

E-Book

Gerhard Ehninger,  
Friedrich Overkamp (Hrsg.)

Stephan Petrasch, Gerhard Ehninger  
(Bandherausgeber)

# Colloquium Onkologie 27

Update  
Hämatologie / Onkologie 2019

LUKON



---

Stephan Petrasch · Gerhard Ehninger

**Update  
Hämatologie/Onkologie  
2019**



Verlagsgesellschaft mbH München

**Auslieferung:**

LUKON Verlagsgesellschaft mbH  
Landsberger Str. 480a  
81241 München  
Tel.: 089/820737-0  
Fax: 089/820737-17  
E-mail: info@lukon.de  
Internet: www.lukon.de

**Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechts bedarf der vorherigen schriftlichen Einwilligung des Verlages.

Sind gesetzlich geschützte Warennamen ohne besondere Kennzeichnung (Warenzeichen) aufgeführt, berechtigt dies nicht zur Annahme, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

ISSN: 1861-4019

ISBN: 978-3-933012-61-6

© 2019 by LUKON Verlagsgesellschaft mbH, Landsberger Str. 480a, 81241 München

Printed in Germany

Redaktion: Dr. med. Sonja Schneider, Hamburg, Tina Schreck, Ludger Wahlers, München

Anzeigen: Lisa Westermann, München

Umschlaggestaltung: Charlotte Schmitz, Haan

Layout, Satz und Digitalisierung der Abbildungen: L42 AG, Berlin

# Colloquium Onkologie Band 27

**Reihenherausgeber**

Gerhard Ehninger, Dresden  
Friedrich Overkamp, Hamburg

## Update **Hämatologie / Onkologie 2019**

**Bandherausgeber**

Stephan Petrasch, Duisburg  
Gerhard Ehninger, Dresden

139 Abbildungen

108 Tabellen



Verlagsgesellschaft mbH München



---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Leukämien und Blutstammzelltransplantation</b>	1
RAINER ORDEMANN, NAEF ALAKEL, EKATERINA BALAIAN, MORITZ MIDDEKE, CHRISTOPH RÖLLIG, JOHANNES SCHETELIG, KATJA SOCKEL, FRIEDRICH STÖLZEL	
<b>Lymphome</b>	62
ULRICH DÜHRSEN	
<b>Weichgewebsarkome</b>	221
BERND KASPER	
<b>Malignes Melanom</b>	239
CHRISTOFFER GEBHARDT	
<b>Tumoren des Nervensystems</b>	253
MARTIN GLAS	
<b>Kopf-Hals-Tumoren</b>	265
PHILIPPE SCHAFHAUSEN	
<b>Karzinome der Frau</b>	283
ANJA WELT	
<b>Lungenkarzinome</b>	435
MARTIN WOLF	
<b>Urologische Tumoren</b>	533
THOMAS OTTO	
<b>Gastrointestinale Tumoren</b>	623
STEPHAN PETRASCH	
<b>Supportivtherapie und benigne Hämatologie</b>	665
ULRICH SCHULER, BARBARA SCHUBERT	

<b>Schmerzen bei Tumorerkrankungen . . . . .</b>	<b>728</b>
ULRICH SCHULER, BARBARA SCHUBERT, RAINER SABATOWSKI	
<b>Palliativmedizin . . . . .</b>	<b>753</b>
ULRICH SCHULER, RAINER SABATOWSKI, BARBARA SCHUBERT	
<b>Autorenverzeichnis . . . . .</b>	<b>773</b>

## Vorwort der Herausgeber

*Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,*

wenn eine Fortbildungsreihe 20 Jahre lang nicht nur Bestand hat, sondern von Jahr zu Jahr mehr Zuhörerinnen und Zuhörer anlockt, dann muss der Nutzwert der Veranstaltung ein ganz besonderer sein, und die Initiatoren haben offensichtlich etwas richtig gemacht. Wir sind stolz darauf, dass wir die Zahl der Besucher in diesem Jahr noch einmal steigern konnten: Rund 2100 Ärztinnen und Ärzte haben unsere Fortbildungen in Dresden, Duisburg, München und Hamburg 2019 besucht.

Mit Colloquium Onkologie 27 legen wir Ihnen heute das korrespondierende Kompendium vor. Es soll Ihnen den praktisch-klinischen Alltag erleichtern und ist möglicherweise auch ein guter Begleiter bei der Vorbereitung auf hämatologische Zusatzqualifikationen. Wie gewohnt sind die 13 Beiträge weit mehr als bloße Zusammenfassungen der Veranstaltungsvorträge. Die Autoren haben ihre Manuskripte dankenswerterweise auf den aktuellen Stand des Wissens und in eine zitierfähige Form gebracht. Auch die während der Veranstaltungen ortsrotierend referierten Beiträge zum malignen Melanom, zu ZNS-Tumoren, Hals-Kopf-Tumoren und Weichgewebsarkomen sind in diesem Werk mit eigenen Kapiteln vertreten.

Die Produktion eines E-Books begleitend zum gedruckten Werk hat sich bewährt. Auch in diesem Jahr können Sie Colloquium Onkologie 27 daher so nutzen, wie es Ihren ganz persönlichen Bedürfnissen entspricht: analog, digital, als komplettes Werk oder auch beitragsweise. Wir wünschen Ihnen eine gewinnbringende Lektüre und freuen uns auf Ihre Rückmeldungen, die Sie am einfachsten per E-Mail ([Update@Lukon.de](mailto:Update@Lukon.de)) an den Verlag weitergeben können.

*Duisburg/Dresden, im September 2019*

*Prof. Dr. med. Stephan Petrasch  
Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger*



# Leukämien und Blutstammzelltransplantation

Rainer Ordemann, Nael Alakel, Ekaterina Balaian, Moritz Middeke,  
Christoph Röllig, Johannes Schetelig, Katja Sockel, Friedrich Stölzel

<b>1 Akute Leukämie</b> .....	2
1.1 Akute Myeloische Leukämie .....	2
1.1.6 Literatur .....	9
1.2 Akute Lymphatische Leukämie .....	11
1.2.5 Literatur .....	17
<b>2 Myelodysplastische Syndrome</b> .....	19
2.1 Vom CHIP zum MDS .....	19
2.2 Neue Therapieansätze .....	21
2.3 Eisenchelation .....	24
2.4 Thrombopoetin-Rezeptor(TPO)-Agonisten .....	26
2.5 MDS und allogene Stammzelltransplantation .....	27
2.6 Literatur .....	28
<b>3 Myeloproliferative Neoplasien</b> .....	30
3.1 Chronische Myeloische Leukämie .....	30
3.1.5 Literatur .....	38
3.2 Andere myeloproliferative Neoplasien .....	40
3.2.6 Literatur .....	47
<b>4 Allogene Stammzelltransplantation</b> .....	49
4.1 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei AML/MDS	49
4.2 Spenderauswahl .....	51
4.3 Prävention von Graft-versus-Host-Erkrankung bei HLA-kompatiblen Spendern .....	54
4.4 Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation bei AML/MDS .....	55
4.5 Monitoring und Prävention von Rezidiven bei AML/MDS .....	56
4.6 Rezidivprävention nach allogener SZT .....	57
4.7 Literatur .....	59

# 1 Akute Leukämie

## 1.1 Akute Myeloische Leukämie

*Christoph Röllig, Rainer Ordemann*

Die weitere Optimierung der zur Verfügung stehenden Chemotherapien sowie die Entwicklung und Etablierung neuer zielgerichteter Therapeutika für die AML-Therapie sind Schwerpunkte aktueller Arbeiten. Durch den enormen Erkenntnisgewinn der vergangenen Jahre findet auch bei der AML nun ein Paradigmenwechsel statt hin zu innovativen zielgerichteten Therapien. Aber auch die Entwicklung der Immuntherapie mit bispezifischen Antikörpern sowie CAR-T-Zellen findet Eingang in das therapeutische Portfolio der Behandlung von AML-Patienten.

### 1.1.1 Therapie-Optimierungsstrategien

Im Rahmen eines Therapie-Optimierungsansatzes unter Verwendung klassischer Zytostatika untersuchte die AML-CG-Studiengruppe ein geteiltes HAM-Protokoll mit Hochdosis-Cytarabin plus Mitoxantron (S-HAM als experimenteller Arm), das sie mit einer Doppelinduktion verglich, bei der am Tag 21 die zweite Induktion appliziert wurde (TAD-HAM beziehungsweise HAM-HAM als Kontrollarm). Bei S-HAM wurden im Rahmen von Teil 1 an den Tagen 1–4 Hochdosis-Cytarabin (3 oder 1 g/m<sup>2</sup> 2-mal/Tag) und Mitoxantron (10 mg/m<sup>2</sup> Tage 3–4) appliziert und ab Tag 9 die zweite Hälfte dieser Kombination gegeben. Im Doppelinduktionsarm wurden entweder Standarddosis-Cytarabin plus Daunorubicin und Thioguanin (TAD) oder klassisches Hochdosis-HAM, gefolgt von einem zweiten Zyklus HAM ab Tag 21 appliziert. Durch den Einsatz von S-HAM konnte die Leukopeniezeit signifikant verkürzt werden (29 versus 44 Tage) und dadurch auch der Krankenhausaufenthalt der Patienten (37 versus 49 Tage). Die CR/CRI-Raten unterschieden sich nicht signifikant (77% versus 72%). Obgleich das mediane Gesamtüberleben nach S-HAM mit 35 Monaten gegenüber 25 Monaten nach Doppelinduktion verlängert war, erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz ( $p=0,323$ ) [1].

Aufgrund der differenzierenden Wirkung von ATRA auf leukämische Zellen wurde die Substanz in der Vergangenheit in mehreren randomisierten klinischen Studien evaluiert, zum Teil mit widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich der möglichen antileukämischen Wirksamkeit. Acht Studien mit insgesamt 3998 AML-Patienten, die jedoch keine Akute Promyelozytenleukämie (APL) hatten, wurden nun in einer Cochrane-Metaanalyse zusammengefasst. Aufgrund der Qualität und Heterogenität der untersuchten Studien konnte zu Verträglichkeit

und Rezidivverhalten nur vorbehaltlich festgestellt werden, dass sich diesbezüglich Kontroll- und ATRA-Patienten nicht voneinander unterschieden. Demgegenüber lieferte die Metaanalyse eine belastbare Evidenz für die Abwesenheit eines Effekts auf das Gesamtüberleben – weder eines günstigen noch ungünstigen [10]. Die Hinzunahme von ATRA zur Chemotherapie bei Patienten ohne APL kann damit als nicht indiziert angesehen werden.

### 1.1.2 Neue Substanzen

Die vergangenen zwei Jahre waren durch eine wahre Zulassungswelle neuer Substanzen für die AML-Therapie gekennzeichnet, nachdem seit der Etablierung des 7+3-Schemas in den 1980er-Jahren und der Hochdosis-Cytarabin-Konsolidierung in den 1990er-Jahren therapeutische Verbesserungen in der AML lediglich durch Therapie-Optimierung vorhandener klassischer Zytostatika und durch Fortschritte in der supportiven und antiinfektiösen Therapie erreicht werden konnten. Die überwiegende Zahl von Neuzulassungen erfolgte innerhalb der letzten 12 Monate durch die FDA, und ein Großteil der zugrunde liegenden Studien wurde im gleichen Zeitraum veröffentlicht.

Die Aufbereitung der Studienergebnisse der ALFA-0701-Studie, die fraktionsdosiertes **Gemtuzumab Ozogamicin** (GO, Mylotarg®) als zusätzliches Agens in Induktion und Konsolidierung zu Standard-Chemotherapie bei neu diagnostizierten jüngeren AML-Patienten randomisiert verglichen hatte, führte in den USA (FDA) im Jahr 2017 und in Europa (EMA) im April 2018 zur Zulassung der Substanz. Die Ergebnisse der ALFA-0701-Studie wurden erstmalig 2012 veröffentlicht und zeigten damals einen signifikanten Vorteil im ereignisfreien, rezidivfreien und Gesamtüberleben durch die Hinzunahme von niedrig dosiertem fraktioniertem Gemtuzumab Ozogamicin [3].

Im vergangenen Jahr nun wurde eine aktualisierte Auswertung mit verlängerter Nachverfolgung der Patienten publiziert [11]. Hier war der Überlebensvorteil zwar nicht mehr signifikant, doch hatten mittlerweile mehrere Metaanalysen, darunter die bestpublizierte und homogenste Analyse von Hills et al., einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben durch die Hinzunahme von GO zur Erstlinientherapie fitter Patienten gezeigt [9]. Auf der Basis des EFS- und RFS-Vorteils (HR 0,56 und 0,53) der ALFA-0701-Studie sowie den Ergebnissen anderer, zum Teil in der genannten Metaanalyse verwendeten Studien, erhielt GO die Zulassung für die Kombination mit intensiver Primärtherapie bei CD33-positiven AML-Patienten. Die genannte Metaanalyse zeigt den größten Vorteil im Gesamtüberleben für Patienten mit günstigem genetischem Risiko, während Patienten mit intermediärem Risiko weniger und Patienten mit ungünstiger Zytogenetik nicht von der Hinzunahme von GO zur Standardtherapie profitierten.

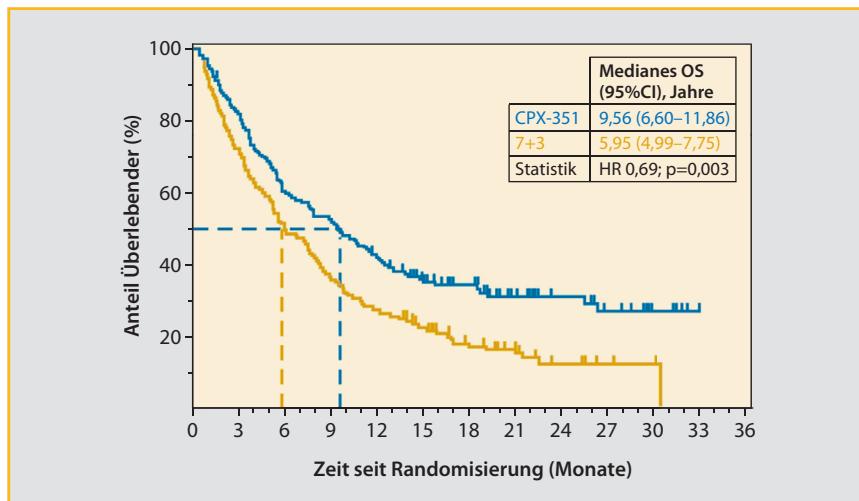
Die auf der ASH-Jahrestagung 2018 vorgestellten, noch nicht vollpublizierten Daten der AML-SG-09-09-Studie belegen eine antileukämische Wirksamkeit der Substanz speziell in der NPM1-mutierten Patientengruppe. In der Studie wurden 588 Patienten ab 18 Jahren mit NPM1-positiver AML randomisiert. Patienten im Kontrollarm erhielten eine Induktion mit Idarubicin, Cytarabin, Etoposid und ATRA in der Induktion sowie Hochdosis-Cytarabin plus ATRA als Postremissionstherapie. Im experimentellen Arm wurde GO in Standarddosierung während Induktion und Konsolidierung unverblindet hinzugenommen.

Die Rate an kompletten Remissionen war in beiden Armen gleich (86% ohne GO versus 89% mit GO), jedoch traten im GO-Arm fast doppelt so viele Induktionstodesfälle auf wie im Kontrollarm (10,3% versus 5,7%). Patienten, die nach der Induktion eine CR erreichten, hatten eine signifikant verringerte Inzidenz für Rezidiv oder Tod. Durch die erhöhte Frühmortalität war der Vorteil im ereignisfreien Überleben durch GO zwischen den Armen nicht signifikant [19].

Neben der Bestätigung der antileukämischen Wirksamkeit von GO legen die Studienergebnisse nahe, dass die im Vergleich zur ALFA-0701-Studie höhere Toxizität mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Hinzunahme von Etoposid und möglicherweise auch ATRA entstanden ist. Aufgrund der Unwirksamkeit von Etoposid und ATRA in der AML-Primärtherapie der Non-APL sollten sie außerhalb von Studien ohnehin nicht mehr zum Einsatz kommen [2, 10, 14]. GO ist zugelassen für den Einsatz innerhalb eines Induktions- und zweier Konsolidierungszyklen für die Primärtherapie der CD33-positiven AML in Kombination mit DA und Hochdosis-Cytarabin plus Daunorubicin.

**CPX-351** ist eine liposomale Formulierung von Cytarabin und Daunorubicin. Durch die Verkapselung in Liposomen wird ein fixes molares Mengenverhältnis von 5:1 ermöglicht, wodurch ein synergistischer Effekt bei der sekundären beziehungsweise therapieassoziierten AML erzeugt und so eine signifikante Überlebensverlängerung erreicht werden kann. Die Ergebnisse der randomisierten Studie, die CPX-351 in Induktion und Konsolidierung bei älteren Patienten mit sekundärer beziehungsweise therapieassozierter AML gegen 7+3-Chemotherapie verglich, zeigten signifikant höhere Remissionsraten (CR/CRI von 47,7% versus 33,3%) und einen signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 9,56 versus 5,95 Monaten (HR 0,69, Abb. 1). Dieser Effekt war in Kombination mit einer anschließenden konsolidierenden allogenen Stammzelltransplantation in der randomisierten Zulassungsstudie besonders stark ausgeprägt (HR 0,46).

Die Ergebnisse der Studie führten zur Zulassung durch die FDA im Jahr 2017 und durch die EMA im Jahr 2018 (Vyxeos®). Obgleich die Zulassungsstudie lediglich ältere Patienten ab 60 Jahre einschloss, umfasst die Zulassung alle Altersgruppen. Die Ergebnisse wurden mittlerweile als Vollpublikation vorgelegt [12].



**Abbildung 1:** Liposomales Cytarabin/Daunorubicin (CPX-351) versus 7+3-Chemotherapie bei sekundärer beziehungsweise therapieassoziiert AML, Gesamtüberleben. Adaptiert nach [12].

