



Medizinische Universität Wien

Das Myelom im Wandel der Zeit

Heinz Gisslinger

Medizinische Universität Wien

Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie

Das Multiple Myelom

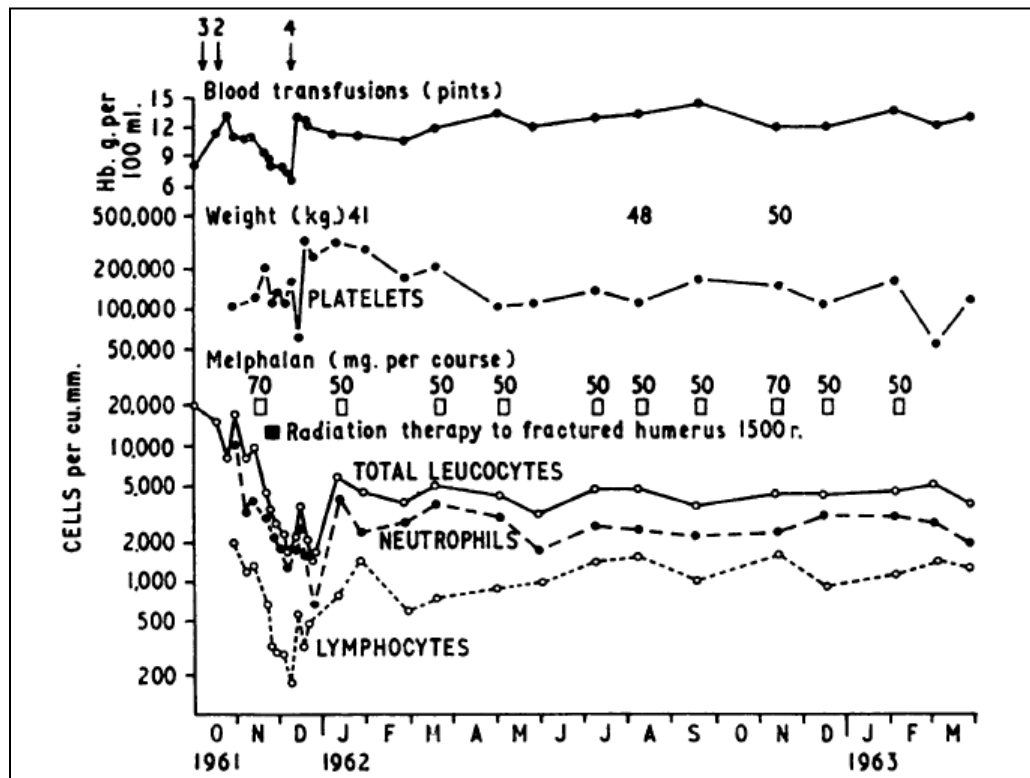
Inzidenz: 4/100000
Einwohner/Jahr

10% aller hämatologischen Neoplasien

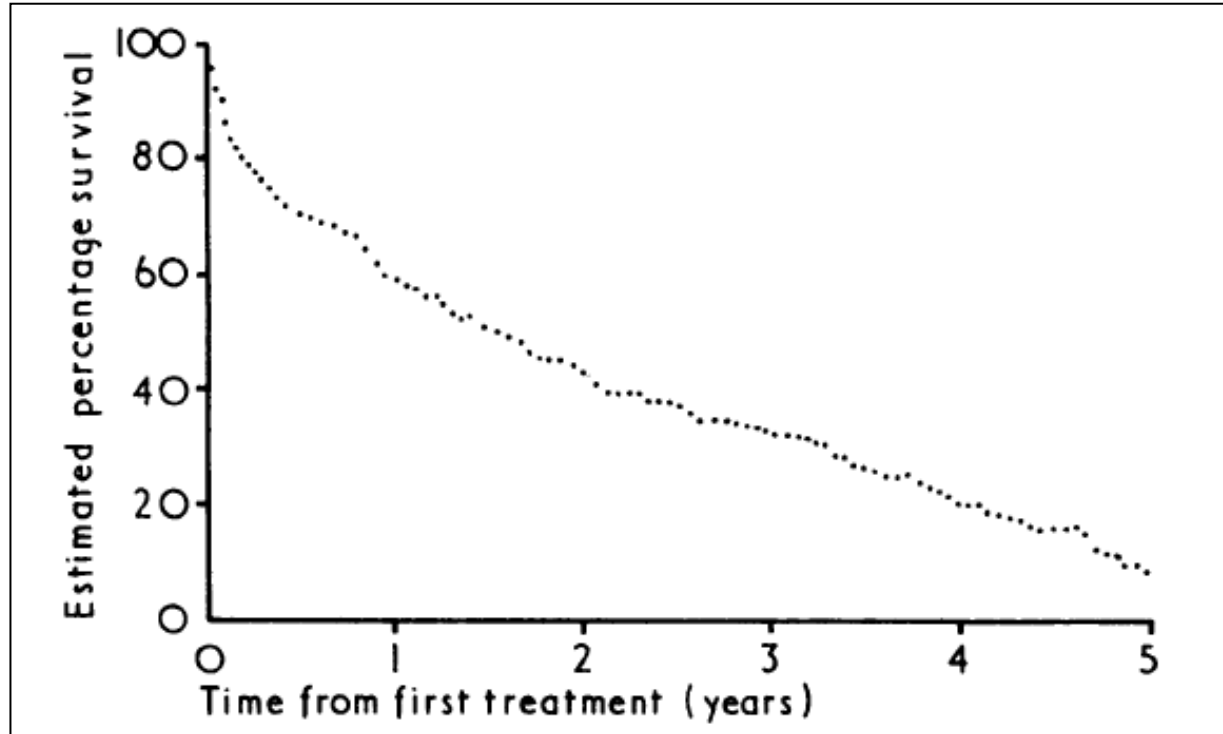
Altersgipfel: 65 Jahre
3% der Patienten sind
< 40 Jahre

Myelomtherapie in den 70er Jahren

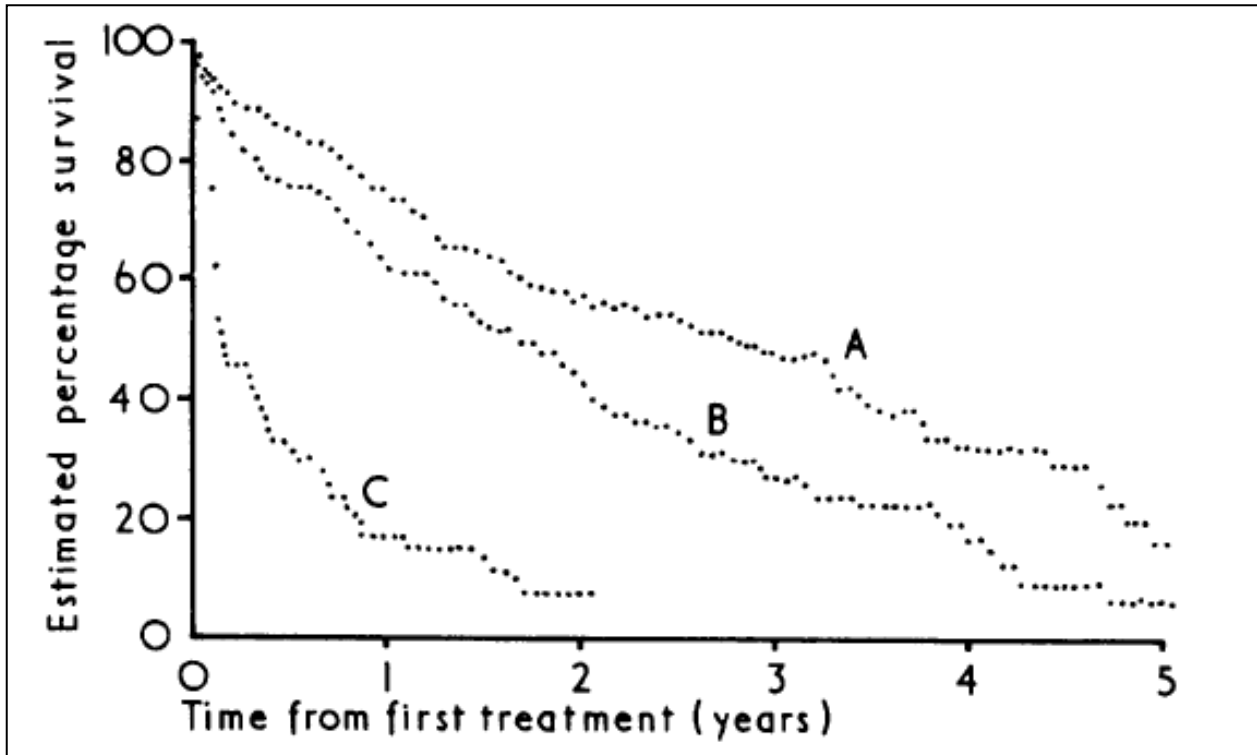
Changes in weight, haemoglobin concentration, platelet, total leucocyte, neutrophil, and lymphocyte counts during melphalan therapy



