

ICML Lugano

Erfolgreicher Lymphom-Kongress in Zukunft häufiger durchgeführt



Vom 15. bis 18. Juni 2011 fand in Lugano zum 11. Mal der «International Congress on Malignant Lymphoma» (ICML) statt. Das umfangreiche Programm lockte auch in diesem Jahr wieder eine grosse Zahl wissenschaftlich und klinisch interessierte Kongress-Besucher ins Tessin. Als Neuerung wird das erfolgreiche Meeting in Zukunft nicht mehr alle drei, sondern alle zwei Jahre durchgeführt.

Die Programmstruktur des Kongresses war anlässlich seiner 10. Durchführung im Jahr 2008 angepasst worden. So werden seither unter der Überschrift „Focus on...“ jeweils mehrere parallel stattfindende Sitzungen angeboten, deren einzelne Kurzpräsentationen auf ein bestimmtes Thema ausgerichtet sind. Eine dieser Sitzungen lieferte in diesem Jahr ein Update zu verschiedenen randomisierten Studien.

Folikuläres Lymphom: R-CHOP plus Rituximab-Erhaltungstherapie

Dr. med. Franck Morschhauser (Lyon/F) präsentierte weitere Analysen der Daten aus der PRIMA Studie, in der bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) nach der Induktionstherapie (R-CHOP, R-CVP oder R-FCM) eine Rituximab-Erhaltungstherapie für zwei Jahre eingesetzt worden war (1,2). Er untersuchte, welchen Einfluss die Induktionstherapie auf Wirksamkeit und Sicherheit hatte. Wie es sich dabei zeigte, erreichte R-CHOP im Vergleich zu den anderen beiden Schemata höhere Gesamtansprechraten (ORR) und höhere Raten eines kompletten bzw. unbestätigten kompletten Ansprechens (CR/CRu) (Tab. 1).

Eine für prognostische Faktoren adjustierte Multivarianz-Analyse ergab, dass ein längeres progressionsfreies Überleben signifikant mit einer Randomisierung zur Rituximab-Erhaltungstherapie (HR 0,55; 0,44–0,68; $p < 0,0001$), mit einem Alter von 60 Jahren oder mehr (0,68, 0,54–0,86; $p = 0,0013$), dem weiblichen Geschlecht (0,76, 0,62–0,94; $p = 0,013$), einem tieferen FLIPI Score-Kategorie (insgesamt $p < 0,0001$) und R-CHOP oder R-FCM als Induktionstherapie assoziiert war (0,39; 0,17–0,89; $p = 0,0029$).

Ansprechraten nach Induktionstherapie in der PRIMA Studie. ²			
TAB. 1	R-CHOP n=881	R-CVP n= 268	R-FCM n=44
Gesamtansprechraten	92,8%	84,7%	75%
• CR/CRu	67,2%	53%	61,4%

Schwere Nebenwirkungen traten unter R-CHOP, R-CVP und R-FCM bei 23%, 22% und 17% der Patienten auf (Infektionen: 6%, 7%, und 9%; febrile Neutropenien 2%, 0% und 11%). Diese Resultate zeigen, dass R-CHOP ein mit R-CVP vergleichbares Sicherheitsprofil aufweist, jedoch zu höheren Ansprechraten und einem besseren PFS führt. Ausserdem profitieren Patienten mit R-CHOP als Induktionsregime deutlich mehr von der Rituximab-Erhaltungstherapie.

8-Jahresdaten zur Rituximab-haltigen Induktionstherapie

Bei neu-diagnostizierten Patienten mit FL gehört die Zugabe von Rituximab zur Chemotherapie mittlerweile zum Standard. Bisher lagen dazu jedoch keine Daten aus Studien mit einem mehr als 5-jährigen Follow-up vor. Dr. med. Emmanuel Bachy (Lyon/F) hat nun in Lugano die Resultate seiner Arbeit mit einem medianen Follow-up von 8,3 Jahren präsentiert (3). In der Studie wurden 358 Patienten mit FL und hoher Tumorlast entweder zu CHVP-Interferon oder zu R-CHVP-Interferon randomisiert.

Zwischen der Analyse nach einem Follow-up von 5 Jahren und der aktuellen Auswertung nahm das OS leicht ab, von 81,8% auf 74,1%. Das ereignisfreie Überleben (EFS) sank von 44,1% auf 35,9%. Die Zugabe von Rituximab war aber auch bei dem längeren Follow-up mit einem signifikant längeren EFS und einem Trend zu einem verbesserten OS verbunden. So lag das mediane EFS im CHVP-Interferon-Arm bei 2,8 Jahren und im R-CHVP-Interferon-Arm bei 5,5 Jahren ($p < 0,001$). Das OS betrug nach 8 Jahren 69,8% für die CHVP-Interferon- und 78,6% für die R-CHVP-Interferon-Gruppe ($p < 0,076$). Nach einer Adjustierung bezüglich FLIPI war das OS für den Rituximab-haltigen Behandlungsarm signifikant besser (HR 0,64; 95% CI 0,42–0,96; $p = 0,033$). Damit bestätigt das Langzeit-Follow-Up der FL2000 Studie den klinischen Nutzen von Rituximab als Bestandteil der Induktionstherapie von Patienten mit FL.

