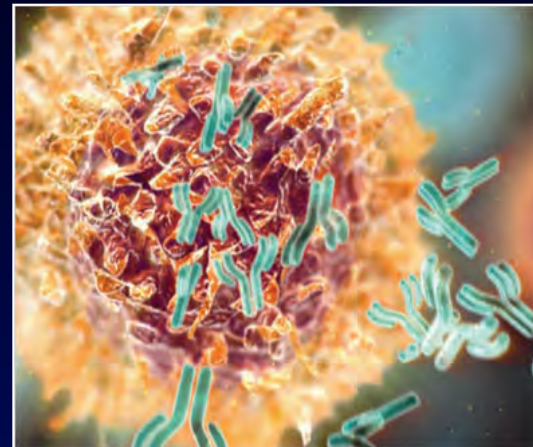


# Ontwikkelingen in de behandeling van het indolente non-Hodgkin lymfoom



## Hematon/LVN Patiëntensymposium

13 september 2014

Marie José Kersten

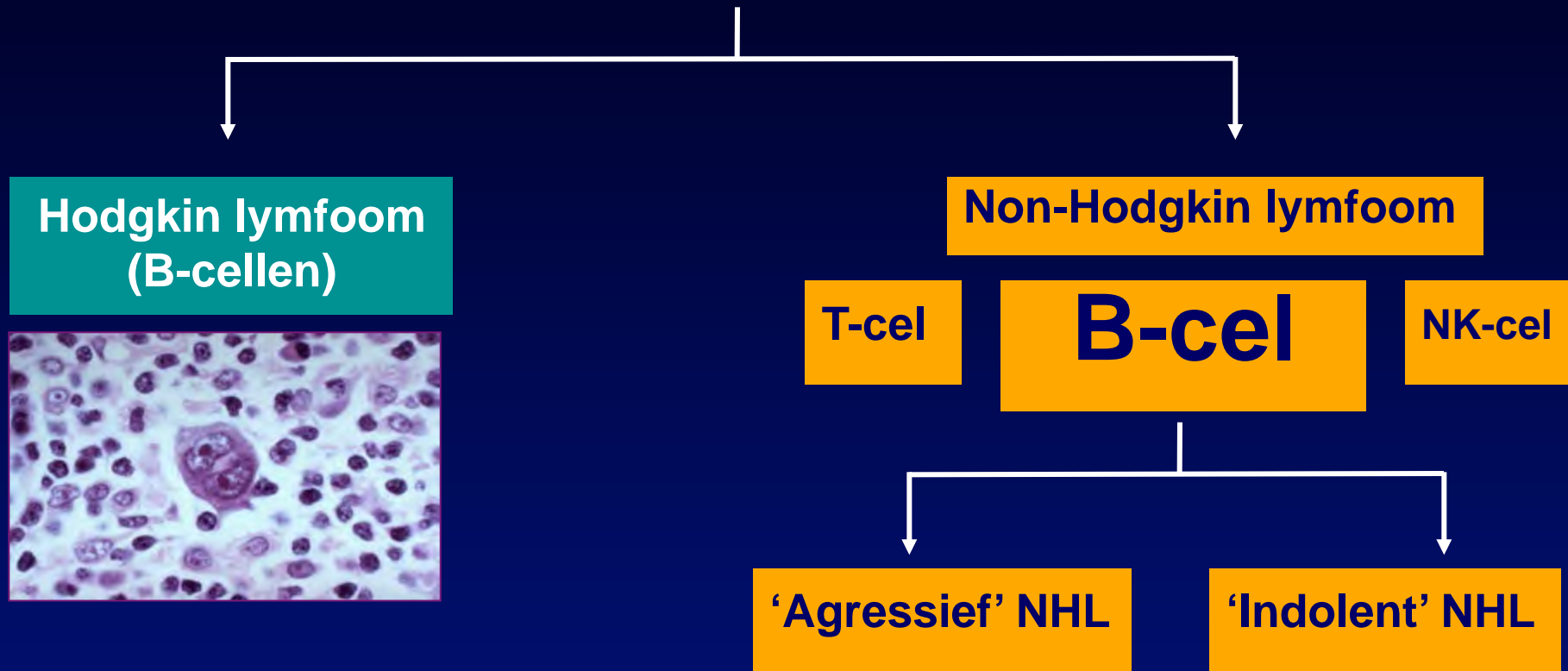
# non-Hodgkin lymfomen

---

- **Inleiding: indeling non-Hodgkin lymfomen**
- **Behandeling anno 2014**
- **Nieuwe ontwikkelingen: vooral:**
  - **Welke soorten nieuwe behandelingen komen eraan?**
  - **Hoe werken deze nieuwe behandelingen?**

# Lymfoom = lymfklierkanker

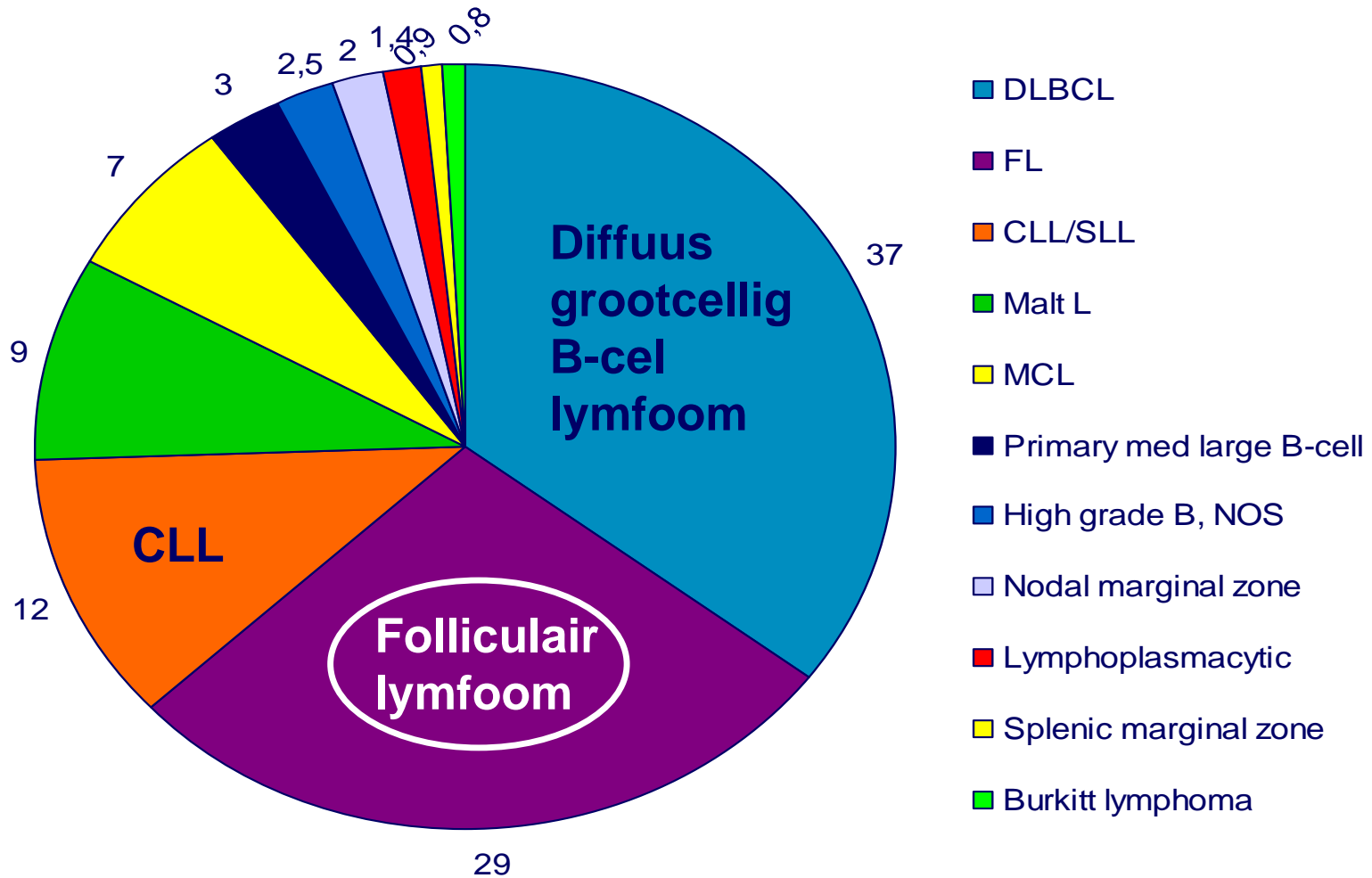
Kwaadaardige ontsporing van afweercellen (**B** of T lymfocyten)





