

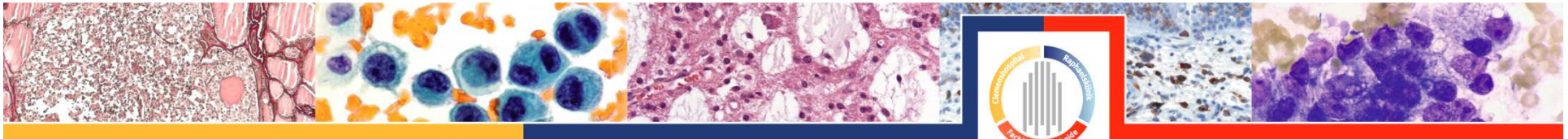
MAGKs

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

Hämatologische Erkrankungen - Neue Behandlungsmöglichkeiten bei CLL / CML

Von Priv.-Doz. Dr. R. Liersch

- Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Münster
- Innere Medizin III
(Hämatologie/Onkologie) Clemenshospital Münster



MAGKs

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

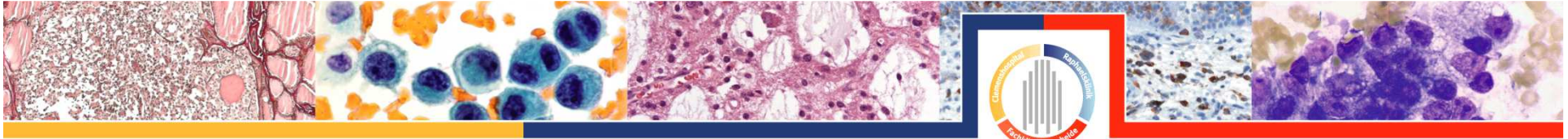
Bisherige Strategie in der Tumorthherapie:

- Chemotherapie

NEUE
THERAPIE-
VERFAHREN

Neue Strategien in der Tumorthherapie:

- Immuntherapie
- Signalübermittlungshemmung
- Hemmung der Gefäßneubildung

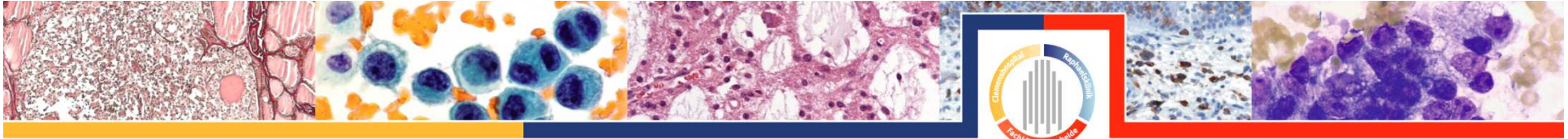


MAGKs

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

CLL

PD Dr. R. Liersch



MAGKs
Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

Ziele der Behandlung

Kontrolle

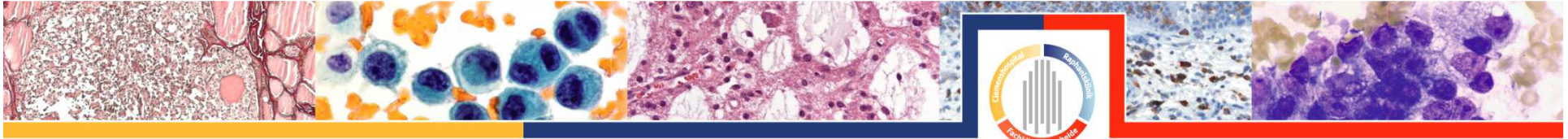
Lebensqualität

Minimale
Resterkrankung



Heilung?