Welche Induktions- und Erhaltungstherapie beim Mantelzell-Lymphom?

Grosse Beachtung fand die Präsentation von Frau Dr. med. Hanneke Kluin-Nelemans (Gronigen/NL) zu den ersten Resultaten ihrer Studie bei Patienten mit Mantelzell-Lymphom. Sie erläuterte dazu einleitend: «Das Mantelzell-Lymphom ist eine Erkrankung der Älteren, 60% der Patienten sind bei Diagnose mindestens 60 Jahre alt. Damit kommt eine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation häufig nicht in Frage. Therapien wie R-CHOP führen häufig nur zu tiefen CR-Raten, praktisch alle Patienten relapsieren. Das Gesamtüberleben liegt bei Patienten ab 60 Jahren nur bei etwa drei bis fünf Jahren.» Daher hätte sie sich gefragt, ob vielleicht R-FC ein besseres Induktionsschema wäre als R-CHOP und ob mit einer

Rituximab-Erhaltungstherapie die Dauer der Remission verlängert werden könnte.

Vorteil für R-CHOP plus Rituximab-Erhaltungstherapie

In der vorgestellten Studie erhielten 560 Patienten im medianen Alter von 70 Jahren Rituximab plus Chemotherapie (R-CHOP oder R-FC) und wurden bei Ansprechen entweder zu einer Erhaltungstherapie mit Rituximab (1 Injektion alle 2 Monate bis zum Rezidiv/Progress) oder Interferon-alpha (3 x 3 M IU pro Woche) randomisiert. Während schliesslich die CR-Raten für die beiden Induktionstherapien vergleichbar waren, lag die Gesamtansprechrate (CR/CRu/PR, partielles Ansprechen) in der mit R-CHOP (n=215) behandelten Gruppe signifikant höher (87% vs. 78%, p=0,0508) als unter R-FC (n=216). Das OS war in der R-CHOP-Gruppe ebenfalls signifikant besser als unter R-FC.

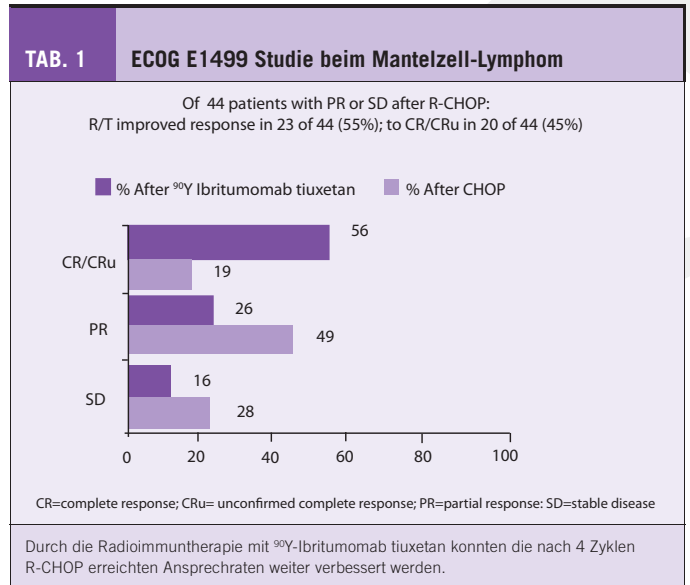
Die Erhaltungstherapie mit Rituximab schliesslich vermochte die Remissionsdauer praktisch zu verdoppeln (HR 0,54; p=0,0109). Dabei profitierten vor allem diejenigen Patienten, die als Induktionstherapie R-CHOP erhalten hatten. Auch hinsichtlich OS schnitten die Patienten mit Rituximab-Erhaltungstherapie signifikant besser ab, jedoch nur, wenn sie R-CHOP als Induktion bekommen hatten. «Patienten mit einer Rituximab-haltigen Induktions- und Erhaltungstherapie zeigten nach vier Jahren ein ausgezeichnetes Gesamtüberleben von 87%», so Dr. Kluin-Nelemans. Sie forderte daher, dass in Zukunft in jeder Studie R-CHOP gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie als Goldstandard für den Vergleich mit neuen Induktionsschemata verwendet werden sollte.

⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan Konsolidierung nach vier Zyklen R-CHOP

Smith et al. untersuchten im Rahmen ihrer Phase-II-Studie ECOG E1499 bei unbehandelten Mantelzell-Lymphom-Patienten die Wirksamkeit und Sicherheit einer Radioimmuntherapie mit ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan (⁹⁰Y-RIT) im Anschluss an einer Induktionstherapie mit vier Zyklen R-CHOP. In Lugano wurden nun die Daten des 5-Jahres-Follow-up präsentiert (5).

Wie es sich zeigte, führte die RIT bei vielen Patienten zu einer Verbesserung des Ansprechens. «Insgesamt war dies bei 52% der 44 Patienten mit partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung nach R-CHOP der Fall, bei 45% dieser Patienten verbesserte sich das Ansprechen durch die RIT auf eine CR/CRu», erläuterte Dr. med. Mitchell Smith (Philadelphia/USA). Schliesslich wiesen nach R-CHOP und RIT 56% der Patienten eine CR/CRu und 26% eine PR auf (Abb. 1). Dies entspricht einer ORR von 82% (vor RIT 68%). Nach einem medianen Follow-up von 65 Monaten lag das mediane PFS bei den 52 Patienten, die eine RIT erhalten hatten, bei 34 Monaten.

Das mediane OS lag bei Patienten <65 Jahren bei 76 Monaten und bei den über 65-Jährigen bei 66 Monaten (p=0,02). Es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf. Dr. Smith fasste schliesslich zusammen: «Vier Zyklen R-CHOP gefolgt von einer RIT stellen ein kurzes Behandlungsregime dar, das etwa 15 Wochen dauert. Die Behandlung wird gut vertragen und lässt sich bei den meisten Mantelzell-Lymphom-Patienten anwenden. Mit den hohen Gesamtansprechraten und den hohen CR-Raten handelt es sich hier um ein vielversprechendes Konsolidierungsregime, das sich auch gut in Erhaltungstherapie-Strategien integrieren lässt.»



Lenalidomid beim relapsierten/refraktären Mantelzell-Lymphom

Im Rahmen der Sitzung zu neuen Medikamenten-Kombinationen präsentierten Wang et al. die Resultate ihrer Phase I/II Studie zum Einsatz von Lenalidomid bei Patienten mit relapsiertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom (6). Diese ermittelte in Phase I (14 Patienten) die maximal tolerierte Dosis (MTD) und in Phase II (46 Patienten, 8 aus Phase I) die Wirksamkeit und Sicherheit in Kombination mit Rituximab. Die Patienten hatten im Median bereits zwei Vortherapien erhalten. Sie bekamen Lenalidomid (10 bis 25 mg, p.o) an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-tägigen Zyklus und während dem ersten Zyklus einmal wöchentlich Rituximab i.v. Die Behandlung wurde bis zum Progress oder bis zum Auftreten schwerer Toxizitäten weitergeführt.

Als MTD wurden für Lenalidomid 20 mg/Tag (Tag 1 bis 21, dann 7 Tage Pause) und für Rituximab 375 mg/m² (4 Dosen) ermittelt. Die mediane Behandlungszeit betrug schliesslich 5 Zyklen (Range 1 bis 29). Die Kombination wurde sehr gut vertragen. Hauptsächliche Toxizitäten vom Grad 3 bis 4 waren: Neutropenie, Lymphopenie und Thrombozytopenie.

Hohe Ansprechraten

In der Phase II der Studie konnte mit der Kombination eine ORR von 57,8% erreicht werden (CR 32,6% und PR 23,9%). Die mediane Ansprechdauer betrug 18,9 Monate und das mediane PFS 13 Monate. Nach einem medianen Follow-up von 23,1 Monaten lag das OS bei 25,1 Monaten.

Im Weiteren konnte bei 2 Patienten mit Bulky-Disease ein Ansprechen beobachtet werden. Von 13 Patienten, die sich gegenüber einer Bortezomib-Vortherapie als refraktär erwiesen hatten bzw. diese nicht vertrugen, erreichten 9 ein Ansprechen (6 PR, 3 CR). Es schieden 12 Patienten aus dem Protokoll aus und erhielten eine Stammzelltransplantation mit einer Ansprechraten von 100%.

Damit erscheint die Kombination aus Lenalidomid und Rituximab bei Patienten mit refraktärem/relapsiertem Mantelzell-Lymphom als hoch wirksam und gut verträglich.

