



Krankenhaus Barmherzige Brüder
Regensburg

Tumorzentrum Regensburg e.V.
18. Onkologisches Symposium
am 12. Januar 2013

Aggressive Lymphome

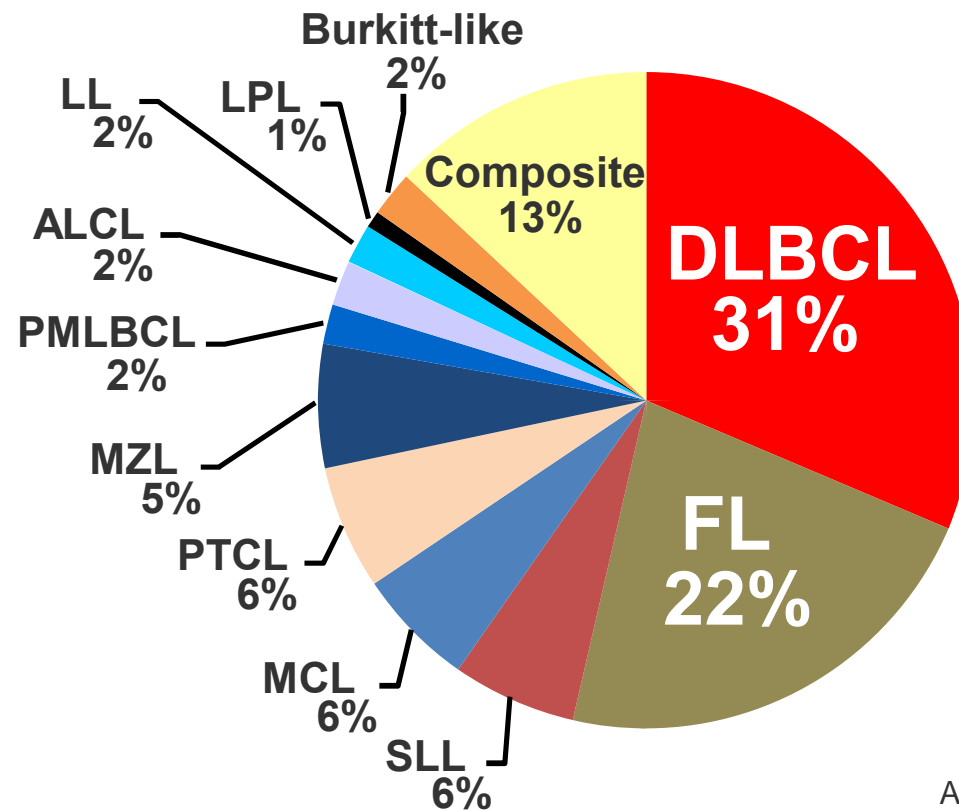
Professor Dr.med. Jan Braess

Klinik für Onkologie und Hämatologie



Diffus großzelliges Lymphom

DLBCL



Armitage et al. J Clin Oncol. 1998.
Jemal et al. CA Cancer J Clin. 2008.

-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**

Klinische Symptome (NHL-B Studie, n = 959)

	Prozent
Tastbare Lymphknoten	61%
Schmerzen	36%
Nachtschweiß	19%
Gewichtsabnahme	16%
Unklares Fieber	8%
Husten	5%
Juckreiz	2%
Alkoholschmerz	1%

Pfreundschuh et al 2001 – NHL-B
Schmits/ Trümper 2001

-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**

Prognoseeinschätzung

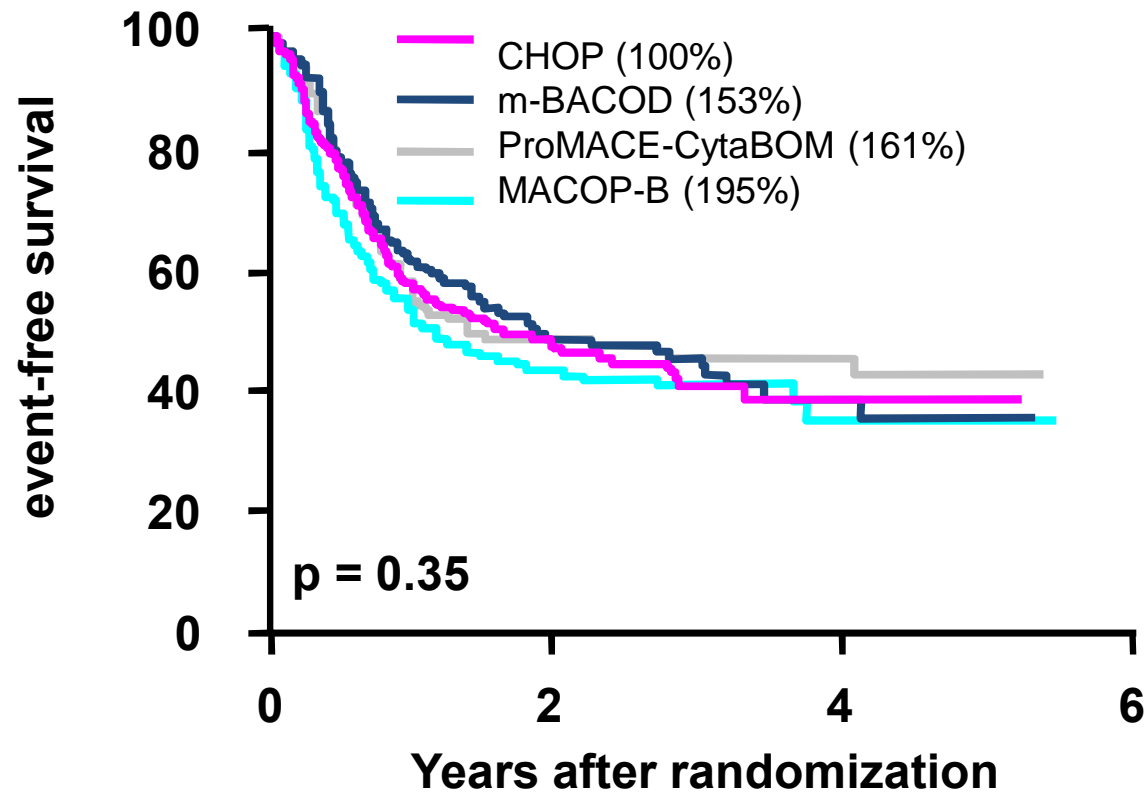
Faktor	Punkte
Alter > 60	1
Stadium III / IV	1
LDH erhöht	1
ECOG 2,3,4	1
> 1 Extranodalbefall	1
Gesamt	0 - 5

Punkte	Risiko	5-J. Überleben
0 - 1	Low	73%
2	Low - Interm.	51%
3	High - Interm.	43%
4 - 5	High	26%

International Prognostic Index (IPI)

-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **Standard**
 - Neue Substanzen
 - Therapiestart
 - Antiinfektive Prophylaxe
 - ZNS Prophylaxe
 - Dosisdichte
 - G-CSF Applikation
 - Geriatrische Patienten
 - Rezidiv

