

Leben mit DLBCL

PD DDr. Katharina Prochazka
Klinische Abteilung für Hämatologie
Medizinische Universität Graz

Agenda



- 01 Diagnostik
 - 02 Therapie Heute
 - 03 Therapie Morgen
 - 04 Fragen
- 

Diagnostik

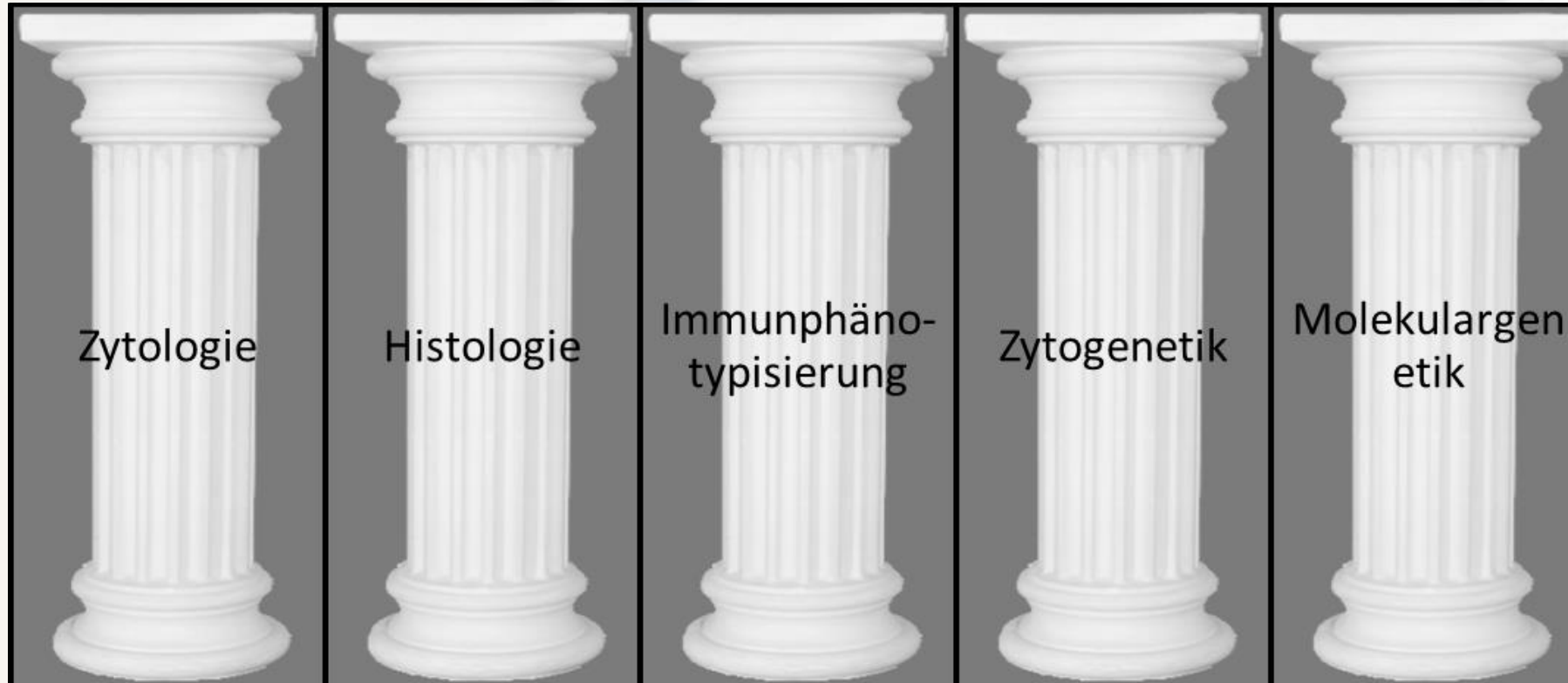


- Definition
- Staging

Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>
<i>Hairy cell leukemia-variant</i>
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
μ heavy-chain disease
γ heavy-chain disease
α heavy-chain disease
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extraosseous plasmacytoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone lymphoma
<i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>

<i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*</i>
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasia*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
Germinal center B-cell type*
Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV ⁺ DLBCL, NOS*
EBV ⁺ mucocutaneous ulcer*
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK ⁺ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
HHV8 ⁺ DLBCL, NOS*
Burkitt lymphoma
<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*</i>
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma
Mature T and NK neoplasms
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
<i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>
Aggressive NK-cell leukemia
Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood*
Hydroa vacciniforme–like lymphoproliferative disorder*
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma

Säulen der hämatologischen Diagnostik



Zytologie

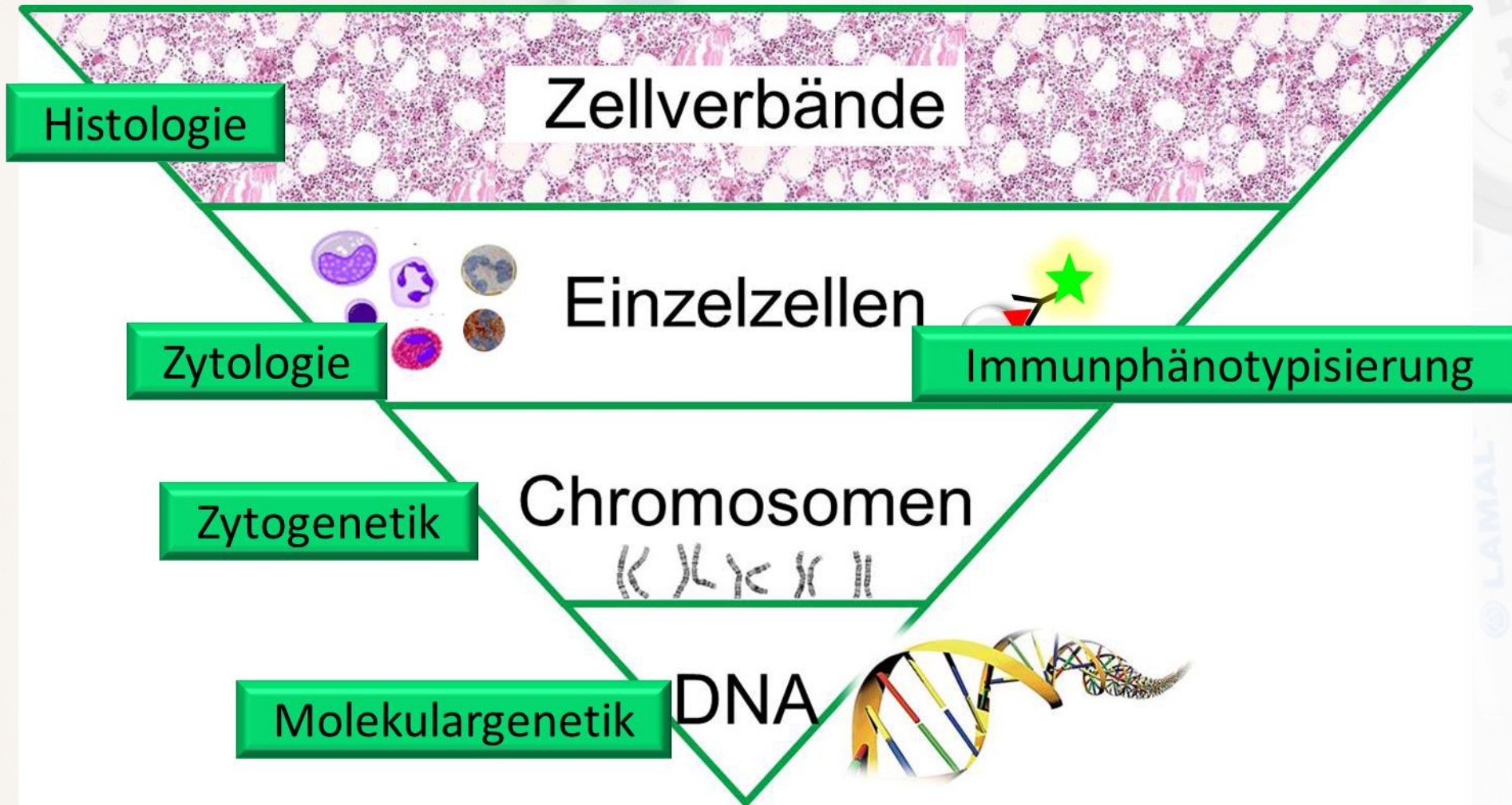
Histologie

Immunphäno-
typisierung

Zytogenetik

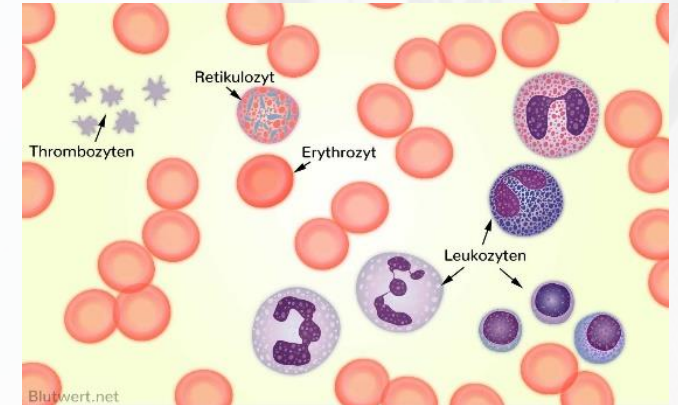
Molekulargen-
etik

Was wird analysiert?