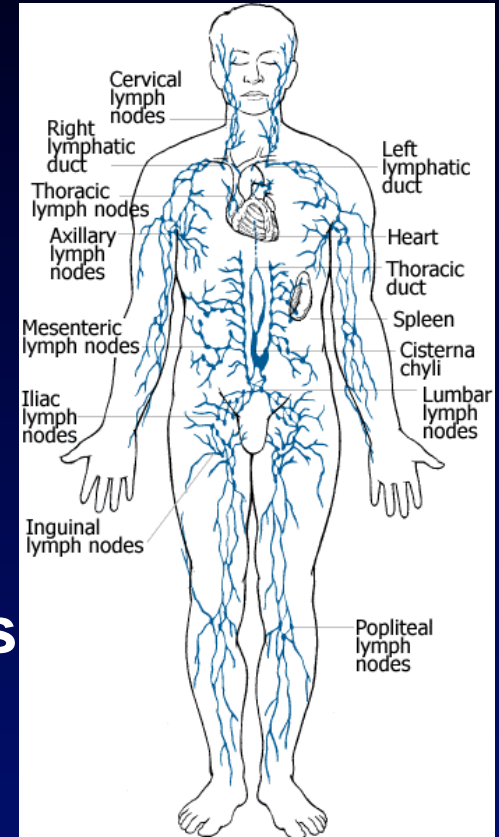
**Meer dan 40 verschillende typen NHL: weerspiegeling van de complexe ontwikkeling en uitrijping van normale (B) lymfocyten**

# Soorten B-cel lymfoom



# Non-Hodgkin lymfoom verschijnselen

- **Opgezette lymfklieren**
  - **> 80%**, vaak op meerdere plaatsen
- **Vergrote lever en/of milt**
- **Lymfoom buiten de lymfklieren**
  - **Beenmerg 50-60%**, .....
- **‘B symptomen’**
  - **Koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies**



# Diagnose lymfoom: lymklierbiopt!

---

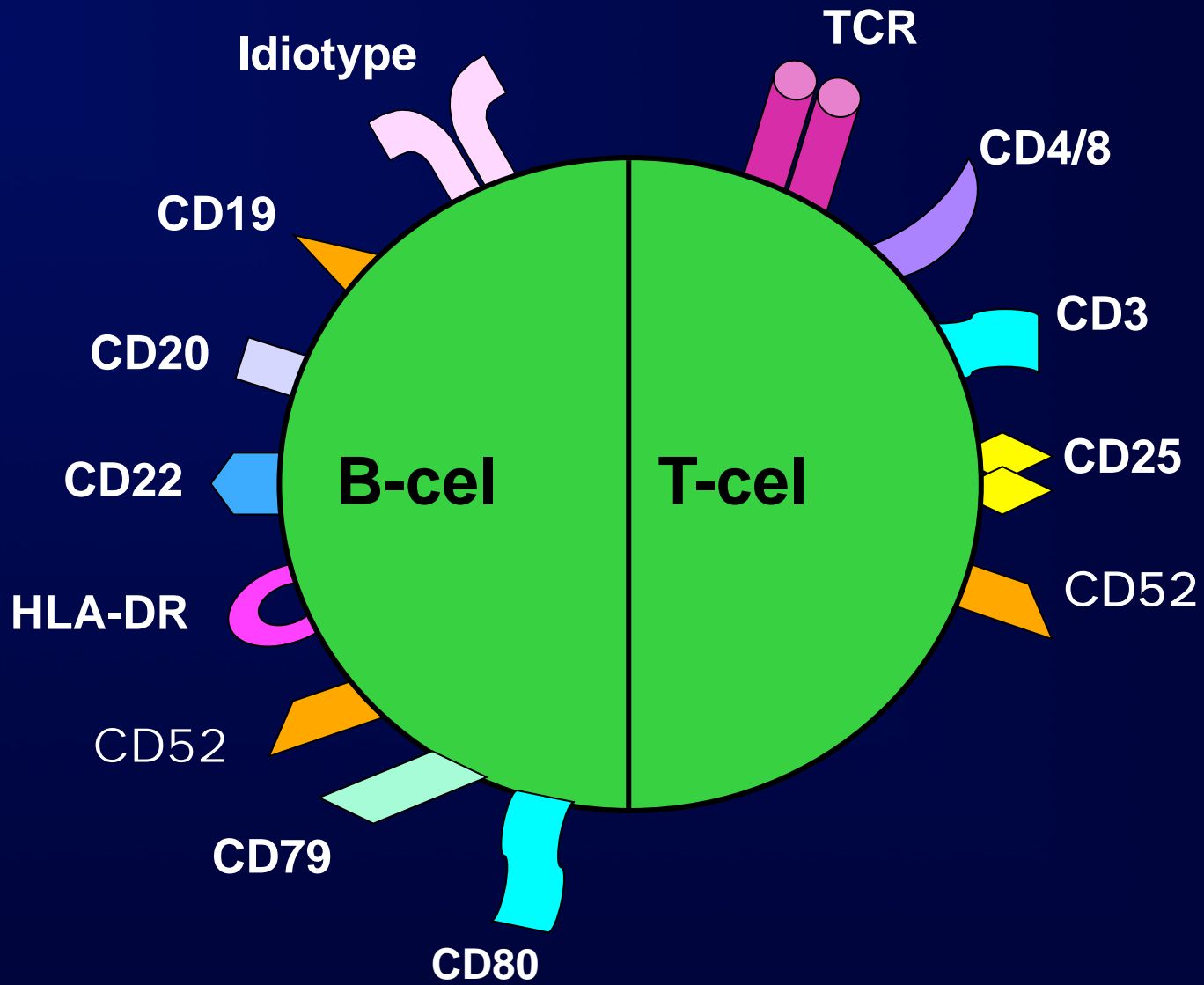
- Hoe zien de lymfoomcellen er uit onder de microscoop?
- Welke eiwitten zitten aan de buitenkant van de cel (immunofenotypering)?
- Soms: chromosoomafwijkingen
- Steeds vaker: moleculaire diagnostiek
  - B- of T cel genherschikking
  - kenmerkende mutaties aanwezig?

# Waarom is dit belangrijk?

---

- **Verschillende typen lymfoom hebben een verschillende prognose**
- **Eiwitten op het oppervlak bepalen welke antistof je kunt gebruiken**
- **(toekomst): welke signaleringspaden aanstaan bepalen welke specifieke remmers je kunt gebruiken**





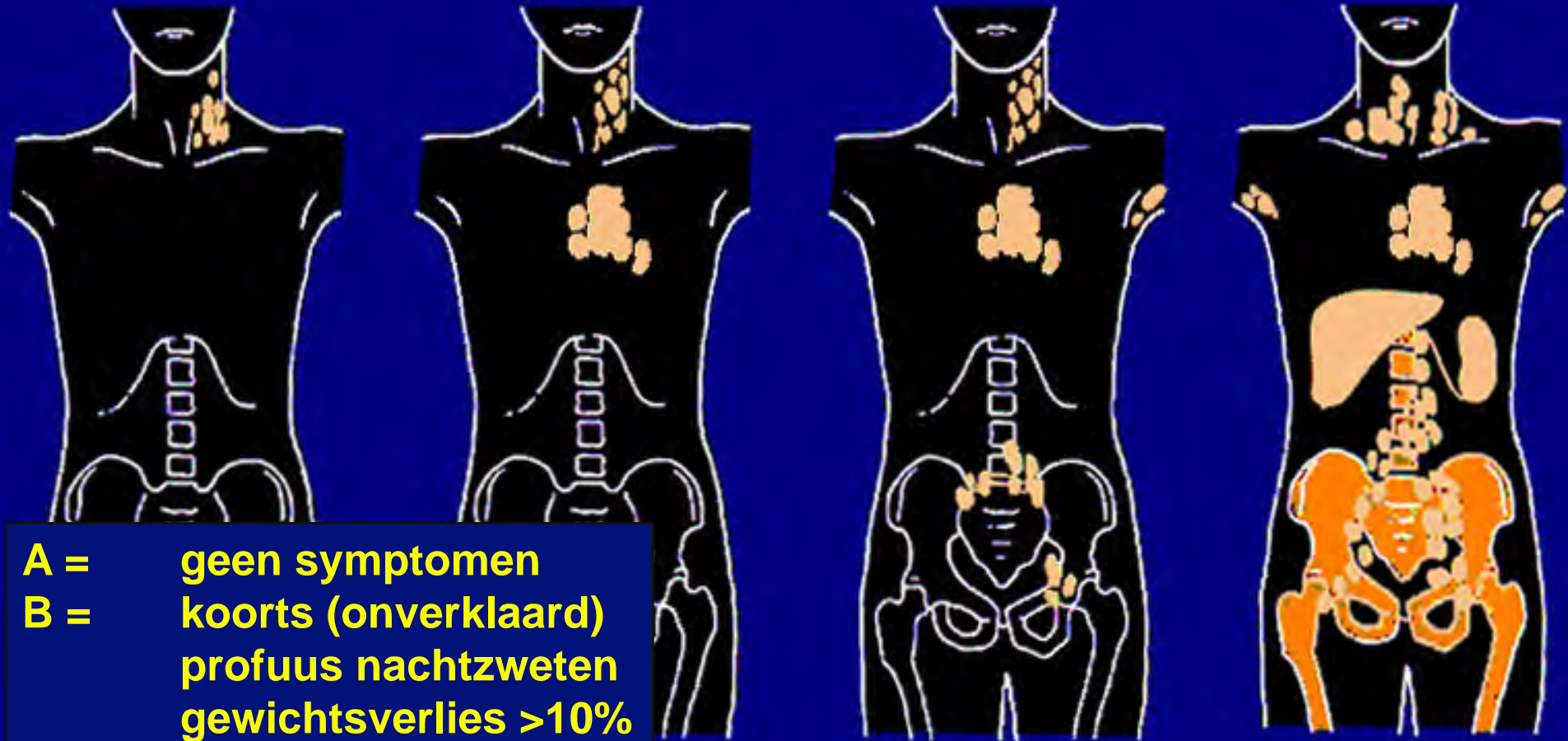
# Stadiëring non-Hodgkin Lymfomen

---

- Anamnese
- Lichamelijk onderzoek
- CT scan hals-thorax-buik
- $^{18}\text{F}$ FDG-PET scan: nuttig bij (zeer) agressieve lymfomen (**PET/CT**)
- Beenmergonderzoek (biopt)