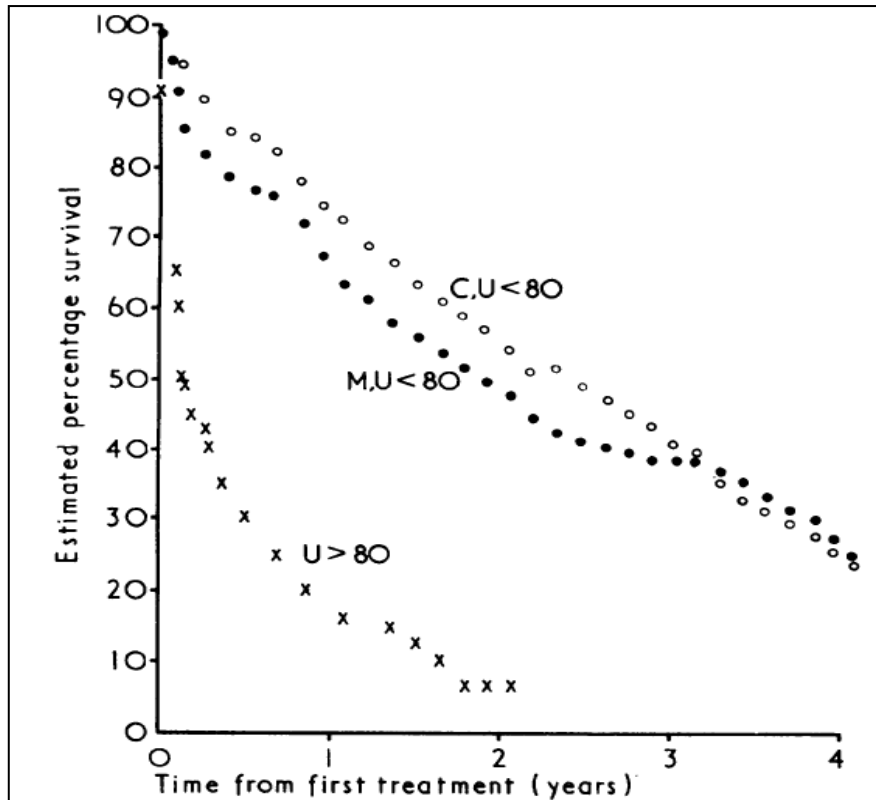
Estimated percentage survival from the start of treatment of 276 patients suffering from myelomatosis admitted to the trial from 1 October 1964 to 31 July 1968 and followed until death or 31 May 1970. The median survival was 18 months



Estimated percentage survival from the start of treatment of 276 patients suffering from myelomatosis divided into three groups according to the blood urea concentration at presentation



Estimated percentage survival from the start of treatment of 274 patients suffering from myelomatosis divided into three groups according to the blood urea concentration at presentation



C = Cyclophosphamid
M = Melphalan
U = Urea concentration

***Myelom-Management in den 80er und
frühen 90er Jahren***

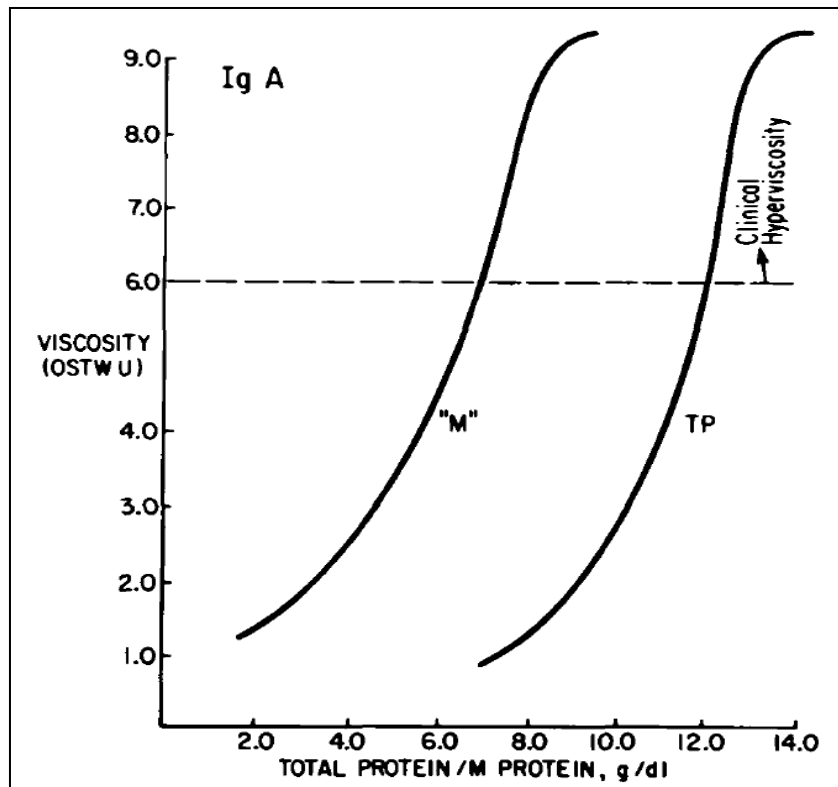
Hyperviscosity syndrome in paraproteinemia

Managed by plasma exchange; monitored by serum tests

J. R. BECK, B. M. QUINN, F. A. MEIER, AND H. M. RAWNSLEY

Clinical and laboratory indices of hyperviscosity were studied in three patients presenting with this complication of paraproteinemia. Serum viscosity correctly predicted the presence of clinical hyperviscosity syndrome in patients with stable hemoglobin and albumin concentrations. Serum viscosity also correlated with total protein and paraprotein levels. A simple exponential model proved not only to describe the kinetics of blood viscosity during plasma exchange but also to predict protein concentration at symptomatic recovery. Construction of such a protein-viscosity curve helps manage by plasma exchange patients with paraproteinemia who develop hyperviscosity syndrome. **TRANSFUSION** 1982;22:51-53.

Viscosity-protein correlation curves for patient 3 with IgA myeloma. Symptomatic recovery occurred at an observed viscosity of 6.0 Ostwald Units (total protein of 12.0 g/dl)



Prognose

unter konv. Chemotherapie

Mittl. Überlebenszeit: 3 Jahre
25% überleben 5 Jahre
5% überleben 10 Jahre

Mittl. Überlebenszeit (nach Stadien):

Stadium IA 5 Jahre

Stadium IIIB 14.7 Monate

Prognoseparameter

Tumormasse

Kinetik d. Zellwachstums

β_2 -Mikroglobulin

Labeling Index d. Plasmazellen M-Gradient

% d. KM-Infiltration

CRP

IL-6

Osteolytische Läsionen

Zytogenetik

Hämoglobin

Serumkalzium

Albumin

Thymidinkinase

LDH etc.

