

Therapieansprechen besser vorhersagen

Bessere PET- und ganz andere Biomarker könnten helfen, HL-Therapien weiter zu personalisieren.

Höhere Wirksamkeit, weniger Toxizität – um diesem Anspruch an moderne Therapien beim Hodgkin Lymphom (HL) näher zu kommen, ist eine Möglichkeit, die Behandlung weiter zu individualisieren. Und dafür gäbe es prinzipiell zwei Wege, erläuterte Sven Borchmann, Köln. Eine Möglichkeit: Bessere Biomarker, auf deren Grundlage sich schon vor Therapiebeginn die Behandlung besser steuern ließe. Die zweite Option: Bessere Biomarker zur Erfassung des Therapieansprechens implementieren. Diese würden es ggf. etwa erlauben, Therapien früher zu stoppen.

Der aktuelle Stand in der Erfassung des Therapieansprechens sei die Positronenemissionstomografie (PET), erinnerte Borchmann. Diese sei zwar nützlich, habe sich aber in großen randomisierten Studien als weniger prädiktiv erwiesen, als man sich auf Basis der ersten Daten erhofft hätte. Eine Möglichkeit, die Vorhersagekraft der PET zu verbessern, könnte darin bestehen, das TMV („tumor metabolic volume“) zu nutzen. Mit dem TMV wird quantifiziert, von wie viel Tumormasse die Patienten betroffen sind. Das TMV könne dabei innerhalb eines Krank-

heitsstadiums erheblich zwischen Patienten variieren – von einigen Millilitern bis zu mehreren Litern, berichtet Borchmann mit Blick auf Kölner Daten bei Patienten mit fortgeschrittenem HL [Mettler J et al. J Nucl Med. 2019;60(2):207-21].

Marker jenseits der PET

Abgesehen von der Bildgebung werden derzeit aber noch andere Biomarker untersucht. Borchmann unterschied dabei zwischen Protein- und Nukleinsäure(NA)-basierten Markern. Zur ersten Gruppe gehören etwa TARC, Galectin 1, sCD163 oder sCD30. Ein Nachteil der Proteinmarker sei, dass sie eine physiologische Funktion erfüllten und daher nicht tumorspezifisch seien. Bisher habe sich nur TARC als relevant erwiesen. Hierfür liegen aber Daten vor, die zeigen, dass sich die Prädiktion des Therapieansprechens durch eine Kombination von PET- und TARC-Befund verbessern lässt [Plattel W] et al. Br J Haematol. 2020;190(1):40-4].

Zu den aktuell beim HL beforschten NA-basierten Markern zählen Epstein-Barr-Virus-DNA, zellfreie Tumor-DNA und Mikro-RNA.

Moritz Borchers

Bericht vom virtuellen ISHL (International Symposium on Hodgkin Lymphoma) HL (Hodgkin Lymphoma) Update am 9. März 2021

Neue Wirkstoffe in der Entwicklung

Verschiedene neue Substanzen werden derzeit für die Hodgkin-Lymphom-Therapie evaluiert.

Als „Rolls-Royce“ unter den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC) bezeichnete Graham Collins, Oxford, Großbritannien, den derzeit in der Erprobung befindlichen Wirkstoff Camidanlumab Tesirin (Cami). Collins bezog sich dabei auf die „sehr potente“ zytotoxische Ladung des ADC, ein sog. Pyrrolbenzodiazepin. Dieses soll das ADC mittels des Oberflächenmarkers CD25 in Hodgkin-Lymphom(HL)-Zellen schleusen. Erste Interimswirksamkeitsdaten aus einer Phase-II-Studie bei HL-Patienten mit im Median sieben vorherigen Therapielinien seien mit einer Gesamtansprechrates von 83 % sehr beeindruckend gewesen; gleichzeitig war das ADC mit substanzialer Toxizität verbunden, erklärte Graham [vgl. Herrera et al. ASH. 2020;Abstr 474]. Besorgniserregend seien insbesondere Fälle von Guillain-Barré-Syndrom bzw. anderen schweren Neurotoxizitäten gewesen.

Weitere Checkpoints im Blick

Weitere neue Wirkstoffe bestehen in PD-1-Inhibitoren wie Tislelizumab, die sich in ihrem Bindungsverhalten charakteristisch von bisher zugelassenen PD-1-Hemmern unterscheiden – und damit evtl. auch in ihrer Wirksamkeit und Toxizität [vgl. Hong Y et al. FEBS Open Bio. 2021;11(3):782-92]. Auch wird aktuell untersucht, inwieweit weitere Checkpoints (z. B. LAG3, TIM-3,

TGIT), Natürliche Killerzellen, Makrophagen oder Apoptose-signalwege beim HL adressiert werden könnten. *Moritz Borchers*

Bericht vom virtuellen ISHL (International Symposium on Hodgkin Lymphoma) HL (Hodgkin Lymphoma) Update am 9. März 2021

Zelluläre Therapien

CAR-T-Zellen: Wie ist der aktuelle Stand beim HL?

Auch gegen das Hodgkin-Lymphom (HL) werden CAR(„chimeric antigen receptor“)-T-Zell-Therapien entwickelt. Antigen „der Wahl“ ist hier CD30, das (u. a.) auf den charakteristischen Reed-Sternberg-Zellen (RSZ) exprimiert wird. Dass sich Anti-CD30-CAR-T-Zellen als prinzipiell wirksame und relativ verträgliche Therapie einsetzen lassen, konnte bereits gezeigt werden, so Barbara Savoldo, Chapel Hill, NC/USA, auf dem virtuellen ISHL HL Update [vgl. Ramos CA et al. J Clin Oncol. 2020;38(32):3794-804]. Herausforderung beim HL sei u. a. das immunsuppressive Tumormikromilieu. Sie und ihr Team versuchen daher, Anti-CD30-CAR-T-Zellen besser zu den RSZ zu schleusen, indem sie die CAR-T-Zellen gleichzeitig den Chemokinrezeptor CCR4 exprimieren lassen; CCR4 kann an Chemokine binden, die von RSZ sezerniert werden und immunsuppressive Effekte vermitteln. Eine klinische Studie dazu läuft schon [NCT03602157]. *Moritz Borchers*

Bericht vom virtuellen ISHL (International Symposium on Hodgkin Lymphoma) HL (Hodgkin Lymphoma) Update am 9. März 2021