

Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses San Francisco, 2008

Lymphome und CLL

Prof. Dr. R. Möhle



**Medizinische Universitätsklinik
Abt. Onkologie / Hämatologie**



Mantelzelllymphom: Intensive Erstlinientherapie ohne SCT

Rituximab (R) + HyperCVAD Alternating with R-Methotrexate/Cytarabine after 9 Years: Continued High Rate of Failure-Free Survival in Untreated Mantle Cell Lymphoma (MCL)

Romaguera J et al., Houston, USA (M. D. Anderson Cancer Center)

Hintergrund: Mantelzelllymphom (MCL)

- Ursprünglich zu den indolenten B-Zell-Lymphomen gezählt, aber aggressiv
- Schlechte Prognose: Medianes Gesamtüberleben 3-4 Jahre, kein Plateau
- Derzeit Front-Line Stammzelltransplantation von vielen als optimale Therapie insbes. für jüngere Pat. angesehen
- Hier: Langzeitdaten eines 2005 erstmals im JCO vorgestellten Therapiekonzeptes

Patienten

- 97 Pat mit neudiagnostiziertem MCL

(ASH 08; # 833)



Mantelzelllymphom: Intensive Erstlinientherapie ohne SCT

Protokoll

- R-HyperCVAD / R-MTX/HD-AraC

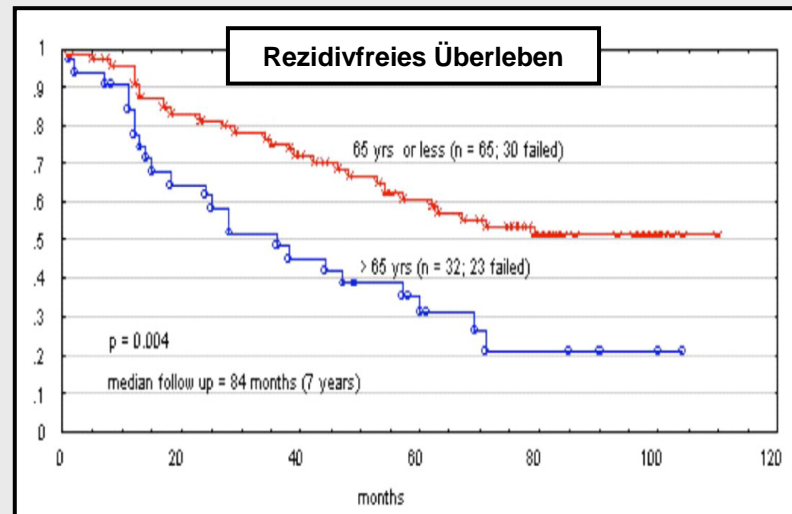
Cycles 1, 3, 5, 7: Rituximab Plus Hyper-CVAD	Cycles 2, 4, 6, 8: Rituximab Plus Methotrexate/Cytarabine
Rituximab 375 mg/m ² D 1	Rituximab 375 mg/m ² D 1
Cyclophosphamide 300 mg/m ² IV over 3 hrs q × 12 hrs 6 D 2-4	Methotrexate 200 mg/m ² IV over 2 hrs D 2
Doxorubicin 16.6 mg/m ² /d IVCI 72 hrs D 5-7	Methotrexate 800 mg/m ² IVCI 22 hrs D 2
Vincristine 1.4 mg/m ² IV (maximum 2 mg) D 5 & D 12	Cytarabine 3,000* mg/m ² IV over 2 hrs q 12 hrs × 4 D 3-4
Dexamethasone 40 mg IV or PO D 2-5 and D 12-15	

Ergebnisse

- 7 Jahre Gesamtüberleben 60%, rezidivfrei 43%
- Patienten 65 Jahre und jünger: 7-y-OS 68% bzw. 7-y-FFS 52%
- Prognosefaktoren: Alter über 65 Jahre, β 2-Mikroglobulin, LDH

Fazit

- Langzeitüberleben vergleichbar mit Stammzelltransplantation



(ASH 08; # 833)



Lenalidomid bei rezidiertem/refraktärem Mantelzelllymphom

Confirmation of the Efficacy and Safety of Lenalidomide Oral Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma: Results of An International Study (NHL-003)

Zinzani PL et al., Bologna, I (internationale Studie)

Hintergrund

- Lenalidomid (Revlimid®) etabliert in der Therapie des Plasmozytoms
- Wirkung: Antiangiogenese, Immunmodulation, Proliferationshemmung
- Vordaten (NHL-002) zeigten eine Wirksamkeit in der Hälfte der Patienten
- Aktuelle Studie zur Bestätigung

Patienten

- 39 Pat mit MCL, Rezidiv / Progress nach ≥ 1 Vortherapie (Median: 3)

