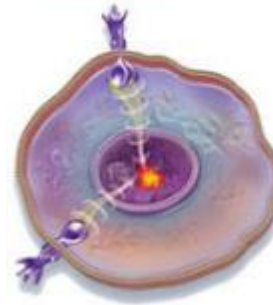


Normal cell



Example of one type of abnormal or cancerous cell



Symposium

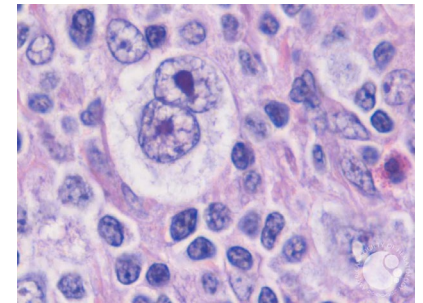
Hodgkin en non Hodgkin lymfoom

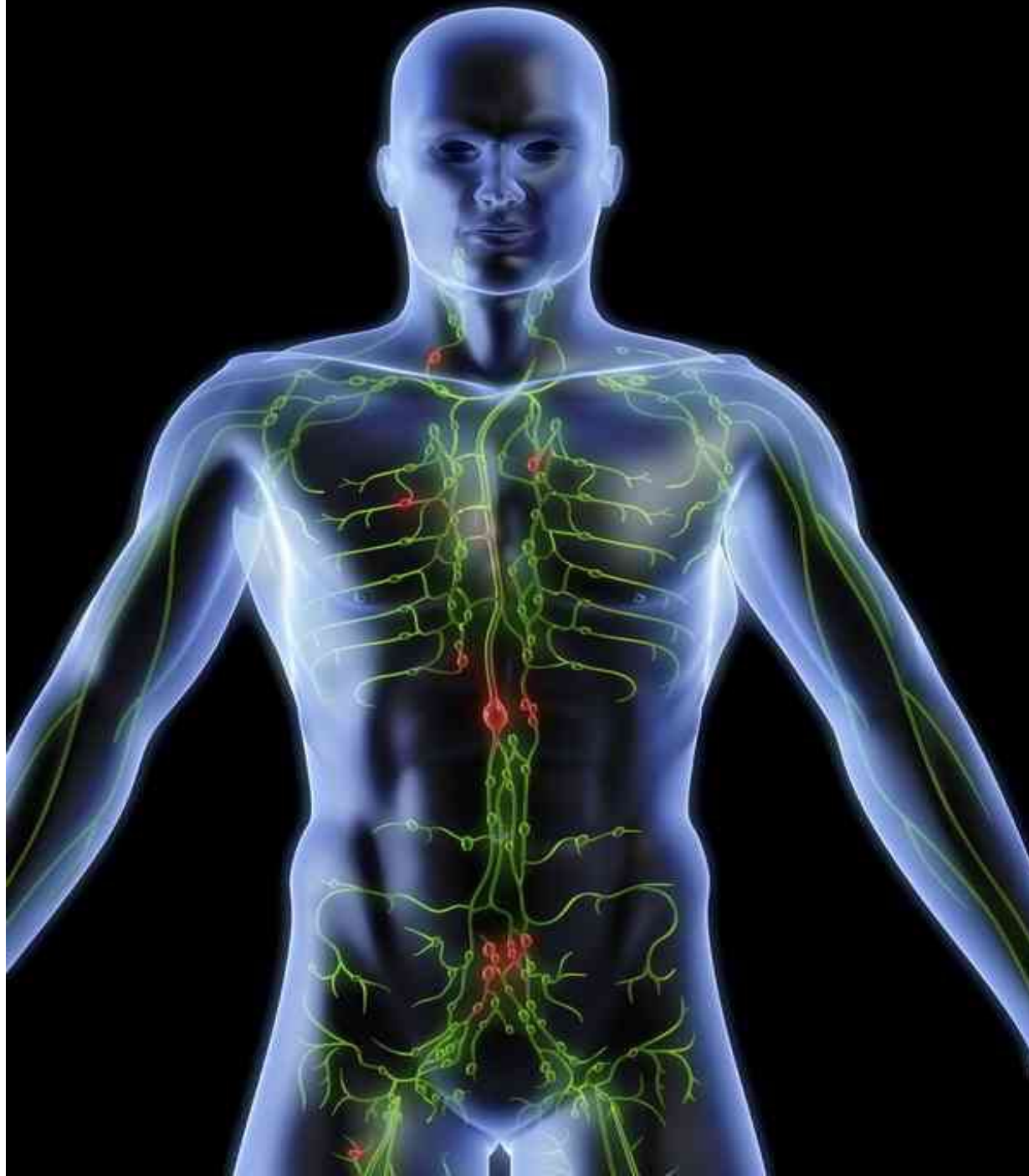
Webinar 17 oktober 2020

Dr. Liesbeth Schauvliege, hematoloog

Lymfoom

- = kanker van de lymfeklieren
- Hodgkin lymfoom
 - Aanwezigheid van Reed-Sternberg cellen in biopsie
 - Ofwel jong (20-35 jaar) ofwel +65 j
- Non-Hodgkin lymfoom (NHL)
 - Heterogene groep
 - Incidentie neemt toe met oplopende leeftijd





(Non-)Hodgkin lymfomen

Welke klachten ?

- Symptomen
 - Zeer divers
 - Gaande van geen klachten, heel milde tot duidelijk algemene symptomen = zgn B-symptomen' (koorts, nachtzweeten, vermagering)
- Symptomen afhankelijk van lokalisatie lymfoom
 - (Hals/lies)klierzwellling
 - Pijn op de borst/kortademigheid bij lymfoom achter borstbeen of thv longen
 - Hoofdpijn/verwardheid bij hersenlymfoom
 - Maaglast, buikpijn bij lokalisatie onder het middenrif
 -



(Non-) Hodgkin lymfomen

Diagnostiek

- Klierbiopsie
 - Weefselonderzoek is primordiaal!
 - Punctie van een klier is onvoldoende
 - Volledige klierresectie
- Beenmergbiopsie
 - Voor staging
 - Soms voldoende voor diagnosestelling



(Non-) Hodgkin lymfomen

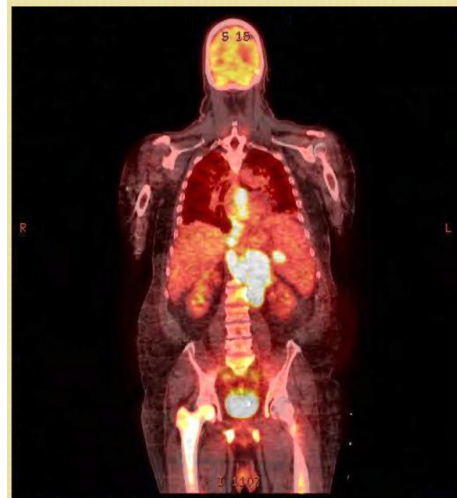
Diagnostiek

- Bloedonderzoek
 - Bloedonderzoek van rode, witte bloedcellen en bloedplaatjes
 - Nierfunctie
 - Levertesten
 - Albumine
 - LDH
 - Bèta-2 microglobuline
 - Virale serologie (HIV, HBV, HCV, evt EBV)

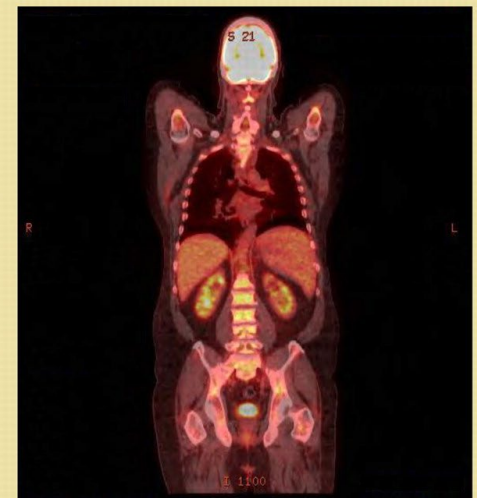


(Non-) Hodgkin lymfomen diagnostiek

- Beeldvorming
 - Echo hals
 - CT hals
 - CT thorax/abdomen voor indolente lymfomen
 - PET-CT scan voor agressieve lymfomen
 - Evt MRI hersenen

