

Lymphomsymposium Nordwestschweiz

B-Zell-Lymphome: Neue Signale – neue Therapien

Interdisziplinäre Tumorkonferenzen haben mittlerweile in allen medizinischen Fachbereichen einen hohen Stellenwert. In Basel und Umgebung wird der bereichsübergreifende Wissensaustausch auf dem Gebiet der Lymphome mit der Lymphomkonferenz Regio Basel bereits seit 20 Jahren gepflegt. Dieses Jubiläum zusammen mit der Eröffnung des Zentrums für Hämato-Onkologie bot Anlass für das Lymphomsymposium Nordwestschweiz mit Fallbesprechungen und Fachreferaten.

Den wissenschaftlichen Teil des ersten Lymphomsymposiums Nordwestschweiz eröffnete PD Dr. med. Frank Stenner, Basel, mit einem Fallbeispiel. Ein Mann hatte im September 2012, im Alter von 64 Jahren, seinen Hausarzt konsultiert, da er unter neu aufgetretenen Rückenschmerzen litt. „Der Hausarzt gab sich nicht mit der einfachen Verschreibung von Schmerzmitteln zufrieden, sondern veranlasste ein MRI“, so Dr. Stenner. Dieses zeigte dann auch nicht die erwarteten degenerativen Wirbelsäulen-Veränderungen, sondern eine langstreckige intramuskuläre Raumforderung BWK3 bis 11.

Umfassende Analyse führt zur Diagnose

Die Analyse einer Stanzbiopsie der Raumforderung hinsichtlich Morphologie, Genotyp und Phänotyp sowie das Staging einer Knochenmarkbiopsie führten schliesslich zur integrativen Diagnose eines transformierten follikulären Lymphoms unter dem Bild eines unklassifizierbaren, reif-blastären B-Zell-Lymphoms mit intermediären Merkmalen zwischen einem Burkitt- und einem diffusen, grosszelligen B-Zell-Lymphom (phänotypisches und genotypisches „double-hit lymphoma“). In der Lumbalpunktion konnten keine malignen Zellen nachgewiesen werden. Der IPI-Score lag bei 4. „In der Summe haben wir hier also ein High-Risk-Lymphom bei einem älteren Herrn, der aber keine wesentlichen Komorbiditäten hatte und somit potenziell fit genug wäre für eine intensive Therapie“, erläuterte Dr. Stenner. Als Behandlungsoptionen daher R-CHOP (evtl. mit anschliessender konsolidierender Hochdosischemotherapie), dosisangepasstes EPOCH oder eine dosisintensive Therapie wie HyperCVAD oder CODOX-M in Frage.

Interdisziplinärer Therapieentscheid

Nach der interdisziplinären Besprechung dieses Falles bei der Lymphomkonferenz und in Absprache mit dem Patienten fiel im Oktober 2012 die Wahl auf eine dosisintensive Therapie mit HyperCVAD. Wie aufgrund einer am ASH 2014 präsentierten Meta-Analyse bei „double-hit lymphomas“ inzwischen bekannt ist, führt eine dosisintensive Therapie bei dieser Tumorentität zwar zu einem besseren progressionsfreien Überleben (PFS) als R-CHOP, ist einem dosisangepassten R-EPOCH jedoch unterlegen (1). Die vier Zyklen HyperCVAD konnten schliesslich trotz verschiedener Komplika-

kationen relativ zeitgerecht und komplett abgeschlossen werden. Aufgrund eines bereits initial diagnostizierten extranodalen Befalls erhielt der Patient im Anschluss zudem eine konsolidierende Radiotherapie (5x 1,8 Gy/Woche) von Hüfte und Becken sowie – seit Juli 2013 – eine zweimonatliche Rituximab-Erhaltungstherapie (transformiertes follikuläres Lymphom). Bei der letzten Kontrolle im Januar 2015 befand sich der Patient weiterhin in kompletter Remission, zeigte einen guten Allgemeinzustand und bereist die Welt.

B-Zell-Rezeptor als vielversprechendes Target

Prof. Dr. med. Georg Lenz, Münster (D) sprach im Anschluss über den B-Zell-Rezeptor-Signalweg als molekulares Target bei aggressiven Lymphomen. Bei den diffus-grosszelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) ist bekannt, dass verschiedene molekulare Subtypen existieren, die von unterschiedlichen onkogenen Pfaden abhängig sind. So wird beispielsweise beim „activated B cell like“ DLBCL (ABC DLBCL) durch somatische Mutationen der NF- κ B Pfad aktiviert (2). Dies ist auch in klinischer Hinsicht von Bedeutung, da bei der Weiterleitung des B-Rezeptor-Signals zu NF- κ B die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) eine entscheidende Rolle spielt. Mit Ibrutinib ist mittlerweile jedoch ein spezifischer, oraler Hemmer der BTK verfügbar. Mittlerweile bestätigte eine multizentrische Phase-2-Studie, dass ABC DLBCL im Gegensatz zu den „germinal centre B cell like“ DLBCL denn auch klar besser auf Ibrutinib ansprechen (Gesamtansprechrate, ORR, von 41% vs. 5%) (3). „Die Patientenzahlen waren jedoch in beiden Gruppen gering“, gab Prof. Lenz zu bedenken. Das mediane PFS bei den Respondern mit ABC DLBCL lag schliesslich bei 5,5 Monaten. „Zusätzliche Mutationsanalysen haben ausserdem gezeigt, dass Patienten mit CD79B Mutationen besser ansprechen als die Wild-Typen“, ergänzte er. „Diese Daten implizieren, dass für eine Behandlung mit gewissen Inhibitoren klare molekulare Subgruppen definiert werden müssen, um so die Rate an nur partiell oder gar nicht ansprechenden Patienten zu reduzieren“, schloss er. Im Anschluss stellte Prof. Dr. med. Andreas Lohri, Liestal, den Fall eines Patienten mit einem transformierten follikulären Lymphom vor, der 2014 auch von der Zeitschrift „Leukemia“ publiziert wurde (4).

