

Alternativen zur Chemotherapie

Niedrig-maligne Lymphome: Aktuelle Therapieoptionen jenseits klassischer Chemotherapie

Die Primärbehandlung niedrig-maligner Lymphome ist darauf ausgerichtet, eine möglichst lange symptomfreie Zeit der Erkrankung zu erreichen. Die Behandlungen der Lymphomrückfälle erstrecken sich oft über viele Jahre und unterliegen dem Prinzip, dem Patienten möglichst wenig zu schaden. Behandlungsoptionen jenseits klassischer nebenwirkungsreicher Chemotherapien sind daher von Interesse und werden im Folgenden beschrieben.

Le traitement primaire des lymphomes malins vise à réaliser une période asymptomatique de la maladie aussi longtemps que possible. Les traitements de rechutes de lymphome s'étendent souvent sur plusieurs années et sont soumis au principe de nuire aussi peu que possible au patient. Les options de traitement au-delà des chimiothérapies classiques riches en effets secondaires sont donc d'intérêt et sont décrites ci-après.

Niedrig-maligne Lymphome gelten, auch wenn sehr gute Langzeiterfolge mit verschiedenen Therapiemodalitäten und Substanzen erreicht wurden, als unheilbar. Obwohl weiterhin eine kontroverse Diskussion darüber geführt wird, ob ein verzögerter Behandlungsbeginn dem Patienten zum Nachteil gereiche, so vertreten verschiedene Guidelines die Meinung eine Beobachtungsphase sei bei fehlender Symptomatik auch bei fortgeschrittenem Lymphom gerechtfertigt.

An Behandlungsoptionen jenseits klassischer Chemotherapien bieten sich folgende Therapieformen.

Monoklonale Antikörper

Die Immuntherapie mit dem gegen CD 20 gerichteten Antikörper Rituximab hat die Lymphombehandlung revolutioniert und ist seit Jahren Standard.

Die neue Generation der Antikörper sind Weiterentwicklungen der anti-CD-20 Antikörper oder Antikörper mit neuen Zielen auf der Zelloberfläche. Anti-CD-20 Antikörper werden in Typ I (Rituximab und Ofatumumab) und Typ II Antikörper (Obinutuzumab) eingeteilt, basierend auf ihrem anti-CD-20-Bindungsmechanismus und dem daraufhin ausgelösten Zelltod.

Ofatumumab ist ein humaner monoklonaler anti-CD-20 Typ I Antikörper, der spezifisch an beide extrazellulären Schleifen des CD 20 Moleküls, das von B-Lymphozyten exprimiert wird, bindet (Bild1) (1). Durch die Bindung an ein der Zelloberfläche näher gelegenes Epitop, ist die Komplement-abhängige Zytotoxizität ausgeprägter als bei Rituximab.

Bei rezidierten/refraktären folliculären Lymphomen hat Ofatumumab als Monotherapie ein Ansprechen von 44% respektive

Dr. med. Felicitas Hitz

St. Gallen

42% (2). Bei Rituximab resistenten und ausgedehnt vorbehandelten folliculären Lymphomen, zeigt die Substanz jedoch eine sehr geringe Wirksamkeit (3). Die Autoren der Studien schlussfolgern denn auch, dass eine bessere Wirksamkeit über eine intensivere Dosierung von Ofatumumab und deren Kombination mit anderen Substanzen künftig untersucht werden sollte.

Obinutuzumab ist ein humaner im Glycoengineering-Verfahren hergestellter Typ II Antikörper. Bei diesem Verfahren werden bestimmte Zuckermoleküle der Fc-Region von Obinutuzumab so modifiziert, dass sich die Wechselwirkung des Medikaments mit den körpereigenen Immunzellen verändert und deren Wirkung auf die Antikörper abhängige Zytotoxizität steigert.

