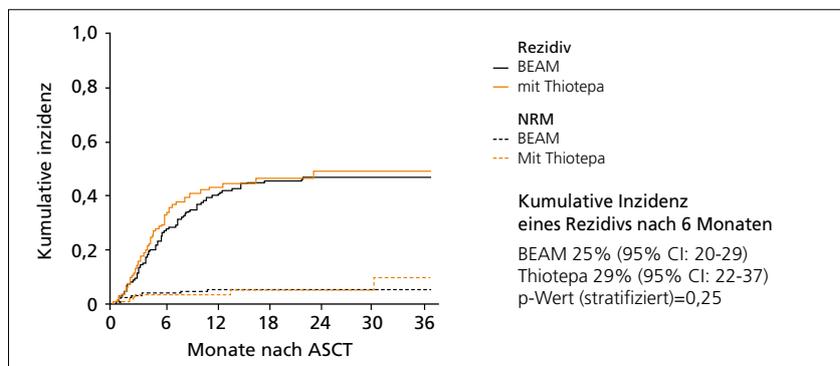


Abb. 1: Rezidiv und Mortalität ohne Rezidiv (NRM) nach Schema bei diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL).

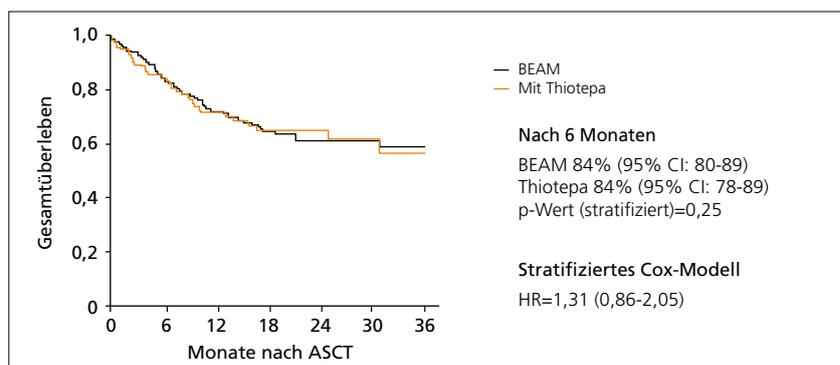


Abb. 2: Gesamtüberleben nach Schema bei diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL).

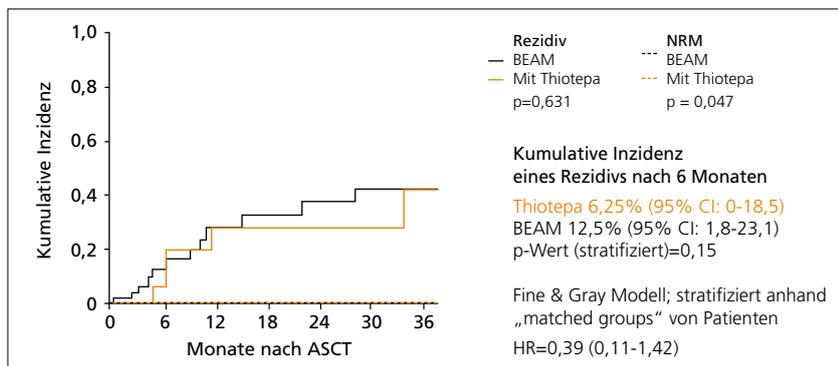


Abb. 3: Rezidiv und Mortalität ohne Rezidiv nach Schema bei follikulären Lymphomen (FL).

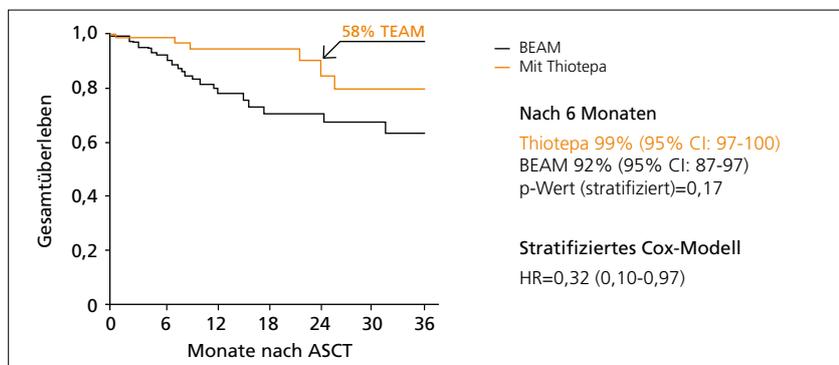


Abb. 4: Gesamtüberleben nach Schema bei Hodgkin-Lymphomen (HL).

Bei Patienten mit FL sind nach 6 Monaten nur wenige Ereignisse zu verzeichnen, wobei dieser Beobachtungszeitraum kurz ist. Insgesamt waren es aber unter den Thiotepa-basierten Kombinationen mit 6,25% weniger Ereignisse als unter BEAM mit 12,5% ( $p=0,15$ , HR 0,39) (Abb. 3).

Ein positiver Trend für das Gesamtüberleben zeigte sich für die Thiotepa-(TT)-haltige Kombination bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen (HL) (Abb. 4).

Diese Daten zeigen, so Prof. Dreger zusammenfassend, dass Thiotepa-haltige Hochdosis-Schemata als

Konditionierungsregime ebenso effektiv wie das konventionelle BEAM-Schema zu sein scheinen. Somit stellen Thiotepa-haltige Hochdosis-Schemata eine wertvolle Alternative zu BEAM dar, besonders für Patienten, die pulmonal vorgeschädigt sind. Um belastbare Empfehlungen aussprechen zu können, sind jedoch weitere Untersuchungen zu Thiotepa-haltigen Kombinationen bei Lymphomen vor autologer Stammzelltransplantation erforderlich.

In einem Interview auf der Webseite der Deutschen Krebsgesellschaft kommentiert Prof. Dreger diese interessanten Ergebnisse, die mit dazu beitragen können, die Konditionierungsregime vor autologer Stammzelltransplantation bei Patienten mit Lymphomen zu optimieren. Das Interview ist im Arztbereich auf der Webseite der Deutschen Krebsgesellschaft zugänglich unter Kongressberichte/EHA.

*Dr. rer. nat. Petra Ortner, München*

[http://www.krebsgesellschaft.de/arzt\\_eha\\_2012,211632.html](http://www.krebsgesellschaft.de/arzt_eha_2012,211632.html)

**Vortrag Prof. Peter Dreger, Heidelberg, EHA 2012, 12.-17. Juni 2012. Amsterdam, Abstr. #1119**