

# Lymphome und Immuntherapien - Patiententag der Hämatologie -

Priv.-Doz. Dr. med. Marco Herling

Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie

Universitätsklinikum Leipzig

*Leipzig, den 19.01.2022*



# Offenlegungen

## *Beratertätigkeiten / Honoraria*

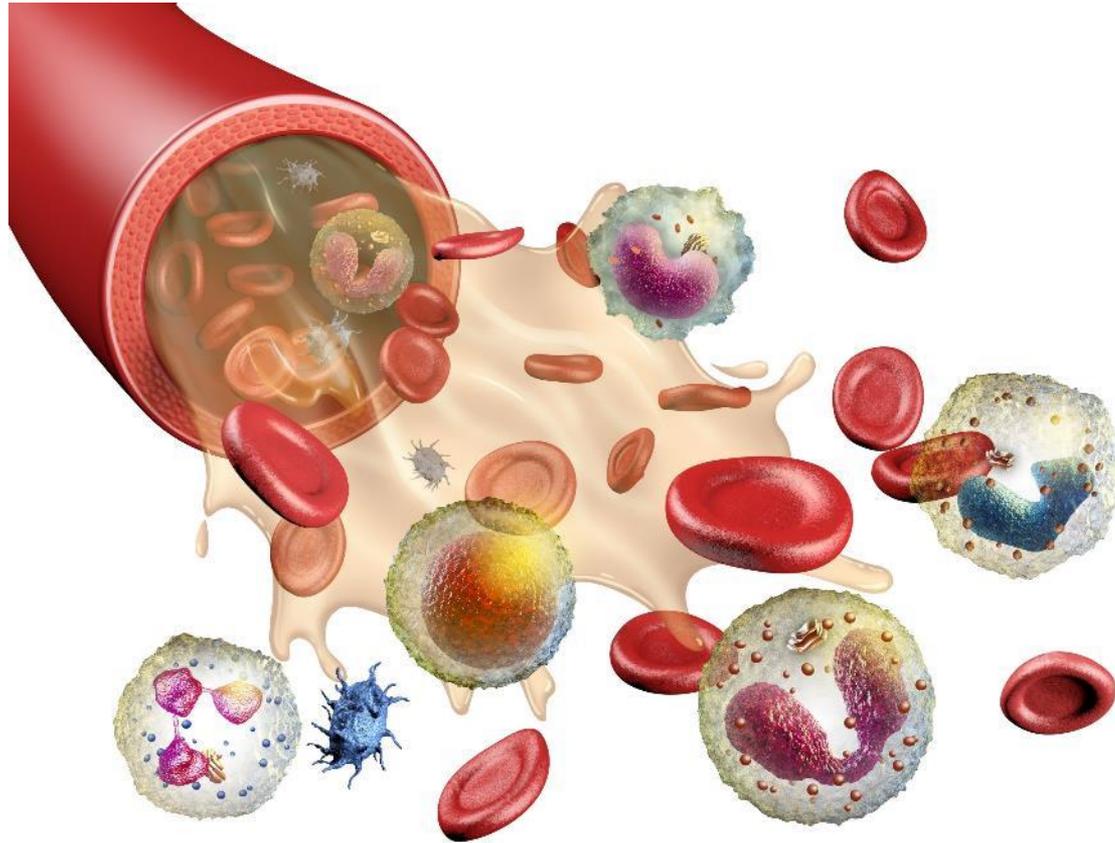
- *Abbvie*
- *Jazz*
- *Janssen*
- *Stemline*
- *Takeda*

## *Forschungsförderung*

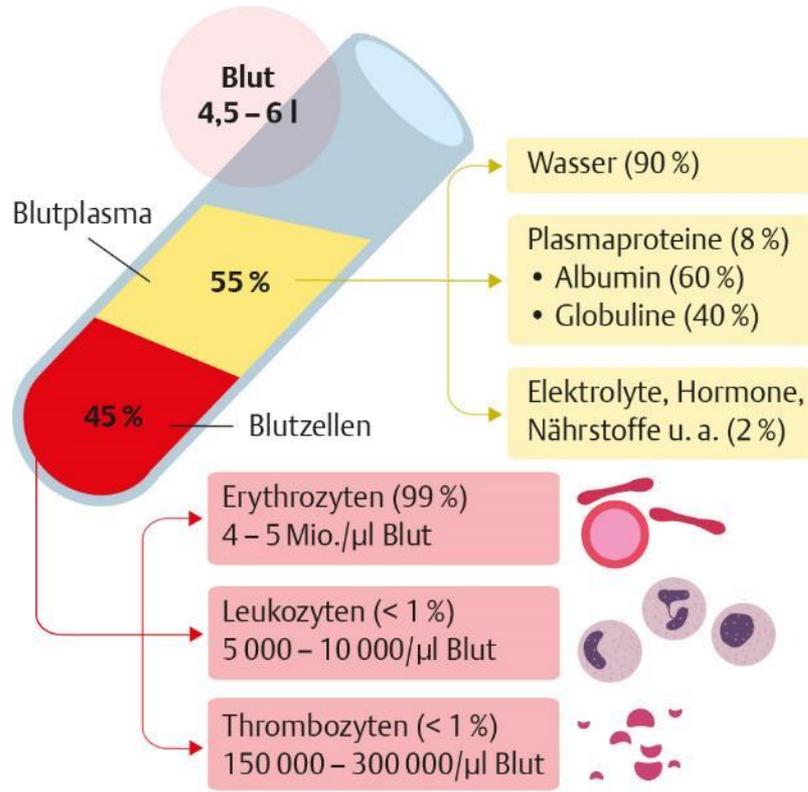
- *EDO-Mundipharma*
- *Janpix*
- *Novartis*
- *Roche*

# **BLUT – KNOCHENMARK - LYMPHSYSTEM**

# „Hämatologie“ – die Lehre von den Erkrankungen des Blutes



# Blut - Bestandteile - normales zelluläres Blutbild

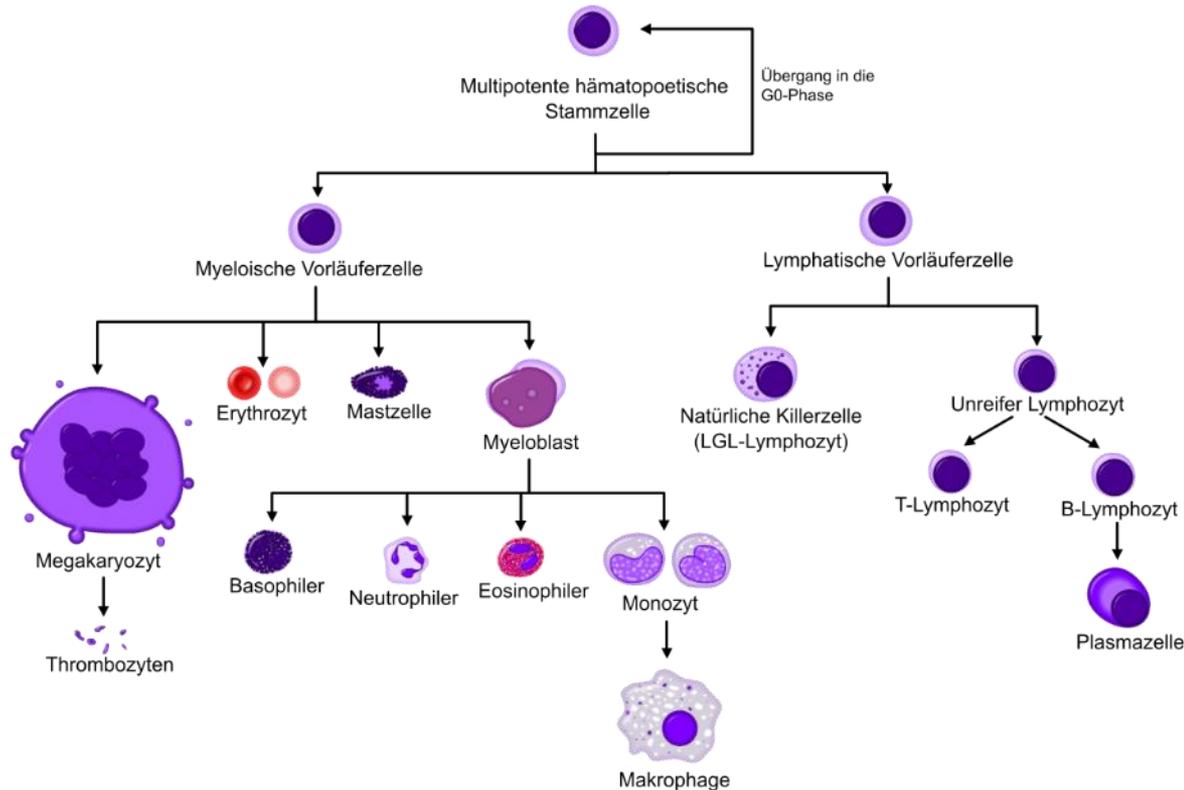


- Hämoglobinkonzentration:  
7.4-9.9 mmol/l
- Leukozyten: 4.3-10.8 Gpt/l
- Thrombozyten: 130-400 Gpt/l

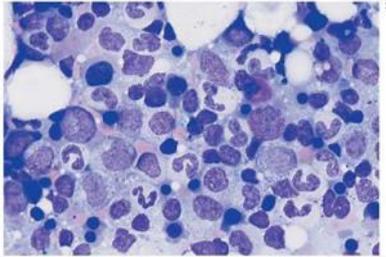
## *Differentialblutbild (%)*:

- Segmentkernige Granulozyten 45-74
- Stabkernige Granulozyten 0-4
- Eosinophile 0-7
- Basophile 0-2
- Lymphozyten 16-45
- Monozyten 4-10

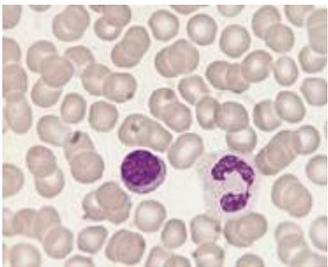
# Die Blutbildung im Knochenmark (Hämatopoese)



