

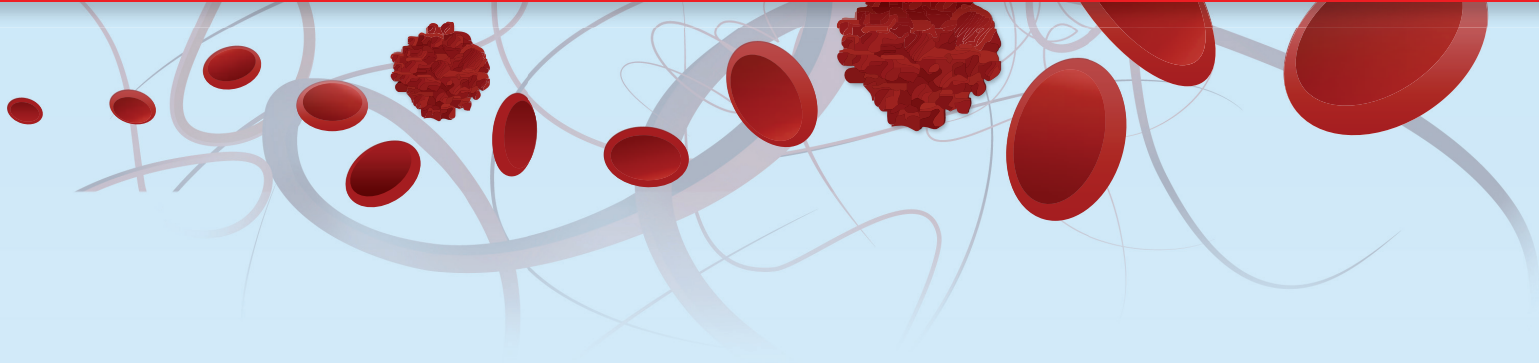


CONGRESS CORE FACTS

hematooncology.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt

Juni | 2017



ICML 2017

14. bis 17. Juni, Lugano

International Conference on Malignant Lymphoma 2017 in Lugano – klinisch Relevantes

Prof. Dr. med. Georg Heß, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz

www.hematooncology.com



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

vom 14. bis 17. Juni 2017 fand in Lugano die International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) statt. Auf dieser alle zwei Jahre stattfindenden Schwerpunktkonferenz werden regelmäßig die wichtigsten Entwicklungen auf dem Gebiet der malignen Lymphome vorgestellt und diskutiert.

In diesem Jahr ging es gleich in mehreren Vorträgen darum, wie sich toxische Effekte der Therapie beschränken oder eventuell sogar vermeiden lassen. Dabei wurde unter anderem der Stellenwert einer konsolidierenden Strahlentherapie nach einer kompletten Remission hinterfragt. Außerdem wurde evaluiert, inwiefern Chemotherapien durch gezieltere und weniger toxische therapeutische Alternativen ersetzt werden können. Wachsende Bedeutung kommt dabei unter anderem Immunkonjugaten zu, aber auch die allgegenwärtigen CAR-T-Zellen fanden in diesem Zusammenhang Erwähnung.

Ich würde mich freuen, wenn Sie mir über die Funktion „Ihre Meinung ist wichtig“ eine Rückmeldung zu diesem Bericht geben und wünsche Ihnen eine spannende und informative Lektüre.

Mit kollegialen Grüßen



Prof. Dr. med.
Georg Heß,
Medizinische Klinik
und Poliklinik,
Universitätsmedizin
Mainz

International Conference on Malignant Lymphoma 2017 in Lugano – klinisch Relevantes

Prof. Dr. med. Georg Heß, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz



Inzwischen findet die International Conference on Malignant Lymphoma, eine anerkannte Schwerpunkt-konferenz zu malignen Lymphomen, alle zwei Jahre in Lugano in der Schweiz statt. Bei der diesmaligen 14. Auflage wurden neue und aktualisierte Ergebnisse zu klinischen Studienprojekten vorgestellt und vielfach diskutiert. Einige Highlights der Veranstaltung, vor allem

mit Bezug zum klinischen Alltag, finden Sie hier kompakt nach Entitäten zusammengefasst.

Die meisten Daten werden heutzutage in zunehmend spezifischeren Subgruppen generiert. Gelegentlich finden sich aber auch noch interessante allgemeine Aspekte. Eine Analyse von Plasmaproben von über 2.000 Patienten (und über 1.500 Kontrollproben) konnte eine bisher vermutete Assoziation zwischen dem Vorliegen einer GB-Virusinfektion und dem Auftreten der meisten Lymphomentitäten unterstützen, mit Ausnahme des Morbus Hodgkin und der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) [1]. Das Einzelstrang-RNA-Virus gehört zur Gruppe der Flaviviren und ist verwandt mit dem Hepatitis-C-Virus. Interessant wird sein, ob sich diese Ergebnisse in anderen Serien bestätigen lassen und ob sich daraus eine prognostische, potentiell präventive oder therapeutische Konsequenz ergeben wird.

❖ Diffuses großzelliges Lymphom

Die Prognose von Patienten mit diffusem großzelligem Lymphom (DLBCL) hat sich in den letzten beiden Dekaden deutlich verbessert. So zeigte beispielsweise eine schwedische Registeruntersuchung eine deutliche Abnahme der durch die Erkrankung verlorenen Lebensjahre seit der Jahrtausendwende [2]. Während also allgemein die Prognose der Patienten verbessert erscheint, bleibt die Situation für Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Primärtherapie weiterhin schlecht. Diese Patienten frühzeitig zu identifizieren und gegebenenfalls besser und spezifischer zu behandeln, ist daher von großem Interesse. Das Konzept der "cell of origin" (COO) ist ein seit Jahren üblicher Ansatz für eine molekulare Klassifikation, allerdings weiterhin mit erheblichen Limitationen. Dlouhy et al. präsentierten Daten, die aus einer Analyse der TP53/CDKN2A- und NOTCH-Signalwege eine bessere Vorhersage ermöglichen sollen. Allerdings müssen diese Ergebnisse noch prospektiv validiert werden [3].

Erstlinientherapie

Nach der Serie enttäuschender Studien auf der letzten Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) gab es auch in Lugano keine bahnbrechenden neuen Studiendaten zur systemischen Primärtherapie aggressiver Lymphome. Ein Update zur sogenannten REMODL-B-Studie, die in einem komplexen Design unter anderem die Rolle von Bortezomib in der

Primärtherapie evaluierte, zeigte bei längerer Beobachtung in der Gesamtgruppe weiterhin keinen Vorteil für die Addition von Bortezomib zur Therapie mit R-CHOP (Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon) [4]. Einzig Patienten mit ABC-DLBCL und einem niedrigen Wert auf dem internationalen prognostischen Index (IPI) profitieren wohl. Die Daten scheinen aber kaum rechtfertigend genug zu sein, um den Einsatz außerhalb klinischer Studien zu proklamieren. In einer Analyse genetischer Risikofaktoren bei Patienten der GOYA-Studie, in der Obinutuzumab+CHOP (G-CHOP) gegen R-CHOP getestet wurde, zeigte sich eine negative Assoziation der Prognose bei Expression von BCL-2 in der Immunhistochemie für Patienten mit DLBCL [5]. Interessanterweise war ein zusätzlicher Nachweis von MYC-Positivität in der Immunhistochemie mit keiner weiteren Verschlechterung der Prognose assoziiert.

Zur Rolle der Radiotherapie wurden zwei relevante Studien vorgestellt: Von der französischen Arbeitsgruppe wurden die finalen Ergebnisse der 02-03-Studie vorgestellt [6]. Darin wurde der Stellenwert einer konsolidierenden Radiotherapie bei Patienten mit limitierter Erkrankung untersucht. Zusammenfassend zeigte sich, dass bei diesem Niedrigrisikokollektiv auf eine konsolidierende Radiotherapie verzichtet werden kann, wenn sich die Patienten in kompletter Remission befinden. Gleichsinnig konnte eine Analyse der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) belegen, dass auch beim Vorliegen eines Bulks im Falle einer kompletten Remission (CR) mit negativer Positronenemissionstomografie (PET) sicher auf eine Strahlentherapie verzichtet werden kann [7]. Mit einer solchen Strategie konnte im Vergleich bei 42% der Patienten auf eine Radiotherapie verzichtet werden. Umso bedauerlicher ist es, dass den Patienten im Alltag in dieser Situation weiterhin häufig eine PET-Untersuchung von den Kostenträgern verwehrt wird. In Konsequenz könnte hier deutlich Toxizität eingespart werden.

