

## Aktuelle Behandlungsstrategien bei Non Hodgkin Lymphomen und beim Multiplen Myelom



Univ. Prof. Dr. Heinz Ludwig  
I.Medizinische Abteilung, Zentrum  
für Onkologie und Hämatologie,  
Wilhelmspital

Hematology-Oncology Wilhelmspital  
High quality care is our determination

## Lymphom

- Sammelbegriff für verschiedene bösartige Tumore des lymphatischen Systems



Hematology-Oncology Wilhelmspital  
High quality care is our determination

## Lymphom

- Lymphknotenschwellung
  - häufig am Hals sowie in den Achselhöhlen (weniger häufig in Leistenbeuge)
  - bei einem Drittel keine Lymphknotenschwellung
- Selten obere Einfluss-Stauung



Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

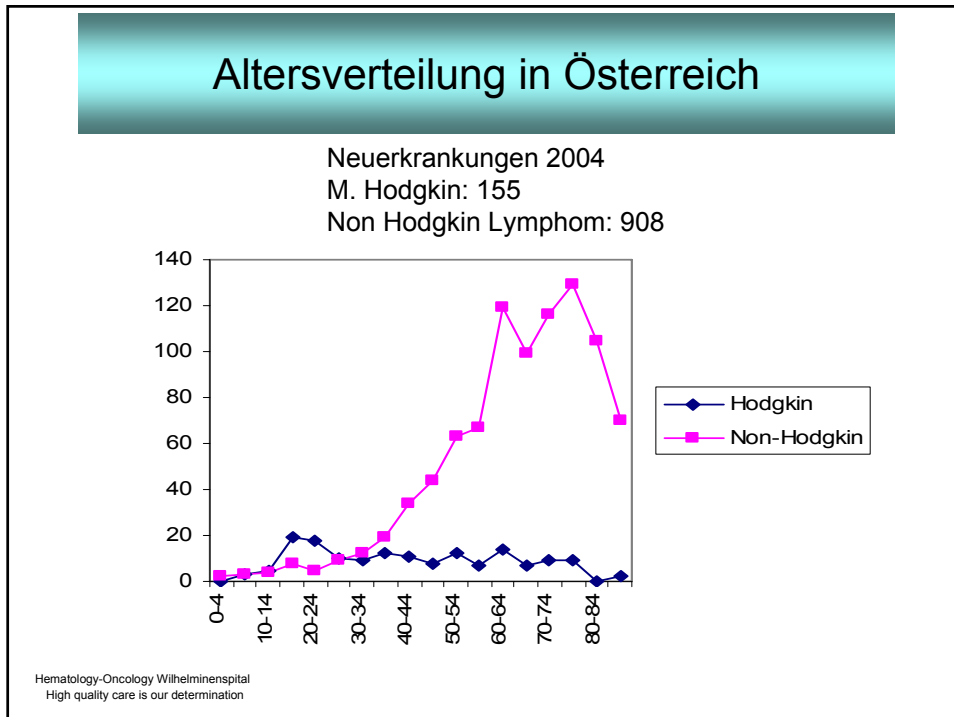
## WHO Einteilung

- Morbus Hodgkin (Hodgkin Erkrankung)
- B-Zell Non-Hodgkin Lymphome
  - Niedrig maligne Lymphome
  - Hoch maligne Lymphome
- T-Zell Non-Hodkin Lymphome: seltener

