

# ASCO/EHA/ICML 2015: Neues zu Lymphomen

Lorenz Trümper

*Für die Hämatologen und vor allem für die Lymphom-Spezialisten war dieser Kongress-Sommer besonders anstrengend: Bereits beim ASCO-Kongress in Chicago gab es ungewöhnlich viele hämatologische Abstracts, eineinhalb Wochen später fand in Wien der europäische Hämatologen-Kongress und wieder eine Woche darauf in Lugano die 13. internationale Lymphom-Konferenz statt. Vorträge und Poster wurden zum Teil mehrfach präsentiert, deshalb werden in dieser Übersicht interessante Ergebnisse von allen drei Tagungen zusammengefasst.*

## Hodgkin-Lymphom

**Brentuximab Vedotin auch in früheren Therapielinien hochwirksam**

Das Immuntoxin Brentuximab Vedotin hat sich bei CD30-positiven Lymphomen (Hodgkin und anaplastisch-großzelliges Lymphom) in der Salvagetherapie bereits etabliert, wird aber auch in früheren Therapielinien intensiv erforscht. In einer Phase-II-Studie wurden Patienten mit neu diagnostizierten Hodgkin-Lymphomen der Stadien I–II ohne Bulk zunächst mit einem Zyklus Brentuximab Vedotin behandelt [1]. Je nach Ergebnis einer dann angefertigten PET-Aufnahme wurden danach insgesamt vier bis sechs Zyklen Brentuximab Vedotin plus AVD (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; A-AVD) gegeben. Bereits nach dem Eingangszyklus des Immuntoxins waren 18 der 34 Patienten (53%) in kompletter Remission – so Jeremy Abramson, Boston – nach zwei Zyklen A-AVD waren es 33 (97%), nach Ende der Therapie 30 (88%), zwei wurden zu dem Zeitpunkt als progredient gewertet, und bei zweien musste die Behandlung wegen Toxizität abgebrochen werden. Nach median 14 Monaten Nachbeobachtungszeit lagen die Raten für progressionsfreies und Gesamtüber-

leben bei 90% und 97%. Toxizitäten vom Grad 3 oder 4 traten bei 26 der 34 Patienten auf und bestanden in erster Linie in Neutropenien (56%), febrilen Neutropenien (29%) und peripheren Neuropathien (24%). Ein älterer Patient starb während des ersten A-AVD-Zyklus an einer neutropenischen Sepsis. Bei 38% der Patienten musste die Dosierung von Brentuximab Vedotin – meist wegen Neuropathien – reduziert werden.

Bereits vier Zyklen A-AVD führen also zu einer hohen Komplettremissionsrate, die allerdings mit mehr Toxizität einhergeht als sie vom AVD-Regime alleine zu erwarten gewesen wäre. Nicht selten lagen falsch-positive PET-Ergebnisse nach Ende der Behandlung vor; die Ursachen dafür sind noch nicht bekannt.

Eine vergleichbare Phase-I-Studie bei Patienten mit frühem Hochrisiko-Hodgkin-Lymphom und „Bulky disease“, die Craig Moskowitz, New York, in Lugano präsentierte, zeigte ähnliche Resultate [2]: Vier Zyklen A-AVD wurden hier gefolgt von einer „Involved-Site“-Radiotherapie. Diese Behandlung wurde gut vertragen, insbesondere ohne Anzeichen von nennenswerter pulmonaler Toxizität. Die überwiegende Mehr-

zahl der Patienten zeigte nach zwei und nach vier Zyklen negative PET-Scans.

## Bleomycin durch Lenalidomid ersetzen?

Auch die Deutsche Hodgkin-Studienengruppe (GHSG) versucht seit Jahren, die Behandlung dieser Erkrankung weniger toxisch zu gestalten. Ein Grund zur Besorgnis ist vor allem bei älteren Patienten die Lungentoxizität, die mit dem in allen Standardregimes enthaltenen Bleomycin einhergeht. Statt des Immuntoxins wurde es in einer Phase-I-Studie der GHSG im ABVD-Protokoll bei 60–75-jährigen Patienten mit neu diagnostizierter früher Erkrankung mit ungünstiger Prognose oder in fortgeschrittenen Stadien durch den Immunmodulator Lenalidomid in steigender Dosierung ersetzt, so Stefanie Kreissl, Köln [3]. 22 von 25 Patienten erreichten Lenalidomid-Dosierungen von 20 und 25 mg/d, die aber in allen Fällen Grad-3/4-Toxizitäten hervorriefen, überwiegend hämatologischer Natur. Die Gesamtansprechrate lag für alle Patienten bei 80% und für die in den höheren Dosis-Gruppen bei 86%. Nach median 19 Monaten waren fünf Patienten progredient und vier verstorben, jedoch keiner an Nebenwirkungen der Therapie. Das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren liegt bei 68,4%.

Der Austausch von Bleomycin gegen Lenalidomid führt bei diesen relativ fitten älteren Patienten zu Resultaten, die mindestens so gut wie mit konventionellen Regimes sind, aber von einer relativ hohen Grad-3/4-Toxizität begleitet wer-

den. Diese war allerdings von kurzer Dauer und zog keine größeren Komplikationen und vor allem keine Todesfälle nach sich. Die empfohlene Dosierung für künftige Studien sind 25 mg/d.

