

XXIX. Intensivkurs Innere Medizin

PD Dr. med. Christian Bogner

Diagnostik und Therapie

Hodgkin Lymphom

Aggressive und indolente NHL

Multiples Myelom (MM)

Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL)



- 25-jähriger Mann
- Belastungsdyspnoe
- Mediastinale Raumforderung

Symptome bei malignen lymphatischen Erkrankungen

- Leitsymptom: Lymphadenopathie
- Lokale Beschwerden (Druck, Verdrängung)
- Leistungsknick
- Blutbild- und Laborveränderungen (LDH, BB bei KM Beteiligung)

- B-Symptomatik
 - Gewichtsverlust $>10\%$ KG in 6 Monaten
 - Fieber unklarer Genese (d.h. ohne Infekt)
 - Nachtschweiß

DD Lymphadenopathie

Infektion

- Bakteriell (Lokalisation?)
 - viele Erreger
 - Tuberkulose
 - Brucellose
- Viral
 - EBV
 - CMV
 - HIV
- Parasitär
 - Toxoplasmose

Granulomatöse Erkrankungen

- Sarkoidose

Maligne Erkrankungen

- Hodgkin Lymphom
- Non-Hodgkin Lymphom
- Metastasen solider Tumore

DD Lymphadenopathie

Infektion

- Bakteriell (Lokalisation?)
 - viele Erreger
 - Tuberkulose
 - Brucellose
- Viral
 - EBV
 - CMV
 - HIV
- Parasitär
 - Toxoplasmose

Granulomatöse Erkrankungen

- Sarkoidose

Maligne Erkrankungen

- Hodgkin Lymphom
- Non-Hodgkin Lymphom
- Metastasen solider Tumore

Abklärung:
Labordiagnostik
(Diff-BB, Serum+LDH)
LK-Status, OBS, Rö-Th

Histologische Sicherung

Lymphadenopathie: histologische Sicherung

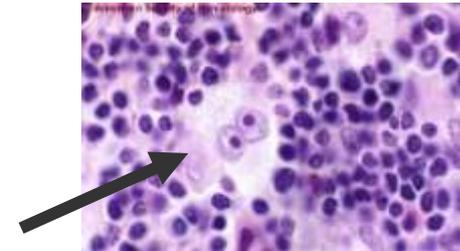


**Wenn möglich:
Alternativ:**

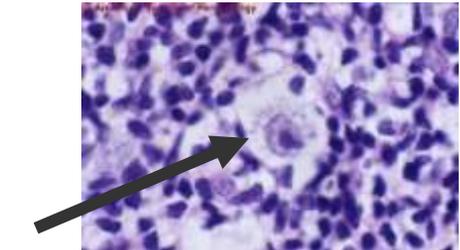
**LK-Extirpation
CT oder Sonografie-gesteuerte Biopsie**

Repräsentative Histologie unabdingbar Bsp: Hodgkin Lymphom

riesige mehrkernige **Reed-Sternberg Zelle**



einkernige **Hodgkin Zelle**



vor typischem Hintergrund
(Bystander Zellen:
T-Lymphozyten, Eosinophile,
Monozyten, Fibroblasten)



**Merke: LK-Extirpation notwendig
Feinnadelaspiration/-biopsie
häufig nicht ausreichend**

Maligne Lymphome

Hodgkin Lymphom (HL)

Non Hodgkin Lymphome (NHL)

nach biol. Verhalten

- indolent
- aggressiv
- höchstaggessiv

B-Zell vs. T/NK-Zell

Maligne Lymphome

Hodgkin Lymphom (HL)

Non Hodgkin Lymphome (NHL)

nach biol. Verhalten

- indolent
- aggressiv
- höchstaggessiv

B-Zell vs. T/NK-Zell

Neue WHO Klassifikation 2017 → sehr viele Subentitäten

Therapieentscheidung basiert auf

- **Histologie**
- **Stadium**
- **Risikofaktoren, Riskoscores**

Lymphome – Initiale Diagnostik zur Festlegung des Stadiums (Hodgkin und NHL)

Anamnese:

B-Symptomatik

KG

Nachtschweiß

Fieber

Infektneigung

Körperliche Untersuchung:

LK-Stationen Leber/ Milz

Ggf. HNO-ärztliche Untersuchung

Labordiagnostik:

Routinelabor inkl. LDH, AP, BSG

Knochenmarkbiopsie (einseitig)

Virusdiagnostik (Hep. A,B,C, HIV)

Ausschluss Schwangerschaft

Bildgebende Verfahren:

Rö-Th (Risikofaktor! HL)

OBS

CT-Hals-Becken

ggf. MRT

ggf. FDG-PET

weitere:

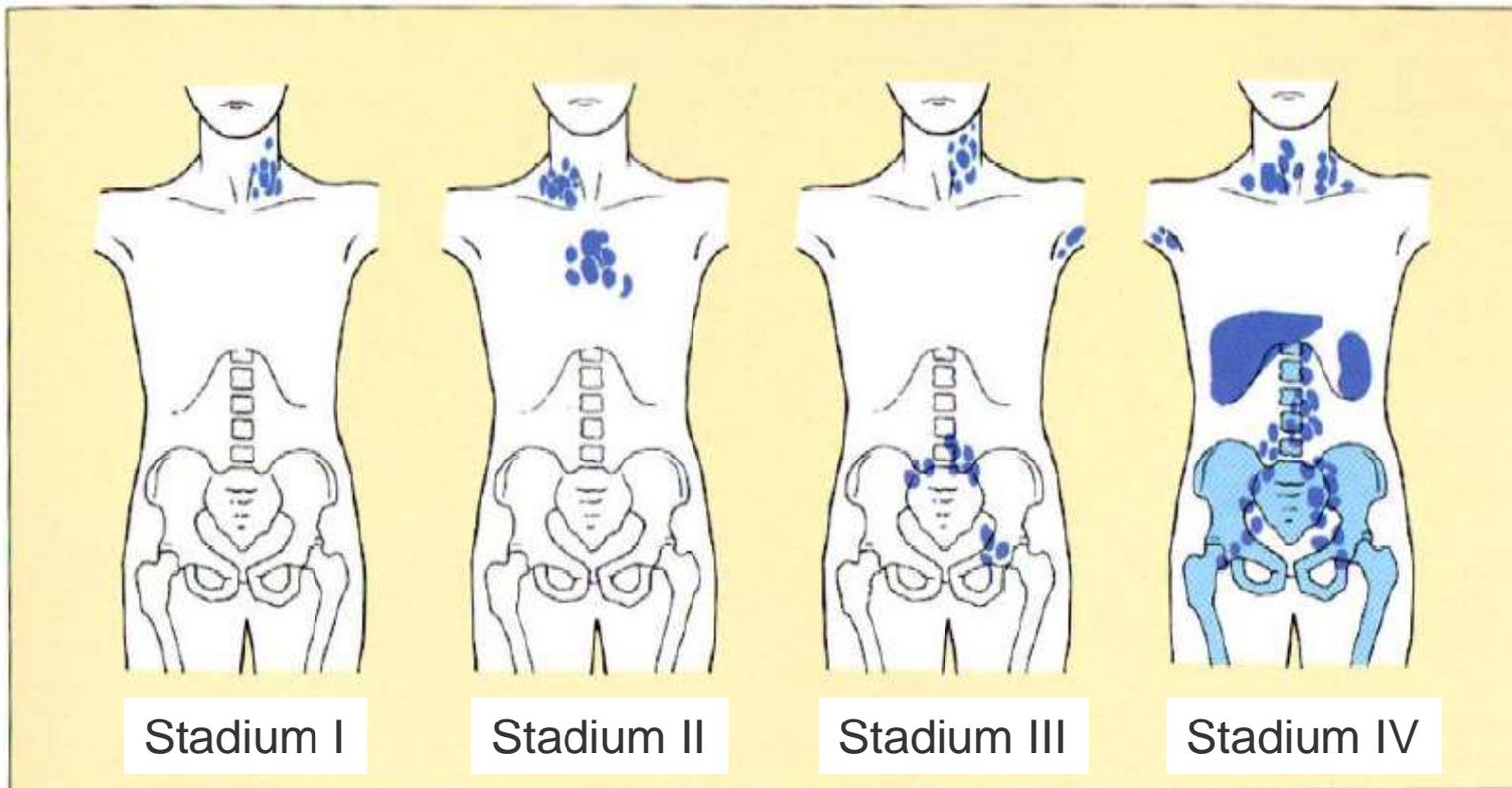
LuFu

Echokardiographie

Splenektomie obsolet

Krankheitsausdehnung und Risikofaktoren bestimmen Therapieumfang

Stadieneinteilung nach Ann-Arbor, modifiziert (Hodgkin Lymphom und NHL)

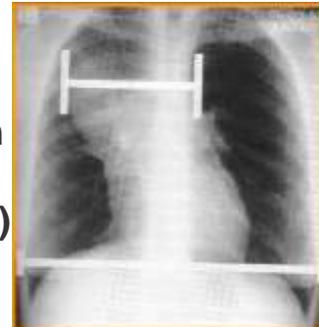


Hodgkin/ NHL – Stadieneinteilung

Stadium I:	1 LK-Region 1 Extranodaler Befall	IN (nodal) IE (extranodal)
Stadium II:	Nodaler Befall und oder lokal. Extranod. Herde auf einer Seite des Zwerchfells	IIN IIN/E
<hr/>		
Stadium III:	nodaler Befall oder lokal. Extranodale Herde bds. Zwerchfell	III
Stadium IV:	diss. Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne LK-Befall	IV
B-Symptomatik	Fieber ohne Infektzeichen Gewichtsabnahme (>10% KG in <=6 Monaten) Nachtschweiß	

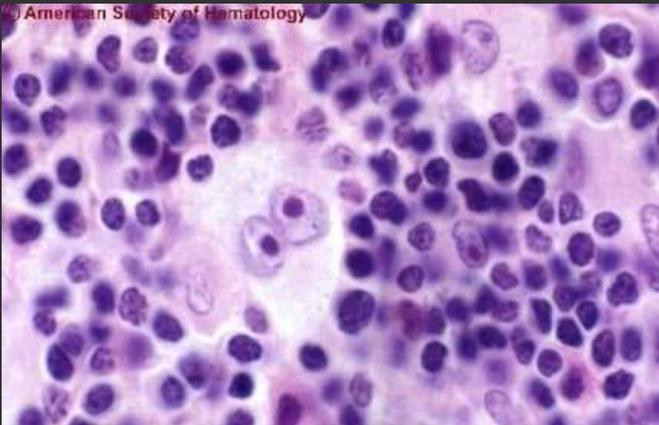
Besonderheit beim Hodgkin Lymphom:

- 4 Risikofaktoren:**
- Mediastinaltumor** $\geq 1/3$ Th. Durchmesser (Rö-Th!) oder ≥ 10 cm
 - extranodaler Befall**
 - BSG** $\rightarrow \geq 50$ mm/h (keine B-Symptome) ; ≥ 30 mm/h (B-Symptome)
 - ≥ 3 befallene LK-Areale** (Achtung: nicht Regionen)
- Bulk:** Konglomerattumor ≥ 5 cm (NHL: $\geq 7,5$ cm)

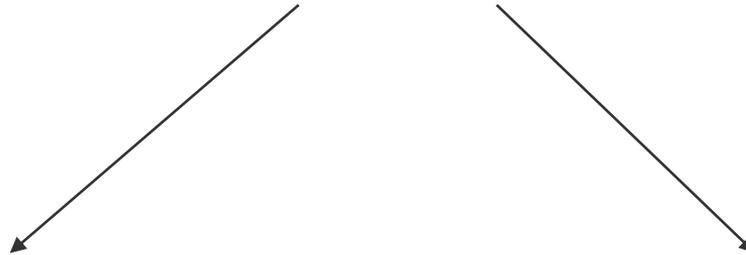


Hodgkin Lymphom

Diagnostik und Therapie



Hodgkin Lymphom: Paragranulom vs. klass. Hodgkin Lymphom



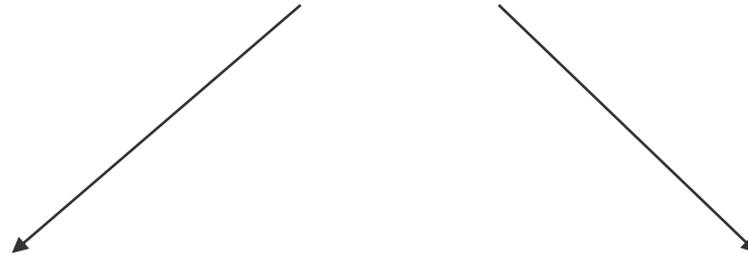
Noduläres Paragranulom
nodulär lymphozytenreich (3%)

CD15-, **CD30-**, **CD20+**

Klassisches Hodgkin Lymphom (4 Subtypen)
-lymphozytenreich klassisch (3%)
-nodulär sklerosierend (70%)
-gemischtzellig (20%)
-lymphozytenarm (5%)

CD15+, **CD30+**, CD45-, **CD20-**

Hodgkin Lymphom: Paragranulom vs. klass. Hodgkin Lymphom



Noduläres Paragranulom
nodulär lymphozytenreich (3%)

CD15-, **CD30-**, **CD20+**

Klassisches Hodgkin Lymphom -lymphozytenreich klassisch (3%)
(4 Subtypen) -nodulär sklerosierend (70%)
-gemischtzellig (20%)
-lymphozytenarm (5%)

CD15+, **CD30+**, CD45-, **CD20-**

Histologischer Subtyp hat therapeutische Konsequenzen

- nicht im klass. Hodgkin Lymphom
- aber beim Paragranulom (CD20+, CD30-)
 - Stadium I ohne B-Symptomatik: alleinige Bestrahlung
 - alle anderen Stadien: ggf. antiCD20 Antikörper allein/ggf. NHL (CHOP)
- Bei zielgerichteten Therapien: z.B. CD20, CD30, PD-1 Antikörper

Risiko = Therapie Gruppen: Berücksichtigung von

- Stadium
- Risikofaktoren (RF)

		Stadium			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB/ IV
Risikofaktoren	keine	Früh		Fortgeschritten	
	≥ 3 LK-Ar.	Intermediär			
	BSG ↑				
	gr. Med.Tu.				
	E-Befall				

Frühe Stadien: IA-IIB ohne Risikofaktoren

Standard 2022: 2 Zyklen ABVD + 20 Gy IFRT
ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin d1+15, Wdh. d 29
HD16: Therapieoptimierungsstudie
Ziel: PET-basierte Reduktion der Therapie (+/- Radiatio?)
Ergebnis: RTx wird benötigt unabhängig vom PET Resultat

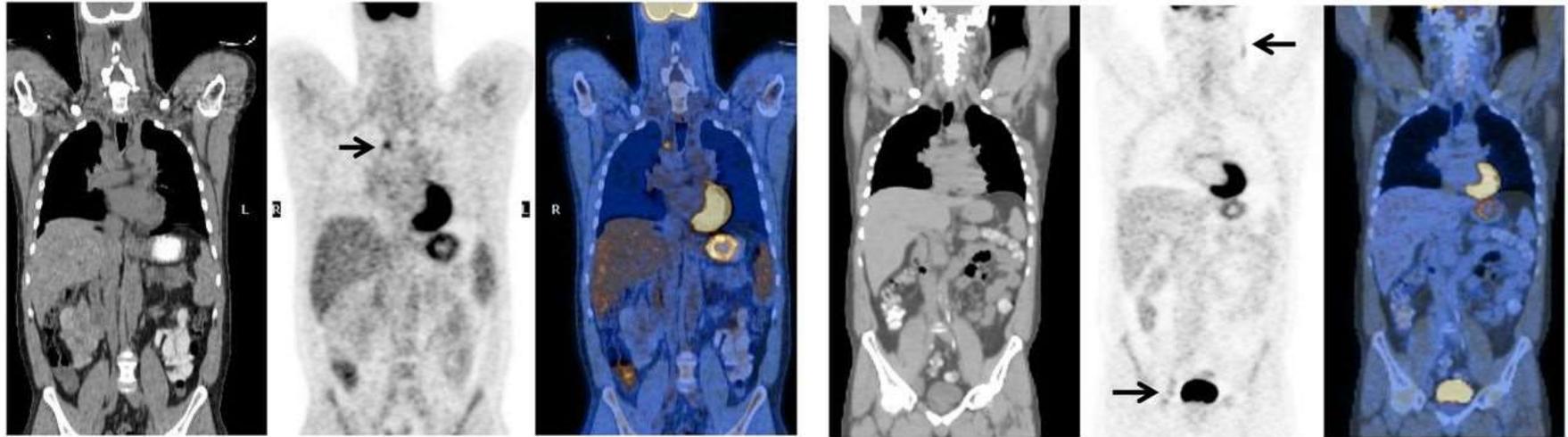
Intermediäre Stadien: IA-IIB mit Risikofaktoren (RF LK,BSG)

Standard 2022: 4 x ABVD (oder 2 x BEACOPP_{escalated}+ 2 x ABVD=2+2) + 30Gy IF-RT
2+2 Ggf. für Risikofaktoren - großer Mediastinaltumor
- erhöhte BSG
HD17: Therapieoptimierungsstudie
Ziel: PET-basierte Reduktion der Therapie (+/- Radiatio?)
Ergebnis: RTx am Ende der Therapie: PET basiert

Fortgeschrittene Stadien: IIB (RF Med., E-B), IIIA/B, IV

Standard 2022: 4 Zyklen BEACOPP_{esc} (falls PET-negativ nach Zyklus 2) ist neuer Standard, Falls Interim PET-positiv: 6 Zyklen +
Abschluss-Staging mittels PET bei Restbefund >2,5cm, dann RTx

Deauville Scoring System (1-5): 4 und 5 ist positiv, 3 Kontextabhängig



Score 4
Uptake > Liver

Positive by Deauville 5PS

Score 3
Uptake ≤ Liver

Negative by Deauville 5PS

(Left) Coronal CT, PET, and PET/CT images of 29-y-old patient with stage II HL, referred for PET/CT for evaluation of response after 2 cycles of standard therapy. Lale Kostakoglu, and Andrea Gallamini J Nucl Med 2013;54:1082-1093

Hodgkin Lymphom – Positronenemissionstomografie

- Funktionelles in vivo Imaging (Glukoseaufnahme)
- Sensitivität hoch
- Spezifität mässig
- HL: alle positiv



- keine Indikation in der Routine-Initialdiagnostik (bei unklaren Befunden aber sinnvoll)
- CT bleibt Standard

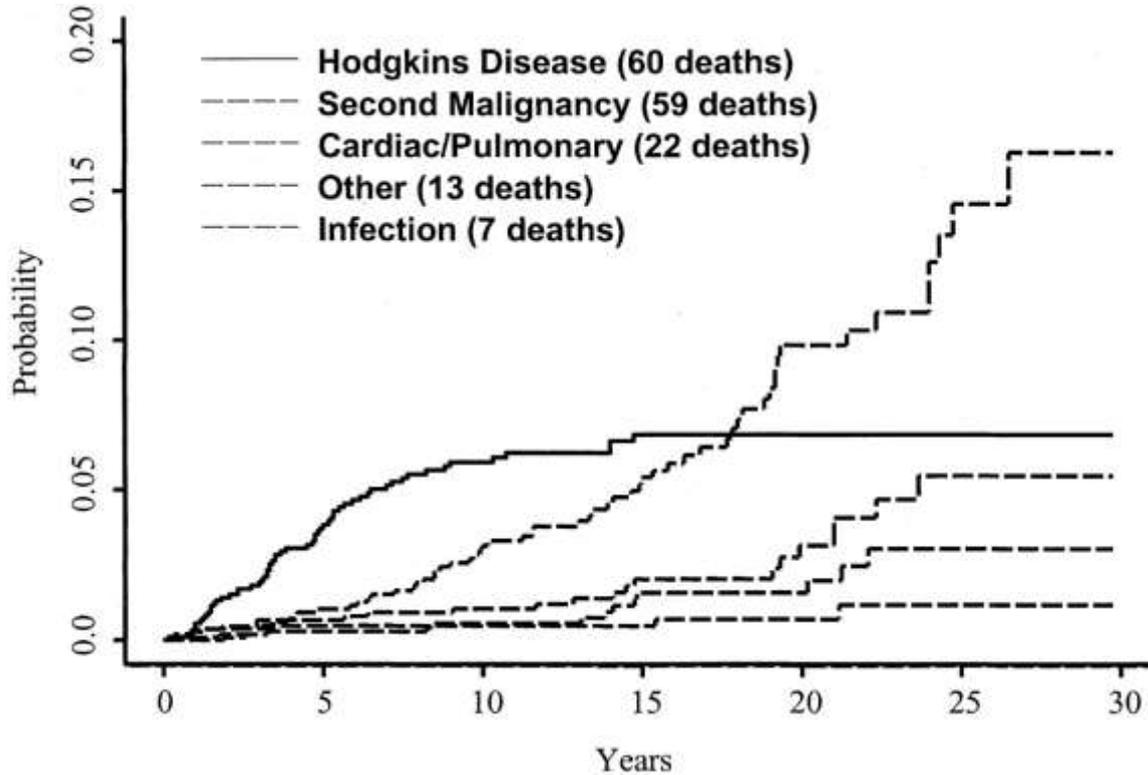
FDG-PET-Frühevaluation –
prädiktiv für den Therapieerfolg

FDG-PET bei Therapieende – hoher
prädiktiver Wert für den
Therapieerfolg

Hodgkin Lymphom – Problem: Spättoxizität

- **Zweitmalignome**
 - **solide Tumore**
 - Mamma, Lunge, Sarkome, Melanom, SD
 - **Hämatologische Neoplasien**
 - AML (Etoposid!)
- **Herzerkrankungen**
 - Herzinsuffizienz, KHK
- **Lungenerkrankungen**
 - Lungenfibrose
- **Gonadale Dysfunktion**

Hodgkin Lymphom – Tod durch Hodgkin L. vs. Spättoxizität



Patienten in frühen Stadien

Ng et al. J Clin Oncol; 2002

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Ziel ist die Reduktion von Spättoxizität bei Erhaltung der hohen Heilungsraten

Hodgkin Lymphom – Problem

**Primär refraktäre Erkrankung
Frührezidive (1. Jahr)**

**Spätrezidive
Rezidive im Strahlenfeld
Rezidive nach Chemotherapie**



**Standardbehandlung:
Erneute Chemotherapie gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie als
Konsolidierung (geeignete Patienten)**

**Weitere Therapieoptionen jenseits klass. Chemotherapie:
Antikörper (Brentuximab CD30, Checkpointinhibitoren, CART?)**

Hodgkin Lymphom - Überleben refraktär/ Rezidiv (geeignet für aggressive Therapie)

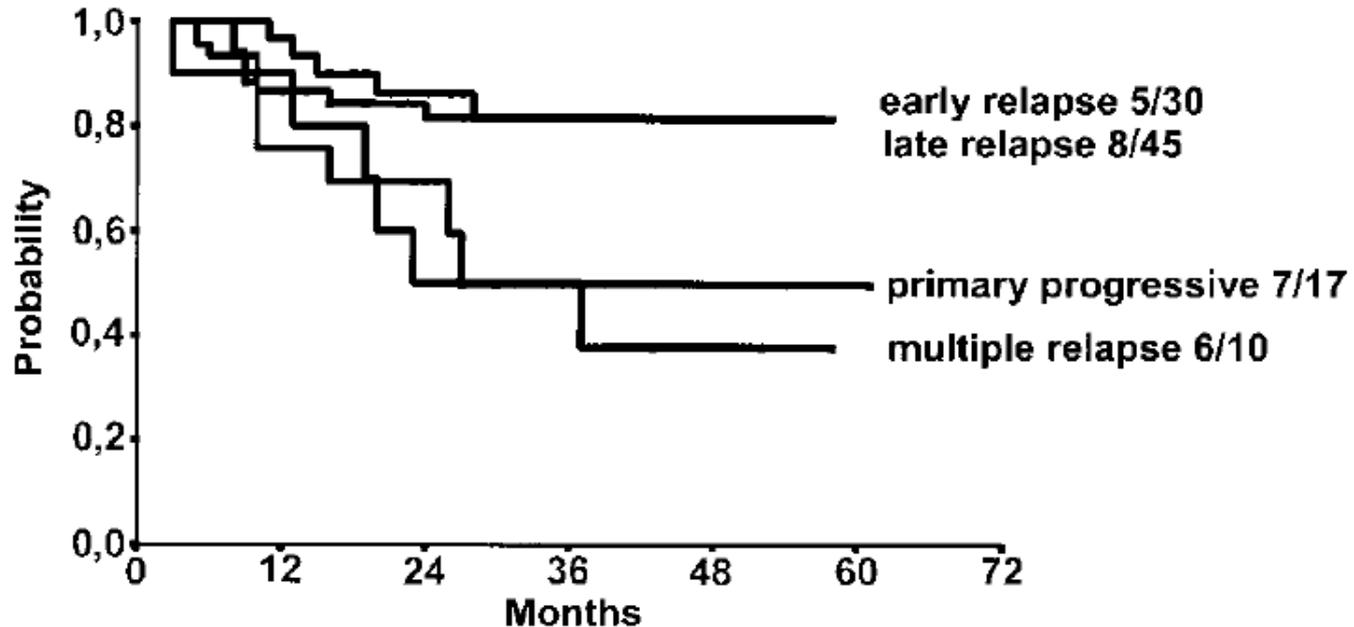
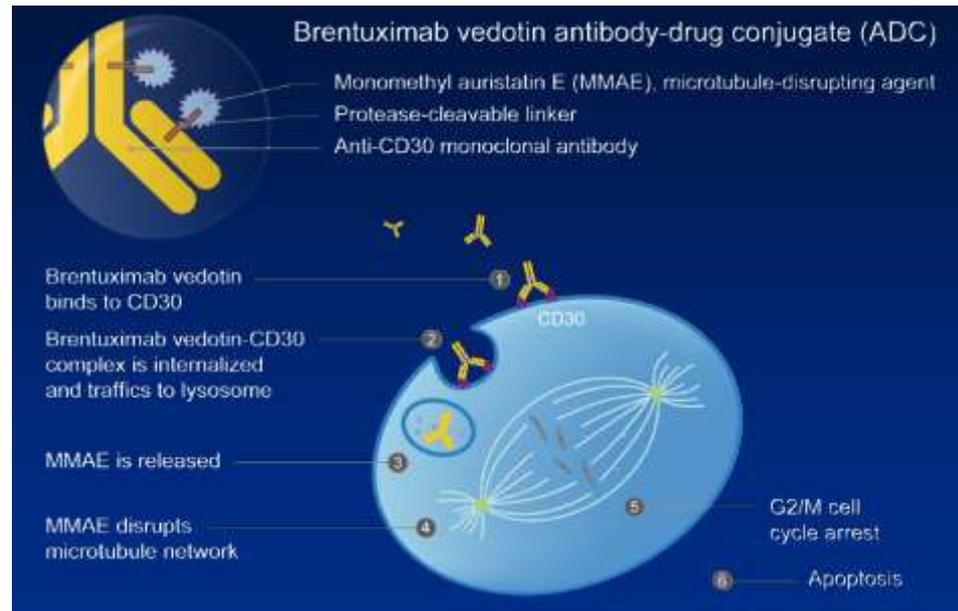


Figure 3. Overall survival according to the duration of first remission.

