

FORTBILDUNG

Hodgkin-Lymphom:

Innovationen in der Therapie

Die Hodgkin-Lymphom (HL) Behandlung wird sich in den kommenden Jahren in mancherlei Hinsicht ändern. Nachdem sich über die vergangenen Jahrzehnte die Therapiekonzepte nur geringfügig voneinander unterschieden haben, sind sowohl innovative bildgebende Verfahren als auch neue Substanzen künftig ausschlaggebend für die Hodgkin-Lymphom-Therapie.

Le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) va changer dans les années à venir à de nombreux égards. Tandis qu'au cours des dernières décennies les concepts thérapeutiques ne se sont que légèrement différenciés les uns des autres, des techniques d'imagerie innovantes ainsi que de nouvelles substances sont cruciales pour l'avenir de la thérapie du lymphome de Hodgkin.

Positronenemissionstomographie/ Computertomographie, PET/CT

Die seit 2014 vorliegende *Lugano-Klassifikation* definiert die Abklärungen vor Therapiebeginn, Staging und Beurteilung des Therapieansprechens von Lymphomen. Erstmals ist damit die PET/CT-Untersuchung und nicht die Computertomographie Standard (1). Die Bildgebung mit PET/CT mit Kontrastmittel definiert die Basisuntersuchung sowie das Therapieansprechen von FDG-aviden Lymphomen, wie HL und aggressive Lymphome (2). Signale im Knochen gelten als Knochen- oder Knochenmarksbefall und machen eine zusätzliche Knochenmarksuntersuchung für HL unnötig. Bei vollständig stoffwechselnegativen PET/CT ist bei HL mit einem Stadium I/II ohne B-Symptome kaum ein Knochenmarksbefall zu erwarten. Patienten mit Stadium III/IV werden aufgrund ihres Stadiums, unabhängig von einem Knochenmarksbefall, gemäss den Protokollen für fortgeschrittene HL behandelt. Die hohe Sensitivität der PET/CT-Untersuchung ermöglicht somit bei HL, grundsätzlich auf die Knochenmarksuntersuchung zu verzichten. Die Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren in die HL-Behandlung führte zu einer weiteren Empfehlung in der PET/CT-

PDDr. med. Felicitas Hitz
St. Gallen

Interpretation. Basierend auf Erkenntnissen der Behandlung von Karzinomen müssen die Befunde nach Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen neu interpretiert werden. Klinisch ist ein *tumor flare*, pathophysiologisch eine akute Entzündungsreaktion, mit anschwellenden und schmerzhaften Lymphknoten, bereits für Lenalidomide bekannt und beschrieben. Bildgebend ist dieses als Pseudoprogression bezeichnete Phänomen schwer von einer echten Krankheitsprogression abzugrenzen. Es wird daher empfohlen, bei der Beurteilung von PET/CT-Untersuchungen nach immunmodulatorischen Substanzen bis zur diagnostischen Sicherung von einer *indeterminate response* (IR) zu sprechen. Liegen klinisch keine Anhaltspunkte für eine Krankheitsprogression vor, soll nach zwei bis drei Monaten eine bildgebende Verlaufskontrolle angestrebt werden. Bei klinisch begründetem Verdacht einer Progression ist eine Biopsie zwingend (3).

