

# SAMO – Interdisziplinäre Workshop on Lymphoma and CLL

Ende November 2017 fand am Vierwaldstättersee in gewohnt spektakulärer Umgebung im Hotel Hermitage der «*Interdisziplinäre Workshop on Lymphoma and CLL*» der SAMO mit nationalen und internationalen ausgezeichneten Experten in Englischer Sprache statt. Es war eine ausgezeichnete vertiefte «tour d'horizon» über das aktuell sich rasch ändernde weite Gebiet der malignen Lymphome.

Die Kadenz der WHO Klassifikationen für Lymphome und hämatologische Neoplasien - bereits 3 seit dem Millennium - ist beeindruckend und notwendig, sagt **Prof. Dr. med. Stephan Dirnhofer**, Basel und dies muss heute als Work-in progress verstanden werden. So sind heute erstmals auch chromosomale und onkogenetische Merkmale inkludiert. Die Neuigkeiten betreffen Kinder- ebenso wie die Erwachsenenonkologie, die kutanen Lymphome, die extranodalen generell und ebenso die häufigsten Formen wie FL und DLBCL. Für letztere ist die Unterscheidung in Non-GCB- und GCB-Typ DLBCL wichtig, wogegen die wenig therapie-sensiblen «double expressors» DLBCL mit co-expression BCL2/MYC (auch «double-hit»



Prof. S. Dirnhofer

genannt) noch als optional angeführt sind. Der Referent verwies auf den ROBUST-Trial, in welchem untersucht wird, ob die schlechtere Prognose der Non-GCB-types durch die Gabe von Revlimid zum R-CHOP kompensiert werden kann.

Die Gruppe der sog. High grade BCL (HGBCL) umfasst alle aggressiven Lymphome, wie die gerade erwähnten «double-hit» Lymphome und, falls noch BCL6 transloziert ist, die «triple-hit» Lymphome. Diese Gruppe benötigt mehr als eine R-CHOP Therapie. Bezüglich der besten Nachweismethoden, wie der optimalen FISH-Technologie, besteht noch kein Konsens.

Sind wir bereit für die molekulargenetisch geleitete Therapie-Entscheidung? Zu dieser Frage stellte **PD Dr. med. Urban Novak**, Bern,



PD Dr. U. Novak

fest, dass die meisten Kliniker keine saubere Unterscheidung zwischen einem prognostischen und prädiktiven Faktor machen: Ersterer ist mit der Prognose ohne Einfluss der Therapie verknüpft, bei der Prädiktion ist die Prognose direkt von der jeweiligen Therapie abhängig und es gibt auch Faktoren die beides sind. Die meisten bekannten Faktoren sind aber prognostisch und noch wenige sind wirklich prädiktiv. Im Zeitalter der zielgenauen Therapie geht man davon aus, dass durch den Nachweis der Zielstruktur die Chance des Therapieerfolges stark verbessert wird beziehungsweise, dass beim Fehlen derselben ein Ansprechen unwahrscheinlich ist. So klare prädiktive Marker wie es beispielsweise HER2- und CD20 sind, haben wir aber aktuell noch nicht und dies hängt auch damit zusammen, dass es individuell alternative Pathways gibt, welche den erwarteten

Berichterstattung durch Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

therapeutischen Effekt einer korrekt markergesteuerten Therapie aufheben. Der Referent erläutert dies anhand der auch bei uns aktiven stratifizierten REMoDL-Studie für DLBCL-Subtypen, in der z. B. der alternative Pathway den «kanonischen» NF-κB-Pathway so neutralisiert bzw. umgeht, dass der erwünschte Therapieeffekt durch Zugabe von Bortezomib zu R-CHOP ausbleibt (Davies, ASH 2015). Auch Mutationen im BRC (B-cell Receptor) sind nicht, wie erwartet, prädiktiv für den Einsatz von Ibrutinib und die Gründe dafür sind noch unklar (Wilson, Nature Med 2015). Eher besser könnte es bei der Prädiktion von Therapien mit Checkpoint Inhibitoren durch PD-L1 Nachweis sein (Zinzani, Blood 2017). Insgesamt sind wir also noch im Stadium der Unsicherheiten und nur sorgfältige Studien werden uns da weiterhelfen.