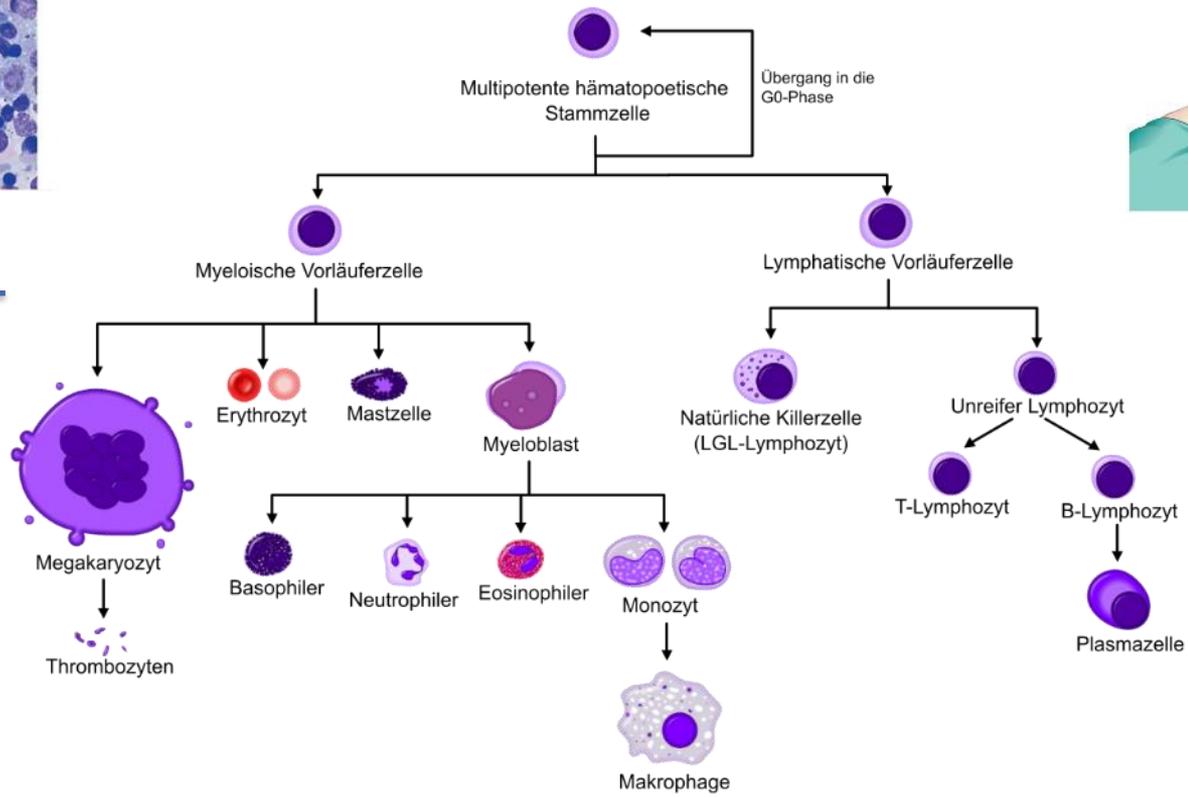
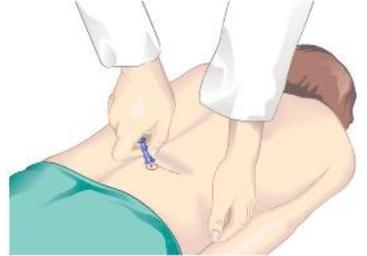
# Die Blutbildung im Knochenmark (Hämatopoese)



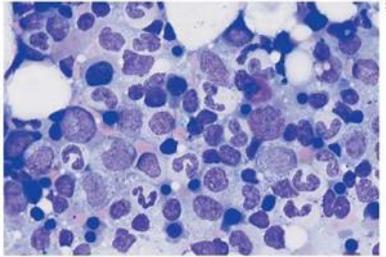
Knochenmark



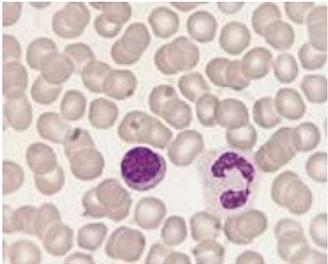
Blut



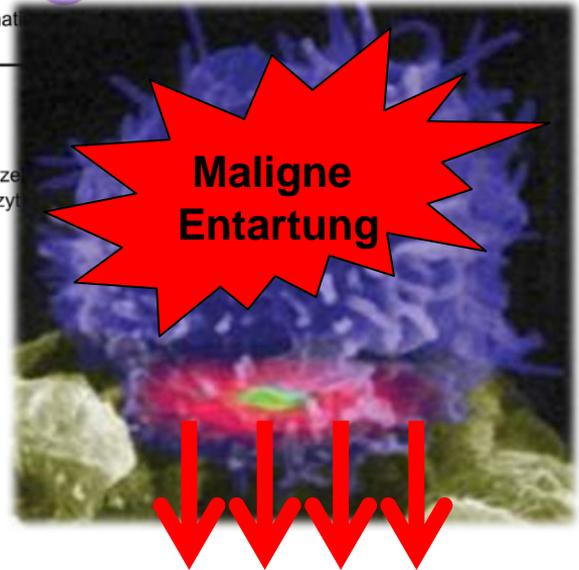
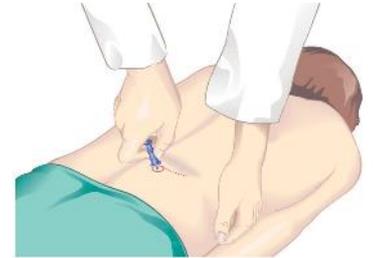
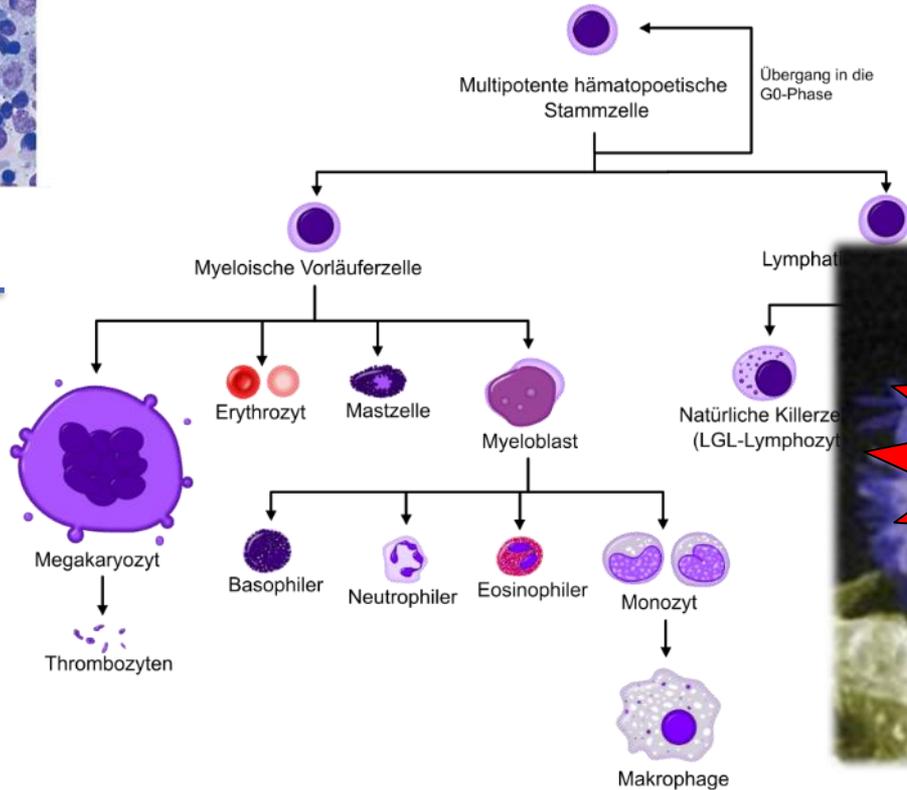
# Die Blutbildung im Knochenmark (Hämatopoese)



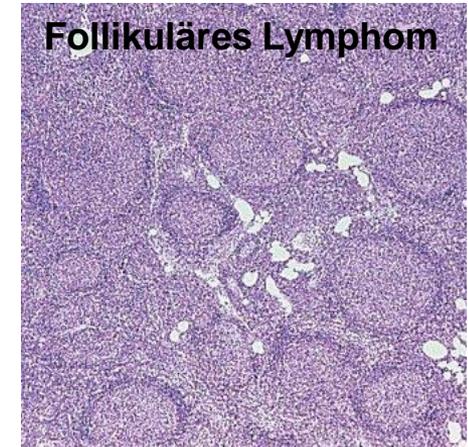
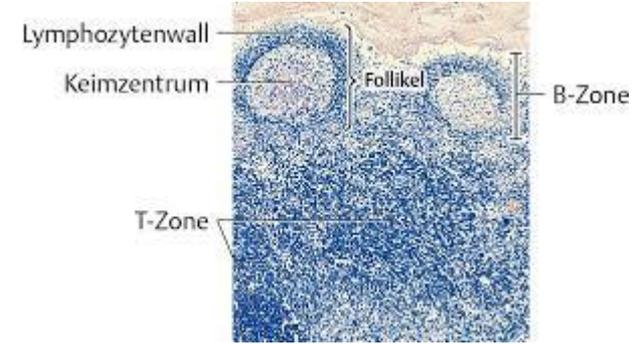
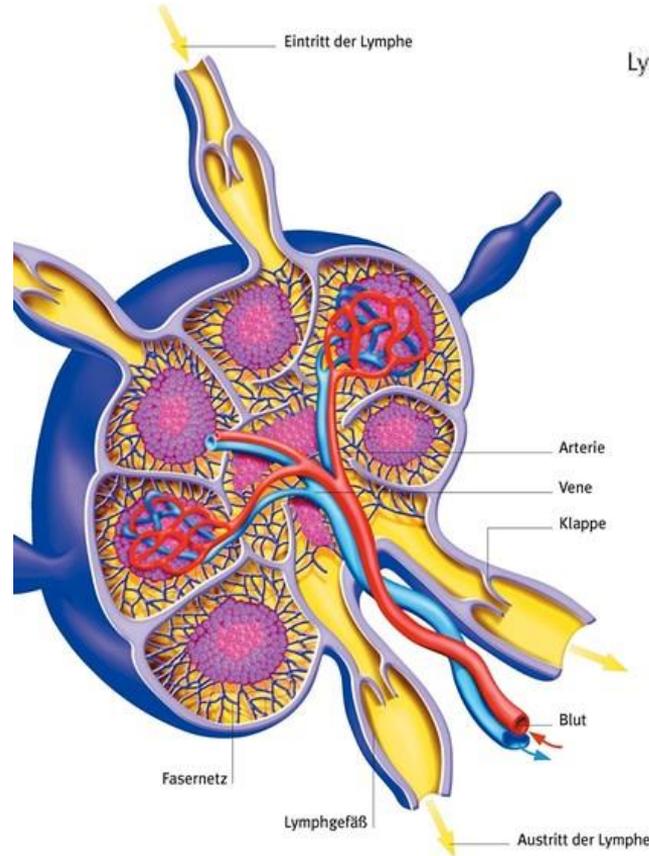
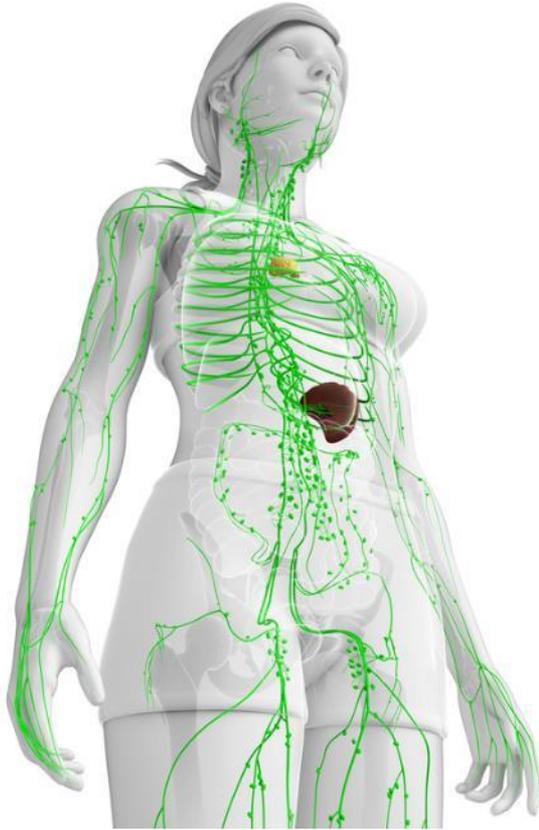
Knochenmark