- Mikroskopische Charakterisierung
- Pappenheim-Färbung
- 100 Zellen
- Zusätzliche Information
 - Lymphozyten
 - Monozyten
 - Granulozyten
(stab-, segmentkernig, eosinophil, basophil)
 - Erythrozytenmorphologie

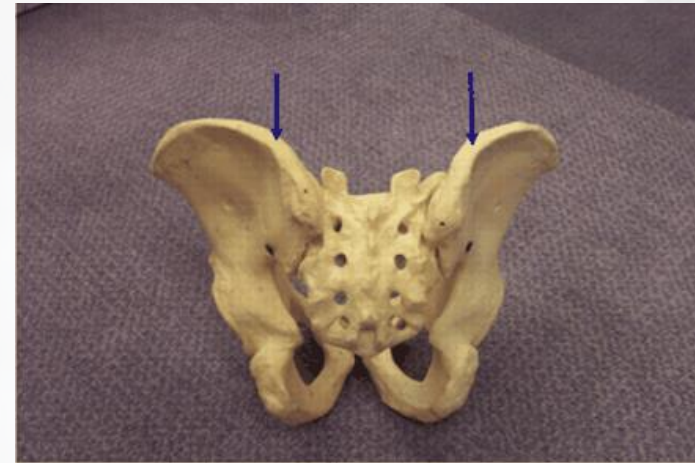
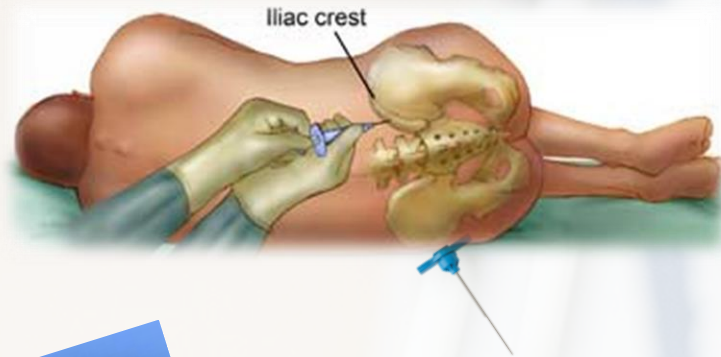


- Überblick
- schnell
- günstig



- Nur Warnhinweise bei Anomalien

Histologie: Gewebelehre

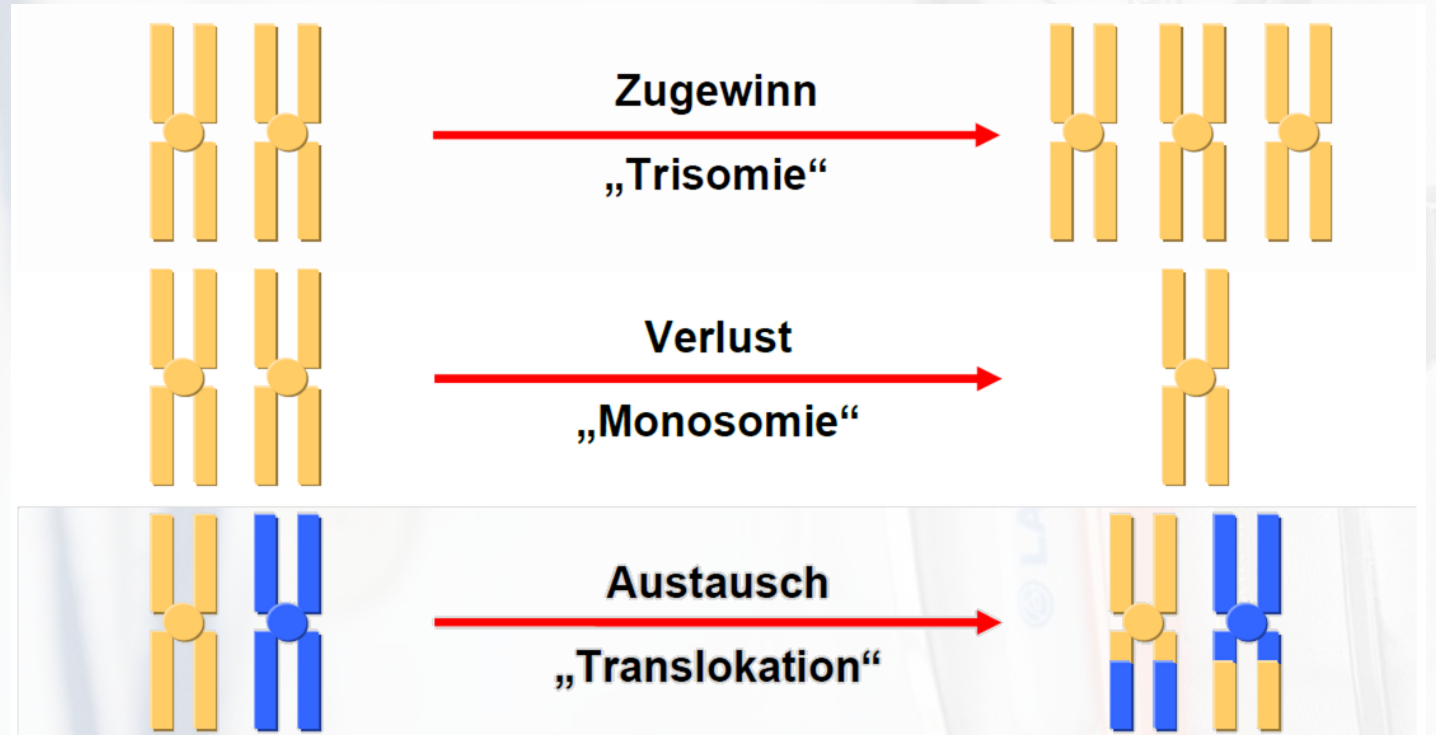
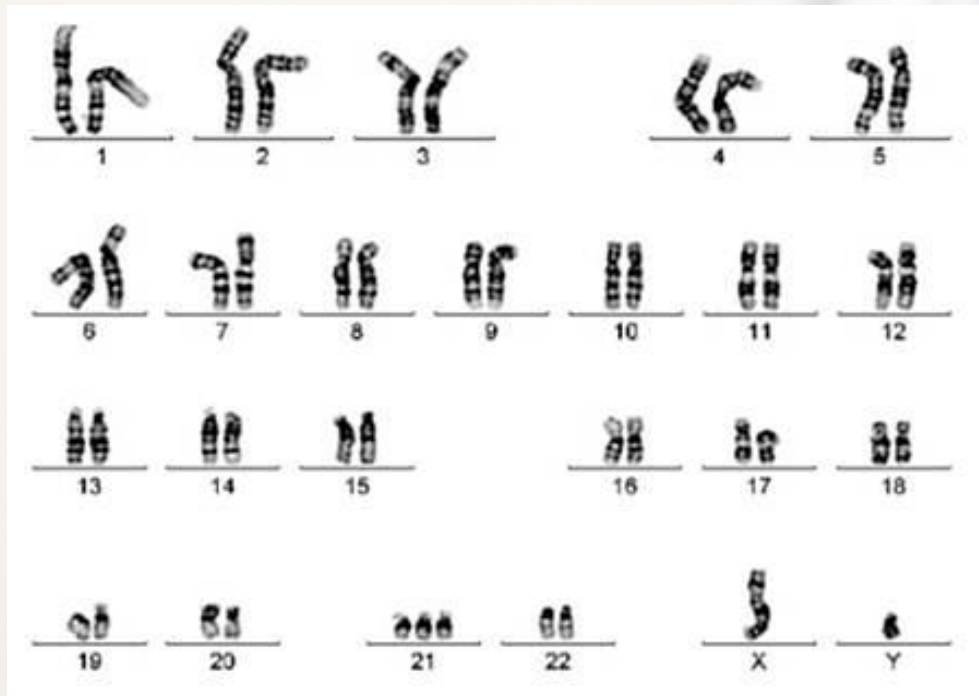


- Topographische Beurteilung

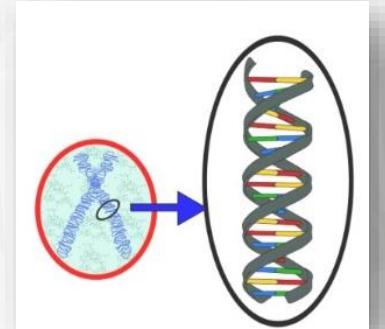
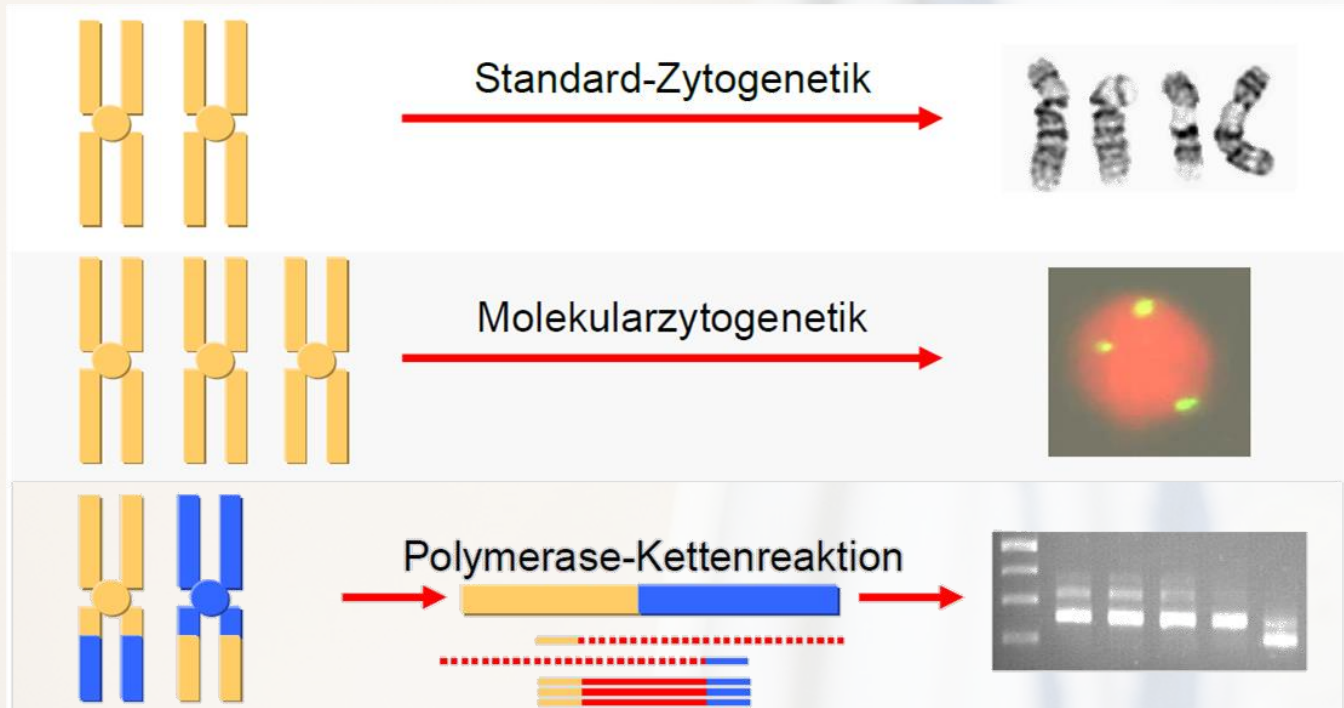


