

## Non-Hodgkin-Lymphom: Optionen 2007

Die Einführung des monoklonalen Antikörpers Rituximab (MabThera®) hat die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) revolutioniert. Die Kombination von 8 Zyklen Rituximab in Kombination mit 8 respektive 6 Zyklen Chemotherapie resultiert in einem signifikant längeren Überleben sowie einer längeren krankheitsfreien Zeit verglichen mit der alleinigen Chemotherapie. Darin waren sich die Experten am ECHM 2007 einig.

Diese Standards werden künftig für das folliculäre NHL respektive für das aggressive NHL gelten, so die Referenten (s.u.). Resümiert und diskutiert wurden die folgenden wesentlichen Studienresultate:

### Therapie-Update des folliculären NHL

#### Neuer Standard: 8 Zyklen Rituximab plus 8 Zyklen Chemotherapie

Der Anteil des folliculären (indolenten) Non-Hodgkin-Lymphoms (FL) an allen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) beträgt 20 bis 25%. 80% davon werden erst im fortgeschrittenen Stadium III oder IV diagnostiziert.

Der monoklonale Antikörper Rituximab hat in der Therapie des NHL eine neue Ära eingeläutet. Die Endauswertung einer Effektivitätsanalyse von Colombat und Kollegen im Jahr 2006 hat bei Patienten mit niedrigem FL-Stadium für die Rituximab-Monotherapie eine Gesamtansprechrate von 74% gezeigt (1). Das mittlere progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 23,5 Monaten. Nach sieben Jahren betrug das Gesamtüberleben (OS) eindruckliche 91,3%. 15% der Patienten blieben progressionsfrei und bcl2-negativ. Damit war die Langzeiteffektivität der Rituximab-Monotherapie ohne chemotherapieähnliche Nebenwirkungen bei FL mit niedriger Tumormasse erwiesen. Ob dies einer Heilung entspricht, werden spezifische Analysen noch zeigen müssen.

FL-Patienten im Stadium III oder IV wurden bis vor einigen Jahren mit Chemotherapie behandelt. Eines der gängigen Schemata war die Kombination CVP (Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison). Aufgrund der vielversprechenden Resul-

tate der Rituximab-Monotherapie beim FL haben die Autoren einer randomisierten Studie die Kombination von Rituximab mit CVP evaluiert (2): 321 Patienten (83% mit moderatem bis hohem Rezidivrisiko/FLIPI 2 bis 5) erhielten alle drei Wochen 4 Zyklen CVP oder 4 Zyklen Rituximab plus 4 Zyklen CVP (R-CVP). Danach erfolgte ein Re-Staging, und die Responder (komplett oder partiell; CR oder PR) erhielten weitere 4 Zyklen der zugeteilten Behandlung, das heisst total 8 Zyklen Rituximab-CVP respektive 8 Zyklen CVP.

Die Resultate sprachen signifikant für die R-CVP-Kombination. Die CR-Rate betrug in der R-CVP-Gruppe 41%, verglichen mit 10% in der CVP-Gruppe ( $p < 0,0001$ ). Nach einem mittleren Follow-up von 4,5 Jahren betrug die durchschnittliche Zeit bis zum Therapieversagen nach R-CVP 27 Monate, nach alleiniger Chemotherapie 7 Monate ( $p < 0,0001$ ). Vgl. hierzu *Abbildung 1*.

Das krankheitsfreie Überleben war durch die zusätzliche Verabreichung von Rituximab hoch signifikant verlängert worden (54% versus 17%). Auch der Benefit bezüglich Gesamtüberleben war statistisch signifikant (83% versus 77%,  $p = 0,029$ ).

Obwohl Rituximab nicht myelosuppressiv wirkt, war im R-CVP-Behandlungsarm die Rate an Grad-3/4-Neutropenien (keine febrilen Neutropenien) mit 24% höher als im CVP-Behandlungsarm mit 14,5%. Allerdings war die erhöhte Rate an Neutropenien klinisch nicht relevant und hatte keinen Einfluss auf die Infektionsanfälligkeit.

