

ASH

# B-CLL: Datenfülle zu Pathophysiologie und klinischem Management

Mehr Abstracts zur CLL als je in den Jahren zuvor zeigten uns am vergangenen ASH eine Fülle neuer Daten zu Pathophysiologie und klinischem Management der Erkrankung, darunter die erste randomisierte Studie zur Behandlung der CLL, die einen Überlebensvorteil erbringt. Der folgende Beitrag bringt einen ausgewählten Überblick über die rezente Datenlage.

Knapp unter 400 der etwas über 4.000 Abstracts, die am vergangenen Meeting der American Society Hematology in New Orleans präsentiert wurden, enthalten das Stichwort „chronische lymphatische Leukämie“, etwa die Hälfte davon bereits im Titel. Bezogen auf das gesamte am ASH präsentierte Datenvolumen, zeigen diese 5% (bzw. 10%) des wissenschaftlich Präsentierten klar, dass aus der lange Jahre „beschaulich“ untersuchten Erkrankung ein intensiv beforschtes Gebiet geworden ist, quantitativ vor allen anderen einzelnen Lymphomentitäten (außer dem heuer extrem stark vertretenen Myelom) und noch vor so wissenschaftlich attraktiven Entitäten wie der CML oder den myelodysplastischen Syndromen.

Quantität ist aber natürlich nicht alles! Hat es sich also gelohnt, die CLL am ASH zu verfolgen? Ich denke schon, auch wenn 2008 vielleicht die vordergründig etwas aufregenderen Neuigkeiten präsentiert wurden. Was gibt es also 2009 Neues?

## Wie „tickt“ die CLL?

Im Bereich der Pathophysiologie beschäftigte sich eine Fülle von Abstracts mit den Voraussetzungen für die proliferative Aktivität der CLL-Zellen. Über lange Jahre wurde die CLL als Erkrankung der Akkumulation von Zellen ohne große proliferative Kapazität interpretiert. Er-

gebnisse aus Experimenten, in denen CLL-Zellen in vivo mit schwerem Wasser markiert wurden, zeigten aber deutlich höhere Proliferationsraten als erwartet. Mittlerweile ist wohl der Ort des CLL-Wachstums zunehmend besser definiert: Sogenannte Proliferationszentren, in denen eine Interaktion zwischen CLL, Stroma und zugeordneten T-Zellen stattfindet, kristallisieren sich als Ort der wichtigsten pathophysiologischen Ereignisse heraus.

Zu diesen Konzepten gab es eine Reihe

Charakteristika, die den Beginn der Erkrankung definieren (siehe dazu z.B. Abstracts #59, #669 oder #1232).

Weit größere Gruppen von Untersuchungen sind bestrebt, die Rolle von B-Zell-Rezeptor-Charakteristika, MicroRNAs oder einer Reihe von Oberflächenmarkern zu definieren. Einige dieser Untersuchungen haben durchaus das Potenzial, neue Wege für die Suche nach Behandlungsstrategien aufzuzeigen.

Was hat sich aber tatsächlich in der Behandlung der Patienten getan?



**A. Egle, Salzburg:** „In der sogenannten ‚Maintenance‘-Studie wird nach Rituximab-hältiger Induktion eine Randomisierung in einen Beobachtungs- vs. einen Rituximab-Erhaltungs-Arm durchgeführt. Anders als für Alemtuzumab berichtet, erwarten wir eine sehr gute Tolerabilität, sodass eine bessere Kosten-Nutzen-Ratio zu erwarten ist. Wir laden alle österreichischen Zentren ein, Patienten einzubringen.“

von Updates und neuen Daten (z.B. Abstract #60, #667 oder #668). Wichtige Einsichten in die Entstehung der CLL verspricht man sich auch von der Untersuchung von monoklonalen B-Lymphozytosen mit CLL-Phänotyp. Diese sogenannten MBL sind, ähnlich wie in der Situation der Patienten mit MGUS, als Vorläuferläsion zur overtten CLL zu verstehen, gehen mit einer konstanten Rate in die manifeste Erkrankung über und erlauben eventuell die Definition von

## Endlich Überlebensvorteil

Die wohl am meisten beachtete Präsentation war die von Michael Hallek, der die im letzten Jahr präsentierten Daten der CLL8-Studie der GCLLSG mit nun längerer Verlaufsbeobachtung präsentierte (Abstract #535). Die CLL8-Studie randomisierte dabei den damaligen Chemotherapie-Standard der GCLLSG, die Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) gegen FC kom-

biniert mit Rituximab (FCR) in der Erstlinientherapie der CLL. Im vergangenen Jahr wurden bereits die verbesserten Ansprechraten und das signifikant bessere progressionsfreie Überleben präsentiert. Heuer zeigte sich bei einer medianen Beobachtungszeit von 37,7 Monaten erstmals ein signifikanter Überlebensvorteil bei 3 Jahren von 87,2% im FCR-Arm gegen 82,5% im FC-Arm (p-Wert 0,012 für 817 berichtete Patienten, Abb.).