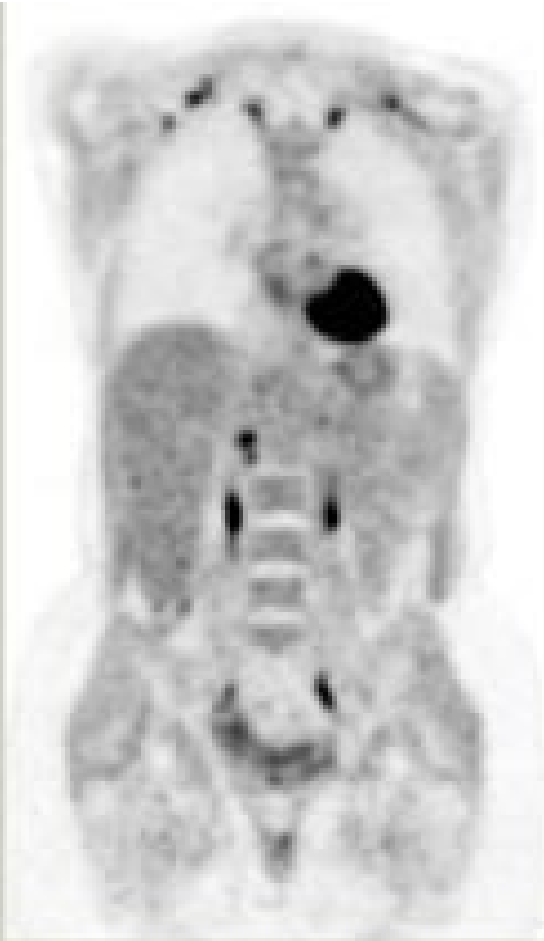


Pretreatment PET/CT

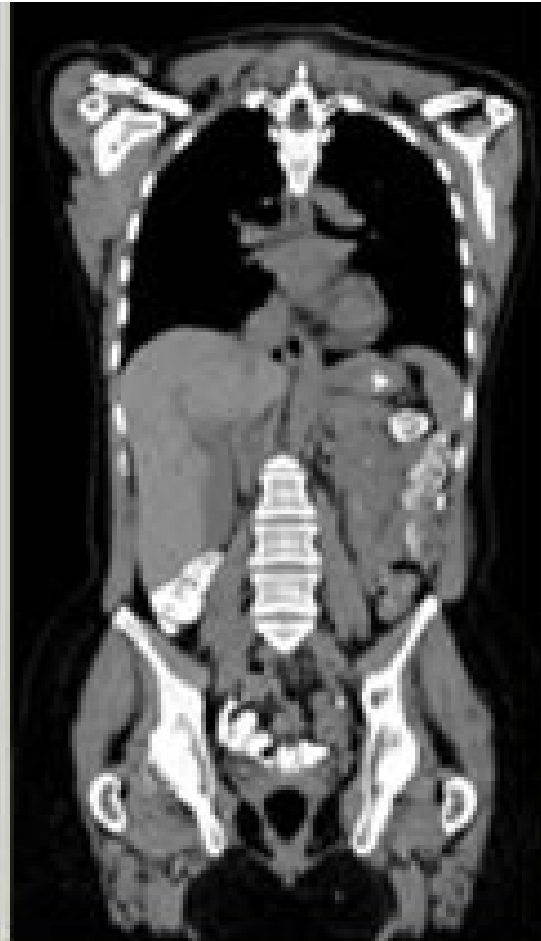


Posttreatment PET/CT

PET/CT fusiebeelden



PET image

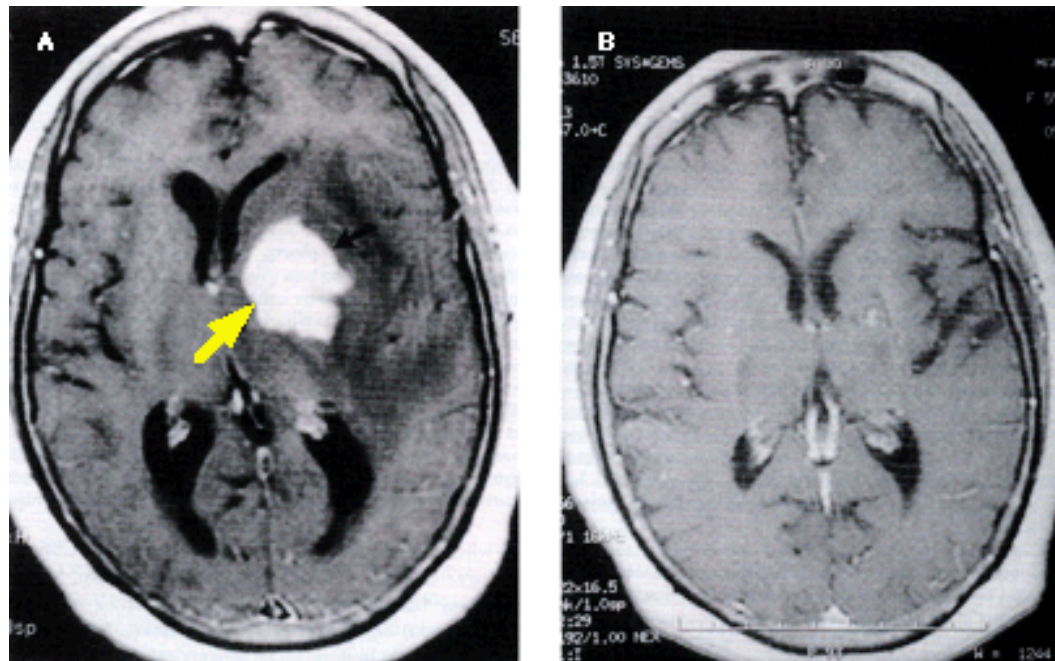


CT image



Fused PET/CT image

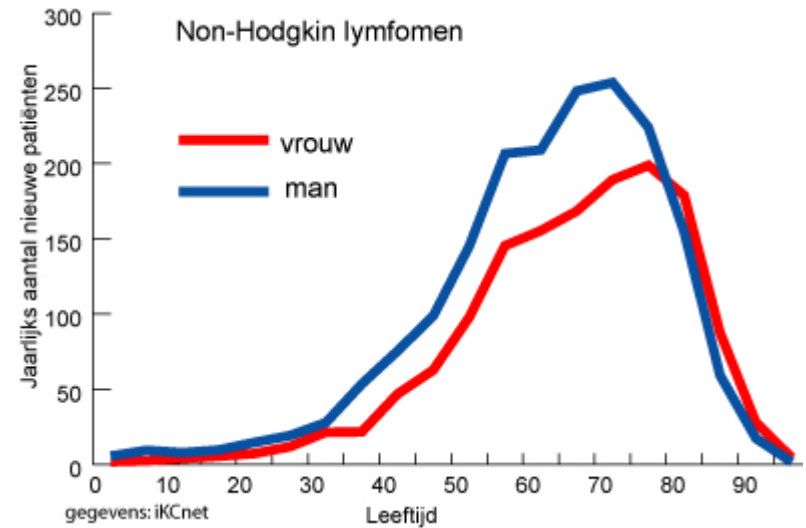
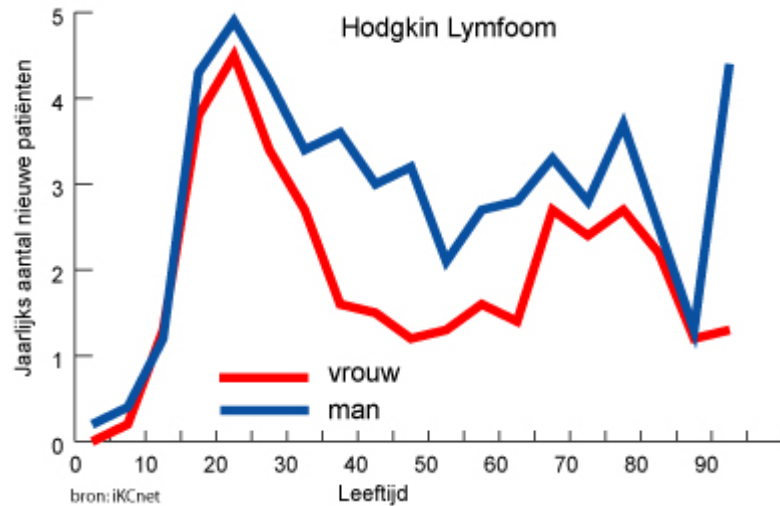
NMR hersenen



Primary CNS lymphoma Panel A shows a gadolinium-enhanced cranial magnetic resonance image (MRI) of an immunocompetent patient with a homogeneously enhancing, single periventricular mass (yellow arrow). Pathologic examination revealed this to be a diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Panel B is a MRI of the same patient after four cycles (2 months) of high-dose methotrexate, showing resolution of the mass lesion. Reproduced with permission from: Batchelor, T, Carson, K, O'Neill, A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: A report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003; 21:1044. Copyright © 2003 American Society of Clinical Oncology.



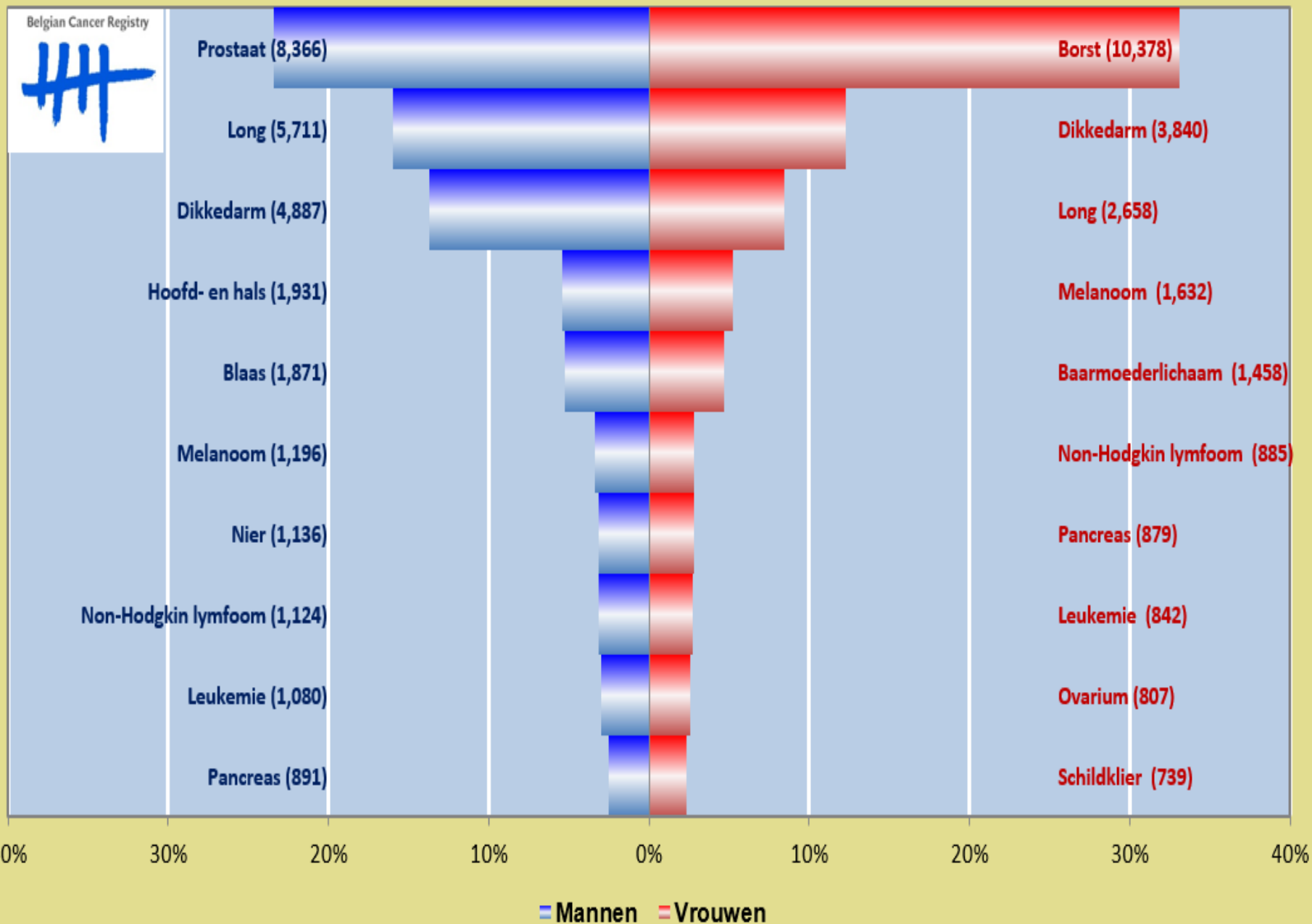
Hoe vaak komt dit voor?