Therapiemaßnahmen beim Multiplen Myelom

Induktionstherapie:

Alter > 65 Jahre:

Melphalan + Prednisolon
Kombinationschemotherapie

Alter < 65 Jahre:

Hochdosistherapie (\pm Radiatio) mit
autologer Stammzelltransplantation
Allogene Knochenmarkstransplantation

Erhaltungstherapie:

Interferon alpha
Interleukin 2
Vakzination

Melphalan + Prednisolon vs. Kombinationschemotherapie

Metanalyse von 18 Studien
Patientenzahl: n= 3814

	MP	KCT
2-Jahresüberlebensrate (%)	57,5	55,5
(Monate)	Mittlere Überlebenszeit 45-87	Mittlere Überlebenszeit 50-71

Melphalan + Prednisolon vs. Kombinationschemotherapie

Melphalan besser bei:

- Stadium II
- Performance Status 1-2
- IgG-Myelomen

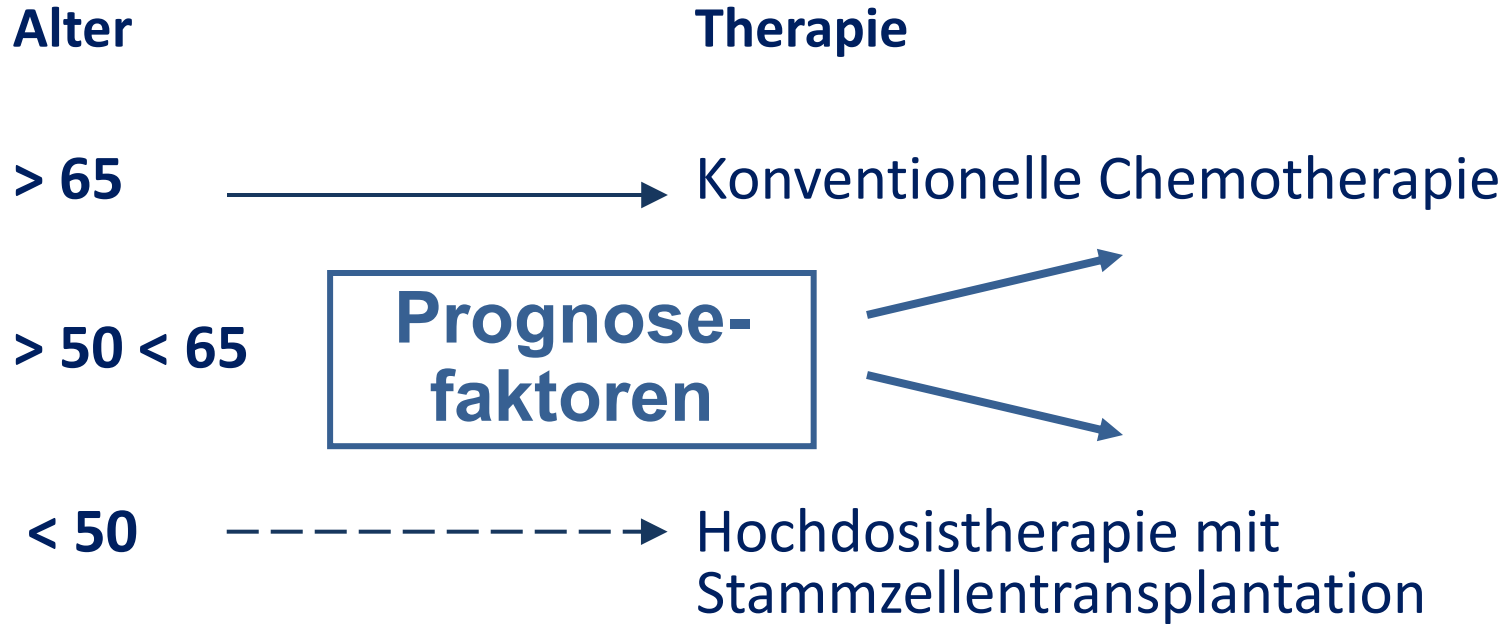
Kombinierte Chemotherapie besser bei:

- Stadium III

Autologe KMT vs. Chemotherapie

	Chemo	ABMT
Patientenzahl (n)	100	100
Alter	58 ± 5.2	57 ± 64
Stadium II	23	28
Stadium III	77	72
Induktionstherapie	VMCP / BVAP (18 Zyklen alt.)	VMCP / BVAP (4-6 Zyklen alt.) TBI (8 GY in 4 Frakt.)
Erhaltungstherapie	IFN alpha	IFN alpha

Einfluß von prognostischen Parametern auf die Therapie des Myeloms



Autologe KMT vs. Chemotherapie

Remissionsraten	Chemo	ABMT
Patientenzahl (n)	100	100
Komplett	5	22
Sehr gut	9	16
Partiell	43	43
Minimal	18	7
Progression	26	12

Allogene KMT vs. Autologe Stammzelltransplantation

Eine retrospektive Analyse, Björkstrand et al., 1996

	Autologe SZT	Allogene KMT	
Patientenzahl (n)	112	112	
Ansprechrate	86 %	12 %	<0.00
Überlebenszeit (Monate)	34	18	<0.001
Relapsrate (48 Monate)	70 %	50 %	<0.04
Zeit bis zum Relaps (Monate)	23	56	<0.02
Mortalität (24 Monate)	13 %	41 %	<0.001

Risikoadaptierte Therapie des Multiplen Myeloms

Zusammenfassung

Alter < 65 Jahre:

Autologe SZT (bis zum 70. Lj. bei gutem Perf. Status und günstigen Risikoparametern)

Alter < 50 Jahre:

bei Verwandtenspender ggf. allogene KMT

Alter > 65 Jahre:

Günstige Prognoseparameter:

Melphalan + Prednisolon

Ungünstige Prognoseparameter:

Alkylantien + Vincristin + Prednisolon,
Vincristin + Doxorubicin + Dexamethason (VAD),
Idarubicin + Dexamethason

Prognosefaktoren bei Autologer SZT und Allogener KMT

Autologe Transplantation:

- Stadium
- Komplette Remission
- Intensität der Vorbehandlung
- β_2 - Mikroglobulin

Allogene KMT:

- Geschlecht
 - Stadium
 - Vorbehandlung
 - Immunglobulinklasse
-

Stellenwert von Interferon alpha in der Therapie des Multiplen Myelomes

Metaanalyse; Ludwig et al., 1995

Induktionstherapie	CT	vs.	CT + IFN
Ansprechrate			+ 8,5 %
Rezidivfreies Überleben			+ 6 Monate
Gesamtüberleben			+ 5 Monate
Erhaltungstherapie	Obs.	vs.	IFN
Rezidivfreies Überleben			+ 7 Monate
Gesamtüberleben			+ 7 Monate

***Myelom-Therapie in der Ära der
„Neuen“ Medikamente***

***Lenalidomid
bei AL-Amyloidose***

**Case Report und
Daten einer Phase II Studie**

Fallbeispiel: Multiples Myelom + Amyloidose (weiblich, 59 Jahre)

Diagnose: MM (Smoldering Myeloma, Mai 1997), IgG-Kappa

Therapiestatus: therapierefraktär (Melphalan, Dexamethason,
Thalidomid, Doxorubicin)

Ausgangsbefunde: IgG 6600mg/dl

freie Leichtketten Kappa: 468mg/l

Organmanifestationen: Neuropathie

Darm (Malabsorptionssyndrom, Diarrhoe)