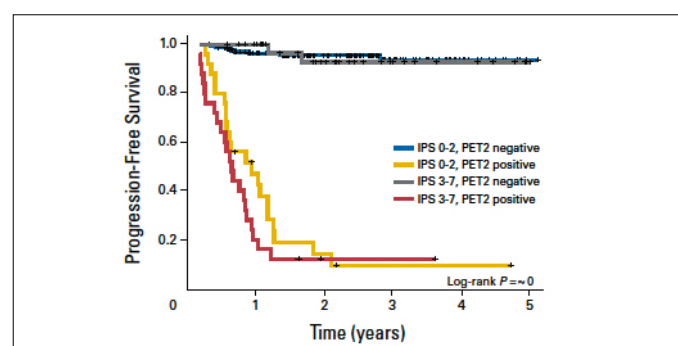


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben PFS gemäss IPS, PET2

PET/CT-Untersuchungen nach Chemotherapie haben bei HL eine prognostische Bedeutung. Fortgeschrittene HL mit einem negativen Interim PET/CT nach 2 ABVD-Zyklen, zeigen einen deutlich günstigeren Krankheitsverlauf als Patienten mit persistierender Stoffwechselaktivität (Abb. 1) (4). Das Interim PET/CT hat eine vom International Prognostic Score (IPS) unabhängige prognostische Vorhersagekraft (5).

Basierend auf dieser Erkenntnis wurde in der Folge eine prospektive Phase III-Studie mit fortgeschrittenen HL-Patienten (Stad II mit Risikofaktoren, Stad III/IV) durchgeführt. Alle Patienten erhielten initial ABVD, gefolgt von einem Interim-PET/CT nach zwei Zyklen. Bei PET/CT-negativen Patienten folgte eine Deeskalation der Behandlung, während die PET/CT-positiven Patienten mit BEACOPP eskaliert weiterbehandelt wurden. Die Ergebnisse der Deeskalationsgruppe zeigen eine minimale Differenz (Risikodifferenz für Therapieversagen von 1.6% zwischen ABVD und AVD) im 3-Jahres-PFS zu Ungunsten des Bleomycin-freien Studienarms. Die Lungentoxizität ist im Bleomycin-freien Studienarm deutlich geringer ohne signifikant reduzierte Wirksamkeit (6).

Patienten mit limitiertem HL wurden in einer PET/CT-basierten Phase III-Studie mit der Fragestellung einer konsolidierenden Radiotherapie untersucht. Patienten mit PET/CT-negativen Ergebnissen nach drei ABVD-Zyklen erhielten keine weitere Behandlung, während die PET/CT-positiven Patienten einem vierten Chemotherapiezyklus und einer konsolidierenden Radiotherapie zugeführt wurden. Das abschliessende Studienresultat konnte die *non-inferiority* für die Radiotherapie-freie, PET/CT-negative Gruppe in Bezug auf das PFS nicht untermauern. Die Autoren folgern daraus, dass bei einer definierten Patientengruppe eine Diskussion über die Auslassung der konsolidierenden Bestrahlung dennoch geführt werden kann (7).

Neue Substanzen

Die Einführung von Brentuximab Vedotin (BV), einem anti-CD30 monoklonalen Antikörper kombiniert mit Monomethyl-Auristatin E, einer gegen Mikrotubuli gerichteten Substanz, liegt schon einige Jahre zurück.

Eine multizentrische Phase III-Studie hat die Konsolidation mit Brentuximab Vedotin nach autologer Stammzelltransplantation für HL mit hohem Risiko (primär refraktär, Rückfall < 12 Monate, extranodale Erkrankung) geprüft. Es resultierte nach maximal 16 Gaben ein verlängertes 2-Jahres-PFS im Vergleich zur Placebogruppe (63% vs. 51%; p 0.001), jedoch kein verbessertes Überleben (8).

Nach der Prüfung der Substanz in der Rezidivsituation laufen derzeit mehrere Phase II/III-Studien mit Brentuximab Vedotin in der Erstlinienbehandlung. In der Schweiz ist die Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe für HL mit fortgeschrittener Erkrankung (HD-21) offen. Der bisherige Standard BEACOPP eskaliert wird verglichen mit Brentuximab Vedotin plus Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Dacarbacin und Prednison. Zielsetzung ist eine Reduktion der akuten Toxizität (Bleomycin-bedingte Lungentoxizität) aber auch der Sekundärmalignome. Letztere sind vor allem bedingt durch Cyclophosphamid, Etoposid und Procarbazin.

