

WISSEN AKTUELL

Update vom Jahreskongress 2013 der Amerikanischen Hämatologie-Gesellschaft (ASH)

Neue Entwicklungen in der Lymphomtherapie



In der Lymphom-Behandlung lassen sich durch die Kombination aus neuen Substanzen, die immunmodulatorisch wirken oder gezielt einzelne Signalwege inhibieren in Verbindung mit klassischen Chemotherapien deutlich verbesserte Behandlungsergebnisse erzielen. Parallel einher geht ein besseres Verständnis für die molekularen Veränderungen in den sog. Cell of origin und damit ergibt sich die Möglichkeit, molekular-definierte Subgruppen mit therapeutischer Relevanz zu entwickeln. Im Folgenden werden die wichtigsten Studiendaten des Kongresses mit Schwerpunkt auf Diagnostik und Therapie von Lymphomen zusammengefasst.

Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie

Wie auch schon im letzten Jahr stand die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) und dabei insbesondere die neuen Behandlungsoptionen im Vordergrund. Die CLL Studie der Deutschen CLL Studiengruppe schaffte es sogar in die plenary session und erreichte damit eine grosse Aufmerksamkeit (Abstrakt 6). In der dreiarmligen Studie bei behandlungsbedürftigen CLL Patienten mit Komorbiditäten (CIRS > 6 bzw. Kreatinin-Clearance < 70 ml/min.) wurde Rituximab + Chlorambucil vs. GA101 + Chlorambucil vs. Chlorambucil mono getestet. Erste Ergebnisse waren bereits am ASCO Kongress im Mai 2013 präsentiert worden und zeigten im Vergleich zwischen Monotherapie Chlorambucil und Chlorambucil + Antikörper (Rituximab oder GA101) eine Überlegenheit für den Kombinationsarm bzgl. Ansprechraten, Dauer des Ansprechens und des Progressions-freien-Überlebens (PFS). In der nun vorgestellten Analyse wurden die beiden Antikörperarme direkt miteinander verglichen. Dabei zeigte sich bei einer knapp 19-monatigen Nachbeobachtungszeit eine signifikante Überlegenheit für die Kombina-



Prof. Dr. med.
Christoph Renner
Zürich

tion aus GA101 + Chlorambucil bezogen auf das PFS (26,7 vs. 15,2 Monate; $p < 0,0001$). Gleichzeitig favorisierte auch die MRD Negativität 3 Monate nach Therapieende eindeutig den GA101 + Chlorambucil Arm sowohl bei Analyse des Bluts (3,3% vs. 37,7%; $p < 0,0001$) aber auch Knochenmarks (2,6% vs. 19,5%; $p < 0,0001$). Diese Daten haben bereits eine Zulassung der Kombination (GA101 + Chlorambucil) in den USA in der CLL-Erstlinientherapie bewirkt. In der Schweiz läuft derzeit eine CLL-Studie (GREEN Studie) mit GA101 in Kombination mit verschiedenen Zytostatika oder auch als Monotherapie, so dass auch bei uns Erfahrung mit dieser neuen Antikörpersubstanz in der CLL Therapie gesammelt werden kann.

Auch bei Studien mit neuen Substanzen wurden insbesondere auf dem Gebiet der CLL deutliche Fortschritte verzeichnet. Der Einsatz von Idelalisib als PI3K δ -Inhibitor bei refraktärer/rezidivierender CLL bzw. indolenten Lymphomen zeigte eine sehr hohe Ansprechrate (overall response rate (ORR)) von 57% (Abstrakt 85). Für die Ansprechrate bedeutend ist, dass in diesem zum Teil sehr stark vorbehandelten Kollektiv (total 125 Patienten) 6% aller Patienten eine CR und 50% eine PR erreichten. Die Nebenwirkungsrate war niedrig und manifestierte sich vornehmlich in Form einer Diarrhö, Fatigue, Nausea oder Husten.

Als weitere neue Substanz mit hoher Aktivität in der CLL Behandlung erweist sich der BCL-2-Inhibitor ABT-199 (Abstrakt 872) mit einer ORR von 84%, d.h. einer CR von 21% und PR von 63% bei insgesamt 56 zum Teil stark vorbehandelten Patienten. Sehr erfreulich ist, dass sowohl unter PI3K δ auch BCL-2-Inhibitor-Therapie prognostisch ungünstige Subgruppen (insbes. Patienten mit del17p) gut ansprechen und im Vergleich zum Rest-Kollektiv identische Ansprechraten und Krankheitsverläufe aufweisen.

