

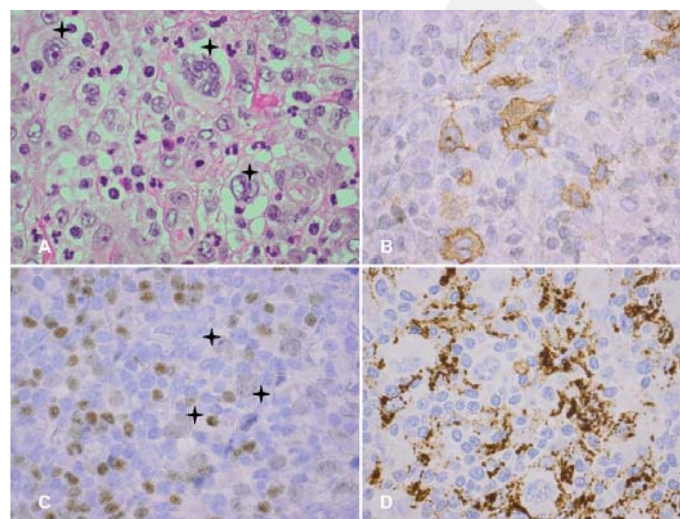
Prognose deutlich gestiegen

# Neue Medikamente in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms

Ziel der neuen Therapien ist unter anderem das molekulare Netzwerk beim Hodgkin-Lymphom zu attackieren, um die malignen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen zum Absterben zu bringen.

✚ L'objectif de nouvelles thérapies est entre autre d'attaquer le réseau moléculaire dans les lymphomes de Hodgkin, pour détruire les cellules malignes de Hodgkin et Reed-Sternberg.

Das Hodgkin Lymphom (HL) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems mit einer Inzidenz von 2.2/100.000 (1). Die Prognose von HL-Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich gebessert und heutzutage können zwei Drittel aller Patienten mit der primären Therapie geheilt werden. Ein Grundstein für den Erfolg war die Etablierung einer sehr aktiven klinischen Studienstruktur im deutschsprachigen Raum mit einer langen Tradition an sequentiell durchgeführten Therapieoptimierungsstudien. So stehen heutzutage Studien für frühe, intermediäre und fortgeschrittene Stadien zur Verfügung.



**Abb. 1:** **A** H&E-Färbung eines klassischen Hodgkin Lymphoms mit mehr- und doppelkernigen Hodgkin- und Reed-Sternbergzellen (Stern) in einem gemischtzelligen Hintergrund aus Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten. **B** Immunhistochemische Färbung für CD30 als typischem Marker beim klassischen Hodgkin Lymphom. Es trägt zur Interaktion mit dem Umgebungsstroma bei und ist gleichzeitig ein prädiktiver Marker für zielgerichtete Therapieansätze. **C** Der B-Zell spezifische Transkriptionsfaktor Pax5 wird in den Tumorzellen (Stern) des klassischen Hodgkin Lymphoms im Vergleich zu reaktiven B-Lymphozyten der Umgebung stark herunterreguliert, ersichtlich an der sehr schwachen bis fehlenden nukleären Anfärbbarkeit. **D** CD68 färbt im Hintergrund die Makrophagen. Hier ein Ausschnitt aus einem cHL mit über 30% Makrophagen.



Prof. Dr. med. Christoph Renner  
Zürich

Patienten mit einem Rückfall der Erkrankung nach Erstlinientherapie haben in der Regel einen aggressiveren Erkrankungsverlauf und benötigen mehrere Therapieregime (2). Die sogenannte Salvagetherapie beinhaltet eine erneute kombinierte Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender Transplantation von autologen hämatopoetischen Stammzellen, wodurch ein 5-Jahres-Überleben von 50% erzielt werden kann (3-5). Patienten, die auf Salvagetherapien nicht ansprechen, haben eine sehr schlechte Prognose. In den letzten Jahren ist für diese Patientengruppe die Option einer allogenen Stammzelltransplantation nach reduzierter Konditionierung beschrieben worden (6). Da das mittlere Erkrankungsalter beim HL in der dritten Lebensdekade liegt (1), kommt es durch einen aggressiven Krankheitsverlauf zu einem grossen Verlust an Lebensjahren für diese Patienten. Somit besteht für dieses kleine Patientenkollektiv ein dringender Bedarf an innovativen neuen Therapiekonzepten.