Herz: Linksventrikelhypertrophie,

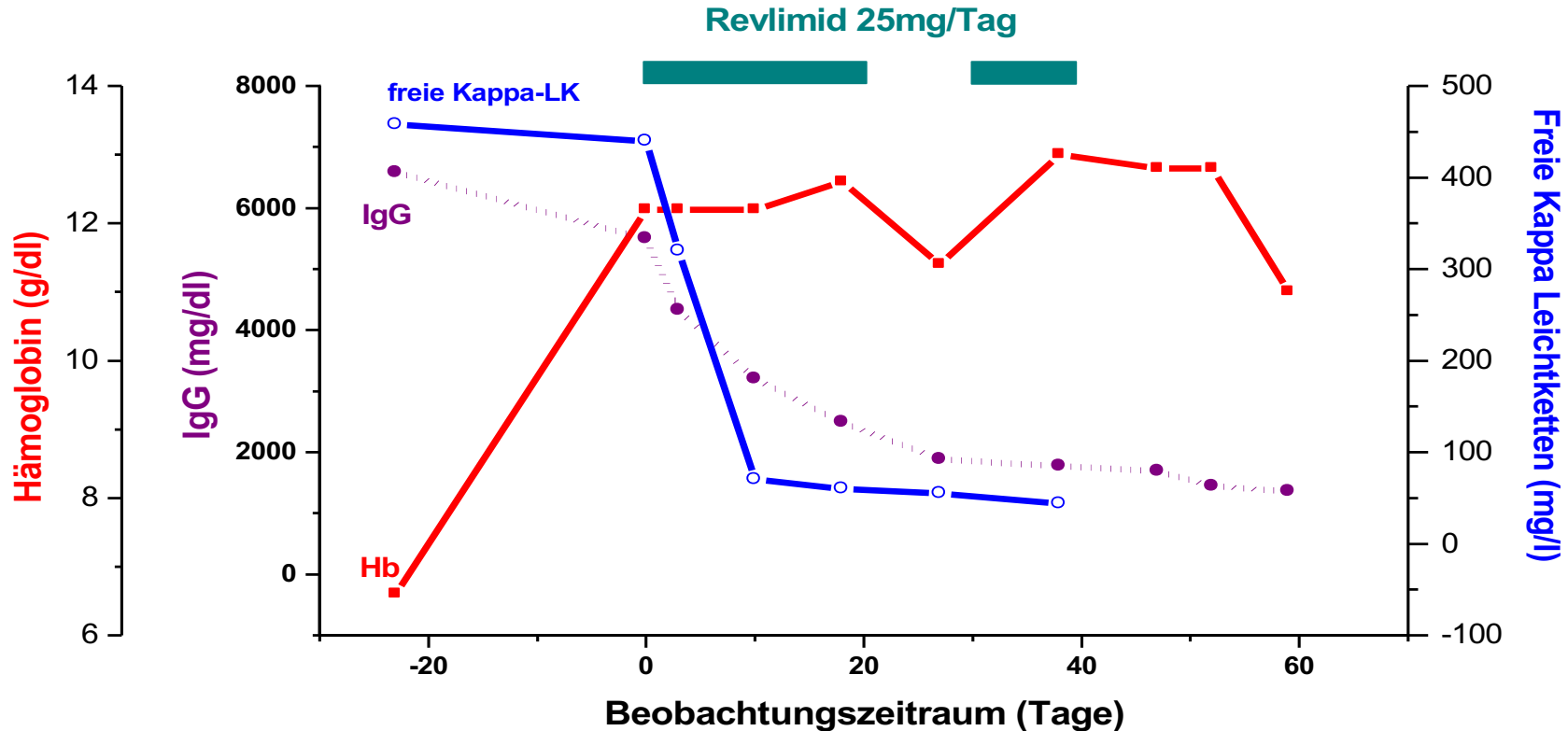
Relaxationsstörung

Blutungsneigung

Therapie: Revlimid: 25mg/Tag p.o. 3 Wochen, 1 Woche Pause

Dexamethason: 20mg p.o. Tag 1-4 u. 9-12

Fallbeispiel: Multiples Myelom + Amyloidose (weiblich, 59 Jahre)



Lenalidomid bei Patienten mit primärer systemischer Amyloidose, Phase II Studie

Patientenzahl: n=23

Organbeteiligung: Herz 61%

Niere 70%

Leber 22%

Nervensystem 13%

Dosis: Revlimid 25 mg/Tag, Tag 1-21 (neuerl. Zyklus Tag 29)

Dexa 40mg p.o. Tag 1-4 und 15-18

Abbrüche: 9/23 (Tod 4, Nebenwirkungen 2, Progression 2, sonstige 1)

Remissionen: hämatologisch 7 PR

renal 2

Leber 2

Nebenwirkungen: Neutropenie 43%, Thrombopenie 26%, Haut 17%

Lenalidomid bei Patienten mit primärer systemischer Amyloidose, Phase II Studie

Patientenzahl: n=23

Organbeteiligung: Herz 61%

Niere 70%

Leber 22%

Nervensystem 13%

Dosis: Revlimid 25 mg/Tag, Tag 1-21 (neuerl. Zyklus Tag 29)

Dexa 40mg p.o. Tag 1-4 und 15-18

Abbrüche: 9/23 (Tod 4, Nebenwirkungen 2, Progression 2, sonstige 1)

Remissionen: hämatologisch 7 PR

renal 2

Leber 2

Nebenwirkungen: Neutropenie 43%, Thrombopenie 26%, Haut 17%

Lenalidomid bei Patienten mit primärer systemischer Amyloidose

**Die Kombination von
Lenalidomid mit Dexamethason
hat bei Patienten mit primärer Amyloidose
(assoziiert mit multiplen Myelom) einen
günstigen Effekt bei
relativ günstigem Nebenwirkungsprofil.**

Myeloma Case

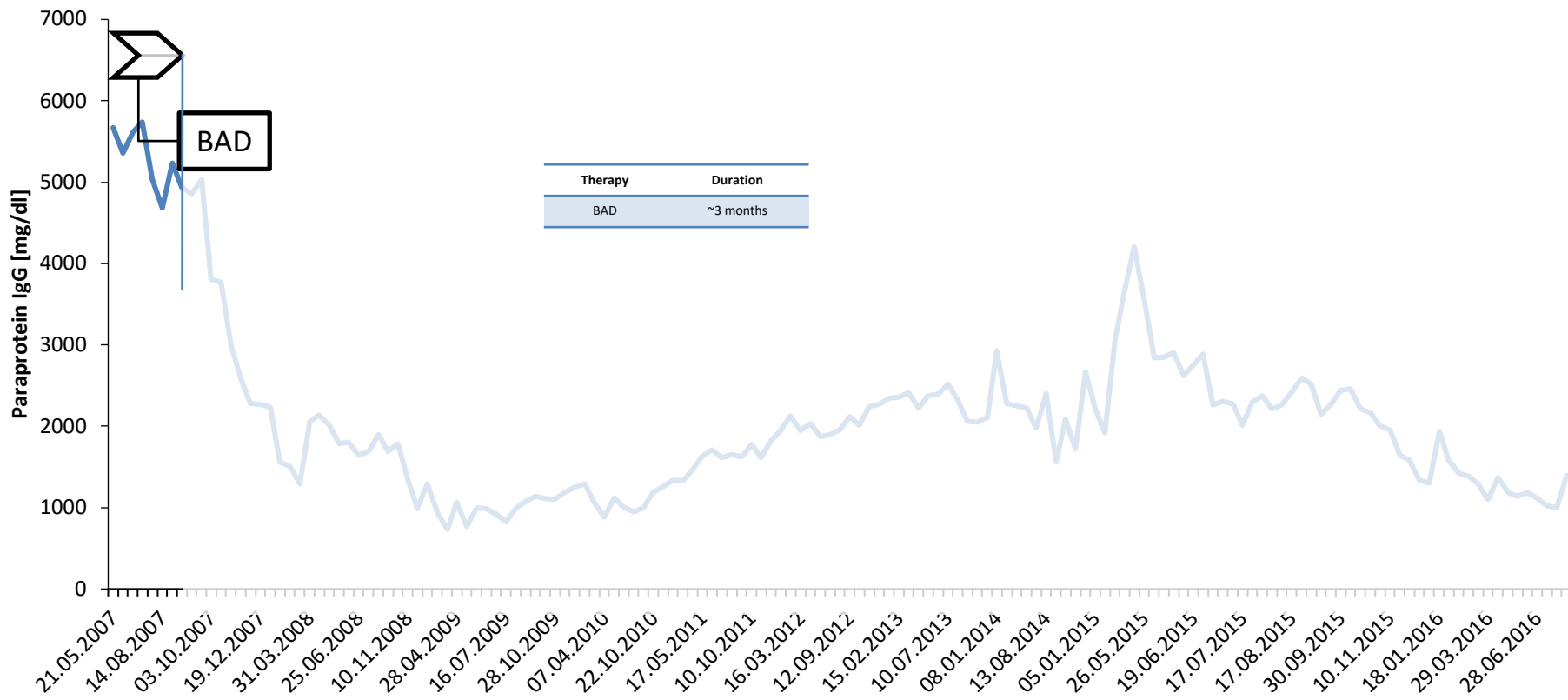
- 58 (50 at diagnosis) year-old male patient
- Diagnosed with IgG kappa myeloma (20.7.2007)
- ISS stage I
- Values at diagnosis:
 - IgG 5740 mg/dl
 - IgA 47.8 mg/dl
 - IgM <30 mg/dl
 - fLC κ 50 mg/dl
 - fLC λ <8.2 mg/dl