### Brentuximab nach ASCT halbiert Progressionsrisiko

In der Phase-III-Studie AETHERA hatten 329 Patienten, bei denen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) auf ein hohes Progressionsrisiko erkannt worden war, randomisiert entweder Brentuximab Vedotin (1,8 mg/kg alle drei Wochen) oder Placebo für bis zu 16 Zyklen erhalten. Das progressionsfreie Überleben war durch das Immunkonjugat signifikant verbessert worden (Hazard Ratio 0,57;  $p = 0,001$ ; [4]). In Wien wurden von Jan Walewski, Warschau, in Lugano von Craig Moskowitz, New York, die Ergebnisse einer multivariaten Analyse des progressionsfreien Überlebens präsentiert, in die Therapie-Parameter, Alter, Geschlecht, Gewicht, Herkunft, Krankheitsstadium und zahlreiche weitere klinische Faktoren eingingen [5, 6]. Wenn man statistisch für alle diese Faktoren korrigierte, war das Risiko für Progression oder Tod durch Brentuximab Vedotin mehr als halbiert worden (HR 0,44;  $p < 0,001$ ; s. Tab. 1). Weitere Faktoren, die das Ergebnis signifikant beeinflussten, waren das Ansprechen auf die Salvagetherapie, weibliches Geschlecht, eine Anzahl von nicht mehr als zwei Behandlungen vor der Transplantation, eine Erstlinientherapie mit ABVD (vs. BEACOPP etc.), das Fehlen von B-Symptomen vor der Transplantation und ein Gewicht vor Studienbeginn von weniger als 100 kg (s. Tab. 1).

Diese Analyse stützt die Primäranalyse: Eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin vermindert das Progressionsrisiko von Hodgkin-Patienten nach einer Stammzelltransplantation unabhängig von sonstigen Faktoren um mehr als die Hälfte.

### Checkpoint-Inhibitoren beim Hodgkin-Lymphom

Die Checkpoint-Inhibitoren haben bisher vor allem bei verschiedensten soliden Tumoren für Furore gesorgt, aber mittlerweile zeichnet sich ab, dass

	Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Therapie (Brentuximab Vedotin vs. Placebo)	0,44 (0,31–0,62)	$p < 0,001$
Ansprechen auf die Salvagetherapie (Komplettremission vs. partielle Remission/ Krankheitsstabilisierung)	0,44 (0,30–0,64)	$p < 0,001$
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,60 (0,43–0,85)	$p = 0,004$
Anzahl der Therapielinien vor autologer Stammzelltransplantation (2 vs. > 2)	0,65 (0,47–0,90)	$p = 0,010$
Erstlinien-Therapie (ABVD vs. BEACOPP/andere)	0,63 (0,44–0,91)	$p = 0,013$
B-Symptome vor autologer Stammzelltransplantation (Nein vs. Ja)	0,64 (0,45–0,92)	$p = 0,015$
Gewicht zu Beginn ( $\leq 100$ kg vs. $> 100$ kg)	0,58 (0,36–0,94)	$p = 0,026$

Tab. 1: AETHERA: Multivariate Analyse des progressionsfreien Überlebens. Nach [5].

die Wirksamkeit auch vor allem beim Hodgkin-Lymphom beeindruckend ist. Das lässt sich mit vorsichtigem Optimismus schon aus den Phase-I-Daten folgern, für die Philippe Armand, Boston, in Wien ein Update präsentierte [7]: Von 23 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom, die in der Studie den anti-PD-1-Antikörper Nivolumab erhalten hatten, sprachen 20 (87%) darauf an, vier davon (17%) mit einer Komplettremission. Bei zehn der Patienten dauert die Remission seit bis zu 76 Wochen an, zehn weitere Patienten haben die Therapie abgebrochen, sechs von ihnen, um sich einer Stammzelltransplantation zu unterziehen, drei wegen einer Progression und einer wegen Toxizität. Anhaltende Remissionen gab es darüber hinaus auch in Kohorten von Patienten mit B- und T-Zell-Lymphomen.

### Positives PET nach zwei Zyklen ABVD: Eskalation der Therapie

Mit großem Interesse erwartet wurden die von John Raemaekers, Nijmegen, vorgestellten Ergebnisse der EORTC-Studie zur frühen PET-Kontrolle bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen in den Stadien I und II. Sie hatte ursprünglich zwei Fragestellungen, zu denen jeweils eine Randomisierung gehörte:

– In einem Non-Inferiority-Design wurde untersucht, ob Patienten im klinischen Stadium I/II mit günstiger Prognose, die nach zwei Zyklen ABVD PET-negativ sind, auf die Radiotherapie

verzichten können und mit zwei weiteren Zyklen ABVD genauso gut abschneiden. Dieser Arm der Studie war geschlossen worden, nachdem eine Interimsanalyse 2010 ergeben hatte, dass das Ziel wohl nicht erreicht werden würde [8].

– Die zweite, mit einem Überlegenheits-Design untersuchte Frage, die John Raemaekers in Lugano diskutierte [9], war, ob Patienten mit einem positiven PET-Befund nach zwei Zyklen ABVD (das waren bei den Patienten mit günstiger Prognose 11–14%, bei denen mit ungünstiger Prognose 21–23%) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens davon profitieren, wenn sie zusätzlich zur Involved-Node-Bestrahlung zwei Zyklen BEACOPP eskaliert anstelle von ABVD erhalten. Die Antwort auf diese Frage lautet eindeutig „Ja“ (Tab. 2): Die Progressionsrate war nach median viereinhalb Jahren im ABVD-Arm mehr als doppelt so hoch als bei den intensiver behandelten Patienten (18,8% vs. 7,7%), ebenso die Mortalitätsrate (9,4% vs. 4,1%); die

	ABVD (n = 192)	BEACOPP <sup>eskaliert</sup> (n = 169)
Progression/ Rezidiv	18,8%	7,7%
Tod	9,4%	4,1%
Progression/ Rezidiv oder Tod (was zuerst kommt)	21,4%	9,5%

Tab. 2: Überlegenheit der Therapieeskalation bei positivem PET. Nach [9].

progressionsfreie Überlebensrate nach fünf Jahren, der primäre Endpunkt dieser Analyse, betrug 91% vs. 77% (HR 0,42;  $p = 0,002$ ). Beim Gesamtüberleben war die Signifikanz zu diesem Zeitpunkt noch nicht ganz erreicht mit 96% vs. 89% (HR 0,45;  $p = 0,062$ ). Von den sieben Todesfällen im experimentellen Arm waren drei durch Progression der Krankheit bedingt, von den 18 im Standard-ABVD-Arm elf.