Therapie des Follikulären Lymphoms

Aus Schweizer Sicht bedeutsam war sicherlich die Vorstellung der SAKK 35/03 Studie in der Erstlinientherapie des Follikulären Lymphoms (FL, Abstrakt 508). In dieser internationalen Phase III Studie haben Patienten (total 240 eingeschlossene Patienten) mit behandlungsbedürftigem FL Grad I, II, IIIA zunächst eine wöchentliche Rituximab (R) -Behandlung (375 mg/m²) für 4 Wochen erhalten. Patienten mit dokumentiertem Ansprechen (PR oder CR) haben anschliessend eine Rituximab-Erhaltungstherapie in 2-monatigen Abständen erhalten. Randomisiert verglichen wurden 4 Gaben (d.h. eine Dauer von 8 Monaten, Gruppe A) versus einer Rituximab-Gabe bis zur Progression, max. für 5 Jahre (Gruppe B). Bezüglich des primären Endpunkts (Event-free-Survivals (EFS)) lag das mediane EFS in Gruppe A bei 3,4 Jahren und in Gruppe B bei 5,3 Jahren ($p=0,14$). Vergleicht man die Patientengruppen erst ab acht Monaten nach Randomisation, d.h. nach Beendigung der Therapie im Arm A, so ergab sich eine signifikante Verlängerung des EFS mit 7,1 Jahren in Arm B zu 2,9 Jahren in Arm A ($p=0,004$). Bisher zeigt sich kein Unterschied bzgl. des OS. Die Nebenwirkungsrate war in beiden Armen sehr ähnlich und unterschied sich nicht signifikant. Damit bestätigt die Studie die häufig verwendete Praxis einer Chemotherapie-freien, rein auf der Immuntherapie basierenden Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms.

Die französische Studiengruppe stellte eine Aktualisierung der PRIMA Studie vor (Abstrakt 509). In dieser randomisierten Phase III Studie wurde nach Rituximab + Chemotherapie-haltiger Induktionstherapie der Stellenwert einer zweijährigen Rituximab Erhaltungstherapie (375 mg/m² alle zwei Monate) getestet. Bisherige Analysen hatten eine signifikante Überlegenheit bezüglich PFS bei fehlender Überlegenheit bezogen auf das Gesamtüberleben (OS) ergeben. In der nun vorliegenden 6-Jahresanalyse wurden diese Daten bestätigt. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von aktuell 73 Monaten (ab Randomisation) zeigte sich zugunsten der Rituximab-Erhaltung ein PFS von 59,2% zu 42,7% ($p < 0,0001$). Für den klinischen Einsatz bedeutsam waren weitergehende Analysen, die zum Beispiel eine niedrige und in beiden Armen vergleichbare Transformation in ein aggressives Lymphom zeigten. Auch die Ansprechrate auf eine Zweitlinientherapie bei Progression betrug 79% im Beobachtungsarm und 76% im Rituximab-Erhaltungsarm. Bezogen auf das OS zeigt sich weiterhin kein signifikanter Unterschied. Das 6-Jahres OS beträgt 88,7% im Beobachtungs- und 87,4% im Rituximab-Arm. Zusammenfassend kann damit gesagt werden, dass die Rituximab-Erhaltungstherapie sicher und bezogen auf das PFS signifikant überlegen ist.

Offen ist immer noch die Frage, ob z.B. eine einmalige Radioimmuntherapie (RIT) mit CD20-spezifischen Antikörpern die 24-monatige Rituximab-Erhaltungstherapie ersetzen kann. Die spanische Studiengruppe ging dieser Frage in einer Phase II Studie nach (Abstrakt 369). Von 146 eingeschlossenen FL-Patienten sprachen

124 Patienten auf R-CHOP Induktionstherapie an (mindestens PR oder CR) und wurden im Verhältnis 1:1 in Arm A (RIT) bzw. Arm B (Rituximab-Erhaltung alle zwei Monate für zwei Jahre) randomisiert. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 37 Monaten zeigte sich ein PFS von 64% für Arm A und 86% für Arm B ($p=0,01$). Damit wird es die RIT schwierig haben, die Antikörper-basierte Erhaltungstherapie zu verdrängen.