Die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab finden seit längerer Zeit Anwendung bei soliden Tumoren und in der Rezidivbehandlung von HL. Die Reed-Sternberg-Zelle nutzt den *programmed death 1* (PD-1) -Signalweg als Checkpoint zur Umgehung der T-Zell-Immunantwort. Genetisch bedingt ist der PD-Ligand 1 (PD-L1) zu 100% auf den Reed-Sternberg-Zellen exprimiert.

Nivolumab, ein anti-PD-1 Antikörper, verhindert die Umgehung der Reed-Sternberg-Zelle und damit ein Entrinnen vom Immunsystem. Dieser Mechanismus wirkt selbst bei massiv vorbehandelten HL-Patienten. Eine Phase I-Studie konnte hohe Ansprechraten und ein gutes Toxizitätsprofil von Nivolumab bei HL-Rezidiven belegen (9). Kürzlich wurden die Daten zur nachfolgenden multi-zentrischen Phase II-Studie publiziert, die rezidierte HL nach Versagen einer Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz (ASCT) und Behandlung mit BV eingeschlossen hat. Die häufigsten, in mehr als 15% der Patienten auftretenden Nebenwirkungen, waren infusionsassoziierte Faktoren, Hautausschlag und Fatigue. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 8.9 Monaten zeigen 53 der eingeschlossenen 80 Patienten ein Ansprechen, jedoch nur 7 Patienten erreichten eine komplette Remission (66,3%, 95% CI 54,8–76,4) (10). Die Überexpression von Immun-Checkpoint-Liganden PD-1 und PD-2 durch die Reed-Sternberg-Zelle ermöglicht einen weiteren therapeutischen Ansatz. Der anti-PD-1 Antikörper Pembrolizumab, setzt gegen das Molekül für den programmierten Zelltod (PD-1) auf der T Zelle an und verunmöglicht dadurch die Erkennung der Reed-Sternberg-Zelle durch das Immunsystem. Die Phase II-Studie Keynote 2 untersuchte Pembrolizumab bei 210 HL-Patienten nach Mehrfachbehandlung. 170 Patienten waren refraktär auf eine Vorbehandlung, 40 Patienten hatten mehr als 3 Vortherapien. Ein ORR 70% (62.5%–76.8%) konnte bei BV-vorbehandelten Patienten und eine ORR 60% (43.3%–75.1%) bei mehr als 3 Vorbehandlungen nachgewiesen werden. Das Gesamtansprechen auf Pembrolizumab ist vergleichbar mit den Resultaten der Phase II-Studie Nivolumab nach Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz und Rezidivbehandlung mit BV (11).

Eine Phase I/II-Studie untersucht derzeit die Kombination Nivolumab plus BV bei rezidierten/refraktären Lymphomen. Die sehr präliminären Daten von nur wenigen Patienten zeigen ein maximales Therapieansprechen (100%) (12). Die Publikation von Ergebnissen und Nebenwirkungsprofil bei Studienabschluss müssen abgewartet werden.

Der Therapie mit einem anti-PD-1 Antikörper folgt bei transplantationsfähigen Patienten mit gutem Ansprechen zunehmend eine konsolidierende allogene Transplantation. Die Erfahrungen zeigen eine hohe Mortalität an Graft-versus-Host Reaktionen (30%) (13).

Take-Home Message

- ◆ PET/CT mit Kontrastmittel ist die Standarduntersuchung für das Staging als auch das Therapieansprechen von HL
- ◆ Eine bildgebende Pseudoprogression kann nach HL-Behandlung mit immunmodulatorischen Substanzen auftreten
- ◆ Eine PET/CT-basierte Entscheidung kann sowohl bei frühen als auch fortgeschrittenen Hodgkinstadien getroffen werden
- ◆ Brentuximab Vedotin, ein anti-CD30 monoklonaler Antikörper, verlängert das 2-Jahres-PFS nach autologer Stammzelltransplantation bei HL mit hohem Risiko (extranodaler Befall, Frührezidiv und refraktärem HL)
- ◆ Immun-Checkpoint-Inhibitoren, Nivolumab und Pembrolizumab, zeigen ein sehr hohes Therapieansprechen bei massiv vorbehandelten Patienten
- ◆ Keine Kassenzulassung in der Schweiz für Nivolumab oder Pembrolizumab

Bei all den positiven Meldungen und der hohen Erwartungshaltung bedingt durch die Remissionsraten, ist der Einsatz von anti-PD-1 Antikörpern bei potentiell allogener Transplantation noch nicht genügend untersucht.

