

14th International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano

Therapie aggressiver Lymphome bei Betagten: R-miniCHOP ist der neue Standard

Bei betagten Patienten wird die Diagnose «malignes Lymphom» immer häufiger gestellt, nicht zuletzt wegen der zunehmenden Lebenserwartung. Sie sind durch ein altersspezifisch-biologisches Verhalten charakterisiert. Die Prognose ist wegen der Begleiterkrankungen, die auch den Einsatz der Chemotherapeutika limitieren, schlechter als bei jüngeren Patienten. Momentane Standardtherapie beim DLBCL ist in dieser Altersgruppe das adaptierte R-miniCHOP-Regime.

Maligne Lymphome sind vorrangig eine Erkrankung des älteren Menschen: Jeder zweite Betroffene ist älter als 65 Jahre und jeder dritte sogar über 75 Jahre. «Auch wenn eine strenge Definition schwierig ist, so spricht man bei einem Alter über achtzig Jahren von einem sehr alten Patienten», so Prof. Dr. med. Catherine Thieblemont, Paris. Die Inzidenz maligner Erkrankungen und somit auch der Lymphome habe in dieser Altersgruppe in den letzten Jahren stärker zugenommen als bei jüngeren Personen, bei denen sich die Inzidenz stabilisiere. Die Zunahme bei Älteren liege bei 8% bis 10% pro Jahr und sei vorrangig der zunehmenden Lebenserwartung geschuldet. Man müsse mit 15 bis 17 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner rechnen. Bei den auslösenden Faktoren müssen wie auch bei jüngeren Patienten Umwelteinflüsse wie Dioxin, Rauchen und evtl. Pestizide ebenso diskutiert werden wie Infektionen, insbesondere eine EBV-Infektion.

Bei älteren Patienten ist manches anders

Bei den malignen Lymphomen gibt es relevante Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten. Solche betreffen sowohl morphologische bzw. molekulare als auch klinische Aspekte. «Dazu kommt, dass bei alten Patienten sehr viel häufiger multiple Begleiterkrankungen vorliegen, was die Prognose quo ad vitam negativ beeinflusst», so Thieblemont. Die Begleiterkrankungen haben auch Auswirkungen auf die Therapie, genauer gesagt auf die Auswahl der Substanzen und die Intensität der Behandlung. Zu berücksichtigen ist, dass beim alten Patienten die Metabolisierung, genauer gesagt die renale und hepatische Ausscheidung vieler Substanzen verändert bzw. beeinträchtigt sei. Auch die hämatopoetische Reservekapazität nimmt mit dem Alter ab. «Viele dieser Patienten sind einfach zu gebrechlich für eine aggressive Behandlung, so dass zumindest die Dosis reduziert werden muss, was jedoch den Therapieerfolg schmälern kann», so Thieblemont. Es sei deshalb immer sinnvoll, ja notwendig, alte Lymphom-Patienten einem geriatrischen Assessment zu unterziehen.



Am häufigsten ist das DLBCL

Was die Histologie und die prognostischen Prädiktoren betrifft, so scheint der Anteil aggressiver Lymphome bei älteren Patienten höher zu sein als bei jüngeren. «Die Biologie des Alters hat Auswirkungen auf die Biologie des Lymphoms, genauer gesagt auf die Biologie der B-Zell-Population», so Thieblemont. Insgesamt finden sich bei älteren Patienten häufiger diffuse grosszellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), periphere T-Zell-Lymphome und lymphozytisch-lymphoplasmazytische Lymphome, seltener sind dagegen anaplastische grosszellige-Lymphome, lymphoblastische Lymphome und Burkitt-Lymphome. Bei über 80-Jährigen ist das DLBCL das häufigste Lymphom, das jedoch biologisch eine sehr heterogene Entität darstellt. Biologisch gesehen überwiegt bei älteren Patienten die «germinal center B-cell like/activated B-cell like (ABC)»-Signatur. Auch die BCL2-Expression und die zytogenetische Komplexität nehmen mit dem Alter zu. So korrelieren multiple genetische Marker mit dem Alter: IRF4-Translokation, 1q21, 18q21, 7p22, 7q21, 3q27, Translokationen am B-Lokus, CD79B, KMT2D, MYC-IG und MYD88.