Protokoll

- Lenalidomid (Revlimid®) 25 mg p.o./Tag d1-21, dann 1 Wo Pause

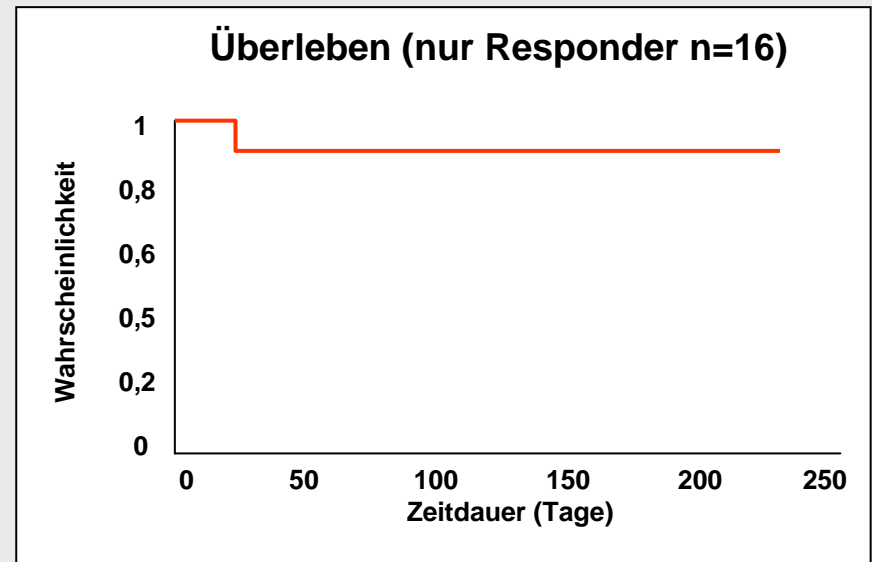
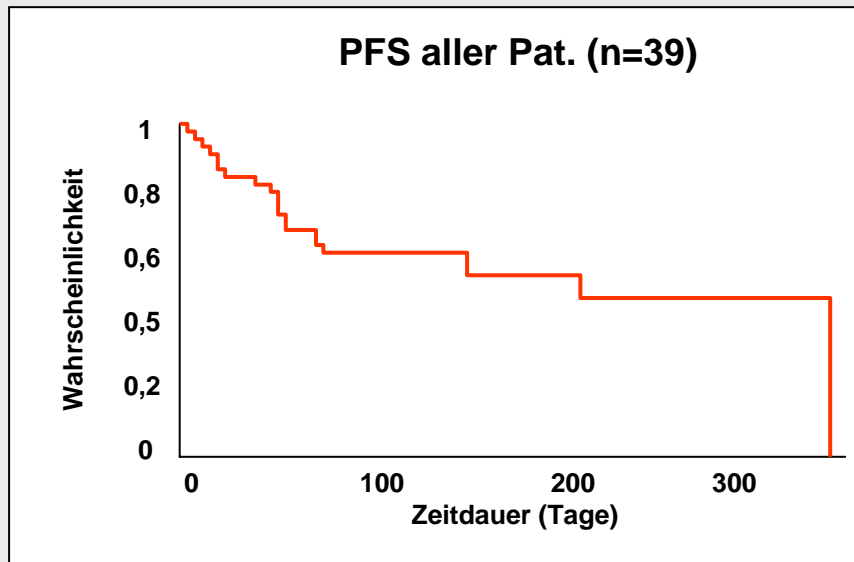
(ASH 08; # 262)



Lenalidomid bei rezidiviertem/refraktärem Mantelzelllymphom

Ergebnisse

- ORR 41% (16/39), davon CR 13% (5/39)
- Zusätzlich 26% (10/39) „Stable Disease“
- UW: (Febrile) Neutropenie, Thrombopenie, Anämie, Fatigue



Fazit

- Beachtliches Ansprechen bei den für Lenalidomid typischen UW

(ASH 08; # 262)



Lenalidomid bei aggressivem / diffus-großzelligem B Zell-Lymphom

Confirmation of the Efficacy and Safety of Lenalidomide Oral Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large-B-Cell Lymphoma: Results of An International Study (NHL-003)

Czuczman MS, Buffalo, USA (internationale Studie)

(ASH 08; # 268)

Preliminary Results from a Phase II Study of Lenalidomide Monotherapy in Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma

Wiernik PH, New York, USA (multizentrisch USA)

(ASH 08; # 531)

Ergebnisse

- ORR bei DLBCL geringer (20-30%) als bei MCL
- vereinzelte CR (unter 10%)

Fazit

- Aktivität vorhanden, Ansprechen bei bei DLBCL geringer als bei MCL



R-Benda vs. R-CHOP Erstlinie bei foll., indol. und Mantelzelllymphom

Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab in the First-Line-Treatment of Patients with Follicular, Indolent and Mantle Cell Lymphomas: Results of a Randomized Phase III Study of the Study Group Indolent Lymphomas (StiL).

Rummel MJ et al., Gießen, D (multizentrisch D)

Hintergrund

- Weitere Verlaufsuntersuchung der NHL 1-2003 Studie der StiL
- Bendamustin: Gut verträglich, weniger toxisch (z.B. kaum Alopezie)

Patienten

- Stad III/IV FL (245), MCL (87), MZL (56), MW (44), SLL (19)