CHOP vs. Intensified Regimens



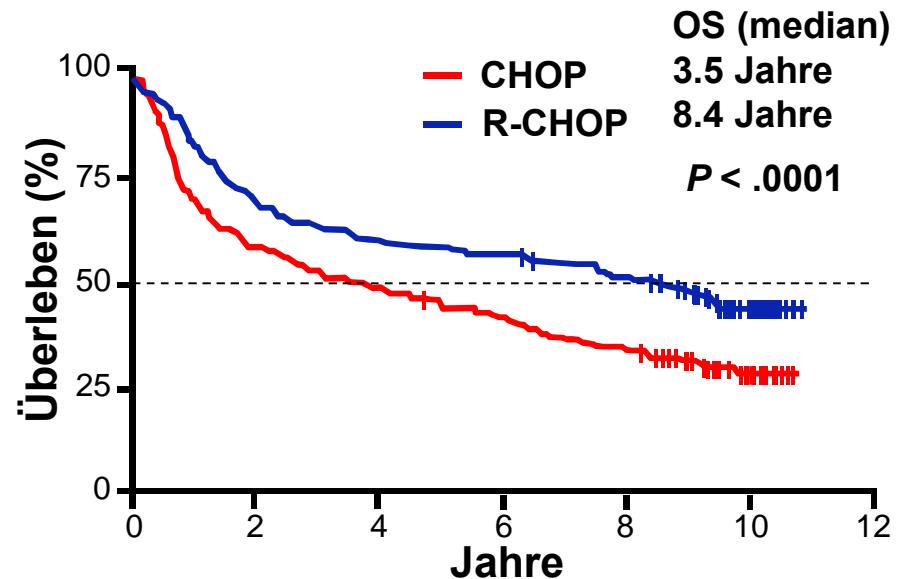
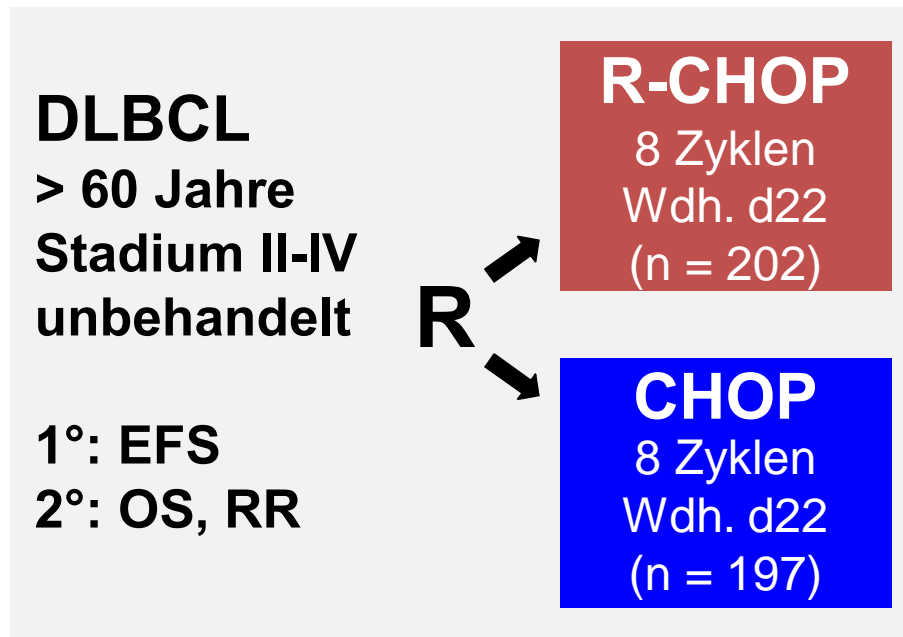
Fisher RI, NEJM 1993

“CHOP”

	Substanz	Dosis	Applikation	Dauer	Tag
C	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	1 h	1
H	Doxorubicin (Hydroxyldaunorubicin)	50 mg/m ²	i.v.	15 min	1
O	Vincristin (Oncovin)	1,4mg/m ²	i.v.	Bolus	1
P	Prednison	100 mg abs.	p.o.		1 - 5

CHOP ± Rituximab in DLBCL (GELA LNH-98.5)

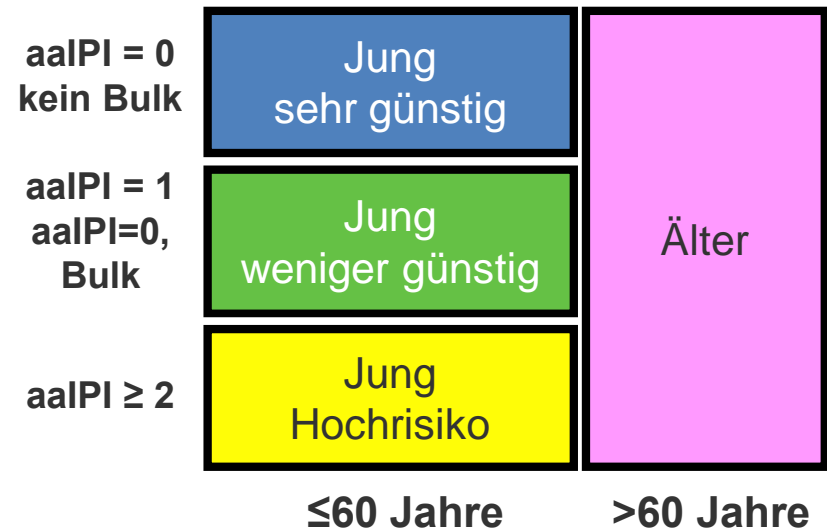
Anhaltende Überlegenheit für R-CHOP



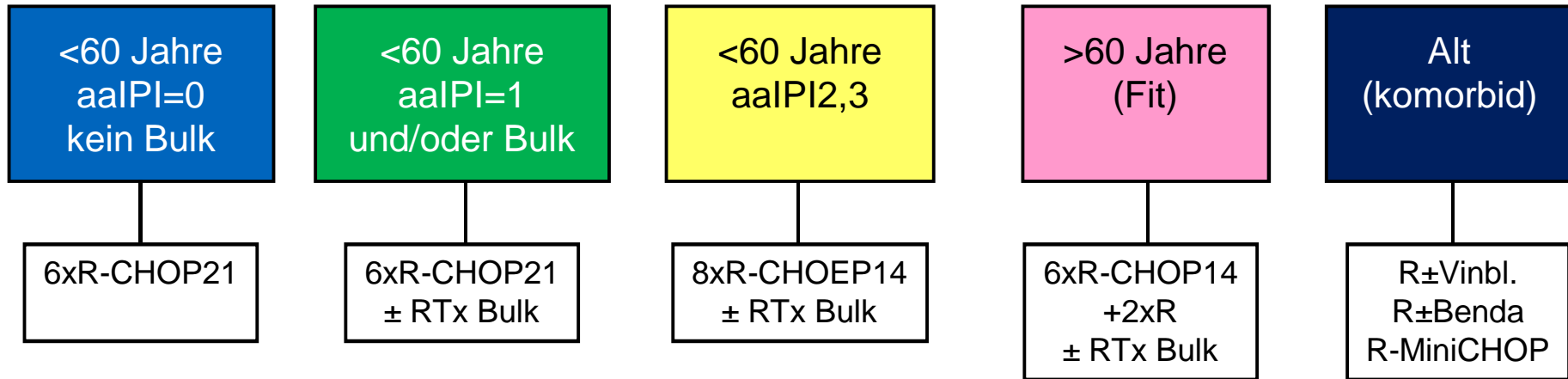
Coiffier B, et al. N Engl J Med. 2002;346:235-242
Feugier P, et al. J Clin Oncol. 2005;23:4117-4126

Prognostische und therapeutische Subgruppen (Rituximab-Chemo)

- IPI
- aalPI
- Alter > 60 Jahre
 - Stadium III-IV
 - LDH > normal
 - Performancestatus >1
 - Extranodalbefall >1



DLBCL - Primärtherapie



-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **Neue Substanzen**

Neue Substanzen:

B-Zell Antikörper:

- 2nd- / 3rd-generation anti-CD20 antibodies
 - Ofatumomab
 - GA 101
- anti-CD19
- anti-CD40 (SGN-40)
- anti-CD80
- Radioimmunotherapy
 - CD20: ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan
 - CD22: ⁹⁰Y-epratimumab
- Bispecific anti-CD19 antibodies

Weitere Substanzen:

- Lenalidomide
- mTor Inhibitors (Temsirolimus, Everolimus)
- Fostamatinib (oral Syk Inhibitor)

Präklinisch:

- PU-H71 (purine-scaffold Hsp 90 inhibitor)
- LBH589 (HDAC inhibitor)
- Obatoclax (BH3-mimetic)
- MLN4924 (s.-molec. Inhibitor of Nedd8)

-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **Therapiestart ?**

Fallbeispiel:

- Mann, 68 Jahre
- Art. Hypertonus, Adipositas
- Erstdiagnose aus axillärem LK (Mittwoch)
- Komplettierung Staging/ Tox.untersuchungen Do./Fr.
- Start R-CHOP am Montag

–Was lief hier bisher falsch ?

Vorphasetherapie – mandatorisch !

- (Vincristin 1 mg abs. Bolus Tag 1)
- Prednisolon 100 mg abs. p.o. Tag 1 – 7

- **Verbesserung des Performance Status**
- **Verhinderung Tumorlyse**
- **Verhinderung 1st Cycle Effect (Frühtodesfälle)**

-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **Antiinfektive Prophylaxe ?**

Antiinfektive Prophylaxe !?!

