

10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL 10)

Immuntherapie verspricht Fortschritte auch beim Morbus Hodgkin

Nicht nur beim malignen Melanom, dem NSCLC und den urogenitalen Tumoren bedeutet die Immuntherapie mit PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren einen grossen Fortschritt. Auch beim Morbus Hodgkin können mit dieser innovativen Therapiestrategie die Behandlungsergebnisse bei rezidiviertem und refraktärem Krankheitsverlauf verbessert werden. Dafür sprechen neue Studiendaten, die beim 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma in Köln vorgetragen und diskutiert wurden.

Die Hemmung der zytotoxischen T-Zellen ist ein Schlüsselmechanismus für das Tumorwachstum, wobei diese Blockade der T-Zellen über die Expression von PD-L1 und PD-L2 in den Tumorzellen erfolgt. Diese Liganden schalten PD-1 (programmed death receptor-1) an den CD4-, CD8-Zellen und NK-Zellen aus, so dass diese nicht mehr aktiviert werden können. Auch das klassische Hodgkin-Lymphom ist charakterisiert durch eine Expression von PD-L1 und PD-L2 sowohl in den malignen Reed-Sternberg-Zellen als auch in den Entzündungszellen des umgebenden Tumorgewebes. Nach neueren Untersuchungen ist die PD-L1-Expression Folge einer molekularen Mutation, nämlich der Amplifikation des 9p24.1-Lokus (Ansell SM et al. N Engl J Med 2015; 372(4): 311-319). Auch konnte gezeigt werden, dass bei einer starken PD-L1-Expression des Lymphoms von $\geq 10\%$ die Prognose i.S. der ereignis-freien Überlebensrate deutlich schlechter ist als bei einer PD-L1-Expression $< 10\%$ (nach 10,8 Jahren: 32% vs. 51%) (Peter Hollander, Uppsala, Abstract T005). Erste Studien mit den beiden PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab bei Patienten mit einem rezidivierten bzw. refraktären Hodgkin-Lymphom stimmen optimistisch dahingehend, dass mit diesen Checkpoint-Inhibitoren ein neues wirksames Therapieprinzip für die Therapie des klassischen Hodgkin-Lymphoms zur Verfügung steht.

Überzeugende Ergebnisse mit Nivolumab

Dabei handelt es sich um eine Phase-2-Multikohortenstudie (NCT02181738), in die 243 Patienten mit einem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) aufgenommen wurden. Sie erhielten Nivolumab in einer Dosierung von 3 mg/kg KG alle 2 Wochen. Kohorte A hatte kein Brentuximab Vedotin (BV), Kohorte B hatte BV nach der ASCT und Kohorte C vor und/oder nach der ASCT erhalten.

Nach einem minimalen Follow-up von 6 Monaten fand sich bei der Auswertung durch ein unabhängiges Radiologen-Komitee in der Kohorte B (80 Patienten) ein ORR von 66%, die PFS-Rate nach 6 Monaten betrug 77% und das mediane PFS lag bei 10.0 Monate. Das mediane OS war noch nicht erreicht. 9% der Patienten zeigten eine komplette Remission, 58% eine partielle, 23% eine Stabi-

lisierung und 8% eine Progression. Auch Patienten, die nicht auf BV ansprachen, zeigten einen ORR von 72%. Im Durchschnitt dauerte es 2.1 Monate, bis der Tumor auf die Therapie ansprach (Younes A et al. Haematologica. 2016; 101 (Suppl 1): Abstract S793). Das Nebenwirkungsprofil von Nivolumab entsprach dem, wie es aus anderen Studien bekannt war. Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3/4) i.S. der Autoimmunität fanden sich bei 25% der mit Nivolumab behandelten Patienten.

In der Kohorte C (100 Patienten) betrug die ORR 73%, wobei 17% eine komplette und 56% eine partielle Remission entwickelten. Die PFS-Rate nach 6 Monaten lag bei 76.6%, das mediane PFS bei 11.2 Monaten (Zinzani et al. ISHL 10 Abstract T024).

Auch Pembrolizumab ist wirksam

Bereits in der Phase-1b KEYNOTE-013 Studie konnte auch der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab bei Patienten mit einem rezidivierten bzw. refraktären Hodgkin-Lymphom mit einer ORR von 65% seine antitumoröse Wirkung unter Beweis stellen. Bei 16% der Patienten war eine komplette, bei 48% eine partielle Remission und bei 23% eine Stabilisierung eingetreten (Armand P et al. J Clin Oncol. 2016 Jun 27 [Epub ahead of print]).

