

Das Mantelzell-Lymphom beim älteren Patienten mit Komorbiditäten

Neue Therapiemodalitäten

Die Behandlung von Patienten im fortgeschrittenen Alter mit Mantelzell-Lymphom stellt eine Herausforderung dar. Die neuen therapeutischen Optionen mit Immunchemotherapien und zielgerichteten Substanzen ermöglichen es, das Behandlungsziel auf die Komorbiditäten und Patientenwünsche abzustimmen. Im Folgenden werden diese Behandlungsansätze vorgestellt.

FELICITAS HITZ, MARTIN FEHR

SZO 2019; 2: 16–20.



Martin Fehr



Felicitas Hitz

Mantelzell-Lymphome (MCL) werden nach ihrem klinischen Erscheinungsbild den aggressiven Lymphomen zugeordnet. Charakteristisch sind das Vorkommen im fortgeschrittenen Alter, ein hohes Rückfallrisiko und die fehlende Kurationsmöglichkeit, insbesondere bei nicht transplantationsfähigen Patienten. Die Prognose ist mit einem medianen Gesamtüberleben von 4 bis 5 Jahren ungünstig.

Die klassische Form des MCL ist definiert durch eine charakteristische kleinzellige Morphologie und die immunhistochemische Präsenz von CD20+, CD5+, CD23-B-Zellen und der Translokation t(11;14)(q13;p32) respektive der daraus resultierenden Überexpression von Cyclin D1. Die WHO-Klassifikation 2016 ergänzt die klassische Form neu durch ein «leukämisches nicht nodales MCL» (immunhistochemisch SOX-negativ, molekulargenetisch IGHV-mutiert) mit indolentem Verlauf (1).

Staging

MCL sind FDG-avide Lymphome und werden daher mit einer PET/CT-Untersuchung inklusive Kontrastmittelgabe abgeklärt. Bei 70% der Patienten wird ein MCL in fortgeschrittenem Stadium III/IV diagnostiziert.

Der MIPI, der prognostische Index für MCL, definiert patientenbezogene Charakteristika (Alter, ECOG-Performance-Status) und laborchemische Parameter (LDH, WBC). Der Score ergibt drei prognostische Gruppen mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 60 Monaten für die beste Gruppe, ein medianes Überleben von 51 Monate für die mittlere Gruppe respektive 29 Monate für die Gruppe mit dem höchsten Risiko (2).

Alter und Komorbiditäten

Die Krebsinzidenz bei über 65-jährigen Patienten ist im Allgemeinen deutlich steigend, daher ist auch mit einer weiteren Zunahme von Patienten mit MCL im fortgeschrittenen Alter zu rechnen (3). Eine immer grösser werdende Patientenzahl ist körperlich fit und ohne Komorbiditäten. Ein geriatrisches Assessment vor der Therapieeinleitung ist hilfreich bei der Zuordnung der Patienten in Behandlungsgruppen entsprechend ihren altersbedingten körperlichen, psychischen und sozialen Problemen (4). «Fitte» Patienten sollten mit dem Ziel einer kompletten und anhaltenden Remission mit aggressiven Behandlungskonzepten einschliesslich hoch dosierter Chemotherapie und danach autologer Stammzelltransplantation behandelt werden. Für Patienten mit Komorbiditäten und eingeschränkten Organfunktionen sind die Therapiekonzepte so zu wählen, dass Toxizität und Wirksamkeit ausgewogen bleiben. Für gebrechliche Patienten steht die Lebensqualität im Vordergrund bei der Wahl der Behandlung (5, 6).

ABSTRACT

Mantle cell lymphoma in elderly and comorbid patients

Mantle cell lymphoma (MCL) is a small subgroup of aggressive lymphoma with a dismal outcome. Approval of new therapeutic options, particularly for older and comorbid patients improve the outcome. Beside intensive cytarabin-based immun-chemotherapy, less intensive regimens with excellent outcome and targeted therapies for frail patients as firstline regimens or in the relapsed setting will be presented.

Keywords: mantle cell lymphoma, elderly, targeted therapy.