1st therapy line

Bortezomib+Bendamustine/Doxorubicin+Dexamethasone

	Start	Best	End
Th-L 1 (BAD)	23.07.2007	03.10.2007	03.10.2007
IgG	5610	3810	3810
IgA	47,8	<33	<33
IgM	<30	<30	<30
fLC κ	50	24,5	24,5
fLC λ	<8,2	<8,2	<8,2
fLC ratio	>6,1	>2,99	>2,99
Response		SD	SD

Treatment lines

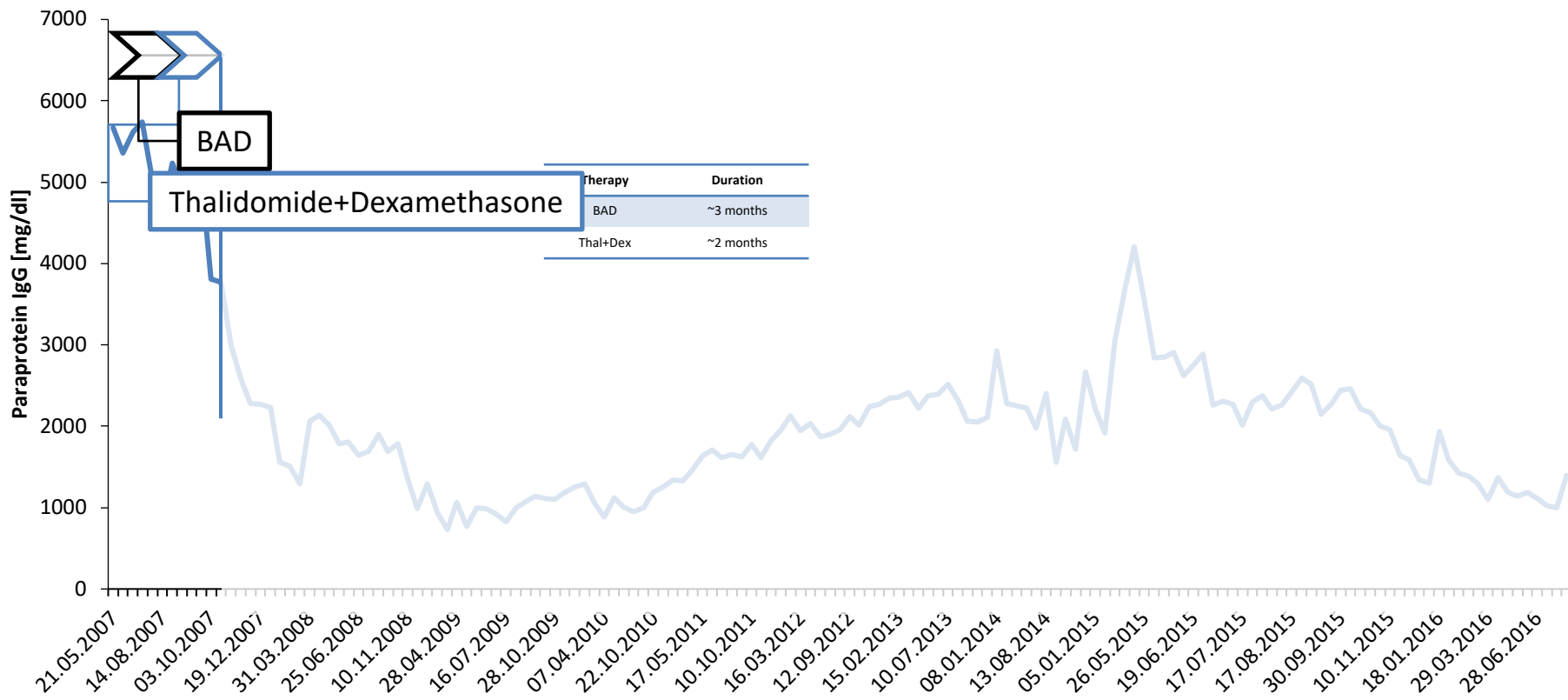


2nd therapy line

Thalidomide+Dexamethasone

	Start	Best	End
Th-L 2 (ThalDex)	03.10.2007	28.11.2007	28.11.2007
IgG	3810	2280	2280
IgA	<33	35,7	35,7
IgM	<30	<30	<30
fLC κ	24,5	12,9	12,9
fLC λ	<8,2	<8,2	<8,2
fLC ratio	>2,99	>1,57	>1,57
Response		SD	SD

Treatment lines



Time without therapy

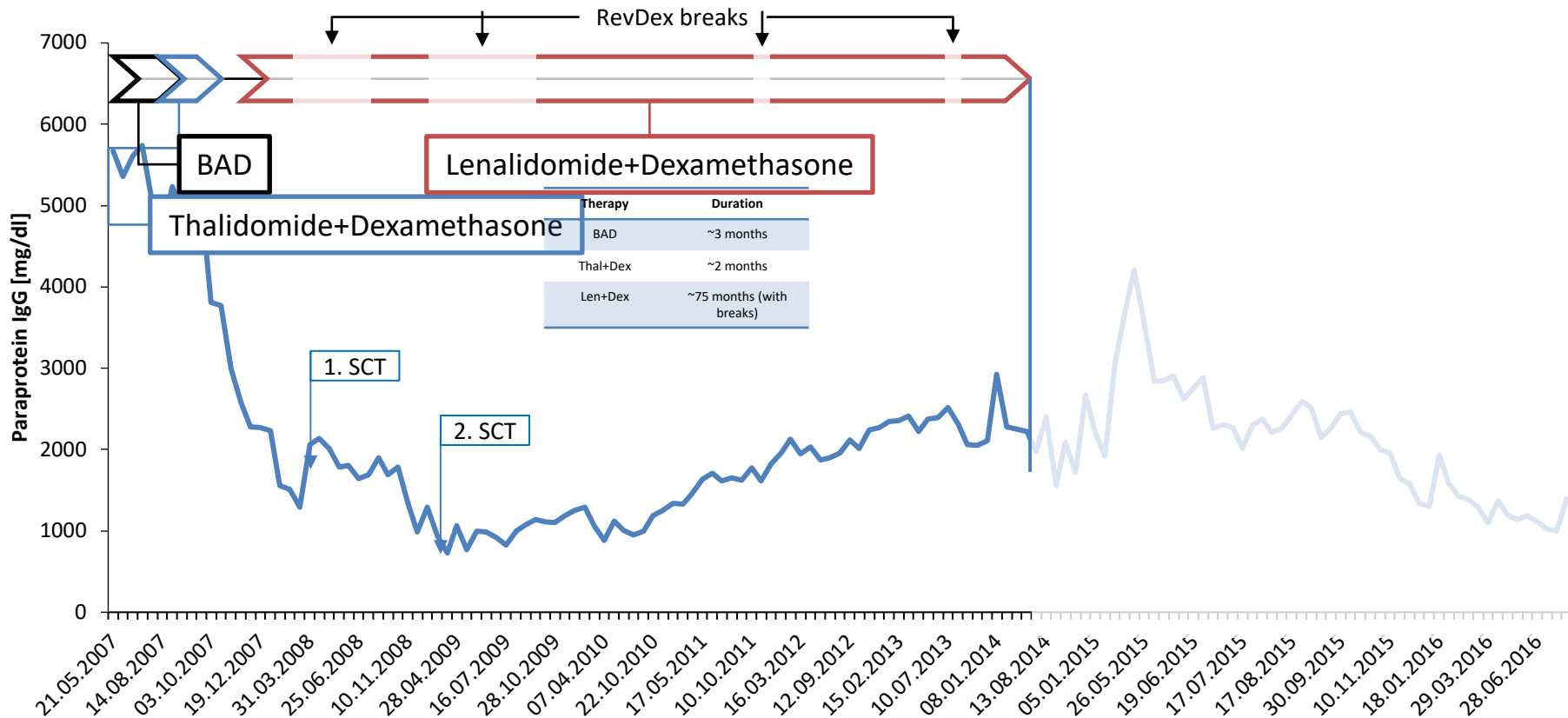
	Start	Best	End
	28.11.2007	16.01.2008	16.01.2008
IgG	2280	2230	2230
IgA	35,7	33,1	33,1
IgM	<30	<30	<30
fLC κ	12,9	13,3	13,3
fLC λ	<8,2	8,5	8,5
fLC ratio	>1,57	1,56	1,56
Response		SD	SD