Aantal nieuwe gevallen per jaar in Nederland
Bron: hematologienederland.nl

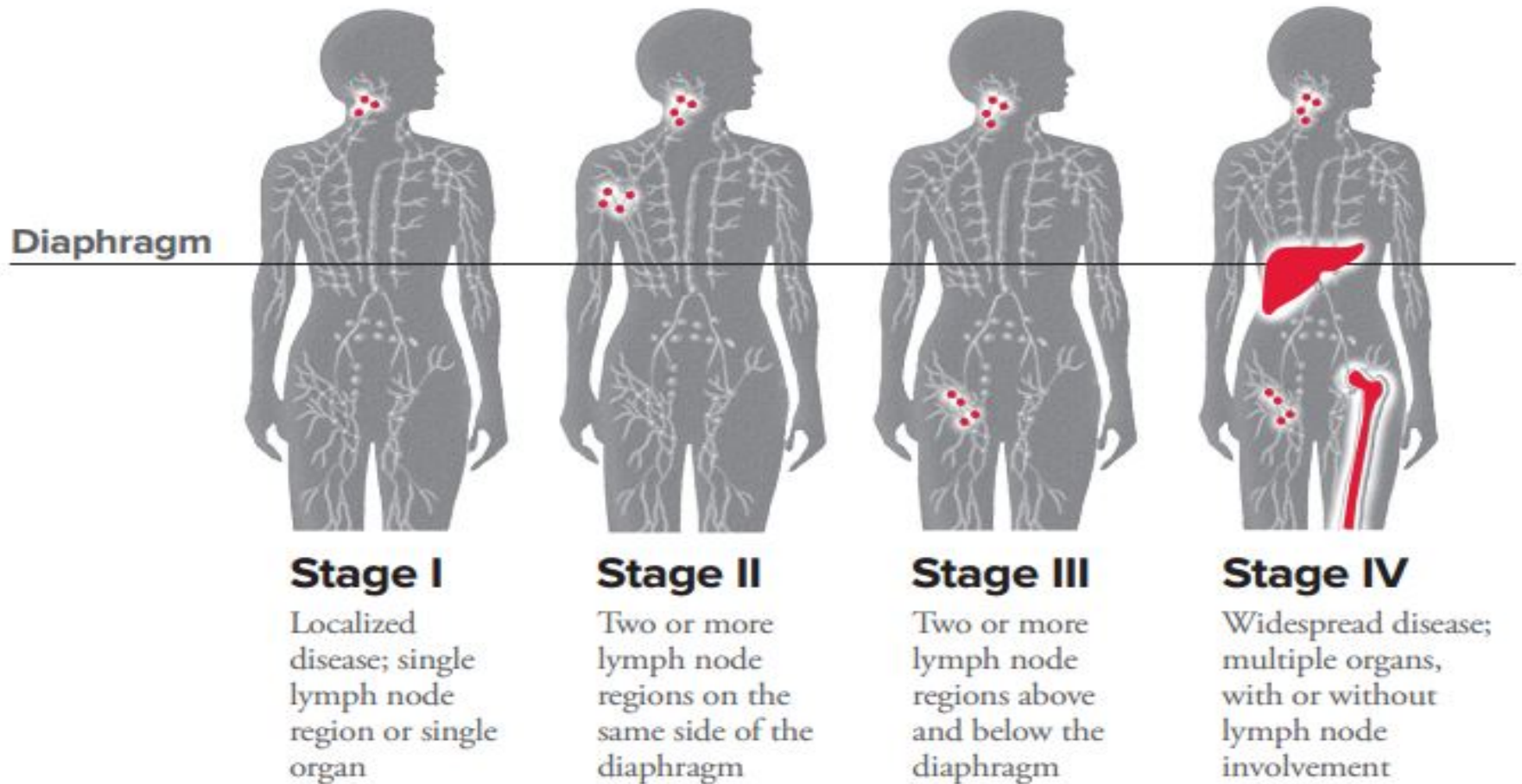


De 10 meest frequente tumoren per geslacht, België 2015



Lymfomen

Ann- Arbor Staging



Lymfomen

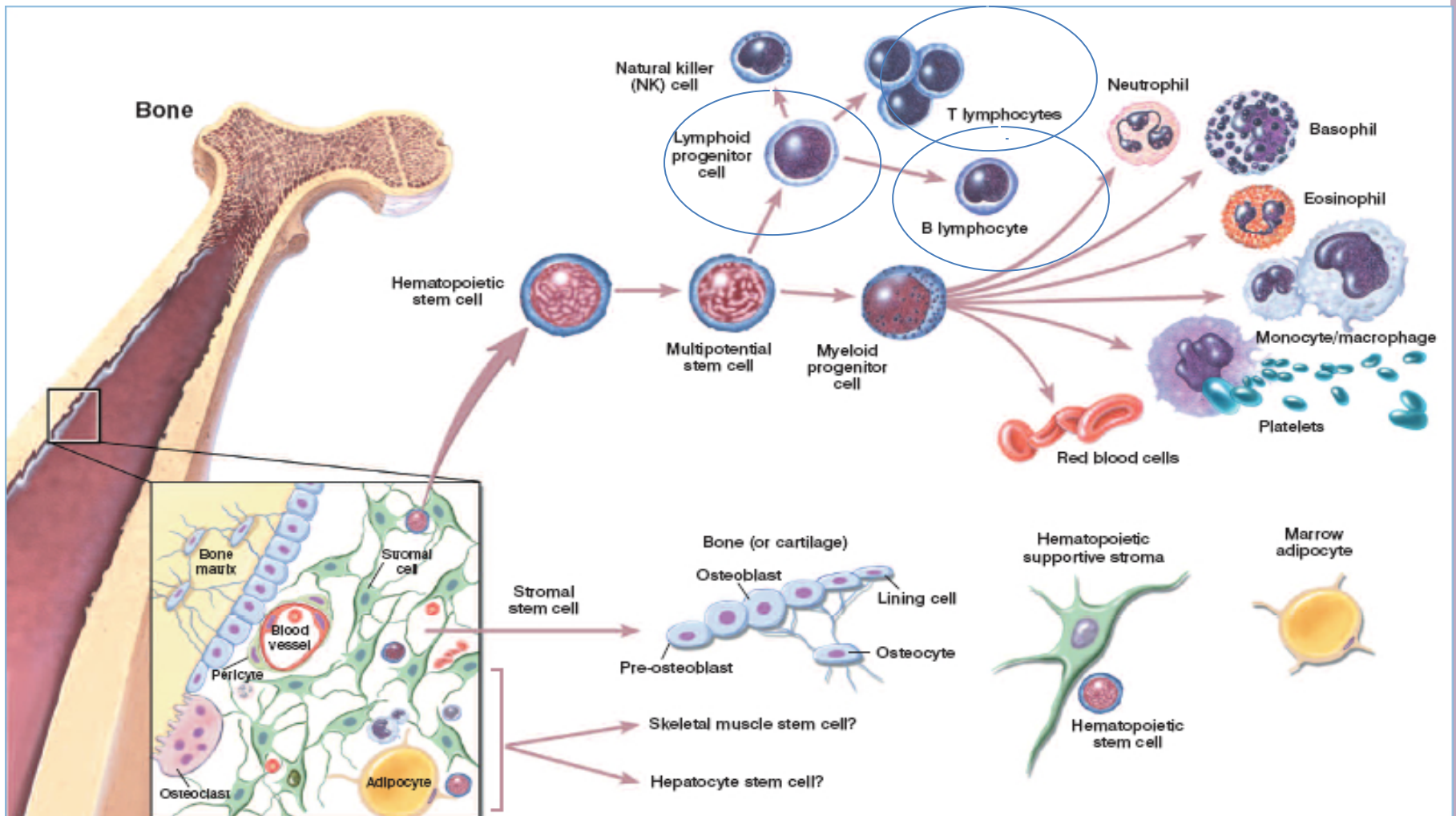
Lugano Classification

| Stage | Nodal extent* | Extranodal extent (add suffix 'E' if present) |
|----------|---|--|
| I | One node or a group of adjacent nodes | Single extranodal lesion with no nodal involvement |
| II | Two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm | Stage I or II by nodal extent with contiguous extranodal extension |
| II bulky | As for II; definition of 'bulky' depends upon histology** | Not applicable |
| III | Nodes on both side of the diaphragm or nodes above the diaphragm with splenic involvement | Not applicable |
| IV | Noncontiguous extranodal involvement | Not applicable |

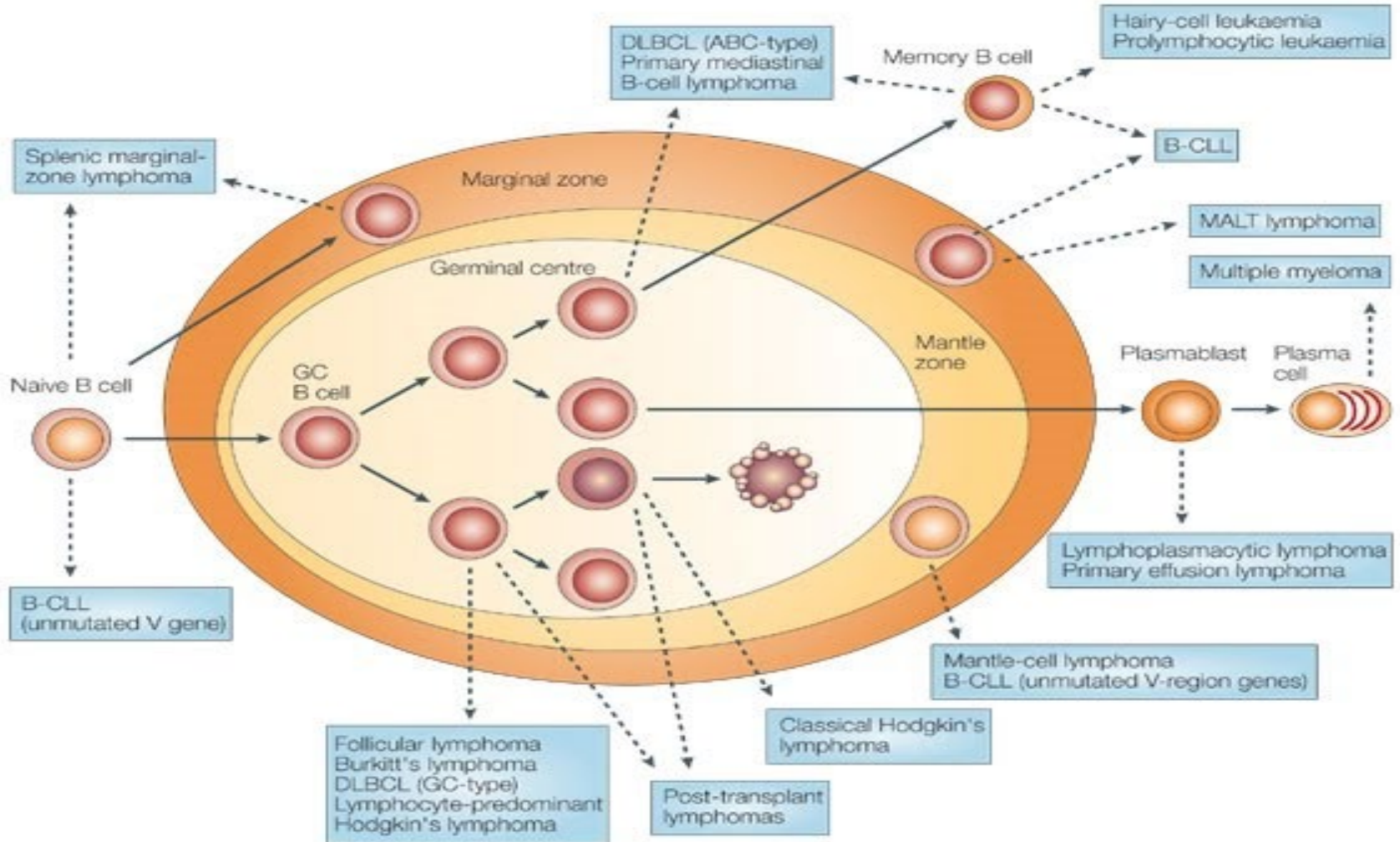
* Tonsils, Waldeyer's ring and spleen are considered nodal

** ≥ 10 cm for Hodgkin lymphoma, 6 - 10 cm suggested for diffuse large B cell lymphoma, ≥ 6 cm suggested for follicular lymphoma

Cell of origin ?



Non-Hodgkin lymphomen



Non-Hodgkin lymfomen

- Indeling obv agressiviteit
 - Indolent NHL
 - Agressief NHL
- Indeling obv origine van cel
 - B-cel NHL
 - T-cel NHL
 - Natural Killercel NK - NHL



Non-Hodgkin lymfomen

- Indolent lymfoom
 - Traag verloop
 - Weinig symptomen vaak
 - Doel van behandeling is ziektecontrole
- Agressief lymfoom
 - Sneller verloop
 - Onbehandeld kan dit dodelijk zijn !
 - Vaker symptomen (vermoeidheid, vermagering, nachtzweeten...)
 - Doel van behandeling is genezing



Non-Hodgkin lymfomen

- B-cel lymfoom dus altijd CD20 pos
 - Veruit meest frequent (85-90%)
 - Indolente B-cel lymfomen
 - Agressieve B-cel lymfomen
- T-cel lymfoom
 - Zeldzaam
 - Vaker agressief
 - Meer kans op herval
- NK-cel lymfoom



Non-Hodgkin lymfomen

B-cel lymfoom

- Indolent
 - Folliculair lymfoom
 - Marginale zone lymfoom, oa MALT
 - Small lymphocytic lymphoma (SLL) = verwant aan CLL
 - Lymfoplasmocytair lymfoom = ziekte van Waldenström
 - (Mantelcellymfoom: eerder uitzonderlijk subtype van indolente variant)



Non-Hodgkin lymfomen

B-cel lymfoom

- Agressief
 - Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL)
 - Primair mediastinaal B-cel lymfoom (PMBCL)
 - Primair hersenlymfoom
 - Mantelcellymfoom vaak agressief verloop
 - Burkitt lymfoom (zeer agressief)



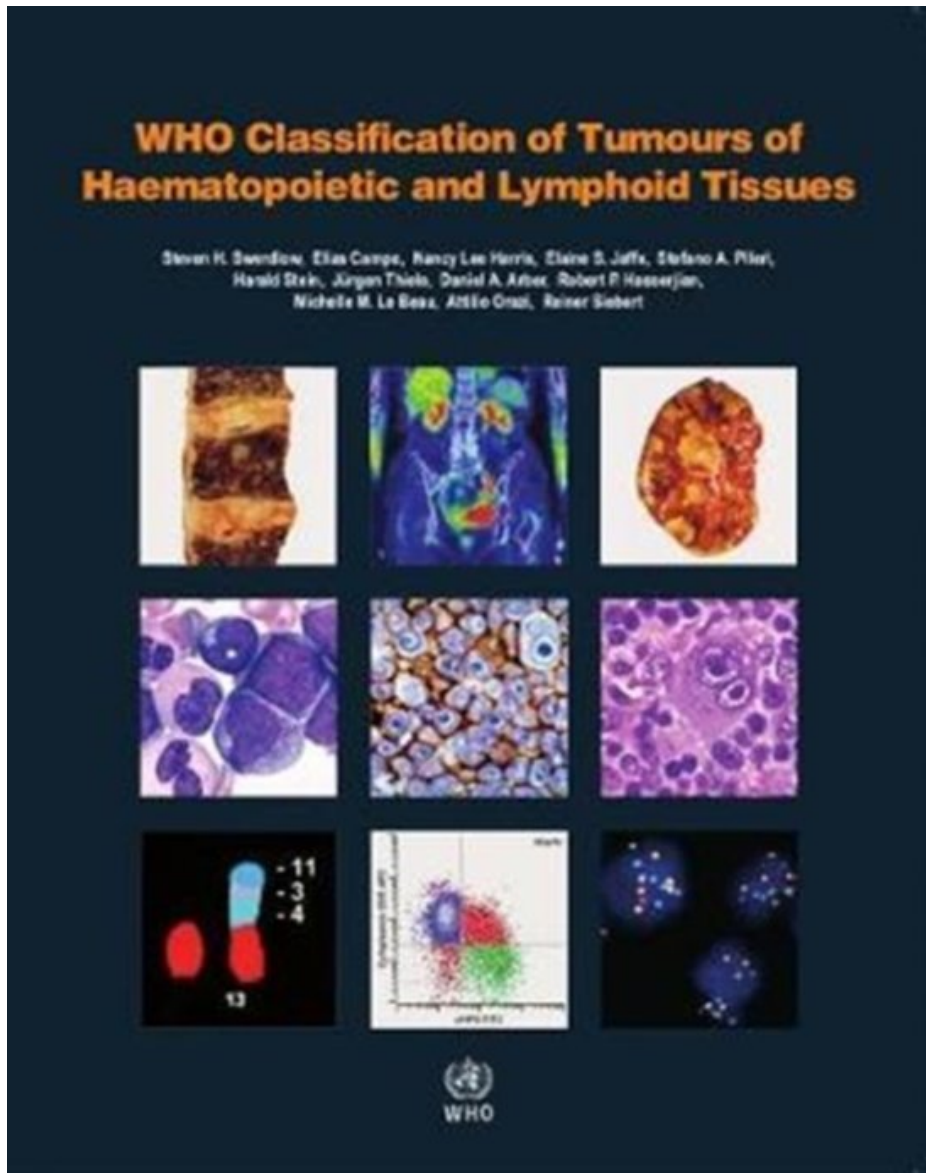
Non-Hodgkin lymfomen

T-cel lymfoom / NK-cel lymfoom

- T-cel lymfoom
 - Perifeer T-cel lymfoom
 - Anaplastisch grootcellig lymfoom
 - Angio-immunoblastisch lymfoom
 - Cutaan T-cel lymfoom
 - Hepatosplenisch lymfoom
- NK-cel lymfoom
 - Extranodal, nasal type