CPX-351 ist zugelassen für die Primärtherapie der AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen (AML-MRC nach WHO) und therapieassozierter AML für Induktion und Konsolidierung.

Die PALOMA-Studie soll nun prüfen, ob CPX-351 in der Erstlinientherapie bei jüngeren AML- und auch MDS-Patienten <60 Jahren mit Hochrisikomerkmalen als Bridging-Therapie zur allogenen SCT zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens führen kann. Der Studienplan sieht die Randomisierung zwischen CPX-351 und investigator's choice vor, welche die klassische Polychemotherapie, die hypomethylierende Substanz Azacitidin oder die direkte autogene SCT vorsieht.

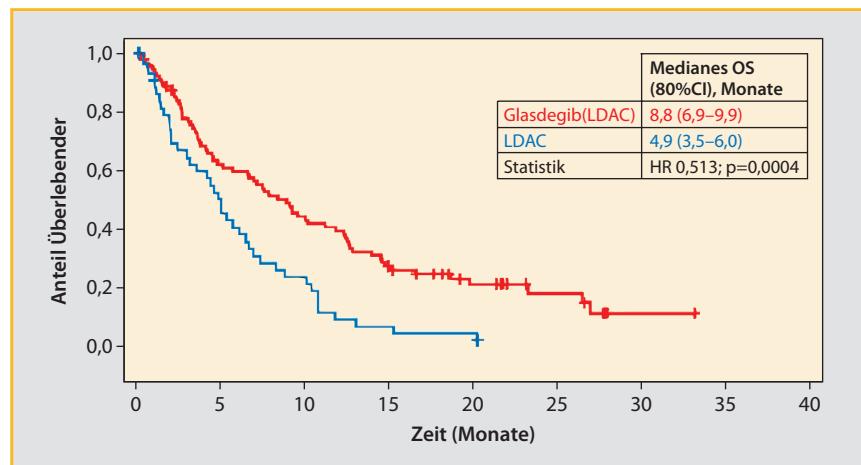
Nachdem der IDH2-Inhibitor Enasidenib auf der Basis nicht randomisierter, im Jahr 2017 publizierter Daten im gleichen Jahr von der FDA als Monotherapie der rezidivierten/refraktären IDH2-mutierten AML zugelassen wurde, zog der IDH1-Inhibitor Ivosidenib im Jahr 2018 nach. Die der Zulassung zugrunde liegende vollpublizierte Phase-I/II-Studie zeigte bei 125 Patienten eine CR/CRI-Rate von 30,4% und ein medianes Überleben von 8,8 Monaten für alle Patienten [7]. Die Zulassung durch die FDA erfolgte im Juli 2018 für rezidivierte/refraktäre IDH1-mutierte AML-Patienten und wurde im April 2019 auf die Primärtherapie von Patienten ausgeweitet, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Beide Substanzen werden derzeit im Rahmen randomisierter Studien evaluiert; eine EMA-Zulassung ist noch nicht absehbar.

Gegenüber den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der ersten Generation Midostaurin und Sorafenib zeichnen sich die Zweitgenerations-TKI Quizartinib, Gilteritinib und Crenolanib durch eine höhere Spezifität für FLT3 und eine stärkere Monowirksamkeit aus. Für den randomisierten Vergleich einer Monotherapie mit Quizartinib und Gilteritinib gegenüber einer Standard-Chemotherapie liegen mittlerweile Daten vor.

**Quizartinib** gehört zur Gruppe der Typ-II-Inhibitoren und hemmt damit die FLT3-ITD-Mutante. In der QUANTUM-R-Studie wurden 367 Patienten mit innerhalb von 6 Monaten rezidivierter oder refraktärer (r/r) FLT3-ITD-positiver AML entweder für eine Behandlung mit oralem Quizartinib oder eine Chemotherapie (LDAC, MEC, Ida-FLAG) randomisiert. Die CR/CRi/CRp-Raten unterschieden sich mit 48% versus 27% signifikant zugunsten von Quizartinib. Das mediane Gesamtüberleben aller Patienten betrug 6,2 versus 4,7 Monate, was einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos im Quizartinib-Arm mit einer korrespondierenden Hazard Ratio (HR) von 0,76 entspricht. Bis auf klinisch inapparente Verlängerungen der QT-Zeit traten alle registrierten Nebenwirkungen im Quizartinib seltener als im Chemotherapie-Arm auf [5]. Auf der Basis dieser Daten wird in Kürze die Zulassung der Substanz für die Monotherapie r/r FLT3-ITD-mutierter AML-Patienten erwartet.

**Gilteritinib** hemmt als Typ-I-Inhibitor sowohl FLT3-ITD als auch FLT3-TKD und wurde in der randomisierten ADMIRAL-Studie untersucht, in der 371 Patienten mit r/r FLT3-mutierter AML entweder Gilteritinib als Monotherapie oder 1 von 4 vorgegebenen Chemotherapien (LDAC, Azacitidin, MEC, Ida-FLAG) erhielten. Die erreichte CR/CRi/CRp-Rate mit Gilteritinib lag bei 54% gegenüber 22% mit Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben im Gilteritinib-Arm war mit 9,3 gegenüber 5,6 Monaten signifikant verlängert, dies entspricht einer HR von 0,64. Auch Gilteritinib zeigte eine sehr gute Verträglichkeit – gegenüber Chemotherapie traten nur Transaminasen- und Alkalische-Phosphatase-Erhöhungen im Gilteritinib-Arm häufiger auf [16]. Aufgrund der günstigen CR-Raten erteilte die FDA der Substanz bereits im November 2018 die Zulassung für die Monotherapie r/r FLT3-mutierter AML-Patienten. Mit einer EMA-Zulassung wird in Kürze gerechnet.

Die Inhibition der für die Leukämogenese wichtigen Hedgehog-Kaskade wurde bei der AML als therapeutisches Prinzip schon mehrmals erprobt. Die Kombination des oral verfügbaren Hedgehog-Hemmers **Glasdegib** mit niedrig dosiertem subkutanem Cytarabin (LDAC) zeigte in einer randomisierten Phase-II-Studie eine signifikante Wirksamkeit gegenüber LDAC allein. Dazu erhielten 132 Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet waren, randomisiert entweder LDAC plus Glasdegib (n=88) oder nur LDAC ohne Placebo (n=44). Bis auf häufiger auftretende schwere Fatigue im experimentellen Arm war



**Abbildung 2:** Glasdegib plus niedrig dosiertes subkutanes Cytarabin (LDAC) versus LDAC allein, Gesamtüberleben. Adaptiert nach [4].

die Hinzunahme von Glasdegib gut verträglich. Ein signifikant höherer Anteil von Patienten im Kombinationsarm erreichte eine CR (17,0% versus 2,3%) und außerdem ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (8,8 versus 4,9 Monate, HR 0,51; Abb. 2) [4]. Die Substanzkombination wurde daraufhin im November 2018 von der FDA als Primärtherapieoption für Patienten zugelassen, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind.

Der Bcl-2-Inhibitor Venetoclax, der bereits für die Therapie der CLL zugelas- sen ist, zeigte in Phase-I-/II-Studien in Kombination mit den hypomethylierenden Substanzen (HMA) Azacitidin und Decitabin sowie in Kombination mit niedrig dosiertem Cytarabin eine erstaunlich gute Wirksamkeit. Die FDA sah die nicht randomisierten Daten als so relevant an, dass sie die Substanz bereits im Novem- ber 2018 für die Primärtherapie von AML-Patienten ohne intensive Chemo- therapie-Option zuließ.

Die Studien für beide Substanzkombinationen sind mittlerweile vollpubliziert. Insgesamt 145 AML-Patienten ab 65 Jahren, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet waren, erhielten die Kombination aus HMAs in Standarddosierung plus Venetoclax in steigender Dosierung. Die CR/CRI-Rate lag bei 67%, das mediane Überleben über alle Patienten bei 17,5 Monaten [6]. Von 82 AML-Pa- tienten ab 60 Jahren, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet waren und die im Rahmen des Expansionsteils mit der Zielsierung von Venetoclax plus niedrigdosiertem Cytarabin (LDAC) behandelt wurden, erreichten 54% eine CR/CRI. Die mediane Überlebenszeit betrug 13,5 Monate [21].

Innerhalb des nächsten Jahres wird mit ersten Ergebnissen zweier randomisierter Studien gerechnet, die derzeit die Kombination von HMA beziehungsweise Cytarabin allein gegenüber einer entsprechenden Kombination mit Venetoclax bei Patienten untersuchen, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind.

### 1.1.3 Immuntherapie der AML

Neben der Behandlung mit Gemtuzumab-Ozogamicin befinden sich nun auch bispezifische Antikörper gegen CD33 beziehungsweise CD123 in klinischer Entwicklung.

Ravandi et al. publizierten die Phase-I-Daten der Applikation von **AMG330**, einem bispezifischen Antikörper (BiTE®), welcher gegen CD33 sowie CD3 gerichtet ist. In die Dosisfindungsstudie wurden 35 Patienten mit refraktärer beziehungsweise rezidivierter AML aufgenommen. Die dosislimitierende Toxizität (DLT) wurde mit 480 µg/d beschrieben. 11 Patienten (28%) entwickelten ein interventionsbedürftiges Cytokine Release Syndrome (CRS). Bei 4 Patienten konnten eine CR beziehungsweise CRI dokumentiert werden [17]. Auch die Kollegen der GEMoA in Dresden arbeiten an einem gegen CD33-CD3 gerichteten bispezifischen Antikörper (**GEM333**). Seit 2018 wird dieser bereits in einer klinischen Phase-I-Studie geprüft.

Auf der ASH-Jahrestagung 2018 in San Diego präsentierte die Arbeitsgruppe von DiPersio die Daten einer Phase-I/II-Studie, in welcher die Sicherheit und Effektivität von **Flotetuzumab**, einem gegen CD123-CD3 gerichteten, bispezifischen Antikörper untersucht wurde. 30 Patienten mit rezidivierter beziehungsweise refraktärer AML wurden behandelt. 60% der Patienten hatten eine primär refraktäre Erkrankung. 4 Patienten (13,3%) entwickelten unter der Antikörper-Infusion ein Cytokine Release Syndrome (CRS) von Grad ≥3. Das CRS konnte unter frühzeitiger Gabe von Tocilizumab beherrscht werden. Eine antileukämische Aktivität wurde bei 67% der Patienten (18/27) dokumentiert. Eine CR/Cri konnte bei 5 Patienten (19%) festgestellt werden [20].

Aber auch die **CAR-T-Zell Therapie** wird bereits bei Patienten mit AML untersucht. Kollegen von GEMoA haben präklinische Daten auf der ASH-Jahrestagung 2018 präsentieren können, die zeigen, dass ex vivo generierte, gentechnisch modifizierte **UniCAR-T-Zellen** nach Infusion zunächst im Ruhemodus sind. Über Applikation von löslichen Zielmodulen gegen CD123 wird dann eine Kreuzvernetzung der UniCAR-T-Zelle mit der Leukämiezelle ermöglicht und die Signalkaskade in den UniCAR-T-Zellen induziert. In Abwesenheit der Module schaltet die UniCAR-T-Zelle wieder in den Ruhemodus. Somit ist eine Aktivierung der Zellen über die Zielmodule steuerbar und möglich. Diese innovative Technik hat insbesondere Bedeutung bei sogenannten Risiko-Antigenen [13].

### 1.1.4 Akute Promyelozyten-Leukämie (APL, M3)

**Arsentrioxid (ATO) ist in Kombination mit ATRA** neuer Standard der Therapie der Nicht-Hochrisiko-APL, seit die APL0406-Studie eine Nichtunterlegenheit dieser Therapie gegenüber dem klassischen AIDA-Standard nachgewiesen hatte [15].

Eine randomisierte chinesische Studie untersuchte nun, ob sich Rubinschweif (Realgar) als Arsenquelle für eine oral verfügbare Alternative zum parenteral verabreichten ATO eignen könnte. Dazu wurden 109 Patienten mit neu diagnostizierter Erkrankung 2:1 randomisiert und erhielten entweder die orale Realgar-Zubereitung (RIF) oder ATO, jeweils in Kombination mit ATRA. Das ereignisfreie Überleben (EFS) nach 2 Jahren betrug in den RIF- und ATO-Gruppen 97% versus 94%, womit die prädefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze von 10% unterschritten und die RIF-Therapie als nicht unterlegen bestätigt wurde. Bezuglich Lebertoxizität und Infektionen war RIF tendenziell sogar etwas besser verträglich als ATO [22]. Sollte RIF in einer zulassungsfähigen Formulierung verfügbar werden, könnte es sich möglicherweise als Alternative zu ATO etablieren.

In diesem Zusammenhang ist die Publikation von Sanz et al. zu nennen, die die APL-Behandlungsempfehlungen 2019 des Expertengremiums des europäischen LeukemiaNet (ELN) enthält [18].

### 1.1.5 Lebensqualität und AML-Diagnose

Eine amerikanische Arbeitsgruppe untersuchte die Lebensqualität von 100 neu diagnostizierten älteren AML-Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten, wobei die Hälfte eine intensive und die andere Hälfte eine nicht intensive Therapie erhielt. Ein Drittel der Patienten in beiden Gruppen wies bei Diagnosestellung Angst- und Depressionssymptome auf, die sich über die Zeit verbesserten. Interessanterweise gab es in der Ausprägung sowohl zu Beginn als auch im Verlauf keinen Unterschied zwischen intensiv und nicht intensiv behandelten Patienten [8].

### 1.1.6 Literatur

- [1] Braess J, Amler S, Kreuzer K-A, et al. (2018) Sequential high-dose cytarabine and mitoxantrone (S-HAM) versus standard double induction in acute myeloid leukemia-a phase 3 study. Leukemia 32(12):2558–71
- [2] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. (2013) Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. J Clin Oncol 31:3360–8
- [3] Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. (2012) Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 379:1508–16

- [4] Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. (2019) Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 33(2):379–89
- [5] Cortes JE, Khaled SK, Martinelli G, et al. (2018) Efficacy and Safety of Single-Agent Quizartinib (Q), a Potent and Selective FLT3 Inhibitor (FLT3i), in Patients (pts) with FLT3-Internal Tandem Duplication (FLT3-ITD)-Mutated Relapsed/Refractory (R/R). *Blood* 132:563
- [6] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. (2019) Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 133(1):7–17
- [7] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. (2018) Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 378(25):2386–98
- [8] El-Jawahri A, Abel GA, Traeger L, et al. Quality of life and mood of older patients with acute myeloid leukemia (AML) receiving intensive and non-intensive chemotherapy. *Leukemia*. 2019 Mar; [Epub ahead of print]
- [9] Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. (2014) Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 15:986–96
- [10] Kuley-Bagheri Y, Kreuzer KA, Monsef I, et al. (2018) Effects of all-trans retinoic acid (ATRA) in addition to chemotherapy for adults with acute myeloid leukaemia (AML) (non-acute promyelocytic leukaemia (non-APL)). *Cochrane database Syst Rev* 8:CD011960.
- [11] Lambert J, Pautas C, Terre C, et al. (2019) Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 104(1):113–9
- [12] Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. (2018) Cpx-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 36(26):2684–92
- [13] Loff S, Meyer JE, Dietrich J, et al. (2018) Late-Stage Preclinical Characterization of Switchable CD123-Specific CAR-T for Treatment of Acute Leukemia. *Blood* 132: 964
- [14] Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, et al. (2006) Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood* 107:4614–22
- [15] Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. (2017) Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: Final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol* 35(6):605–612
- [16] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. (2019) Gilteritinib significantly prolongs overall survival in patients with FLT3-mutated (FLT3mut+) relapsed/refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML): Results from the Phase III ADMIRAL trial. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*. CT184

- [17] Ravandi F, Stein AS, Kantarjian HM, et al. (2018) A Phase 1 First-in-Human Study of AMG 330, an Anti-CD33 Bispecific T-Cell Engager (BiTE®) Antibody Construct, in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML). *Blood* 132:25
- [18] Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. (2019) Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 133(15):1630-1643
- [19] Schlenk RF, Paschka P, Krzykalla J, et al. (2018) Gemtuzumab Ozogamicin in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from the Prospective Randomized AMLSG 09-09 Phase-III Study. *Blood* 132:81
- [20] Uy GL, Rettig MP, Vey N, et al. (2018) Phase 1 Cohort Expansion of Flotetuzumab, a CD123 $\times$ CD3 Bispecific Dart® Protein in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) *Blood* 2018 132:764
- [21] Wei AH, Strickland SAJ, Hou J-Z, et al. (2019) Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol* 37(15):1277-1284
- [22] Zhu HH, Wu DP, Du X, et al. (2018) Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19(7):871–9

## 1.2 Akute Lymphatische Leukämie

Nael Alakel, Rainer Ordemann

### 1.2.1 Immuntherapie mit Blinatumomab

Patienten mit Akuter lymphatischer Leukämie (ALL) werden in Deutschland innerhalb beziehungsweise analog zu Protokollen der deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) therapiert. Die risikoadaptierte und an den MRD-Verlauf angepasste **Therapieoptimierungsstudie 08/2013** untersucht bei neu diagnostizierten ALL- beziehungsweise LBL-Patienten innovative therapeutische Vorgehensweisen. Bei der ALL ist die Bestimmung der messbaren Resterkrankung (MRD) inzwischen Routine, um mit molekulargenetischen Untersuchungen die Erkrankungsdynamik zu dokumentieren und daraus die individuelle Prognose des Patienten abzuleiten. Der Nachweis klonaler Gen-Rearrangements von Immunoglobulingenen beziehungsweise T-Zell-Rezeptoren wird mit hoher Sensitivität zur Bestimmung der minimalen Resterkrankung genutzt.

