

WISSEN AKTUELL

13th International Conference on Malignant Lymphoma (13-ICML)

Hochkarätige Lymphomkonferenz lockt internationale Experten ins Tessin

Zu den Themen, welche die 13. internationale Lymphomkonferenz (13-ICML) in Lugano besonders geprägt haben, gehörte sicher das Gebiet der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Hier wurde nicht nur über einige neue Therapieansätze berichtet, sondern auch darüber, wie eine den neuen Behandlungserfolgen angepasste Erfassung der Prognose aussehen könnte.

Dipl.-Math. **Jasmin Bahlo**, Köln, präsentierte Daten zur Entwicklung eines internationalen Prognoseindex für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (1). „Seit über dreissig Jahren werden etablierte klinische Staging-Systeme wie Rai und Binet zur Erfassung des Risikostatus und der Prognose von CLL-Patienten eingesetzt“, erklärte sie einleitend. Seit der Einführung neuer therapeutischer Optionen habe sich jedoch die Prognose dieser Patienten stark verändert. „Die bisherigen Systeme sind damit nicht mehr in der Lage, präzise zwischen verschiedenen prognostischen Gruppen zu unterscheiden.“ Und trotz der Einführung mehrerer neuer prognostischer Marker existiert im Moment kein System, das alle wichtigen klinischen, biologischen und genetischen Variablen in einem breit akzeptierten System zusammenfasst. „Zur Entwicklung eines international anwendbaren prognostischen Index haben wir daher eine umfassende Analyse von 26 prognostischen Faktoren durchgeführt“, so die Referentin.

Prognose-Score aus fünf Parametern

Die Analyse der Daten von 3472 therapienaiver Patienten aus fünf Ländern sowie eine anschliessende externe Validierung der Resultate an 845 weiteren Patienten identifizierte schliesslich fünf unabhängige Prädiktoren für das Gesamtüberleben (OS): Alter (Cut-off: 65 Jahre), klinisches Stadium (Binet A/Rai 0 vs. Binet B-C/Rai I – IV), del 17(p) und/oder T53 Mutation, IGHV Mutationsstatus (MS) und den

β₂-Mikroglobulin-Serumspiegel (B2M, Cut-off 3,5 mg/L). „Daraus konnten wir einen prognostischen Index ableiten, mit dessen Hilfe zwischen 4 Risikogruppen unterschieden werden kann“, erklärte Jasmin Bahlo weiter. Ein Score von 0 bis 1 bedeutet dabei ein niedriges Risiko, ein Score von 2 bis 3 ein intermediäres, ein Score von 4 bis 6 ein hohes und ein Score von 7 bis 10 ein sehr hohes Risiko mit signifikanten Unterschieden im 5-Jahres-OS (93%, 79%, 64% bzw. 23%; $p < 0,001$).

„Wie können die verschiedenen Risikogruppen nun im Alltag zum Management von CLL-Patienten eingesetzt werden?“, fragte die Rednerin schliesslich. Als Antwort auf diese Frage hat die Gruppe einen Vorschlag zur klinischen Anwendung ihres Scores formuliert. „Wir schlagen vor, bei Patienten mit niedrigem Risiko eine Watch-and-Wait-Strategie einzusetzen. Patienten mit intermediärem Risiko sollten nur behandelt werden, wenn sie symptomatisch sind. Hochrisikopatienten sind zu behandeln, es sei denn, sie sind asymptomatisch. Und da Patienten mit sehr hohem Risiko vermutlich nicht auf eine Chemotherapie oder Chemoimmuntherapie ansprechen werden, empfehlen wir hier die Behandlung innerhalb eines experimentellen Protokoll, falls möglich.“ Abschliessend betonte sie, dass es sich beim vorgestellten Score um einen modularen Score handelt, in den weitere Faktoren, die sich in Zukunft als relevant erweisen, integriert werden können.

