

Aktuelle Therapie indolenter Non-Hodgkin-Lymphome

VON DR. THOMAS MELCHARDT UND PRIV.-DOZ. DR. ALEXANDER EGLE

Die WHO-Klassifikation 2008 der malignen Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe umfasst eine morphologisch wie auch klinisch sehr heterogene Gruppe an Erkrankungen. Deshalb werden oft die klinischen Begriffe „indolent“ und „aggressiv“ zur näheren Beschreibung der Lymphome herangezogen, wobei sich diese beiden Gruppen in der Häufigkeit beinahe die Waage halten.

Während die Vertreter der aggressiven NHL, wie das diffus großzellige Lymphom oder das Burkitt-Lymphom, jeweils eine umgehende und intensive zytostatische Systemtherapie verlangen, ist das für die indolenten Lymphome nicht unbedingt der Fall. Die zahlenmäßig wichtigsten indolenten Lymphome sind das folliculäre Lymphom Grad 1 und 2, die chronische lymphatische Leukämie (CLL), das Immunozytom (Morbus Waldenström) und das Marginalzonenlymphom, von denen hier nur die ersten beiden Entitäten ausführlicher besprochen werden sollen.

Die indolenten Lymphome zeigen häufig einen langsameren Verlauf und präsentieren sich nur in Ausnahmefällen als medizinischer Notfall. Im generalisierten Stadium, das typisch für diese Gruppe ist, kann für Patienten ohne Komplikationen durch die Lymphomerkkrankung (wie Zytopenien oder große Tumormanifestationen) oftmals initial durchaus eine Watch-and-wait-Strategie gewählt werden, da eine systemische Therapie in solch einer Situation keinen sicheren Vorteil zeigte. Diese Vorgehensweise ist allerdings durch Verbesserung des therapeutischen Armamentariums zunehmend in Diskussion geraten, und in der Tat sind amerikanische Hämatologen immer seltener bereit, eine Watch-and-wait-Strategie für ihre Patienten mit folliculärem Lymphom zu wählen (Lymphocare-Studie).

Deutlich seltener werden indolente Lymphome in lokalisierten Stadien diagnostiziert, in denen durch eine alleinige Lokaltherapie mit Radiatio ein kuratives Potenzial besteht. Trotz dieser Gemeinsamkeiten birgt das Management der wichtigsten indolenten Lymphome substanzielle Unterschiede, die in den letzten Jahren durch eine weitere Erforschung molekularer Markerprofile und neuer Therapiestrategien eine weitere Diversifikation erfahren haben.

Folliculäres Lymphom

Das folliculäre Lymphom ist die häufigste indolente Lymphomerkkrankung und präsentiert sich meist als generalisierte, langsam wachsende Lymphadenopathie, wobei nur die Erkrankungen mit einem Grading Stufe 1 und 2, abhängig von der Anzahl der Zentroblasten, zu den indolenten Lymphomen gerechnet wer-

den. Folliculäre Lymphome mit einem Grading Stufe 3 werden als aggressive Erkrankung eingestuft und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom behandelt. Bei einem Grad-1- oder -2-folliculären Lymphom im disseminierten Stadium, ist von einem chronischen Krankheitsverlauf mit multiplen Rezidiven und multiplen Therapielinien auszugehen; nur in wenigen Fällen besteht eine lokalisierte Erkrankung, die mit einer Bestrahlungsstrategie in kurativer Absicht behandelt werden kann. Trotz der seltenen Kurabilität hat sich die Prognose insgesamt im letzten Jahrzehnt deutlich verbessert. So kommt das MD Anderson Krebszentrum in seiner Datenbasis zu einem mittleren Überleben von an die 20 Jahre für Patienten nach 1990. Deshalb ist es wesentlich, die Therapiestrategien auf Langfristigkeit anzulegen und in Abhängigkeit vom Alter frühzeitig Therapieziele festzulegen, diese auch in Abhängigkeit des individuellen Risikos, das nach Risikoscores (FLIPI, FLIPI2) festgelegt werden kann.