3rd therapy line

Lenalidomide+Dexamethasone

	Start	Best	End
Th-L 3 (LenDex)	16.01.2008	19.03.2009	25.04.2014
IgG	2230	729	1980
IgA	33,1	35,1	53,9
IgM	<30	<30	10,1
fLC κ	13,3	10,7	34,9
fLC λ	8,5	<7,88	12,5
fLC ratio	1,56	>1,14	2,79
Response		PR	SD

Treatment lines



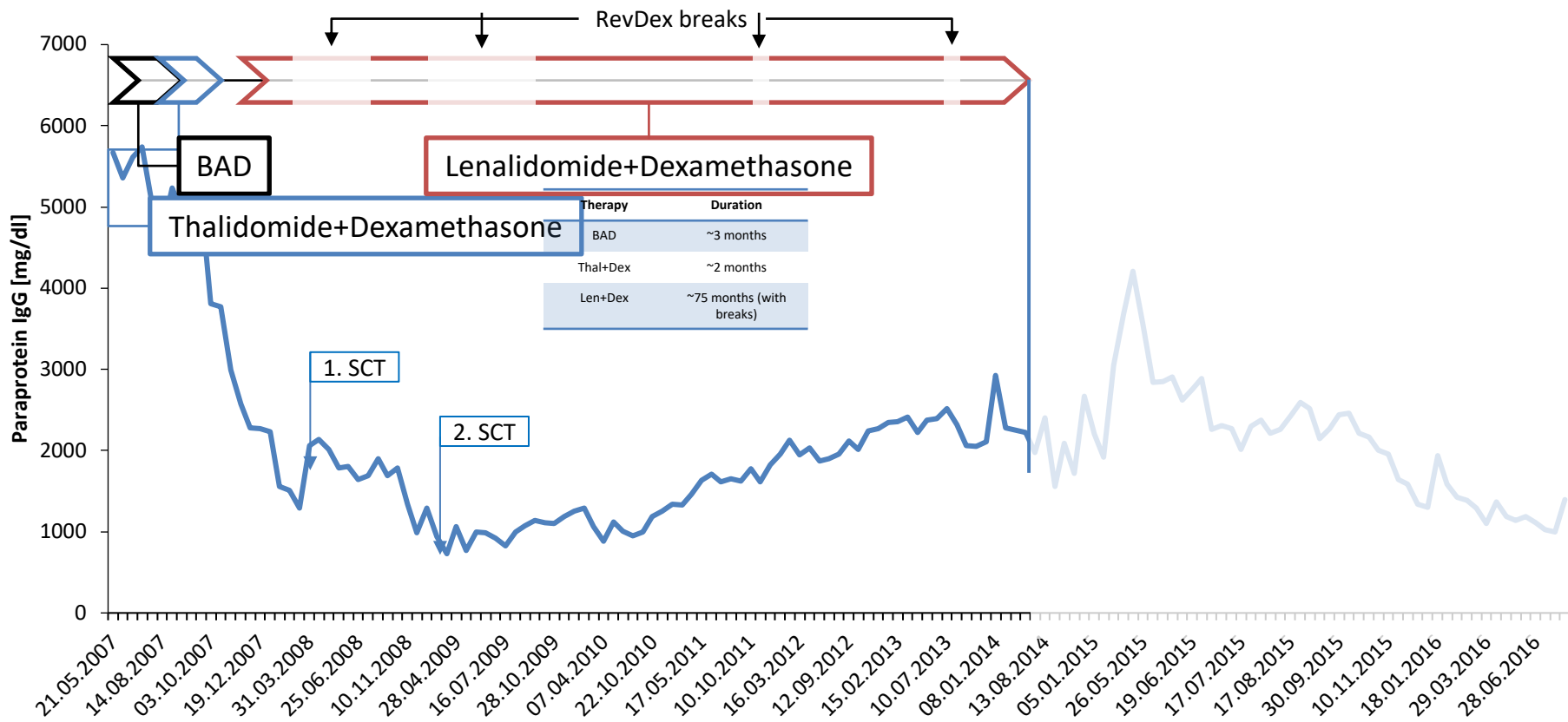
1st stem cell transplant

	Before	After
1.SCT	6.5.2008	2.6.2008
IgG	2010	1790
IgA	83.2	36.4
IgM	<30	<30
fLC κ	-	-
fLC λ	-	-
fLC ratio	-	-
Response		

2nd stem cell transplant

	Before	After
2.SCT	28.4.2009	8.6.2009
IgG	1060	770
IgA	36.6	<33
IgM	<30	<30
fLC κ	-	-
fLC λ	-	-
fLC ratio	-	-
Response		