Gökbuget et al. konnten anhand von 272 ausgewerteten Patienten mit erreichter hämatologischer CR und zugleich nachweisbarer MRD zeigen, dass die MRD-Tiefe mit dem rezidivfreien und dem Gesamtüberleben korrelierte. Ein niedriger MRD-Level sowie Leukozyten unter 30 000/ $\mu$ l zum Zeitpunkt der Dia-

# Lymphome

*Ulrich Dührsen*

<b>1</b>	<b>Lymphome – Allgemeine Aspekte</b>	65
1.1	Ätiologie	65
1.2	Therapie	65
1.3	Besondere Manifestationsformen	71
<b>2</b>	<b>Chronische lymphatische Leukämie</b>	72
2.1	Pathogenese	72
2.2	Diagnostik	74
2.3	Therapie	76
2.4	Besondere Manifestationsformen	92
<b>3</b>	<b>Lymphoplasmozytisches Lymphom (Morbus Waldenström)</b>	93
3.1	Pathogenese	93
3.2	Therapie	93
3.3	Besondere Manifestationsformen	95
<b>4</b>	<b>Haarzell-Leukämie</b>	96
<b>5</b>	<b>Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz</b>	97
5.1	Epidemiologie	97
5.2	Diagnostik	97
5.3	Besondere Manifestationsformen	98
<b>6</b>	<b>Leichtketten-Amyloidose</b>	100
6.1	Diagnostik	100
6.2	Therapie	101
6.3	Spezielle Manifestationsformen	103
<b>7</b>	<b>Multiples Myelom</b>	104
7.1	Pathogenese	104
7.2	Diagnostik	108
7.3	Therapie	114
7.4	Besondere Manifestationsformen	130



<b>8</b>	<b>Marginalzonen-Lymphom</b>	134
<b>9</b>	<b>Follikuläres Lymphom</b>	135
9.1	Diagnostik	135
9.2	Therapie	141
9.3	Spezielle Manifestationsformen	150
<b>10</b>	<b>Mantelzell-Lymphom</b>	151
10.1	Diagnostik	151
10.2	Therapie	152
<b>11</b>	<b>Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom</b>	155
11.1	Pathogenese	155
11.2	Diagnostik	158
11.3	Therapie	163
11.4	Besondere Manifestationsformen	173
<b>12</b>	<b>Primär mediastinale B-Zell-Lymphom</b>	177
12.1	Diagnostik	177
12.2	Therapie	179
<b>13</b>	<b>Lymphome des zentralen Nervensystems</b>	179
<b>14</b>	<b>Periphere T-Zell-Lymphome</b>	183
14.1	Therapie	183
14.2	Besondere Manifestationsformen	187
<b>15</b>	<b>Kutane Lymphome</b>	189
15.1	Klassifikation	189
15.2	Therapie	189
<b>16</b>	<b>Hodgkin-Lymphom</b>	190
16.1	Pathogenese	190
16.2	Diagnostik	192
16.3	Therapie	194
16.4	Besondere Manifestationsformen	205
<b>17</b>	<b>Literatur</b>	207

# 1 Lymphome – Allgemeine Aspekte

## 1.1 Ätiologie

Das Herbizid **Glyphosat** hemmt die Bildung aromatischer Aminosäuren in Pflanzen. Es wurde im Jahre 1974 zugelassen und wird in mehr als 130 Ländern der Welt eingesetzt. Bei erneuter Registrierung im Jahre 1993 bestanden keine Hinweise auf Gefahren für den Menschen und seine Umwelt. Aufgrund von In-vitro-Untersuchungen und Tierstudien kam die International Agency for Research on Cancer im Jahre 2015 zu dem Schluss, dass Glyphosat wahrscheinlich krebserregend ist. Drei Fall-Kontroll-Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome. Andreotti et al. [7] aktualisierten die Daten der Agricultural Health Study, die zwischen 1993 und 2005 insgesamt 54 251 Herbizid-Anwender in North Carolina und Iowa rekrutierte und hinsichtlich gesundheitlicher Schäden bis 2013 nachverfolgte. Insgesamt kamen 50 verschiedene Herbizide zur Anwendung, bei 83% der Anwender bestand eine Exposition gegenüber Glyphosat. Median belief sich diese auf 39 Tage in 8 Jahren. Eine Korrelation zwischen Glyphosat-Exposition und Krebserkrankungen ließ sich nicht nachweisen. Das relative Risiko gegenüber nichtexponierten Personen lag in der höchsten Expositionsgruppe für Krebs im Allgemeinen bei 0,99, für Krebserkrankungen des blutbildenden und lymphatischen Systems bei 1,00, für Non-Hodgkin-Lymphome bei 0,87 und für das multiple Myelom ebenfalls bei 0,87. Statistisch nicht signifikant erhöht war das Auftreten akuter myeloischer Leukämien (relatives Risiko 2,44), wobei die Leukämie-Inzidenz mit zunehmender Exposition stieg.

### Wertung

In dieser großen Kohortenstudie fand sich bei langer Nachbeobachtungszeit kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Glyphosat und Non-Hodgkin-Lymphomen. Das vermehrte Auftreten akuter myeloischer Leukämien bedarf der Bestätigung durch andere Studien.

## 1.2 Therapie

### 1.2.1 Kleinmolekulare Substanzen

Non-Hodgkin-Lymphome nutzen oft den B-Zell-Rezeptor-Signaltransduktionsweg zur Erzeugung und Weiterleitung von Proliferations- und Überlebenssignalen. Dies erklärt die Wirksamkeit von Antagonisten des Signalwegs, in dem unter anderem die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) liegt. Bei B-Zell-Lymphomen wird

insbesondere die  $\delta$ -Isoform exprimiert. Forero-Torres et al. [68] berichteten über die Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie, in der 72 mehr als 3-fach vortherapierte Patienten mit dem oralen **PI3K $\delta$ -Inhibitor Parsaclisib** in unterschiedlicher zeitlicher Abfolge behandelt wurden. Dosislimitierende Toxizitäten wurden nicht beobachtet. Die für die Phase II empfohlene Dosierung bestand in 20 mg oder 30 mg täglich für 9 Wochen mit anschließender Beschränkung der Einnahme auf 1 Dosis pro Woche. Wesentliche Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Neutropenie (19%), Durchfall und Colitis (9%) sowie Transaminasenanstieg (3%). Beim folliculären, Marginalzonen- und Mantelzell-Lymphom lag die Gesamtansprechrate nach 9 Wochen bei 67%–78%, mit einem Anteil kompletter Remissionen von 21%–44%. Beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom waren die Ergebnisse schlechter (Gesamtansprechrate 30%, komplettte Remission 17%). Die Remissionen hielten 10–19 Monate an. In Pilotuntersuchungen erwies sich die Kombination von Parsaclisib mit Zytostatika oder JAK1-Inhibitoren durchführbar.

Der orale **PI3K-Inhibitor Duvelisib** hemmt nicht nur die  $\delta$ -, sondern auch die  $\gamma$ -Isoform des Enzyms. Letztere wird in T-Zellen und Makrophagen des Tumor-Microenvironments exprimiert. Flinn et al. [66] behandelten 129 median 3-fach vorbehandelte Patienten mit indolenten Lymphomen in der **DYNAMO-Studie** mit einer Duvelisib-Dosis von 2-mal 25 mg p.o. bis zu Krankheitsprogression oder intolerabler Toxizität. Einschlusskriterium war doppelte Refraktärheit gegenüber Rituximab und Chemo- oder Radioimmuntherapie. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 32 Monaten lag die Gesamtansprechrate bei 47%, mit einer Rate partieller Remissionen von 46%. Die mediane Ansprechdauer betrug 10 Monate. Beim lymphozytischen Lymphom war die Ansprechrate höher als beim folliculären Lymphom oder Mantelzell-Lymphom (68% versus 42% versus 39%). Das mediane Gesamtüberleben betrug 29 Monate. Wesentliche Grad-3/4-Nebenwirkungen betrafen Neutropenie (25%), Diarröhö (15%), Anämie (15%), Thrombozytopenie (12%) und Transaminasenanstieg (5%). Bei 31% der Patienten musste die Behandlung vorzeitig beendet werden, unter anderem wegen Pneumonitis, Colitis und Hautausschlag. Die therapieassoziierte Mortalität lag bei 4% (Colitis, Infektion, Hauttoxizität). Da die Gesamtansprechrate bei Bendamustin-refraktären Patienten 39% betrug, könnte sich Duvelisib beim folliculären Lymphom für die Zweitlinientherapie nach Versagen von Obinutuzumab-Bendamustin eignen.

Die Behandlung mit B-Zell-Rezeptor-Signaltransduktionsantagonisten muss oft wegen Nebenwirkungen unterbrochen werden. Um die Erkrankung auch in dieser Phase zu kontrollieren, prüften Davids et al. [48] in einer Phase-I-Studie die Kombinierbarkeit des Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitors **Ibrutinib** mit dem oralen **PI3K $\delta$ -Inhibitor Umbralisib** bei 42 Patienten mit median 2-fach vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder Mantelzell-Lymphom.

Umbralisib unterscheidet sich chemisch von dem zugelassenen PI3K $\delta$ -Inhibitor Idelalisib. Die Substanz steigert die Aktivität immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen, was sich günstig auf die bei PI3K $\delta$ -Inhibitoren häufig beobachteten immunologischen Nebenwirkungen auswirken könnte. Die Patienten erhielten Ibrutinib in der für die chronische lymphatische Leukämie (420 mg) beziehungsweise das Mantelzell-Lymphom (560 mg) empfohlenen Dosierung. Bei der Dosissteigerung von Umbralisib wurde keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Die empfohlene Dosis betrug 800 mg p.o. täglich. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 26 Monaten betrug die Gesamtansprechrate bei der chronischen lymphatischen Leukämie 90%, die Rate kompletter Remissionen 29%, das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren 90% und das Gesamtüberleben 95%. Gegenüber einer Ibrutinib-Monotherapie war die hohe komplettete Remissionsrate bemerkenswert. Beim Mantelzell-Lymphom lag die Gesamtansprechrate bei 67%, die Rate kompletter Remissionen bei 19%, das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren bei 49% und das Gesamtüberleben bei 58%. Wesentliche Grad-3/4-Nebenwirkungen umfassten Infektion (17%), Diarröh (10%), Vorhofflimmern (5%) und Transaminasenanstieg (2%). Die Daten zeigen, dass BTK- und PI3K $\delta$ -Inhibitoren kombiniert werden können. Dabei addieren sich die Nebenwirkungen. Ob die Kombination die Krankheit besser kontrolliert als die Einzelsubstanzen allein, müsste randomisiert geprüft werden.

Nastoupil et al. [140] setzten in einer Phase-I-Studie neben **Ibrutinib** und **Umbralisib** auch **Ublituximab** ein, einen neuen Typ-I-CD20-Antikörper mit direkter Apoptoseauslösung, Antikörper-abhängiger komplementabhängiger Zytotoxizität und gesteigerter Antikörper-abhängiger zellulärer Zytotoxizität (900 mg i.v., Zyklus 1: Tag 1, 8 und 15, Zyklus 2–6 sowie Zyklus 9 und 12: Tag 1). Wie in der zuvor genannten Studie wurde unter Umbralisib keine dosislimitierende Toxizität beobachtet. Die empfohlene Dosis betrug 800 mg p.o. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 15 Monaten lag die Gesamtansprechrate bei 84%, mit einer medianen Ansprechdauer von 22 Monaten. Ansprechraten von 100% wurden bei der chronischen lymphatischen Leukämie sowie beim Marginalzonen- und Mantelzell-Lymphom beobachtet. Beeindruckend waren die Ergebnisse bei 8 CLL-Patienten mit TP53-Anomalie (Gesamtansprechrate 100%, komplettte Remission 63%). Beim follikulären Lymphom sprachen 71%, beim diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom dagegen nur 20% auf die Dreier-Kombination an. Wesentliche Grad-3/4-Nebenwirkungen betrafen Neutropenie (22%), Diarröh (9%), Thrombozytopenie (7%), Hauthausschlag (2%) und Schwindel (2%). Nicht unerwartet waren die Ergebnisse bei der chronischen lymphatischen Leukämie und bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen besser als beim diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom, bei denen die Wirkungen von BTK- und PI3K $\delta$ -Inhibitoren generell beschränkt sind.

Bei 10%–25% folliculärer und diffuser großzelliger B-Zell-Lymphome liegen Mutationen von EZH2 vor, einer Methyltransferase, deren fehlerhafte Expression zu abnormer Histon-Methylierung führt. Italiano et al. [93] prüften in einer Phase-I-Studie die Verträglichkeit und Wirksamkeit des **EZH2-Inhibitors Tazemetostat**. Die Studie umfasste 21 Patienten mit median 3-fach vorbehandelten B-Zell-Lymphomen und 43 Patienten mit soliden Tumoren. Abgesehen von Schwäche und Appetitlosigkeit wurde Tazemetostat gut toleriert. Die empfohlene Dosis betrug 2-mal 800 mg p.o. Bei B-Zell-Lymphomen lag die Gesamtansprechrate bei 38%, mit einer Rate kompletter Remissionen von 14% und einer medianen Ansprechdauer von 12 Monaten. Auch Lymphome ohne EZH2-Mutation sprachen auf Tazemetostat an. Bei soliden Tumoren lag die Ansprechrate bei 5%. Voraussetzung für einen therapeutischen Effekt waren hier Mutationen in den epigenetischen Regulatoren SMARCA4 oder INI1. In laufenden Studien wird Tazemetostat beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom in Kombination mit anderen Substanzen, unter anderem R-CHOP, geprüft.

### 1.2.2 Antikörper

Ähnlich wie CD20 wird auch CD19 ausschließlich im B-Zell-System exprimiert. Es eignet sich daher als Antigen für immuntherapeutische Ansätze. Jurczak et al. [97] prüften in einer Phase-II-Studie die Wirksamkeit des **CD19-Antikörpers MOR208**, der sich durch direkte und Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität auszeichnet. Die Autoren behandelten 92 median 2-fach vortherapierte Patienten mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom, folliculärem Lymphom, anderen indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen oder Mantelzell-Lymphom mit 8 wöchentlichen MOR208-Dosen à 12 mg/kg. Bei stabiler Erkrankung schlossen sich 4 weitere wöchentliche Gaben an. Bei Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission waren weitere Antikörper-Infusionen in 2- oder 4-wöchigen Abständen möglich. Keiner der 12 Patienten mit Mantelzell-Lymphom sprach auf die Behandlung an. Bei den anderen Erkrankungen lag die Gesamtansprechrate bei 26%–29%, mit einer Rate kompletter Remissionen von 6%–18% und mehr als 1 Jahr anhaltender Remissionen von 12%–18%. Die mediane Ansprechdauer lag bei 20 Monaten. Der CD19-Antikörper MOR208 war auch bei Patienten wirksam, die gegenüber dem CD20-Antikörper Rituximab refraktär waren. Nebenwirkungen waren selten und meist nur gering ausgeprägt (Infusionsreaktion und Neutropenie bei je 12% der Patienten). In Nachfolgestudien wird MOR208 in Kombination mit Bendamustin beziehungsweise Lenalidomid geprüft. Interessant ist ein Vergleich mit anderen gegen CD19 gerichteten Immuntherapien. Mit dem bispezifischen CD19/CD3-Molekül Blinatumomab liegt die Gesamtansprechrate bei 69%, mit CD19-CAR-T-Zellen bei 59%–82%.

In vorklinischen Studien ergaben sich Hinweise auf synergistische Wirkungen von **Ibrutinib** und **Nivolumab**, einem PD-1-Checkpoint-Inhibitor, der zu vermehrter T-Zell-Aktivität führt. Younes et al. [193] setzten die Kombination in einer Phase-II-Studie bei 141 median 3-fach vorbehandelten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, folliculärem Lymphom, diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom oder Richter-Syndrom ein. Ibrutinib wurde fortlaufend in einer Dosierung von 420 mg (chronische lymphatische Leukämie) oder 560 mg (Lymphome) eingenommen, Nivolumab wurde alle 2 Wochen in einer Dosis von 3 mg/kg intravenös appliziert. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 20 Monaten lag die Gesamtansprechrate bei der chronischen lymphatischen Leukämie bei 61%, beim folliculären Lymphom bei 33%, beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom bei 36% und beim Richter-Syndrom bei 65%. Hier betrug die media-ne Ansprechdauer 7 Monate. Wesentliche Grad-3/4-Nebenwirkungen betrafen Neutropenie (28%), Anämie (23%), Hautausschlag (8%) und Transaminasenanstieg (2%). Bei 6% der Patienten trat Vorhofflimmern auf, 33% litten unter Durchfall. Bei 30% musste die Behandlung vorzeitig beendet werden. Nach Ansicht der Autoren ist der kombinierte Einsatz von Ibrutinib und Nivolumab bei der chronischen lymphatischen Leukämie sowie beim folliculären und diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom nicht sinnvoll, da ähnliche Ansprechraten bei besserer Toleranz auch mit Ibrutinib allein erreicht werden. Eindrucksvoll war dagegen das Ansprechen beim Richter-Syndrom, wobei zu beachten ist, dass keiner der 20 Patienten zuvor mit Ibrutinib behandelt worden war, das auch als Monosubstanz beim Richter-Syndrom wirksam ist. Was Nivolumab zum Behandlungserfolg beitrug, blieb unklar.