Ein weiterer Meilenstein in der Optimierung der Therapien sowohl beim Hodgkin wie Non-Hodgkin Lymphom ist laut



Dr. L. Ceriani

**Dr. Luca Ceriani**, Bellinzona der PET-Einsatz zur Response-Evaluation und Therapie Stratifizierung. Inwieweit dadurch traditionelle Bildgebungen abgelöst oder eher ergänzt werden, ist eine teilweise noch offene Frage, welche in prospektiven Untersuchungen geprüft und/oder validiert werden muss. Nichtsdestoweniger hat ein Baseline-PET bereits eine Empfehlung als «Goldstandard» der «Lugano Classification» (Cheson, JCO 2014). Diese gilt für alle FDG-aviden Lymphome mit Ausnahme von CLL, Myelomen und M. Waldenström, Mycosis fungoides und Marginalzonen Lymphomen. Dass sowohl die Spezifität wie auch die Sensitivität des PET dem CT in allen grösseren Studien klar überlegen ist, und insbesondere übersehene extranodalen Herde aufzeigt, gilt heute als gesichert. Ein «up-staging» erfolgt dann in 10–20% der Fälle und damit ändert sich das therapeutische Procedere (Barrington, JCO 2014). Probleme in der Interpretation ergeben sich am ehesten beim Knochenmarksbefall, wo ein bis 20% Befall bei indolenten Lymphomen verpasst werden kann, was aber die Therapieentscheidung meist nicht beeinflusst. Trotzdem ist das PET sensitiver als die Knochenmarksbiopsie und entdeckt einen Knochenmarksbefall 2–3x häufiger. Dies hat dazu geführt, dass die Knochenmarks Biopsie heute z. B. beim Hodgkin obsolet ist. Bei Verdacht auf ZNS-Befall ist weiterhin das MRI die empfohlene Untersuchung.

Das negative PET am Ende einer Therapie ist prognostisch hoch relevant genauso wie eine persistierende oder residuelle PET-Positivität am Ende der Therapie. Das Interim-PET während der Therapie kann helfen die Therapie im Einzelfall zu optimieren und die Therapielänge und Intensität korrekt anzupassen. Die SAKK Studie 38–07 ist ein gutes Beispiel dafür (Mamot, JCO 2015). Zur Standardisierung der PET-Befunde wird heute das 5-Stufen-Schema (Dauveville Score) international verwendet. Dabei gilt heute auch bei persistierender Masse mit PET-Negativierung unter Therapie dies als komplette Remission. Zusammenfassend gilt heute das PET als Standard für die Basis- und Abschlussuntersuchung bei allen Patienten mit

aggressiven Lymphomen, wogegen bei indolenten Lymphomen das PET nur in besonderen Situationen herangezogen wird.

Inwieweit das PET heute bereits die Therapie beim Hodgkin steuert, beleuchtete **Dr. med. Alden Moccia**, Bellinzona. Obwohl wir heute in 80% der Fälle eine Heilung erreichen, werden viele dieser geheilten Patienten eine stark erhöhte Inzidenz von therapieassoziierten Zweitmalignomen aufweisen, weswegen es hier besonders wichtig ist die Therapie nur so intensiv und lange wie gerade nötig zu gestalten. Hier spielt das PET eine wichtige Rolle, um unnötige Therapiezyklen und konsolidierende Radiotherapien zu vermeiden. Umgekehrt kann das PET frühzeitig (interim PET) aufzeigen, wenn kein



