onkopedia

Das Leitlinienportal

Online und als App

www.onkopedia.com

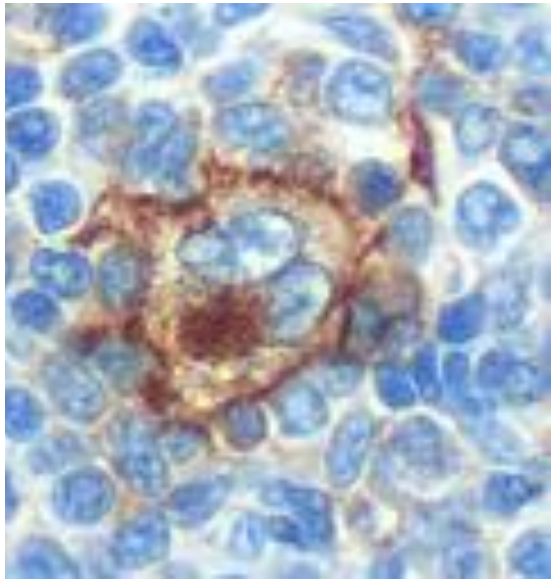
DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

DGHO-Mitglied
werden - für vollen Zugriff
auf alle Onkopedia-Inhalte
www.dgho.de/mitglied-werden

Onkopedia – Online-Seminar
23.08.2024

Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms

Peter Borchmann, Köln



Offenlegung Interessenskonflikte

1. **Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit
Takeda Oncology, BMS, Roche, Amgen, Novartis, Miltenyi Biotech, Gilead, MSD

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

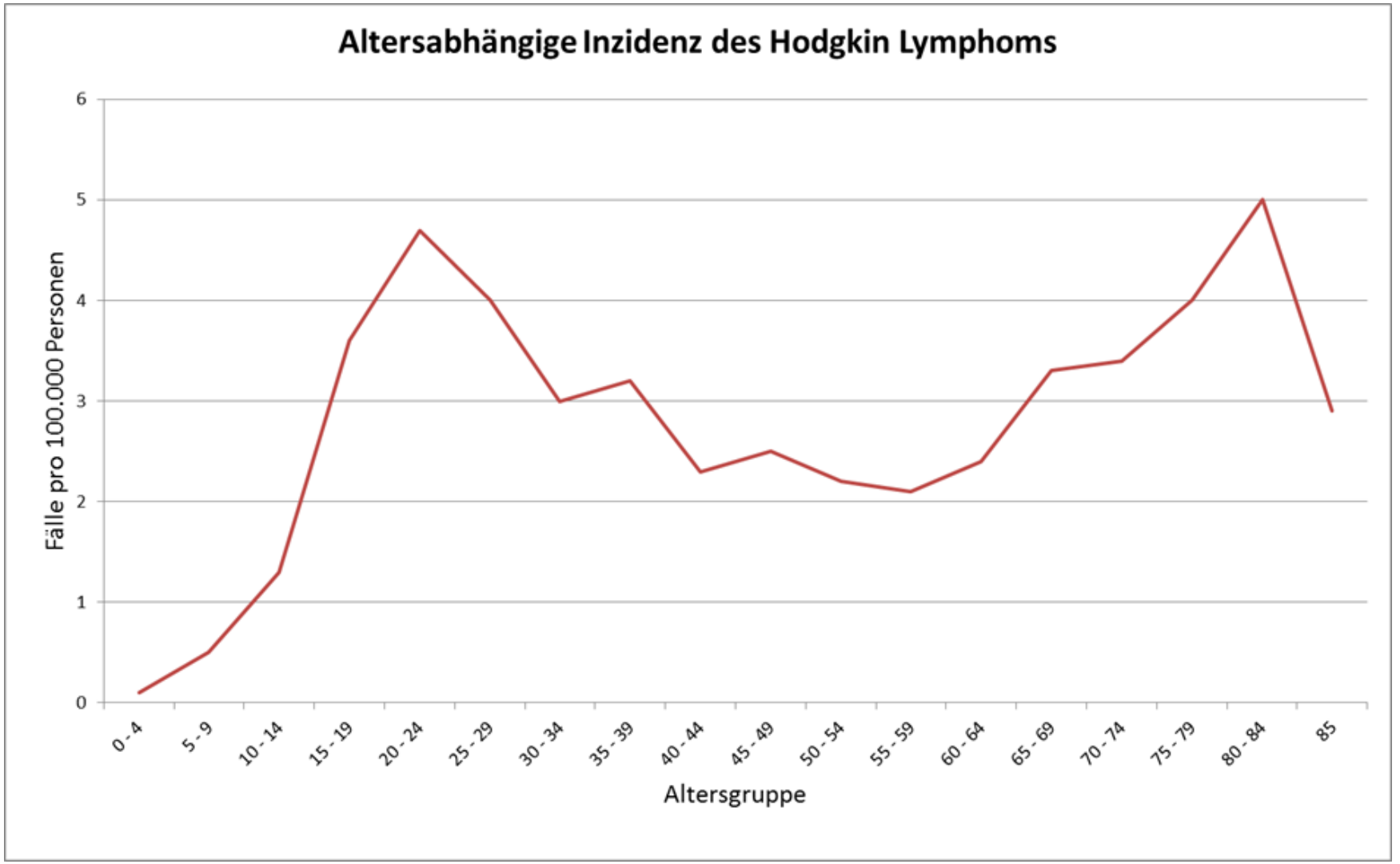
5. Honorare
Takeda Oncology, Novartis, BMS, Roche, MSD, Celgene, Miltenyi Biotech, Gilead, Abbvie, Incyte

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen
Takeda Oncology, MSD, Novartis, Incyte

7. Andere finanzielle Beziehungen

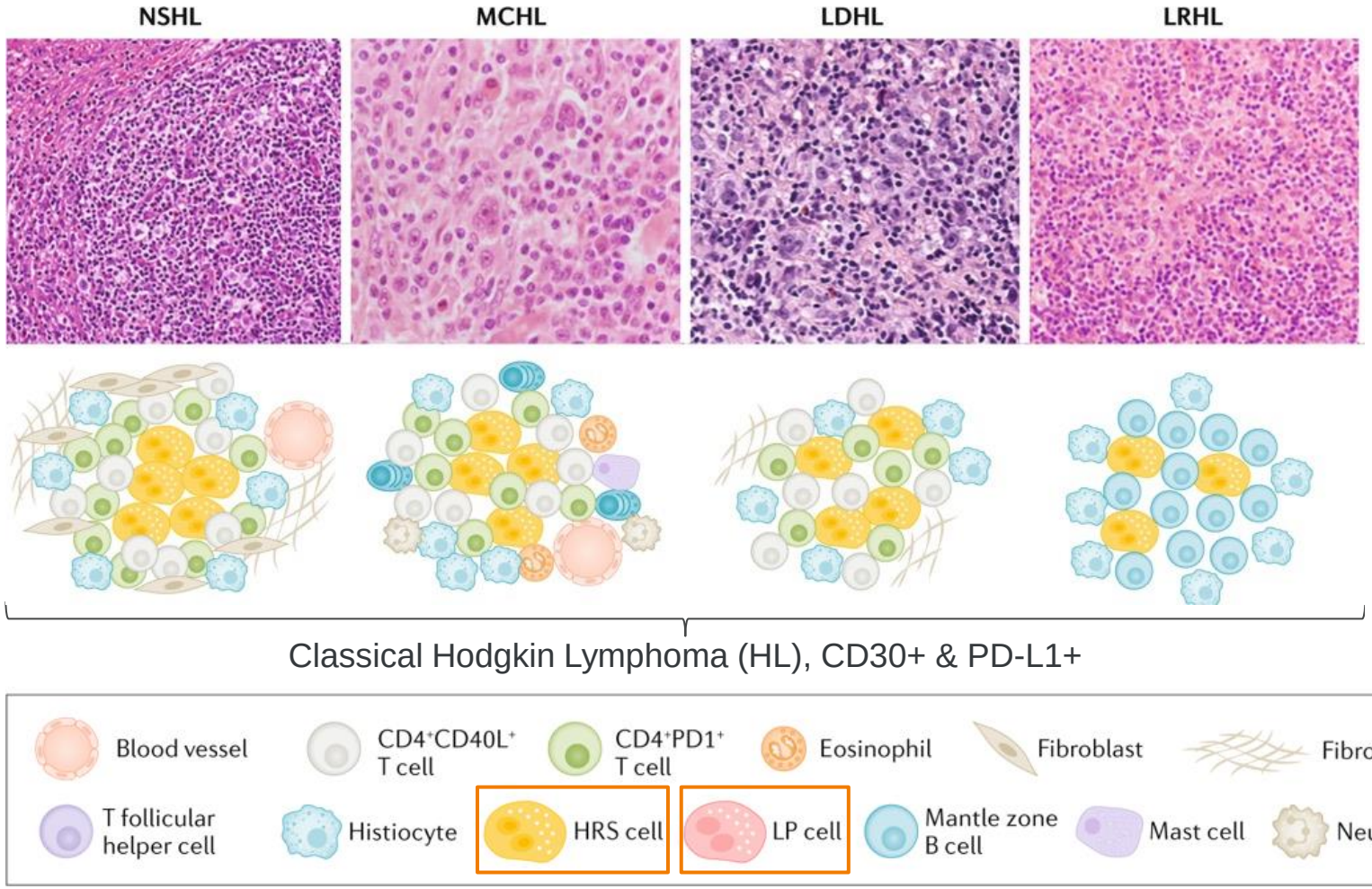
8. Immaterielle Interessenkonflikte

Epidemiologie



[1] Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Subtypen des Hodgkin Lymphoms



[1] Connors JM et al. *Nat Rev Disease Primers* 2020

Diagnostik

Diagnostik

Untersuchung	Anmerkungen
Anamnese	– B-Symptome – Fieber – Nachtschweiß (mit Wechsel der Wäsche) – ungewollter Gewichtsverlust (<10% des KG in 6 Monaten)
körperliche Untersuchung	– Tastbare Lymphknoten – Hepatosplenomegalie
Laboruntersuchungen	– Blutbild mit Differenzialblutbild – BSG – LDH, GOT, GPT, AP, Gamma GT, Harnsäure, Kreatinin
ebung	– Röntgen Thorax – CT Hals (mit Kontrastmittel) – CT Thorax (mit Kontrastmittel) – CT Abdomen (mit Kontrastmittel) – PET-CT (Beurteilung unter Verwendung des Deauville-Scores)
Knochenmarkpunktion	– Aspirat (Zytologie) – Biopsie (Histologie)

betaHCG bei jungen Frauen, Kryokonservierung für Frauen und Männer VOR Therapiestart anbieten

Virologie inklusive HIV, aber auch HBV, HCV, EBV

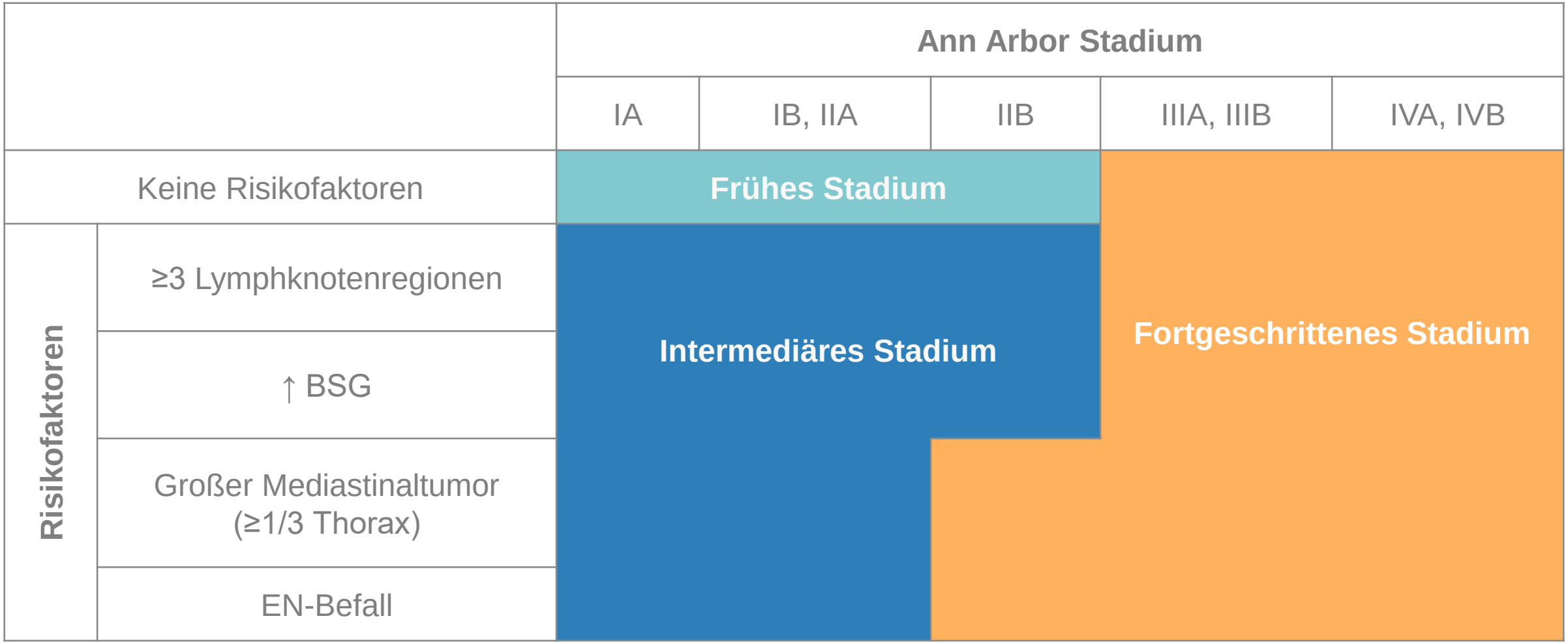
Auf die Knochenmarkpunktion SOLL bei unauffälligem PET-CT Befund des Knochens verzichtet werden - Der negativ-prädiktive Wert der PET liegt bei 99%.

onkopedia

PET-CT beim HL: Status seit 2022! (https://www.gba.de/beschluesse/4943/)

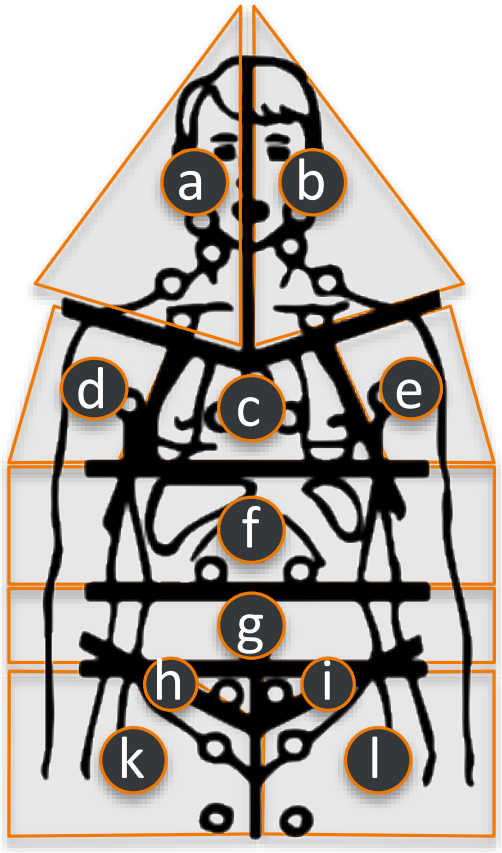
Risk Group	Trial	Treatment modality		Baseline PET	Interim PET	EOT PET	FU
		Chemo-therapy	Radio-therapy				
Early stages	HD10	2x ABVD	IS-RTx 20 Gy (100%)	✓	✓	✓	✗
Intermedi-ate stages	HD17	2x eBEACOPP + 2x ABVD	PET4 guided IS-RTx 30 Gy (16%)	✓	✓	✓	✗
Advanced stages	HD18	PET2 guided 4-6x eBEACOPP	EOT PET guided RT to RD (~ 10%)	✓	✓	✓	✗