## Histopathologische Besonderheit des Hodgkin-Lymphoms

Seit der Erstbeschreibung des HL ist offensichtlich, dass die typischen Zellen dieser Erkrankung – die Hodgkin- und Reed-Sternberg (HRS)-Zellen – nur etwa ein Prozent des Tumors repräsentieren („On the morbid appearances of the adsorbent glands and spleen“, 1832, (7)). Aber erst in den letzten Jahren wurde die Interaktion zwischen den nicht-malignen Zellen des Tumorstroma, die den eigentlichen Tumor ausmachen, und den malignen HRS Zellen erforscht. Generell setzt sich das Tumorstroma aus einer Vielzahl von verschiedenen Zellen zusammen, die in einem komplizierten Wechselspiel zueinander stehen. Es finden sich hier unter anderem T-Zellen, B-Zellen, eosinophile und neutrophile Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen und tumor-assoziierte Fibroblasten (8).

Diese histopathologische Beobachtung führte bereits vor Jahren zur Einteilung des HL in verschiedene Subtypen (7). Die unterschiedlichen Erscheinungsformen machen schon unter dem Mikroskop deutlich, dass das HL eine Erkrankung ist, bei der eine Vielzahl an nicht-malignen Zellen im Tumor vorhanden ist („buntes Bild“).

TAB. 1		Aktuelle klinische Studien						
Substanz	Klasse	Zielstruktur	Phase	Rekrutierung	N	PR	CR	Referenz
SGN30	Antikörper	CD30	I	geschlossen	21	0	0	[26]
SGN30	Antikörper	CD30	I/II	geschlossen	38	0	0	[14]
SGN35	Immunotoxin	CD30	I	geschlossen	42	6	9	[15]
HCD122	Antikörper	CD40	I/II	geschlossen	28	4	0	[16]
TNX-650	Antikörper	IL-13	I/II	offen	geplant 59	-	-	-
Rituximab	Antikörper	CD20	II	geschlossen	15	4	5	[17]
MGCD0103	HDAC-Inhibitor	HDACs	II	geschlossen	27	6	2	[27]
Panobinostat	HDAC-Inhibitor	HDACs	I	geschlossen	13	5	0	[20]
Everolimus	mTOR-Inhibitor	mTOR	II	geschlossen	19	8	1	[23]
Lenalodimid	Immunodulator	unklar	II	geschlossen	35	6	1	[24]

Sehr eindrücklich konnte der Einfluss des Stromas auf den Verlauf dieser Erkrankung in einer Studie gezeigt werden, die den Infiltrationsgrad des Tumors mit CD68 positiven Makrophagen untersuchte. Der Infiltrationsgrad an CD68 positiven Makrophagen war ein stärkerer Prädiktor für das Überleben als der bisher verwendete internationale prognostische Score (IPS) (9). Hier zeigt sich, dass die nicht-malignen Zellen den Krankheitsverlauf des HL beeinflussen können.

Auch auf molekularer Ebene konnte die Interaktion einzelner nicht-maligner Tumorstromazellen mit den HRS Zellen gezeigt werden. Diesbezüglich wurde eine Rezeptor-Ligand Interaktion für CD30 (10, 11) und CD40 (12) beschrieben, wodurch eine Stimulation der HRS Zellen durch das Stroma vermittelt wird. Neben direkten Interaktionen zwischen Rezeptoren und ihren Liganden sind aber auch Botenstoffe, sogenannte Zytokine, für das Überleben von HRS Zellen verantwortlich. Diese Zytokine werden von Zellen des Tumorstromas und HRS Zellen selbst produziert. Interleukin 13 (IL-13) hat eine exemplarische Funktion beim HL. HRS Zellen sezernieren IL-13 und exprimieren den IL13-Rezeptor. Somit können zum einen HRS-Zellen IL-13 produzieren und selbst Wachstumssignale über den IL13- Rezeptoren empfangen (autokriner Mechanismus). Zum anderen wirkt IL-13 aber im Stroma auf B-Zellen, Makrophagen und Fibroblasten (parakriner Mechanismus) (13). Somit ist IL-13 an dem Unterhalt der HRS Zellen und des Stromas beteiligt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Tumorstroma im Sinne eines Netzwerkes durch Rezeptor-Liganden-Interaktionen

und das Zytokinmilieu für das Überleben der HRS Zellen mitverantwortlich zu sein scheint. Umgekehrt sorgen die HRS Zellen für das Überleben derjenigen Zellen im gesamten Tumorkomplex, die ihnen die Wachstumsfaktoren und anti-apoptotischen Signale zur Verfügung stellen.