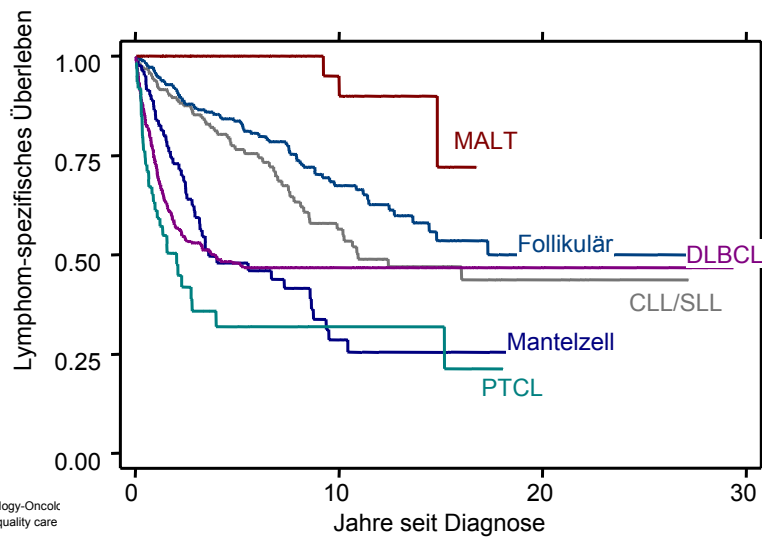
Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

B-Zell-Lymphome		T-Zell-Lymphome	
Niedrig-maligne	Hoch-maligne	Niedrig-maligne	Hoch-maligne
1. Follikuläres Lymphom Grad I-II	1. Follikuläres Lymphom Grad III	1. Peripheres T-NHL*	1. Anaplastisches T-NHL*
2. Chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie	2. Diffuses großzelliges B-NHL*	2. Chronische lymphatische T-Zell-Leukämie	2. Lymphoplastisches T-NHL*
4. Lymphoplasmazytoides Lymphom	3. Burkitt-Lymphom	3. Mycosis fungoides	3. Immunoblastisches T-NHL*
5. Marginalzonen-Lymphom		4. Sezary Syndrom	
6. Haarzell-Leukämie		5. Angioimmunoblastisches T-NHL*	
7. Plasmozytom - Multiples Myelom		6. NK-Zell-Leukämie (natural killer cell)	
8. Mantelzell-Lymphom			
9. Maltom			

High quality care is our determination



## Überlebenszeit bei verschiedenen Lymphom-Entitäten



## Behandlungsziel

- Heilung
  - Diffus großzelliges B-Zelllymphom
  - Burkitt Lymphom
  - Bestimmte Lymphome im Stadium I/II
  - M. Hodgkin
- Lebensverlängerung
- Lebensqualitätsverbesserung
  - Alle anderen

## Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit Lymphomen

- Chemotherapie
  - Cyclophosphamid, Chlorambucil, Doxorubicin, Oncovin, Dexamethasone, Fludarabine, Caldriline, Bendamustin, Bortezomib, Lenalidomid
- Strahlentherapie
- Immuntherapie
  - Rituximab, Alemtuzumab
- Radio-Immuntherapie
- Autologe Stammzelltransplantation
- Erhaltungstherapie

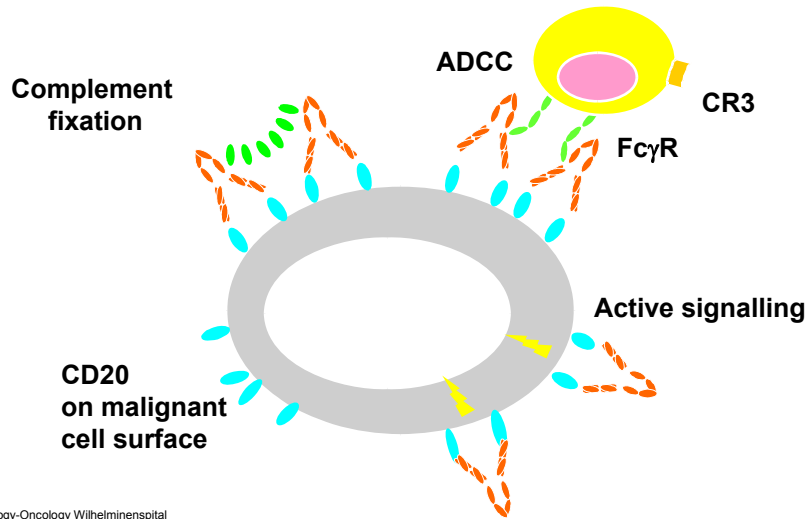
Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Behandlung von Patienten mit niedrig und hoch-malignen Non Hodgkin Lymphomen