Körpereigene Zellen schützen sich mit Hilfe von Checkpoints nicht nur gegen die Zerstörung durch T-Zellen, sondern auch durch Makrophagen. Hierzu exprimieren sie das membranständige Protein **CD47**, dessen Bindung an das Makrophagen-Molekül **SIRP $\alpha$**  die **Phagozytose** hemmt. Zur Einleitung der Phagozytose sind neben einer Unterbrechung der CD47-SIRP $\alpha$ -Achse zusätzlich pro-phagozytäre Signale erforderlich. Im Gegensatz zu dem ubiquitär gebildeten anti-phagozytären Don't-eat-me-Protein CD47 werden pro-phagozytäre Eat-me-Proteine nur von Tumorzellen und alternden Erythrozyten exprimiert. Die Blockade von CD47 sollte daher zur selektiven Phagozytose von Tumorzellen und alten Erythrozyten führen. Advani et al. [2] untersuchten den therapeutischen Nutzen der CD47-Blockade bei 22 median 4-fach vorbehandelten Patienten mit folliculärem oder diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom. In einer Phase-I-Studie wurde der CD47-Antikörper 5F9 ohne Auftreten wesentlicher Nebenwirkungen auf die empfohlene wöchentliche Dosis von 30 mg/kg eskaliert. Um den Makrophagen neben der Blockade von CD47 ein pro-phagozytäres Signal zu vermitteln, erhielten die Patienten zusätzlich Rituximab (3 wöchentliche gefolgt von 5 monat-

lichen Dosen à 375 mg/m<sup>2</sup>). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 8 Monaten betrug die Gesamtansprechrate 50%, mit einem Anteil kompletter Remissionen von 36%. Das Auftreten einer höhergradigen Anämie wurde verhindert, indem die Patienten zu Beginn eine niedrige 5F9-Dosis erhielten, durch die alternde Erythrozyten per Phagozytose eliminiert wurden. Die daraufhin einsetzende Retikulozytose bewirkte eine Verjüngung der roten Blutzellen. Da junge im Gegensatz zu alten Erythrozyten keine Eat-me-Signale aussenden, blieb eine höhergradige Erythrozytenphagozytose aus.

### Wertung

Die Unterbrechung der CD47-SIRP $\alpha$ -Achse mit Reaktivierung der Makrophagozytose ist bei Non-Hodgkin-Lymphomen wirksamer als die Blockade des T-Zell-Checkpoints PD-1-PD-L1/L2.

### 1.2.3 Allogene Transplantation

Die allogene Transplantation stellt eine kurative Option für Patienten mit rezidivierten oder refraktären lymphatischen Neoplasien dar. Da die transplantsationsassoziierte Mortalität bei myeloablativer Konditionierung hoch ist, wird heute in etwa 75% der Fälle eine intensitätsreduzierte Konditionierung durchgeführt. Brierley et al. [19] berichteten über die Behandlungsergebnisse von 288 Patienten, die eine **intensitätsreduzierte Konditionierung** unter Einschluss des CD52-Antikörpers **Alemtuzumab** erhielten. Bei 57% lag ein Non-Hodgkin-, bei 25% ein Hodgkin-Lymphom und bei 19% eine chronische lymphatische Leukämie vor. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 64 Monaten lag das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei 47%, die nicht-rezidivbedingte Mortalität bei 28% und die Rückfallrate bei 33%. Bei 21% der Patienten entwickelte sich eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion Grad II–IV. Der Idealzustand, rezidivfreies Überleben ohne Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion, wurde von 37% der Patienten erreicht. Bei multivariabler Analyse schützten die Verwendung eines Fremdspenders und die Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion gegen einen Krankheitsrückfall. Zur Behandlung eines beginnenden (gemischter Chimärismus) oder voll ausgeprägten Krankheitsrezidivs wurden bei 62 Patienten Donor-Lymphozyten eingesetzt. Hierdurch konnte die Krankheit bei 78% beziehungsweise 56% stabilisiert werden. Lymphomrezidive scheinen in erster Linie durch einen Transplantat-gegen-Lymphom-Effekt verhindert zu werden, der trotz Alemtuzumab bestehen bleibt. Bei Geschwisterspendern sollte auf den CD52-Antikörper verzichtet werden, da ein nur gering ausgeprägter Transplantat-gegen-Lymphom-Effekt durch die Alemtuzumab-induzierte T-Zelldepletion weiter geschwächt wird.

### 1.2.4 Nachsorge

Unsere Nachsorgeempfehlungen beruhen in erster Linie auf Expertenkonsens. Nur wenige Fragen wurden unter randomisierten Bedingungen geprüft. Parker et al. [145] verglichen während des ersten Nachsorgejahres zwei Verfahren mit unterschiedlichem inhaltlichen Schwerpunkt. Die Studie wurde an vier Standorten durchgeführt und umfasste 42 Ärzte und 198 Patienten in erster Remission eines diffusen großzelligen B-Zell- oder Hodgkin-Lymphoms. Die Randomisierung zwischen den Verfahren erfolgte zwischen den Standorten. Das erste Verfahren beruhte auf einem **Survivorship Care Plan**, dessen Ziel in den vierteljährlichen Nachsorgeterminen ausführlich erklärt wurde. Zur Vorbereitung erhielten die Ärzte eine 5-stündige Unterweisung, die auch Übungen mit Simulationspatienten beinhaltete. Die zweite Nachsorgeform legte den Schwerpunkt auf ein gesundes Leben, insbesondere Ernährung und körperliche Fitness. Hierzu erfolgte eine 2-stündige Einweisung für die Ärzte. Im Verlauf wurde anhand von Checklisten geprüft, ob die Nachsorgeinhalte tatsächlich vermittelt wurden. Bei den Patienten wurden die Krankheitskenntnisse nach 1, 3 und 12 Monaten mit Hilfe von Fragebögen getestet. Nach 3, 6, 9 und 12 Monaten wurde geprüft, ob allgemeine Vorsorgemaßnahmen (Impfungen, Krebsvorsorge) wahrgenommen wurden. Nicht unerwartet waren Patienten in der Survivorship-Care-Plan-Nachsorge besser über ihre Erkrankungen informiert als Patienten, bei denen sich die Nachsorgeinhalte auf Ernährung und Fitness beschränkten. Auch wurden Auffrischimpfungen und Vorsorgekoloskopien häufiger wahrgenommen. Im Brust- und Zervixkarzinom-Screening bestanden keine Unterschiede.

#### Wertung

Eine strukturierte Nachsorge motiviert Lymphom-Patienten zu einem Gesundheitsverhalten, das vermeidbaren Schäden (Infektionen, Zweitmalignome) entgegenwirkt.

## 1.3 Besondere Manifestationsformen

Die Prognose einer Lymphomerkranzung hängt in entscheidendem Maße von der histologischen Entität und der Tumormasse ab. Chihara et al. [38] prüften in einer 58 230 Patienten umfassenden Registerstudie, ob im lokalisierten **Stadium I** auch der **Manifestationsort** von Bedeutung ist. Typischerweise ortsgebunden auftretende Erkrankungen wie primär zerebrale Lymphome oder nasale NK/T-Zell-Lymphome wurden ausgeschlossen. Das mediane Überleben im Stadium I betrug beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom 120, beim folliculären Lymphom 179, beim Marginalzonen-Lymphom 165, beim lymphozytischen Lymphom 101,

beim Mantelzell-Lymphom 70 und bei peripheren T-Zell-Lymphomen 109 Monate. Beim Burkitt-Lymphom wurde das mediane Überleben bei einer medianen Beobachtungszeit von 68 Monaten nicht erreicht. Im Folgenden wurde der Verlauf extranodaler und nodaler Manifestationsformen verglichen. Beim folliculären und Marginalzonen-Lymphom zeichneten sich Patienten mit extranodaler Manifestation durch längere Überlebenszeiten aus als Patienten mit nodaler Manifestation, bei peripheren T-Zell-Lymphomen war der Verlauf bei extranodaler Manifestation dagegen ungünstiger. Manche extranodalen Manifestationen waren durch besonders lange oder kurze Überlebenszeiten gekennzeichnet. Ein Hautbefall im Stadium I<sub>E</sub> zeichnete sich bei folliculären, lymphozytischen, Marginalzonen-, diffusen großzelligen B- und peripheren T-Zell-Lymphomen durch einen besonders günstigen Verlauf aus. Ein isolierter Kolonbefall war bei folliculären, lymphozytischen, Marginalzonen- und Mantelzell-Lymphomen günstig. Beim folliculären und lymphozytischen Lymphom galt dies auch für die Brustdrüse. Dagegen ging eine umschriebene Manifestation in Magen oder Knochen bei folliculären, Burkitt- und peripheren T-Zell-Lymphomen mit kurzer Überlebenszeit einher. Die günstigen Lokalisationen Haut, Colon und Mamma werden von Vorsorgemaßnahmen erfasst. Möglicherweise führt die frühzeitige Entdeckung zu einem besonders günstigen Verlauf.

## 2 Chronische lymphatische Leukämie

### 2.1 Pathogenese

#### 2.1.1 Proliferation

Als wesentliches Merkmal der chronischen lymphatischen Leukämie gilt die Akkumulation von Tumorzellen aufgrund verminderter Apoptose. Jedoch ist auch vermehrte Zellneubildung von Bedeutung. Ghione et al. [74] untersuchten bei 66 unbehandelten Patienten an zwei weit auseinander liegenden Zeitpunkten die **Telomerlänge** der Leukämiezellen. Als Hinweis auf Proliferation verringerte sich die Telomerlänge um durchschnittlich 137 Basenpaare pro Jahr. Je ausgeprägter der Telomerlängenverlust war, desto aggressiver war die Erkrankung und desto kürzer die Zeit bis zur Behandlungsbedürftigkeit. Bei einer Ausgangstelomerlänge von 500 Basenpaaren und einem jährlichen Verlust <6% war die Prognose besonders gut.

## 2.1.2 Klonale Evolution

Zur Charakterisierung der genetischen Entwicklung der chronischen lymphatischen Leukämie sequenzierten Leeksma et al. [114] jeweils 404 Gene bei 50 Patienten mit rasch einsetzender Therapiebedürftigkeit (Progressoren) und 17 hinsichtlich anderer Eigenschaften vergleichbaren Non-Progressoren. Insgesamt wurden 199 Mutationen in 82 Protein-kodierenden Regionen gefunden, wobei 57% der Gene als Hinweis auf **pathogenetische Heterogenität** lediglich bei einem einzigen Patienten mutiert waren. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten wurden Subklone mit einer varianten Allelfrequenz  $\leq 10\%$  entdeckt, ein Hinweis auf **klonale Heterogenität**. Die Anzahl an Mutationen pro Leukämie war bei Progressoren größer als bei Non-Progressoren (median 2,5 versus 1,0). Einige Mutationen korrelierten mit rascher (zum Beispiel SF3B1, ATM, FBXW7, NOTCH- und MEK/ERK-Signalweg), andere mit langsamer Progression (zum Beispiel MYD88, AXIN1). Bei 643 Patienten wurden jeweils 7 Treiber-Gene sequenziert. Mutationen von TP53 (35% versus 12%) und SF3B1 (20% versus 11%) und vermehrte subklonale Mutationen waren bei behandelten Patienten häufiger als bei un behandelten. Die Chemotherapie schien die klonale Entwicklung zu begünstigen. Möglicherweise therapeutisch bedeutsam war die Tatsache, dass 25% der Leukämien Mutationen im MEK/ERK-Signalweg aufwiesen, der durch zahlreiche Medikamente, zum Beispiel MEK-Inhibitoren, beeinflusst werden kann.

## 2.1.3 Immunsuppression

Die Diagnose einer chronischen lymphatischen Leukämie erfordert  $\geq 5/\text{nl}$  monoklonale B-Zellen. Bei niedrigeren Werten spricht man von einer monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL), die in Low-Count- ( $< 0,5/\text{nl}$ ) und High-Count-Störungen ( $\geq 0,5/\text{nl}$ ) unterteilt wird. Obwohl definitionsgemäß bei einer monoklonalen B-Zell-Lymphozytose keine Leukämie vorliegt, stellen Infektionen ähnlich wie bei der voll entwickelten Erkrankung eine häufige Todesursache dar. Vor diesem Hintergrund untersuchten Criado et al. [47] das **humorale Immun system** bei Patienten mit monoklonaler B-Zell-Lymphozytose und früher chronischer lymphatischer Leukämie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die 110 Personen umfassende Untersuchung konzentrierte sich auf normale, also nicht von MBL oder CLL betroffene B-Zellen und Plasmazellen und die von ihnen gebildeten Immunglobuline. Bei den B-Zell-Populationen wurden Antigen-unerfahrene Prä-Keimzentrums-B-Zellen und Antigen-erfahrene Gedächtnis-B-Zellen und Plasmazellen unterschieden. Patienten mit High-Count-MBL und früher CLL hatten signifikant weniger normale zirkulierende B-Zellen als Low-Count-MBL-Patienten und gesunde Personen. Im Wesentlichen beruhte dies auf einer Verminderung Antigen-unerfahrener Prä-Keimzentrums-B-Zellen. Innerhalb der quanti-

tativ gut erhaltenen Antigen-erfahrenen B-Zellen fanden sich deutliche Verschiebungen der Subpopulationen. Schon im Stadium der Low-Count-MBL fand sich eine Verminderung IgM-produzierender Plasmazellen, die beim High-Count-MBL und der chronischen lymphatischen Leukämie weiter zunahm. IgG- oder IgA-produzierende Plasmazellen mit vollzogenem Schwerklassenwechsel waren erstmalig auf der Stufe des High-Count-MBL vermindert. Bei der chronischen lymphatischen Leukämie lag vor allem eine Verminderung IgG2- und IgG4-, in geringerem Maße auch IgG1- und IgG3-produzierender Zellen vor. Die Autoren vermuten, dass die Verminderung normaler Prä-Keimzentrums-B-Zellen auf einer Besetzung der B-Zell-Nischen im Knochenmark durch Leukämiezellen beruht. Im weiteren Verlauf kommt es zuerst zu einer Einschränkung der Fähigkeit, auf neue Antigene zu reagieren, kenntlich an der verminderten Zahl IgM-produzierender Plasmazellen. Erst später verringert sich die Zahl IgG- oder IgA-produzierender B-Zellen. In diesem Stadium wird nicht nur die Bildung neuer, sondern auch die Reexpansion vorbestehender Antigen-erfahrener B-Zellen beeinträchtigt. Besonders ausgeprägt ist die Verminderung IgG2-produzierender Zellen. IgG2 ist für die Erkennung von Polysaccharid-Antigenen erforderlich, die unter anderem von Pneumokokken gebildet werden.

In einer Untersuchung des Knochenmarks von 46 unbehandelten CLL-Patienten fanden Manso et al. [122] eine vom Infiltrationsgrad unabhängige Verminderung aller durchflusszytometrisch definierten **Vorläuferzellen**. Die quantitativ verminderten Populationen waren auch durch geringere Koloniebildung gekennzeichnet. Wahrscheinlich wurden die Veränderungen durch das Zytokin Tumornekrosefaktor  $\alpha$  induziert, das von CLL-Zellen produziert wird und in blutbildenden Vorläuferzellen zur Dysregulation verschiedener Transkriptionsfaktoren führt.

## 2.2 Diagnostik

### 2.2.1 Konsensusempfehlungen

Die neuen Richtlinien des **International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia** unterscheiden sich in nur wenigen Punkten von der vorherigen Version [80]. Unter den Bedingungen der **allgemeinen Krankenversorgung** müssen vor der ersten und jeder weiteren Therapie Anomalien des TP53-Locus (Deletion, Mutation) ausgeschlossen werden. Bei deren Vorliegen müssen zielgerichtete Substanzen, zum Beispiel Ibrutinib, Idelalisib oder Venetoclax, anstelle einer Chemotherapie eingesetzt werden. Deletionen werden mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), Mutationen mit Gensequenzierung nachgewiesen. Vor der ersten Therapie sollte darüber hinaus der Mutationsstatus der Immunglo-

bulin-Schwerketten-Gene (IGHV) bestimmt werden. Bei Vorliegen mutierter IGHV-Gene können mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) lang anhaltende Remissionen, möglicherweise sogar Heilungen erzielt werden. Wie bei anderen Lymphomerkrankungen muss der Patient vor jeder Behandlung auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-, Hepatitis-C- oder humanen Immundefizienz-Virus-Erkrankung untersucht werden. Bei Nachweis einer Hepatitis-B-Virusinfektion muss eine antivirale Prophylaxe erfolgen. Unter Idfelalisib und Alemtuzumab muss der Zytomegalievirus-Status sequenziell kontrolliert werden. Bei Hinweisen auf eine Reaktivierung kommen eine Therapiepause und/oder eine antivirale Behandlung in Betracht. Die für nodale Lymphome festgelegten Grenzgrößen von Lymphknoten (normal <1,5 cm), Milz (normal <13 cm) und Leber (abnorm: fokale Veränderungen, disseminierte Knötchen) wurden als Ansprechkriterien für die chronische lymphatische Leukämie übernommen.

In **klinischen Studien** ist es bei Einsatz von Ibrutinib und Idelalisib erforderlich, die hierbei regelmäßig auftretende Lymphozytose angemessen zu bewerten. Die Bewertung muss im Studienprotokoll festgelegt werden. Als Ansprechkriterium sollte unter anderem die minimale Resterkrankung (MRD) verwendet werden. Methodisch eignen sich hierzu die Durchfluszytometrie, die Polymerasekettenreaktion und Next Generation Sequencing. Bei einem Niveau  $<10^4$  (weniger als 1 Leukämiezelle unter 10 000 Leukozyten) wird von MRD-Negativität gesprochen [80].