Induktionstherapie. Traditionell besteht in nicht lokalisierten Stadien des folliculären Lymphoms eine Therapieindikation erst durch große oder progrediente Lymphadenopathie, relevante Zytopenien durch die Erkrankung oder durch B-Symptomatik. Wie erwähnt ist jedoch die Watch-and-wait-Strategie für asymptotische Patienten zunehmend unter Druck, obwohl keine klare Datenbasis vorliegt, die die Sachlage verändert hat. Einige Behandler erhoffen sich jedoch, die Evolution der Erkrankung durch die sehr guten, mit Rituximab-(MabThera[®])-hältigen Therapien erreichbaren Remissionsqualitäten aufhalten zu können. Präliminäre Daten, die einen solchen Effekt von Rituximab auf die Rate von hochmalignen Transformationen suggerieren, müssen aber noch bestätigt werden.

Wird nun nach Tumormasse und Risikoprofil eine Therapieindikation gestellt, ist derzeit Rituximab als einziger Bestandteil in den Therapiekonzepten unumstritten. Ob als Monotherapie oder als Kombination mit Zytostatika, muss in jeder klinischen Situation entschieden werden. Mehrere Schemata mit Alkylantien und Anthrazyklinen wie Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon (CHOP) oder Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon (CVP) zeigten eine verstärkte Wirkung in Kombination mit Rituximab. Am vergangenen Kongress der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im Dezember 2009 konnte die Studiengruppe indolente Lymphome (StiL) allerdings überraschenderweise zeigen, dass unter Bendamustin (Ribomustin[®]) in Kombination mit Rituximab gegenüber R-CHOP nicht nur eine bessere Verträglichkeit beobach-

tet wurde, sondern dass R-Bendamustin auch im progressionsfreien Überleben deutlich überlegen war (Rummel et al.). Dieser Kombination wird trotz noch fehlender Vollpublikation schon an vielen Zentren als neuer Standard gegenüber R-CHOP der Vorzug gegeben.

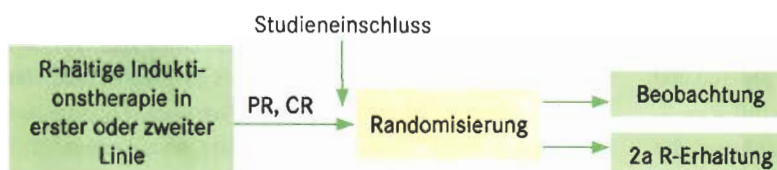
Erhaltungstherapie. Im Anschluss an eine erfolgreiche Induktionstherapie kann durch eine Erhaltungstherapie mittels Rituximab oder einer Radioimmuntherapie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (und in einer Metaanalyse auch des Gesamtüberlebens) erreicht werden. Obwohl dies bislang nur im Rahmen von Zweitlinientherapien gezeigt wurde, wird eine Erhaltungstherapie mit Rituximab oftmals auch in erster Therapielinie durchgeführt. Eine interessante Möglichkeit bietet dabei die NHL-7-Studie als Kollaboration der StiL mit der Arbeitsgemeinschaft für medikamentöse Tumortherapie (AGMT), bei der nach erfolgter Induktionstherapie mittels Rituximab und Bendamustin eine Randomisierung von zwei Jahren gegen vier Jahre Rituximab-Erhaltungstherapie stattfindet (siehe obere Abbildung). Wenn es nach erfolgreicher Erstlinientherapie wieder zu einer behandlungspflichtigen Erkrankung kommt, müssen je nach Dynamik und Verlauf des Rezidivs und Belastbarkeit des Patienten eine erneute Chemoimmuntherapie oder eine erneute Induktionstherapie mit konsekutiver Stammzellmobilisierung und autologer Stammzelltransplantation erwogen werden. Eine allogene Stammzelltransplantation ist insgesamt selten und erst nach Versagen mehrerer Therapieoptionen bei belastbaren Patienten eine relevante Option.