Classificatie lymfomen



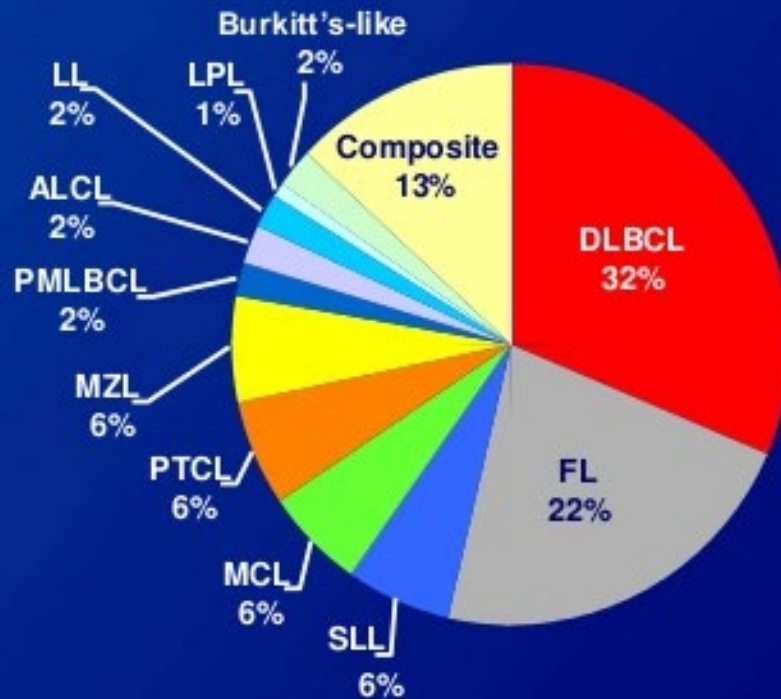
The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms



Blood, 19 May 2016

Relative Incidence of NHL Subtypes

>71,000 new cases in US in 2015



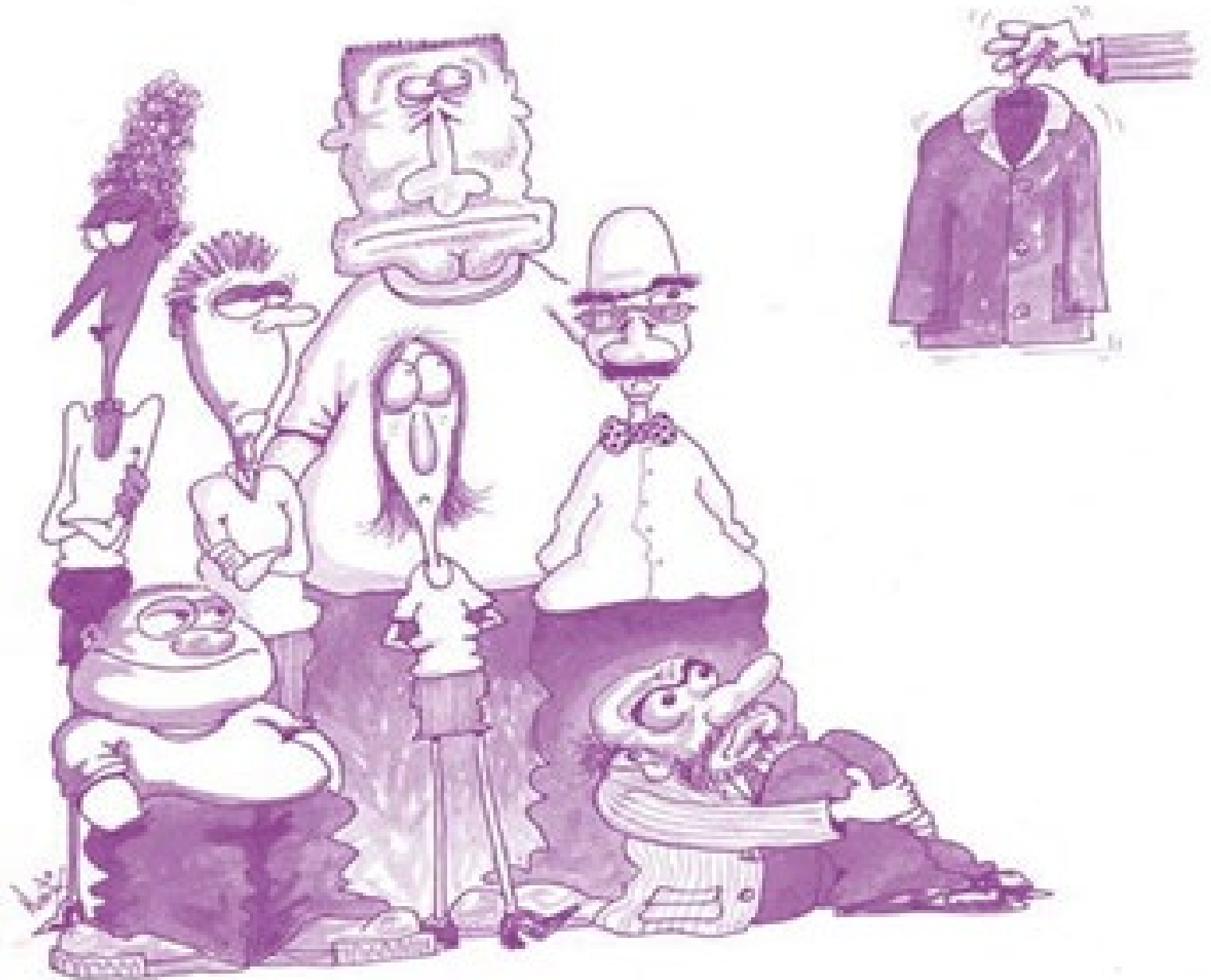
NHL = non-Hodgkin lymphoma; FL = follicular lymphoma; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma.
Armitage & Weissenburger, 1998; ACS, 2015.



www.i3Health.com



TIME FOR TAILORED TREATMENT

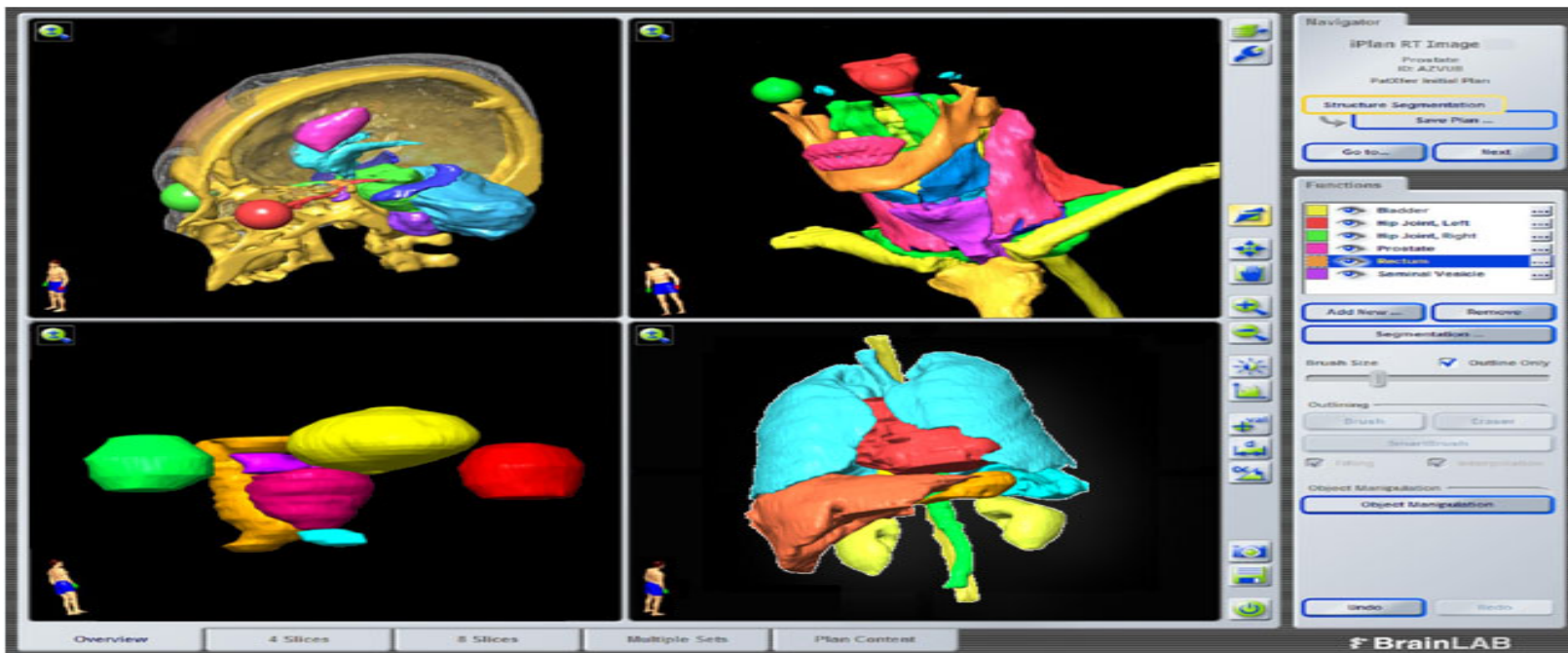


Behandelingsmogelijkheden

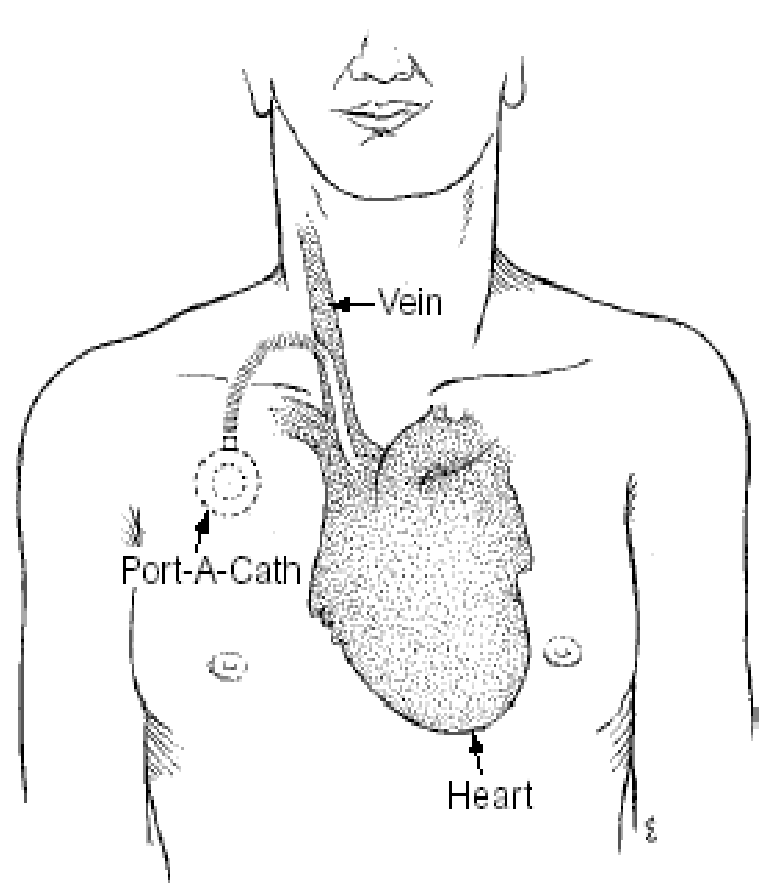
- Radiotherapie
- Chemotherapie
- Gerichte therapie door
 - Immunotherapie
 - Small molecules



