

Hämatologische Malignome

Highlights von der ASH-Jahrestagung

Die Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH), weltweit der grösste hämatologische Kongress, der unlängst im US-amerikanischen Atlanta stattfand, bot Fortbildungen für den praktizierenden Hämatologen zu rund 30 Teilgebieten seines Fachs und vor allem neueste wissenschaftliche Studienresultate.

Im Folgenden sind relevante Erkenntnisse des Kongresses für verschiedene Indikationen zusammengefasst.

CLL: innovative zielgerichtete Therapien**Therapien mit Ibrutinib**

Die Kohorten-Phase-Ib/II-Studie PCYC-1102-CA mit 116 Patienten untersuchte die Monotherapie mit Ibrutinib, einem Brutons-Tyrosin-Kinase-Inhibitor, bei therapienaiven (≥ 65 Jahre) und rezidivierten/refraktären CLL/SLL-Patienten respektive Hochrisikopatienten, definiert als Patienten mit del17p/TP53-Mutation oder del11q-Deletion oder einer Remission nach Erstlinien-Chemoimmuntherapie < 3 Jahre (1). Ein Ansprechen wurde bei 71% der therapienaiven, bei 67% der rezidivierten/refraktären und bei 50% der Hochrisikopatienten erreicht. Weitere 10%, 20% und 29% der Patienten hatten eine partielle Remission mit Lymphozytose, 13%, 5% und 8% eine stabile Erkrankung. Ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) und ein medianes Gesamtüberleben (OS) wurden noch nicht erreicht. Nach 22 Monaten waren 96% der therapienaiven und 76% der rezidivierten/refraktären sowie Hochrisikopatienten nicht progredient; 96% beziehungsweise 85% waren noch am Leben. Es gab keine Hinweise auf kumulative Toxizitäten oder Langzeitsicherheitsbedenken.

In einer Studie mit 40 Patienten wurden dann die Aktivität und die Tolerabilität von *Ibrutinib in Kombination mit Rituximab (iR)* bei Hochrisikopatienten untersucht (2). Patienten erhielten über zwölf Monate täglich 420 mg Ibrutinib und zusätzlich im ersten Monat einmal pro Woche, danach über fünf Monate einmal pro Monat 375 mg/kg Rituximab. Die Patienten waren median 65 Jahre alt und im Schnitt mit 2,5 vorhergehenden Therapi-

en behandelt worden. Bei 31 Patienten war der IGHV nicht mutiert, 19 Patienten hatten eine del17p- oder eine TP53-Mutation, 13 eine 11q-Deletion. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von vier Monaten sind 38 der 40 Patienten noch ohne Krankheitsprogress.

Kombinationen mit Idelalisib

In einer Phase-Ib-Studie wurde untersucht, ob sich Idelalisib (GS-1101), ein oraler bioverfügbarer Tyrosinkinaseinhibitor von PI3Kδ, mit Rituximab und/oder Bendamustin kombinieren lässt (3). Insgesamt erhielten 52 Patienten *Idelalisib plus Rituximab* (GR, n = 19) oder *Bendamustin* (GB, n = 18) oder *Rituximab plus Bendamustin* (GBR, n = 15). Die Patienten waren median 61 bis 64 Jahre alt und hatten median 2 bis 4 Vortherapien erhalten. 37% (GR), 72% (GB) respektive 47% (GBR) der Patienten waren refraktär. Die Patienten verblieben durchschnittlich 17, 11 respektive 15 Monate unter Therapie. Ein Ansprechen (ORR) zeigten 79% (GR), 78% (GB) und 87% (GBR) der Patienten. Das 1- und 2-Jahres-PFS (alle Kohorten) betrug 68,7%, das 1-Jahres-OS 87,5% und das 2-Jahres-OS 84,0%. Die beiden Kombinationstherapien Idelalisib/Rituximab und Idelalisib/Bendamustin werden in den Phase-III-Studien GS-US-312-0115 und -0116 weiter untersucht.