In dieser ersten randomisierten Studie, in der die Therapie bei Hodgkin-Patienten im Stadium I/II durch die Ergebnisse einer frühen PET-Untersuchung gesteuert wurde, profitierten die Patienten mit positivem PET nach zwei Zyklen ABVD also signifikant von einer Eskalation der Therapie. Auch wenn diese Intensivierung erwartungsgemäß mit höherer Toxizität einherging, sollte sie bei solchen Patienten also ernsthaft in Erwägung gezogen werden, so Raemaekers.

### Indolente Lymphome

#### GADOLIN: Obinutuzumab bei Rituximab-refraktären indolenten Lymphomen

Die Therapie von indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen hat stark von der Einführung von CD20-Antikörpern profitiert. Wird ein Patient aber einmal refraktär gegenüber Rituximab, so sind die weiteren Möglichkeiten beschränkt: Mit einer Bendamustin-Therapie lassen sich zwar rund drei Viertel dieser Patienten noch einmal in eine Remission bringen, aber die progressionsfreie Überlebenszeit lag in bisherigen Studien dann nur mehr bei sieben bis neun Monaten. Bei älteren Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie ist seit Kurzem der neue, glykomodifizierte Typ-II-CD20-Antikörper Obinutuzumab zugelassen, der selbst gegenüber Rituximab in Kombination mit Chlorambucil zumindest das progressionsfreie Überleben deutlich verlängern kann [10, 11]. In der Phase-III-Studie GADOLIN wurde Obinutuzumab deshalb bei Patienten mit Rituximab-refraktären indolenten Lymphomen in Kombination mit Bendamustin untersucht. Die erste Analyse der Daten stellten Laurie Sehn, Vancouver, in Chicago und Bruce Cheson, Washington, in Lugano vor [12, 13]:

413 solche Patienten (ca. 80% mit follikulären, die übrigen mit Marginalzell- und kleinen lymphozytischen Lymphomen) erhielten randomisiert Bendamustin entweder alleine oder in Kombination mit Obinutuzumab. Bendamustin wurde in sechs vierwöchigen Zyklen gegeben und in der Monotherapie-Gruppe mit 120 mg/m<sup>2</sup>, in der Kombinationsgruppe mit 90 mg/m<sup>2</sup>, jeweils an den ersten beiden Tagen eines Zyklus, dosiert. Obinutuzumab erhielten die Patienten im Kombinations-Arm in einer Fixdosis von 1.000 mg, im ersten Zyklus dreimal an den Tagen 1, 8 und 15, in den übrigen fünf Zyklen je einmal an Tag 1. Patienten, die in diesem Arm auf die Induktionstherapie mit mindestens einer Krankheitsstabilisierung ansprachen, erhielten eine Erhaltungstherapie mit dem Antikörper alle zwei Monate über insgesamt zwei Jahre, während die Patienten im Vergleichsarm auch bei Ansprechen auf die Bendamustin-Monotherapie keine Erhaltung erhielten.

Primärer Endpunkt der Studie war das zentral ausgewertete progressionsfreie Überleben. Weil er bereits erreicht wurde, empfahl das unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee die Präsentation der Daten der Interimsanalyse: Lag die mediane progressionsfreie Überlebenszeit im Bendamustin-Arm mit 14,9 Monaten im Vergleich zu früheren Studien schon sehr hoch, so war der Medianwert im Kombinationsarm noch gar nicht erreicht (HR 0,55;  $p = 0,0001$ ). Diese Wirkung war für alle untersuchten Subgruppen zu erkennen. Beim sekundären Endpunkt Gesamtüberleben war mit einer Hazard Ratio von 0,82 kein signifikanter Unterschied zu sehen ( $p = 0,4017$ ) – was bei indolenten Lymphomen zu diesem Zeitpunkt aber auch noch nicht zu erwarten ist. Bei den Ansprechraten unterschieden sich beide Gruppen erwartungsgemäß nicht, obwohl die Bendamustin-Dosis im Monotherapie-Arm um ein Drittel höher war.

Die Verträglichkeit war insgesamt gut: Unter Obinutuzumab traten etwa doppelt so viele Infusions-getriggerte Reaktionen vom Grad 3–4 auf (10,8% vs. 5,6%), die sich aber in aller Regel auf

die erste Dosis beschränken. Auch Neutropenien vom Grad 3–4 waren hier etwas häufiger (33% vs. 26,3%), Thrombozytopenien dieser Schweregrade hingegen unter der höheren Bendamustin-Dosierung (16,2% vs. 10,8%). Die Kombination aus Bendamustin und Obinutuzumab stellt damit eine effektive Behandlungsoption für Patienten mit gegen Rituximab refraktärem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom dar. Da eine Re-Therapie mit Rituximab jedoch auch bei formaler Refraktärität klinisch effektiv sein kann, steht ein Vergleich von Obinutuzumab mit der „alten“ Ersubstanz noch aus.