**2 Zyklen Cisplatin/Cytarabin/Steroid (Wdh. Tag 14)
+ Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer SCT**

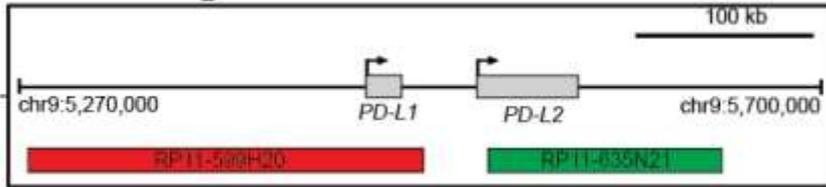
Hodgkin Lymphom – antiCD30-AK Toxin-Konjugat



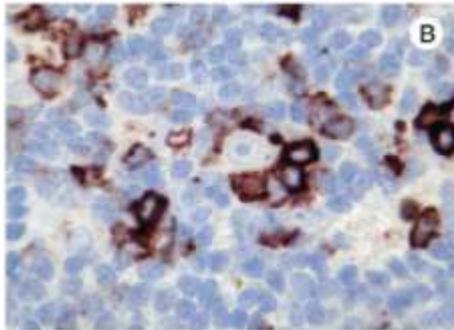
Indikation/Zulassung: Primärtherapie und rezidiviertes/refraktäres Hodgkin Lymphom (CD30+)

- Als Erstlinientherapie in Kombination mit AVD
- nach einer autologen Stammzelltransplantation
- Nach mind. 2 Vortherapien, wenn eine autoSCT/Kombitherapie nicht möglich

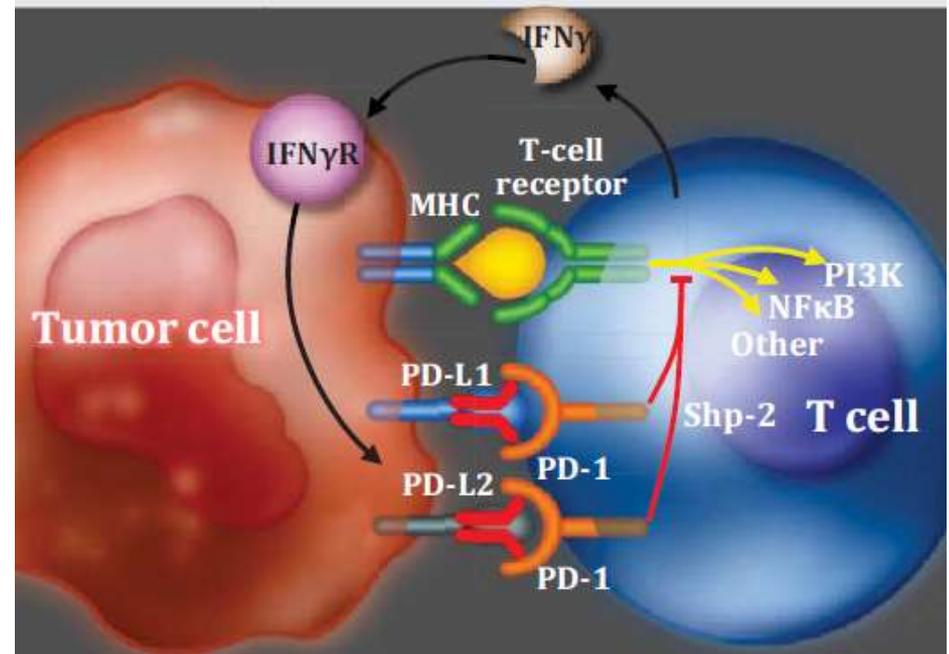
Hodgkin Lymphom: Immun-Checkpoint Blockade



PD-L1 Immunohistochemie (Programmed death-1 Ligand)

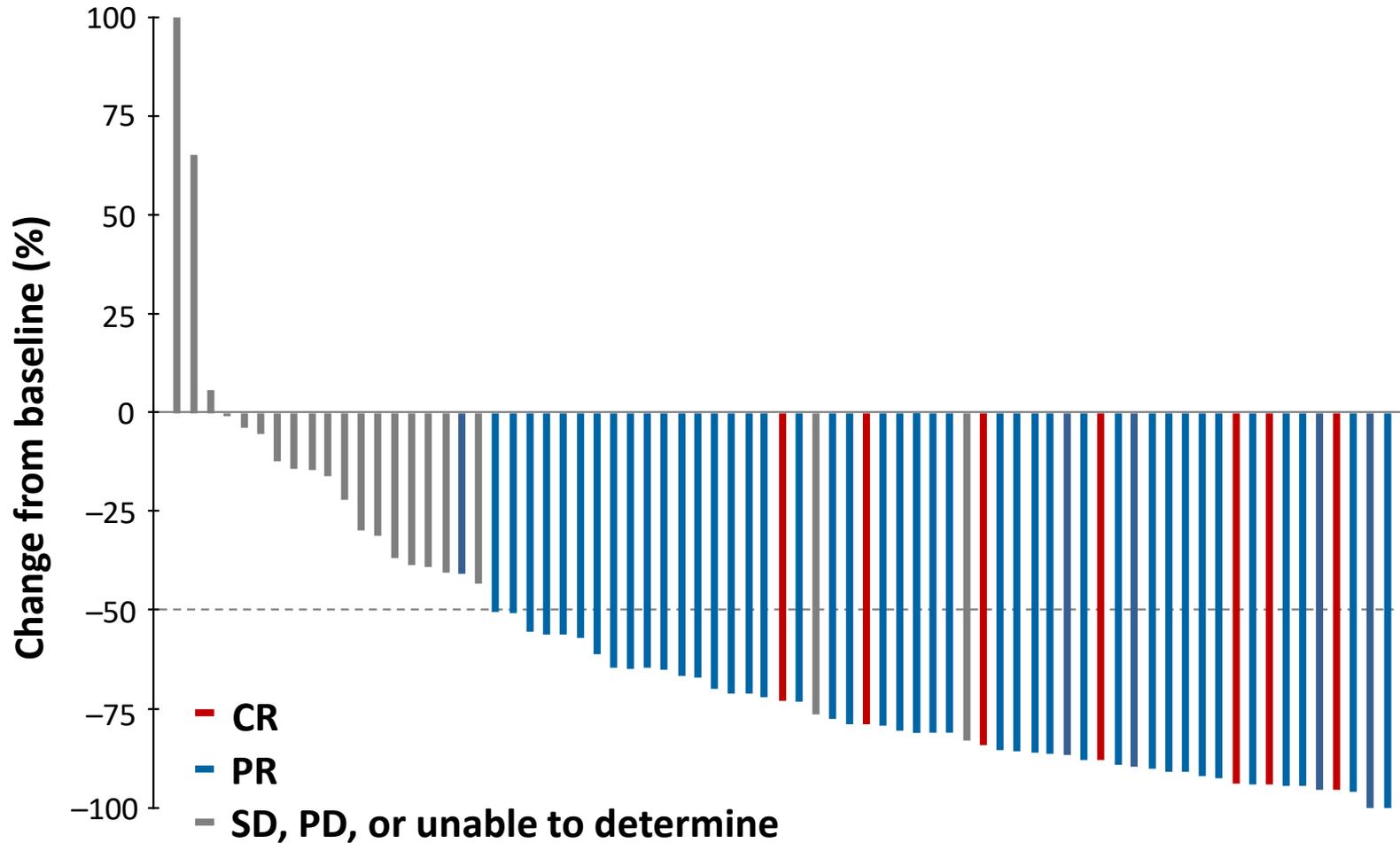


Rosenwald et al. 2003, und NEJM 2015



**Immun-Checkpoint Blockade
besonders effektiv in cHL?**

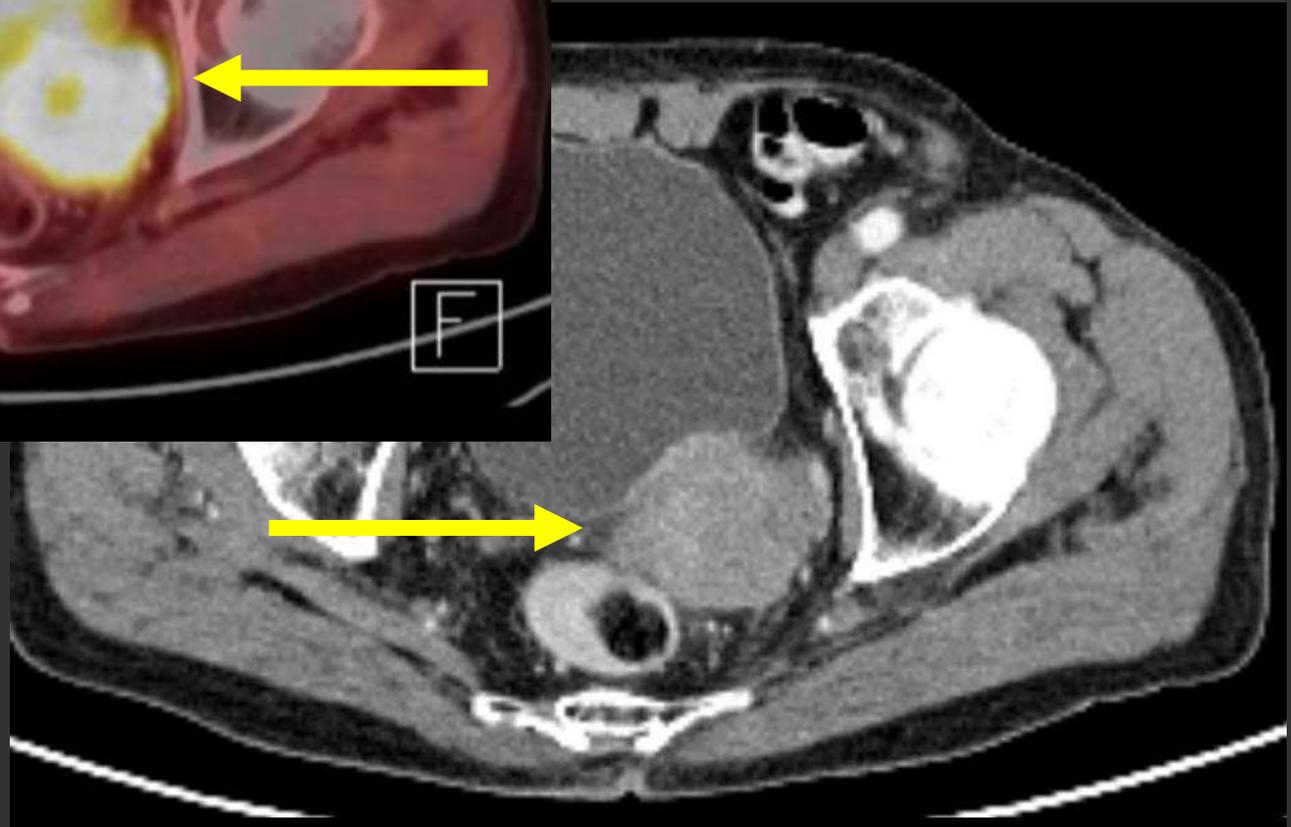
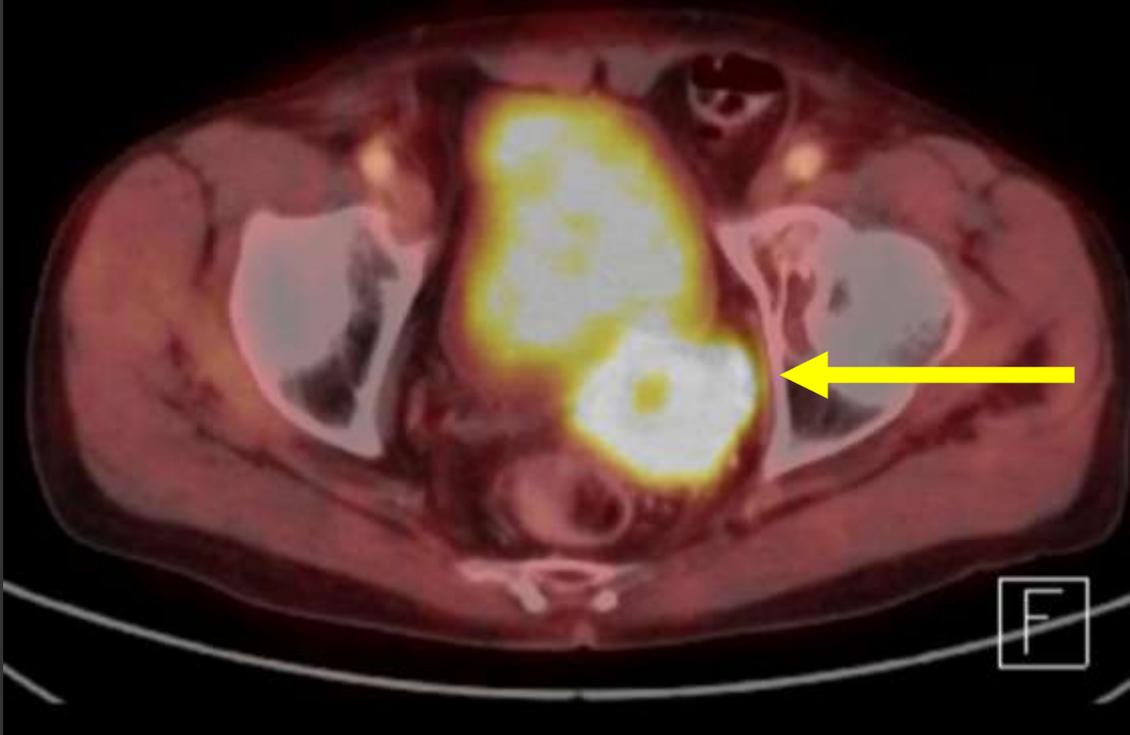
All but 1 responder had a reduction of $\geq 50\%$ from baseline in tumor burden



Hodgkin Lymphom – Zusammenfassung

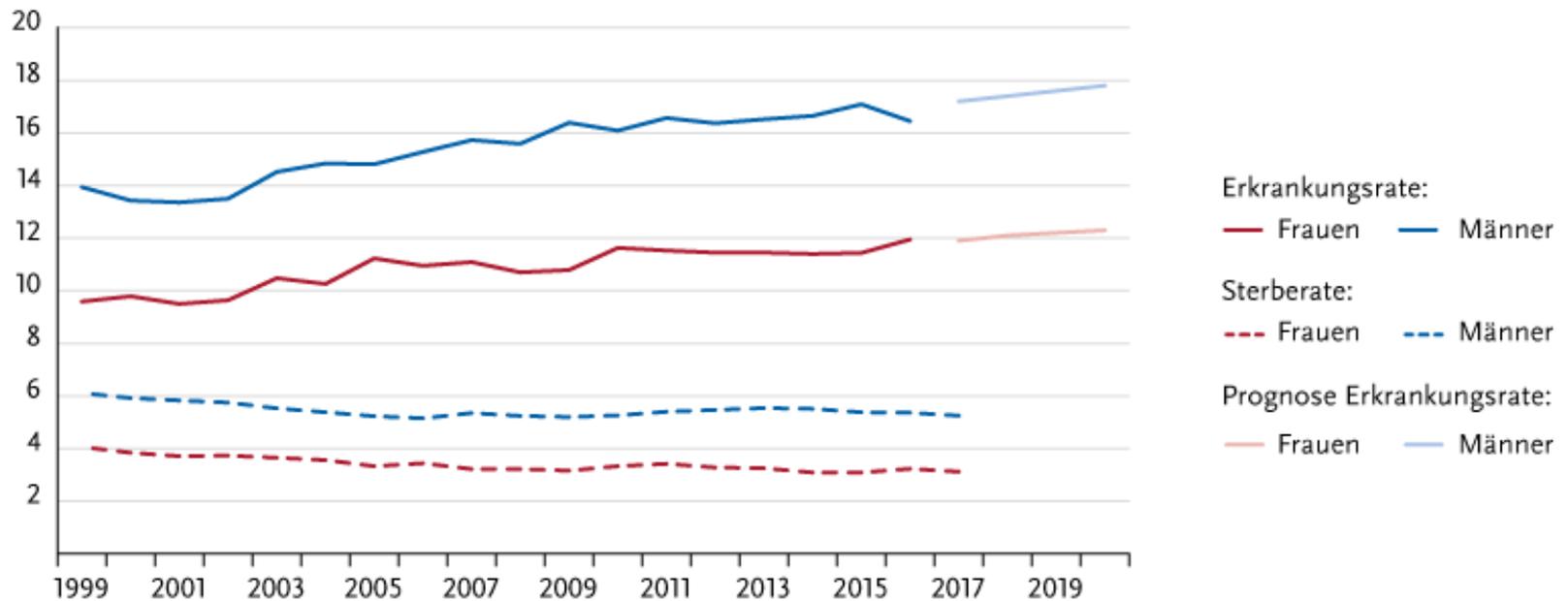
- Schmerzlose Lymphadenopathie (zerv.) mit B-Symptomatik
- LK-Extirpation, histol. Diagnosestellung
- Stadieneinteilung nach Ann-Arbor I,II (früh); III,IV (fortgeschritten)
- Berücksichtigung von Risikofaktoren (Med.Tu., E-Befall, ≥ 3 Areale, BSG)
- Erstlinientherapie:
Risikoadaptierte Therapie (möglichst im Rahmen von Studien der DHSG), Standards:
früh: 2 x ABVD + IF Radiatio 20 Gy
intermediär: 4 x ABVD (oder 2 x BEACOPPesc+ 2 x ABVD), +/- IF RTx 30Gy (PET basiert)
fortgeschritten: PET-2 basiert:
-neg. (DS \leq 3) \rightarrow 4 x BEACOPPesc
-pos. (DS $>$ 3) \rightarrow 6 x BEACOPPesc, PET, ggf. RTx
- Heilungsrate > 80 bis > 90%
- Problem: Spättoxizität (Zweitmalignom, Fertilität, kardial)
- Heilung auch bei Rezidiv/refraktärer Erkrankung: Salvage Therapie, dann HD-CTx mit auto-SCT
- ggf. auch: Brentuximab (antiCD30-Antikörper)-Vedotin Konjugat (BV), PD-1 Antikörper
- aktuelle Studiengeneration testet:
 - PET-Ansprechen und Deeskalation
 - Verkleinerung der Strahlenfelder
 - Verzicht auf Strahlentherapie
 - BV und PD-1 in der Erstlinientherapie
 - zelluläre Ansätze CART

Non-Hodgkin Lymphome Diagnostik und Therapie



NHL – steigende Inzidenzen

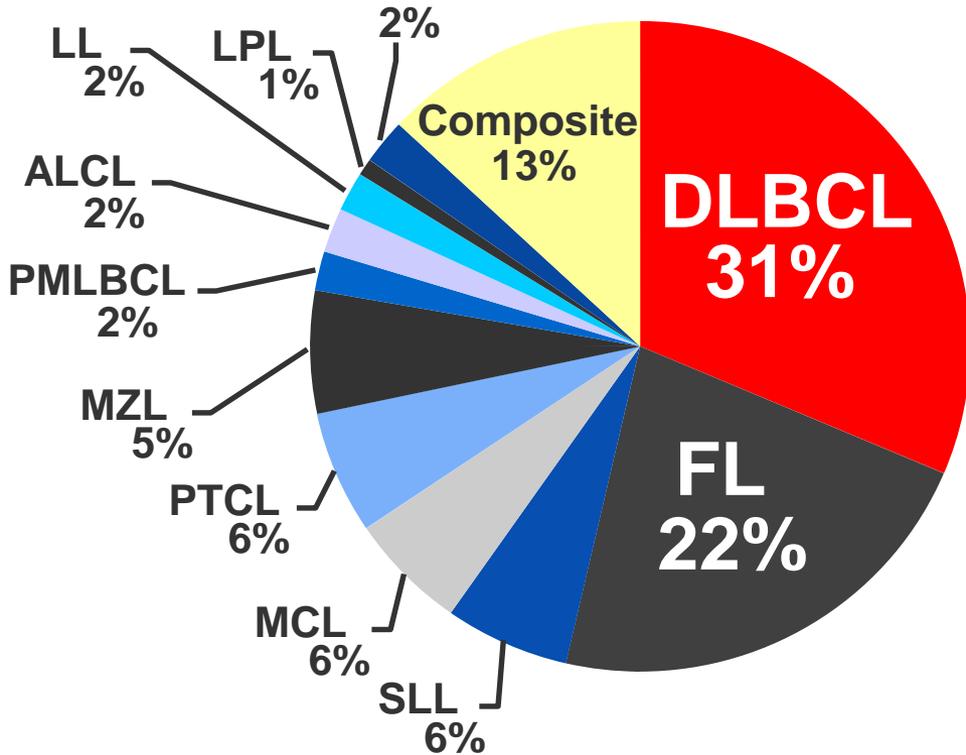
Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C82–C88, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 je 100.000 (alter Europastandard)



Relative Inzidenz der NHL Subtypen (ohne CLL)

~ 66120 neue NHL in 2008 (USA)

Burkitt

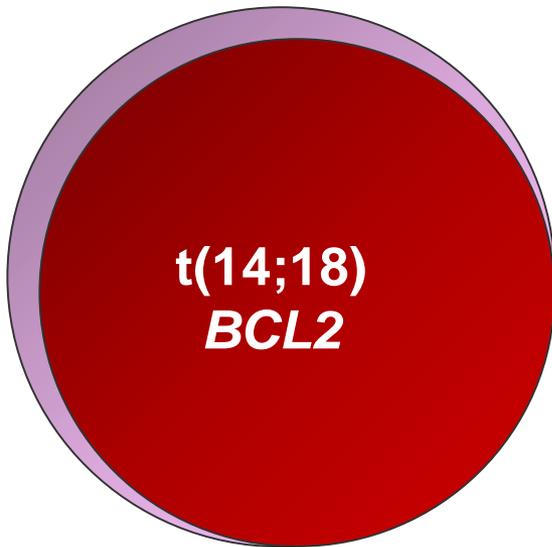


Häufig/ sollte man kennen:

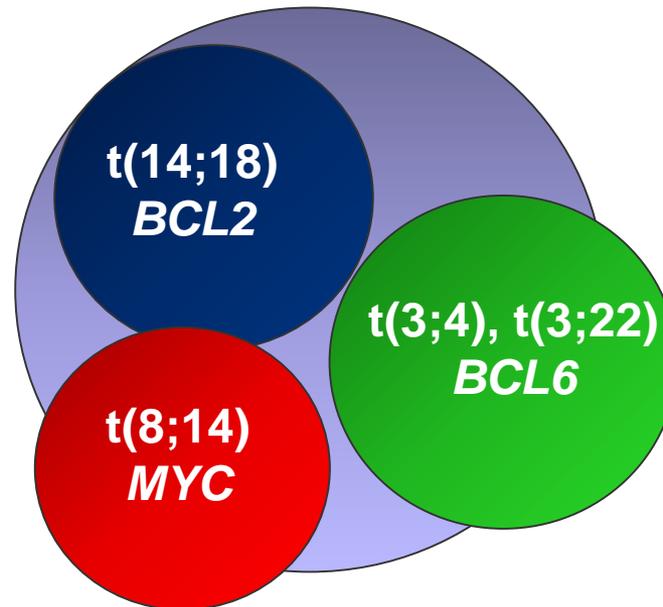
- Diffus-großzell. B-Zell Lymphom (DLBCL)
- Follikuläres Lymphom (FL)
- Burkitt Lymphom (BL)

Genetische Veränderungen sind diagnostische und prognostische Marker

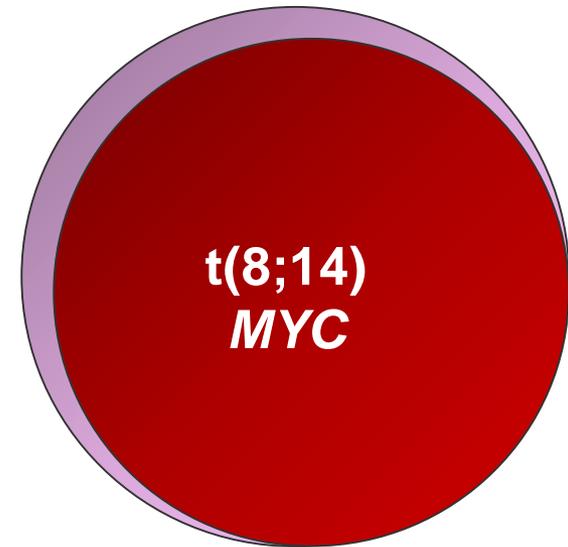
Folikuläres Lymphom



DLBCL



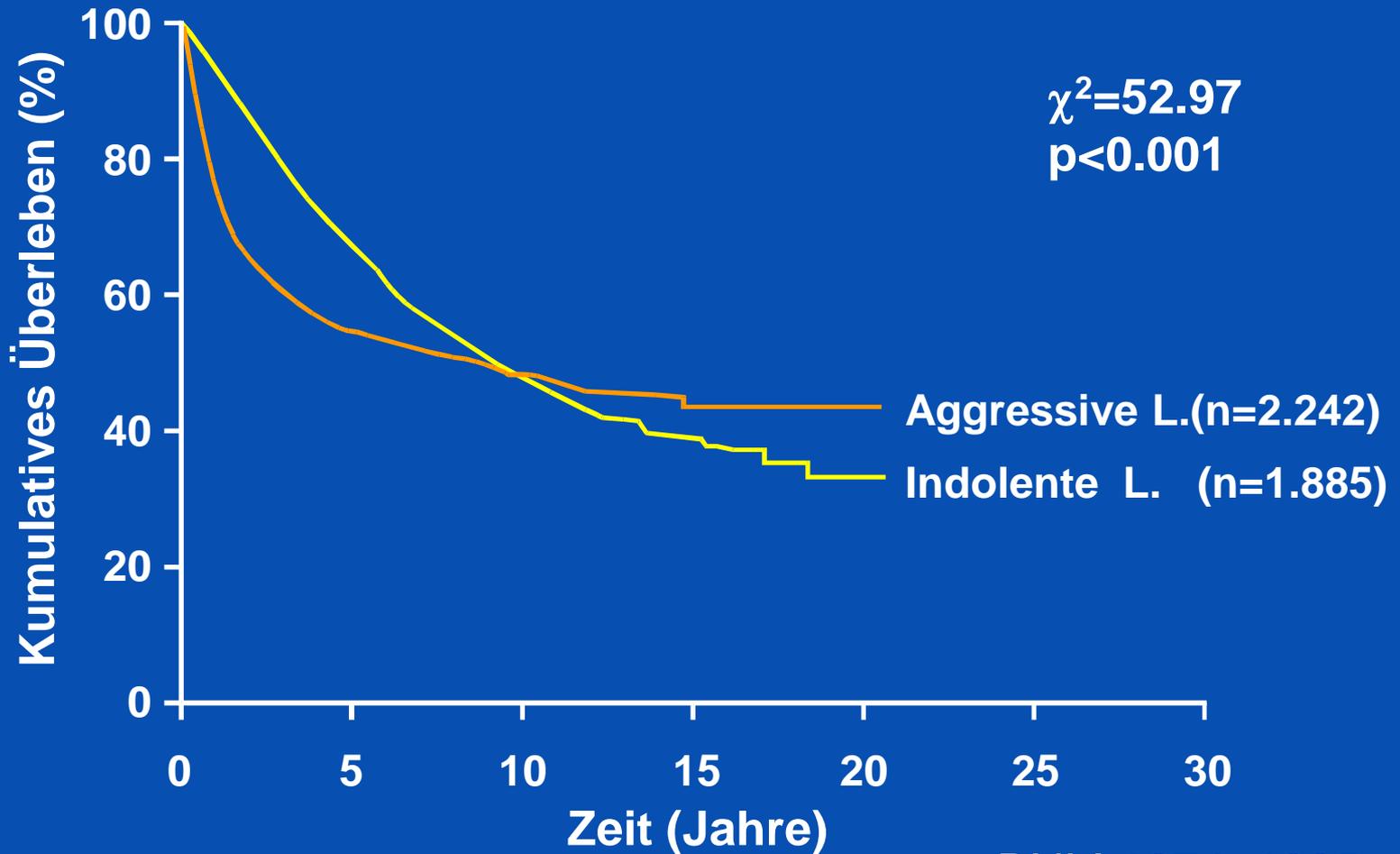
Burkitt L.