Ibrutinib-Benefit unabhängig von Genetik und Vortherapie

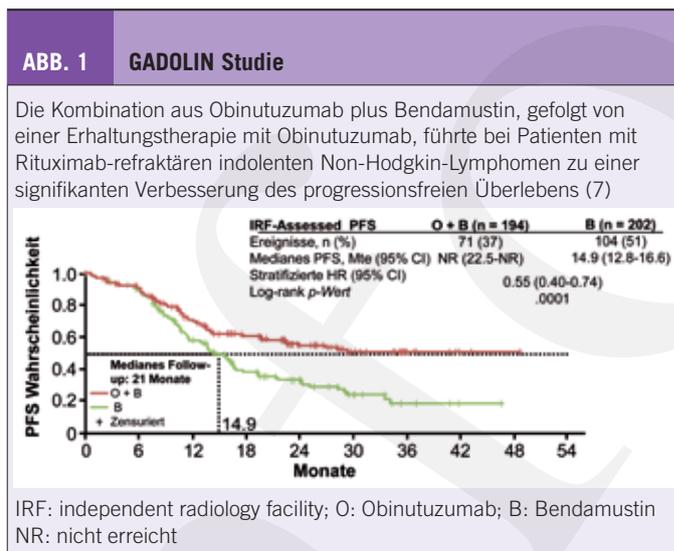
Dr. med. Patrick Thornton, Dublin, stellte in Lugano aktualisierte Daten der Phase-III-Studie RESONATE zur Behandlung von therapienaiven CLL bzw. SLL-Patienten mit Ibrutinib bzw. Ofatumumab vor (2). In RESONATE erhielten 391 Patienten entweder 420 mg Ibrutinib p.o. pro Tag bis zur Progression bzw. einer inakzeptablen Toxizität oder Ofatumumab i.v. über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen (3). Nach einem medianen Follow-up von 9,4 Monaten hatte sich gezeigt, dass Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab

zu einem signifikant besseren medianen progressionsfreien Überleben (PFS) führte (nicht erreicht vs. 8,1 Monate; $p < 0,001$). Nach 12 Monaten betrug die Gesamtüberlebensrate in der Ibrutinib-Gruppe 90%, bei den mit Ofatumumab behandelten Patienten 81%.

Die präsentierte Analyse fokussierte vor allem auf die Wirksamkeit der beiden Behandlungen bei unterschiedlichen zytogenetischen Subgruppen und in Abhängigkeit von der Vortherapie (2). Dabei zeigte sich, dass Ibrutinib das PFS, OS und die Gesamtansprechrate im Vergleich zu Ofatumumab auch bei denjenigen Patienten signifikant zu verbessern vermochte, die bereits eine oder mehrere Vortherapien erhalten hatten (Tab. 1). „Bei den Patienten, die Ibrutinib bereits nach nur einer Vorbehandlung erhalten hatten, konnte allerdings ein besseres Resultat erreicht werden, als bei solchen, die den BTK-Inhibitor erst in einer späteren Linie bekamen“, ergänzte Dr. Thornton. Auch Patienten mit einer Hochrisiko-Genetik, wie z.B. del(17)p, vermochten von Ibrutinib mehr zu profitieren als von Ofatumumab. „Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied im PFS zwischen Patienten unter Ibrutinib mit bzw. ohne del(17)p“, erläuterte der Redner weiter.

Indolente NHL: Erste Resultate der GADOLIN-Studie vorgestellt

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit Rituximab-refraktären indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen (Rit-ref iNHL) sind nach wie vor limitiert. Bendamustin hat sich zwar als aktiv erwiesen, führte jedoch nur zu einem kurzen PFS von 7 bis 9 Monaten (4, 5). Präklinische Studien haben gezeigt, dass der Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin eine höhere Anti-Tumor-Aktivität aufweist als die Kombination aus Rituximab und Bendamustin (6). In der offenen Phase-III-Studie GADOLIN wurde nun bei Patienten mit Rit-ref iNHL die Kombination Obinutuzumab plus Bendamustin mit einer Bendamustin-Monotherapie verglichen (7). Die Patienten im Bendamustin-Monotherapie-Arm erhielten 120 mg/m² (Tag 1 und 2, Zyklen 1 bis 6). Im Vergleichsarm wurden die Patienten mit 90mg/m² Bendamustin (Tag 1 und 2, Zyklen 1 bis 6) plus 1000 mg Obinutuzumab (Tage 1, 8 und 15 des 1. Zyklus, Tag 1 der Zyklen 2 bis 6) behandelt. Patienten des Kombinationstherapie-Arms ohne Progression nach Abschluss der bis zu sechs 28-tägigen Zyklen erhielten in Anschluss für bis zu zwei Jahre



alle 2 Monate eine Obinutuzumab Monotherapie. Der primäre Endpunkt war das PFS (IRF [independent radiology facility] assessed).