→ STIL/AGMT NHL7: Follikuläres Lymphom Erstlinie



Studienziele für die fllikulären Lymphome in der Studie ist der Vergleich des progressionsfreien Überlebens Bendamustin (Benda) plus Rituximab gefolgt von zwei Jahren (a) Rituximab (R) Erhaltungstherapie versus Bendamustin plus Rituximab mit vier Jahren Erhaltungstherapie

→ AGMT CLL8/A (Mabtenance) B-CLL: Erst- und Zweitlinie



Die aktuelle Mabtenance Studie ist seit Anfang des Jahres an mehreren österreichischen Zentren geöffnet und rekrutiert bereits gut. Insgesamt nehmen an der Studie zwölf Zentren österreichweit teil, sowie Zentren aus Tschechien, der Slowakei, Bulgarien und Rumänien. Geprüft wird die Erhaltungstherapie mit Rituximab bei CLL-Patienten, die auf eine Induktionstherapie mit Rituximab (R) angesprochen haben. Weitere Informationen: www.agmt.at

CLL

Während bei der Diagnostik des fllikulären Lymphoms eine Probe des befallenen Lymphknotens im Vordergrund steht, ist bei der CLL in vielen Fällen eine Immunphänotypisierung der peripheren Lymphozyten ausreichend. Diese Entität stellt die häufigste Leukämie in der westlichen Welt dar und ist durch einen oft klinisch sehr heterogenen Verlauf gekennzeichnet.

Erstlinientherapie. In vielen Fällen stellt die CLL eine Zufallsdiagnose im Rahmen einer Blutbildanalyse dar; eine Therapieentscheidung sollte sich nach den internationalen Therapieindikationen wie relevante Zytopenie, B-Symptomatik, schnelle Lymphozytenverdopplungszeit und progrediente Lymphadenopathie, ähnlich dem fllikulären Lymphom, richten. Nach den neuesten Ergebnissen der deutschen CLL-Studiengruppe zeigt die Kombination von Immuntherapie mittels Rituximab mit den Zytostatika Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR) einen signifikanten Vorteil im Überleben (Hallek ASH 2009) gegenüber FC alleine bei Patienten in erster Therapielinie mit einem niedrigen Komorbiditätsindex und guter Nierenfunktion. Diese Kombination wird aufgrund dieser Ergebnisse von vielen als neuer Standard in dieser Patientenpopulation angesehen. Bei älteren Patienten mit beträchtlicher Komorbidität ist das therapeutische Spektrum deutlich breiter und umfasst Therapien mit Fludarabin, Alkylantien oder Bendamustin mit oder ohne Rituximab.

Sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten sind Rezidive besonders bei Hochrisikokonstellationen frühzeitig zu erwarten. Daher testet die AGMT-Maintenance-Studie derzeit randomisiert die Möglichkeit einer erfolgreichen Remissionserhaltung in Analogie zum fllikulären Lymphom (siehe Abbildung links unten). Interessierte Zentren sind dabei herzlich willkommen.

Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung von Patienten mit Frührezidiven, refraktärer Erkrankung und mit der prognostisch ungünstigen Deletion 17p (del17p) dar. Letztere haben besonders wenig Vorteil aus klassischen Fludarabin-hältigen Therapien zu erwarten. Bei diesen Patienten stellt der CD-52-Antikörper Alemtuzumab eine wirksame Therapieoption dar, wobei die Kombination mit Zytostatika Fragestellung rezenter Studien ist. Für Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand ist eine Indikation für allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem Verlauf und del17p intensiv zu diskutieren.

Zweitlinientherapie. Bei einem Progress nach erfolgreicher Behandlung im Standardrisiko kann bei einem ausreichend langen therapiefreien Intervall erneut die be-

reits verwendete Therapie angewendet werden, sonst sollte die Zweitlinientherapie von der gewählten Erstlinientherapie, der Belastbarkeit und allenfalls dem Ergebnis der zytogenetischen Analyse abhängig gemacht werden. In der letzten Zeit wurden im Bereich der CLL die Wirksamkeit vieler neuer Substanzen wie Bendamustin, Lenalidomid (Revlimid®) oder dem voll humanisierten Antikörper Ofatumumab (Arzerra®) gezeigt, die in klinischen Studien getestet werden. Deshalb bietet die AGMT in in einer Reihe österreichischer Zentren für alle Therapielinien innovative Protokolle an, um den Patienten die Möglichkeit zu den neuesten Therapieoptionen bieten zu können. Für Patienten mit niedriger Komorbidität wird als Erstlinienprotokoll Fludarabin, Lenalidomid und Rituximab als Induktion und Lenalidomid/Rituximab als Erhaltungstherapie geprüft. Für Patienten mit erneuter Behandlungsindikation wird die Effektivität der Kombination Bendamustin und Alemtuzumab getestet.