Phase II Studien bei rezidierten indolenten Lymphomen belegen eine gute Wirksamkeit bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Die Wirkung ist dosisabhängig und führt bei einer Dosierung von 1600 mg im ersten Zyklus, gefolgt von 800 mg in den Folgezyklen zu einem Gesamtansprechen von 55% in mit Rituximab vorbehandelten Fällen (4). Eine Phase I Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Obinutuzumab als Induktions- und Erhaltungstherapie bei rezidierten B-Zell Lymphomen. Ein 23%-iges partielles Ansprechen und eine 54%-ige Stabilisierung der Grunderkrankung wurde als vielversprechend beurteilt, insbesondere bei sehr günstigem Nebenwirkungsprofil (5). Studien mit Obinutuzumab und Chemotherapiekombinationen, wie auch vergleichende Studien mit Obinutuzumab vs Rituximab sind derzeit am Laufen.

Radioimmuntherapie

Die Verbindung eines Antikörpers mit einem Radioisotop wird als Radioimmuntherapie bezeichnet. Zwei Substanzverbindungen sind weltweit zugelassen, die sich durch ihr Radioisotop unterscheiden, Ibritumomab und Tositumomab. In der Schweiz ist Ibritumomab verfügbar, ein Betastrahler, der durch die kurze Reichweite und die kurze Halbwertszeit der Strahlung, die ambulante Verabreichung möglich macht.

Die Radioimmuntherapie wurde mit der Behandlung von rezidierten folliculären Lymphomen etabliert. Die Studien, die zur Zulassung der Radioimmuntherapie führten, zeigen ein Gesamtansprechen von 65–83% mit 15–38% Anteilen an kompletten Remissionen. Die mediane Zeit bis zur Progression für rezidierte/refraktäre folliculäre Lymphome beträgt für Ibritumomab 6.8 bis 12.9 Monate (6).

Phase II Studien, wie die italienische Multizenterstudie für die initiale Therapie von fortgeschrittenen folliculären Lymphomen

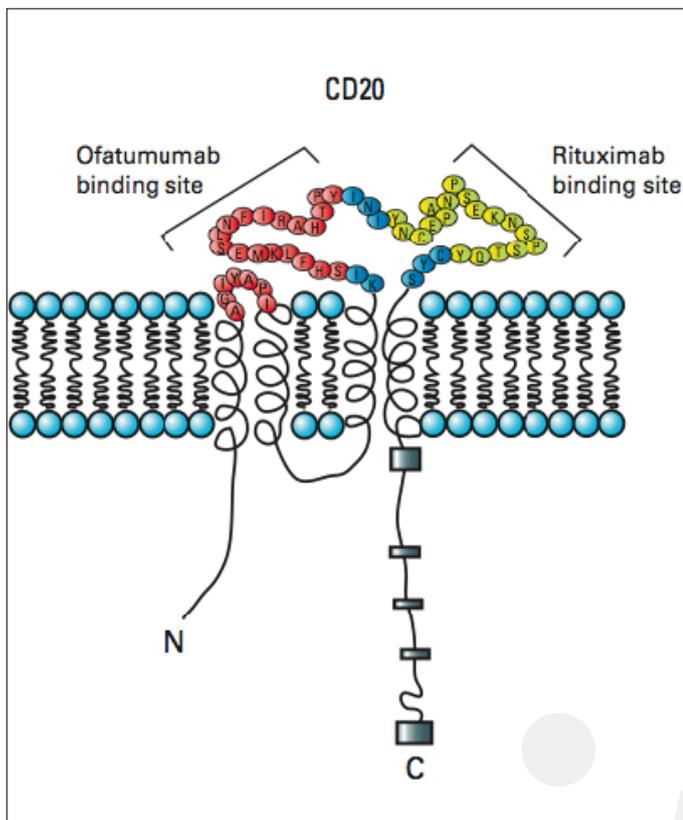


Abb. 1: Darstellung der extrazellulären Schleifen des CD 20 Moleküls [nach: (15)]