Folgen der genet. Veränderung:

- Antiapoptotische Proteine ↑
- Zellzyklusderegulation (Proliferation)
- Unterdrückung von Tumorsuppressoren

Überleben von NHL Patienten aggressiv vs. indolent



BNLI 1974–1995

NHL-Biologie

Konsequenzen für therapeutische Entscheidungen

Indolente NHL

- Langsam progr. LK-Schwellungen
- Stabiler Krankheitsverlauf oft über Jahre
- Meist generalisiert bei Diagnosestellung
- Hohe Sensitivität auf Bestrahlung und wenig aggressive Chemotherapie
- keine Kurabilität mit konvent. Therapie
- Infektiöse Komplikationen
- zunehmende Therapieresistenz
- sekundäre Transformation



**Therapie bei Symptomen
oder lokal. Stadium**

Aggressive NHL

- DLBCL: häufigste
- rasch progr. Lymphome
- B-Symptomatik häufiger
- häufig lokalisierte Stadien
- >70% komplette Remission
- Rezidivhäufigkeit ~ 50%

- Mantelzell Lymphom
- sek. transformierte folliculäre Lymphome
 - prognostisch ungünstig

- Höchstaggressive Lymphome (Burkitt, Lymphoblast. NHL)



sofort. Therapie

Häufigstes aggressives NHL: Diffus großzelliges B-Zell NHL (DLBCL)

Fallvorstellung:

♂ Patient X.X. : 23 Jahre
keine wesentlichen Vorerkrankungen

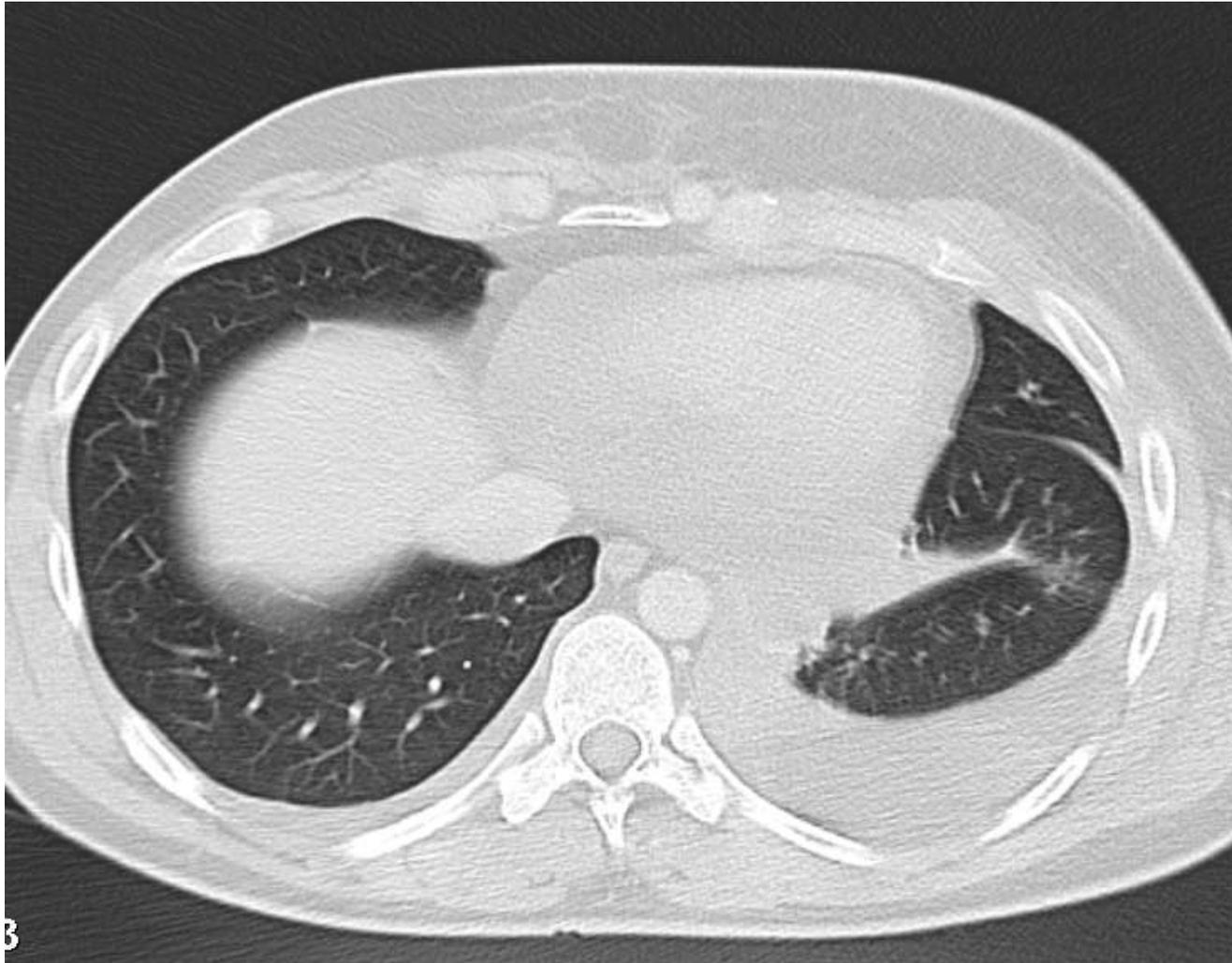
Anamnese: B-Symptomatik, Leistungsknick seit 4-6 Wochen

körperl. Untersuchung: Schwellung zervikal, Thoraxwand

Labor: Diff-BB normal, aber: Anämie, Thrombozytose
LDH 454 U/l, Harnsäure 9,5 mg/dl
Transaminasen marginal erhöht

Pleuraerguss

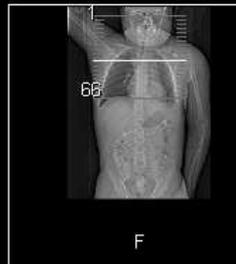
portalvenöse Ph
70 ml KM i.v.



Zervikale/ mediastinale Raumforderung



Mediastinum 5.0 B4
arterielle Phase
70 ml KM i.v.



**Biopsie: Diffus großzell. B-Zell NHL (DLBCL), DD Burkitt-Lymphom
FISH: keine *MYC*-Translokation → DLBCL**

Das IPI-System für die Prognose

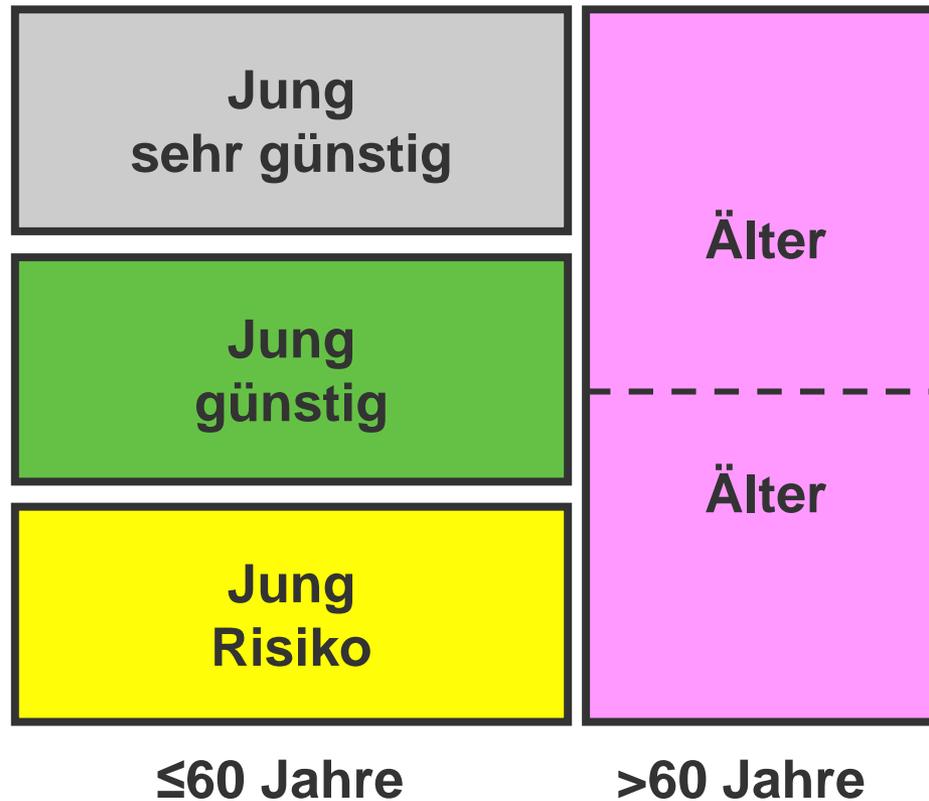
IPI = International Prognostic Index für aggressive NHL

<u>Parameter</u>	<u>Günstig</u>	<u>Ungünstig</u>
Alter	≤ 60 J.	> 60 J.
<i>Allgemeinzustand</i>	< 2	≥ 2
Extranodalbefall	< 2	≥ 2
<i>LDH</i>	normal	erhöht
<i>Ann Arbor Stad.</i>	<i>I, II</i>	<i>III, IV</i>

Die einzelnen ungünstigen Faktoren werden zu einem Score addiert

aaIPI (Pat. ≤ 60 J)

DLBCL – therapeut./prognost. Gruppen (Alter, IPI Score)



DLBCL Chemo-Immuntherapie (R-CHOP) verbessert das Überleben

> 60J

- Vorphasetherapie (Vincristin), Prednisolon
 - 6x Rituximab-CHOP14 + 2x Rituximab + G-CSF oder
 - 6x Rituximab-CHOP 21 oder
 - 6x Polatuzumab R-CHP
- + ggf. i.v. MTX-Prophylaxe (ZNS)
+ Radiatio (Bulk), besser: PET-basiert

<= 60J

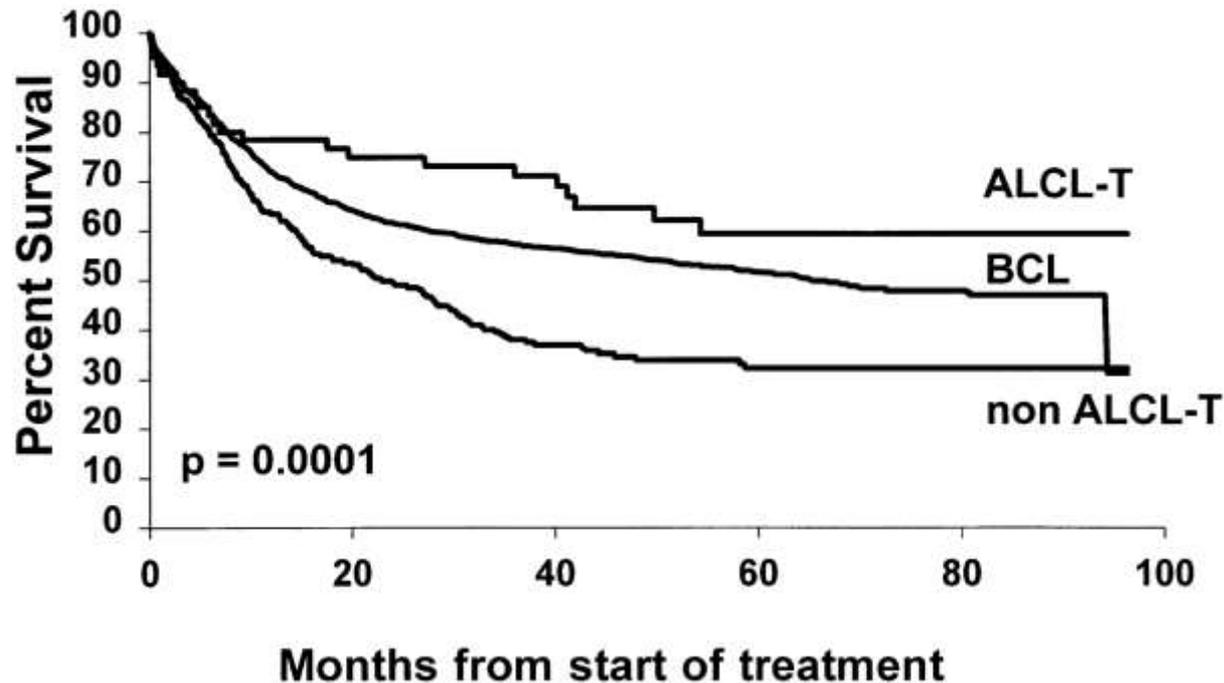
- Vorphasetherapie (Vincristin), Prednisolon
 - 6xR-CHOP 21 oder
 - 6x Polatuzumab R-CHP
- + ggf. i.v. MTX-Prophylaxe (ZNS)
+ Radiatio (Bulk), besser: PET-basiert

Abgeschlossenen Therapiestudien:

- 6 x R-CHOP21 vs 4 x R-CHOP21 + 2R (jung, low risk) FLYER
- zusätzlich **Etoposid** für jung und Hochrisiko
(8 Zyklen R-CHOEP14) **MEGA CHOEP**
- **Polarix Studie** zum Einsatz von Polatuzumab (CD79Ak) + R-CHP

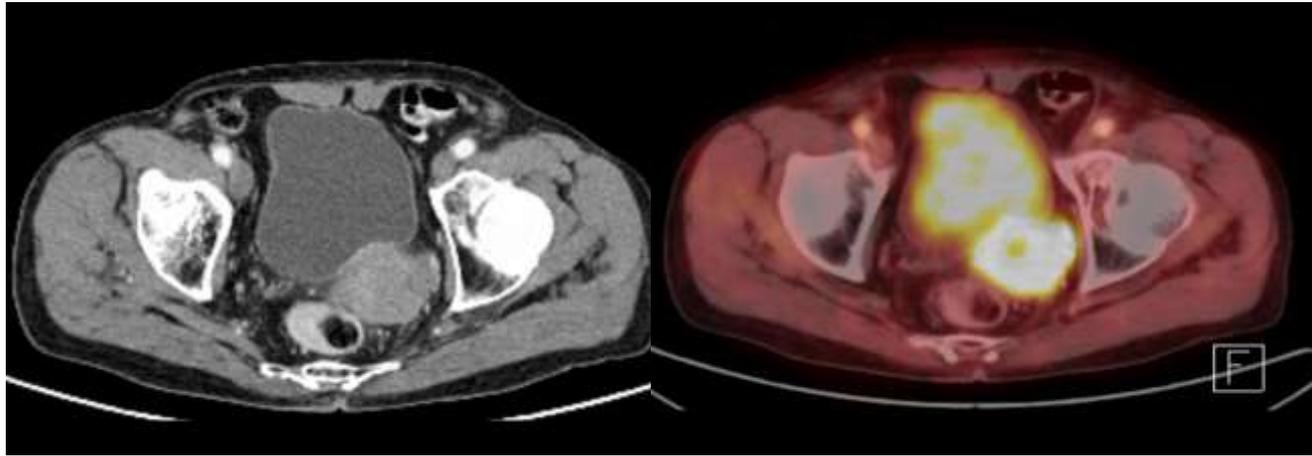
Aggressive T-Zell NHL: schlechte Prognose

Gesamtüberleben

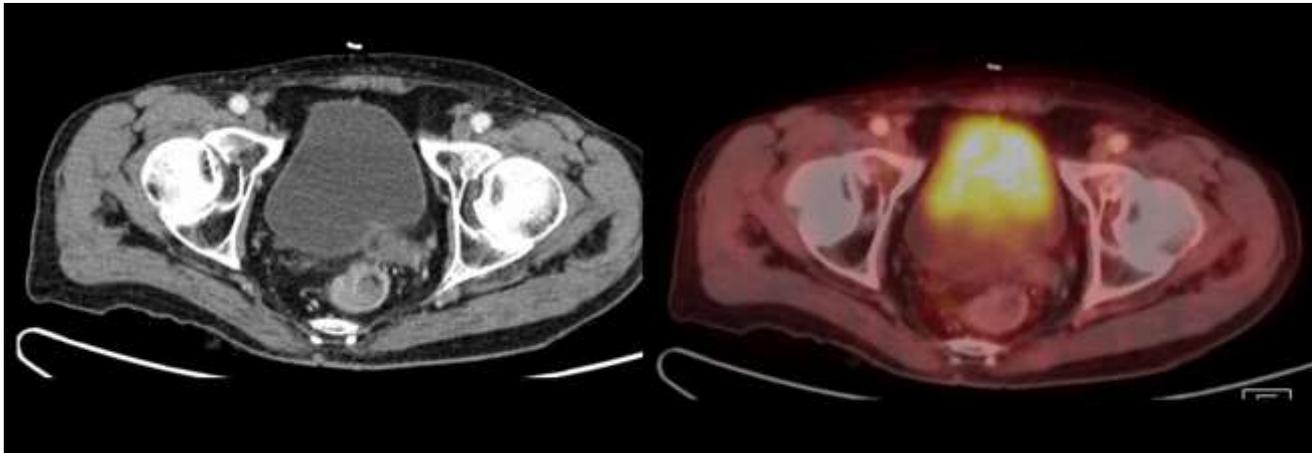


Wann Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) bei aggressiven NHL?

vor R-CHOP



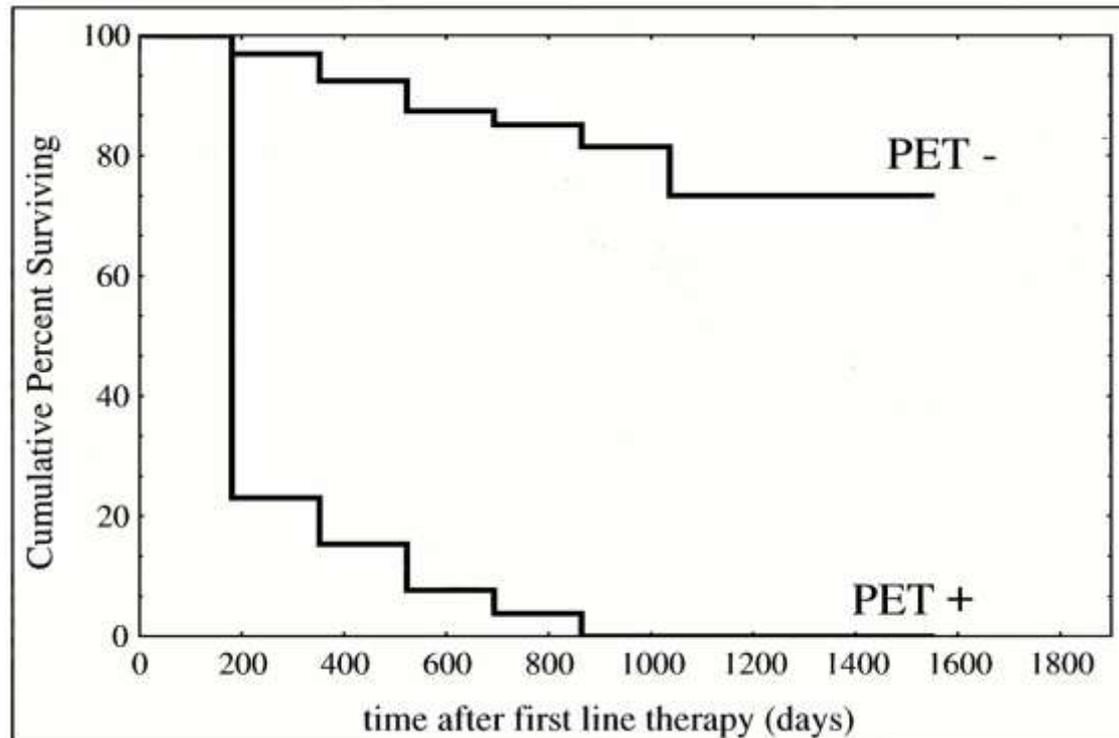
nach 3 Zyklen
R-CHOP



CT

FDG-PET

Hoher prädiktiver Wert der FDG-PET nach Therapieabschluss bei aggressiven NHL

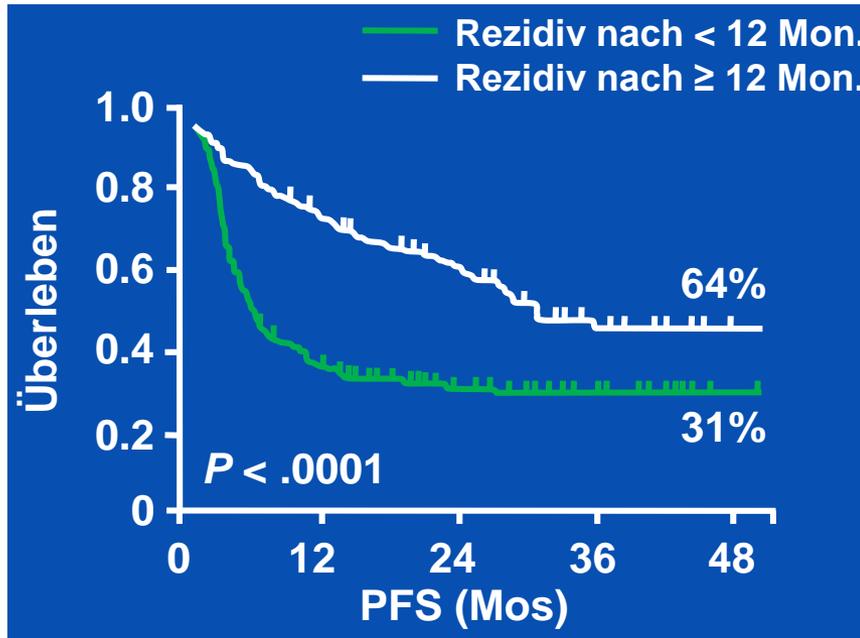


Spaepen et al., JCO 2001

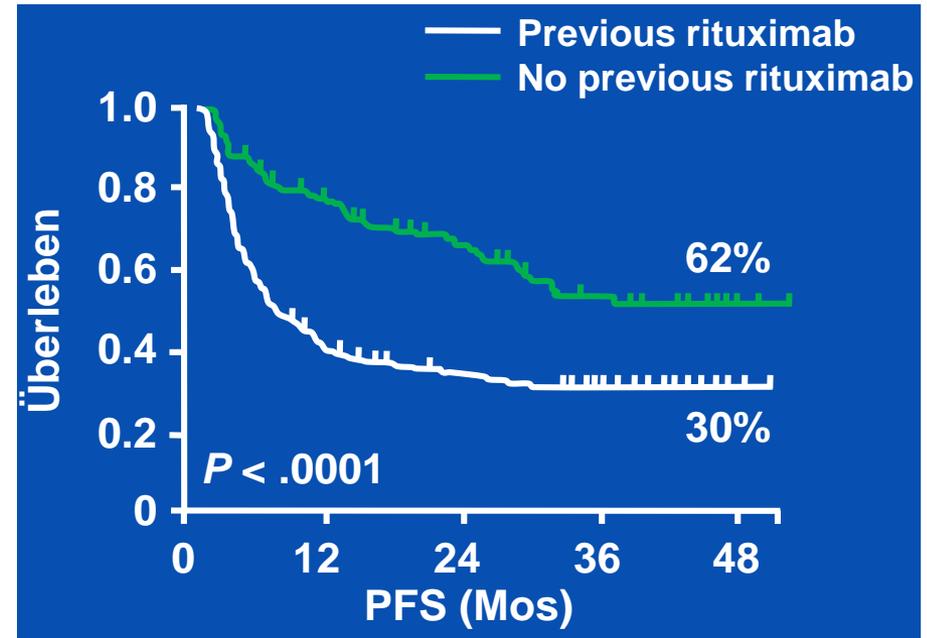
**FDG-PET indiziert bei Restbefund nach Therapie
falls positiv: histol. Sicherung anstreben, therapeutische Konsequenz?**

Rezidivtherapie DLBCL (Patienten < 65 Jahre): HD-Chemotherapie und Stammzelltransplantation

Progressionsfreies Überleben



Progressionsfreies Überleben



Gisselbrecht C et al., CORAL-Studie, ASCO 2009.

Besonders ungünstig: Rituximab-Vorbehandlung und Frührezidiv (<1 Jahr)

Allogene SCT bei aggr. NHL: DSHNHL-R3 Studie

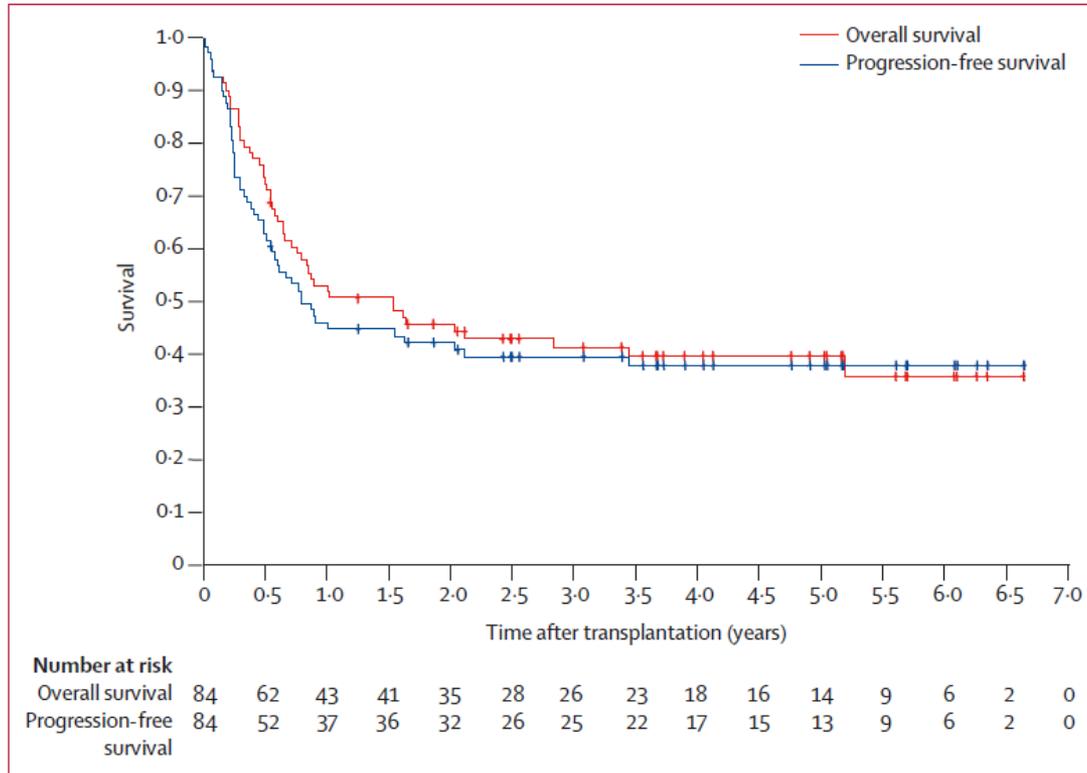


Figure 3: Kaplan-Meier analysis of overall survival and progression-free survival

1-Jahres Überleben: 52%
LZ-Überleben besser falls GvH > I°
39% NRM (non relapse mortality)

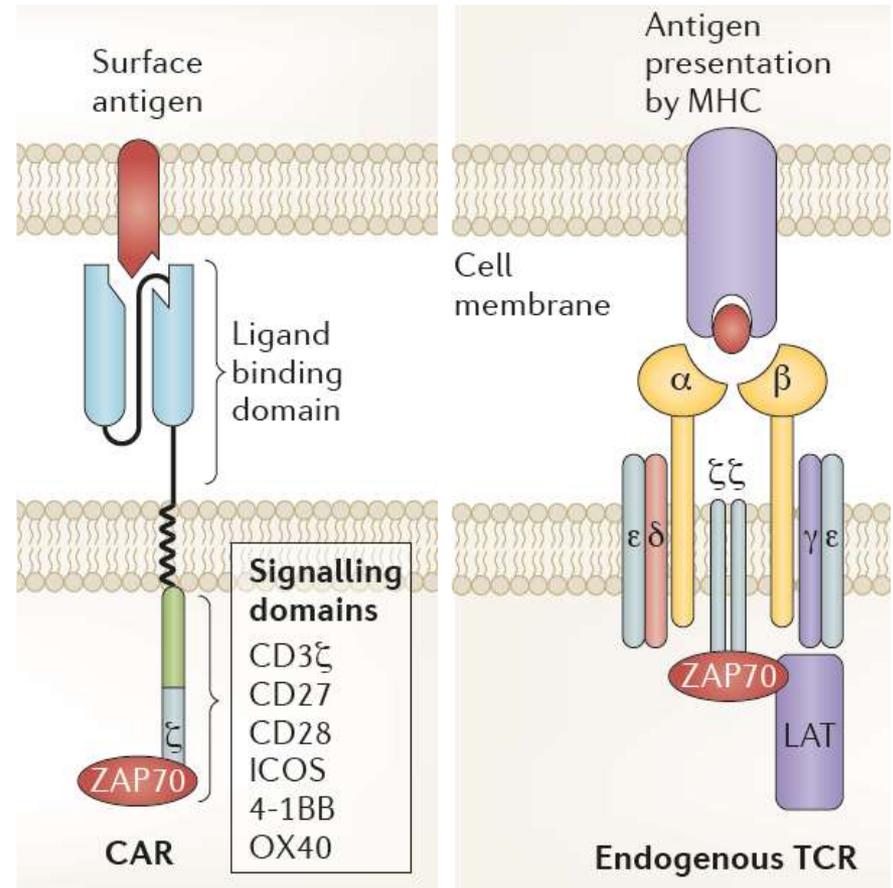
Chimäre Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zellen: Hintergrund