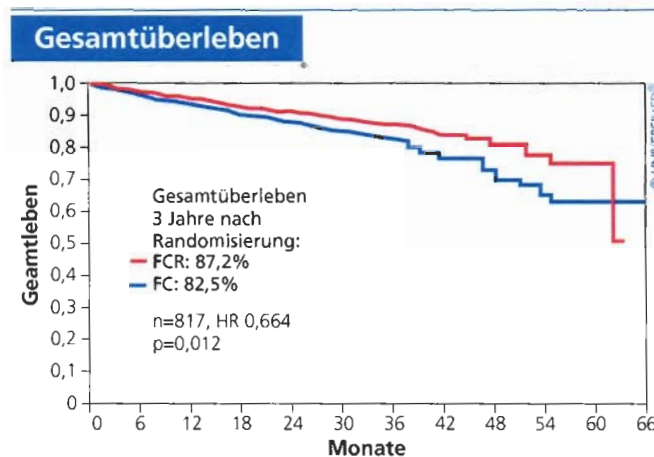


Abb. 1: Verbessertes Gesamtüberleben nach 3 Jahren durch Rituximab

Damit ist die CLL8-Studie wohl die erste randomisierte Studie in der CLL, die einen signifikanten Überlebensvorteil für eine Therapieform zeigen kann, obwohl natürlich die endgültige Publikation abzuwarten bleibt. In den präsentierten explorativen Analysen zeigte sich, dass im multivariaten Modell lediglich die Therapie mit FCR, ein beta2-Microglobulin >3,5mg/dl und das Vorhandensein einer Deletion am langen Arm des Chromosoms 17 (del17p) in den CLL-Zellen mit dem Gesamtüberleben assoziiert waren. Eine Reihe anderer Risikofaktoren verlor für das Therapieergebnis seine Bedeutung. Einschränkend ist aber natürlich anzumerken, dass sich diese Studie mit einer sehr fitten Subgruppe der CLL-Patienten beschäftigte, was natürlich nicht unbedingt Rückschlüsse für die Behandlung des durchschnittlich älteren typischen CLL-Patienten mit einigen Komorbiditäten zulässt.

Weiterentwicklungen aus dem FCR-Schema, dürften sich selbst für fitte Patienten, nicht einfach gestalten. Beim vergangenen ASH-Meeting wurden einige Versuche präsentiert: Der Ersatz von Rituximab in der FCR-Kombination durch Alemtuzumab (=Campath – daher FCC) zeigte in einer randomisierten französischen Studie ein desaströses Ergebnis: Die deutlich höhere Toxizität und Frühmortalität in der mit FCC behandelten Gruppe führten in dieser Studie zu einem vorzeitigen Abbruch des Konzepts, ohne ein Signal für einen verbessertes Ansprechen zu liefern (Abstract #538).

Die Kombination des neuen Anti-CD20-Antikörpers Ofatumomab mit FC (ebenfalls als Ersatz von Rituximab im Regime gedacht) in der Erstlinienbehandlung der CLL wurde von Bill Wierda vom MD Anderson Cancer Center in einer randomi-

gleichwertige Zeit zur Progression zu erzeugen (Abstract #208). Ob der Preis der höheren Toxizität dafür gerechtfertigt ist, bleibt offen.

Einen anderen Weg geht die deutsche GCLLSG. Sie versucht in einer Kombination des wohl weniger myelosuppressiven Bendamustin mit Rituximab (BR) eine Kombination zu etablieren, welche den FCR-Daten ähnliche Erfolge mit geringerer Toxizität für eine breitere Gruppe von Patienten zugänglich machen soll. Die dazu präsentierte Phase-II-Studie mit unbehandelten Patienten zeigt dann auch neben einer 90%igen Gesamtansprechraten eine CR-Rate von 32,7% (Abstract #205).

Insgesamt sind diese Daten für die GCLLSG ausreichend nahe an denen, die in der CLL8 für FCR beobachtet wurden, dass die BR-Kombination derzeit in der CLL10-Studie in einem Non-inferiority-Design randomisiert gegen FCR in der Studiengruppe getestet wird.