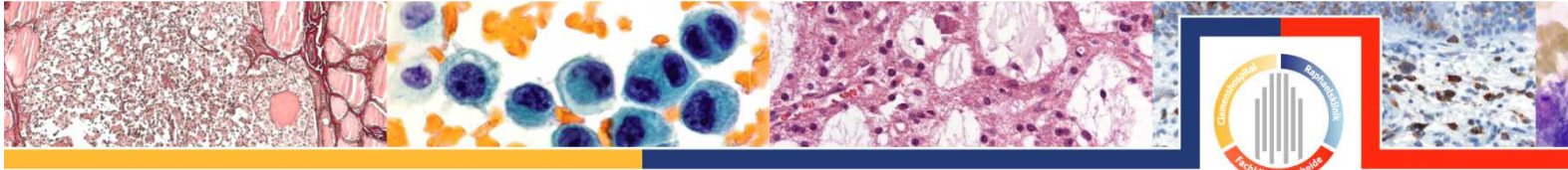
Krankheits-freie
Zeit



BASICS

MAGKs
Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

- **Leukämisch verlaufendes lymphozytisches NHL**
Akkumulation neoplastischer, immunologisch inkompetenter B-Lymphozyten
- **Im höheren Lebensalter**
- **Häufigste Leukämie der Welt Inzidenz 5/100000 Einwohner**
- **Oft zufälliger Befund – 50% initial ohne Symptome**
30% häufig nicht progredient – 70% brauchen Therapie



BASICS

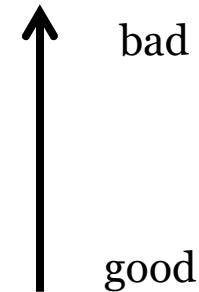
Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

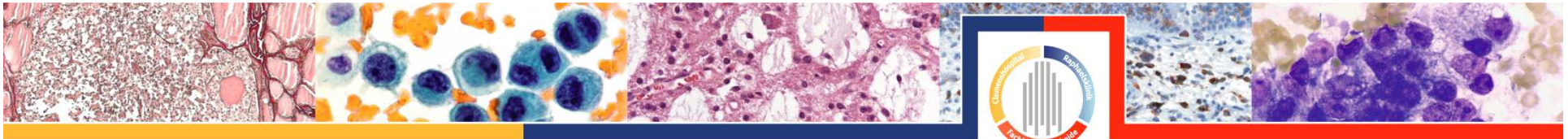
Traditionelle Risikofaktoren

- **Stadium**
- **Lymphozyten verdopplungszeit**
- **Diffuse KM Infiltration**
- **Alter, Männlich**
- **Cytogenetik**
- **Hohes Beta2-Mikroglobulin**
- **CLL/PLL**

Zell basierte prognostische Faktoren

- **Fish**
 - **17p Deletion**
 - **11q Deletion**
 - **12q trisomy**
 - **Normal**
 - **13q deletions**
- **Mutationsstatus der variablen Segmente der Immunglobulinschwerketten-Gene (IGHV)**
 - **< 2% mutiert**
- **CD38 Status (> 30%=bad)**
- **ZAP70 Status (> 20%=bad)**





MAGKs

Münsteraner Allianz gegen Krebs
 gemeinsames Onkologisches Zentrum von
 Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

PROGNOSTIC SCORE BASED ON GCLLSG STUDIES

DEUTSCHE CLL STUDIENGRUPPE

Variable	Adverse factor	Hazard ratio for death	Factor - grading
Type acc. hierarch. model	del(17p)	6.0	6
s-TK	> 10.0 U/L	2.8	2
s-β2m	> 3.5 mg/L	2.3	2
IgHV mutational status	unmutated	1.9	1
s-β2m	> 1.7 mg/L - ≤ 3.5 mg/L	1.7	1
ECOG	> 0	1.7	1
Type acc. hierarch. model	del(11q)	1.4	1
Gender	Male	1.3	1
Age	> 60 years	1.3	1

* Based on 1223 patients who exhibited the 7 factors having significant influence on OS

CLL- 12 Studie

CLL12-Protocol of the German CLL Study Group

A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Multicenter, Three Arm Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of Ibrutinib vs. Placebo in Previously Untreated Binet Stage A CLL Patients with Risk of Early Disease Progression

onsor: University of Cologne

Albertus-Magnus-Platz

50923 Köln

Germany

Coordinating Principal Investigator:

Petra Langerbeins

Department I of Internal Medicine

Cologne University Hospital

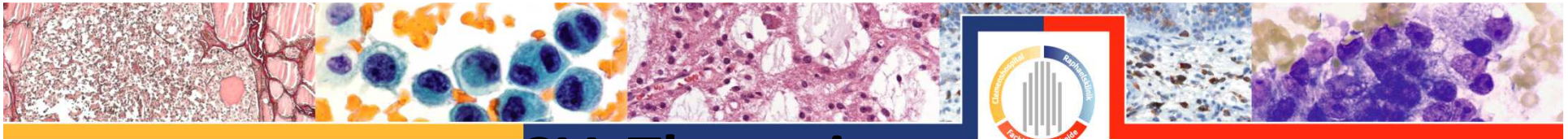
Kerpener Strasse 62

50937 Cologne

Germany

Phone: +49 (0) 221 478 88220

Fax: +49 (0) 221 478 86886

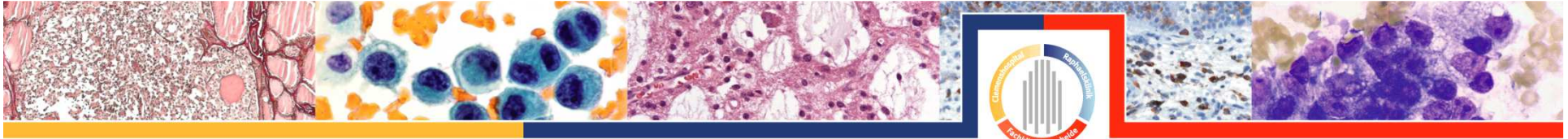


CLL Therapie

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von

Binet stage	Fitness	Erstbehandlung
A, asymptomatisches B	Irrelevant	Keine
C, symptomatisches B	Go Go	FCR <65J/BR > 65J TP53mut/del: Ibrutinib/Idealisib-R—ALLO Tx?
	Slow Go	CLB + CD20AK TP53mut/del: Ibrutinib/Idealisib-R
Rezidiv	Fitness	Zweitbehandlung
Früh (< 2 Jahr) = refraktäre CLL	Go Go	Studie, Ibrutinib/Idealisib-R—ALLO Tx
	Slow Go	Studie, Ibrutinib/Idealisib-R, B-R
Spät (> 2 Jahr)	Go Go & Slow Go	Wiederholung der Ersttherapie

Zukunft: 'sequential TTT (triple T)' (tailored (debulking) , targeted (Induction) , total eradication of MRD)



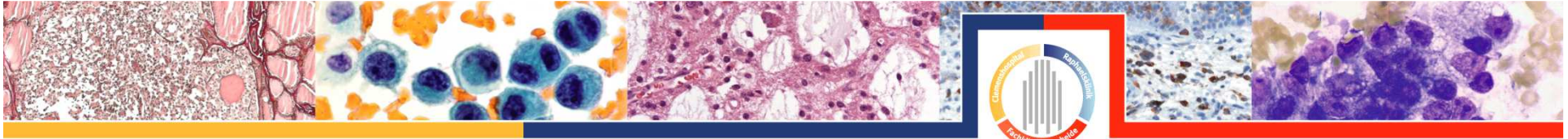
MAGKs

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

Myelo-Proliferative Neoplasie

sind maligne **klonale** Erkrankungen
einer oder mehrerer
hämatopoetischer Zellreihen,
die durch normale Differenzierung und weitgehend normale
Funktionsfähigkeit der Zellen
des **autonom** proliferierenden Klons
und einen **chronischen**
Verlauf gekennzeichnet sind.

