

Neue therapeutische Konzepte bei Non-Hodgkin-Lymphom

Immun-Chemotherapie und Immun-Erhaltungstherapie

Neue Therapiekonzepte haben in der Behandlung der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom einen durchschlagenden Erfolg gebracht und deren Prognose nach vielen Jahren der Stagnation deutlich verbessert. Alle Lymphomentitäten und Altersgruppen konnten von der Entwicklung neuer Substanzen und Therapie-modalitäten profitieren. Die Kombination einer immunologischen Behandlung mit einer Chemotherapie und das Prinzip der Erhaltungstherapie haben diesen Erfolg möglich gemacht.

FELICITAS HITZ

Die Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome ist in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. Die zunehmende Lebenserwartung wie auch Umweltfaktoren spielen ursächlich eine Rolle. Bereits heute sind 45 Prozent der Lymphompatienten über 70 Jahre alt, etwa ein Drittel dieser Patienten leidet an einem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom. Die Erkrankungen des lymphatischen Systems umfasst die grossen Gruppen der Non-Hodgkin- und der Hodgkin-Lymphome, die Letzteren werden in diesem Artikel nicht abgehandelt. Die WHO-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome umfasst eine Vielzahl an Lymphomentitäten, deren Einteilung auf der Morphologie, Immunhistochemie, Genetik und Klinik basiert. B-Zell- wie auch T-Zell-Lymphome lassen sich jeweils in aggressive und indolente Lymphome unterteilen. Die Entwicklung eines monoklonalen Antikörpers (Rituximab, Mabthera®), der gegen das Oberflächenantigen CD20 gerichtet ist, hat ein neues Behandlungskonzept, das der kombinierten Immun-Chemotherapie, geprägt. Darüber hinaus wurde erstmals seit der Behandlung mit Interferon wieder eine immunologische Behandlung als Erhaltungstherapie eingeführt. Beide Behandlungsprinzipien haben den Krankheitsverlauf sowohl

der aggressiven wie auch der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome entscheidend verändert.

Die Radioimmuntherapie beruht ebenfalls auf der antikörperbasierten Behandlung, in diesem Fall auf der Kombination des Wirkprinzips mit der Strahlentherapie. Der Antikörper ist durch eine mitgeführte Strahlenquelle aufgerüstet und wirkt als Transportmittel zum Lymphom. Über die Verbindung zum Oberflächenantigen CD 20 kann eine lokal hohe Strahlungsintensität mit wenigen Millimetern Eindringtiefe am Ort der Erkrankung entstehen, ohne Schädigung der umliegenden Organe.

Aggressive Non-Hodgkin-Lymphome

Immun-Chemotherapie

Die grosse Mehrzahl der aggressiven Lymphome sind vom B-Zell-Typ, dessen Zellmembran durch das Oberflächenantigen CD20 charakterisiert ist. Die Chemotherapie schlechthin war für Patienten mit dieser Lymphomentität über drei Jahrzehnte lang die Behandlung mit Doxorubicin (Adriablastin®), Cyclophosphamid (Endoxan®), Vincristin (Oncovin®) und Prednison (CHOP) (1). Viele Studien mit Polychemotherapien unter Einbezug der jeweils neuesten Zytostatika wurden durchgeführt, ohne die Prognose der Krankheit letztlich zu verändern. Erst die Kombination des monoklonalen Antikörpers Rituximab mit der klassischen CHOP-Chemotherapie konnte die bisherige Prognose der Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen entscheidend verbessern. Sämtliche bisherigen Phase-III-Studien in der Lymphombehandlung wurden mit Rituximab durchgeführt, sodass im Folgenden bei der Nennung einer immunologischen Therapie immer Rituximab gemeint ist.

Merksätze

- Die Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome steigt.
- R-CHOP zeigt nach sieben Jahren Verlaufsbeobachtung einen anhaltend signifikanten Überlebensvorteil.
- Eine Erhaltungstherapie führt zu einer Verlängerung der ereignisfreien Überlebensdauer.

Die von Coiffier et al. (2) initiierte Studie mit im Median 69-jährigen Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom aller Risikogruppen (Stadium, extranodaler Befall, allgemeiner Zustand des Patienten [Performance-Status], Laktatdehydrogenase [LDH]) zeigt nach sieben Jahren Verlaufsbeobachtung einen anhaltend signifikanten Überlebensvorteil (66 vs. 42%) und eine verlängerte progressionsfreie Überlebenszeit (52 vs. 29%) für die mit Immun-Chemotherapie, das heisst mit R-CHOP behandelten Patienten (3).