AML: zielgerichtete Therapie für intensiv vorbehandelte Patienten

Quizartinib (AC220) ist ein oraler FLT3-Rezeptor-TKI, der sowohl gegen ITD-Mutation als auch Wildtyp-FLT3 aktiv ist. In einer Phase-II-Studie wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit der Quizartinib-Monotherapie bei FLT3-ITD-mutierten (+) und nicht mutierten (-) AML-Patienten untersucht (4). Die Daten von 137

Patienten (FLT3-ITD [+]: n = 99; FLT3-ITD [-]: n = 38) mit rezidivierter/refraktärer AML nach Zweitlinientherapie oder HSCT wurden ausgewertet. Das mediane Alter betrug 50 (FLT3-ITD [+]) respektive 55 Jahre (FLT3-ITD [-]). 68% der Patienten mit FLT3-ITD (+) sprachen auf die Therapie an (CRc: 44%), mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 11,3 Wochen und einem medianen Überleben von 23,1 Wochen. Patienten mit FLT3-ITD (-) zeigten eine Ansprechrate von 47% (CRc: 34%), mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 5,0 Wochen und einem medianen Gesamtüberleben von 25,6 Wochen. Je 34% der Patienten beider Gruppen konnten einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) zugeführt werden. 10% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Weitere Studien mit niedrigerer Dosierung von Quizartinib als Mono- und Kombinationstherapie sind geplant beziehungsweise bereits gestartet.

Lymphome: keine neuen Strategien beim diffus grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Bei aggressiven Lymphomen ist das PET-CT in der Bildgebung der Standard für Staging und Bestimmung des Remissionsstatus nach Beendigung der Therapie. Derzeit besteht das Bedürfnis, bereits während der andauernden sechs Therapiezyklen Scans durchzuführen, was allerdings kontrovers diskutiert wird. Ein negativer PET-Scan würde zu einer Fortsetzung der Therapie führen, das positive Ergebnis zur Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation. Vor fünf Jahren wurden die Kriterien des International Harmonization Project (IHP) für die Bestimmung des posttherapeutischen Remissionsstatus, nicht aber für eine Zwischenmessung definiert. Die für das Hodgkin-Lymphom verwendeten Deauville-Kriterien liefern beim DLBCL keine eindeutigen Ergebnisse. Verschiedene Studien zur I-PET-Problematik brachten keine Ergebnisse, die den

Einsatz von I-PET ausserhalb von Studien rechtfertigen würden. Zwei grosse Studien zu dieser Fragestellung (NCT00118209 und NCT00554164) werden derzeit durchgeführt.

Neue prädiktive Kriterien

Es ist bekannt, dass das DLBCL eine heterogene Erkrankung ist. Dennoch werden alle Patienten nach einem Standard behandelt. Klinische Faktoren, die rechtfertigen, von einer R-CHOP-Therapie abzuweichen, beschränken sich auf das Erkennen von Patienten mit genügend schlechter Prognose. Ein prognostisches Werkzeug – vor Einführung von Rituximab – war der International Prognostic Index (IPI). Heute ist dieser Index nur von begrenztem Wert, da die Patienten aller Kategorien mit rituximabhaltiger Therapie wenigstens zu 50% eine Chance auf Heilung haben. BCL2-Überexpression wird bei 40 bis 60% der DLBCL-Patienten berichtet und geht mit einer schlechten Prognose einher. Es wurde ein prädiktiver Wert von BCL2 in Bezug auf R-CHOP in Abhängigkeit vom molekularen Subtyp (ABC- vs. GC-Typ) beobachtet. Neuere Studien lassen annehmen, dass ein MYC-Rearrangement, also das Umgehen der MYC-assoziierten Apoptose, mit der BCL2-Überexpression zusammenhängt. Patienten mit deregulierter MYC- und BCL2-Expression (double hit) haben ein 5-Jahres-Überleben von < 40%, unabhängig vom IPI-Score. Aufgrund dieser Erkenntnis sollten Patienten vor Therapiebeginn auf gleichzeitige deregulierte MYC/BCR2-Expression untersucht werden, für die eine optimale alternative Therapie in klinischen Studien gefunden werden muss.

Standardmässig wird das chemosensible Rezidiv mit einer Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie und einer autologen Stammzelltransplantation, behandelt. Auch wenn seit der Rituximab-Ära weniger Rezidivpatienten erwartet werden als früher, so hat die autologe Stammzelltransplantation beim DLBCL immer noch ihren Stellenwert (5).

Multiplres Myelom: neue Erkenntnisse der Tumorbiologie

Die Erforschung der Tumorbiologie zeigt, dass es sich beim multiplen Mye-

lom (MM) nicht um eine einzelne Erkrankung handelt, sondern vielmehr um eine Ansammlung von ähnlichen Störungen der Plasmazellen. Während der Krankheitsgenese bilden sich neue Läsionen mit neuen Mutationen. Klinisch bedeutsam ist die Entdeckung einzelner Läsionen, die die Prognose verschlechtern. Die intraklonale Heterogenität und die permanente Entstehung von Mutationen erschweren die Anwendung zielgerichteter Therapien. BRAF-Mutationen treten bei 4% auf und könnten ein sinnvolles Target darstellen.