Radiotherapie



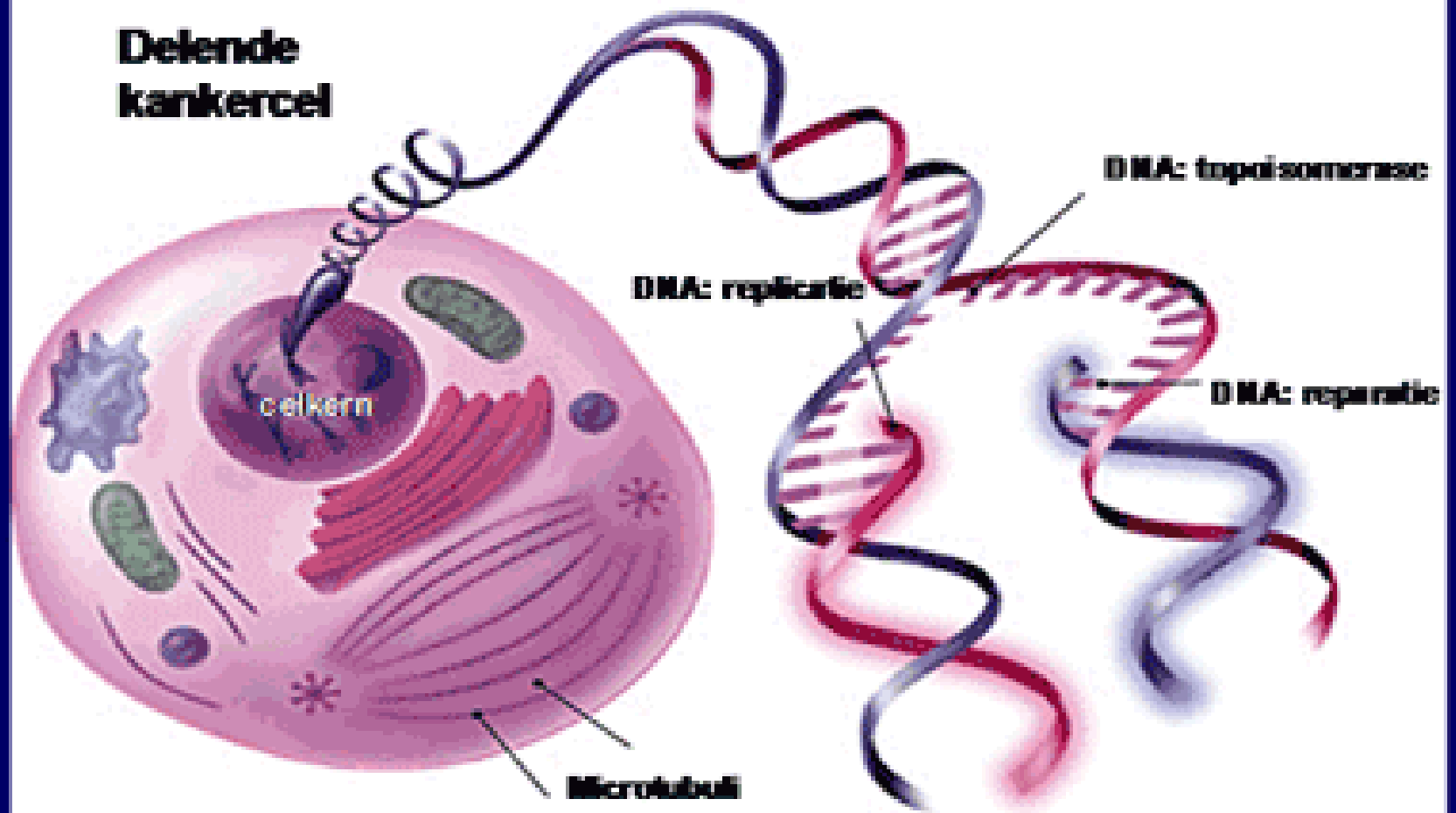
Chemotherapie



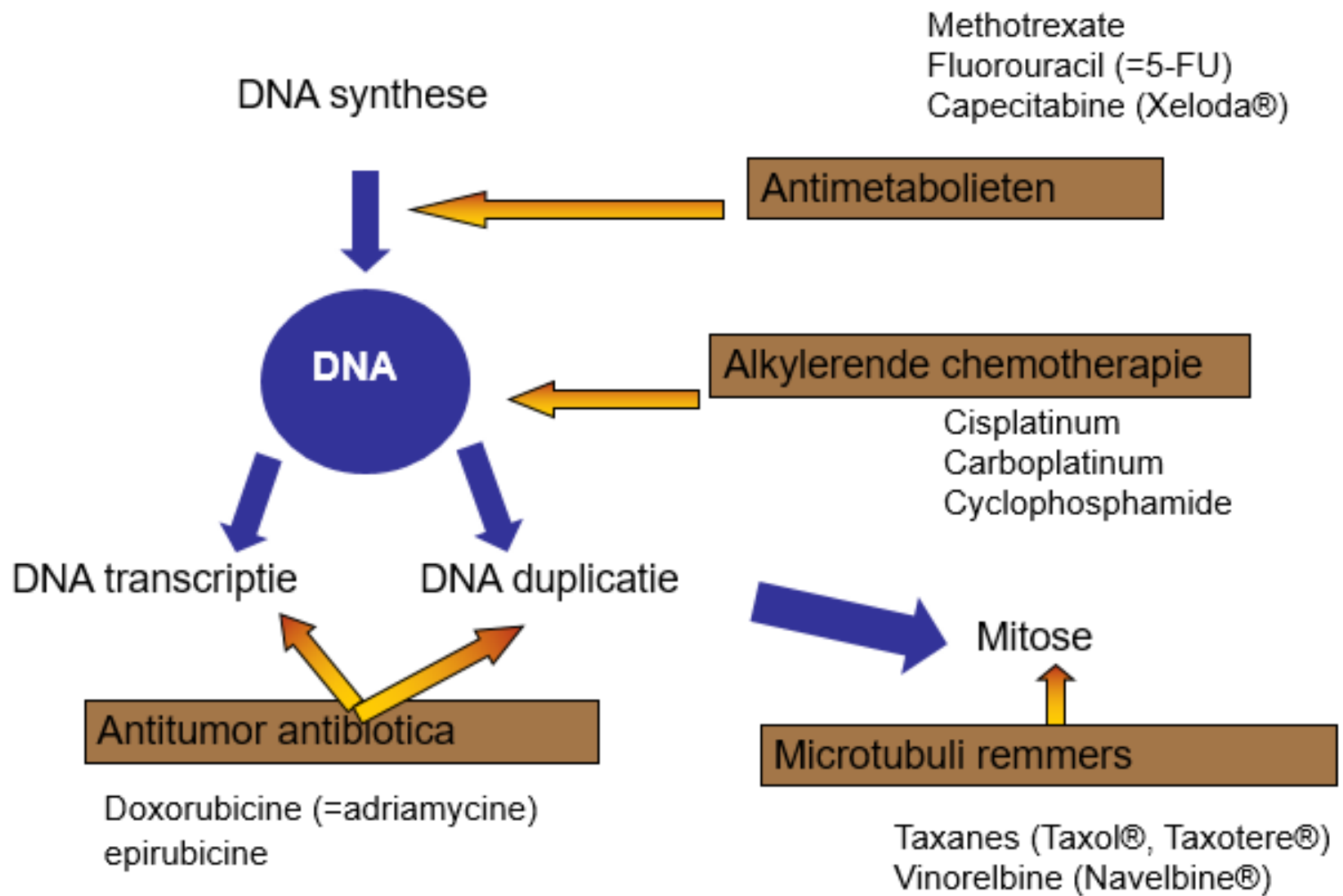
Port-A-cath



Aangrijpingspunten chemotherapie



Werkingsmechanisme chemotherapie

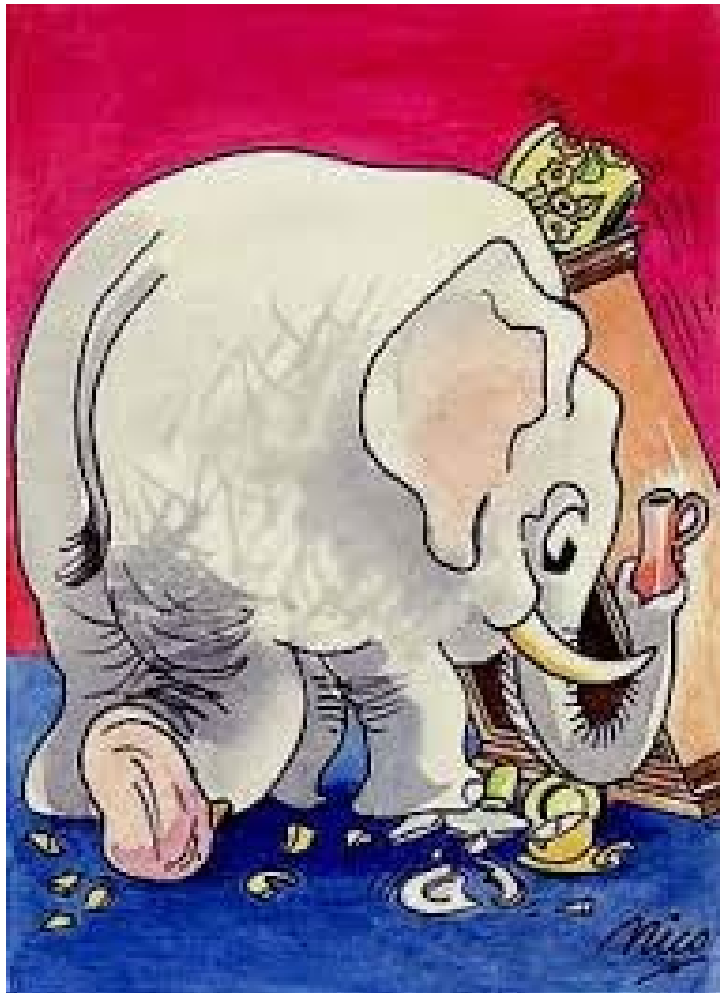


Klassieke Chemotherapie

- Doel : zgn cytostatica
- Bijwerkingen : ‘klassiekers’
 - Haaruitval
 - Misselijkheid en/of braken
 - Ontstoken mond
 - Meer kans op infecties
 - Vermoeidheid door bloedarmoede
 -
- ‘Coctail’ / receptenboek



Doelgerichte therapie

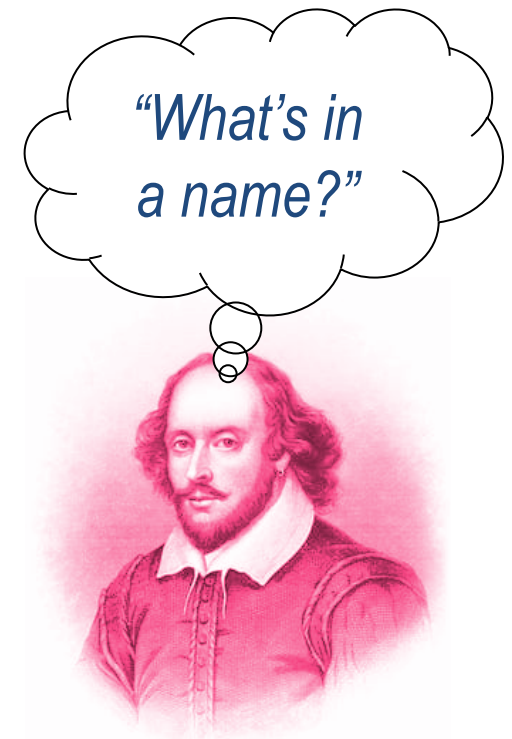


Doelgerichte therapie ('targeted' therapie)

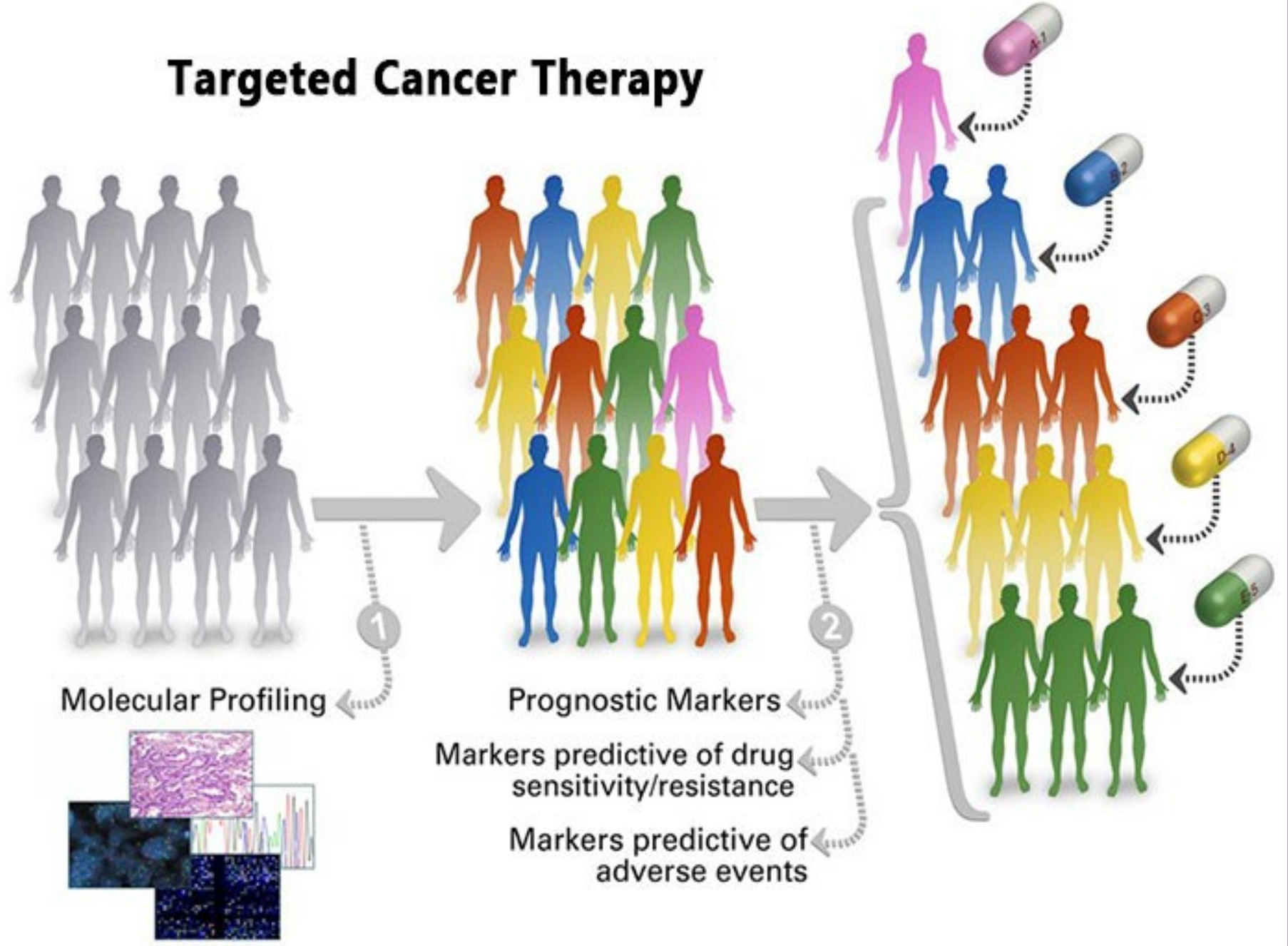
Een verzameling van medicijnen die doelgericht (uitgezaaide) kankercellen aanpakken, waardoor de cellen en/of uitzaaing wordt afgeremd of gestopt.