Eine zweite Studie wurde von Pfreundschuh et al. durchgeführt (4), ebenfalls mit älteren Patienten. Der Vergleich einer intensivierten Immun-Chemotherapie (14-Tage-Intervalle anstelle von 21-Tage-Intervallen), der sogenannten R-CHOP-14, mit der alleinigen Chemotherapie bestätigte die ausgezeichneten Studienresultate von Coiffier et al. Dieses kurze Chemotherapieintervall kann allerdings nur bei gleichzeitiger Stimulation des Knochenmarks mit Wachstumsfaktoren durchgeführt werden. Nach drei Jahren Beobachtung ergibt eine Behandlung mit sechs Immun-Chemotherapiezyklen im 14-tägigen Intervall eine ereignisfreie Überlebensrate von 66 Prozent; acht Immun-Chemotherapiezyklen ergaben eine ereignisfreie Überlebensrate von 63 Prozent. Im Vergleich sind die sechs beziehungsweise acht intensivierten Chemotherapiezyklen mit einem ereignisfreien Überleben von 47 versus 53 Prozent der kombinierten Immun-Chemotherapie deutlich unterlegen.

Die Immun-Chemotherapie ist seither der Goldstandard für die Behandlung älterer Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen. Ob sich die intensivierte Behandlung im 14-Tage-Intervall auch auf die Gesamtüberlebensdauer auswirkt, ist noch offen.

Eine ebenfalls von Pfreundschuh et al. (2) durchgeführte Studie bei 18- bis 60-Jährigen konnte die guten Studienergebnisse auch bei jungen Patienten reproduzieren. Es handelte sich allerdings um eine Patientengruppe mit günstigem Risikoprofil. Eine Studie mit unter 60-jährigen Patienten mit ungünstigem Risikoprofil gibt es bis anhin nicht. Daher wird der Analogieschluss gezogen, dass eine Immun-Chemotherapie im 14-Tage- oder 21-Tage-Intervall auch in dieser Patientengruppe der Goldstandard sei.

Radiotherapie

Eine konsolidierende lokale Radiotherapie bei einem grossen Primärlymphom (Bulk) oder bei extranodalen Lymphomen gehört zum Behandlungsstandard der aggressiven Lymphome. Eine alleinige Radiotherapie eines lokalisierten aggressiven Lymphoms ist im Gegensatz zur Behandlung lokalisierter indolenter Non-Hodgkin-Lymphome keine Therapieoption. Studien älteren Datums belegen, dass drei Chemotherapiezyklen vor einer konsolidierenden Radiotherapie bei lokalisierten aggressiven Lymphomen einer alleinigen über acht Zyklen laufenden Chemotherapie gleichzusetzen oder sogar überlegen sind (5). Der Stellenwert der Radiotherapie im Zeitalter der Immun-Chemotherapie ist offen. Es wird daher auf die von Pfreundschuh et al. durchgeführten Studien Bezug genom-

men, in denen jeweils ein bei Diagnose sich präsentierender Lymphom-Bulk nach Abschluss der Immun-Chemotherapie konsolidierend bestrahlt wurde.

Rezidivtherapie

Eine autologe Stammzelltransplantation ist im Falle eines chemosensitiven Krankheitsrezidivs das Standardvorgehen mit einer zu erwartenden Fünf-Jahres-Überlebensrate von 53 Prozent für transplantierte Patienten gegenüber 32 Prozent für eine Behandlung mit konventioneller Chemotherapie (6). Die überwiegende Mehrheit der Rezidive betrifft über 70-jährige Patienten, die primär mit Immun-Chemotherapie behandelt wurden. Vorbehandlung, Komorbiditäten und Alter schränken die Behandlungsmöglichkeiten im Rezidiv ein. Daher zielen viele der laufenden Studien darauf, die Rezidivrate durch zusätzliche konsolidierende Behandlungen im Anschluss an die Primärtherapie, wie beispielsweise mit einer Radioimmuntherapie, zu senken.