Dr. A. Moccia

genügendes metabolisches Ansprechen vorliegt und die Therapie geändert werden muss. Die EORTC H10F und H10U haben diese Fragen für «limited stage» untersucht (Raemaekers, JCO 2014) und geben Hinweise dass bei PET-neg. Patienten ein Verzicht auf die Radiotherapie bezüglich PFS schlechtere Resultate gibt jedoch nicht bezüglich OS. Bei PET-pos. Patienten war eine Intensivierung mit BEACOPP nach ABVD erfolgreich mit signifikant besserem PFS und vorerst nur einem Trend für besseres OS (Andre, JCO 2017). Der UK RAPID-Trial zeigte, dass PET-neg. nach 3 Zyklen ABVC mit oder ohne anschließende «involved field» Bestrahlung sehr gute Resultate ergab, wobei die «non-inferiority» bereits für PFS, aber noch nicht für OS gezeigt werden konnte (Radford, NEJM 2015). Somit sollten hier noch die fehlenden Resultate ähnlicher Studien wie z. B. GHSG-16 abgewartet werden, wo die Schweiz ja mitgemacht hat.

Für «advanced stage» Patienten sind ebenso mehrere Studien unterwegs, welche abhängig vom interim PET-Befund entweder eine Eskalation oder Deeskalation der Therapie vorsehen. Aktuell ist in diesen Situationen noch nicht klar, wie hilfreich das PET wirklich ist, um die Resultate zu verbessern. Was sich klar bestätigt ist, dass ein PET-positiver Befund am Ende der Therapie ein negativer prognostischer Faktor bleibt und dass 6 oder 8 Zyklen BEACOPP gegenüber 4 Zyklen bei PET-Negativität nur Nachteile bringen wie vermehrte AML/MDS. Also mindestens die Deeskalation scheint hier richtig zu sein (Borchmann, EHA 2017). Ebenso konnte in der GHSG15-Studie dokumentiert werden, dass bei PET-negativen Befunden eine residuelle Masse am Ende der Therapie die Prognose gegenüber einer auch volumenmässigen CR nicht mehr verändert (Engert, Lancet 2012). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das PET eine Individualisierung der Therapie erlaubt und unnötige Chemotherapiezyklen sowie Bestrahlungen vermeiden hilft.

Die Frage, ob die Radiotherapie noch einen Stellenwert in der Behandlung der Patienten mit Lymphomen hat, wurde von

**Prof. Dr. med. Tim Illidge**, Manchester aufgegriffen. Dabei gilt es, die Nachteile der modernen 3D-geplanten Radiotherapie wie die bekannten Organtoxizitäten, z. B. Herz- und Lungentoxizität oder Auftreten von Brustkrebs bei entsprechenden Bestrahlungsfeldern gegenüber den therapeutischen Vorteilen in Relation zu setzen. Dabei verwies er auch



