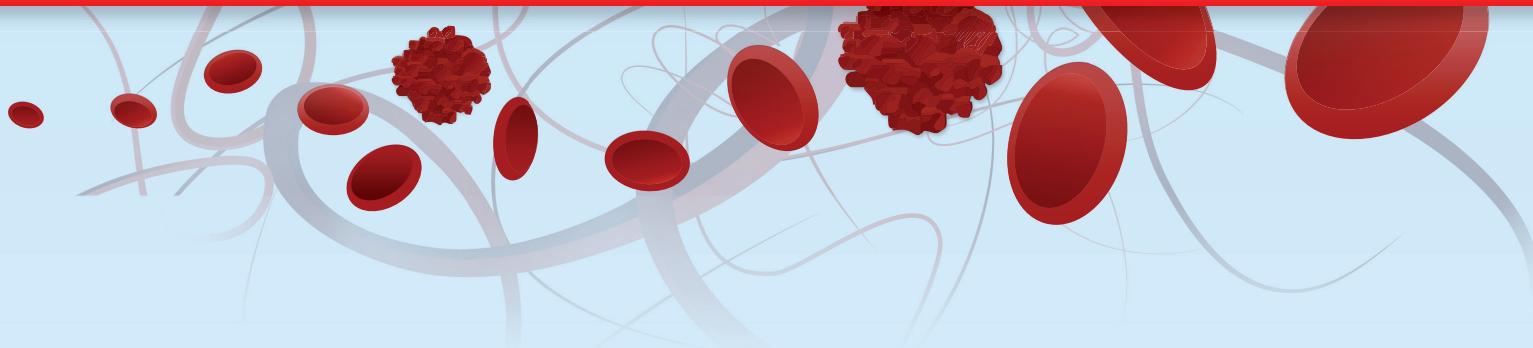




CONGRESS CORE FACTS
hematooncology.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt

Juni | 2015



ICML 2015

■ Prof. Dr. Georg Lenz, Translationale Onkologie, Universitätsklinikum Münster

Neues zur Therapie maligner Lymphome: Highlights von der 13. ICML

www.hematooncology.com



Liebe Kollegen und Kolleginnen,

auf der diesjährigen 13. International Conference on Malignant Lymphoma (ICML), die alle zwei Jahre in Lugano in der Schweiz stattfindet, diskutierten wieder mehr als 3.000 Ärzte und Forscher aus aller Welt über die neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet der lymphoiden Neoplasien.

In dem hier vorliegenden Bericht finden Sie eine Zusammenfassung der meiner Meinung nach wichtigsten Präsentationen, die ich für Sie auf der ICML besucht habe. Neben Studien zu neuen Kombinationstherapien beim diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom und Mantelzelllymphom gab es auch interessante neue Aspekte im Hinblick auf die Therapie der Hodgkin-Lymphome, beispielsweise was die Rolle des sogenannten „Interim-PET-CTs“ zur Therapiesteuerung betrifft oder in puncto neue immunmodulatorische Therapien.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre und hoffe, Ihnen damit neue Anregungen für Ihre klinische Tätigkeit geben zu können.

Mit kollegialen Grüßen



Prof. Dr. Georg
Lenz, Translationale
Onkologie,
Universitätsklinikum
Münster

Neues zur Therapie maligner Lymphome: Highlights von der 13. ICML

Prof. Dr. med. Georg Lenz, Translationale Onkologie, Universitätsklinikum Münster



Neue therapeutische Strategien und der Einsatz neuer innovativer Substanzen waren die zentralen Themen auf der 13. International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) in Lugano. Unterschiedliche klinische Studien bei verschiedenen Lymphomsubtypen wurden zu diesem Thema präsentiert. Außerdem wurden unterschiedliche Arbeiten zur weiteren molekularen Klassifikation von malignen Lymphomen vorgestellt. Eine molekulare Diagnostik erscheint im Zeitalter spezifischer und zielgerichteter Therapien als unabdingbar. Im Folgenden finden Sie einen Überblick über einige der interessantesten Ergebnisse der auf der 13. ICML vorgestellten Studien.

