

ASCO 2014

Highlights Lymphome

Am ASCO 2014 in Chicago haben sich Türen für die bessere Behandlung der Patienten mit malignen Lymphomen weit aufgetan; dies wird unseren Alltag verändern.

Mantelzell Lymphome

In einer grossen 2-armigen randomisierten internationalen Studie – präsentiert von Franco Cavalli – konnte bei Patienten mit neu-diagnostiziertem Mantelzelllymphom, welche nicht für eine Hochdosis-therapie qualifizierten, gezeigt werden, dass Bortezomib (i.v. Tag 1, 4, 8 und 11) statt Oncovin („VR-CAP“) im sonst identischen CHOP-Schema einen hochsignifikanten Vorteil des progressions-freien Überlebens von 24,7 versus 14,4 Monaten zeigt! Es ist nur noch eine Frage der Zeit, bis auch für das Gesamtüberleben genügend Ereignisse vorliegen, um statistisch signifikant zu sein. Bortezomib wird also in der zukünftigen Erstlinien-Therapie beim Mantelzelllymphom mindestens in dieser häufigsten Subgruppe, meist älterer Patienten, eine wichtige Rolle spielen. Da die Studie bereits 2008 startete ist die heute beim Myelom gebräuchliche einfachere subkutane wöchentliche Gabe von Bortezomib noch nicht eingesetzt worden.



Prof. Dr. med. Thomas Cerny
St. Gallen

DLBCL

1. Eine wichtige Studie („SEXIE-R-CHOP-14; abstract 8501) wurde von Michael Pfreundschuh präsentiert, der zeigen konnte, dass Mabthera im R-CHOP in der Dosis von 375 mg für ältere Männer (>60J, RICOVER-60 Studie) unterdosiert ist und in einer Dosis von 500 mg/m² verabreicht werden sollte, um keinen Wirkverlust gegenüber Frauen gleichen Alters zu haben. In einer randomisierten Studie konnte er zeigen, dass mit der Gabe von 500 mg/m² im R-CHOP-Schema gegenüber den Daten der früheren Recover-Studie kein Nachteil mehr für die Männer im Gesamtüberleben besteht. Es stellt sich nun die Frage, ob dies auch für jüngere Patienten mit DLBCL beiderlei Geschlechts gilt, da die Mabthera Clearance jüngerer Patienten derjenigen der älteren Männer gleichkommt. Auch nach bald mal 20 Jahren Mabthera sind wichtige Optimierungen noch anstehend!

2. Patienten mit einem ABC-Typ (aktivierter B-Zell-Typ) eines diffus large B-Cell-Lymphoms haben mit R-CHOP leider nicht die guten Resultate, wie wir sie bei einem GCB-Typ erwarten dürfen (Germ Cell B-cell lymphoma). Dieser Nachteil kann ausgeglichen werden, wenn das R-CHOP durch Lenalidomid ergänzt wird. Der Vergleich der einarmigen Studie von Novakovski (abstract 8520) war mit einer Case-match Kontrolle durchgeführt worden. Der Unterschied im Gesamtüberleben ist aber doch eindrücklich mit einem Unterschied in der 2-Jahres-Überlebenszeit von plus 13%. Diese Beobachtung wurde bereits kürzlich in einer analogen kleineren italienischen Studie mit einer leicht anderen Lenalidomid Dosis eindrücklich belegt (Vitale NEJM 2014). Nun sollte dies noch in einer randomisierten Studie bestätigt werden.

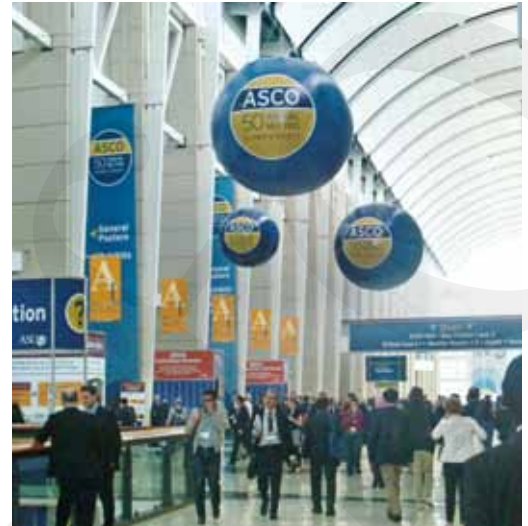
Neue Medikamente

Nachdem bereits Ibrutinib (oralen Bruton-Kinase-Inhibitor) und Idelalisib (oralen PI3K-Inhibitor) für die Behandlung der CLL bzw. des Non-Hodgkin-Lymphoms innovative hochwirksame Medikamente in der Modulation des B-cell-Rezeptors darstellen, sind gleich mehrere weitere und ebenso eindrücklich aktive Medikamente zu erwähnen, die bereits in der Phase I bei massiv vorbehandelten Patienten eindrückliche partielle und sogar komplette Remissionen aufweisen:

Drei sogenannte ADC-(Antibody Drug Conjugat)-Moleküle gehören dazu, wobei dem Antikörper jeweils ein mikrotubuläres Toxin angedockt wurde. Dabei haben sich die Antikörper AntiCD19, AntiCD22 und AntiCD79B als ADC auch mit dem Erreichen kompletter Remissionen als besonders eindrücklich wirksam erwiesen (Forero abstract 8505 für anti-CD19, Morschauser abstract 8520 für anti-CD22 und anti-CD79b). All diese vielen neuen Medikamente sind selbstverständlich Kandidaten für verschiedenste Kombinationen entsprechend der präklinischen Datenlage.

Eine völlig neue Gruppe von besonders vielversprechenden Medikamenten sei an dieser Stelle erwähnt, die SINE! SINE ist die Abkürzung für „Selective Inhibitor of Nuclear Export“, und es geht hier nicht mehr wie meist um die Zellmembran, sondern eben um die Kernmembran. Diese Medikamente wirken über eine Blockade des nukleären Exports an der Kern-Membran: Damit wird der nukleäre Efflux der Tumorsuppressorproteine (TSP) maligner Zellen gestoppt, und das ungehemmte Wachstum wird blockiert. Dabei hemmt das erste oral verfügbare Medikament mit dem Namen „Selinexor“ den bisher einzig bekannten nukleären TSP-Exporter XP01 durch eine kovalente Bindung mit einer nur geringen Reversibilität. „Selinexor“ (KPT-330) ist bereits in der frühen Phase I eindrücklich aktiv bei den verschiedensten Typen von malignen Lymphomen (Gutierrez abstract 8518).

Hodgkin: Aber auch beim Morbus Hodgkin ist Erfreuliches zu berichten, da das ADC Brentuximab-Vedotin in einer kleinen, sehr cleveren italienischen Studie mit nur 12 Patienten mit Niedrigrisiko Morbus Hodgkin bei 10/12 Patienten ohne weitere Chemo- oder Radiotherapie eine PET-CT-dokumentierte komplette Remission ergeben hat. (Federico abstract 8507). Es besteht also für zukünftige Studien eine wichtige Therapieoption ganz ohne Chemo- oder Radiotherapie bei Niedrigrisikopatienten mit der realistischen



Erwartung, Langzeittoxizitäten weiter zu reduzieren. Es wird nun entsprechende randomisierte Studien brauchen, um dies zu untersuchen.

PET beim folliculären Lymphom: Zuletzt bleibt noch eine ebenfalls interessante Studie für den klinischen Alltag zu erwähnen, nämlich die Studie, welche den Wert des PET-CT's bei Abschluss der Erstlinienbehandlung von Patienten mit folliculären Lymphomen untersucht hat. Dabei zeigt sich, dass Patienten, welche am Ende einer Erstlinienbehandlung keine PET-CT-Negativität erreichen eine hohe Chance haben, im Verlaufe der nächsten 3-5 Jahre bereits ein behandlungsbedürftiges Rezidiv zu haben. Auch die Mortalität in diesem Zeitraum ist bereits signifikant höher (Trotman abstract 8502). Das Resultat des PET-CT's am Ende einer Induktionstherapie ist also prognostisch sehr aussagekräftig, relevanter als der prognostische Index mit „FLIPI“ und sollte dazu führen, dass Patienten ohne PET-CT-Negativität möglicherweise mit anderen Therapieansätzen behandelt werden sollten und auch entsprechend anders überwacht werden müssen. Dabei ist der cut-off für den positiven SUV-Wert der PET-Untersuchung bei einem Deauville Score von mindestens 4 anzusetzen.

Im Übrigen sei an dieser Stelle ebenfalls angemerkt, dass in einem speziellen Symposium auch der Wert der PET- und weiterer Bildgebungen in der routinemässigen Nachsorge bei Lymphompatienten diskutiert wurde. Dabei wurde generell festgehalten, dass die PET- oder CT-Untersuchungen ausserhalb von Studien nicht zu den follow-up-Untersuchungen gehören und solche Untersuchungen nur bei jeweils begründetem Rezidivverdacht angebracht sind. Hier besteht ein grosses Sparpotenzial, und es lassen sich zudem diagnostische Strahlenbelastungen vermeiden.

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