Die PET/CT-Diagnostik gehört bereits zum Standard in der diagnostischen Abklärung, wie auch in der Beurteilung des Therapieansprechens beim HL. PET/CT-basierte Entscheidungen für oder gegen eine Radiotherapie sind ein Behandlungsstandard für fortgeschrittene HL am Ende der Therapie. Bedingt durch die prognostisch hohe Aussagekraft und die vorliegenden Ergebnisse von Phase III-Studien wird das Interim PET/CT zunehmend auf Therapieentscheide unter Behandlung Einfluss nehmen.

Die neuen Immunchemotherapeutika, wie auch die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die mittlerweile in Phase II- und Phase III-Studien sind, werden die zukünftigen Therapieempfehlungen beeinflussen.

PDDr. med. Felicitas Hitz

Leitende Ärztin
 Klinik für Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital St. Gallen
 Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen
 felicitas.hitz@kssg.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autorin hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Cheson BD et al. J Clin Oncol 2014;32: 3059-3068. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano Classification.
2. Barrington SF et al J Clin Oncol 2014;32: 3048-3058. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the international conference on malignant lymphoma working group.
3. Cheson BD et al. Blood 2016; 128: 2489-2496. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy.
4. Gallamini A. et al J Clin Oncol 2007; 25: 3746-3752. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography is prognostically superior to

Message à retenir

- ◆ PET/CT avec contraste est l'enquête standard pour la mise en scène et la réponse à la thérapie du LH
- ◆ Une pseudoprogression par imagerie peut se produire après le traitement du LH avec des substances immunomodulatrices
- ◆ La décision basée sur PET/CT peut être prise à la fois dans des stades précoces et avancés de LH
- ◆ Brentuximab vedotin, un anti-CD30 anticorps monoclonal, prolonge le PFS de 2 ans après transplantation autologue de cellules souches dans le LH à haut risque (implication extranodale, rechute précoce et LH réfractaire)
- ◆ Les inhibiteurs de l'immune-checkpoint, le nivolumab et le pembrolizumab, montrent une réponse très élevée de traitement chez les patients amplement prétraités
- ◆ Aucune approbation par l'assurance-maladie en Suisse pour le nivolumab ou le pembrolizumab

international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study.

5. Hasenclever D et al. New Engl J Med 1998; 339: 1506-1514. A prognostic score for advanced Hodgkin Lymphoma.
6. Johnson P et al. New Engl J Med 2016; 374: 2419-2429. Adapted treatment guided by interim PET/CT scan in advanced Hodgkin Lymphoma (RATHL trial).
7. Radford J et al New Engl J Med 2015; 372: 1598-1607. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma.
8. Moskowitz CH et al. Lancet 2015; 385: 1853-1862. Brentuximab Vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AeTHERA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.
9. Ansell SM et al New Engl J Med 2015; 372: 311-319. PD-1 Blockade with nivolumab in relapsed/refractory Hodgkin's Lymphoma.
10. Younes A et al. Lancet Oncol 2016; 17: 1283-1294. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial.
11. Moskowitz CH et al. ASH 2016, Abstract 1107; Blood 2016. Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Primary End Point Analysis of the Phase 2 Keynote-087 Study.
12. Herrera AF et al. ASH 2016, Abstract 1105; Blood 2016. Preliminary Results from a Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin in Combination with Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma.