IDH-Wildtyp-Gliome und primäre ZNS-Lymphome

Auf der Suche nach neuen Behandlungsoptionen

Im Rahmen der virtuellen Jahrestagung befasste sich die Sitzung zu den ZNS-Tumoren unter anderem mit den IDH-Wildtyp-Gliomen und den primären ZNS-Lymphomen. Bei beiden Entitäten läuft derzeit die Suche nach neuen Therapieoptionen für die Rezidivsituation. Daten zu verschiedenen potenziellen Kandidaten wurden vorgestellt.

Prof. Dr. med. Michael Weller, Zürich, widmete sich zu Beginn seines Vortrags allerdings noch der Frage, wie lange bei IDH-Wildtyp-Gliomen eine Erhaltungstherapie mit Temozolomid dauern soll. «Oft werden hier mehr als 6 Zyklen verabreicht», erklärte er. «Einerseits weil die Patienten vielleicht danach fragen, andererseits weil man denkt, dass mehr immer besser ist.» Zwei grosse, retrospektive Datenanalysen versuchten denn auch Subgruppen zu definieren, die von einer Verlängerung der Erhaltungstherapie profitieren können (1, 2). Beide Arbeiten kamen zu dem Schluss, dass sich solche Gruppen nicht definieren lassen. Vor Kurzem wurde die Frage nach der Dauer der Temozolomid-Erhaltungstherapie auch im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht (3). Weller präsentierte dazu die Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien (PFS) und Gesamtüberleben (OS): «Wie Sie sehen, brachte die Weiterführung keinen Vorteil. Wer glaubt, die Kurven zum Gesamtüberleben würden einen Unterschied zeigen, der sei darauf hingewiesen, dass – wenn überhaupt – die Kontrollgruppe besser abschnitt als die experimentelle. Das heisst also, 6 Zyklen sind genug.»

Bevacizumab beim rezidivierten Gliom

Als Nächstes fasste Weller die Erkenntnisse zum Einsatz von Bevacizumab beim rezidivierten Gliom zusammen. Er erinnerte dabei an die dazu bereits 2007 publizierten Daten (4): «Sie zeigten eine eindrückliche Rückbildung der kontrastmittelaufnehmenden Läsionen. Es bleibt bis heute aber schwierig zu verstehen, weshalb das nicht zu einer Verbesserung des Überlebens führte.» Dass dem so ist, bestätigten denn auch die im gleichen Jahr erschienenen Daten der EORTC-26101-Studie, welche eine Bevacizumab-Monotherapie im Vergleich zu Bevacizumab plus Lomustin untersuchte (5). «Zumindest aber zeigte sich beim PFS ein Vorteil für die mit der Kombination behandelten Patienten», kommentierte Weller die Resultate. «Eine weitere Arbeit, die weniger Beachtung fand, setzte bei überwiegend IDH-mutierten Gliomen Bevacizumab in Kombination mit Temozolomid ein. Hier zeigte sich nicht einmal mehr beim PFS ein Vorteil. Das heisst, offensichtlich ist die Angiogenese bei diesen Tumoren nicht, oder nicht nur, VEGF-abhängig, und das ist biologisch recht interessant.»

Effekt der Immuntherapie bei rezidivierten Gliomen

Zum Schluss ging Weller noch auf die Daten ein, die bis jetzt zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei rezidivierten Tumoren vorliegen. So wurde in der Studie CheckMate 143 Nivolumab im Vergleich zu Bevacizumab untersucht (6). «Die Studie zeigte beim progressionsfreien Überleben einen Vorteil für Bevacizumab, aber keinen Effekt auf das Gesamtüberleben», erläuterte er. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass Nivolumab in der Gruppe der Patienten mit MGMT-methylierten Tumoren, die zudem bei Studieneinschluss keine Steroide erhalten hatten, mit im Median 17 Monaten das längste Überleben bewirkte. «Es handelte sich hier aber um eine kleine Subgruppe. Trotzdem lässt das Hypothesen zu, wie man in diesem Feld fortfahren sollte», meinte Weller. Abschliessend wies er noch auf eine Arbeit hin, die einen Überlebensvorteil für rezidivierte Patienten zeigte, welche neoadjuvant mit Pembrolizumab behandelt wurden (7). «Das legt nahe, dass man vielleicht die Immuntherapie mit der Operation im Rezidiv kombinieren sollte. Dieser Ansatz wird nun auch weiter untersucht», schloss er.

