

07. September 2017

---

## Einsatz der Immuntherapie bei Lymphomen und Therapiestandards bei ZNS-Lymphomen

**Mit der Entwicklung des monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab in den 90er Jahren und dem daraus resultierenden Überlebensanstieg bei Patienten mit B-Zell-Lymphom gehört die Immuntherapie zum festen Bestandteil moderner Therapieprotokolle von systemischen wie auch ZNS-Lymphomen. Der große Erfolg dieser Antikörper-basierten Immunchemotherapie führte darauffolgend zur Entwicklung weiterer, das Immunsystem modulierender, im Wirkmechanismus unterschiedlicher Substanzen und zuletzt auch zur biologischen Therapie mit modifizierten T-Zellen. Ziel dieses Artikels ist die übersichtliche Zusammenfassung einer Auswahl der zurzeit verfügbaren Antikörper, Inhibitoren, immunmodulierenden Substanzen und ein Überblick der T-Zell-Therapie zur Behandlung von Lymphomen sowohl im klinischen Kontext als auch im Hinblick auf Wirkmechanismen und unerwünschte Nebenwirkungen. Des Weiteren werden im Anschluss aktuelle Therapiestandards bei ZNS-Lymphomen erörtert.**

Lymphome machen insgesamt 3% aller durch maligne Erkrankungen verursachten Todesfälle weltweit aus und zeigen in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz. Hierbei machen die klassischen Hodgkin-Lymphome (cHL) ca. 25% und die sogenannten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) 75% aller B-Zell-Lymphome aus. Non-Hodgkin-Lymphome wiederum werden in aggressive Lymphome wie z.B. das diffus-großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und indolente Lymphome wie das Follikuläre Lymphom (FL) unterteilt. Als separate Lymphom-Entität treten T-Zell-Lymphome auf, welche sich durch ihre unterschiedliche Ursprungszelle markant von B-Zell-Neoplasien unterscheiden und somit einer spezifischen Behandlungsstrategie bedürfen (siehe auch Beitrag von Prof. Dr. Reimer auf S. 531).

Neben systemischen Lymphom-Manifestationen betreffen ca. 1% aller NHL das zentrale Nervensystem (ZNS). Hierbei wird zwischen primären und sekundären ZNS-Lymphomen, die mit gleichzeitiger systemischer Manifestation einhergehen, unterteilt (siehe auch Interview von Prof. Kaul auf Seite 565). Aufgrund ihrer Lokalisation innerhalb des durch die Blut-Hirn-Schranke geschützten Bereichs des ZNS unterscheiden sich die Therapiealgorithmen bei ZNS-Lymphomen daher maßgeblich von den Therapiestandards anderer systemischer Lymphome.

Die bereits seit mehreren Jahren etablierten Therapien haben, insbesondere mit der Entwicklung des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab oder dem konjugierten Anti-CD30-Antikörper Brentuximab Vedotin sowohl zu einer deutlichen Verbesserung der Ansprechrate als auch des Überlebens (progressionsfreies und Gesamtüberleben; PFS und OS) bei Patienten mit NHL und Hodgkin-Lymphomen geführt. Trotz der verbesserten Ansprechrate (ORR) durchläuft weiterhin ein nicht zu

vernachlässigender Prozentsatz der Lymphom-Patienten mehrere Therapielinien und die autologe Stammzellentransplantation (autoSCT) bei refraktärer bzw. rezidivierender Erkrankung. Die Vielzahl an neu gewonnenen Informationen hinsichtlich der molekularen Pathogenese und den Interaktionen von Lymphomen mit dem Microenvironment führte zur Entwicklung und Wiederentdeckung unterschiedlicher, das Immunsystem modulierender Substanzen und somit zu neuen und vielversprechenden Therapieansätzen. Generell lässt sich hierbei grob zwischen der passiven, durch Antikörper vermittelten Immuntherapie, der Modulation des Immunsystems mittels Thalidomid-Derivaten, dem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren sowie der T-Zell-Therapie unterscheiden. Während die passive Immuntherapie bereits seit mehreren Jahren zum Therapiestandard gehört, unterliegt die Mehrzahl der neuen Therapieansätze zurzeit der kritischen Überprüfung in klinischen Studien.