Dr. T. Illidge

auf den bereits zitierten UK RAPID-Trial (Radford, NEJM2015), dass die Radiotherapie wohl sehr wirksam ist, ihren Stellenwert hat und Rückfälle signifikant verhindern kann (Raemaeker, JCO 2014). Letztlich braucht es aber die Langzeitdaten, um zu sehen, ob die Radiotherapie zwar einige wenige Rückfälle verhindert, aber im Endeffekt keine Überlebensvorteile erzeugen kann. Der Referent plädiert dafür, die kombinierte Vorgehensweise auch bei «limited stage» als Standard beizubehalten für die Patienten, denen eine Rescue-Therapie beim Rückfall nicht zugemutet werden kann. Bei Patienten mit indolenten oder extranodalen Lymphomen spielt die meist palliative lokalisierte Radiotherapie weiterhin eine wichtige Rolle in der Routine, um symptomatische, kosmetisch störende oder präventiv mechanisch störende Volumina zu reduzieren. Dabei wird heute meist eine niedrige Dosis von 24 Gy in 12 Fraktionen oder auch nur 2x2 Gy mit sehr gutem Erfolg appliziert. Bei lokalisierten MALT-Lymphomen (Augen, Parotis, Magen) und kutanen Lymphomen ist die alleinige Radiotherapie sehr häufig kurativ. Für die seltenen aber schwierigen Fälle der Patienten mit nasalem NK/T-Zell Lymphom verweist der Referent auf 2 Studien (Kim, JCO 2009 und Yamaguuchi, JCO 2009), wo gezeigt wurde, dass die konkomitierende Radio-Chemotherapie mit VIPD (Vepesid, Ifosamid, Cisplatin, Dexamethason) einer intensivierten CHOP-Therapie, gefolgt von Radiotherapie, deutlich überlegen ist. Offen bleibt aktuell die Frage, ob bei Patienten mit primär mediastinalem B-Zell Lymphom die Radiotherapie bei PET-negativer residueller Masse noch nötig ist, da hier die Studien noch laufen. Zusammenfassend plädiert der Referent dafür nicht leichtsinnig auf eine moderne bestens konfigurierte Radiotherapie zu verzichten und insbesondere auch bei älteren Menschen einzusetzen, welche für intensivere Rescue-Therapien ohnehin nicht in Frage kommen und rasch mit wenig subjektiver Toxizität von einer verbesserten Lebensqualität profitieren.

Wie steht es um die optimale Therapie bei Patienten mit Mantelzell Lymphom war das Thema von **PD. Dr. med. Ulrich Mey**, Chur.



PD Dr. U. Mey

Gibt es heute eigentlich eine Standardtherapie? Die Krankheit ist klinisch charakterisiert durch einen meist aggressiven Verlauf mit frühem Rückfall und insgesamt palliativem Verlauf bei initial meist ausgedehnt befallenem Knochenmark und GI-Trakt. Diagnostisch ist der molekulargenetische Marker t(11;14) (q13;q32) mit Überexpression von Cyclin D1 charakteristisch. Davon zu unterscheiden ist eine kleine

Gruppe von ca. 15% mit klinisch indolentem Verlauf und klinischer Splenomegalie, kaum Lymphknotenbefall, niedrigem Proliferationsindex, normaler LDH und meist Negativität von SOX11. Sie haben einen ähnlich guten Verlauf wie indolente Lymphome allgemein und können auch so behandelt werden. Für die Mantelzell Lymphom Patienten generell wird ein heute bestens validierter spezifischer prognostischer Index, der MIPI angewendet. Eine LP oder CNS-Untersuchung ist nur bei hoch Risiko MIPI indiziert und eine Endoskopie bezüglich GI-Befall ist klinisch nicht hilfreich und sollte heute unterlassen werden. In einer guten Übersicht über die Resultate der Therapien zeigte es sich, dass R-CHOP keine befriedigenden Resultate gibt gegenüber intensivierten Therapie-Schemata wie z. B. R-HyperCVAD oder R-CHOP gefolgt von HD-ASCT (laCasce, Blood 2012). Die Zugabe von HD-Cytarabin vor der Stammzellrückgabe verbessert

die Resultate zusätzlich auch im OS (Hermine, Lancet 2016). Wenn jedoch eine TP-53 Mutation besteht ist auch die Hochdosis Strategie leider ohne zusätzlichen Benefit (Eskelund, BJH 2016). Eine sehr wichtige Information ist, dass nach erfolgreicher HD-ASCT Therapie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab alle 2 Monate für 3 Jahre die Resultate weiter eindrücklich verbessert bezüglich PFS und auch OS (Le Gouill, NEJM 2017)! Somit hat diese Erhaltungstherapie bereits Eingang gefunden in die ESMO-Guidelines 2017, ist so allerdings noch nicht zugelassen.