Die wachsende Bedeutung der Immunkonjugate und die Möglichkeit, dass diese die Primärtherapie verändern könnten, zeigen die Daten der POLA-R-CHP-Studie. In dieser Studie wurden Patienten mit unbehandeltem DLBCL mit einer Kombination des Anti-CD79b-Antikörperkonjugats Polatuzumab und R-CHP behandelt [8]. Das Gesamtansprechen lag bei 91%. Bei den Patienten mit COO war die CR-Rate bei ABC-DLBCL 91% und bei GCB-DLBCL 86%. Bei kleiner Fallzahl kann hier aber sicher noch keine Umkehr des schlechteren Risikos konstatiert werden, auch wenn die Ergebnisse sicher spannend sind. Eine internationale randomisierte Studie wird das Potential der Kombination in den kommenden Jahren prüfen.

Fazit

- Zurzeit gibt es keine Veränderungen in der primären Systemtherapie.
- Die Strahlentherapie kann selektiver eingesetzt werden.

Rezidivtherapie

Im Gegensatz zur Primärtherapie wurde bei Patienten mit rezidivierter Erkrankung eine Vielzahl von neuen oder aufgefrischten Resultaten zu neuen Therapieansätzen präsentiert.

Eines der spannendsten Abstracts stellte erstmals die Ergebnisse der Inhibition von EZH2 bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) und DLBCL vor [9]. EZH2 ist ein epigenetischer

Regulator und bei verschiedenen Tumorerkrankungen von zentraler Bedeutung. Bei ungefähr 20% aller FL und DLBCL finden sich aktivierende Mutationen des Gens. Tazemetostat ist ein selektiver Inhibitor von EZH2 und hat insbesondere bei Vorliegen der mutierten Form des Gens im Zellkulturexperiment Aktivität gezeigt. Die Studie untersuchte jetzt die Effekte sowohl bei Patienten mit FL und DLBCL mit unmutiertem, aber insbesondere mit mutiertem EZH2. Berichtet wurde von insgesamt 203 Patienten, die in der Regel intensiv vorbehandelt waren. Aus allen Gruppen waren mehr als die Hälfte der Patienten auf die letzte Therapie refraktär. Die Verträglichkeit der Therapie war sehr gut. Hauptnebenwirkungen waren Veränderungen des Blutbildes. Es zeigte sich, dass insbesondere die Patienten mit einer Mutation gut auf die Therapie ansprachen: 92% aller FL und 29% aller DLBCL mit Mutation sprachen auf die Monotherapie an. Demgegenüber war das Ansprechen bei unmutierten Fällen deutlich geringer (26% und 15%). Während in der Regel partielle Remissionen (PR) beobachtet wurden, zeigte sich insbesondere bei Patienten mit unmutiertem EZH2 und einem DLBCL eine komplette Remission (8%). Ein weiteres interessantes Phänomen war das Aufflammen von Tumorsymptomen (tumor flare) bei einigen Patienten. Die begleitende molekulare Analyse ergab, dass EZH2- und MYD88-Mutationen positive Prädiktoren auf ein Ansprechen waren. Demgegenüber waren MYC-, TP53- und HIST1H1E-Veränderungen prognostisch negativ.

Ansprechen auf Tazemetostat

Bestes Ansprechen	FL EZH2 mutiert (n = 13)	FL EZH2 unmutiert (n = 54)	DLBCL EZH2 mutiert (n = 17)	DLBCL EZH2 unmutiert (n = 119)
Objektive Ansprechrates (CR+PR)	12 (92%)	14 (26%)	5 (29%)	18 (15%)
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (8%)	3 (6%)	0	10 (8%)
Partielles Ansprechen (PR)	11 (85%)	11 (20%)	5 (29%)	8 (7%)
Stabile Erkrankung (SD)	1 (8%)	23 (43%)	6 (35%)	22 (18%)
SD und Weiterführung der Studienmedikation	1 (8%)	12 (22%)	1 (6%)	4 (3%)
Progression	0	13 (24%)	6 (35%)	60 (50%)
Keine Daten/Status unbekannt	0	4 (7%)	0	19 (16%)
Mediane Zeit (Wochen) zum ersten Ansprechen	11,9 (6,9–35,9)	15,2 (8,1–32,1)	8,3 (4,6–48,1)	8,5 (5,3–24,7)

FL = follikuläres Lymphom, DLBCL = diffuses großzelliges B-Zelllymphom

Tab. 1: Ansprechen von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) und diffusem großzelligem Lymphom (DLBCL) mit mutiertem und unmutiertem EZH2-Gen auf die Behandlung mit Tazemetostat (modifiziert nach [9])

Fazit

- Die Inhibition von EZH2 stellt ein neues interessantes Therapieprinzip mit guter Verträglichkeit und spannender Monoaktivität dar.
- Kombinationsdaten werden von besonderem Interesse sein.

Neu vorgestellt wurden auch die Ergebnisse zu Copanlisib, einem Inhibitor der Phosphoinositid-3-Kinase(PI3K)-alpha/delta, beim DLBCL [10]. 67 Patienten wurden behandelt. Das mediane Alter lag bei 69 Jahren und 40% hatten mehr als zwei Vortherapien. Klassentypisch waren die relevantesten Nebenwirkungen Hypertension, Diarrhoe und Hyperglykämie. Das Gesamtansprechen betrug 20%. Allerdings sprachen 38% aller ABC-DLBCL an, gegenüber 14% der GCB-Lymphome. Das würde für eine präferentielle Weiterentwicklung sprechen. Allerdings war

das progressionsfreie Überleben (PFS) mit 84 Tagen kurz – eine alleinige Monotherapie dürfte wenig erfolgversprechend sein.

Die CAR-T-Zelltherapie ist ein vielversprechendes Therapieprinzip, zu dem es weltweit eine Vielzahl aktiver Studien gibt. Im Rahmen des Meetings wurden Updates zu zwei wichtigen Studien bei aggressiven Lymphomen präsentiert. Schuster präsentierte die aktuellen Ergebnisse der JULIET-Studie, bei der ein CD19-CAR (CT019) eingesetzt wird [11]. In dieser Phase-II-Studie wurden Patienten mit rezidiviertem und refraktärem DLBCL behandelt. Insgesamt wurden 141 Erkrankte eingeschlossen. Bei Patienten mit einer Nachbeobachtung von mehr als drei Monaten fand sich eine Gesamtansprechrate von 59% mit einer CR-Rate von 43%. Letztere Patienten blieben im weiteren Verlauf in kompletter Remission. Nach sechs Monaten behielten noch 79% der ansprechenden Patienten ihre Remission. Wie von früheren Untersuchungen bekannt, stellte das Auftreten eines Zytokin-Release-Syndroms eine Komplikation dar, die zum Teil den Einsatz von Tocilizumab erforderlich machte.

Ein zweites Update betraf die sogenannte ZUMA-1-Studie zum Einsatz des Anti-CD19-CAR-T-Zellkonstrukts axi-cel [12]. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 111 Patienten eingeschlossen und Daten von 101 Patienten waren verfügbar (77 DLBCL, 24 PMBCL). Die Ansprechrate lag insgesamt bei 82% mit einer CR-Rate von 54%. Es gab keine signifikanten Unterschiede bei der Analyse nach COO. Das mediane PFS lag bei 5,9 Monaten.

