

Non-Hodgkin-Lymphome

Der Zevalin-Algorithmus

Wolfram H. Knapp
Klinik für Nuklearmedizin



**Medizinische Hochschule
Hannover**

Nennung für Ihren Vortrag
Datum

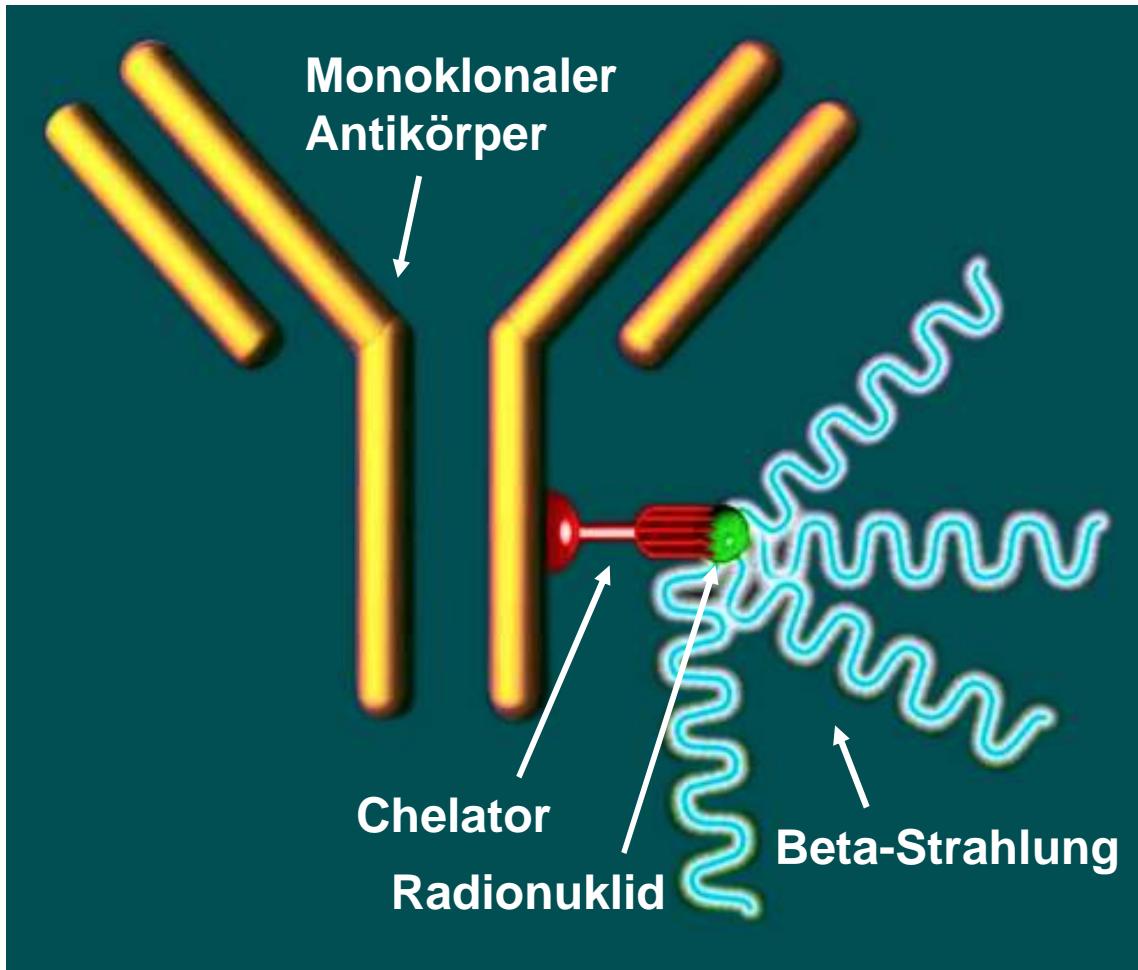
Radioimmuntherapie bei NHL

- Wirkungsweise
- Bisherige Indikation: Erfolge, Probleme
- Neue Indikation(en)
- Welche Vorbereitung / Diagnostik?
- Sicherheit
- Perspektiven

Standardtherapie bei indolentem NHL

- Ohne Beschwerden: Watch & Wait
- Stadium I / II: Perkutane Radiatio
(kuratives Potential)
- Stadium III / IV: R-CHOP (R: anti-CD20)

$^{90}\text{Yttrium}$ -Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin[®])



Ibritumomab

Muriner monoklonaler Mutter-Antikörper von Rituximab

Tiuxetan

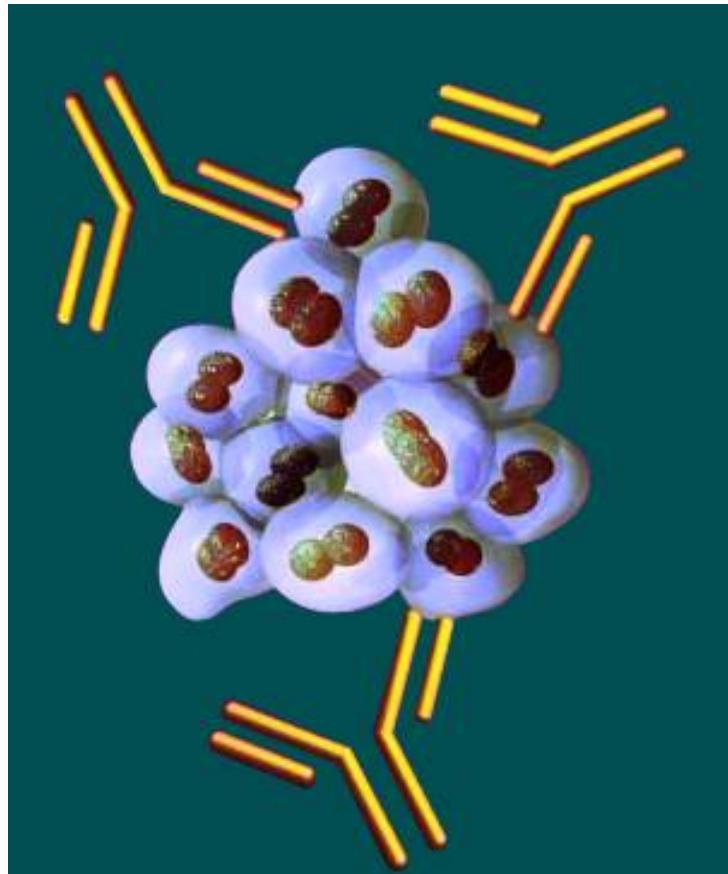
An den Antikörper gebundener Chelator, starke harnstoffartige Bindung