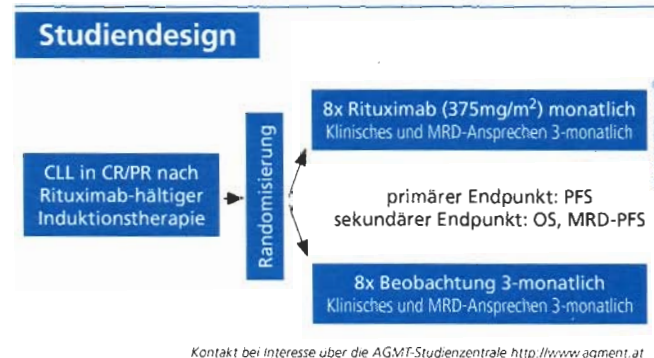


Abb. 2: AGMT „Maintenance“ CLL-Erhaltungsstudie

sierten Phase-II-Studie im Vergleich von 2 Ofatumomab-Dosis-Niveaus präsentiert (Abstract #207). Die berichteten Ansprechraten (insbesondere die CR-Rate von 50% im höher dosierten Arm mit 1.000mg Ofatumomab) scheinen dabei allerdings im Vergleich zu den historischen

**memo**

Mehr Abstracts zur CLL als je in den Jahren zuvor zeigten uns am vergangenen ASH eine Fülle neuer Daten zu Pathophysiologie und klinischem Management der Erkrankung, darunter die erste randomisierte Studie zur Behandlung der CLL, die einen Überlebensvorteil erbringt.

**Remissionserhaltung?**

Was Erhaltungsstrategien anbelangt, wurde ein Update der CALGB-Studie mit Alemtuzumab als Erhaltung/Konsolidierung präsentiert (Abstract #210). Auch hier zeigten sich, ähnlich den französischen Erfahrungen in der Induktion, eine ausgeprägte Toxizität und signifikante Mortalität durch die Alemtuzumab-Konsolidierung. Möglicherweise ist Alemtuzumab durch die ausgeprägte T-Zell-Depletion nicht die

richtige Substanz für diesen frühen Einsatz.

Dass Remissionserhaltung dennoch ein wichtiges Konzept sein könnte, zeigt sich in den von Michael Keating präsentierten Daten der Patienten, die nach FCR in der MD-Anderson-Erstlinien-Kohorte relabiert sind (Abstract #2381). Diese Patienten hatten im Relaps eine sehr ernste Prognose. Eine Verlängerung der Ansprechdauer im Rahmen von Erhaltungsstrategien könnte speziell dieser Gruppe nützen.

Hier sei auf die im Jänner 2010 angelaufene internationale randomisierte Erhaltungstudie der österreichischen AGMT hingewiesen. In der sogenannten „Maintenance“-Studie wird nach Rituximab-hältiger Induktion eine Randomisierung in einen Beobachtungs- vs. einen Rituximab-Erhaltungs-Arm, in Analogie zu den positiven Ergebnissen beim follikulären Lymphom, durchgeführt (Abb. 2). Unsere eigenen Phase-II-Daten aus der AGMT-„Chairos“-Studie legen dabei, anders als für Alemtuzumab berichtet, eine sehr gute Tolerabilität nahe, sodass eine bessere Kosten-Nutzen-Ratio zu erwarten ist. Wir laden natürlich alle österreichischen Zentren ein, Patienten einzubringen.

### Neue Therapieprinzipien am Horizont?

Was die Einführung neuer Therapieprinzipien in die Behandlung der CLL anbelangt, ist sicherlich derzeit die Datenbasis für Lenalidomid die breiteste. Insbesondere die von Alessandra Ferrajoli (MD Anderson) präsentierten Daten zur Kom-



New Orleans

© Dr. Therese Schwender

bination von Lenalidomid mit Rituximab bei Patienten mit vorbehandelter CLL waren dabei besonders spannend (Abstract #206):

Bei Patienten mit einer medianen Zahl von 2 Vorbehandlungen mit deutlichem Überwiegen von Patienten mit Hochrisikofaktoren zeigt die Gesamtansprechrate von 68% ein deutliches Aktivitätssignal. Beeindruckender aber ist, dass diese Rate nicht kleiner war in Hochrisikokonstellationen wie bei unmutiertem IgVH-Status oder del11q und sogar in Höchststrisikokonstellationen wie der del17p. Rituximab dürfte dabei nicht nur zum Ansprechen beitragen, sondern eventuell auch die aus Monotherapiestudien bekannten Toxizitäten von Lenalidomid wie Tumor-Flare mitigieren. Daten aus der österreichischen AGMT-„Revlirit“-Studie bestätigten, dass mit einer Kombination von Lenalidomid mit Rituximab und Fludarabin keine Tumor-Flare-Reaktionen bei den ersten 10 Patienten auftraten.