Neben den CAR-T-Zelltherapien wurden auch aktualisierte Daten zu verschiedenen Checkpoint-modulierenden Substanzen gezeigt. Palomba et al. stellten die Daten einer Interimsanalyse zur Kombination des Anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab in Kombination mit Obinutuzumab bei Patienten mit refraktärem/rezidiviertem DLBCL (n = 23) und FL (n = 26) vor [13]. 42 Patienten konnten nach zehn Zyklen hinsichtlich des Ansprechens untersucht werden. Dabei zeigte sich ein Gesamtansprechen von 57% für die FL-Patienten und nur von 16% für die Patienten mit DLBCL. Interessant war, dass – wie auch in anderen Untersuchungen – eine hohe CD8-Zellzahl und eine Infiltration des Tumors mit einem besseren Ansprechen assoziiert waren. Inwiefern sich das für eine optimierte Patientenselektion nutzen lässt, ist eine der Fragestellungen der Zukunft.

Eine besondere Suszeptibilität gegenüber Checkpointinhibitoren scheint das primäre mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) aufzuweisen. Zinzani et al. stellten die aktualisierten Daten der KEYNOTE-170-Studie zu Pembrolizumab bei Patienten mit rezidiviertem PMBCL vor [14]. Von 29 hinsichtlich des Ansprechens auswertbaren Patienten zeigten zwölf (41%) ein objektives Ansprechen. Vier davon zeigten ein komplettes Ansprechen. Diese Daten sind sicherlich sehr motivierend, um bei dieser Erkrankungsgruppe immuntherapeutische Ansätze in die Therapie zu integrieren.

Fazit

- Immuntherapien werden verstärkt Einzug in die Therapie maligner Lymphome halten.
- Das Nebenwirkungsspektrum unterscheidet sich von etablierten Therapien.
- Der optimale Einsatz muss noch definiert werden.

Auch zu bereits länger etablierten, aber für DLBCL noch nicht zugelassenen Substanzen wurden neue Studienergebnisse im Rezidiv vorgestellt. Die kanadische Studiengruppe hatte die Kombination von R-GDP (Rituximab+Gemcitabin+Dexamethason+Cisplatin) mit Ibrutinib im Rezidiv im Rahmen eines Pick-the-Winner-Designs geprüft. Evaluiert wurde das Gesamtansprechen nach drei Zyklen der Therapie [15]. Bei geringer Fallzahl im Ibrutinibarm (16 Patienten) zeigte sich keine Verbesserung der Ansprechrates, jedoch eine fassbare Steigerung der Infektionsrate, was zu einer Beendigung dieses Studienarms führte. Der unselektionierte Einsatz von Ibrutinib in der vorliegenden Studie könnte allerdings problematisch hinsichtlich der Interpretation der Daten sein, besonders im Hinblick auf die bisherigen Daten zur Wirksamkeit bei Nicht-GCB-DLBCL. Ein abschließendes Urteil sollte erst nach weiteren Untersuchungen gefällt werden.

Lenalidomid wird seit einigen Jahren im Rahmen klinischer Studien beim DLBCL eingesetzt. Besonders gut wirksam scheint insbesondere die Kombination mit einem monoklonalen Antikörper – in der Regel ist dies bis heute Rituximab. Die Kombination von Lenalidomid mit einem CD19-Antikörper (MOR208) zeigte eine Ansprechrates von 56% – bei 32% kompletten Remissionen. Die Verträglichkeit war hierbei der einer alleinigen Lenalidomidtherapie gleichzusetzen [16]. Die Kombination wird zurzeit in einer Phase-II-Studie untersucht, die in den USA zur Zulassung führen könnte.

Ansprechen auf den Zweitgenerationsimmunmodulator Lenalidomid +/- CD20 in R/R DLBCL*

Lenalidomidmonotherapie (Phase II/III)		Lenalidomid+Rituximab (Phase II)		Lenalidomid+Obinutuzumab (Phase II)		Lenalidomid+MOR208 (Phase II; vorläufige Daten)	
Anzahl Patienten	n = 51	Anzahl Patienten	n = 32	Anzahl Patienten	n = 71	Anzahl Patienten	n = 34
ORR	28%	ORR	28%	ORR	45%	ORR	56%
CR	10%	CR	22%	CR	16%	CR	32%
Medianes PFS, Wochen	13,6	Medianes PFS, Monate	3,7	Medianes PFS, Monate	4,1	Medianes PFS, Monate	N/A

*Separate Studien und Patientenpopulationen. Nicht zum Vergleich.

R/R = rezidiert/refraktär, DLBCL = diffuses großzelliges B-Zelllymphom, ORR = Gesamtansprechrates, CR = komplette Remission, PFS = progressionsfreies Überleben, N/A = nicht verfügbar

Tab. 2: Ansprechen von Patienten mit refraktärem oder rezidiertem DLBCL auf eine Therapie mit Lenalidomid allein oder in Kombination mit monoklonalen Antikörpern (modifiziert nach [16])

❖ Mantelzelllymphom

Eine der intensivsten Diskussionen beim Mantelzelllymphom (MCL) zielt auf die Möglichkeit zur differentiellen Therapie bei Patienten in der Primärtherapie ab. Studien der vergangenen Jahre haben erste Hinweise darauf geliefert, welche Patienten eventuell zurückhaltender behandelt werden könnten oder welche ein hohes Krankheitsrisiko aufweisen, wenngleich die prospektive Bestätigung eines adaptiven Vorgehens noch aussteht. Dreyling et al. konnten nun unter anderem den Stellenwert der Expression (> 50%) von p53 bei Patienten mit MCL unterstreichen, die – unabhängig vom MIPI (MCL International Prognostic Index) und der KI-67-Expression – mit einem schlechteren Überleben assoziiert ist [17]. Die SOX11-Expression hingegen hatte keinen Einfluss auf die Prognose. Da die Immunhistochemie sich im Alltag leicht durchführen lässt, könnten diese Ergebnisse leicht in die Routine übertragen und gegebenenfalls in individuellen

Entscheidungssituationen mit betrachtet werden. Im gleichen Sinne zeigten die Ergebnisse einer italienischen Untersuchung ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einer KMT2D-Mutation oder einer TP53-Mutation nach einer Hochdosistherapie [18]. Zusammenfassend sind zukünftig sicherlich bessere Instrumente zur Charakterisierung von Hochrisikokollektiven vorhanden. Die therapeutische Konsequenz wird aber noch zu zeigen sein.

Erstlinientherapie

Die Chemotherapie zu ersetzen, scheint aufgrund der therapieassoziierten Nebenwirkungen sehr attraktiv. Wang und Kollegen untersuchten bei Patienten mit unbehandeltem MCL eine Vorbehandlung mit Ibrutinib und Rituximab vor der anschließenden konsolidierenden Chemotherapie (Hyper-CVAD [Cyclophosphamid+Vincristin+Doxorubicin+Dexamethason]), die im Falle einer CR nach Induktionstherapie auf vier Zyklen reduziert wurde [19]. Die Ansprechrates auf das Vorgehen war ausgezeichnet, mit einem Ansprechen von 100% und 80% kompletten Remissionen. Da die Chemotherapie weiterhin mit einer erheblichen Toxizität assoziiert war, wird auf den Ergebnissen aufbauend konsequent eine weitere Reduktion der Chemotherapie angestrebt.

Rezidivtherapie

Ein Update der RAY-Studie bestätigte die früheren Ergebnisse des Vergleiches von Ibrutinib und Temsirolimus bei Patienten mit rezidiertem MCL [20]. Insbesondere bestätigte sich, dass Patienten mit wenigen Vortherapien die dauerhaftesten Remissionen unter Ibrutinib verzeichneten.