„Standard“ versus Studienkonformität (z.B. OPTIMAL Studie)

Pneumocystis (PCP):

Cotrim forte	960mg Tbl.	1-0-1	Samstag+Sonntag
---------------------	-------------------	--------------	------------------------

Antiviral:

Acyclovir	400mg Tbl	1-1-1-1	taglich
------------------	------------------	----------------	-----------------

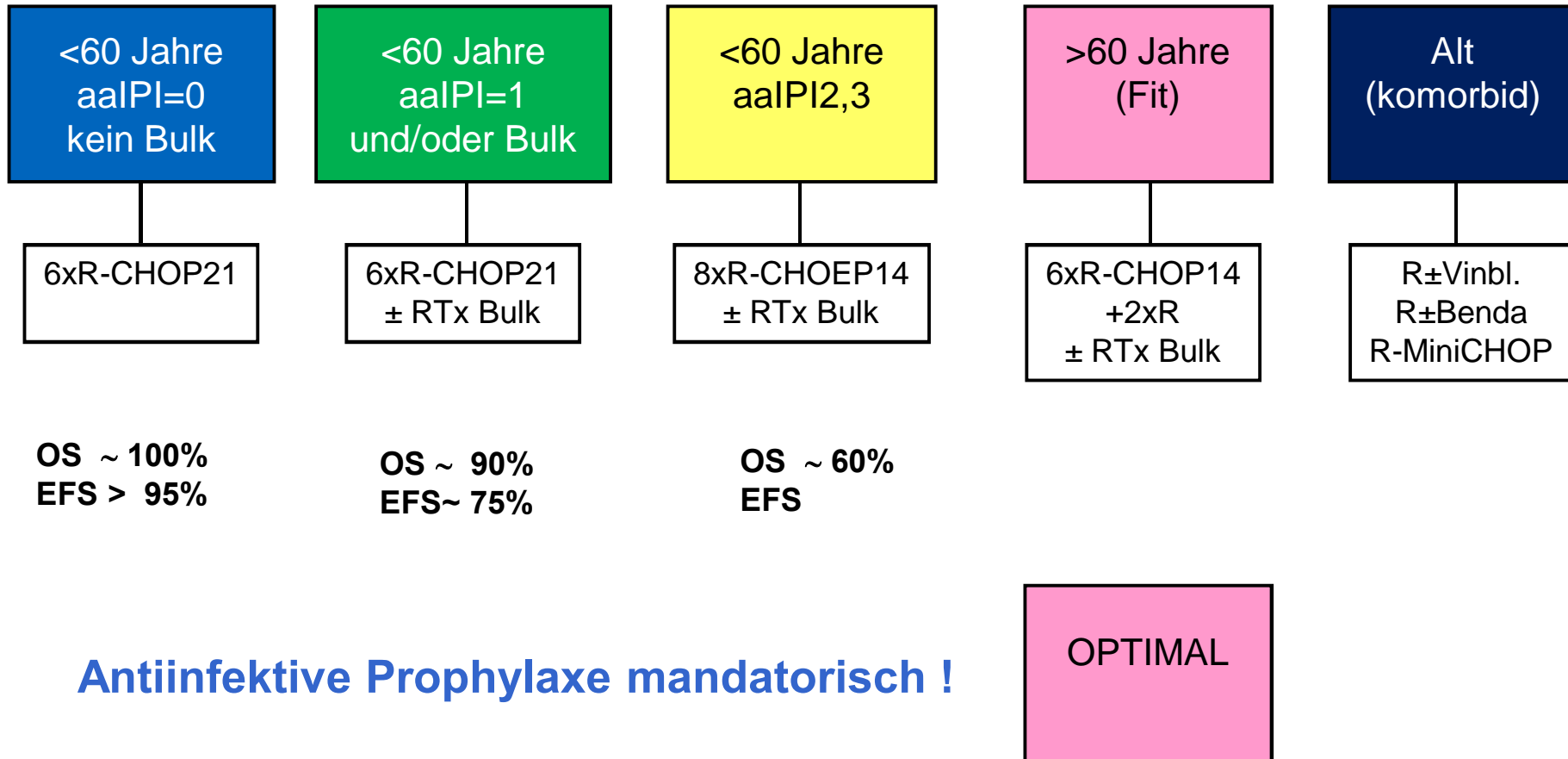
Antibakteriell:

Levofloxacin (e.g. Tavanic)	500 mg Tbl.	1-0-0	ab Tag 7 bis Leukos > 1000 /μl
--	--------------------	--------------	---

Antimykotisch:

Ampho-Moronal Susp.	1 Pipette	nach jeder Mahlzeit	ab Tag 7 bis (e.g. Leukos > 1000 /μl
----------------------------	------------------	--------------------------------------	---

DLBCL - Primärtherapie



-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **ZNS Prophylaxe ?**

ZNS Prophylaxe ???!

Hochrisiko =

- + LDH erhöht
- + > 1 Extrannodalfall
- + ECOG 2,3,4

- Risiko für ZNS Manifestationen: >> 30 %

Intrathekal MTX 15mg: Ohne Benefit !

ZNS Prophylaxe ???!

Systemtherapie:

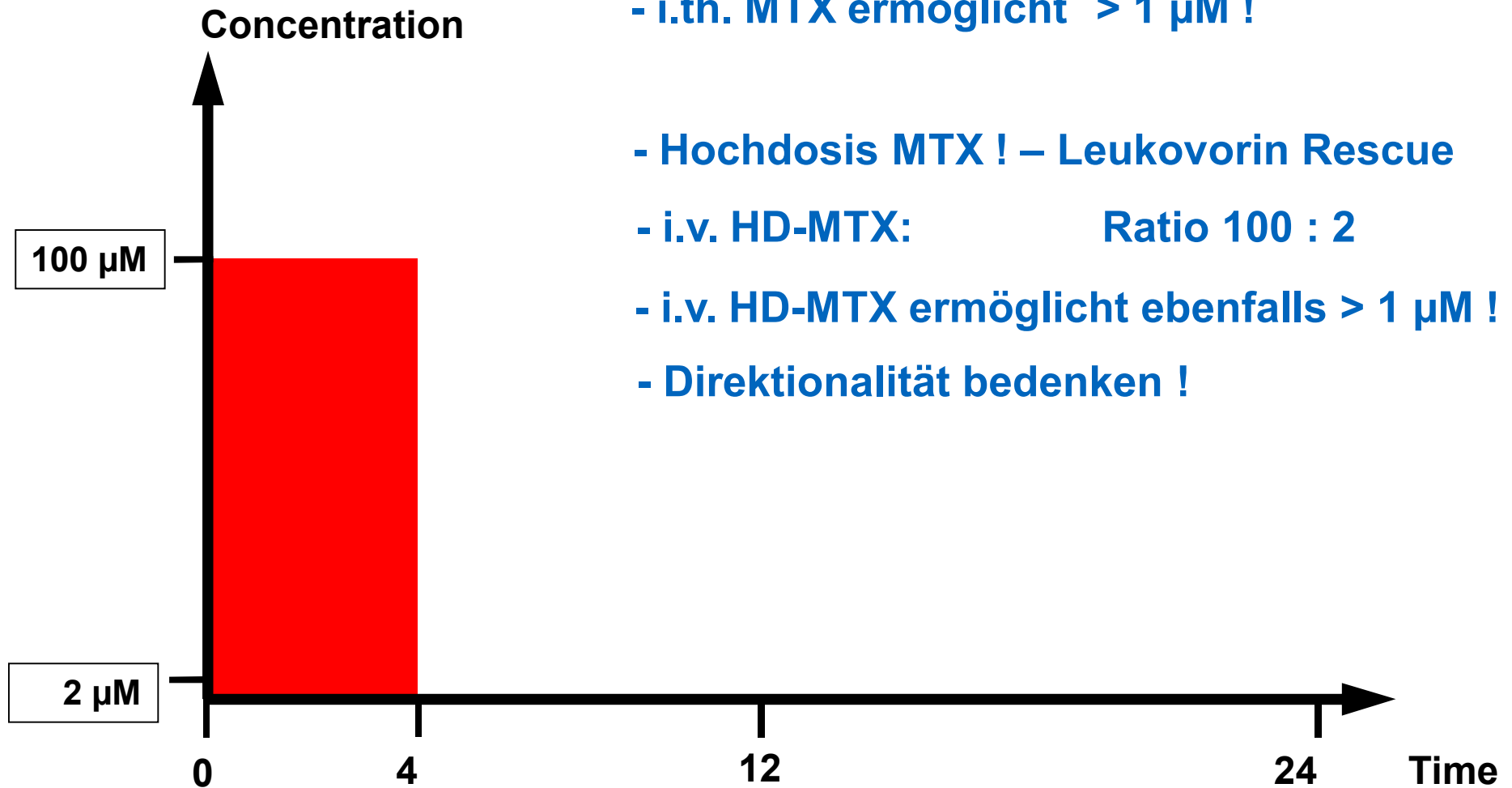
Methotrexat (MTX)

1500 mg/m²

4 h Inf.

Tag 1

MTX Pharmakokinetik



- i.th. MTX ermöglicht $> 1 \mu\text{M}$!