Fesnak et al., Nature 2016

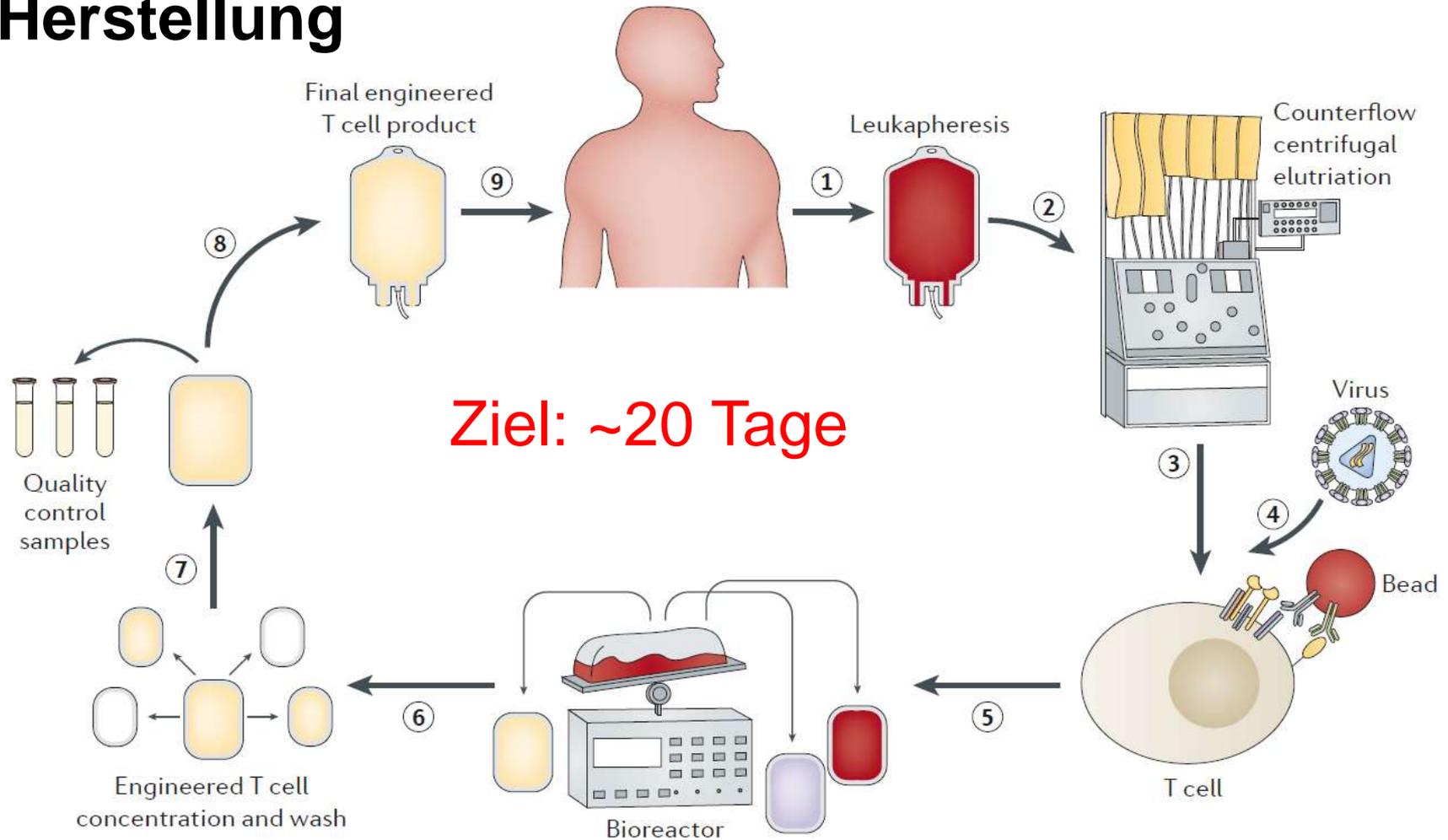
- **artifizieller „T-Zell-Rezeptor“**
- **signalverstärkende Domänen**
- **Lenti-/retrovirale Infektion**
- **Autologe (allogene) T-Zellen**

- **Zielstruktur für B-Zell Lymphome:**

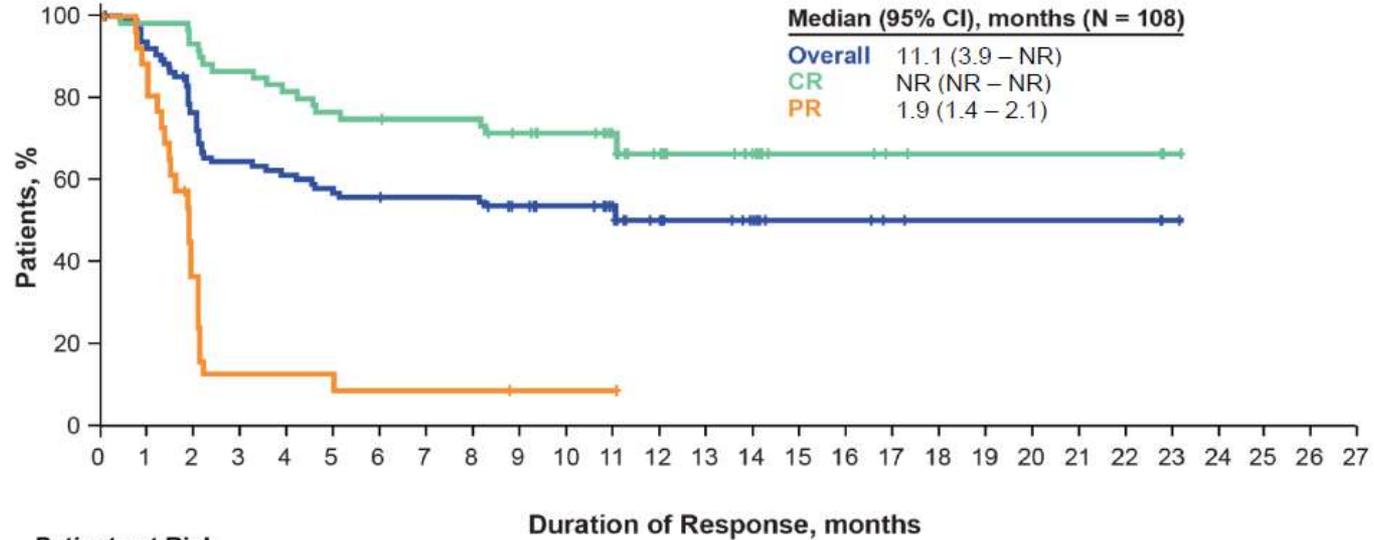
- **CD19**



Chimäre Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zellen: Herstellung



ZUMA-1: Duration of Response by Best Objective Response

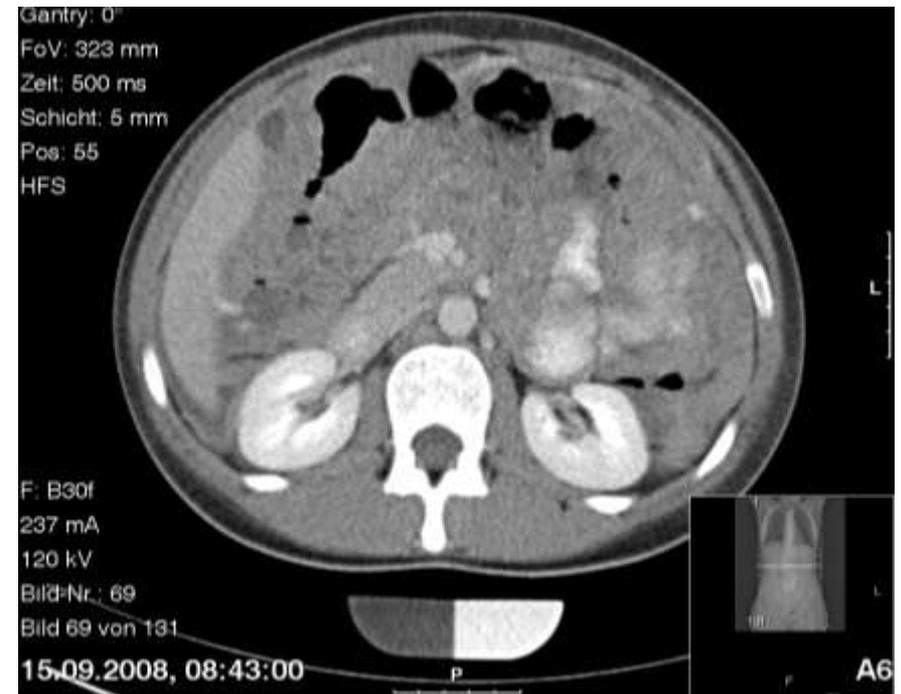
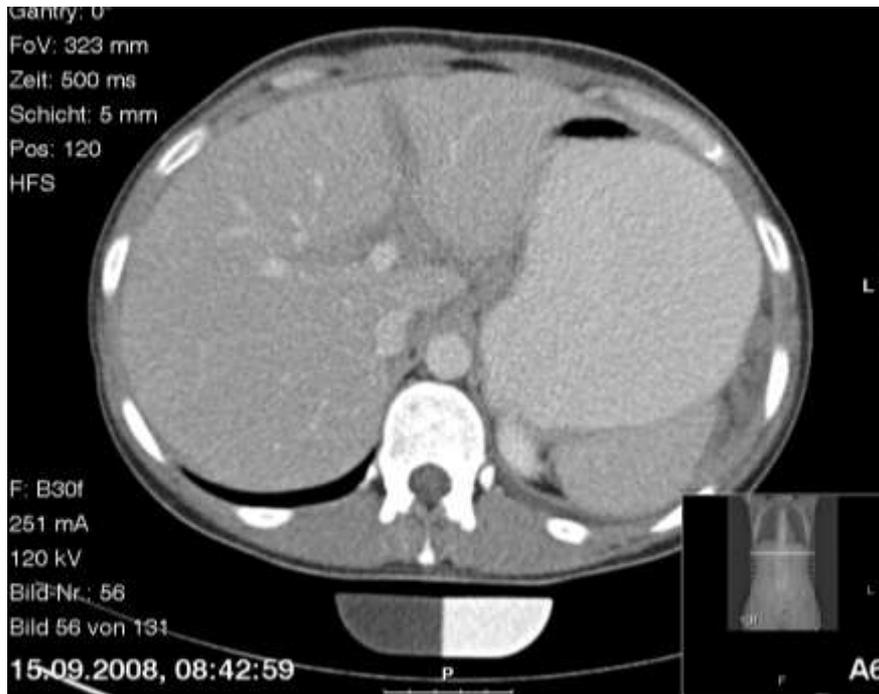


	Duration of Response, months																											
Patients at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Overall	89	82	67	56	53	49	48	47	47	42	38	31	19	16	12	6	6	4	3	3	3	3	3	3	1	0		
CR	63	61	58	53	50	47	46	45	45	41	37	30	19	16	12	6	6	4	3	3	3	3	3	3	1	0		
PR	26	21	9	3	3	2	2	2	2	1	1	1	0															

- Median duration of CR has not been reached
- 3/7 (43%) phase 1 patients have ongoing CR at 24 months

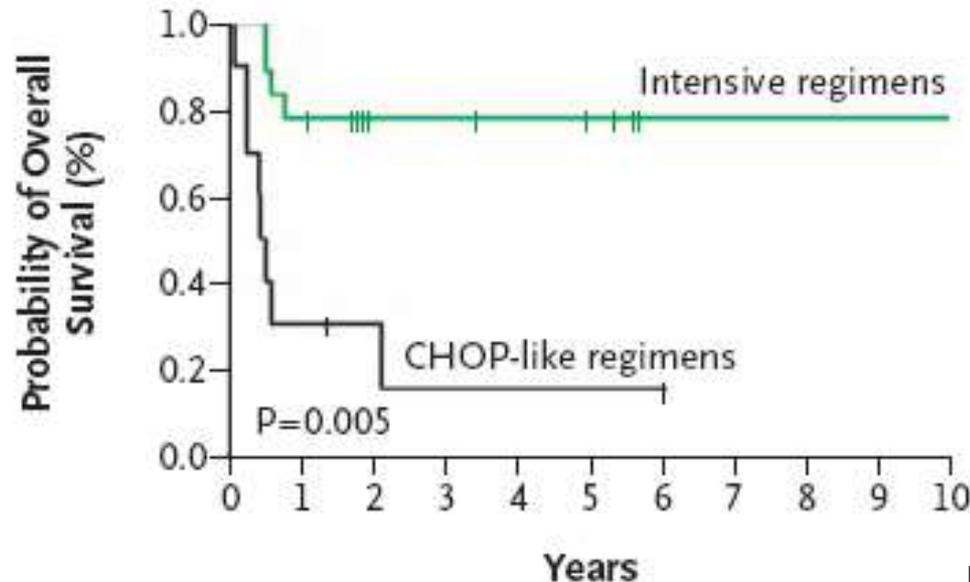
CR, complete response; NR, not reached; PR, partial response.

32 Jahre, rasch progredienter Aszites, Z.n. Appendektomie



Histologie: 100% Proliferationsindex
→ **Burkitt-NHL (höchstaggressives NHL)**

Höchstaggressive NHL: Burkitt Lymphom



Dave et al., N Engl J Med 2006

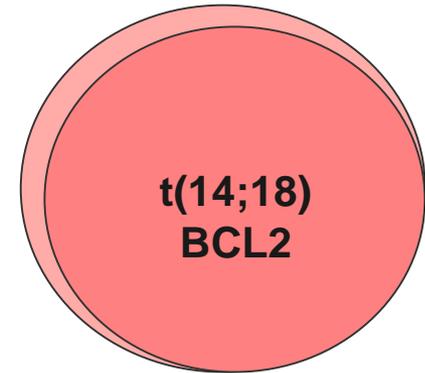
- Endemische Variante (v.a. Afrika)
- in Europa: sporadische Variante
- 25-35% aller HIV-assoziierten Lymphome
- Proliferationsindex $\geq 95\%$
- bei V.a. BL ggf. Referenzpathologie einholen
- B-ALL-Therapie mit ZNS-Prophylaxe
- immer Vorphase (Tumorlyse)
- Rituximab-CHOP initial wirksam aber nicht kurativ!

(Höchst)-Aggressive NHL – Zusammenfassung

- rasch progr. Lymphadenopathie, LDH Erhöhung
- LK-Extirpation, hist. Diagnosestellung, ggf. genet./ mol. Diagnostik
- Stadieneinteilung nach Ann-Arbor (I-IV, A/B, E-Befall)
- Berücksichtigung von Risikofaktoren (IPI-Prognose-Score)
- Chemotherapie + CD20-Antikörper (Rituximab, falls CD20+), ggf. Radiatio
- PET-Diagnostik im Abschlußstaging bei Restbefund sinnvoll
- im Rezidiv Salvage-Chemotherapie, Option der HD-CTx mit autol. PBSCT
- bei Frührezidiv und Rituximab-Vorbehandlung:
 - Möglichkeit einer Allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT) prüfen
 - Neu: CAR T Zellen
- höchst aggressive NHL (z.B. Burkitt L.) werden ähnlich ALL behandelt

Indolente NHL: Follikuläres Lymphom (FL)

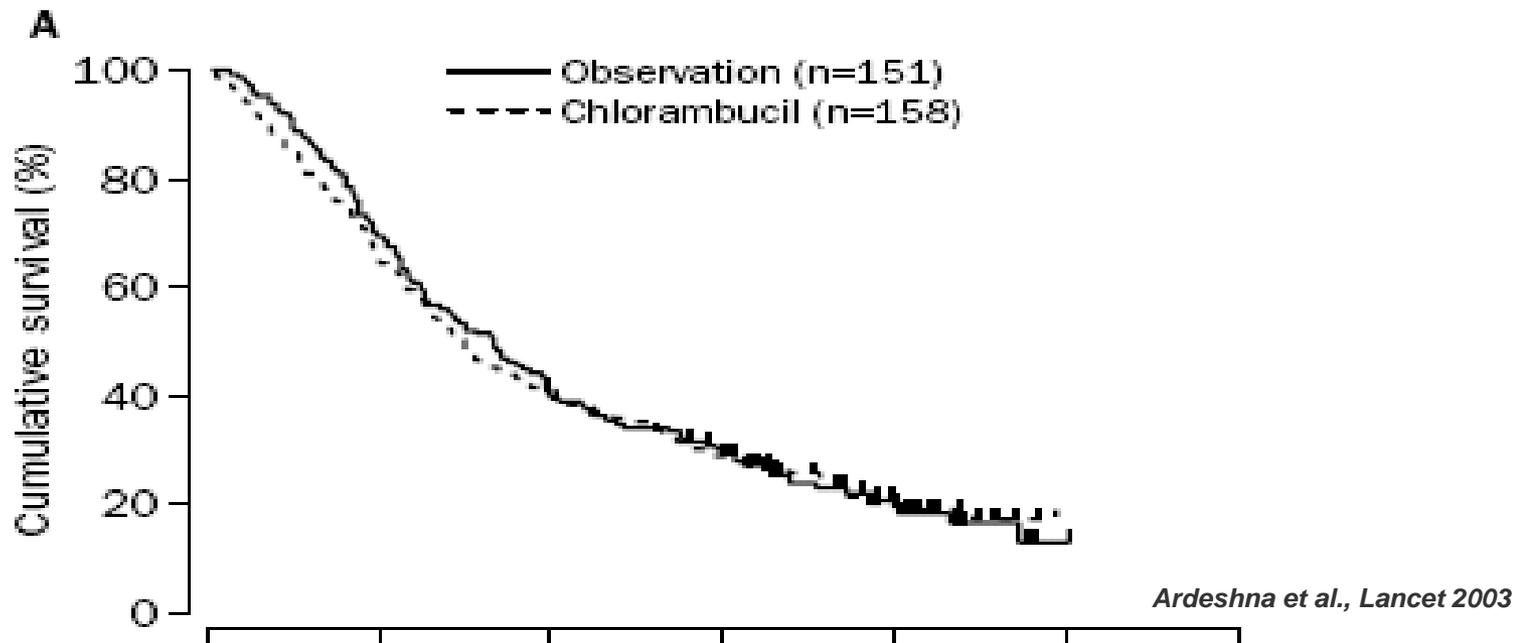
- indolentes Lymphom
- ~ 67% Stadium III/IV bei Erstdiagnose



- Therapieindikationen: Stadium I/II (IIIA) - kurativer Ansatz (Radiatio)
- Stadium III/IV bei
 - Symptomatik
 - rascher Progress
 - Bulk
 - Autoimmunphänomene
 - ...

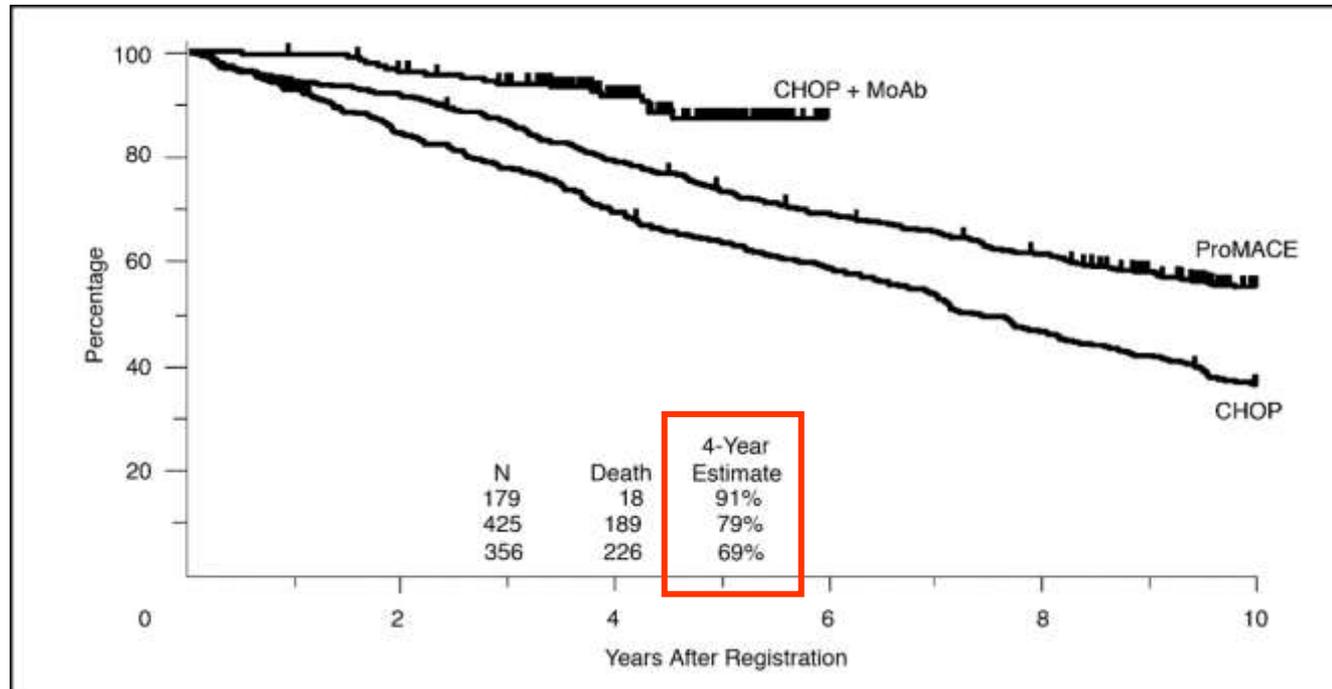
FL Stadium III/IV – Therapieprinzipien

Gesamtüberleben (mittl. Nachbeobachtung: 16 Jahre!)



Behandlung wenn notwendig da kein Vorteil für frühe Therapieeinleitung bei asymptomatischen Patienten bewiesen!

Follikuläre NHL: Immun-Chemotherapie ist Standard

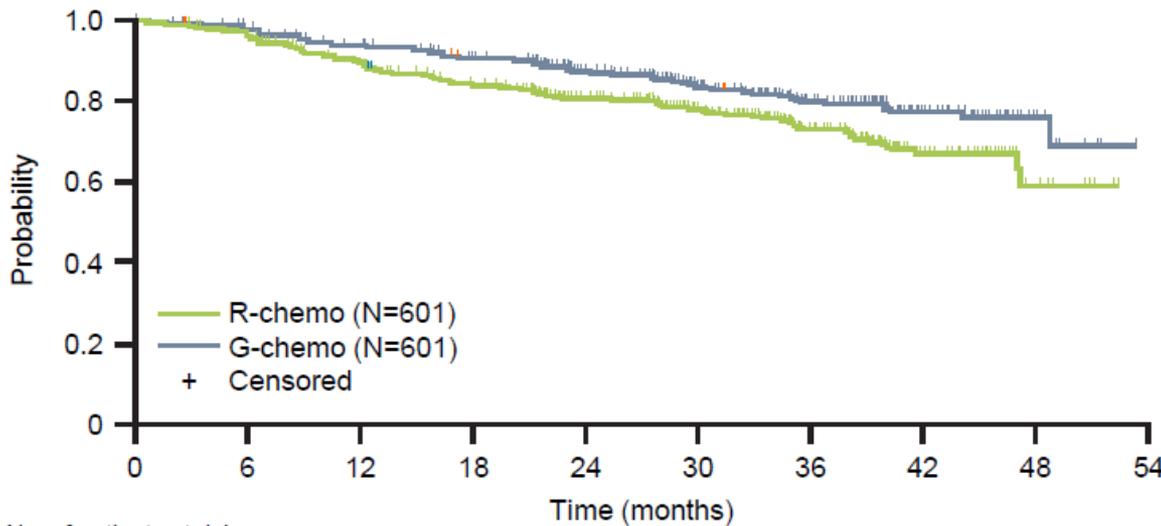


Bei Therapieindikation gibt es zahlreiche Optionen

- Obinutuzumab/ Rituximab-Monotherapie
- Obinutuzumab/Rituximab-Chemotherapie, z.B.
 - O/R- Bendamustin
 - O/R- CHOP

2nd Generation anti CD20 Antikörper Obinutuzumab

GALLIUM: PRIMARY ENDPOINT PFS IN FL



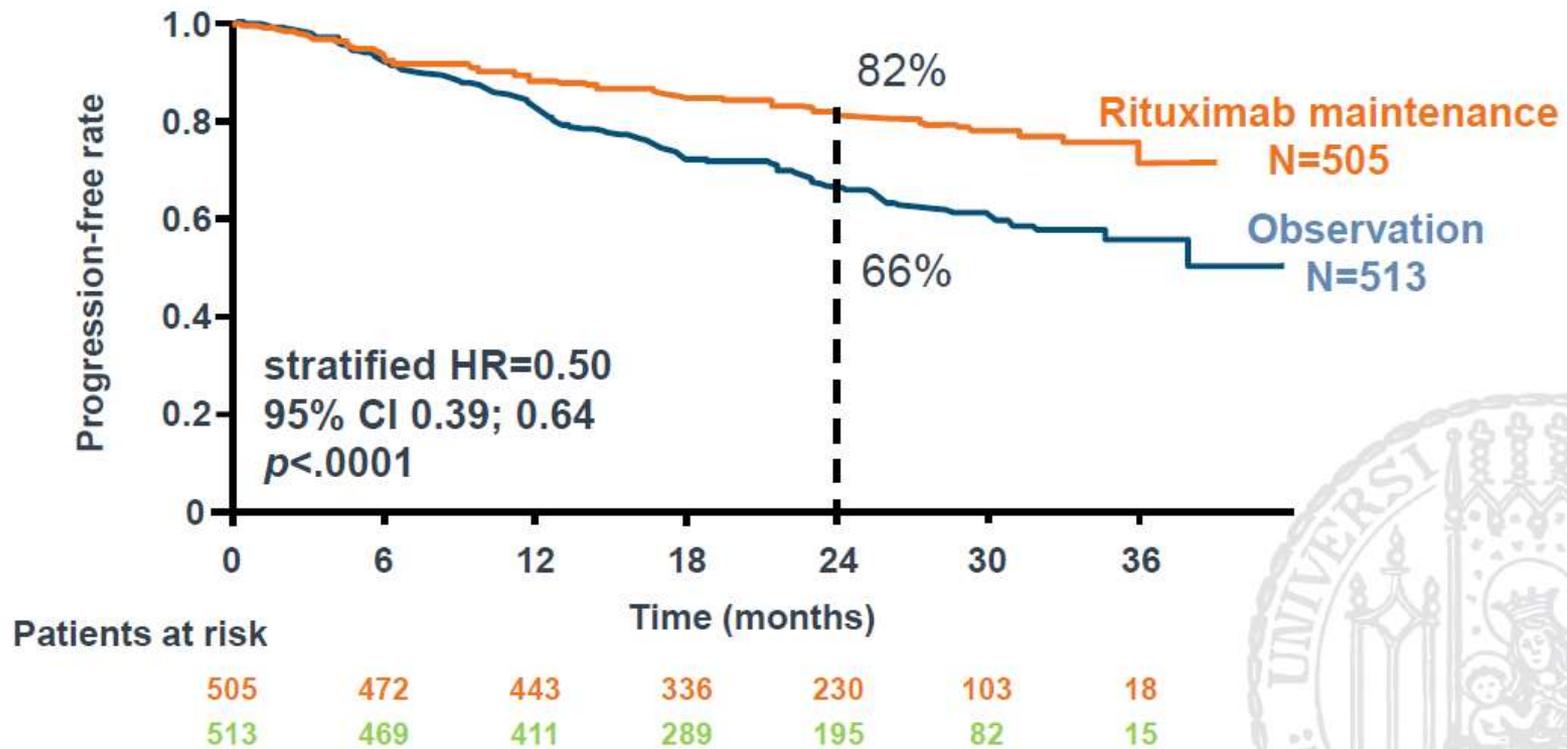
No. of patients at risk

R-chemo 601	562	505	463	378	266	160	68	10
G-chemo 601	570	536	502	405	278	168	75	13

PFS by investigator	G-chemo (n=601)	R-chemo (n=601)
Events, n (%)	101 (16.8)	144 (24.0)
3-year PFS, % (95% CI)	80.0 (75.9, 83.6)	73.3 (68.8, 77.2)
Median PFS, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (47.1, NE)
Stratified HR (95% CI), p-value	0.66 (0.51, 0.85), p=0.0012	