## **Immuntherapie bei Lymphomen**

### *Passive Immuntherapie*

Seit den 90er Jahren ist der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab fester Bestandteil in der Therapie CD20-exprimierender, systemischer und primärer ZNS-NHL. In den letzten Jahren kam es zur Entwicklung weiterer Antikörper, welche sich nicht nur durch verschiedene Epitope, sondern zum Teil auch durch ihren Wirkmechanismus unterscheiden. So wird im Gegensatz zu den humanen Antikörpern der 2. Generation bei Antikörpern der 3. Generation die Fc-Region modifiziert, um eine bessere Wirksamkeit zu erreichen. Des Weiteren wird aufgrund des unterschiedlichen Verhaltens der Ziel-Antigene nach Bindung des Antikörpers zwischen Typ I und Typ II unterschieden. So kommt es im Gegensatz zu Typ-II-Antikörpern nach Bindung eines Typ-I-Antikörpers wie z.B. Rituximab zu einer Akkumulation des CD20-Antikörper-Komplexes in sog. „lipid rafts“, die daraufhin internalisiert werden und somit zu einer verminderten CD20-Dichte auf der Zellmembran führen. Die Rate dieser CD20-Internalisierung (Modulation) ist dabei abhängig vom Lymphom-Subtyp und z.B. beim Mantelzell-Lymphom (MCL) höher als beim DLBCL. Neben der Interaktion des Antikörpers mit seinem jeweils spezifischen Epitop kommt auch der Fc-Region eine bedeutende Rolle zu. So wird durch die modifizierte Fc-Region des Typ-II-CD20-Antikörpers Obinutuzumab eine weitaus stärkere zytotoxische Wirkung erreicht, während durch die Konjugation des Antikörpers mit einem Wirkstoff (ADC) wie z.B. bei Brentuximab Vedotin eine zielgerichtete Therapie durch die Zytotoxizität des Konjugaten erreicht wird. Ein weiterer Ansatz ist die Konstruktion sog. bi- bzw. trispezifischer Antikörper, wie im Falle des bispezifischen (CD3/CD19)-Antikörpers Blinatumomab, welcher CD3-positive T-Zellen und CD19-positive B-Zellen vorübergehend miteinander koppelt und somit zu einer T-Zell-Reaktion führt. Die von Viardot et al. durchgeführte Phase-II-Studie mit 25 DLBCL-Patienten im refraktären/rezidierten Setting zeigte hierbei eine Ansprechrate von 43% (CR: 19%) mit einem maximalen PFS von 20,1 Monaten (1). Diese Ergebnisse decken sich mit einer Phase-I-Studie mit insgesamt 76 NHL-Patienten und einer ORR von insgesamt 69% (55% bei DLBCL) (2). Das Nebenwirkungsprofil (Grad  $\geq$  3) umfasste dabei in beiden Studien sowohl eine hämatologische Toxizität als auch neurologische Auffälligkeiten und Infektionen. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht verfügbarer Antikörper mit Aktivität bei Lymphom-Erkrankungen.

Tab. 1: Übersicht verfügbarer Antikörper mit nachgewiesener Wirkung bei Lymphom-

Antikörper	Epitop	Besonderheit	
Rituximab	CD20	Typ I, chimär	- Therapiestandard bei B-Zell-Lymphomen
Obinutuzumab	CD20	Typ II, humanisiert	- In Kombination mit Bendamustin bei FL - In Kombination mit Ibrutinib im Rahmen der ALTERNATIVE-Studie
Ofatumumab	CD20	Typ I, humanisiert	- In Kombination mit ICE oder DHAP Chemotherapie (3) bei DLBCL, FL Grad 3b und transformiertem FL - Beim rezidivierten nodulären Lymphozyten-prädominanten HL (NCT01187303)
Ibritumomab Tiuxetan	CD20	ADC (Radionuklid)	- Konsolidierungstherapie des FL nach erfolgreicher Induktion - Option bei r/r nach Rituximab-Therapie beim FL
Brentuximab Vedotin	CD30	ADC (Monomethylauristatin E)	- r/r HL - Zur Erstlinienbehandlung des HL im Rahmen der HD21-Studie (BrECADD vs. BEACOPP eskaliert)
Blinatumomab	CD30/CD90	bispezifisch	- r/r NHL

### Immunmodulierende Substanzen

Thalidomid und seine Derivate Pomalidomid und Lenalidomid vermitteln ihre Wirkung durch Modifizierung des Bindungsverhaltens des Adapterproteins Cereblon (CRBN) (4), welches zusammen mit anderen Komponenten eine E3 Ubiquitin-Ligase formt. Bindung von Thalidomid und seiner Derivate an CRBN erhöht die Affinität der Ligase für die Transkriptionsfaktoren IKZF1 und IKZF3 (5); Lenalidomid zusätzlich für die Casein-Kinase CK1alpha (6). Durch die Ubiquitinierung der Transkriptionsfaktoren kommt es darauffolgend zu einer Degradation der Substrate durch das Proteasom, was zu einem IL-2-Release und somit zu einer Aktivierung/Co-