Zielgerichtete Therapien bei primären ZNS-Lymphomen

Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus, Stuttgart (D), sprach anschliessend über die primären ZNS-Lymphome (PCNSL). «Das primäre ZNS-Lymphom ist ein sehr aggressives Lymphom in einer einzigartigen Lokalisation. Das umliegende Gewebe, sei es Gehirn oder Rückenmark, ist extrem empfindlich auf Verdrängung durch das Lymphom, aber auch auf therapiebedingte Toxizitäten», erklärte er. Zudem seien bei diesen Tumoren aufgrund der Abschirmung durch die Blut-Hirn-Schranke Standardtherapien wie zum Beispiel R-CHOP nicht wirksam.
Zurzeit setzt sich die Erstlinientherapie eines PCNSL aus einer hoch dosierten Methotrexat-basierten Polychemotherapie gefolgt von einer Konsolidierung mittels Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. «Obwohl viele Patienten mit kurativer Absicht behandelt werden können, kommt es doch bei einem erheblichen Anteil zu einem Rezidiv beziehungsweise einer refraktären Erkrankung», so der Redner.

Auf einen Blick

- **Bei IDH-Wildtyp-Gliomen** genügen 6 Zyklen einer Temozolomid-Erhaltungstherapie (1–3).
- **Erste Daten zu Checkpoint-Inhibitoren** zeigen für die neodjuvante Therapie im Rezidiv positive Signale, weshalb dieser Ansatz nun weiterverfolgt wird (7).
- **Die Standardtherapie primärer ZNS-Lymphome (PCNSL)** umfasst aktuell eine Methotrexat-basierte Polychemotherapie mit anschliessender Konsolidierung.
- **Neue zielgerichtete Therapien** kommen beim PCNSL in aller Regel erst nach der 2. Linie zum Einsatz. Lenalidomid/Rituximab sowie Ibrutinib zeigten gute Ansprechraten (8–11). Die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab wird derzeit untersucht.

Molekulare Besonderheiten eröffnen neue Möglichkeiten

Wie Illerhaus weiter erklärte, konnten in den letzten Jahren beim PCNSL verschiedene neue Zielstrukturen identifiziert werden, welche die Rationale für den Einsatz neuer Substanzen bilden könnten. So handelt es sich in den meisten Fällen um Non-GC-(Germinal-Center-)B-Zell-Lymphome mit einer Aktivierung des NF-Kappa-b-Pathways. Die Aktivierung dieses Pathways sowie die immunhistochemisch bei vielen zerebralen Lymphomen nachweisbare Cereblon-Überexpression führten zur Erprobung von Lenalidomid als mögliche Therapie bei PCNSL. Eine Phase-I-Studie setzte Lenalidomid als Erhaltungstherapie nach einer Salvagetherapie mit hoch dosiertem Methotrexat oder fokaler Bestrahlung bei 14 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem (r/r) PCNSL ein, die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 71%, wovon 3 Patienten ein komplettes Ansprechen (CR) aufwiesen (8). Einzelne Patienten erhielten Rituximab, falls sie auf Lenalidomid nicht adäquat angesprochen hatten. Die Kombination Lenalidomid-Rituximab wurde von Ghesquières et al. dann bei 50 Patienten mit r/r PCNSL als Induktionstherapie (8 Zyklen) eingesetzt, gefolgt von einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei Ansprechen (9). Das führte zu einer ORR von 67%. Es erreichten 18 Patienten eine CR. «Etwa die Hälfte der Patienten sprach mehr als ein Jahr auf die Behandlung an», ergänzte Illerhaus. Bei einem medianen Follow-up von 19,2 Monaten lag das mediane OS bei 17,7 Monaten und das mediane PFS bei 9,2 Monaten.