Die Deutsche GLSG Studiengruppe stellte eine Analyse zur Frage der optimalen Konsolidierung in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms nach Erreichen einer Remission auf Induktionstherapie vor (Abstrakt 419). Dabei wurden der Stellenwert einer Hochdosistherapie (HDT) mit autologem Stammzellersatz (ASCT) im Vergleich zu einer IFNa Erhaltungstherapie in der CHOP vs. R-CHOP Ära analysiert. Insgesamt wurden 940 Patienten aus verschiedenen Studien der Arbeitsgruppe eingeschlossen. 472 Patienten hatten eine HDT mit ASCT erhalten, 468 eine IFNa Erhaltungstherapie. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren zeigte sich für Patienten mit R-haltiger Induktionstherapie nur ein geringer, statistisch nicht-signifikanter Benefit für den Einsatz der HDT mit ASCT im Vergleich zur IFNa Erhaltungstherapie ($p < 0,11$). Für die Gruppe der R-freien Induktionstherapien ergab sich ein hochsignifikanter Vorteil bezogen auf das failure-free-survival (FFS) zugunsten der HDT mit ASCT ($p < 0,0001$). Damit kann auf Grundlage dieser Studienergebnisse die Bedeutung einer konsolidieren HDT mit ASCT im Zeitalter einer R-haltigen Induktionstherapie bei FL-Patienten zumindest in der Erstlinientherapie in Frage gestellt werden und sollte daher bestimmten Subgruppen in der Rezidivsituation vorbehalten bleiben.



Therapie des Mantel-Zell Lymphoms

Zur Behandlung des Mantel-Zell Lymphoms (MCL) wurden diesmal nur wenige Studiendaten vorgestellt. Interessant war eine Studie der französischen LYSA Arbeitsgruppe (Abstrakt 370), die den Einsatz von Rituximab, Bendamustin, Bortezomib (sc) und Dexamethason in der Erstlinientherapie älterer MCL Patienten (> 65 J.) getestet hat. Von 76 eingeschlossenen Patienten konnten 70 Patienten analysiert werden. Geplant war die Applikation von max. 6 Zyklen in vierwöchigen Abständen. Die nun präsentierte Interim-Analyse zeigte die Ansprechraten nach vier Therapiezyklen und wies mit einer ORR von 87% bei einer CR-Rate von 60% und PR-Rate von 20% PR vielversprechende Ergebnisse auf. Zu beachten sind aber vier therapiebedingte Todesfälle. Ansonsten lag die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen im zu erwartenden Rahmen und führte nur selten zu Zyklusverschiebungen oder Dosisreduktionen.

Therapie aggressiver B-Zell Lymphome

Zum Thema aggressiver B-Zell Lymphome und hier insbesondere der diffus-grosszelligen B-Zell Lymphome (DLBCL) wurden mehrere Studien zum einen mit der Frage bzgl. einer Optimierung der Standardtherapie R-CHOP, zum anderen auch zur Identifizierung therapeutisch bzw. prognostisch relevanter Subgruppen und damit einer möglicherweise bestehenden Notwendigkeit einer frühen Therapieintensivierung präsentiert. Die italienische FIL Studiengruppe (Abstrakt 850) zeigte die finale Analyse ihrer Lenalidomid + R-CHOP Erstlinientherapie in der Behandlung älterer DLBCL-Patienten mit Hochrisiko-Konstellation. Bei den 49 eingeschlossenen Patienten konnte eine Gesamtansprechrate von 92% mit 86% CR und 6% PR erzielt werden. Wie bereits in den vorhergehenden Analysen aufgezeigt, war die Verträglichkeit sehr gut und die Kombination aus Lenalidomid + R-CHOP ist mit einer hohen Dosisadhärenz in der Regel gut durchführbar. Subgruppenanalysen bzgl. Ansprechraten bei Patienten mit GCB vs non-GCB Subtyp zeigten identische Werte von 88% in beiden Gruppen. Auch bezogen auf das 2-Jahres-PFS ergab sich mit 71% in der GCB vs. und 81% in der non-GCB Gruppe kein signifikanter Unterschied. Damit erscheint die Kombination aus Lenalidomid + R-CHOP insbesondere in der Subgruppe der bisher als ungünstig zu bezeichnenden Patienten mit non-GCB Status sehr erfolgversprechend zu sein und wird in einer derzeit laufenden Phase III Studie prospektiv randomisiert getestet.