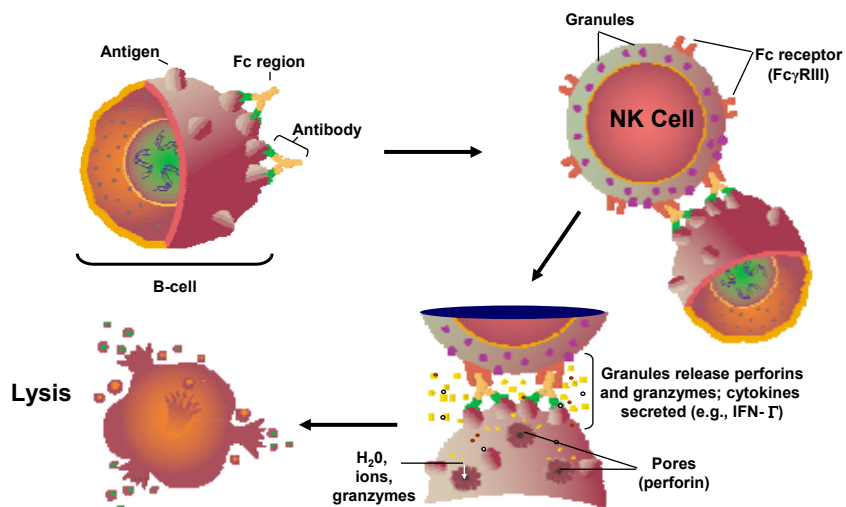
Stadium	Niedrig Maligne NHL	Hoch maligne NHL
I	Bestrahlung	IA: Bestrahlung IB: Chemotherapie
II	Ev. Chemotherapie	Chemotherapie
III-IV	Chemotherapie- Rituximab	Chemotherapie-Rituximab
III-IV	Rituximab Erhaltungstherapie	Rituximab Erhaltungstherapie
Zevalin, Alemtuzumab		