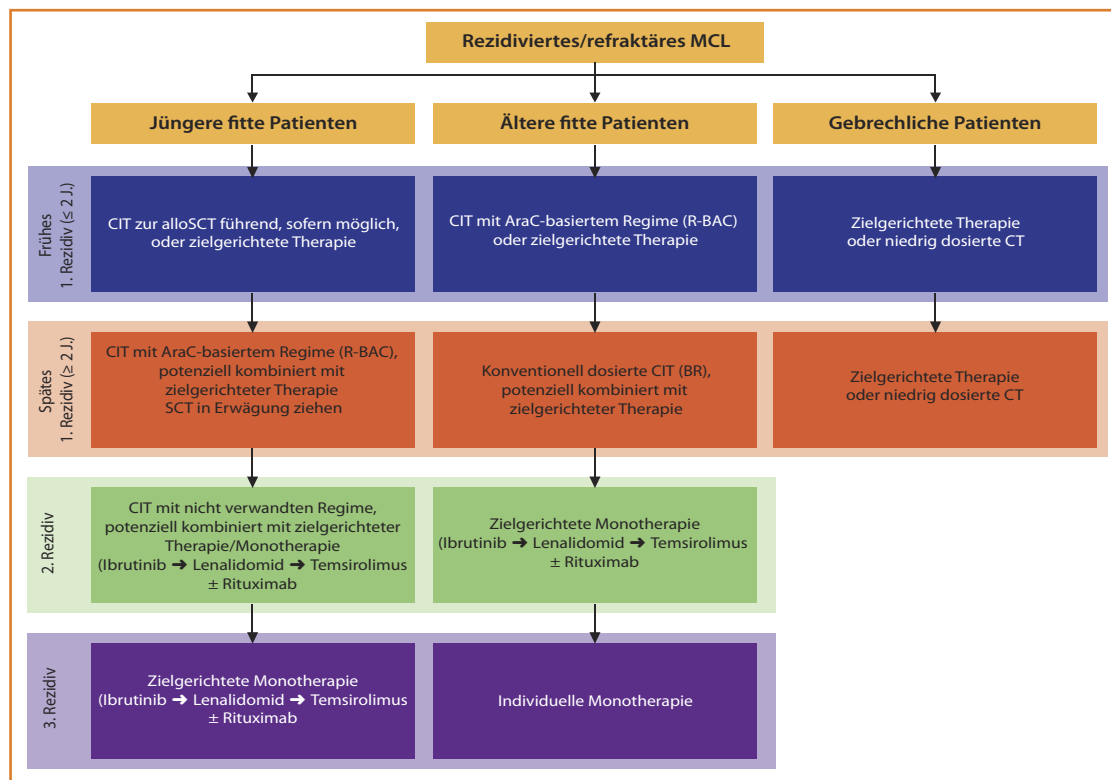


Abbildung 1: Therapie bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL). Europäisch basierte Empfehlungen (adaptiert nach [5]).
 CIT = Chemo-Immuno-therapie; alloSCT = allogene hämatopoietische Stammzelltransplantation; SCT = Stammzelltransplantation; BR = Bendamustin, Rituximab; R-BAC = Rituximab, Bendamustin, Cytarabin

Erstlinientherapie bei nicht transplantationsfähigen Patienten

Initiale Verlaufsbeobachtung versus Therapiebeginn

Bei asymptomatischen Patienten ohne ausgeprägte Tumormasse (ohne «Bulk») kann initial der Verlauf beobachtet und mit dem Beginn einer Therapie zugewartet werden. Ein Therapiebeginn unmittelbar nach Diagnosestellung wird für alle Patienten mit Lymphom-bedingten Symptomen und ausgeprägter Tumormasse («Bulk») empfohlen.

Frühe Stadien I/II

Nach alleiniger Radiotherapie rezidivieren nahezu alle Patienten mit Mantelzell-Lymphomen in frühen Stadien innerhalb eines Jahres. Daher wird bei Patienten in Frühstadien eine kürzere Systemtherapie mit 3 bis 4 Zyklen im Sinne einer Induktion, der eine konsolidierende Radiotherapie folgt, empfohlen. Bei Patienten mit ausgeprägtem MCL-Bulk soll auch in den selteneren frühen Stadien die Systemtherapie gleich lange wie in den fortgeschrittenen Stadien verabreicht werden (7).