Blut

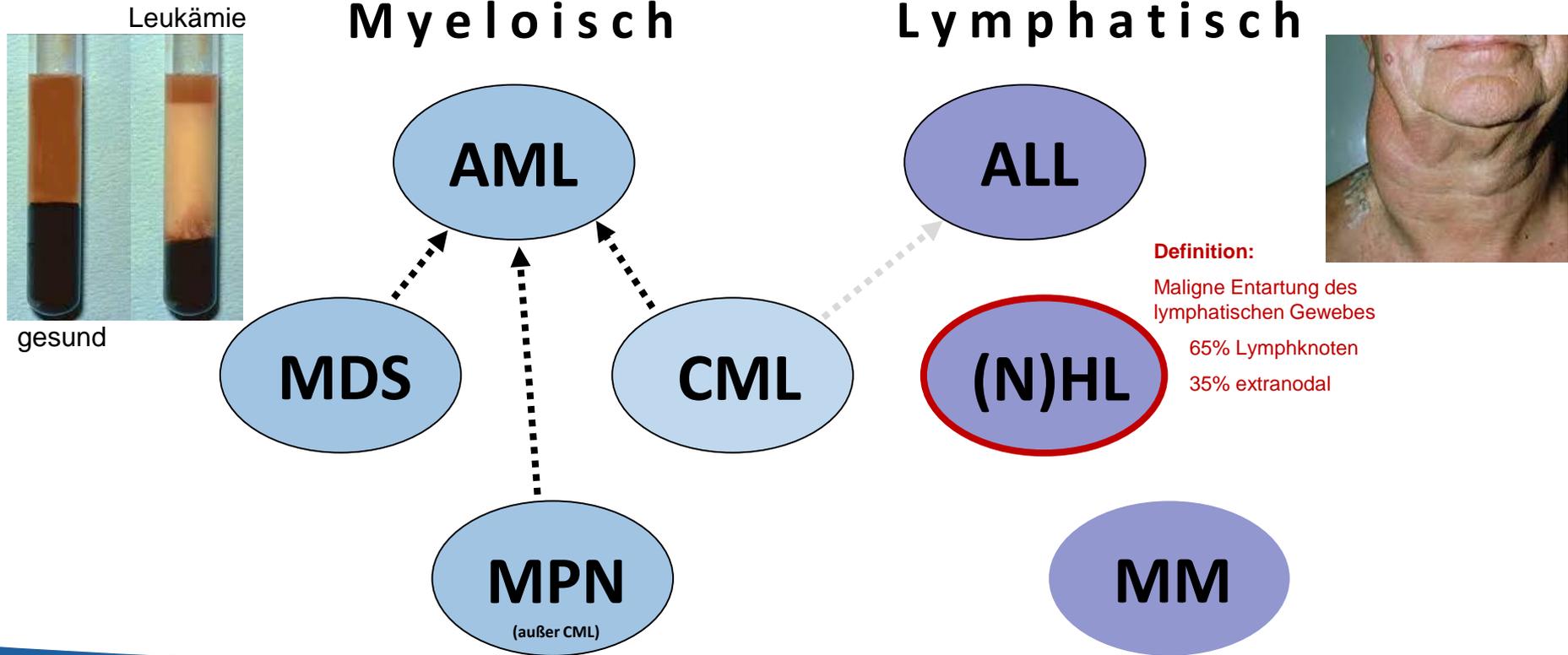


# Lymphatisches System - Träger des lernenden Immunsystems

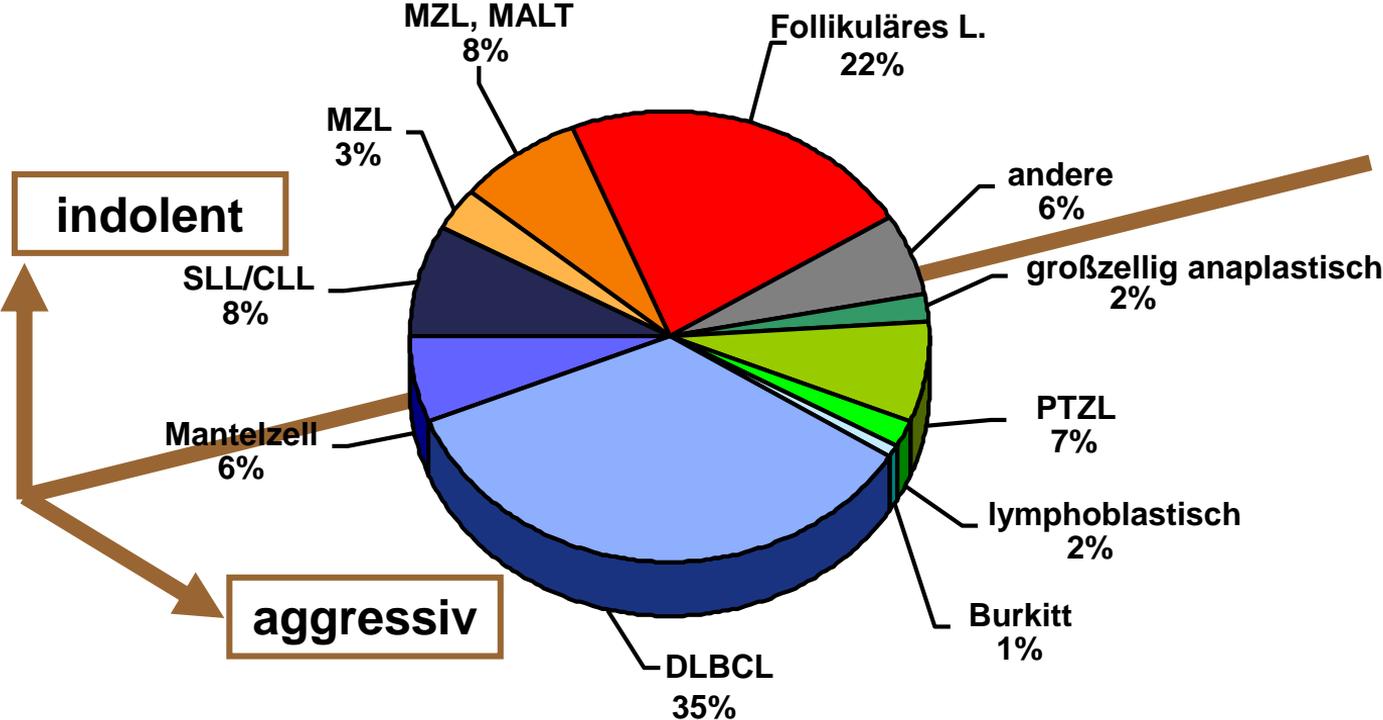


**WAS SIND LYMPHOME ?**

# Lymphome sind bösartige Neubildungen des lymphatischen Teils der Hämatopoese

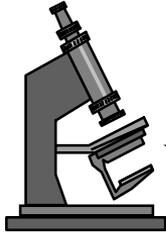


# Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome - Häufigkeitsverteilung



# Methoden der hämatologischen Diagnostik

**Histologie / Immunhistochemie**  
(Referenzpathologisches Zentrum)



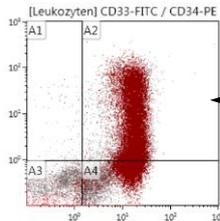
*Hodgkin Ly. im Lymphknoten*

**Zytogenetik**  
(Chromosomenanalyse)

Klassische Karyotypisierung

Fluoreszenz *in-situ*  
Hybridisierung (FISH)

**Quantitative**  
**Immunphänotypisierung**



CD20

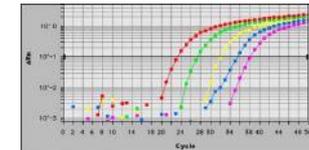
via Durchflusszytometrie  
(aus Einzelzellsuspension)



*.... im Knochenmark*

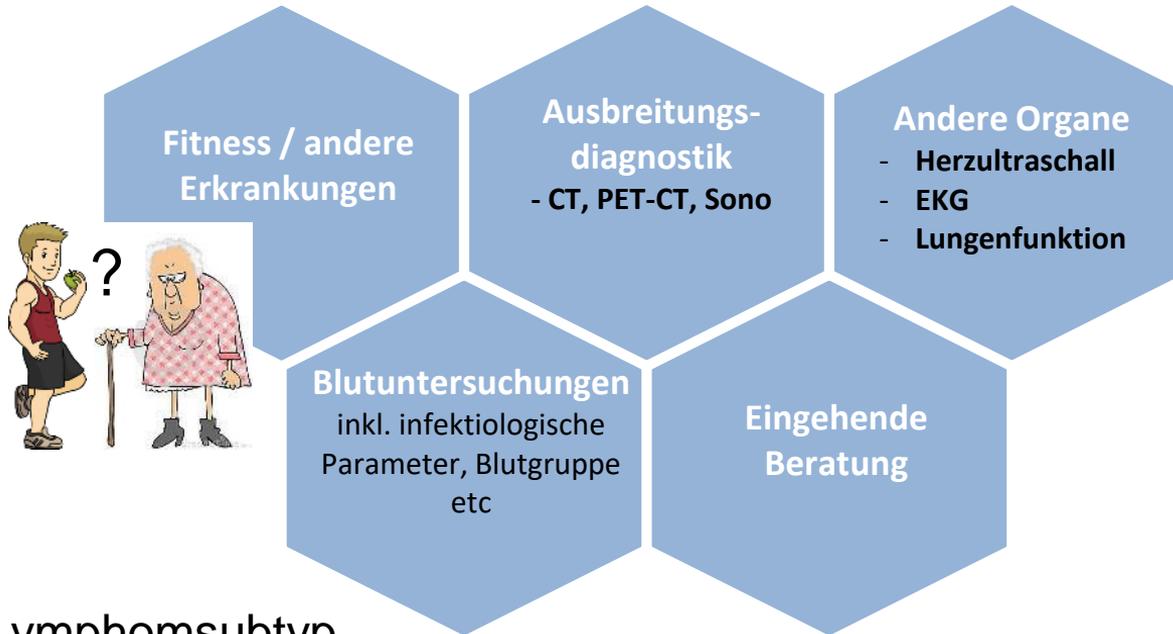
**Molekulargenetik**  
(DNA, RNA)

- PCR (z.B. Genfusionen)