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

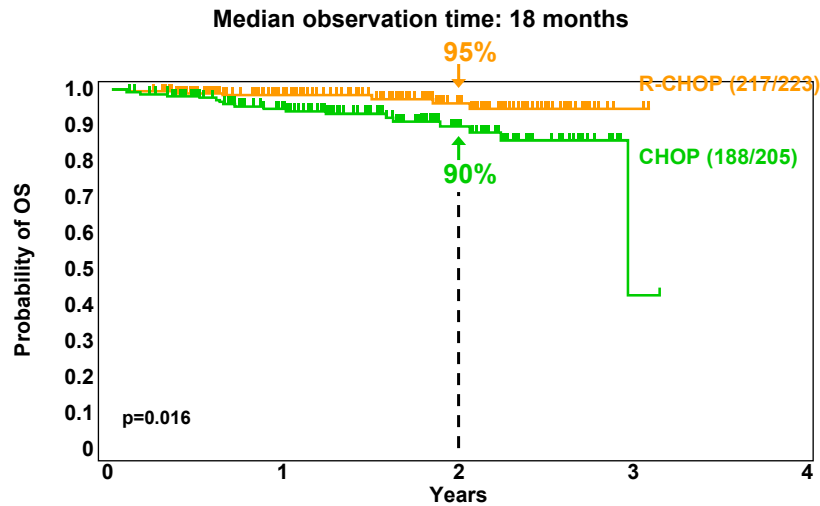
## Rituximab: Anti-tumor Aktivität



## Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität



## Rituximab-CHOP verbessert Überlebenszeit im Vergleich zu CHOP bei follikulärem Lymphom

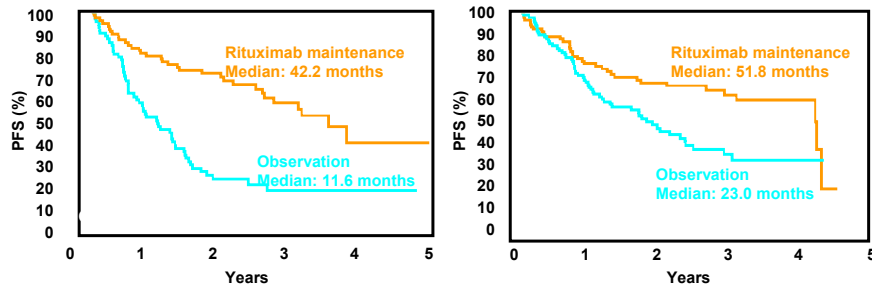


Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

Hiddemann W, et al. Blood 2005;106:3725-32

## Rituximab Erhaltungstherapie nach R-CHOP oder CHOP verlängert Zeit bis zur Progression

### Subgroups according to induction treatment

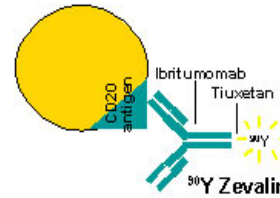


Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

van Oers MHJ, et al. Blood 2006

# Radio-Immuntherapie

- Relapsiert/Refraktäres
- Folliculäres Lymphom
- Mantel Zell Lymphom
- Diffuses großzelliges B Zell Lymphom
- Niedrig und intermediär malignes B Zell Lymphom



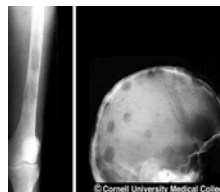
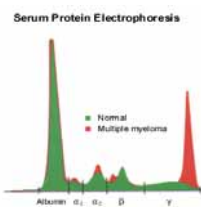
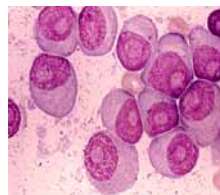
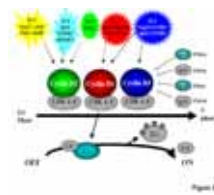
- Resultate
- Hohe Remissionsrate
- Gleiche oder längere progressionsfreie Überlebenszeit
- Lange Remissionsdauer bei einzelnen Patienten

- Gegenwärtige Studien
- Erstlinientherapie, erstes Rezidiv
- Konsolidierung



Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

# Multiples Myelom



Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Wer benötigt eine Behandlung?

### Keine Therapie

MGUS  
'Smoldering' Myelom

Systemische Therapie kann  
hintan gehalten werden bei:

- Asymptomatische Pat.  
mit multiplem Myelom
- Extramedullary  
plasmocytoma
- Solitary plasmocytoma

### Therapie Notwendig

Multiples Myelom mit  $\geq 1$   
CRAB Kriterium

- C, Hypercalcemia
  - R, Renal impairment
  - A, Anemia
  - B, Bone disease
- } Aktive  
Erkrankung

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Therapiewahl

- Alter
- Allgemeinzustand
- Komorbidität
  - Diabetes
  - Neuropathie
- Erkrankungsspezifische Faktoren
  - Anämie
  - Knochenläsionen
  - Hypercalcämie
  - Nierenfunktion
- Zytogenetische Befunde, Biologie der Erkrankung

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Erstlinientherapie

**D** Dexamethason-Monotherapie  
**TD** Thalidomid-Dexamethason  
**MP** Melphalan-Prednisolon  
**MP-T** (Thalidomid)  
**MP-V** (Velcade)  
**VD** Velcade-Dexamethason  
**MP-R** (Revlimid)  
Transplantation (autolog oder allogene)

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Therapieentscheidung

Patienten mit  
'activer Erkrankung'

Transplantation

Keine Transplantation

Alter bis 70+  
'Normale' Organfunktion  
Genügend Stammzellen  
Patienten-Wunsch