Seltene Erkrankungen

Natürgemäß ist die Datenlage für die selteneren Entitäten der indolenten Lymphome deutlich schwächer. Aber auch hier zeigt

sich zum Beispiel in der StiL-Studie, dass mit R-Bendamustin eine erfolgreiche Erstlinien-Therapie mit relativ geringer Toxizität zur Verfügung steht. Auch hier ist es aktuell möglich, in die StiL/AGMT NHL7 Studie immunozytische und Marginalzonen-Lymphome einzubringen und dort eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach R-Bendamustin-Induktion randomisiert zu testen. Gemeinsam haben die indolenten Lymphome, dass durch die teilweise sehr lange Krankheitszeit und die zu erwartenden multiplen Rezidive die Definition der Therapieindikation, der relevanten Therapieziele und die überlegte Auswahl der einzelnen Therapielinien besonders bedeutsam sind und auf den individuellen Patienten maßgeschneidert werden müssen.



Dr. Thomas Melchardt,
Priv.-Doz. Dr. Alexander Egle
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Salzburg

Aktuelle Therapie bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen

VON UNIV.-DOZ. DR. MICHAEL FRIDRIK

Non-Hodgkin-Lymphome sind eine heterogene Gruppe von B- und T-Zell-Krebserkrankungen mit unterschiedlichen Wachstumsmustern und Therapieansprechen. Die Inzidenz hat in den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts stark zugenommen, stabilisierte sich aber seit den 90er Jahren. Die Ursachen dafür sind vielfältig und nicht völlig geklärt. Obwohl die WHO die Einteilung in indolente und aggressive Lymphome verlassen hat, wird diese Unterscheidung im klinischen Alltag weiter verwendet (Abb. 1 und 2).

Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Am häufigsten kommt das diffus großzellige B-Zell-Lymphom vor. Es stellt 30 bis 58 Prozent aller Non-Hodgkin-Lymphome und hat in Europa eine Inzidenz von fünf bis sechs pro 100.000 pro Jahr. Die Inzidenz steigt stark mit dem Alter. Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom ist eine heterogene Erkrankung, die durch spezielle Untersuchungen (Microarray) in drei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose eingeteilt wird. Die beste Prognose hat das mediastinale B-Zell-Lymphom, intermediär der Keimzentrumstyp, am aggressivsten verläuft der aktivierte B-Zell-Typ. Intensiv werden neue Therapien gegen Letzteren untersucht.

Klinisch bewährt hat sich der Internationale Prognose Index (IPI). Dieser beruht einerseits auf Patienten- und Lymphomassoziierten Faktoren. Alter über 60 Jahre, ein Allgemeinzustand, der eine ambulante Betreuung nicht mehr zulässt, ein Stadium 3 oder 4, eine erhöhte LDH und der Befall von mehr als einem extranodalen Organ sind die fünf negativen Prognosefaktoren. Mit ihrer Hilfe lassen sich vier gut voneinander abgrenzbare Prognosegruppen definieren. Liegt kein oder nur ein negativer Faktor vor, ist das Risiko niedrig, bei mehr als vier Faktoren besteht hohes Risiko. Bei zwei, respektive drei Faktoren liegt ein intermediär niedriges respektive intermediär hohes Risiko vor.

CHOP-Schema. Vor inzwischen 34 Jahren wurde das CHOP-Schema in die Therapie der Lymphome eingeführt (siehe Tabel-

→ CHOP

Cyclophosphamid	750mg/qm	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	50mg/qm	i.v.	Tag 1
Vincristin	2mg	i.v.	Tag 1
Prednisolon	100mg	p.o.	Tag 1-5