Die Einführung von Ibrutinib hat die Rezidivtherapie des MCL signifikant verändert. Dennoch rezidiert die Mehrzahl der Patienten weiterhin und optimale Kombinationen scheinen notwendig, um die Remissionstiefe zu verbessern und die Remissionsdauer zu verlängern. Im Rahmen des Meetings in Lugano wurden verschiedene Optionen vorgestellt. Aufgrund der hohen Monoaktivität von Ibrutinib und Venetoclax und den bereits vorliegenden guten Daten beispielsweise aus der CLL erscheint die Kombination beider besonders interessant. Tam stellte die Ergebnisse einer australischen Phase-II-Kombinationsstudie vor [21]. Alle Patienten waren bis auf eine Ausnahme erheblich vorbehandelt (medianes Alter 68, mediane Anzahl an Vortherapien 2). Die Patienten erhielten zunächst alle Ibrutinib für vier Wochen, erst dann wurde eskalierend Venetoclax hinzudosiert. Die Behandlung wurde bis zur Tumorprogression fortgesetzt. Insgesamt wurden 24 Patienten in die Studie eingeschlossen, hiervon werden zurzeit noch 18 Patienten weiterhin behandelt. Die Ansprechrates nach vier Monaten war zwar mit 71% vergleichbar mit einer Ibrutinibmonotherapie, jedoch war die Rate kompletter Remission mit 63% sehr hoch. Die CR waren dabei meist durchflusszytometrisch negativ auf eine minimale Resterkrankung (MRD). Zum Zeitpunkt des medianen Nachbeobachtungszeitraums von acht Monaten betrugen das mediane PFS und das OS 74% und 81%. Trotz der sequenziellen Dosierung kam es zu einer Tumorlyseproblematik bei zwei Patienten beim Start mit Venetoclax, sodass in der Folge die Startdosis für Venetoclax von 50 mg auf 20 mg reduziert wurde. Eine in Posterform vorgestellte Kombinationsstudie von Obinutuzumab, Venetoclax und Ibrutinib zeigte ebenfalls eine gute

Durchführbarkeit der Kombinationstherapie und vielversprechende erste therapeutische Effizienz [22].

Buparlisib ist ein neuer Pan-PI3K-Inhibitor, dessen Wirksamkeit in Kombination mit Ibrutinib für Patienten mit verschiedenen Lymphomen untersucht wurde [23]. Unter der kombinierten Gabe kam es zu Nebenwirkungen (GI-Toxizität, Hautausschlag), die eine Reduktion der ursprünglichen Dosierung notwendig machten. Die meisten Patienten mussten zudem die Dosis im Verlauf reduzieren. Allerdings fand sich auch eine beeindruckende Ansprechrate. Sie betrug 100% beim MCL, bei den anderen Entitäten waren die Ergebnisse schlechter. Die Kombination scheint effektiv. Ob sie sich jedoch gegenüber anderen – offensichtlich besser verträglichen – Kombinationen durchsetzen wird, bleibt abzuwarten.

❖ T-Zell-Lymphome

Erstlinientherapie

Gleeson et al. präsentierten eine randomisierte Phase-II-Studie, in deren Rahmen Patienten mit T-Zell-Lymphomen entweder mit CHOP oder einer Kombination aus Methylprednison, Gemcitabin und Cisplatin als Primärtherapie behandelt wurden [24]. Die Studie wurde nach einem Urteil des Sicherheitskomitees vorzeitig abgebrochen, da der primäre Endpunkt – eine Verbesserung der CR-Rate am Behandlungsende – nicht mehr erreicht werden konnte. Zudem zeigte sich eine signifikant höhere Rate an relevanten Nebenwirkungen, insbesondere an febrilen Neutropenien. Der alte Standard CHOP bleibt daher bestehen, auch wenn für jüngere Patienten der Einsatz von CHOEP (CHOP+Etoposid) sicherlich zu erwägen ist.

Zur Rolle der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) im Rahmen der Primärbehandlung der T-Zell-Lymphome stellte die LYSA eine Matched-Pair-Analyse vor [25]. Bei dieser Analyse wurden die Daten von 527 Patienten ausgewertet und zuletzt 146 gematchte Patienten identifiziert, die bei einer PR oder CR nach Induktionstherapie entweder eine ASZT erhielten oder nicht. Es zeigte sich kein Vorteil zugunsten einer ASZT – im Widerspruch zur heute häufig angewandten Praxis. Lediglich der Remissionsstatus am Ende der Induktion war prädiktiv. Eine CR war hierbei mit einer besseren Prognose assoziiert.

„Mit diesen Daten bleibt die Datenlage heterogen und kontrovers – an einer individualisierten Entscheidung führt meines Erachtens zurzeit kein Weg vorbei.“ *Prof. Dr. med. Georg Heß*

❖ Marginalzonenlymphom (MZL)

Primärtherapie

In Lugano wurde die Subgruppenanalyse der MZL-Patienten aus der GALLIUM-Studie erstmalig vorgestellt [26]. Im Gegensatz zum follikulären Lymphom ergab sich hier kein Vorteil in Bezug auf Ansprechrate, progressionsfreies Überleben oder Gesamtüberleben beim Vergleich von Obinutuzumab und Rituximab (PFS nach drei Jahren 75% vs. 78%). Allerdings fand sich eine fassbare höhere Toxizität (Grad 3–5) bei den Patienten, die mit Obinutuzumab behandelt wurden.

In Konsequenz bleibt Rituximab weiterhin der Standardpartner für die Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit MZL.

Ein ganz anders gelagerter Therapieansatz ist der Einsatz von Makroliden als Antitumor-medikation. Dies war im Übrigen schon einmal vor über 20 Jahren diskutiert worden. Clarithromycin wurde dementsprechend bei 55 Patienten mit extranodalem MZL eingesetzt [27]. Häufig fand sich eine (chronische) Infektion in der Anamnese. Interessanterweise sprachen 47% auf die Therapie an. 24% der Patienten zeigten eine komplette Remission. Der Entzug des infektiösen Stimulus hat bei verschiedenen MZL bereits zu Remissionen geführt, womit sich diese Ergebnisse gut einpassen. Die in einer nächsten Stufe vorgesehene Kombination mit Lenalidomid scheint aus meiner Sicht jedoch nur für Patienten mit einem fehlenden Ansprechen auf Clarithromycin gerechtfertigt. Randomisierte Studien wären für diesen Therapieansatz wünschenswert.

Fazit

- Neue Antikörper sind bisher ohne Effekt und ohne Konsequenz für den Therapiestandard.
- Bei MZL mit Assoziation zu chronischen Infekten ist eine antiinfektiöse Therapie grundsätzlich zu bedenken.

❖ Follikuläres Lymphom

Eine große retrospektive Untersuchung zur Transformation follikulärer Lymphome zeigte, dass der Einsatz von Rituximab das Risiko signifikant reduziert. Hierbei scheint es auch einen quantitativen Effekt zu geben. So zeigte sich bei Patienten mit Erhaltungstherapie gegenüber Patienten, die nur in der Induktion Rituximab erhielten, eine weiter reduzierte Transformationsfrequenz [28].

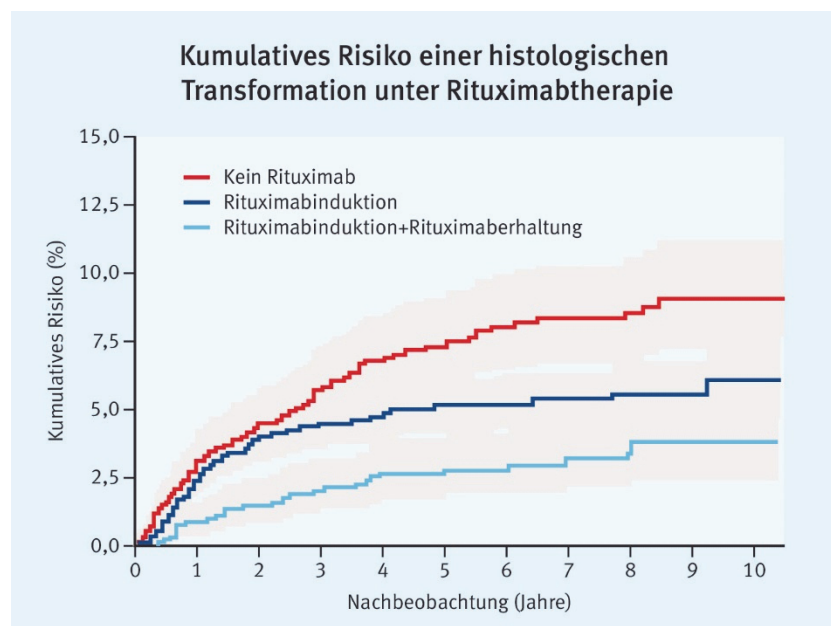


Abbildung 1: Transformationsfrequenz follikulärer Lymphome bei Patienten ohne Rituximabtherapie, mit Rituximab in der Induktionstherapie und mit Rituximab als Induktions- und Erhaltungstherapie (modifiziert nach [28])