Diagnostik wie bei jüngeren Patienten

Was die Diagnostik betrifft, so gibt es grundsätzlich bei aggressiven Lymphomen keine altersspezifischen Besonderheiten. Zunächst muss das Lymphom histologisch und immunhistochemisch vor Beginn der Therapie klassifiziert werden. Der Stellenwert einer

molekularen Gen-Diagnostik ist noch unklar, sie sollte deshalb nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen durchgeführt werden. Unverzichtbar für das Staging sind neben der Klinik und Laborparametern (Blutbild, Leber- und Nierenwerte, LDH und β -Mikroglobulin) incl. HCV-, Hepatitis B- und C-Serologie auch das CT und die Knochenmarkuntersuchung. Für die Therapiekontrolle wird heute ein 18FDG-PET/CT empfohlen.

R-CHOP sollte adaptiert werden

«Eine einheitliche Standardtherapie für ältere Patienten gibt es nicht», so Thieblemont. Vielmehr müsse aus den verschiedenen Optionen die für den einzelnen Patienten beste ausgewählt werden, wobei einerseits neben Alter auch Symptome, Begleiterkrankungen, Histologie, Prognosemarker und Stadium, andererseits aber auch Verträglichkeit bzw. Toxizität der Medikamente zu berücksichtigen sind. Dabei sollte man sich immer vor Augen führen, dass trotz gewisser Fortschritte die mediane Gesamtüberlebenszeit bei ca. 2 bis 2.5 Jahren liegt.

Grundsätzlich empfiehlt es sich, den Patienten in eine der drei Gruppen einzuordnen: fit, unfit und frail. Sinnvoll ist auch eine Vorbehandlung mit Vincristin (1 mg einmal 1 Woche vor Beginn der eigentlichen Chemotherapie) plus Prednison (60 mg/m² für 1 Woche). Dadurch kann die Therapie-assoziierte Toxizität vermindert werden, mit anderen Worten die Chemotherapie wird verträglicher. Auch bei «fit»-Patienten sollte im R-CHOP-Regime die Anthracyclin-Dosis auf < 85% gesenkt werden, da sich bei einem Vergleich mit der höheren Dosis (> 85%) das Outcome verschlechtert. In einer Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit eines low-dose CHOP plus einer Standard-Dosierung von Rituximab (R-miniCHOP: Rituximab 375 mg/m², Cyclophosphamid 400 mg/m², Doxorubicin 25 mg/m², 1 mg Vincristin und 40 mg/m² Prednisolon für 5 Tage) über 6 Zyklen in 3-wöchigen Intervallen bei 150 Patienten über 79 Jahre mit einem DLBCL geprüft. Die Gesamtansprechrate betrug 73%, eine komplette Remission erreichten 62%. Bei einem medianen Follow-up von 20 Monaten lag das mediane OS bei 29 Monaten und die 2-Jahresüberlebensrate bei 59%. Das R-miniCHOP-Regime wurde gut vertragen, 72% der Patienten konnte mit der geplanten Dosierung behandelt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Neutropenie (59 Patienten) bzw. febrile Neutropenie (11 Patienten) (1). «Nach diesen Ergebnissen kann bei sehr alten Patienten mit einem DLBCL R-miniCHOP als Standard empfohlen werden», so Thieblemont. Wenn einmal eine komplette Remission erreicht sei, so sei das krankheitsfreie Überleben bei den betagten Patienten durchaus vergleichbar mit dem von jüngeren. Deshalb sei es wichtig, eine komplette Remission anzustreben.

Anthracycline sind oft ein Problem

Wegen der Kardiotoxizität sind Anthracycline jedoch nicht selten gerade bei älteren Patienten kontraindiziert. Eine bessere kardiale Verträglichkeit verspricht das nicht-pegylierte liposomale Doxorubicin. In einer vergleichenden Studie kam es darunter seltener zu

einer Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion (2). Bei «unfit»-Patienten, für die Anthracycline nicht in Frage kommen, kann Doxorubicin durch Etoposid ersetzt werden, wodurch jedoch die 5-Jahresüberlebensrate im Vergleich zu R-CHOP sinkt, nämlich von 64% auf 49%. Auch die Therapie mit Bendamustin ist im Hinblick auf die Remissions- und Überlebensrate deutlich schlechter. «Für die anderen aggressiven Lymphome wie das Burkitt-Lymphom gibt es so gut wie keine Daten für sehr alte Patienten», so Thieblemont. Schon das klassische R-CHOP-Regime sei bei dieser Tumorentität schlechter wirksam als beim DLBCL, doch eine Therapie-Intensivierung sei bei alten Patienten in der Regel nicht möglich.