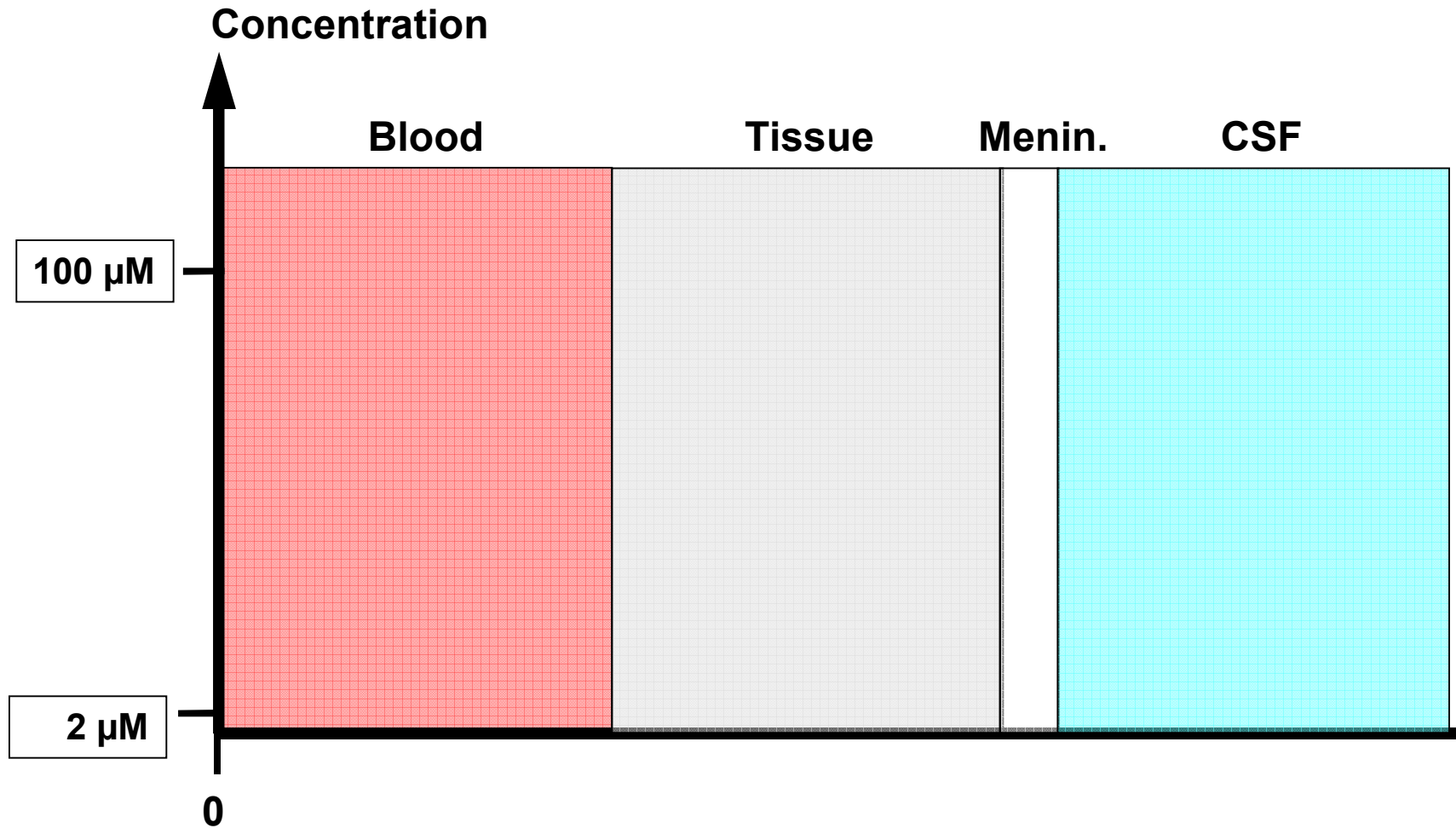
- Hochdosis MTX ! – Leukovorin Rescue

- i.v. HD-MTX: Ratio 100 : 2

- i.v. HD-MTX ermöglicht ebenfalls $> 1 \mu\text{M}$!

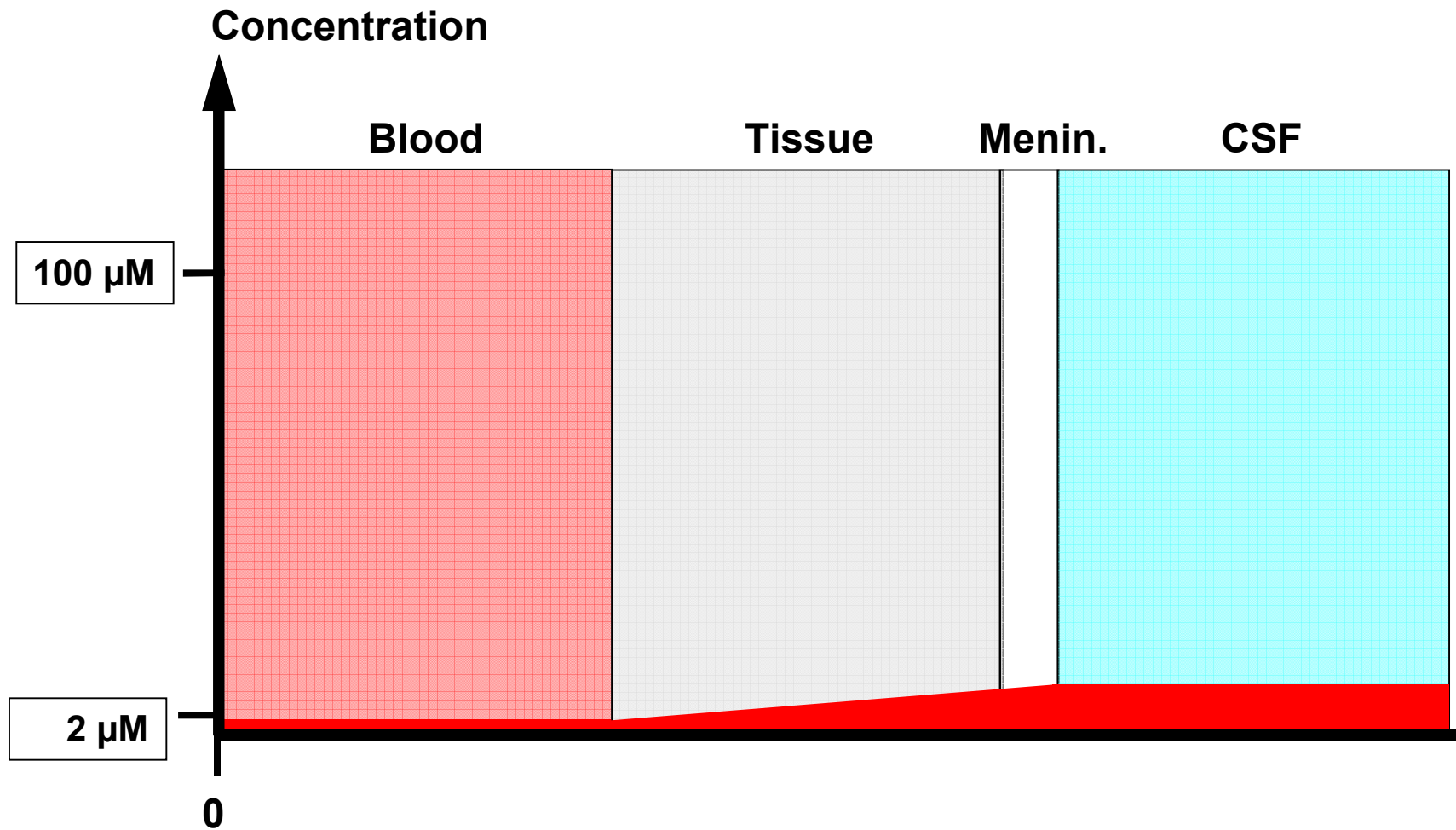
- Direktionalität bedenken !