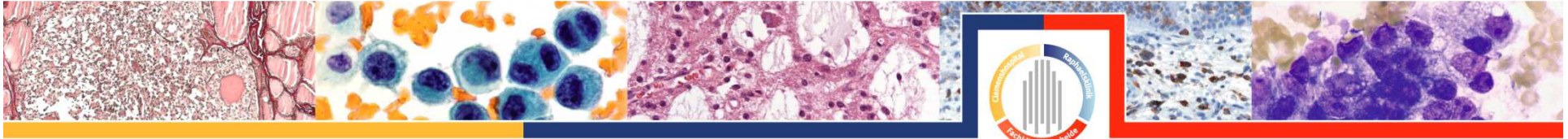
im Gegensatz zu myelodysplastischen Syndromen, bei denen die
Zellen in ihrer Funktion gestört sind



MAGKs
Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

CML: Chronische myeloische Leukämie

„Leukämien“ = „weißes Blut“



MAGKs

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

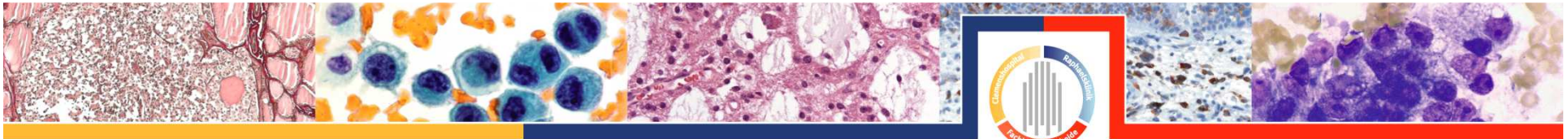
Bisherige Strategie in der Tumorthherapie:

- Chemotherapie

NEUE
THERAPIE-
VERFAHREN

Neue Strategien in der Tumorthherapie:

- Immuntherapie
- Signalübermittlungshemmung
- Hemmung der Gefäßneubildung



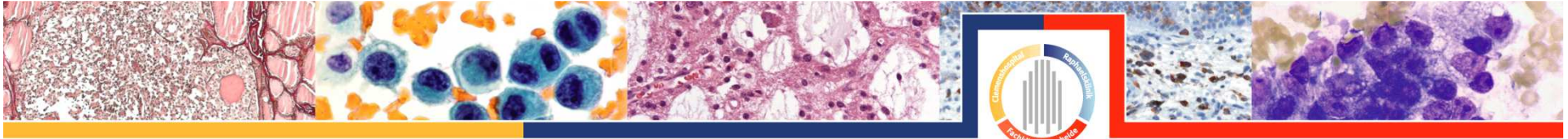
MAGKs

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

„personalisierte Medizin“
ZUKUNFTSPERSPEKTIVE

NEUE
THERAPIE-
VERFAHREN

1. Genaue **Diagnostik**
2. Zielgerichtete **Therapie**
 - Auswahl, Kombination
 - optimales Ansprechen



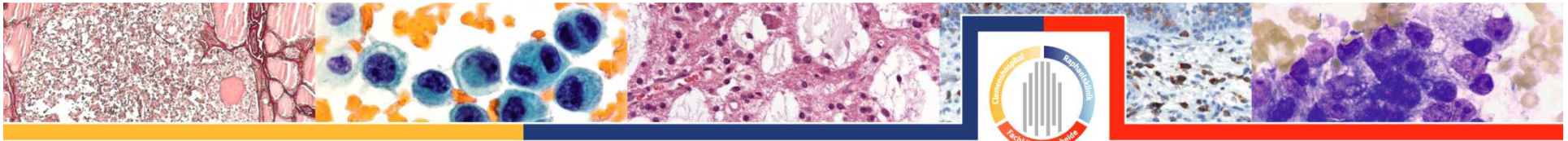
MAGKS

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

Chronisch-Myeloische-Leukämie

Diagnostik:

1. Pathologische Linksverschiebung der Granulozyten
2. Splenomegalie
3. Knochenmarkpunktion: Blasten?
4. Philadelphia Chromosom (in >90 % positiv)