In die geplante Interims-Analyse wurden die Daten von insgesamt 396 Patienten im medianen Alter von 63 Jahren eingeschlossen. Die mittlere Beobachtungszeit lag im Monotherapie-Arm bei 20 Monaten, für die Patienten mit der Kombinationstherapie bei 22 Monaten. Wie es sich zeigte, führte die Kombination aus Obinutuzumab plus Bendamustin zu einer signifikanten Verbesserung des PFS (Abb.1). Bei den Gesamtansprechraten bzw. den Raten eines kompletten Ansprechens nach Abschluss der Induktionsbehandlung konnte trotz der höheren Bendamustin-Dosierung im Monotherapie-Arm kein signifikanter Unterschied entdeckt werden. Auch im OS zeigte sich zum Zeitpunkt der Interimsanalyse keine signifikante Differenz. Während der Behandlungsphase traten im Bendamustin-Monotherapie-Arm weniger Neutropenien und Infusions-assoziierte Reaktionen vom Grad 3 oder höher auf, dafür mehr > Grad 3 Thrombozytopenien, Anämien und Pneumonien. Die in der Interimsanalyse festgestellte klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS stellt die erste Evidenz aus einer randomisierten Studie zum Nutzen eines neuen Anti-CD20-Antikörpers bei Rit-ref iNHL dar.

TAB. 1 Wirksamkeitsresultate der RESONATE Studie (investigator-assessed) bei Patienten mit unterschiedlicher Anzahl Vortherapien bzw. unterschiedlicher Genetik (2)

Subgruppe (%)	12-Monats-PFS ^a		ORR ^a	
	Ibrutinib (n = 195)	Ofatumumab (n = 196)	Ibrutinib (n = 195)	Ofatumumab (n = 196)
Alle Patienten	84%	18%	90%	25%
mediane Vortherapien				
• 1	94% ^b	22%	100% ^b	24%
• 2	84% ^b	30%	79% ^b	33%
• > 3	80% ^b	10%	78% ^b	16%
Del 11q	89%	8% ^b	79%	10% ^b
Del 17p	79%	17% ^b	86%	19%
komplexer Karyotyp	72%	3% ^b	74%	3% ^b
IGHV				
• unmutiert	86%	13% ^b	86%	23%
• mutiert	86%	29% ^b	75%	24%

^a $p < 0,001$ für 12-Monates-PFS und $p < 0,0001$ für ORR, mit Ausnahme der Patienten mit 2 Vortherapien. Hier ist $p = 0,0005$.

^b $p < 0,05$ innerhalb eines Arm für Gesamt-PFS und ORR.

Rituximab-Erhaltungstherapie nach ASCT

Dr. med. Steven Le Gouill, Nantes, stellte in Lugano die Interims-Analyse der LYMA Studie vor (8). In dieser Untersuchung der Phase III wurde der potenzielle Nutzen einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) bei jungen (<66 Jahren), bisher unbehandelten Patienten mit Mantelzell-Lymphomen (MCL) untersucht.

Alle Patienten erhielten 4 Zyklen R-DHAP, gefolgt von einer ASCT. Patienten, die nach R-DHAP nicht mindestens ein partielles Ansprechen erreichten, bekamen 4 zusätzliche Zyklen R-CHOP. Als Konditionierung wurde Rituximab (500 mg/m²) plus BEAM eingesetzt. Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen nach ASCT wurden 1:1 zu einer dreijährigen Rituximab-Erhaltungstherapie (375 mg/m², 1x alle zwei Monate) oder Watch-and-Wait (WW) randomisiert. Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben vier Jahre nach Randomisierung (Ereignis: Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression, schwere Infektion oder schwere allergische Reaktion auf Rituximab). PFS und OS gehörten zu den sekundären Endpunkten.