#### Immunkonjugate auch bei indolenten Lymphomen

Auch bei den Non-Hodgkin-Lymphomen befinden sich die ersten Immunkonjugate in der klinischen Erprobung, darunter der Anti-CD79b-Antikörper Polatuzumab Vedotin. Da er in der frühen Phase I in einer Dosierung von 2,4 mg/kg zu toxisch gewesen war, wurde diese auf 1,8 mg/kg reduziert [14]. Ranjana Advani, Stanford, berichtete in Chicago [15], dass beide Dosierungen in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom vergleichbare Gesamtansprechraten brachten (76% bzw. 75%); allerdings waren Komplettremissionen mit der höheren Dosis deutlich häufiger (44% vs. 10%). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt unter der 2,4-mg-Dosis bei 15 Monaten, unter der niedrigeren Dosis, die später eingeführt wurde, ist der Medianwert noch nicht erreicht. Grad-3/4-Toxizitäten waren unter der hohen Dosis häufiger, wenn die Gesamttherapiedauer berücksichtigt wurde; beschränkte man sich auf die ersten acht Zyklen, so war kein Unterschied mehr zu erkennen. Man wird hier also versuchen, die Behandlungsdauer und Dosierung so zu gestalten, dass es gelingt, Effektivität und Toxizität besser auszubalancieren.

#### Lenalidomid in der Erstlinie beim follikulären Lymphom

Wie bei der CLL stellt sich auch bei den indolenten Lymphomen inzwischen

die Frage, ob bzw. welche Risikogruppen von Patienten weiterhin eine Chemotherapie brauchen. Die Schweizerische SAKK-Gruppe hat in Kooperation mit der Nordic Lymphoma Group in einer Phase-II-Studie mehr als 150 Patienten mit neu diagnostiziertem follikulärem Lymphom (Grad 1–3a), die eine systemische Therapie benötigten, randomisiert mit Rituximab in Monotherapie (zwei Zyklen mit je vier wöchentlichen Dosen) oder in Kombination mit dem Immunmodulator Lenalidomid (15 mg/d von zwei Wochen vor der ersten bis zwei Wochen nach der letzten Rituximab-Gabe) behandelt. Das vom den Prüfarzten ermittelte Ansprechen wurde bereits beim letzten ASH-Kongress von Eva Kimby, Stockholm, vorgestellt ([16]; Abb. 1), die in Lugano von Emanuele Zucca, Bellinzona, präsentierten zentral überprüften Remissionsraten unterscheiden sich davon insgesamt nur geringfügig ([17]; Abb. 1): Dass hier deutlich mehr Komplettremissionen beobachtet wurden, führte Zucca darauf zurück, dass für den zentralen Review nur CT-Aufnahmen ausgewertet wurden, während sich bei der lokalen Beurteilung auch die anderen Lymphom-spezifischen Parameter (Knochenmark, Laktatdehydrogenase und weitere Laborwerte) normalisiert haben mussten, um eine Komplettremission zu diagnostizieren. Da eine Rituximab-Monotherapie beim fortgeschrittenen follikulären Lymphom zumindest in Europa nur eine untergeordnete Rolle spielt [18], wird man zur endgültigen Einordnung der Bedeutung dieses Regimes die Ergebnisse der weltweit durchgeführten Phase-III-Studie RELEVANCE abwarten müssen, in der Rituximab-Lenalidomid mit einer klassischen Immunchemotherapie verglichen wurde und deren Rekrutierung bereits abgeschlossen ist [19].

## Mantelzell-Lymphom

### KI-67-Index als Ergänzung zum MIPI

Das Mantelzell-Lymphom ist klinisch in ca. 85% der Fälle ein aggressiv verlaufendes B-Zell-Lymphom, dessen Prognose sehr variabel ist und durch die klinischen Charakteristika gut vorhergesagt wird, die in den MIPI-Index eingehen (Alter, Performancestatus,

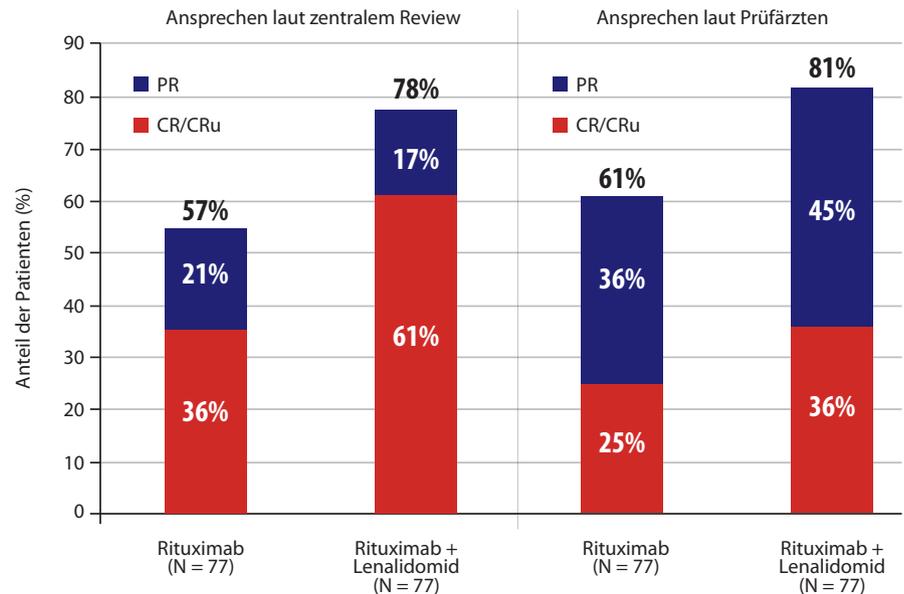


Abb. 1: Ansprechen von Patienten mit neu diagnostiziertem follikulärem Lymphom auf Rituximab mit oder ohne Lenalidomid nach 23 Wochen. Nach [17].