Klassifikation

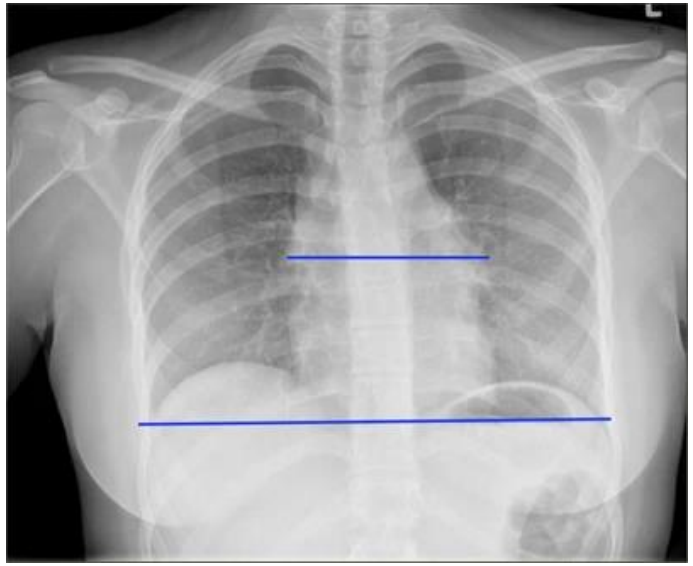


GHSG-Risikofaktoren

≥3 Lymphknotenareale



Großer Mediastinaltumor



Die Ausdehnung des Tumors wird an der breitesten Stelle gemessen. Der Thorax-durchmesser wird auf der Höhe des Zwerchfells gemessen

[1] Kriz J et al. *Strahlentherapie und Onkologie* 2012

GHSG-Risikofaktoren

Risikofaktor BSG

Keine B-Symptome:

- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) von ≥ 50mm/h

oder

B-Symptome:

- BSG von ≥30mm/h

EN-Befall

- lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs

  - oder

- Infiltration eines Lymphknotens in ein extralymphatisches Organ

Lymphatisches Gewebe: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer’scher Rachenring, Blinddarm, Peyer-Plaques.

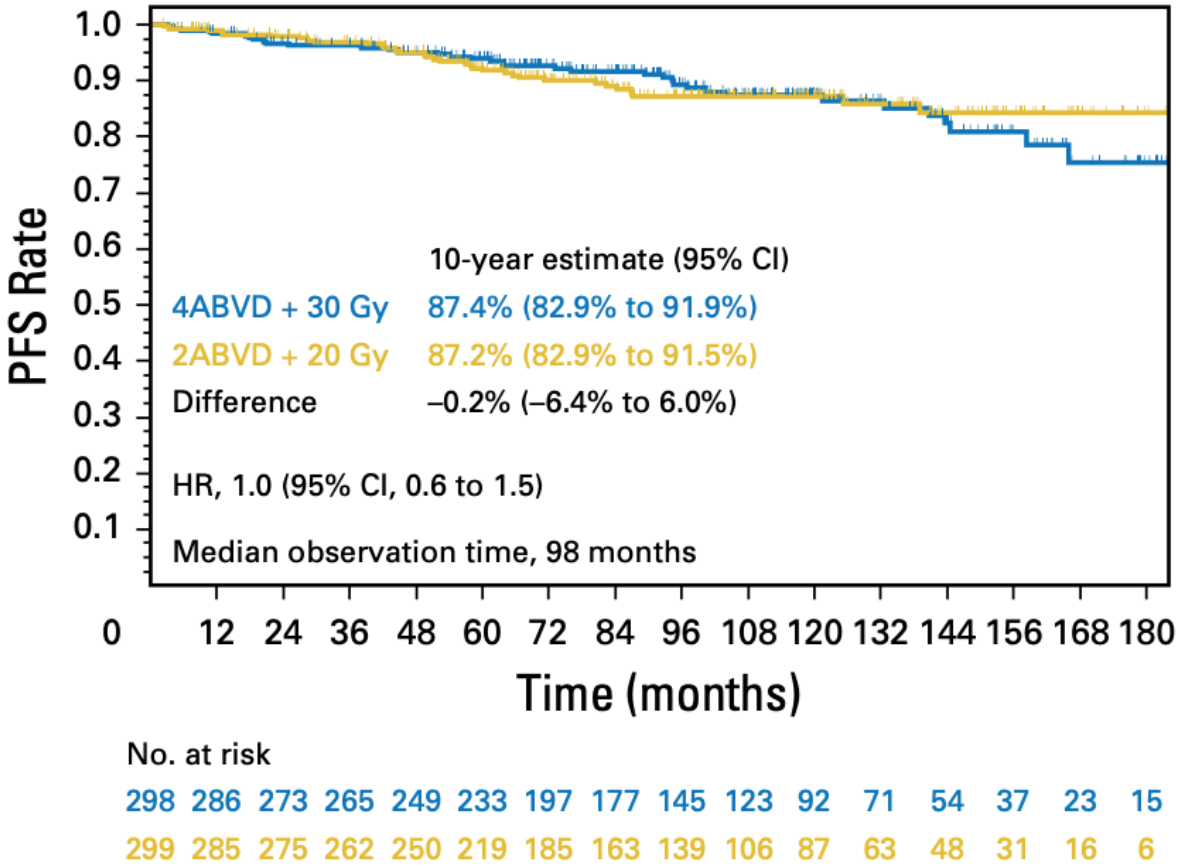
Therapie

onkopedia

Frühe Stadien
(Empfehlung gilt für PatientInnen im Alter von 18-75 Jahre)

		Ann Arbor Stadium				
		IA	IB, IIA	IIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
Keine Risikofaktoren		**Frühes Stadium**				
Risikofaktoren	≥3 Lymphknotenregionen					
	↑ BSG					
	Großer Mediastinaltumor (≥1/3 Thorax)					
	EN-Befall					

GHSG HD10:
4x ABVD oder 2x ABVD? 30 Gy IF-RT oder 20 Gy IF-RT?



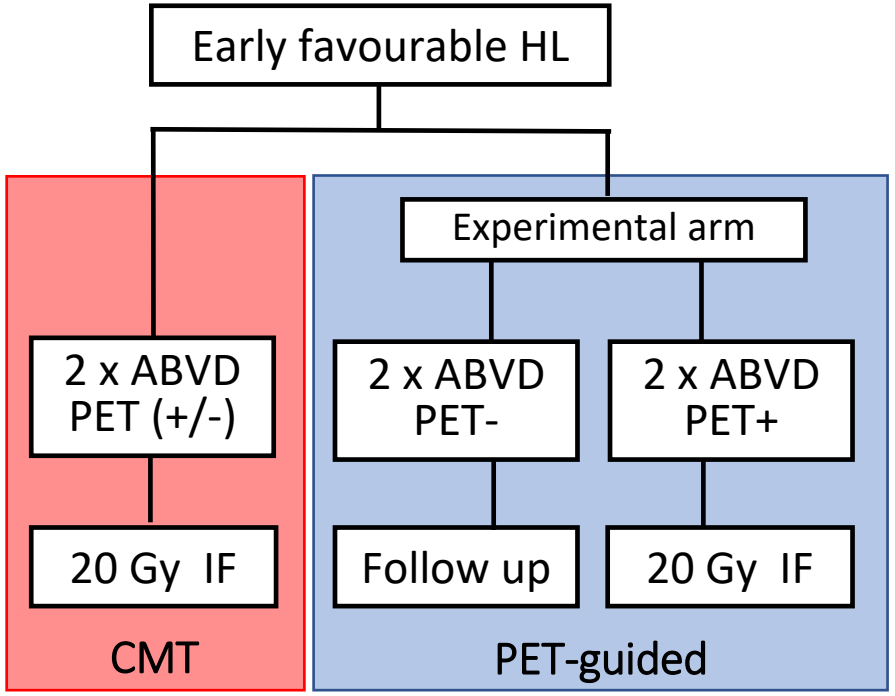
- **2x ABVD + 20 Gy IF-RT ist auch nach 10 Jahren 4x ABVD + 30 Gy nicht unterlegen**

Aber: SIR für Brustkrebs bei Frauen: 4,7 (95% CI, 4,0 - 5,4)

Können Spätfolgen durch PET-gesteuerte Vermeidung einer Strahlentherapie verringert werden?

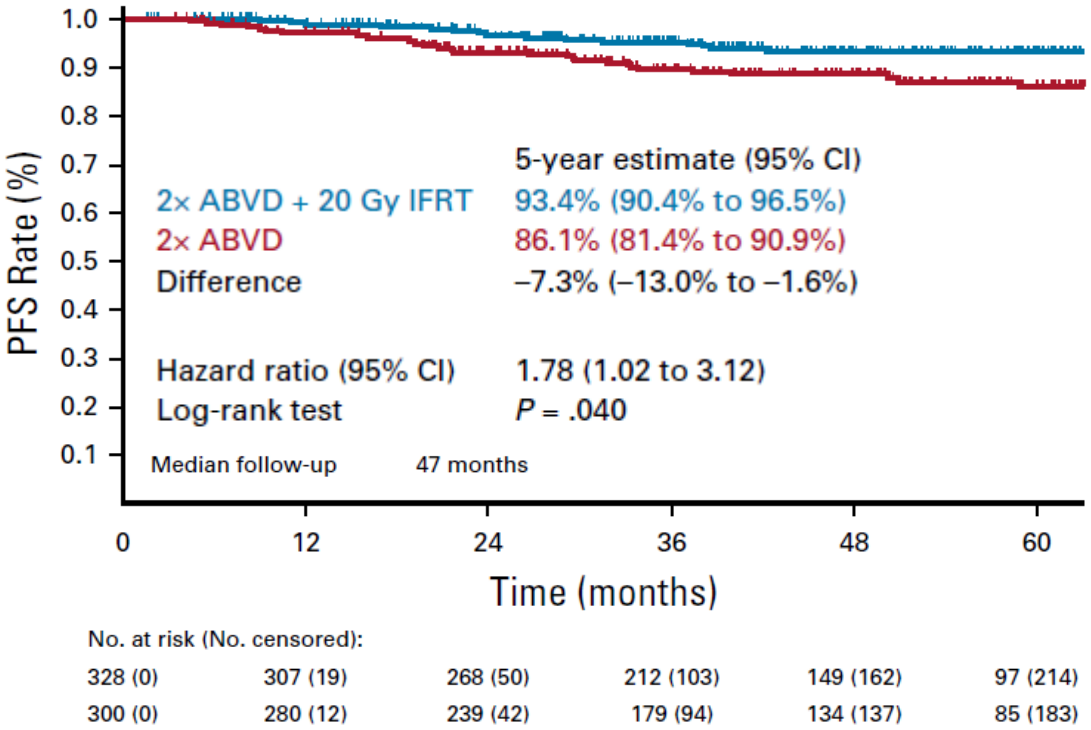
[1] Sasse S et al. *Journal of Clinical Oncology* 2017

GHSG HD16: Combined Modality vs. PET gesteuerte Therapie



- Kann bei PET_{EOT}-negativen HL-PatientInnen die RT im Rahmen der Standard-CMT weggelassen werden, ohne dass es zu einem *relevanten* Verlust der Lymphomkontrolle kommt?
- Was ist relevant? Nicht-Unterlegenheitsfragestellung, daher muss untere Grenze definiert werden: 10% PFS Verlust nach 5 Jahren sollen ausgeschlossen werden können.

GHSG HD16: Ist eine PET-gesteuerte Vermeidung einer konsolidierenden RTX ohne Verlust der Lymphomkontrolle möglich?

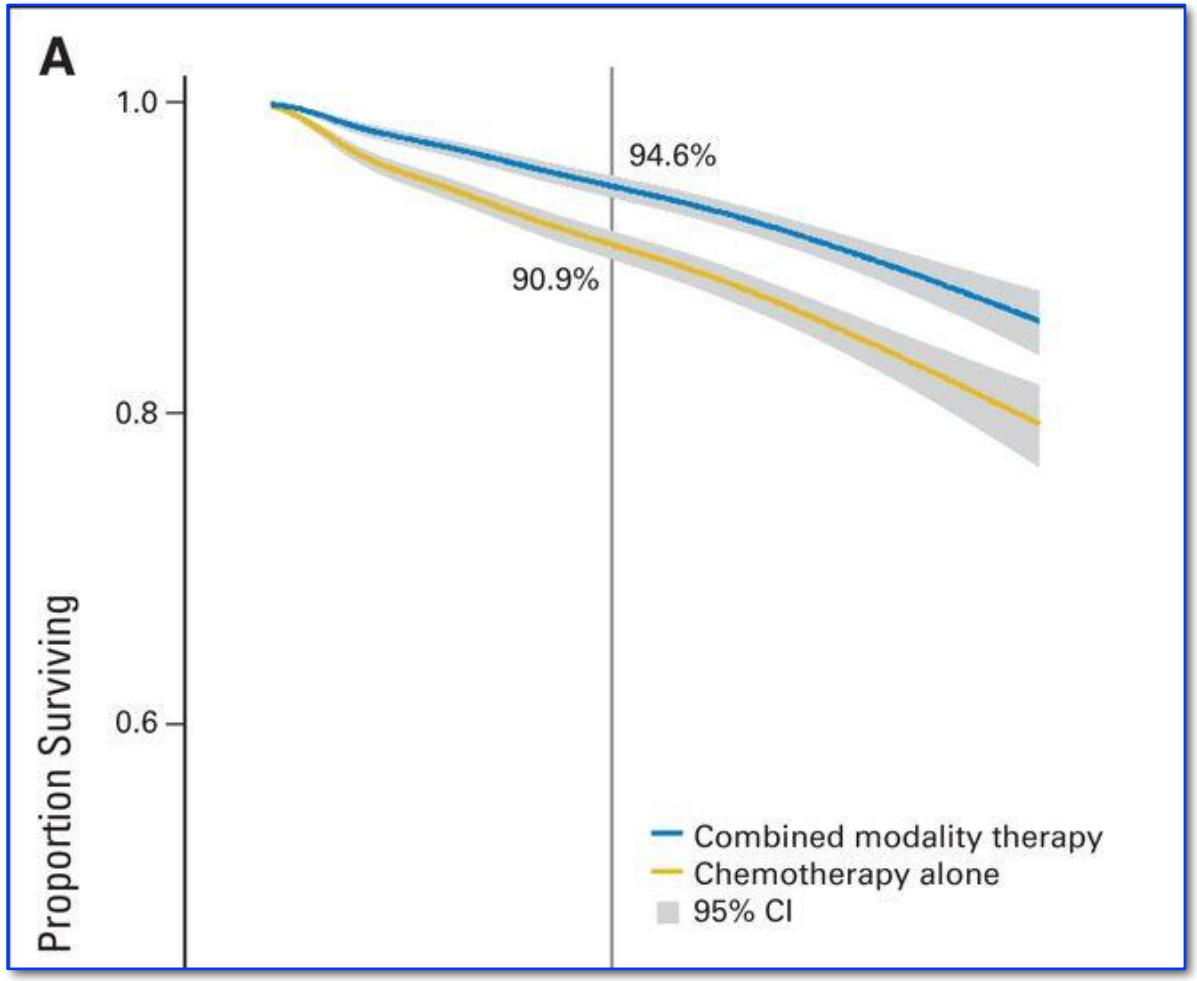


- Eine Nichtunterlegenheitsgrenze von einer HR 3,01 (entspricht einem Unterschied von 10 % nach 5 Jahren) kann nicht ausgeschlossen werden (CI geht bis -13%)
- Fast identische Ergebnisse zu RAPID und EORTC H10 (!)
- PET-adaptiertes Vermeiden der RT ist nicht möglich ohne Wirksamkeitsverlust: **GHSG HD10 bleibt SOC**

[1] Fuchs M et al. *Journal of Clinical Oncology* 2019

“CMT” oder “chemo alone” beim frühen cHL?