Höheres Alter  
Multimorbidität  
Zu wenig Stammzellen  
Patienten-Wunsch

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Konzepte zu Therapieoptimierung

Induktion

Kombinationen mit  
Thalidomid  
Bortezomib  
Lenalidomid

Thal-Cyclo-Dex  
Vel-Cyclo-Dex

Stammzell-  
Transplantation

M 200 mg/m<sup>2</sup> M 200 mg/m<sup>2</sup>

Konsolidierung

Bortezomib-  
basierte  
Kombinationen

Erhaltungstherapie

Thalidomid  
oder  
Bortezomib  
oder  
Lenalidomid

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Therapieprotokolle für die Behandlung vor Transplantation

	ThalDex vs VAD	TAD vs VAD	Vel/Dex vs VAD	VTD vs TD	CTD vs CVAD
<b>Ansprechraten vor Transplantation</b>					
CR + nCR		4% vs 2%*	21% vs 8%	36% vs 9%	19.4% vs 9.4%*
≥VGPR	35% vs 13%	33% vs 15%	46.7% vs 18.6%	60% vs 27%	38.8% vs 26.7%
CR + PR		77% vs 54%	80% vs 62.8%	93% vs 80%	87.1% vs 74.8%
<b>Ansprechraten nach Transplantation</b>					
CR + nCR		16% vs 11%*	35% vs 24%	57% vs 28%	51.3% vs 39.6%*
≥VGPR	44% vs 42%	49% vs 32%	62% vs 42%	77% vs 54%	67% vs 53.1%
CR + PR		79% vs 76%	80% vs 73%	Not available	87.8% vs 86.5%

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Neue Therapieprotokolle – Ergebnisse vor und nach Transplantation

- Höhere Remissionsraten vor Transplantation
- Nöch höhere Remissionsraten nach Transplantation
- Komplette Remission mit besserer Prognose verknüpft

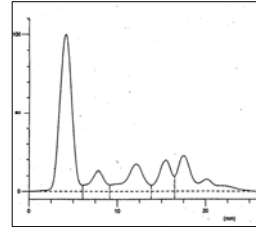
Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## MP als Kombinationspartner für neue Substanzen bei neu-diagnostizierten Patienten mit MM

	MPT Facon <i>et al.</i>	MPT Palumbo <i>et al.</i>	MPT Hulin <i>et al.</i>	MPR Palumbo <i>et al.</i>	MPV San Miguel <i>et al.</i>
Alter (%,>75 Jahre)	0	25%	100%	6%	31%
Ansprechraten					
CR + PR	76%	76%	61%	81%	82
CR	15%	16%	7%	24%	35%
EFS	28m	54% at 24m	24m	87% at 16m	24m

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Beurteilung des Therapieerfolges

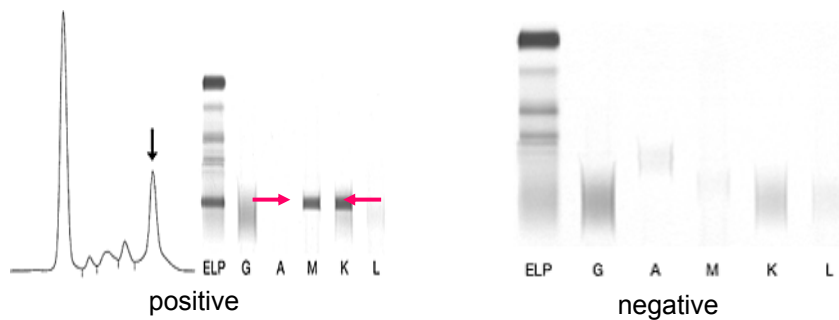


Zusätzlich Normalisierung von:  $\beta$ 2-Microglobulin  
LDH  
Anämie  
Befinden

Nicht sezernierendes Myelom oder "low secretor" Myelom:  
Knochenmark  
freie Leichtketten  
Ferritin, LDH, Anämie