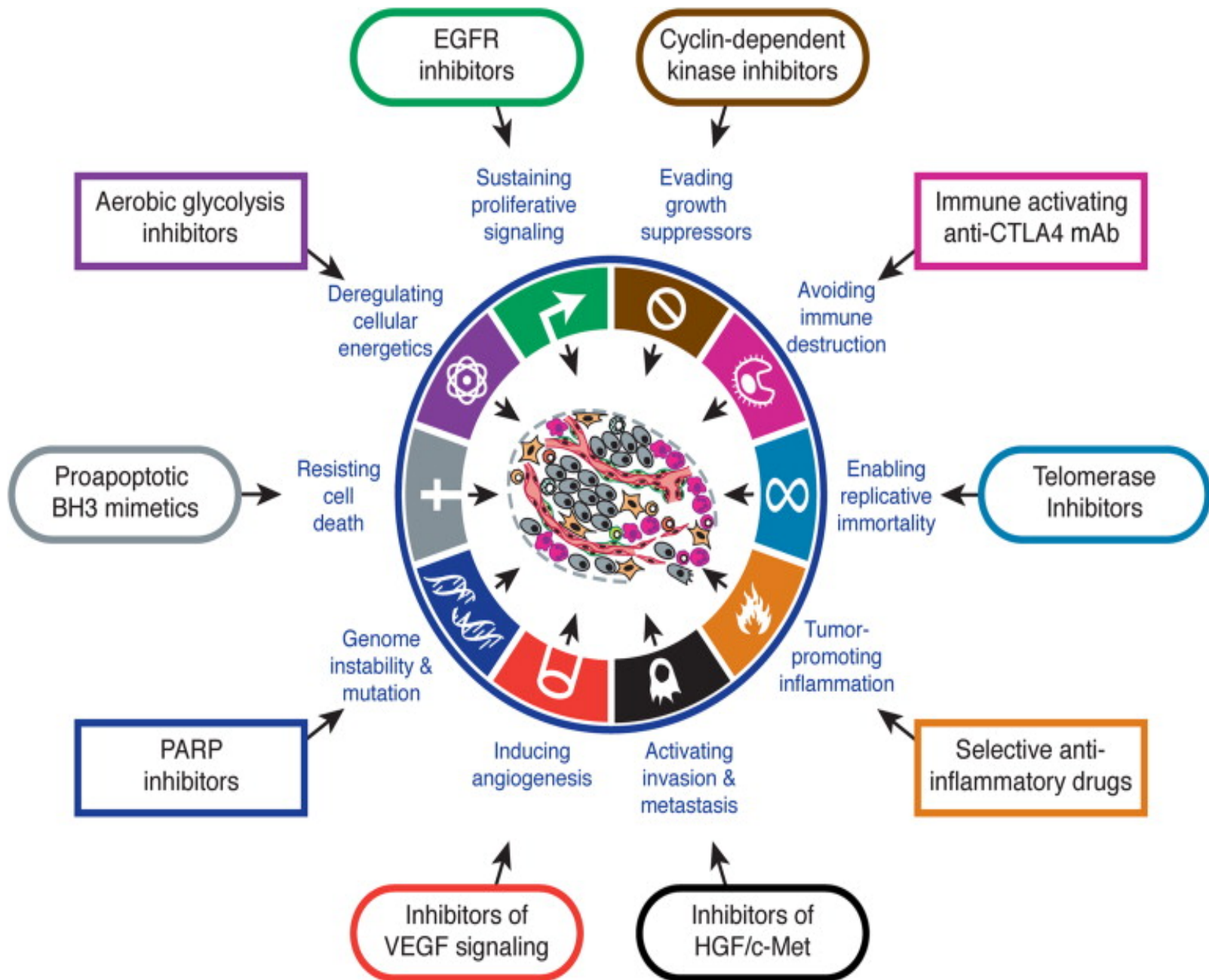
Immunotherapie

Een groep van behandelingsmethoden die erop gericht zijn onze natuurlijke afweer of immuniteit te stimuleren om kankercellen aan te vallen en op te ruimen.

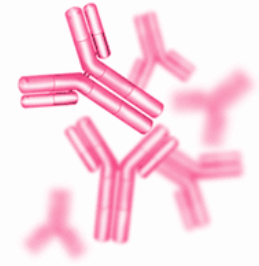


Targeted Cancer Therapy





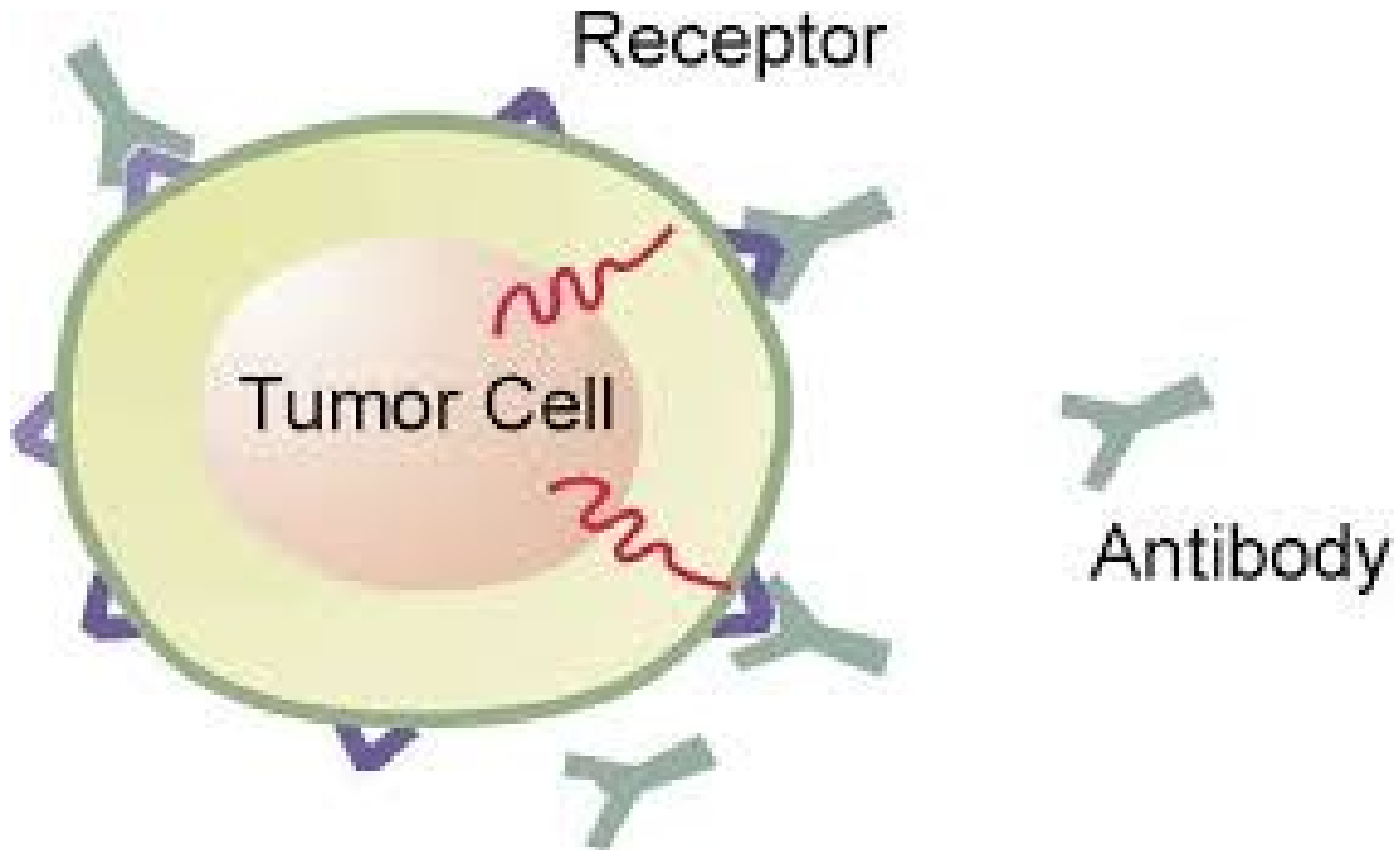
Immuuntherapie



- *Actief* dmv vaccinatie
- *Modulatoir* zgn checkpoint inhibitie
- *Passief*
 - Monoclonale AL
 - Allogene stamceltransplantatie
 - T cel therapie



Monoclonale antilichamen



Non-Hodgkin lymfomen

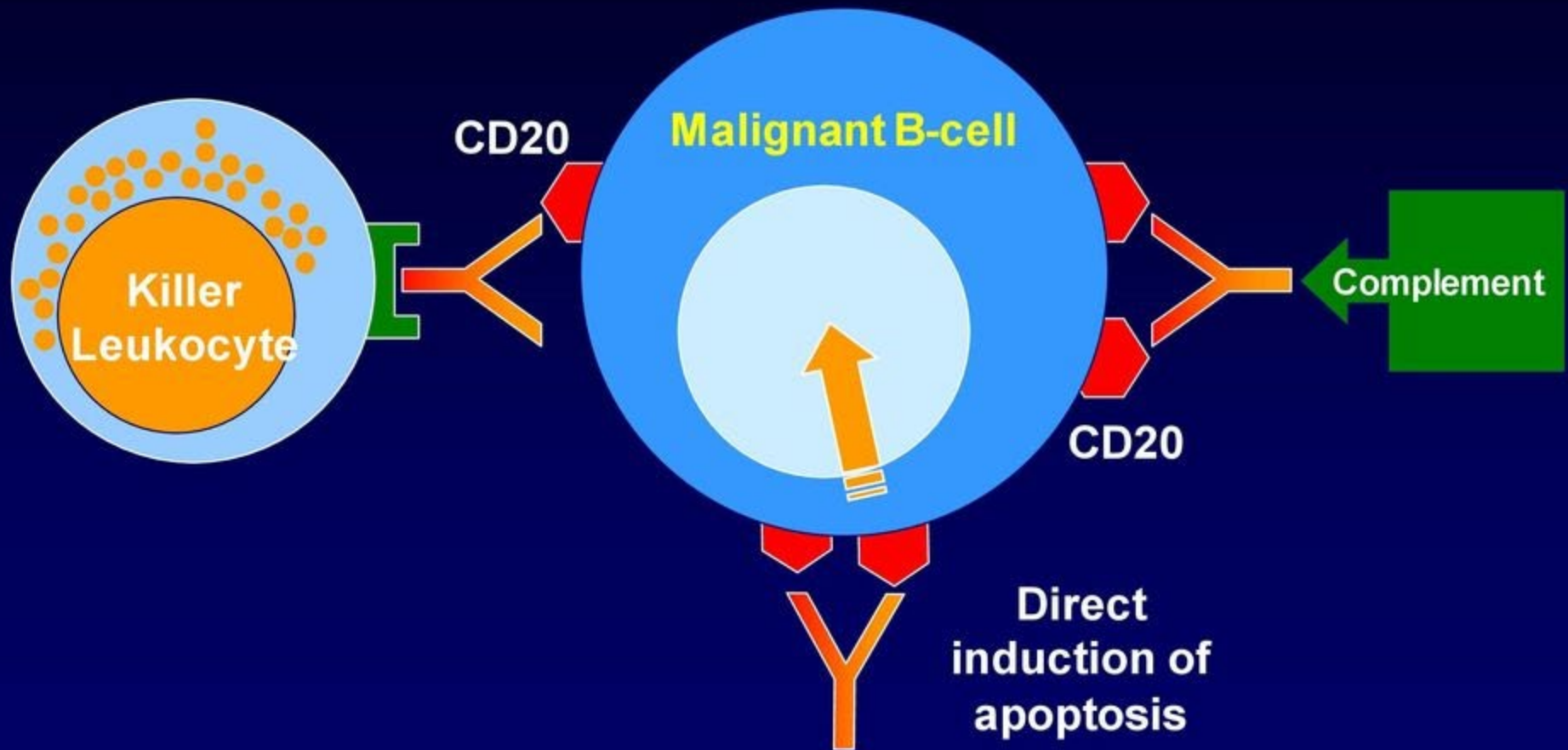
Behandeling van B-cel lymfomen

- Rituximab = Mabthera®
= Monoklonaal anti-CD20 antilichaam
- Rituximab bindt specifiek aan CD20 op het oppervlak van maligne B-cellen
 - Geprogrammeerde celdood (apoptose)
 - Complement gemedieerde celdood (CDCC)
 - Antilichaam afhankelijke cellulaire celdood (ADCC)
 - Verhoogt de gevoeligheid voor chemotherapie
- Obinutuzumab = Gazyvaro ® is 2^{de} generatie anti CD 20 (zgn 'verbeterde mabthera' met oa hogere bindingsaffiniteit op CD20
- Andere : ocrelizumab, veltuzumab, ofatumumab, (oa bij MS, lupus, Reumatoïde artritis ,...)