- Einsatz von CMT bei HL im frühen Stadium, weil das Weglassen der RT in unserer Behandlung zu einem Verlust an Wirksamkeit in Bezug auf das PFS führt (HD16, H10, RATHL).
- Es gibt jedoch keinen Unterschied beim OS
- CAVE: Unsere Phase-III-Studien sind nicht leistungsfähig genug, um Schlussfolgerungen zum OS zu ziehen!

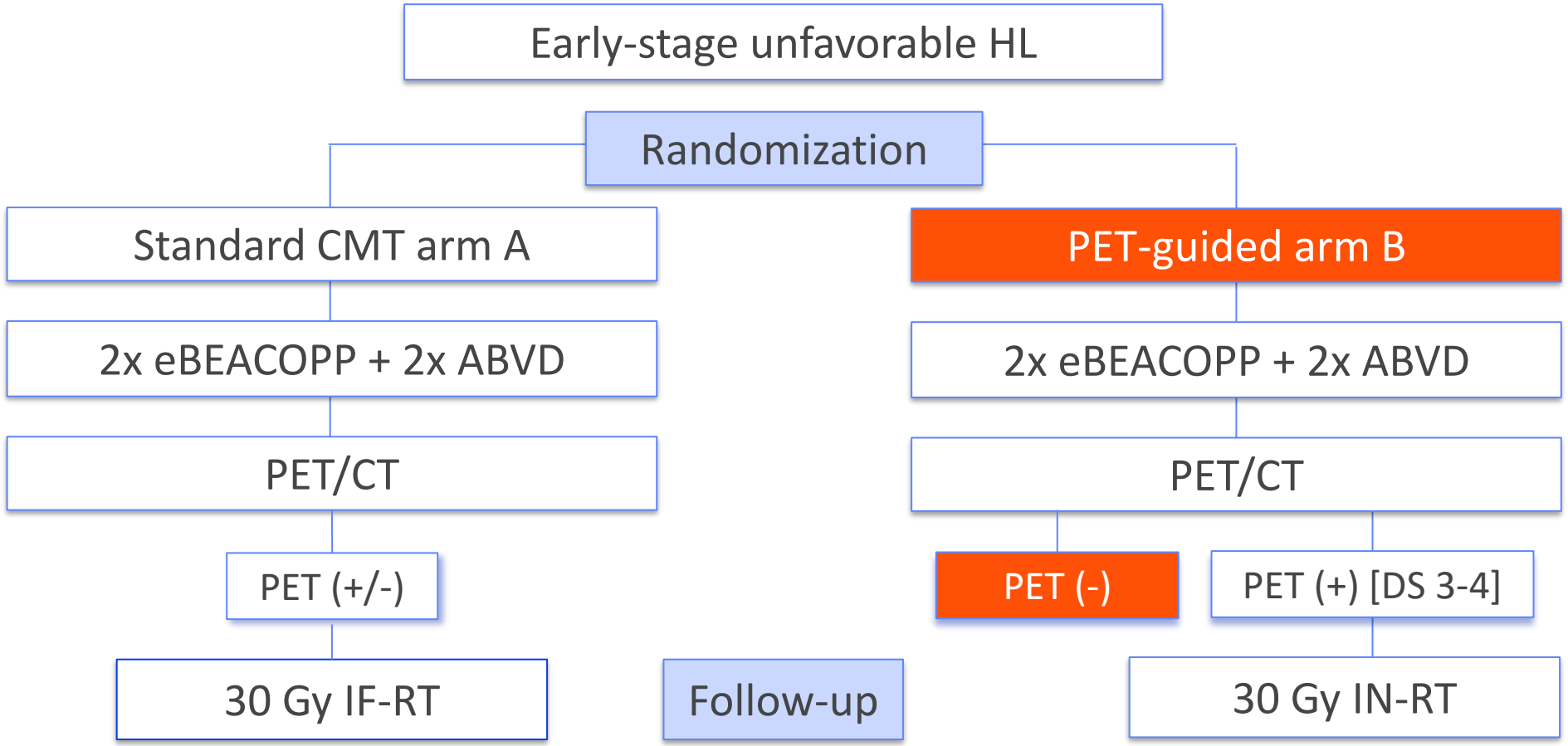


onkopedia

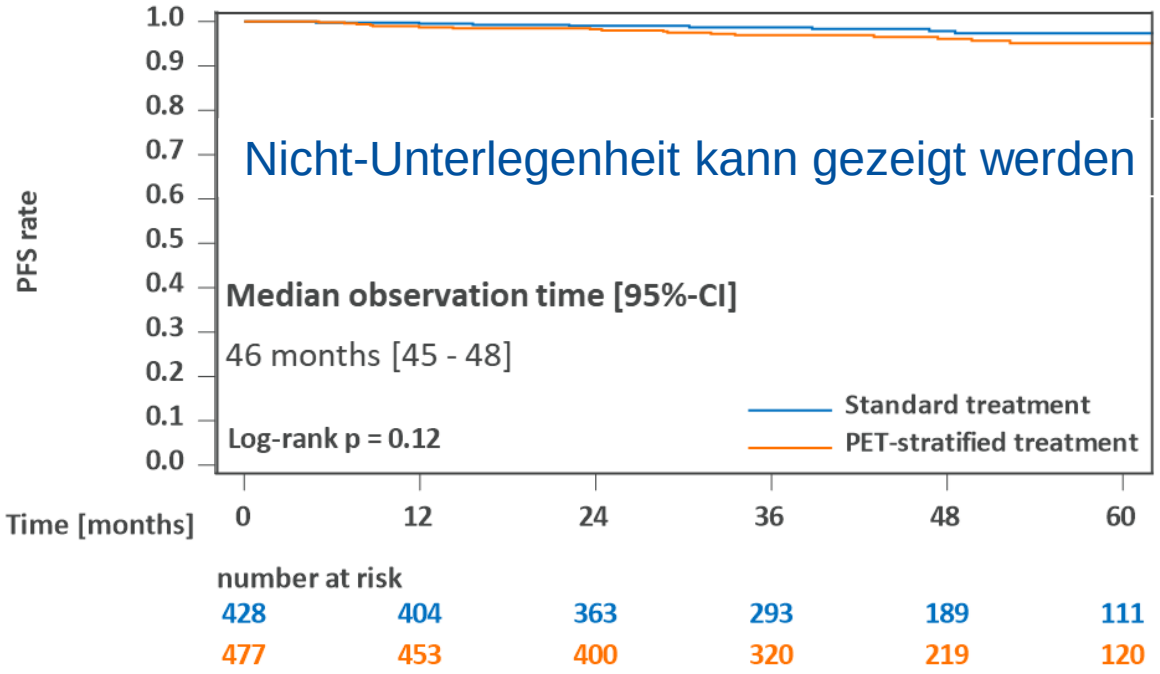
Intermediäre Stadien
(Empfehlung gilt für PatientInnen im Alter von 18-60 Jahre)

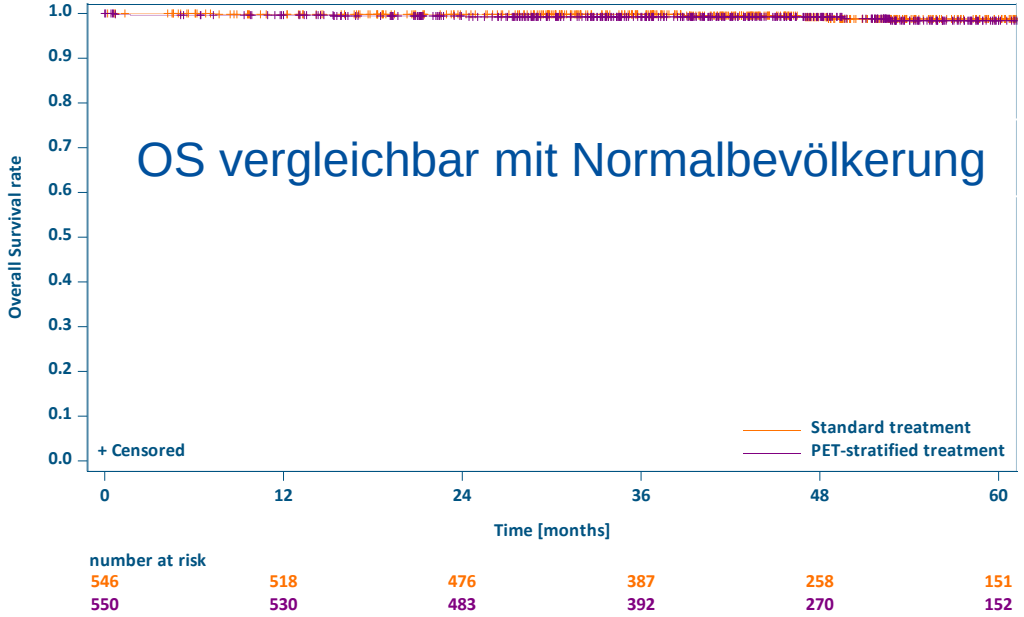
		Ann Arbor Stadium				
		IA	IB, IIA	IIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
Keine Risikofaktoren						
Risikofaktoren	≥3 Lymphknotenregionen	**Intermediäres Stadium**				
	↑ BSG					
	Großer Mediastinaltumor (≥1/3 Thorax)					
	EN-Befall					

GHSG HD17: Kann man auf die Bestrahlung nach „2+2“ verzichten?



GHSG HD17: Man kann auf die Bestrahlung nach „2+2“ verzichten.





5-year PFS		**[95%-CI]**
Arm A:	97.3%	[94.5 - 98.7]
Arm B:	95.1%	[92.0 – 97.0]

5-year OS		**[95%-CI]**
Arm A:	98.8%	[96.7 - 99.6]
Arm B:	98.4%	[96.2 - 99.3]

[1] Borchmann P et al. *Lancet Oncology* 2021

GHSG HD14:
Konventionelle Therapieintensivierung mit eBEACOPP.

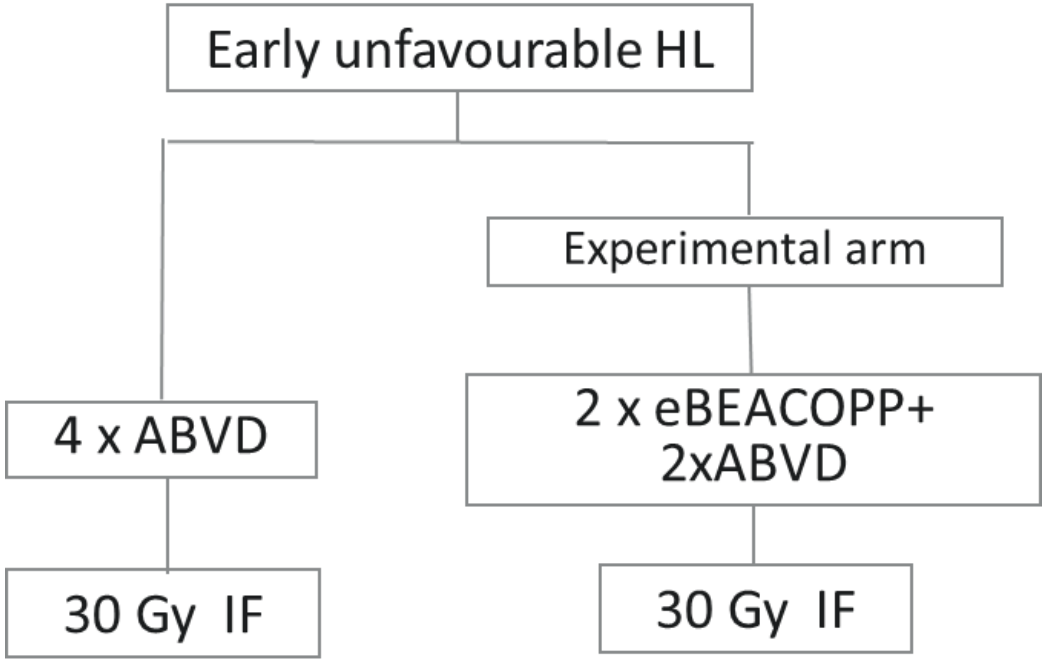
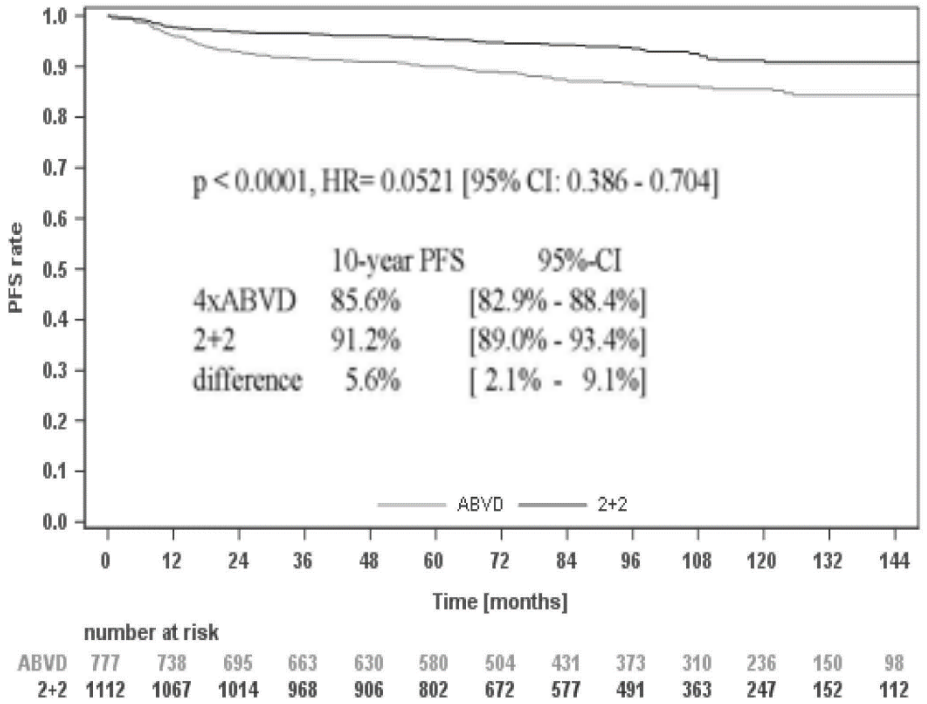
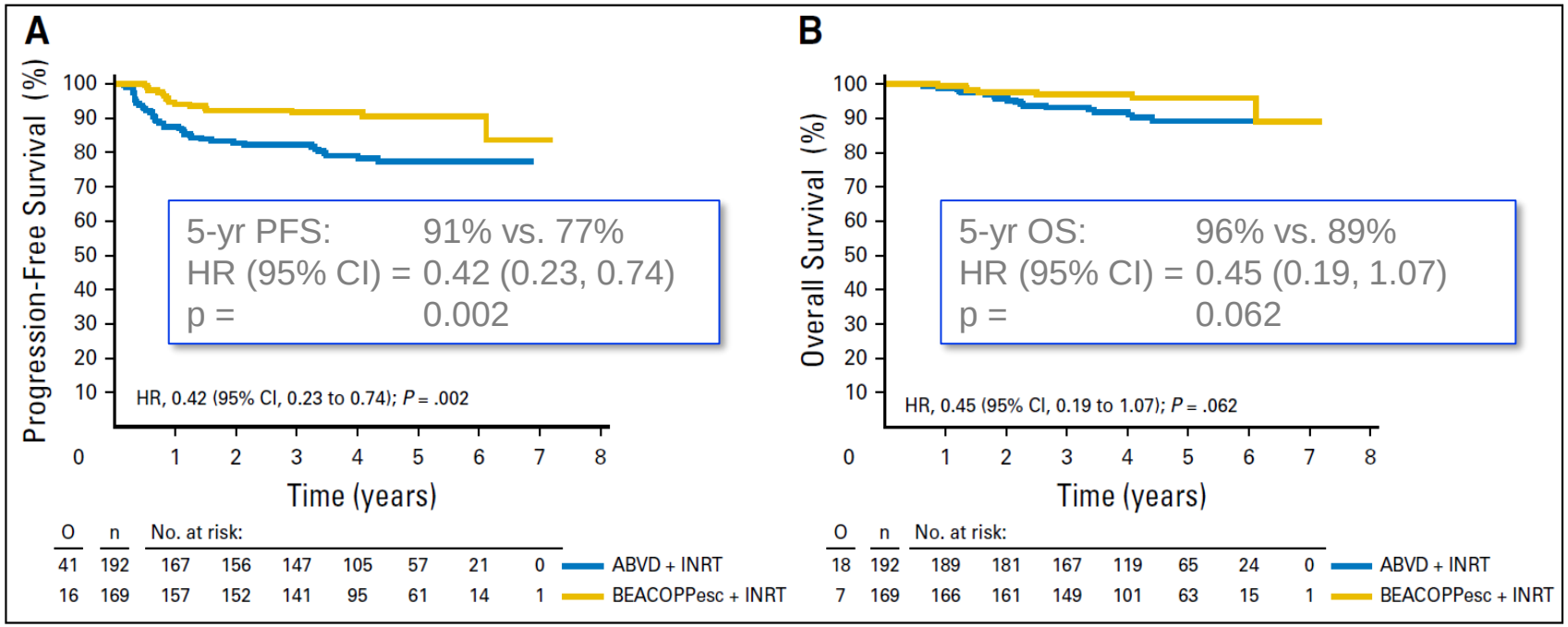


