

02. Dezember 2015

Jahrestagung der DGHO in Basel

DGHO: 09.-13.10.2015 in Basel

Mit einem breiten Spektrum an Therapien und neuen Substanzen hatte die diesjährige Tagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DÖSGHO) aufzuwarten. Eine Auswahl haben wir für Sie zusammengestellt. Den Auftakt macht ein Bericht zur „best of the year“-Veranstaltung – drei Referenten stellten wie jedes Jahr die aus ihrer Sicht wichtigsten Entwicklungen in Hämatologie, Onkologie und Translationaler Forschung vor.

Hämatologie

Der Präsident der Projektgruppe Lymphome der SAKK, Prof. Emanuele Zucca, Bellinzona, Schweiz, hatte 4 Themen ausgewählt: Hodgkin Lymphom (HL), der kometenhafte Aufstieg der Immuntherapien bei Krebs, das primäre ZNS-Lymphom sowie das folliculäre Lymphom (FL). Seine Auswahl orientierte sich teilweise am Themenspektrum der 13. ICML (International Conference on Malignant Lymphoma) in Lugano (17.-20. Juni 2015).

Hodgkin Lymphom

Beim Hodgkin Lymphom (HL) liegt heute die Heilungsrate bei über 80%, in frühen Stadien bei 90%, so dass man zunehmend mit der Langzeitsicherheit der Therapien konfrontiert wird. Sekundäre Malignome und kardiovaskuläre Toxizitäten sind bedeutender geworden als das Rezidiv (1), sagte Zucca, und verschiedene Studien beschäftigen sich mit der Response-adaptierten Therapie-Deeskalation.

In der britischen Phase-III-Studie

RAPID (2) konnte gezeigt werden, dass Patienten mit frühem HL (Stadium IA/IIA, ohne mediastinalen Bulk oder B-Symptome, keine Vortherapie), die nach 3 Zyklen ABVD im PET-Scan negativ waren, von einer anschließenden Radiotherapie nur einen geringen Benefit haben. Nach 3 Jahren war der Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) nicht signifikant. Das Gesamtüberleben (OS) war in beiden Armen sehr gut, sagte Zucca, so dass die Autoren zu der Schlussfolgerung kamen, dass auf die Strahlentherapie verzichtet werden kann, wenn nach 3 Zyklen ABVD eine PET-Negativität besteht.

Eine Intergroup-Studie der EORTC/LYSA/FIL (H10) (3, 4) beschäftigte sich mit der gleichen Fragestellung. Untersucht wurde, ob bei Patienten mit frühem HL, die nach 2 Zyklen ABVD im PET-Scan negativ waren die alleinige Chemotherapie (2x ABVD) der kombinierten Radiochemotherapie (1x ABVD + INRT 30 Gy) nicht unterlegen ist. Im PET-Scan positive Patienten erhielten in dieser Studie 2 BEACOPPesc + INRT 30 Gy. In der

geplanten Interimsanalyse im 1. Endpunkt (Nicht-Unterlegenheit) war ABVD allein so effektiv wie die Kombination mit Radiotherapie bei Patienten, die nach 2x ABVD PET-negativ waren. Das 1-Jahres-PFS lag bei 100% im Standardarm (mit Radiotherapie) vs. 94,93% (nur ABVD). Im experimentellen Arm (nur ABVD) waren 9 Ereignisse eingetreten, im Standardarm (kombinierte Radiochemotherapie) 1 Ereignis.

Beide Studien haben eine marginale Verbesserung des PFS durch Radiotherapie gezeigt. Dennoch interpretieren die Autoren ihre Ergebnisse unterschiedlich, denn die EORTC-Studie folgert, dass das Weglassen der Radiotherapie bei PET-negativen Patienten mit frühem HL mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv verbunden ist. Zucca: „Wir bleiben zurück mit der Frage: Sollen wir 100 PET-negativen Patienten eine Radiotherapie geben, um 4 Rezidive zu verhindern, obwohl es keine Evidenz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gibt? “

Bei Patienten, die nach 2 Zyklen ABVD im PET-Scan positiv waren, führte BEACOPPesc + INRT zu einem besseren PFS und OS als ABVD + INRT (5).