Langzeitresultate zeigen also bei den so intensiv behandelten jüngeren Menschen ein sehr gutes medianes OS von ca. 10 Jahren wobei sich auch dann noch kein Plateau abzeichnet (Eskelund, BJH 2016). Allerdings muss bedacht werden, dass solche Therapien für ältere Menschen nur ganz bedingt in Frage kommen, umso mehr als die Mehrheit der Patienten mit Mantelzell Lymphomen um die 70 Jahre alt sind und Komorbiditäten aufweisen. Die Studie R-Benda versus R-CHOP bei den älteren Patienten zeigte einen vergleichbaren Effekt für die meisten, aber besser verträgliche Therapie mit R-Bendamustin (Rummel, Lancet 2013; update ASCO 2016), wobei hier noch keine Erhaltungstherapie mit Rituximab eingesetzt wurde. Neue, klar und z.T. eindrücklich wirksame Substanzen werden die Therapiepalette bald erweitern: es sind dies Ibrutinib (Wand, Blood 2015, Dreyling, Lancet 2016), Lenalidomid (Tmeny, Lancet Oncol 2016), Venetoclax (Davies, JCO 2017) und Bortezomib wobei PD Dr. U. Mey auf die SAKK Studie 36/13 verwies, welche die Kombination Ibrutinib mit Bortezomib prüft.

Wiesollen wir heute Patienten mit dem seltenen aber hochaggressiven Burkitt Lymphom behandeln, wurde von **Prof. Dr. med. F. Stenner**,



Prof. F. Stenner

Basel, besprochen. Dass Rituximab die Resultate im OS verbessert, gilt als gesichert und die besten heute verfügbaren Daten beruhen auf einer Therapie mit DA-EPOCH-R wie der Update einer multizentrischen Studie des NCI (Dunleavy, ICML 2017) eindrücklich zeigt, mit einem OS vom 98% nach 7 Jahren follow-up. Dabei war die Toxizität durchaus akzeptabel und auch HIV-positive Patienten wurden eingeschlossen. ZNS-Befall ist neben HIV-Positivität ein weiterer sehr wichtiger Risikofaktor. Durch Risikostratifikation mit einem speziellen Prognosescore wird nun versucht die Therapie für die entsprechenden Gruppe anzupassen, tendenziell für low-risk Patienten zu verkürzen und dabei die PET-Evaluation zu Hilfe zu nehmen. Der Referent verweist auch auf die SAKK 37/16 Studie mit HOVON127, welche für high-risk Patienten dose-adjusted DA-EPOCH-R gegenüber R-CODOX-M/R-IVAC vergleicht. Wenn Patienten trotzdem einen Rückfall haben, wird meist eine autologe oder falls möglich auch eine allogene SCT versucht nach erfolgreicher Induktion nach GMALL-Protokoll wo eine CR-Rate von 75% erreicht wird mit einem OS von 79% nach 5 Jahren.

ZNS-Befall ist neben HIV-Positivität ein weiterer sehr wichtiger Risikofaktor. Durch Risikostratifikation mit einem speziellen Prognosescore wird nun versucht die Therapie für die entsprechenden Gruppe anzupassen, tendenziell für low-risk Patienten zu verkürzen und dabei die PET-Evaluation zu Hilfe zu nehmen. Der Referent verweist auch auf die SAKK 37/16 Studie mit HOVON127, welche für high-risk Patienten dose-adjusted DA-EPOCH-R gegenüber R-CODOX-M/R-IVAC vergleicht. Wenn Patienten trotzdem einen Rückfall haben, wird meist eine autologe oder falls möglich auch eine allogene SCT versucht nach erfolgreicher Induktion nach GMALL-Protokoll wo eine CR-Rate von 75% erreicht wird mit einem OS von 79% nach 5 Jahren.