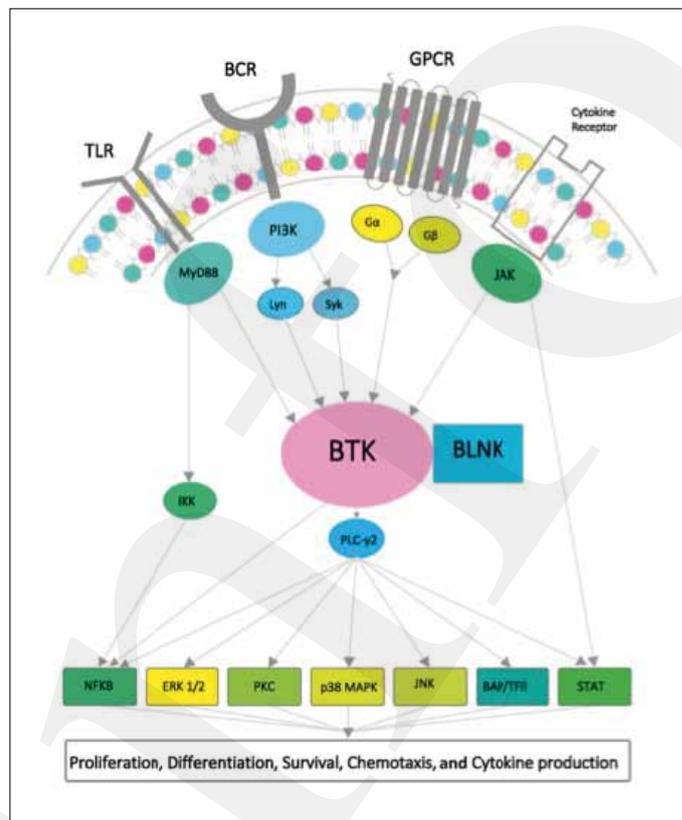


Abb. 2: Darstellung der Signaltransduktion der B-Zell Neoplasien [nach: (15)]

mit zwei Applikationen einer Radioimmuntherapie im Abstand von 8–12 Wochen, zeigten ein Gesamtansprechen von 94%, eine Rate an kompletten Remissionen zwischen 54–86% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 40 Monaten (7, 8).

Eine Phase III Studie zeigt einen Vergleich in der Behandlung fortgeschrittener unbehandelter follikulärer Lymphome mit CHOP plus Rituximab vs CHOP plus einer Radioimmuntherapie. Nach einer medianen Verlaufsbeobachtung von 4.9 Jahren, war das geschätzte 2-Jahres progressionsfreie Überleben 76% im R-CHOP Arm und 80% im CHOP Radioimmuntherapiearm. Das geschätzte 2-Jahresüberleben war 97% im R-CHOP Arm und 93% im CHOP plus Radioimmuntherapiearm. Diese Unterschiede waren nicht signifikant (9).

Die sogenannte „FIT-Studie“ mit konsolidierender Radioimmuntherapie von Patienten mit kompletter oder partieller Remission nach Induktionschemotherapie bei unbehandeltem, fortgeschrittenem follikulärem Lymphom vs Kontrolle wurde nach median 7.3 jähriger Verlaufsbeobachtung erneut publiziert. Die mediane progressionsfreie Zeit im Behandlungsarm ist um 3 Jahre länger als im Kontrollarm (4.1 vs 1.1 Jahre), die mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung sogar um 5.1 Jahre (8.1 vs 3.0 Jahre) (10).

Ibrutinomab ist in der obligatorischen Krankenkassenversicherung ohne vorgängige Kostengutsprache innerhalb der Limitation zugelassen.

Substanzen der Signaltransduktion

Ibrutinib

Die Signaltransduktion ist einer der wichtigsten Pathomechanismen der B-Zell Neoplasien. Die Signalübertragung beginnt an der

Zelloberfläche und steuert diverse zelluläre Prozesse wie Proliferation, Überleben, Differenzierung, Angiogenese und Zytokinsynthese. Die Bruton's Tyrosinkinase ist ein gemeinsamer Multiplikator dieser Mechanismen (Bild 2) (11).

Ibrutinib, in oraler Form erhältlich, ist der erste Bruton's Tyrosinkinase (BTK) Inhibitor, der über eine irreversible Bindung an BTK wirkt und die Signaltransduktion dadurch hemmt. Zusätzlich wird auch die Zytokinausschüttung von T-Zellen blockiert, ohne deren Überleben zu beeinflussen (12).