### Neue Therapieansätze attackieren molekulares Netzwerk

Basierend auf den beschriebenen molekularen Mechanismen zwischen Tumorstroma und HRS Zellen wurden nun neue Therapieansätze entwickelt. Ziel dieser Therapien ist unter anderem das molekulare Netzwerk beim HL zu attackieren, um die malignen HRS Zellen zum Absterben zu bringen.

### Antikörper-basierte Therapien

Aufgrund ihrer hohen Spezifität haben Antikörper-basierte Therapien einen festen Stellenwert in der Onkologie. Auch beim HL sind derartige Ansätze getestet worden. So wurde ein Antikörper gegen das CD30 Antigen entwickelt (SGN30), der aber in den folgenden klinischen Studien keinen signifikanten Effekt auf die Erkrankung nehmen konnte (14). Aufgrund dieser Ergebnisse kann indirekt der Schluss gezogen werden, dass eine alleinige Blockade der Interaktion zwischen CD30 und CD30L nicht ausreichend effektiv ist. Neutralisierende Antikörper wurden als eine weitere Erklärung für die unzureichende Wirkung aufgeführt. Der Antikörper wurde anschließend zu einem Immunkonjugat (SGN35) weiterentwickelt, d.h., der anti-CD30 Antikörper mit einem Toxin gekoppelt, welches

durch den Antikörper zu den CD30-positiven HRS Zellen gelenkt wird und so direkt an der Zielzelle seine maximale Wirkung entfalten kann. Als Toxin wurde Monomethyl-auristatin E (MMAE), eine Mikrotubuli-Synthese inhibierende Substanz verwendet. Dabei ergaben sich vielversprechende erste klinische Ergebnisse, da von insgesamt 45 Patienten mit multiplen Vortherapien noch 15 (33%) ein Ansprechen aufwiesen (15).

Auch die Interaktion von CD40 und CD40L wurde mittels eines Antikörpers (HCD122) im Rahmen einer klinischen Studie blockiert. Hierbei zeigte sich bei 4 von 28 HL Patienten (14%) ein Tumorsprechen (16). Um das Zytokinmilieu beim HL zu beeinflussen, wurde ferner ein anti-IL13 Antikörper entwickelt (TNX-650). Dieser wird aktuell in einer Phase I Studie getestet.

Da sich im Tumorstroma CD20 positive Zellen befinden, stellt die Verwendung eines anti-CD20 Antikörpers (Rituximab) ebenfalls einen vielversprechenden Ansatz dar. CD20 positive B-Zellen exprimieren CD40L, CD30L und OX40L. Für alle Liganden wird ein Wachstumssignal in HRS Zellen postuliert. Rituximab wurde bereits beim rezidierten lymphozytenprädominanten HL im Rahmen einer Phase II Studie getestet. Bei 15 Patienten konnte ein Ansprechen in 9 Fällen (60%) gesehen werden (17). In einer ersten nicht-randomisierten Studie konnte bei 65 Patienten mit neu diagnostiziertem HL, die zusätzlich Rituximab zum klassischen ABVD-Schema erhielten gezeigt werden, dass alle Risikogruppen ein krankheitsfreies Überleben zeigten, das länger war als nach ihrer Risikostratifizierung zu erwarten gewesen wäre (18). Im Augenblick rekrutieren mehrere grosse Phase III Studien Patienten, um den Stellenwert einer Rituximab-basierten Therapie zu etablieren. Auch im Rahmen der aktuell rekrutierenden HD-18 Studie für fortgeschrittene Lymphomstadien wird in einem Therapiearm der Stellenwert von Rituximab getestet.

### Small molecules

Neben den Antikörper-basierten Ansätzen finden auch zunehmend sogenannte „small molecules“ ihren Weg in Behandlungskonzepte beim HL. Bei diesen Molekülen ist der Wirkmechanismus meistens gut charakterisiert, wobei aber der Effekt nicht nur auf bestimmte Tumorzellen fokussiert bleibt. Daher sollte eine breite Wirkung sowohl auf die HRS Zellen selbst, als auch auf das Tumorstroma zu erwarten sein. So wurden insgesamt 3 Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren in Phase I und II Studien getestet (MGCD0103, Panobinostat und Vorinostat). Als Rationale für den Einsatz wurden Daten benutzt, die eine Inhibition der Proliferation zeigten, wie auch Daten, die belegten, dass HDAC-Inhibitoren die Zytokinproduktion von HRS Zellen verändern. So reduzieren HDAC-Inhibitoren u.a. die Produktion von IL-5 (19). IL-5 ist ein Zytokin, das eosinophile Granulozyten anlockt und stimuliert und so die Zusammensetzung des Tumorstromas beeinflusst. Bei Auswertung der klinischen Studien mit HDAC-Inhibitoren ergab sich eine Tumorkontrolle bis hin zu 38% beim refraktären HL für Panobinostat (20). Inhibitoren des mTOR Signalweges werden bei einigen malignen Erkrankungen bereits erfolgreich eingesetzt. Die mTOR-Inhibition zeigte eine Proliferationshemmung von Lymphomzellen in vitro (21). Aber es sind weitere Effekte anzunehmen, die über eine direkte Beeinflussung von HRS Zellen hinausgehen (22). In einer Phase II Studie mit 19 Patienten wurde der mTOR Inhibitor Everolimus eingesetzt und zeigte eine Tumorkontrolle bei 9 Patienten (47%) (23).