Eine weitere Herausforderung in Diagnostik und Therapie stellen die T-Zell Lymphome dar, wie **PD Dr. med. Felicitias Hitz**, St. Gallen ausführte. Sie stellte die Frage, ob es in den letzten 20 Jahren tatsächlich Fortschritte gegeben hat! Dabei half eine grosse internationale retrospektive Auswertung des sog. «T-cell-Projects» (www.tcellprojcet.com mit SAKK Beteiligung). Es zeigte sich, dass in 10% der Fälle die Diagnose nicht korrekt war, und dass es relevante geographische Variabilität gab. Sie verwies auch auf die neue WHO-Klassifikation, die vom Subtyp abhängige stark differie-

rende CD-30 Expression und den Prognosescore für «Peripheral T-cell Lymphoma» (PTCL (Vose, JCO 2008; Zinzani, JCO 2017). Dabei zeigt sich, dass auch die beste Prognosegruppe dieser nodalen T-Zell Lymphome nur ein medianes OS von ca. 5 Jahren hat. Das PET wird in etwa 5% ein Up-staging bewirken und hilft insbesondere am Ende der Therapie oder nach ASCT als prognostische Hilfe (El Galaly, Am J Hematol 2015) ebenso wie das EFS nach 24 Monaten (Maurer, JCO 2017). Von den vielen sehr verschiedenen Krankheitsbildern sei hier nur das ALK+ Anaplastic-T-Zell Lymphom erwähnt, da hier Brentuximab-Vedotin eine OR von 86% mit einer CR von 57% ergab (Pro, JCO 2013) und das gute Ansprechen bei CD-30 positiven kutanen T-Zell Lymphomen mit 57% OR (ALCANZA: Prince, Lancet Oncol 2017). Weitere Kombinations-Studien sind unterwegs mit Romidepsin, Alemtuzumab und Brentuximab zusätzlich zu CHOP und auch Revlimid und Bendamustin sind u. a. aktive Substanzen. Zusammenfassend wird heute für PTCL Patienten CHOP für Patienten >60 Jahre und CHOEP für Patienten <60 Jahre empfohlen. Für jüngere Patienten kann dann eine ASCT erwogen werden für eine bessere Chance eines Langzeitüberlebens (D'Amore, JCO 2012).

Ob Patienten mit Marginalzonen Lymphom (MZL) gleich wie FL Patienten behandelt werden sollten, untersuchte **Prof. Dr. med. Markus Raderer**, Wien, und wandte sich zuerst den diagnostischen Besonderheiten zu. Die Unterscheidung in gastrische und extragastrische MZL ist prognostisch sehr relevant, da nach 5 Jahren nur knapp ein Viertel der gastrischen gegenüber ca. 60% der nicht-gastrischen MZL rezidivieren. Auch konnte gezeigt werden, dass ein KM-Befall bei den gastrischen MZL die gute Prognose nicht beeinträchtigt (Gong, Scand J Gastroenterol. 2016). Das PET ist meistens nicht hilfreich für das Procedere und wird auch nicht empfohlen. Die Transformationsrate ist tief bei ca 5%. Die Assoziation mit Autoimmunerkrankungen (AD) ist bekannt und Patienten mit AD sprechen besonders schlecht auf eine HP-Eradikation an (Wöhler, Leukemia 2007). Wir wissen heute, dass viele MZL mit Infektionen auch ursächlich assoziiert sind wie mit *H. pylori* bei gastrischen MZL, mit *Borrelia Burgdorferi* beim kutanen MZL, mit *Chlamydia psittaci* bei okulären MZL, mit *Campylobacter jejuni* beim IPSID und mit *Achromobacter xylosoxidans* beim BALT-Lymphom und zu guter Letzt auch Hep-C beim splenischen und nodalen MZL und Hep-B eventuell mit splenischem MZL! Nun stellte sich Dr. Raderer zusammenfassend der initial gestellten Frage und hielt fest: die nodalen MZL sollen wie FL Patienten behandelt werden, die andern aber nicht. Je nach assoziiertem infektiösem Agens sind hier insbesondere Antibiotika wie z.B. Doxycylin angebracht oder lokale Therapien wie R0-Exzision und/oder Radiotherapie. (Kiesewetter, Blood 2013). Abschliessend hielt Dr. Raderer fest, dass die Prognose der MZL-Patienten insgesamt hervorragend ist mit einem medianen OS von 15 Jahren (Teckie, Ann Oncol 2017).