- Sequenzierung

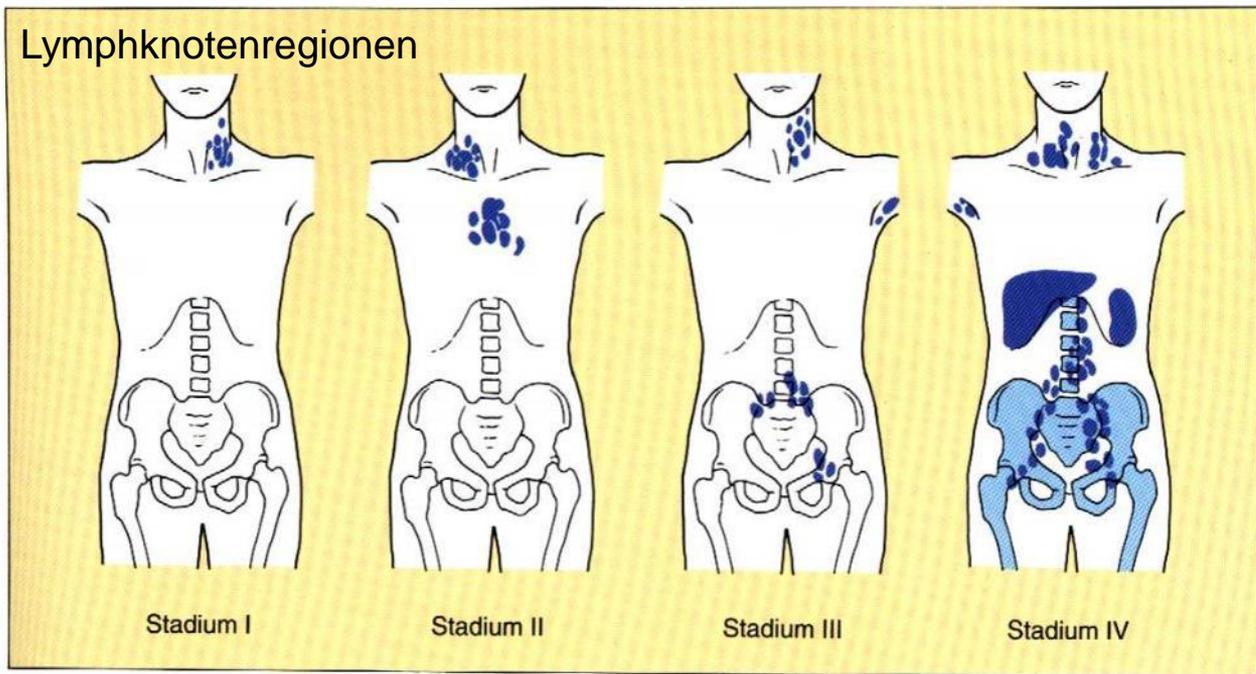
# Diagnostische Aufarbeitung



- Lymphomsubtyp
- Ausbreitungsstadium
- Therapiefähigkeit

**Bestimmen wesentlich die Prognose.**

# Stadieneinteilung nach Ann-Arbor und spezielle Scores zur Prognoseschätzung

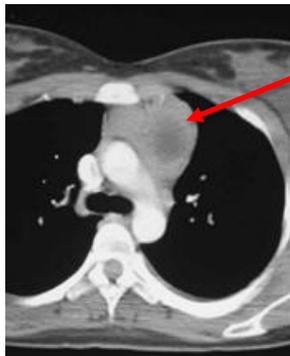


A: Keine Beschwerden; B: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme // E: Extranodalbefall

## Der IPI

(Internationaler prognostischer Index)

- Alter > 60 Jahre
- Laktatdehydrogenase (LDH) über oberem Normwert (ONW)
- Reduzierter Allgemeinzustand (AZ) (ECOG  $\geq 2$ )
- Ann Arbor Stadium III/IV
- 1 Extranodalbefall

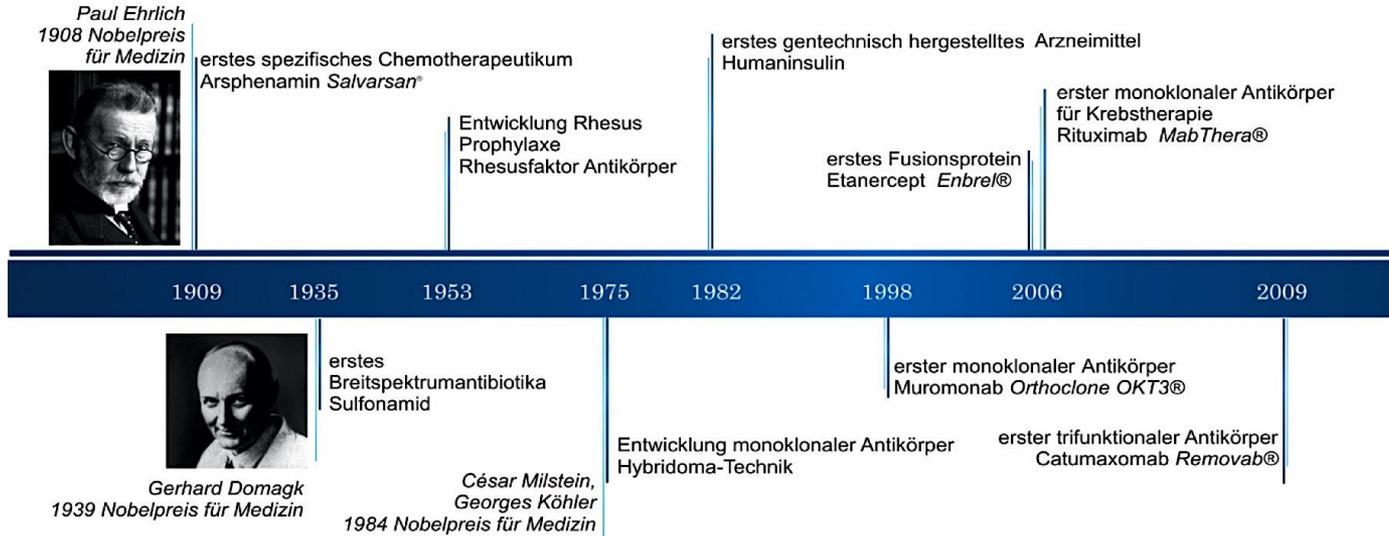


Beispiel eines Lymphoms im Mittelfeld (CT Bild)

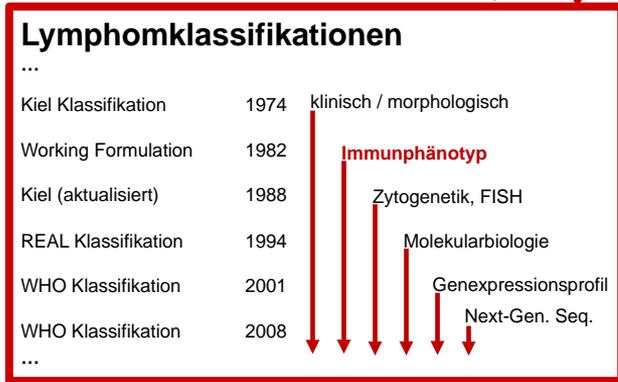
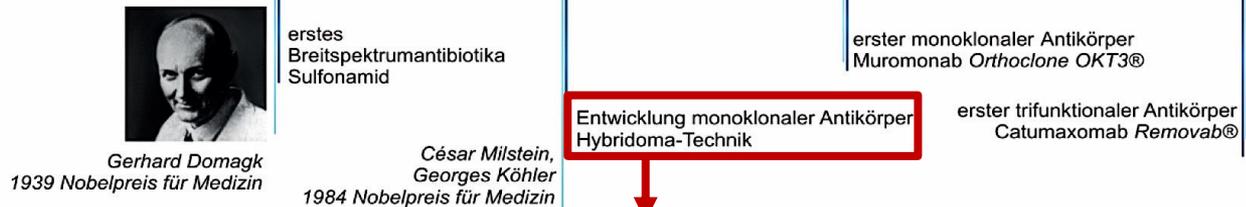
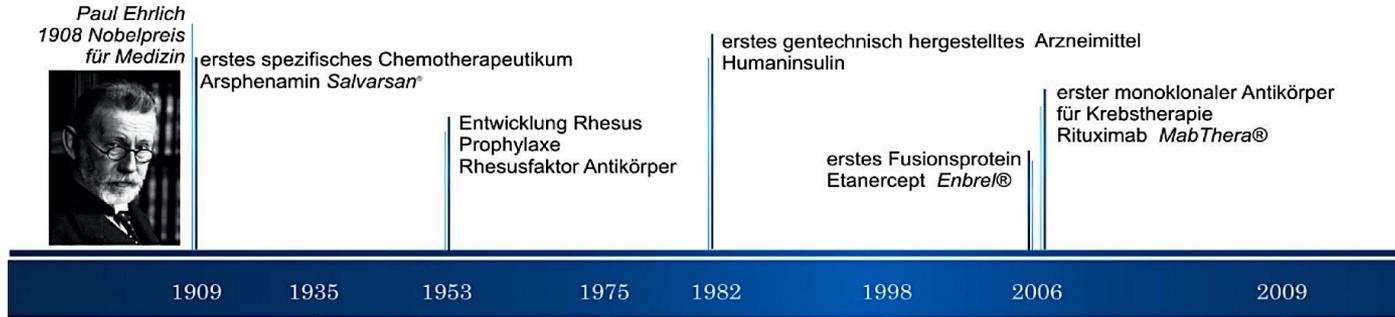
# Maligne Lymphome – eine Vereinfachung

	B-Zell Lymphome	T-Zell Lymphome
<b>Indolent</b>  <i>(langsam fortschreitend)</i>	<b>45 %</b>  Follikuläres Lymphom Chronische lymphatische Leukämie	<b>3</b>  Leukämie der großen granulierten Lymphozyten (T-LGL)
<b>Aggressiv</b>  <i>(schnell wachsend)</i>	<b>40 %</b>  Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom Hodgkin-Lymphom	<b>12 %</b>  Großzellig Anaplastisches Ly. Angioimmunoblastisches Ly.

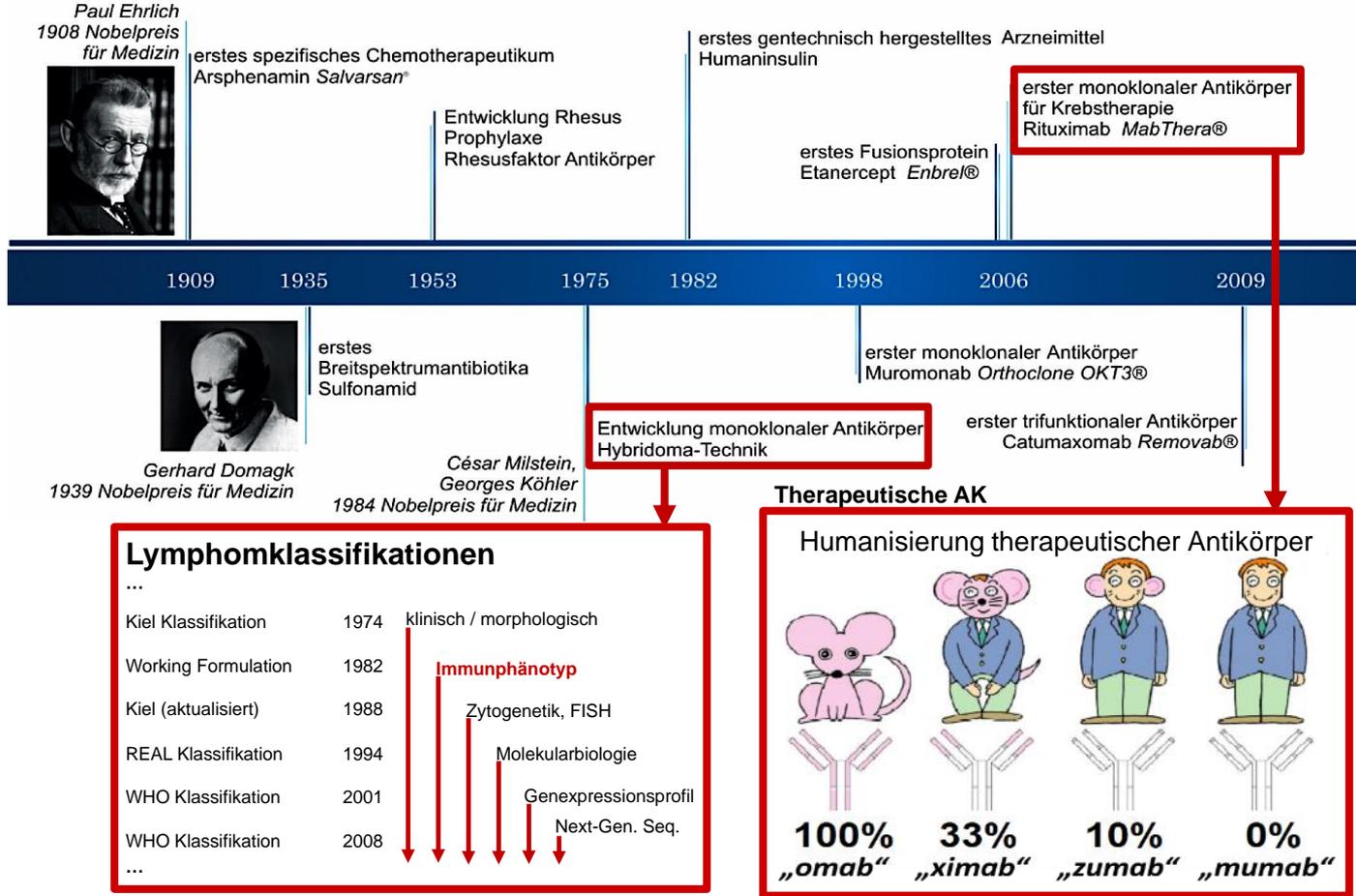
# Monoklonale Antikörper haben Diagnostik und Therapie v. Lymphomen revolutioniert



