

ASH 2015:

Neues zu Non-Hodgkin-Lymphomen

Interview mit Prof. Dr. Martin Dreyling

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen hat es in den letzten Jahren enorme Fortschritte vor allem durch den Einsatz neuer Medikamente mit molekular definiertem Angriffspunkt und durch intelligente Kombinationen gegeben. Was bei der Jahrestagung der American Society of Hematology an Neuem geboten wurden, fragten wir Prof. Martin Dreyling, München, einen der renommiertesten deutschen Lymphom-Experten.

War dieser ASH-Kongress ein „Lymphom-ASH“?

Dreyling: Der Schwerpunkt lag bei diesem Kongress eindeutig auf der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Dort wurden wirklich Präsentationen gezeigt, die den Standard bei dieser Erkrankung verändern können. Bezüglich der Non-Hodgkin-Lymphome war bei den diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) sicherlich die größte Neuheit die Vorstellung von zwei randomisierten Studien, die den Wert von Bortezomib in Kombination mit R-CHOP untersucht haben:

In einer sehr sauber durchgeführten und analysierten englischen Studie [1] wurden über 1.100 Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL eingeschlossen, mittels Genexpressions-Profilung (GEP) in Keimzentrums- (GCB-) und ABC-Subtyp stratifiziert und mit R-CHOP mit oder ohne Bortezomib behandelt. Es zeigte sich sehr überzeugend, dass zum einen wiederum der prognostische Wert des GEP in dieser Studie sehr beschränkt war und dass außerdem Bortezomib be-

züglich des Gesamtansprechens oder der kompletten Remissionen keinen Vorteil erzielt. Zu dieser Studie fehlt zwar noch ein längeres Follow-up, aber es gab eine kleinere randomisierte US-amerikanische Phase-II-Studie [2], die auch im progressionsfreien Überleben keinen Vorteil zeigte. Eine dritte randomisierte, Firmen-gesponserte Studie zu Non-GCB-Lymphomen wurde bereits vollpubliziert [3] und hat ebenfalls keinen Vorteil für Bortezomib ergeben. Aus meiner Sicht hat daher Bortezomib bei den diffus-großzelligen Lymphomen entgegen der ursprünglichen Vermutung, dass es v. a. bei den ABC-Lymphomen die Prognose verbessern könnte, keinen größeren Stellenwert.

Das ist erstaunlich, wenn man bedenkt, wie es beim Mantelzell-Lymphom wirkt?

Dreyling: Das ist erstaunlich und zeigt einmal mehr, dass man sich nicht auf kleine Studien mit wenigen Dutzend Patienten verlassen kann, sondern weiterhin große, prospektiv randomisierte Studien benötigen. Ein Abstract, den man auch kommentieren sollte, stammt aus

den NIH und dreht sich um die primären ZNS-Lymphome [4]: Dabei wurde das sogenannte TEDDI-Regime eingesetzt (Temozolomid, Etoposid, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Dexamethason und Ibrutinib), kombiniert mit Riximab. Dies ist eine laufende Phase-I-Studie mit bisher 14 Patienten, daher muss man bezüglich der Schlussfolgerungen vorsichtig sein. Zum einen zeigt sich aber, dass man mit Ibrutinib wirksame Liquor-Konzentrationen erzielen kann, zum anderen erreichten neun der Patienten nach drei Monaten eine Komplettremission. Das bestätigt ähnliche Daten für das Mantelzell-Lymphom und für den Morbus Waldenström mit ZNS-Befall, das sogenannte Bing-Neel-Syndrom, so dass man auf jeden Fall schlussfolgern kann, dass diese Substanz im ZNS wirksam ist. Kritisch ist anzumerken, dass im TEDDI-Regime die wirksamste Substanz, die wir bisher bei ZNS-Lymphomen nutzen – nämlich das hochdosierte Methotrexat – nicht eingeschlossen ist.