# Stadium indeling NHL/ziekte van Hodgkin

## Ann Arbor stadiëring



I

II

III

IV

begin stadium

gevorderd stadium

# non-Hodgkin lymfomen

---

- Inleiding: indeling non-Hodgkin lymfomen
- **Behandeling anno 2014**
- Nieuwe ontwikkelingen

# Behandeling van non-Hodgkin lymfomen

## Overwegingen bij keuze

---

- Het is (nog) niet mogelijk voor elk type NHL een specifieke therapie te selecteren.
- Daarom worden de verschillende typen gegroepeerd :
  - **Indolente typen** NHL (folliculair lymfoom)
  - **Agressieve typen** NHL (diffuus grootcellig lymfoom)
  - **Zeer agressieve** typen NHL (Burkitt)

# Behandeling van non-Hodgkin lymfoom

## Overwegingen bij keuze

---

- Welk type lymfoom? (WHO classificatie)
- Welk stadium? (I-II versus II-IV)
- Welke lokalisaties?
- Welk risicoprofiel heeft de patiënt?
- Welke behandeling is mogelijk?

# Behandeling van indolente non-Hodgkin lymfomen anno 2014

---

- Stadium I (II): radiotherapie lokaal
- Stadium II-IV:
  - als geen symptomen: ‘wait and see’
  - als symptomen: rituximab + chemotherapie (8 R-CVP kuren)
  - als hoog risicoprofiel soms R-CHOP
  - folliculair lymfoom: onderhoudstherapie rituximab gedurende 2 jaar

# Wat is Wait and See ?

---

- **Gecontroleerd wachten** tot behandeling van het indolente non-Hodgkin lymfoom nodig is
- **Andere benamingen:** watchful waiting
  - **Maar ook wel:** Wait and worry

**Wait and see anno 2014 nog steeds goed beleid??**



# Waarom wait and see?

---

- Met huidige behandelingen geen genezing
- **Direct** behandelen geeft geen langere overleving, wel langere progressievrije overleving
- Vroege en late bijwerkingen behandeling kunnen kwaliteit van leven verminderen
- Effectieve middelen bewaren tot het moment dat ze echt nodig zijn (resistentie)
- Spontane remissies komen voor
- Wait-and-see betekent zeker **niet** dat er geen behandelingsmogelijkheden zijn, en is anno 2014 nog steeds een goed beleid, mits...

**Voorwaarden wait and see:**

- **Goede communicatie met de patiënt**
- **Patiënt goed in de gaten houden**
- **Letten op alarmsymptomen**

# non-Hodgkin lymfomen

---

- Inleiding
  - Indeling non-Hodgkin lymfomen
  - Klachten en symptomen
- Behandeling anno 2014
- Nieuwe ontwikkelingen

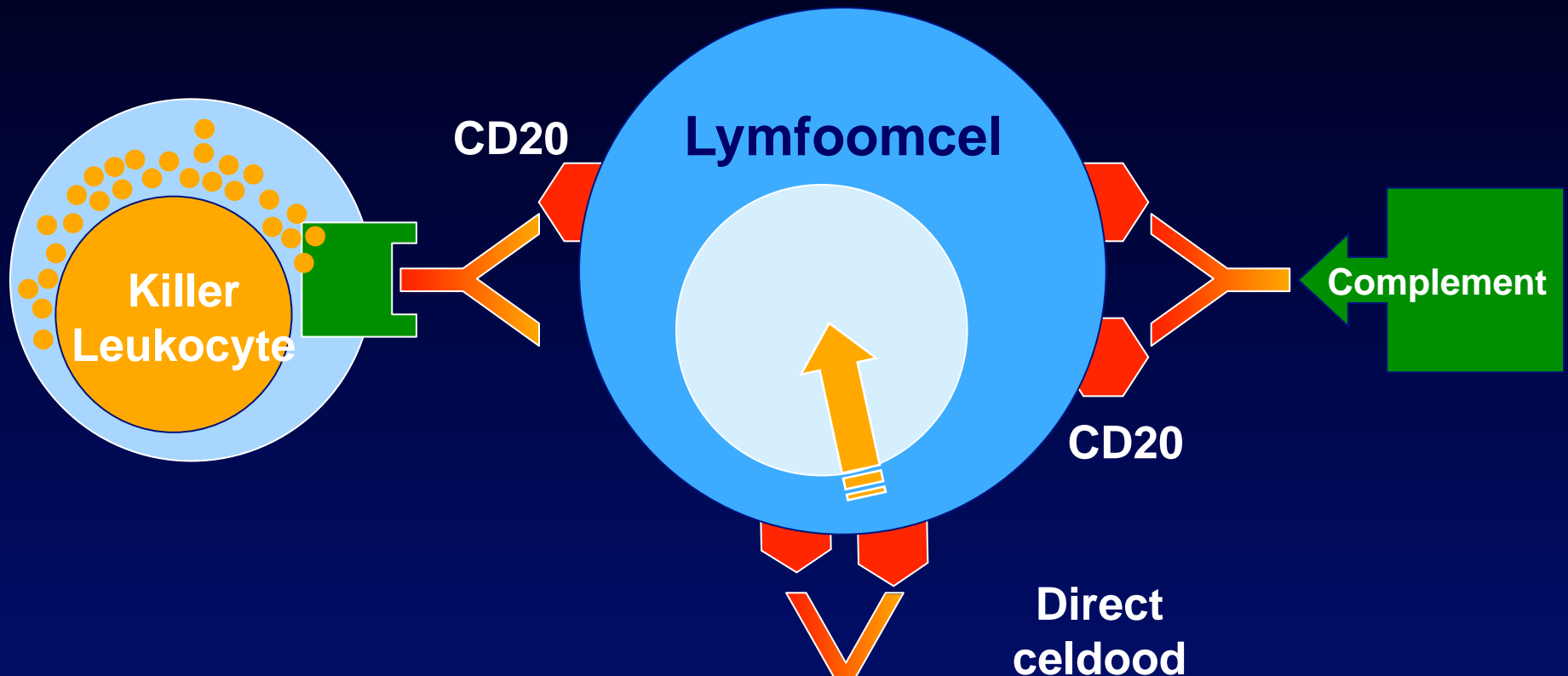
# Nieuwe ontwikkelingen indolente non-Hodgkin lymfomen

---

- **CD20 antistoffen:**
  - Onderhoud
  - Nieuwe CD20 antistoffen
  - Nieuwe toediening (subcutaan)
- **Antibody drug conjugates**
- **“nieuwe” chemotherapie (bendamustine)**
- **Lenalidomide**
- **Immuuntherapie m.b.v. T cellen**
- **“gerichte” behandeling**

# Anti-CD20 (Rituximab= Mabthera®)

## Hoe werkt zo'n antistof?



**Rituximab: standaard i.c.m. chemotherapie**

# PRIMA: rituximab onderhoud bij FL nuttig?

## INDUCTION

## MAINTENANCE

Registration

High  
tumor burden  
untreated  
follicular  
lymphoma

Immunochemotherapy  
8 x Rituximab  
+  
8 x CVP or  
6 x CHOP or  
6 x FCM

CR/CRu  
PR

Rituximab maintenance  
375 mg/m<sup>2</sup>  
every 8 weeks  
for 2 years<sup>‡</sup>

Random 1:1\*

PD/SD  
off study

Observation<sup>‡</sup>

\* Stratified by response after induction, regimen of chemo, and geographic region

‡ Frequency of clinical, biological and CT-scan assessments identical in both arms

**Five additional years of follow-up**

# PRIMA 6 jaar follow-up

## Progressievrije overleving vanaf randomisatie

---

- Progressievrije overleving: 59% versus 43%
- Overall overleving: 87% versus 88%