Stabile Retention von $^{90}\text{Yttrium}$

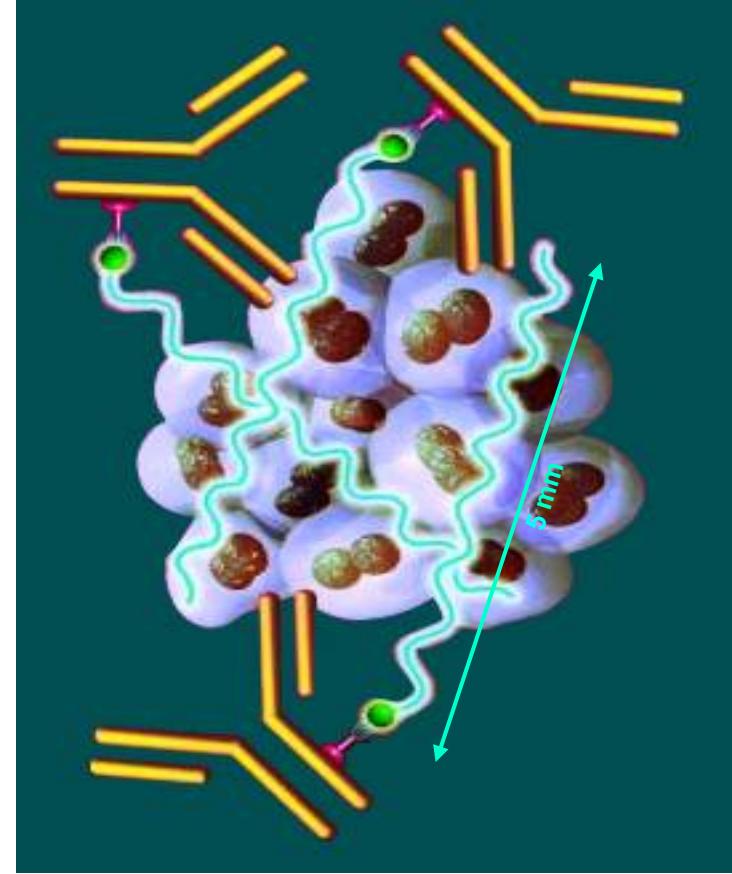
$^{90}\text{Yttrium}$

Radionuklid:
Beta-Strahler

Radioimmuntherapie mit “Kreuzfeuer-Effekt”



“Kalter” Antikörper

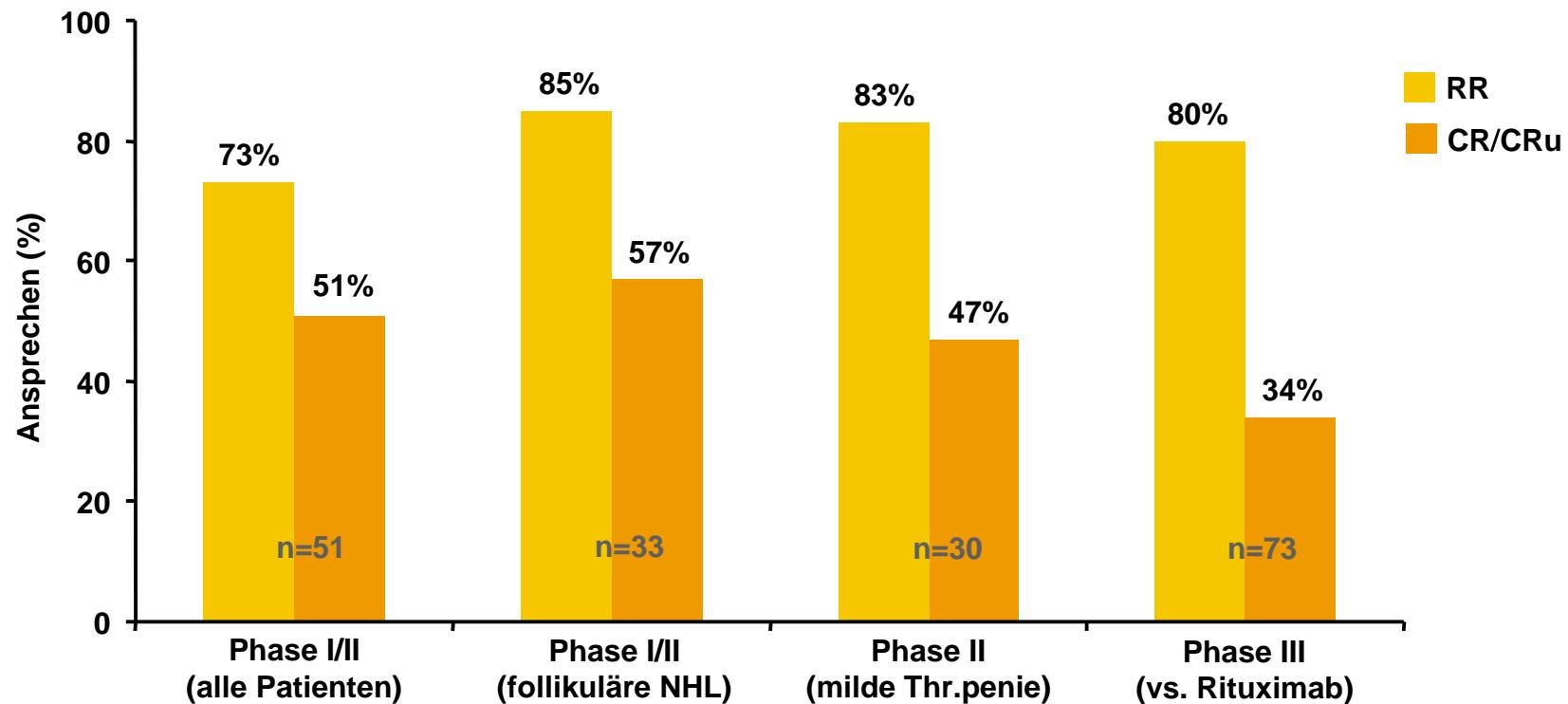


Radioaktiv markierter Antikörper

RIT: geringe Dosisrate verursacht G2/M-Blockade
(Strahlensensibilität↑); kontinuierliche Bestrahlung
verhindert DNA-Reparation (Zytotoxizität↑)