Bei der KEYNOTE-087-Studie (NCT02453594) handelt es sich ebenfalls um eine Multikohortenstudie mit insgesamt 127 Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären Hodgkin-Lymphom. Kohorte 1 hatte sofort nach der ASCT BV erhalten, Kohorte 2 war wegen einer Chemotherapieresistenz und einem BV-Versagen ungeeignet für eine ASCT und Kohorte 3 hatte kein BV nach der ASCT erhalten. Unter Pembrolizumab (10 mg/kg KG alle 3 Wochen) wurde in der Kohorte 1 (30 Patienten) eine ORR von 73%, in der Kohorte 2 (30 Patienten) von 83% und in der Kohorte 3 (30 Patienten) von 78% erreicht. Die Vergleichszahlen für die komplette Remission waren 27%, 30% bzw. 30%, für die partielle Remission 47%, 53% und 43%. Eine Stabilisierung der Erkrankung erreichten 17%, 7% bzw. 13% (Chen RW et al. J Clin Oncol. 2016; 34(suppl): Abstract 7555).

Auch Strahlentherapie hat systemische Wirkung

Bei einer Strahlentherapie kommt es nicht selten zu einem abscopalen Effekt. Darunter versteht man, dass auch ausserhalb des bestrahlten Gebietes eine Rückbildung der Tumormasse oder von Metastasen einsetzt. Auch wenn der genaue Wirkmechanismus nicht bekannt ist, so spricht doch vieles dafür, dass durch die lokale Strahlenbehandlung und die damit verbundene Freisetzung von Mediatoren über eine Aktivierung von T-Lymphozyten eine systemische immunologische Reaktion des Körpers induziert wird. Deshalb dürfte eine kombinierte Radio-Immuntherapie sinnvoll sein, um die Tumor-induzierte Immunsuppression synergistisch zu überwinden. Erste Erfahrungen sprechen dafür, dass die Bestrahlung als Immunsensitizer funktioniert (Tim Illidge, Manchester).

Langzeitdaten bestätigen etablierte Konzepte

Die HD7-Studie konnte erstmals zeigen, dass bei einem frühen Stadium des Hodgkin-Lymphoms die kombinierte Therapie mit ABVD plus einer IF (involved field)-Strahlentherapie der alleinigen EF (extended field)-Strahlentherapie überlegen ist. Im Rahmen der HD10-Studie konnte dann gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem frühen Stadium des Hodgkin-Lymphoms 2 Zyklen ABVD, gefolgt von einer Strahlentherapie mit 20 Gy in einer IF-Technik genau so effektiv sind wie 4 Zyklen ABVD, gefolgt von 30 Gy einer IF-Strahlentherapie und zwar sowohl im Hinblick auf die Tumorkontrolle (FFTF: freedom from treatment failure) als auch auf das Gesamtüberleben (OS).

Jetzt wurden Langzeitdaten bei einem medianen Follow-up von 120 Monaten (HD7) bzw. 98 Monaten (HD10) präsentiert. Auch diese Langzeitdaten belegen die Überlegenheit der kombinierten Therapie in der HD7-Studie. Die PFS-Rate nach 15 Jahren betrug 72.8% in der kombiniert behandelten Patientengruppe im Vergleich zu nur 52.2% unter der alleinigen EF-Strahlentherapie. In der HD10-Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit von 2 Zyklen ABVD plus 20 Gy IF-RT gegenüber 4 Zyklen ABVD plus 30 Gy IF-RT auch im

Langzeitverlauf bestätigt (PFS nach 10 Jahren: 87.2% vs. 94.1%; HR 1.0, 95% KI:0,6-1,5) (Stephanie Sasse, Köln; Abstract T010).

FDG-PET-adaptiertes Vorgehen ist sinnvoll

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom (Stadium III und IV) ist die PET-adaptierte Vorgehensweise allgemein etabliert. Nach 2 Zyklen ABVD wird zur Therapiekontrolle ein FDG-PET durchgeführt. PET-negative Patienten erhalten dann zusätzlich 4 Zyklen ABVD, während PET2-positive Patienten auf 6 Zyklen eBEACOPP wechseln. In der SWOG S018-Studie waren 82% der Patienten PET2-negativ und 18% PET2-positiv. Von den insgesamt 60 PET2-positiven Patienten konnten 49 wie geplant in den eBEACOPP-Arm überführt werden. Bei einem mittleren Follow-up von 45 Monaten zeigten im Gesamtkollektiv 22 Patienten eine Progression oder waren verstorben. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren lag bei 79% (PET2-negativ 82% vs. 64% PET2-positiv). (J.W. Friedberg, Rochester, Abstract T003 ISHL 10).

▼ Dr. med. Peter Stiefelhagen

Quelle: 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, 22. bis 25. Oktober 2016 in Köln