Drei weitere grosse, randomisierte Phase-III-Studien, welche die Kombination von Rituximab mit anderen Chemotherapie-schemata (CHOP, MCP und CHVP-INF $\alpha$ )

untersuchten, sind zum gleichen Resultat gelangt: Die Kombination der Chemotherapie mit Rituximab ist der alleinigen Chemotherapie überlegen (3 bis 5). In allen Studien zur Erstbehandlung des FL waren durch die Zugabe von Rituximab nicht nur die Zeit bis zur Tumorphase sowie das krankheitsfreie Überleben, sondern auch das Gesamtüberleben signifikant verlängert.

Mit den Daten aus vier grossen, randomisierten Phase-III-Studien, die allesamt einen signifikanten Überlebensvorteil (OS) für die Kombination von Rituximab mit Chemotherapie beim folliculären (indolenten) NHL belegen, besteht kein Zweifel mehr: Die Kombination Rituximab plus Chemotherapie hat gegenüber der alleinigen Chemotherapie die Behandlung indolenter NHL revolutioniert und ermöglicht dem Patienten ein längeres Überleben sowie eine längere krankheitsfreie Zeit – darin sind sich die Experten einig.

#### Konsolidierung und Erhaltungstherapie

Mit dem Paradigmenwechsel der Therapie des FL seit der Einführung von Rituximab ist die grosse Herausforderung nicht mehr die Remissionsinduktion, sondern die Erhaltung der Remission. Bei Patienten, welche mit Rituximab-Monotherapie oder Chemotherapie ohne Rituximab behandelt wurden, wird die Verabreichung von Rituximab als Erhaltungstherapie empfohlen. Allerdings konnte in diesem Fall ein günstiger Effekt auf das Gesamtüberleben bisher statistisch noch nicht bewiesen werden (6).

Anders verhält es sich bei der kürzlich publizierten EORTC-20981-Studie: Diese hat die Effektivität einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion mit der Kombination Rituximab/Chemotherapie (R-CHOP) untersucht (7). Patienten, welche auf eine Induktionstherapie mit einer kompletten oder partiellen Remission ansprachen, profitierten zusätzlich von der Rituximab-Erhaltungstherapie (eine Infusion alle 3 Monate während 2 Jahren): Das Risiko, innerhalb von drei Jahren zu sterben, wurde fast halbiert

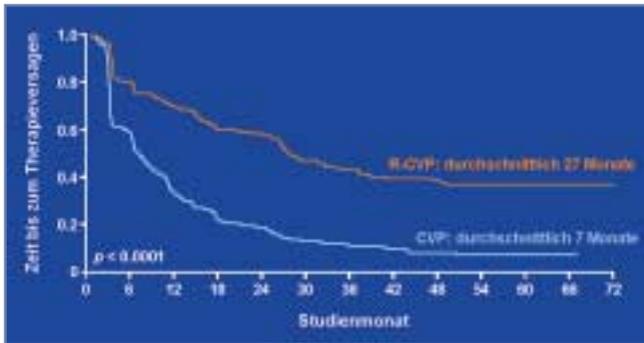


Abbildung 1: Zeit bis zum Therapieversagen mit und ohne Rituximab beim FL (primärer Endpunkt) (2)

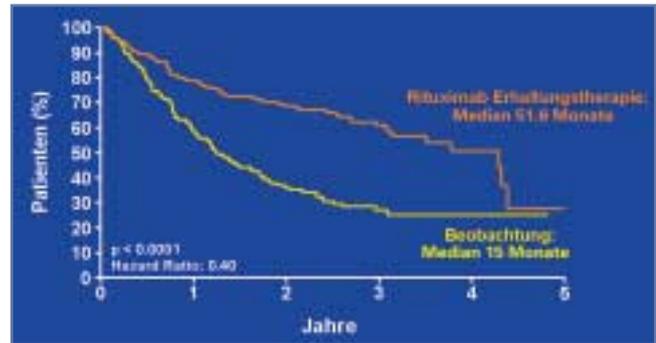


Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) mit und ohne Rituximab beim FL in der EORTC-20981-Studie

(Hazard Ratio 0,52,  $p = 0,011$ ). Noch eindrücklicher war der Unterschied im progressionsfreien Überleben, wie *Abbildung 2* zu entnehmen ist. Der Patient gewinnt zusätzliche drei Jahre krankheits- und therapiefreie Zeit im Vergleich zur alleinigen Nachbeobachtung.