Protokoll

- 6x R-Benda (375 mg/qm und 90 mg/qm d1+2) vs. 6x R-CHOP

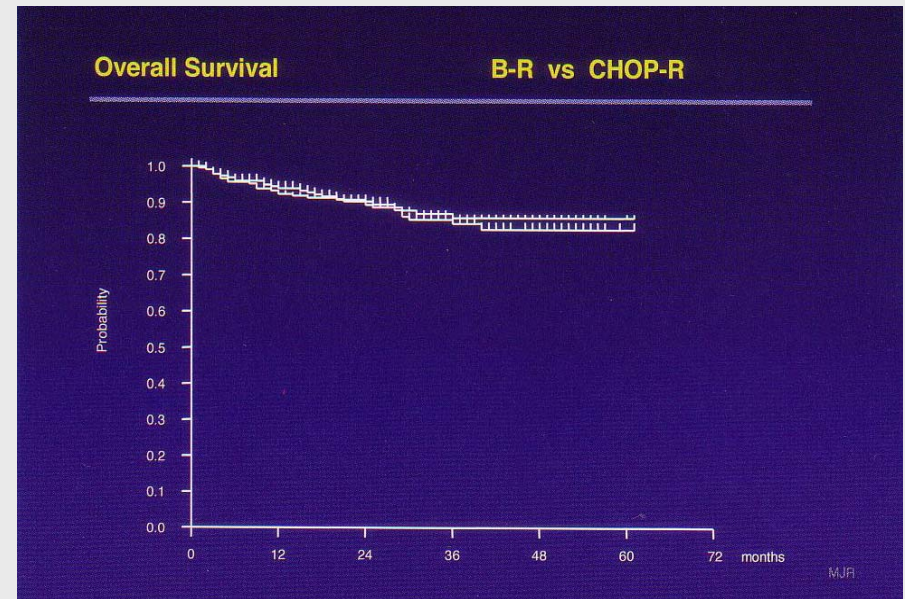
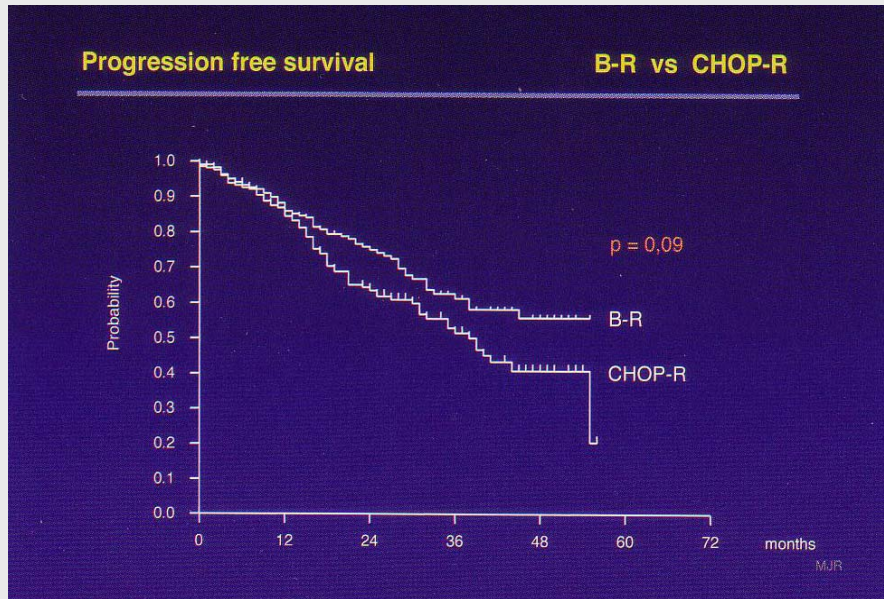
(ASH 08; # 2596)



R-Benda vs. R-CHOP Erstlinie bei foll., indol. und Mantelzelllymphom

Ergebnisse

- R-Benda nicht schlechter, sondern tendenziell besser als R-CHOP
- ORR 94 vs. 93%, CR 41 vs. 32%, nur bei MCL etwa gleich



Fazit

- R-Benda als weniger toxische Alternative in der Erstlinie bei indolentem B-Zell-Lymphom bestätigt, insbesondere bei folliculärem NHL

(ASH 08; # 2596)



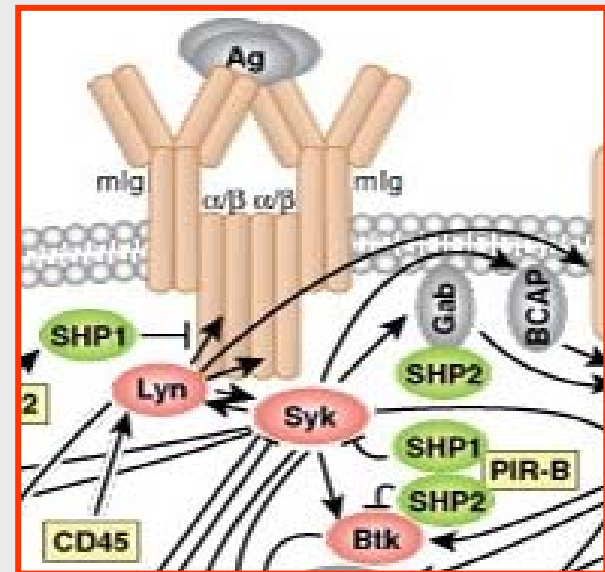
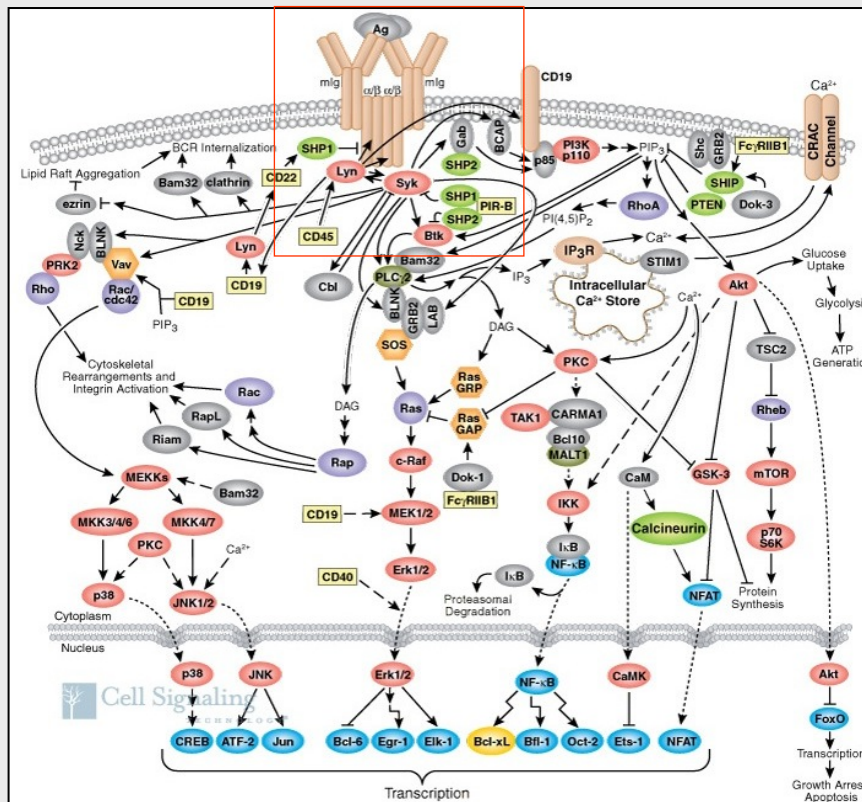
Der orale Syk-Inhibitor Fostamatinib