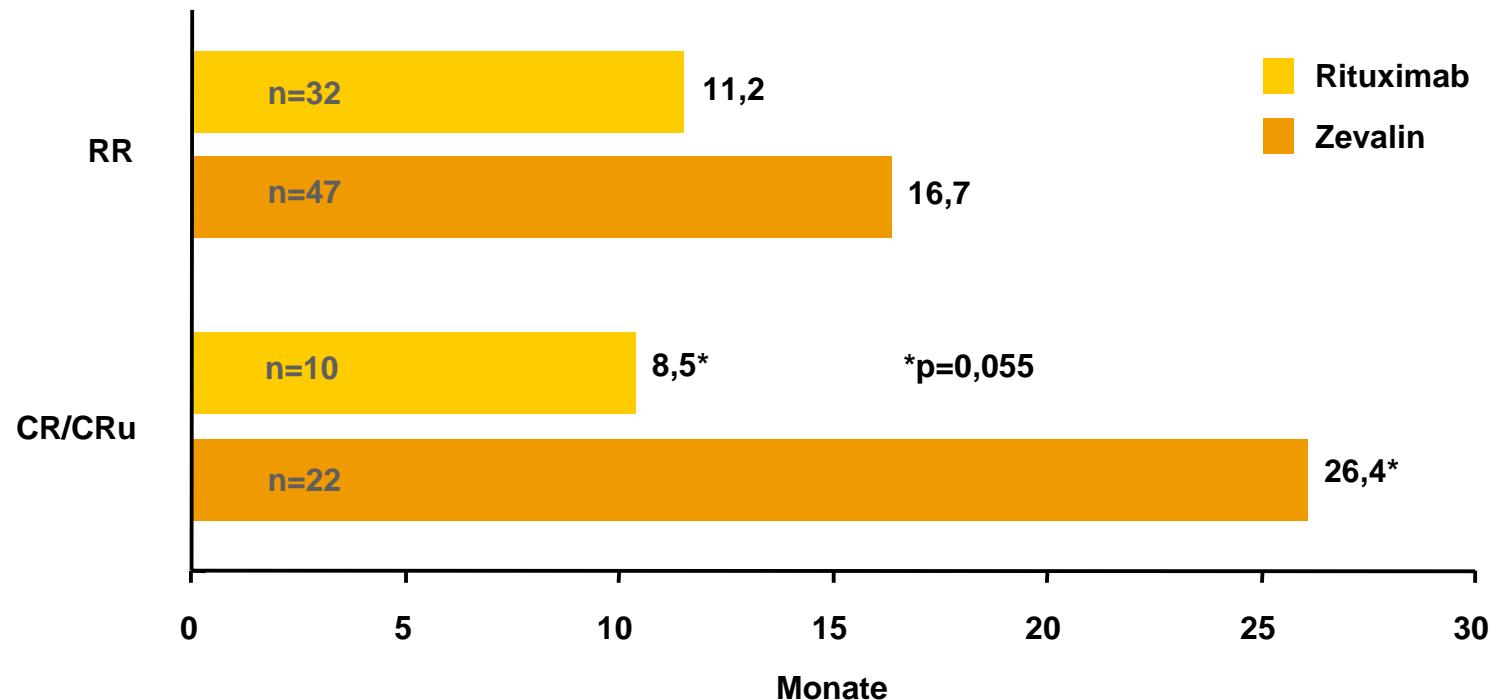


Ansprechraten in den Zevalin-Studien*



*International Workshop Response-Kriterien

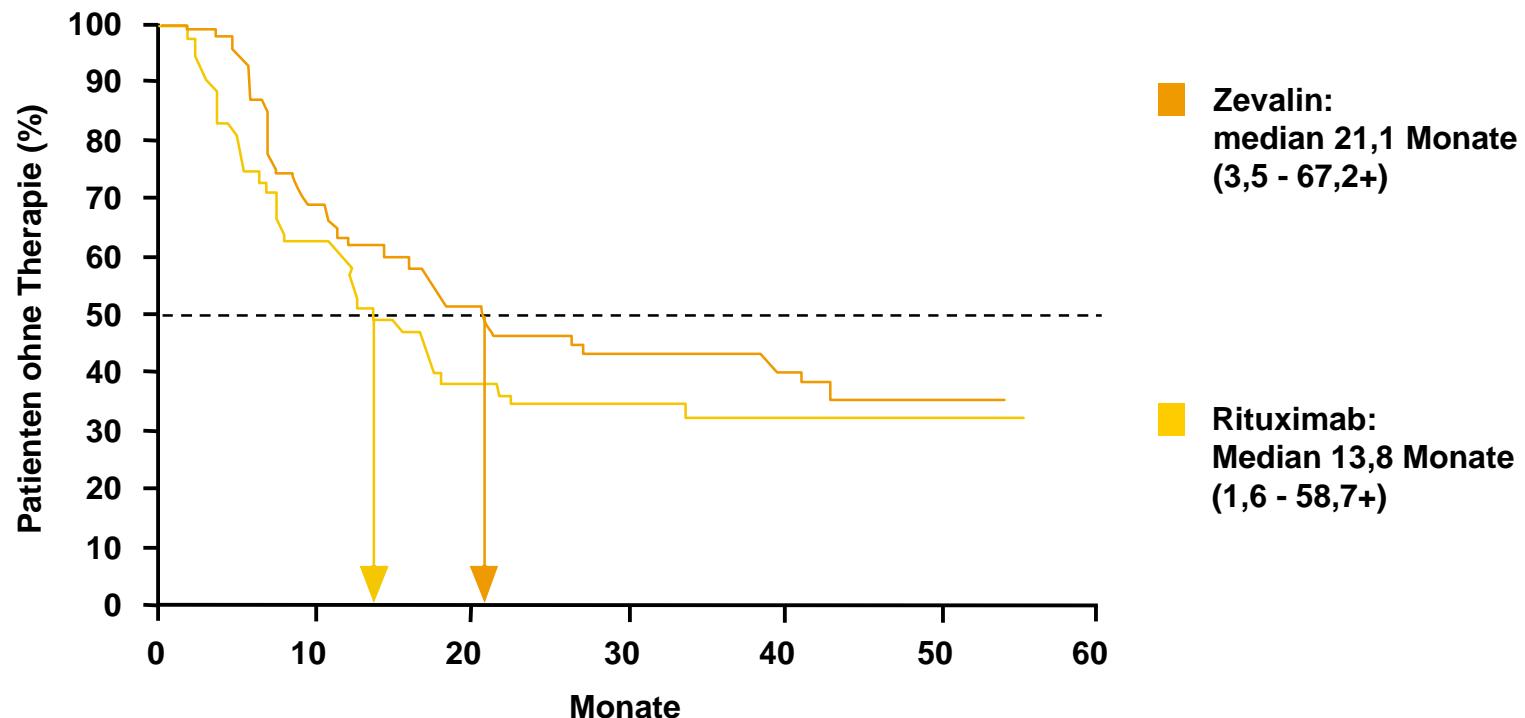
Zevalin vs. Rituximab: Remissionsdauer bei FL



*Remissionsdauer: Intervall vom Beginn des Ansprechens bis zum Progress

p-Wert: log-rank Test

Zevalin vs. Rituximab: TTNT (Time to Next Therapy) bei follikulären NHL



Gordon et al. Clinical Lymphoma 5:98-101 (2004)