### Therapie-Update des aggressiven NHL

#### Neuer Standard: 8 Zyklen Rituximab plus 6 Zyklen CHOP-14

Das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist die häufigste Form unter den NHL und hat einen sehr aggressiven klinischen Verlauf; lediglich 30 bis 40% bleiben nach einer Standard-Chemotherapie rezidivfrei. Insbesondere zwei neue Strategien – die zusätzliche Verabreichung von 8 Zyklen Rituximab zur Chemotherapie und die Verabreichung der Chemotherapie in einem 14- anstatt 21-tägigen Intervall – haben die Prognose von Patienten mit aggressivem NHL wesentlich verbessert.

Die bisher grösste und neueste Studie beim aggressiven NHL war die RICOVER-60-Studie, welche vor einigen Monaten am ASH-Meeting 2006 vorgestellt wurde (8). Die Studienautoren haben 1222 über 60-jährige Patienten mit einem DLBCL im Stadium I bis IV eingeschlossen und in eine von vier Gruppen randomisiert:

- ▲ 8 Zyklen Rituximab plus 8 Zyklen Chemotherapie alle 14 Tage (8xR plus 8xCHOP-14),
- ▲ 8 Zyklen Rituximab plus 6 Zyklen Chemotherapie alle 14 Tage (8xR plus 6xCHOP-14),
- ▲ 8 Zyklen Chemotherapie alle 14 Tage (8xCHOP-14) oder
- ▲ 6 Zyklen Chemotherapie alle 14 Tage (6xCHOP-14).

Primärer Endpunkt war das ereignisfreie Überleben; Ereignisse waren definiert als zusätzlich notwendige Therapie, keine CR, progressives Leiden, Rezidiv oder Tod. Mit den Resultaten dieser grossen, randomisierten Studie wurden wichtige Fragen beantwortet:

1. Die Behandlung mit Rituximab zur Chemotherapie resultierte in einem signifikant besseren ereignisfreien Überleben (EFS) und Gesamtüberleben (OS), verglichen mit alleiniger Chemotherapie.
2. Die Gruppe mit 8xR plus 6xCHOP-14 hatte sowohl das beste ereignisfreie Überleben (EFS) wie auch Gesamtüberleben (OS) (siehe *Tabelle*).
3. Das Drei-Jahres-Gesamtüberleben von 78,1% in der Gruppe 8xR plus 6xCHOP-14 ist das beste je dokumentierte Therapieergebnis bei älteren Patienten mit DLBCL.
4. Patienten in der Gruppe 8xR plus 6xCHOP-14 vertragen die Therapie deutlich besser als Patienten der Gruppe 8xR plus 8xCHOP-14, so Schmitz im Rahmen seiner Präsentation. Diese verbesserte Compliance ist mitunter der Grund für die Überlegenheit der Kombination 8xR plus 6xCHOP-14 hinsichtlich EFS und insbesondere OS im Vergleich zu den anderen Gruppen (siehe *Tabelle*).

Somit ist bei älteren Patienten die Kombination 8xR plus 6xCHOP-14 der neue Standard in der Behandlung der CD20+ DLBCL. Wie viele der Patienten geheilt sein werden, wird sich, ähnlich wie bei der GELA-Studie (siehe unten), frühestens nach fünfjähriger Nachbeobachtung zeigen.