Fostamatinib Disodium (FosD), An Oral Inhibitor of Syk, Is Well-Tolerated and Has Significant Clinical Activity in Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (SLL/CLL).

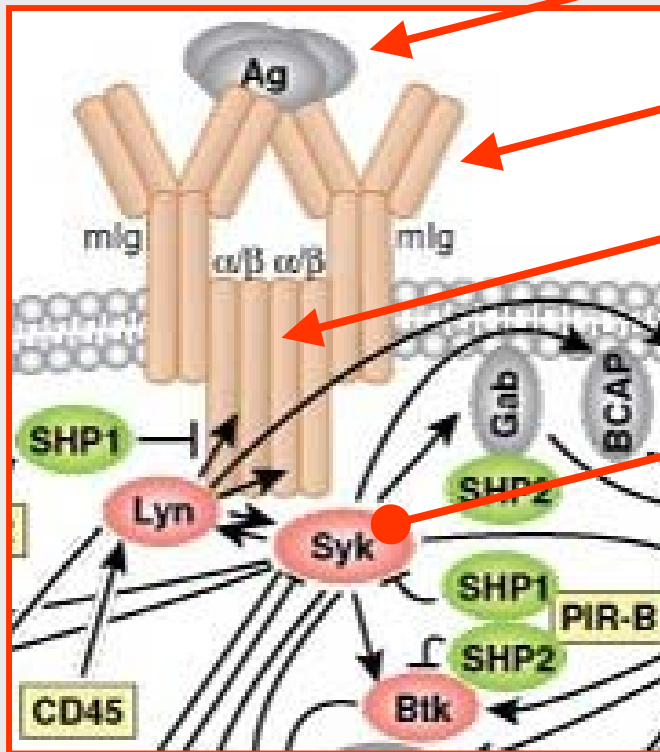
Friedberg, Shipp et al. Rochester, USA (multizentrisch USA) (ASH 08; #3)

Hintergrund

- Syk: „Spleen Tyrosine Kinase“: Wichtiges Element in der Signaltransduktion von B-Zellen



Der orale Syk-Inhibitor Fostamatinib

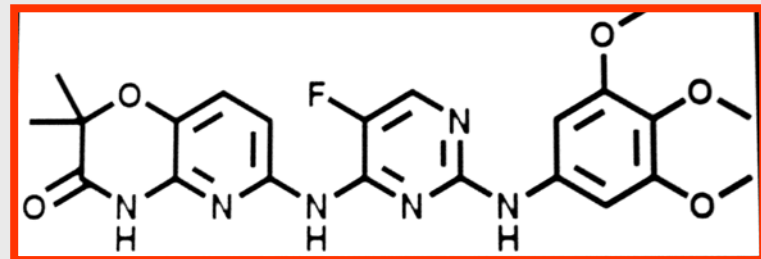


Antigenbindung

Membranständige Immunglobuline

B-Zell-Rezeptor

Fostamatinib



(ASH 08; #3)



Der orale Syk-Inhibitor Fostamatinib

Patienten

(ASH 08; #3)

- DLBCL (23), FL (23), andere (11 CLL, 9 MCL, 3 MZL, 1 MW)
- Rezidiv oder refraktär (viele ASCT und bei FL viele RIT)