Auch wenn ob dieser und weiterer Verbesserungen der vergangenen Jahre der Eindruck entstehen könnte, Patienten mit follikulärem Lymphom hätten eine normale Lebenserwartung, zeigte eine Untersuchung an 1.643 Patienten, die in Lyon und an der Mayo-Klinik behandelt wurden, dass weiterhin die Lymphomerkkrankung die führende Todesursache für Erkrankte darstellt. Gleichzeitig zeigte sich, dass eine therapieassoziierte Toxizität ebenfalls zur Letalität beiträgt. Von daher bedarf es weiterhin einer Optimierung der Therapieoptionen [29]. Einige Ergebnisse dazu wurden in Lugano präsentiert.

Erstlinientherapie

Zum jetzigen Zeitpunkt sind Chemoimmuntherapien weiterhin der Standard für die Primärbehandlung der Mehrzahl von Patienten mit FL. Auf dem ASH-Kongress wurden erstmals die Resultate der GALLIUM-Studie vorgestellt, bei der sich für Patienten mit FL ein Vorteil von Obinutuzumab gegenüber Rituximab fand [30]. Welche Bedeutung die Chemotherapie für die Kombination hat, wurde jetzt in einer Detailanalyse erstmals in Lugano gezeigt [31]. Dabei zeigten sich in allen Therapiearmen bessere Resultate in Kombination mit Obinutuzumab. Auch wenn die Analyse keine ausreichende Power hatte, war das 3-Jahres-PFS nicht nur für die Antikörper, sondern auch für die Chemotherapie jeweils unterschiedlich: Obinutuzumab+Bendamustin 84%, Obinutuzumab+CHOP 81% und Obinutuzumab+Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon 71%. Die entsprechenden Rituximabkombinationen erreichten 76%, 76% und 64%. Von besonderem Interesse war auch nochmals die Betrachtung der Toxizitäten. Auch wenn sich im Bereich der Grad-3–5-Toxizitäten eine erhöhte Rate an Neutropenien bei der Kombination von CHOP mit Rituximab (R) oder Obinutuzumab (G) zeigten (55% und 71%) war der relevante Endpunkt der Infektionsrate insbesondere bei den Kombinationen mit Bendamustin (B) zu verzeichnen (B-R/G 20% und 26% vs. CHOP-R/G 12% und 12%). Die stärker ausgeprägte Lymphopenie dürfte wohl ursächlich im Zusammenhang mit dieser Beobachtung stehen. Dies sollte Behandlern unbedingt bewusst sein beziehungsweise verdeutlicht werden.

Ob die Chemoimmuntherapie in Zukunft durch eine chemotherapiefreie Behandlung ersetzt werden kann, wird gerade in zahlreichen Studien untersucht. Während die Daten der RELEVANCE-Studie mit Spannung erwartet werden, in der eine Chemoimmuntherapie mit Lenalidomid+Rituximab verglichen wird, wurden in Lugano noch einmal die finalen Ergebnisse der ALLIANCE-Studie vorgestellt, bei der in einem Phase-II-Design Lenalidomid und Rituximab bei unbehandelten Patienten mit FL evaluiert wurde [32]. 65 Patienten wurden eingeschlossen und 51 komplettierten zwölf Zyklen. Insgesamt 40% der Patienten erlitten im Therapieverlauf eine Infektion (Grad 3/4: 11%). Die Ansprechrates war beeindruckend. 95% der Patienten sprachen auf die Behandlung an und 72% erreichten eine CR. Das PFS nach vier Jahren war 73%. Sicherlich sind diese Daten weiterhin sehr vielversprechend.

Noch ist die Rolle der Inhibitoren der Brutontyrosinkinase (BTK) beim FL unklar. Erste Resultate zu Ibrutinib geben ein durchaus widersprüchliches Bild hierzu ab. Der Zweigenerations-BTK-Inhibitor BGB-3111 wurde jetzt in Kombination mit Obinutuzumab bei Patienten mit CLL und FL untersucht [33]. Von den 13 Patienten mit FL sprachen 82% an und fünf Patienten erreichten eine

CR. Diese Daten heben sich – bei natürlich sehr kleiner Fallzahl und vorläufiger Analyse – von den bisherigen Erfahrungen ab. Sie sind aber dennoch vielversprechend und eröffnen eine neue Perspektive auf die BTK-Inhibition beim FL.

Fazit

- Die Überprüfung eines therapeutischen Fortschritts beim FL bleibt schwierig.
- Die Einschätzung des Stellenwerts bereits seit einigen Jahren evaluierter neuer Therapieoptionen kann zeitnah erfolgen, was die therapeutischen Algorithmen verändern könnte.

Rezidivtherapie

Neben Chemotherapie, Antikörpertherapie und neuen zielgerichteten Substanzen werden natürlich auch die neuen Möglichkeiten der Immuntherapie beim FL evaluiert. Die Kombination von Pembrolizumab (bis 16 Zyklen) in Kombination mit Rituximab (nur vier Gaben) bei 27 Patienten mit rezidiviertem FL erbrachte hierbei eine Ansprechrates von 80% [34]. 60% der Patienten erreichten eine CR. Insgesamt war die Therapie gut verträglich. Noch ist die Nachbeobachtung kurz und die Stabilität der Remission – insbesondere nach Therapieende – muss abgewartet werden. Dennoch ist der Ansatz sehr vielversprechend und bietet viele Einsatzmöglichkeiten, zum Beispiel auch im Rahmen abgekürzter Chemotherapien und Konsolidierungsstrategien sowie zur Elimination minimaler Resterkrankungen.

Ein Update erhielten die Ergebnisse zur Kombination von Lenalidomid und Obinutuzumab [35]. Dabei lag die Ansprechrates bei 74%, die CR-Rates bei 44%, das 1-Jahres-PFS bei 76% und das OS bei 89%. Auch wenn die Zusammensetzung der Patientengruppe kein Hochrisikokollektiv darstellt, erhöhen diese Daten die Spannung in Bezug auf die erwarteten Ergebnisse der RELEVANCE-Studie.

CC-122, eine Cereblon-modulierende Substanz, wurde ebenfalls in Kombination mit Obinutuzumab evaluiert [36]. Bei Patienten mit DLBCL und FL/MZL zeigte sich die klassen-typische Hämatotoxizität bei ansonsten guter Verträglichkeit der Kombination. Das Ansprechen war mit 75% für Patienten mit FL/MZL als vielversprechend einzuschätzen, jedoch prinzipiell nicht unterschiedlich zu vergleichbaren Kombinationen etablierter Substanzen.

❖ Chronische lymphatische Leukämie

Primärtherapie

Eines der Highlights des Meetings – und mit dem Best Abstract Award ausgezeichnet – waren die von Cramer et al. vorgestellten Daten der CLL2-BAG-Studie zur Therapie mit Bendamustin gefolgt von Venetoclax und Obinutuzumab [37]. Dabei erhielten Patienten mit einer hohen Tumorlast (> 25 Lymphozyten/nl) zunächst eine tumorreduzierende (debulking) Chemotherapie mit Bendamustin über zwei Zyklen, dann sechs Zyklen Obinutuzumab und Venetoclax als Induktion, gefolgt von einer Dauertherapie mit Venetoclax und dreimonatlichen Infusionen von Obinutuzumab bis zum Therapieversagen, dem Erreichen einer MRD-Negativität oder der Komplettierung von 24 Monaten. In die Studie wurden sowohl unbehandelte als auch behandelte

Patienten eingeschlossen. Es wurden die Daten von 63 Patienten vorgestellt. Insgesamt wiesen 27% eine 17p- oder TP53-Mutation auf. 74% hatten einen unmutierten Status der variablen Region der schweren Immunglobulinkette (IGHV). Bei insgesamt guter Verträglichkeit zeigte sich ein sehr gutes Ansprechen von 95% (100% der unbehandelten und 90% der vortherapierten Patienten). In der Gesamtgruppe erreichten 40% eine CR oder eine CR/CRi (komplette Remission mit inkompletter Knochenmarkremission). Sollte sich während der Nachbeobachtung die Stabilität der erreichten Remissionen bestätigen, könnte die Kombination zukünftig ein möglicher Standard werden.