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

Die Mehrzahl der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome gehört zur Subgruppe der follikulären Lymphome. Da die Indikation zur Behandlung und die Behandlungsoptionen innerhalb der Gruppe der indolenten Lymphome sehr ähnlich sind, wird nur auf die Therapien bei follikulären Lymphomen näher eingegangen. Dabei ist zu bemerken, dass das follikuläre Non-Hodgkin-Lymphom Grad 3b (mit vermehrten Blasten) heute mehrheitlich wie ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom behandelt wird. Im Gegensatz zu den aggressiven Lymphomen gilt immer noch der Grundsatz, dass indolente Lymphome im nicht mehr lokalisierten Stadium nicht kurativ behandelbar sind. Krankheitsausdehnung, Symptomatik der Lymphom-erkrankung und Komorbiditäten fliessen daher in die Überlegungen ein. Das therapeutische Vorgehen muss in ein gesamthaftes lebenslängliches Behandlungskonzept eingebaut werden.

Erstbehandlung

Abhängig vom Stadium des follikulären Lymphoms und der damit verbundenen Symptomatik, ist mit dem Patienten eine Entscheidung zu treffen: Eine abwartende, beobachtende Haltung ist im Falle einer asymptomatischen Erkrankung ohne Hinweise für eine potenzielle Schädigung wie beispielsweise eine Nierenabflussstörung das Vorgehen der Wahl. Regelmässige klinische Kontrollen oder gegebenenfalls auch die radiologische Prüfung abdominaler Lymphome geben einen Eindruck über die Dynamik der Erkrankung.

Bei symptomatischer Erkrankung ohne Gefährdung des Patienten durch grosse Lymphome kann eine alleinige Immuntherapie mit Rituximab eingeleitet werden. Das Therapieansprechen bei chemotherapienaiven Patienten ist mit 67 Prozent sehr hoch (7). Eine Radioimmuntherapie bei gleicher Ausgangslage ist mit einer Rate von 75 Prozent kompletter Remissionen ebenfalls sehr wirksam. Die Lymphomgrösse, idealerweise kleiner als 5 cm, bestimmt weitgehend den Therapie-

erfolg. Die mediane progressionsfreie Überlebensdauer aller in der Studie behandelten Patienten lag nach einer medianen Beobachtungszeit von fünf Jahren bei 6,1 Jahren (8).

Eine Immun-Chemotherapie ist bei symptomatischer Erkrankung und ausgedehnten Lymphommassen indiziert. Die Wahl der Chemotherapie sollte von den Patientencharakteristika abhängig gemacht werden. Kombinationschemotherapien mit Anthrazyklinen (z.B. CHOP) ergeben deutlich höhere Ansprechraten als Monochemotherapien. Die Therapieansprechraten werden durch die Zugabe von Rituximab zur alleinigen konventionellen Chemotherapie deutlich erhöht (9). Die Toxizität der Chemotherapie ist aber in die Überlegungen mit einzubeziehen, insbesondere auch bei längerfristig immunsupprimierend wirkenden Purinanaloga wie Fludarabin (Fludara®) und Cladribin/2-CdA (Litak®).

Therapie bei Progression oder Rezidiv

Bei Progression in ein symptomatisches Leiden bei bisher alleiniger Verlaufsbeobachtung ist die Dauer bis zur Progression ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Wahl des therapeutischen Vorgehens. Eine kurze Dauer bis zur Progression weist auf eine eher aggressivere Form der Erkrankung hin und benötigt eine Immun-Chemotherapie, während ein langes Zeitintervall eine alleinige Immuntherapie zulässt. Bei Patienten mit einer vorherigen Immuntherapie, aber einer sehr langen Zeit bis zur Progression, ist ein erneuter Versuch mit der Rituximabmonotherapie gestattet. Bereits mit Immun-Chemotherapie vorbehandelte Patienten profitieren von einem Wechsel der Chemotherapeutika unter Beibehaltung von Rituximab.

Eine randomisierte Studie, in der einer Radioimmuntherapie mit viermal wöchentlich Rituximab verglichen wurde, ergab eine höhere Ansprechraten (80 vs. 56%) und eine verlängerte mediane Zeit des Ansprechens von 14,2 versus 12,1 Monate für die Radioimmuntherapie (10). Allerdings wurde keine Rituximaberhaltungstherapie nach der Induktion durchgeführt.

Intensive Behandlungsstrategien, wie auto- oder allogene Transplantationen bei jungen Patienten, müssen sorgfältig abgewogen werden (11). Die Zeit bis zur Progression kann durch eine autologe Stammzelltransplantation verlängert werden, positive Studien hinsichtlich einer Lebensverlängerung gibt es nicht. Diese Daten wurden jedoch in der Vor-Rituximab-Ära erhoben und können nicht auf die heutige Situation übertragen werden.