Das in der Induktionstherapie beim Multiplen Myelom bereits etablierte Lenalidomid, ein Immunmodulator (IMiD), zeigte in einer Phase II Studien eine Tumorkontrolle von 20% (24). Über den genauen Wirkmechanismus dieser Substanzklasse kann infolge mangelnder Erkenntnisse bislang nur spekuliert werden (25).

Aufgrund der Daten beim Multiplen Myelom, die einen immun-modulatorischen Effekt der IMiDs beschreiben, kann vermutet werden, dass IMiDs die Zellen des Immunsystems auch im Tumorstroma wie auch die HRS Zellen selbst beeinflussen. Eine Zusammenfassung und Übersicht über die aktuell laufenden klinischen Studien mit neuen Medikamenten bei HL ist der Tabelle 1 zu entnehmen.

### Zusammenfassung und Ausblick

Nachdem in den letzten Jahren die komplexen zellbiologischen Interaktionen zwischen HRS- und Stromazellen beim Hodgkin Lymphom zunehmend geklärt werden konnten, haben auch neue Substanzen Einzug in die klinische Forschung erhalten. Die Ansprechraten für Monotherapien sind bislang aber gering, so dass derzeit Kombinationen neuer Substanzen bzw. Kombinationen mit bewährten Chemotherapiemedikamenten getestet werden, um durch die Blockade mehrerer Signalwege die Ansprechraten zu verbessern. Zukünftige Studien werden ihren Fokus insbesondere auf den Stellenwert von Antikörpern und „small molecules“ als Hauptvertreter der neuen Substanzen legen. Diese Ergebnisse werden mit Spannung erwartet und werden hoffentlich Einzug in die klinische Routine insbesondere bei Hochrisikopatienten zur Verbesserung der Prognose aber auch bei Niedrigrisikopatienten zur Reduktion der therapiebedingten Toxizität finden.

**Prof. Dr. med. Christoph Renner, Dr. med. Ulf Petrausch, Dr. med. Panagiotis Samaras**

Klinik für Immunologie, Klinik für Onkologie

**PD Dr. Marianne Tinguely**, Institut für klinische Pathologie  
UniversitätsSpital Zürich, Rämistr. 100, 8091 Zürich  
christoph.renner@usz.ch

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

### Take-Home Message

- ◆ Das Hodgkin Lymphom hat eine Inzidenz von 2.2/100'000
- ◆ Patienten mit Rückfall nach Erstlinientherapie haben in der Regel einen aggressiven Verlauf und benötigen mehrere Therapieregimes
- ◆ Die sogenannte Salvagetherapie beinhaltet eine erneute kombinierte Chemotherapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Transplantation von autologen hämatopoetischen Stammzellen
- ◆ Diese Therapie erlaubt ein 5-Jahres-Überleben von 50%.
- ◆ Neue Substanzen werden aufgrund der Erkenntnisse über die komplexen zellbiologischen Interaktionen zwischen Hodgkin- und Reed-Sternberg Zellen in der klinischen Forschung verwendet
- ◆ Ihre Ansprechraten sind bislang gering, weshalb sie in Kombinationen bzw zusammen mit bewährten Chemotherapeutika getestet werden
- ◆ Antikörper und sog. „small molecules“ als Hauptvertreter neuer Substanzen werden in Zukunft die Forschung zur verbesserten Therapie des Hodgkin-Lymphoms prägen