Die Wirksamkeit von Ibrutinib konnte in einer Phase I Studie für diverse B-Zell-Neoplasien wie Marginalzonen-Lymphome, Waldenström-Makroglobulinämie, diffus grosszellige Lymphome und follikuläre Lymphome bestätigt werden (13).

Die Phase II mit rezidierten/refraktären weit fortgeschrittenen und intensiv vorbehandelten Mantelzell-Lymphomen zeigt unter Ibrutinib als Monotherapie ein Ansprechen von 68%, davon 21% komplette Remissionen. Das geschätzte Gesamtüberleben von etwas mehr als der Hälfte der Patienten wurde auf 18 Monate geschätzt (14).

Idelalisib

Die Wirkungsweise von Idelalisib basiert, ähnlich derjenigen von Ibrutinib, auf der Hemmung der Signalübertragung innerhalb der Zelle. Phosphatidylinositol-3-kinase delta (PI3Kδ) vermittelt Signale vom B-Zell-Rezeptor an der Zelloberfläche und fördert die Proliferation und das Überleben der malignen B-Zelle (15). Idelalisib ist eine oral verfügbare Substanz, die über eine Blockade der PI3Kδ-AKT Signalvermittlung zu Apoptose führt.

Die Wirksamkeit bei rezidierten indolenten Lymphomen ist in Phase 2 Studien belegt. Mit einem Therapieansprechen von 57%

bei mehrfach vorbehandelten indolenten Lymphomen und einer Ansprechdauer von 12.5 Monaten ist dies ein sehr gutes Ergebnis. Die häufigsten Grad 3/4 Nebenwirkungen waren eine Neutropenie, Erhöhung der Transferasen, Diarrhoe und Pneumonie (16).

Immunmodulatorische Substanzen

Lenalidomide ist eine immunmodulatorische Substanz mit verschiedenen Wirkmechanismen, die sowohl auf die zelluläre Umgebung des Tumors Einfluss nehmen, als auch die Angiogenese hemmen oder den NF-κB Mechanismus beeinflussen können.

Witzig et al. untersuchte Lenalidomide als Monotherapie in einer Phase II Studie mit einem Gesamtansprechen von 27% (2 komplette und 4 partielle Remissionen) bei Patienten mit rezidivierten/refraktären indolenten Lymphomen. Die mediane Zeit des Ansprechens war länger als 16.5 Monate bei den 7 von 10 Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben (17). Die Kombination von Lenalidomide mit Rituximab vs. Rituximab alleine, wird derzeit in einer multizentrischen Phase II Studie der SAKK bei Patienten mit neu diagnostiziertem follikulärem Lymphom untersucht. In Kombination mit einem Antikörper und als Erstlinientherapie werden höhere Ansprechraten erwartet. Wang et al. konnten dies bereits in einer Phase I/II Studie bei Mantelzell-Lymphomen demonstrieren (Gesamtansprechen 35%; komplette Remissionen 13%; mediane Ansprechdauer 4.6 Monate) (18).

Zusammenfassung

Die aktuellen therapeutischen Optionen in der Behandlung der indolenten Lymphome sind breit und lassen einen individuellen Behandlungsansatz zu. Neue Substanzen, die ihren Einfluss über die Signaltransduktion ausüben, eröffnen ein weites Feld an künftigen therapeutischen Optionen. Neue Antikörper können Resistenzen gegenüber Rituximab über einen völlig neuen Wirkmechanismus überwinden und sind damit eine Behandlungsmöglichkeit nach initialer Standardantikörpertherapie. Die Radioimmuntherapie, eine in den letzten Jahren vernachlässigte Therapiemodalität, stellt einen weiteren Therapieansatz dar, der bei rezidivierten follikulären Lymphomen geprüft werden kann.

