

Durch eine auf das individuelle Stadium adaptierte Therapiestrategie können heute über 90 Prozent der Patienten mit Hodgkin Lymphom geheilt werden.

Effektive Therapie und Vermeidung von Langzeittoxizität

HODGKIN LYMPHOM

Prof. Dr. Richard Greil

Der Morbus Hodgkin wurde ursprünglich quasi in Antithese zu den Non-Hodgkin Lymphomen beschrieben. Aus heutiger molekularbiologischer Sicht heraus ist jedoch klar, dass es sich in den verschiedenen Ausprägungen um ein B Zell Lymphom handelt. Die häufigste Form, von der nachfolgend mehrheitlich gesprochen wird, ist das klassische Hodgkin Lymphom.

Mit zwischen zwei bis drei Erkrankungen pro 100.000 Einwohner jährlich ist die Hodgkin-Krankheit relativ selten, wobei allerdings die Inzidenz beispielsweise in Großbritannien seit den 1990er Jahren um gut 35 Prozent zugenommen hat. Der Lymphdrüsenkrebs kann in jedem Alter auftreten. Am häufigsten erkranken jedoch Menschen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr am Hodgkin Lymphom. Ein weite-

rer, etwas kleinerer Häufigkeitsgipfel findet sich bei Menschen nach dem 65. Lebensjahr. Dies ist von Bedeutung, da für ältere Patienten nicht nur die Prognose signifikant schlechter ist als für jüngere Patienten, sondern auch ein relevanter Teil der Patienten jenseits des 60. Lebensjahres jene Therapien körperlich nicht mehr tolerieren kann, die bei jüngeren Patienten für die extrem hohen Heilungsraten verantwortlich sind.

Das Hodgkin Lymphom präsentiert sich mehrheitlich mit wenig aggressiven, vergrößerten Lymphknoten vor allem im Halsbereich, oft mit Tumor bedingten Kompressionen, wobei aber die Lymphknoten-Vergrößerungen an allen Stationen des Körpers auftreten können. Extranodale Manifestationen sind häufig und stellen einen Risikofaktor dar. Ein Teil der Patienten präsentiert sich mit B Symptomatik, also nicht infekt-bedingtem Fieber über 38 Grad, Gewichtsabnahme von $\geq 10\%$

oder Nachtschweißsymptomatik. Juckreiz und Alkohol-Schmerz der Lymphknoten sind ebenfalls möglich. Die Patienten sind schwer immunsupprimiert.

NEUE THERAPIENTWICKLUNG OHNE RADIOTHERAPIEN

Heute ist man in der Lage, über alle Stadien der Erkrankung hinweg mit den modernsten Therapien, knapp 90% der Betroffenen zu heilen. Aufgrund der ursprünglich sehr schlechten Prognose stand zunächst die Erhöhung der Heilungsraten durch die Intensivierung und Modifikation der Chemotherapien in Kombinationstherapien mit großflächigen und relativ hochdosierten Radiotherapien im Vordergrund. Heutzutage wird nunmehr vor allem versucht, durch konsequente risiko-adaptierte Deeskalation der Chemo- und Radiotherapien, möglicherweise völligen Verzicht auf Radiotherapie und durch Inkorporation neuer immunmodulatorischer und Immunoto-

xin-Verfahren folgende Ziele zu erreichen: Die Aufrechterhaltung der extrem hohen Heilungsraten unter gleichzeitiger Verringerung der akuten und Langzeittoxizität wie MDS und sekundäre Leukämien, pulmonale Toxizität, Neuropathie, Infertilität sowie solider Tumore. Ferner die Verringerung der kardiovaskulären Toxizität als Folge der Radiotherapie.

Ein weiteres Ziel ist die Erhöhung der Zahl der Heilungen bei über 60-jährigen Patienten. Diese Patientengruppe kommt im fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung für eine Chemotherapie nicht in Frage. Unter ABVD werden 36% dieser Patienten in 10 Jahren einen Rückfall erleiden und nur ein Teil dieser Patienten kann selbst nur vier Zyklen des weniger toxischen ABVD Schemas tolerieren. Dafür werden insbesondere Immunmodulatorische Verfahren wertvoll sein.