**Prof. Dr. med. Michele Ghielmini**, Bellinzona, wandte sich der Frage zu, ob Patienten mit follikulären Lymphomen (FL) bald ohne



Prof. M. Ghielmini

Chemotherapie auskommen können. Zuerst erwähnte er die guten Resultate der niedrig dosierten Bestrahlung mit 4 und 24Gy mit RR von 81 und 91%, anhaltend nach 2 Jahren in 78 und 93% und exzellenter Verträglichkeit (Hoskin, Lancet Oncol. 2014). Dies alles darf heute vor dem Hintergrund grosser Verbesserungen bzgl. der Prognose gewertet werden, wo Daten

des Schwedischen Lymphom Registers heute von einem median OS von 18 Jahren ausgehen gegenüber einem OS von 10 Jahren um 2000–2002 (Junlen, Leukemia 2015). Prognostisch weniger günstig steht es vor allem für Patienten, welche innerhalb der ersten 2 Jahre nach einer Therapie bereits rezidivieren, da deren OS dann nur noch 5 Jahre beträgt (Casulo, JCO 2015). Bezüglich Therapiewahl erörterte er die Frage, ob eine Therapieintensivierung gegenüber einer einfacheren Standardtherapie Vorteile bringt: nein, nur die Zugabe von Rituximab bringt einen Vorteil (Schulz, JNCI 2007) und der ist und bleibt gross! Auch Rituximab als Monotherapie ist mit einer RR von 72–85% bereits sehr eindrücklich aktiv mit einem EFS in der SAKK 35/98 von 2.5 Jahren für nur 4 Gaben Rituximab bzw. 4.5 Jahre für die Erhaltungstherapie mit total 8 Infusionen. In der SAKK-Studie 35/03 mit einer kürzeren (1 Jahr) und längeren Erhaltungstherapie (max. 5 Jahre) waren die PFS mit 3.5 und 7.4. Jahren ebenfalls verbessert. Im RESORT-trial wurde untersucht, ob die Rituximab Therapie als «stop and go» nach klinischem Bedarf oder initialer Erhaltungstherapie besser ist und es zeigte sich kein Unterschied im PFS, bei «stop and go» waren aber viel weniger Rituximab Zyklen nötig (Kahl, JCO 2014). Der Zusatz von Revlimid zu Rituximab ist ein weiterer Fortschritt mit einer höheren Rate von CR's (87%) (Fowler, Lancet Oncol. 2014). Auch die SAKK-Studie 35/10 bei einer etwas anderen Population von 154 Patienten zeigte eine Verdoppelung des PFS nach 3–4 Jahren und der jetzt aktive RELEVANCE-trial wird die Rolle von «RR» (Rituximab und Revlimid) in einer grossen Studie mit 1000 Patienten weiter untersuchen. Ob die neuen gegen CD20 gerichteten Antikörper wie z. B. Obinotuzumab wirklich einen Vorteil gegenüber Rituximab haben darf bezweifelt werden. Die Zulassungsstudien wurden mit ca. 50% höheren Gesamtdosierungen zugunsten von Obinotuzumab gemacht und sind somit nicht direkt vergleichbar. Prof. Ghielmini erinnerte auch daran, dass Interferon- $\alpha$  eine gut dokumentierte aktive Substanz ist, welche jedoch wegen den störenden Nebenwirkungen nur mehr selten zum Einsatz kommt. Grosse Hoffnungen liegen auf den Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab), der CAR-T-Zell-Therapie und den bispezifischen «T-cell Engager» BiTE (Blinatumomab). Von den neuen oralen Substanzen sind neben Revlimid insbesondere Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax, alle bereits zugelassen, zu erwähnen, Medikamente der Zukunft, welche bei refraktären oder früh rezidivierenden Patienten zum Einsatz kommen. Ihr jeweils spezifisches Toxizitätsmuster muss aber gut beachtet werden, insbesondere auch eine lange anhaltende Immunsuppression oder Tumorlyse sowie pneumologisch und kardial unerwünschte Effekte. Zusammenfassend hielt er fest, dass Rituximab alleine gegenüber Kombinationen mit Chemotherapie eine gute