❖ Neues zur Therapie diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome

Etwa 60 bis 65 % der betroffenen Patienten mit diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) können durch eine kombinierte Behandlung mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab und einer CHOP-Chemotherapie geheilt werden. Die applizierte Therapie ist dabei in der Regel vom Risikoprofil der Patienten abhängig. Dieses wird in der Regel immer noch durch den International Prognostic Index (IPI) abgeschätzt. Dabei weisen Patienten mit einem hohen IPI-Risikoprofil häufig eine schlechtere Prognose auf [1]. Die Frage, ob eine Therapieintensivierung zu einer Verbesserung der Langzeitergebnisse führt, ist bislang allerdings nicht sicher geklärt. Entsprechend führten McMillan et al. bei DLBCL-Patienten mit drei bis fünf IPI-Risikofaktoren eine Studie mit einer intensiven Chemotherapie bestehend aus R-CODOX-M und R-IVAC durch [2]. Dabei zeigten sich Ansprechraten von 75,2 % (CR/CRu: 45,9 %; PR: 29,4 %) sowie ein progressionsfreies Überleben nach zwei Jahren von 67,9 %. Allerdings kam es bei allen Patienten zu Grad-3/4-Toxizitäten. Insofern erscheint die Kombination von R-CODOX-M und R-IVAC in der IPI-3–5-Risikogruppe als eine wirksame aber auch toxische Kombinationstherapie. Ein längeres Follow-up ist allerdings notwendig, um die Wirksamkeit endgültig zu beurteilen.

In einer weiteren Studie untersuchten Hitz und Kollegen im Rahmen einer multizentrischen Phase-II-Studie die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Rituximab, Bendamustin und Lenalidomid bei Patienten mit rezidiviertem beziehungsweise therapierefraktärem DLBCL sowie bei Patienten, bei denen keine intensive Primärtherapie möglich war [3]. Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem DLBCL, die mit Rituximab vorbehandelt sind, zeichnen sich durch eine äußerst schlechte Prognose aus [4]. Insgesamt wurden 41 Patienten in diese Studie eingeschlossen. 15 (37 %) der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen (CR/CRu) während bei 10 (24 %) Patienten ein partielle Ansprechen (PR) durch die Kombinationsbehandlung erzielt werden konnte. Die mediane Dauer des Ansprechens (median response duration) lag bei 6,8 Monaten, während das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,8 Monaten lag. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 14,4 Monaten.

Fazit

- Die Kombination aus R-CODOX-M und R-IVAC stellt eine wahrscheinlich wirksame Therapie dar, die allerdings mit signifikanten Toxizitäten assoziiert ist.
- Die Kombinationsbehandlung mit Rituximab, Bendamustin und Lenalidomid zeigt ein vielversprechendes Ansprechen bei Patienten mit rezidiviertem beziehungsweise therapierefraktärem DLBCL oder bei Patienten, bei denen keine intensive Primärtherapie möglich ist.

❖ Neues zur Therapie von Mantelzelllymphomen

Trotz der Fortschritte in den letzten Jahren in der Behandlung des fortgeschrittenen Mantelzelllymphoms (MCL) sind betroffene Patienten immer noch von einer ungünstigen Prognose betroffen [5]. Insofern sind neue therapeutische Ansätze dringend erforderlich. Der orale Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) Ibrutinib wurde 2014 für die Behandlung von rezidivierten und therapierefraktären MCL-Patienten zugelassen. In einer Phase-II-Studie sprachen etwa 70 % der MCL-Patienten auf eine Monotherapie mit Ibrutinib an [6]. In einer retrospektiven Analyse untersuchten Martin und Kollegen das Überleben von MCL-Patienten, die eine Krankheitsprogression unter der Behandlung mit Ibrutinib zeigten [7]. Insgesamt wurden 106 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen. Durchschnittlich wurden die Patienten für vier Monate mit Ibrutinib behandelt. Nach Beendigung der Ibrutinib-Behandlung betrug das mediane Gesamtüberleben (OS) bei diesen Patienten nur 2,9 Monate. Diese Daten legen nahe, dass Patienten, die im Rezidiv beziehungsweise in der therapierefraktären Situation unter Ibrutinib eine Krankheitsprogredienz zeigen, durch eine äußerst ungünstige Prognose charakterisiert sind.