Protokoll

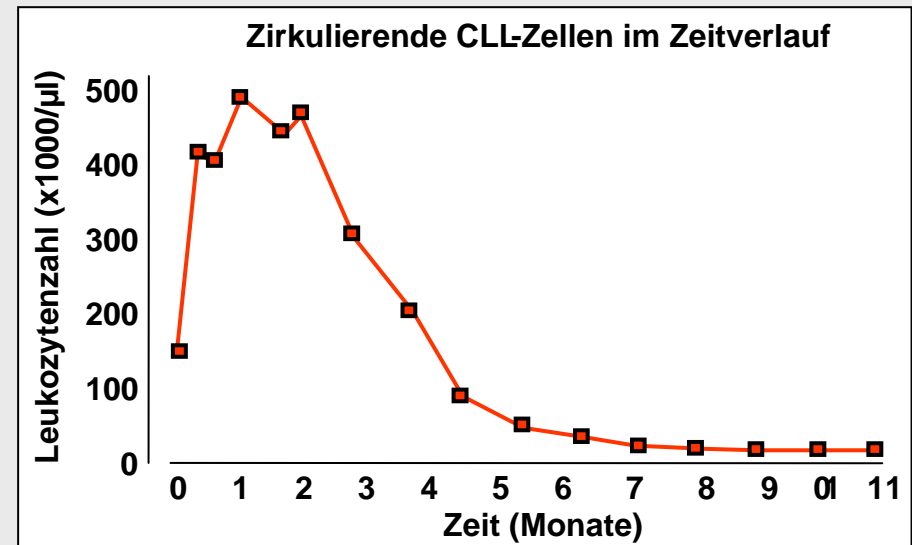
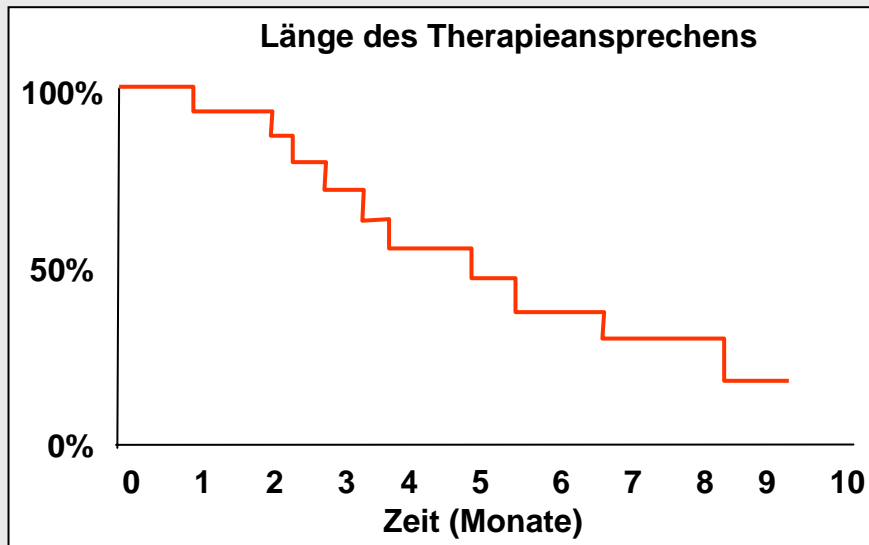
- 2 x tgl. 200 mg p.o. (aus initialer Phase I-Studie)

Ergebnisse

- SAE: Febrile Neutropenie oder Panzytopenie (6)
- AE: Durchfall, Fatigue, Neutropenie, Anämie, Thrombopenie
- ORR: DLBCL 22% (1 CR), FL 10% (nur PR), andere 55% (nur PR)



Der orale Syk-Inhibitor Fostamatinib



Fazit

- Syk-Hemmung führt zu einem objektiven Ansprechen bei schwer vorbehandelten Patienten mit B-Zell-Lymphom
- Wichtigste unerwünschte Wirkung: Hämatologische Toxizität
- Schnelle Wirkung bei Bulk, transienter Leukozytenanstieg bei CLL
- Weitere Studien zur Bestätigung erforderlich

(ASH 08; #3)



Pralatrexat bei peripheren T-Zell-Lymphomen

PROPEL: A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study of Pralatrexate (PDX) with Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation in Patients with Replapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma

O'Connor OW, Horwitz SM et al., New York, USA (multizentr., überw. USA)

Hintergrund

- Pralatrexat inhibiert die Dihydrofolatreduktase (DHFR), somit ein Verwandter von MTX und Pemetrexed
- Speziell so entwickelt, dass es über den „Reduced Folate Carrier“ (RFC-1) in die Zelle gelangt und dort retiniert wird

Patienten

- Peripheres T-Zell-Lymphom, Progression nach ≥ 1 Vortherapie (im Median 3 verschiedene Regime)

(ASH 08; # 261 #400)



Pralatrexat bei peripheren T-Zell-Lymphomen

Protokoll

- 30 mg/m² wöchentlich i.v. 6x, dann eine Woche Pause +Vit. B12/Folsäure

Ergebnisse

Ansprechen	%	n
ORR (CR/PR)	29%	19
CR	11%	7
PR	18%	12
PD	26%	17
Daten unzureichend	6%	4
Therapieabbruch	14%	9

UW

- Mukositis
- Thrombopenie

Fazit

- Beachtliche Ansprechrate
- Spezifische Wirkung auf PTCL?

(ASH 08; # 261 #400)



EATL: Intensive Therapie

Sequential Evaluation of Outcome in Enteropathy Associated T Cell Lymphoma Comparing Standard Therapeutic Approaches – Surgery or CHOP-Like Chemotherapy with a New High Dose Ifosfamide/Methotrexate and Autologous Stem Cell Transplant Regimen: A Prospective Study of Scotland and Newcastle Lymphoma Group

Sieniawski M, Newcastle, UK (multizentrisch UK)

Hintergrund

- Das Enteropathie-assoziierten T-Zell-Lymphoms (EATL) entwickelt sich auf dem Boden einer Sprue
- Abdomineller Tumor, oft Darmperforation, schlechte Prognose

Patienten / Protokoll

- 1994-1996: CHOP (n=31)
- 1996-1998: 1xCHOP, 3x IVE(Ifo+Eto+Epi) / MTX +ASCT (n=20)