Dr. med. Felicitas Hitz

Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St.Gallen
Rorschacherstrasse 95
9007 St.Gallen
felicitas.hitz@kssg.ch

Literatur:

- Cheson, B.D. 2010. Ofatumumab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B-cell malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 3525–3530.
- Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a Phase 1/2 trial. *Blood* 2008; 111, 5486–5495.
- Czuczman MS, Fayad L, Delwail V et al.; 405 Study Investigators. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood* 2012; 119, 3698–3704.
- Salles G, Morschhauser F, Lamy T et al. Phase 1 study results of the type II glyco-engineered humanized anti-CD20 monoclonal antibody obinutuzumab (GA101) in B-cell lymphoma patients. *Blood* 2012; 119, 5126–5132
- Sehn LH, Assouline SE, Stewart DA, Mangel J, Gascoyne RD, Fine G, Frances-Lasserre S, Carlile DJ, Crump M. A phase 1 study of obinutuzumab induction followed by 2 years of maintenance in patients with relapsed CD20-positive B-cell malignancies. *Blood.* 2012; 119:5118-5125.

- Witzig TE1, Fishkin P, Gordon LI, Gregory SA, Jacobs S, Macklis R, McLaughlin P, Press O, Zelenetz AD. Treatment recommendations for radioimmunotherapy in follicular lymphoma: a consensus conference report. *Leuk Lymphoma*, 2011; 52: 1188–1199.
- Illidge TM, Mayes S, Pettengell R, Bates AT, Bayne M, Radford JA, Ryder WDJ, Le Gouill S, Jardin F, Tipping J, Zivanovic M, Kraeber-Bodere F, Bardies M, Bodet-Milin C, Malek E, Huglo D, Morschhauser F. Fractionated 90Y-Ibritumomab Tiuxetan Radioimmuno-therapy as an initial therapy of follicular lymphoma: An international phase II study in patients requiring treatment according to GELF/BNLI criteria. *J Clin Oncol* 2014; 32:212-218.
- Safety and efficacy of 90Ytrium-Ibritumomab-Tiuxetan for untreated follicular lymphoma patients. An Italian cooperative study. Ibatici A, Pica GM, Nati S, Vitolo U, Botto B, Ciochetto C, Petrini M, Galimberti S, Ciabatti E, Orciuolo E, Zinzani PL, Cascavilla N, Guolo F, Orcioni GF, Carella AM. *BJH* 2014; 164: 710–716.
- Press OW, Unger JM, Rimsza LM, Friedberg JW, LeBlanc M, Czuczman MS, Kaminski M, Brazier RM, Spier C, Gopal AK, Maloney DG, Cheson BD, Dakhil RS, Miller TP, Fisher RI. Phase III Randomized Intergroup Trial of CHOP Plus Rituximab Compared With CHOP Chemotherapy Plus 131Iodine-Tositumomab for Previously Untreated Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: SWOG S0016. *J Clin Oncol* 2013; 31:314-320.
- Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZS, Salles G, Soubeyran P, Tilly H, Bischof-Delaloye A, van Putten WLJ, Kylstra JW, Hagenbeek A. 90Ytrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:1977-1983.
- Akinleye A, Furqan M, Adekunle O. Ibrutinib and Indolent B-Cell Lymphomas. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013
- Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 120: 88-96.
- Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *J Clin Oncol.* 2012; 31:88-94.
- Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369:507-16.
- Fruman DA, Cantley LC. Idelalisib – A PI3Kδ Inhibitor for B-Cell Cancers. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1061- 62.
- Gopal AK, Kahl BS, de Vos S. PI3Kδ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med.* 2014; 370:1008-18.
- Witzig, T.E., et al., Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009. 27: 5404-9.
- Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a Phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13, 716–723.

Take-Home Message

- ◆ Chemotherapiefreie Behandlungen sind ein optimaler Therapieansatz bei Patienten mit Begleiterkrankungen
- ◆ Neue Substanzen bieten eine therapeutische Option für Rituximab refraktäre Lymphome
- ◆ Radioimmuntherapiekonzepte führen in frühen Therapielinien zu langen progressionsfreien Phasen

Message à retenir

- ◆ Les traitement sans chimiothérapie sont une approche thérapeutique optimale chez les patients présentant des comorbidités
- ◆ De nouvelles substances offrent une option thérapeutique pour les lymphomes réfractaires au rituximab
- ◆ Les approches par radio-immunothérapie résultent dans les premières lignes de traitement à des phases longues sans progression