LDH und Leukozytenzahl). Weil histopathologische Kriterien mit Sicherheit auch eine Rolle spielen, analysierte das European MCL Network histologisches Material von 709 Patienten, die an seinen zwei großen Phase-III-Studien MCL Younger und MCL Elderly teilgenommen hatten [20]. Dort hatten sie nach einer Induktion-Immunchemotherapie entweder eine autologe Stammzelltransplantation (MCL Younger) oder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab oder Interferon  $\alpha$  erhalten, so Eva Hoster, München. Erfahrene Hämatopathologen bestimmten aus dem Material die Zytologie (für blastoide Tumoren: blastisch oder pleomorph, für nicht-blastoide: klassisch oder kleinzellig), das Wachstumsmuster (diffus oder nicht-diffus) sowie den Ki-67-Index.

Eine multivariate Analyse zeigte, dass gegenüber dem MIPI-Index lediglich der Ki-67-Index zusätzliche prognostische Informationen brachte: Wenn er mit einem Cut-off-Wert von 30% in die Beurteilung integriert wurde, ergab sich eine Stratifizierung der Patienten in vier Risikogruppen mit nach fünf Jahren deutlich differierender Prognose hinsichtlich progressionsfreiem (67%, 46%, 29% und 16%;  $p < 0,0001$ ) und Gesamtüberleben (85%, 72%, 43% und 17%;  $p < 0,0001$ ) – unabhängig von

Alter und jeweils angewendeter Therapie. Der Ki67-Index ist also eine Größe, gegenüber der Zytologie und Wachstumsmuster bei der Prognose des Mantelzell-Lymphoms keine Bedeutung zu haben scheinen, und sollte in Kombination mit dem MIPI-Index eine feinere Klassifizierung der Patienten in Risikogruppen gestatten.

### Erhaltungstherapie nach ASCT?

Ältere und weniger fitte Patienten mit Mantelzell-Lymphom erhalten nach der Induktions- eine Erhaltungstherapie, die jüngeren eine autologe Stammzelltransplantation. Ob auch hier einer Erhaltungstherapie angezeigt ist, untersucht die französische Lysa-Studiengruppe in ihrer LyMa-Studie: Darin wurden 238 Patienten, die nach RDHAP und Hochdosistherapie (mit R-BEAM) mindestens in partieller Remission waren, randomisiert, drei Jahre lang alle zwei Monate eine Dosis Rituximab zu erhalten oder nur beobachtet zu werden [21].

Wie Steven Le Gouill, Nantes, in Lugano berichtete, ergab die jüngste Analyse nach median 34 Monaten Nachbeobachtung, dass die Erhaltungstherapie beim ereignisfreien Überleben nach drei Jahren mit 88,1% vs. 73,4% schon signifikant überlegen ist ( $p = 0,0057$ ), während sich beim Ge-

samtüberleben noch kein Unterschied zeigt (93,1% vs. 85,5%;  $p = 0,7175$ ).

Sollte sich dieser Vorteil der Erhaltung in der finalen Analyse nächstes Jahr bestätigen, dürfte sich die Erhaltungstherapie damit als neuer Standard für die jüngeren Patienten nach Hochdosistherapie etablieren.

### Lenalidomid beim Mantelzell-Lymphom

Auch beim Mantelzell-Lymphom, das zu den B-Zell-Lymphomen mit eher schlechterer Prognose zählt, werden neue Substanzen getestet, so unter anderem auch der Immunmodulator Lenalidomid. In der randomisierten Phase-II-Studie MCL-002 (SPRINT) wurde er bei 254 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom randomisiert (im Verhältnis 2:1) gegen eine herkömmliche Monotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes getestet [22]. Dabei wurde die mediane progressionsfreie Überlebenszeit durch den Immunmodulator signifikant von 5,2 auf 8,7 Monate verlängert (HR 0,61;  $p = 0,004$ ). Eine Subgruppenanalyse, die Marek Trněný, Prag, in Lugano vorstellte, ergab, dass dies für nahezu alle untersuchten Subgruppen galt; ein besseres progressionsfreies Überleben war neben der Lenalidomid-Therapie auch mit normalen LDH-Werten, Leukozytenzahlen von weniger als  $10 \times 10^9/l$ , niedrigen und intermediären MIPI-Werten, niedriger Tumorlast und Ki-67-Werten von unter 30% assoziiert. In der multivariaten Analyse blieben als hochsignifikante Parameter für ein längeres progressionsfreies Überleben die Therapiegruppe (HR 0,384) und der niedrige Ki-67-Index (HR 0,344) erhalten.