In Lugano ebenfalls vorgestellt wurden die Resultate zum Einsatz von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab bei Patienten

mit unbehandelten, indolenten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (7). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem FL, mit Marginalzonen-Lymphom und chronisch lymphatischer Leukämie/kleinzelligem B-Zell-Lymphom (CLL/SLL). Sie erhielten Lenalidomid (20mg/Tag, Tag 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus) und 375 mg/m² Rituximab (Tag 1). 70 Patienten konnten hinsichtlich Ansprechen ausgewertet werden. Die ORR lag bei 90%. Es erreichten 66% der Patienten eine CR, 25% eine PR und 9% eine stabile Erkrankung (SD). Das Resultat war vor allem bei Patienten mit FL eindrucklich. So erreichten 34 von 39 auswertbaren Patienten (87%) eine CR. Zu Studienbeginn wiesen 80% der FL-Patienten einen FLIPI von > 2 auf oder erfüllten die GELF-Kriterien für eine hohe Tumormass. Nach dem 6. Zyklus wiesen fast alle FL-Patienten ein molekulares Ansprechen auf (BCL-2-Proto-Onkogen-Translokation mittels PCR nicht detektierbar). Die am häufigsten auftretenden nicht-hämatologischen Nebenwirkungen > Grad 3 waren Rash (7 Pat.), Muskelschmerzen (7 Pat.), Thrombose (3 Pat.) und Infektionen (3 Pat.). Fünf Patienten brachen die Therapie wegen Nebenwirkungen ab, alle innerhalb der ersten beiden Zyklen.

Die Erstlinientherapie mit Lenalidomid und Rituximab lieferte bei den Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen ausgezeichnete Ansprechraten bei kontrollierbaren Toxizitäten. Eine Phase-III-Studie, welche diese Kombination mit der Standardimmunchemotherapie bei FL-Patienten vergleicht, ist nun geplant (RELEVANCE Studie).

Bently Studie: Bendamustin bei T-Zell-Lymphomen

Damaj et al. präsentierten die präliminären Resultate der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie zum Einsatz von Bendamustin bei relapsierten oder refraktären T-Zell-Lymphomen (Bently Studie) (8). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem histologisch bestätigten T-Zell-Lymphom oder Mycosis Fungoides, bei denen eine oder mehrere Vortherapien versagt hatten und die eine messbare Erkrankung und einen ECOG-Performance-Status von <3 aufwiesen. Sie erhielten an den Tagen 1 und 2 eines 21-tägigen Zyklus 120 mg/m² Bendamustin als einstündige Infusion, dies für 3 Zyklen. Patienten mit einer CR, PR oder SD konnten weitere 3 Zyklen bekommen. Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR (CR/

CRu/PR). Es wurden die ersten 38 Patienten ausgewertet, die mindestens einen Bendamustin-Zyklus bekommen hatten. Die End-Evaluation nach 6 Zyklen (bzw. dem vorzeitigen Behandlungsende) ergab eine ORR von 47%, darin 11 Patienten mit einer CR/CRu (29%) und 7 Patienten mit einer PR (18%). Bei 20 Patienten (53%) kam es zu einer Progression. Die mediane Ansprechzeit bei den Respondern lag zur Zeit der Analyse bei 157 Tagen. Die häufigsten Nebenwirkungen (Grad 3 bis 4) waren Neutropenie und Thrombozytopenie. Daneben traten 5 Fälle einer kutanen, 3 einer pulmonalen und 2 einer kardialen Nebenwirkung Grad 3 bis 4 auf.

Das gute und anhaltende Ansprechen auf Bendamustin unterstützt das therapeutische Potenzial dieser Substanz bei Patienten mit T-Zell-Lymphomen, daher sprachen sich die Autoren der Arbeit auch dafür aus, Bendamustin bei der Evaluation zukünftiger, neuer Behandlungsschemata zu berücksichtigen.

▼ Dr. Therese Schwender

Quelle: 11th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML), 15. bis 18. Juni 2011, Lugano.

Literatur:

1. Salles G et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:42-51
2. Morschhauser F et al. Impact of induction chemotherapy regimen on response, safety and outcome in the PRIMA study. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):Abstract 022.
3. Bachy E et al. Eight-year follow-up of the GELA-GOELAMS FL2000 Study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma patients. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):Abstract 021.
4. Kluin-Nelemans J-C et al. R-CHOP versus R-FC followed by maintenance with Rituximab or IFN: first results of a randomized trial for elderly patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):Abstract 016 und mündliche Präsentation.
5. Smith MR et al. Phase II study of R-CHOP followed by ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan in untreated mantle cell lymphoma (MCL): 5 year follow-up of Eastern Cooperative Oncology Group E1499. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):Abstract 017 und mündliche Präsentation.
6. Wang M et al. Oral lenalidomide plus 4 doses of rituximab induced prolonged remissions in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a completed phase I/II clinical trial. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):Abstract 109.
7. Fowler N et al. Lenalidomide plus rituximab is a highly effective and well-tolerated biologic therapy in untreated indolent B cell Non-Hodgkins Lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):Abstract 137.
8. Damaj G et al. Preliminary results from an open-label, multicenter, phase II study of bendamustine in relapsed or refractory T-cell lymphoma from the French GOELAMS group: the Bently trial. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):Abstract 126.