Figure 1: Kaplan-Meier curves for progression-free survival (PFS), qualified patients. Arm A received 4xABVD+30Gy IFRT; arm B received 2+2+30Gy IFRT. Median observation time was 97 months.



[1] Gillessen S et al. *Blood* 2019

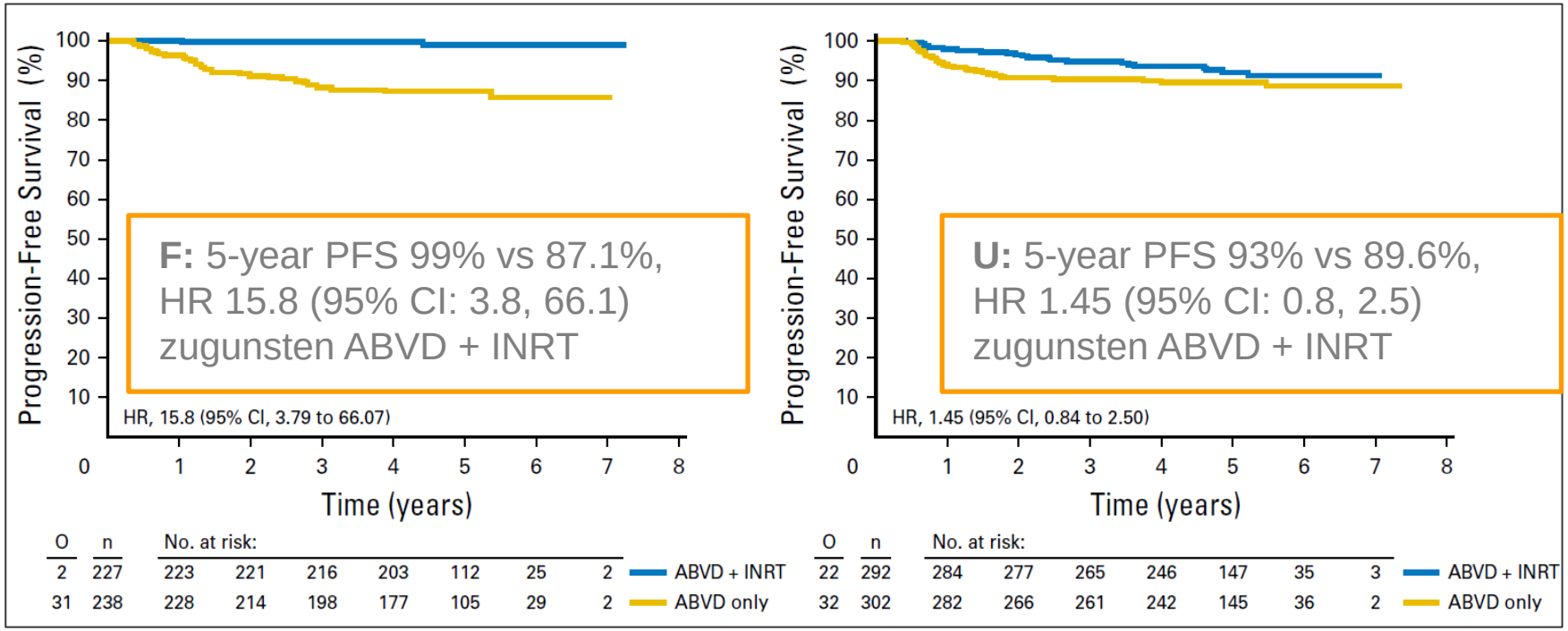
EORTC H10: Eskalation auf 2x eBEACOPP nach Start mit ABVD für PET2-positive PatientInnen?



- Chemotherapie-intensivierung verbessert das PFS, aber
- alle Patienten benötigen eine Bestrahlung und
- Ergebnisse sind numerisch schlechter als in HD17 (Start mit eBEACOPP für alle PatientInnen)

[1] André M et al. *Journal of Clinical Oncology* 2017

EORTC H10: Therapie des intermediären Stadiums PET-2-negativer PatientInnen: CMT versus Chemo-alone?



F: 5-year PFS 99% vs 87.1%, HR 15.8 (95% CI: 3.8, 66.1) zugunsten ABVD + INRT

U: 5-year PFS 93% vs 89.6%, HR 1.45 (95% CI: 0.8, 2.5) zugunsten ABVD + INRT

F Gruppe: HR < 3.2,
U Gruppe: HR < 2.1
(obere Grenze 2.5)

- Nichtunterlegenheit kann nicht ausgeschlossen werden!

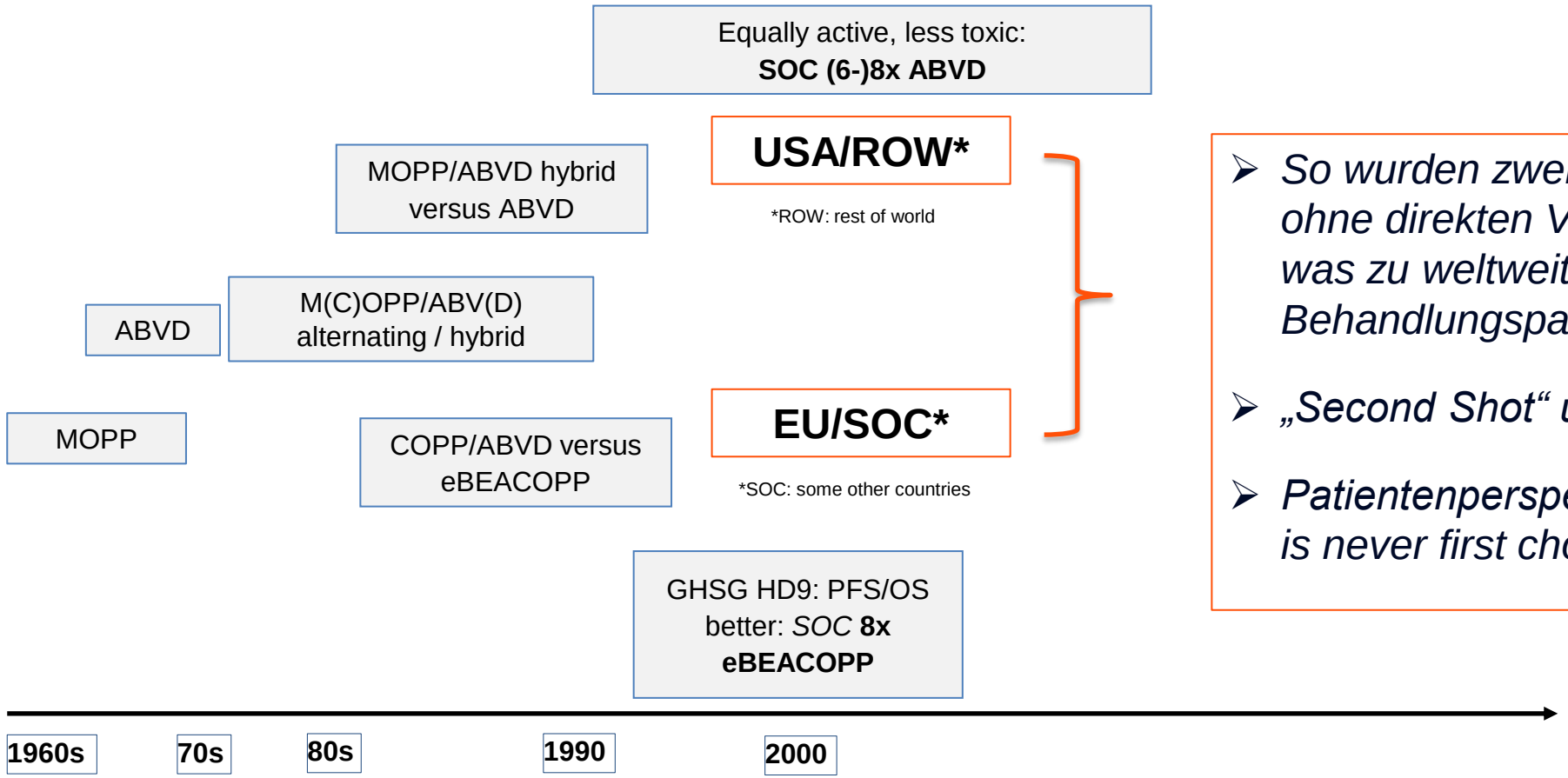
[1] André M et al. *Journal of Clinical Oncology* 2017

onkopedia

Fortgeschrittene Stadien
(Empfehlung gilt für PatientInnen im Alter von 18-60 Jahre)

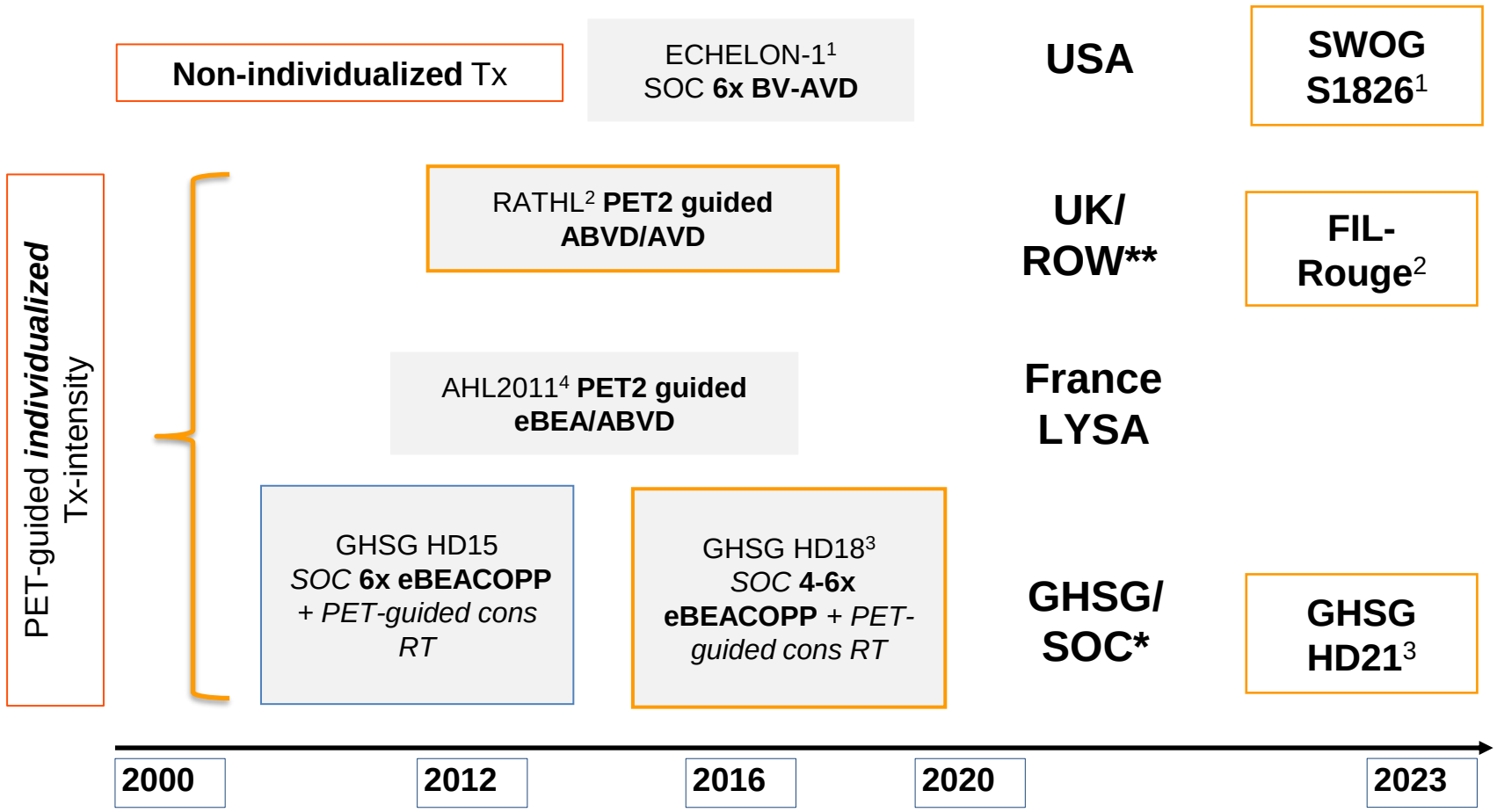
		Ann Arbor Stadium				
		IA	IB, IIA	IIB	IIIA, IIIB	IVA, IVB
Keine Risikofaktoren					Fortgeschrittenes Stadium	
Risikofaktoren	≥3 Lymphknotenregionen					
	↑ BSG					
	Großer Mediastinaltumor (≥1/3 Thorax)					
	EN-Befall					