Aktivierung von T-Zellen und verminderten Expression von IRF4 und dessen Downstream-Target MYC führt. Insbesondere beim ABC-Typ-DLBCL, welches aufgrund seiner MYD88- und CARD11-Mutationen von IRF4 und NF- $\kappa$ B abhängig ist, führt die Down-Regulation von IRF4 zum Zelltod (7). Des Weiteren zeigte Lenalidomid in präklinischen Studien antiangiogene Eigenschaften (8) und in Kombination mit Rituximab eine vermehrte „Natural Killer“(NK)-Zell-Funktion sowie vermehrte Antikörper-vermittelte Zelltoxizität (9).

Durch ihren immunmodulierenden Effekt führen die bereits in der Behandlung des multiplen Myeloms eingesetzten Thalidomid-Derivate nicht nur zu einem direkten Zelltod sowie Reduktion der Proliferationsrate und verminderten Angiogenese, sondern u.a. auch zu einer Herabsetzung der Schwelle für die Aktivierung von NK-T-Zellen (10) und somit zu einem vermehrten NK-Zell-vermittelten Zelltod. Des Weiteren kommt es unter Lenalidomid zu einem Zellzyklus-Arrest durch verminderte c-MYC, aber vermehrte p21-Expression (11). Ein synergistischer Effekt in der Down-Regulation von IRF4 kann durch die Kombination von Lenalidomid mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib erreicht werden und stellt somit eine interessante Kombinationstherapie dar (7).

Zurzeit wird Lenalidomid als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung von NHL in mehreren klinischen Studien getestet. So konnte im Rahmen der NHL-002-Studie wie auch der EMERGE-Studie ein Benefit von Lenalidomid beim rezidierten MCL gezeigt werden. Dies führte zur Zulassung von Lenalidomid in der Behandlung des MCL durch die amerikanische FDA und die europäische EMA. Der Stellenwert von Lenalidomid bei anderen NHL wie z.B. FL oder DLBCL wird zurzeit in Rahmen von Studien evaluiert.

Während die Ansprechrate von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab in der Erstlinientherapie des MCL in einer Phase-II-Studie 92% (CR: 64%) (12) erreichte, zeigte eine Kombinationstherapie von Lenalidomid, Bendamustin und Rituximab bei refraktärem/rezidiertem (r/r) MCL eine Ansprechrate von 79% (CR: 55%) während der Induktions- und Konsolidierungsphase (13). Beim DLBCL vom ABC-Typ, welches nach R-CHOP-Therapie mit einem 5-Jahres-Überleben von nur 35% (14) bzw. 16% (15) einhergeht, konnte durch die Erweiterung des R-CHOP-Regimes mit Lenalidomid eine ORR von 98% (CR: 80%) und ein OS von 78% nach 2 Jahren erreicht werden (16).

### *Checkpoint-Inhibitoren*

Als Regulator der Immunantwort spielt die Checkpoint-Inhibition eine wichtige Rolle in der Differenzierung zwischen eigenen bzw. fremden Zellen durch das Immunsystem und hilft, Autoimmunreaktionen zu vermeiden. So führt die Expression von Programmed Cell Death 1 Ligand (PD-L1) auf der Zellmembran von normalen wie auch malignen Zellen, nach Bindung mit dem auf T-Zellen exprimierten Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Rezeptor unter anderem zu einer Unterdrückung der Src homology Phosphatase 2 (SHP-2) und somit zu einer verminderten Zytokin-Produktion, welche zu einer vermehrten Toleranz und verringerten Proliferation von T-Zellen führt. Sowohl die Reed-Sternberg-Zellen des cHL als auch das mediastinale B-Zell-Lymphom zeichnen sich durch eine Amplifikation im Chromosom 9p aus, welches hierdurch auch zu einer Überexpression von PD-L1/PD-L2 führt (17) und eine genetische Rationale der Therapie mit PD-L1/PD-1-Inhibitoren darstellt. In verschiedenen Studien zeigten die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab vielversprechende Ansprechraten bei Patienten mit r/r cHL (66%) (18), FL (40%) (19) und DLBCL (36%) (19) und konnten auch beim r/r

ZNS- und Hoden-Lymphom ein vielversprechendes Ansprechen erreichen (20).