Erhaltungstherapie

Während die Erhaltungstherapie mit Rituximab nach der Induktion mit alleiniger Immuntherapie nur im Rezidiv zugelassen ist, darf diese in der Erstlinienbehandlung nach abgeschlossener Immun-Chemotherapie verabreicht werden. Eine Behandlung erfolgt mit vier wöchentlich durchgeführten Infusionen und einer anschliessenden Erhaltungstherapie im zweimonatlichen Abstand, insgesamt über acht Monate. Die Rituximaberhaltungstherapie führt zu einer Verlängerung der ereignisfreien Überlebensdauer bei Patienten, die bereits auf

eine Rituximabinduktionstherapie angesprochen haben, von 16 auf 36 Monate im Vergleich zu Patienten ohne Erhaltungstherapie (12).

Die Erhaltungstherapie in der Rezidivbehandlung nach Immun-Chemotherapie oder alleiniger Chemotherapie in der Induktion führt zu einem dreimal längeren progressionsfreien Überleben nach drei Jahren.

Andere Therapiekonzepte, die auf eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit zielen, wurden in Studien geprüft. Die Applikation einer Radioimmuntherapie (z.B. Zevalin®) kann gemäss neuesten Studienergebnissen in erster Remission nach Chemotherapie beim fortgeschrittenen follikulären Lymphom eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit erreichen.

Radiotherapie bei lokalisierten follikulären Lymphomen

In weniger als 20 Prozent der Fälle ist das follikuläre Lymphom eine lokalisierte Erkrankung (Stadium I und II). Die alleinige Radiotherapie kann in diesen Situationen zu einer verlängerten krankheitsfreien Überlebensdauer führen, gelegentlich auch zu einer Heilung.

Zukunft

Die modernen Therapiekonzepte haben zu einer deutlich verbesserten Gesamtüberlebensrate geführt, mit hohen Heilungsraten bei den aggressiven Lymphomen und verlängerter progressionsfreier Zeit bei den follikulären Lymphomen. Dennoch rezidivieren 20 bis 40 Prozent der mit Immun-Chemotherapie behandelten Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom. Die verlängerten Überlebenszeiten nach Immun-Chemotherapie bei follikulären Non-Hodgkin-Lymphomen führen in Zukunft wahrscheinlich zu mehr Patienten, die noch eine Transformation erleben werden (13). Bisherige Daten zeigen, dass nach 5, 10 respektive 15 Jahren nach Diagnose das Transformationsrisiko bei jeweils 17, 28 und 37 Prozent liegt. Die Patienten mit Rezidivlymphomen werden daher deutlich älter sein, mit Komorbiditäten belastet, und sie werden bereits viele Vorbehandlungen inklusive kardiotoxischer Substanzen hinter sich haben. Auf diese Patientengruppe mit Rezidiven nach Immun-Chemotherapie sollte in Zukunft die Forschung ausgerichtet werden, ebenso wie auf die Verbesserung der Prognose junger Menschen mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom. Ob hier auch Therapiekonzepte mit allogenen Transplantationen zur Erreichung eines therapeutischen sogenannten Graft-versus-Lymphoma-Effekts eine Rolle spielen werden, ist Ziel laufender Untersuchungen. ■

*Dr. med. Felicitas Hitz, Oberärztin
Fachbereich Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St.Gallen, 9007 St.Gallen
E-Mail: felicitas.hitz@kssg.ch*

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Elias L., Portlock C.S., Rosenberg S.A.: Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). *Cancer* 1978; 42 (4): 1705-1710.
2. Pfreundschuh M. et al.: CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7 (5): 379-391.
3. Coiffier B.: Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show a long term benefit for the adjunction of rituximab to CHOP. *Haematologica* 2007; 92 (supplement 1): Abstract 0407.
4. Pfreundschuh M.: Six vs eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the completed RICOVER-60 trial of the German high-grade non-hodgkin-lymphoma study group. *Blood* 2006; 108: Abstract 205.
5. Miller T.P. et al.: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339 (1): 21-26.
6. Philip T. et al.: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333 (23): 1540-1545.
7. McLaughlin P. et al.: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16 (8): 2825-2833.
8. Kaminski M.S. et al.: 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 35 2 (5): 441-449.
9. Marcus R. et al.: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105 (4): 1417-1423.
10. Witzig T.E. et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20 (10): 2453-2463.
11. Schouten H.C. et al.: High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (21): 3918-3927.
12. Ghilmini M. et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103 (12): 4416-4423.
13. Montoto S. et al.: Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (17): 2426-2433.