Mehrere Arbeitsgruppen stellten die Frage nach einer optimalen Therapie von DLBCL Patienten mit ungünstigem Risikoprofil und hier vornehmlich bei Vorliegen eines sog. double-hit Lymphoms (DHL). In einer retrospektiven Analyse bei 106 DHL Patienten wurde der Stellenwert einer HDT mit ASCT im Rahmen der Erstlinientherapie analysiert (Abstrakt 604). Dabei profitierten insbesondere Patienten ohne Erreichen einer CR nach Induktionstherapie von einer HDT mit ASCT. Der Einsatz einer R-EPOCH Induktions-Chemotherapie zeigte im Vergleich zu R-CHOP höhere CR-Raten (67,8% vs. 48,8%) und ist damit wahrscheinlich das in dieser Situation zu bevorzugende Induktionsregimen vor HDT. Es muss aber kritisch festgehalten werden, dass es sich dabei um eine retrospektive nicht randomisierte Studie handelt und nur eine prospektive Studie eindeutige Antworten geben kann.

In einer zweiten Studie wurde der Stellenwert einer konsolidierenden Strahlentherapie bei DLBCL Patient mit MYC Translokation retrospektiv an dem Datensatz des DLBCL R-CHOP Konsortiums getestet (Abstrakt 641). Patienten mit MYC Translokation haben häufiger eine sog. bulk-Manifestation, Extranodalbefälle und insgesamt ein schlechteres PFS als auch OS. In der vorliegenden retrospektiven Analyse des International DLBCL Consortiums zeigte sich, dass die Strahlentherapie als konsolidierende Therapie sowohl die OS ($p=0,018$) als auch PFS-Rate ($p=0,015$) signifikant verbessern kann. Dabei profitieren insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, die keine CR auf Induktionstherapie erreichen.

Therapie des Hodgkin Lymphoms

In der Erstlinientherapie des Hodgkin Lymphoms wird weiterhin versucht, durch Dosisreduktion oder sogar Elimination einzelner Substanzen bei Beibehaltung hoher Ansprechraten die (Langzeit-) Toxizitäten zu senken. Dies gilt insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und intensiver Therapie, d.h. zumeist Einsatz des BEACOPP Regimes. Die GHSG hat daher in einer retrospektiven Analyse ihrer HD12 und HD15 Studien die Frage nach der Bedeutung von Bleomycin und Vincristin gestellt (Abstrakt 637). Beide Substanzen besitzen eine potentiell hohe Toxizität (Lunge, Nervensystem) und werden daher im Behandlungsverlauf häufig in der Dosis reduziert oder sogar komplett weggelassen. In der Analyse zeigte sich, dass bei total 3309 Patienten im Therapieverlauf bei 10,9% aller Patienten Bleomycin und bei 21,7% Vincristin gestoppt wurde. Vergleich man nun die Kohorte, die vier oder weniger Zyklen mit der Kohorte, die mehr als vier Zyklen Bleomycin erhalten hat, so ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. 6-Jahres OS und PFS. Ähnliche Daten ergaben sich für Vincristin, sodass die Arbeitsgruppe die These aufstellt, dass beide Substanzen nur eine geringe Bedeutung im Behandlungskonzept besitzen. Allerdings sollten voreilige Rückschlüsse vermieden und erst prospektiv randomisierte Studien durchgeführt werden, um den Stellenwert bzw. den fehlenden Stellenwert dieser Substanzen korrekt belegen zu können.

Von den neuen Substanzen mit bewiesener Wirksamkeit in der Behandlung des Hodgkin Lymphoms besitzen die HDAC Inhibitoren und hier sicherlich Panobinostat einen hohen Stellenwert. Um die Ansprechrate in der Rezidivsituation vor Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz zu verbessern wurde daher eine Kombination aus ICE Chemotherapie mit Panobinostat in einer Phase I Studie bei 21 Patienten getestet (Abstrakt 252). Dabei zeigte sich keine signifikante Zunahme der Toxizität durch die Kombinationstherapie bei einer hohen Ansprech- (ORR 86%) und CR-Rate (71%). Alle Patienten mit Therapieansprechen konnten anschließend einer Transplantation unterzogen werden. Damit ist der Einsatz von Panobinostat sicherlich eine interessante Erweiterung der Therapiemöglichkeiten in der Rezidivsituation und wird derzeit auch in der Erstlinientherapie getestet.

▼ Prof. Dr. med. Christoph Renner, Zürich