In der Erstlinie wird das Mantelzell-Lymphom wie praktisch alle B-Zell-Lymphome mit einer Immunchemotherapie unter Einschluss von Rituximab behandelt. Als Chemotherapie-Komponente hat sich mittlerweile in vielen Zentren Bendamustin etabliert, das mindestens so wirksam, aber besser verträglich ist als etwa die CHOP-Kombination. Die Nordic Lymphoma Group hat in einer Phase-I/II-Studie bei älteren Patienten (> 65 Jahre) sowie bei jüngeren, die keine Hochdosistherapie tole-

rieren würden, dieses „BERIT“-Regime mit Lenalidomid kombiniert (LENA-BERIT, mit Bendamustin in einer Dosierung von  $90 \text{ mg/m}^2$  an zwei Tagen jedes vierwöchigen Zyklus [23]). In der Phase I, so Alexandra Albertsson-Lindblad, Lund, wurde eine Dosierung von  $10 \text{ mg/d}$  Lenalidomid als maximal tolerierte Dosis bestimmt, wenn sie während der Zyklen 2–5 der Immunchemotherapie gegeben wurde; nach deren Ende konnten die Patienten noch sieben weitere Zyklen Lenalidomid erhalten. Der Verzicht auf den Immunmodulator im ersten Zyklus scheint die Verträglichkeit dieser Therapie für die älteren Patienten zu verbessern, auch wenn danach noch relativ viele Nebenwirkungen vom Grad 3–5, überwiegend Infektionen (bei 21 von 51 Patienten) auftraten. Die Wirksamkeit ist aber beeindruckend mit einer Ansprechrates von 91% nach sechs Zyklen Induktionstherapie, davon 78% komplette Remissionen. Eineinhalb Monate nach Ende der Behandlung waren 80% der Patienten in Remission – 78% komplett –, und 64% waren sogar MRD-negativ. Auch eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 42 und eine Gesamtüberlebenszeit von 53 Monaten sprechen für die Wirksamkeit der Therapie.

Die italienische Lymphom-Studien-gruppe hat bei 42 Patienten (median 70 Jahre alt) im ersten Rezidiv eines Mantelzell-Lymphoms die gleiche Kombination eingesetzt; allerdings wurde dabei die Bendamustin-Dosis auf  $70 \text{ mg/m}^2$  reduziert und die Dreierkombination nur vier Zyklen lang gegeben, auf die zwei Zyklen mit lediglich Rituximab und Lenalidomid (hier mit  $15 \text{ mg/d}$ ) zur Konsolidierung folgten. Danach wurde Lenalidomid alleine für 18 Monate als Erhaltungstherapie weitergegeben [24]. Laut Francesco Zaja, Udine, war das mit einer Ansprechrates von 79% und 55% Komplettremissionen auch recht erfolgreich. Die Raten an MRD-Freiheit lagen nach der Induktion bei 62% im peripheren Blut und 52% im Knochenmark, nach der Konsolidierung bei 67% bzw. 43%. Nach median 20 Monaten Nachbeobachtungszeit betrugen die progressionsfreien Überlebensraten nach 24 Monaten 51% und

die Gesamtüberlebensraten 66%. Neutropenien vom Grad 3–4 wurden während Induktion und Konsolidierung bei 69% und auch während der Erhaltungstherapie noch bei 65% der Patienten registriert. Infektionen waren hier seltener (einmal Grad 3, zweimal Grad 4).

Mit einem angemessenen Dosierungsregime scheint diese „R2B“-Kombination also auch bei älteren und vorbehandelten Patienten mit Mantelzell-Lymphom anwendbar und sehr wirksam zu sein – bis hin zu hohen Raten an MRD-Freiheit.

### Aggressive Lymphome

#### Autoantigene in der Pathogenese des DLBCL

Die Pathogenese vieler maligner Lymphome liegt immer noch weitgehend im Dunkeln. Erste biologische Ansätze so z. B. zum B-Zell-Signalling haben schon eine Reihe von attraktiven Zielmoleküle für effizientere Therapien finden lassen. Ein gänzlich anderer Ansatz, den die Arbeitsgruppe an der Universität des Saarlandes in Homburg bei B-Zell-Lymphomen verfolgt, geht von der Annahme aus, dass eine chronische Antigen-Stimulation von Lymphozyten eine wichtige Rolle spielen könnte. Die Kollegen haben bereits ein hyperphosphoryliertes Neurabin/SAMD 14 als chronischen autoantigenen Stimulus für den B-Zell-Rezeptor bei primären ZNS-Lymphomen identifiziert [25]. In Wien und in Lugano stellte Michael Pfreundschuh ein weiteres potenzielles Autoantigen vor, eine hypophosphorylierte Variante des ARS2-Proteins, das eine Rolle bei der Expression von microRNAs spielt [26, 27]. Es wurde zunächst identifiziert in Zell-Linien von diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) vom ABC-, nicht aber vom GCB-Typ, deren B-Zell-Rezeptor dieses Antigen erkannte. In klinischen Proben wiesen fünf von hundert Patienten mit DLBCL, aber nur eine von 200 gesunden Kontrollen dieses modifizierte Antigen auf. Alle Patienten, deren B-Zell-Rezeptoren es erkannten, hatten auch polyklonale Antikörper dagegen im Serum.

Hypophosphoryliertes ARS2 ist somit der erste bekannte molekular definierte Risikofaktor für ein DLBCL. Dass

Träger dieses Antigens ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines aggressiven Lymphoms aufweisen, stützt die Hypothese, dass eine chronische Antigen-Stimulation an dessen Pathogenese beteiligt ist. Als mögliche therapeutische Konsequenz daraus diskutierte Pfreundschuh, dass der gegen dieses Antigen gerichtete Rezeptor auf den Lymphom-Zellen ein Ziel darstellen könnte, das sich mit solchen Antigen-Molekülen spezifisch und zielgerichtet angreifen lässt. In Zellkulturen gelingt es mit derartigen BARs (B-cell Receptor Antigens for Reverse Targeting) bereits, Lymphom-Zellen abzutöten.