Ein weiterer Ansatz der Checkpoint-Inhibition erfolgt durch die Blockade von cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4), welches nach Aktivierung der T-Zelle durch seine Translokation aus dem intrazellulären Pool auf die Plasmamembran zu einer Reduktion der CD28/B7-Interaktion führt und somit die Ko-Stimulation der T-Zelle durch Antigen-präsentierende Zellen (APCs) aufhebt. In einer kleinen Phase-I-Studie mit 18 r/r NHL-Patienten konnte hierdurch ein Anti-Tumor-Effekt mit dem CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab erreicht werden (21).

### *CAR-T-Zell-Therapie*

Eine weitere Entwicklung der Immuntherapie stellt die Verwendung von modifizierten T-Zellen mit chimerischen Antigen-Rezeptor (CAR) dar, welche als „breakthrough therapy“ durch die amerikanische FDA eingestuft worden ist. Bei diesem Therapieansatz werden Patienten-eigene T-Zellen durch Leukapherese gewonnen und anschließend molekulargenetisch modifiziert, um im Falle von CD19-positiven Lymphomen einen chimerischen Anti-CD19-Rezeptor zu exprimieren. Der chimerische Rezeptor ist hierbei ein transmembraner Single-chain-Antikörper, der nach Bindung mit seinem Liganden (z.B. CD19) durch eine CD3 $\zeta$ -Domäne zu einer Signaltransduktionskaskade und somit Aktivierung der T-Zelle führt. Aufgrund des geringen Aktivierungspotentials dieser ersten CAR-Generation wurde der Rezeptor in den darauffolgenden Generationen mit weiteren ko-stimulatorischen Domänen, wie z.B. CD28, 4-1BB oder CD134 ergänzt. Die sog. „Armored“ CAR-T-Zellen stellen dabei die neueste Entwicklung dar. Hierbei werden durch die modifizierte T-Zelle nicht nur der Rezeptor exprimiert, sondern auch Wachstumsfaktoren oder stimulierende Zytokine (z.B. IL-2, IL-15 und IL-12) produziert, um die T-Zellen somit von den negativen Einflüssen des Microenvironments durch autokrine Stimulation zu schützen. Ihren praktischen Nutzen konnte die T-Zell-basierte Therapie bereits in mehreren kleinen Studien an Patienten mit refraktären oder rezidierten Lymphomen unter Beweis stellen (22) und konnte auch bei Patienten mit multiplen Vortherapien langfristige Remissionen und Subtypen-spezifische ORR (DLBCL: 54%, FL: 100%, MCL: 50%) mit geringerer Toxizität als bei der chronischen lymphatischen Leukämie und akuter lymphoblastischer Leukämie erreichen (23).

### **Therapiestandards bei ZNS-Lymphomen**

ZNS-Lymphome sind aufgrund ihrer Lokalisation, Aggressivität und des schlechteren Outcome eine besondere Herausforderung. So ist eine wirksame Konzentration der in der Therapie der systemischen Lymphome benutzten Substanzen (Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid) aufgrund der Blut-Hirn-Schranke wahrscheinlich schwieriger zu erreichen, weswegen sich die Therapieprotokolle deutlich unterscheiden und Methotrexat (MTX) in einer Konzentration von 1-8 g/m<sup>2</sup> (ohne direkte Evidenz einer Dosisabhängigkeit) den Grundpfeiler der Therapie von ZNS-Lymphomen darstellt. Während die Kombination von hoch dosiertem MTX (3,5 g/m<sup>2</sup>) mit Thiotepea und Dosis-reduziertem Cytarabin (1 g/m<sup>2</sup>) in einer Pilotstudie deutlich unterlegen war und damit die Wichtigkeit einer ausreichenden Cytarabin-Dosis aufzeigte (24), konnte mit der Kombination von MTX, Cytarabin, Thiotepea und Rituximab im Rahmen des MATRIx-Protokolls ein deutlicher Vorteil im PFS und OS (69% 5-Jahresüberleben) erreicht werden (25). Der Nutzen einer zusätzlichen intrathekalen Therapie konnte bisher in 3 retrospektiven Studien nicht belegt

werden und wird weiterhin kontrovers diskutiert.