Neue gezielte Therapien bei CLL und indolenten B Zell Lymphomen

Dr. med. Stephan Oertel (AbbVie Europe) ging in seiner Präsentation auf den Einsatz weiterer neuer Substanzen ein, die am B-Zell-Rezeptor-Signalweg angreifen. So wurden z.B. 2013 Daten einer Phase-II-Studie zu dem PI3K δ -Hemmer Idelalisib in Kombination mit Rituximab als Erstlinientherapie bei Patienten (>65 Jahre) mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) vorgestellt (5). „Die Gesamtansprechrate bei den CLL-Patienten lag nach 8 Wochen bei eindrucklichen 70%“, erklärte Dr. Oertel. Nach 2 Jahren betrug das PFS 93%. Auch Patienten mit der prognostisch ungünstigen del17p profitierten von der Behandlung. Da Idelalisib zwar zu einer Hemmung der Proliferation,

nicht aber zu einer Eradikation der Tumorzellen führt, ist eine Langzeittherapie notwendig. „Sich im Laufe der Zeit kumulierende Toxizitäten können dies jedoch problematisch werden lassen“, meinte Dr. Oertel. „Die Daten dieser noch kleinen Studie wurden mittlerweile auch in grösseren bestätigt und haben zu einer Zulassung von Idelalisib durch die EMA geführt“, führte er weiter aus.

Eine Überexpression der antiapoptotischen Proteine der BCL-2-Familie ermöglichen es Tumorzellen, gegenüber Einflüssen resistent zu sein, die normalerweise zum Zelltod führen (6). BCL-2-Inhibitoren wie ABT-199 (GDC-0199) stellen damit einen weiteren vielversprechenden Ansatz dar. Erste Daten zur Monotherapie von rezidierten/refraktären CLL-Patienten zeigen eine hohe Ansprechrate und ein dauerhaftes Ansprechen (7). Weitere Studien, auch mit Kombinationstherapien, laufen.

Gleich zwei gute Gründe für eine Feier

Das Tumorzentrum des Universitätsspitals Basel besteht aus verschiedenen Organtumorzentren. Neu gehört nun auch das Zentrum für Hämato-Onkologie dazu. Wie **Prof. Dr. med. Jakob Passweg**, Leiter des Zentrums, erklärte, möchte das Zentrum die bestmögliche Patientenversorgung nicht nur lokal, sondern auch regional sicherstellen. Daher gehören neben dem Universitätsspital auch die Universitäts-Kinderklinik, das Kantonsspital Baselland mit den Standorten Liestal und Bruderholz, das St. Claraspital und die beiden Regionalspitäler Rheinfelden und Dornach zum Zentrum.

Eine Kultur, die auch am Tumorzentrum Basel gepflegt werden soll, ist die Möglichkeit, Fälle in gemeinsamen Konferenzen interdisziplinär zu diskutieren. In Basel und Umgebung gibt es diese Option mit der Lymphomkonferenz Regio Basel bereits seit 20 Jahren. Das erste Lymphomsymposium Nordwestschweiz fand daher nicht nur zu Ehren der Eröffnung des Zentrums für Hämato-Onkologie statt, sondern bot auch den Rahmen für die Feier dieses runden Jubiläums. **Prof. Dr. med. Andreas Lohri**, Leiter der Lymphomkonferenz Regio Basel, erinnerte daran, dass er von Anfang an grossen Wert darauf gelegt hatte, Vertreter der umliegenden Spitäler und Praktiker aus der Region mit ihren Fällen in die Konferenzen miteinzubeziehen. Unter den ersten 90 Fällen, die zwischen 1995 und 1997 gemeinsam besprochen wurden, fanden sich zu je einem Drittel High-Grade und Low-Grade Non Hodgkin Lymphome, die damals gemäss der „Working Formulation“ eingeteilt wurden, sowie 20% Hodgkin Lymphome. Bei den neusten 127 Fällen (Juli 2013 bis Februar 2015) handelte es sich vor allem um DLBCL (41%), folliculäre Lymphome (27%) und Hodgkin Lymphome (18%).

▼ **Dr. Therese Schwender**

Quelle: Lymphomsymposium Nordwestschweiz: B-Zell-Lymphome – Neue Signale – Neue Therapien. 5. Februar 2015, Universitätsspital Basel.

Literatur:

1. Howlett C et al. Front-Line, Dose-Escalated Immunochemotherapy Is Associated with a Significant PFS (but not OS) Advantage in 401 Patients (Pts) with Double-Hit Lymphomas (DHL): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood* 2014;124: Abstract 3056.
2. Davis RE et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2010;463:88-92.
3. Wilson WH et al. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study. *Blood* 2012,120: Abstract 686.
4. Brunner P et al. Follicular lymphoma transformation into histiocytic sarcoma: indications for a common neoplastic progenitor. *Leukemia* 2014;28:1937-40.
5. O'Brien SM et al. A phase II study of the selective phosphatidylinositol 3-kinase delta (PI3K) inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab in treatment-naive patients ≥65 years with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL). *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl): Abstract 7005.
6. Reed JC. Bcl-2-family proteins and hematologic malignancies: history and future prospects. *Blood* 2008;111(7):3322-30.
7. Seymour JF et al. ABT-199 (GDC-0199) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic lymphoma (SLL): High complete-response rate and durable disease control. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl); Abstr 7015.