Standard in fortgeschrittenen Stadien? 1960-2000



- *So wurden zwei verschiedene SOC ohne direkten Vergleich eingeführt, was zu weltweit unterschiedlichen Behandlungsparadigmen führte:*
- *„Second Shot“ und “Kairos“*
- *Patientenperspektive? „Second shot is never first choice!“*

Standard in fortgeschrittenen Stadien? 2000 - heute

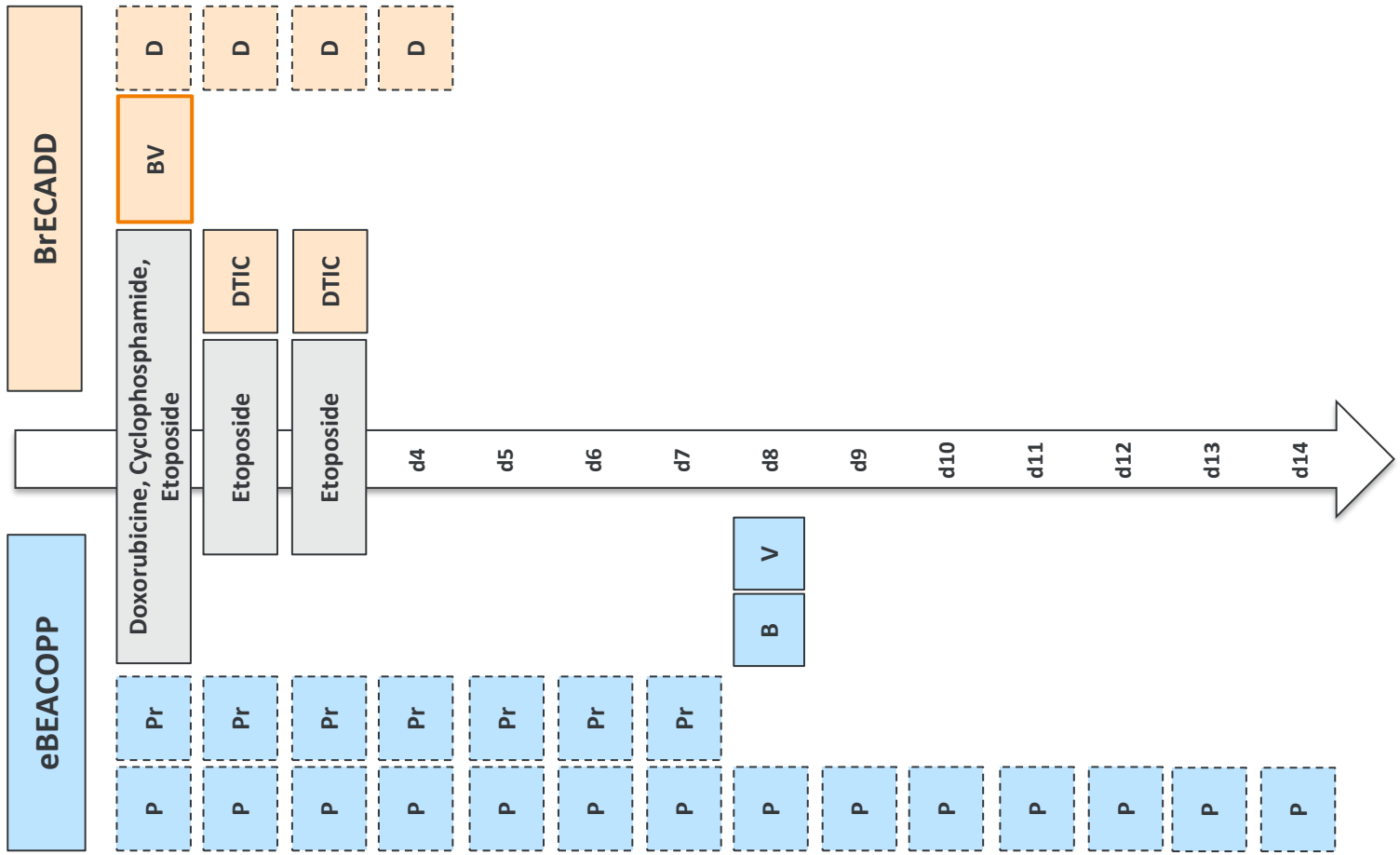


*SOC: some other countries

** ROW rest of world

1 Herrera et al., ASCO 2023.
2 Pinto et al., ICML Lugano 2023
3 Borchmann et al., ICML Lugano 2023

GHSG HD21 remodeling “eBEACOPP” to “BrECADD”

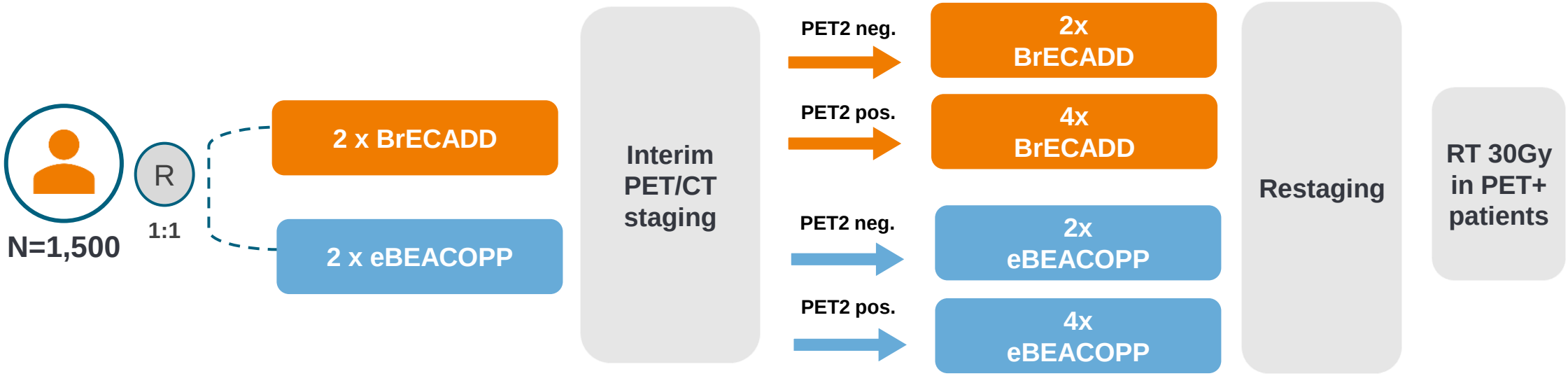


Rationale:

- Erhalt des Kairos-Prinzips und des Chemotherapie-Grundgerüsts (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Etoposid)
- Einführung von Brentuximab Vedotin (BV) und damit Wegfall von Bleomycin (B, Lungentoxizität) und Vincristin (V, Neuropathie): Wegfall der d8-Infusion
- Umstellung von Procarbazin (Pr) auf das weniger geno- und gonadotoxische DTIC
- Umstellung von 14 Tagen Prednison (P) auf 4 Tage Dexamethason (D) zur Verringerung des Risikos von steroidbedingten Nebenwirkungen

GHSG

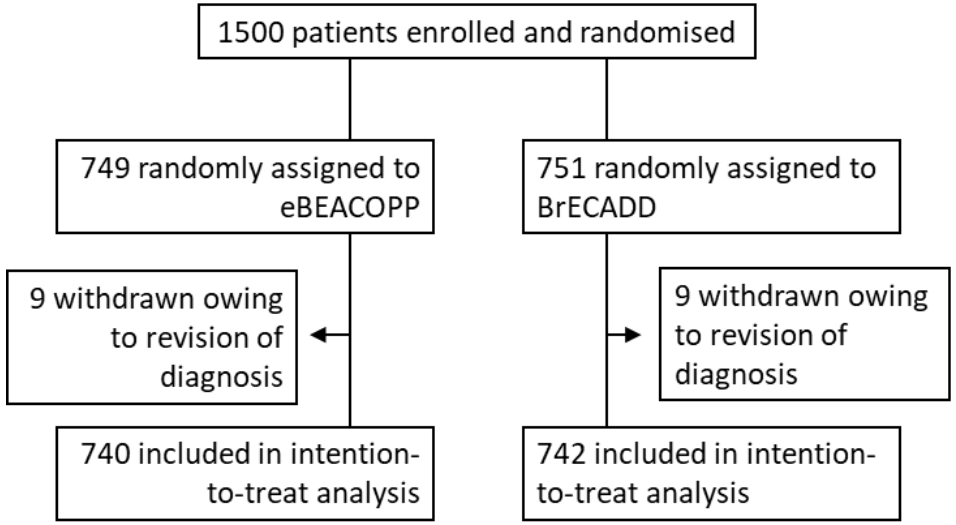
GHSG HD21: Studiendesign und primäre Endpunkte



Ko-primäre Endpunkte:

- Nachweis einer geringeren behandlungsbedingten Morbidität (TRMB) mit BrECADD
- Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von 4-6 x BrECADD im Vergleich zu 4-6 x BEACOPP in Bezug auf das PFS

GHSG HD21: Patienten- und cHL-charakteristika



- 1482/1500 PatientInnen wurden in neun Ländern rekrutiert und 233 Studienzentren sind verfügbar für die PFS Analyse
- TRMB wurde evaluiert bei PatientInnen mit mindestens einem Therapiezyklus

eBEACOPP und BrECADD Kohorten **sind balanciert für:**

- Stratifizierungsfaktoren (Geschlecht, Alter, IPS, Ort der Rekrutierung)
- Medianes Alter: 31 [18-61] vs 31 [18-61]
- ECOG PS 0: 70% vs 69%
- B-Symptome: 67% vs 68%
- Ann-Arbor Stadium: IIB 16% und III/IV 84%
- Histologie: 55% vs 60% mit Subtyp der nodulären Sklerose

und **für PET-basierte Therapiesteuerung**

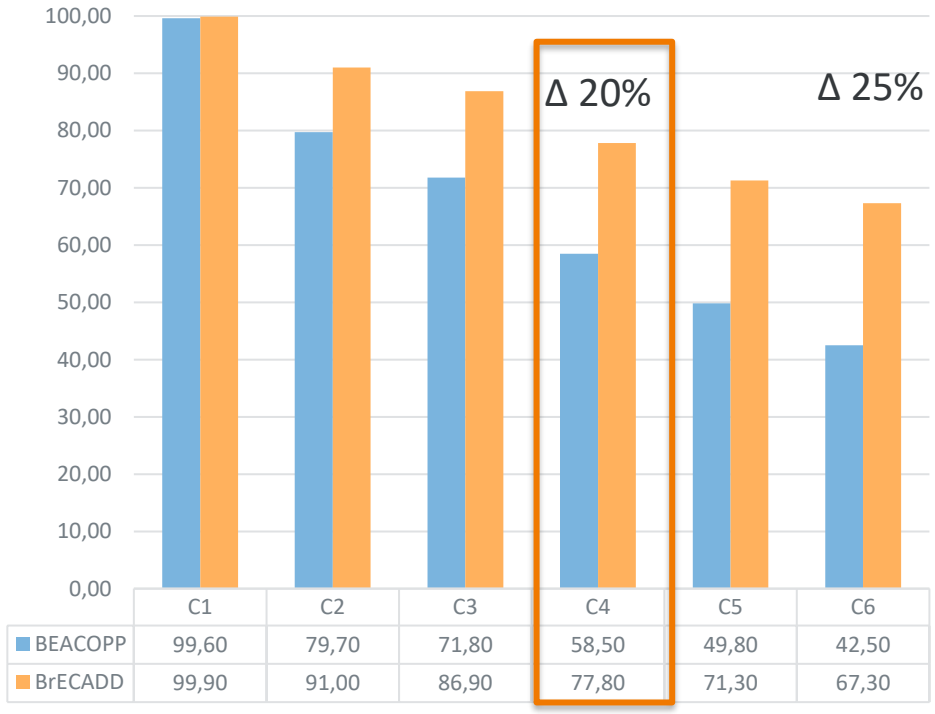
- PET2-negativität: 64% vs 64%
- PET-EOT positive RD: 17% vs 17%

GHSG HD21: Co-primärer Endpunkt TRMB

1. **Signifikante Reduktion von akuten und schwerwiegenden Behandlungsassoziierten Nebenwirkungen (TRMB) zwischen allen Subgruppen (IPS, Geschlecht, Alter), mit einem Vorteil von**
   - **BrECADD** (312/738 PatientInnen [42%]) verglichen mit dem SOC
   - eBEACOPP (430/732 PatientInnen [59%]), relatives Risiko 0·72; 95% CI 0·65–0·79, p<0·0001
2. Die beobachtete signifikante Reduktion der akuten TRMB ist **klinisch bedeutsam** mit einer Reduktion von
   - **Tranfusionshäufigkeit** für Erythrozytenkonzentrate (von 52% mit eBEACOPP auf 24% mit BrECADD) und Thrombozyten (von 34% auf 17%), und
   - **Peripherer sensorischer Neuropathie** Grad 2 (3) von 14% (2%) auf nur 6% (1%)
     - BrECADD: BV Stop 2% versus eBEACOPP VCR Stop 18%
3. **Erholung der TRMB-Events nach 12 Monaten** in 675/677 Patienten (> 99%), welche mit BrECADD behandelt wurden

HD21: Verträglichkeit beeinflusst Dosierung beeinflusst Effektivität

patients treated with *full dose* (cyclo, etoposide, doxo) *per cycle* (%)



	C1	C2	C3	C4	C5	C6
BEACOPP	99,60	79,70	71,80	58,50	49,80	42,50
BrECADD	99,90	91,00	86,90	77,80	71,30	67,30

Early termination of the tubulin inhibitors VCR and BV

BV in BrECADD	**18/738 patients**	**2·4%**
VCR in eBEACOPP:	**132/732 patients**	**18·0%**
	Δ	**15.6%**

PFS events at interim analysis

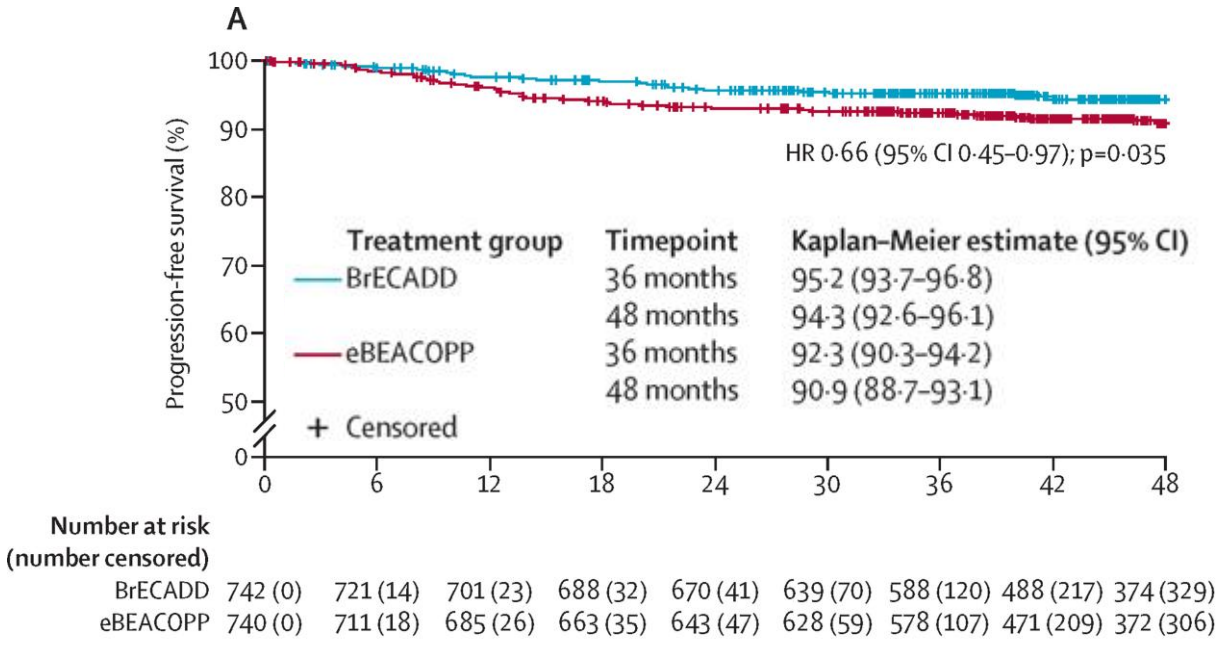
	eBEACOPP N=740		BrECADD N=742	
	n	%	n	%
Progression/Relapse	55	7.4	32	4.3
Progression	**14**	**1.9**	**5**	**0.7**
Early Relapse, FU <= 1 year	**23**	**3.1**	**11**	**1.5**
Late Relapse, FU > 1 year	18	2.4	16	2.2
Death without PRO or REL	6	0.9	7	0.9
PFS events, total	61	8.4	39	5.3