Anti-CD20 (Rituximab= Mabthera®)

mechanism of action



Non-Hodgkin lymfomen

Rituximab = Mabthera®

- 1^e cyclus altijd IV te geven! Oww mogelijke infusiereacties
 - Premedicatie bestaande uit corticoïden, paracetamol, antihistaminicum
- Bijwerkingen:
 - Cytokine release syndroom
 - Vermoeidheid, grippaal syndroom
 - Lage IgG-gehalte
 - Infecties

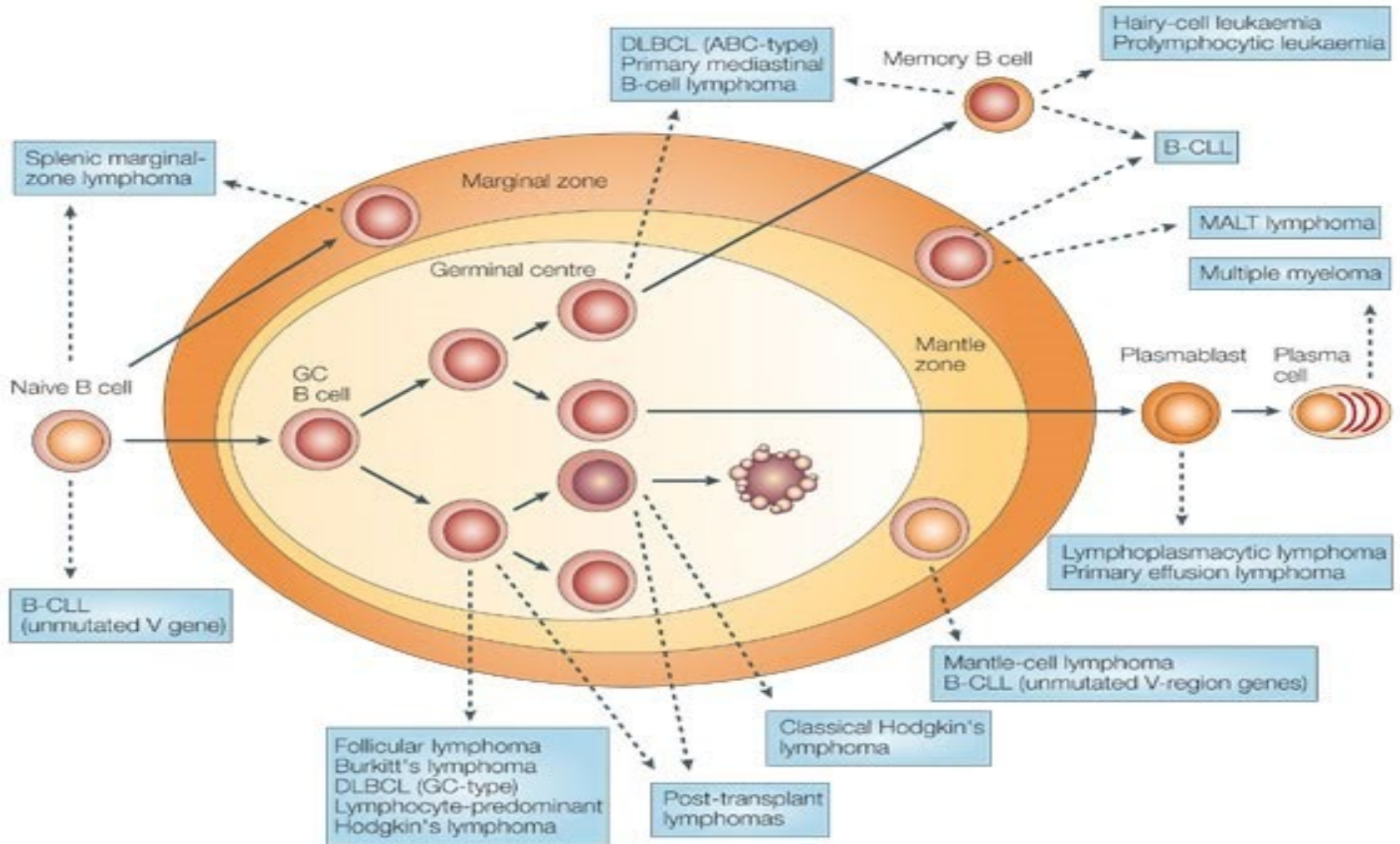


Non-Hodgkin lymfomen

Rituximab = Mabthera®

- Na eerste cyclus kan het ook subcutaan worden gegeven (fixed dosis 1400 mg)
 - Ook met premedicatie
 - Observatie gedurende 15 minuten
- Als Rituximab wekelijks gegeven wordt :
steeds IV
- Aandachtspunt : steeds hepatitis B, hepatitis C en HIV serologie vooraf te bepalen

Non-Hodgkin lymphomen



Non-Hodgkin lymfomen

Folliculair lymfoom

- Indolent B-cel lymfoom
- Diagnose ≠ behandeling
- Watch and wait
- Stadium I/II A
 - Involved field radiotherapie: curatief?
- Indicaties voor behandeling (GELF criteria)



| Parameter | High tumour burden criteria |
|--------------------------|--|
| Lymph nodes | Bulk (>7 cm) or 3 lymph nodes in distinct areas >3 cm |
| Spleen | Symptomatic splenic enlargement |
| (Potential) complication | Organ compression by tumour Pleural or peritoneal effusion |
| Serum markers | Elevated LDH or elevated β_2 -microglobuline |
| Clinical presentation | B symptoms |
| Laboratory | Cytopenias (leukocytes $<1.0 \times 10^9/L$ and/or platelets $<100 \times 10^9/L$ and/or anemia) Leukemia ($>5.0 \times 10^9/L$ malignant cells) |

GELF criteria for treatment of follicular lymphoma

Non-Hodgkin lymfomen

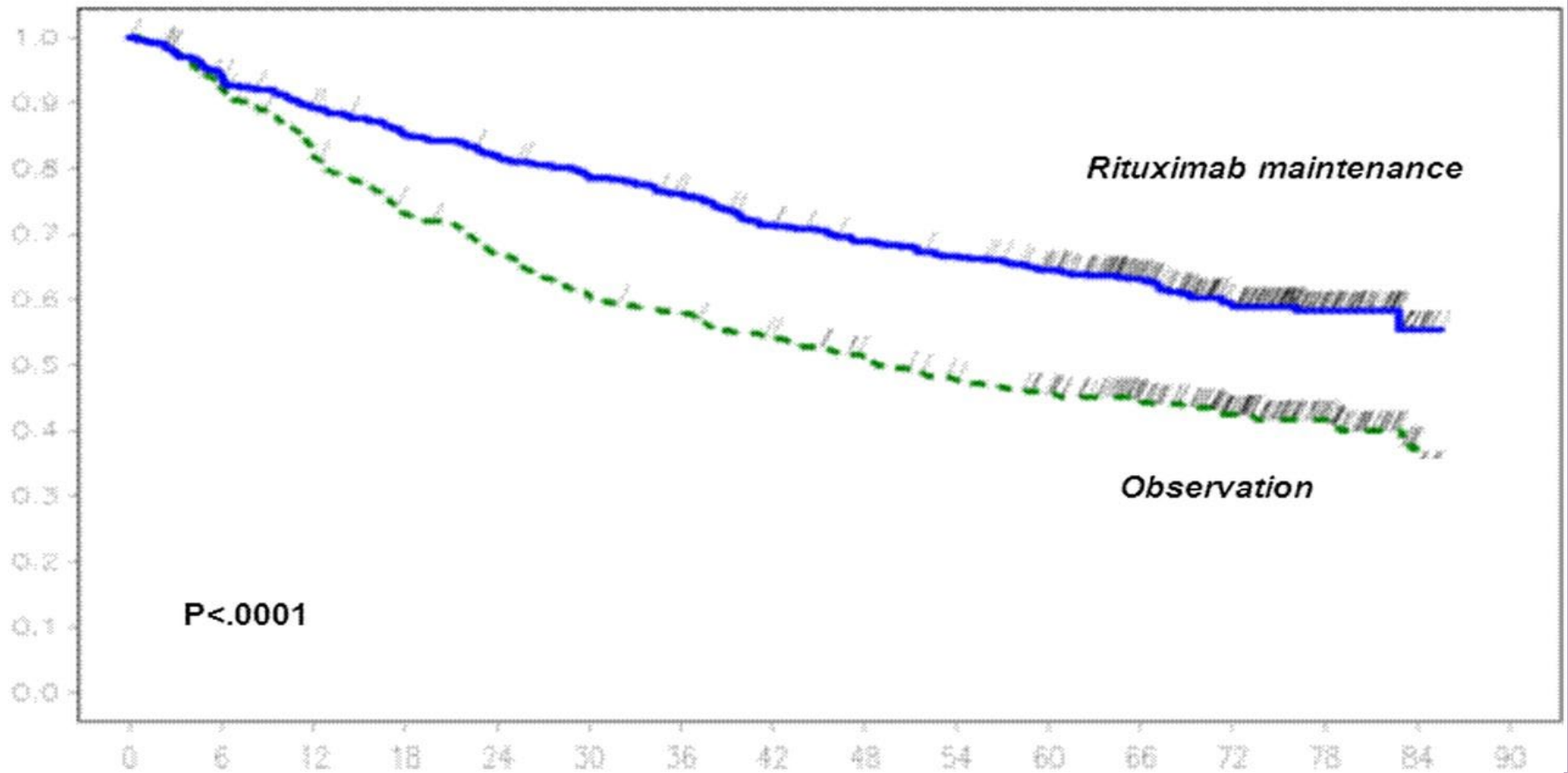
Folliculair lymfoom

- Behandeling eerste lijn
 - Inductietherapie:
 - R-CHOP (x6 + Rx2)
 - R-miniCHOP (x6 + Rx2)
 - R-CVP (x8)
 - R- bendamustine (x6)
 -
 - Onderhoudsbehandeling = maintenance:
 - Rituximab om de 8 weken gedurende 2 jaar



Non-Hodgkin lymfomen Folliculair lymfoom

PROGRESSION FREE SURVIVAL



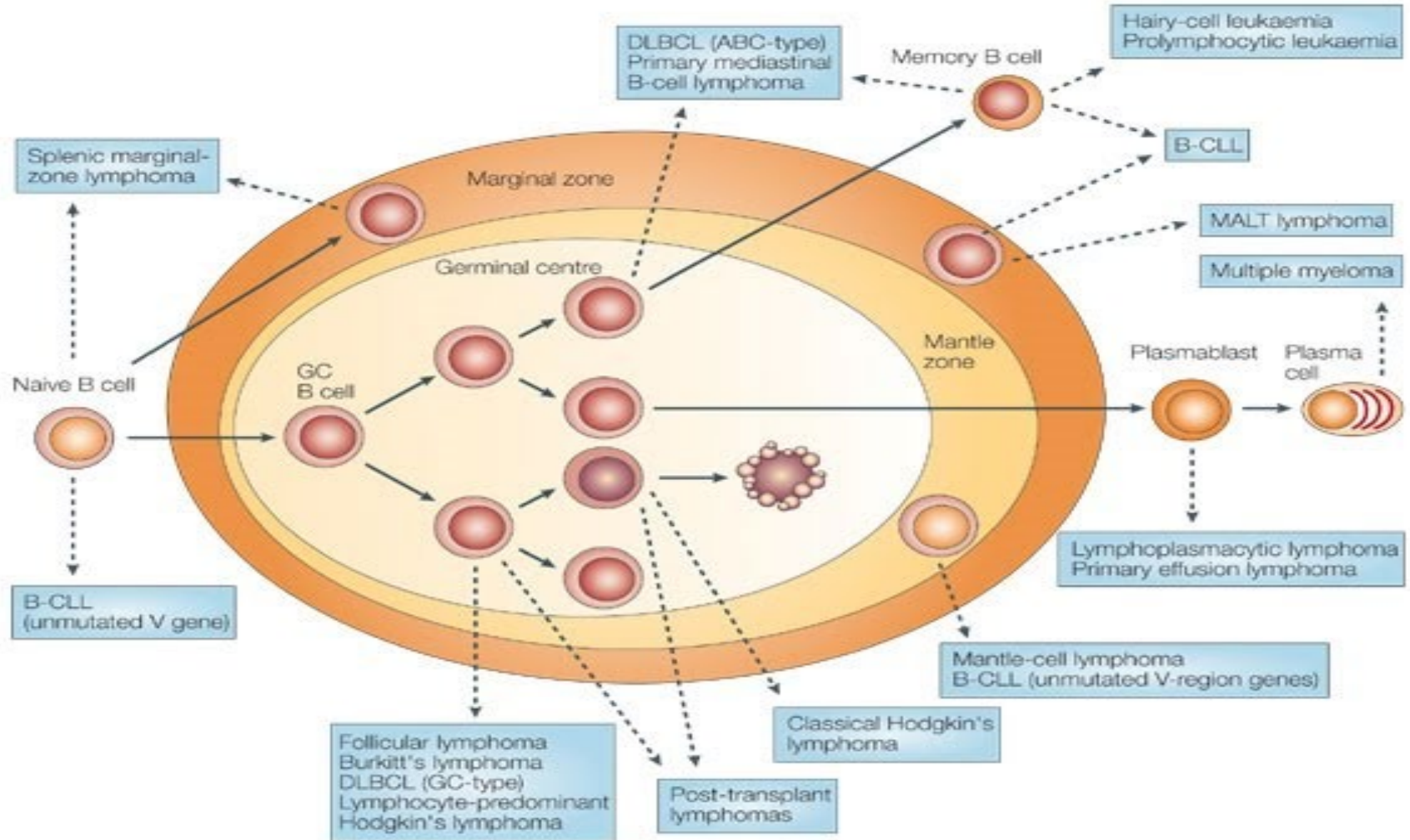
Non-Hodgkin lymfomen

Folliculair lymfoom

- Herval
 - Rituximab wekelijks, x4, evt te herhalen bij goede respons; gevolgd door Rituximab maintenance om de 3 maanden, gedurende 2 jaar
 - R-chemotherapie, met R-maintenance om de 3 maanden, gedurende 2 jaar
 - Gazyvaro® + Bendamustine, gevolgd door Gazyvaro maintenance
 - Zydelig®
 - ...