#### Lenalidomid auch beim DLBCL

Auch bei 42 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL oder solchen, die schon in der Erstlinie nicht für eine Anthrazyklin-Therapie infrage kamen, wurde die R2B-Kombination (Bendamustin 70 mg/m<sup>2</sup>, Rituximab, Lenalidomid 10 mg/d) von den italienischen Kollegen in einer Phase-II-Studie erprobt [28]. Eine Ansprechrate von 61% mit 37% kompletten Remissionen und ein medianes Gesamtüberleben von 14,4 Monaten sind vielversprechend. An Toxizitäten vom Grad 3 oder höher wurden hämatologische Nebenwirkungen (54%), Fatigue (15%), Hauttoxizität (15%), Infektionen (15%) sowie zwei Todesfälle beobachtet, die möglicherweise auf die Therapie zurückgingen (Hirnblutung und Pneumonitis).

#### Waldenströms Makroglobulinämie: Ibrutinib hochwirksam

Wenn eine Phase-II-Studie mit 63 vorbehandelten Patienten die „größte bisher durchgeführte Studie zu dieser Indikation“ ist, dann ist das selbst in der Hämatologie eine Rarität. Es handelt sich hier um die Waldenströmsche Makroglobulinämie: Wie Steven Treon, Boston, in Lugano hervor-

ten unter der Behandlung mit täglich 420 mg Ibrutinib nach 24 Monaten eine progressionsfreie Überlebensrate von 69% [29]; die Daten sind mittlerweile auch publiziert [30]. Primärer Endpunkt war das Ansprechen, und hier kamen Patienten mit aktivierender MYD88-Mutation und CXCR4-Wildtyp auf eine Rate von 100% sowie auf „Major Response“-Raten von 91,2%. Sinnvoll ist die Gabe von Ibrutinib aber auch bei Patienten, bei denen sowohl MYD88 als auch CXCR4 mutiert ist (Ansprechrate: 85,7%; „Major Response“: 61,9%). Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib in den USA bereits Anfang des Jahres für diese Indikation zugelassen, in Europa erfolgte die Zulassung soeben am 8. Juli 2015.

#### Primäre ZNS-Lymphome: Neuer Standard

Primäre, aggressive ZNS-Lymphome haben immer noch eine schlechte Prognose. In einer Phase-III-Studie der International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG32) wurden unter deutscher Beteiligung 219 Patienten mit neu diagnostiziertem und histologisch bestätigtem ZNS-Lymphom in drei Arme randomisiert [31]: Im Kontrollarm A erhielten sie vier Zyklen der Standardtherapie aus Methotrexat (3,5 g/m<sup>2</sup> an Tag 1) und Cytarabin (zweimal 2 g/m<sup>2</sup> an den Tagen 2 und 3). Im zwei-

ten Arm B wurde an den Tagen -5 und 0 eines jeden Zyklus zusätzlich Rituximab gegeben, und in Arm C wurde dieser Therapie jeweils an Tag 4 Thiotepe (30 mg/m<sup>2</sup>) hinzugefügt. Patienten, die darunter mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichten, wurde noch einmal randomisiert, entweder eine Ganzhirnbestrahlung mit 36 Gy und einem 9-Gy-Boost oder eine Hochdosisstherapie mit autologem Stammzell-Rescue zu erhalten.

Andrés Ferreri, Mailand, präsentierte in Lugano die Ergebnisse zur ersten Randomisierung nach einer medianen Nachbeobachtungsfrist von 21 Monaten: Die Zugabe von Rituximab erhöhte gegenüber dem alten Standard sowohl Ansprechen als auch progressionsfreies und Gesamtüberleben, aber durch die zusätzliche Behandlung mit dem Uralt-Zytostatikum Thiotepe wurden alle Parameter noch einmal signifikant verbessert (s. Tab. 3). Abgesehen von mehr hämatologischen Grad-4-Toxizitäten im dritten Arm (die aber nicht zu mehr Infektionen führten), waren alle drei Regimes gleich gut verträglich und gestatteten bei 94% der Patienten die erfolgreiche Mobilisierung von Stammzellen. Die Ergebnisse der zweiten Randomisierung bleiben abzuwarten, aber man kann bereits jetzt sagen, dass IELSG32 mit dem MATRIX-Regime (Methotrexat, AraC, Thiotepe und Ri-

	Arm A (Methotrexat/AraC, n = 75)	Arm B (Methotrexat/AraC/ Rituximab, n = 69)	Arm C (MATRIX, n = 75)	p-Wert
Gesamtansprechen (95%-KI)	53% (42–64%)	74% (64–84%)	87% (80–94%)	A vs. B: p = 0,01 A vs. C: p = 0,00001 B vs. C: p = 0,05
Komplette Remissionen (95%-KI)	23% (14–31%)	30% (21–42%)	49% (38–60%)	A vs. B: p = 0,29 A vs. C: p = 0,0007 B vs. C: p = 0,02
Partielle Remissionen	31%	43%	37%	
Krankheits- stabilisierungen	8%	6%	1%	
Progressionen	29%	16%	8%	
PFS nach 21 Monaten	32%	54%	65%	A vs. B: p = 0,01 A vs. C: p = 0,00005 B vs. C: p = 0,13
OS nach 21 Monaten	39%	59%	69%	A vs. B: p = 0,01 A vs. C: p = 0,0005 B vs. C: p = 0,24

Tab. 3: IELSG32: Ansprechen und Überlebensdaten. Nach [31].

tuximab) einen neuen Standard in der Therapie der primären ZNS-Lymphome kreiert hat.

## Immuntherapien: CART-Zellen auch bei Lymphomen

Neben den Checkpoint-Inhibitoren zählen die CART-Zellen, also Patienten-eigene T-Lymphozyten, die aufgrund gentechnischer Manipulation einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen ein auf Krebszellen exprimiertes Antigen tragen, zu den großen Hoffnungsträgern in der Onkologie. Gegen das CD19-Antigen auf B-Zellen gerichtete CART-Zellen (z. B. die an der University of Pennsylvania in Philadelphia entwickelten CTL019-Zellen), haben bei Kindern mit „austherapierter“ akuter lymphatischer Leukämie (ALL) zu spektakulären Therapieerfolgen geführt. Derzeit versucht man in Philadelphia auch, Patienten mit B-Zell-Lymphomen damit zu helfen.