- Aufwändige Protokolle
- Subjektive Beurteilung
- Zylinder-Areal

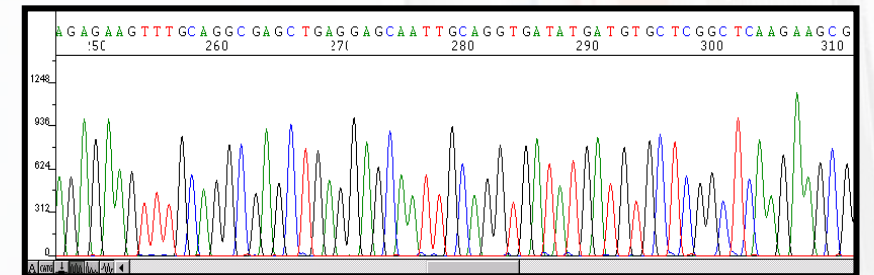
Genetische Veränderungen



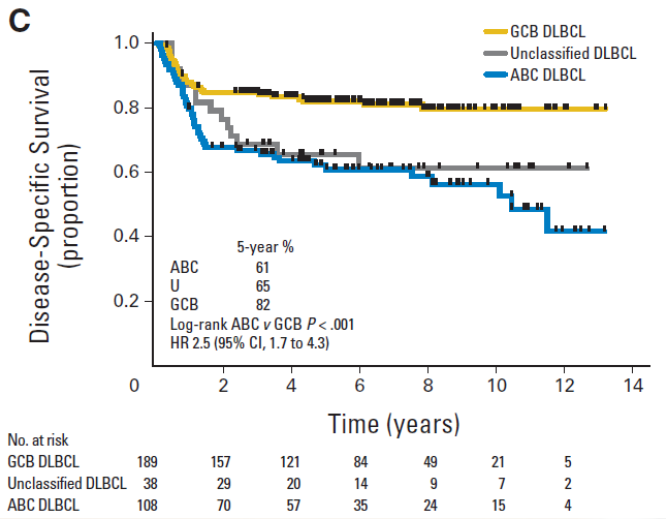
Diagnostik genetischer Veränderungen



Erstellung eines genetischen Profils der Erkrankung



Einfluss Genetik auf Therapieansprechen



Subtypen

High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* translocations

High-grade B-cell lymphoma, NOS

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS

Germinal center B-cell type*

Activated B-cell type*

T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma

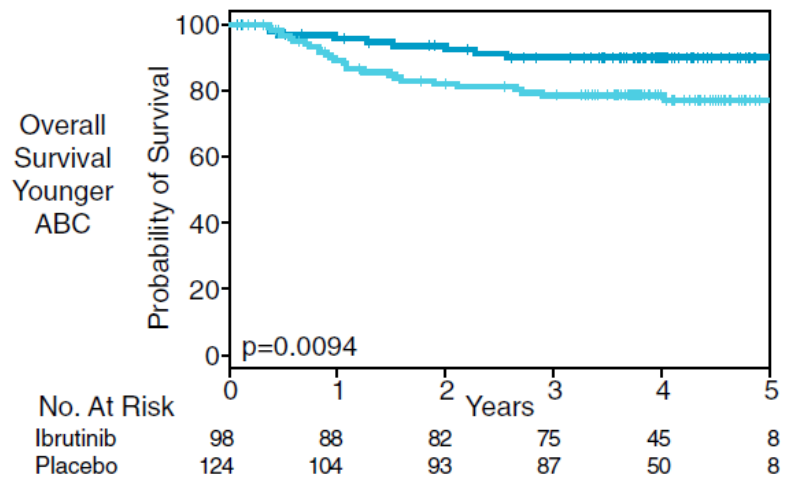
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)

Primary cutaneous DLBCL, leg type

EBV⁺ DLBCL, NOS*

EBV⁺ mucocutaneous ulcer*

DLBCL associated with chronic inflammation



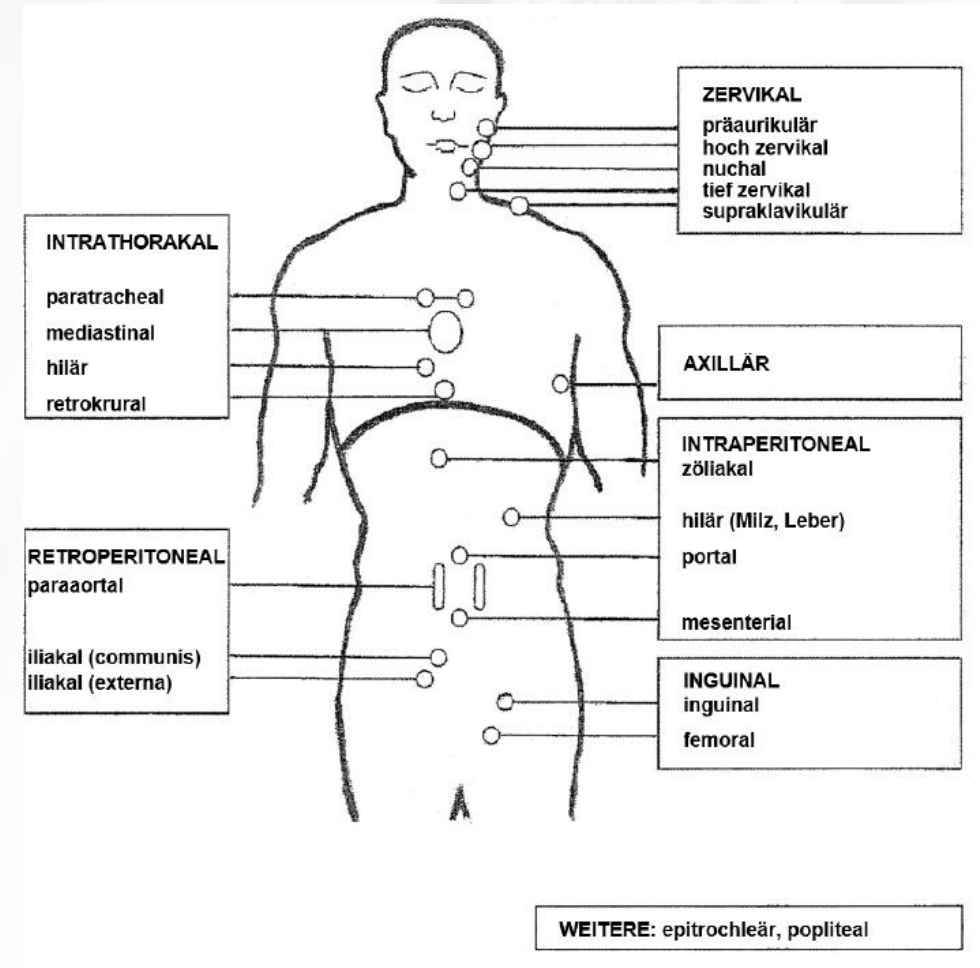
Stadieneinteilung



- Ann Arbor
- R-IPI

Risk Factor	0 Point	1 Point	
IPI			
Age			
Ann Arbor stage			
Serum LDH level			
Number of extranodal sites			
ECOG performance			
International Prognostic Index Patients of All Ages			
Low	0-1	87	
Low intermediate	2	67	
High intermediate	3	55	
High	4-5	44	
Age-Adjusted International Prognostic Index Patients Aged ≤60 Years			
Low	0	92	
Low intermediate	1	78	
High intermediate	2	57	
High	3	46	
REVISED INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX			
RISK GROUP	NO. OF RISK FACTORS	4-YEAR PFS PERCENTAGE	4-YEAR OS PERCENTAGE
Very Good	0	94	94
Good	1, 2	80	79
Poor	3-5	53	55

CR indicates complete remission; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

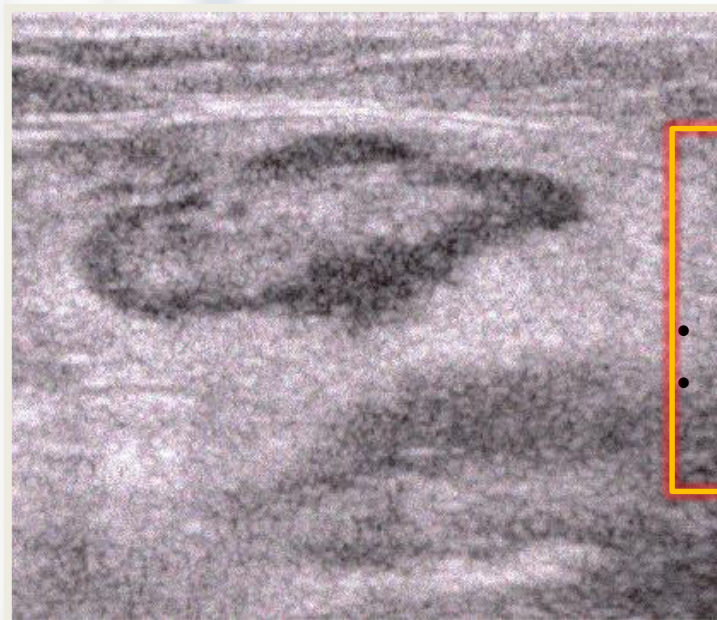
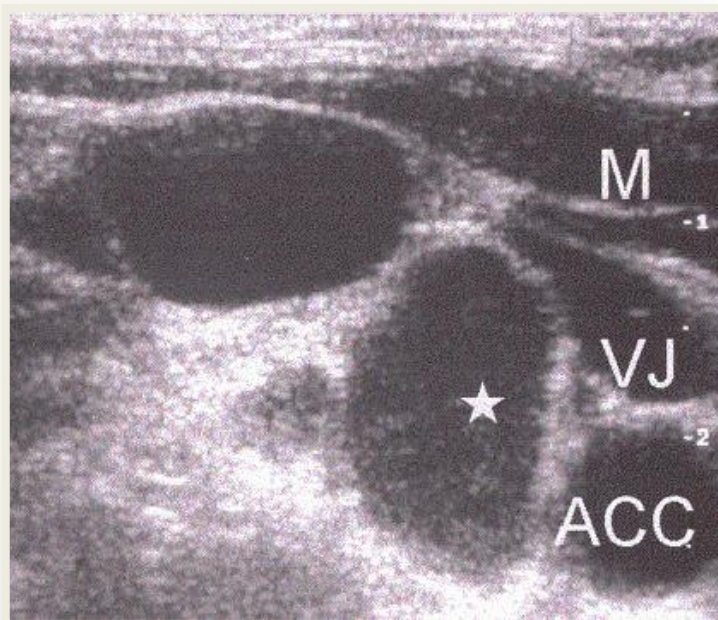