## 2.2.2 Zytogenetik

Aufgrund der geringen Mitoserate werden zytogenetische Veränderungen bei der CLL in der Regel mit Interphase-FISH untersucht. Die Erfassung genetischer Veränderungen hängt von den verwendeten Sonden ab. Aufgrund verbesserter Stimulationsmethoden ist seit einigen Jahren auch eine klassische zytogenetische Untersuchung möglich. Kleinere Studien wiesen darauf hin, dass ein **komplexer Karyotyp**, definiert als  $\geq 3$  Anomalien, mit einem ungünstigen Verlauf korreliert. Vor diesem Hintergrund unterzogen Baliakas et al. [11] 5290 in verschiedenen Laboratorien zytogenetisch untersuchte chronische lymphatische Leukämien einer gemeinsamen Auswertung. Ein komplexer Karyotyp mit  $\geq 3$  Anomalien wurde bei 15% der Patienten gefunden. Leukämien mit hoher chromosomaler Komplexität, definiert als  $\geq 5$  Anomalien, hatten einen sehr ungünstigen Verlauf. Dies war unabhängig vom Mutationsstatus des TP53- und IGHV-Locus. Bei 3 oder 4 Anomalien (niedrige oder intermediäre chromosomale Komplexität) war der Verlauf nur dann ungünstig, wenn zusätzlich TP53-Anomalien vorlagen. Wenn ein komplexer Karyotyp gleichzeitige Trisomien von Chromosom 12 und 19 aufwies, war der Krankheitsverlauf unerwarteterweise sehr gut. Anhand der

**Tabelle 1:** Integratives genetisches Risikomodell der chronischen lymphatischen Leukämie. Adaptiert nach [11].

Gruppe	Genetische Eigenschaften	Patienten	Gesamtüberleben
1	≥5 zytogenetische Anomalien	7%	3,1 Jahre
2	3–4 zytogenetische Anomalien, TP53-Anomalie	4%	4,2 Jahre
3	<3 zytogenetische Anomalien, TP53-Anomalie	9%	6,6 Jahre
4	<3 zytogenetische Anomalien, keine TP53-Anomalie, unmutierter IGHV-Status,	32%	8,4 Jahre
5	<3 zytogenetische Anomalien, keine TP53-Anomalie, mutierter IGHV-Status oder ≥3 zytogenetische Anomalien inklusive Trisomie 12 und Trisomie 19	48%	14,7 Jahre

Untersuchung an 3539 Patienten

Kriterien chromosomal Komplexität (hoch, intermediär, niedrig), TP53-Anomalie und IGHV-Mutationsstatus entwickelten die Autoren ein ausschließlich auf genetischen Veränderungen basierendes, 5 Kategorien umfassendes Modell, in dem das mediane Überleben zwischen 3 und 15 Jahren variierte (Tab. 1). Vor Einführung in die Praxis sollte es in einer unabhängigen Kohorte validiert werden.

## 2.3 Therapie

### 2.3.1 Primärtherapie – Ibrutinib

Aufgrund ausgezeichneter Wirksamkeit und oft guter Verträglichkeit hat sich in den vergangenen Jahren die Behandlung mit zielgerichteten Substanzen bei der chronischen lymphatischen Leukämie in zunehmendem Maße durchgesetzt. Die Bedeutung klassischer Zytostatika geht zurück. Mehrere Arbeiten des vergangenen Jahres unterstreichen die Überlegenheit zielgerichteter Therapieansätze.

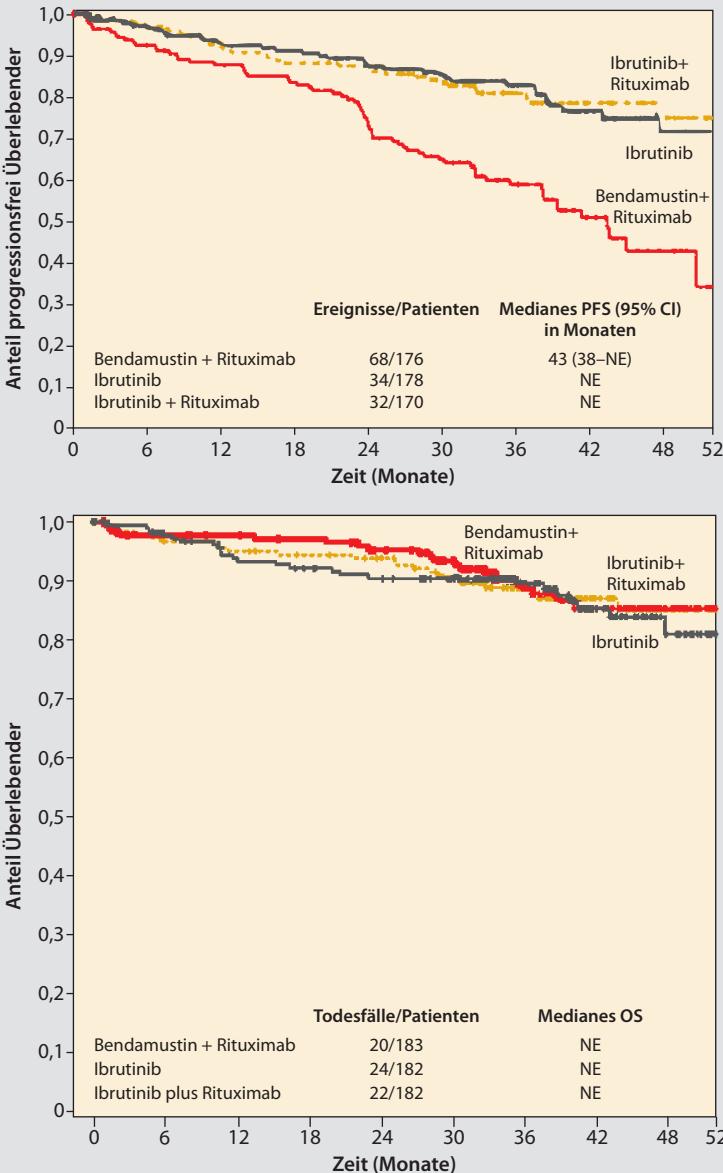
Die wirksamste Chemoimmuntherapie ist das als Standard für junge Patienten geltende **FCR**-Protokoll. Shanafelt et al. [162] prüften in der 529 Patienten umfassenden **E1912-Studie**, ob **Ibrutinib** (420 mg täglich) in Verbindung mit **Rituximab** (Zyklus 2: 50 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, 325 mg/m<sup>2</sup> Tag 2; Zyklus 3–7: 500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1) die Behandlungsergebnisse von Fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1–3, Wiederho-

lung Tag 29; 6 Zyklen), Cyclophosphamid ( $250 \text{ mg/m}^2$  i.v. Tag 1–3) und Rituximab (Zyklus 1–6, Dosierung wie im Ibrutinib-Arm) verbessern kann. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 33 Monaten fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben (Hazard Ratio 0,352) und Gesamtüberleben (Hazard Ratio 0,168). Die Überlegenheit von Ibrutinib und Rituximab galt unabhängig von Alter, Geschlecht, Allgemeinzustand, Stadium und zytogenetischen 11q-Anomalien (Patienten mit TP53-Anomalien waren ausgeschlossen). Bei unmutierten IGHV-Genen fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil, bei mutierten IGHV-Genen bestand lediglich ein Trend für ein besseres Therapieergebnis. Die Verträglichkeit von Ibrutinib und Rituximab war besser als die des FCR-Protokolls (alle Grad-3/4-Nebenwirkungen 58% versus 72%; Neutropenie 23% versus 44%; Infektion 7% versus 18%).

### Wertung

Die Autoren propagieren Ibrutinib und Rituximab als neuen Therapiestandard für junge Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie. Hierbei übersehen sie, dass Leukämien mit mutierten IGHV-Genen hervorragend auf FCR ansprechen, mit jahrelang anhaltenden Remissionen, möglicherweise Heilungen. Dies erklärt, warum bei mutierten IGHV-Genen kein signifikanter Überlebensvorteil für Ibrutinib und Rituximab bestand. Der Nachteil von FCR ist seine schlechte Verträglichkeit. Der Vorteil ist eine Behandlungsduer von maximal 6 Monaten. Langzeittaten für Ibrutinib und Rituximab liegen nicht vor.

Aufgrund der schlechten Verträglichkeit von FCR gilt bei fitten Patienten jenseits des 65. Lebensjahres eine Behandlung mit **Bendamustin** ( $90 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 und 2, Wiederholung Tag 29; 6 Zyklen) und **Rituximab** (Zyklus 1:  $375 \text{ mg/m}^2$ ; Zyklus 2–6:  $500 \text{ mg/m}^2$ ) als Standard. Woyach et al. [191] prüften in der 547 Patienten umfassenden randomisierten **A041202-Studie**, ob die Behandlungsergebnisse durch **Ibrutinib** ( $420 \text{ mg}$  täglich) mit oder ohne Rituximab (Zyklus 2:  $375 \text{ mg/m}^2$  Tag 1, 8, 15 und 22; Zyklus 3–6:  $375 \text{ mg/m}^2$  Tag 1) verbessert werden können. Da die Studie vor der Zulassung von Ibrutinib begonnen wurde, schloss sie auch Patienten mit TP53-Anomalien ein. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 38 Monaten zeigten sich Ibrutinib und Ibrutinib-Rituximab der Behandlung mit Bendamustin und Rituximab im Hinblick auf die Gesamtansprechrate (93% versus 94% versus 81%) und das progressionsfreie Überleben (nach 2 Jahren: 87% versus 88% versus 74%) signifikant überlegen (Abb. 1). Unterschiede zwischen der Ibrutinib-Mono- und der Ibrutinib-Rituximab-Kombinationstherapie waren nicht zu erkennen. Ein Unterschied im Gesamtüberleben war nicht zu beobachten (nach 2 Jahren 90% versus 94% versus 95%). Dies dürfte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass Patienten nach Versagen von Bendamustin und



**Abbildung 1:** Progressionsfreies Überleben (oben) und Gesamtüberleben (unten) älterer Patienten mit erstmalig behandlungsbedürftiger chronischer lymphatischer Leukämie unter Ibrutinib, Ibrutinib plus Rituximab oder Bendamustin plus Rituximab. Adaptiert nach [191].

Rituximab mit Ibrutinib behandelt werden konnten. Nicht unerwartet waren die Ibrutinib-haltigen Therapiearme der Behandlung mit Bendamustin und Rituximab im Hinblick auf komplettete Remissionen (7% versus 12% versus 26%) und MRD-Negativität (1% versus 4% versus 8%) unterlegen. Dies war auf die Ibrutinib-induzierte Verlagerung von Leukämiezellen aus Lymphknoten und Milz ins periphere Blut zurückzuführen, die das formale Erreichen einer kompletten Remission erschwerte. In den Ibrutinib-haltigen Therapiearmen wurden weniger hämatologische (Grad 3–5: 41% versus 39% versus 61%) und mehr nicht-hämatologische Nebenwirkungen beobachtet (74% versus 74% versus 63%). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Exposition gegenüber Ibrutinib deutlich länger war als gegenüber Bendamustin (32 versus 6 Monate).

### Wertung

Durch Ibrutinib wird das progressionsfreie Überleben gegenüber dem früheren Standard Bendamustin-Rituximab signifikant verlängert. Die Kombination von Ibrutinib und Rituximab besitzt gegenüber der Ibrutinib-Monotherapie keinen Vorteil.

Bei älteren Patienten mit Komorbiditäten gilt eine Behandlung mit **Chlorambucil** (0,5 mg/kg Tag 1 und 15, Wiederholung Tag 29; 6 Zyklen) und **Obinutuzumab** (Zyklus 1: 100 mg Tag 1, 900 mg Tag 2, 1000 mg Tag 8 und 15; Zyklus 2–6: 1000 mg Tag 1) als Standard. Moreno et al. [133] verglichen dieses Regime mit einer Behandlung mit **Ibrutinib** (420 mg fortlaufend) und **Obinutuzumab** (Dosierung wie im Chlorambucil-Arm) in der 229 Patienten umfassenden **ILLUMINATE-Studie**. Das mediane Alter betrug 71 Jahre, 65% der Patienten zeigten genetische Hochrisikomerkmale (TP53-Anomalie, Deletion 11q, unmutierterIGHV-Status). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 31 Monaten fand sich ein deutlicher Vorteil von Ibrutinib-Obinutuzumab im Hinblick auf die Gesamtansprechraten (88% versus 73%), die Rate kompletter Remissionen (19% versus 8%), die Rate an MRD-Negativität (35% versus 25%) und das progressionsfreie Überleben (nach 30 Monaten 79% versus 31%). Das Gesamtüberleben war in beiden Studienarmen vergleichbar (86% versus 85%), möglicherweise als Folge einer Behandlung mit Ibrutinib-Obinutuzumab nach Versagen von Chlorambucil-Obinutuzumab. Besonders deutlich waren die Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen bei TP53-Anomalien oder anderen genetischen Hochrisikoveränderungen. Die Obinutuzumab-Infusionen wurden im Ibrutinib-Arm besser vertragen als im Chlorambucil-Arm (Infusionsreaktion 25% versus 58%), möglicherweise aufgrund einer Unterdrückung der Zytokinfreisetzung durch Ibrutinib. Im Hinblick auf Grad-3/4-Nebenwirkungen bestanden zwischen den Studienarmen keine größeren Unterschiede (68% versus 70%).

## Wertung

Bei alten, komorbidien Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie ist Ibrutinib klassischen Zytostatika (Bendamustin, Chlorambucil) im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben überlegen. Ob Obinutuzumab die Behandlungsergebnisse von Ibrutinib verbessert, ist nicht bekannt.

### 2.3.2 Langzeiterfahrungen mit Ibrutinib

Ahn et al. [3] berichteten über die Langzeitdaten von 86 Patienten mit erstmalig behandlungsbedürftiger oder rezidivierter chronischer lymphatischer Leukämie, die wegen einer **TP53-Anomalie** oder eines **Alters >65 Jahre** mit Ibrutinib behandelt wurden. Nach 5 Jahren befanden sich noch 57% der Patienten unter laufender Therapie. Wesentliche Gründe für eine vorzeitige Beendigung waren Krankheitsprogression (24%) und Nebenwirkungen (6%). Die Therapieergebnisse waren in der Erstlinie besser als im Rezidiv. Bei Vorliegen einer TP53-Anomalie war der Unterschied zwischen Erstlinie und Rezidiv besonders groß. Das progressionsfreie 5-Jahres-Überleben lag hier in der Erstlinie bei 74%, im Rezidiv dagegen bei nur 19%. Auch das Gesamtüberleben unterschied sich deutlich (85% versus 54%). Möglicherweise wirkt sich eine Erstlinien-Chemotherapie bei Vorliegen einer TP53-Anomalie ungünstig auf das Ansprechen auf Ibrutinib im Rezidiv aus. Bei alten Patienten war der Unterschied zwischen erstmals behandlungsbedürftigen und rezidivierten Patienten weniger ausgeprägt (progressionsfreies Überleben nach 5 Jahren 100% versus 65%, Gesamtüberleben 100% versus 72%). Bei 11% wurden im Verlauf Dosisreduktionen vorgenommen. Grad-3/4-Nebenwirkungen traten insbesondere in den ersten Monaten auf. Sie betrafen Neutropenie (38%), Thrombozytopenie (15%) und Anämie (7%). Bei 21% kam es im Krankheitsverlauf zu einem Vorhofflimmern, das bei 6% Grad 3 oder 4 erreichte. Die Studie gibt hilfreiche Hinweise zum Vorgehen bei Vorhofflimmern. Nach einer Therapiepause wurde die Behandlung bei allen Patienten wieder aufgenommen. Bei 28% wurde die Ibrutinib-Dosis von 420 mg auf 280 mg, bei 6% auf 140 mg reduziert. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit TP53-Anomalie in den ersten Studienjahren keine gleichwertige therapeutische Alternative hatten, eine Beendigung der Ibrutinib-Therapie also einen Verlust der Kontrolle über die CLL bedeutet hätte.

Bei einem Teil der Patienten kommt es im Behandlungsverlauf zu **Ibrutinib-Resistenz**. In diesen Fällen werden oft die Ibrutinib-Bindung verhindernende BTK-Mutationen oder aktivierende Mutationen in der distal gelegenen Signaltransduktionskomponente Phospholipase-C $\gamma$ 2 gefunden. Kanagal-Shamana et al. [99] wiesen in einer 29 Patienten umfassenden Untersuchung darauf hin, dass auch

andere Resistenzmechanismen von Bedeutung sind. Bei 23 Patienten lag zum Zeitpunkt der Ibrutinib-Resistenz eine Progression der chronischen lymphatischen Leukämie und bei 6 eine Richter-Transformation vor. Bei 70% der Patienten mit CLL-Progression wurde eine BTK-Mutation gefunden. Meist lagen ≥2, in einem Fall 5 voneinander unabhängige BTK-Mutationen vor. In keinem einzigen Fall war die BTK-Mutation vor Beginn der Ibrutinib-Therapie nachweisbar. Gleichzeitige Mutationen in anderen Genen waren selten. Bei Ibrutinib-Resistenz durch eine erworbene BTK-Mutation war das Intervall zwischen Therapiebeginn und Resistenzentwicklung lang (40 Monate). Bei 30% der Patienten mit CLL-Progression lagen Mutationen in anderen Genen vor, insbesondere TP53, SF3B1 und CARD11. Die Autoren vermuten, dass diese Mutationen bereits vor Beginn der Ibrutinib-Behandlung bestanden. Das Intervall zwischen Therapiebeginn und Resistenzentwicklung war deutlich kürzer (23 Monate). Bei Patienten mit Richter-Syndrom fanden sich in 50% der Fälle subklonale BTK-Mutationen. Gleichzeitig lagen Mutationen in anderen Genen vor (67% SF3B1). Hier war das Intervall zwischen Therapiebeginn und Resistenzentwicklung am kürzesten (13 Monate).

Die für die chronische lymphatische Leukämie empfohlene **Ibrutinib-Dosis** liegt bei 420 mg täglich. Hiermit wird eine fast vollständige Sättigung der Bruton-Tyrosinkinase erreicht. Frühere Studien zeigten, dass die Menge des von der Zelle produzierten BTK-Proteins im Laufe der Ibrutinib-Therapie sinkt. Ursache ist eine Hemmung des NFκB-Signalwegs, der die Bildung von BTK induziert. Vor diesem Hintergrund prüften Chen et al. [36] die Möglichkeit, die Ibrutinib-Dosis im Therapieverlauf zu senken. Sie behandelten 9 Patienten im ersten 28-tägigen Therapiezyklus mit 420 mg, im zweiten mit 280 mg und im dritten mit 140 mg täglich. Selbst bei einer Dosis von 140 mg war BTK zu >95% gesättigt. Die 3 Dosierungen senkten die Phosphorylierung distal gelegener Signaltransduktionskomponenten in ähnlichem Maße – ein Hinweis auf eine erfolgreiche Hemmung der BTK-Funktion. Auch die Plasmakonzentration der Chemokine CCL3 und CCL4, die als Biomarker der Ibrutinib-Wirkung verwendet werden, wurde in gleichem Ausmaß gesenkt. Eine wesentliche Nebenwirkung von Ibrutinib ist eine Störung der Thrombozytenfunktion. Diese war bei niedrigen Ibrutinib-Dosen geringer ausgeprägt als bei hohen.