Alternative für viele Patienten darstellt, dass R-Bendamustin stärkeren Kombinationen mindestens ebenbürtig ist und dass die niedrig dosierte Radiotherapie weiter eine wichtige Rolle innehat.

Zum Abschluss referierte **Prof. Dr. med. Davide Rossi**, Bellinzona,



Prof. D. Rossi

über Patienten mit CLL, wobei er sich der Frage zuwandte, ob die neuen eindrücklich aktiven Substanzen eine kurativ intendierte allogene Transplantation bald überflüssig machen könnten. Die einzige bisher kurative Therapieoption für Patienten mit CLL ist nur die allogene SCT, hielt er einleitend fest und untermauerte dies mit entsprechenden OS-Plateau-Daten von 35–40% (Dreger, Blood 2013). Gleichzeitig

zeigte sich aber auch, dass die Transplantationshäufigkeit bei CLL sowohl für autologe wie auch allogene SCT seit diesem Jahrzehnt stetig abnimmt (Passweg, Bone Marrow Tranpl. 2017). Die Indikation für eine mögliche allogene Transplantation hat die EBMT 2007 definiert: Resistenz oder früher Rückfall (< 12 Monate) auf eine Purin-haltige Therapie, Rückfall (< 24 Monate) nach Ansprechen auf eine Purin haltige Therapie oder autologe SCT, TP53 Abnormalität (mutiert oder deletiert) bei klinischer Indikation für eine Therapie. Die Therapie ist aber sehr belastend und hat eine hohe Komplikationsrate mit Abstossung und Infekten.

Wie gut sind nun die neuen Substanzen? Als Vergleichstherapie wird jeweils eine Chemo-Immuntherapie vorausgesetzt wie R-FC, RCVP etc. Die drei besten Kandidaten sind aktuell Idelalisib, Ibrutinib und Venetoclax: sie zeigen sich besonders aktiv bei Patienten mit schlechtem Risikoprofil wie TP53 Alteration und weiteren zytogenetischen ungünstigen Alterationen. Alle drei sind ähnlich hochaktiv mit OR in «relapsed/refractory»-Patienten («rr»), von 65–80% und PFS nach 18 Monaten von 50–75%, wobei Idelalisib jeweils mit Rituximab kombiniert wurde (Byrd, NEJM 2014; Furman, NEJM 2014; Stilgenbauer, Lancet Oncol. 2016). Für Ibrutinib gibt es bereits 5 Jahres-Daten bei «rr»-Patienten mit einem OS von 57% und bei Therapie-naiven Patienten von 92% (O'Brien, ASH 2016)! Zusammenfassend ist also die Tür weit offen für grosse Fortschritte, wobei angesichts der guten subjektiven Verträglichkeit und eindrücklichen Aktivität auch bei Ibrutinib und Idelalisib Therapie-Versagern Venetoclax die Nase etwas vorne haben dürfte.

Mit diesem positiven Ausblick endete dieser hervorragende Interdisziplinäre Workshop der SAMO!

▼ **Prof. em. Dr. med Thomas Cerny, St. Gallen**

Quelle: SAMO Interdisciplinary Workshop on Lymphoma and CLL, 17.-18.11.2017, Luzern