Gewebekompartimente



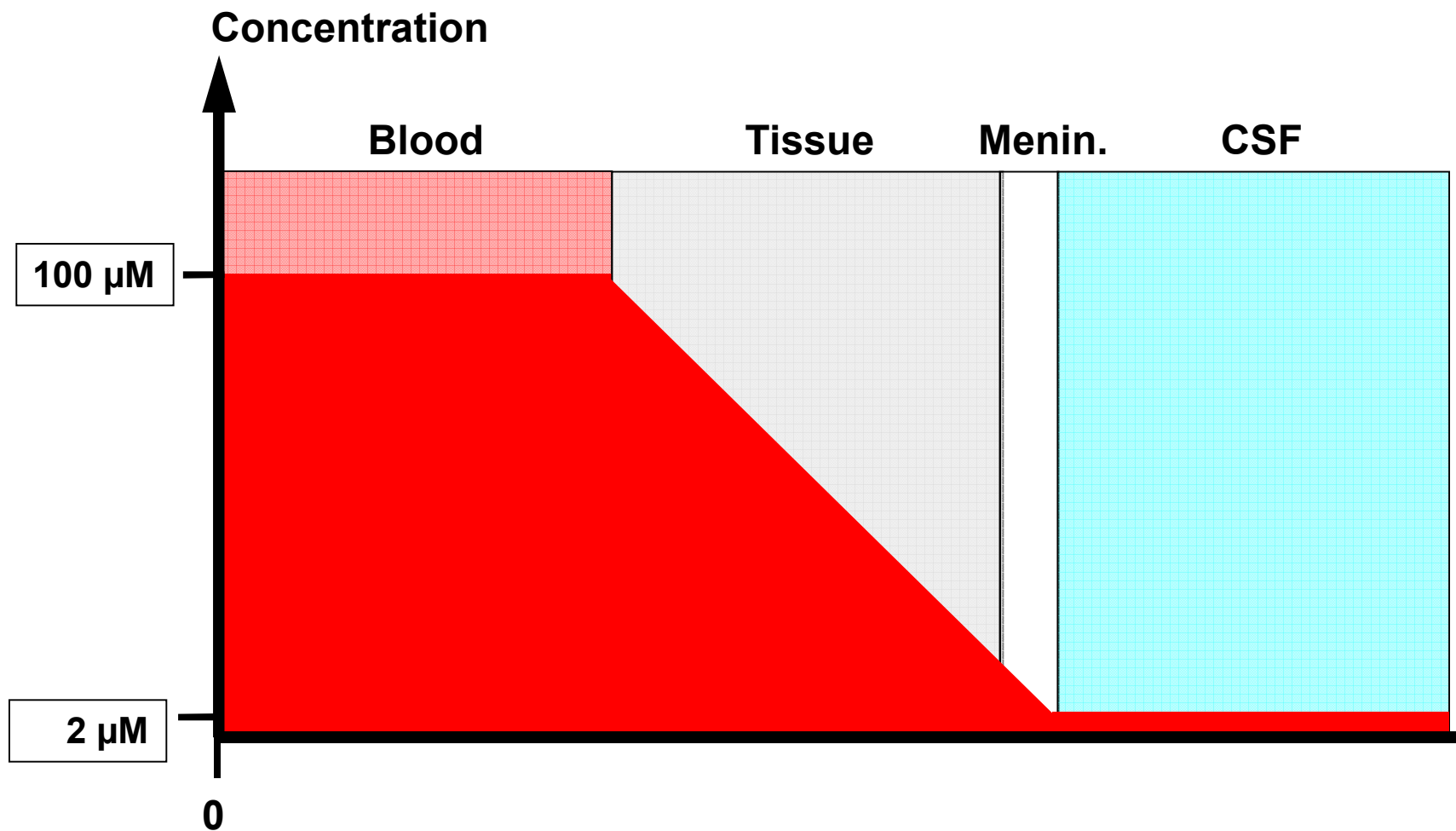
Gewebekompartimente

intrathekale MTX Pharmakokinetik



Gewebekompartimente

intravenöse HD-MTX Pharmakokinetik



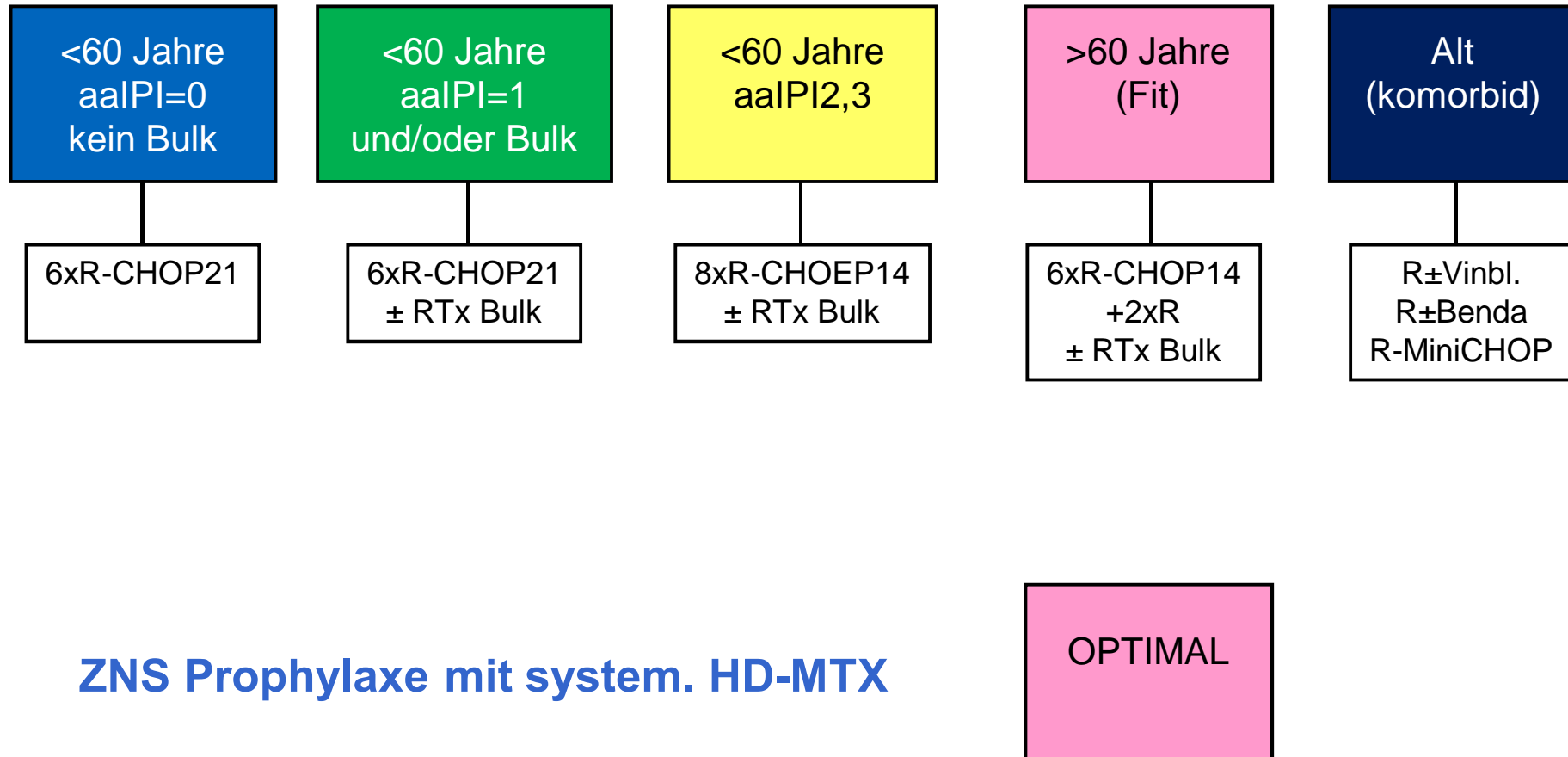
ZNS Prophylaxe ???!

Systemtherapie (keine intrathekale Therapie!):

Methotrexat (MTX) 1500 mg/m²

Anzahl: 2 (Anfang und Ende)

DLBCL - Primärtherapie



-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **Dosisdichte und Wachstumsfaktor G-CSF ?**