PRIMA - PROGRESSION FREE SURVIVAL



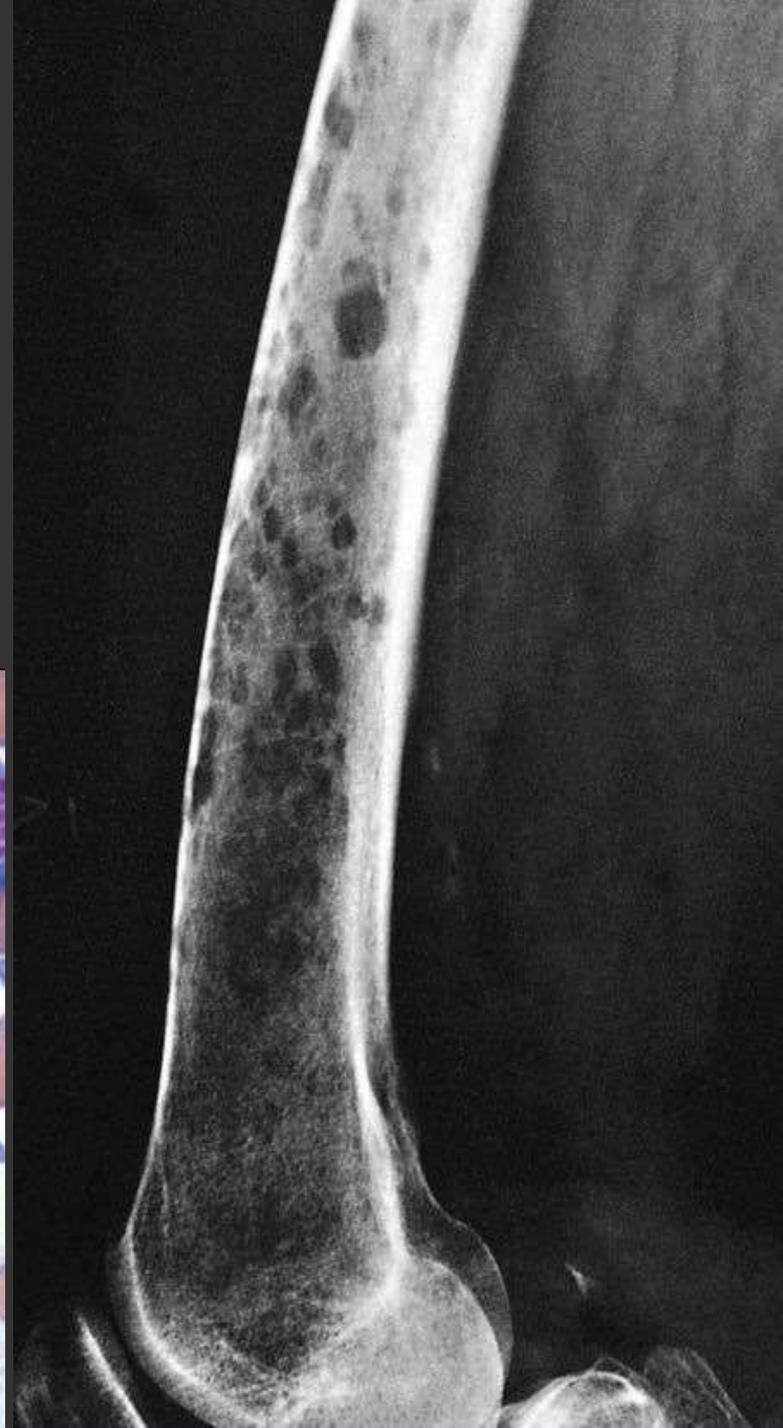
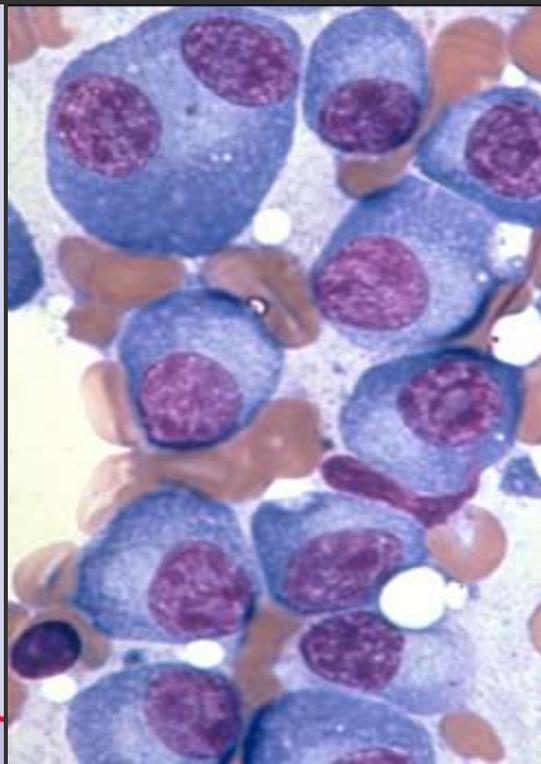
Salles G, et al., Lancet 2011; 377:42–51.

Indolente NHL am Beispiel FL – Zusammenfassung

- meist langsam progrediente Lymphadenopathie
- meist generalisiertes Stadium bei Diagnosestellung
- häufig stabiler Krankheitsverlauf über Jahre
- meist hohe Empfindlichkeit für Chemo- und Strahlentherapie
- kurativer Ansatz bei lokal. Erkrankung (Radiatio)
- keine Kurabilität mit konv. Therapie in fortgeschrittenen Stadien
- deshalb Therapie bei Symptomen oder droh. Symptomen
- dann Immun-Chemo-Therapie (z.B. Obinutuzumab+ Bendamustin/CHOP)
- Radioimmuntherapie möglich/zugelassen (anti-CD20=Zevalin)
- Obinutuzumab-Erhaltungstherapie alle 2 Monate für 2 Jahre
- zukünftig
 - Chemo-freie Kombinationstherapien, z.B. AK + Kinaseinhibitor, Immunmodulation
- bei Eignung und Indikation
 - autologe /allogene Stammzelltransplantation
- häufige Probleme
 - rezid. Infekte
 - zunehmende Therapieresistenz
 - Transformation in aggr. NHL

Multiples Myelom

Diagnostik und Therapie



Fallbeispiel

Patient H. B. 63 Jahre

Anamnese

- Seit einigen Monaten Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, erhöhte Temperatur
- seit mehreren Wochen Knochenschmerzen
- schäumender Urin

Klin. Untersuchung

- Schmerzen im Bereich der LWS sowie im Bereich des rechten Beckens
- Blässe

Labor:

BB-Diff:

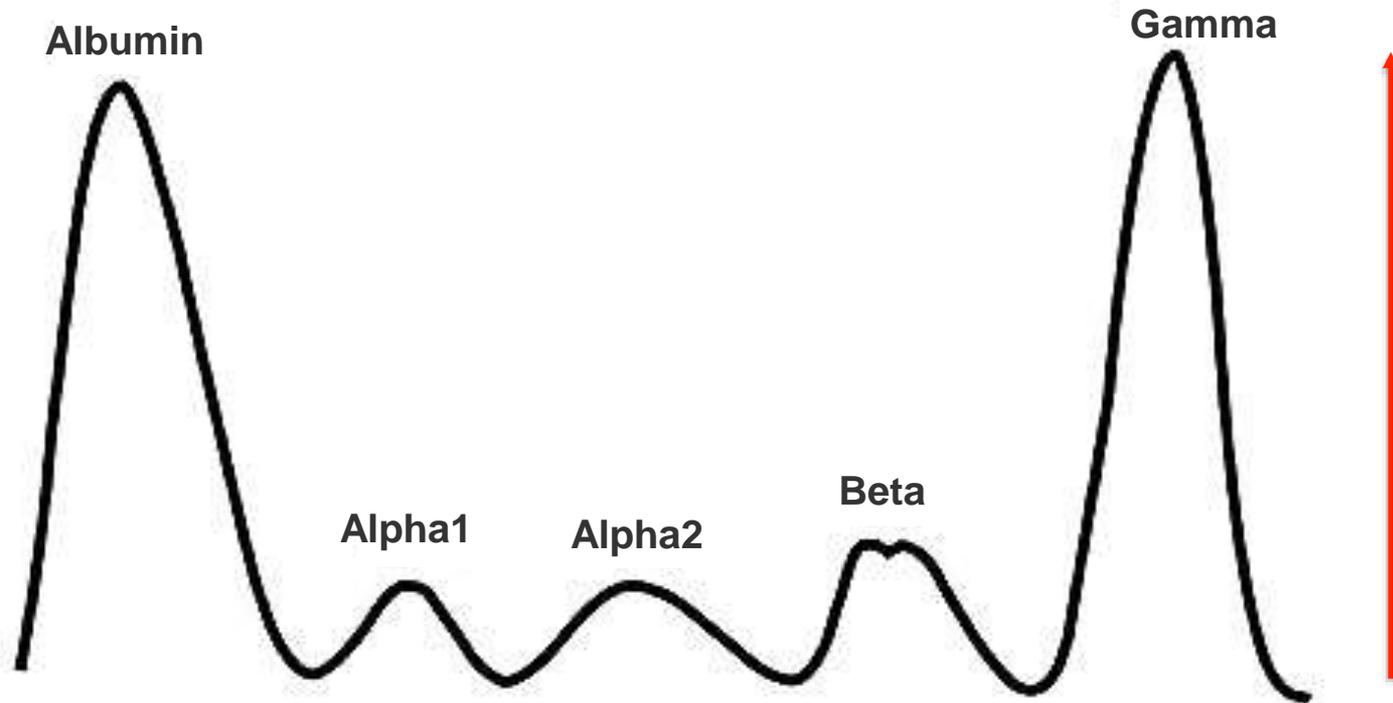
-Leukozyten 8 G/l, Anämie 8,1 g/dl (normochrom, normozytär), Thrombozyten 83 G/l

Sermchemie:

- BSG mit Sturzsenkung (> 100 mm n.W. 1.h), Hyperkalzämie von 2,67 mmol/l
- Serumkreatinin bei 1,8 mg/dl, LDH bei 357 U/L, Gesamteiweiss 9,5 g/dl
- β 2-Mikroglobulin 5,4 mg/l

Fallbeispiel

Patient H. B. 63 Jahre



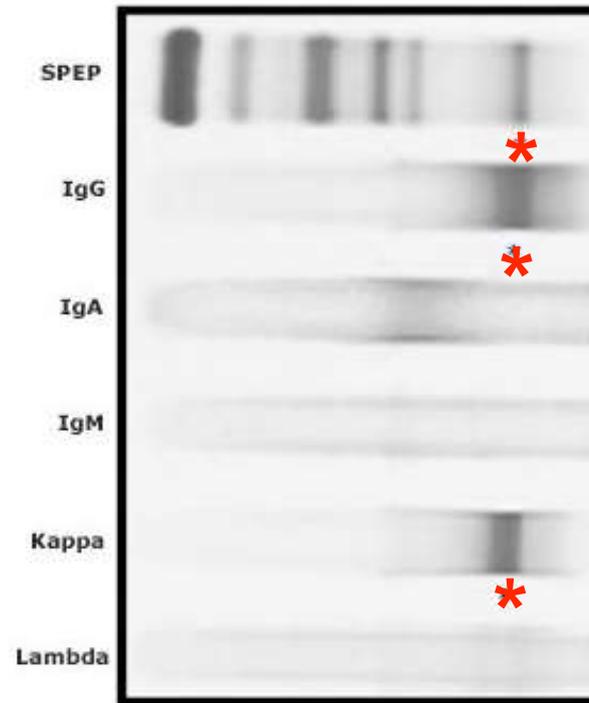
Serumchemie: IgG 7196 mg/dl (700 - 1600), IgA 254 mg/dl (70-400), IgM 35 mg/dl (40-230)
Freie LK kappa S 180 mg/l (3,3 - 19,4), freie LK lambda S 14,17 mg/l (5,7-26.3)

Urin: freie LK kappa Exkr. 83mg/24h

Fallbeispiel

Patient H. B. 63 Jahre
Immunelektrophorese

Nachweis von monoklonalem Ig in Serum und Urin

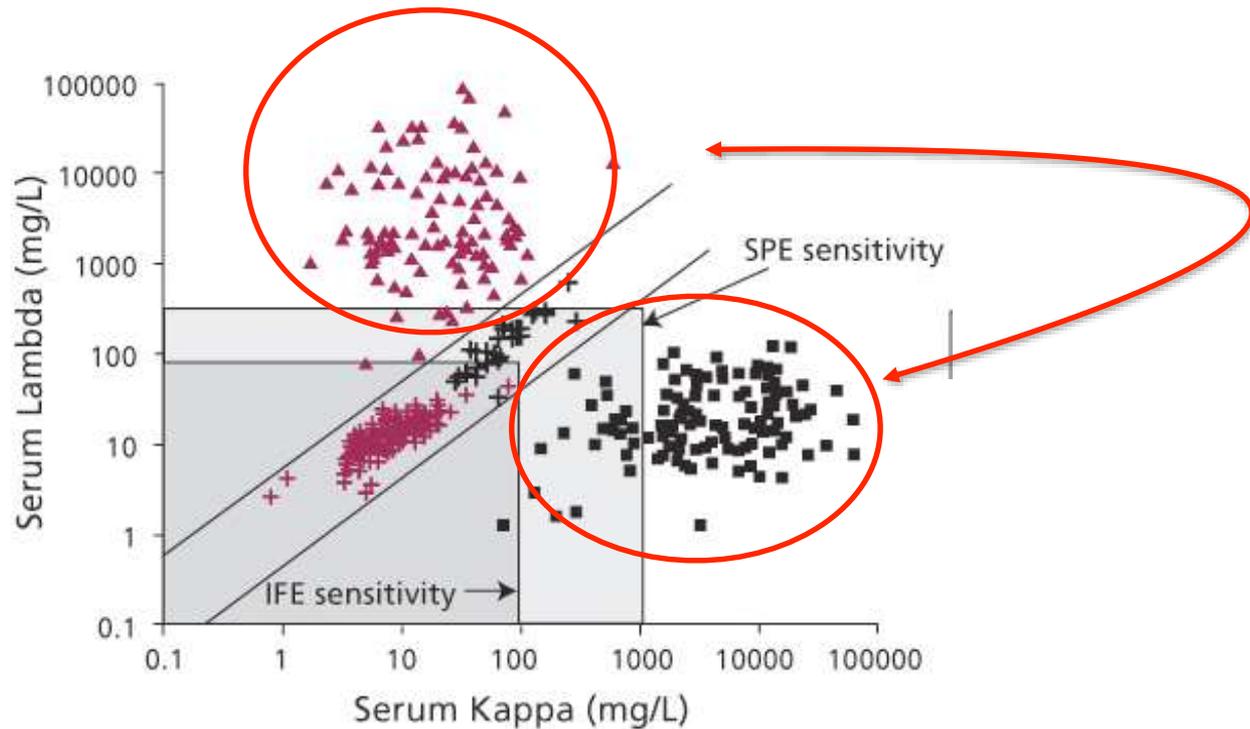


IgG kappa

Fallbeispiel

Patient H. B. 63 Jahre

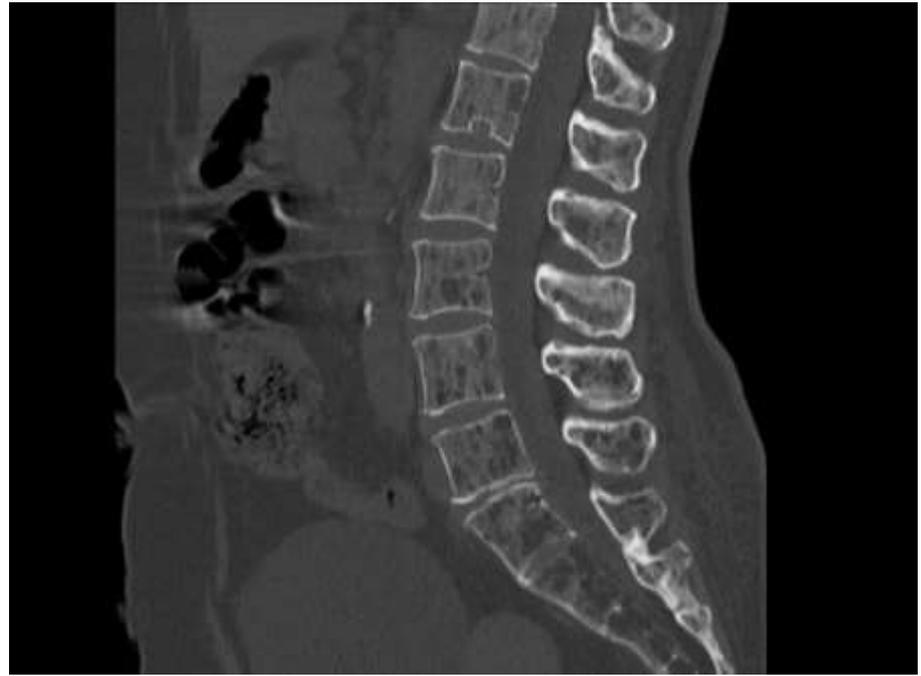
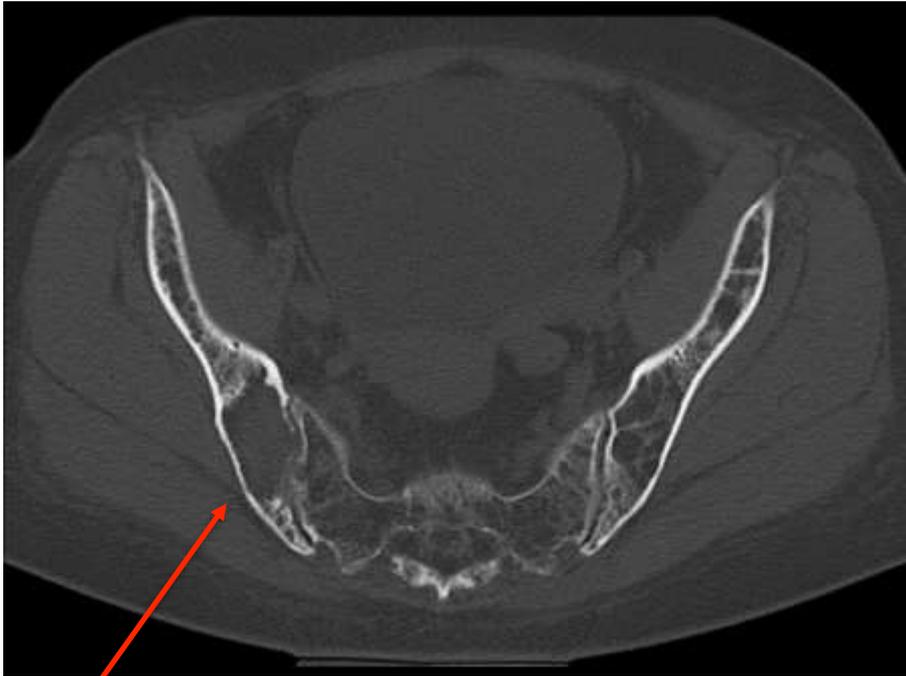
Durchflusszytometrie Anstieg freie Leichtkette (κ)



Fallbeispiel

Patient H. B. 63 Jahre

Ganzkörper Skelettstatus im CT

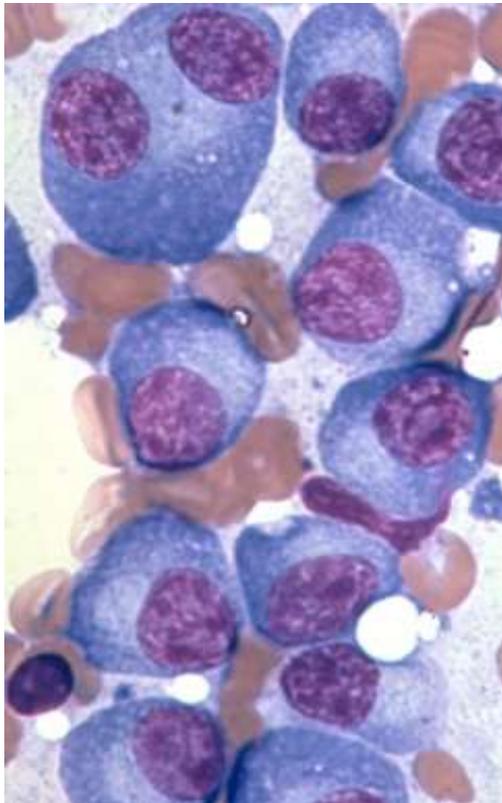


Diagnose: Multiples Myelom

Fallbeispiel

Patient H. B. 63 Jahre

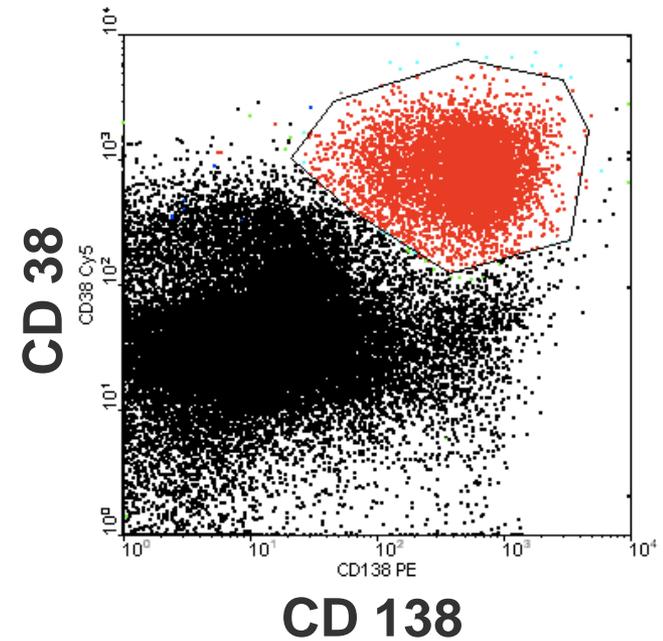
Zytologie



Histologie



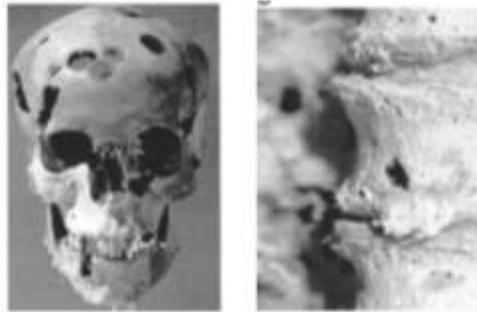
Immunphäno- typisierung



KM Befall > 80%

Since Antiquity

Ancient Egypt

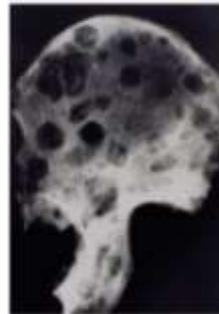


Thebes West
"New Kingdom"
1500 B.C.

Hungary

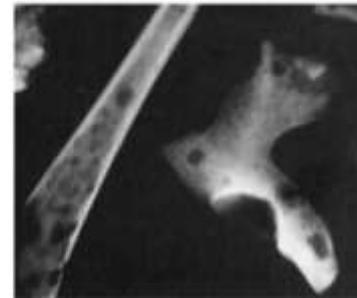
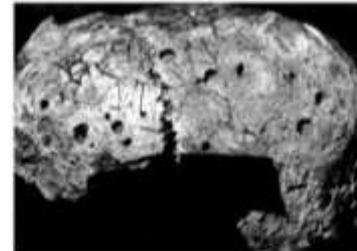


Székkutas-Kápolnadűlő
male, mature
800 A.D.



Pitvaros Víztorozó
female, 50-60 yrs
700-900 A.D.

Americas

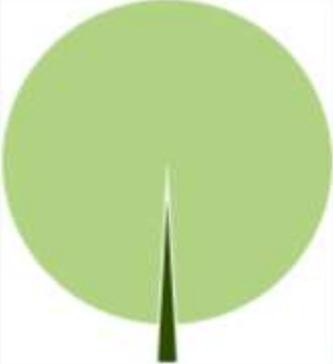


Calico Hills, Fla.
female, 25 yrs
200-900 A.D.

Das Multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung, aber die dritthäufigste hämatologische Neoplasie

Common Types of Cancer	Estimated New Cases 2016	Estimated Deaths 2016
1. Breast Cancer (Female)	246,660	40,450
2. Lung and Bronchus Cancer	224,390	158,080
3. Prostate Cancer	180,890	26,120
4. Colon and Rectum Cancer	134,490	49,190
5. Bladder Cancer	76,960	16,390
6. Melanoma of the Skin	76,380	10,130
7. Non-Hodgkin Lymphoma	72,580	20,150
8. Thyroid Cancer	64,300	1,980
9. Kidney and Renal Pelvis Cancer	62,700	14,240
10. Leukemia	60,140	24,400
-	-	-
14. Myeloma	30,330	12,650

Myeloma represents 1.8% of all new cancer cases in the U.S.

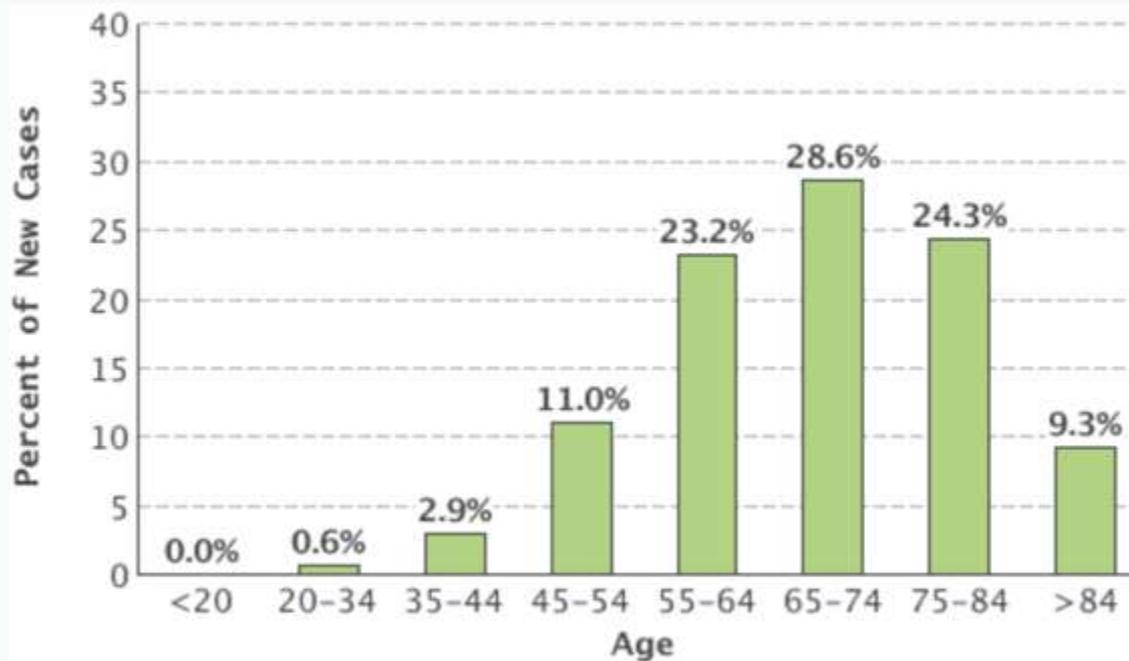


1.8%

In 2016, it is estimated that there will be 30,330 new cases of myeloma and an estimated 12,650 people will die of this disease.

Altersverteilung

Percent of New Cases by Age Group: Myeloma



Myeloma is most frequently diagnosed among people aged 65-74.

**Median Age
At Diagnosis**

69

SEER 18 2009-2013, All Races, Both Sexes

WHO Definition

Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch **monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark** charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit **vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline**. Diese sind als sogenanntes „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient in Serum und/oder Urin nachweisbar.