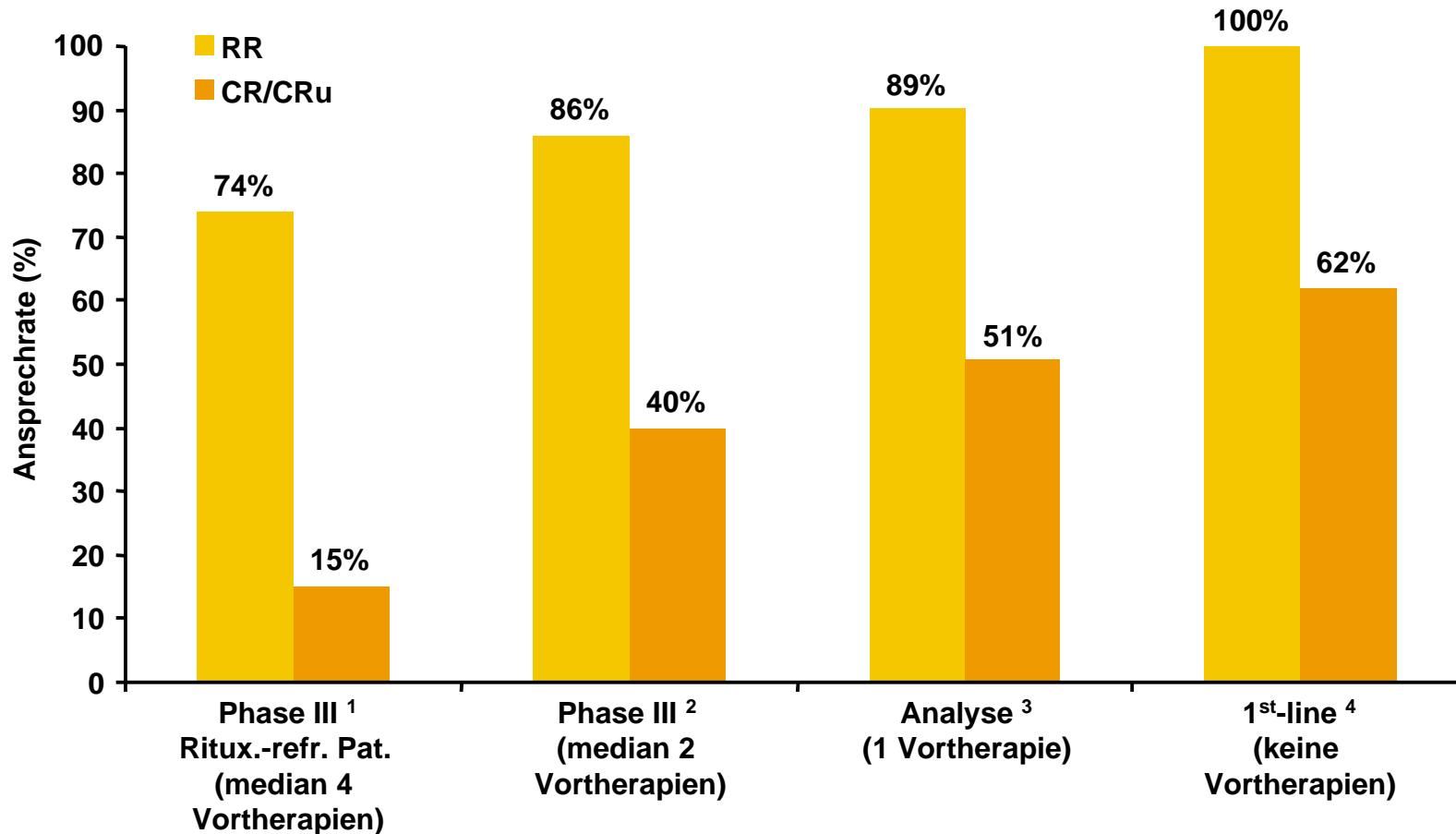
Akzeptanzproblem der RIT?

△ Remissionsdauer in klinischer Praxis gering

Grund:

- RIT als „salvage treatment“
- oft große Tumorlast
- massive Vorbehandlungen

Wirksamkeit nimmt bei frühzeitigem Einsatz zu (FL)