## Wertung

Die Daten bestätigen die klinische Erfahrung, dass die Ibrutinib-Dosis im Verlauf oft ohne erkennbaren Wirkungsverlust gesenkt werden kann. Dies führt zu einer Verringerung der Nebenwirkungen. Wichtig ist, dass die Behandlung mit 420 mg täglich begonnen wird, da diese Dosis erforderlich ist, um die BTK-Neubildung zu reduzieren. Während eine Dosisreduktion offensichtlich keinen wesentlichen Einfluss auf die Wirksamkeit hat, gehen Therapieunterbrechungen >8 Tage mit einer Verschlechterung der Behandlungsergebnisse einher. Nach Absetzen von Ibrutinib kommt es zu einem starken BTK-Anstieg, der die Vermehrung der Leukämiezellen begünstigt.

**Komorbiditäten** verschlechtern die Ergebnisse der Chemoimmuntherapie. Ursache hierfür sind unter anderem Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen. Gordon et al. [76] prüften in einer 145 Patienten umfassenden Studie, ob dies auch für die Behandlung mit Ibrutinib gilt. Das mediane Alter betrug 70 Jahre, 60% hatten einen Cumulative-Illness-Rating-Scale(CIRS)-Score  $\geq 7$ . Bei hohem CIRS-Score war das ereignisfreie Überleben kürzer als bei niedrigem (median 24 versus 37 Monate), auch war der Anteil 2 Jahre überlebender Patienten geringer (79% versus 100%). Obwohl Komorbiditäten häufig zu Dosisreduktionen, Therapiepausen und vorzeitiger Therapiebeendigung führten, schien die inkonsequente Therapiedurchführung nicht die Ursache für das schlechte Behandlungsergebnis zu sein. Möglicherweise waren die Komorbiditäten selbst hierfür verantwortlich.

Ibrutinib hemmt die Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation mit der Folge vermehrter **Blutungsneigung**. Üblicherweise werden leichte und schwere Blutungen unterschieden. Als schwer gilt jede Blutung Grad  $\geq 3$  (unter anderem definiert als hämodynamische Instabilität, Transfusionsnotwendigkeit, symptomatischer Blutverlust in Körperhöhlen) und jede zentralnervöse Blutung. Das Ausmaß der Blutungsneigung unter Ibrutinib wurde von Brown et al. [24] in einer Metaanalyse von 15 Studien (1768 Patienten) mit der Blutungsneigung im Kontrollarm der Studien (756 Patienten) verglichen. Leichte Blutungen wurden unter Ibrutinib wesentlich häufiger beobachtet als im Kontrollarm (35% versus 15%). Schwere Blutungen waren numerisch ebenfalls häufiger (4,4% versus 2,8%), nach Berücksichtigung der längeren Ibrutinib-Exposition bestand jedoch kein wesentlicher Unterschied (3,2% versus 3,1% pro 1000 Personen-Monate). Allerdings wurden unter Ibrutinib gehäuft zentralnervöse Blutungen beobachtet (0,9% versus 0%), insbesondere subdurale Hämatome. Das Auftreten leichter Blutungen bedeutete kein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen (schwere Blutung mit oder ohne vorherige leichte Blutung 4,4% versus 3,9%). Durch Thrombozytenaggregationshemmer und plasmatische Gerinnungsinhibitoren wurde die Blutungsneigung unter Ibrutinib gesteigert. Dies war allerdings in ähnlichem Maße auch

# Lungenkarzinome

Martin Wolf

<b>1</b>	<b>Screening</b>	437
<b>2</b>	<b>Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – Lokale Therapien in frühen Stadien</b>	439
<b>3</b>	<b>Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – prä- und postoperative Therapie</b>	441
3.1	Adjuvante Chemotherapie – welche Patienten behandeln?	441
3.2	Adjuvante Chemotherapie – welche Medikamente einsetzen?	443
3.3	Adjuvante Therapie bei EGFR-positiven Tumoren	446
3.4	Neoadjuvante Therapie bei EGFR-mutiertem NSCLC	447
<b>4</b>	<b>Neoadjuvante und adjuvante Immuntherapie in den Stadien I–IIIA</b>	447
<b>5</b>	<b>NSCLC: Therapie des Stadium III</b>	450
5.1	Immunerhaltung nach simultaner Chemo-Strahlentherapie	450
5.2	Simultane Chemo-Immuntherapie im Stadium III	453
<b>6</b>	<b>Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – Stadium IV – Chemotherapie bei nichtselektionierten Patienten</b>	455
6.1	Chemotherapie bei älteren Patienten	455
6.2	Erhaltungstherapie	455
<b>7</b>	<b>Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – Stadium IV – Immuntherapie in der zweiten Linie</b>	457
7.1	Kriterien für das Ansprechen auf eine Immuntherapie	457
7.2	Langzeitdaten der Phase-I-Studie KEYNOTE 001	461
7.3	Randomisierte Studien – Chemotherapie versus Immuntherapie in der Zweitlinie	464
7.4	Immuntherapie versus doppelte Immuntherapie in der Zweitlinie	466
7.5	Immuntherapie mit Nivolumab 2- oder 4-wöchentlich	466
<b>8</b>	<b>Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – Stadium IV – Immuntherapie in der Erstlinie</b>	467
8.1	Immuntherapie versus Chemotherapie in der Erstlinie	467
8.2	Kombinierte Chemo-Immuntherapie in der Erstlinie bei Nichtplattenepithelkarzinom	471
8.3	Kombinierte Chemo-Immuntherapie in der Erstlinie beim Plattenepithelkarzinom	479

<b>9</b>	<b>Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – Erstlinientherapie der EGFR-mutierten Erkrankung</b>	481
9.1	Direkter Vergleich verschiedener EGFR-TKI in der Erstlinie	481
9.2	EGFR- und Angiogenese-Inhibition in der Erstlinie	484
9.3	Kombinierte EGFR-TKI und Chemotherapie in der Erstlinie	485
<b>10</b>	<b>Behandlung der EGFR-resistenten Erkrankung</b>	488
10.1	Resistenzmuster in der Erstlinie mit TKI der 1.–3. Generation	488
10.2	MET als Resistenzmechanismus	490
10.3	Gegen HER3 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zur Resistenzüberwindung	491
10.4	Entwicklung eines SCLC als Resistenzmechanismus	492
10.5	Immuntherapie bei EGFR-mutiertem NSCLC	493
10.6	Kombination von Immuntherapie und zielgerichteter Therapie	495
<b>11</b>	<b>ALK-positives NSCLC</b>	495
11.1	Kriterien für ein Ansprechen auf ALK-TKI	496
11.2	Langzeitdaten Phase-III-Studie Crizotinib versus Chemotherapie	497
11.3	Vergleiche verschiedener ALK-TKI in der Erstlinie	498
11.4	Resistenzmechanismen unter ALK-TKI der 1. und 2. Generation	500
11.5	Wirksamkeit von ALK-Inhibitoren nach Resistenzentwicklung	502
11.6	Immuntherapie bei ALK-positivem NSCLC	505
<b>12</b>	<b>ROS1-positives NSCLC</b>	506
<b>13</b>	<b>HER2-positives NSCLC</b>	506
<b>14</b>	<b>Therapie bei EGFR-Exon-20-Insertionen</b>	507
<b>15</b>	<b>Therapie des MET-Exon-14-mutierten NSCLC</b>	508
15.1	Neue Substanzen für Tumoren mit MET-Exon-14-Mutation	508
15.2	Immuntherapie bei MET-Exon-14-mutiertem NSCLC	511
<b>16</b>	<b>Therapie der RET-positiven NSCLC-Erkrankung</b>	511
<b>17</b>	<b>Therapie der NTRK-positiven Erkrankung</b>	513
<b>18</b>	<b>Kleinzigiges Lungenkarzinom</b>	514
18.1	Immuntherapie bei SCLC – Rezidiv und Erhaltung	514
18.2	Immuntherapie plus Chemotherapie in der Erstlinie	518
18.3	DLL-3-zielgerichtete Therapie	522
18.4	Neue Chemotherapie-Optionen bei SCLC	523
<b>19</b>	<b>Literatur</b>	525

## 1 Screening

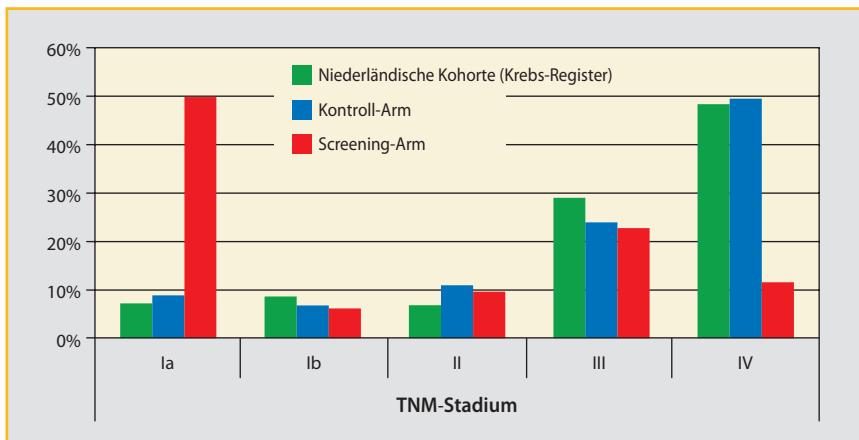
Auf der WCLC-Tagung im Oktober 2018 in Toronto wurden von de Koning et al. die Ergebnisse der NELSON-Studie vorgestellt [17]. Es handelt sich um eine niederländisch-belgische Screening-Studie. In einer ersten Mailing-Phase wurden im Jahre 2007 Gesundheitsfragebögen an Männer und Frauen im Alter von 50 bis 74 Jahren verschickt. Insgesamt wurden 148 730 Meldebögen ausgefüllt zurückgeschickt. Für die Studienteilnahme in Frage kamen 30 730 Personen im Alter zwischen 50 und 74 mit einer Raucheranamnese von >10 Zigaretten über 30 Jahre oder >15 Zigaretten über mehr als 25 Jahre. Ein Rauchstopp durfte nicht länger als 10 Jahre zurückliegen.

In einer zweiten Mailingrunde wurden diese Personen nach ihrem Einverständnis für eine Randomisierung gefragt. Randomisiert wurden letztlich 15 792 Personen. Die Randomisierung erfolgte zwischen CT-Screening in den Jahren 1, 2, 4 und 6,5 sowie 10 versus kein Screening. Die CT-Bilder wurden zentral ausgewertet. Im ersten, zweiten und vierten Jahr nahmen 96%, 92% beziehungsweise 88% der Patienten teil. Nach 6,5 Jahren betrug die CT-Screeningrate noch 67%. Nach 10 Jahren erfolgte eine Auswertung der Daten über zentrale Register und ein Review der Todesursachen.

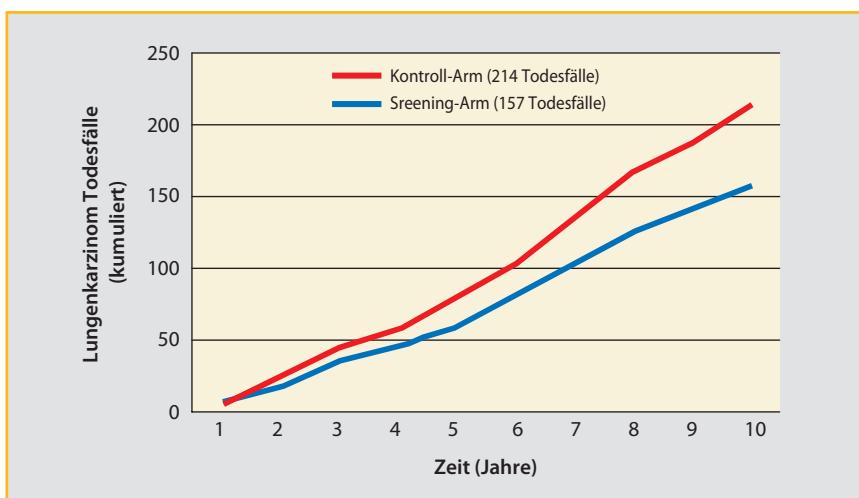
Während jeder CT-Runde wurden bei etwa 1% der CT-Untersuchungen Lungenkarzinome identifiziert. Insgesamt wurden durch das Screening 243 Lungenkarzinome nachgewiesen. Interessant ist, dass 50% der durch Screening festgestellten Lungenkarzinome im Stadium I auftraten, während das im Kontrollarm bei weniger als 10% der Fall war. Bei lediglich symptomorientierter Kontrolluntersuchung befanden sich 50% der Patienten im Stadium IV und nur 10% im Stadium I (Abb. 1). Die Anzahl der Todesfälle an Lungenkarzinomen betrug 214 im Kontrollarm und 157 im Screeningarm (Abb. 2). Die HR für Tod durch Lungenkarzinom betrug bei Männern im Screeningarm 0,75 und bei Frauen 0,39 nach 8 Jahren.

### Fazit für die Praxis

Die niederländisch-belgische NELSON-Studie zeigt eine deutliche Reduktion der Lungenkarzinom-Mortalität durch ein CT-Screening in der Risikogruppe. Die Mortalitätsreduktion betrug bei Männern 26%, bei Frauen war sie noch höher. Die Daten sind in etwa vergleichbar mit dem National Lung Screening Trial der USA, der eine 20%ige Reduktion der Mortalität des CT-Screening gefunden hatte. Insgesamt deuten nun beide Screeningstudien darauf hin, dass das CT-Screenings in der Risikogruppe eine Reduktion der Mortalität beim Lungenkarzinom erreicht. Es werden mehr Karzinome durch das CT erkannt, 50% der Karzinome werden im Stadium I nachgewiesen und sind daher tendenziell einer kurativen Therapie zugänglich.



**Abbildung 1:** Diagnostizierte Lungenkrebsstadien (nach 7. TNM-Klassifikation) in der NELSON-Studie. Adaptiert nach [17].



**Abbildung 2:** Lungenkarzinom-Todesfälle in der NELSON-Studie (nur Männer). Adaptiert nach [17].

## 2 Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – Lokale Therapien in frühen Stadien

Ball et al. publizierten im Februar 2019 einen Vergleich der stereotaktischen Radiotherapie versus Standardradiotherapie bei Patienten mit einem NSCLC im Stadium I [4]. In die in Australien und Neuseeland durchgeführte Studie waren Patienten >18 Jahre mit einem histologisch bestätigten NSCLC im Tumorstadium I (T1–T2a), also mit einer Größe von bis zu 4 cm, eingeschlossen. Zudem musste der Tumor peripher lokalisiert sein. 101 Patienten wurden 2:1 randomisiert auf eine stereotaktische Strahlentherapie entweder mit 54 Gy (3 Fraktionen) beziehungsweise 48 Gy (4 Fraktionen) oder auf eine Standardstrahlentherapie mit 66 Gy in 33 Fraktionen mit 2 Gy/Tag.

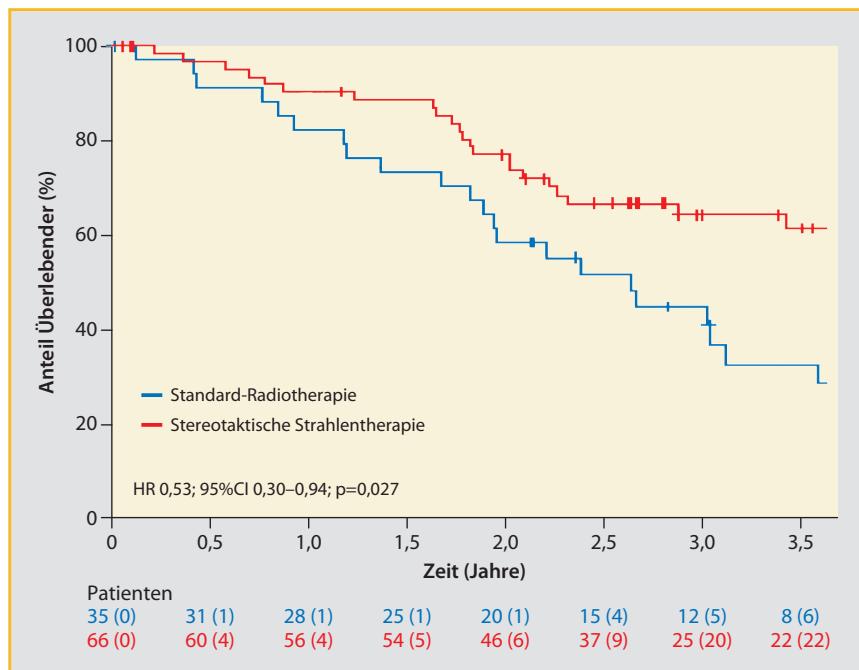
Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum lokalen Rückfall. Die lokale Rückfallrate betrug 14% in der Stereotaxiegruppe und 31% in der Standard-Radiotherapiegruppe. Nach 3 Jahren betrug die krankheitsfreie Überlebensrate in der Stereotaxiegruppe 85% verglichen mit 55% unter konventioneller Strahlentherapie. Auch im Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher Unterschied mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 63% versus 40%: HR 0,53; p=0,027 (Abb. 3).

### Fazit für die Praxis

Die Studie belegt eindrucksvoll, dass Patienten mit einem kleinen, peripher lokalisierten Tumor deutlich besser von einer stereotaktischen Radiotherapie profitieren als von einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie.