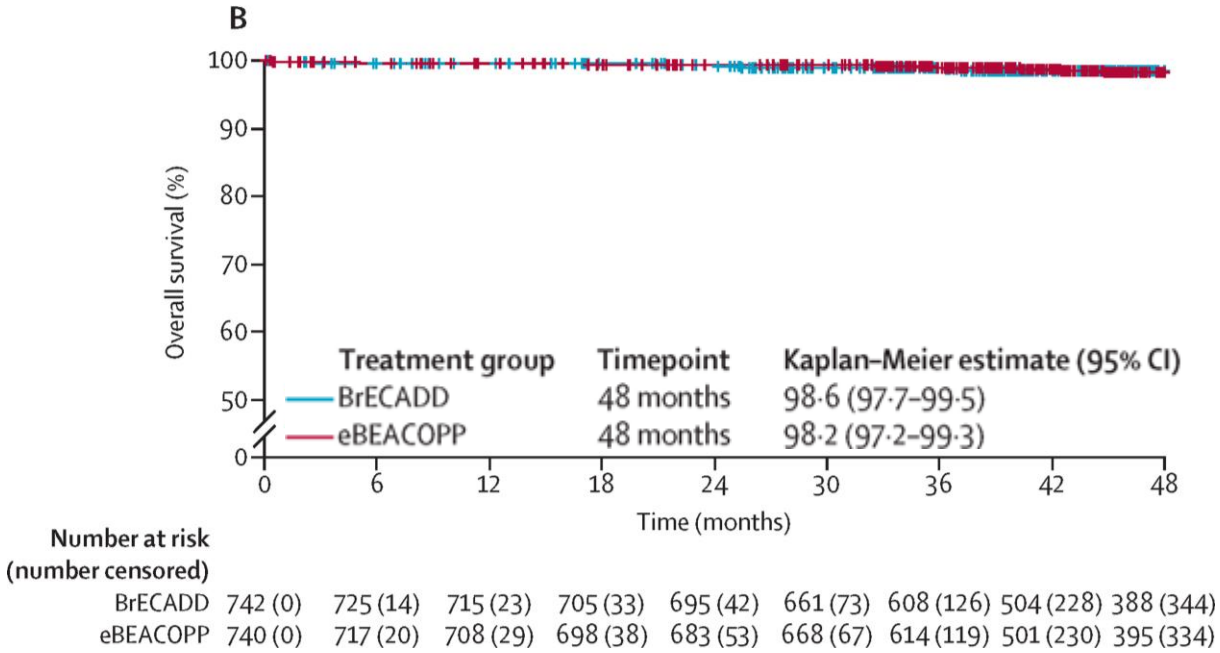
Reduction of early PFS events with BrECADD, NI was concluded at IA

GHSG

GHSG HD21: Co-primärer Endpunkt Wirksamkeit (PFS)

Nicht-Unterlegenheit wurde bei Zwischenanalyse nach 36 Monaten gezeigt,
mit 4 Jahren mFU wurde dann Überlegenheit getestet: BrECADD ist eBEACOPP überlegen.

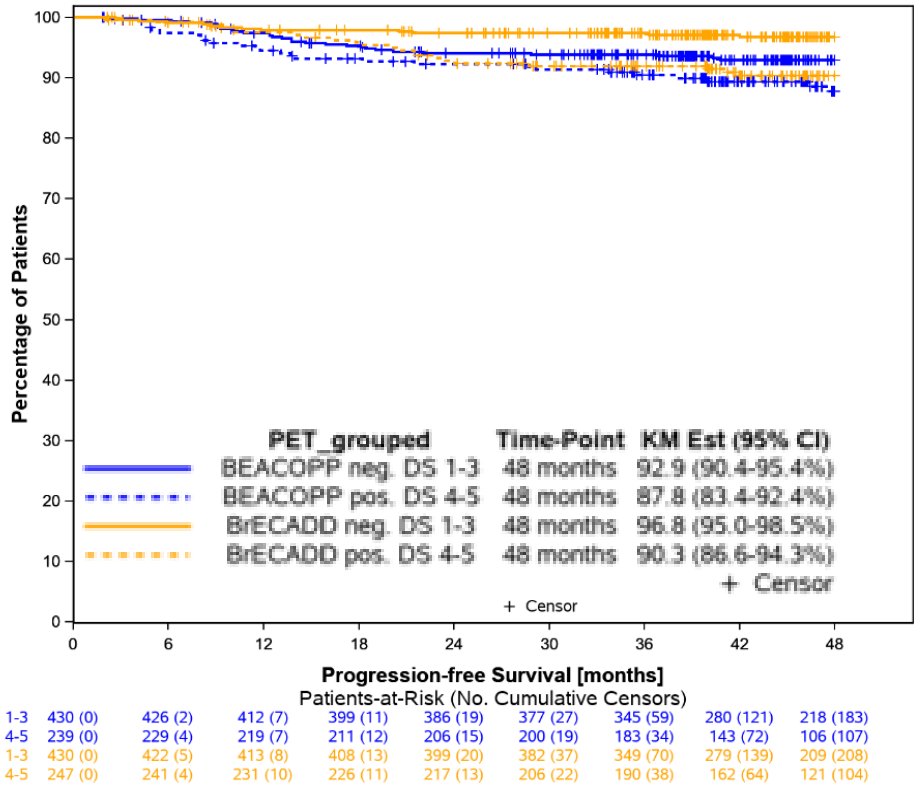




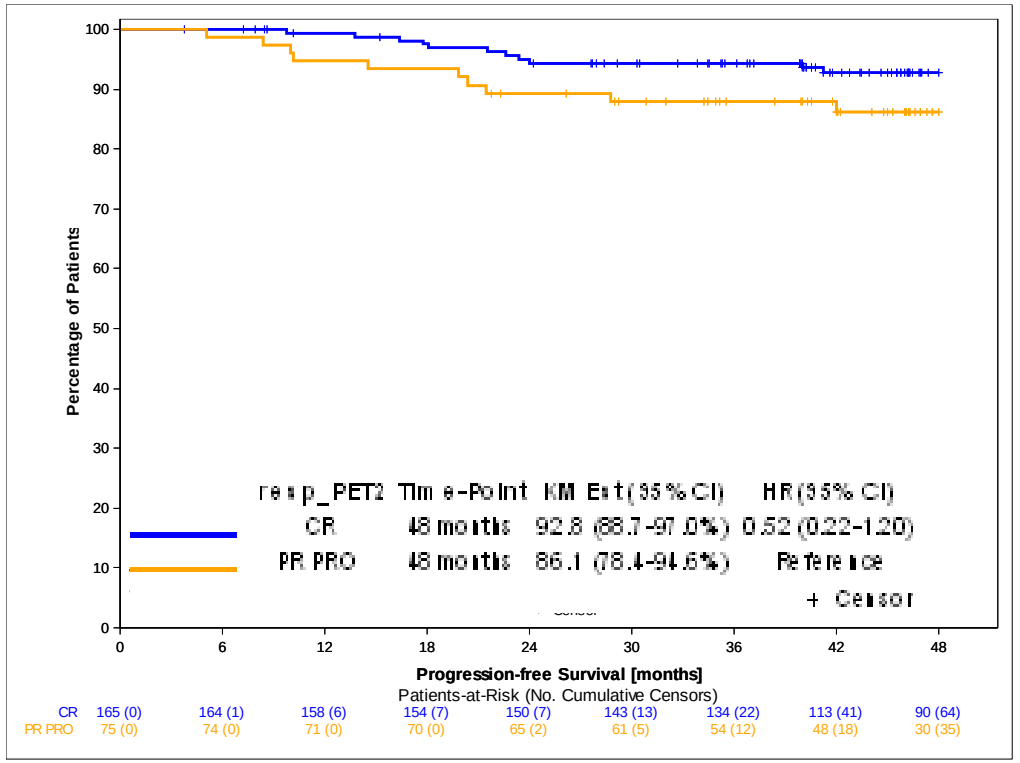
[1] Borchmann P et al., Lancet 2024

GHSG HD21: Der Benefit von BrECADD gilt auch für Risiko-PatientInnen

PFS in Abhängigkeit vom PET2

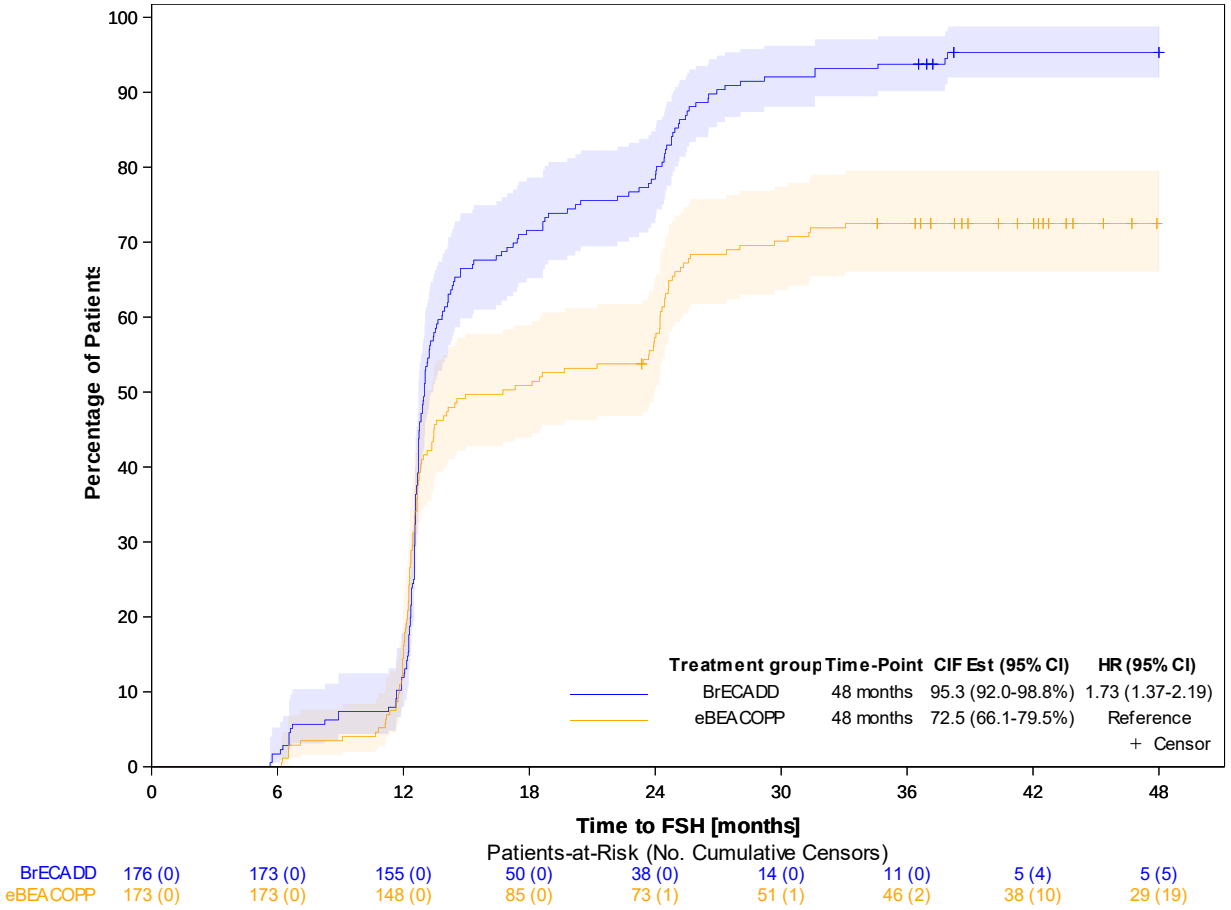


PFS für PET2 positive BrECADD PatientInnen in Abhängigkeit von PET6



[1] Borchmann P et al., Lancet 2024

GHSG HD21: Gonadale Funktion bei Frauen



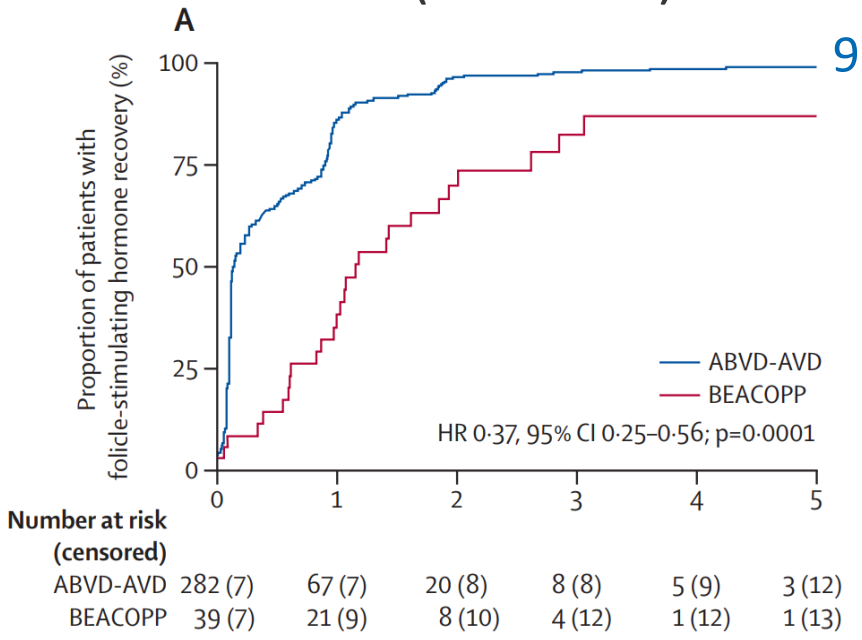
Signifikant verbesserte gonadale Funktion gemessen an FSH-Erholung mit BrECADD

- **HR 1.73**, CI95: 1.37-2.19, Erholungsrate mit BrECADD 95% (vs 72% mit eBEACOPP)
- Kein relevanter Einfluss von der Zahl der Zyklen mit BrECADD
- Kein relevanter Einfluss des Alters (bis 40 Jahre)