Dosisdichte

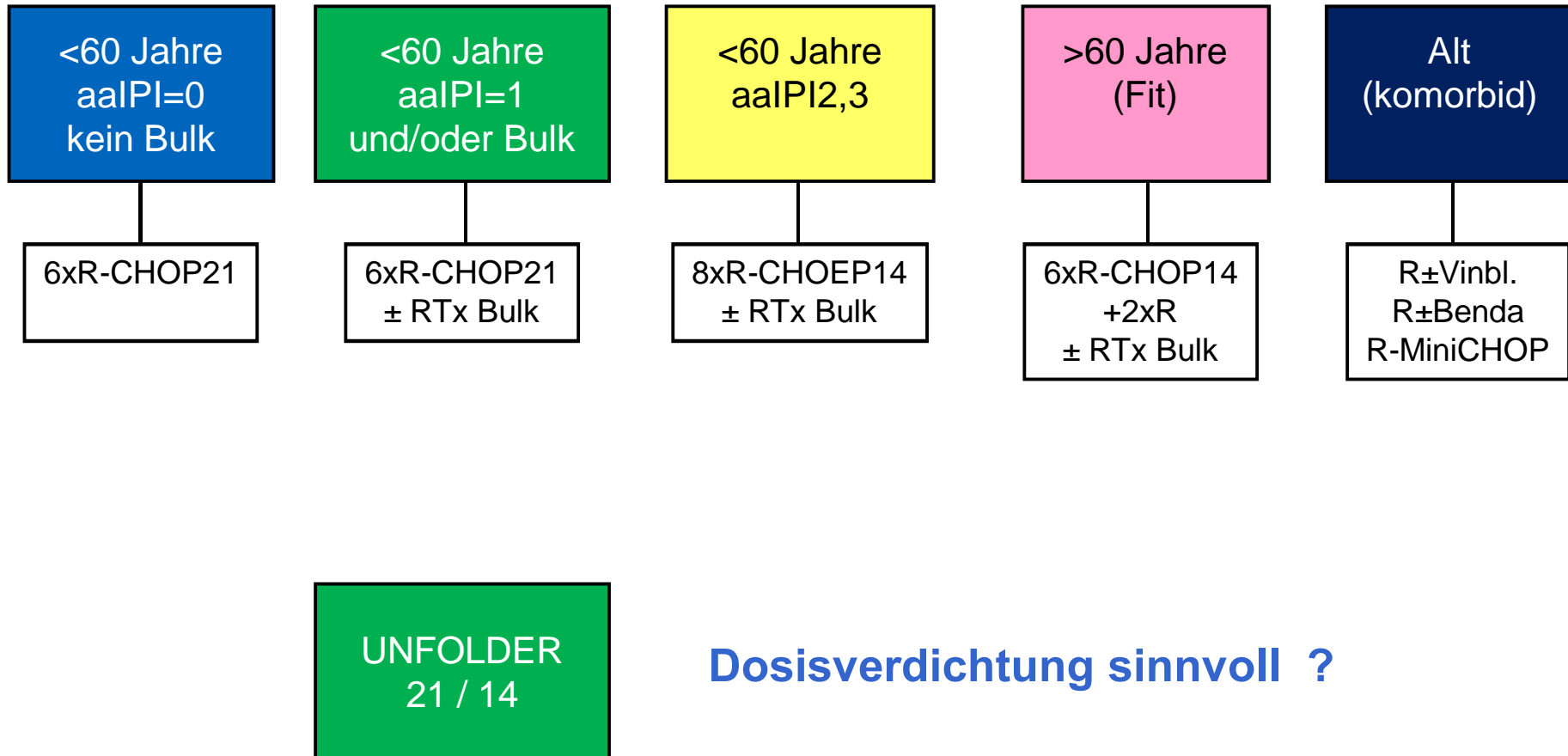
- Deutschland (DSHNHL)
- Frankreich (GELA)
- R-CHOP-14 besser !
- R-CHOP-21 besser !

Relative Dosisdichte Cyclophosphamid

- **99 %**
- **83 %**

G-CSF mandatorisch bei R-CHOP-14 !

DLBCL - Primärtherapie

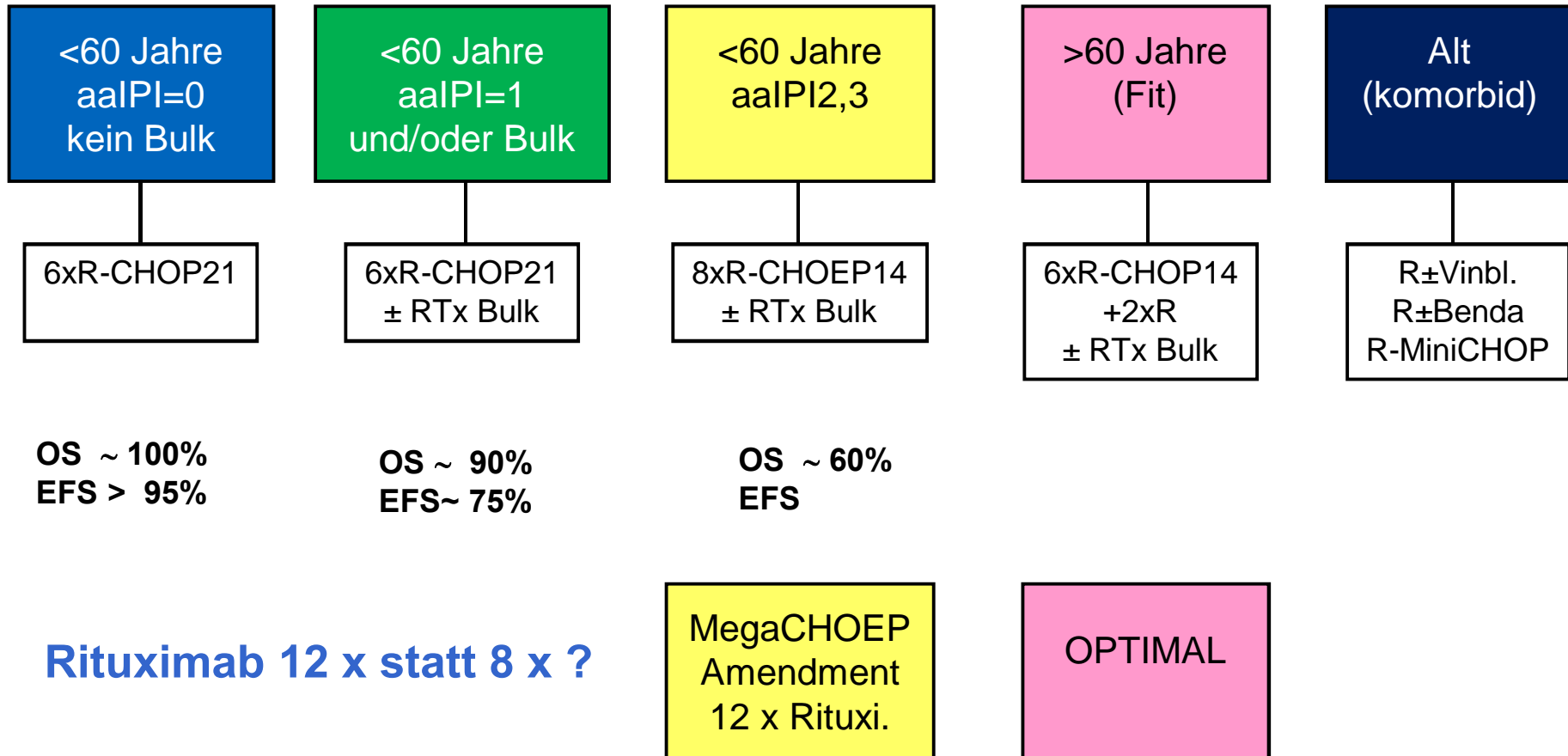


-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **Rituximab ?**

R-CHOP

	Substanz	Dosis regulär	Applikation	Dauer	Tag
R	Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	50mg/h initial	0
C	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	1 h	1
H	Doxorubicin (Hydroxyldaunorubicin)	50 mg/m ²	i.v.	15 min	1
O	Vincristin (Oncovin)	1,4mg/m ² max. 2 mg abs.	i.v.	Bolus	1
P	Prednison	100 mg abs.	p.o.		1 - 5

DLBCL - Primärtherapie



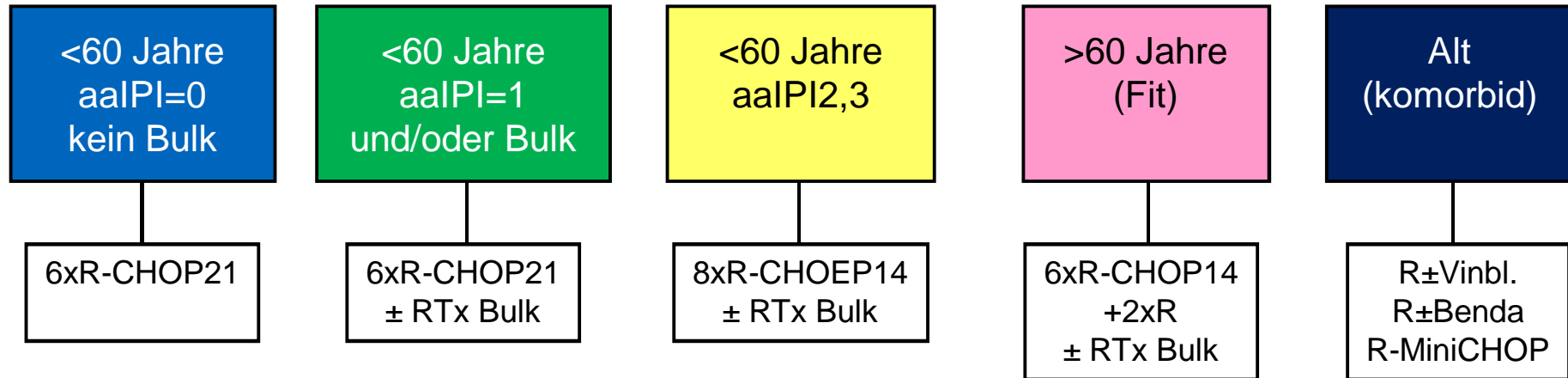
-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**