«PCNSL weisen aber auch verschiedene somatische Mutationen auf, allen voran MYD88 und CD79B, was zu einem kontinuierlichen BCR-Signal führt», erläuterte der Redner. Damit könnte, in Anlehnung an entsprechende Daten bei systemischen diffus-grosszelligen B-Zell-Lymphomen (ABC-Subtyp), der Bruton-Tyrosinkinasehemmer Ibrutinib einen interessantenTherapieansatz darstellen. «Eine klinische Aktivität von Ibrutinib beim PCNSL konnte in verschiedenen nicht randomisierten Studien gezeigt werden», berichtete Illerhaus. So ergab eine Phase-I-Studie, in der auch 13 Patienten mit einem r/r PCNSL eingeschlossen waren, eine ORR von 77% (10). Eine Phase-II-Studie untersuchte ebenfalls eine Ibrutinib-Monotherapie (560 mg/Tag), in diesem Fall bei 52 Patienten (11). Der primäre Endpunkt, die Krankheitskontrollrate nach 2 Behandlungsmonaten, betrug in der Gruppe der auswertbaren Patienten (n = 44) 77%, darunter 10 Patienten mit einer CR (19%). Nach einem medianen Follow-up von 25,7 Monaten betrug das mediane PFS 4,8 Monate und das mediane OS 19,2 Monate.

«Bei PCNSL kommt es auch häufig zu genetischen Imbalancen und Zugewinnen auf Chromosom 18q21, was zu einer Aktivierung von BCL-2 führt. Auch die MYD88-abhängige Proliferation erfordert die Interaktion mit BCL-2», sagte Illerhaus. Damit stelle eine Hemmung von BCL-2 mit Venetoclax einen weiteren interessanten Therapieansatz dar. In Deutschland wurde dazu eine Phase-I-Studie gestartet, die 3 verschiedene Dosierungen von Venetoclax in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (VENOBI-Studie) bei 15 Patienten mit r/r PCNSL untersucht. Die Patienten erhalten 6 Zyklen der Kombination, danach folgt eine einjährige Venetoclax-Erhaltungstherapie, falls eine stabile Erkrankung erreicht wurde. «Primärer Endpunkt ist die Pharmakokinetik der beiden Substanzen im Liquor und Serum», so der Redner. Bis jetzt seien 5 Patienten in die Studie eingeschlossen worden. ■

Therese Schwender

Referenzen:

1. *Gramatzki D et al.: Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. Neurology 2017; 88(15): 1422–1430.*
2. *Blumenthal DT et al.: Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. Neuro Oncol 2017; 19(8): 1119–1126.*
3. *Balana C et al.: A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01). Neuro Oncol 2020 Apr 24:noaa107. [Online ahead of print].*
4. *Vredenburgh JJ et al.: Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. Clin Cancer Res 2007; 13: 1253–1259.*
5. *Wick W et al.: Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. N Engl J Med 2017; 377(20): 1954–1963.*
6. *Reardon DA et al.: Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the checkmate 143 phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020; 6: 1003–1010.*
7. *Cloughesy TF et al.: Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. Nat Med 2019; 25: 477–486.*
8. *Rubenstein JL et al.: Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. Blood Adv 2018; 2: 1595–1607.*
9. *Ghesquières H et al.: Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVRI) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective «proof of concept» phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). Ann Oncol 2019; 30: 621–628.*
10. *Grommes C et al.: Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. Cancer Discov 2017; 7: 1018–1029.*
11. *Soussain C et al.: Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II «proof-of-concept» iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. Eur J Cancer 2019; 117: 121–130.*