Was bedeutet das für den klinischen Alltag? Speziell beim Morbus Walden-

ström und beim Mantelzell-Lymphom bewegt man sich sogar in den zugelassenen Indikationen, wenn man rezidierte Patienten mit ZNS-Befall mit Ibrutinib behandelt, das empfehlen wir z.B. bei medizinisch nicht fitten, älteren Patienten. Bei den primären ZNS-Lymphomen sollte zunächst eine optimierte Kombination, d. h. mit Methotrexat, untersucht werden.

Was gab es noch zu experimentellen Therapieansätzen bei den aggressiven Lymphomen?

Dreyling: Sehr interessant scheint mir die CAR-T-Technologie zu sein, bei der autologe manipulierte T-Zellen mit chimerem Antigenrezeptor eingesetzt werden. Diese Behandlung stellt vielleicht eine intelligenter Art der Immuntherapie dar als z. B. die allogene Stammzelltransplantation und wurde in einigen frühen Studien in Non-Hodgkin-Lymphomen getestet [5–7]. Auch bei fortgeschrittenen Erkrankungen konnte ein anhaltendes Ansprechen erzielt werden, aber die Therapie ist auch mit vielen Toxizitäten verbunden: Diese Patienten haben zum Beispiel durchgängig ein Immunglobulin-Mangelsyndrom und müssen deshalb regelmäßig substituiert werden. Außerdem treten bei der Erstgabe unter Umständen erhebliche Nebenwirkungen im Sinne eines Zytokin-Release-Syndroms auf, die wiederum medikamentös behandelt werden müssen. Ich persönlich glaube, dass die Zukunft dieser Therapieoption daher vor allen Dingen bei den aggressiven, therapierefraktären Fällen liegt, bei den niedrig-malignen Lymphomen ist die Toxizität einfach zu hoch.

Stichwort folliculäres Lymphom: Dazu gab es bei diesem Kongress nicht sehr viel ...

Dreyling: Da gab es in der Tat nur eine Handvoll wirklich interessanter Abstracts: Wir wurden zum Beispiel im letzten Jahr wieder daran erinnert, dass es auch folliculäre Lymphome mit einem sehr ungünstigen Verlauf gibt und dass die Patienten, die innerhalb von zwei Jahren rezidivieren, eine sehr schlechte Prognose haben – mit einem medianen Überleben von nur fünf Jahren! Die Gruppe von Oliver Weigert aus unserer Klinik hat sich zum Ziel gesetzt, einen molekularen prognostischen Marker zu entwickeln, den sogenannten m7-FLIPI, der anhand von sieben ausgewählten Genen sehr gut Hochrisiko-Patienten identifizieren konnte [8, 9]. Nun hat sich Oliver Weigert die umgekehrte Frage gestellt: Wenn man alle Patienten untersucht, die innerhalb von zwei Jahren rezidivieren – d. h. genau die Hochrisiko-Patienten –, wie viele von diesen Fällen können mit diesem Score identifiziert werden? Das gelingt nur in gut der Hälfte der Fälle [10], sodass der m7-FLIPI erst der Anfang einer molekularen Diagnostik ist, d. h. es müssen noch weitere molekulare Risikofaktoren charakterisiert werden.

Der zweite Abstract, den ich interessant fand, auch wenn es vielleicht auf den ersten Blick negative Daten sind: Beim folliculären Lymphom gibt es die charakteristische t(14;18)-Translokation, die zur Überexpression von Bcl2 führt. Deshalb könnte man vermuten, dass der Einsatz eines Bcl2-Inhibitors eine hohe Wirksamkeit beim folliculären Lymphom hat. Zumindest für die Monotherapie mit Venetoclax ist das nicht der Fall: Auf dem ASH wurden nun Daten einer Phase-I-Studie aktualisiert [11], und Venetoclax

ist zwar besser verträglich als bei der CLL, wenn es um die anfängliche Steigerung der Dosis geht, aber auch nicht so wirksam: Das Ansprechen lag bei 34% mit einer CR-Rate von 10% – das ist beim folliculären Lymphom nicht so spektakulär.