Insgesamt können heute die Patienten exzellent und sehr risiko-adaptiert behandelt werden. Dies sollte angesichts der Komplexität der Erkrankung, der teilweise immer noch sehr hohen Toxizität einzelner auch ambulant durchgeführter Therapien, der komplexen Ansprüche an Aufklärung, Erhalt der Lebensqualität und des Fertilitätsmanagement und der Cancer-Survivorship Programme an Zentren und möglichst in klinischen Studien erfolgen.

Die wesentlichen Meilensteine der Therapiemethoden umfassen

die ersten Heilungen lokalisierter Hodgkin Lymphome durch Radiotherapie (Kaplan). Weiters durch die Einführung der MOPP und deren späterer Ersatz durch ABVD Chemotherapie (Bonnadonna), die Entwicklung von BEACOPP (Schema einer Chemotherapie) mit ca. 10-15% höheren Heilungsraten bei unter 60-jährigen als unter ABVD (GHSG Studiengruppe), die Entwicklung risiko-adaptierter Therapieverfahren für die lokalisierten, lokalisierten Stadien mit Risikofaktoren und fortgeschrittene Stadien (GHSG, EORTC, amerikanische und kanadische Studiengruppen), wobei zunächst klinische, laborchemische und radiologische Risikofaktoren und zuletzt das Früh-PET/CT zur Steuerung der Therapie verwendet werden. Die Einführung von autologer Stammzelltransplantation im Rezidiv war wesentlich, Brentuximab Vedotin, Checkpoint-Inhibitoren, und in Zukunft möglicherweise von CAR-T Zell-Therapien werden die Therapielandschaft in den nächsten Jahren jedoch signifikant weiter verändern.

RÜCKFÄLLE - WELCHE PATIENTEN RELAPSIEREN AM HÄUFIGSTEN?

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rückfalls ist an Stadium und Risikoprofil, aber auch an die gewählte primäre Therapieoption gebunden. Die ungünstigste Prognose haben Patienten mit therapieresistanter Erkrankung ohne Re-

PRIM. UNIV. PROF.
DR. RICHARD GREIL

Vorstand Universitätsklinik für Innere Medizin III mit Hämatologie, Internistische Onkologie, an der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg



sponse auf die Initialtherapie und die Frührelapse. Diese Aspekte sind Argumente für eine Initialtherapie, die einen möglichst hohen Anteil dieser Frühresistenzen überwinden kann und eine allfällig weitere Deeskalation im Falle eines ausreichenden Initialresponses. Tatsächlich weisen diese Therapiekonzepte, wie in der GHSG verwendet, zumindest im indirekten Vergleich deutliche Überlebensvorteile gegenüber Konzepten auf, die mit ABCF beginnen und im Falle des Nichtansprechens sekundär auf BEACOPP wechseln. Zudem muss man sich der Tatsache bewusst sein, dass die autologe Stammzelltransplantation als Rescue-Verfahren in den Metaanalysen zwar eine signifikanten PFS-Vorteil, aber keinen signifikanten OS-Benefit mit sich bringt und das Langzeitüberleben zwischen 30-70% liegt. Relapse können zu jedem Zeitpunkt auftreten, werden aber mit zunehmendem Zeitabstand seltener. Es darf aber nicht übersehen werden, dass ein Teil der Patienten composite Lymphome aufweist (simultane Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphome) und daher Rezidive auch von einem initial simultanem

UNSER ANTRIEB:
KREBS HEILEN.



Non Hodgkin Lymphome ausgehen können oder scheinbare Rezidive ein anderes Malignom reflektieren. In jedem Rezidivverdacht sollte daher eine extensive Abklärung inklusive Rebiopsie angestrebt werden. Eine hohe Relapsneigung besteht bei lymphozytenreichem Morbus Hodgkin. Werden Patienten mit Stadien I und II ohne Risikofaktoren mit der derzeit optimalen Therapie von 2 xABVD und IF RT behandelt, werden ca. 8-9% einen Rückfall erleiden, am anderen Ende des Spektrums stehen fortgeschrittene Stadien, die unter BERACOPPe in 11% und unter ABVD in 36% relapsieren werden.