Median follow-up since randomization : 73 months

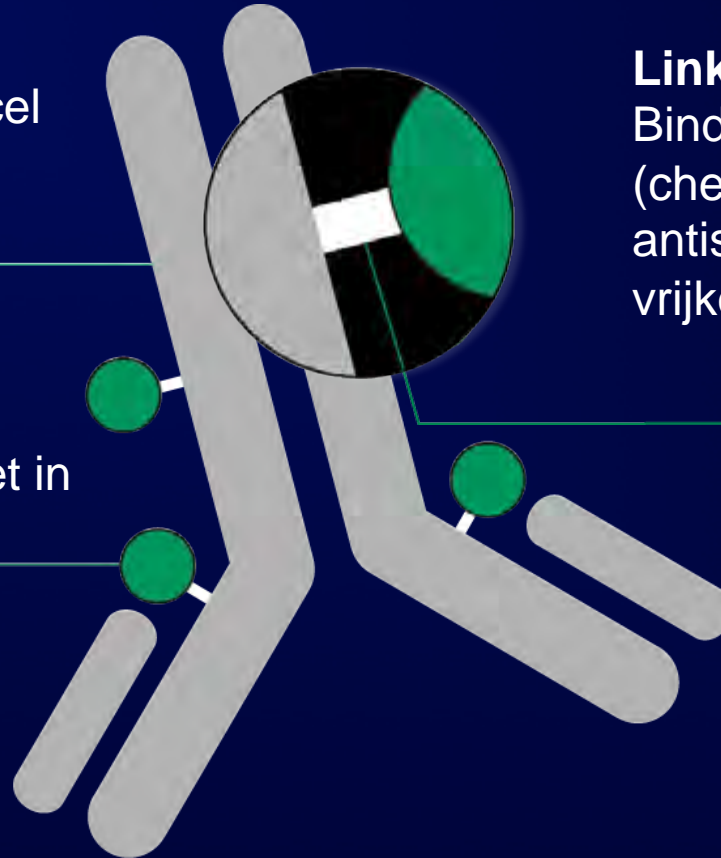
# Hoe maak je slimmere antistoffen: 'Antibody-drug conjugates'

## Antistof:

Specifiek voor de tumorcel  
(niet/weinig op normale  
cellen)

## Cytotoxisch middel

Doodt de tumorcel als het in  
de cel wordt losgeknipt

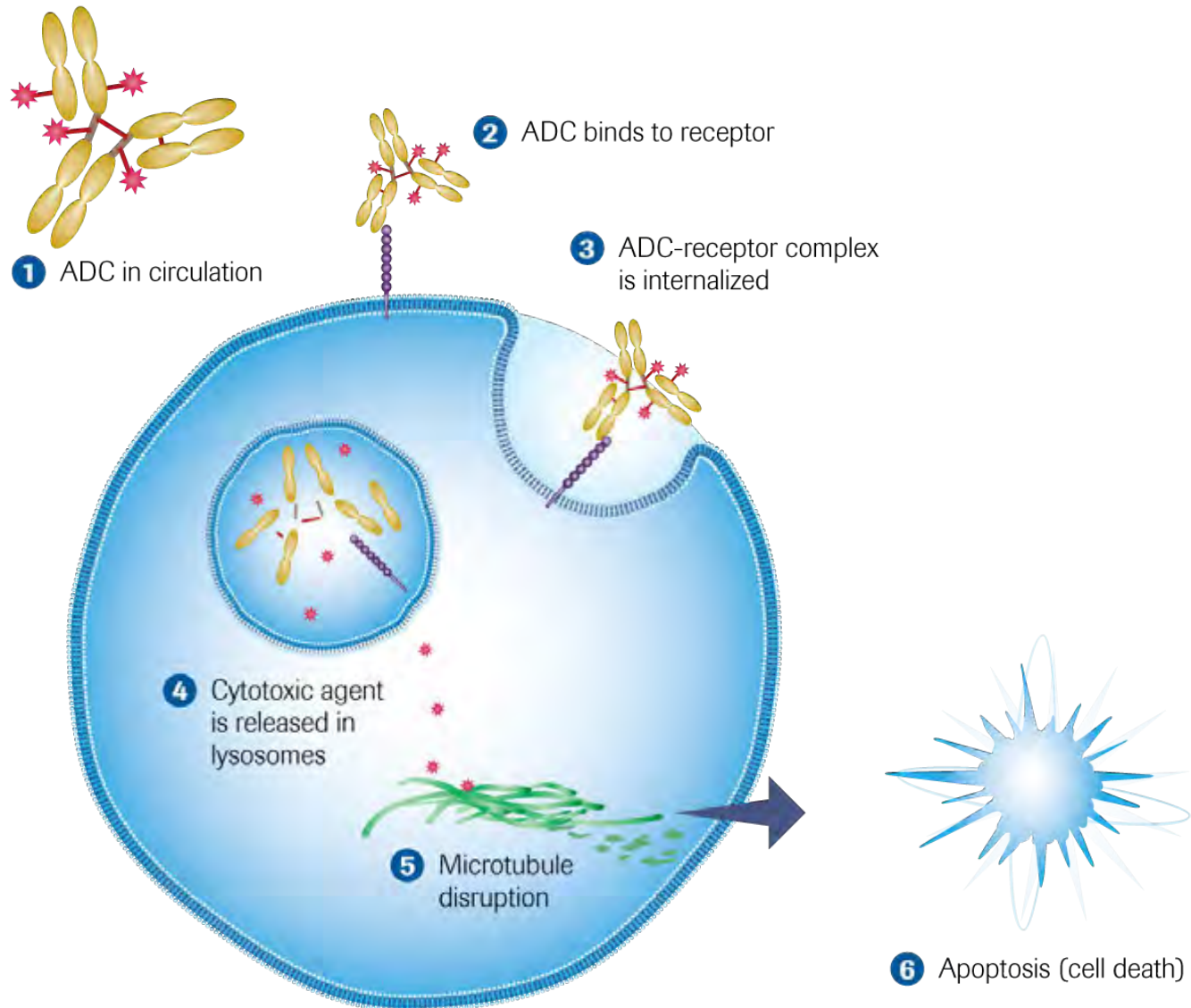


## Linker

Bindt het toxische middel  
(chemotherapie) aan de  
antistof, zodat het niet  
vrijkomt in de bloedbaan



# ADC: Hoe werkt het?



# Antibody drug conjugates: stand van zaken

---

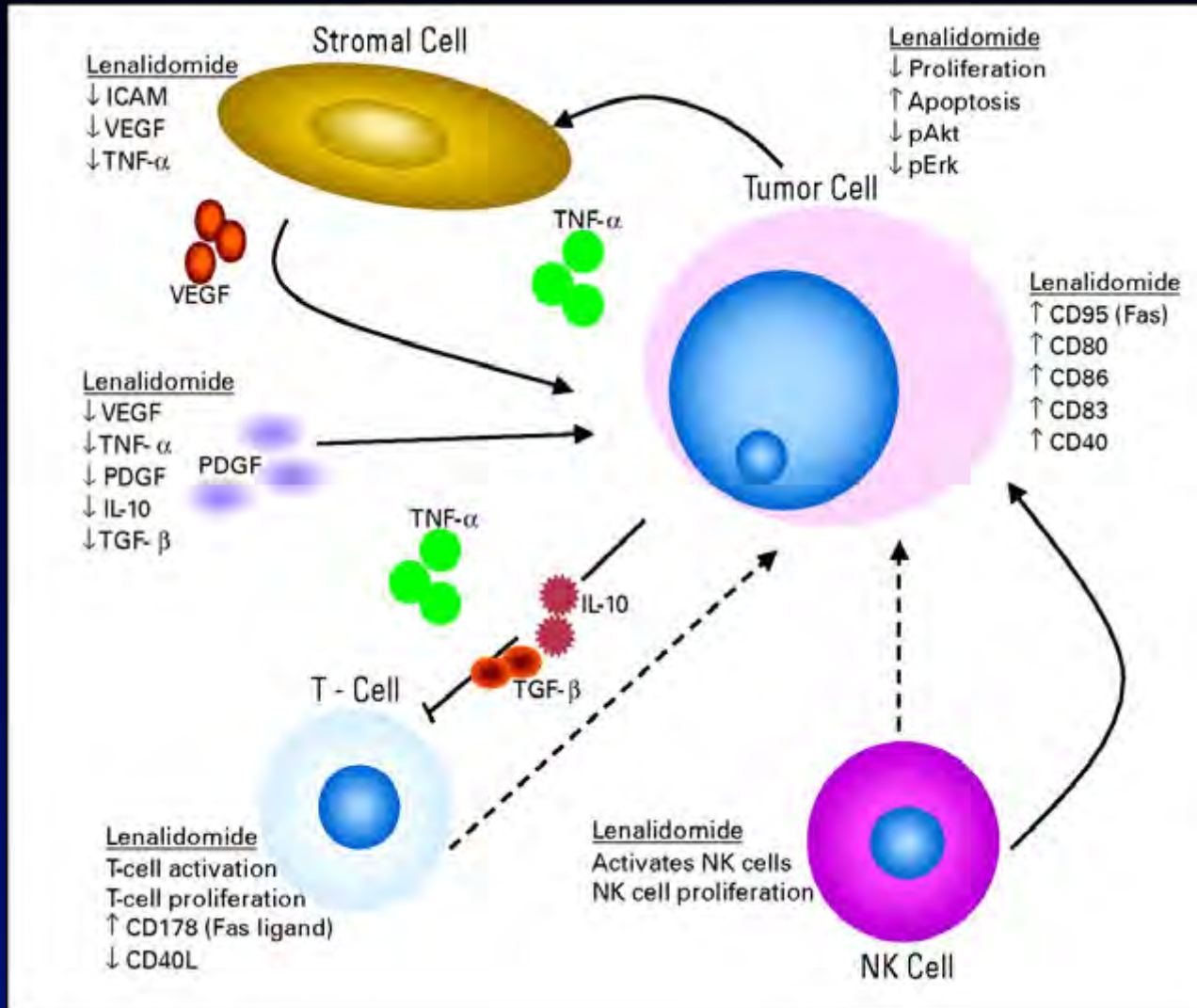
- **Hodgkin lymfoom: geregistreerd: Adcetris (brentuximab)**
- **NHL:**
  - **geregistreerd: radioimmunotherapie (Zevalin)**
  - **in studies: CD22 en CD79 antistoffen met MMAE**