Dann hat man aber den zweiten Schritt getan und überlegt, dass man die maligne Zelle vielleicht erst in Richtung Apoptose anstoßen muss, indem man zunächst eine Chemotherapie verabreicht. Bendamustin wirkt als klassische Chemotherapie auch über die Induktion von Apoptose, und deshalb wurde diese Substanz mit Venetoclax (und Rituximab) kombiniert. Damit wurden bei rezidierten oder refraktären folliculären Lymphomen Ansprechraten von 87% mit 30% Komplettremissionen erzielt [12], es fehlt aber noch das Follow-up. Die Kombination war gut verträglich, aber ob sie wirklich besser ist als eine alleinige Immunchemotherapie, muss sich erst erweisen.

Dann gab es noch zwei Studien zu Kombinationen mit Ibrutinib ...

Dreyling: Genau, da ging es zum einen um die Zweierkombination aus Ibrutinib und Rituximab, die aufgrund der Verträglichkeit beider Substanzen auf der Hand liegt. In die Phase-II-Studie wurden Patienten mit nicht vorbehandeltem folliculärem Lymphom eingeschlossen, und etwa 80% von ihnen haben angesprochen mit einer CR-Rate von 30% [13], aber – und so sind die Daten diskutiert worden: Weil es sich um keine randomisierte Studie handelt, ist es nicht möglich, den Vorteil im Vergleich zu einer Rituximab-Monotherapie zu quantifizieren. Das ist stark von den Patientencharakteristika abhängig: Bei Patienten mit nied-

riger Tumorlast, die eigentlich gar nicht behandelt werden müssten, erzielt Rituximab Ansprechraten von knapp 80%. Die deutsche Studiengruppe für niedrig maligne Lymphome untersucht ebenfalls eine solche Antikörper-Ibrutinib-Kombination (Alternative 1).

In einer anderen Phase-I-Studie wurde eine Dreierkombination aus Rituximab, Ibrutinib und Lenalidomid in der First-line untersucht [14]. Die Ergebnisse kann man relativ prägnant zusammenfassen: Das Ansprechen dieser Kombination war mit 95% sehr gut, aber das Problem waren kutane Toxizitäten bei 80% der Patienten, die in gut 30% der Fälle sogar höhergradig waren. Deshalb muss man eigentlich sagen: Bei einer so indolenten Erkrankung wie dem folliculären Lymphom wird diese Dreierkombination in Zukunft wohl keinen Platz haben – das war auch die Schlussfolgerung der amerikanischen Kollegen von der CALGB.

Das ist übrigens nicht ganz überraschend: Wir haben auch für die Kombination von Lenalidomid mit Idelalisib im letzten Jahr eine Phase-I-Studie gesehen, die genau aufgrund einer solchen Toxizität abgebrochen wurde [15]. Ich glaube daher, dass es keine besonders gute Idee ist, B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren mit Lenalidomid zu kombinieren – hier steht die kutane Toxizität doch stark im Vordergrund.

Wodurch ist das bedingt?

Dreyling: Das wissen wir nicht. Ich glaube, dazu verstehen wir noch zu wenig von diesen Medikamenten, die zum Teil gar nicht so hochspezifisch sind – das sind ja meistens nicht nur Btk- oder PI3K-Inhibitoren, sondern möglicherweise werden auch andere Enzyme gehemmt, die für diese Nebeneffekte verantwortlich

sind. Und gerade der PI3K Signalweg ist zudem physiologischerweise in vielen nicht-hämatologischen Geweben aktiviert.

Was gab es beim Mantelzell-Lymphom Neues?

Dreyling: Da möchte ich mich auf wenige Dinge fokussieren. Zunächst eine Mutationsanalyse, wie ich sie schon bei den folliculären Lymphomen diskutiert habe – so etwas wurde von den italienischen Kollegen beim Mantelzell-Lymphom durchgeführt [16]: Die Daten sind sicherlich noch nicht vollständig analysiert, aber in dieser Studie spielt p53 eine große Rolle. In Zukunft werden wir zunehmend diese molekularen Faktoren in der Therapieplanung berücksichtigen. Im letzten Jahr identifizierten p53- und p16-Alterationen in einer Publikation der französischen Kollegen [17] Hochrisiko-Patienten. Wir analysieren gerade unsere großen Primärtherapie-Studien und werden dann sehen, ob sich diese Unterschiede auch im randomisierten Vergleich so bestätigen lassen. Wenn das so ist, dann müsste man in Zukunft überlegen, ob man diese Patienten nicht ganz anders behandeln sollte.