Insgesamt wurden 299 Patienten mit einem medianen Alter zum Zeitpunkt der Registrierung von 57 Jahren eingeschlossen. Bei 257 Patienten wurde eine ASCT durchgeführt. Die CR/CRu-Raten vor bzw. nach der ASCT betrugen 81,4% und 92,7%. Bei einem medianen kalkulierten Follow-up von 40,6 Monaten seit Studieneinschluss lag das geschätzte 3-Jahres-PFS bei 75%, das OS bei 83,4%.

Erhaltungstherapie verbessert EFS und PFS

Insgesamt 238 Patienten wurden nach der ASCT 1:1 zu einer Rituximab-Erhaltungstherapie bzw. WW randomisiert. Das mittlere kalkulierte Follow-up seit Randomisierung beträgt 34,3 Monate. Das 3-Jahres-EFS liegt bei 88,1% im Rituximab-Erhaltungstherapie-Arm vs. 73,4% unter WW (p=0,0057). „Die Rituximab-Erhaltungstherapie führt auch zu einem signifikant besseren PFS nach 2 Jahren im Vergleich zur reinen Beobachtung“, sagte Dr. Le Gouill. Er fasste schliesslich zusammen: „Das von uns verwendete Chemotherapie-Regime mit R-DHAB und R-BEAM erreicht hohe Ansprechraten vor und nach der autologen Transplantation. Die anschliessende Rituximab-Erhaltungstherapie führt im Vergleich zur Beobachtung gemäss unserer Interims-Analyse zu einem verbesserten ereignisfreien und progressionsfreien Überleben. Während der Erhaltungstherapie wurden zudem nur wenige Toxizitäten und Infektionen registriert.“ Im OS zeige sich aktuell ein Trend zugunsten der Erhaltungstherapie. Dr. Le Gouill hofft, dass die für das zweite Quartal 2016 geplante finale Analyse hier eine klare Aussage liefern wird.

Hodgkin-Lymphome im Frühstadium: Resultate zur PET-adaptierten Therapie

Radford et al. verglichen bei Hodgkin-Lymphom(HL)-Patienten im Frühstadium die prognostische Leistung einer Risikostratifizierung (EORTC/GHSG Kriterien) vor Therapiebeginn und dem mittels PET-CT erfassten Ansprechens auf 3 Zyklen ABVC (9). Dabei stellten sie fest, dass der PET-Score nach 3 Behandlungszyklen einen besseren prognostischen Wert aufwies als eine Risikostratifizierung vor der Behandlung.

Die EORTC/LYSA/FIL H10 Studie untersuchte, ob bei HL-Patienten (klinisches Stadium I/II) mit einem frühen negativen PET-Befund (nach 2 Zyklen ABVD) eine alleinige Chemothera-

pie – anstelle der üblicherweise eingesetzten Kombination mit einer Radiotherapie (hier EORTC involved node radiotherapy, INRT) – gleich gut wirksam ist (10). Die Interimsanalyse ergab jedoch, dass das Weglassen der Radiotherapie mit einer erhöhten Risiko für ein frühes Rezidiv assoziiert war. Als sekundärer Endpunkt wurde analysiert, ob bei den PET-positiven Patienten durch eine Intensivierung der Chemotherapie von ABVD auf BEACOPPesc (gefolgt von INRT) das PFS und OS verbessert werden kann (11). Wie Dr. John Raemaekers bei seiner Präsentation in Lugano festhielt, führte die Therapieintensivierung bei PET-positiven Patienten (nach 2 Zyklen ABVD) in der Tat zu einem besseren PFS (5-Jahres-PFS von 77% auf 91% erhöht, p=0,002) und OS (5-Jahres OS von 89% auf 96% erhöht, p=0,062). Obwohl unter BEACOPPesc mehr Toxizitäten auftraten, war er der Ansicht, dass dieses Vorgehen bei früh PET-positiven Patienten in Betracht gezogen werden sollte.