Fortgeschrittene Stadien III/IV

Durch die Kombination des monoklonalen CD20-Antikörpers *Rituximab* mit *Chemotherapie* wurden klinisch relevante Verbesserungen der Ansprechraten,

des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens erreicht, und sie gilt daher als aktueller Standard in der Erstlinientherapie (8).

Die Kombination von *Rituximab* mit *Bendamustin* (BR) zeigte in Subgruppenanalysen im Vergleich zur Kombination mit *Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison* (R-CHOP) ein besseres progressionsfreies Überleben und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil (HR = 0,49; $p < 0,01$) (9). Für *Rituximab* und *Bortezomib*, kombiniert mit *Cyclophosphamid/Doxorubicin/Prednison* (VR-CAP), sind im Vergleich zu R-CHOP in der grossen, internationalen Phase-III-Studie LYM-3002 nicht nur relevante Vorteile beim PFS (HR = 0,63; $p < 0,001$) belegt, auch das Gesamtüberleben wurde im Median von 55,7 auf 90,7 Monate (HR = 0,66; $p = 0,001$) verbessert (10). VR-CAP war mit einer relativ hohen Rate ausgeprägter hämatologischer Nebenwirkungen verbunden (v.a. Thrombozytopenien Grad > 3 bei mehr als 50% der Patienten). Daher ist VR-CAP im Vergleich zu R-B nicht nur wegen der mehrfachen *Bortezomib*-Gaben pro Zyklus, sondern auch aufgrund der vermehrten Blutbildkontrollen und gegebenenfalls Substitutionen von Blutprodukten mit vermehrtem Aufwand bei der Verabreichung verbunden.

Da es keinen direkten Vergleich von R-B mit VR-CAP gibt, gilt es daher im Gespräch mit dem Patienten, verschiedene Aspekte abzuwägen, um dann zu einer individualisierten Therapieentscheidung zu kom-

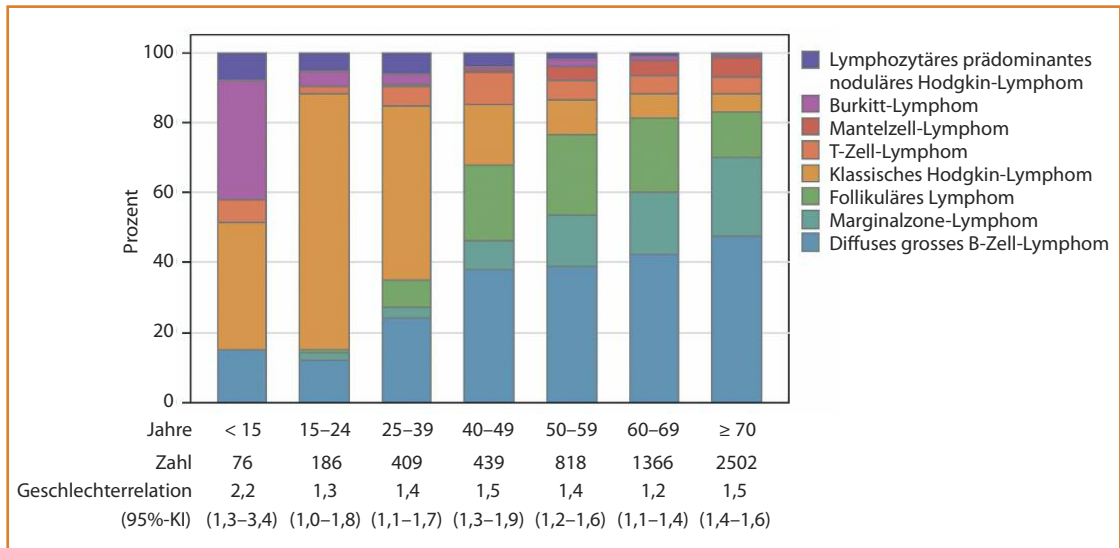


Abbildung 2: Häufigkeit verschiedener Lymphome entsprechend dem Lebensalter (adaptiert nach [3]).

men: Neben dem Alter, der Fitness und allfälligen Komorbiditäten sollten je nach individueller Situation des Patienten der für die VR-CAP-Therapie belegte Überlebensvorteil, der damit verbundene Aufwand und das Nebenwirkungsprofil vor dem Hintergrund der potenziellen Lebenserwartung und der Erwartungshaltung des Patienten gewichtet werden.