Sehr interessant waren auch die Daten zur Bortezomib-Erhaltung beim Mantelzell-Lymphom. Es gibt ja eine große randomisierte Studie zur Primärtherapie [19] mit einem überzeugenden Vorteil für Bortezomib, zusätzlich zu R-CHOP gegeben. Beim ASH-Kongress wurden zwei Datensätze gezeigt, die Bortezomib als Erhaltungstherapie nach Chemotherapie-Induktion untersucht haben, und zwar einerseits von den amerikanischen [20] und zum zweiten von den holländischen Kollegen [21]. Jede dieser beiden Studien hat auch ihre Schwachpunkte, in der

Zusammenfassung besitzt Bortezomib als Monotherapie in der Erhaltung keine große Wirksamkeit. So konnten die Holländer – obwohl es sich um eine sehr kleine Patientengruppe handelt – keinen Unterschied im ereignisfreien Überleben sehen. Deshalb hat für mich die Bortezomib-Monotherapie, die ja eine zugelassene Indikation in Amerika ist, eigentlich keinen großen Stellenwert beim Mantelzell-Lymphom. Vielmehr sollte diese Substanz in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt werden: Eine solche randomisierte Studie im Rezidiv führen wir durch (R-HAD: Hochdosis-AraC +/- Bortezomib) – aktuell haben wir 110 Patienten randomisiert [22], sodass die Studie bis Ende des Jahres vollständig rekrutiert sein wird.

Wie sieht es mit den ganz neuen Substanzen beim Mantelzell-Lymphom aus?

Dreyling: Da möchte ich etwas ausführlicher eine große randomisierte Studie beim rezidierten Mantelzell-Lymphom mit Ibrutinib versus Temsirolimus diskutieren [23], die inzwischen auch vollpubliziert ist [24]. Dies sind die beiden zugelassenen Substanzen in Europa, und da lag es natürlich auf der Hand, beide in einer großen, randomisierten Studie mit insgesamt über 300 Patienten zu vergleichen. Zum einen war die Verträglichkeit von Ibrutinib deutlich besser, d. h. therapieassoziierte Behandlungsabbrüche traten deutlich häufiger im Temsirolimus-Arm auf – vor allen Dingen aufgrund von Thrombozytopenien, Fatigue und ähnlichen Nebenwirkungen –, sodass die Patienten im Ibrutinib-Arm den Vorteil einer längeren Therapiedauer hatten. Nichtsdestotrotz war auch das Ansprechen unter Ibrutinib mit über 70% versus 40% eindeutig besser, und das übersetzt sich

in auch einen deutlichen Unterschied im progressionsfreien Überleben: Im Temsirolimus-Arm war die Hälfte der Patienten innerhalb von sechs Monaten rezidiert, im Ibrutinib-Arm erst nach knapp zwei Jahren.

Welche Konsequenz ziehen wir daraus? Als Monotherapie – und nur dafür sind die Substanzen im Moment zugelassen – ist für mich Ibrutinib klar im Vorteil, auch wenn bisher kein Vorteil beim Gesamtüberleben zu sehen ist; das dürfte aber auch daran liegen, dass während der laufenden Studie eine Crossover-Option implementiert wurde. Ich betone die Monotherapie, weil wir auf der anderen Seite für die Kombination Temsirolimus mit Bendamustin-Rituximab sehr positive Daten haben (BeRT-Studie) [25]. Ich glaube daher, man muss sich beim einzelnen Patienten immer kritisch überlegen, was man will: Die Kombination aus Immunchemotherapie und Temsirolimus ist machbar, in der Phase I lag die Ansprechrate bei 100%. Ibrutinib ist in unserem eigenen Patientengut aktuell als Monotherapie in der rezidierten Situation erst in der Drittlinie etabliert. Dabei diskutieren wir häufig auch, ob man auf dem Boden der M. D. Anderson-Daten vom letzten ASH-Kongress die Kombination mit Rituximab einsetzen soll.