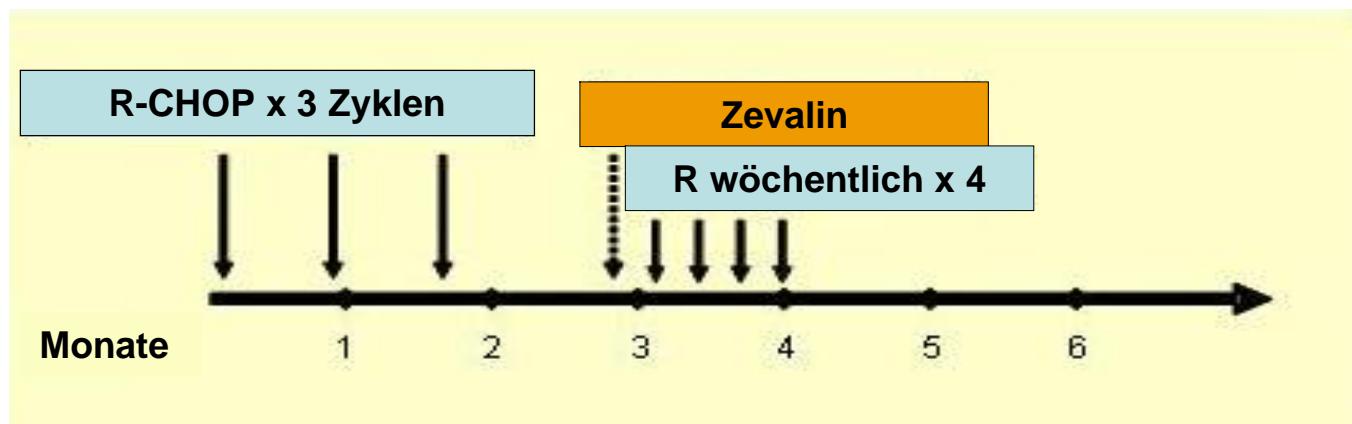
¹Witzig et al., J Clin Oncol 2002

²Gordon et al., Clin Lymph 2004

³Emmanouilides et al., Leuk & Lymph 2006

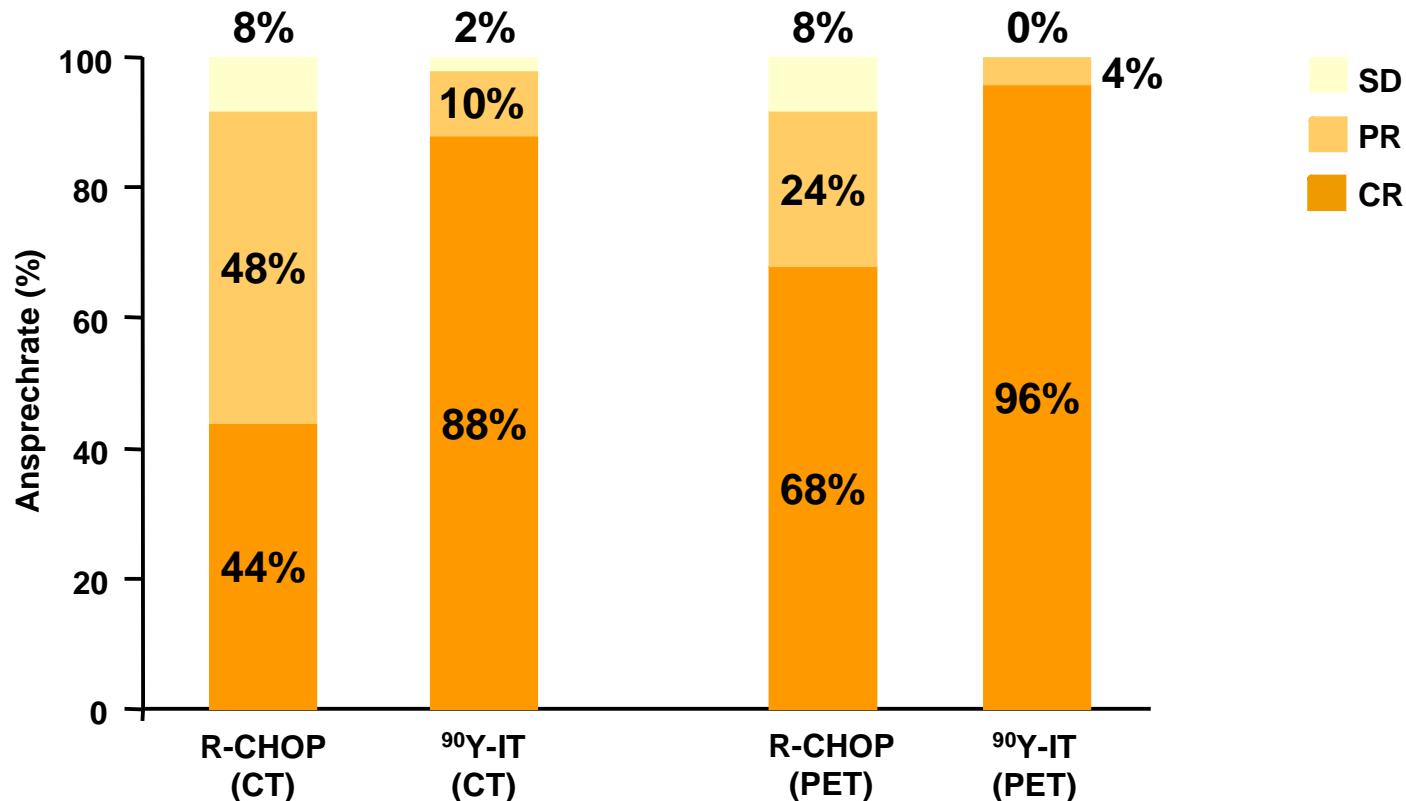
⁴Sweetenham et al., Blood 2004

Zevalin als Konsolidierung nach 1st-line R-CHOP beim FL (1)



Jankowitz, et al. *J Clin Oncol* 2007;25 (18S) (Abstrakt 8005) und Präsentation 8005 (2007)

Zevalin als Konsolidierung nach 1st-line R-CHOP beim FL (2)



56 Patienten mit FL im Stadium > I

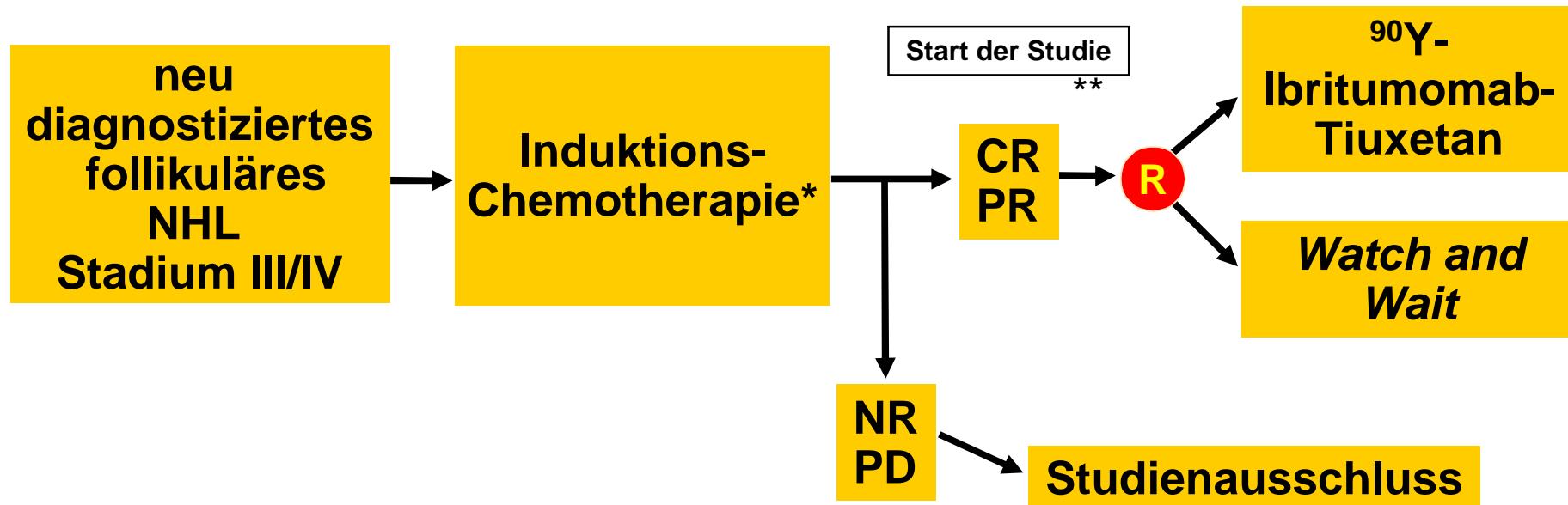
61% Stadium IV

34% >60 Jahre

59% FLIPI low/int

Jankowitz, et al. J Clin Oncol 2007;25 (18S) (Abstrakt 8005) und Präsentation 8005 (2007)

FIT (Phase III): Zevalin 1st-line Konsolidierung beim FL



R Randomisierung

FIT: First-line Indolent lymphoma Trial

* Nach Entscheidung des behandelnden Arztes, bspw. CVP, CHOP, Fludarabin (Kombinationen), etc.

** n = 414, letzter Patient letzte Visite Januar 2007

FIT: ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan first-line Konsolidierung beim FL

- Primärer Endpunkt
 - PFÜ (Verlängerung des PFÜ um 50%)
- Sekundäre Endpunkte
 - Veränderung des Ansprechstatus (PR → CR, Bcl-2 PCR⁺ → PCR⁻)
 - Gesamtüberleben
 - Gesamt CR-Rate
- Sicherheit/Verträglichkeit
 - Hämatologie, Biochemie und unerwünschte Ereignisse
- Lebensqualität
 - Euro QoL-5D und EORTC QLQ-C30

FIT: ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan first-line Konsolidierung beim FL

77% der Patienten: Konversion von PR zu CR

First-line Regime	Kontrolle n / N (%)*	Zevalin n / N (%)*	p-Wert
Alle Patienten	17 / 97 (17,5)	78 / 101 (77,2)	< 0,001
Chlorambucil	1 / 13 (7,7)	11 / 13 (84,6)	< 0,001
CVP / COP	3 / 29 (10,3)	16 / 22 (72,7)	< 0,001
CHOP	8 / 32 (25,0)	31 / 41 (75,6)	< 0,001
CHOP-like	0 / 8 (0)	10 / 13 (76,9)	< 0,005
Fludarabin-Kombination	0 / 3 (0)	5 / 5 (100,0)	< 0,05
Rituximab-Kombination	5 / 12 (41,7)	5 / 7 (71,4)	= 0,34

*Anteil der Patienten mit einer PR nach first-line Therapie, die in eine CR/CRu nach Randomisierung konvertierten.