Ultraschalluntersuchung

Non-Hodgkin Lymphom

Reaktiver Lymphknoten



- Rasch verfügbar
- Keine Strahlenbelastung

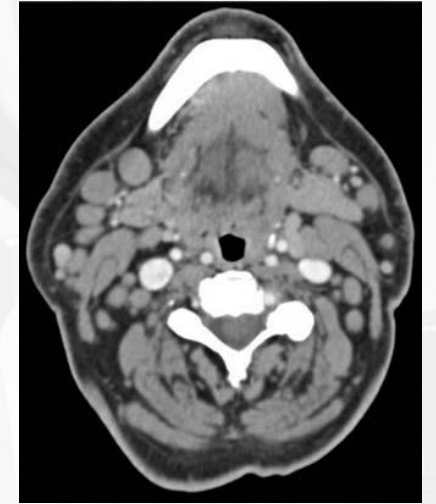
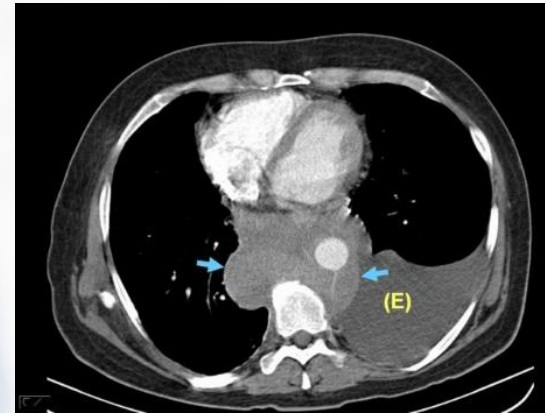


- Vergleichbarkeit oft Untersucher-abh.
- Subjektive Beurteilung

Bildgebung II



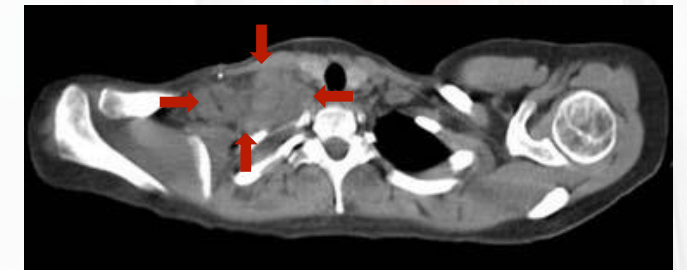
Computertomographie



- Gute Vergleichbarkeit



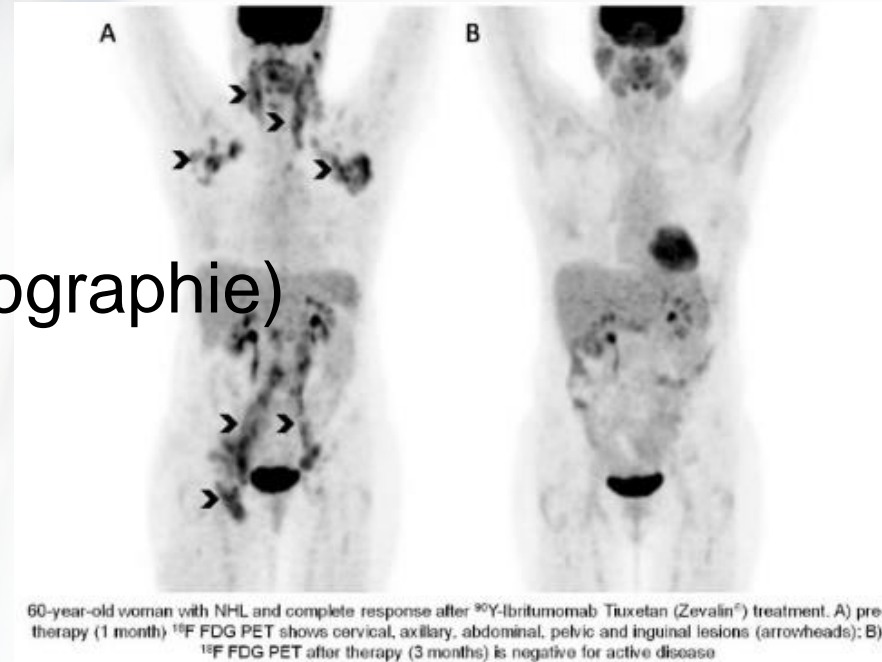
- Wartezeit auf Termin
- Strahlenbelastung



Bildgebung III

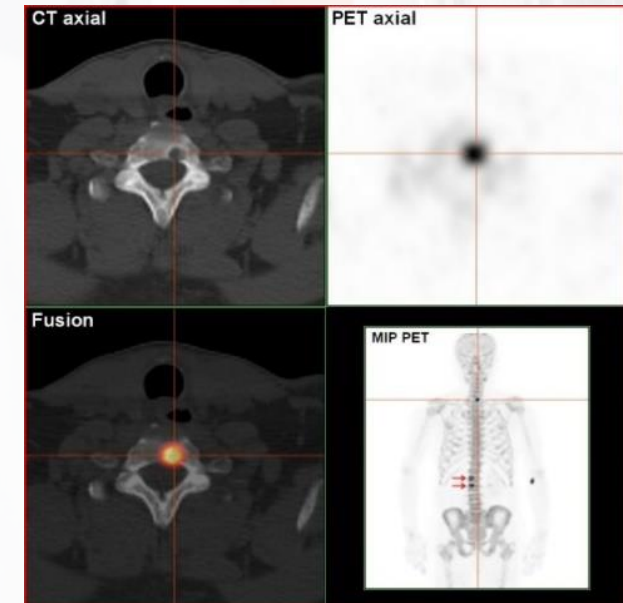


PET – CT (Positronen-Emissions-Tomographie)

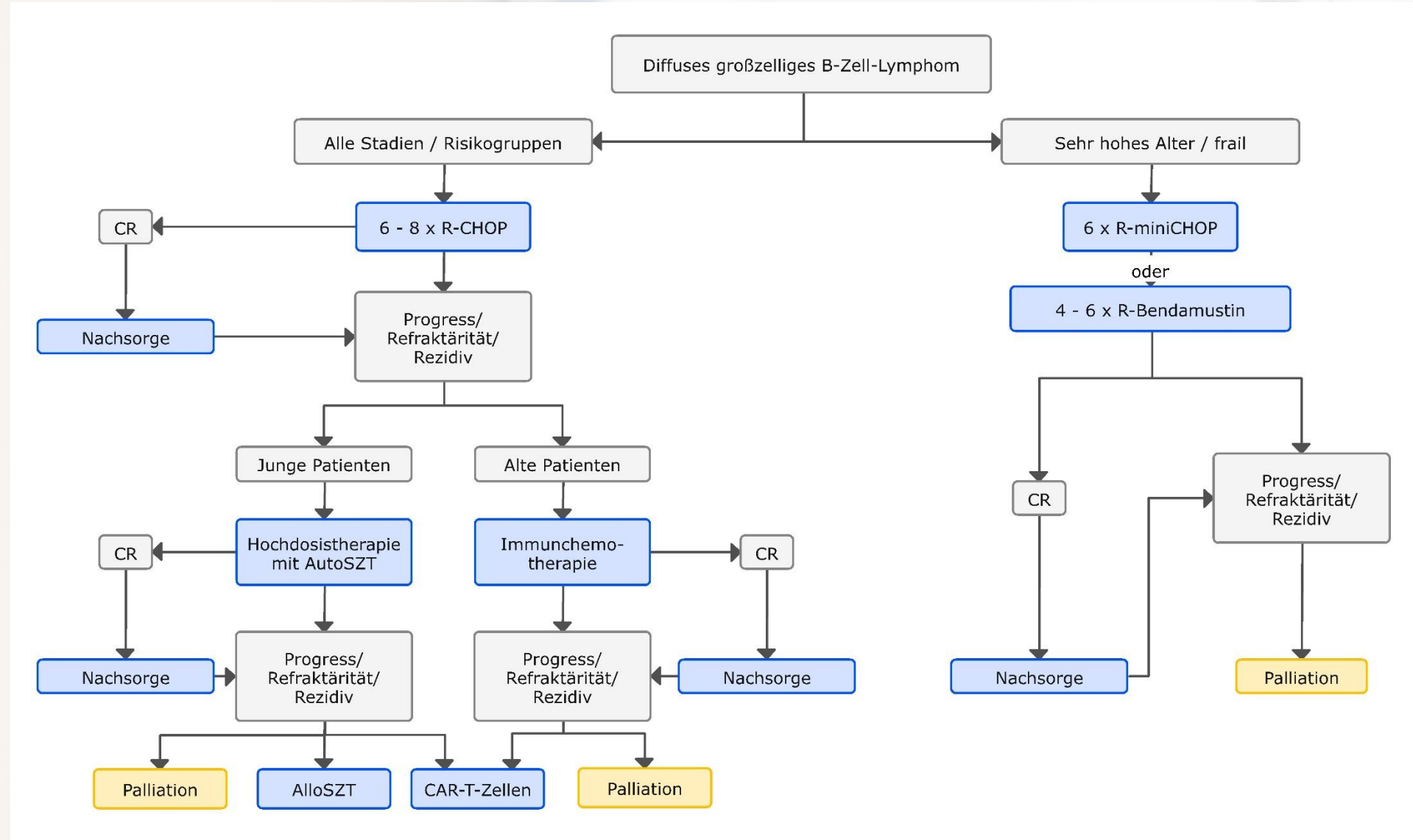


- Goldstandard

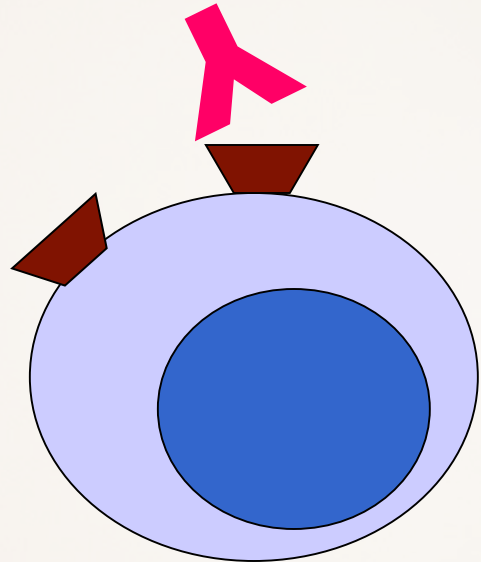
- Wartezeit auf Termin
- Hohe Strahlenbelastung
- Sehr teuer