## Literatur:

1. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v168-171.
2. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6400-6408.
3. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011.
4. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 2005; 106: 1473-1478.
5. Sirohi B, Cunningham D, Powles R et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 1312-1319.
6. Schmitz N, Sureda A, Robinson S. Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells after nonmyeloablative conditioning for Hodgkin's disease: indications and results. *Semin Oncol* 2004; 31: 27-32.
7. W. Böcker HD, Ph. U Heitz, H. Moch (Hrsg). Pathologie. In Feiler HH, A. Marx (ed) *Lymphatisches System*, Edition 4. München: 2008; 565-567.
8. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A et al. The classical Hodgkin's lymphoma micro-environment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol* 2010; 221: 248-263.
9. Steidl C, Lee T, Shah SP et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 362: 875-885.
10. Younes A, Carbone A. CD30/CD30 ligand and CD40/CD40 ligand in malignant lymphoid disorders. *Int J Biol Markers* 1999; 14: 135-143.
11. Gerber HP. Emerging immunotherapies targeting CD30 in Hodgkin's lymphoma. *Biochem Pharmacol* 2010; 79: 1544-1552.
12. Clodi K, Asgari Z, Younes M et al. Expression of CD40 ligand (CD154) in B and T lymphocytes of Hodgkin disease: potential therapeutic significance. *Cancer* 2002; 94: 1-5.
13. Skinnider BF, Kapp U, Mak TW. The role of interleukin 13 in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 1203-1210.
14. Forero-Torres A, Leonard JP, Younes A et al. A Phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 146: 171-179.
15. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1812-1821.
16. Arnold S, Freedman JK, Sarit E, Assouline, Andreas Engert, DaeSeog Heo, Philippe Solal-Celigny, Paolo Corradini, Gregor Verhoef, Michelle A. Fanale, Jennifer Bendiske, Brett Ewald, Jyotirmoy Dey, Johan Baeck, Anas Younes. Clinical Activity of Lucatumumab (HCD122) In Patients (pts) with Relapsed/Refractory Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Treated In a Phase Ia/II Clinical Trial (NCT00670592) *Blood*, Volume 116, Issue 21 2010.
17. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109-111.
18. Anas Younes LYF, Andre Goy, Peter McLaughlin, Barbara Pro, Jorge Romaguera, Fredrick Hagemeister, Maria A. Rodriguez, Felipe Samaniego, Larry Kwak, Sattva Neelapu, Jeffrey L. Medeiros, Amanda Wedgwood, Michelle Fanale. Results of Rituximab Plus ABVD in 65 Newly Diagnosed Patients with Classical Hodgkin Lymphoma: Improvement of Event Free Survival (EFS) in All International Prognostic Score (IPS) Groups. *Blood*, Volume 108, Issue 11 2006.
19. Buglio D, Georgakis GV, Hanabuchi S et al. Vorinostat inhibits STAT6-mediated TH2 cytokine and TARC production and induces cell death in Hodgkin lymphoma cell lines. *Blood* 2008; 112: 1424-1433.
20. Dickinson M, Ritchie D, DeAngelo DJ et al. Preliminary evidence of disease response to the pan deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) in refractory Hodgkin Lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 147: 97-101.
21. Wlodarski P, Kasprzycka M, Liu XB et al. Activation of mammalian target of rapamycin in transformed B lymphocytes is nutrient dependent but independent of Akt, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase, insulin growth factor-1, and serum. *Cancer Research* 2005; 65: 7800-7808.
22. Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G. Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 324-337.
23. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010; 85: 320-324.
24. Todd A Fehniger SL, Kathryn Trinkaus, Marilyn J Siegel, Amanda F Cashen, Kristie A Blum, Timothy S. Fenske, David D Hurd, Andre Goy, John F. DiPersio, Nancy L Bartlett. A Phase II Multicenter Study of Lenalidomide in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*, Volume 114, Issue 22 2009.
25. Chanan-Khan AA, Cheson BD. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1544-1552.
26. Bartlett NL, Younes A, Carabasi MH et al. A phase 1 multidose study of SGN-30 immunotherapy in patients with refractory or recurrent CD30+ hematologic malignancies. *Blood* 2008; 111: 1848-1854.
27. Anas Younes BP, Michelle Fanale, Peter McLaughlin, Sattva Neelapu, Luis Fayad, Amanda Wedgwood, Daniela Buglio, Tracy Patterson, Marja Dubay, Zuomei Li, Robert E. Martell, M. Renee Ward, and R. Gregory Bociek. Isotype-Selective HDAC Inhibitor MGCD0103 Decreases Serum TARC Concentrations and Produces Clinical Responses in Heavily Pretreated Patients with Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma (HL). *Blood*, Volume 110, Issue 11 2007.