Die Gabe von G-CSF ist gerade für ältere Patienten wichtig, um das Infektionsrisiko bei einer febrilen Neutropenie zu minimieren. Damit kann die Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst werden. Auch erlauben solche Faktoren nicht selten, dass die Chemotherapie in der geplanten Dosierung überhaupt durchgeführt werden kann. Mit der Gabe von EPO sollte man aber vor allem bei kardiovaskulären Begleiterkrankungen wie Hypertonie zurückhaltend sein.

Dynamische Entwicklung

Doch nicht alle Patienten sprechen auf R-miniCHOP an und nicht selten kommt es zu einem Relaps. Für solche Situationen sind eine Reihe neuer Substanzen bzw. Strategien in der Entwicklung. Dazu gehören die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren und Medikamente, die gezielt in den NF- κ B- oder den B-Cell-Rezeptor (BCR)-Pathway eingreifen. Dazu kommen Immunmodulatoren wie Lenalidomid, Inhibitoren der Bruton-Tyrosin-Kinase wie Ibrutinib und Proteasom-Inhibitoren wie Bortezomib, und zwar als Single-Therapie oder auch in Kombinationen mit der Chemotherapie. Auch die Suche nach einer wirksamen Erhaltungstherapie ist Gegenstand neuer Studien. «Dies alles dürfte die Prognose gerade auch sehr betagter Patienten mit einem Lymphom in absehbarer Zeit verbessern», so die Prognose von Thieblemont.

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle: 14th International Conference on Malignant Lymphoma (14-ICML), 14. – 17. Juni 2017, Lugano

Literatur:

1. Peyrade F et al. Lancet Haematol e46-e552017. doi: 10.1026/S2352-3016(16)30171-5
2. Luminari S et al. Ann Oncol 2010; 21:1492-9

14th International Conference on Malignant Lymphoma in Lugano

Neue Substanzen haben Bewährungsprobe bestanden

Die Therapie der malignen Lymphome unterliegt einem raschen Wandel. Zu den neuen Therapiestrategien gehören neue Antikörper wie Obinutuzumab, zielgerichtete Substanzen wie Ibrutinib und Idelalisib, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate wie Brentuximab Vedotin, Immuntherapeutika wie die Checkpoint-Inhibitoren und die CAR T-Zell-Therapie. Diese innovativen Substanzen haben die Therapie wirksamer aber auch komplexer gemacht. Daher gilt es, für den einzelnen Patienten das beste Regime zu wählen.

Viele Patienten mit FL benötigen keine Chemotherapie

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einem indolenten Lymphom, insbesondere einem folliculären Lymphom (FL) präsentiert sich mit einer geringen Tumormasse. Diese Patienten können, so **Dr. med. Carla Casulo**, Rochester, entweder nur überwacht werden oder eine Kurzzeittherapie mit Rituximab erhalten. Ein Teil dieser Patienten zeigt dann ein länger anhaltendes progressionsfreies Überleben. Kommt es zu einem symptomatischen Relaps, so kann die Rituximab-Therapie auch wiederholt werden. Entwickelt sich eine Rituximab-Refraktärität, so ist auch dann noch keine Chemotherapie erforderlich, solange es sich weiterhin um indolentes Lymphom handelt. Diese Patienten sind gute Kandidaten für eine Therapie mit Lenalidomid oder Idelalisib.

Andere indolente Lymphome sprechen nicht so gut auf eine Monotherapie mit dem Antikörper an. Doch bisher lassen sich die Patienten mit einem Marginalzonen-Lymphom, die gut auf Rituximab ansprechen, noch nicht zuverlässig identifizieren. Beim lymphoplasmazytischen Lymphom empfiehlt sich zunächst eine Chemotherapie-freie Monotherapie mit Ibrutinib.

Stammzellentransplantation im Licht neuer Substanzen

Die Stammzellentransplantation hat einen gesicherten Stellenwert bei der Therapie der Lymphome, liess **Prof. Dr. med. John Gribben**, London, wissen. Doch der in randomisierten Studien dokumentierte Benefit basiert auf einem Vergleich mit Therapieregimen, die nicht mit modernen Substanzen durchgeführt wurden. Deshalb stellt sich die Frage, ob der Benefit der SCT auch noch im Lichte moderner Therapeutika besteht. Ob eine allogene (alloSCT) oder eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) durchgeführt werden sollte, muss im Einzelfall entschieden werden.