Treatment lines

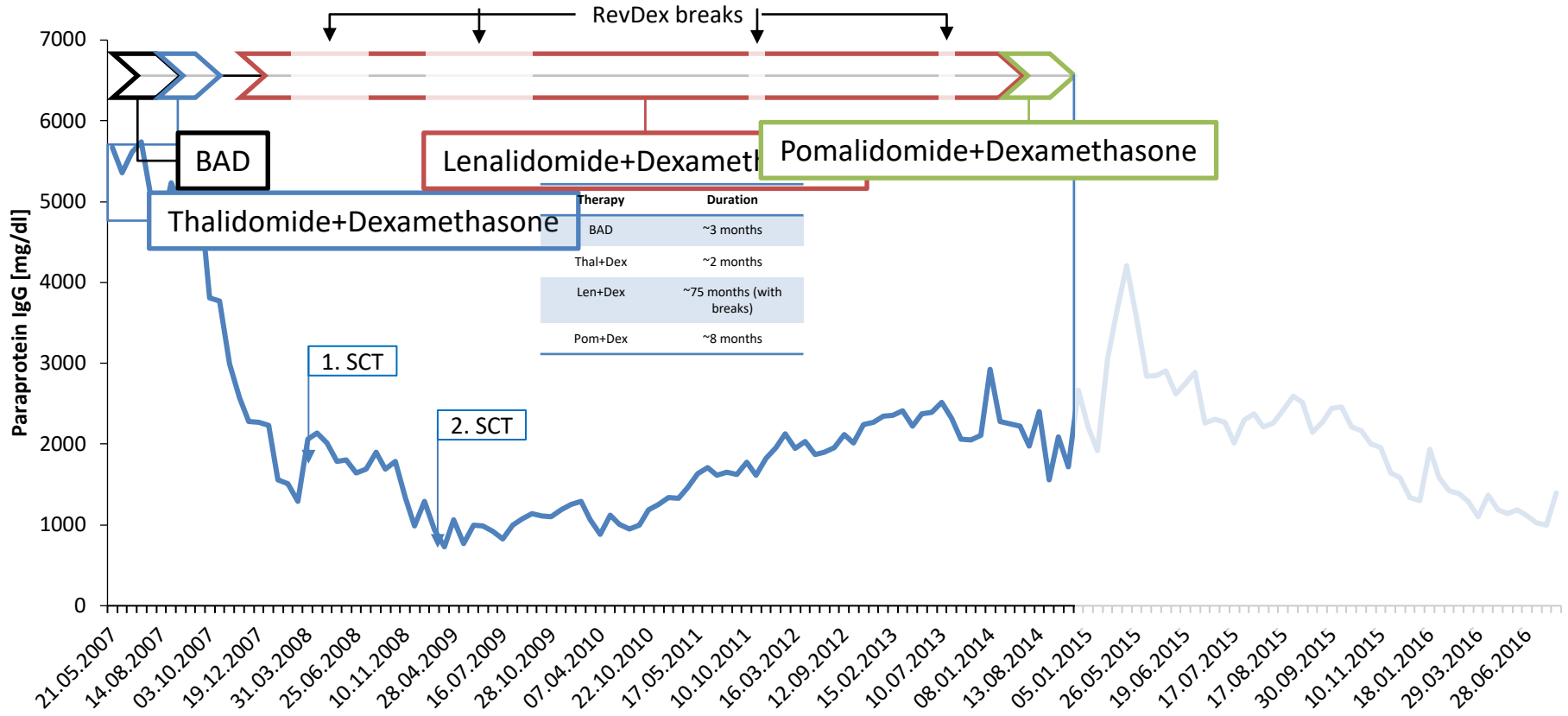


4th therapy line

Pomalidomide+Dexamethasone

	Start	Best	End
Th-L 4 (PomDex)	25.04.2014	12.09.2014	01.12.2014
IgG	1980	1560	2670
IgA	53,9	57,4	92,7
IgM	10,1	7,1	10,5
fLC κ	34,9	23	19,3
fLC λ	12,5	8,64	9,1
fLC ratio	2,79	2,66	2,12
Response		SD	SD

Treatment lines



Time without therapy

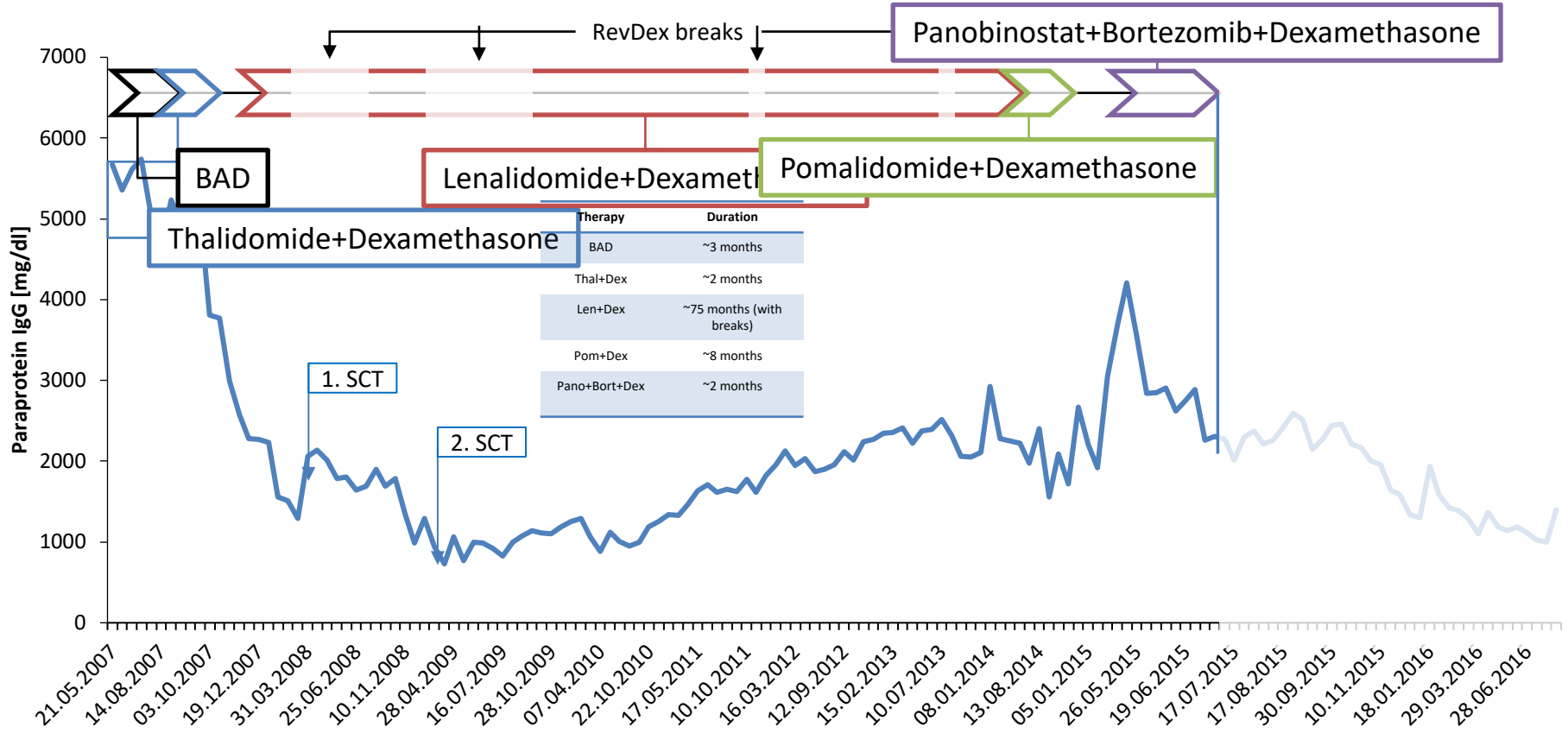
	Start	Best	End
	01.12.2014	09.02.2015	26.05.2015
IgG	2670	1920	3550
IgA	92,7	80,5	71,6
IgM	10,5	8,1	<4,6
fLC κ	19,3	20,4	23,8
fLC λ	9,1	11,3	7,45
fLC ratio	2,12	1,81	3,19
Response		SD	PD

5th therapy line

Panobinostat+Bortezomib+Dexamethasone

	Start	Best	End
Th-L 5 (PanBorDex)	26.05.2015	07.07.2015	11.07.2015
IgG	3550	2260	2310
IgA	71,6	24,6	24,3
IgM	<4,6	7,5	7,5
fLC κ	23,8	10,2	4,41
fLC λ	7,45	5,76	4,95
fLC ratio	3,19	1,77	0,89
Response		SD	SD