Einteilung/Stadien

Revised International Myeloma Working Group IMWG

Multiples Myelom	
1. erfüllt + mindestens ein weiteres Kriterium aus 2. und/oder 3.	
1.	Nachweis von monoklonalen Plasmazellen (KM \geq 10%) oder extramedulläres Plasmozytom <u>und</u>
	<i>Nachweis Myelom definierender Kriterien (2. und/oder 3.)</i>
	Nachweis eines Endorganschadens:
2.	<i>Erhöhtes Serumkalzium (C) ($>2,75$ mmol/l)</i>
	Nierenschädigung (R) /CrCl $<$ 40 ml/min oder Crea $>$ 2 mg/dl
	<i>Anämie (A) ($<$ 10 g/dl)</i>
	Knochenläsionen (B) ($>$ 1 osteolytische Läsion in der Bildgebung)
3.	<i>Biomarker für Malignität der Erkrankung:</i>
	klonale Knochenmarkinfiltration \geq 60% (S)
	<i>Leichte Ketten Ratio beteiligt/unbeteiligt \geq 100 (Li)</i>
	$>$ 1 fokale Läsion im MRT (M)

CRAB Kriterien

SLiM Kriterien

Einteilung/Stadien

Revised International Myeloma Working Group IMWG

Smoldering myeloma (alle 2 Kriterien erfüllt)

- 1 *monoklonales Paraprotein im Serum $\geq 3\text{g/dl}$ / Urin $\geq 500\text{ mg/24h}$ und/oder Plasmazellen im KM 10-60%*
- 2 Kein Nachweis Myelom definierender Kriterien oder Amyloidose

MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) (alle 3 Kriterien erfüllt)

- 1 *monoklonales Paraprotein im Serum $\leq 3\text{g/dl}$ (nicht IgM Typ)*
- 2 Plasmazellen im KM $< 10\%$
- 3 *Kein assoziierter Endorganschaden*

Prognose

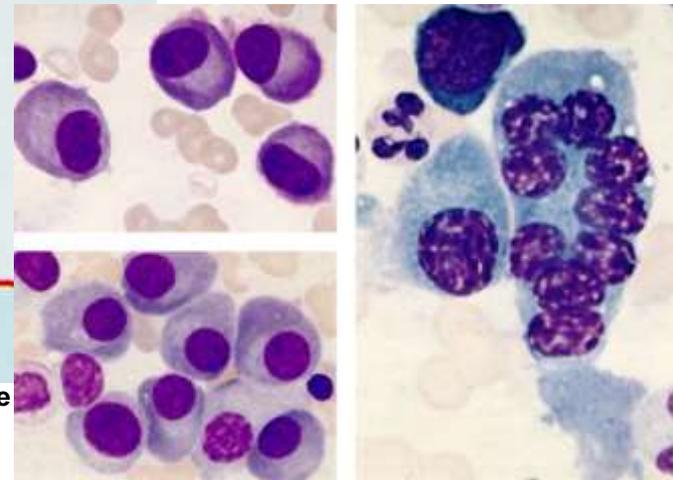
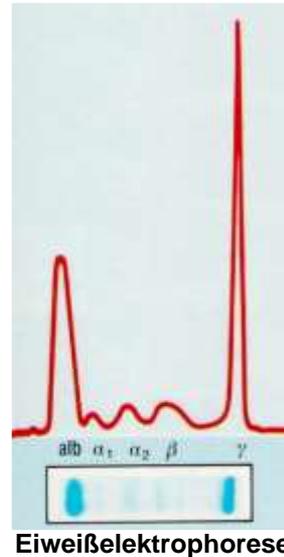
Internationales Stagingssystem (ISS)

Stadium	β 2 MG / Albumin	Medianes Überleben (m)
<i>I</i>	<i>β2MG < 3.5 Albumin >3.5</i>	<i>62</i>
<i>II</i>	<i>β2MG 3.5-5.5 Albumin <3.5</i>	<i>44</i>
<i>III</i>	<i>β2MG > 5.5</i>	<i>29</i>

Diagnostik

Labor

- Eiweißelektrophorese
- Ig quantitativ
- Immunfixation
- BJ-Proteinurie / fr. LK i. S.
- β 2-Microglobulin, Albumin
- Serum-Calcium
- (BSG)



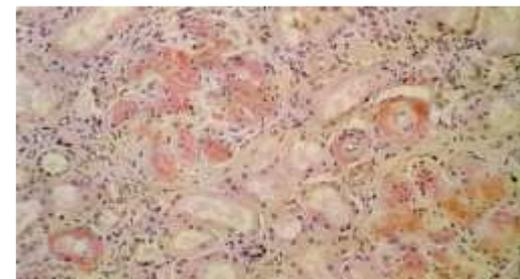
Multiples Myelom: Knochenmarksausstriche

Knochenmarkpunktion

(Zytologie, Histologie, Zytogenetik)

Bildgebung

Organfunktion

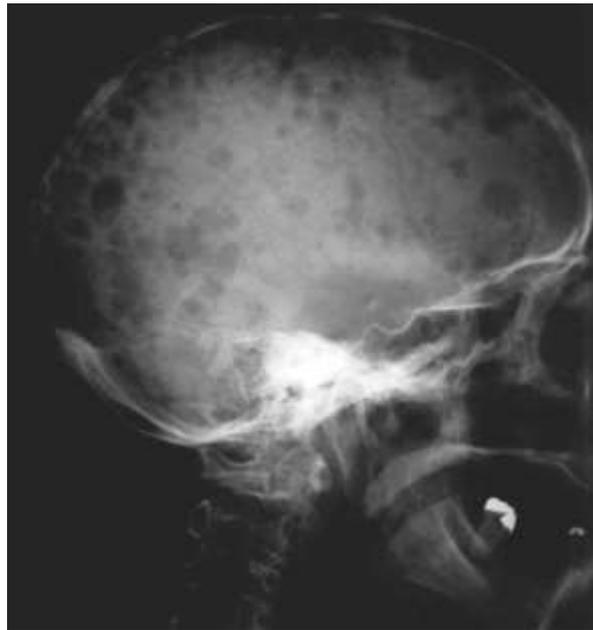


Amyloidose der Niere (Kongorot-Färbung)

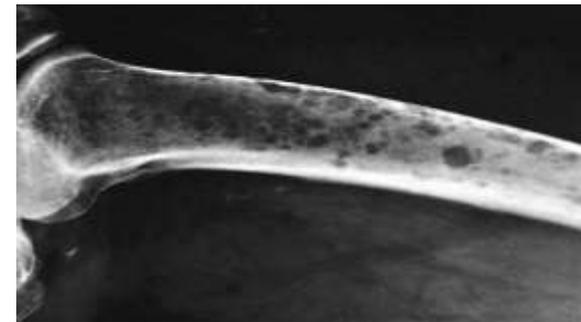
Bildgebung

konventionelles Röntgen

Skelettstatus: Schädel, WS, lange Röhrenknochen, Thorax, Becken

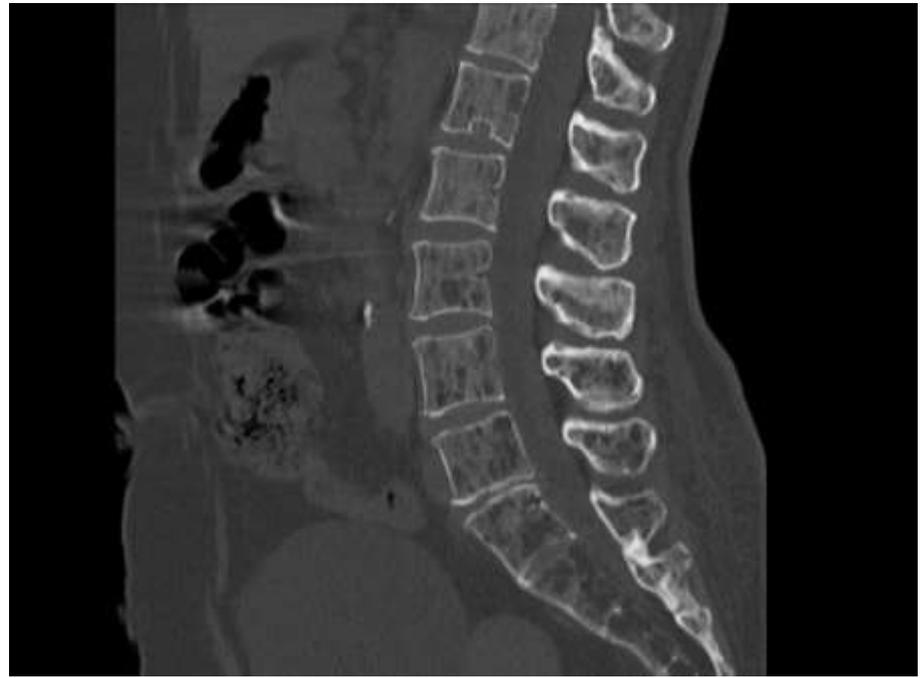
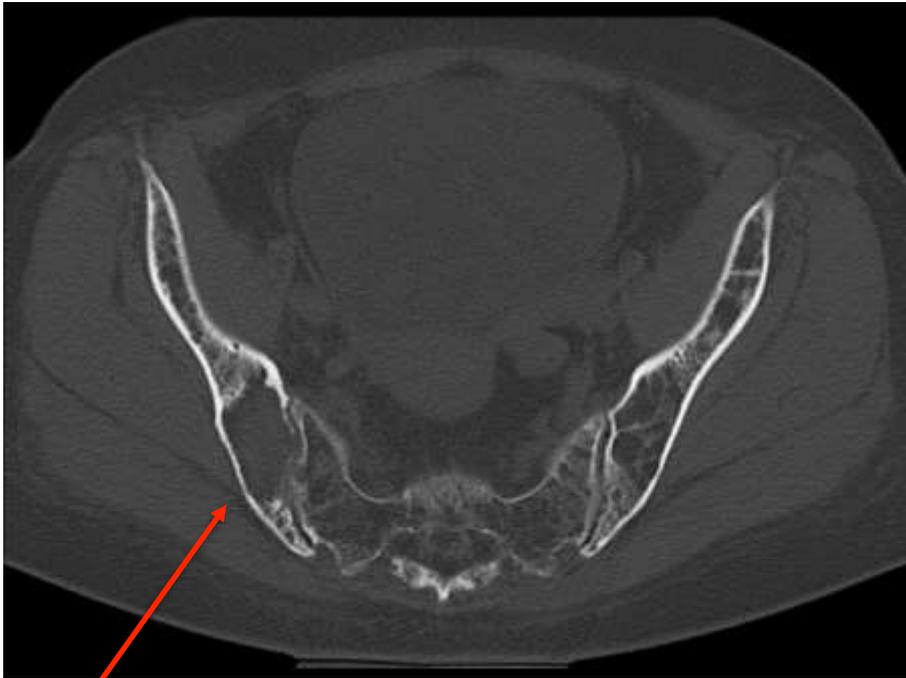


„Pariser Schema“



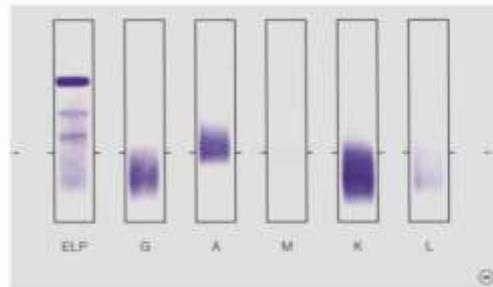
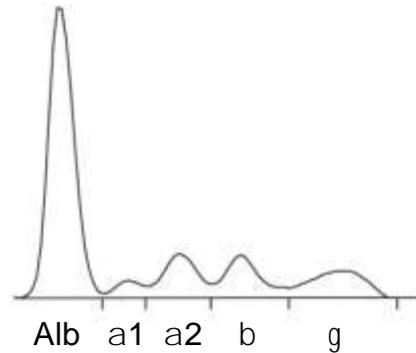
Standard - Bildgebung

Ganzkörper Skelettstatus im CT

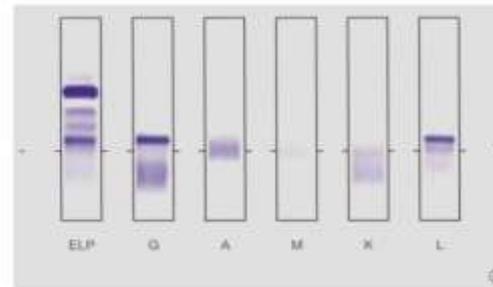
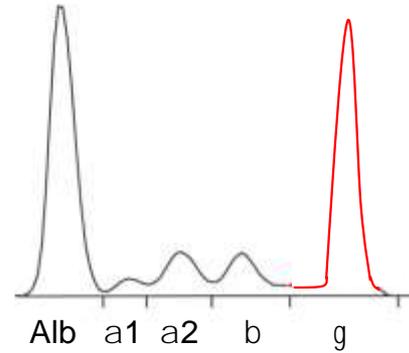


Proteindiagnostik

Gesunder Student



Myeloma Patient

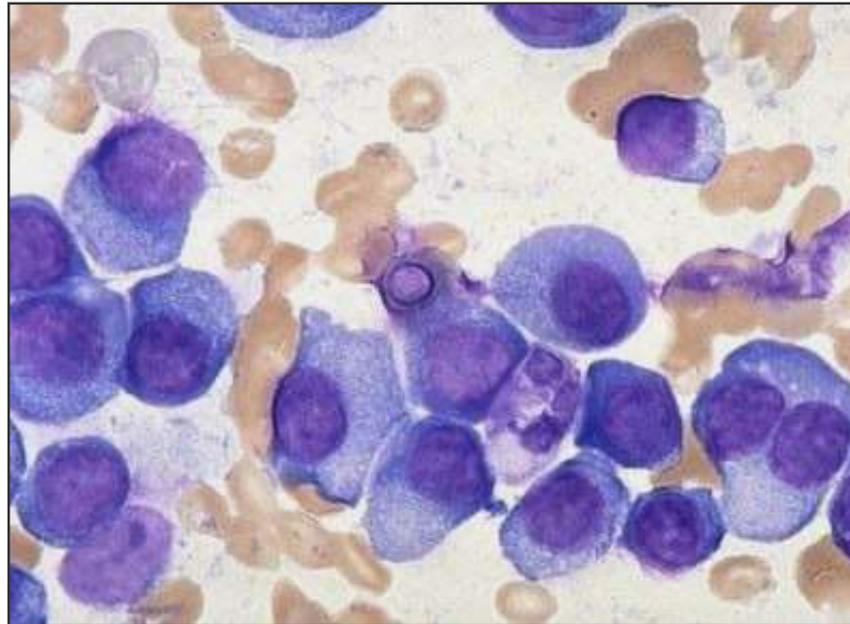


Protein	119	+++	g/l	(66-83)
IgG	67.5	+++	g/l	(7.0-16.0)
IgA	0.28	---	g/l	(0.70-5.00)
IgM	0.24	---	g/l	(0.40-2.80)

Knochenmarkdiagnostik

PC-Anteil

Morphologie



FACS

Genetik

Diagnostik- Zusammenfassung

1

Diff.-BB

Serumchemie

Inkl. Ca⁺⁺, Retentionsparameter, LDH, CRP, β 2-MG, BSG

Serumelektrophorese
Immunglobuline quantitativ
Immunfixation, freie L-Ketten

Urindiagnostik (24h)

Bence-Jones-Proteinurie

Proteinurie allgemein

2

CT-Skelettstatus

3

KM-Diagnostik

Zytologie, Histologie, Immunphänotypisierung, Zytogenetik

Speziellere Untersuchungen
Amyloidose, Neuro (PNP), Hyperviskosität

Symptomatik

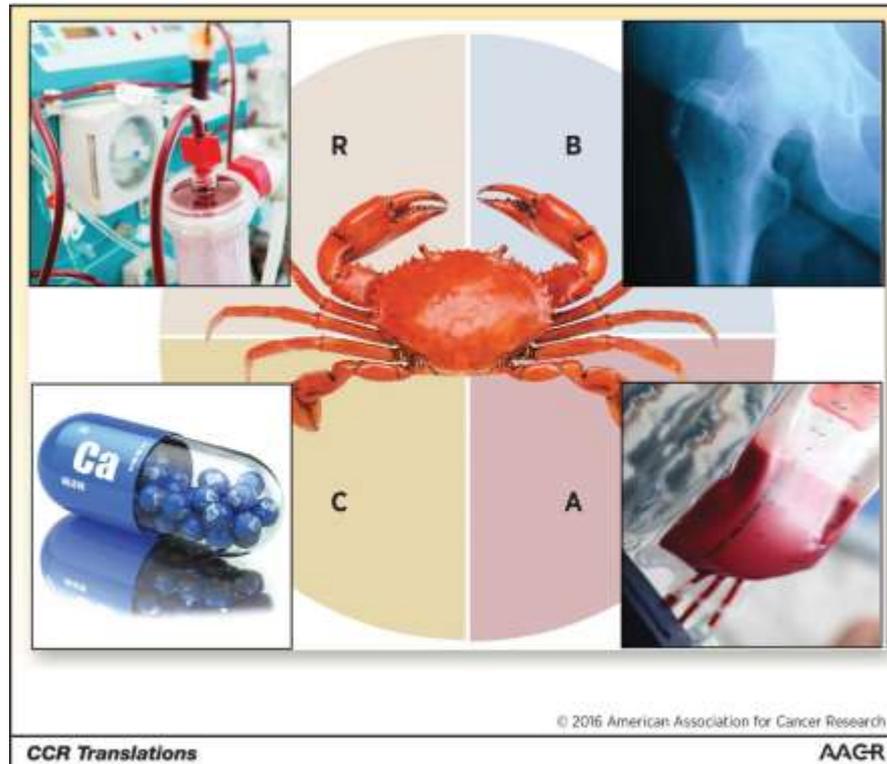
- In Frühstadien in der Regel asymptomatisch
- Bei fortgeschrittenen Stadien folgende Symptome:
 - **Osteolysen, Knochenschmerzen, Spontanfrakturen** 70%
 - **Anämie, Blässe, Müdigkeit, Leistungsminderung** 40-60%
 - Nierenversagen, Oligurie, Anurie 20-50%
 - Thrombozytopenie, Blutungen 15%
 - Granulozytopenie, Antikörpermangel, Infektneigung 15%
 - Herzinsuffizienz (**Amyloidose**) 10%
 - Sehstörungen, Krampfanfälle, periphere Neuropathie 5-10%
 - Hyperviskositäts-Syndrom, Perfusionsstörungen < 5%
 - Gewichtsverlust, selten Fieber, Nachtschweiß

Behandlungsindikation

The CRAB claws: renal and bone disease.

Renale
Insiuffizienz

Hyperkalzämie



Knochenläsionen
("bone disease")

Anämie

Rafael Fonseca, and Tania Jain Clin Cancer Res
2016;22:1301-1303

Therapie

Indikation

Multiples Myelom
(früher ab Stadium IB, II nach Salmon und Durie)
nicht MGUS, SMM!

Ziel

Langzeitremission (CR, PR), Heilung uU. nur durch allo-SZT (aber TRM!)

Therapie

konventionell
>70-75 Jahre
Komorbidität

Hochdosis+SZT
jünger, klinisch gut
längste Remissionen

variable Toxizität

höhere Toxizität

Therapie

Chemotherapie

konventionell oder hochdosiert
mit autologer (oder allogener) Stammzelltransplantation (SZT)

Radiotherapie

lokal, frakturgefährdete Osteolysen

Supportive Therapie

Bisphosphonate, Substitution von Blutprodukten und
Immunglobulinen, Infektprophylaxe, Behandlung von Schmerzen und
Infekten

Therapie von Komplikationen

Frakturen (OP), Niere (Dialyse), Hyperviskositätssyndrom
(Plasmapherese), Ig-Mangel (Substitution), Hyperkalzämie
(Bisphosphonate, Furosemid, etc.)

Hochdosischemotherapie + autologe SZT



Induktion:

z.B. Kombinationen mit Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason (VCD), neuer auch VRD (Revlimid) oder Kombination mit Daratumumab (anti CD38 Ak)

Mobilisierung:

z.B. 1 Zyklus hochdosiert Cyclophosphamid. Im Anschluß G-CSF und Stammzellapherese

HD-CTx:

Klassisch hochdosiert Melphalan

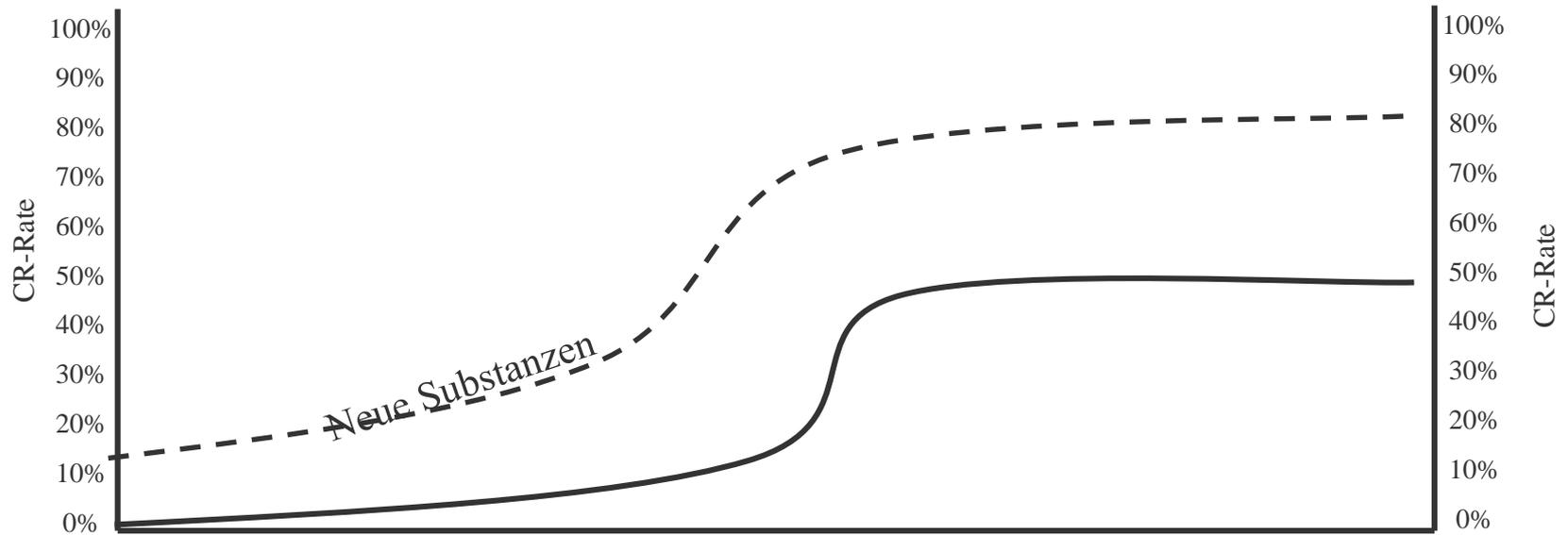
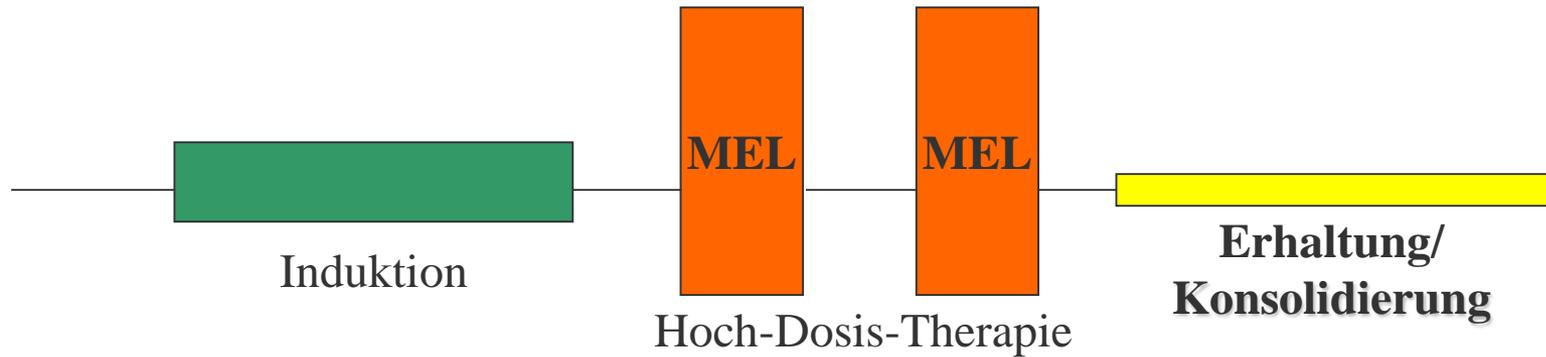
PBSCT:

Autologe Stammzellrückgabe nach HD-CTx

Erhaltung:

Revlimid, Bortezomib, Ixazomib

Induktion der Remission bei MM



→ Ziel: > 80% CR nach Therapieabschluß

Konventionelle Chemotherapie

Indikation

Keine HD-Chemo möglich (Alter, Tox., Komorbidität)

Chemotherapeutika (klassisch)

Prednison (P), Dexamethason (D) Melphalan (M), Anthrazykline (A, I),
Cyclophosphamid (C), Vincristin (V)

Chemotherapeutika (neu)

Imide: Thalidomid (T), Lenalidomid (L), Pomalidomid (Poma)

Proteasomeninhibitoren: Bortezomib (Vel), Carfilzomib (Car), Ixazomib (Ix)

CD 38 Antikörper: Daratumumab (Dara), Elotuzumab (Elo), Isatuximab (Isa)

Deutlich bessere Prognose durch „neue“ Substanzen!