Und wie wäre es mit BeRI – einer Kombination aus BR und Ibrutinib?

Dreyling: Im letzten Jahr wurde eine Studie publiziert, die genau das Regime in einer Phase I untersucht hat [26]. Die Kombination war gut verträglich, aber noch fehlen die Langzeit-Daten bezüglich der Wirksamkeit. Wir haben inzwischen aber mit dem Europäischen MCL-Netzwerk eine große randomisierte Studie zu

BR +/- Ibrutinib in der Primärtherapie von Patienten, die nicht für eine Transplantation qualifizieren, abgeschlossen [27]. Vielleicht liegen die Daten schon im nächsten oder übernächsten Jahr vor, sodass wir dann wirklich sagen können, wie groß der Vorteil dieser Kombination ist. Wenn die Daten so beeindruckend wie in der Monotherapie sind, könnte das sicherlich der neue Standard in der Primärtherapie von älteren Patienten werden.

Welche Rolle spielt die Bestimmung der minimalen Resterkrankung beim Mantelzell-Lymphom?

Dreyling: Dazu gab es eine recht interessante Analyse aus der französischen LyMa-Studie für jüngere Patienten, die eine R-DHAP-Induktion und eine autologe Stammzelltransplantation erhielten und anschließend zwischen einer Erhaltungstherapie mit Rituximab oder Nachbeobachtung randomisiert wurden. Bei einem Teil der Patienten war vor der Transplantation die MRD im peripheren Blut und im Knochenmark bestimmt worden [28], und sie konnte sehr genau das progressionsfreie Überleben vorherzusagen. Für uns ist die frühe MRD-Bestimmung der stärkste prädiktive Faktor, der in künftigen Studien eingesetzt wird, um schon früh das klinische Ergebnis vorherzusagen und risikoadaptiert die Therapie anzupassen. Die Methodik hat zurzeit noch einen Nachteil: Wir müssen im Moment noch patientenspezifische Primer einsetzen; das ist der einzige Grund, warum sie noch nicht routinemäßig verwendet wird. Die für das Mantelzell-Lymphom pathognomonische Translokation t(11;14) clustert nämlich über einen großen genomischen Bereich, so-

dass mit den Standardprimern nur 20–30% der Bruchpunkte erfasst werden.

Vielen Dank für das Gespräch!

Literatur

1. Davies AJ et al. Abstract #812.
2. Leonard JP et al. Abstract #811.
3. Offner F et al. *Blood* 2015; 126: 1893-901.
4. Dunleavy K et al. Abstract #472.
5. Schuster SJ et al. Abstract #183.
6. Turtle CJ et al. Abstract #184.
7. Ramos CA et al. Abstract #185.
8. Pastore A et al. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1111-22.
9. <http://www.gls.de/m7-flipi>.
10. Vindi J et al. Abstract #333.
11. Gerecitano JF et al. Abstract #254.
12. de Vos S et al. Abstract #255.
13. Fowler N et al. Abstract #470.
14. Ujjani CS et al. Abstract #471.
15. Smith SM et al. ASH 2014, Abstract #3091.
16. Rossi D et al. Abstract #336.
17. Delfau-Larue MH et al. *Blood* 2015; 126: 604-11.
18. Chen R et al. Abstract #518.
19. Robak T et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 944-53.
20. Kaplan LD et al. Abstract #337.
21. Doorduijn JK et al. Abstract #339.
22. Eudract 2005-005144-62.
23. Rule S et al. Abstract #469.
24. Dreyling M et al. *Lancet* 2015, Dec 4 [Epub ahead of print, DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4].
25. Hess G et al. *Leukemia* 2015; 29: 1695-701.
26. Maddocks K et al. *Blood* 2015; 125: 242-8.
27. ClinicalTrials.gov NCT01776840.
28. Callanan MB et al. Abstract #338.



Prof. Dr. Martin Dreyling
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München