Treatment lines

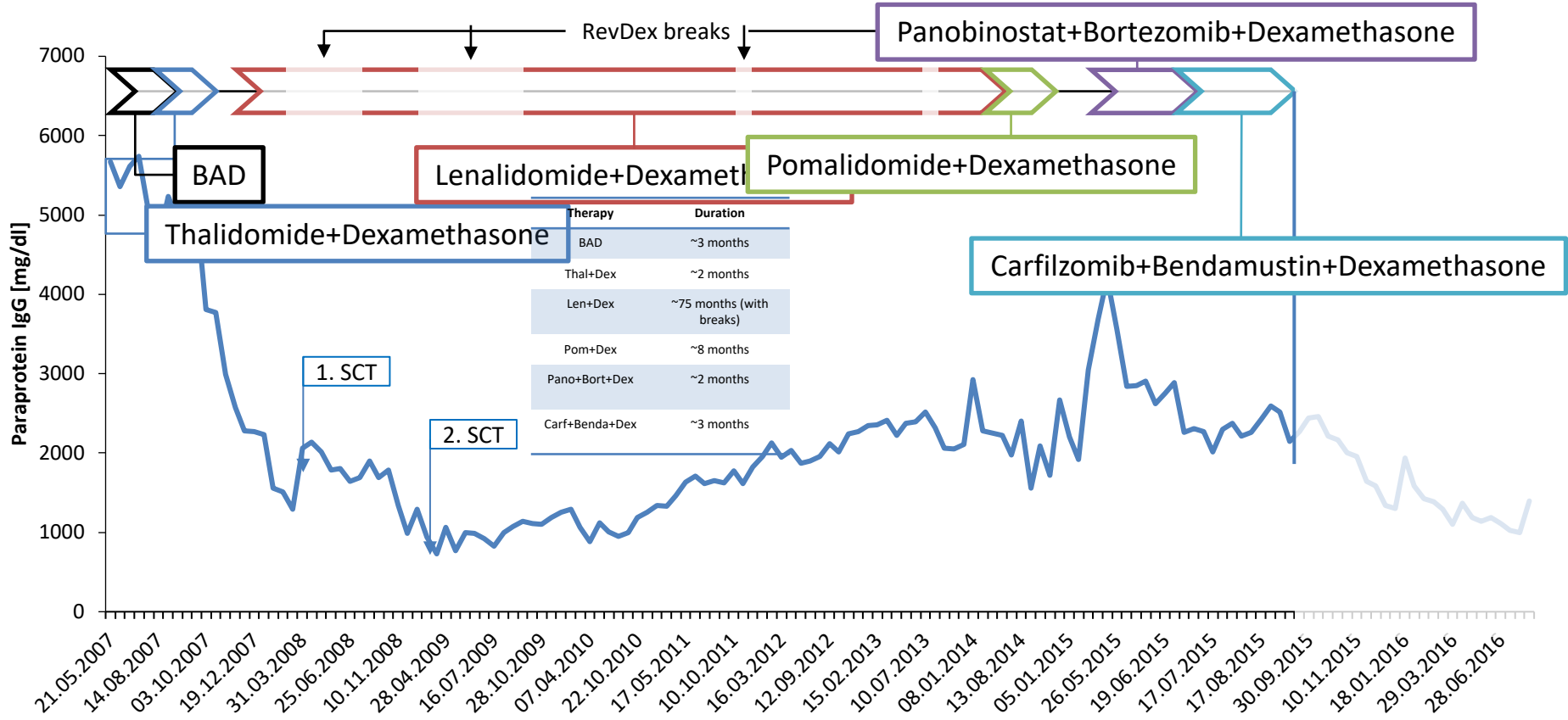


6th therapy line

Carfilzomib+Bendamustine+Dexamethasone

	Start	Best	End
Th-L 6 (CarfBenDex)	23.07.2015	08.09.2015	08.09.2015
IgG	2300	2150	2150
IgA	21,7	30,2	30,2
IgM	7,7	6,8	6,8
fLC κ	6,04	14,8	14,8
fLC λ	5,97	3,62	3,62
fLC ratio	1,01	4,09	4,09
Reponse		SD	SD

Treatment lines

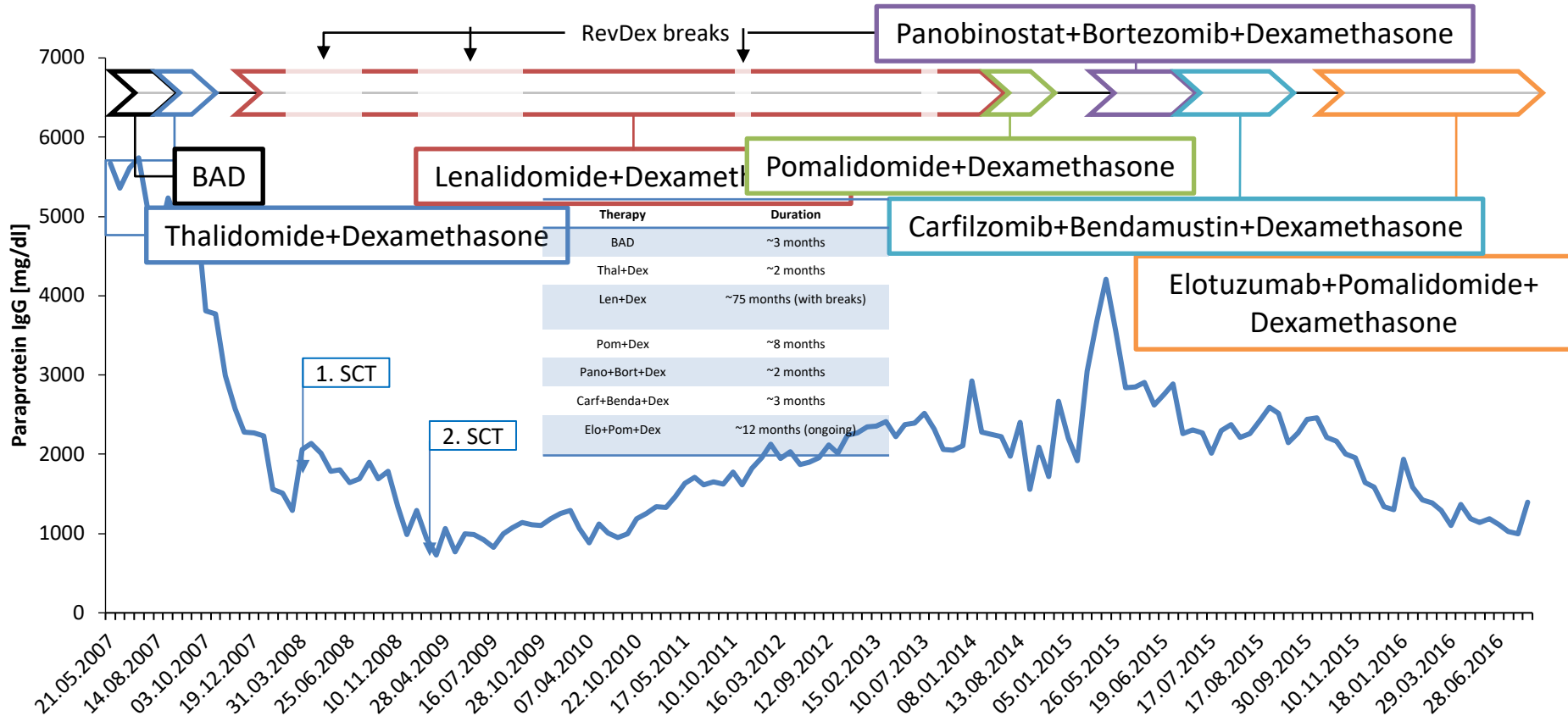


Current therapy

Elotuzumab+Pomalidomide+Dexamethasone

	Start	Best	Latest
Th-L 7 (EloPomDex)	05.10.2015	14.12.2015	7.09.2016
IgG	2460	1300	1400
IgA	56,5	46,5	28,0
IgM	4,8	5	<5,2
fLC κ	19,9	15,2	6,43
fLC λ	9,05	8,82	4,07
fLC ratio	2,2	1,72	1,58
Reponse		PR	SD

Treatment lines



Summary

- Patient has received 7 therapy lines + 2 stem cell transplants over the course of 9 years
 - Six therapy lines were based on IMiDs, the current antibody-based therapy is also combined with an IMiD
 - Longest treatment period by far was lenalidomide+dexamethasone maintenance therapy
- Best response was PR under the current therapy line
- Currently 7th therapy with Darzalex + Bendamustine + Bortezomib + Dexamethasone

Danke für die Aufmerksamkeit