Therapie

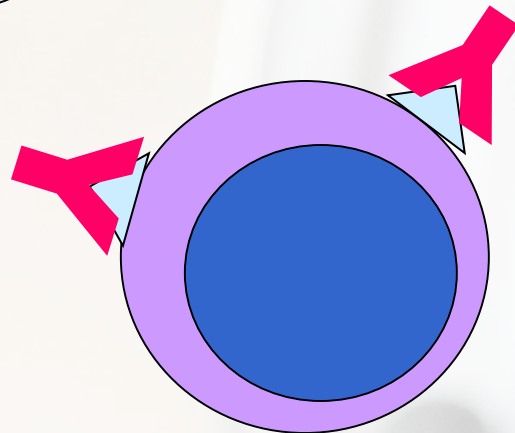


Immuntherapie

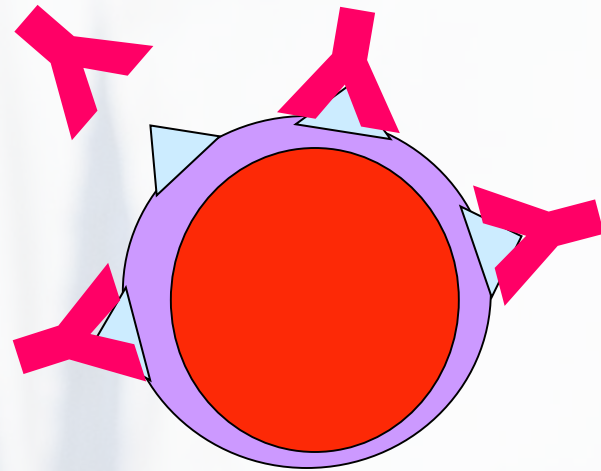


Epithelzelle

Antikörper



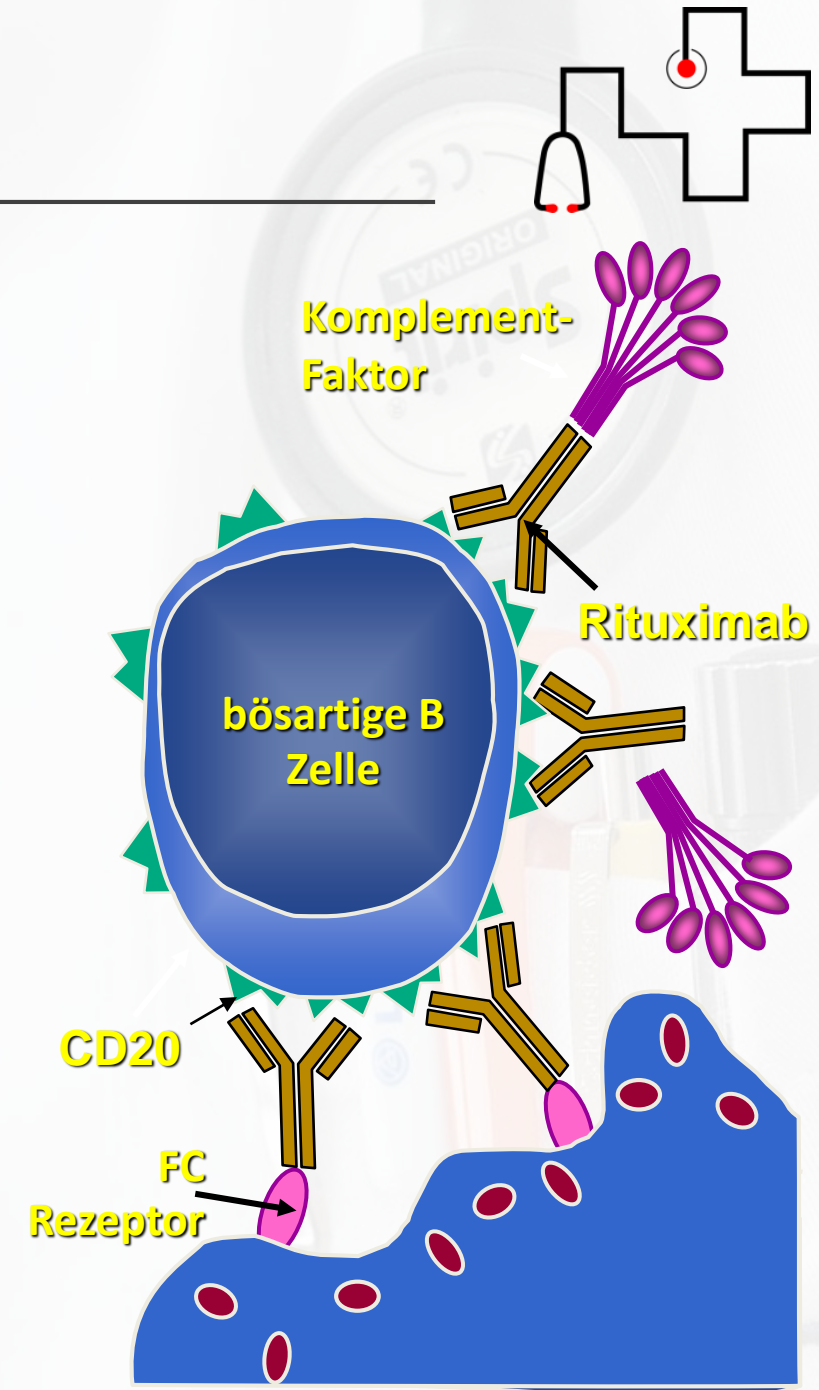
normaler Lymphozyt



Lymphom-Zelle

Anti CD20 Antikörper

- Chimärer Maus/Mensch Antikörper
- Bindet spezifisch an CD20 Antigen
 - CD20 exprimiert auf >90% B-Zell NHL
 - Kein CD20 auf
 - humanen Stammzellen
 - Vorläuferzellen
 - normalen Plasmazellen
- Zelltod durch:
 - Antikörper abhängige zell-medierte Zytotoxizität
 - Apoptose-Induktion
 - Komplement-vermittelte Zytotoxizität



CHOP



- Cyclophosphamid
 - Doxorubicin
 - Vincristin
 - Prednison
- Chemotherapie

Nebenwirkungen



- Allergische Reaktionen
- Infektionen
- Unterdrückung der B-Zell Antwort
- Übelkeit / Erbrechen
- Haarverlust
- Nervenschädigung / Polyneuropathie
-

Verlauf / Rezidiv



Refraktär

Frühes
Rezidiv

Spätes
Rezidiv

Geeignet für
Transplantation /CARs

Nicht Geeignet für
Transplantation /CARs

Entscheidung über Rezidivtherapie

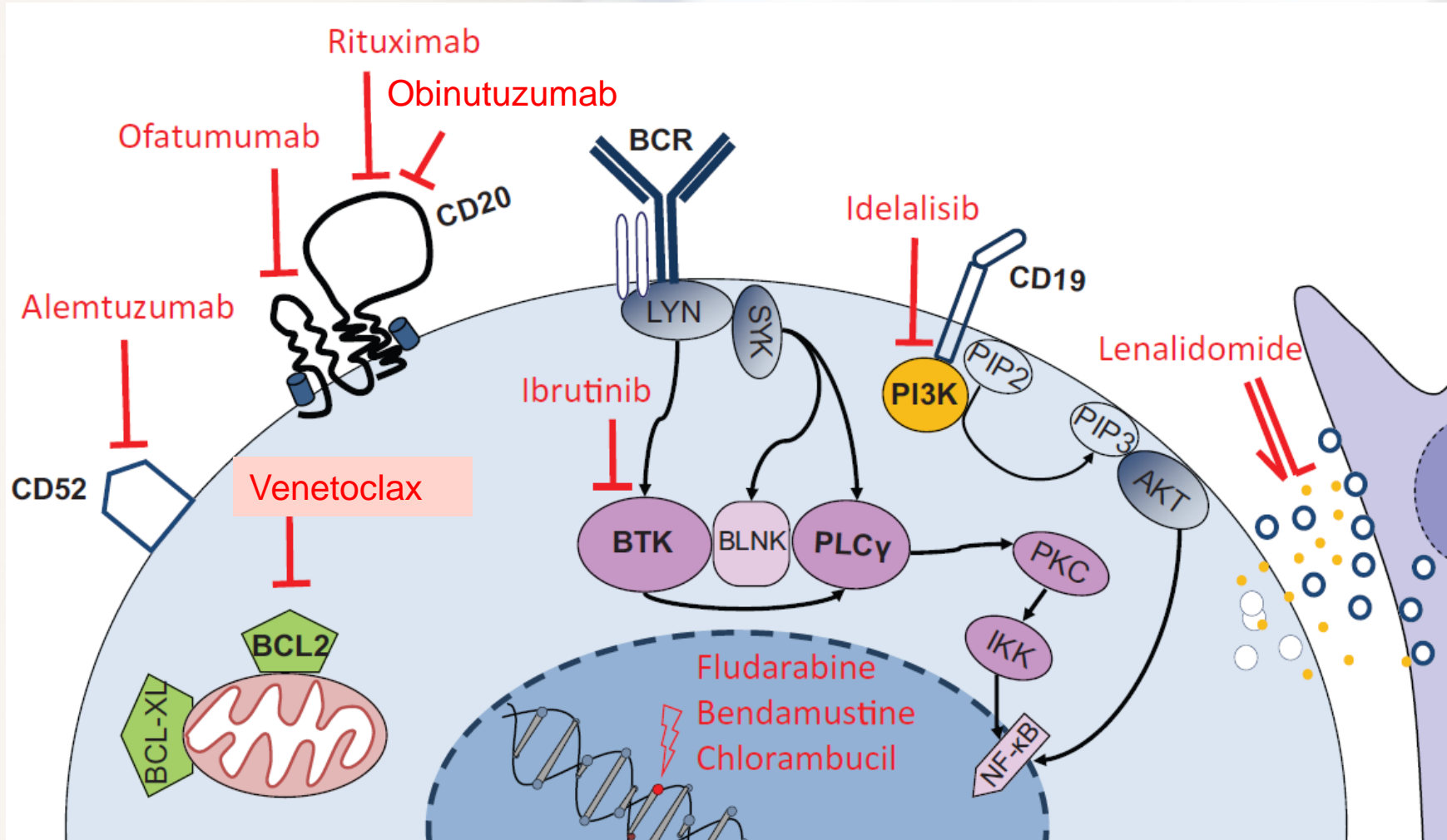
Zukunft



- Personalisierte Medizin
 - Biomarker
 - Subpopulationen
- MRD Diagnostik
 - Minimale Resterkrankung
- CAR T-Zellen