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Immunfixation



### Relapse from CR:

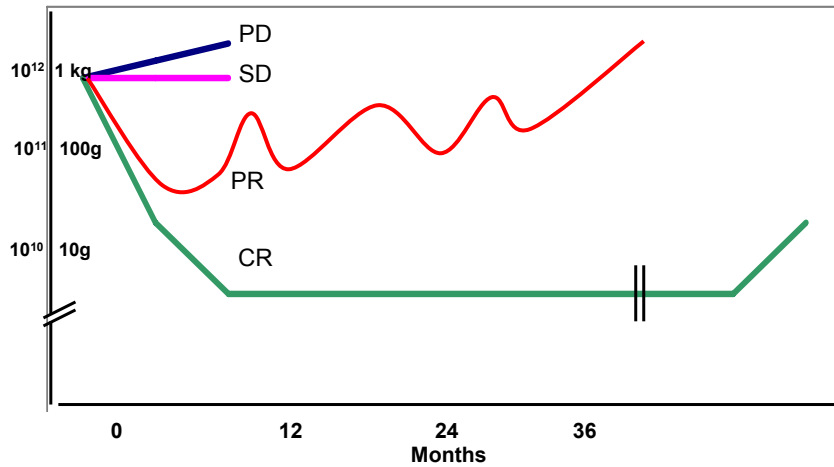
change from IF<sup>neg</sup> to IF<sup>pos</sup>  
>5% Plasma cells, new lytic lesions,  
plasmocytomas, hypercalcemia

### Progressive Disease: (for patients not in CR)

>25% $\uparrow$  in PP ( $\geq 0.5$ g/dl), >25% $\uparrow$  in urinary PP excretion  
( $\geq 200$ mg/24hrs), >25% $\uparrow$  in BMPCs ( $\geq 10\%$ ), increase  
in size or development of new lytic lesions, soft tissue  
plasmocytoma, hypercalcemia

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Unterschiedliches Ansprechverhalten auf Behandlung bei Patienten mit multiplem Myelom



Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Kriterien für die Wahl der Zweitlinientherapie

- Erstlinientherapie
- Qualität des Ansprechens auf Vortherapie
- Dauer der Remission
- Biologie des Myeloms (Zytogenetik)
- Alter
- Comorbidität (Diabetes, Neuropathie, Nierenfunktion)
- ‚Knochenmarkreserve‘

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Empfehlungen für Zweitlinientherapie

Ungünstige Zytogenetik

- Bortezomib oder Lenalidomid

Schlechte Knochenmarkreserve

- Thalidomid-Dexamethason, Dexamethason

Neuropathie

- Lenalidomid, MP, MPR

Alter <70, biologisch ‚fit‘

- Stammzelltransplantation

Höheres Alter

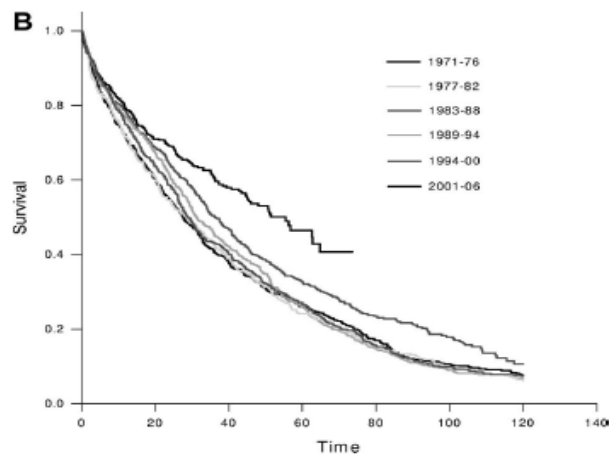
- MP

Diabetes

- Kein hochdosiertes Dexamethason, ev. Bortezomib-Doxil

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

## Verbesserung der Überlebenszeit



Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination

Kumar SK et al., 2008

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

Hematology-Oncology Wilhelminenspital  
High quality care is our determination