Ansprechen auf Bendamustin+Venetoclax+Obinutuzumab nach IWCLL-Kriterien

	Alle Patienten (n = 63)	Keine Vortherapie (n = 34)	Rezidiert/refraktär (n = 29)
Ansprechen			
CR	5 (8%)	3 (9%)	2 (7%)
Unbestätigte/klinische CR/CRi*	20 (32%)	14 (41%)	6 (21%)
PR	35 (56%)	17 (50%)	18 (62%)
SD	–	–	–
Progression	3 (5%)	–	3 (10%)
Gesamtansprechrte	60 (95%)	34 (100%)	26 (90%)

* Fehlende CT-Untersuchung und/oder Knochenmarkbiopsie

CR = komplette Remission, CRi = komplette Remission mit inkompletter Knochenmarkremission, PR = partielle Remission, SD = stabile Erkrankung, IWCLL = internationale CLL-Arbeitsgruppe

Tab. 3: Ansprechen von Patienten mit CLL und hoher Tumorlast auf eine Debulkingtherapie mit Bendamustin gefolgt von Obinutuzumab+Venetoclax (modifiziert nach [37])

Fazit

- Eine Reduktion der Chemotherapie ist möglich.
- Kombinationen neuer zielgerichteter Therapien sind hoch aktiv und haben das Potential, die Standardtherapie abzulösen.

Die Notwendigkeit zur Dauertherapie und die Belastung für das Gesundheitswesen sind Gründe für einen möglichst selektiven Einsatz zielgerichteter Therapien, ohne jedoch Risikogruppen einer möglicherweise schlechteren Therapie zuzuführen. Von daher hat die Identifikation von Risikofaktoren eine große Bedeutung. Kipps et al. stellten die Ergebnisse einer gepoolten Analyse von drei Phase-III-Studien zur CLL und Ibrutinib vor, bei der insbesondere molekulare Risikofaktoren evaluiert wurden [38]. Dabei zeigte sich, dass bei den mittels Chemotherapie behandelten Patienten für die Faktoren Anzahl der Vortherapien, unmutierter IGHV-Status, komplexer Karyotyp, männliches Geschlecht, Performancestatus nach Eastern Cooperative Oncology Group > 0, Bulk und Erhöhung der Laktatdehydrogenase ein prognostischer Unterschied bestand. Demgegenüber hatte nur die Anzahl der Vortherapien einen Einfluss auf die Resultate der Behandlung mit Ibrutinib. Eine del11q war darüber hinaus mit einer besonders günstigen Prognose assoziiert. Zusammengefasst ist die BTK-Inhibition geeignet, negative Risikofaktoren zu überwinden. Bei Vorliegen dieser sollte von daher der Einsatz entsprechender Medikamente überdacht werden.

Rezidivtherapie

Der rasche Fortschritt in den vergangenen Jahren, mit Einführung zahlreicher neuer Substanzklassen, hat die Evaluation neuer Kombinationen zur Folge. Ublituximab ist ein innovativer Anti-CD20-Antikörper und TGR-1202 ein PI3K-delta-Inhibitor mit wohl verbessertem Nebenwirkungsprofil. Beide wurden in Kombination mit Ibrutinib bei Patienten mit CLL und rezidierten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) evaluiert.

In einer ersten Studie wurde die Kombination von Ublituximab und Ibrutinib im Vergleich zu einer Monotherapie mit Ibrutinib bei Patienten mit Hochrisiko-CLL im Rezidiv randomisiert geprüft [39]. Das Ansprechen für die Kombination lag bei 80% versus 47% für die Monotherapie. Allerdings zeigte sich bisher kein Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens.

Die Kombination von Ublituximab, TGR-1202 und Ibrutinib wurden in einer zweiten Studie untersucht [40]. Der größte Teil der Patienten innerhalb der Studie hatte eine CLL und es zeigte sich bei ebenfalls guter Verträglichkeit ein Ansprechen von 100% bei 32% CR. Für die anderen Entitäten fand sich ein Ansprechen von 86% bei FL/MZL, 17% bei DLBCL und 100% bei MCL bei allerdings sehr geringer Fallzahl. Dies ist sicher eine interessante Kombination, bei der jedoch der Stellenwert der einzelnen Medikamente noch abgeschätzt werden muss.

❖ Morbus Hodgkin

Rezidivtherapie

Nach den spannenden Ergebnissen in den vergangenen Jahren zu Brentuximab und Nivolumab bei rezidiertem M. Hodgkin lag die Kombination der beiden Substanzen nahe [41, 42]. In der ersten Studie [41] erhielten 19 Patienten eine entsprechende Behandlung. Die Ansprechrate war mit 89% und einer CR-Rate von 50% sehr hoch. Nach sechs Monaten hatten 91% der Patienten noch keinen Progress erlitten. Allerdings kam es zur Entwicklung einer Pneumonitis bei zwei Patienten, sodass das Nebenwirkungsprofil im Rahmen der noch andauernden Untersuchung genau beobachtet werden muss. In der zweiten Studie [42] lag bei 62 Patienten die Ansprechrate bei 85% mit 64% CR. Pneumonitiden und Kolitiden stellen Nebenwirkungen von besonderem Interesse dar. 29 Patienten konnten anschließend einer Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport zugeführt werden, ohne dass gesonderte Toxizitäten auftraten. Insgesamt werden die Daten die weitere Entwicklung der Kombination stimulieren.

❖ Ausblick auf neue Therapieansätze

Zum Schluss sei noch ein kurzer Ausblick auf mögliche neue Therapieansätze gegeben.

Eine erste Generation von NOTCH-Inhibitoren (monoklonalen Antikörpern und Gamma-Sekretaseinhibitoren) war wegen Toxizität noch gescheitert, bei zunehmender Evidenz über die Bedeutung des Signalweges ist die Inhibition jedoch weiterhin attraktiv. CB-103 ist ein oraler niedermolekularer Inhibitor des NOTCH-Signalweges, der nach vielversprechenden In-vitro-Ergebnissen in klinischen Untersuchungen evaluiert werden soll [43].

Le Gouill et al. stellten erstmals die Ergebnisse eines neuen BCL-2-Inhibitors (S55746/BCL201) bei Patienten mit rezidierten Lymphomen vor [44]. Während in dieser sehr frühen Studie keine dosislimitierende Toxizität beobachtet wurde, war die Wirksamkeit bei den 37 Patienten eher moderat – von 25 Patienten mit einem DLBCL zeigten drei Patienten ein Ansprechen und 32 Patienten hatten zwischenzeitlich einen Krankheitsprogress.

CD37 ist auf der Mehrzahl der B- und T-Zell-Lymphome exprimiert. AGS67E ist ein Antikörper-wirkstoffkonjugat (ADC) gegen CD37, an das wie bei Brentuximab das Toxin MMAE (Monomethylauristatin E) gekoppelt ist [45]. 50 Patienten wurden in der Phase-I-Studie behandelt, hierunter Patienten mit DLBCL, FL, CTCL, MF, MCL. Als dosislimitierende Toxizität zeigte sich die Induktion von Neutropenien. Acht Patienten zeigten eine Neuropathie. Interessanterweise zeigten sieben Patienten eine komplette Remission (DLBCL, MALT, FL, MZL) und vier zusätzliche Patienten eine PR – diese Daten haben zu einer Erweiterung der Kohorten DLBCL und T-NHL geführt.