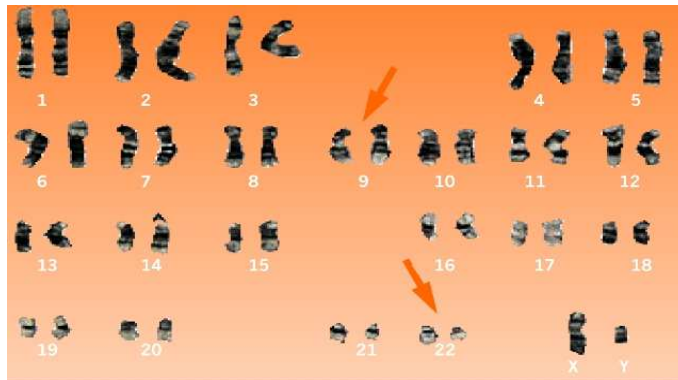
MAGKs

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

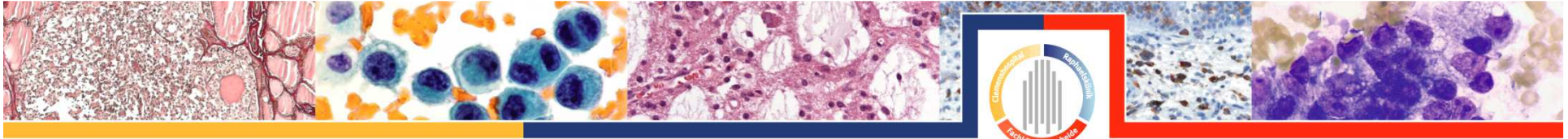
Chronisch myeloische Leukämie (CML)

→ ***Philadelphia-Chromosom***

(Translokation t(9,22), Nachweis durch: *Zytogenetik, Molekulargenetik*)



Entdecker: Prof. Peter Nowell, Philadelphia, 1961



MAGKs

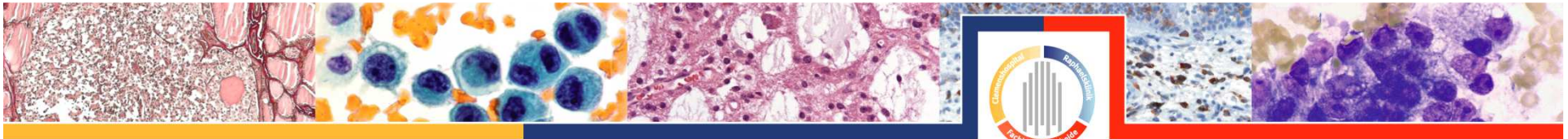
Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

Therapie:

Ausschalten der genetischen Veränderung:

z.B. **Imatinib (Glivec^R)** = Tyrosinkinaseinhibitor (seit 2001)

➔ hohe Rate an zytogenetischen Remissionen!

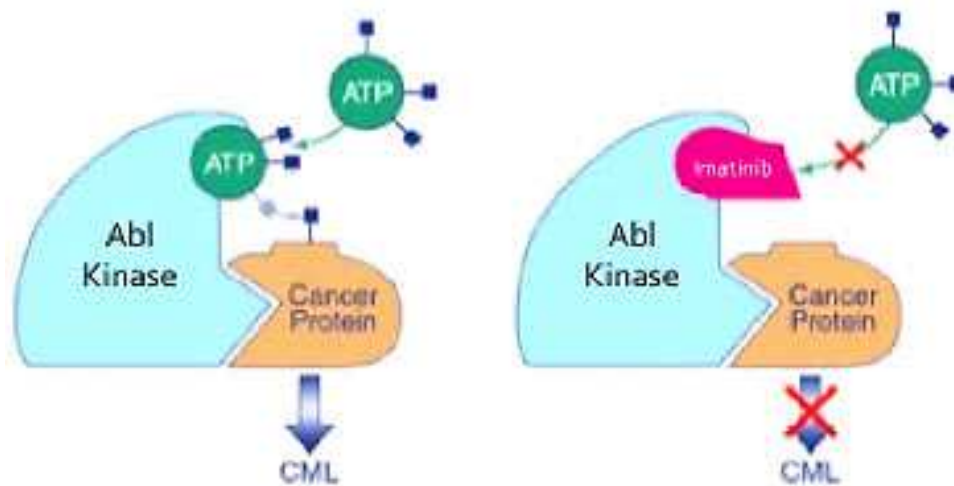


MAGKs

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

Signaltransduktionshemmung mit Imatinib:

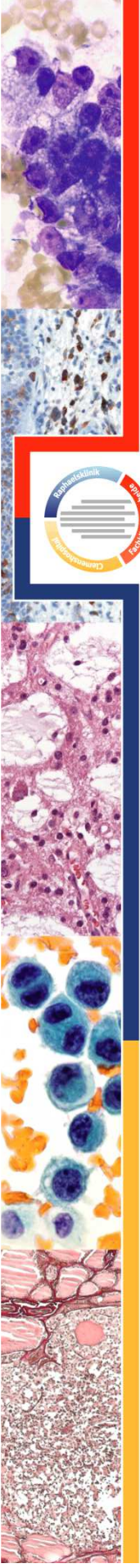
Imatinib: HOW IT WORKS



<http://www.src.caltech.edu/projects/2009/theo-chem/>

Imatinib hemmt kompetitiv und selektiv die ATP Bindungsstelle spezifischer Tyrosinkinasen.

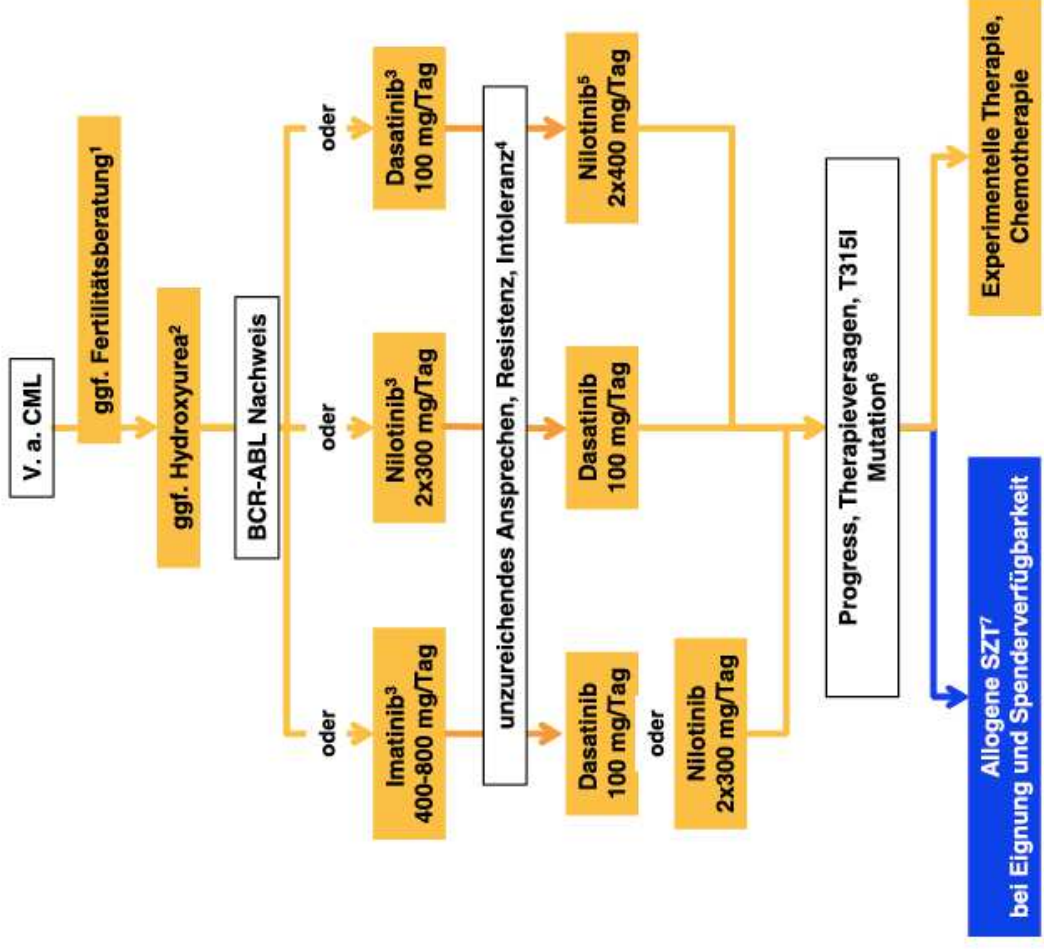
→ blockiert die Übertragung eines Phosphatrestes auf das Substrat!