# Nieuwe ontwikkelingen indolente non-Hodgkin lymfomen

---

- **CD20 antistoffen:**
  - Onderhoud
  - Nieuwe CD20 antistoffen
  - Nieuwe toediening (subcutaan)
- **Antibody drug conjugates**
- **“nieuwe” chemotherapie (bendamustine)**
- **Lenalidomide**
- **Immuuntherapie m.b.v. T cellen**
- **“gerichte” behandeling**

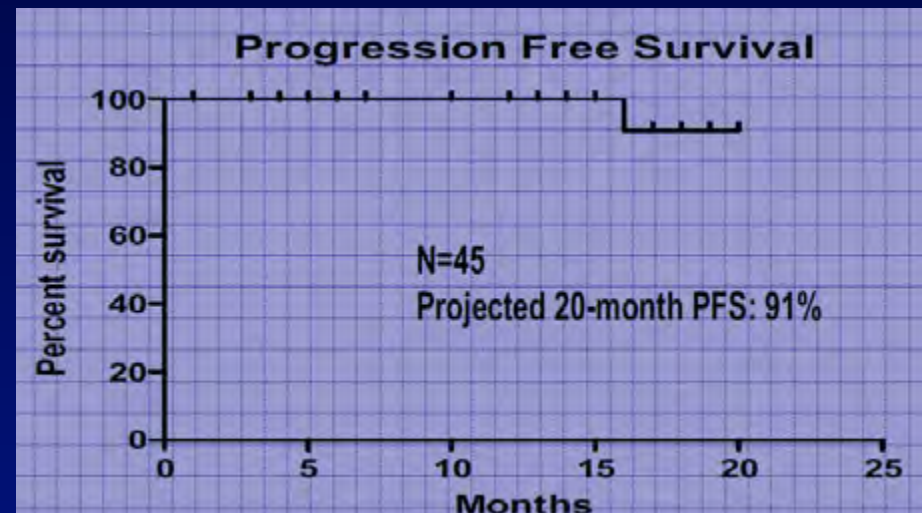
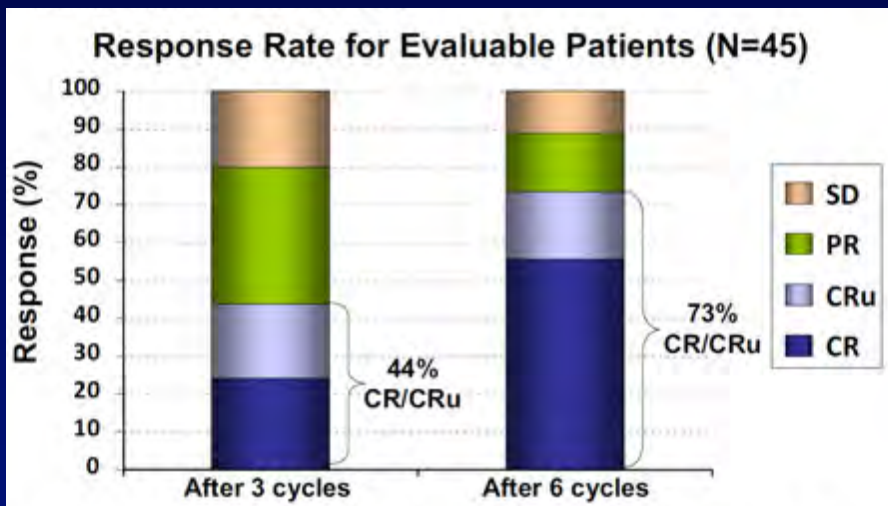
# Lenalidomide: werkt op de tumorcel en op de omgeving



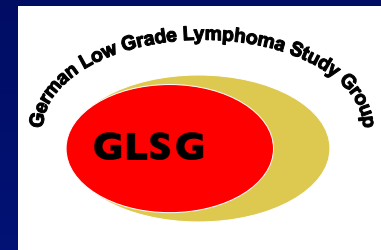
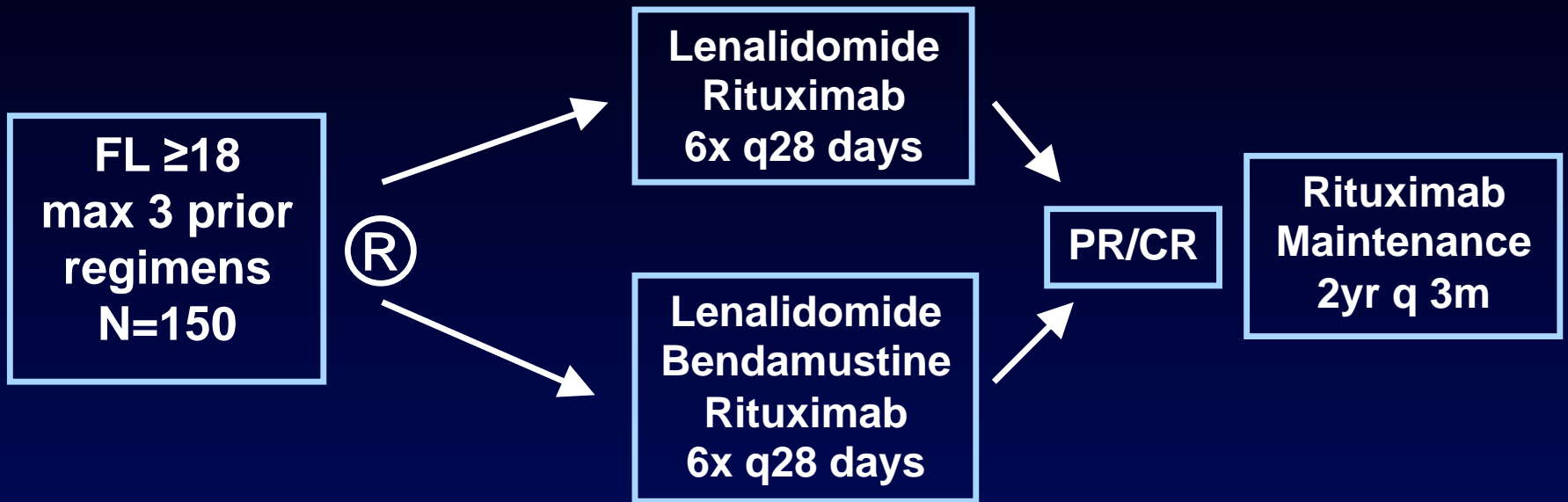
# R<sup>2</sup>: Lenalidomide + rituximab 1<sup>e</sup> lijn

Fowler ASCO 2010

- 1<sup>e</sup> lijn indolent NHL, n=110
- 6 kuren lenalidomide + rituximab
- 89% respons
- **FL: 97% respons**
- Progressievrije overleving na 12 maanden: 91%



# Re(B)eL studie (HOVON110):



# Nieuwe ontwikkelingen indolente non-Hodgkin lymfomen

---

- **CD20 antistoffen:**
  - Onderhoud
  - Nieuwe CD20 antistoffen
  - Nieuwe toediening (subcutaan)
- **Antibody drug conjugates**
- **“nieuwe” chemotherapie (bendamustine)**
- **Lenalidomide**
- **Immuuntherapie m.b.v. T cellen**
- **“gerichte” behandeling**