Praktisches Vorgehen (zugelassene Kombinationen):

Erstlinie: *Dara-VMP, Dara-RD, VelCD, RevDex*

Die neuen Substanzen

- Proteasome Inhibitoren



- Immunmodulatoren (IMiDs)



- Antikörper



CD 38

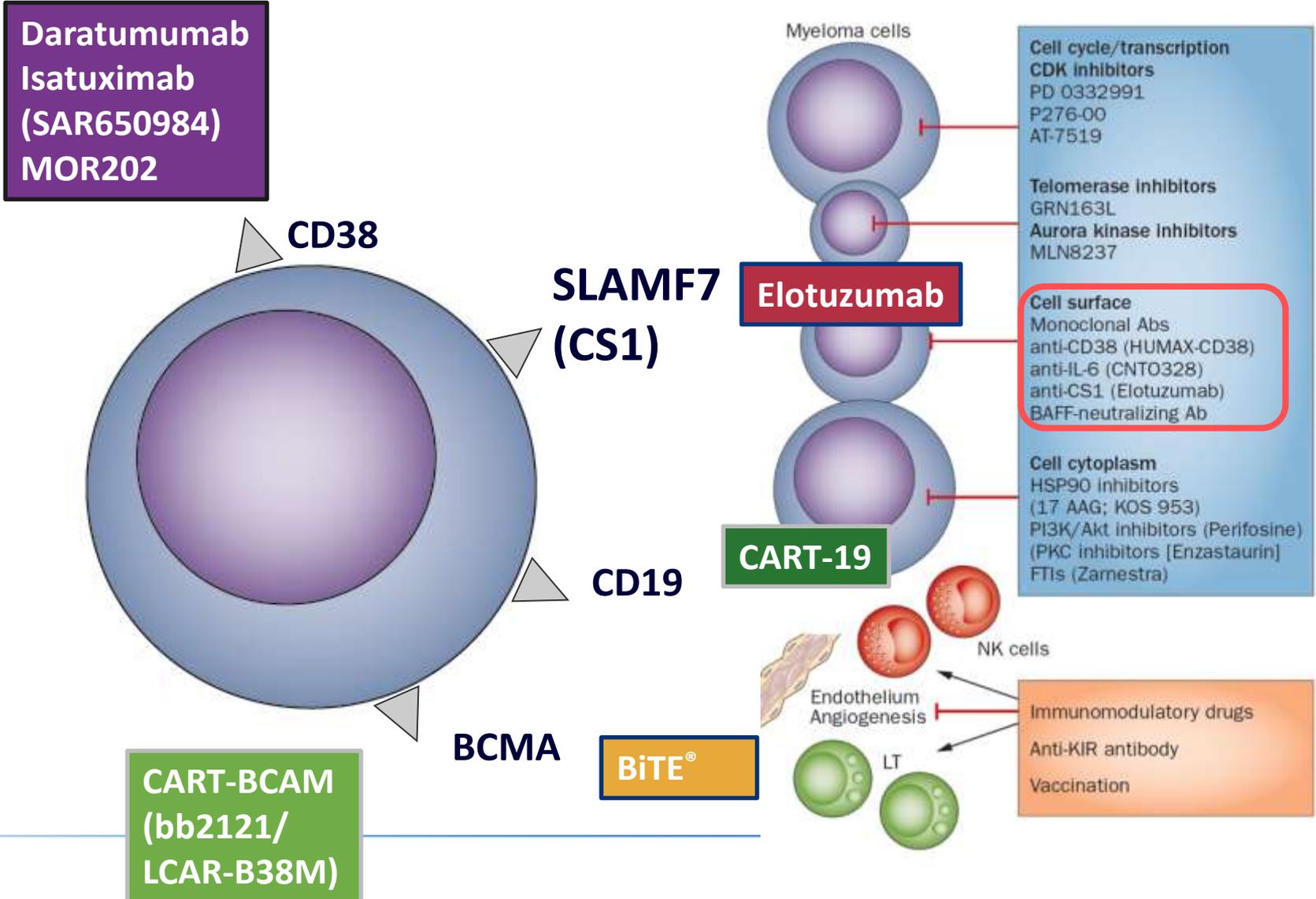


HDAC



CS1 (SLAMF7)

Immuntherapie bei MM

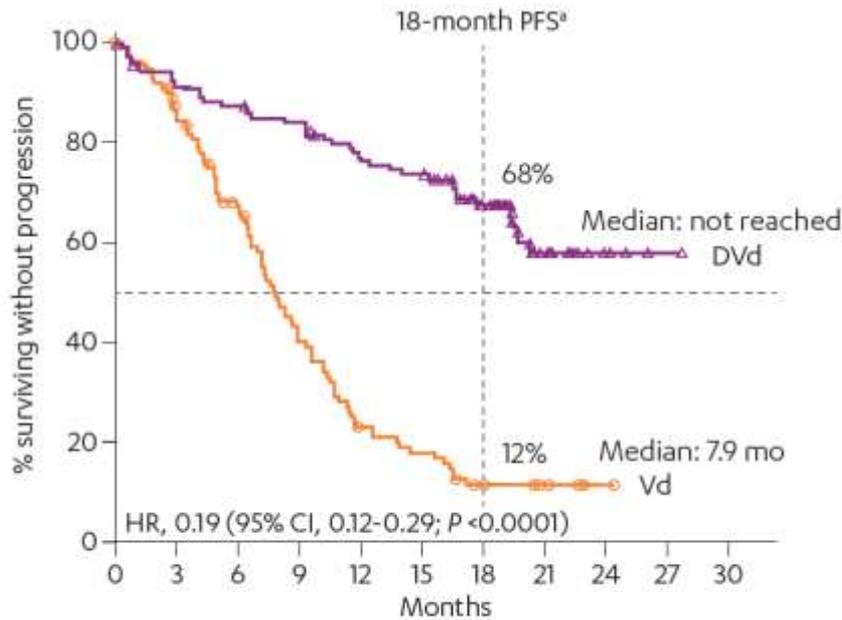


UpDate Castor & Pollux 2017

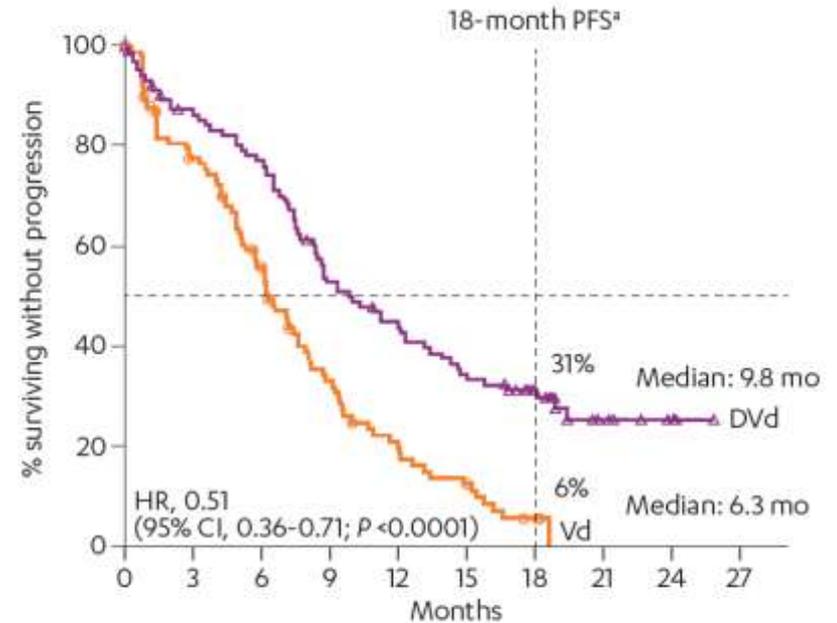
1 prior line

Castor

2-3 prior lines



No. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Vd	113	91	69	43	22	17	8	5	1	0	0	
DVd	122	109	104	99	89	85	55	21	4	1	0	

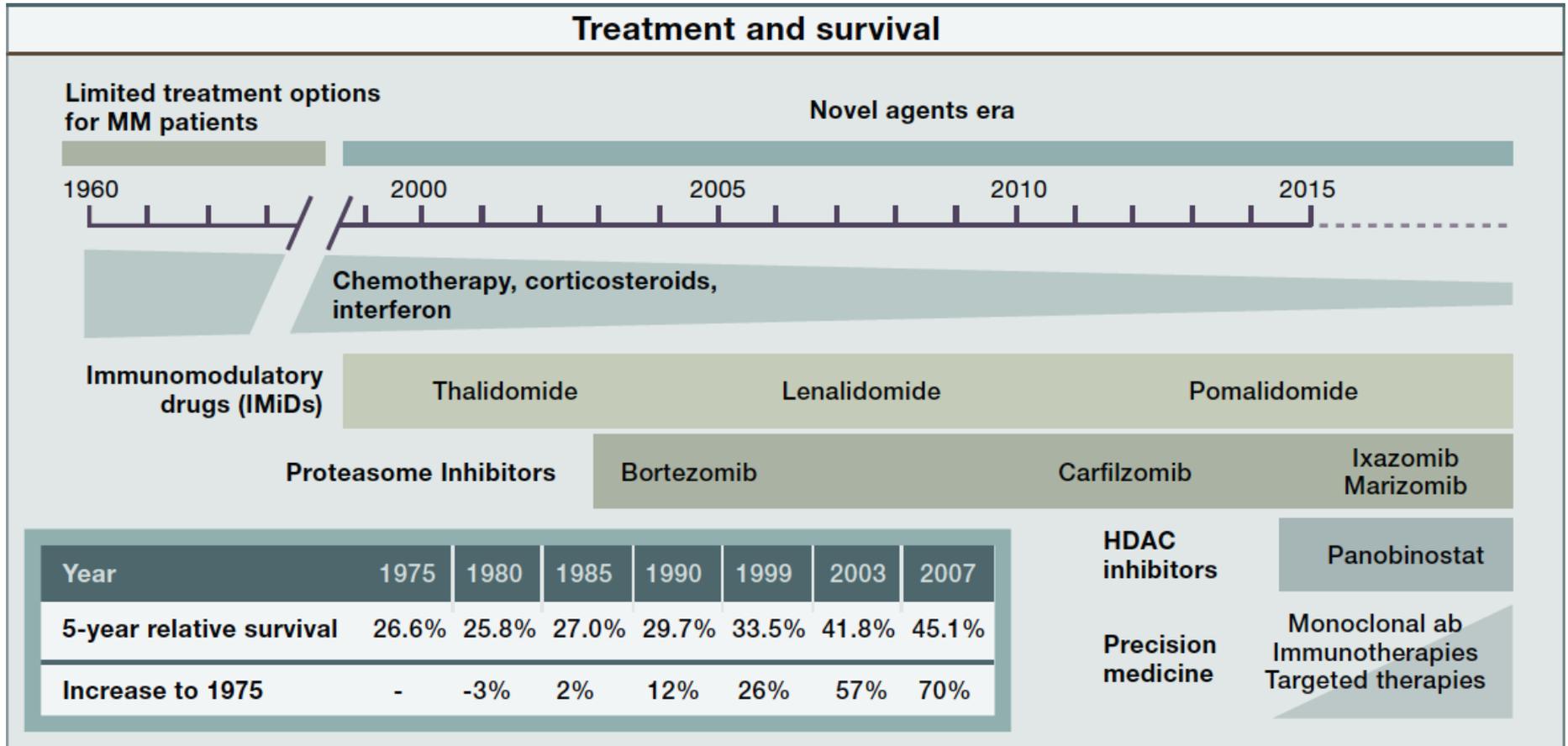


No. at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Vd	106	73	50	28	16	10	3	0	0	0	0
DVd	107	87	77	52	42	33	20	7	3	0	0

DVd is superior to Vd regardless of prior lines of therapy, with greatest benefit observed in 1 prior line

^aKaplan-Meier estimate.

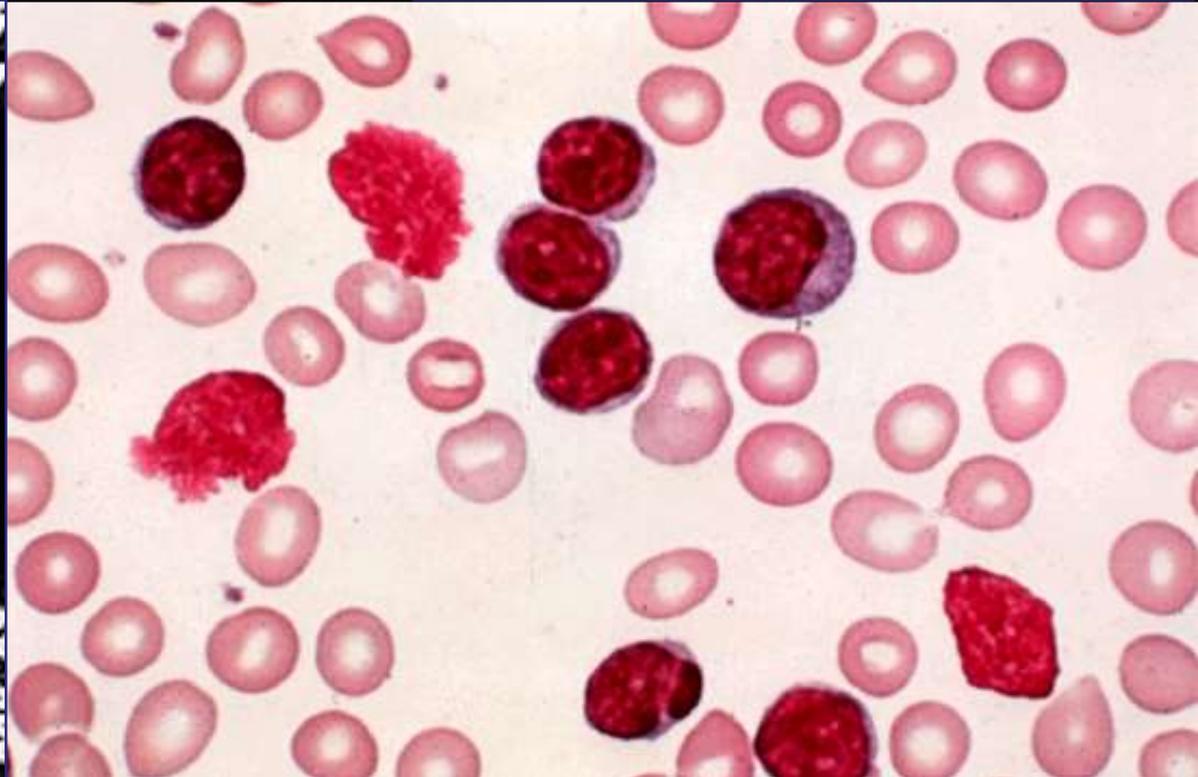
Therapieentwicklung seit dem 20. Jahrhundert



Multiples Myelom– Zusammenfassung

- Abgrenzung MGUS, smoldering Myeloma und Multiples Myelom
- bei fehlenden CRAB/SLiM Kriterien watch & wait Vorgehen
- Therapie bei Symptomen oder droh. Symptomen (CRAB/Slim)
- dann Therapiestrategie in Abhängigkeit des biologischen Alters
 - Hochdosiskonzept (mit Tandem auto. Tx) vs. konventionelle Therapie
- Einsatz von zielgerichteter Therapie ggf. in Kombination mit CTx
 - Immunmodulation (Revlimid, Pomalidomid)
 - Proteasomeninhibition (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib)
 - Monoklonale Antikörper (Daratumumab, Elotuzumab etc.)
- Radiatio/operative Stabilisierung bei sympt. Osteolysen
- Einsatz von Bisphosphonaten (cave: Kieferosteonekrose)
- Zukünftig
 - CART Cell Therapie als weitere Option
- bei Eignung und Indikation
 - allogene Stammzelltransplantation
- häufige Probleme
 - rezid. Infekte
 - zunehmende Therapieresistenz
 - Komplikationen durch Osteolysen

Chronisch Lymphatische Leukämie (CLL) Diagnostik und Therapie



Fallbeispiel

Patient G. M. 53 Jahre

Anamnese

- Seit einigen Monaten Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, erhöhte Temperatur
- gehäuft Infekte, tastbare Knoten im Hals- und Schulterbereich

Klin. Untersuchung

- Vergrößerte Lk in allen Lk-Regionen
- Splenomegalie

Labor:

BB-Diff:

- Leukozyten 33, 5 G/l (92% Lymphozyten),
- Anämie von 10,3 g/dl (normochrom, normozytär),
- Thrombozyten 83 G/l

Sermchemie:

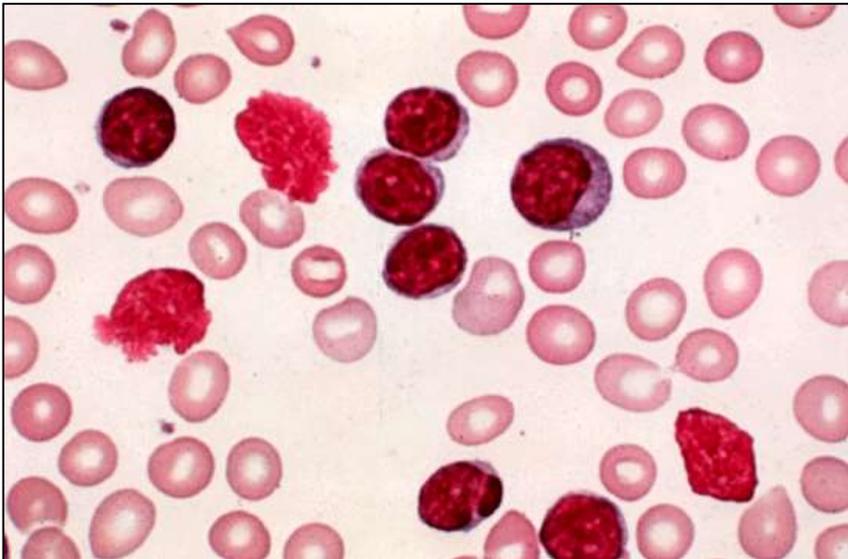
- LDH 370 U/l, sonst unauffällige Serum- und Gerinnungsparameter



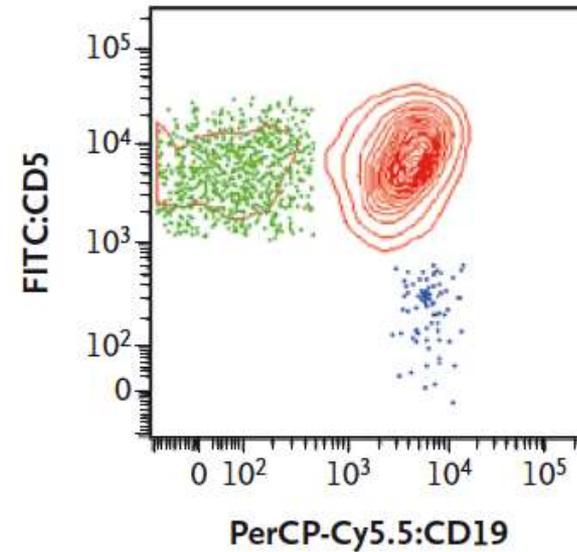
Fallbeispiel

Patient G. M. 53 Jahre

Diff.-BB



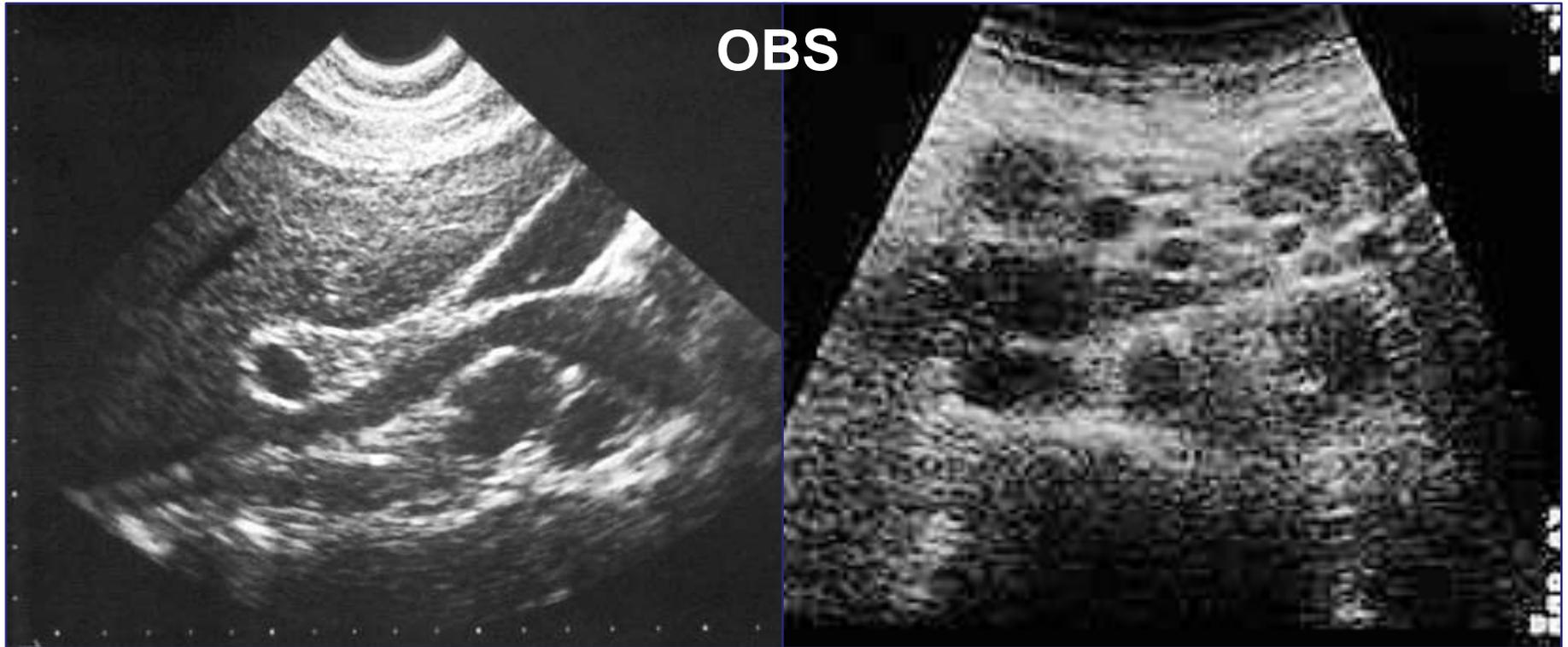
Durchfluss- zytometrie (FACS)



CD19, CD20 (schwach), CD23,
CD5, Smlg (schwach)

Fallbeispiel

Patient G. M. 53 Jahre



Diagnose: CLL

Fallbeispiel

Patient G. M. 53 Jahre

Rö-Thorax



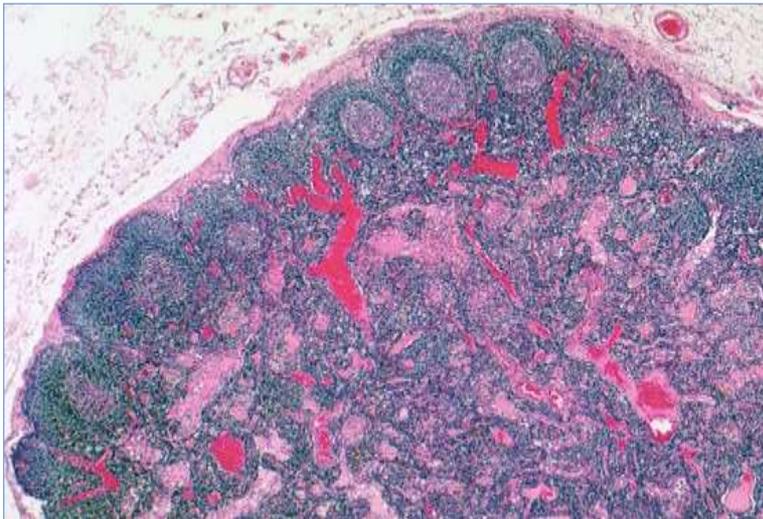
Diagnose: CLL

Häufig asymptomatischer Zufallsbefund

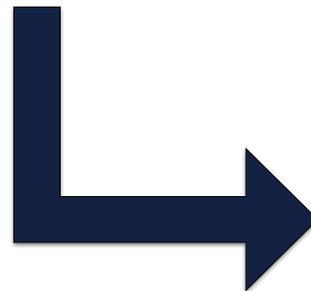
Leukozytose/Lymphozytose über Monate/Jahre

Zufällig bemerkte Lymphknotenvergrößerung

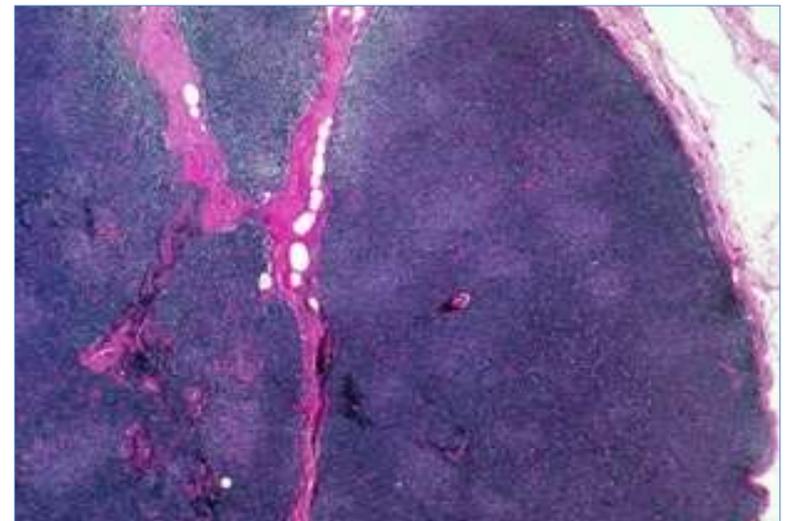
Pathophysiologie



Normalbefund Lymphknoten



CLL Lymphknoten



Monoklonale B Lymphozytose (MBL)

- **Monoklonale B Zellpopulation, meist mit typischem Phänotyp der CLL**
- **Absolute Lymphozytenzahl $< 5000/\text{mm}^3$**
- **Progrediente Lymphozytose nach 5 Jahren bei ca. 30 % ($>10.000/\text{mm}^3$)**
- **Progressionsrisiko korreliert mit initialer Lymphozytenzahl**
- **Nachweis von CLL typischen chromosomalen Aberrationen bei MBL**

Diagnostik der CLL

Klinik

70% Zufallsbefund, Lk-Schwellung (87%), seltener Leber- und/oder Milzvergrößerung (54%, 14%), Hauterscheinungen (Mykosen, Zoster, Pruritus, etc.), B-Symptome

Labor

BB: Leukozytose (>100 G/l in 30%), Anämie (Hb <11 g/dl in 31%), Thrombopenie (<100 G/l in 16%), Diff.: Gumprecht'sche Kernschatten, Serum: Ig-Mangel, β 2-Mikroglobulin, LDH

Histologie

CLL: keine Histo erforderlich, falls Diagnose durch BB-Diff., Immunphänotypisierung, KM möglich (Leukozyten >10 G/l oder 5-10 G/l mit deutlichem Phänotyp, KM-Infiltration >30%)
Zytopenetik wichtig für Prognose (Trisomie 12, 3, 16, del(13q14), del(11p), del(17p))

Bildgebung

Rö-Thorax, OBS, (CT nur bei spezieller Fragestellung!, zB „Bulky disease“)

Diagnostik der CLL

Obligat:

Anamnese
körperliche Untersuchung
Diff.-BB
Immunphänotypisierung
Rö-Thorax
OBS

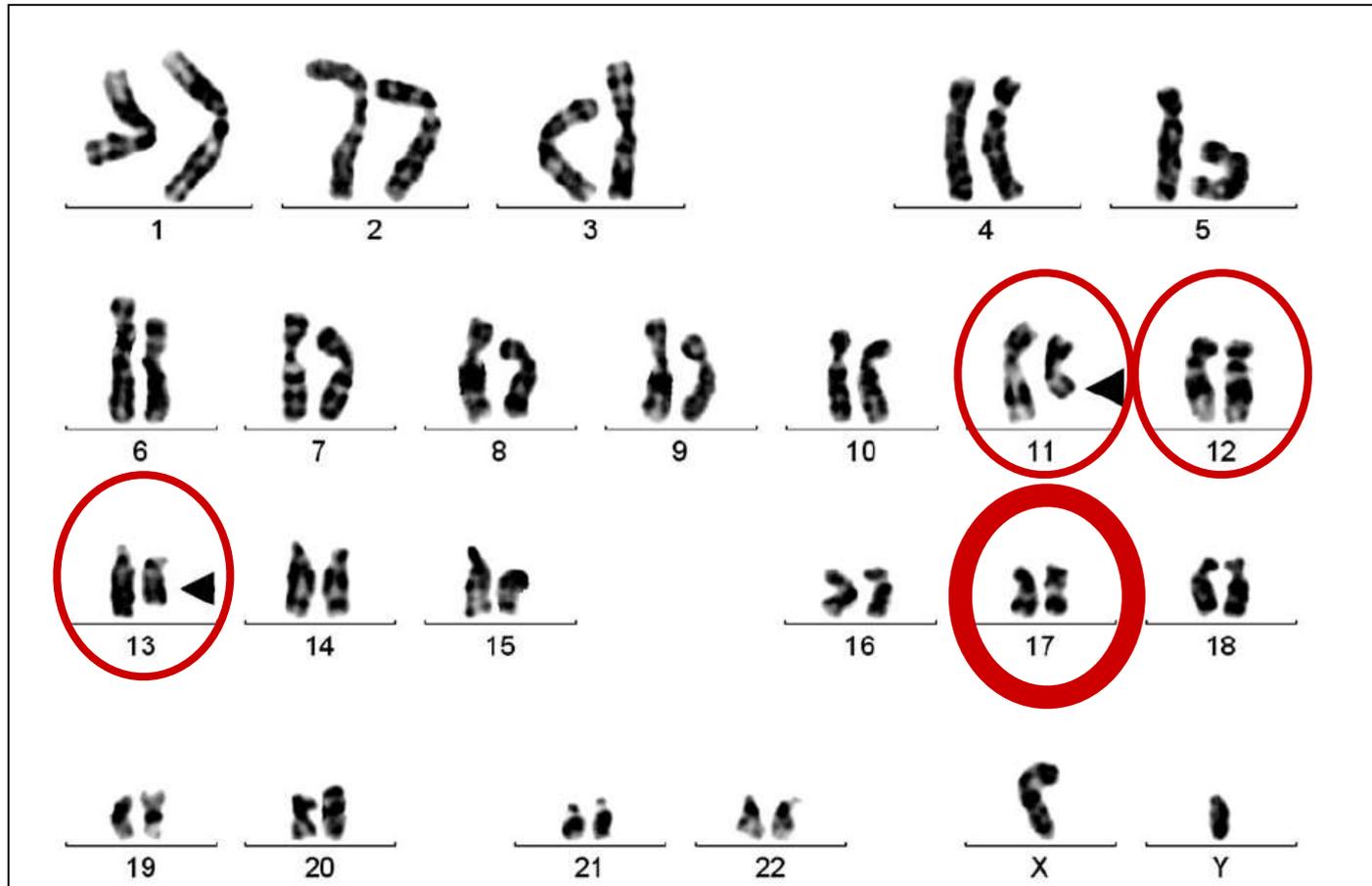
Nicht obligat:

KM-Punktion, CT, Prognosefaktoren (Zytogenetik, ZAP70, etc.)
nur bei spezieller Indikation oder i.R. von Studien

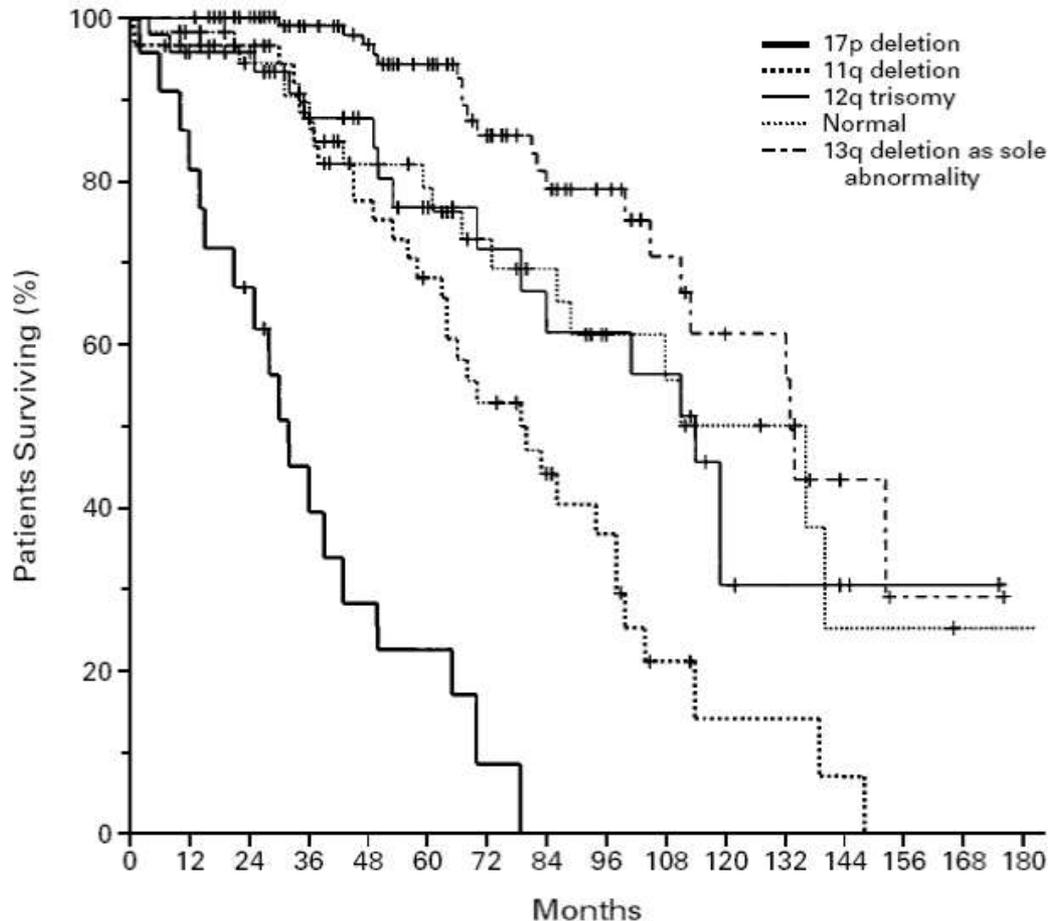
Vor Therapieeinleitung:

Zytogenetik, Molekulargenetik 17p-, TP53 Mutation, IGHV Status

Zytogenetisch definierte Subgruppen der CLL



Zytogenetisch definierte Subgruppen der CLL



**Klinisch irrelevant außer
del 17p/TP53 Mut.**

**Leitlinie 2019
+ komplexer Karyotyp,
+ unmutierter IGHV Status**

Komplikationen der CLL

Rez. Infekte (Granulopenie, Ak-Mangel):

Konsequente Infektbekämpfung, Immunglobuline

Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA):

Coombs-positiv, Therapie: Steroide, Immunsuppression (z.B. Cyclophosphamid)

Cave: formal Binet C!