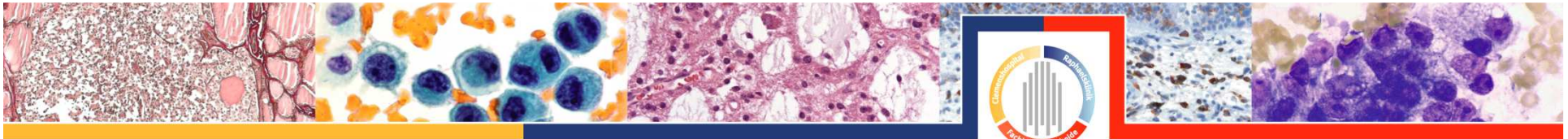


MAGKS

Ministerium für Gesundheit
 Soziale Sicherung
 Verbraucherschutz
 Ministerium für Gesundheit
 Soziale Sicherung
 Verbraucherschutz
 Ministerium für Gesundheit
 Soziale Sicherung
 Verbraucherschutz

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CML - Chronische Phase

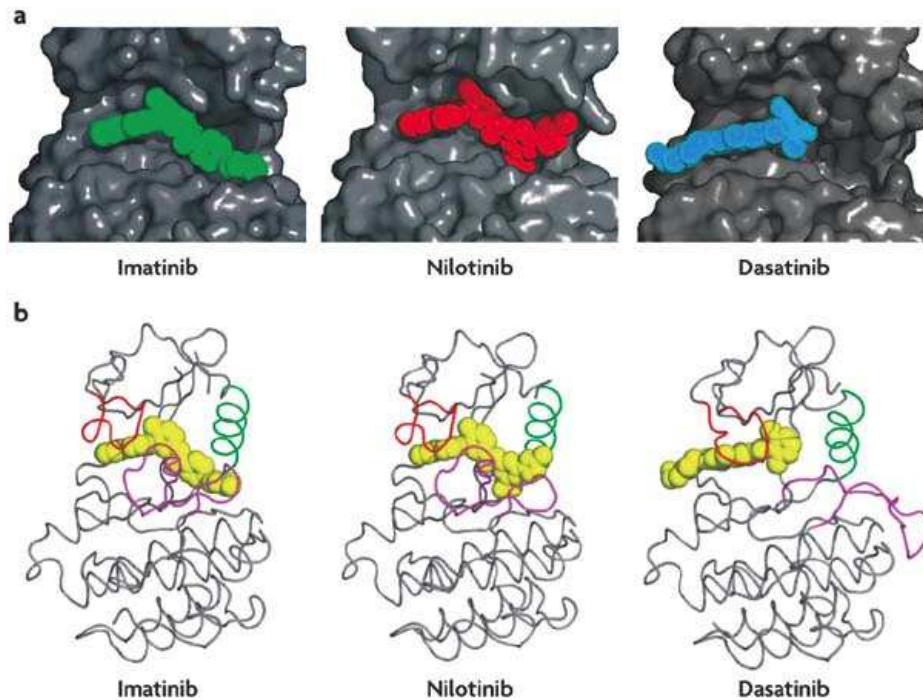




MAGKS

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

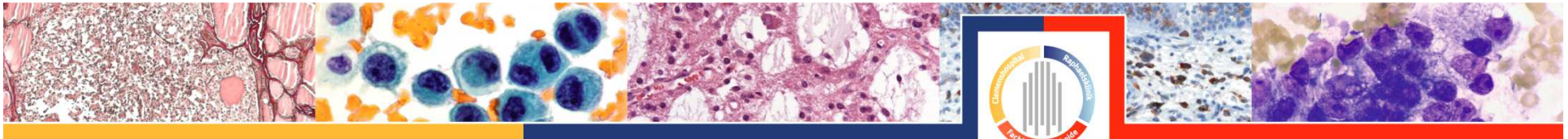
Verbesserte Wirksamkeit durch neue TKI:



Die genauere dreidimensionale Form
von Nilotinib und Dasatinib passt besser in die
ATP Bindungstasche!

Nature Reviews | Cancer

Nature Reviews Cancer 7, 345-356 (May 2007)



MAGKs

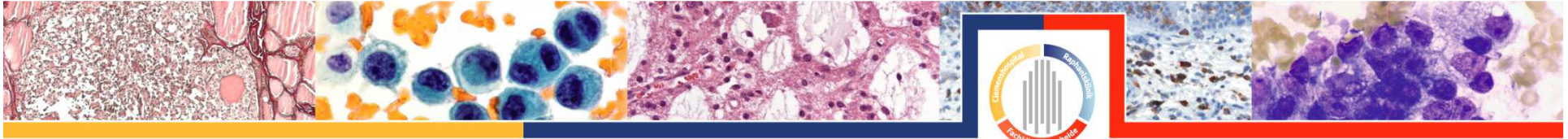
Münsteraner Allianz gegen Krebs
 gemeinsames Onkologisches Zentrum von
 Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

Chronisch myeloische Leukämie (CML):

- **Imatinib** (Glivec^R)
- **Nilotinib** (Tasigna^R)
- **Dasatinib** (Sprycel^R)

Table 1. Most frequent AEs with TKIs and their management²⁶

AE	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Management
Fluid retention	+++ mainly low grade	(+)	(+)	Diuretics, dose adjustment
Nausea, diarrhea, vomiting	++	(+)	(+)	Imatinib should be taken with a small meal, nilotinib on an empty stomach