# Activeren van het eigen afweersysteem

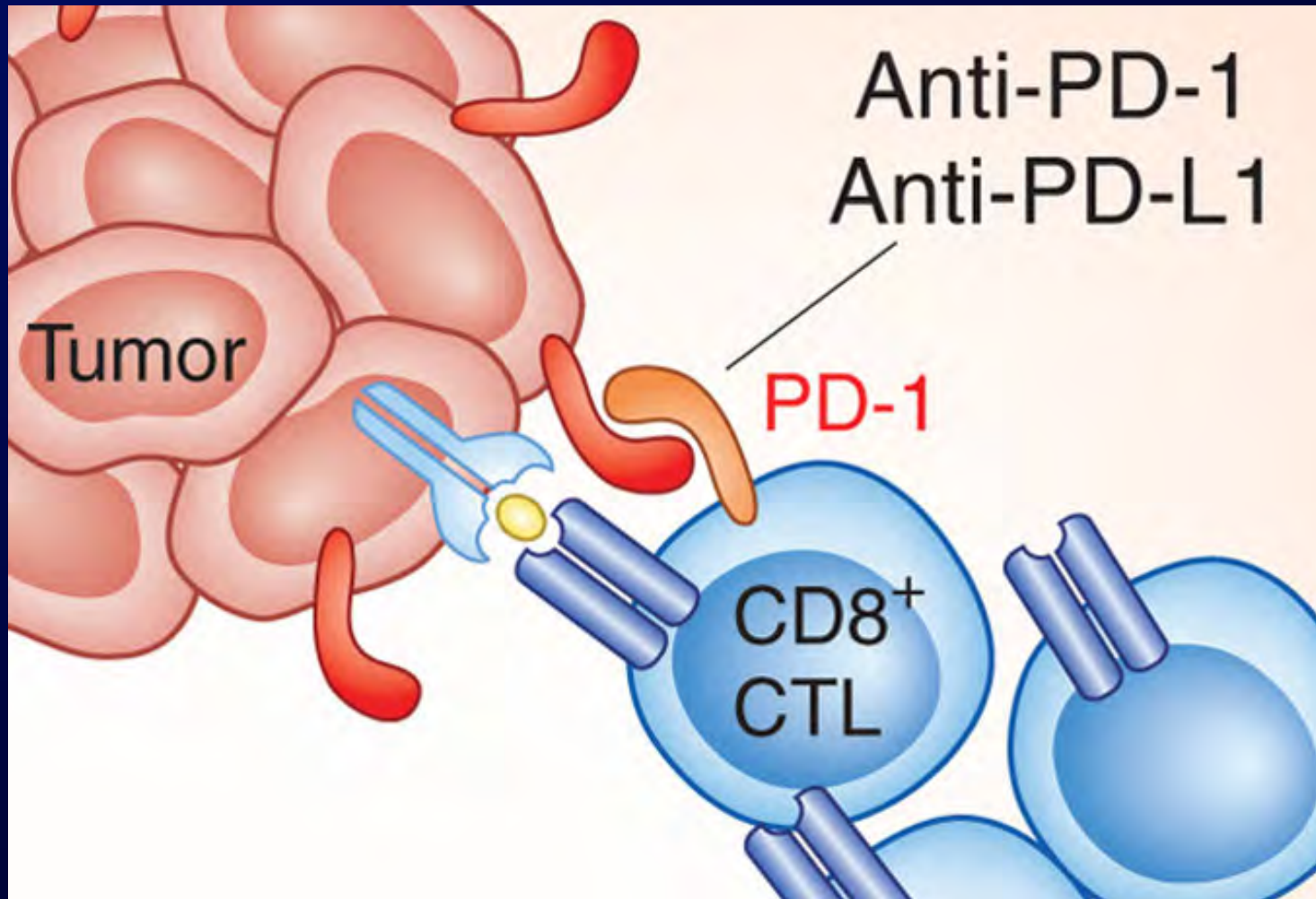
- Eigen afweercellen van een patient (T cellen) kunnen tumorcellen herkennen
- Deze T cellen worden echter afgeremd