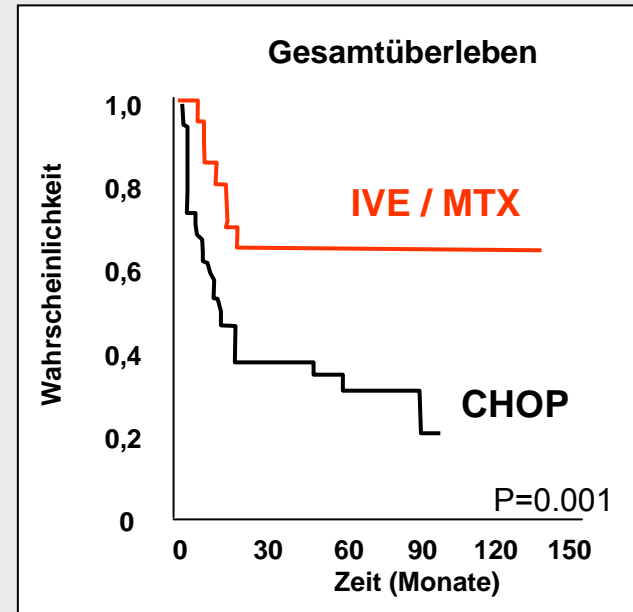
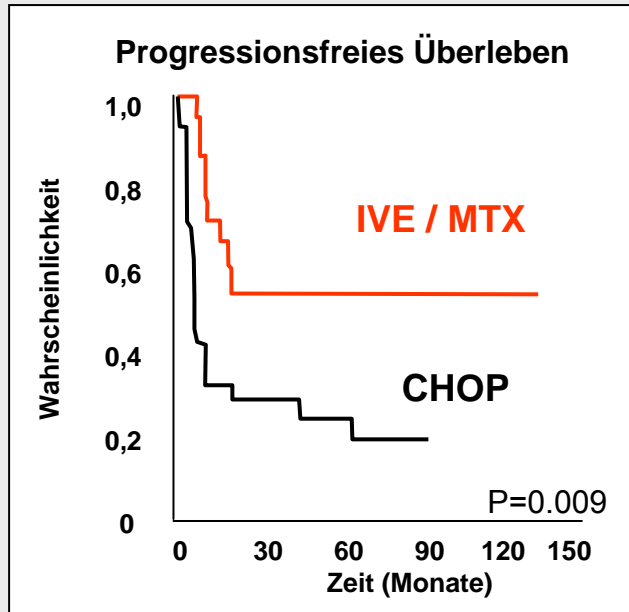
(ASH 08; #578)



EATL: Intensive Therapie

Ergebnisse

- Intensivere Therapie: CR 72% vs. 42%, 2/3 der Pat. überleben 5 Jahre



Fazit

- Intensivere Therapie bei EATL sinnvoll, am besten in Studien

(ASH 08; #578)



Rezidierte CLL: R-FC vs. FC (REACH)

Rituximab plus Fludarabine and Cyclophosphamide (R-FC) vs. FC alone in Relapsed / Refractory CLL: Final Results of the REACH BO17072 trial

Robak T et al., Lodz, PL (internationale Studie)

(ASH 08; #LBA-1)

Hintergrund

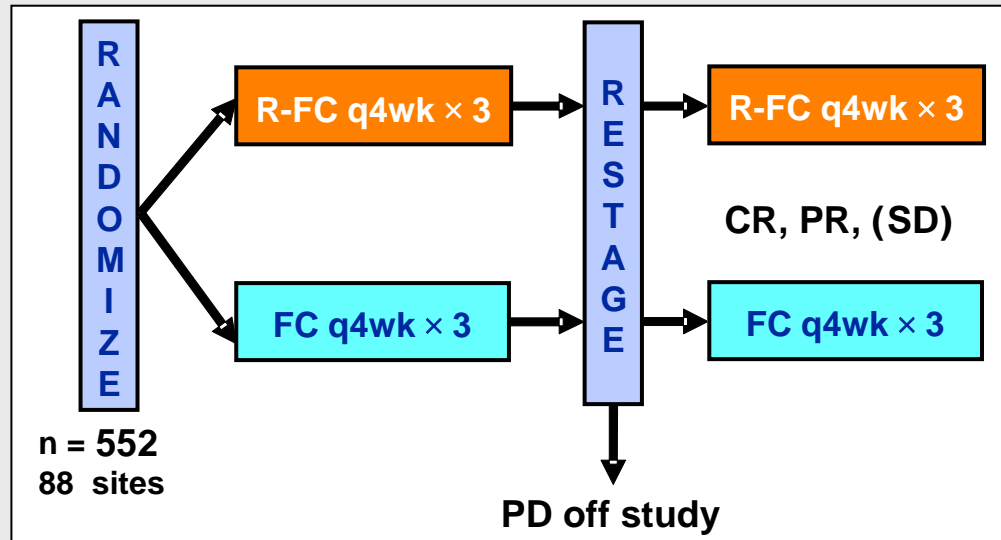
- Da CLL schwach CD20+, Effekt von Rituximab nicht selbstverständlich

Patienten

- Relabierte oder refraktäre CLL, eine Vortherapie (kein F,C, kein Antikörper), Binet A/B/C