Im April 2019 publizierten Bezjak und Kollegen eine Studie zur stereotaktischen Strahlentherapie zentral lokalisierter NSCLC [7]. In die Studie aufgenommen wurden 120 Patienten mit inoperablem Tumor ≤5 cm, ohne Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung. Sie erhielten innerhalb von 2 Wochen eine stereotaktische Strahlentherapie in 5 Fraktionen mit Einzeldosen von 10 bis 12 Gy. Die lokale Krankheitskontrollrate nach 2 Jahren betrug 89,4%, der Anteil progressionsfrei Überlebender 52% und die Gesamtüberlebensrate 68%. Die Studie zeigt sehr eindrucksvoll, dass eine stereotaktische Strahlentherapie nicht nur bei peripheren, sondern auch bei zentral lokalisierten Tumoren ohne sichtbaren Lymphknotenbefall effektiv, sicher und wirksam durchgeführt werden kann.

Die Publikation von Boffa et al. aus dem August 2018 hat sich der Frage gewidmet, ob eine minimal invasive Lobektomie mittels Video-assistierter thorakaler Chirurgie (VATS) ebenso effektiv ist wie eine offene Lobektomie mittels Thorakotomie [8]. Grundlage ist die Datenbank der amerikanischen Chirurgen. Hierin wurden 10 597 Patienten im klinischen Stadium I untersucht. 4448 wur-



**Abbildung 3:** Gesamtüberleben nach Standard-Radiotherapie (blau) und stereotaktischer Strahlentherapie (rot). Adaptiert nach [4].

den offen mittels Thorakotomie operiert, 6149 mittels VATS. Die Mortalität war bei VATS-Vorgehen nicht größer als bei Thorakotomie. Die Überlebenskurven zeigen mit 68,6% versus 64,8% sogar eine leicht erhöhte 4-Jahres-Überlebensrate bei VATS-operierten Patienten.

Wang und Kollegen veröffentlichten im Oktober 2018 ihre Untersuchung zur prognostischen Bedeutung eines Befalls der Lymphknotenregion 4L bei linksseitigem Lungenkarzinom [86]. Einbezogen waren 657 Patienten mit linksseitigem Lungenkarzinom; 139 von ihnen erhielten eine 4L-Lymphknotendissektion, 518 keine Lymphknotenentfernung in dieser Region.

Bei den operierten Patienten konnte ein Befall der Region 4L in 20,9% nachgewiesen werden. Im Vergleich war der Befall der Lymphknotenregion 7 nur bei 14% nachweisbar. Patienten mit Resektion der 4L-Lymphknotenregion überlebten signifikant länger als Patienten, denen diese Region nicht entfernt worden war. Die krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate betrug 54,8% versus 42,7%, die entsprechende Gesamtüberlebensrate 58,9% versus 47,2%. Die Autoren schlussfolgern, dass der Befall der Region 4L bei einem linksseitigen Lungenkarzinom

häufig ist und diese Lymphknotenregion bei der Operation in jedem Falle mit entfernt werden sollte. Die Dissektion der 4L-Region verlängert das Überleben der Patienten signifikant.

#### Fazit für die Praxis

Bei linksseitigen Tumoren sollte die Lymphknotenregion 4L mit disseziert werden. Diese ist in etwa 20% befallen. Eine Nichtentfernung der Lymphknotenregion ist mit einer schlechteren Prognose nach operativer Resektion verbunden.

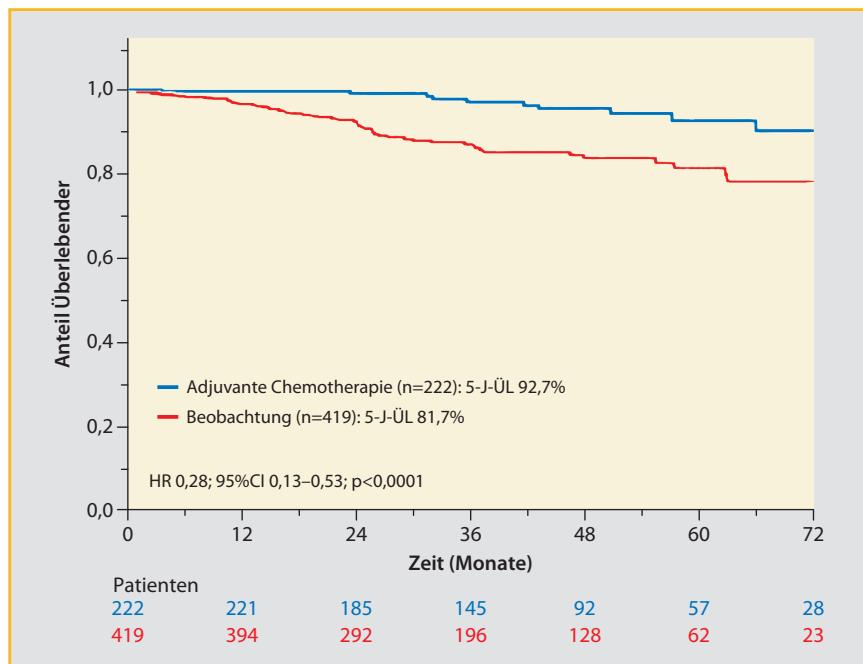
### 3 Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom – prä- und postoperative Therapie

#### 3.1 Adjuvante Chemotherapie – welche Patienten behandeln?

Bei ASCO-Jahrestagung 2019 stellten Tsutani et al. eine retrospektive Analyse zum Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie von Patienten im Stadium I vor [84]. Die Studie umfasste 1278 Patienten aus 3 japanischen Kliniken. Es wurden nur Patienten im Stadium I mit Lobo- oder Pneumektomie berücksichtigt. Als höheres Risiko für eine Rezidiventwicklung wurden eine invasive Komponente >2 cm, eine Lymphinfiltration oder eine Gefäßinfiltration sowie eine Beteiligung der viszeralen Pleura identifiziert. Lag einer dieser Parameter vor, wurde der Patient der Hochrisikogruppe zugeordnet. Dies war bei insgesamt 641 Patienten (50%) der Fall.

Die 5-Jahres-Überlebensrate in der Hochrisikogruppe betrug 85,57% versus 96% in der Niedrigrisikogruppe. In letzterer erhielten lediglich 83 der 637 auswertbaren Patienten eine adjuvante Chemotherapie. Hier zeigte sich im rezidivfreien 5-Jahres-Überleben keinerlei Unterschied mit einer Rate von 98% versus 96% ( $p=0,3$ ). Die krankheitsspezifische Überlebensrate lag mit und ohne Chemotherapie bei 100%.

In der Hochrisikogruppe erhielten immerhin 222 der 641 Patienten eine adjuvante Chemotherapie. Hier erhöhte die adjuvante Chemotherapie die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 73,8% auf 81,4%, und auch die entsprechende Gesamtüberlebensrate war mit adjuvanter Chemotherapie mit 93% versus 82% signifikant erhöht: HR 0,28;  $p=0,0001$  (Abb. 4). Auch die krankheitsspezifische Überlebensrate war mit 95% versus 89,5% signifikant erhöht. Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten mit Hochrisikomerkmalen auch bei einem Tumor mit einer Größe <3cm Kandidaten für eine adjuvante Chemotherapie sind.



**Abbildung 4:** Verlängerung des Überlebens nach adjuvanter Chemotherapie bei NSCLC-Patienten der Hochrisikogruppe. Retrospektive Analyse aus 3 japanischen Zentren. Adaptiert nach [84].

Eine vergleichbare Analyse stellten Pathak et al. (abs. 8519) auf der ASCO-Jahrestagung 2019 vor. Sie untersuchten retrospektiv anhand von Daten der National Cancer Data Base, ob Patienten mit Tumoren zwischen 3 cm und 5 cm und Hochrisikomerkmalen wie pleurale Invasion, lymphovaskuläre Invasion und hoher Enddifferenzierungsgrad von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Insgesamt 10127 Patienten wurden identifiziert.

1856 (18%) von ihnen hatten eine adjuvante Polychemotherapie erhalten. Bei T2a-Patienten, also solchen mit 3–4 cm großen Tumoren (insgesamt 6699), führte die adjuvante Chemotherapie nicht zu einer Verlängerung des Überlebens, und zwar unabhängig von der Vorlage von Hochrisikofaktoren. Von den insgesamt 3428 T2b-Patienten, also solchen mit 4–5 cm großen Tumoren, erhielten 931 (27%) eine adjuvante Chemotherapie und profitierten davon im Sinne einer erniedrigten Mortalität: HR 0,77;  $p=0,001$ . Wurden aus dieser Gruppe allerdings nur die Patienten mit Niedrigrisikokriterien betrachtet (41% der Patienten), so war die adjuvante Chemotherapie nicht mit einem Überlebensvorteil assoziiert.

Die Autoren schlussfolgern, dass nach ihren Daten bei Patienten mit Tumoren unter 4 cm auch bei höherem Risiko kein Vorteil durch eine adjuvante Chemotherapie zu erreichen ist. Patienten mit Tumoren >4 cm profitieren von einer adjuvanten Chemotherapie nur dann, wenn Hochrisikofaktoren vorliegen.

### Fazit für die Praxis

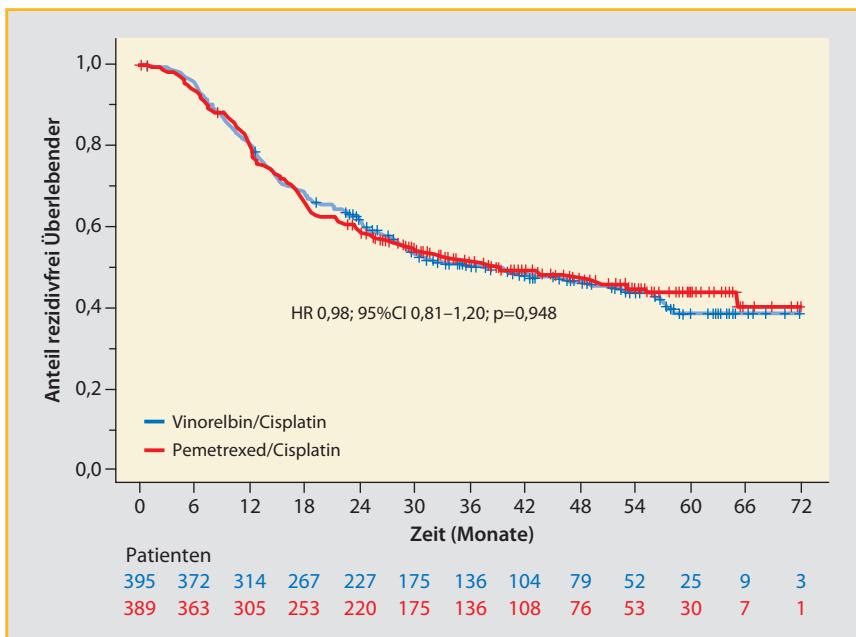
Eine adjuvante Chemotherapie wurde bislang bei Tumogrößen >4 cm empfohlen oder – im Falle kleinerer Tumoren – bei Vorliegen von Hochrisikofaktoren. Die Daten der beiden jetzt vorgestellten retrospektiven Analysen zu Hochrisikoparametern bei Tumoren <4 cm sind widersprüchlich. Während sich aus den japanischen Daten ein Vorteil für die adjuvante Chemotherapie ergibt, ist dies aus den Daten der National Cancer Data Base der USA nicht ableitbar. In dieser Analyse profitierten auch Patienten mit Tumoren zwischen 4 und 5cm nur bei Vorliegen von Hochrisikofaktoren.

Die Tumogröße allein ist sicherlich kein scharfes Kriterium für die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie. Leider fehlen bei der Lunge bisher klinisch anwendbare Genexpressionsprofile wie sie beispielsweise beim Mammakarzinom verfügbar sind. Die Weiterentwicklung zur adjuvanten Therapie in den frühen Stadien muss jedoch in diese Richtung gehen und über Tumorbiologieparameter und Proliferationsmarker eine Gruppe von Patienten definieren, die auch in frühen Stadien von einer adjuvanten Therapie profitieren. Für die Therapieentscheidung zur adjuvanten Therapie sollten nicht ausschließlich die Tumogröße, sondern weitere Tumorbiologieparameter wie Proliferationsrate, Grading sowie Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion Berücksichtigung finden.

## 3.2 Adjuvante Chemotherapie – welche Medikamente einsetzen?

Ebenfalls auf der ASCO-Jahrestagung 2019 präsentierte Kenmotsu et al. eine Studie zum Vergleich von Cisplatin/Vinorelbin versus Cisplatin/Pemetrexed als adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion eines Stadium II und III a [38]. In diese Studie wurden insgesamt 804 Patienten mit vollständig reseziertem Nichtplattenepithelkarzinom aufgenommen. Voraussetzung war eine Lobektomie oder Pneumektomie mit Resektion der N2-Lymphknoten.

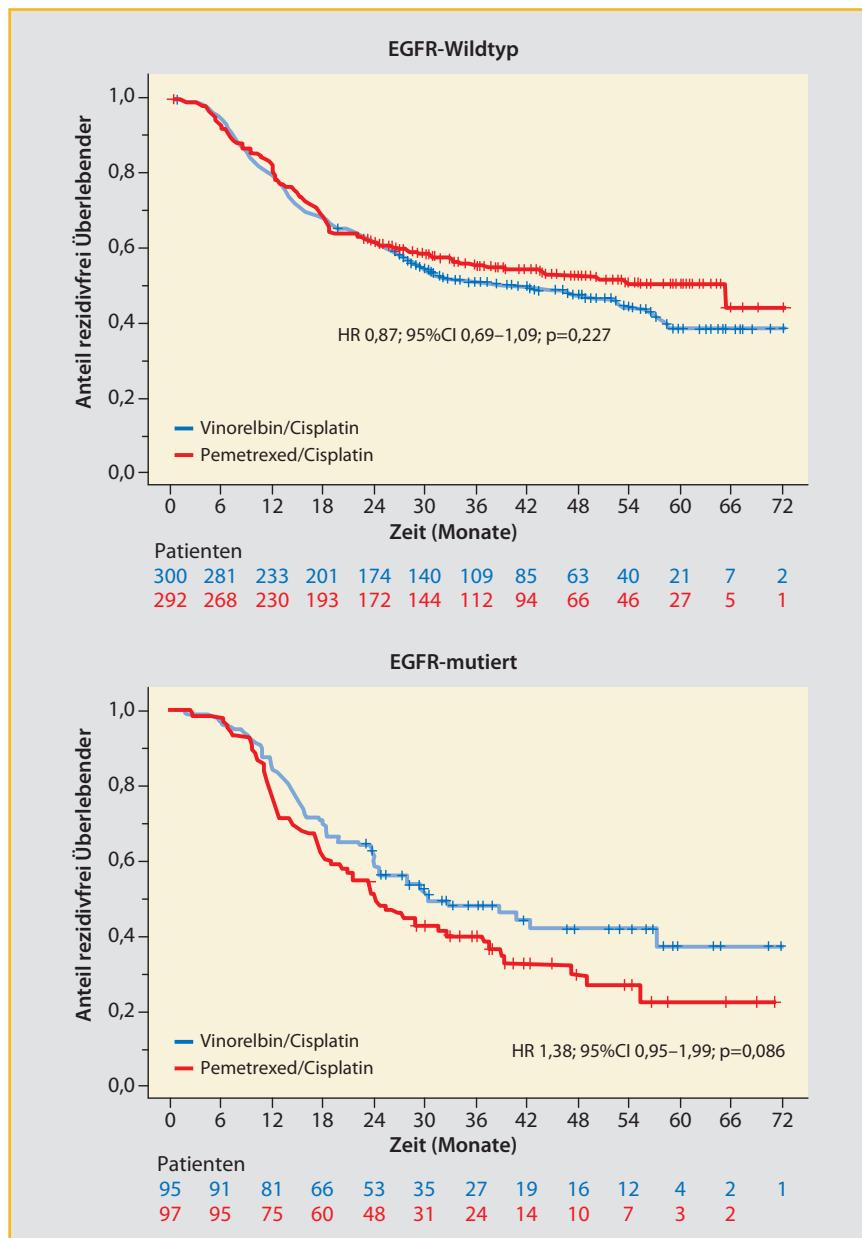
Die Randomisierung erfolgte 3–8 Wochen nach der Operation. Es wurden 4 Zyklen Cis/Vino versus 4 Zyklen Cis/Pem verglichen. Das Patientenkollektiv beinhaltete 24% EGFR-Mutation-positive Patienten. Diese waren in beiden Gruppen gleich häufig vertreten. Die einzelnen Tumorstadien waren sehr gut ausbalanciert. Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben. Dies ist zwi-



**Abbildung 5:** Rezidivfreies Überleben nach adjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin oder Cisplatin/Pemetrexed. Adaptiert nach [38].

schen beiden Chemotherapien absolut deckungsgleich. Die RFS-Rate betrug nach 36 Monaten 50% versus 51% (Abb. 5). Der Vergleich der Überlebenskurven wies eine HR von 0,98 und einen p-Wert von 0,95 auf. Interessant ist die Beobachtung, dass bei den EGFR-mutierten Patienten Cisplatin / Vinorelbin tendenziell günstiger war (HR 1,38). Das mediane rezidivfreie Überleben betrug in dieser Gruppe 30,4 versus 24,1 Monate (Abb. 6).

Auch das Gesamtüberleben war zwischen beiden Therapien identisch: HR 0,98. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 84% versus 87%. Der Vergleich der Toxizitäten zeigt eine deutlich höhere hämatologische Toxizität unter Cisplatin/ Vinorelbin mit Grad-3–5-Ereignissen von 82% versus 25%. Die nichthämatologische Toxizität war vergleichbar. Dabei muss bedacht werden, dass das Cisplatin/Vinorelbin-Schema in dreiwöchentlichen Intervallen mit Vinorelbin 25mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 appliziert wurde. Die Studie zeigt in der Wirksamkeit somit keinerlei Unterschied zwischen den beiden Therapieschemata.



**Abbildung 6:** Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus nach adjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin/Vinorelbin oder Cisplatin/Pemetrexed. Adaptiert nach [38].