Die Response-adaptierte Therapie wurde bei Patienten mit fortgeschrittenen HL basierend auf FDG-PET-Scans in der internationalen Studie RATHL geprüft (5). In der Interimsanalyse war bei Patienten, die nach 2x ABVD im PET-Staging negativ waren, das Weglassen von Bleomycin sicher und weniger toxisch. Insbesondere Dyspnoe, Thromboembolien und febrile Neutropenien wurden reduziert. Die PET-negativen Patienten hatten nach Randomisierung 4x ABVD oder 4x AVD erhalten. Primärer Endpunkt war das PFS. Nach einem medianen Follow-up von 36,3 Monaten bestand in der ITT- und in der PP-Analyse kein Unterschied im PFS (3-Jahres PFS: ABVD: 85,4%; AVD: 84,4%, HR=1,11; PP-Analyse: 85,3% vs. 84,6%, HR=1,09). Auch das 3-Jahres-OS unterschied sich nicht: 97,1% (ABVD) vs. 97,4% (AVD). Patienten, die in der Interimsanalyse PET-positiv waren, profitierten von der Eskalation der Therapie auf das BEACOPP-Regime.

Die randomisierte, offene Nicht-Unterlegenheitsstudie GHSG HD13 (6) weist darauf hin, dass bei Patienten mit frühem HL auf Bleomycin verzichtet werden kann. In dieser Situation scheint jedoch Dacarbazin notwendig zu sein (5-Jahres-PFS: 2x ABVD + IF: 93,3%; 2x ABV+IF: 82,0%; 2x AVD+IF: 89,0%; 2x AV+IF: 80,6%).

Immuntherapien

Für Patienten mit Chemotherapie-refraktärem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) könnte die Therapie mit CAR(Chimeric Antigen Receptor)-T-Zellen, die einen Anti-CD19 chimeren Antigenrezeptor exprimieren, eine Option sein. Bei 15 Patienten, die mit CAR-T-Zellen behandelt wurden (7), konnten 8 komplette Remissionen (CR) erzielt werden, 4 partielle Remissionen (PR) und 1 Krankheitsstabilisierung (SD), 2 Patienten waren nicht auswertbar. Die Nebenwirkungen sind teils schwerwiegend, jedoch transient (Fieber, Hypotonie, Delirium und andere Neurotoxizitäten). Es kam zu einem plötzlichen Todesfall aus unbekannter Ursache 16 Tage nach T-Zellinfusion. „Die Therapie ist kostspielig und nicht in allen Institutionen durchführbar“, sagte Zucca.

Möglicherweise sind HL besonders sensitiv für die Checkpoint-Blockade, da eine 9p24.1-Amplifikation häufig vorkommt, die die PD-1-Liganden hochreguliert. Dass es sich um einen vielversprechenden Ansatz handelt, zeigte eine Studie von Ansell SM et al. (8) mit 23 Patienten mit rezidiviertem oder Chemotherapie-refraktärem HL. Mit Nivolumab konnte bei ihnen eine Ansprechrate von 87% erzielt werden (17% CR, 70% PR, die restlichen 3 Patienten hatten eine SD). Die 2-Jahres-PFS-Rate lag bei 86%.

Primäres ZNS-Lymphom

Die Addition von Thiotepa und Rituximab zu Methotrexat (MTX) und Cytarabin (Ara-C) – das sog. MATRix-Regime – verbessert signifikant das Therapieergebnis von Patienten mit primärem ZNS-Lymphom. Dies zeigt eine internationale randomisierte Phase-II-Studie, die in Lugano vorgestellt wurde (9). Im MATRix-Arm waren das OS und die Zeit bis zum Therapieversagen signifikant verbessert im Vergleich zu MTX/Ara-C allein oder in Kombination mit Rituximab (2-Jahres-OS-Rate: 66% vs. 58% vs. 40%). Nach einem Follow-up von 20 Monaten waren noch 118 Patienten ohne Therapieversagen: 48 im MATRix-Arm, 35 unter MTX/Ara-C/Rituximab und 35 unter MTX/Ara-C. Auch erzielten mehr Patienten mit MATRix eine CR (49% vs. 31% vs. 23%).

FL: Integration molekularer und klinischer prognostischer Faktoren

„Das vermehrte Wissen über molekulare Aspekte einer Erkrankung kann sich in einen klinischen Benefit übersetzen“, sagte Zucca. Ein Beispiel dafür ist eine Arbeit, die ebenfalls in Lugano vorgestellt wurde: Durch die Integration von molekularen Informationen in den FLIPI-Index können die „poor risk“-Patienten besser identifiziert werden, die von einer intensivierten Therapie profitieren. Durch Kombination verschiedener wichtiger Gene (EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11, MEF2B, ARID1A und EZH2) mit klinischen Daten (FLIPI high, ECOG > 1) wurde der M7-FLIPI entwickelt, mit dem sich das Risiko noch besser einschätzen lässt (10).