THERAPIEOPTION ANTIKÖRPER-WIRKSTOFF-KONJUGAT

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin ist ein mit einem Toxin beladener anti-CD30 Antikörper mit starker Wirksamkeit gegen die Sternberg Reed und Hodgkin Zellen und damit die Generatoren des pathologischen lymphozytären Microenvironments. In der Behandlung rezidivierter Patienten können damit 5a OS Raten von bis zu 42% und für Patienten die eine CR erreichen möglicherweise 65% erreicht werden (Chen, *Blood*, 2015) und es deutet sich für Patienten die zu 100% zuvor stammzelltransplantiert waren ein Plateau von 22% nach 5a an. Umgekehrt aber kann festgehalten werden, dass auch Patienten die auf die Therapie ansprechen

(ca. 60%) sehr schnell rezidivieren können, sodass diese Therapie eine Stammzelltransplantation nicht ersetzen sollte, sofern diese möglich ist (Perrot, *Haematologica*, 2016). Sehr überzeugende Daten existieren derzeit dahingehend, dass zum Beispiel eine Brentuximab Vedotin Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation einen Gewinn im Gesamtüberleben bringt (Moskowitz, *Lancet*, 2015). Wiederbehandlungen mit Brentuximab Vedotin sind möglich. Bedacht werden muss insbesondere die periphere Polyneuropathie als Nebenwirkung, beneficial ist neben der Wirkung die Vermeidung der Steigerung der Chemotherapie-bedingten MDS/AML Rate.

EINSATZ DER CHECKPOINT INHIBITOREN

Der klassische Morbus Hodgkin ist durch eine Genamplifikation von PDL1 und JAK2 gekennzeichnet, was die therapeutische Interferenz mit der PDL1-PD1 Achse attraktiv macht. Tatsächlich können bei relapsierten Patienten mit 2-15 Vortherapien und mehrheitlich nach vorangegangener autologer Stammzelltransplantation mit Nivolumab (Ansell, *N Engl J Med*, 2015; Younes *Lancet Oncology* 2016) Remissionsraten von 66% bis 87% und CR von 9-25% erreicht werden (Review, Greil, *Oncotarget*, 2018). Das 6m-PFS und das 6m OS betragen

dabei 60-86%. Sehr ähnliche Ergebnisse werden mit Pembrolizumab erzielt (6m PFS 70-84%; Armand, *J Clin Oncol*, 2016; Chen, *J Clin Oncol*, 2017). Die Behandlungserfolge scheinen schneller einzutreten und länger anzudauern als mit Brentuximab Vedotin. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn diese Therapie vor oder nach einer allogenen Stammzelltransplantation eingesetzt wird, da exzessive Toxizitäten und Mortalitäten beschrieben sind. Kombinationen mit Brentuximab Vedotin und oder Chemotherapie oder auch zur Induktion eines absopcalen Effektes der Radiotherapie werden derzeit in einer Fülle von Studien in der Primär- und der Relapstherapie getestet. Die Checkpoint Inhibitoren stellen somit sehr wahrscheinlich ein zentrales Backbone der Therapieansätze künftiger Therapieregime dar.

KÜNFTIGE THERAPIEOPTIONEN

Die Therapien der Zukunft werden unter anderem völlig neue Konzeptionen enthalten. Dazu zählt das Verlassen der Radiotherapie in therapeutischer Indikation. Genutzt sollte die Radiotherapie allenfalls zur Induktion eines systemischen Immuneffektes.

Angestrebt werden auch chemotherapiefreie Immunmodulationskonzepte, zunächst in lokalisierten Stadien ohne Risikofaktoren. Und Chemoimmuntherapien mit signifikant geringerer Akut- und Langzeittoxizität werden Patienten weitere Vorteile bringen. Zudem entwickelt sich für Patienten mit Relaps auch die CAR-T Zell-Therapie, eine auf modifizierten körpereigenen Abwehrzellen basierenden Krebstherapie, die insbesondere für Patienten ohne allogenen Spender oder die für eine solche Therapie nicht in Frage kommen, interessant ist. Tatsächlich konnten erste sehr interessante Ergebnisse dazu gewonnen werden (Wang, *Clin Cancer Res*, 2016; Ramos, *J Clin Invest* 2017). Der Morbus Hodgkin bleibt auch in Zukunft „the great teacher“ für die konsequente Entwicklung erfolgreicher onkologischer Behandlungskonzepte in einem ganzheitlich medizinischen Ansatz.