# Monoklonale Antikörper haben Diagnostik und Therapie v. Lymphomen revolutioniert

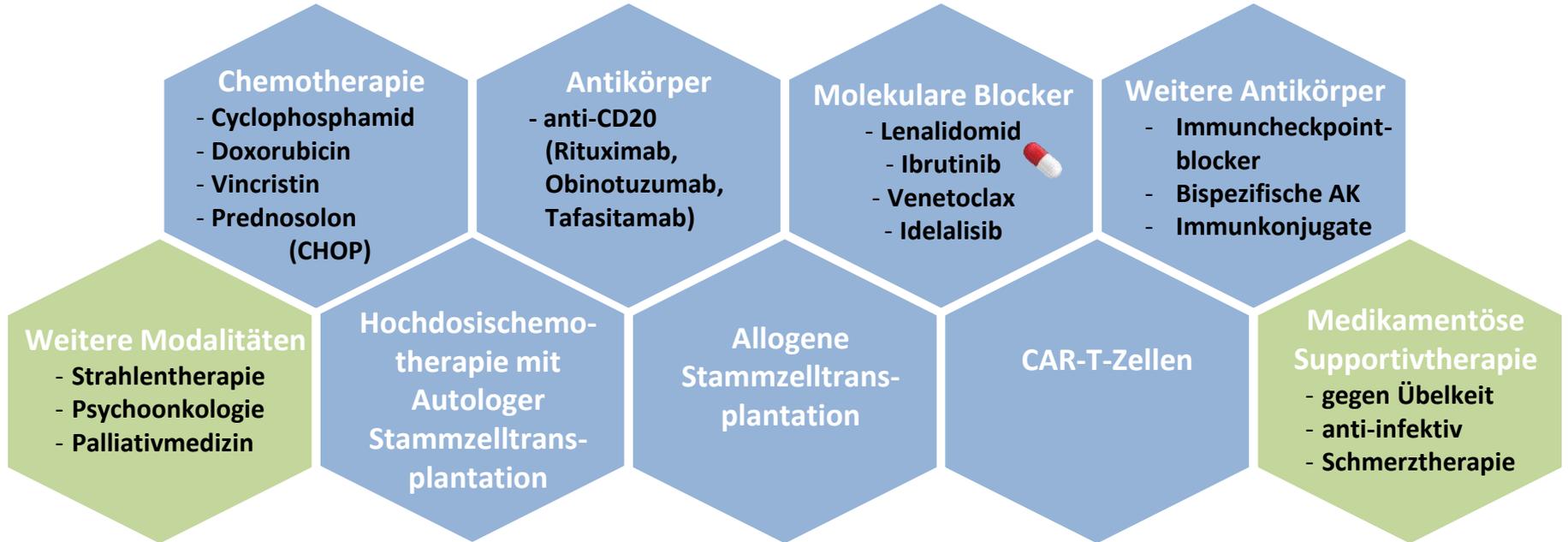


# Monoklonale Antikörper haben Diagnostik und Therapie v. Lymphomen revolutioniert

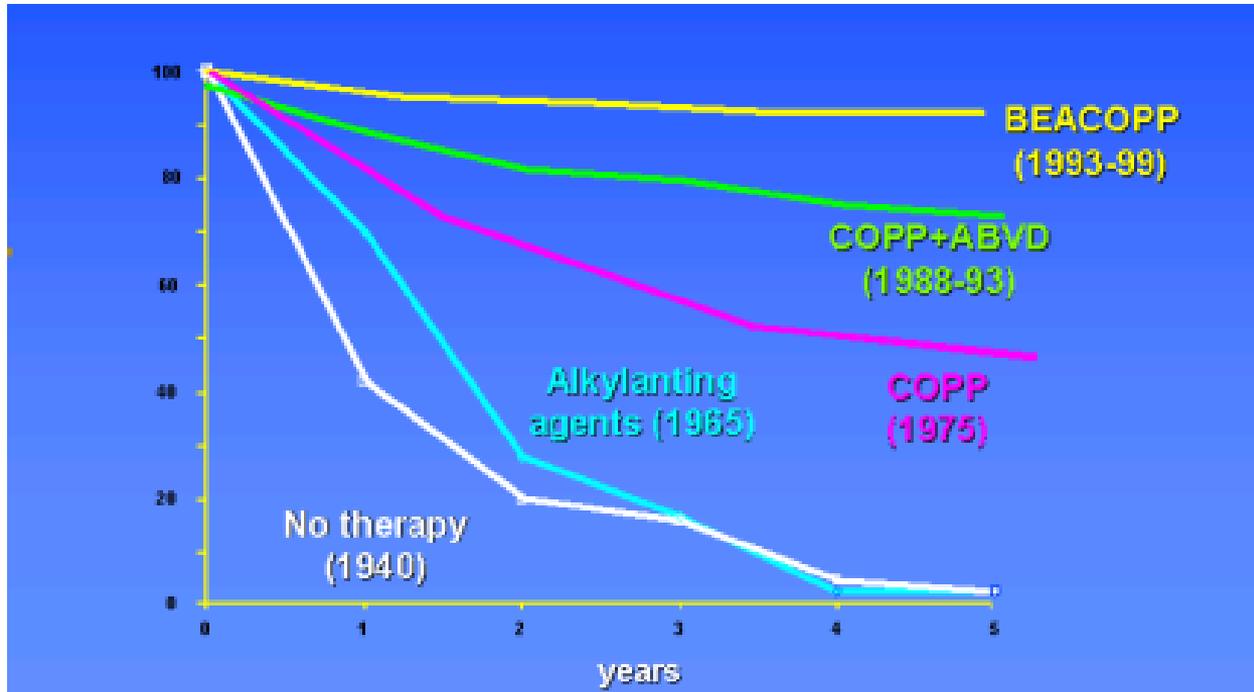


# Multimodales interdisziplinäres Behandlungskonzept

## Chemo-Immuntherapie in der ersten Linie



# Fortschritte in der Prognose des Hodgkin Lymphoms

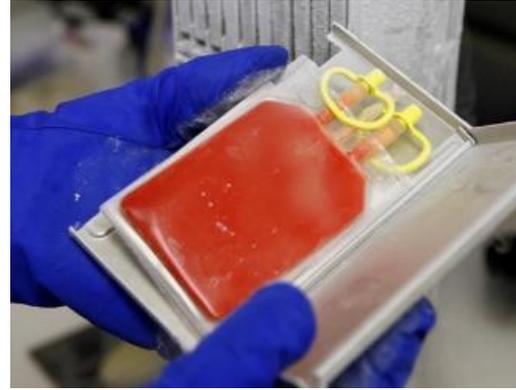
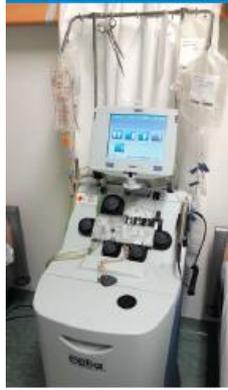


- Über alle Stadien des Hodgkin Lymphoms hinweg 80% Heilungsraten
- Neue Themen sind Reduktionen der Therapietoxizitäten / Langzeitfolgen

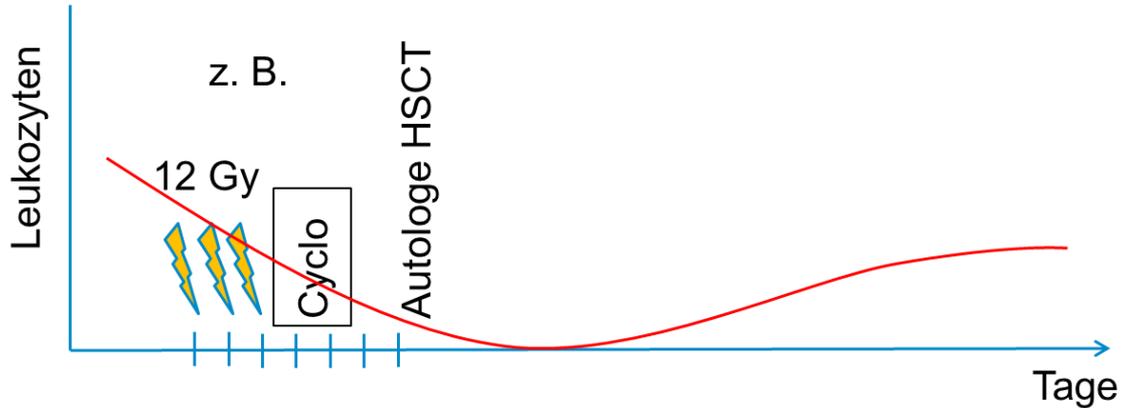
**HOCHDOSIS CHEMOTHERAPIE  
(MIT AUTOLOGER  
BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION)  
  
(EIGENE STAMMZELLEN)**

# Hochdosis Chemotherapie und Auto-SZT - Schema

Stammzell-  
sammlung  
(Apherese)



Hochdosis-chemotherapie mit  
anschließender Rücktransfusion  
der zuvor weggefrohrenen  
eigenen Stammzellen