– **Vincristin und Polyneuropathie**

R-CHOP

	Substanz	Dosis regulär	Applikation	Dauer	Tag
R	Rituximab	375 mg/m ²	i.v.	50mg/h initial	0
C	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	1 h	1
H	Doxorubicin (Hydroxyldaunorubicin)	50 mg/m ²	i.v.	15 min	1
O	Vincristin (Oncovin)	1,4mg/m ² max. 2 mg abs.	i.v.	Bolus	1
P	Prednison	100 mg abs.	p.o.		1 - 5

DLBCL - Primärtherapie



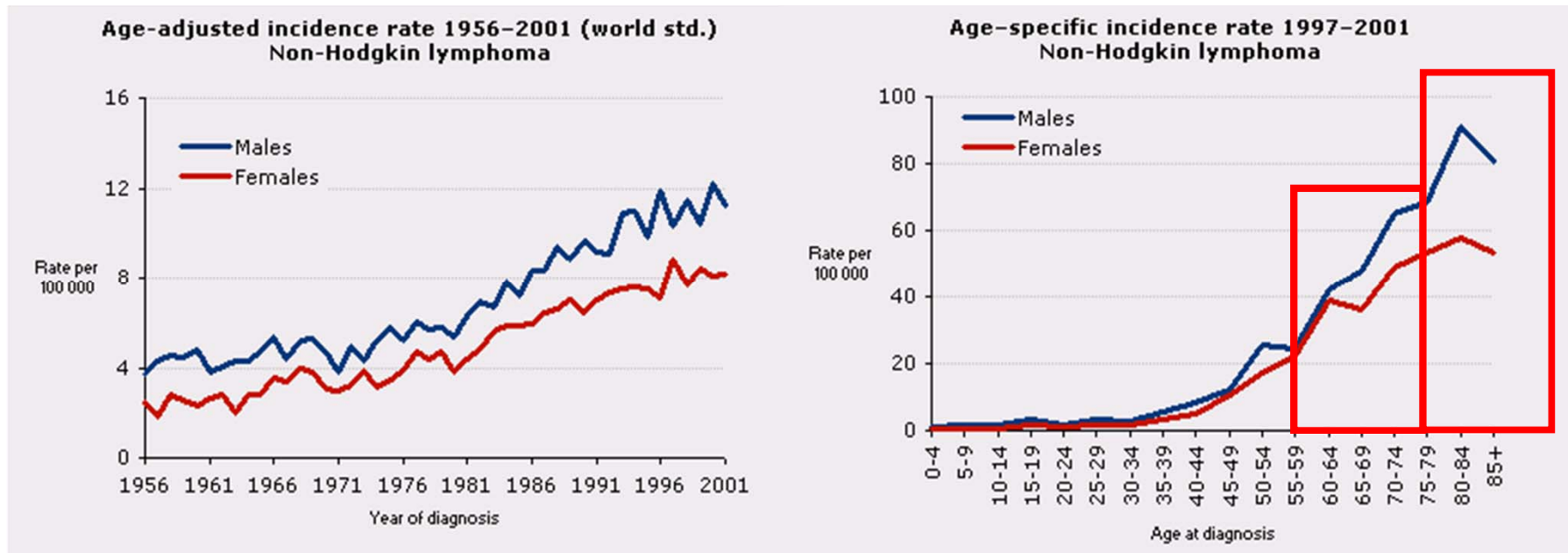
Vincristin – konventionell vs. Liposomal

R-CHOP vs. R-CHLIP

OPTIMAL

-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **Geriatrische Patienten**

NHL – steigende Inzidenz und hohes Lebensalter bei ED



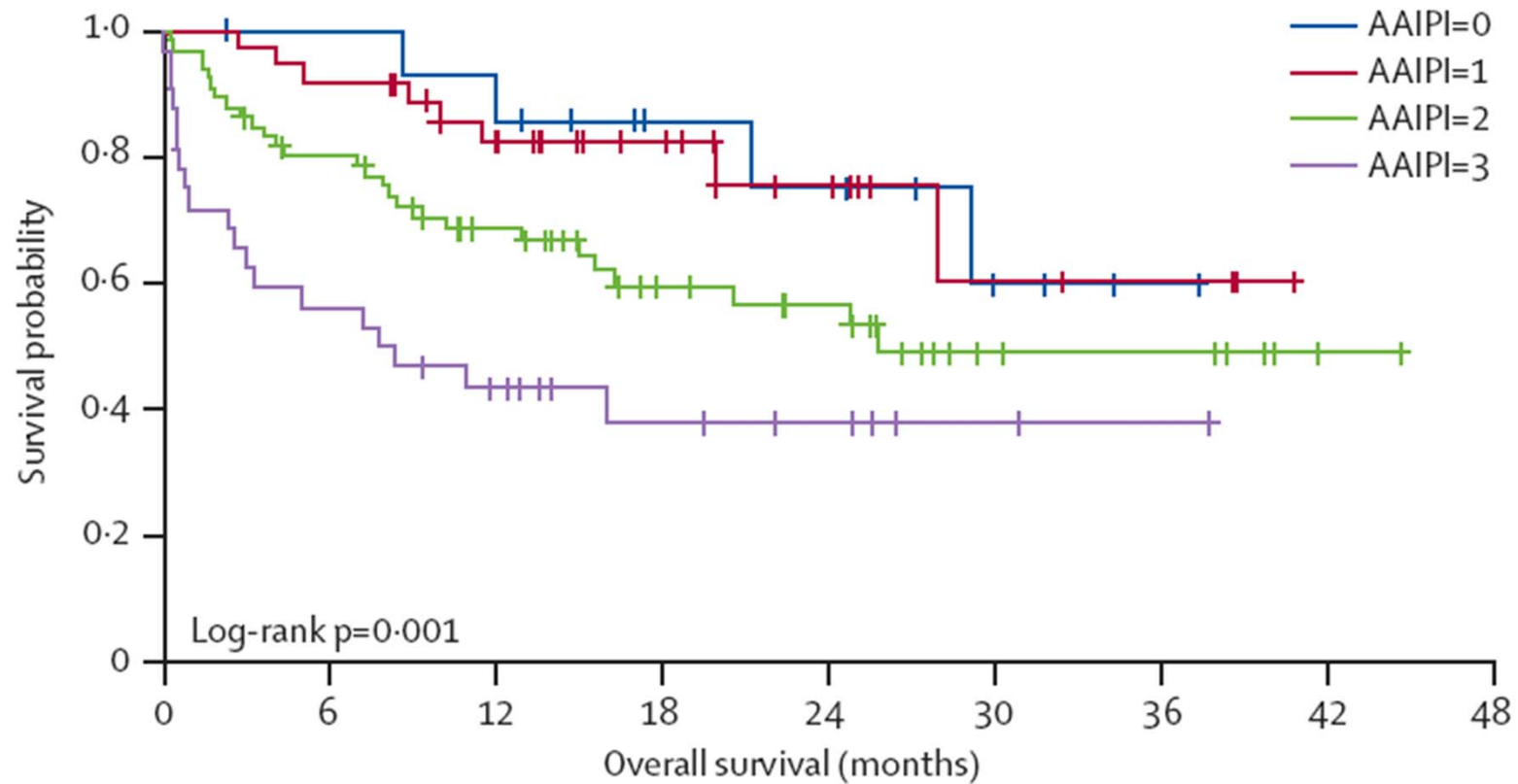
Quelle: Norwegisches Krebsregister

Primärtherapie älterer Patienten (>80 Jahre und/oder komorbid)

- Alter ??
- Komorbiditäts-/Aktivitäts-Scores ??

- Rituximab-Mono
- Rituximab-Vinblastin
- Rituximab-Bendamustin
- Rituximab-miniCHOP

Patienten > 80 Jahre: R-miniCHOP-21



Peyrade et al. 2011 Lancet Oncol.