PET-adaptierte Therapie bei fortgeschrittenen HL

Johnson et al. untersuchten in ihrer prospektiven RATHL-Studie, ob bei Patienten (n=1214) mit neudiagnostizierten fortgeschrittenen HL die Resultate eines Interims-PET-CTs zur Steuerung der weiteren Therapie eingesetzt werden können (12). Nach einem initialen PET-CT zur Beurteilung der Krankheitsausbreitung (PET1) und zwei Zyklen einer ABVD-Chemotherapie, wurde eine zweite Bildgebung (PET2) zur Beurteilung des Therapieerfolges durchgeführt. PET-CT negative Patienten erhielten anschliessend randomisiert entweder vier weitere ABVD-Zyklen oder vier Zyklen AVD. Im Gegensatz dazu wurde die Therapie bei Patienten mit einem positiven PET-CT intensiviert. Sie erhielten entweder vier Zyklen BEACOPP-14 oder drei Zyklen BEACOPP eskaliert (BEACOPPesc). Im Anschluss wurde ein drittes PET-CT (PET3) durchgeführt. PET-CT-negative Patienten erhielten zwei weitere Zyklen BEACOPP-14 oder einen Zyklus BEACOPP eskaliert, während PET-CT-positive Patienten ausserhalb der Studie weiterbehandelt wurden.

Das PET2 war bei 84 % der Patienten negativ. 952 Patienten erhielten randomisiert ABVD oder AVD. Nach einem medianen Follow-up von 32 Monaten zeigte sich kein Unterschied im PFS oder OS nach ABVD oder AVD. Mit ABVD behandelte Patienten wiesen allerdings häufiger eine pulmonale Toxizität auf.

Bei Patienten mit einem positiven PET2 zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit BEACOPP-14 oder BEACOPPesc. Bei 74 % der Patienten war das PET3 dann negativ. Diese Daten legen nahe, dass sich das PET-CT zur Planung der nachfolgenden Therapie eignet und dass bei PET-CT-negativen Patienten auf die Applikation von Bleomycin verzichtet werden könnte.

▼ Dr. Therese Schwender

Quelle: 13th International Conference on Malignant Lymphoma (13-ICML). 17. bis 20. Juni 2015, Lugano.

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

1. Bahlo J et al. The international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI) — an international meta-analysis. *Hematol Oncol* 2015;33 (Suppl.1), Abstract 054.
2. Thornton P et al. Efficacy of ibrutinib versus ofatumumab by cytogenetic and clinical subgroups in a phase 3 trial in patients with previously treated CLL/SL. *Hematol Oncol* 2015;33 (Suppl.1), Abstract 055.
3. Byrd JC et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23.
4. Friedberg JW et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008;26:204-10.
5. Kahl BS et al. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multi-center Study. *Cancer* 2010;116:106-14.
6. Herting F et al. Enhanced anti-tumor activity of the glycoengineered type II CD20 antibody obinutuzumab (GA101) in combination with chemotherapy in xenograft models of human lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;55(9):2151-5160.
7. Cheson BD et al. Primary results from the phase III GADOLIN study of obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone in rituximab-refractory indolent non-hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol* 2015;33 (Suppl.1), Abstract 123.
8. Le Gouill S et al. Rituximab maintenance versus ww after R-DHAP plus ASCT in untreated patients with MCL: interim analysis of the LYMA trial, a LYSA study. *Hematol Oncol* 2015;33 (Suppl.1), Abstract 061.
9. Radford J et al. PET score following 3 cycles ABVD has greater prognostic value than pre-treatment risk stratification in the RAPID trial in early stage Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol* 2015;33 (Suppl.1), Abstract 082.
10. Raemaekers JM et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1188-94.
11. Raemaekers J et al. Early FDG-PET adapted treatment improves the outcome of early FDG-PET positive patients with stages I/II Hodgkin Lymphoma: Final results of the randomized Intergroup EORTC/LYSA/FIL H10 trial. 13-ICML, Oral Presentation, 19. Juni 2015, Lugano.
12. Johnson PW et al. Response-adapted therapy based on interim FDG-PET scans in advanced hodgkin lymphoma: first analysis of the safety of de-escalation and efficacy of escalation in the international RATHL study (CRUK/07/033). *Hematol Oncol* 2015;33 (Suppl.1), Abstract 008.