Für die Kombination *Rituximab, Bendamustin und niedrig dosiertes Cytarabin* (R-BAC500) sind in einer einarmigen klinischen Studie sehr hohe Ansprechraten mit 91% kompletten Remissionen bei nicht transplantationsfähigen Patienten belegt. Des Weiteren wird derzeit auch die Zugabe von *hoch dosiertem Cytarabin* zu R-CHOP in dieser Patientengruppe erprobt (11).

Andere ältere Therapieschemata wie die Kombination von Rituximab mit Fludarabine/Cyclophosphamid (R-FC), Fludarabine/Mitoxantron (R-FM) oder Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison (R-CVP) sind mit niedrigeren Ansprechraten und/oder ungünstigen Nebenwirkungen wie länger anhaltender Myelosuppression verbunden und werden daher nicht mehr empfohlen.

Gebrechliche Patienten

Mit einer Antikörper-Monotherapie werden nur sehr niedrige Ansprechraten erreicht. Daher werden bei sehr gebrechlichen, komorbiden Patienten weniger intensive Immunochemotherapien wie *R-Chlorambucil, dosisreduziertes R-Bendamustin oder R-CVP* zur Palliation empfohlen.

Auch der konsolidierende Einsatz eines *Radioimmunokonjugates* ist in dieser Situation möglich und infolge der nur einmaligen Applikation und des relativ geringeren Zeitaufwandes auch für jene Patienten attraktiv, für die häufige Klinik-/Arztbesuche besonders beschwerlich sind.

Rituximab-Erhaltungstherapie

Für die Erhaltungstherapie mit *Rituximab nach Ansprechen auf R-CHOP* sind bei nicht transplantationsfähigen Patienten genauso wie bei den jüngeren Patienten *nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation* signifikante und relevante Überlebensvorteile in grossen, prospektiv randomisierten Studien belegt: Die 4-Jahres-Überlebensrate mit Rituximab-Erhaltung lag bei 87% vs. 63% mit Interferon alfa; $p = 0,005$. Auch wenn für andere Chemoimmuntherapien ähnlich klare Daten aus vergleichbar grossen Studien fehlen, so wird die Rituximab-Erhaltungstherapie von einigen Experten auch nach Ansprechen auf andere Therapieschemata empfohlen.

Rezidivtherapie

Obwohl die Erstlinientherapien zunehmend sehr gute Langzeitergebnisse mit medianen Gesamtüberlebensraten von 4 bis 5 Jahren nach intensiver Induktionstherapie erreichen, ist bei den meisten Patienten mit einem Rückfall der Lymphomerkkrankung zu rechnen. Die therapeutischen Optionen im ersten Rezidiv sind von der Vortherapie, dem Zeitintervall zur Erstlinientherapie und auch von den Komorbiditäten des Patienten abhängig. Für die Mehrzahl der über 65-jährigen Patienten ist eine intensive Therapie keine therapeutische Option mehr.

Die Zahl der Phase-III-Studien für die Rezidivsituation ist begrenzt. Es stehen mehrheitlich nicht randomisierte Phase-II-Studien mit einer geringen Patientenzahl zur Verfügung. Für Patienten, die nicht mehr für eine toxische Immunchemotherapie qualifizieren, stellen die vielfältigen zielgerichteten Substanzen eine erfreuliche Breite an therapeutischen Optionen dar (12).

Immunchemotherapie

Die Immunchemotherapie kann bei nicht transplantationsfähigen, aber «fitten» Patienten mit einer zielgerichteten Therapie kombiniert werden. Dabei kommen nicht kreuzresistente Immunchemotherapien wie *Bendamustin-Rituximab (BR)*, *Bendamustin plus Cytarabin-haltige Therapien in Kombination mit Rituximab (R-BAC500)* oder *Bendamustin-Lenalidomid mit Rituximab (R2B)* zum Einsatz.