[1] Ferdinandus J et al. EHA24 #S228

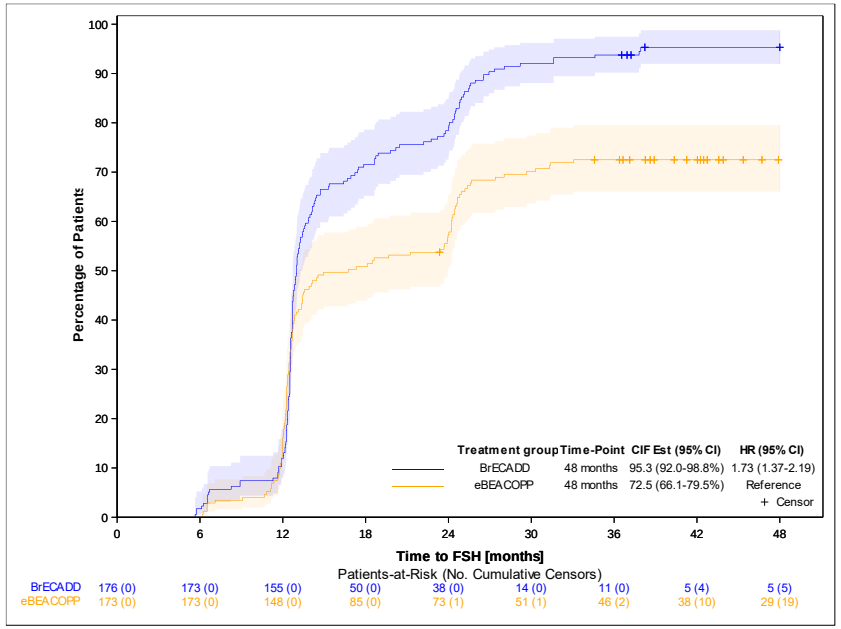
GHSG HD21: Gonadale Funktion – Vergleich mit ABVD

ABVD (in RATHL)



96 %

BrECADD in HD21



95.3 %

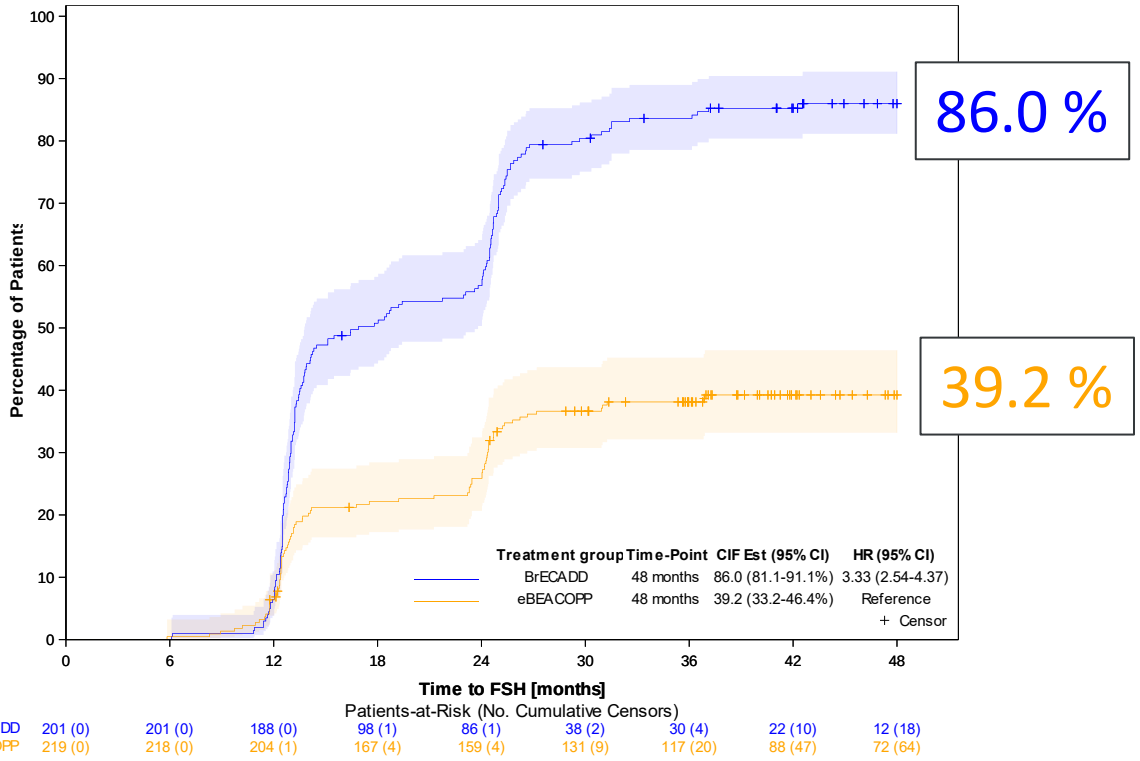
FSH < 25 U/L

Die Erholung der Gonadenfunktion nach BrECADD ist relativ sehr ähnlich wie nach ABVD und absolut (95%) sehr gut.

[1] Anderson et al., Lancet Oncol 2018

GHSG HD21: Gonadale Funktion bei Männern

Men: Time to recovery of FSH (n=420)



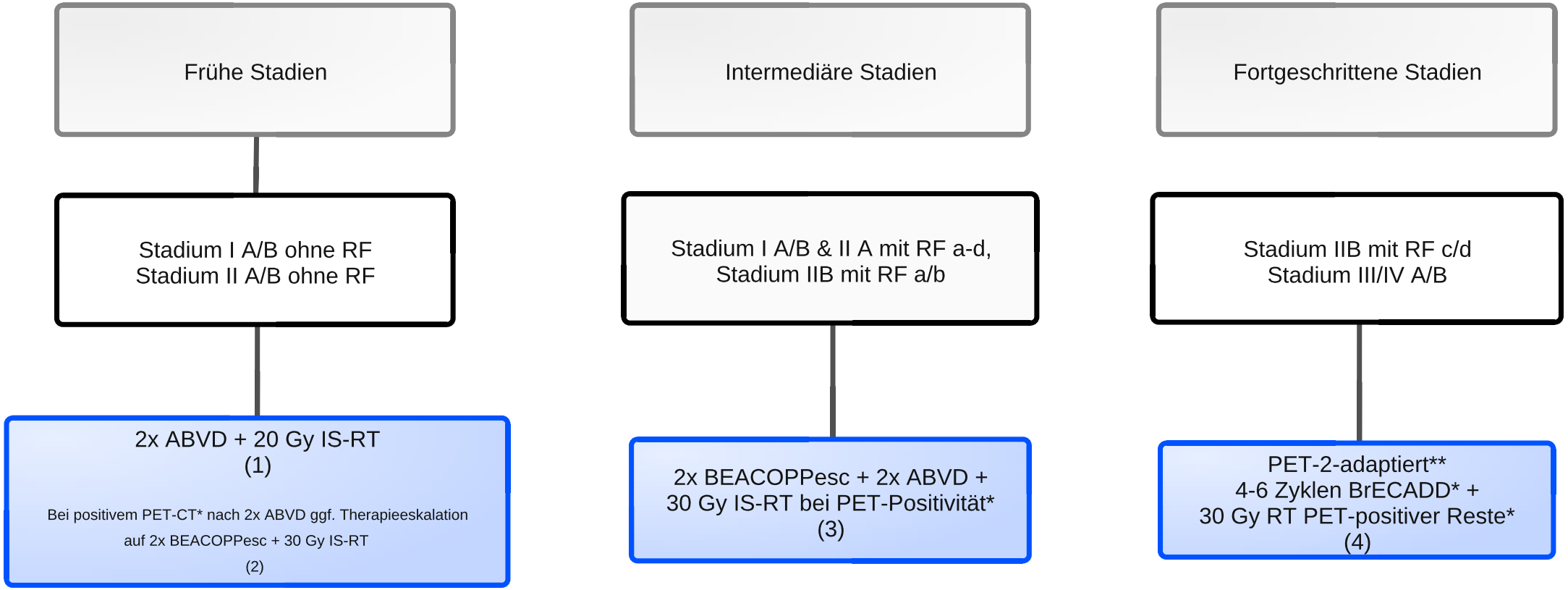
Signifikant verbesserte gonadale Funktion gemessen an FSH-Erholung mit BrECADD

- HR 3.33, CI95: 2.54-4.37, Erholungsrate mit BrECADD 86% (vs 39% mit eBEACOPP)
- Geringer Einfluss von der Zahl der Zyklen mit BrECADD
- Geringer Einfluss des Alters (bis 50 Jahre)

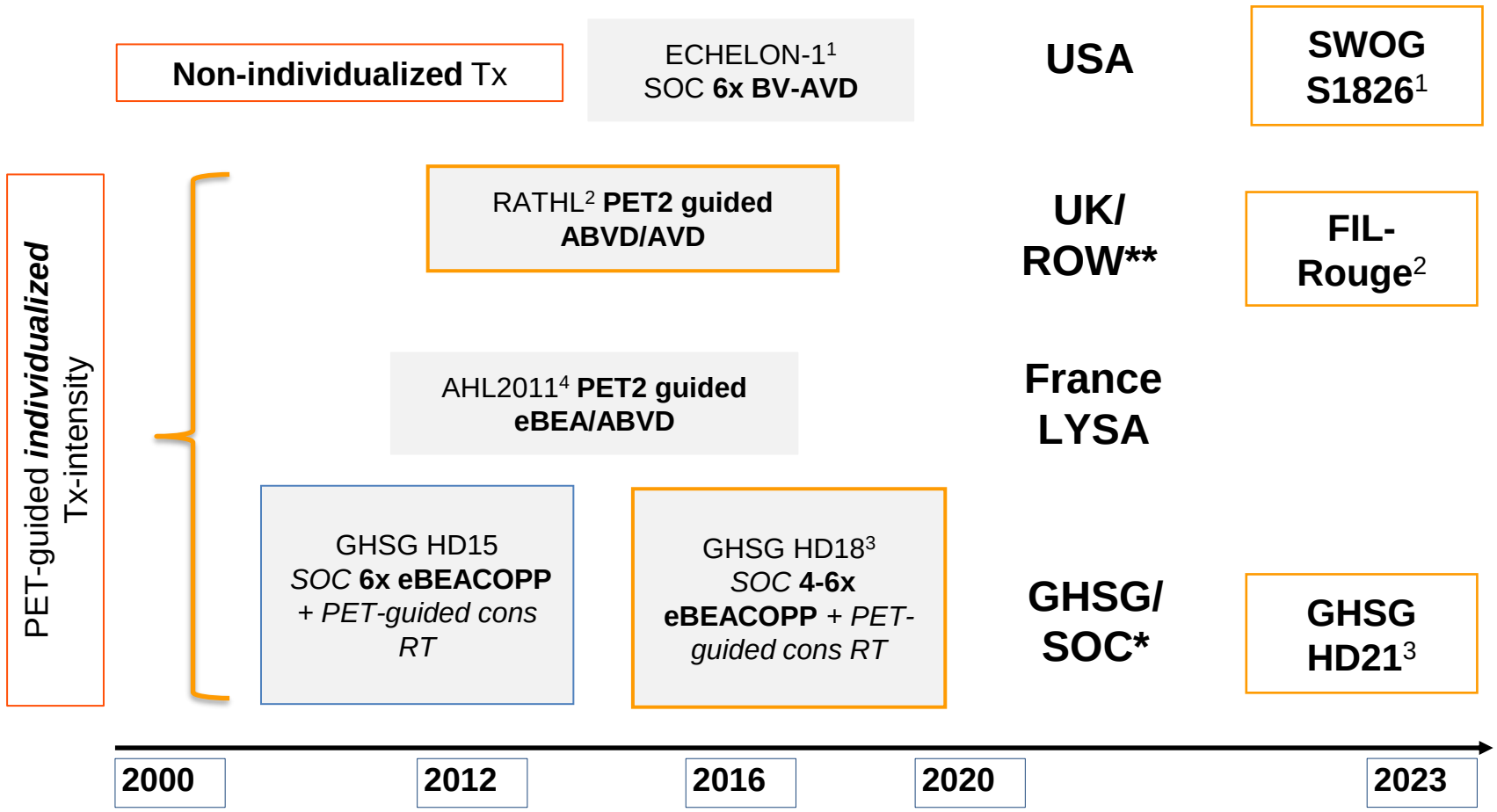
15 U/L

GHSG

Therapie des cHL bei Patienten ≤ 60 Jahre



Standard in fortgeschrittenen Stadien? 2000 - heute

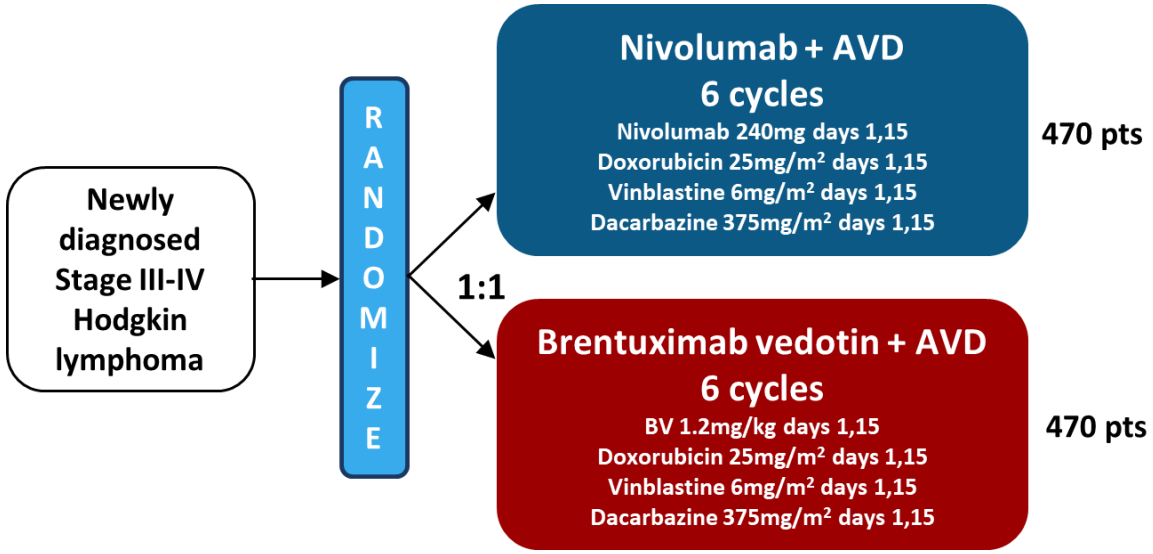


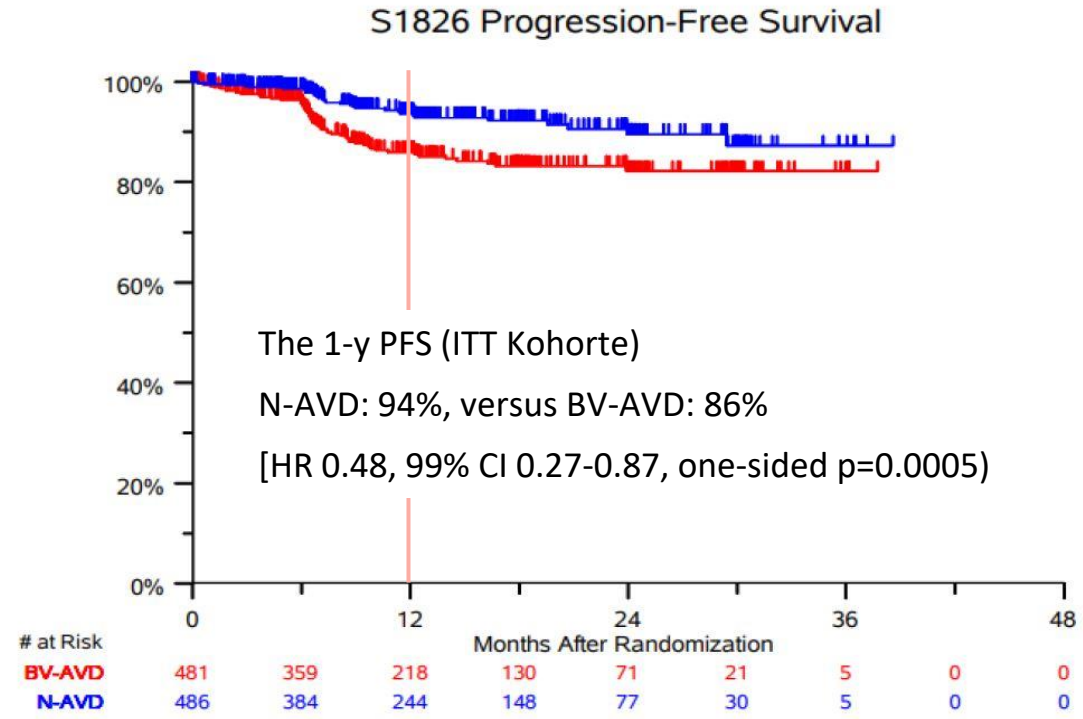
*SOC: some other countries

** ROW rest of world

1 Herrera et al., ASCO 2023.
2 Pinto et al., ICML Lugano 2023
3 Borchmann et al., ICML Lugano 2023

Immunchemotherapie in fortgeschrittenen Stadien
SWOG S1826 Studie





The 1-y PFS (ITT Kohorte)