Fazit

- Patienten, die unter Ibrutinib eine Krankheitsprogredienz aufweisen, sind durch eine schlechte Prognose gekennzeichnet.
- Neue therapeutische Strategien sind nach Auftreten einer Ibrutinib-Resistenz dringend indiziert.

„Die Behandlung von Patienten, die unter Ibrutinib eine Krankheitsprogredienz aufweisen, stellt eine große Herausforderung dar.“ Prof. Dr. Georg Lenz

Auf dem diesjährigen Symposium wurden unterschiedliche Studien zur Wirksamkeit von Lenalidomid-haltigen Kombinationsbehandlungen bei MCL-Patienten vorgestellt. Lenalidomid als Monotherapie bei rezidivierten und therapierefraktären MCL-Patienten zeigt ein Ansprechen in circa 30 bis 35 % der Fälle [8]. Interessanterweise ist allerdings die mediane Dauer des Ansprechens mit circa 16 Monaten relativ lange [8]. Albertsson-Lindblad und Kollegen stellten nun Ergebnisse einer multizentrischen Phase-I/II-Studie (LENA_BERIT) der Nordic Lymphoma Group (NLG) zur Kombination von Lenalidomid, Rituximab und Bendamustin gefolgt von einer Monotherapie mit Lenalidomid über sieben Monate bei bislang unbehandelten MCL-Patienten, die älter als 65 Jahre waren, vor [9]. In der Phase I zeigte sich eine maximal tolerierte Dosis (MTD) von Lenalidomid von 10 mg bei Applikation in den Zyklen zwei bis fünf. Insgesamt wurden 51

Patienten in diese Studie eingeschlossen. Die Gesamtansprechraten nach sechs Zyklen lagen bei 91 %, wobei 78 % der Patienten eine komplette Remission erreichten. Nach einem Follow-up von 31 Monaten lagen das mediane progressionsfreie Überleben bei 42 Monaten und das mediane Gesamtüberleben bei 53 Monaten. Hinsichtlich der Nebenwirkungen traten allerdings bei 21 Patienten Grad-3–5-Infektionen auf.

In einer weiteren Studie untersuchten Zaja et al. ebenfalls die Effektivität der Kombination von Lenalidomid, Rituximab und Bendamustin (R2B) [10]. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung als Zweitlinientherapie untersucht. Insgesamt wurden 42 Patienten im Rahmen der Studie behandelt. Die Patienten erhielten initial eine Induktionstherapie mit vier Zyklen, bestehend aus Lenalidomid, Rituximab und Bendamustin. Patienten, die entweder eine komplette oder eine partielle Remission zeigten, erhielten im Anschluss zwei Zyklen einer konsolidierenden Behandlung, bestehend aus Rituximab und Lenalidomid, und bei weiterem Ansprechen eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid von bis zu 18 Zyklen. Die Gesamtansprechraten lagen bei 79 % und die Rate an kompletten Remissionen bei 55 % nach der Induktion und der Konsolidierung. Nach einem medianen Follow-up von 20 Monaten lag das progressionsfreie Überleben nach zwei Jahren bei 51 % und das Zwei-Jahres-Gesamtüberleben bei 66 %. Hinsichtlich der Nebenwirkungen traten insbesondere hämatologische Toxizitäten auf.

Fazit

- Die Kombinationsbehandlung mit Lenalidomid, Rituximab und Bendamustin zeigt eine hohe Wirksamkeit bei Patienten mit MCL in der Primärtherapie sowie als Zweitlinientherapie.
- Insbesondere bei älteren Patienten ist der Einsatz von Lenalidomid, Rituximab und Bendamustin häufig mit Infektionen assoziiert.