### Fazit für die Praxis

Cisplatin/Pemetrexed ist auch in der adjuvanten Situation bei Patienten mit Adenokarzinom dem Cisplatin/Vinorelbin nicht überlegen. Die hämatologische Toxizität von Cisplatin/Vinorelbin ist höher, was an dem gewählten 3-wöchentlichen Intervall liegen könnte. Andererseits sollten die Kosten berücksichtigt werden, die für Cisplatin/Pemetrexed erheblich höher sind. Insgesamt ändert die Studie am Standardvorgehen in der adjuvanten Therapie nichts. Standard bleiben 4 Zyklen Cisplatin/Vinorelbin.

### 3.3 Adjuvante Therapie bei EGFR-positiven Tumoren

Auch bei Patienten mit EGFR-mutierten Tumoren besteht die adjuvante Standardtherapie in der Durchführung einer cisplatinbasierten Chemotherapie über 4 Zyklen. Bisher ließ sich ein Überlebensvorteil durch eine EGFR-TKI-Therapie nicht nachweisen. Im JCO publizierten Pennell et al. 2018 die Studie SELECT II, in der Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC (Stadien I a bis III a) nach einer adjuvanten Standard-Chemotherapie mit oder ohne Radiotherapie 2 Jahre lang eine Erlotinibtherapie (150 mg) erhielten [59].

69% der Patienten komplettierten die 2-jährige Erlotinibbehandlung. Das mediane Follow-up war 5,2 Monate und die krankheitsfreie 2-Jahres-Überlebensrate betrug 88%. Die krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 56%, die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei 96%. Unter der laufenden Erlotinibtherapie traten lediglich 4 Krankheitsrückfälle auf. Die Autoren schlussfolgern, dass die Überlebensdaten im historischen Vergleich zu rein chemotherapierten Gruppen günstiger sind.

Eine Metaanalyse zur Rolle von EGFR-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie von EGFR-positiven NSCLC stellten Xie et al. auf der ASCO-Tagung 2019 in Form eines Posters vor [90]. Sie trugen die bis zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Studienergebnisse zusammen und verglichen die Hazard Ratios zu krankheitsfreiem Überleben und zum Gesamtüberleben. Es zeigt sich im Vergleich zur Chemotherapie ein durch die zielgerichtete Therapie im Trend etwas verlängertes DFS und OS. Das Problem der in die Metaanalyse eingegangenen Daten ist, dass es sich dabei um Subgruppenauswertungen aus anderen Studien handelt und es bisher keine große, wirklich prospektiv randomisierte Studie mit dem Vergleich Chemotherapie versus EGFR-TKI-Therapie bei EGFR-mutiertem NSCLC mit reifen Überlebensdaten gibt.

### Fazit für die Praxis

Solange eine größere randomisierte prospektive Studie zu dieser Fragestellung nicht zu Verfügung steht, bleibt die Durchführung der adjuvanten Chemotherapie auch bei EGFR-mutierten Patienten die Therapie der Wahl. Cisplatin/Vinorelbin scheint hier ein geeignetes Therapieschema zu sein.

### 3.4 Neoadjuvante Therapie bei EGFR-mutiertem NSCLC

Beim ESMO-Kongress 2018 präsentierte Zhong et al. eine randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich einer neoadjuvanten Therapie mit Erlotinib versus Cisplatin/Gemcitabin für Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC im Stadium III a mit N2-Befall [91]. Als Einschlusskriterium musste eine aktivierende EGFR-Mutation vorliegen. Zudem mussten die Patienten einen ipsilateralen Lymphknotenbefall aufweisen.

Insgesamt wurden 72 Patienten randomisiert, 37 erhielten Erlotinib 150mg/Tag für 42 Tage, 35 Patienten erhielten 2 Zyklen Cisplatin und Gemcitabin. Anschließend erfolgte die Operation. Postoperativ wurde die Erlotinibtherapie für 12 Monate, die Chemotherapie für 2 weitere Zyklen fortgesetzt. Eine Operation konnte bei 84% der Patienten unter Erlotinib und bei 69% der Patienten unter Chemotherapie durchgeführt werden. Die R0-Resektionsrate lag bei 73% versus 63%. Ein Down-Staging des Lymphknotenbefalls konnte bei 11% versus 3% erreicht werden. Im progressionsfreien Überleben findet sich ein deutlicher Vorteil für die Erlotinibtherapie mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 21,5 versus 11,9 Monaten.

#### Fazit für die Praxis

Vergleichbar zu den Erfahrungen mit der EGFR-TKI-Therapie in der adjuvanten Situation findet sich auch bei neoadjuvanter Gabe eine deutliche Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Bisher liegen aus dieser Studie noch keine Überlebensdaten vor. Da der Nachweis einer wirklichen Überlebenszeitverlängerung und einer Erhöhung der Heilungsrate durch eine neoadjuvante EGFR-TKI-Therapie bisher nicht erbracht ist, stellt ein solches Vorgehen keine Standardbehandlung dar. Standardtherapie in dieser Patientengruppe ist nach wie vor die Durchführung einer primären Operation mit einer anschließenden adjuvanten Chemotherapie.

## 4 Neoadjuvante und adjuvante Immuntherapie in den Stadien I–IIIA

2018 publizierten Forde et al. im NEJM die erste neoadjuvante Therapiestudie mit Nivolumab bei resektabilem NSCLC. Hier war durch 2 Gaben Nivolumab bei 12 von 20 Patienten eine mehr als 90%ige Reduktion vitaler Tumorzellen erreicht worden [20]. Diese Studie hat große Hoffnungen in den Therapieansatz einer neoadjuvanten Immuntherapie gesetzt.

Auf den letztjährigen ESMO-, WCLC- und dem diesjährigen ASCO-Kongress wurden 2 weitere Studien mit einer neoadjuvanten Immuntherapie vorgestellt.

Die **LCMC3-Studie** von Kwiatkowski et al. prüfte Atezolizumab als neoadjuvante Therapie. Das Studiendesign schloss Patienten im Stadium Ib bis IIIb ein. Die Patienten erhielten 2 Gaben Atezolizumab vor einer geplanten Operation, wurden anschließend operiert und erhielten danach die stadienangemessene adjuvante Behandlung. Optional durfte Atezolizumab danach bis zu 12 Monate lang weitergegeben werden [40].

Die Studie plante insgesamt 180 Patienten einzuschließen. Auf der ASCO-Tagung 2019 wurden nun die Ergebnisse von 101 Patienten vorgestellt. 10% der Patienten hatten EGFR-mutierte Tumoren, 1 Patienten einen ALK-positiver Tumor. Die PD-L1-Expression lag bei Tumoren von 29% der Patienten >50%. Von den 101 Patienten wurden 11 nicht operiert, 5 von ihnen wegen progredienter Erkrankung. Von den 90 operierten Patienten konnte bei 84 eine Responsekontrolle vorgenommen werden. 6 dieser 90 Patienten erreichten eine partielle Remission, 80 waren unter der Therapie stabil und 4 Patienten waren progredient. Bei der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate wiesen 19% der Patienten eine >90%ige Devitalisierung der Tumorzellen auf, 5% der Patienten hatten eine pathologisch komplett Remission. Eine >90%ige oder >50%ige Tumorregression war nicht mit dem Ausmaß der Tumormutationslast assoziiert. In der umfassenden Genanalyse der Tumorgewebeprobe war keine Korrelation mit spezifischen Genen nachweisbar.

Die Studie zeigt, dass die Atezolizumab-Monotherapie gut toleriert wurde und sicher appliziert werden konnte. 24% majore Remissionen und etwa 50% Regressionen >50% der Tumorzellen weisen auf eine gute Wirksamkeit der Therapie hin. Die Remission war nicht mit der PD-L1-Expression oder mit der Tumormutationslast korreliert. Aufgrund dieser Daten wurden nun eine randomisierte Phase-II-Studie mit dem Vergleich Atezolizumab versus Chemotherapie in der neoadjuvanten Situation initiiert.

Die neoadjuvante **NEOSTAR-Studie** von Cascone et al. wurde zuletzt auf der ASCO-Tagung 2019 präsentiert. Sie umfasste 44 Patienten im Stadium I bis III a mit Single-level N2. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert auf Nivolumab allein (3 mg/kg KG in 14-tägigen Intervallen) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (1 mg/kg KG an Tag 1). Nivolumab wurde präoperativ 3-mal gegeben. 3 bis 6 Wochen nach der letzten Immuntherapiedosis erfolgte dann die Operation [13].

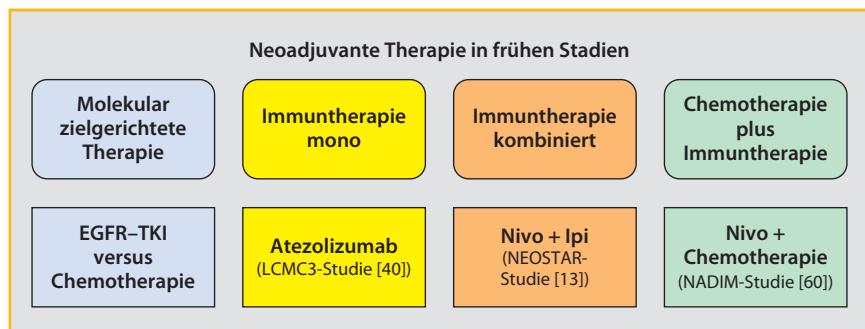
Von den 44 Patienten wurden 39 operiert, der Grund für die Nichtoperation war nur in einem Fall eine progrediente Erkrankung. Bei den 37 operierten Patienten betrug die majore Remissionsrate (>90% Tumorregression) 30%, aufgeteilt auf die Therapie lag die Rate unter Nivolumab-Monotherapie bei 19% und unter der Kombinationstherapie bei 44%. Eine komplett Remission wurde bei 10% unter Nivolumab und 38% unter Kombinationstherapie beobachtet. Bei 1 Patien-

ten war ein deutlicher Immunflair zu sehen. Hier waren im PET-CT eine deutliche Progredienz und Zunahme der FDG-Aufnahme während der Immuntherapie nachweisbar; in der anschließenden Operation ließ sich aber kein vitaler Tumor nachweisen. Hinsichtlich des radiologischen Tumoransprechens war eine Korrelation mit der prätherapeutisch erfassten PD-L1-Expression nachweisbar. Unerwartete Toxizitäten waren in der Studie nicht zu beobachten.

Auf der WCLC Tagung im September 2018 in Toronto und bei der ASCO-Jahrestagung 2019 präsentierte Provencio et al. eine erste Studie zur **kombinierten Chemo-Immuntherapie als neoadjuvante Therapie** [60]. Diese als NADIM bezeichnete Studie umfasste 46 Patienten im Stadium IIIA – also mit N2-Befall oder T4-Merkmal. Sie erhielten 3 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Nivolumab 360 mg. Dann erfolgte die Kontrolle des Ansprechens und anschließend eine Resektion des Tumors. Postoperativ wurde dann Nivolumab für 1 Jahr weitergegeben.

Die geplanten 3 Zyklen der Chemo-Immuntherapie erhielten 43 Patienten. Das klinische Ansprechen zeigte bei 6,5% eine CR und bei 72,5% eine PR. Kein Patient war unter der Therapie progredient. Eine Operation konnte bei 41 Patienten durchgeführt werden. Pathologisch wurde eine majore Remission (>90% avitalen Tumorzellen) bei 35 Patienten und somit bei 86% der operierten Patienten beobachtet. Eine komplett Remission lag bei 25 Patienten und somit bei 71% der operierten Patienten vor. Höhergradige postoperative Komplikationen lagen nicht vor.

Zur Studie liegen bisher leider nur die Remissionsraten und die pathologischen Befunde vor. Daten zum Überleben fehlen. Die Remissionsraten sind jedoch sehr beeindruckend und zeigen, dass eine neoadjuvante Chemo-Immuntherapie sicher und mit hoher Effektivität durchgeführt werden kann.



**Abbildung 7:** Konzepte zur neoadjuvanten Therapie in frühen Stadien des NSCLC.

### Fazit für die Praxis

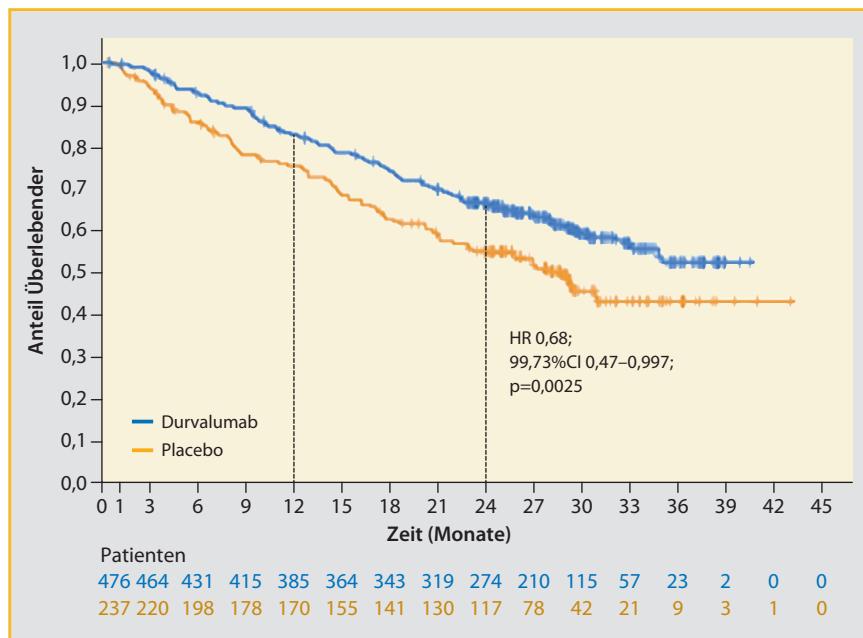
Mit der Arbeit von Forde [20] liegen nun drei neoadjuvante Studien mit Immuntherapie und etwas höherer Patientenzahl vor (Abb. 7). Mit der Monotherapie Atezolizumab oder Nivolumab wurden majore Remissionen (>90% Tumordevitalisierung) bei knapp 20% der Patienten beobachtet. In der Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab lag diese Rate bei 33%, mit kombinierter Chemo-Immuntherapie in der NADIM-Studie sogar bei 71%. Die Immuntherapie wurde über 2 oder 3 Gaben appliziert und hat somit die Operation um 6–9 Wochen verzögert. In dieser Zeit war eine kleine Anzahl der Patienten von <5% allerdings wieder progredient. Das gute Ansprechen auf die Therapie ist sicherlich bemerkenswert. Zur Überprüfung des Therapiekonzepts wurden inzwischen mehrere große randomisierte Phase-III-Studien initiiert. Diese Studien werden dann den Stellenwert einer neoadjuvanten Immuntherapie definieren. Hervorzuheben ist, dass die Studien mit einem sehr guten Biomarkerprogramm begleitet worden sind und dadurch die Hoffnung besteht, über die Evaluation von Biomarkern sogar Parameter für Tumoransprechen oder ein verlängertes Überleben zu gewinnen. Außerhalb einer klinischen Studie haben eine neoadjuvante Immuntherapie oder eine neoadjuvante Chemo-Immuntherapie ebenso wie eine adjuvante Immuntherapie zum jetzigen Zeitpunkt allerdings keinen Stellenwert.

## 5 NSCLC: Therapie des Stadium III

Die Standardtherapie eines lokal fortgeschrittenen nicht resektablen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms besteht in der Durchführung einer simultanen Chemo-Strahlentherapie. Die simultane Chemo-Strahlentherapie ist einer konsekutiven Chemotherapie gefolgt von einer Strahlenbehandlung überlegen. Sie erreicht 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 15%. Bisher konnten weder eine Induktions-Chemotherapie vor der simultanen Chemo-Strahlentherapie noch eine Konsolidierungs-Chemotherapie danach die Prognose der Patienten verbessern. Standardtherapie sind daher derzeit zwei voll dosierte Chemotherapiezyklen mit einer Strahlentherapie von 60 Gy–66 Gy.

### 5.1 Immunerhaltung nach simultaner Chemo-Strahlentherapie

Im November 2017 publizierten Antonia et al. im NEJM die PACIFIC-Studie [1]. In dieser Untersuchung erhielten Patienten im Stadium III nach einer Chemo-Strahlentherapie entweder eine Erhaltungstherapie mit dem PD-L1-Antikörper Durvalumab oder Placebo. In der Originalpublikation war durch die Durvalumab-Erhaltung ein deutlicher Vorteil im progressionsfreien Überleben nachge-



**Abbildung 8:** Gesamtüberleben mit und ohne Durvalumab-Erhaltung nach simultaner Chemo-Strahlentherapie von Patienten mit NSCLC im Stadium III – PACIFIC-Studie. Adaptiert nach [2].

wiesen worden, die Überlebensdaten waren jedoch noch sehr unreif. Insgesamt waren 713 Patienten in diese Studie aufgenommen worden, die Randomisierung war 2:1 erfolgt, sodass 476 Patienten Durvalumab und 237 Patienten Placebo erhalten hatten.

Updates zu den Langzeitergebnissen publizierten Antonia et al. im Dezember 2018 im NEJM [2] und 6 Monate später Gray et al. bei der ASCO-Jahrestagung 2019 [28] Update-Untersuchungen zu Langzeitergebnissen aus der Studie vorgestellt. Für die Gesamtgruppe ist die 3-Jahres-Überlebensrate im Durvalumab-Erhaltungsarm mit 57,0% nach wie vor signifikant höher als im Placebo-Vergleichsarm mit 43,5%: HR 0,68; 99,73%CI 0,47–0,997; p=0,0025 (Abb. 8). Die mediane Zeit bis zum Tod oder bis zum Auftreten einer Metastasierung lag im Durvalumabarm bei 28 Monaten verglichen zu lediglich 16 Monaten im Placebo-arm. Werden die Subgruppenanalysen zur Studie betrachtet, so ist die einzige Gruppe ohne signifikanten Vorteil im krankheitsfreien Überleben die Patientengruppe mit EGFR-mutierten NSCLC. Die Anzahl dieser Patienten war in der Studie klein und betrug 29 im Durvalumab-Arm und 14 im Placeboarm. An dieser Patientengruppe konnte kein Vorteil für die Durvalumab-Erhaltung nach-