# **DIE ALLOGENE BLUTSTAMMZELLTRANSPLANTATION**

**(STAMMZELLEN VON FREMDEM  
INDIVIDUUM)**



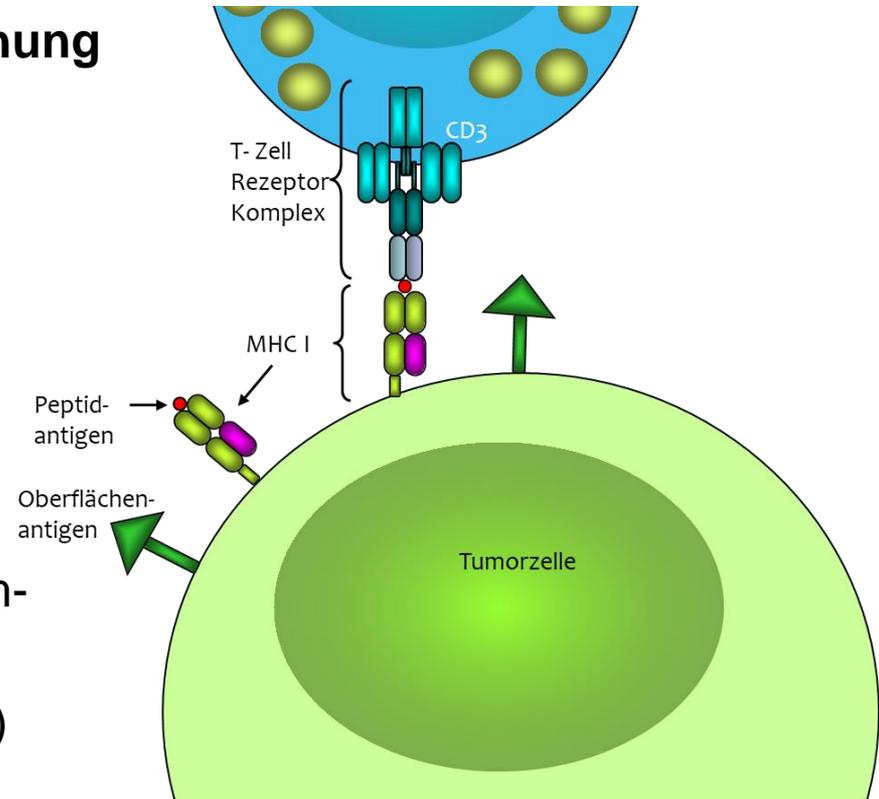
# Grundprinzip „T-Lymphozyt gegen Krebszelle“

## Krebszelle entkommt der Immunüberwachung

- Toleranz durch Rezeptorverluste
- Toleranz durch immunsuppressives Milieu

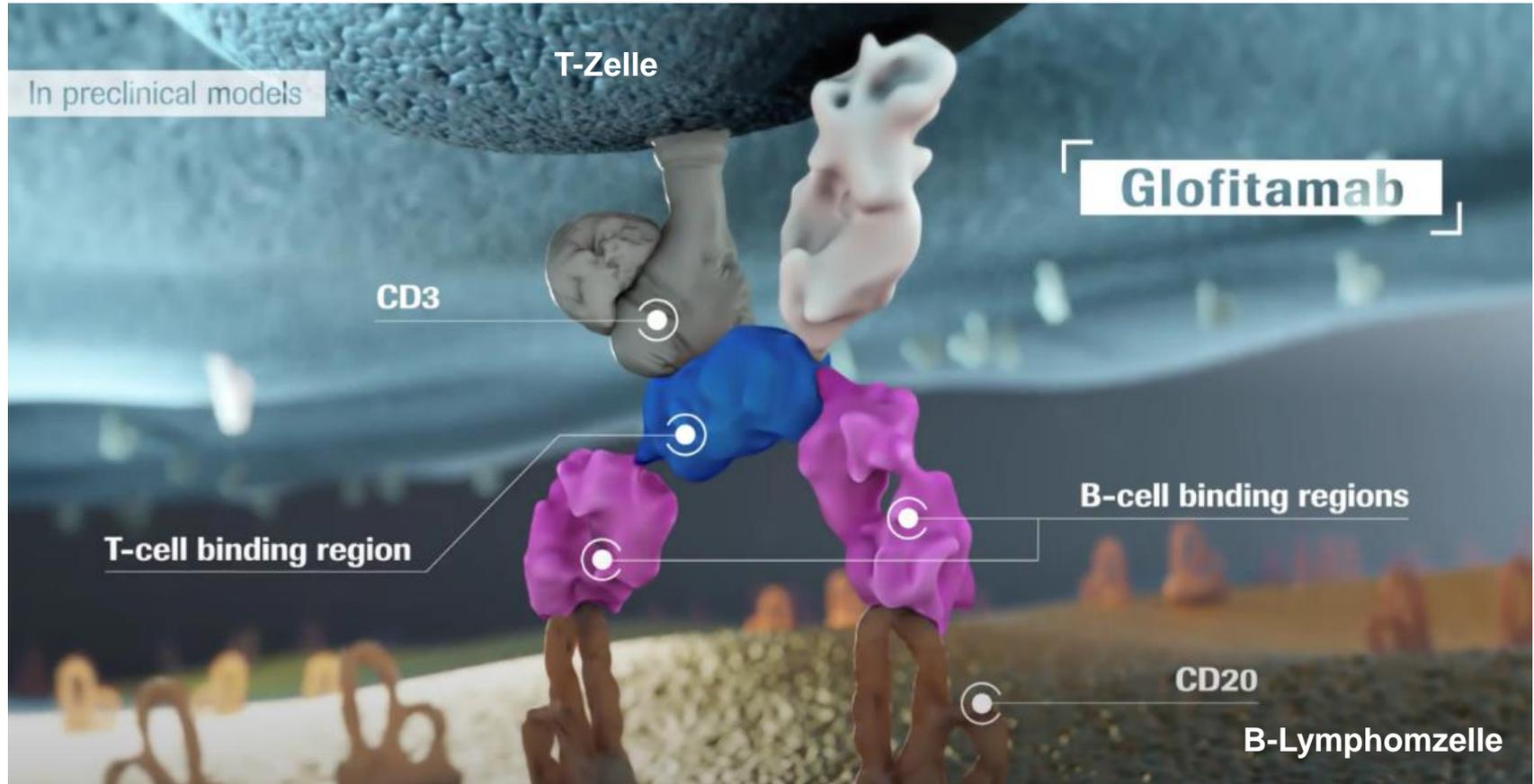
## Therapeutische „Reaktivierung“

- Allogene (fremde) T-Zellen
- Antikörper die T-Zellen reaktivieren
- Antikörper die T-Zellen näher an Lymphom-Zelle bringen
- gentechnisch modifizierte T-Zellen (CAR-T)

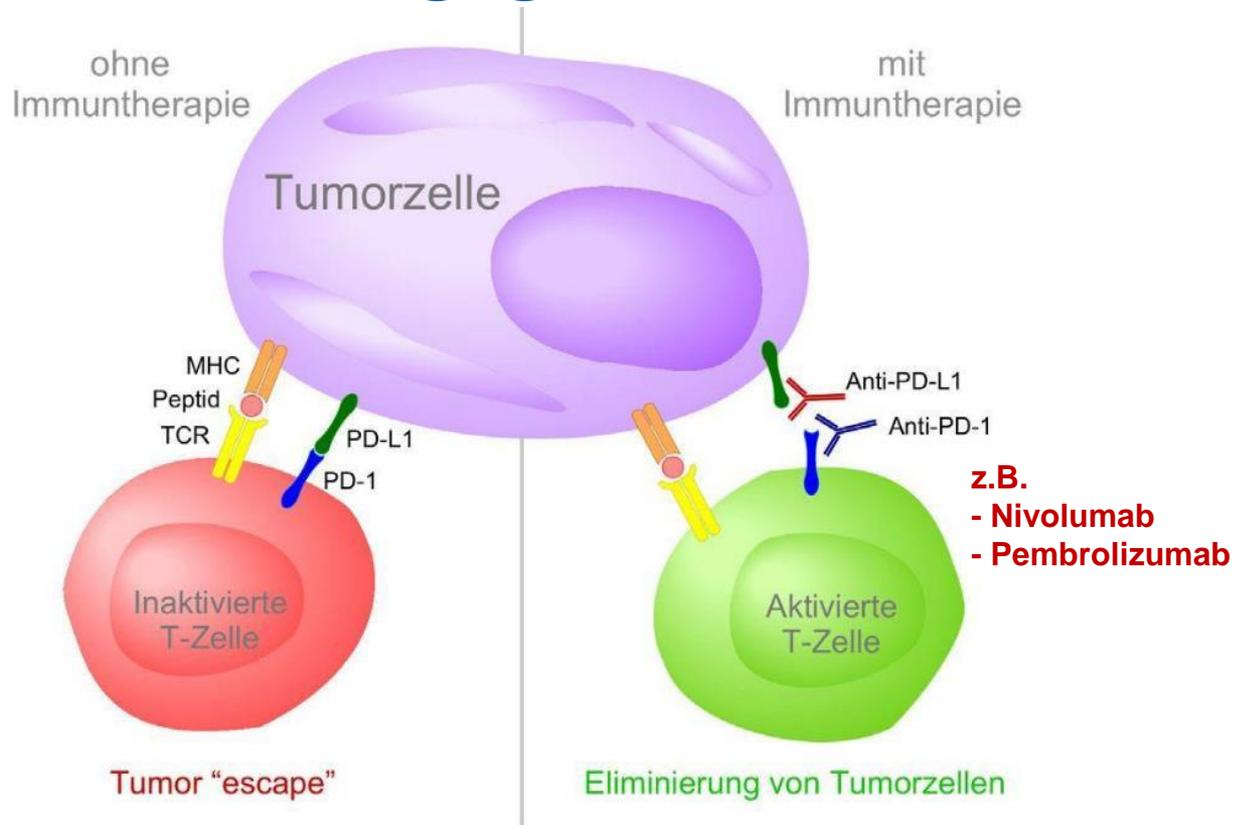


# WEITERE ANTIKÖRPER – BASIERTE PRINZIPIEN

# Bispezifische Antikörper

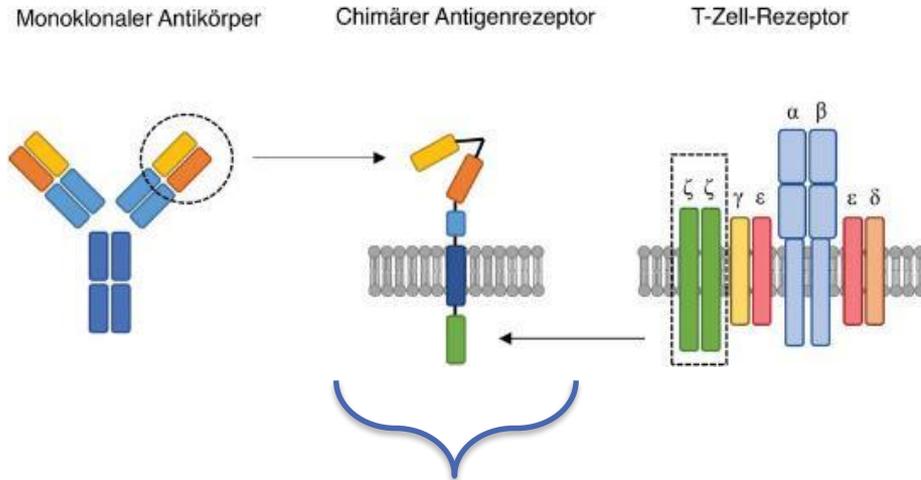


# Immuncheckpoint-Inhibition reaktiviert die T-Zell Antwort gegen Tumorzellen



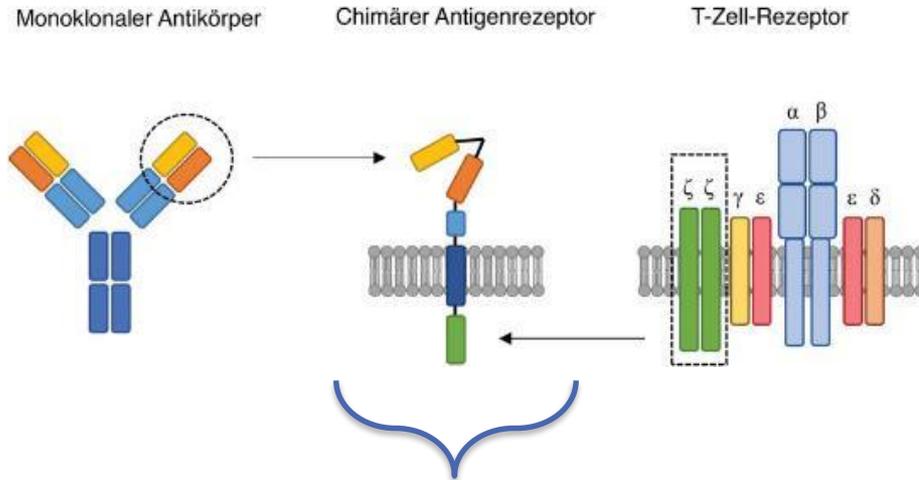
# **GENTECHNISCH VERÄNDERTE ZELLEN (CAR-T-ZELLEN)**