„Weitere Studien sind notwendig, um den endgültigen Stellenwert einer Kombinationsbehandlung mit Lenalidomid, Rituximab und Bendamustin bei MCL-Patienten beurteilen zu können.“ Prof. Dr. Georg Lenz

❖ Neues zur Therapie des Hodgkin-Lymphoms

Sehr interessante Daten zum Hodgkin-Lymphom wurden im Rahmen der Plenary Session auf dem diesjährigen Kongress vorgestellt. Die Rolle des sogenannten „interim PET-CTs“ zur Therapiesteuerung wurde im Rahmen der international durchgeführten RATHL-Studie untersucht [11]. In diese Studie wurden insgesamt 1.214 Patienten eingeschlossen. Nach einem initialen PET-CT zur Beurteilung der Krankheitsausbreitung (PET1) und zwei Zyklen einer ABVD-Chemotherapie erhielten die Patienten ein PET-CT (PET2) zur Beurteilung des Therapieerfolges. Patienten, die ein negatives PET-CT aufwiesen, wurden anschließend randomisiert und erhielten entweder vier weitere ABVD-Zyklen oder vier Zyklen einer Behandlung mit AVD. Im Gegensatz dazu wurde die Therapie bei Patienten mit einem positiven PET-CT intensiviert und die Patienten erhielten entweder vier Zyklen einer Behandlung mit BEACOPP-14 oder drei Zyklen einer Therapie mit BEACOPP eskaliert. Im Anschluss erhielten die Patienten ein weiteres PET-CT (PET3). PET-CT-negative Patienten erhielten zwei weitere Zyklen BEACOPP-14 oder einen

Zyklus BEACOPP eskaliert, während PET-CT-positive Patienten eine weitere Therapie außerhalb der Studie erhielten. Das PET2 war bei 84 % der Patienten negativ und 952 Patienten wurden zwischen ABVD und AVD randomisiert. Nach einem medianen Follow-up von 32 Monaten zeigte sich kein Unterschied im progressionsfreien oder Gesamtüberleben nach ABVD oder AVD. Patienten, die mit ABVD behandelt wurden, wiesen allerdings häufiger eine pulmonale Toxizität auf. Diese Daten legen nahe, dass bei PET-CT-negativen Patienten auf die Applikation von Bleomycin verzichtet werden könnte. Bei Patienten mit einem positiven PET2 zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit BEACOPP-14 oder BEACOPP eskaliert, und 74 % der Patienten erzielten ein negatives PET3.

Fazit

- Bei „interim-PET-CT“-negativen Patienten nach zwei Zyklen ABVD-Behandlung kann möglicherweise auf die Applikation von Bleomycin verzichtet werden.
- ❖ **Neue immunmodulatorische Substanzen weisen eine hohe Wirksamkeit beim Hodgkin-Lymphom auf**

Patienten mit therapierefraktärem Hodgkin-Lymphom weisen weiterhin eine schlechte Prognose auf [12]. Insofern sind neue therapeutische Ansätze dringend notwendig. Der PD-1-Signalweg fungiert als sogenannter „Checkpoint“ der T-Zell-vermittelten Antitumor-Antwort. Der Rezeptor PD-1 (Programmed cell death protein 1) auf den T-Zellen wirkt immunregulierend. Der humane PD-1-Antikörper Nivolumab blockiert die Interaktion des PD-1-Rezeptors auf den T-Zellen mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 und reaktiviert auf diese Weise die körpereigene Antitumor-Immunität. Er zeigte bei unterschiedlichen soliden Tumoren zum Teil sehr beeindruckende Ergebnisse [13]. Im Rahmen des Lugano-ICML-Symposiums präsentierten Timmerman und Kollegen ein Update einer Studie, die den Einsatz von Nivolumab bei 105 Patienten mit unterschiedlichen malignen Lymphomen untersuchte [14]. Insbesondere bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom konnte eine sehr gute Wirksamkeit von Nivolumab gezeigt werden, da 20 von 23 Patienten (87 %) ein Ansprechen (ORR) erzielten (Tab.1) bei einer medianen Ansprechdauer von 9 bis mehr als 91 Wochen (Abb.1). Die Verträglichkeit war insgesamt gut. Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung war Fatigue, die in 15 % der Fälle auftrat.