Ein neues Antikörperwirkstoffkonjugat – ADCT-402 – stellten Kahl et al. vor [46]. Der Antikörper ist gegen CD19 gerichtet und an ein Pyrrolobenzodiazepintoxin (PBD-Toxin) als Dimer gebunden. 37 Patienten mit gemischter Histologie waren in die Untersuchung eingeschlossen worden. Als Nebenwirkung zeigten sich neben Hämatotoxizität insbesondere Leberwerterhöhungen, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität erreicht wurde. Insgesamt sprachen 44% der Patienten an, beim DLBCL 41%. Für diese Gruppe ist eine Expansion der Kohorte vorgesehen.

Ein neues Therapieprinzip stellt die duale Hemmung von Milztyrosinkinase (SYK) und Janus-kinase (JAK) durch Cerdulatinib dar [47]. Bei schmaler therapeutischer Breite (Infektionen, Pankreatitis) zeigt sich aber auch eine Wirksamkeit bei Patienten, die unter Ibrutinib oder Venetoclax einen Krankheitsprogress erlitten hatten. Das würde gegebenenfalls auch die Inkaufnahme größerer Nebenwirkungen erlauben. Die weiteren Ergebnisse bleiben abzuwarten.

“Der ICML in Lugano ist ein zentrales Meeting, das viele Entwicklungen der vergangenen Jahre zusammenfasst. Auch wenn schon viele neue Therapieprinzipien in den letzten Jahren Einzug in die Routine gefunden haben, resultiert aus dem weiter verbesserten biologischen Verständnis die Entwicklung zusätzlicher Optionen. Das Feld der Lymphomtherapie wird auch in den nächsten Jahren innovativ und dynamisch bleiben.” Prof. Dr. med. Georg Heß

❖ Quellen

1. Fama A et al. GB Virus-C (GBV-C) Infection and Risk of Lymphoma: a Case-Control Study From North America: Presented at Oral Presentations: Lymphoma Biology, ICML 2017, Lugano, abstract 041.
2. Smedby KE et al. Long-Term Survival And Loss In Expectancy Of Life In A Population-Based Cohort Of 7114 Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Presented at Oral Presentations: Aggressive Lymphomas, ICML 2017, Lugano, abstract 118.
3. Dlouhy I et al. Gene Mutations And Copy Number Alterations (CNA) Predict For Early Failure In Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated With R-CHOP. Presented at Oral Presentations: Clinico-Genetic Risk Models, ICML 2017, Lugano, abstract 83.
4. Davies AJ et al. Differential Efficacy Of Bortezomib In Subtypes Of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBL): A Prospective Randomised Study Stratified By Transcriptome Profiling: REMODL-B. Presented at Oral Presentations: Aggressive Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 121.
5. Sehn LH et al. Prognostic Impact Of BCL2 And MYC Expression And Translocation In Untreated DLBCL: Results From The Phase III GOYA Study. Presented at Oral Presentations: Aggressive Lymphomas, ICML 2017, Lugano, abstract 122.

6. Lamy T et al. R-CHOP +/-Radiotherapy In Non-Bulky Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Final Results Of The Prospective Randomized Phase III 02-03 Trial From THE LYSA/GOELAMS. Presented at Oral Presentations: Aggressive Lymphomas, ICML 2017, Lugano, abstract 119.
7. Pfreundschuh M et al. Radiotherapy To Bulky Disease PET-Negative After Immunochemotherapy Can Be Spared In Elderly DLBCL Patients: Results Of A Planned Interim Analysis Of The First 187 Patients With Bulky Disease Treated In The Optimal > 60 Study Of The DSHNHL.
8. Tilly H et al. POLA-R-CHP: Polatuzumab Vedotin Combined With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Prednisone For Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Presented at Oral Presentations: Novel Anti-Lymphoma Strategies, ICML 2017, Lugano, abstract 80.
9. Morschhauser F et al. Interim Report From A Phase 2 Multicenter Study Of Tazemetostat, An EZH2 Inhibitor, In Patients With Relapsed Or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. Presented at Oral Presentations: Plenary Session, ICML 2017, Lugano, abstract 4.
10. Lenz G et al. Clinical Outcomes And Molecular Characterization From A Phase II Study Of Copanlisib In Patients With Relapsed Or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Presented at Oral Presentations: Targeting the BCR Pathways, ICML 2017, Lugano, abstract 57.
11. Schuster SJ et al. Global Pivotal Phase 2 Trial Of The CD19-Targeted Therapy CTL019 In Adult Patients With Relapsed Or Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)—An Interim Analysis. Presented at Oral Presentations: AACR-ICML Joint Session - Cancer Immunotherapy, ICML 2017, Lugano, abstract 7.
12. Neelapu SS et al. Axicabtagene Ciloleucel (AXI-CEL; KTE-C19) In Patients With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (NHL): Primary Results Of The Pivotal Trial ZUMA-1. Presented at Oral Presentations: AACR-ICML Joint Session - Cancer Immunotherapy, ICML 2017, Lugano, abstract 8.
13. Palomba ML et al. A Phase IB Study Evaluating The Safety And Clinical Activity Of Atezolizumab Combined With Obinutuzumab In Patients With Relapsed Or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). Presented at Oral Presentations: Session 10 - Immunotherapies, ICML 2017, Lugano, abstract 127.
14. Zinzani P et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (rPMBCL): interim analysis of the KEYNOTE-170 phase 2 trial. Presented at Oral Presentations: SESSION 2 – Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 50.
15. Kuruvilla J et al. Canadian Cancer Trials Group (CCTG) LY.17: A Randomized Phase II Study Evaluating Novel Salvage Therapy Pre-Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) In Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (RR-DLBCL) - Outcome Of Ibrutinib + R-GDP. Presented at Oral Presentations: Novel Anti-Lymphoma Strategies, ICML 2017, Lugano, abstract 77.
16. Salles G et al. L-MIND: MOR208 Combined With Lenalidomide (LEN) In Patients With Relapsed Or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) – A Single-Arm Phase II Study. Presented at Oral Presentations: Chemotherapy-Free Combinations, ICML 2017, Lugano, abstract 36. 17.
17. Aukema SM et al. P53 But Not SOX11 IHC Has Prognostic Value Independent Of MIPI And KI-67 In Prospective Trials Of The European-MCL Network. Presented at Oral Presentations: Session 11 - Mantle Cell Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 130.
18. Ferrero S et al. KMT2D And TP53 Mutations Predict Poor PFS And OS In Mantle Cell Lymphoma Receiving High-Dose Therapy And ASCT: The Fondazione Italiana Linfomi (FIL) MCL0208 Phase III Trial. Presented at Oral Presentations: Clinico-Genetic Risk Models, ICML 2017, Lugano, abstract 84.
19. Wang ML et al. Ibrutinib-Rituximab Followed By Reduced Chemo-Immunotherapy Consolidation In Young, Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Patients: A Window Of Opportunity To Reduce Chemo. Presented at Oral Presentations: Session 11 - Mantle Cell Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 133.
20. Rule S et al. Ibrutinib Vs Temsirolimus: Three-Year Follow-Up Of Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma From The Phase 3, International, Randomized, Open-Label RAY Study. Presented at Oral Presentations: Session 11 - Mantle Cell Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 134.
21. Tam CS et al. Combination Ibrutinib (IBR) And Venetoclax (VEN) For The Treatment Of Mantle Cell Lymphoma (MCL): Primary Endpoint Assessment Of The Phase 2 Aim Study. Presented at Oral Presentations: Session 11 - Mantle Cell Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 135.
22. Gouill SL et al. Obinutuzumab Plus Ibrutinib In Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients: First Results Of The OASIS Phase I Trial. Presented at Poster Presentations: Mantle Cell Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 213.
23. Batlevi C et al. Phase I/IB Dose Escalation And Expansion Of Ibrutinib And Buparlisib In Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, And Follicular Lymphoma. Presented at Oral Presentations: Chemotherapy-Free Combinations, ICML 2017, Lugano, abstract 39.
24. Gleeson M et al. CHOP Versus GEM-P In The First-Line Treatment Of T-Cell Lymphoma (PTCL): Initial Results Of The UK NRCI Phase II Randomised Chemo-T Trial. Presented at Oral Presentations: Session 5 - T-Cell Lymphomas, ICML 2017, Lugano, abstract 64.