Protokoll

- R 375 mg/m² (1. Zyklus)
500 mg/m² (ab 2.)
- F 25 mg/m² d1-3
- C 250 mg/m² d1-3



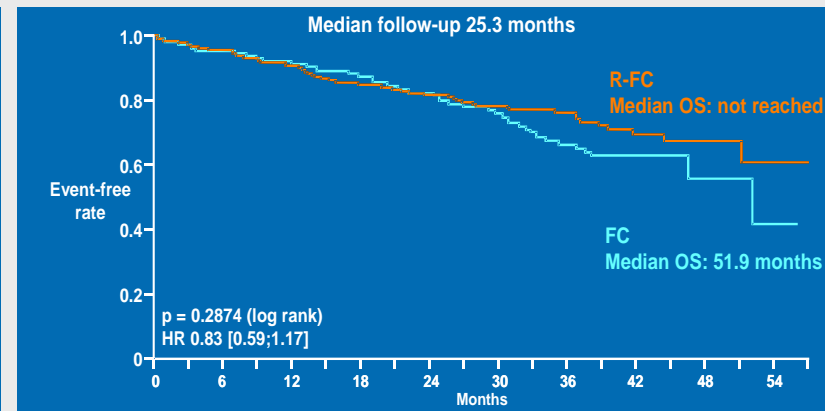
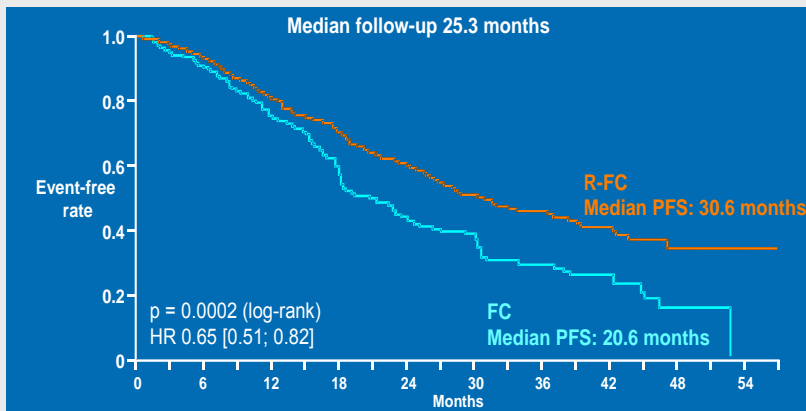
Rezidierte CLL: R-FC vs. FC (REACH)

Ergebnisse

- Bessere Wirksamkeit bei etwa gleicher Toxizität (40% vs. 42% Neutropenie)

	FC (%) n = 276	R-FC (%) n = 276	p
CR	13.0	24.3	0.0007
PR/nPR	44.9	45.7	0.8642
ORR	58.0	69.9	0.0034
SD	22.1	17.0	n.d.
PD	5.4	2.5	n.d.
not evaluable*	14.5	10.5	n.d.

(ASH 08;
#LBA-1)

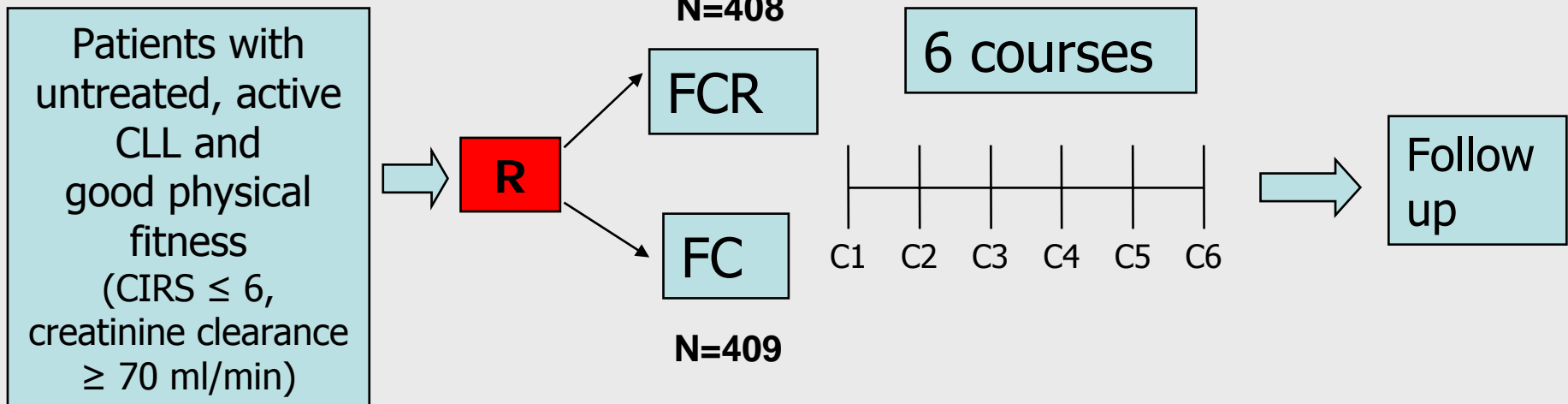


CLL Erstlinientherapie: R-FC vs. FC (CLL8)

Immunochemotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Improves Response Rates and Progression-Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

Hallek M et al., Köln, D (multizentrische Studie, D)

Patienten & Protokoll



(ASH 08; #325)



CLL Erstlinientherapie: R-FC vs. FC (CLL8)