Während die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autoSCT fester Bestandteil in der Behandlung von rezidivierten systemischen Lymphomen darstellt, ist ihre Rolle als Konsolidierungstherapie bei primären ZNS-Lymphomen noch nicht eindeutig geklärt: Zwar stellt die Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Therapie eine Therapieoption dar; so sind im Hinblick auf die dadurch verursachte Neurotoxizität entweder eine reduzierte Strahlendosis oder die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autoSCT bei jüngeren Patienten Möglichkeiten der Konsolidierung. Wie eine nicht myeloablative Konsolidierung, die mit weniger Toxizität einhergeht und somit eine Therapieoption bei älteren Patienten darstellen könnte, der Hochdosis-Chemotherapie gegenübersteht, wird zurzeit im Rahmen der Phase-II-Studie CALGB 51101 (NCT01511562) getestet.

Trotz intensiver Chemotherapie kommt es bei ungefähr einem Drittel der Patienten zu einer refraktären Erkrankung und viele der Patienten, welche initial ein Ansprechen auf die Therapie zeigten, rezidivieren im Verlauf. Die Ganzhirnbestrahlung erreicht hierbei ähnliche Erfolgsraten wie in der Erstlinientherapie und stellt somit eine Therapieoption bei Strahlentherapie-naiven Patienten dar. Da jedoch mit der Studie G-PCNSL-SG-1 gezeigt wurde, dass die Ganzhirnbestrahlung im Vergleich mit keinem verbesserten OS einhergeht, empfiehlt sich insbesondere bei jüngeren Patienten die Hochdosis-Chemotherapie mit autoSCT. Vielversprechende Ergebnisse kamen jedoch vor kurzem aus einer Fallserie von 5 mit Nivolumab behandelten Patienten mit r/r ZNS-Lymphom (20). Eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie (CA209-647), welche die Therapie mit Nivolumab beim r/r ZNS-Lymphom und primärem Hoden-Lymphom evaluieren soll, startete Anfang dieses Jahres.

## **Zusammenfassung**

Die neuen Immuntherapien zur Behandlung von Lymphomen versprechen, Mortalität und Morbidität der Patienten zu senken und nehmen neben der klassischen Chemotherapie weiter an Bedeutung zu. Sowohl die PD-1- als auch PD-L1-Inhibitoren zeigen erfolgversprechende Ansprechraten bei Patienten mit multiplen Vor-therapien, insbesondere beim cHL. Eine Aussage bezüglich der Wirksamkeit einer Kombination von Checkpoint-Inhibition mit anderen Therapiemodalitäten bleibt jedoch abzuwarten. Mit dem bispezifischen Antikörper Blinatumomab steht eine weitere potentielle Therapieoption zur Verfügung, welche vielversprechende Ansprechraten bei Patienten mit r/r NHL zeigte. Abzuwarten bleibt des Weiteren die Auswirkung der CAR-T-Zell-Therapie auf etablierte Therapiestandards, insbesondere auch im Hinblick auf die zukünftige Stellung der Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidivierter und refraktärer Erkrankung.

Die Immuntherapie ist ein sehr aktives Gebiet der klinischen wie auch translationalen Forschung. Die Vielzahl der Modalitäten und bald verfügbaren Substanzen erfordert eine rigorose Analyse der Wirksamkeit im Rahmen klinischer Studien, ermöglicht jedoch auch eine zunehmend individualisierte Behandlung der Patienten anhand ihrer spezifischen zugrundeliegenden molekularen Pathologien, sodass letztendlich der Bedarf nach maßgeschneiderter Therapie in das Design klinischer Studien miteinbezogen werden muss, um dem Patienten nicht nur eine personalisierte, sondern auch die bestmögliche Therapie anbieten zu können.



## **MUDr. Jan Philipp Novotny**

Medizinische Klinik V  
Universitätsklinikum  
Heidelberg  
69120 Heidelberg

E-Mail: JanPhilipp.Novotny@med.uni-Heidelberg.de

## **ABSTRACT**

J. P. Novotny, M. Witzens-Harig, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg

Since the advent of the monoclonal anti-CD20 antibody Rituximab in the nineties and the following increase in survival of patients with B-cell lymphoma, immunotherapy is an integral component of modern treatment protocols for systemic as well as primary central nervous system lymphomas (PCNSL). The large impact of immunotherapy and the ongoing elucidation of new molecular pathways involved in the pathogenesis of lymphomas subsequently lead to the development of other substances modulating the hosts immune response and, recently, also to biologic therapies, such as modified T-cells. The aim of the article is to provide a concise overview of available antibodies, checkpoint inhibitors and immune modulating substances in regard to their clinical impact, as well as molecular workings and side effects. Furthermore, current therapy regimens of PCNSL will be reviewed.

**Keywords:** *immunotherapy, PCNSL, B-cell lymphoma*