Pleura effusion	-	-	++	Diuretics, dose adjustment, dose interruption, glucocorticoids
Myalgia	+++	(+)	(+)	Tonic water, quinine, Mg ²⁺
QTc prolongation	+	+	+	K ⁺ , Mg ²⁺ supplementation; ECG monitoring
ALAT/ASAT/bilirubin increase	+	++	+	Dose interruption for grade 3 or 4; dose adjustment
Lipase/amylase increase	+	++ (should not be given in case of preexisting pancreatitis)	+	Dose interruption for grade 3 or 4; dose adjustment
Glucose levels	Hypoglycemia	Hyperglycemia	constant	Adapt antidiabetic therapy
Hypophosphatemia	++	+	+	Phosphate supplementation
Rash, pruritus	+	++	(+)	Topical steroids
Anemia	+	+	+	Erythropoietin in individual cases
Neutropenia	++	+	+	Mainly transient in the initial phase of therapy; treatment interruption, dose adjustment, growth factors in individual cases
Thrombocytopenia	+	+	++	



MAGKS

Münsteraner Allianz gegen Krebs
gemeinsames Onkologisches Zentrum von
Clemenshospital, Raphaelsklinik & Fachklinik Hornheide

VIELEN HERZLICHEN DANK für die Aufmerksamkeit

Priv.-Doz. Dr. R. Liersch

- Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Münster
- Innere Medizin III (Hämatologie/Onkologie) Clemenshospital Münster



hämatologisch
onkologische
gemeinschaftspraxis



Clemenshospital

*Eine Einrichtung der Alexianer
und der Clemensschwestern*