**Breakthrough of the Year 2013**

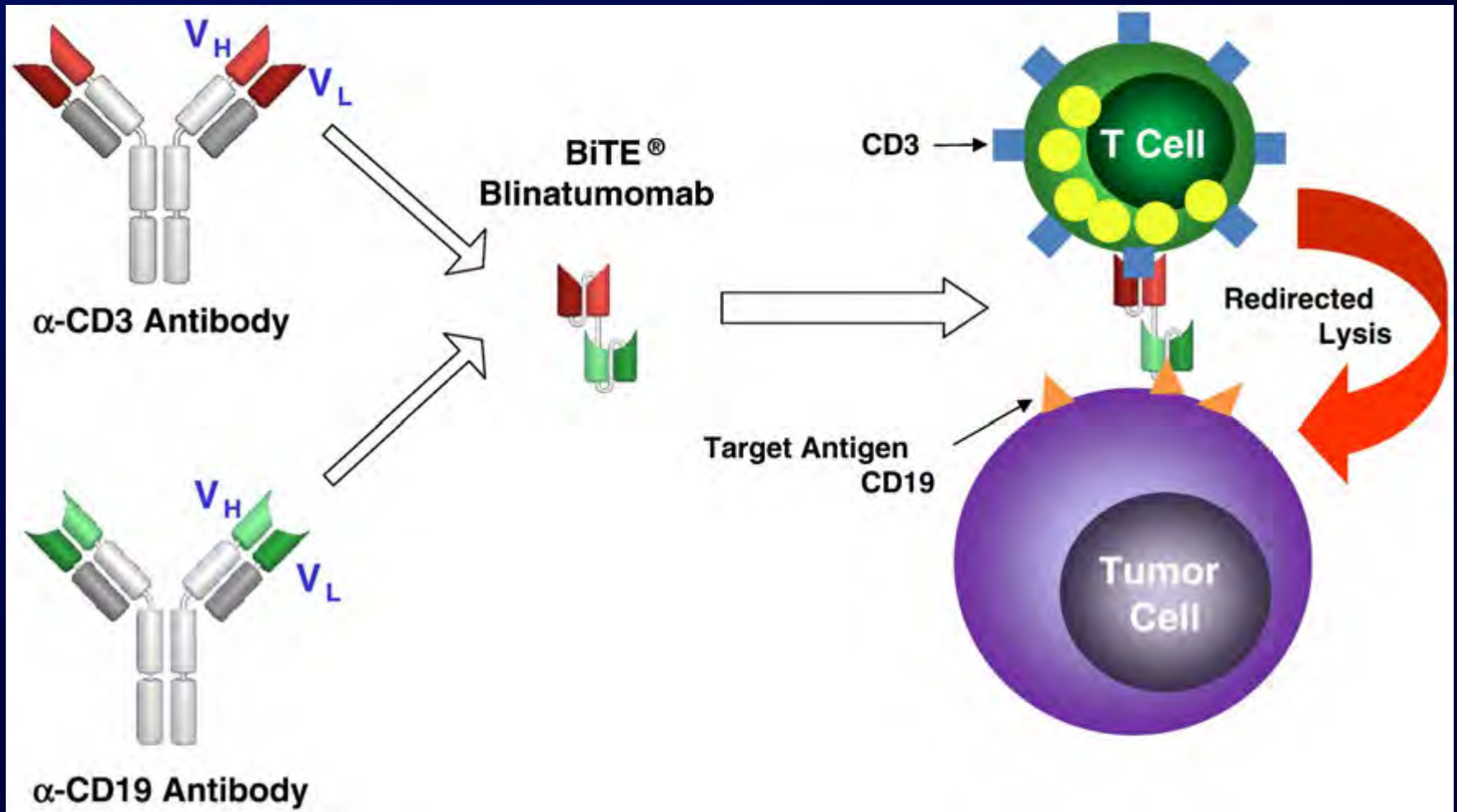




# Immuunsysteem 'checkpoint': PD-L1 tumorcel/PD-1 afweercel

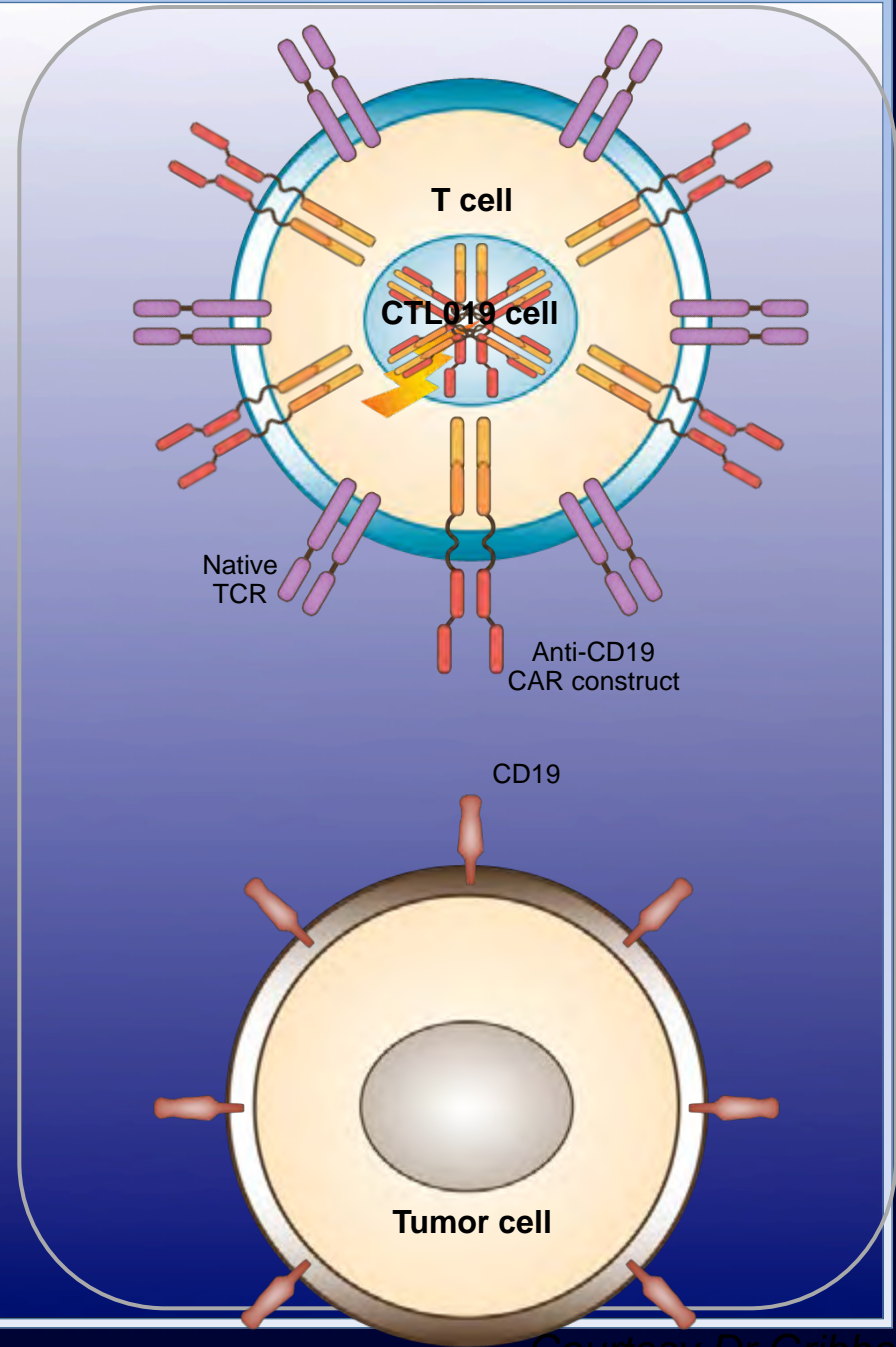


# Blinatumomab: een antistof die de T cel met de tumorcel in contact brengt



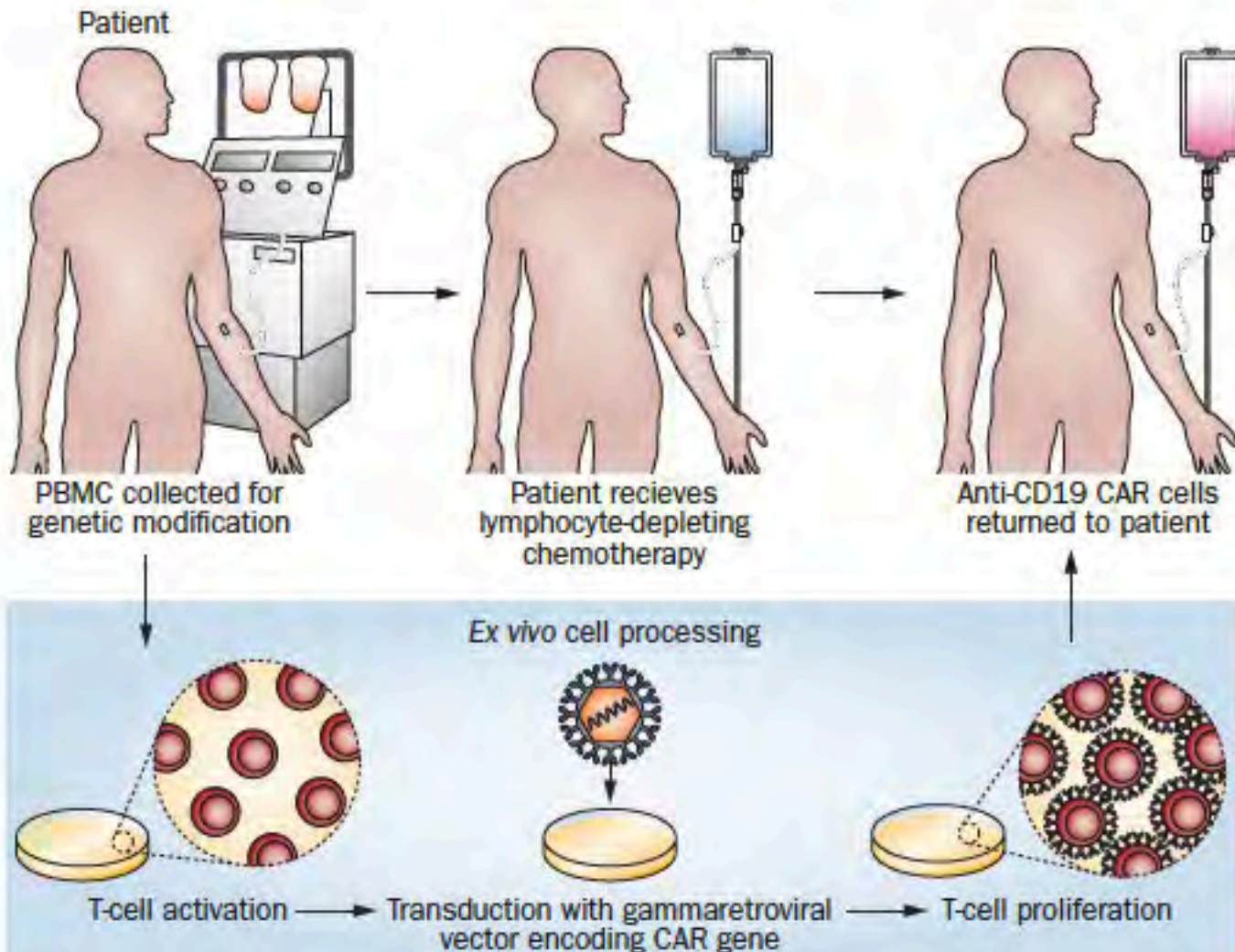
# Chimeric Antigen Receptor T cellen (CAR-T cellen)

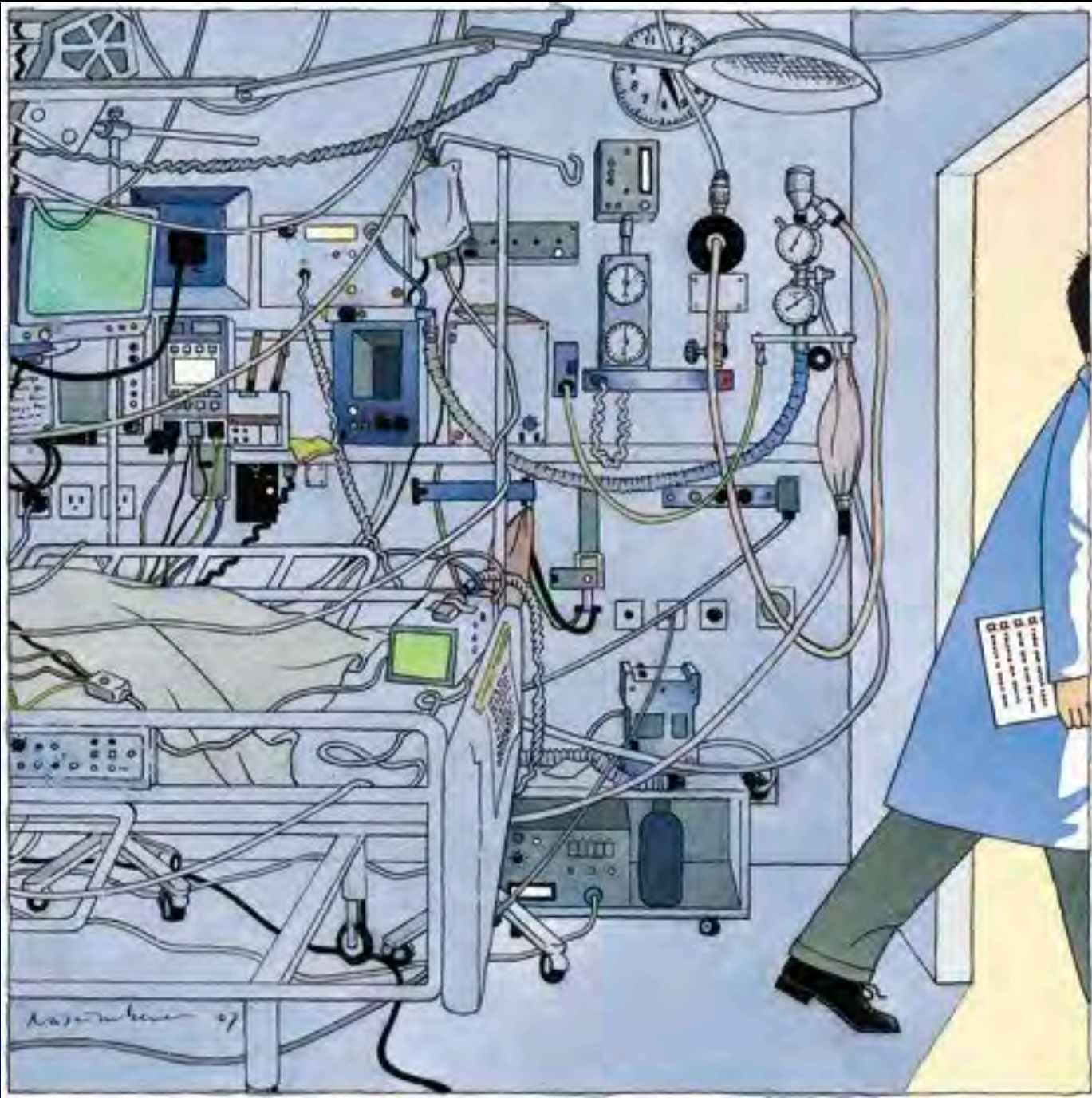
- CAR-T cellen combineren een antistof specifiek voor tumorcellen met de eigenschappen van een T cel (chimeer)
- Met behulp van een virus wordt deze chimere receptor in de T cellen gezet