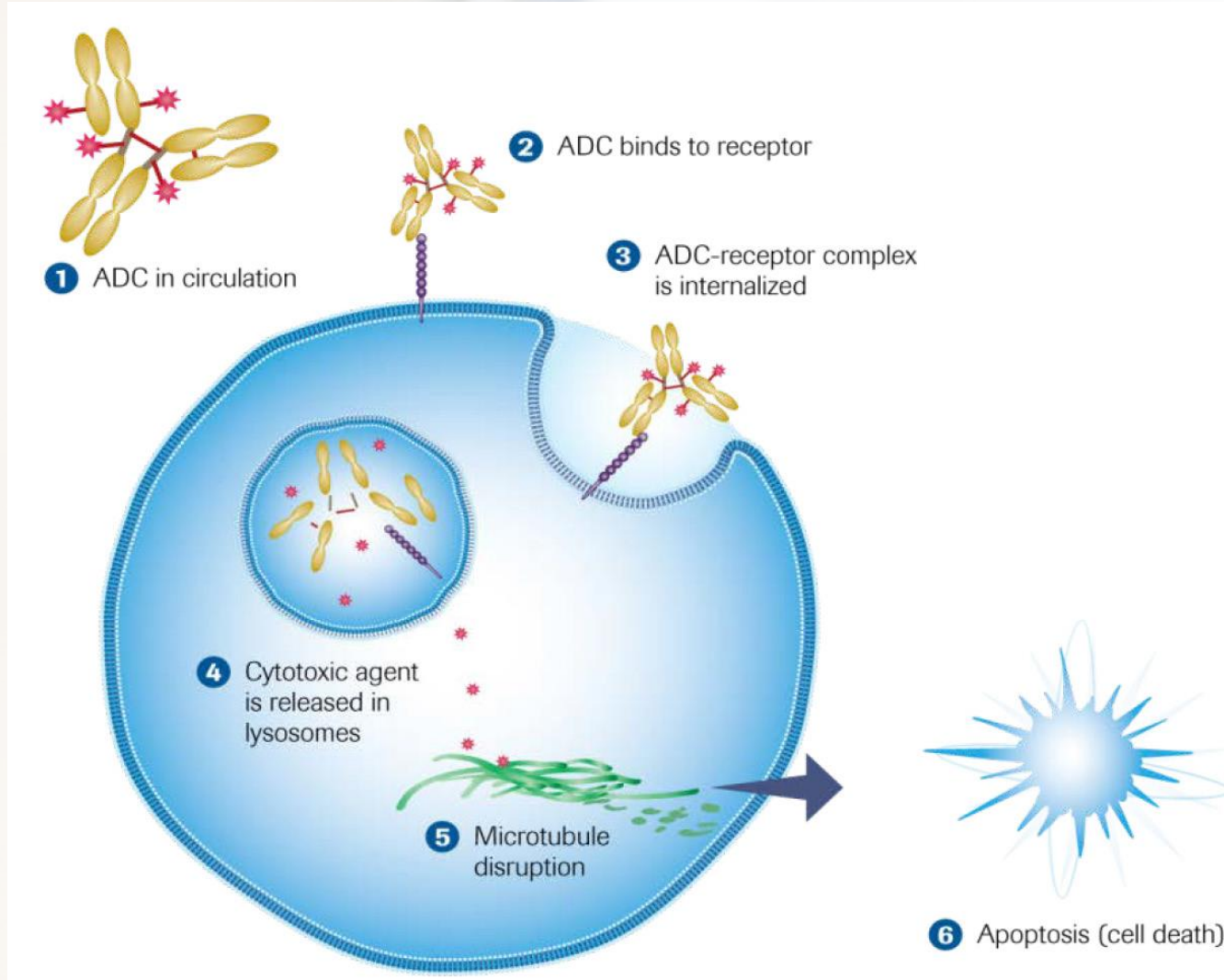


Zielgerichtete Substanzen

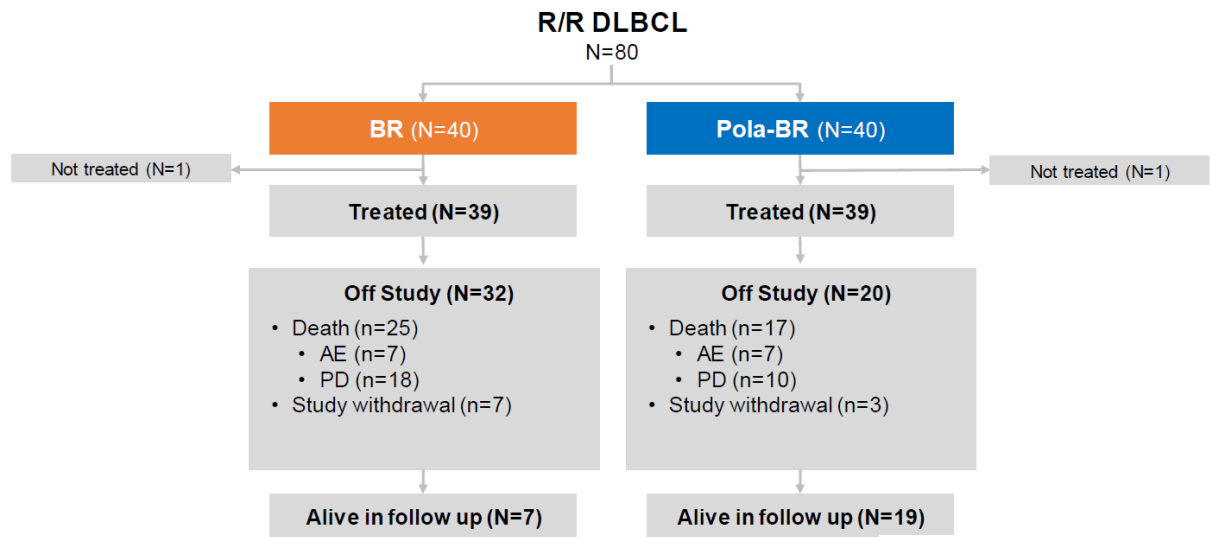


BCL2, B-cell lymphoma 2; BCR, B-cell receptor; BTK, Bruton's tyrosine kinase; NF-κB, nuclear factor kappa B; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; PKC, protein kinase C; PLC, phospholipase C.

Zielgerichtete Substanzen, Beispiel



Polatuzumab

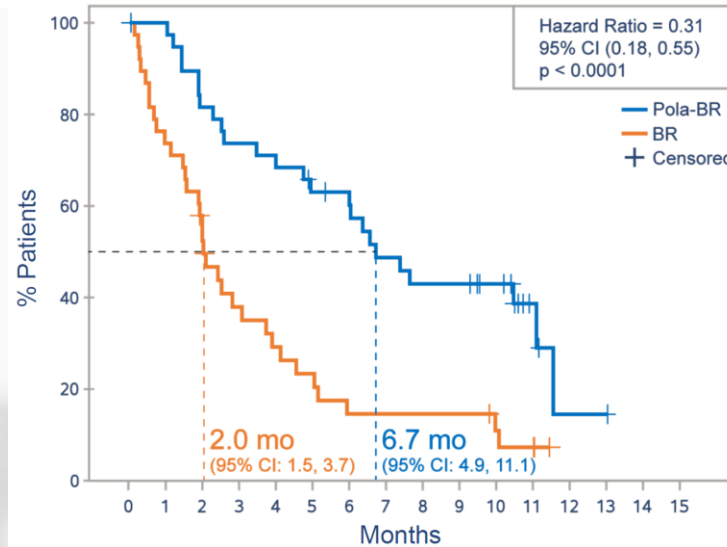


Median follow up:

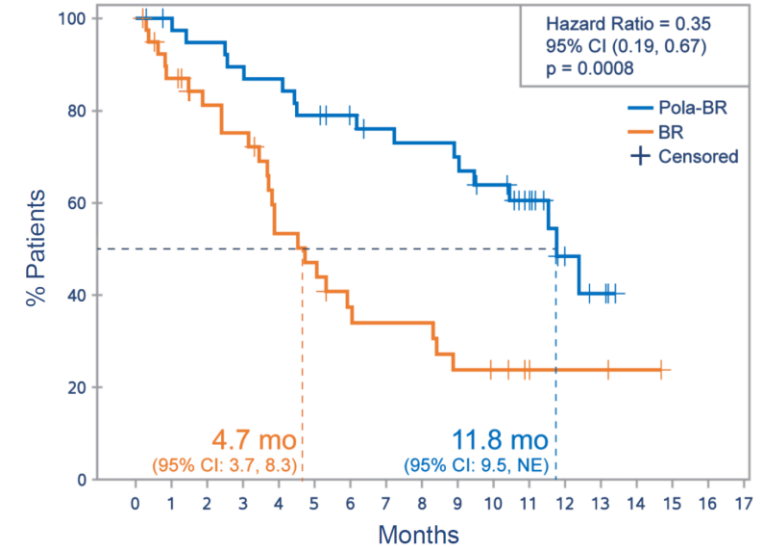
10.9 months

11.1 months

Progression Free Survival



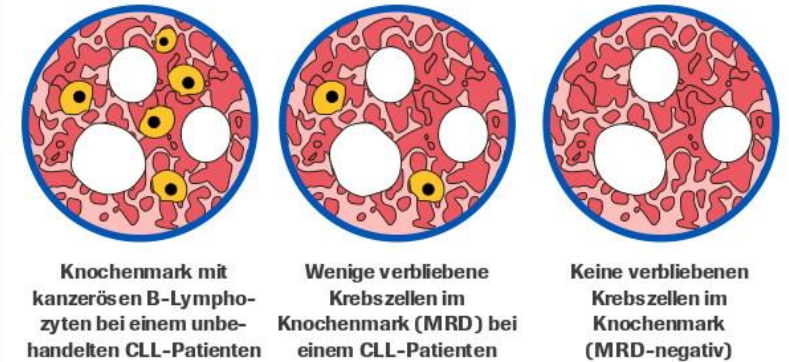
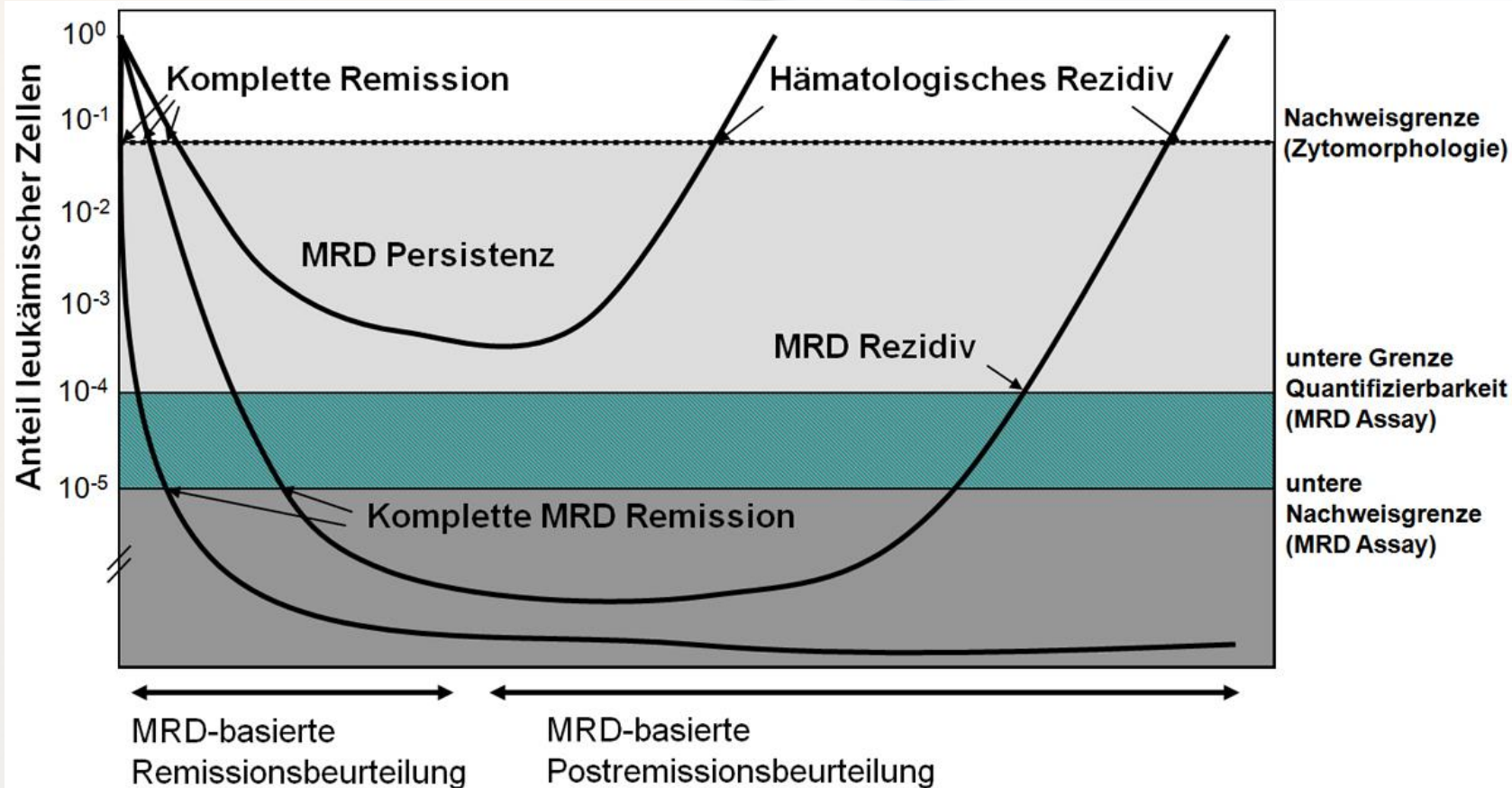
Overall Survival



MRD Diagnostik

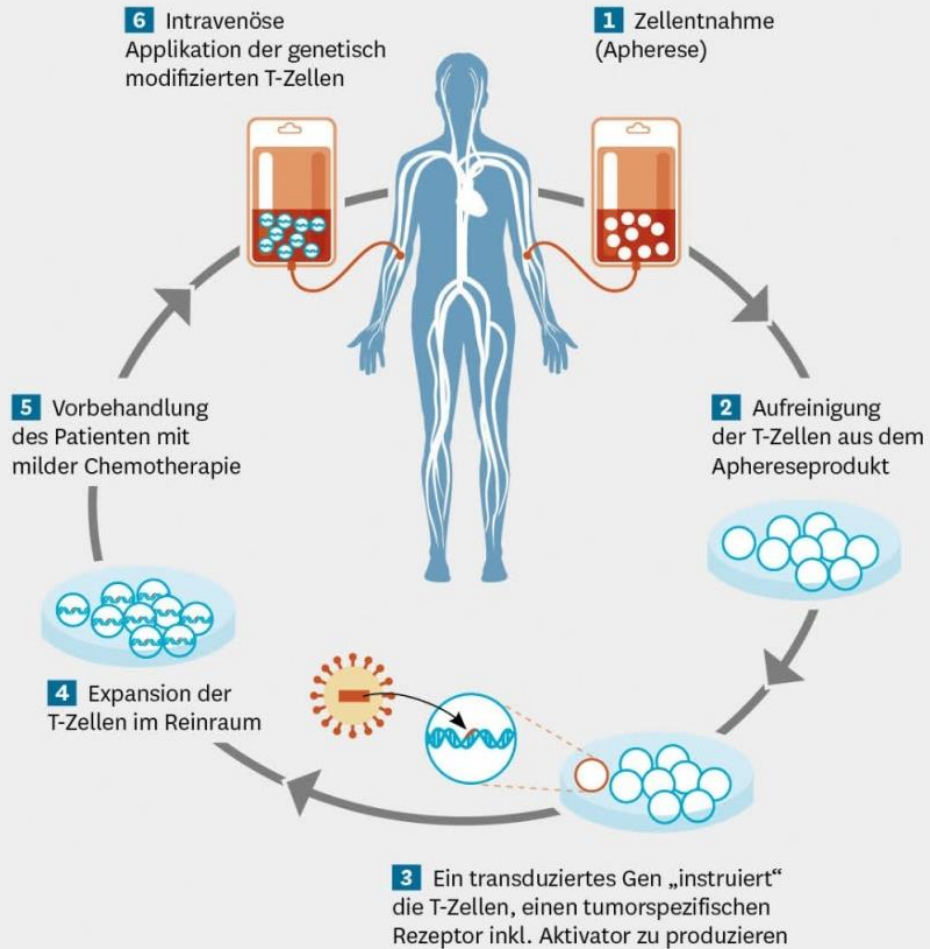


=minimale Resterkrankung



➔ 1 Zelle in 1 Mio

CAR T-Zellen

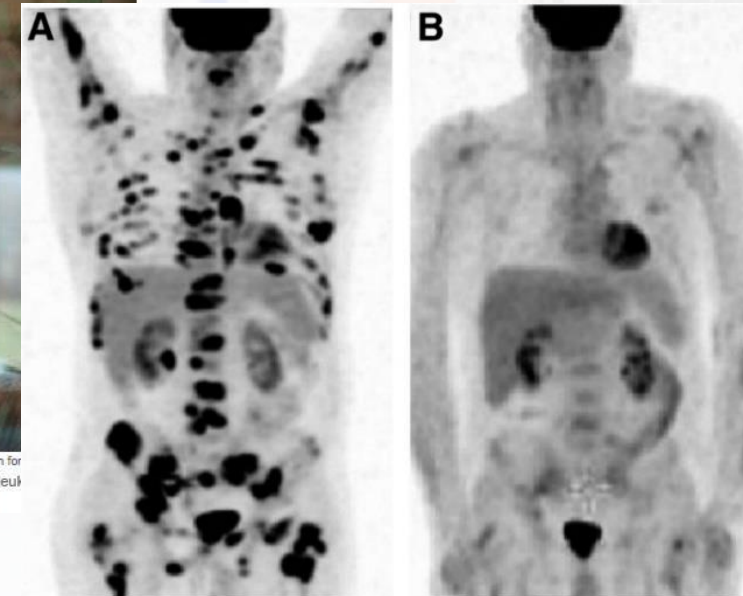


Quelle: Charité Berlin

In Girl's Last Hope, Altered Immune Cells Beat Leukemia



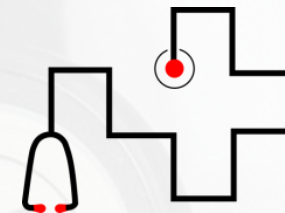
Jeff Swensen for Emma Whitehead, with her mother, Karl. Last spring, Emma was near death from acute lymphoblastic leukemia in remission after an experimental treatment at the Children's Hospital of Philadelphia. [More Photos](#)