25. Fossard G et al. Role Of Up-Front Autologous Stem Cell Transplantation In Peripheral T-Cell Lymphomas: A Propensity Score Matching Analysis Of Patients From LYSA Centers. Presented at Oral Presentations: Session 5 - T-Cell-Lymphomas, ICML 2017, Lugano, abstract 65.
26. Herold M et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab Or Rituximab In A Subset Of Patients In The Randomised Gallium Trial With Previously Untreated Marginal Zone Lymphoma (MZL).
27. Ferreri AJ et al. Clarithromycin As A "Repurposing Drug" Against Lymphomas: Safety And Efficacy Profiles In 55 Patients With Extranodal Marginal Zone Lymphoma (EMZL). Presented at Oral Presentations: Novel Anti-Lymphoma Strategies, ICML 2017, Lugano, abstract 75.
28. Federico M et al. The Risk Of Transformation Of Follicular Lymphoma "Transformed" By Rituximab: The ARISTOTLE Study Promoted By The European Lymphoma Institute. Presented at Oral Presentations: Session 8 - Follicular Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 105.
29. Sarkozy C et al. Cause Of Death In Follicular Lymphoma In The Rituximab Era: A Pooled Analysis Of French And US Cohorts. Presented at Oral Presentations: Classical Therapies for Follicular Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 16.
30. Marcus RE et al. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. Presented at General Sessions: Plenary Scientific Session, ASH 2016, San Diego, abstract 6.
31. Hiddemann W et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab Or Rituximab In Previously Untreated Follicular Lymphoma In The Randomised Phase III GALLIUM Study: Analysis By Chemotherapy Regimen. Presented at Oral Presentations: Session 8 - Follicular Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 107.
32. Martin P et al. Final Results Of CALGB 50803 (ALLIANCE): A Phase 2 Trial Of Lenalidomide Plus Rituximab In Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma. Presented at Oral Presentations: Chemotherapy-Free Combination, ICML 2017, Lugano, abstract 35.
33. Tam CS et al. Safety And Activity Of The Highly Specific BTK Inhibitor, BGB-3111 Plus Obinutuzumab In Patients (PTS) With Follicular Lymphoma (FL) And Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Presented at Oral Presentations: Session 7 - Advances in CLL, ICML 2017, Lugano, abstract 103.
34. Nastoupil LJ et al. High Response Rates With Pembrolizumab In Combination With Rituximab In Patients With Relapsed Follicular Lymphoma: Interim Results Of An On Open-Label, Phase II Study. Presented at Oral Presentations: Session 8 - Follicular Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 109.
35. Morschhauser F et al. A Phase II LYSA Study Of Obinutuzumab Combined With Lenalidomide For Relapsed Or Refractory Follicular B-Cell Lymphoma. Presented at Oral Presentations: Chemotherapy-Free Combinations, ICML 2017, Lugano, abstract 37.
36. Michot JM et al. Phase IB Study Of CC-122 In Combination With Obinutuzumab (GA101): Relapsed Or Refractory (R/R) Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas (NHL). Presented at Oral Presentations: Chemotherapy-Free Combinations, ICML 2017, Lugano, abstract 38.
37. Cramer P et al. Bendamustine (B), Followed By Obinutuzumab (G) And Venetoclax (A) In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): CLL2-BAG Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG). Presented at Oral Presentations: Plenary Session, ICML 2017, Lugano, abstract 6.
38. Kipps TJ et al. Integrated Analysis: Outcomes Of Ibrutinib-Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia (CLL/SLL) With High-Risk Prognostic Factors. Presented at Oral Presentations: Session 7 - Advances in CLL, ICML 2017, Lugano, abstract 100.
39. Sharman JP et al. Ublituximab And Ibrutinib For Previously Treated Genetically High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia: Results Of The Genuine Phase 3 Study. Presented at Oral Presentations: Session 7 - Advances in CLL, ICML 2017, Lugano, abstract 101.
40. Nastoupil L et al. Chemo-Free Triplet Combination Of TGR-1202, Ublituximab, And Ibrutinib Is Well Tolerated And Highly Active In Patients With Advanced CLL And NHL. Presented at Oral Presentations: Session 7 - Advances in CLL, ICML 2017, Lugano, abstract 102.
41. Diefenbach CS et al. Safety And Efficacy Of Combination Of Brentuximab Vedotin And Nivolumab In Relapsed / Refractory Hodgkin Lymphoma: A Trial Of The ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E4412). Presented at Oral Presentations: Targeting CD30 in Hodgkin Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 73.
42. Herrera AF et al. Interim Results From A Phase 1/2 Study Of Brentuximab Vedotin In Combination With Nivolumab In Patients With Relapsed Or Refractory Hodgkin Lymphoma. Presented at Oral Presentations: Targeting CD30 In Hodgkin Lymphoma, ICML 2017, Lugano, abstract 74.
43. Weber D et al. Pharmacological Activity Of CB-103 In Haematological Malignancies – An Oral PAN-NOTCH Inhibitor With A Novel Mode Of Action. Presented at Oral Presentations: Novel Anti-Lymphoma Drugs, ICML 2017, Lugano, abstract 29.
44. Gouill SL et al. A New BCL-2 Inhibitor (S55746/BCL201) As Monotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Preliminary Results Of The First-In-Human Study. Presented at Oral Presentations: Novel Anti-Lymphoma Drugs, ICML 2017, Lugano, abstract 31.

45. Sawas A et al. A Phase 1 Study Of The Anti-CD37 Antibody-Drug Conjugate AGS67E In Advanced Lymphoid Malignancies. Interim Results. Presented at Oral Presentations: Novel Anti-Lymphoma Drugs, ICML 2017, Lugano, abstract 33.
46. Kahl B et al. First Clinical Results Of ADCT-402, A Novel Pyrrolobenzodiazepine-Based Antibody Drug Conjugate (ADC), In Relapsed/Refractory B-Cell Lineage NHL. Presented at Oral Presentations: Novel Anti-Lymphoma Drugs, ICML 2017, Lugano, abstract 34.
47. Hamlin PA et al. The Dual SYK/JAK Inhibitor Cerdulatinib Demonstrates Rapid Tumor Responses In A Phase 2 Study In Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. Presented at Oral Presentations: Session 4 - Targeting the BCR-Pathways, ICML 2017, Lugano, abstract 62.

- Bildnachweis: „View of Lugano old town with mountains in the background": © inats/Fotolia

Kongressnews in die Praxis übersetzt

hematooncology.com

hematooncology.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte und bietet hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatoonkologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.

www.hematooncology.com

Internationale Kongresse bieten eine Flut an neuen Informationen, die den einzelnen Teilnehmer nicht selten überfordert. Auch kann nicht jeder selbst auf alle Kongresse fahren, man möchte aber dennoch zeitnah über aktuelle Entwicklungen informiert sein.

Ziel von hematooncology.com ist es, dem Leser einen leichten Zugang zu wichtigen Highlights von internationalen hämatoonkologischen Kongressen in deutscher Sprache zu ermöglichen – übersichtlich strukturiert und praxisnah aufbereitet. Die theoretischen Ergebnisse der wissenschaftlichen Veranstaltungen werden Session-übergreifend und praxisnah in den aktuellen ärztlichen Alltag eingeordnet.

Impressum

medizinwelten-services GmbH
Seelbergstr. 16, 70372 Stuttgart
Telefon: +49 711 217486-0
E-Mail: info@medizinwelten-services.com

hematooncology.com wird von der Celgene GmbH unterstützt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Celgene GmbH. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.