Zielgerichtete Therapien

Für gebrechliche Patienten steht die zielgerichtete Therapie, kombiniert mit einer dosisadaptierten Chemotherapie, im Vordergrund. Neue Substanzen, die derzeit in Phase-II- und -III-Studien geprüft werden, sind vielversprechend und bilden therapeutische Optionen für ein älteres Patientenkollektiv.

Ibrutinib, Acalabrutinib

Der B-Zell-Rezeptor-Signalweg ist für die Proliferation und das Überleben von B-Zellen verantwortlich. Die Bruton-Tyrosinkinase ist ein zentraler Bestandteil dieses Signalweges. *Ibrutinib* und *Acalabrutinib* sind orale Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK), die eine zielgerichtete Therapie bei MCL ermöglichen.

Eine Phase-III-Studie hat *Ibrutinib* mit *Temsirolimus* bei MCL im Rezidiv nach zwei oder mehr Vorbehandlungen verglichen. *Ibrutinib* war in dieser Studie der Behandlung mit *Temsirolimus* nach einer Verlaufsbeobachtung von 3 Jahren mit einem medianen PFS von 15,6 versus 6,2 Monaten (HR = 0,45; 95%-KI: 0,35–0,60; $p < 0,0001$) signifikant überlegen und wurde basierend auf dieser Studie als Option der Rezidivbehandlung für MCL in diversen Leitlinien definiert (13).

In der Schweiz ist *Ibrutinib* als *Monotherapie* bei ungenügendem Ansprechen (partielles Ansprechen auf die Erstlinientherapie) und bei Progression des MCL zugelassen.

Die 5-Jahres-Daten der Phase-II-Studie mit *Ibrutinib* in Kombination mit *Rituximab* bei Rezidivpatienten mit medianem Alter von 68 Jahren zeigte bei 29 (59%) Patienten eine komplette Remission. 12 Patienten sind weiterhin unter Behandlung. Von diesem lang anhaltenden Ansprechen profitieren vor allem MCL-Patienten mit einer geringen Proliferationsrate (14).

Die *Monotherapie* mit *Acalabrutinib* im Rahmen einer Phase-II-Studie bei MCL zeigte bei 49 (40%) Patienten ein komplettes Ansprechen. Das mediane PFS und OS ist nach einer Verlaufsbeobachtung von 15 Monaten noch nicht erreicht. Eine Phase-III-Studie, die *Acalabrutinib* mit *Bendamustine-Rituximab* vergleicht, ist derzeit noch nicht abgeschlossen (15).

Das Nebenwirkungsprofil von *Ibrutinib* (6–10% Vorhofflimmern, 6% leichte Blutungen, 1% schwere Blutungen) erfordert ein besonderes Augenmerk hinsichtlich der Behandlung der Komorbiditäten. Vorhoff-

flimmern ist in der Alterskategorie der MCL eine häufige Komorbidität, stellt aber bei bereits bestehendem VHF gemäss Guidelines (16) keine Kontraindikation für die Behandlung mit *Ibrutinib* dar. *Acalabrutinib* ist der selektivere BTK-Inhibitor verglichen mit *Ibrutinib* und bewirkt daher weniger «Off-target-Aktivitäten» respektive weniger Nebenwirkungen.

Bortezomib

Der Proteasomen-Inhibitor *Bortezomib* inhibiert NF κ B und die Cyclin-D1-Expression und führt zur Apoptose der B-Zelle. Die Wirksamkeit von *Bortezomib* als *Monotherapie* ist mit einem Ansprechen von 50% und weniger als 6 Monaten bis zur Progression aber sehr gering. Die Kombinationsbehandlungen, wie in der Erstlinientherapie erwähnt, sind jedoch vielversprechend (17).

Die SAKK-36/13-Studie untersucht derzeit als eine Phase-II-Studie das Ansprechen auf die Kombinationsbehandlung von *Bortezomib* und *Ibrutinib* beim rezidierten MCL. Eine Studienteilnahme bei bisher sehr guter Verträglichkeit sollte bei älteren Patienten dringend geprüft werden.

Lenalidomid

Lenalidomid ist eine immunmodulierende Substanz, deren Wirkung nicht vollständig geklärt ist. Neben einer direkten zytotoxischen Wirkung auf die Tumorzelle werden auch antiangiogene Effekte und die Beeinflussung weiterer Interaktionen mit der Umgebung der malignen Zelle beschrieben.