Autoimmunthrombozytopenie (+AIHA=Evans-Syndrom):

Schwierig, Steroide, i.v.Ig, Cyclosporin, Rituximab

Cave: formal Binet C!

Zweitmalignome:

Therapie

Komplikationen durch Lymphome:

z.B. Bulk, extranodal, KM-Infiltration: Therapie

Richter Transformation:

Therapie wie hochmalignes NHL (schlechte Prognose)

Prognose CLL

Günstige Prognose
<i>Binet A</i>
<i>IGHV mutiert</i>
<i>Interstitielle /-noduläre Knochenmarkinfiltration</i>
<i>Lymphozytenverdoppelungszeit (LDT) > 12 month</i>
<i>Fehlende CD38 Expression</i>
<i>Fehlende ZAP70 Expression</i>
<i>Chromosom 13q-</i>

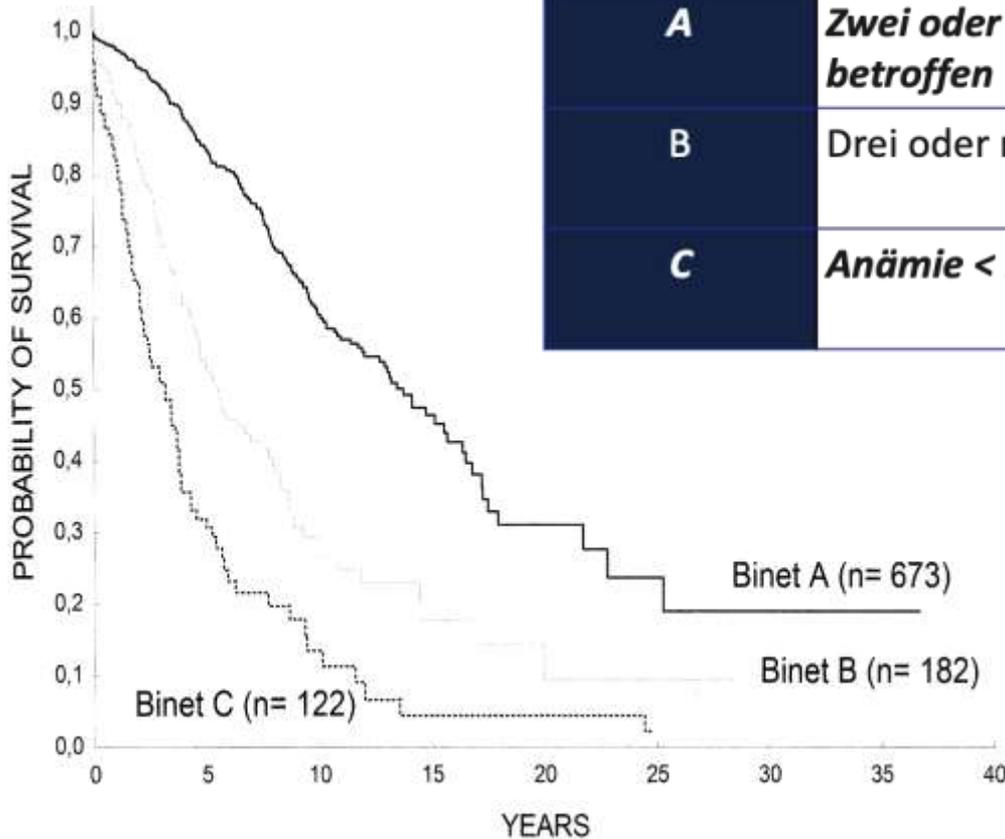
Bedeutung von Prognosefaktoren in der klinischen Praxis

- **Ungünstige Prognose**
 - 17p- und/oder TP53 Mutation, unmutiertes IGHV, kompl.Karyotyp
 - Unterschied bezüglich Therapieschema
 - **Neu Guidelines 2019**
 - Kürzeres progressionsfreies Intervall
 - Ungünstiger Einfluss auf Überleben
- **Veränderung am Chromosom 17 (TP53)**
 - Selten bei Erstdiagnose (8%), deutlich kürzere Überlebenszeit
 - Schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie
 - Indikation für zielgerichtete Substanzen in der Erstlinientherapie
 - **Stellenwert Allo-Tx?**
- **Günstige Prognose**
 - (M IGHV, Leuko < 30.000, Hämoglobin > 12g/dl)
 - Kein Überlebensunterschied gegenüber gesunden Menschen im vergleichbaren Alter (medianes Überleben 180 Monate)

Therapie der CLL

Stadium	Beschreibung
A	Zwei oder weniger Lymphknotenregionen betroffen
B	Drei oder mehr Lymphknotenregionen betroffen
C	Anämie < 10g/dl or Thrombopenie < 100.000/ul

Stadieneinteilung nach Binet



Go Go

Slow Go

No Go



Therapie der CLL

Relativ langes Überleben ohne Therapie (Jahre!), z.T. normale Lebenserwartung, daher Therapieindikationen beachten bzw. Patient/-in in kontrollierten Studien behandeln!

Therapieindikation

**Anämie, Thrombozytopenie (=Binet C)
B-Symptome
rasche Progredienz (Lymphozytenverdoppelung < 6 Mo)
rasche Zunahme der Lymphadenopathie
AIHA, Autoimmunthrombopenie
rezidivierende Infekte**

Keine Therapieindikation

**hohe Leukozyten- bzw. Lymphozytenzahl
schlechte Prognosefaktoren, nur i.R. von Studien (z.B. 17p Deletion, s.u.)**

Therapieziele

- Dauerhafte Heilung mit konventioneller Therapie (**noch**) nicht möglich
 - Aber: RFC IGHV mut LZ OS
 - Neue zielgerichtete Substanzen: tiefe Remissionen (MRD-), LZ FU Daten fehlen noch
- Weitgehende Remission (CR)
 - Remissionstiefe wichtiger Surrogatparameter (MRD)
- Langes Therapie-freies Intervall
- Verlängerung der Lebenszeit
- Berücksichtigung von (biologischem) Alter, Begleiterkrankungen, Patientenwunsch
- Individuelle Abwägung von Nutzen und Risiko der Therapie
 - „go-go“, „slow go“, „no go“
- Behandlung von Symptomen
 - Binet C, B Symptomatik, Hämolyse
- Verhinderung von Symptomen
 - Rasch progrediente Erkrankung

1st line Therapie- Ansprechchen

Therapie	CR- Rate	Gesamtresponse
Chlorambucil	<5%	Ca. 35%
Fludarabin	20-30%	60-70%
Fludarabin + Cyclophosphamid (FC)	35-50%	65-90%
FC+ Rituximab	ca. 70% 50% MRD-	90-95%
Obinutuzumab+ Venetoclax	58% 98% MRD-	100%

WAS WAR Chlorambucil

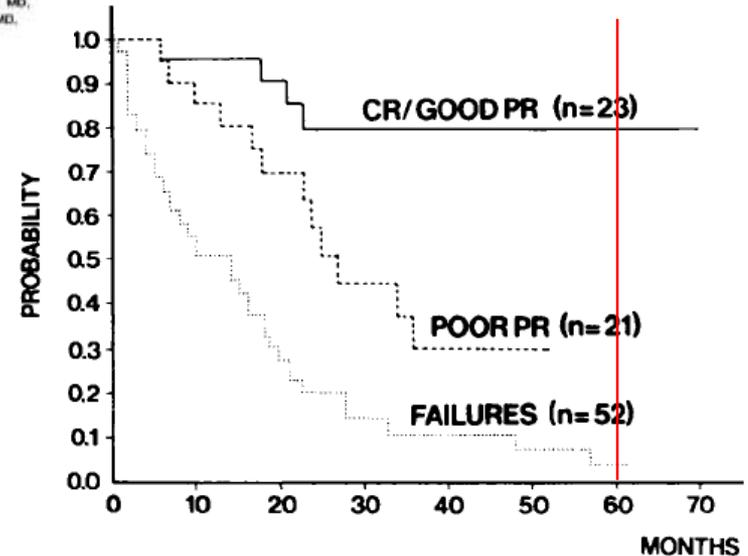
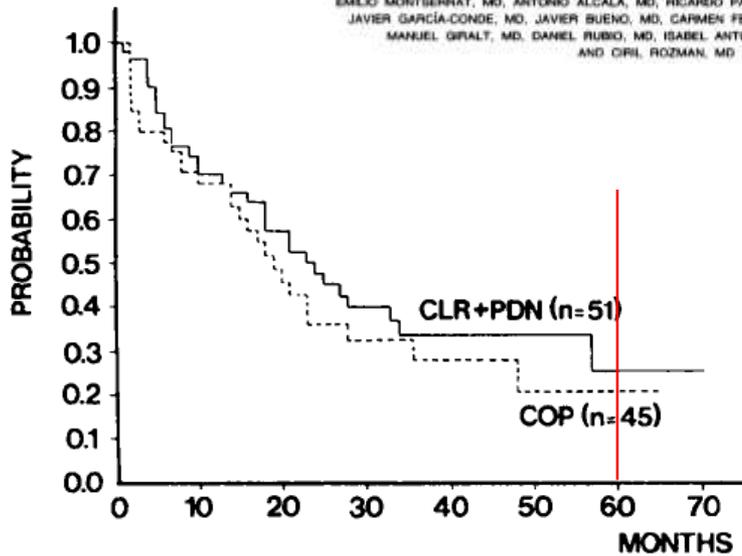
1st line

Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Advanced Stages

1982

A Randomized Trial Comparing Chlorambucil Plus Prednisone Versus
Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone

EMILIO MONTERRAT, MD, ANTONIO ALCALÁ, MD, RICARDO PARODY, MD, ANDREU DOMINGO, MD,
JAVIER GARCÍA-CONDE, MD, JAVIER BUENO, MD, CARMEN FERRÁN, MD, MIGUEL A. SANZ, MD,
MANUEL GIRALT, MD, DANIEL RUBIO, MD, ISABEL ANTÓN, MD, JORDI ESTAPÉ, MD,
AND CIRIL ROZMAN, MD



Overall Survival !!!

WAS WAR



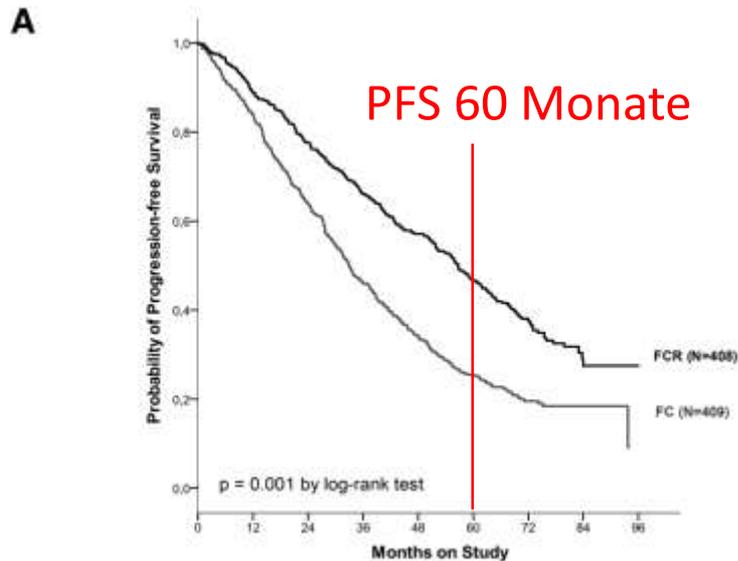
CLL8 Phase-III-Studie

1st line

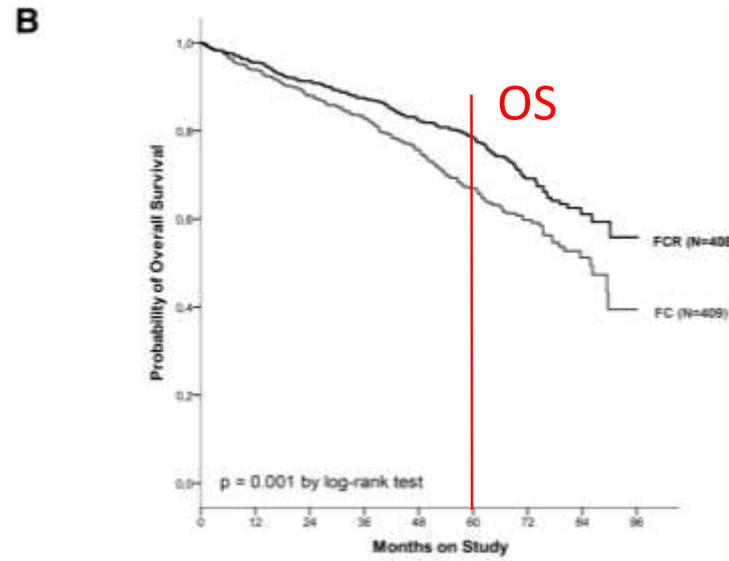
mit FCR versus FC bei therapiebedürftigen fitten Patienten

Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial

2008



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
FCR	408	358	310	261	222	178	76	18	1
FC	409	232	236	167	119	86	39	13	0



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
FCR	408	384	363	342	318	290	134	41	2
FC	409	360	232	297	262	220	100	33	1

WAS WAR

1st line



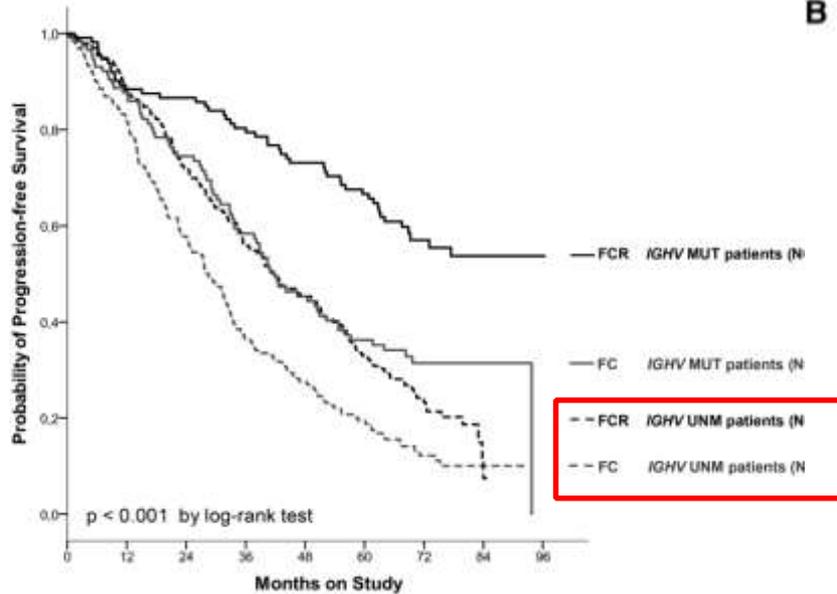
CLL8 Phase-III-Studie

mit FCR versus FC bei therapiebedürftigen fitten Patienten

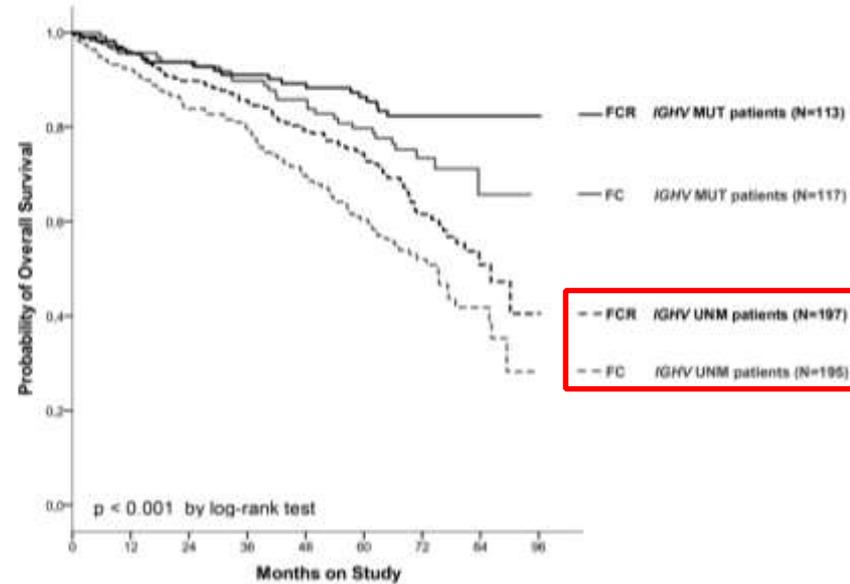
OS in genetic subgroups of IGHV MUT FCR patients (N = 107)

2008

A



B

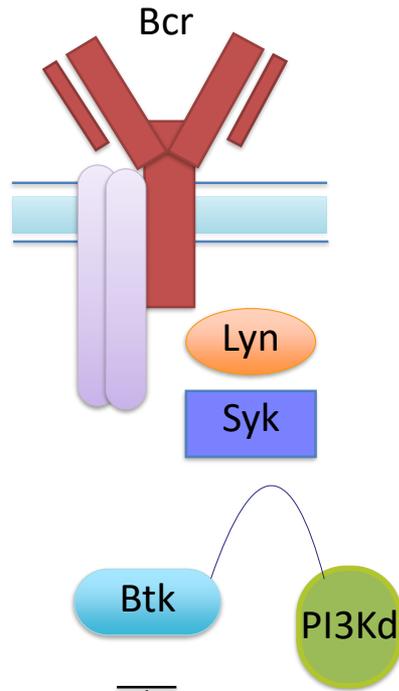


WAS IST WAS KOMMT

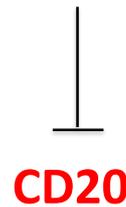


Zielgerichtete Therapieformen (targeted therapies)

1st line



Obinutuzumab



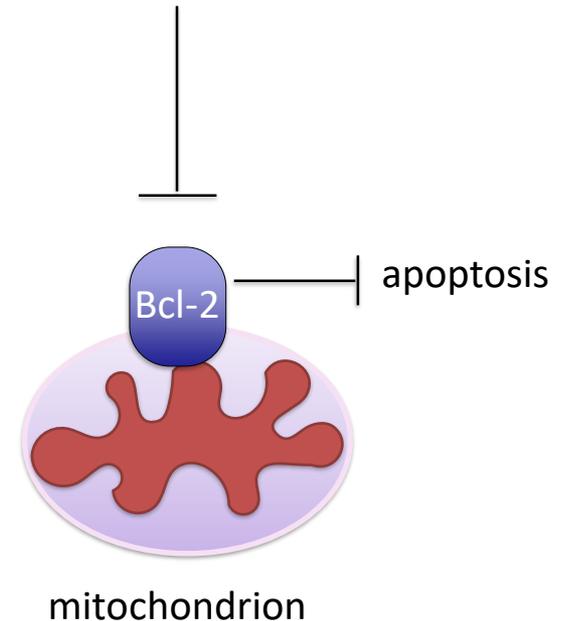
Idelalisib



Ibrutinib/Acalabrutinib



Venetoclax



WAS IST

1st line

Ibrutinib +/- CD 20 Ak

Acalabrutinib +/- CD20 Ak

Obinutuzumab-Venetoclax (CLL 14)

Ibrutinib/Venetoclax

FCR, BR

WAS KOMMT

1st line

Obinutuzumab + Venetoclax + Ibrutinib (CLL 13)

Zelluläre Therapieansätze CART

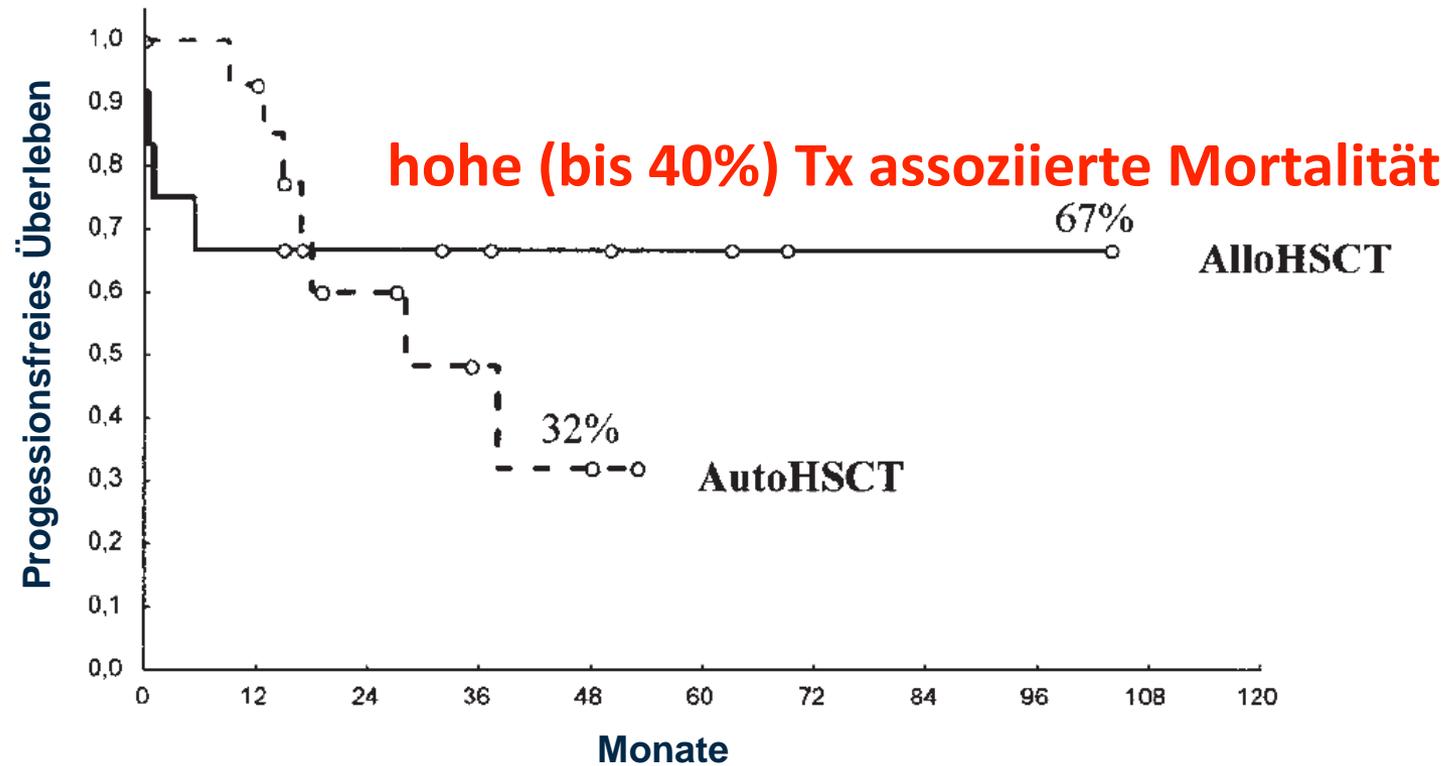
Heilung?



Vorgehen im Rezidiv

- **Bisher: Nach langem Therapie-freiem Intervall (>24 Monate) Wiederholung derselben Therapie**
 - **Neue Leitlinie 2018: Zielgerichtete Therapie (Venetoclax-Rituximab)**
- **Zielgerichtete Therapie mit neuen Substanzen**
 - **Allogene Tx (noch)** bei ausgewählten Patienten
 - **Studien**
 - **Zelluläre Therapieansätze**

Allogene Stammzelltransplantation



Esteve, Montserrat; Leukemia 2001; 15: 445- 451

CLL– Zusammenfassung

- meist langsam progrediente Lymphozytose und/oder Lymphadenopathie
- Erstdiagnose oft im Stadium Binet A
- häufig stabiler Krankheitsverlauf über Jahre oder Jahrzehnte
- deshalb aktuell nur Therapie bei Symptomen oder droh. Symptomen
- Therapiestandards ändern sich aktuell
 - (noch) Immun-Chemo-Therapie (z.B. RFC oder BR) für IGHV mutierte CLL
 - zielgerichtete Therapie (Ibrutinib, Venetoclax, Obinutuzumab) für
 - IGHV unmutierte CLL
 - TP53 Mut., 17p-del, kompl. Karyotyp
- zukünftig
 - Chemo-freie Kombinationstherapien für alle CLL Patienten
 - Zelluläre Therapieansätze
- bei Eignung und Indikation
 - allogene Stammzelltransplantation möglich
- häufige Probleme
 - rezid. Infekte
 - zunehmende Therapieresistenz
 - Transformation in aggr. NHL (Richter Transformation)