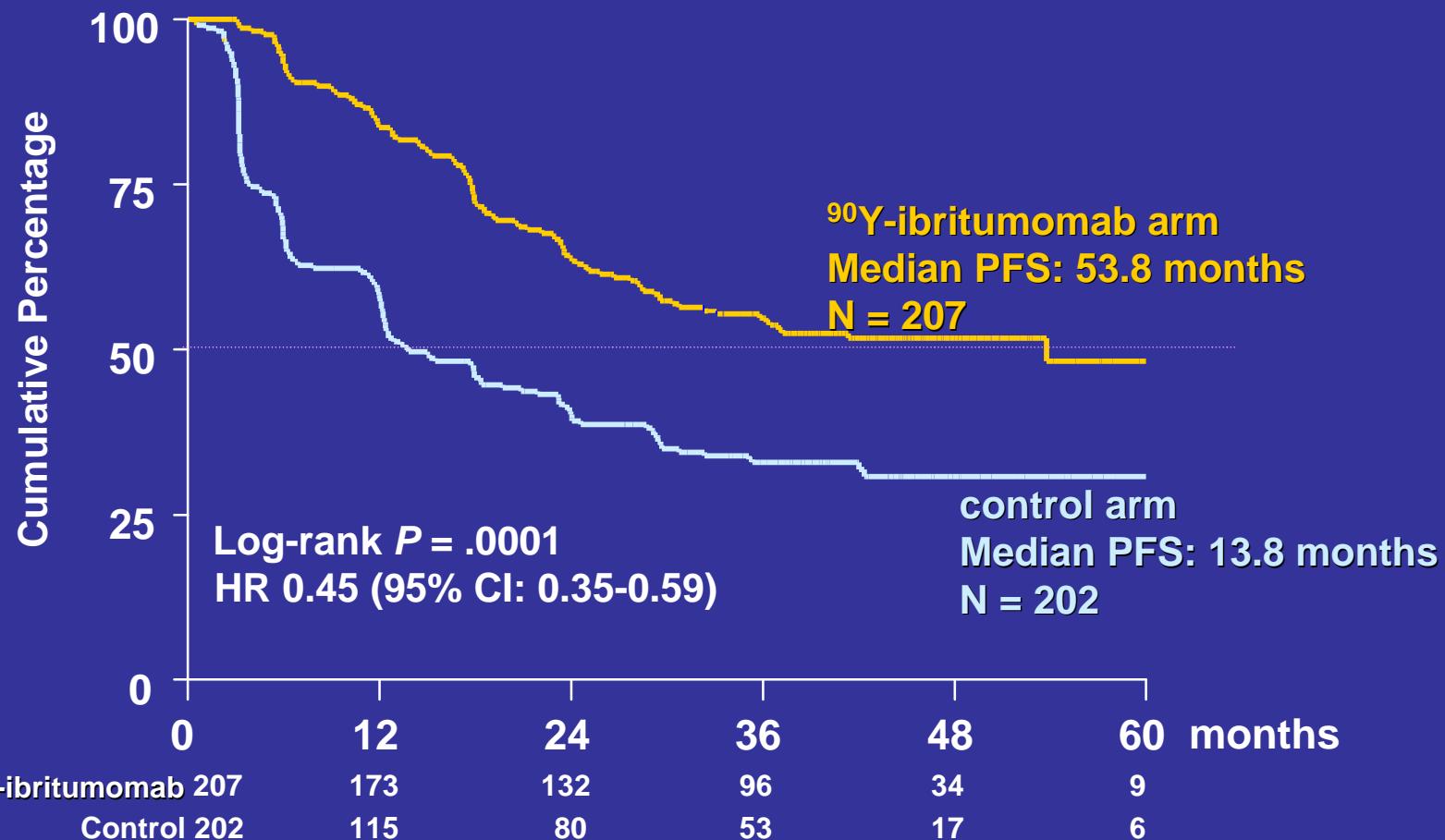
FIT: ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan first-line Konsolidierung beim FL

Gesamt CR Raten nach Randomisierung

First-line Regime	Kontrolle, %	Zevalin, %
	CR/CRu	CR/CRu
Alle Patienten	53,3	87,4
Chlorambucil	31,6	85,0
CVP / COP	39,6	86,8
CHOP	56,1	84,6
CHOP-like	67,7	86,7
Fludarabin-Kombination	50,0	100,0
Rituximab-Kombination	71,0	92,9