# Chimäre Antigenrezeptor (CAR) tragende T-Zellen (CAR-T-Zellen)



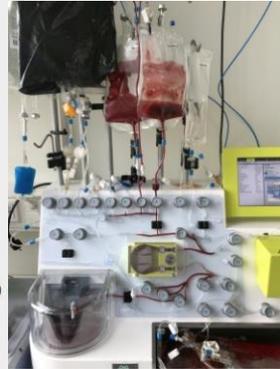
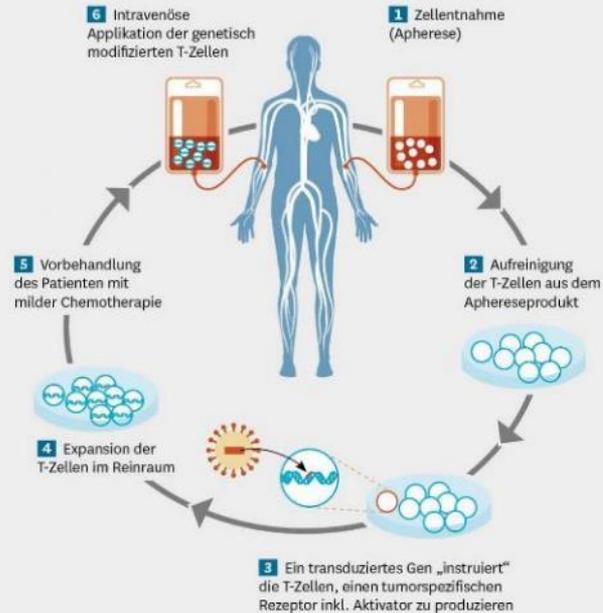
Einbringen in die T-Zelle über einen Virus  
damit diese den neuen Rezeptor  
(CAR) auf ihrer Oberfläche anbringt

# Chimäre Antigenrezeptor (CAR) tragende T-Zellen (CAR-T-Zellen)

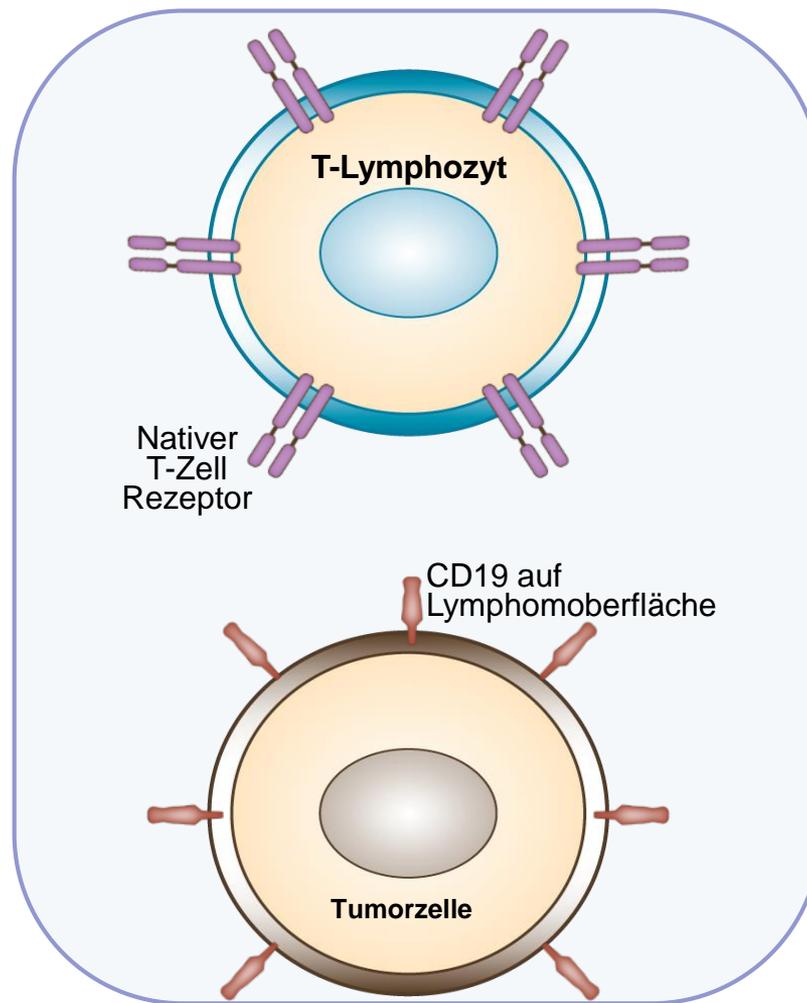


Einbringen in die T-Zelle über einen Virus damit diese den neuen Rezeptor (CAR) auf ihrer Oberfläche anbringt