R-mini-CHOP

	Substanz	Dosis regulär	Dosis R-miniCHOP	Applikation	Dauer	Tag
R	Rituximab	375 mg/m ²		i.v.	50 – 400 mg/h	0
C	Cyclophosphamid	750 mg/m ²		i.v.	1 h	1
H	Doxorubicin (Hydroxyldaunorubicin)	50 mg/m ²		i.v.	15 min	1
O	Vincristin (Oncovin)	1,4mg/m ² max. 2 mg abs.		i.v.	Bolus	1
P	Prednison	100 mg abs.		p.o.		1 - 5

R-mini-CHOP

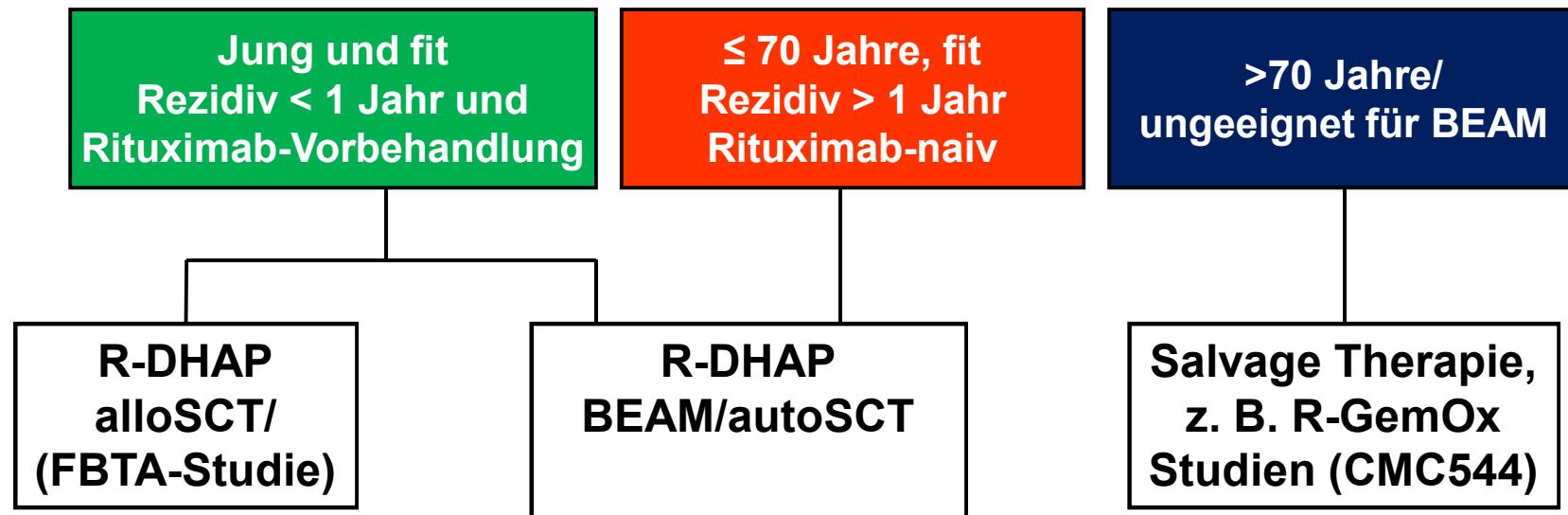
	Substanz	Dosis regulär	Dosis R-miniCHOP	Applikation	Dauer	Tag
R	Rituximab	375 mg/m ²	375 mg/m ²	i.v.	50 – 400 mg/h	0
C	Cyclophosphamid	750 mg/m ²		i.v.	1 h	1
H	Doxorubicin (Hydroxyldaunorubicin)	50 mg/m ²		i.v.	15 min	1
O	Vincristin (Oncovin)	1,4mg/m ² max. 2 mg abs.		i.v.	Bolus	1
P	Prednison	100 mg abs.		p.o.		1 - 5

R-mini-CHOP

	Substanz	Dosis regulär	Dosis R-miniCHOP	Applikation	Dauer	Tag
R	Rituximab	375 mg/m ²	375 mg/m ²	i.v.	50 – 400 mg/h	0
C	Cyclophosphamid	750 mg/m ²	400 mg/m ²	i.v.	1 h	1
H	Doxorubicin (Hydroxyldaunorubicin)	50 mg/m ²	25 mg/m ²	i.v.	15 min	1
O	Vincristin (Oncovin)	1,4mg/m ² max. 2 mg abs.	1 mg abs	i.v.	Bolus	1
P	Prednison	100 mg abs.	40 mg/m ²	p.o.		1 - 5

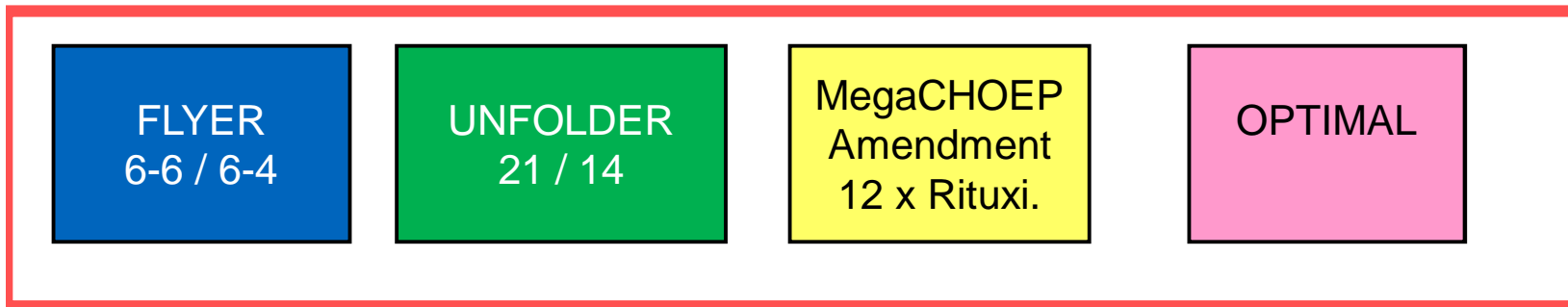
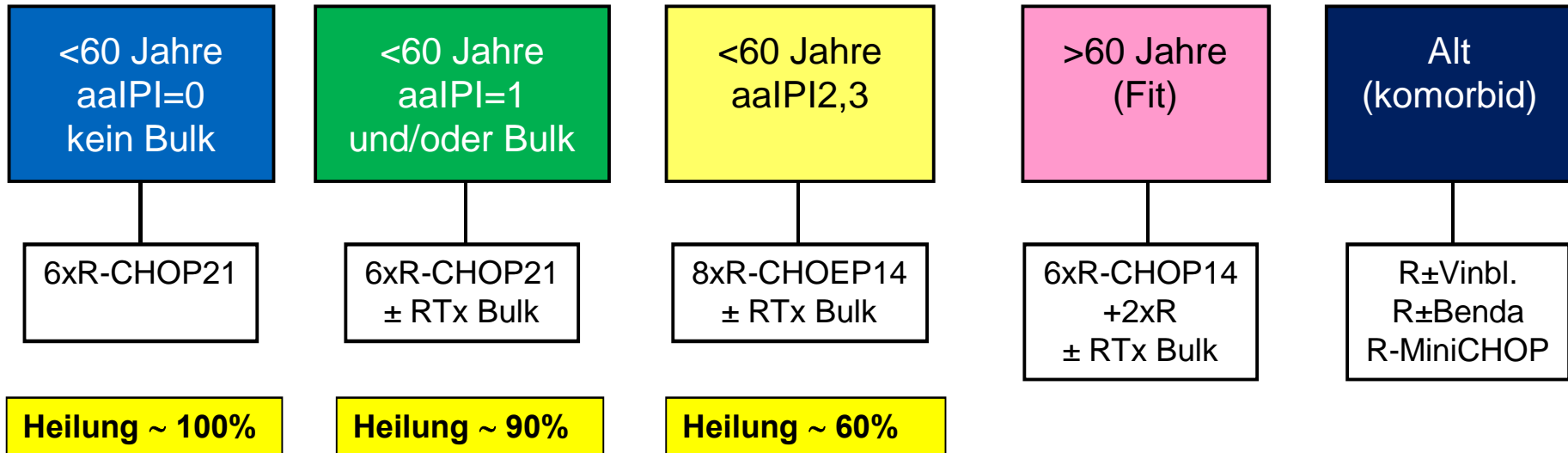
-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **Rezidiv/ Progrefß**

DLBCL – 1. Rezidiv/ Progress



-
- **Klinik**
 - **Prognose**
 - **Therapie**
 - **Standard**
 - Neue Substanzen
 - Therapiestart
 - Antiinfektive Prophylaxe
 - ZNS Prophylaxe
 - Dosisdichte
 - G-CSF Applikation
 - Geriatrische Patienten
 - Rezidiv

DLBCL - Primärtherapie





Krankenhaus Barmherzige Brüder
Regensburg

Tumorzentrum Regensburg e.V. 18. Onkologisches Symposium

Vielen Dank !

Professor Dr.med. Jan Braess

Klinik für Onkologie und Hämatologie