In einer Phase-IIa-Studie, die Stephen Schuster, Philadelphia, in Lugano vorstellte [32], wurden bisher 30 Patienten mit rezidierten oder refraktären CD19-positiven Lymphomen (19-mal DLBCL, acht follikuläre und drei Mantelzell-Lymphome) behandelt, deren geschätzte Überlebenszeit vor der Therapie weniger als zwei Jahre betragen hatte. Bei engmaschiger Kontrolle in den ersten Monaten zeigte sich nach drei Monaten bei den 13 bislang auswertbaren Patienten mit DLBCL eine Remissionsrate von knapp 50% mit zwei kompletten und vier partiellen Remissionen. Drei der Patienten mit partieller Remission waren nach weiteren drei Monaten zu Komplettremissionen konvertiert, während der vierte progredient geworden war. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit dieser 13 Patienten liegt bei 90 Tagen, der Medianwert der Dauer der Remis-

sionen ist nach etwa neun Monaten noch nicht erreicht.

Von sieben auswertbaren Patienten mit follikulärem Lymphom wiesen nach drei Monaten drei eine komplette und vier eine partielle Remission auf, nach sechs Monaten waren es bereits sechs Komplettremissionen. Die progressionsfreie Überlebensrate liegt nach median etwa neun Monaten bei 100%. Von drei bisher eingeschlossenen Patienten mit Mantelzell-Lymphom hat noch keiner die 3-Monats-Marke überschritten; einer ist nach bisher 50 Tagen in Remission, ein weiterer nach rund 70 Tagen progredient.

Diese noch sehr vorläufigen Daten deuten darauf hin, dass CTL019-CART-Zellen zumindest bei Patienten mit rezidierten oder refraktären CD19-positiven DLBCL und follikulären Lymphomen dauerhafte Remissionen induzieren können: Alle Patienten, die damit in eine komplette Remission gekommen sind, konnten diese bisher halten. Die Toxizität dieser experimentellen Salvagetherapie ist akzeptabel: Die meisten Zytokin-Release-Syndrome, die in dieser Studie aufgetreten sind, waren vom Grad 2. Es gab keine Todesfälle aufgrund dieser Nebenwirkung, die zumindest in spezialisierten Zentren, die mit dieser neuartigen zellulären Therapie Erfahrung haben, gut beherrscht werden kann.

## Literatur

1. Abramson JS et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 451s (ASCO 2015, Abstract #8505).
2. Kumara A et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 147 (ICML 2015, Abstract #088).
3. Böll B et al. *Haematologica* 2015; 100 (s1): 322 (EHA 2015, Abstract #S805).
4. Moskowitz CH et al. *Lancet* 2015; 385: 1853-62.
5. Walewski J et al. *Haematologica* 2015; 100 (s1): 322-3 (EHA 2015, Abstract #S807).
6. Moskowitz CH et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 165 (ICML 2015, Abstract #120).
7. Armand P et al. *Haematologica* 2015; 100 (s1): 323 (EHA 2015, Abstract #S808).

8. Raemaekers J et al. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1188-94.
9. Raemaekers J et al. *ICML 2015, ohne Abstract*.
10. Goede V et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101-10.
11. Goede V et al. *Leukemia* 2015; 29: 1602-4.
12. Sehn LH et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 450s (ASCO 2015, Abstract #LBA8502).
13. Cheson BD et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 167 (ICML 2015, Abstract #123).
14. Morschhauser F et al. *Blood* 2014; 124 (21): (ASH 2014, Abstract #4457).
15. Advani RH et al. *J Clin Oncol* 2015; 33 (15S): 450s (ASCO 2015, Abstract #8503).
16. Kimby E et al. *Blood* 2014; 124 (21): (ASH 2014, Abstract #799).
17. Zucca E et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 105 (ICML 2015, Abstract #011).
18. Dreyling M et al. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): iii76-iii82.
19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01650701>.
20. Hoster E et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 129-30 (ICML 2015, Abstract #058).
21. Le Gouill S et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 131-2 (ICML 2015, Abstract #061).
22. Tměný M et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 207 (ICML 2015, Abstract #206).
23. Albertsson-Lindblad A et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 131 (ICML 2015, Abstract #060).
24. Zaja F et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 107 (ICML 2015, Abstract #014).
25. Thurner L et al. *Blood* 2014; 124 (21): (ASH 2014, Abstract #142).
26. Pfreundschuh M et al. *Haematologica* 2015; 100 (s1): 167 (EHA 2015, Abstract #S460).
27. Pfreundschuh M et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 125-6 (ICML 2015, Abstract #050).
28. Hitz F et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 107-8 (ICML 2015, Abstract #015).
29. Treon SP et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 141 (ICML 2015, Abstract #077).
30. Treon SP et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 1430-40.
31. Ferreri AJ et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 103-4 (ICML 2015, Abstract #009).
32. Schuster SJ et al. *Hematol Oncol* 2015; 33 (Suppl 1): 175-6 (ICML 2015, Abstract #139).



Prof. Dr. Lorenz Trümper  
Klinik für Hämatologie und Medizinische  
Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen  
Tel.: 0551/39-663 27; 0551/39-8695  
Fax: 0551/39-85 87  
lorenz.truemper@med.uni-goettingen.de