Die *Lenalidomid*-basierten Behandlungen von rezidierten MCL sind aufgrund eines 40%igen Therapieansprechens auf *Lenalidomid* als *Monotherapie* vielversprechend. In einer Phase-II-Studie wurde *Lenalidomid* mit einer Therapie nach Wahl der Studienleiter (*Rituximab*, *Gemcitabine*, *Chlorambucil*, *Cytarabine*, *Fludarabine*) verglichen. Es resultierte nach einer Verlaufsbeobachtung von 16 Monaten ein PFS von median 8,7 Monaten (vs. 5,2 Monate) von *Lenalidomid* (vs. Immunchemotherapie) (18, 19).

Die Phase-II-Studie mit einer *Induktion Lenalidomid/Rituximab/Bendamustin (R2B)*, *Konsolidation Lenalidomid/Rituximab (R2)* und einer *Erhaltungstherapie mit Lenalidomid* 15 mg täglich ergab ein medianes PFS nach 24 Monaten von 43% (95%-KI: 0,28–0,57). Das Gesamtüberleben im gleichen Zeitraum liegt bei 67% (95%-KI: 0,50–0,79) (20).

Schlussfolgerung

Für die Therapieentscheidung sind krankheitsspezifische Faktoren, Alter und Komorbiditäten ausschlaggebend. Das situative Abwägen der Therapieziele mit dem Patienten/der Patientin ist sowohl in der Erstbehandlung als auch im Rezidiv ein zentraler Aspekt. ■

PD Dr. med. Felicitas Hitz
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: felicitas.hitz@kssg.ch
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital
9007 St. Gallen

Dr. med. Martin Fehr
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital
9007 St. Gallen

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Swerdlow et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasm. *Blood* 2016; 127: 2375–2390.
2. Hoster E et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111: 558–565.
3. Smith A et al.: Lymphoma incidence, survival, and prevalence 2004–2014: subtype analysis from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2015; 1575–1584.
4. Balducci L, Extermann M.: Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach *Oncologist* 2000; 224–237.
5. Dreyling M et al.: How to treat older MCL patients: one size fits all? *Blood* 2014; 124: 1208.
6. Dreyling M, Camp E, Hermine O et al.: On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv62–iv71, 2017 doi:10.1093/annonc/mdx223
7. Engelhard M, Unterhalt M, Hansmann M et al.: Follicular lymphoma, immunocytoma, and mantle cell lymphoma: randomized evaluation of curative radiotherapy in limited stage nodal disease. *Ann Oncol* 2008; 19 (Supplement 4): 418.
8. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S et al.: Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 706–714.
9. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al.: Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–1210.
10. Robak T, Jin J, Pylypenko H et al.: Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1449–1458.
11. Visco C, Chiappella A, Nassi L et al.: Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol* 2017; 4: e15–e23.
12. Dreyling M et al.: Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leukemia and Lymphoma*; 2018: 1814–1828.
13. Rule S et al.: Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia* (2018) 32: 1799–1803.
14. Preetesh J et al.: Four-year follow-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Br J Haem* 2018; 182: 404–411.
15. Wang M et al.: Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 391: 659–667.
16. Gribben JG et al.: Optimising outcome for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol*; 2018; 180: 666–679.
17. O'Connor OA et al.: Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre Phase 2 clinical trial. *Br J Haematol* 2009; 145: 34–39.
18. Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17: 319–331.
19. Goy A et al.: Single agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after of were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3688–3695.
20. Zaja F et al. Second-line rituximab, lenalidomide, and bendamustine in mantle cell lymphoma: a phase II clinical trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2017; 102: 203–206.

Merkpunkte

- **Therapieentscheidungen bei Patienten im fortgeschrittenem Alter basieren auf einem geriatrischen Assessment.**
- **Bei «fitten» älteren Patienten können verschiedene Immunchemotherapiekonzepte basierend auf Komorbiditäten eingesetzt werden.**
- **Neue zielgerichtete Substanzen ermöglichen auch die Therapie bei betagten Patienten.**
- **Die Behandlung im Rahmen der SAKK-36/13-Studie mit Bortezomib und Ibrutinib ist zu empfehlen.**