Sir Thomas HODGKIN

DIE HODGKIN-KRANKHEIT

Die Hodgkin-Krankheit ist eine bösartige Erkrankung des Lymphsystems. Benannt ist sie nach ihrem Erstbeschreiber im Jahr 1832, dem Arzt Sir Thomas Hodgkin. Lymphome sind Krebserkrankungen, bei denen Lymphzellen bösartig entarten. Im Volksmund spricht man auch vereinfachend von „Lymphdrüsenkrebs“. Es gibt verschiedene Formen von Lymphomen, die nach der betroffenen Zellart und dem Verlauf der Erkrankung unterschieden werden.

Man unterscheidet zwischen dem Hodgkin-Lymphom (Hodgkin-Krankheit, Morbus Hodgkin) und dem Non-Hodgkin-Lymphome (NHL): Hier gibt es bösartigere (aggressive) NHL und weniger bösartige (indolente) NHL, zu denen zum Beispiel die chronische lymphatische Leukämie (CLL) zählt.

Der Lymphdrüsenkrebs kann in jedem Alter auftreten. Am häufigsten erkranken jedoch Menschen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr an Morbus Hodgkin. Ein weiterer, etwas kleinerer Häufigkeitsgipfel, findet sich bei Menschen nach dem 65. Lebensjahr.

Foto: CC-Wikipedia

KREBSTHERAPIE

KUTANES T-ZELL LYMPHOM

Bei kutanem T-Zell-Lymphom verlängert laut Alcanza-Studie ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat im Vergleich mit der Standardtherapie die Lebensprognose um mehr als ein Jahr.

Lymphozyten sind infektionsbekämpfende weiße Blutkörperchen, die vom Knochenmark und anderen Organen des lymphatischen Gewebes produziert werden. T-Lymphozyten sind wiederum spezialisierte Lymphozyten, die dem körpereigenen Immunsystem dabei helfen, Bakterien und andere schädliche Fremdkörper zu bekämpfen. Beim kutanen T-Zell-Lymphom werden bestimmte Zellen des lymphatischen Systems – die sogenannten T-Lymphozyten – zu bösartigen Krebszellen und befallen die Haut.

Ein kutanes T-Zell-Lymphom entwickelt sich normalerweise langsam über mehrere Jahre. Das sogenannte CTCL ist ein seltenes Non-Hodgkin-Lymphom mit Manifestationen an der Haut und dadurch ausgelösten Beschwerden. Ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat verbessert die Therapie.

In frühen Stadien dieses T-Zellen Lymphoms kann die Haut jucken und trocken sein, es können sich

auch dunklere Flecken entwickeln. Verschlimmert sich die Krankheit, können Verdickungen (Tumore) auf der Haut entstehen, ein Zustand der auch mit dem Namen „Mycosis Fungoides“ bezeichnet wird.

Durch die äußerlich sichtbaren Veränderungen auf der Haut können auch erhebliche emotionale Beschwerden bei den Patienten auftreten und die Lebensqualität erheblich eingeschränkt werden. Wenn immer größere Bereiche der Haut befallen werden, kann diese zusätzlich infiziert werden. Die Krankheit kann sich in Lymphknoten oder in andere Organe, wie Milz, Lunge oder Leber, ausbreiten. Wenn eine große Zahl bestimmter Tumorzellen im Blut gefunden wird, wird dieser Zustand auch als Sézary-Syndrom bezeichnet.

ERFOLG BEI MONOTHERAPIE

Im Rahmen der sogenannten ALCANZA-Studie (eine randomisierte Phase-III-Studie), in welcher 128 Patienten mit rezidiviertem CD30-po-

sitivem CTCL eingeschlossen und mit einem neuen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat als Monotherapie behandelt wurden, zeigten sich deutliche Erfolge.

Die Auswertung der Studie ergab eine signifikante Verbesserung der Gesamtansprechrate im Behandlungsraum mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, was auch die Basis für die EU-Zulassung darstellte. Die aktualisierten Ergebnisse nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 33,9 Monaten wurden im Rahmen der ASH-Conference 2017 in Atlanta, Georgia vorgestellt. In der Studie erreichten die mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat behandelten Patienten deutliche Erfolge. Das lang anhaltende Ansprechen schlug sich auch in einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) nieder.

NEBENWIRKUNGEN

Beim Nebenwirkungsspektrum stand die periphere Neuropathie im Vordergrund. Fast 90 Prozent der Patienten berichteten allerdings von einer Besserung der Symptomatik der Neuropathie, die in den meisten Fällen auch handhabbar und reversibel war.

Takeda
ONCOLOGY

UNSER ANTRIEB:
KREBS HEILEN.

ANZEIGE