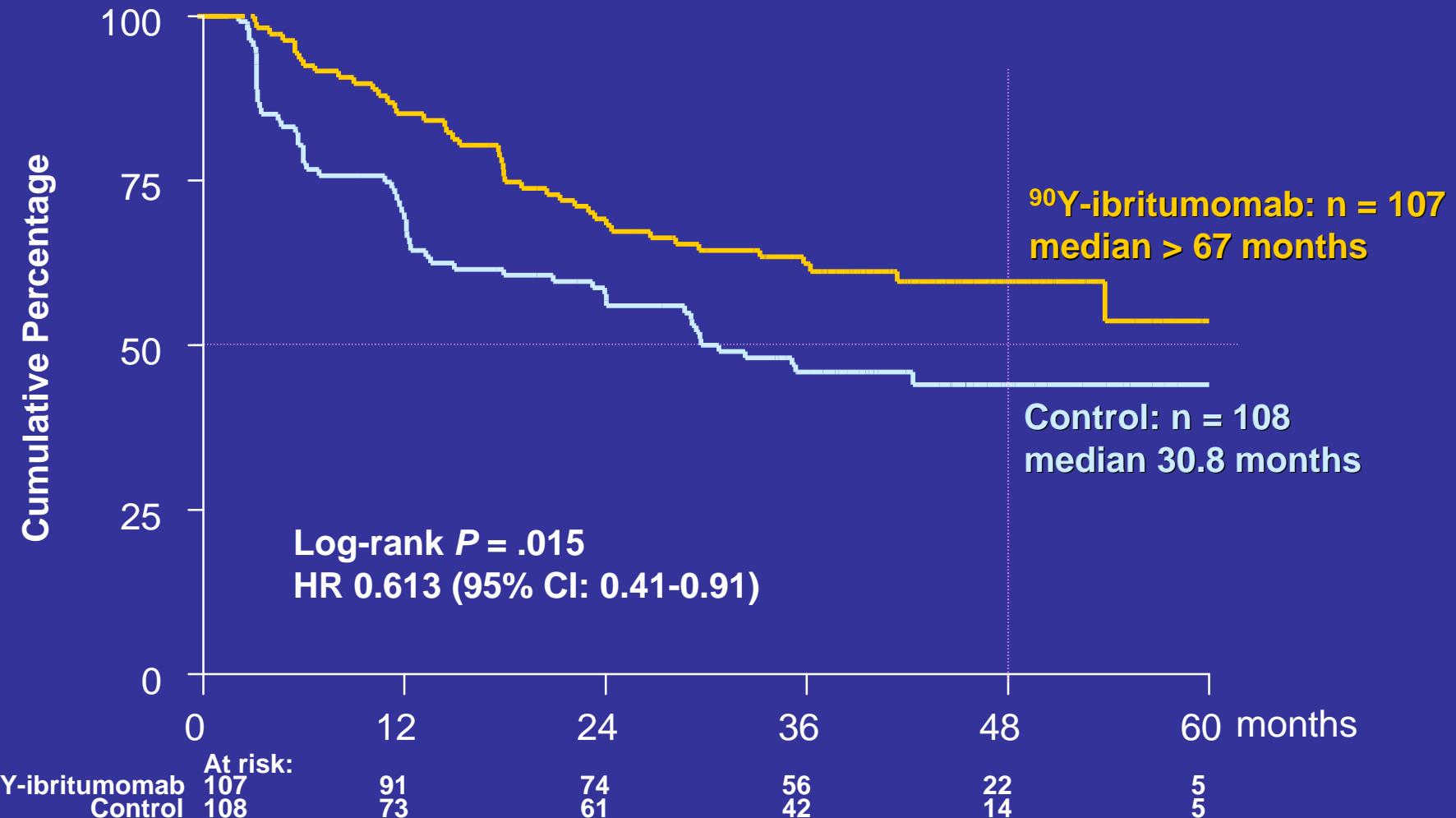
Overall PFS for Treatment Groups

The 4-year overall PFS is
52% in the ^{90}Y -ibritumomab arm compared with 31% in the control arm



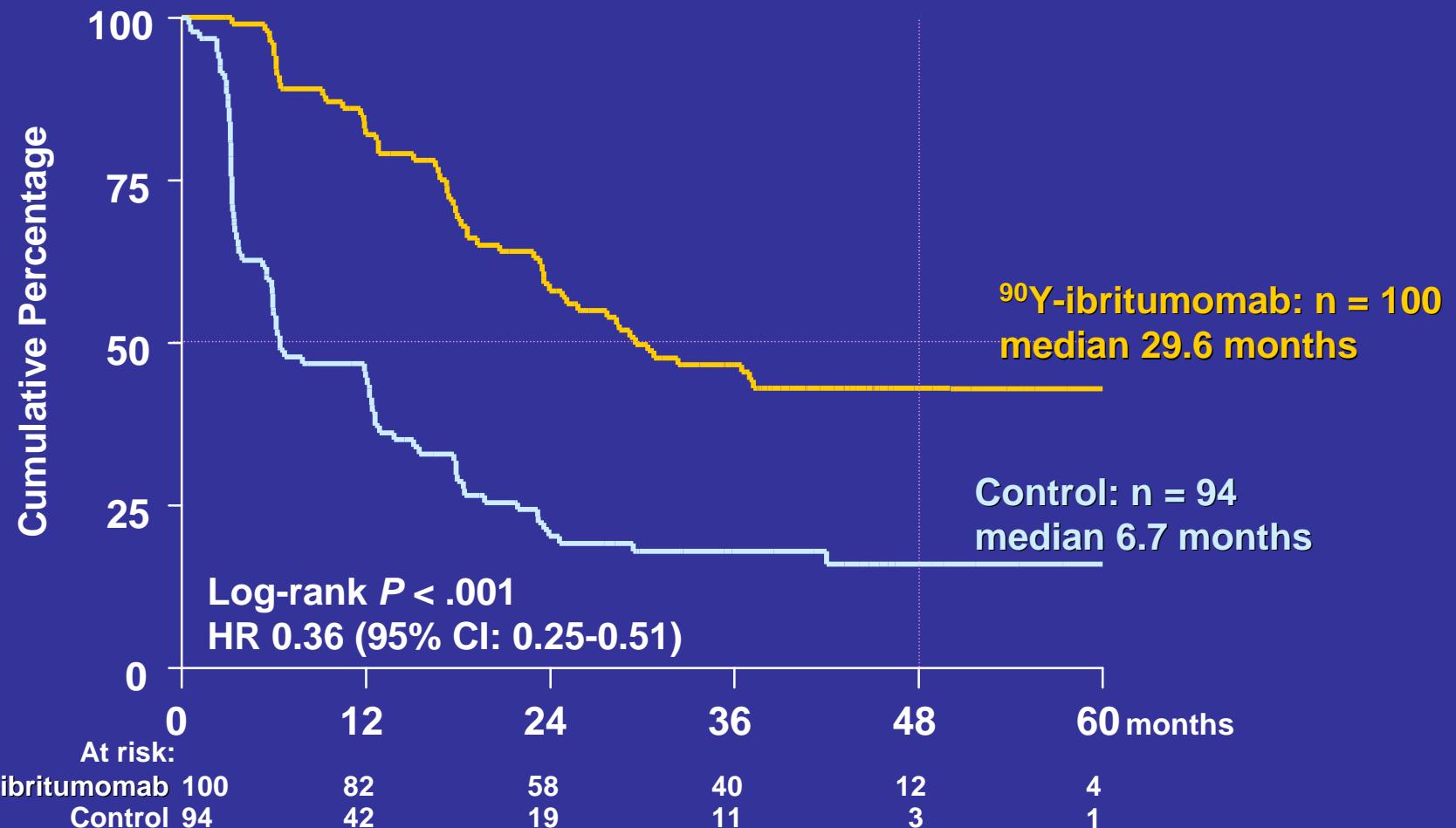
PFS for Patients in CR/CRu After Induction

The 4-year PFS among patients with a CR after induction
is 60% in the ⁹⁰Y-ibritumomab arm compared with 44% in the control arm



PFS for Patients in PR After Induction

The 4-year PFS among patients with a PR after induction
is 43% in the ^{90}Y -ibritumomab arm compared with 15% in the control arm



90% of Patients Converted From PCR-Positive to PCR-Negative after ⁹⁰Y-Ibritumomab Consolidation

No. of patients converting from *bcl-2* PCR-positive to PCR-negative status after ⁹⁰Y-ibritumomab consolidation

	Control, n/N* (%)	⁹⁰ Y- ibritumomab, n/N* (%)
Blood	21/59 (36)	61/68 (90)

*Patients who were PCR positive at randomization and who had = 1 PCR assessment; all other patients were either PCR negative at randomization or lacked a second assessment.

Morschhauser et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:5156-5164.