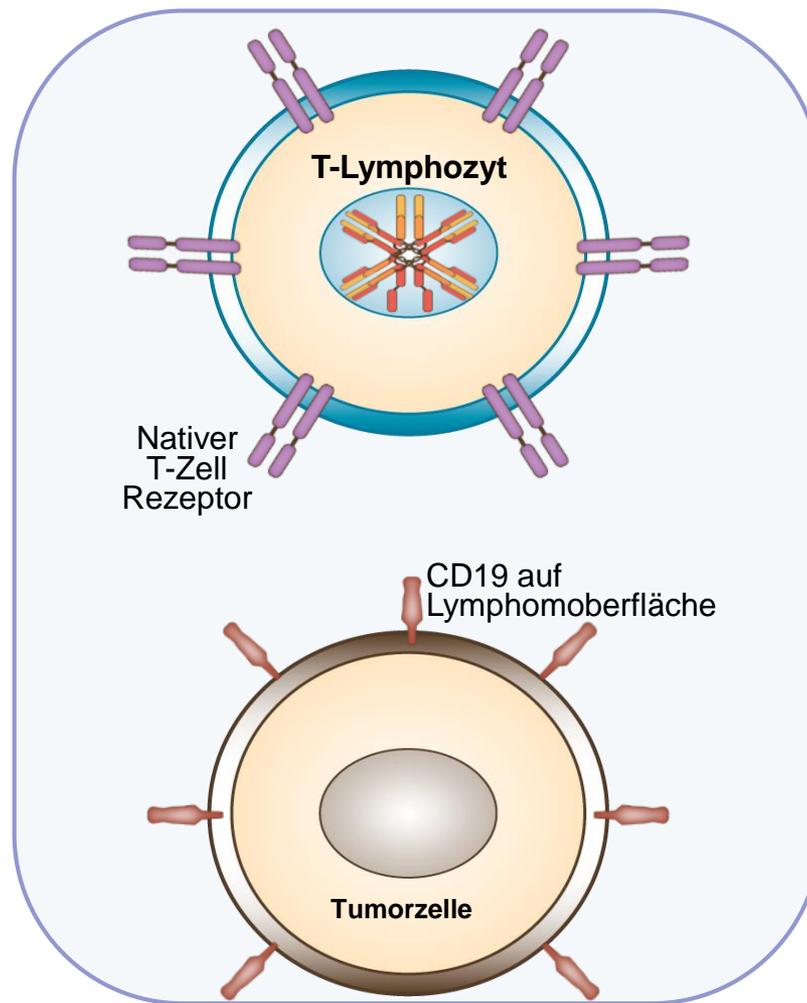
## Ablauf einer Zell- und Gentherapie



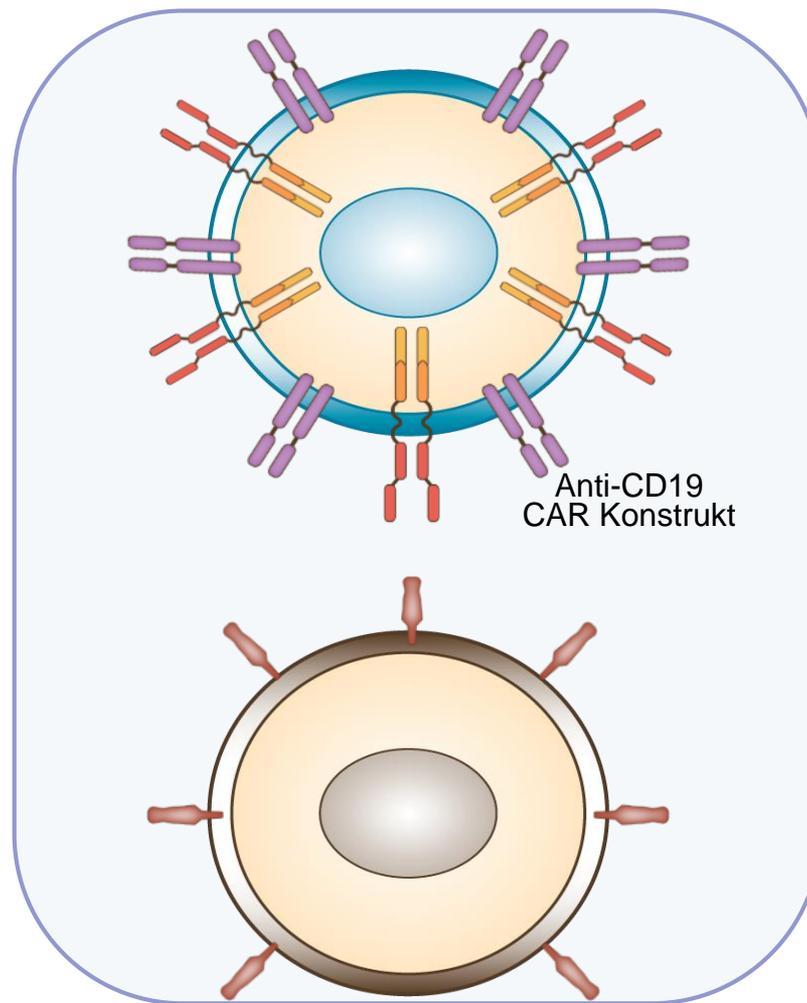
# Wirkprinzip



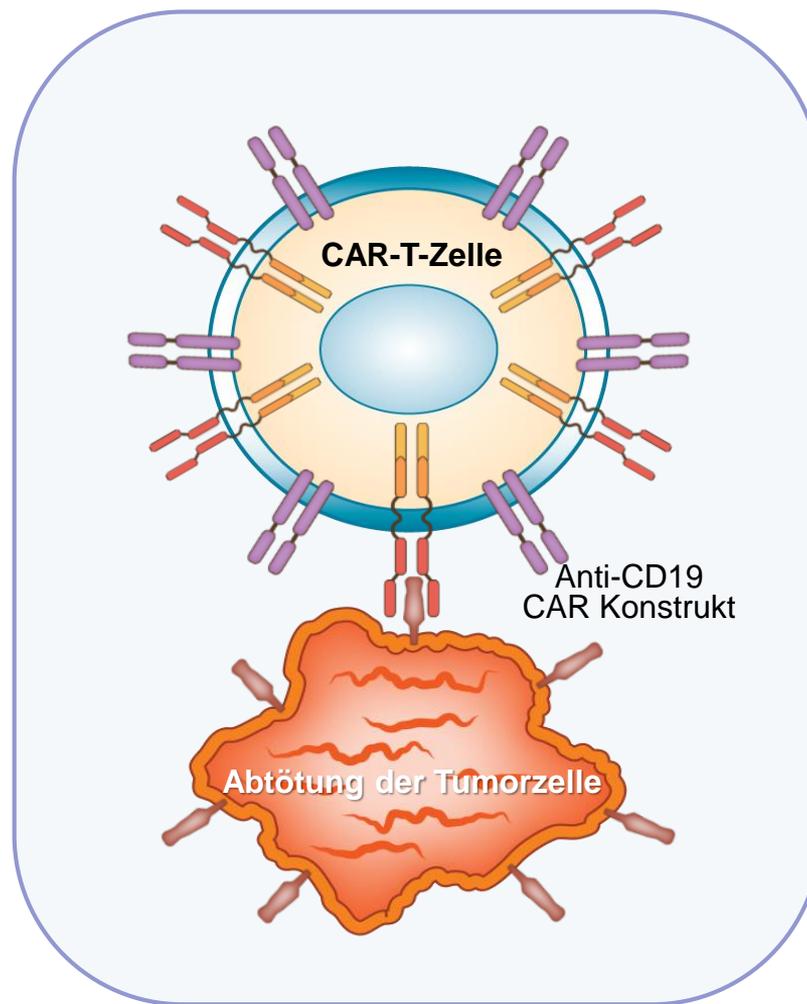
# Wirkprinzip



# Wirkprinzip



# Wirkprinzip



# Zulassungen von CAR-T-Zellprodukten



## *Kymriah*® (Tisagenlecleucel):

- pädiatrische ALL (bis Alter von 25 Jahren)
- r/r DLBCL
- DLBCL transformiert aus einem follikulärem Lymphom
- high grade B-cell lymphoma



## *Yescarta*® (Axicabtagene ciloleucel):

- r/r aggressive NHL diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) NOS
- Primäres mediastinales B-cell Lymphom
- high grade B-cell lymphoma
- DLBCL transformiert aus einem follikulärem Lymphom



## *Tecartus*®

- Mantelzelllymphom nach 2 Therapien, davon eine mit BTK Inhibitoren

# Hilfreiche Quellen



STUDIEN



REGISTER



ARBEITSGRUPPEN



FÜR PATIENTEN



TERMINE

GLA

ÜBER UNS



TERMINE

2. Februar 2022, virtuell

## Virtuelles Treffen der AGs Aggressive Lymphome und HCT

Gemeinsames virtuelles Treffen der AGs  
Aggressive Lymphome und  
Hämatopoetische Zelltherapie ...

[weitere Informationen >](#)

Februar/März 2022, virtuell

## DGHO Frühjahrstagung 2022

Klinische Studien in der Hämatologie und  
Onkologie Alle fordern klinische Studien,  
aber die ...

[weitere Informationen >](#)

[zu allen Terminen >](#)



NEWS

## Herzlich Willkommen

bei der German Lymphoma Alliance, der GLA!



GLA-Studientreffen 11/2021, Leipzig

Die German Lymphoma Alliance e.V. setzt sich als gemeinnütziger Verein zum Ziel, die Therapieergebnisse für Patienten mit malignem Lymphom in Deutschland nachhaltig zu verbessern. Um dieses Ziel zu erreichen, möchte die GLA die vorhandene Expertise in der Lymphomforschung, Diagnostik und Behandlung maligner Lymphome in Deutschland bündeln und koordinieren.



CORONA



NEWS



KONTAKT



SPENDEN



MITGLIED  
WERDEN



STUDIE  
EINREICHEN

# Hilfreiche Quellen

[English](#) [Mediathek](#) [Login](#) [Presse](#) [Kontakt](#) [Spenden](#)



[Lymphome](#) [Studien](#) [Experten](#) [Termine](#) [Leistungen](#) [Über uns](#)



Vernetzt forschen.  
Gut informiert entscheiden.

[Wissen über Lymphome](#)

[Experten finden](#)

[Veranstaltungen & Termine](#)

DARÜBER SPRICHT MAN

**Neu: Broschüre zum "Diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)" mit aktuellen Behandlungsstrategien**

*Das Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. hat seine Broschüre zur Lymphom-Erkrankung „Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)“ vollständig...*

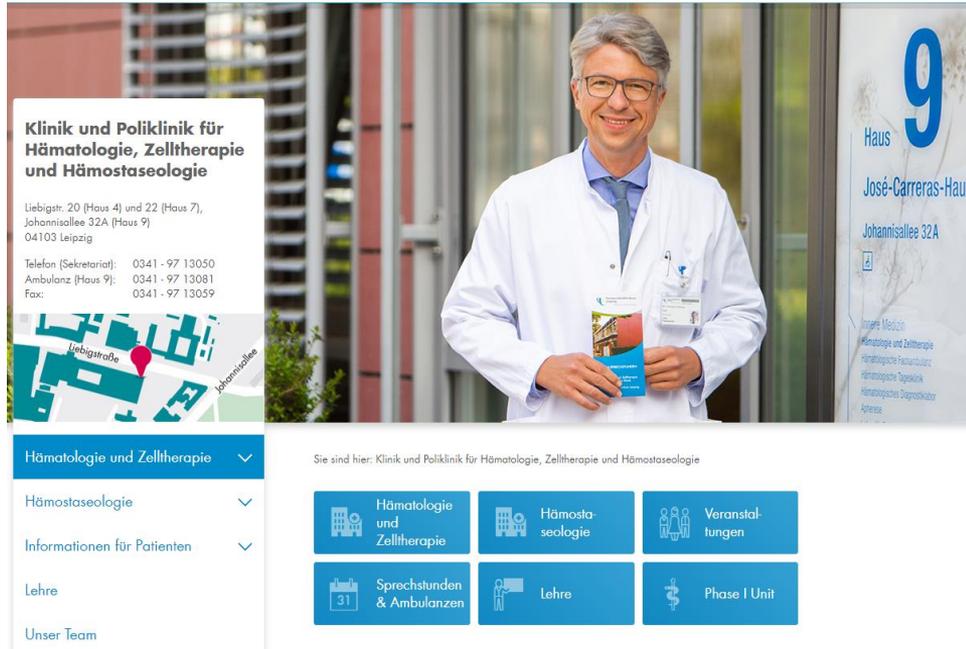
COVID-19

**Information zu Impfungen**

Aktuell erreichen uns sehr viele Anfragen von Patientinnen und Patienten mit Lymphomen, Multiplem Myelom oder einer CLL zu Corona-Impfungen.

[→ Mehr Informationen](#)

# VIELEN DANK!



**Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie**

Liebigstr. 20 (Haus 4) und 22 (Haus 7),  
Johannisallee 32A (Haus 9)  
04103 Leipzig

Telefon (Sekretariat): 0341 - 97 13050  
Ambulanz (Haus 9): 0341 - 97 13081  
Fax: 0341 - 97 13059

**Hämatologie und Zelltherapie** ▾

Hämostaseologie ▾

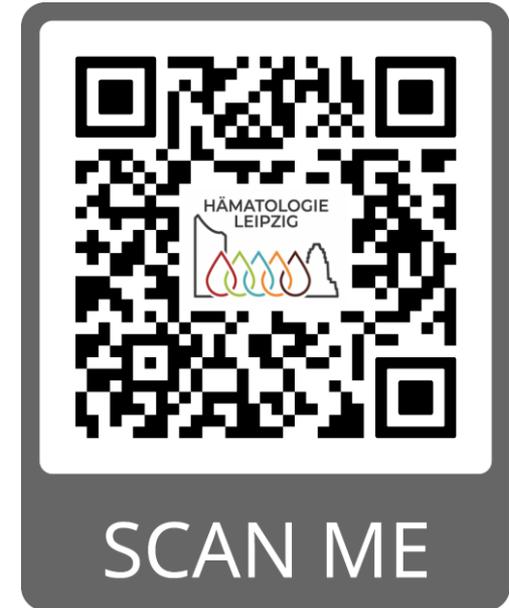
Informationen für Patienten ▾

Lehre

Unser Team

Sie sind hier: Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie

 Hämatologie und Zelltherapie	 Hämostaseologie	 Veranstaltungen
 Sprechstunden & Ambulanzen	 Lehre	 Phase I Unit



<https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/medizinische-klinik-1>

# Häufigkeit und Ursachen

- Lymphominzidenz steigt um 3-5% / Jahr (schnellste Anstiegsrate aller Malignome)
- 5. häufigstes Malignom in westl. Welt
- Höhere Inzidenz mit höherem Lebensalter
  - Medianes Alter 55-60 J.
- geographische Variationen (auslösendes Agens, wie HTLV oder Verbreitung von HLA-Haplotypen (Nord-Süd-Gefälle))

# Ätiologie

---

- chron. Antigenstimulation (Dermatitis, Parotitis, Sprue, insbes. Autoimmunsyndrome wie Sjögren S., Silikonimplantate)
- Viren / Bakterien
  - EBV (Burkitt, HIV-assoz. Ly., post-Transplant Ly.)
  - HCV
  - HTLV-1
  - *H. pylori*
- Immunsuppression (iatrogen; HIV-Infektion)
- Genetische und Umweltfaktoren
  - Berufe: Agrikultur, Holzindustrie, Metallarbeiter, Druckindustrie, Autoindustrie (Expositionsdauer)
  - Farben (Textil, Haarf.)
  - Lösungsmittel, Benzidin, Mineralöl, Pestizide, Herbizide („Golfers against Lymphoma“)

# Hochdosis Chemotherapie (mit Rückgabe autologer Blutstammzellen)

# Autologe vs allogene hämatopoetische Stammzell-Transplantation

## Stammzellquellen

Periphere Blut-Stammzellen

Knochenmark

Nabelschnurblut

## Empfänger der Stammzellen

### Allogene HSCT

Prinzip: Austausch der Blutbildung

- neues Immunsystem, welches den Tumor neu bekämpft (Graft vs Tumor)
- Ersatz einer defekten Blutbildung (Immundefizienz, Thalasämie)

### Autologe HSCT

Prinzip: Wiederherstellung des eigenen blutbildenden Systems nach erfolgte Hochdosistherapie

# Allogene Stammzelltransplantation

# Allogene Stammzelltransplantation - Geschichte

- 1955 erste allogene Knochenmarktransplantationen
- 1959: syngene (Zwillingstransplantation) bei einer ALL nach Bestrahlung mit 8,5 Gy - hämatologische Regeneration
- 1950-er Entdeckung von Histokompatibilitätssystemen (Gewebsmerkmalen) im Tiermodell
- 1968 allogene Knochenmarktransplantation in einem SCID Patienten von einem nicht-vollständig identen (Mismatch) Spender
- 1970er: Entwicklung von Hochdosisregime zur Transplantation von HLA-identen verwandten Spendern bei Leukämie und Aplastischer Anämie
- Aktuell: bessere Verträglichkeiten (auch 5/10 haplo-idente Transplantationen sind Routine) v.a. durch Immunsuppressiva, Anti-infektiva

- Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957; 257:491-496
- Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. *Hematopoietic Cell Transplantation, Second Edition.* Boston: Blackwell Science; 1999: p.1-11
- Epstein RB, Storb R, Ragde H, Thomas ED. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation.* 1968; 6:45-58.
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968; 2:1366-1369
- Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD. Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1975; 292:832-843, 895-902.