Tumortyp	# Pat.	ORR	CR	PR	SD
Hodgkin-Lymphom	23	20 (87)	6 (26)	14 (61)	3 (13)
B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome	31	8 (26)	3 (10)	5 (16)	16 (52)
Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	11	4 (36)	2 (18)	2 (18)	3 (27)
Follikuläres Lymphom	10	4 (40)	1 (10)	3 (30)	6 (60)
Mantelzelllymphom	4	0	0	0	3 (75)
Primäres mediastinales B-Zell-Lymphom	2	0	0	0	2 (100)
Andere B-NHL (SLL n = 3, MZL n = 1)	4	0	0	0	2 (50)
T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome	23	4 (17)	0	4 (17)	10 (43)
CTCL/MF	13	2 (15)	0	2 (15)	9 (69)
Peripheres T-Zell-Lymphom	5	2 (40)	0	2 (40)	0
Andere T-NHL	5	0	0	0	1 (20)
Multiples Myelom	27	1 (4)	1 (4)	0	17 (63)

Tab. 1: Bestes Ansprechen unter einer Therapie mit dem PD1-Antikörper Nivolumab bei unterschiedlichen malignen Lymphomen (modifiziert nach Timmerman J et al. Plenary Session, ICML 2015, Lugano, abstract 010 [14]).

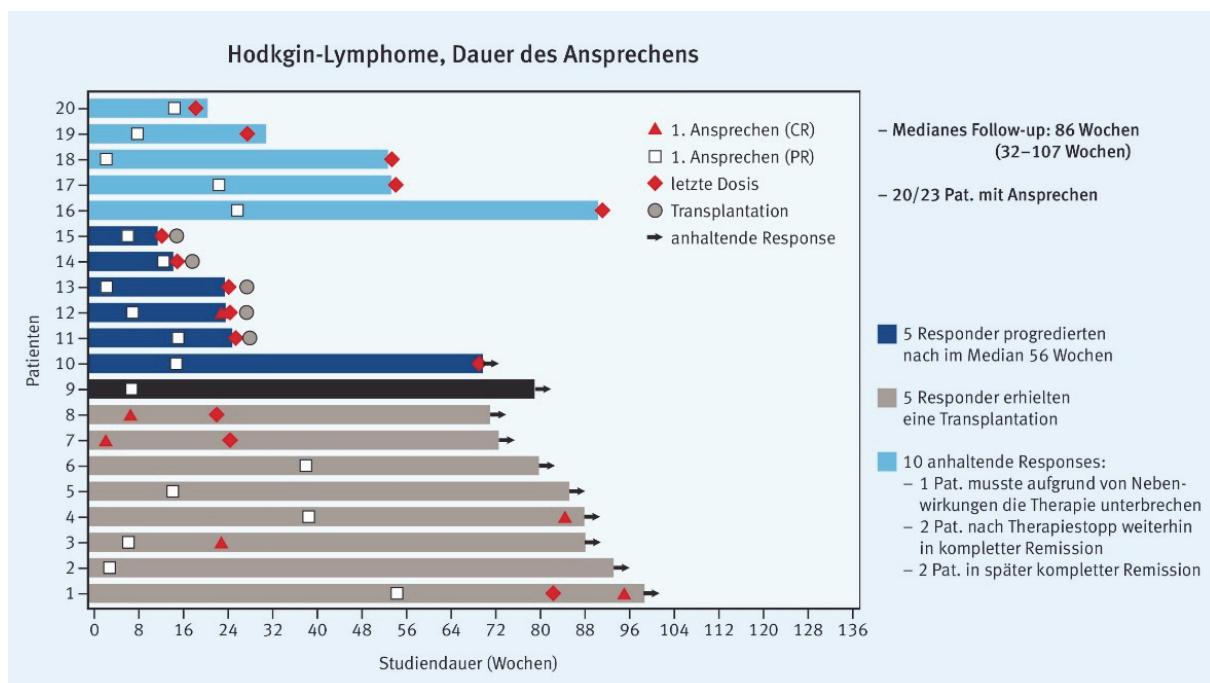


Abb. 1: Dauer des Ansprechens unter einer Therapie mit dem PD1-Antikörper Nivolumab beim Hodgkin-Lymphom (modifiziert nach Timmerman J et al. Plenary Session, ICML 2015, Lugano, abstract 010 [14]).