Aktuelle (zugelassene) Indikationen

- Nach R rezidivierendes oder refraktäres CD20-positives folliculäres NHL vom B-Zell-Typ
- Als Konsolidierungstherapie nach Remissionsinduktion bei zuvor nicht therapierten Patienten mit folliculärem Lymphom

Neue Indikationen?

- **Mantelzell-Lymphom:** Phase II: CR↑
TTP↑ um 78%
(W Jurczak et al: Blood 2007)
Phase III: aktiviert
- **Aggressive B-Zell-Lymphome:** - Erste vielversprechende Ergebnisse
(A Shimoni et al: Leuk Lymphoma 2007)
- nach ≥ 1 Rezidiv:
MZS aktiviert (Ltg. Prof. Glaß)
- Phase II vor SZT
(A Krishnan et al: J Clin Oncol 2008)

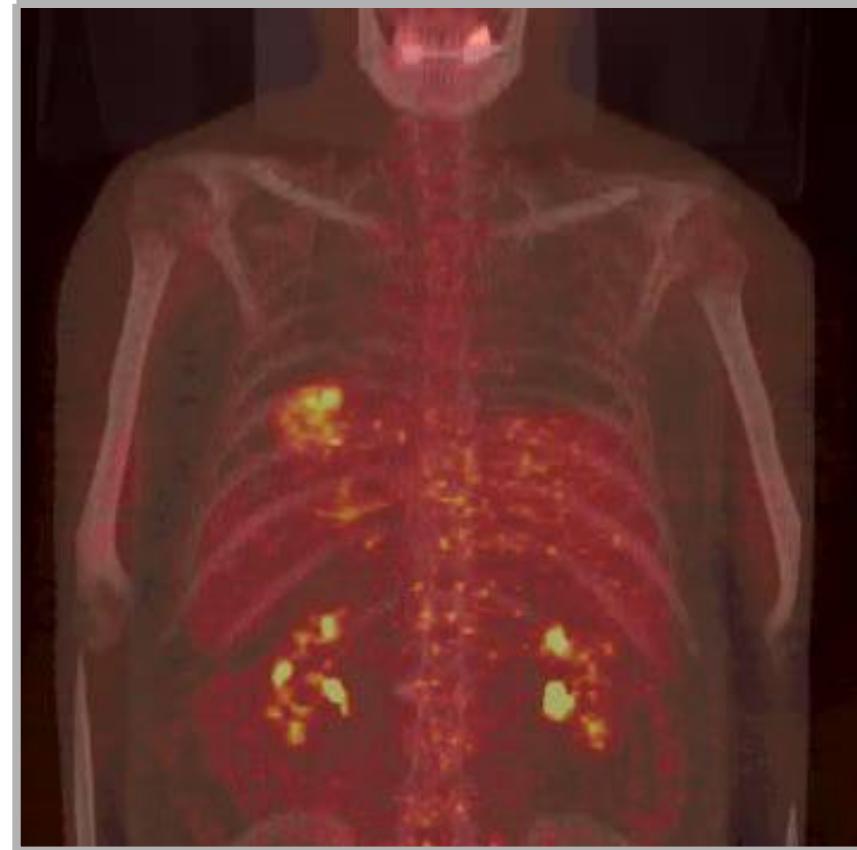
Vorbereitung / Diagnostik

- FDG-PET: für Wirksamkeitsnachweis jetzt Goldstandard (International Workshop Criteria). Vergleich vor Therapie / nach 6 Wochen
- ^{111}In -ibritumomab tiuxetan: Bestätigung der erwarteten Biodistribution (Sicherheitsmaßnahme) und Dosimetrie (Schätzung). Obligatorisch in U.S.A und Schweiz. Ratsam in Sonderfällen und vor Zevalin bei nicht registrierten Indikationen.
- Hämatologie / Onkologie: Knochenmarksbiopsie \leq 3 Monate Blutbild, Prothrombinzeit, Serumkreatinin, Bilirubin \leq 1 Woche. Karnofsky-Index ($> 70\%$)

NHL mit Halslymphknotenbefall



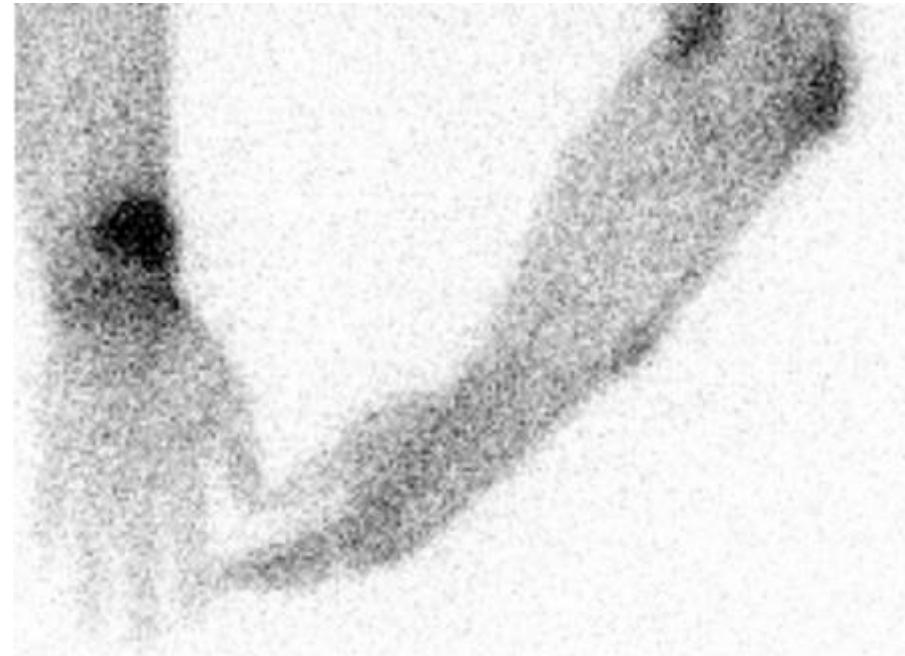
vor RITH



nach RITH

FDG-PET, fusioniert mit CT

Non-Hodgkin Lymphoma



^{111}In -CD20-antibodies

After first radioimmuno therapy (^{90}Y -CD20-antibodies)

Sicherheit

Technisch:

Zertifizierung durch DGN garantiert professionelle Qualitätssicherung der Präparation und Applikation

Strahlenbiologisch:

- Hämatologische AE: Myelosuppression, Abfall Leuko- und Thrombozyten 30-70%, Nadir 7-9 Wochen
- Zweitmalgnome: keine gesteigerte Häufigkeit, die auf RIT zurückzuführen sind

Perspektiven

Erhaltungstherapie nach Konsolidierung:

Rituximab vs. Zevalin oder beides? Mögliche Risikostratifizierung mit FDG-PET?

Wiederholungen der RIT:

Einsatz humanisierter Antikörper?
Andere Zielantigene?

Senkung der Myelotoxizität:

Lu-177, Alphastrahler?

Verbindliche Dosimetrie:

Methodische Entwicklungen