Brentuximab Vedotin beim kutanen T-Zell-Lymphom

Das kutane T-Zell-Lymphom (cTCL), früher auch als Mykosis fungoides bezeichnet, ist eine unheilbare Erkrankung, erläuterte **Dr. med. Youn H. Kim**, Stanford. In fortgeschrittenen Stadien ist die Prognose schlecht. Die bisherigen Standardtherapien sind Methotrexat und Bexaroten. Bei einem Teil der Patienten experi-



mieren die Lymphomzellen das Oberflächenprotein CD30. Dies ist der Angriffspunkt für das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin. Mit diesem Konstrukt gelingt es, den toxischen Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E in die CD30-positiven Lymphomzellen einzuschleusen.

Im Rahmen einer randomisierten offenen Phase-3-Studie (ALCANZA-Studie) wurde Brentuximab Vedotin mit der bisherigen Standardtherapie (Methotrexat oder Bexaroten) bei Patienten mit einem CD3-positiven cTCL verglichen. Unter dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der objektiven Ansprechrate über mindestens vier Monate (ORR4) von 56,3% gegenüber 12,5%. Das PFS nahm von 3,5 auf 16,7 Monate zu. Auch die weiteren sekundären Endpunkte wie die Rate an kompletten Remissionen und die Symptombelastung wurden günstig beeinflusst. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Neuropathie, Übelkeit und Diarrhöen.

Aktuelle Therapie der CLL

Signale, die über den B-Zell-Rezeptor (BCR) vermittelt werden, sind die Schlüsselmechanismen bei der Pathogenese der CLL. BCR-Mutationen haben nämlich eine Reihe von Auswirkungen auf die B-Zellen mit der Folge einer Entartung. Das Verständnis dieser Mechanismen hat zur Entwicklung neuer, weniger toxischer Substanzen wie den Tyrosinkinase-Inhibitoren und Bcl2-Antagonisten geführt. Für die Abschätzung der Prognose steht heute eine Vielzahl klinischer, biologischer, genetischer und molekularer Prädiktoren zur Verfügung, so **Prof. Dr. med. Michael Hallek**, Köln. Dabei gilt es, diejenigen zu identifizieren, die im Hinblick auf das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie und die Beurteilung der Prognose am zuverlässigsten sind. Nach den Ergebnissen entsprechender Studien sind das folgende 5 Faktoren: TP53-Deletion oder Mutation (TP53-Dysfunktion), der IGHV-Mutationsstatus, das Serum- β -Mikroglobulin, das klinische Stadium und das Alter des Patienten. Anhand dieser 5 Faktoren können 4 Risikogruppen bzgl. der 5-Jahresüberlebensrate definiert werden mit entsprechenden Therapieempfehlungen:

- ▶ niedriges Risiko: 5-Jahres-OS 93,2%, keine Therapie
- ▶ intermediäres Risiko: 5-Jahres-OS 79,3%, Therapie nur bei Symptomatik

- ▶ hohes Risiko: 5-Jahres-OS 63,3%, Therapie ist indiziert mit Ausnahme von asymptomatischen Patienten
- ▶ sehr hohes Risiko: 5-Jahres-OS 23,3%, Therapie aber nicht mit Chemotherapie sondern mit einer neuen Substanz

Bei der Auswahl der Substanz für die First-line-Therapie sollte man zwischen «fit»- und «unfit»- Patienten unterscheiden. Bei fit-Patienten mit einem Alter ≤ 65 Jahre sollte bei Fehlen einer TP53-Dysfunktion die Therapie mit FCR (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab) begonnen werden, bei über 65-jährigen Patienten mit BR (Bendamustin und Rituximab). Bei unfit-Patienten sollten primär Chlorambucil + Obinutuzumab oder Chlorambucil + Ofatumumab oder Chlorambucil + Rituximab oder eine Ibrutinib-Monotherapie zum Einsatz kommen. Bei fit- und unfit-Patienten mit einer TP53-Dysfunktion empfiehlt sich primär Ibrutinib oder, wenn dies wegen der Komorbiditäten oder der Begleittherapie nicht gegeben werden kann, Idelalisib + Rituximab.