Ergebnisse

- Bessere Wirksamkeit bei etwas größerer Toxizität

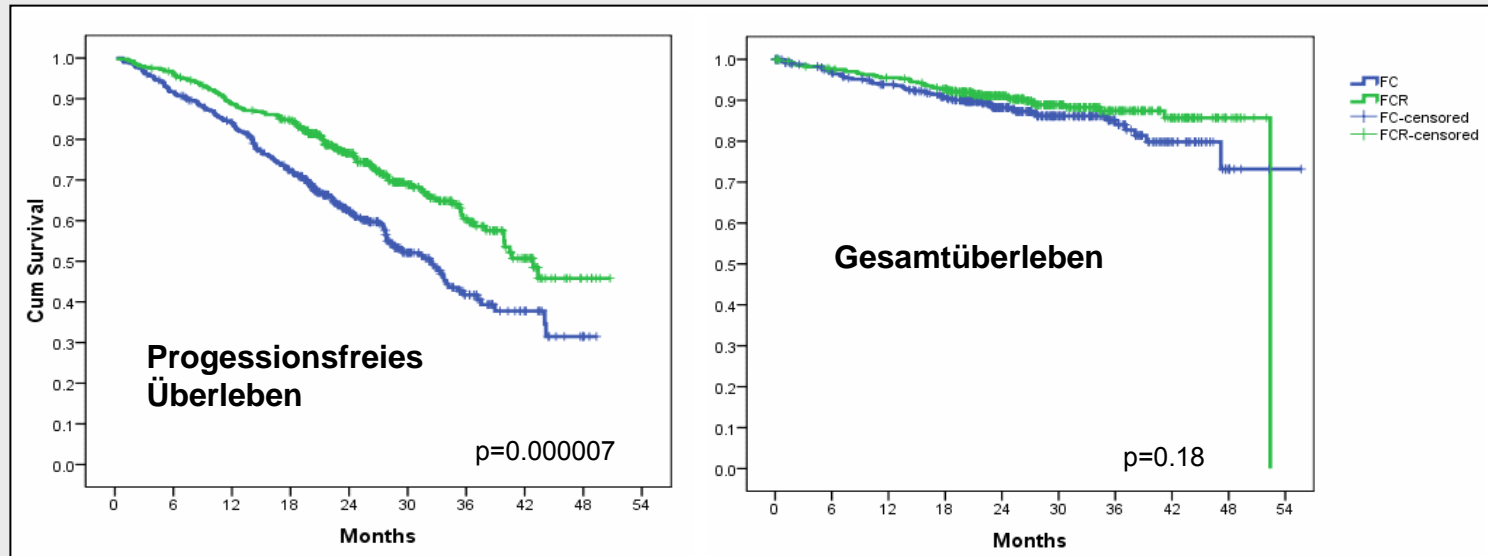
	FC	FCR	p
CR	22.9%	44.5%	<0.01
CR _u	5.1%	3.3%	0.22
CR _i	1.9%	2.6%	0.52
nPR	4.9%	2.8%	0.15
PR	50.4%	39.6%	<0.01
SD	6.7%	3.9%	0.08
PD	8.1%	3.3%	<0.01

	FC	FCR	p
Total number of patients with ≥ 1 grade 3/4 event	248 (62.6%)	309 (77.5%)	< 0.0001
Hematological toxicity	39.4%	55.7 %	< 0.0001
Neutropenia	21.0%	33.7%	< 0.0001
Leukocytopenia	12.1%	24.0%	< 0.0001
Thrombocytopenia	10.9%	7.4%	0.09
Anemia	6.8%	5.4%	0.42
Infection	14.9%	18.8%	0.14
Tumor lysis syndrome	0.5%	0.2%	0.55
Cytokine release syndrome	0.0%	0.25	0.32

(ASH 08; #325)



CLL Erstlinientherapie: R-FC vs. FC (CLL8)



(ASH 08; #325)

Fazit (R-FC vs. FC)

- In der Primärtherapie ist R-FC die Therapie mit den derzeit besten Ansprechraten, könnte bei Patienten, die physisch fit sind, zu der bevorzugten Primärtherapie werden
- Auch in der Zweitlinie besser als FC



Ofatumumab (ein neuer CD20 Mab) bei CLL

Ofatumumab (HuMax-CD20), a Novel CD20 Monoclonal Antibody, Is An Active Treatment for Patients with CLL Refractory to Both Fludarabine and Alemtuzumab or Bulky Fludarabine-Refractory Disease: Results from the Planned Interim Analysis of An International Pivotal Trial

Osterborg A, Stockholm, S (internationale Studie)

Hintergrund

- Voll humanisierter Mab, lysiert in vitro auch Rituximab-resistente CLL-Zellen
- Wirksamkeit bei follikulärem Lymphom mit einer ORR 20-60%

Patienten

- Refraktär auf Fludarabin UND Alemtuzumab oder Fludarabin-refraktär mit „bulky disease“

Protokoll

- Ofatumumab 2g (Erstgabe 1,3g) 8x wöchentlich, dann 4x monatlich

(ASH 08; #328)



Ofatumumab (ein neuer CD20 Mab) bei CLL

Ergebnisse

	DR (n=59)	BFR (n=79)
Characteristic Median (range)		
Age, yrs	64 (41–86)	62 (43–84)
No. of prior treatments	5 (1–14)	4 (1–16)
Prior rituximab	59%	54%
ORR (%) (99% CI)	51% (34, 68)	44% (30, 59)
Complete response	0%	1 Pat.
Partial response	51%	43%
Stable disease	39%	43%
Progressive disease	3%	10%
Median (95% CI)		
Time to next CLL ther., mo	9.0 (7.3, 10.7)	7.9 (7.1, 9.3)
Overall survival, mo	13.7 (9.4, NR)	15.4 (10.2, 20.2)

Fazit

- Aktivität vorhanden (auch Rituximab als Einzelsubstanz nicht besonders gut wirksam)

(ASH 08; #328)