Die präsentierte Zwischenanalyse aus der noch rekrutierenden Studie zeigte

dabei die weltweit ersten Tolerabilitätsdaten zu dieser neuen Kombination (Abstract #3453). Weitere neue Substanzen, wie z.B. das BH3-Mimetikum ABT-263, aus einer Gruppe von Substanzen, welche die Bcl-2-Proteinfamilie attackieren, oder der neue CD20-Antikörper GA101 wurden in klinischen Phase-I/II-Daten präsentiert und zeigten vielversprechende Wirksamkeit (Abstracts #883 und #884). Neue Daten für autologe Stammzelltransplantationskonzepte in der CLL wurden in drei

großen Studien präsentiert und zeigten gute Wirksamkeit, ohne jedoch Überlebensvorteile darstellen zu können. Die autologe Stammzelltransplantation wird sich also erst den Herausforderungen der FCR-Ära stellen müssen, könnte aber in bestimmten Risikokonstellationen einen möglichen Beitrag zur Remissionsinduktion leisten. Sicherlich wird die stark gewachsene Forschungsaktivität im Bereich der CLL dazu beitragen, uns auch am Ende dieses Jahres beim ASH 2010 mit neuen spannenden Ergebnissen zu versorgen.

Autor:

Univ.-Doz. Dr. Alexander Egle  
 Universitätsklinik für Innere Medizin III, mit  
 Hämatologie, internistischer Onkologie,  
 Hämostaseologie, Infektiologie und  
 Rheumatologie, Onkologisches Zentrum,  
 Labor für immunologische und  
 molekulare Krebsforschung,  
 Universitätsklinikum Salzburg  
 E-Mail: a.egle@salk.at  
 onk100100

## WISSENSCHAFTLICHE BEIRÄTE

Priv.-Doz. Dr. **W. Albrecht**, Wien; Prim. Univ.-Prof. Dr. **C. Dittrich**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **W. Dobrowsky**, Wien; Univ.-Doz. Dr. **M. Dominkus**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **F. Eckersberger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **H. Gadner**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **G. Gastl**, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. **M. Gnant**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **R. Greil**, Salzburg; Prim. Univ.-Prof. Dr. **W. Grissold**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **R. Herrmann**, Basel; Prim. Univ.-Prof. Dr. **W. Hinterberger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **H. Huber**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **R. Jakesz**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **U. Jäger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **H. Kerl**, Graz; Univ.-Prof. Dr. **G. Kornek**, Wien; Prim. Univ.-Prof. Dr. **R. Kotz**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **M. Krainer**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **E. Kubista**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **W. Linkesch**, Graz; Prim. Univ.-Prof. Dr. **H. Ludwig**, Wien; Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. **P. Lukas**, Innsbruck; a.o. Prof. Dr. **C. Marosi**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **C. Marth**, Innsbruck; Univ.-Prof. Dr. **G. Michlmayr**, Linz; Dr. **A. Mohn-Staudner**, Wien; a.o. Univ.-Prof. Dr. **Ch. Müller**, Wien; Prim. Univ.-Prof. Dr. **H. Niessner**, Wr. Neustadt; Univ.-Prof. Dr. **G. Pendl**, Graz; Univ.-Prof. Dr. **E. Petru**, Graz; a.o. Univ.-Prof. Dr. **R. Pirker**, Wien; Prim. Dr. **E. Pittermann-Höcker**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **R. Pötter**, Wien; Prim. Dr. **K. Paganigg**, Klagenfurt; a.o. Univ.-Prof. Dr. **H. Samonigg**, Graz; a.o. Univ.-Prof. Dr. **W. Scheithauer**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **J. Schwarzmeier**, Wien; Prim. Univ.-Prof. Dr. **P. Sevelda**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **G. Steger**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **G. Stingl**, Wien; Prim. Univ.-Prof. Dr. **J. Thaler**, Wels; Univ.-Prof. Dr. **C. Urban**, Graz; Univ.-Prof. Dr. **H. Watzke**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **K. Wolff**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **C. Zielinski**, Wien; Univ.-Prof. Dr. **H. Zwierzina**, Innsbruck