Bei der Second-line-Therapie sollte dahingehend differenziert werden, ob die Refraktärität bzw. die Progression innerhalb der ersten 3 Jahre nach der ersten Therapie oder erst danach eingetreten ist. Kommt es innerhalb von 3 Jahren zur Progression, so muss die Therapie umgestellt werden und zwar auf Ibrutinib bei fit-Patienten. Bei solchen Patienten sollte auch dann über eine allogene HSCT diskutiert werden. Alternativen sind Idelalisib + Rituximab, Lenalidomid oder Venetoclax. Bei unfit-Patienten kann auch eine Anti-CD20-Monotherapie sinnvoll sein. Bei einer Progression nach 3 Jahren oder länger, sollte die First-line-Therapie wiederholt werden. Aber auch in diesen Fällen kann auch eine andere Substanz wie Ibrutinib oder Idelalisib eingesetzt werden.

Mediastinales B-Zell-Lymphom spricht auf Immuntherapie an

Ca. 80% der Patienten mit einem primären mediastinalen grosszelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) werden mit Rituximab als Frontline-Therapie geheilt. Doch wenn eine Refraktärität gegenüber der Standardtherapie besteht, so gibt es nur wenige Behandlungsoptionen und die Prognose ist schlecht. Typischerweise findet sich bei diesem Lymphom eine Mutation am Locus 9p24, der zu einer Überexpression von PD-L1- und PD-L2 führt. Somit bieten diese Zellen einen Angriffspunkt für eine Immuntherapie mit einem

PD-1-Inhibitor wie Pembrolizumab, erläuterte **Prof. Dr. med. Pier Luigi Zinzani**, Bologna.

Im Rahmen einer Phase-2-Studie (KEYNOTE-170-Studie) wurde Pembrolizumab bei 49 Patienten mit einem rezidierten oder refraktären PMBCL eingesetzt. Der primäre Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrage. Diese lag bei einer vorläufigen Auswertung von 29 Patienten unter Pembrolizumab bei 41%. 4 (14%) Patienten zeigten eine komplette Remission, 8 (28%) Patienten eine partielle. Eine Stabilisierung wurde bei 3 Patienten, eine Progression bei 8 Patienten beobachtet. Die höchste Ansprechrage ergab sich bei der Subgruppe von Patienten, bei denen die autoSCT misslang, nämlich 60%. Bei Patienten, die für eine autoSCT nicht geeignet waren, betrug die ORR dagegen nur 32%. Pembrolizumab wurde gut vertragen. Nur 1 Patient musste die Therapie wegen Nebenwirkungen beenden.

Response-adaptierte Therapie beim Morbus Hodgkin ist sinnvoll

Der Morbus Hodgkin gehört zu den Malignomen mit der höchsten Heilungsrate. Ein grosses Problem sind jedoch die Behandlungsassoziierten Langzeitkomplikationen, wobei das Zweit-Malignom am gefürchtetsten ist. Deshalb sollte die Therapie massgeschneidert erfolgen, d.h. die entsprechenden Behandlungsstrategien sollen weder eine Über-, noch eine Untertherapie darstellen, betonte **Dr. med. Jack Broadfoot**, Southampton.

Eine solche individualisierte Therapie beim Morbus Hodgkin in einem frühen Stadium basiert auf dem Therapie-Ansprechen, wobei die Therapiekontrolle mittels PET erfolgt. Wird nach 3 Zyklen der Chemotherapie kein Tumorgewebe im PET mehr nachgewiesen, so ist die Prognose gut und eine zusätzliche Strahlentherapie ist evtl. nicht erforderlich. Auch bei der Chemotherapie sollte dann eine Deeskalation diskutiert werden, während bei einem positiven PET-Befund eine Intensivierung empfehlenswert ist. Mit einer solchen Response-adaptierten Therapie lässt sich die Toxizität der Therapie und damit das Risiko einer Spätkomplikation bei einem guten Ansprechen auf die Therapie verringern, andererseits wird für Patienten mit einem schlechten Ansprechen und somit auch einer schlechten Prognose die Heilungschance durch eine Intensivierung verbessert.

▼ **Dr. Heidrun Ding**

Quelle: 14th International Conference on Malignant Lymphoma (14-ICML), 14. – 17. Juni 2017, Lugano