Bereits 2005 wurden von Coiffier die Resultate der GELA-LNH-Studie publiziert,

welche die beiden Therapieschemata 8xR plus 8xCHOP im Vergleich zu 8xCHOP bei 400 ebenfalls über 60-jährigen Patienten mit DLBCL untersuchte (9). Im Vergleich zur RICOVER-60-Studie wurden in der GELA-Studie die Zyklen in einem 21-tägigen Rhythmus verabreicht. Auch hier konnte sowohl das progressionsfreie (PFS) wie auch das Gesamtüberleben (OS) dank der Zugabe von 8 Zyklen Rituximab zur Chemotherapie signifikant verbessert werden: Das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug nach einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren 54% (R-CHOP-21) versus 30% (CHOP-21) ( $p < 0,0001$ ); das Fünf-Jahres-Gesamtüberleben (OS) betrug 58% (R-CHOP) versus 45% (CHOP) ( $p < 0,0073$ ). Mehr als die Hälfte der Patienten in der Rituximab-Gruppe sind nach fünf Jahren immer noch progressionsfrei und am Leben, was mit einer Heilung gleichgestellt wird.

Dass auch Patienten unter 60 Jahren von der Immunchemotherapie profitieren, haben die beiden Studien MInT und Mega-CHOEP gezeigt (10, 11). In MInT wurden 824 Patienten mit einem DLBCL im Stadium II bis IV oder Stadium I mit beträchtlichen Lymphommassen (IPI Score 0 oder 1) entweder mit CHOP-ähnlicher Chemotherapie alleine oder mit CHOP-ähnlicher Chemotherapie plus Rituximab behandelt. Nach einem Follow-up von fast drei Jahren betrug die Rate der Patienten mit krankheitsfreiem Überleben in der Immunchemotherapiegruppe 79%, im Vergleich zu 59% in der Chemotherapiegruppe ( $p < 0,0001$ ). Auch das Gesamtüberleben sprach hochsignifikant zugunsten der Kombination von Rituximab plus Chemotherapie.

Tabelle

**EFS und OS in den 4 Therapiegruppen der RICOVER-60 Studie**

Therapiegruppe	EFS	OS
6x CHOP-14	47,2%	67,7%
8x CHOP-14	53%	66,0%
8x R plus 6x CHOP-14	66,5%	78,1%
8x R plus 8x CHOP-14	63,1%	72,5%

EFS = event-free-survival  
OS = Overall survival

Eine retrospektive Analyse der Daten der Mega-CHOEP-Studie hat den Benefit durch Rituximab auch bei DLBCL-Patienten mit hohem Risiko belegt (11). Das krankheitsfreie Überleben war unter der

Kombination Rituximab plus intensive Chemotherapie (CHOEP) signifikant länger als mit Chemotherapie alleine. ▲

Daniel Desalmand

Interessenkonflikte: Der Autor wurde von Roche Schweiz unterstützt.

Quellen:

Symposium «Maintaining Life: Clinical Advances from ASH 2006». Symposium Roche, anlässlich des ECHM, Athen, 2007.

Scientific Session IV: Indolent NHL (Referenten: P. Solal-Céligny, Le Mans; C. Buske, München; D.G. Maloney, Washington)

Scientific Session V: Aggressive NHL (Referenten: N. Schmitz, Hamburg; B. Coiffier, Lyon; E. Kimby, Stockholm)

Referenzen:

1. Colombat P et al. *Blood* 2006; 108: Abstract 486.
2. Marcus RE et al. *Blood* 2006; 108: Abstract 481.
3. Hiddemann W et al. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
4. Herold M et al. *Blood* 2006; 108: Abstract 484.
5. Foussard C et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: Abstract 7508.
6. Ghielmini M et al. *Blood* 2004; 103: 4416-4423.
7. van Oers MH et al. *Blood* 2006; 108: 3295-3301.
8. Pfreundschuh M et al. *Blood* 2006; 108: Abstract 205.
9. Feugier P et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-4126.
10. Pfreundschuh M et al. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
11. Glass B et al. *Blood* 2006; 107: 3058-3064.