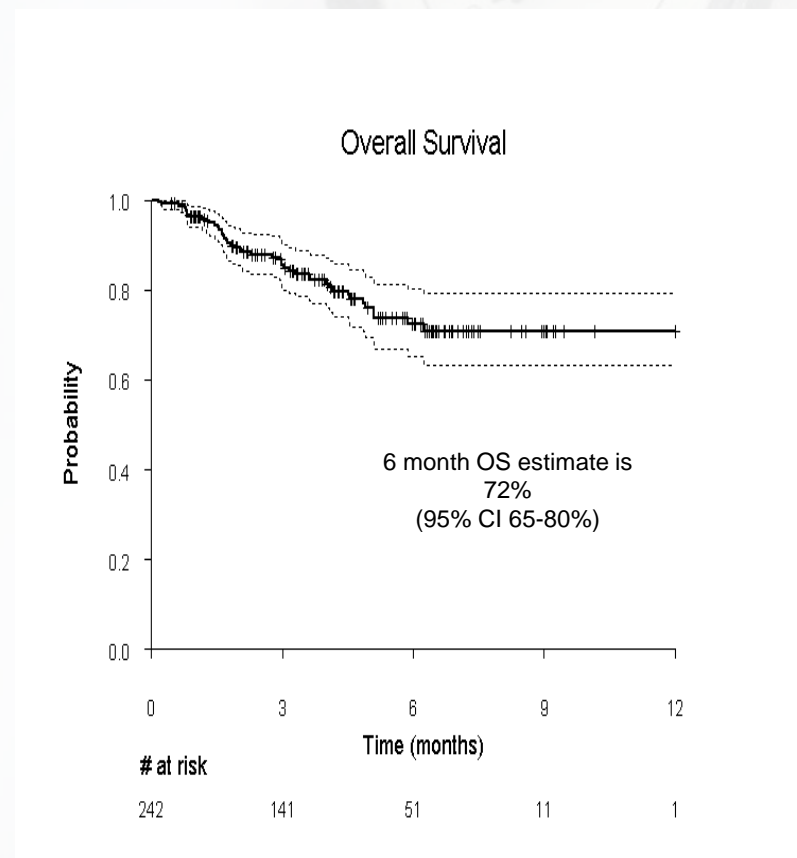
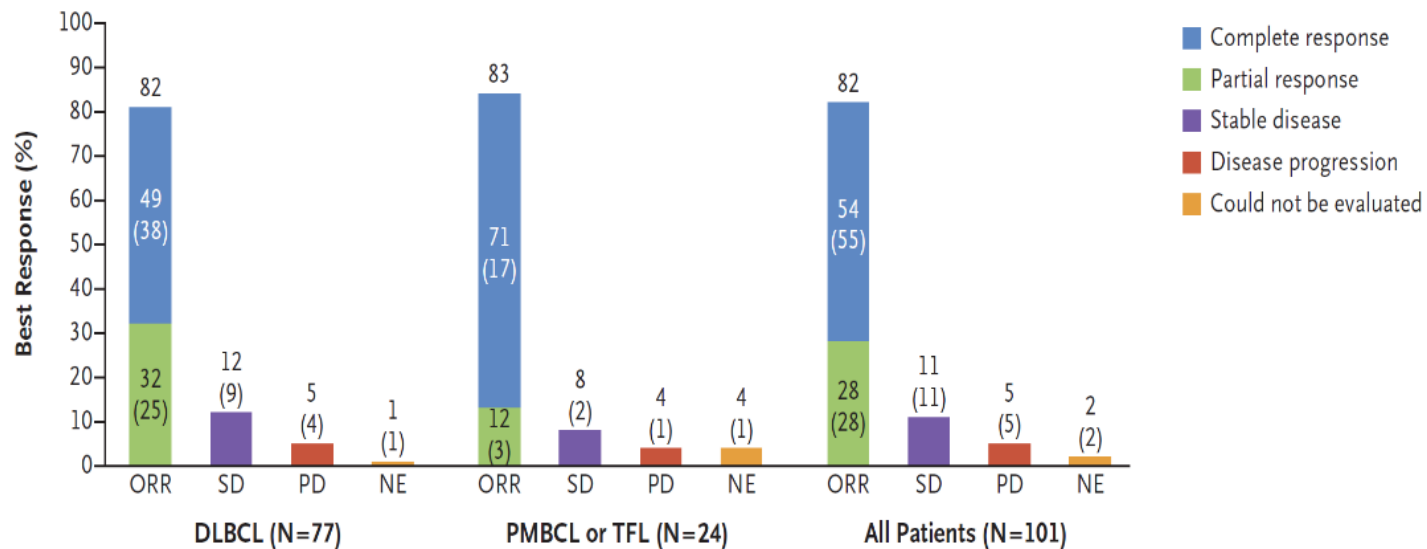
vor Therapie

nach Therapie

CAR T-Zellen



A Objective Response Rate



Nachsorge Kontrollen



Zwischenkontrollen

Labor
Bildgebung

Zeitraum:

- zu Beginn dreimonatlich
- dann alle 6 Monate
- später jährlich

Heilung?



Fragen



Rezidiv / Rückfall

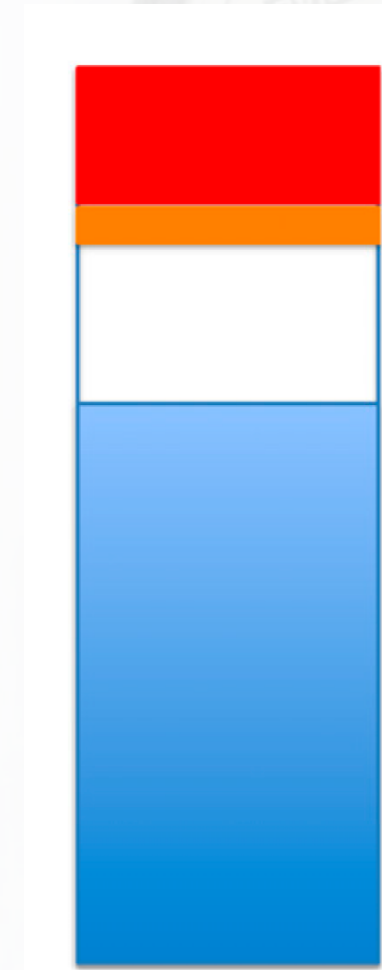
- Wahrscheinlichkeit?
- Wann Therapie?
- Welche Therapie?

Forschung
Studien

15-25% refraktär

20-30% Rezidiv

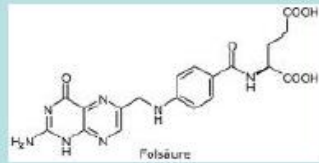
50-60% geheilt



Fragen



Welche Ernährung ist während und nach der Behandlung optimal zur Unterstützung des Heilungsverlaufs



Erfassung des Ernährungszustandes

- Körpergewicht, BMI (kg/m²)
- Hautfaltendicke am Oberarm
- Oberarmumfang

Kategorie	BMI (kg/m ²)	
Starkes Untergewicht	< 16	< 18,5 Untergewicht
Mäßiges Untergewicht	16 – 17	
Leichtes Untergewicht	17 – 18,5	
Normalgewicht	18,5 – 25	
Präadipositas	25 – 30	≥ 25 Übergewicht
Adipositas Grad I	30 – 35	≥ 30 Fettleibigkeit
Adipositas Grad II	35 – 40	
Adipositas Grad III	≥ 40	

- Labormethoden: Serumalbumin, Serumtransferrin, Immunglobulinspiegel

Ernährungsstörungen

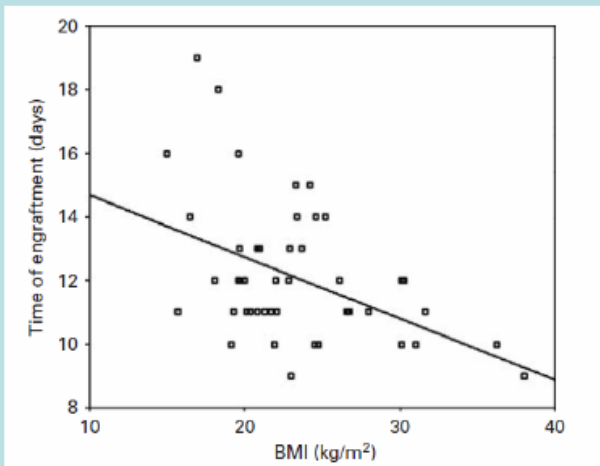


- Primäres Anorexie-Kachexie Syndrom
 - Gewichtsverlust (Krankheit, veränderter Stoffwechsel)
 - Abneigung gg. Bestimmte Speisen (verändertes Geschmacksempfinden)
- Sekundäres Anorexie-Kachexie Syndrom
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Kau- und Schluckbeschwerden
 - Mundtrockenheit
 - Mucositis
 - Gestörte Darmmotilität
 - Psychische Komponente

Ernährungstherapie



Bedeutung des BMI für die Dauer bis zur Erholung der Blutbildung nach Stammzelltransplantation



n=50
34 allogene Transplantation
16 autologe Transplantation

$r=-0,45$
 $p<0,001$

Hadjibabaie et al., BMT 2008

Der BMI vor Transplantation hat einen signifikanten Einfluss auf die Zeit bis zur Erholung der Blutbildung

- Möglichkeiten

- Vollkost
- Leichte Vollkost
- Kalorienreiche Flüssignahrung
- Enterale Ernährung (Magensonde)
- Parenterale Ernährung (Venenzugang)

Fragen



Wie kann man die Behandlung am besten unterstützen?

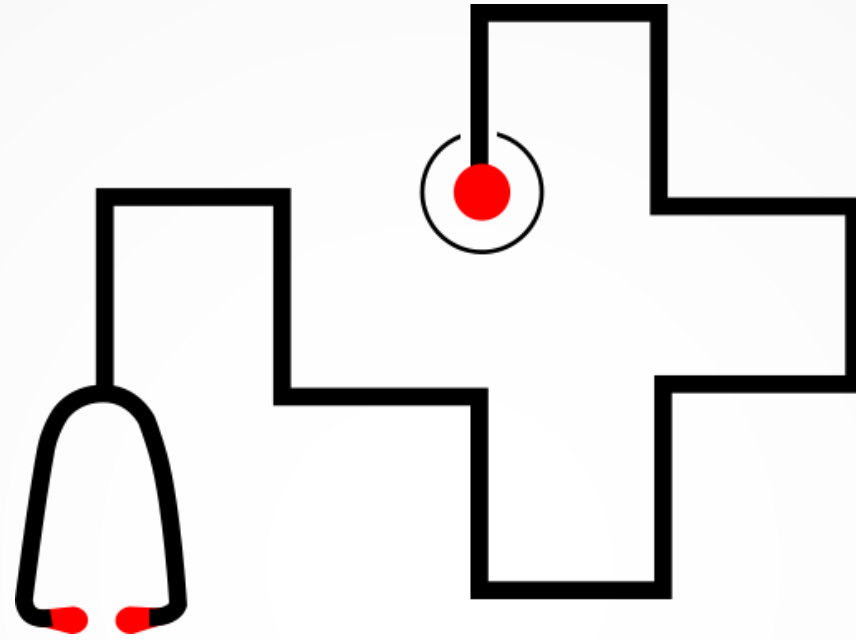
Welchen Einfluss nimmt mein Lebensstil auf den Behandlungsverlauf?



Zusammenfassung



- Diagnostik identifiziert verschiedene Untergruppen
- Derzeitige Standardtherapie in der Erstlinie mit hohem Heilungspotential
- Dank neuer Therapien auch gute Ergebnisse bei Rückfällen
- Ernährung und Sport unterstützen Rehabilitation



Danke für Ihr Interesse!