Non-Hodgkin lymphomen



Non-Hodgkin lymfomen

DLBCL

- Meest voorkomende B-cel maligniteit (+/-1/3)
- Standaard: R-CHOP
- Voor 80+ of bij co-morbiditeiten: R-miniCHOP
- 6 cycli, om de 3 weken
- Zelden radiotherapie
- Geen onderhoud Mabthera: dit heeft geen verbeterde overleving aangetoond in studies
- Profylaxe van lymfomateuze meningitis?



Non-Hodgkin lymfomen

DLBCL

- IPI score: prognostische score
 - leeftijd
 - Ann Arbor stadium
 - ECOG performance status
 - LDH level
 - aanwezigheid van extranodale ziekte
- R-IPI score: Revised IPI score (2007), zelfde parameters maar andere risico-indeling



Non-Hodgkin lymfomen

DLBCL

- Aandachtspunten:
 - Lonquex® , ter preventie neutropene koorts
 - Cardiale functie bepalen vóór start therapie + na 3 a 4 cycli
- Proberen voorkomen van aantasting hersenvliezen door lymfoom cellen
(zgn lymfomateuse meningitis)
 - Beste methode? Intrathecaal methotrexaat 15 mg vs hoge dosis methotrexaat IV
 - Voor wie? Hoog risico op relapse centraal, bv. Lokalisatie teelbal, nier, stadium IV

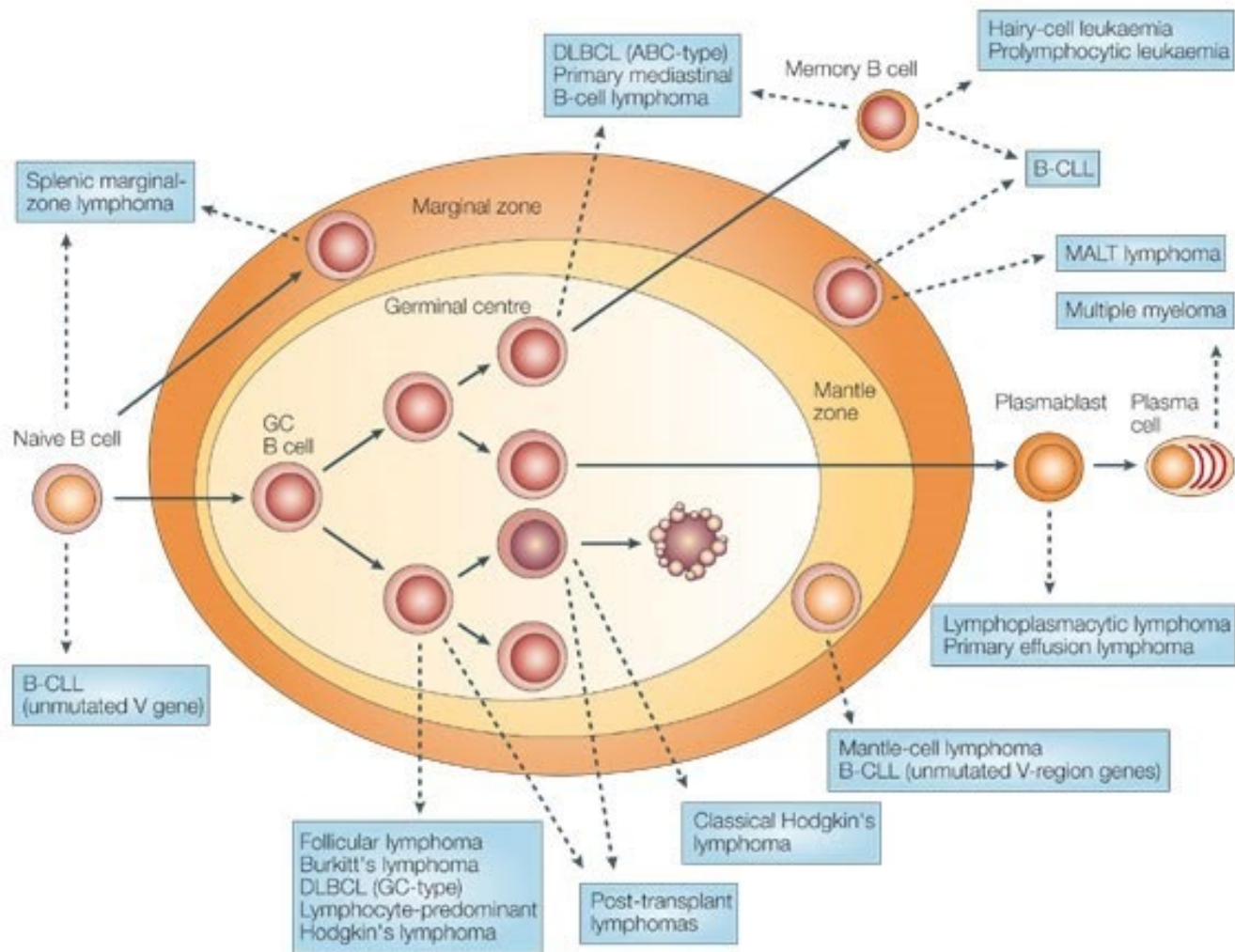
Non-Hodgkin lymfomen

DLBCL

- Geen onderhoudstherapie met Mabthera
 - Dit heeft geen zin bij DLBCL : geen overlevingsvoordeel aangetoond in studies
- Relapse DLBCL
 - R-DHAP (cisplatinum/cytarabine/dexamethasone) + autologe stamceltransplantatie
 - R-GemOx (Gemcitabine/Oxaliplatin) of R-GDP (Gemcitabine/Dexamethasone/Cisplatinum)



Non-Hodgkin lymphome



Non-Hodgkin lymfomen

Mantelcelllymfoom

- Onderscheid tussen indolente vorm (minderheid) en agressieve vorm
- Jonge patiënten (>65 jaar):
 - R-CHOP x3 /R-DHAP x3 + aansluitend Autologe stamceltransplantatie
- Oudere patiënten:
 - R-CHOP of R-miniCHOP, gevolgd door R-maintenance 1*per 2 maand voor 3 jaar
 - Studies R-CHOP/ R- AraC met Revlimid/rituximab onderhoud nadien
 - R-Bendamustine is ook goede optie



Non-Hodgkin lymfomen

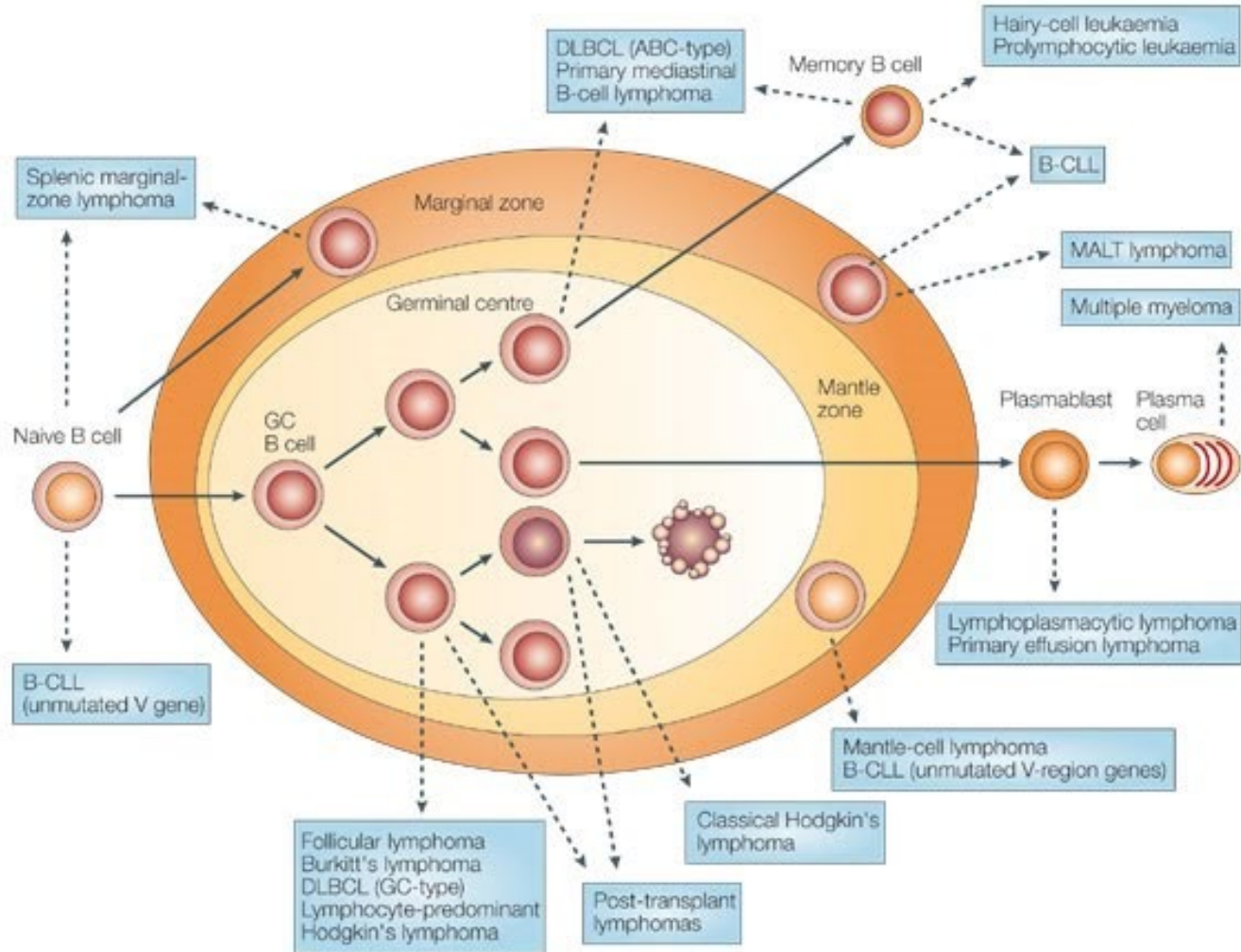
Mantelcelllymfoom

- Relapse

- Ibrutinib (Imbruvica®) 540mg, 1 capsules per dag
- Chemotherapie afh van wat in vorige lijnen al gehad ...
- Temsirolimus (Torisel®)
-



Non-Hodgkin lymphomen



Non-Hodgkin lymfomen

Marginale zone lymfoom

- Indolent B-cel lymfoom
- Diagnose ≠ behandeling
- Soorten :
 - Nodaal marginale zone lymfoom
 - Extranodaal: Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT-lymfoom), meest frequent in de maag, ook oogkas, long,...
 - Splenisch marginale zone lymfoom +/- villeuze lymfocyten



Non-Hodgkin lymfomen

Marginale zone lymfoom

- Nodaal marginale zone lymfoom
 - Rituximab monotherapie
 - R-CVP, R-Chlorambucil
 - Bendamustine als Rituximab monotherapie onvoldoende werkt
 - Geen gegevens over Rituximab maintenance



Non-Hodgkin lymfomen

Marginale zone lymfoom

- Mucosa Associated Lymphoid Tissue (MALT-lymfoom)
 - Maag: zeer vaak geassocieerd met H. pylori infectie R/ eradicatie van H. pylori (PPI en antibiotica) -> tot 80% regressie van lymfoom
 - Orbita: R/ lokale radiotherapie
 - Long: R/ ev resectie zo mogelijk met afh van uitgebreidheid nabehandeling met R – chemo.



Non-Hodgkin lymfomen

Marginale zone lymfoom

- Splenisch marginale zone lymfoom +/-
villeuze lymfocyten
 - R/ splenectomie, geeft vaak langdurige remissie
 - Als contra-indicatie voor splenectomie, Rituximab monotherapie
 - Als onvoldoende respons op Rituximab monotherapie: chemotherapie toevoegen, bv. Bendamustine



Non-Hodgkin lymfomen

Hairy cell leukemie

- ‘Pluizenbollen leukemie ‘
- Typische kenmerken van afwijkende rijpe B cellen die diepe bloedarmoede, fors gedaalde normale witte bloedcellen en lage bloedplaatjes kunnen veroorzaken zgn aplasie
- 7 dagen kuur met Leustatin infuus
- Grote kans op definitieve genezing



Non-Hodgkin lymfomen

NK/T-cel lymfomen

- Veel minder frequent
- Vaak agressiever verloop
- Meer relapsen
- Geen B-cel receptor -> Rituximab heeft geen plaats in de behandeling
- 1^e lijn CHOP chemotherapie
- 2^e lijn DHAP, stamceltransplantatie; Brentuximab als CD30+



Non-Hodgkin lymfomen

- Zeer heterogene groep aandoeningen
- Indolent vs agressief
- Zelfde chemotherapieschema's worden voor verschillende aandoeningen gebruikt
- Immunotherapie met rituximab: belangrijke aanwinst voor B-cel maligniteiten !
- Toekomst veelbelovend door razendsnelle vooruitgang wetenschap





The best
Is yet
To come