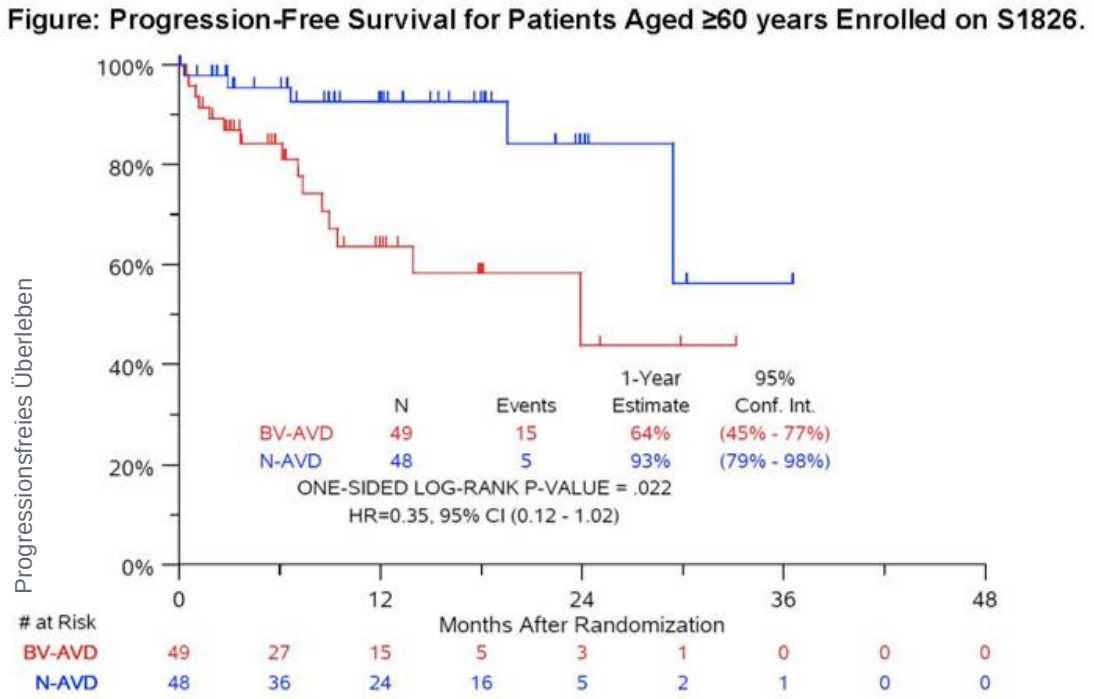
N-AVD: 94%, versus BV-AVD: 86%

[HR 0.48, 99% CI 0.27-0.87, one-sided p=0.0005)

[1] Castellino S et al. ASH23 #610

SWOG S1826: Nivolumab-AVD bei älteren Patienten (über 60 Jahre)

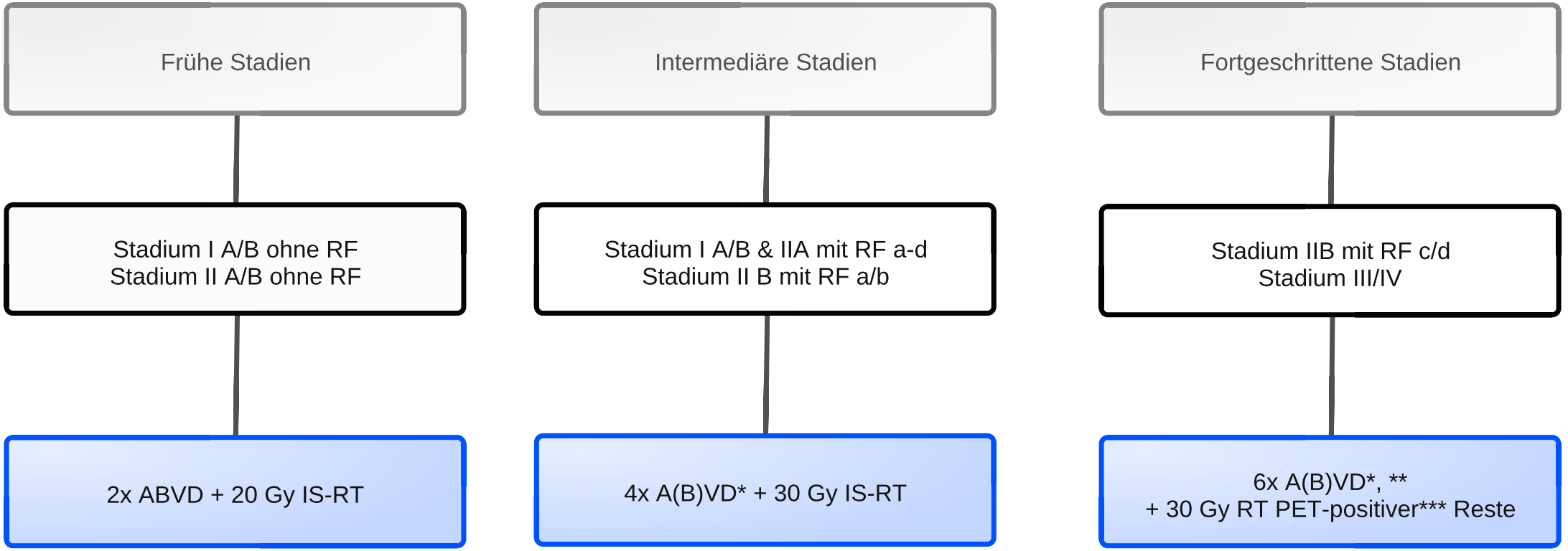
	N-AVD (48)	Bv-AVD (49)
G-CSF	**69%**	92%
1-Jahres PFS	**93%**	64%
1-Jahres EFS	**93%**	57%
1-Jahres OS	**95%**	83%



BrECADD Daten für diese PatientInnen sind sehr bald verfügbar (ISHL/ASH 24)!

[1] Rutherford S et al. ASH23 #181

Therapie des cHL bei Patienten > 60 Jahre

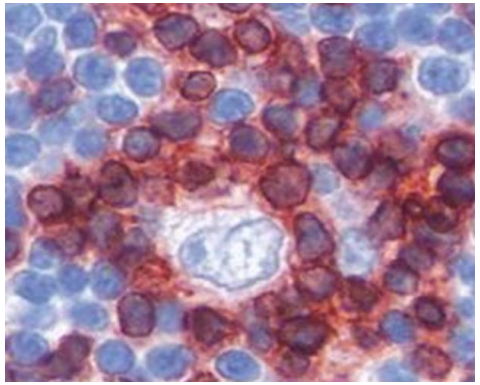


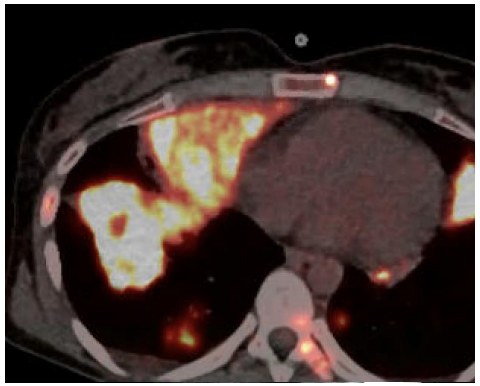
Nachsorge

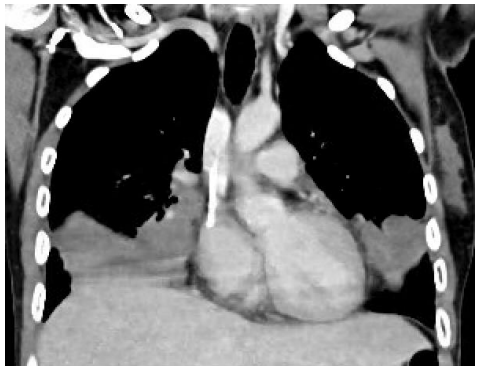
- Junge PatientInnen (< 35 Jahre) können eine spezialisierte REHA in Anspruch nehmen
- Bildgebung mittels PET/CT soll nach Erreichen einer mCR nicht mehr wiederholt werden.
- Bildgebung mittels PET/CT oder CT für PatientInnen, die keine mCR erreicht haben, kann 3 -12 Monate nach Therapieende und bis zum Erreichen einer (m)CR durchgeführt werden. CAVE: PET im Strahlenfeld schwierig zu beurteilen.
- Regelmäßige PET/CT oder CT-Untersuchungen, d.h. ohne Verdacht auf Progress/Rezidiv, sind bei Pat. in der Nachsorge nicht routinemäßig indiziert

Zusammenfassung

Leitlinie







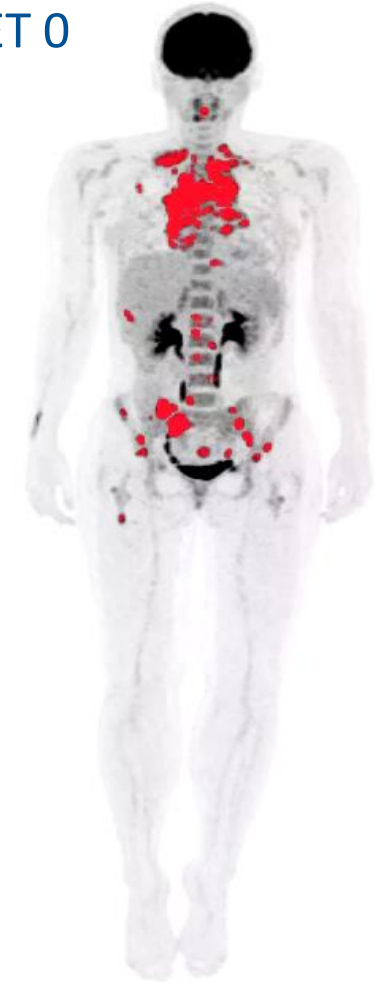
Was ist neu?

- BrECADD als neuer Therapiestandard für Patient:innen bis 60 in fortgeschrittenen Stadien - ausgenommen NLPHL – hier bleibt BEACOPPesc. Standard
- Das Feld ist im Fluss, Stellenwert der ICI wird evaluiert und könnte zukünftig auch in der Erstlinie eine wertvolle Option sein.
- Bei den > 60 jährigen PatientInnen in fortgeschrittenen Stadien kommt auch Bewegung ins Feld

Abschlussfragen

B. T., männlich, Jahrgang 1998

PET 0



Körperliche Untersuchung:

Lymphadenopathie cervikal links, nuchal rechts, mediastinal, inguinal

Histologie:

Klassisches Hodgkin-Lymphom vom Typ der nodulären Sklerose (EBV-negativ)

Therapie:

Start mit 4-6x BrECADD (PET2-adaptiert) + 30 Gy RT PET-positiver Reste, nach 2 Zyklen noch PET-positiv, 6 Zyklen werden appliziert

Abschlussfragen

B. T., männlich, Jahrgang 1998

A) Nach 6 Zyklen BrECADD liegt noch ein mediastinaler Rest von 3 cm vor (DS3)

1. Bestrahlung (30 Gy RT)
2. PET/CT Nachkontrolle in etwa drei Monaten
3. Einleitung einer histologischen Sicherung
4. Bei mCR und guter Prognose ist keine weitere Nachsorge erforderlich

Abschlussfragen

B. T., männlich, Jahrgang 1998

Der Patient ist nun in CR und fragt Sie, ab wann er ungeschützten Geschlechtsverkehr (bei Kinderwunsch) haben kann

1. Nach 3 Jahren
2. Nach 1 Jahr
3. Es gibt keinen Hinweis für genetische Schäden des Föten nach Chemotherapie des Vaters unabhängig vom Zeitpunkt der Zeugung. Ich empfehle also im Hinblick auf diesen Aspekt keine Karenzzeit.

Abschlussfragen

B. T., männlich, Jahrgang 1998

PET 2

Das PET nach 6 Zyklen beschreibt einen mediastinalen Rest mit Deauville Score von 4 und eine neue PET-avide Läsion li mediastinal – Was tun Sie?

1. Einleitung einer Rezidivtherapie mit Salvage und HD-ASCT
2. Umstellung auf PD1-CTx Kombi (z.b. Pembro GVD), ggfs HDCTx im Verlauf
3. Modalitätenwechsel auf Bestrahlung (IS-RT)
4. Einleitung einer histologischen Sicherung

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

GHSG

UNIKLINIK KÖLN

CIO
Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

NCT

GHSG Chairman: P. Borchmann

Former Chairman: A. Engert

Honorary Chairman: V. Diehl

Pathology: F. Fend, M.L. Hansmann, W. Klapper, G. Ott, A. Rosenwald

Radiotherapy: C. Baues, H. T. Eich

Nuclear Medicine: M. Dietlein, C. Kobe

Laboratory: S. Borchmann

Physicians: K. Behringer, B. Böll, P. Bröckelmann, D. Eichenauer, J. Ferdinandus, S. Gillessen, A.S. Robertz, B. v. Tresckow, J. Welters

Head GHSG Trial Coordination Center: M. Fuchs

Trial physician: H. Tharmaseelan

Data Management: B. Andrulevicius, B. Koch, S. Ladewig, B. van den Hoonaard

Project Management: S. Kreitz, N. Moroz, A. Müller, I. Oosterhaar, S. Sevimli-Abdis, M. Weber, L. Wolf

Quality Management: I. Oosterhaar

Database / IT: O.W. Abudu, L. Ganß, T. Schober

Statistics: I. Bühnen, J. Jablonski, H. Kaul, G. Schneider

Assistance / Secretary: K. Rust, M. Schumacher, K. Tittmann

onkopedia

Das Leitlinienportal

Online und als App

www.onkopedia.com

DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

DGHO-Mitglied
werden - für vollen Zugriff
auf alle Onkopedia-Inhalte
www.dgho.de/mitglied-werden