Fazit

- Nivolumab zeigt in einer ersten Studie sehr beeindruckende Ergebnisse insbesondere bei Patienten mit rezidiviertem beziehungsweise therapierefraktärem Hodgkin Lymphom.

„Die ersten Ergebnisse zu Nivolumab bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem Hodgkin-Lymphom sind äußerst vielversprechend, wobei weitere Studienergebnisse abgewartet werden sollten“. Prof. Dr. Georg Lenz

❖ Quellen

1. Martelli M et al. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2013;87(2):146–171
2. Mc Millan AK et al. Front line therapy with R-CODOX-M and R-IVAC in poor risk diffuse large B cell lymphoma (IPI 3-5) yields a good outcome without transplantation: A phase 2 UK NCRI/LRR trial. Presented at Oral Presentations: Aggressive lymphoma, ICML 2015, Lugano, abstract 130
3. Hitz F et al. Rituximab, Bendamustine and lenalidomide in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphoma not eligible for salvage chemotherapy. Phase II trial- SAKK 38/08. Presented at Oral Presentations: "Focus on...." Session: ImiDs in lymphoma, ICML 2015, Lugano, abstract 015
4. Gisselbrecht C et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28(27):4184–4190
5. Dreyling M and Hiddemann W. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:542–551
6. Wang ML et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507–516
7. Martin P et al. Poor overall survival of patients with ibrutinib-resistant mantle cell lymphoma. Presented at Poster Presentations: Mantle Cell Lymphomas, ICML 2015, Lugano, abstract 207
8. Zinzani PL et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. Ann Oncol 2013;24(11):2892–2897
9. Albertsson-Lindblad A et al. Lenalidomide-rituximab-bendamustine in first line for patients < 65 with mantle cell lymphoma: final results of the nordic lymphoma group MCL4 (LENA-BERIT) phase I/II trial. Presented at Oral Presentations: Mantle cell lymphoma, ICML 2015, Lugano, abstract 060
10. Zaja F et al. Rituximab, lenalidomide, bendamustine second line therapy in mantle cell lymphoma: A phase II study of the fondazione italiana linfomi (FIL). Presented at Oral Presentations: "Focus on...." Session: ImiDs in lymphoma, ICML 2015, Lugano, abstract 014
11. Johnson PW et al. Response-adapted therapy based on interim FDG-PET scans in advanced Hodgkin-lymphoma: First analysis of the safety of de-escalation and efficacy of escalation in the international RATHL study (CRUK/07/033). Presented at Plenary Session, ICML 2015, Lugano, abstract 008
12. Von Treschkow B, Engert A. Refractory Hodgkin lymphoma. Curr Opin Oncol. 2013;25(5):463–469
13. Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320–330
14. Timmerman J et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory lymphoid malignancies and classical Hodgkin lymphoma: Updated results of a phase 1 study (CA209-039). Presented at Plenary Session, ICML 2015, Lugano, abstract 010

Kongressnews in die Praxis übersetzt

hematooncology.com

hematooncology.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte und bietet hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.

www.hematooncology.com

Internationale Kongresse bieten eine Flut an neuen Informationen, die den einzelnen Teilnehmer nicht selten überfordern. Auch kann nicht jeder selbst auf alle Kongresse fahren, man möchte aber dennoch zeitnah über aktuelle Entwicklungen informiert sein.

Ziel von hematooncology.com ist es, dem Leser einen leichten Zugang zu wichtigen Highlights von internationalen hämatologischen Kongressen in deutscher Sprache zu ermöglichen – übersichtlich strukturiert und praxisnah aufbereitet. Die theoretischen Ergebnisse der wissenschaftlichen Veranstaltungen werden Session-übergreifend und praxisnah in den aktuellen ärztlichen Alltag eingeordnet.

Impressum

medizinwelten-services GmbH
Marktstr. 4, 70372 Stuttgart
Telefon: +49 711 217486-0
E-Mail: info@medizinwelten-services.com

hematooncology.com wird von der Celgene GmbH unterstützt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Celgene GmbH. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.