... beeinflussen die derzeitigen Therapiestrategien

Das Erreichen einer Komplettremission ist ein unabhängiger Prädiktor für ein verlängertes PFS und OS. Trotz der Verbesserung, die von konventioneller Chemotherapie plus IMiD (= immunmodulatory drugs) berichtet wird, bleibt die autologe Stammzelltransplantation (ASCT) eine notwendige Komponente der Therapie, um eine Komplettremission zu erreichen. Die Daten von bisher durchgeführten prospektiven Studien deuten darauf hin, dass die beste derzeit vorhandene Therapie zur Erhaltung von hohen Remissionsraten und langen Ansprechzeiten die Induktion mit einer **bortezomibbasierten Triplettkombination ist, gefolgt von einer ASCT und einer Konsolidierung/Erhaltung mit IMiD**. Ob der Zeitpunkt der ASCT relevant für das Überleben ist, ist nicht geklärt. Ergebnisse von grossen Studien, die effektive Substanzkombinationen mit Stammzelltransplantationen vergleichen, werden erwartet.

Beim Rezidiv ist eine Behandlung mit vorangegangenen Therapien, die wirksam waren, sinnvoll. Substanzkombinationen sind essenziell, um Resistenzen und ihren Einfluss auf die klonale Heterogenität zu überkommen. Durch frühe Eingriffsstrategien und eine Intensivierung der Erhaltungstherapie wird die frühe Behandlung von neu mutierten Klonen, bevor sie genetisch zu komplex werden, ermöglicht (6). ▲

Ine Schmale

Quelle:

54. Jahresversammlung der American Society of Hematology. Atlanta/USA; Dezember 2012.

Referenzen:

1. Byrd JC et al.: The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Promotes High Response Rate, Durable Remissions, and Is Tolerable in Treatment Naive (TN) and Relapsed or Refractory (RR) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Patients Including Patients with High-Risk (HR) Disease: New and Updated Results of 116 Patients in a Phase Ib/II Study. Abstract #189.
2. Burger JA et al.: The Btk Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) in Combination with Rituximab Is Well Tolerated and Displays Profound Activity in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. #187.
3. Coutre SE et al.: Combinations of Selective Phosphatidylinositol 3-Kinase-Delta (PI3Kdelta) Inhibitor Idelalisib (GS-1101) with Rituximab and/or Bendamustine Are Tolerable and Highly Active in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results From a Phase I Study. #191.
4. Levis MJ et al.: Final Results of a Phase 2 Open-Label, Monotherapy Efficacy and Safety Study of Quizartinib (AC220) in Patients with FLT3-ITD Positive or Negative Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia After Second-Line Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. #673.
5. Education Program: Non-Hodgkin Lymphoma Changing Therapeutic Strategies in Aggressive Lymphomas. ASH 2012.
6. Education Program: Keeping Pace with Advances in Myeloma. ASH 2012.

Zusammenfassung für die Praxis

- ▲ **CLL: Innovative zielgerichtete Therapien** wie Ibrutinib oder Idelalisib scheinen wirksame Therapieansätze für die Behandlung von rezidivierten, refraktären und Hochrisiko-CLL-Patienten zu sein. Phase-III-Studien werden derzeit rekrutiert.
- ▲ **AML: Viele intensiv** vorbehandelte refraktäre AML-Patienten sprachen auf Quizartinib an, und ein Drittel der Patienten konnte einer potenziell kurativen HSCT zugeführt werden.
- ▲ **Lymphome:** Es gibt keine Studienergebnisse, die den Einsatz von PET-CT innerhalb der sechs Therapiezyklen in der Erstlinienbehandlung des DLBCL ausserhalb von klinischen Studien rechtfertigen. R-CHOP ist die Standardtherapie, Patienten mit deregulierter MYC- und BCL2-Expression bedürfen wahrscheinlich einer alternativen Therapie. Die autologe Stammzelltransplantation behält ihren Stellenwert.
- ▲ **Das multiple Myelom** sollte aufgrund der Tumorgenese frühzeitig und intensiv behandelt werden. Bortezomibbasierte Triplettkombinationen, gefolgt von ASCT und einer Erhaltungstherapie mit IMiD, bewirken hohe Remissionsraten und lange Ansprechzeiten. Ein Rezidiv kann wiederholt mit einer funktionierenden vorangegangenen Therapie behandelt werden.