Onkologie

Eine Auswahl der aus seiner Sicht wichtiger Originalarbeiten seit der letzten Jahrestagung präsentierte der Schweizer Onkologe Prof. Martin Fey aus Bern. Ein Fokus lag auf der molekularen Diagnostik, die nicht nur bei der Erstdiagnose immer wichtiger wird. So kann es beim metastasierten Mammakarzinom in 5-10% zu einem Marker-Switch kommen (Hormonrezeptor und HER2-Rezeptor). Deshalb empfehlen die aktuellen ASCO-Guidelines am Beispiel Mammakarzinom: „retest these markers“ (11). Dies sei auch auf andere Tumoren übertragbar und von praktischer Bedeutung, sagte Fey.

Bei Patientinnen mit HER2+ metastasiertem Mammakarzinom konnte in der CLEOPATRA-Studie durch die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab plus Docetaxel das mediane Überleben um mehr als ein Jahr verlängert werden. „Ein Jahr Überlebenszeitgewinn in der palliativen Situation durch den Zusatz eines Medikaments sehen wir sehr selten“, so Fey. Nach einer Kosten-Effektivitätsanalyse, die kürzlich im JCO erschienen ist, sei es jedoch unwahrscheinlich, dass die Dreifachkombination in den USA kosteneffektiv ist (12).

Dass man auf eine Therapie ohne Effektivitätsverlust verzichten kann, zeigt eine Studie der SAKK am Beispiel des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Patienten (n=232) mit NSCLC IIIA hatten von einer neoadjuvanten Radiochemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie keinen Überlebensvorteil (13). Die Radiochemotherapie-Gruppe erhielt 3 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin/Docetaxel gefolgt von einer Radiotherapie, die Kontrollgruppe erhielt neoadjuvante Chemotherapie. Anschließend war bei allen Patienten eine Operation geplant. Das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

Translationale Forschung

Prof. Christof von Kalle, Heidelberg, stellte das aus seiner Sicht Beste aus der Forschung 2015 vor. Wie wichtig eine Biomarkeranalyse ist, zeigt eine interessante Meta-Analyse vom MD Anderson Cancer Center aus San Diego (14). Sie analysierten 570 Phase-II-Studien mit 32.149 Patienten, die zielgerichtete Substanzen als Monotherapie bekommen hatten und verglichen Therapien, die anhand von Biomarkern durchgeführt wurden mit solchen ohne vorherige Biomarker-Analyse. Das Ergebnis war eindeutig: Wurde die zielgerichtete Therapie anhand einer passenden molekularen Diagnostik eingesetzt, so führte das zu einem besseren Ergebnis (besseres PFS und OS, beides $p < 0,0001$) und weniger Toxizität ($p < 0,001$) als wenn die zielgerichtete Therapie ohne molekulare Diagnose eingesetzt wurde. Das Vorenthalten der Standardtherapie oder negative Effekte einer zielgerichteten Therapie kann für die Patienten ein signifikant schlechteres Therapieergebnis in Hinblick auf PFS und OS bedeuten (PFS: $p < 0,0001$, OS: $p = 0,48$).

Network Genomic Medicine (NGM) in Köln haben ein vorbildliches Netzwerk geschaffen und sich des Lungenkarzinoms intensiv angenommen, berichtete von Kalle. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Testrate der EGFR-Mutation in Deutschland zu niedrig ist: Im Jahr 2014 wurden in Deutschland nur 52% EGFR-Mutationstests in der Erstlinientherapie durchgeführt. „Das kostet Menschenleben“, sagte von Kalle, „bei einer jährlichen Inzidenz von 52.700 Lungenkrebspatienten in Deutschland – 3.454 Leben.“

(as)

Literatur:

- (1) Amitage JO. N Engl J Med 2010; 12(363): 653-62.
- (2) Radford J et al. N Engl J Med 2015; 372: 1598-607.
- (3) Raemaekers JMM et al. J Clin Oncol 2014; 32:1188-1194.
- (4) Raemaekers JMM et al. 13. ICML-Workshop, Lugano 2015.
- (5) Johnson PW et al. 13. ICML-Workshop, Lugano 2015.
- (6) Behringer K et al. Lancet 2015; 385;1418-27.
- (7) Kochenderfer JN et al. J Clin Oncol 2015, 33:540-549.
- (8) Ansell SM et al. N Engl J Med 2015; 372:311-9.
- (9) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01011920>
- (10) Pastore et al. Lancet Oncol 2015 Epub August 7, 2015.
- (11) Van Poznak C et al. J Clin Oncol 2015; 33:2695.
- (12) Durkee BY et al. J Clin Oncol 2015; Published online before print September 8, 2015.
- (13) Pless M et al. Lancet 2015 Aug 11;(Epub Ahead of Print).
- (14) Schwaederle M et al. J Clin Oncol 2015; Published online before print August 24, 2015.