# CAR-T cell therapy





Kasimov 07

# Nieuwe ontwikkelingen indolente non-Hodgkin lymfomen

---

- **CD20 antistoffen:**
  - Onderhoud
  - Nieuwe CD20 antistoffen
  - Nieuwe toediening (subcutaan)
- **Antibody drug conjugates**
- **“nieuwe” chemotherapie (bendamustine)**
- **Lenalidomide**
- **Immuuntherapie m.b.v. T cellen**
- **“gerichte” behandeling**

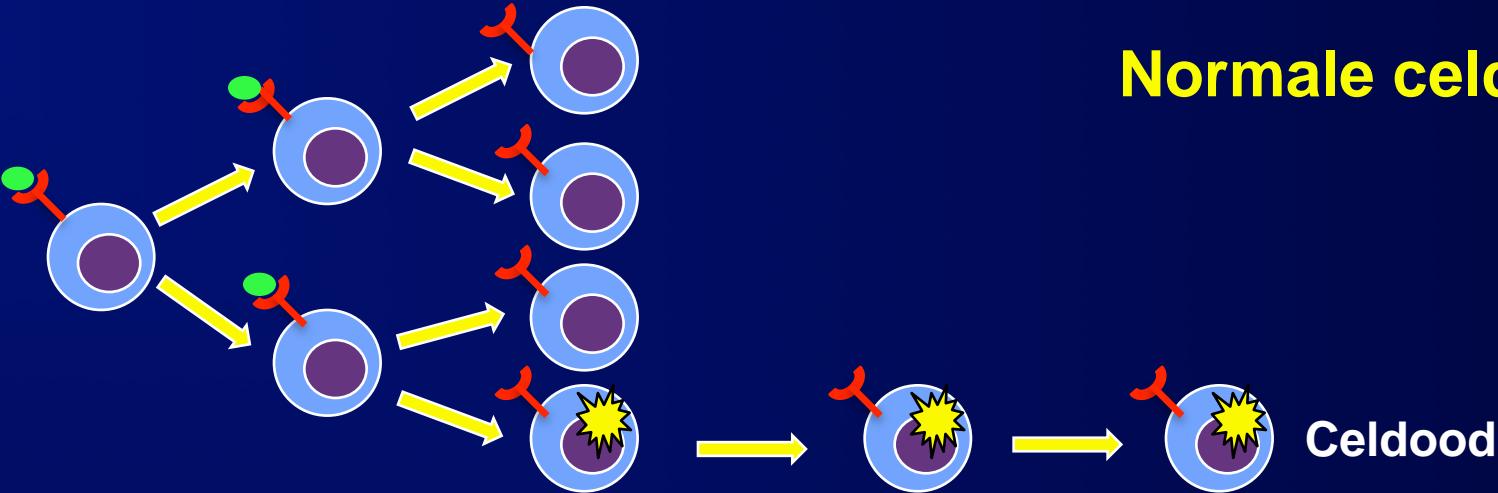
# Nieuwe ontwikkelingen indolente non-Hodgkin lymfomen

---

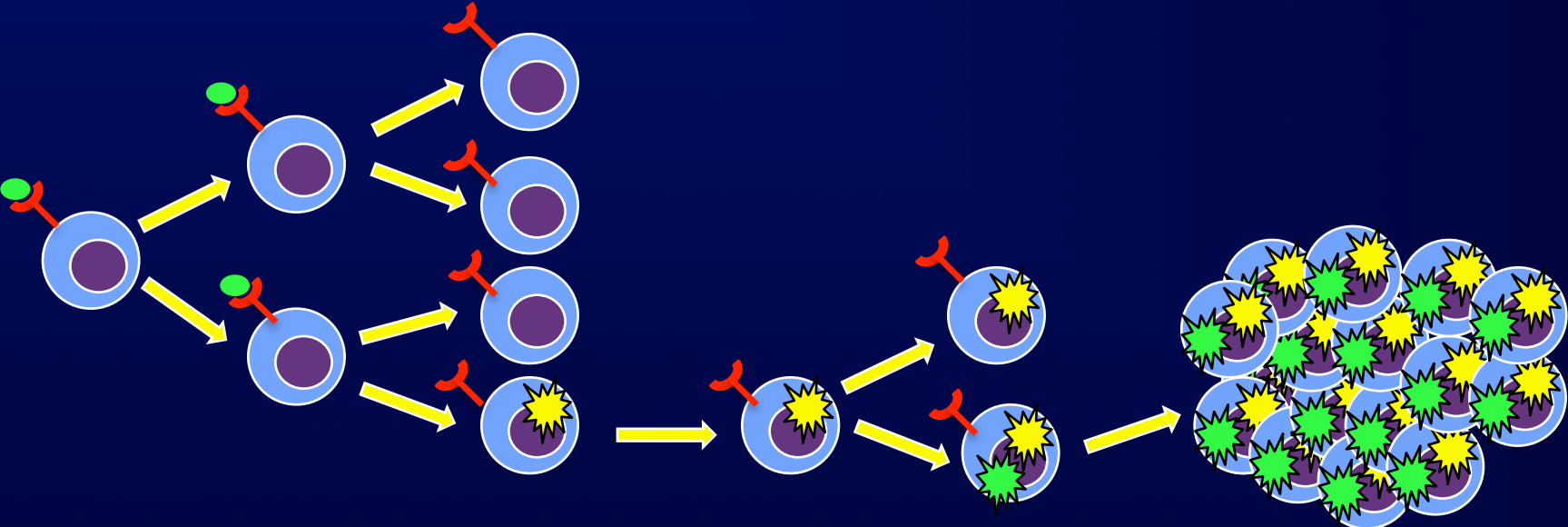
- CD20 antistoffen:
  - Onderhoud
  - Nieuwe CD20 antistoffen
  - Nieuwe toediening (subcutaan)
- Antibody drug conjugates
- “nieuwe” chemotherapie (bendamustine)
- Lenalidomide
- Immunotherapie m.b.v. T cellen
- “gerichte” behandeling



# Normale celdeling

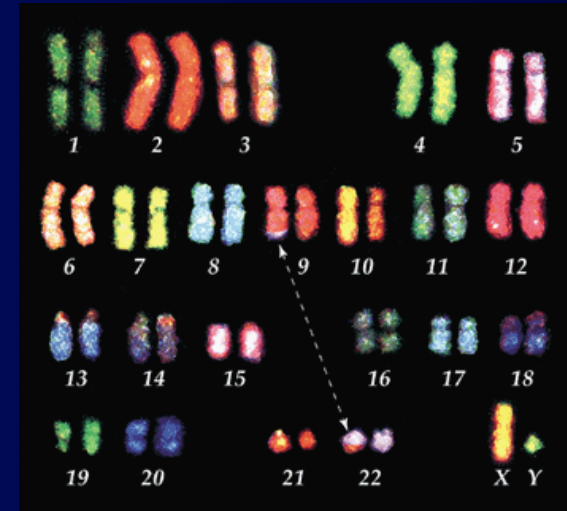
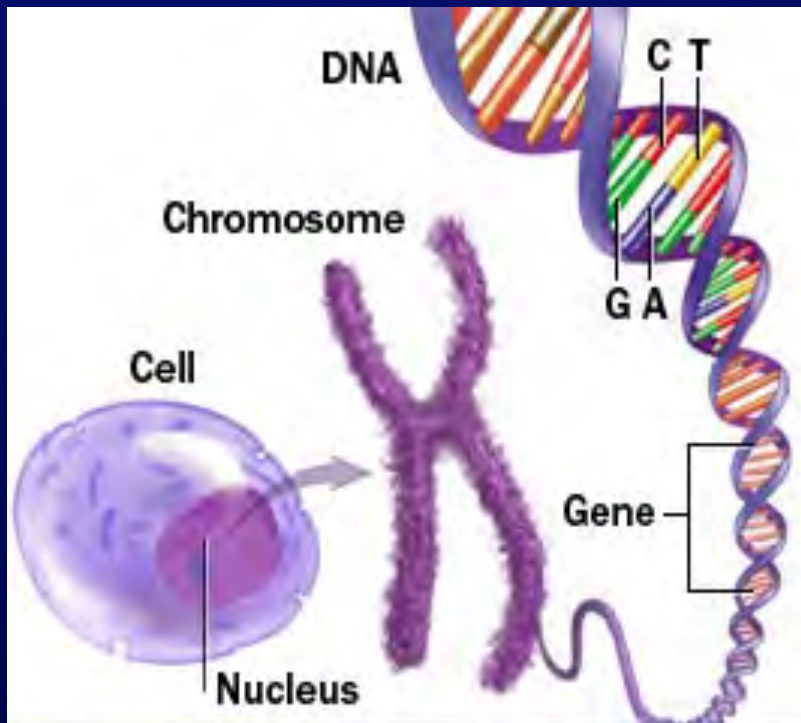


# Tumorgroei





# Korte inleiding moleculaire biologie...

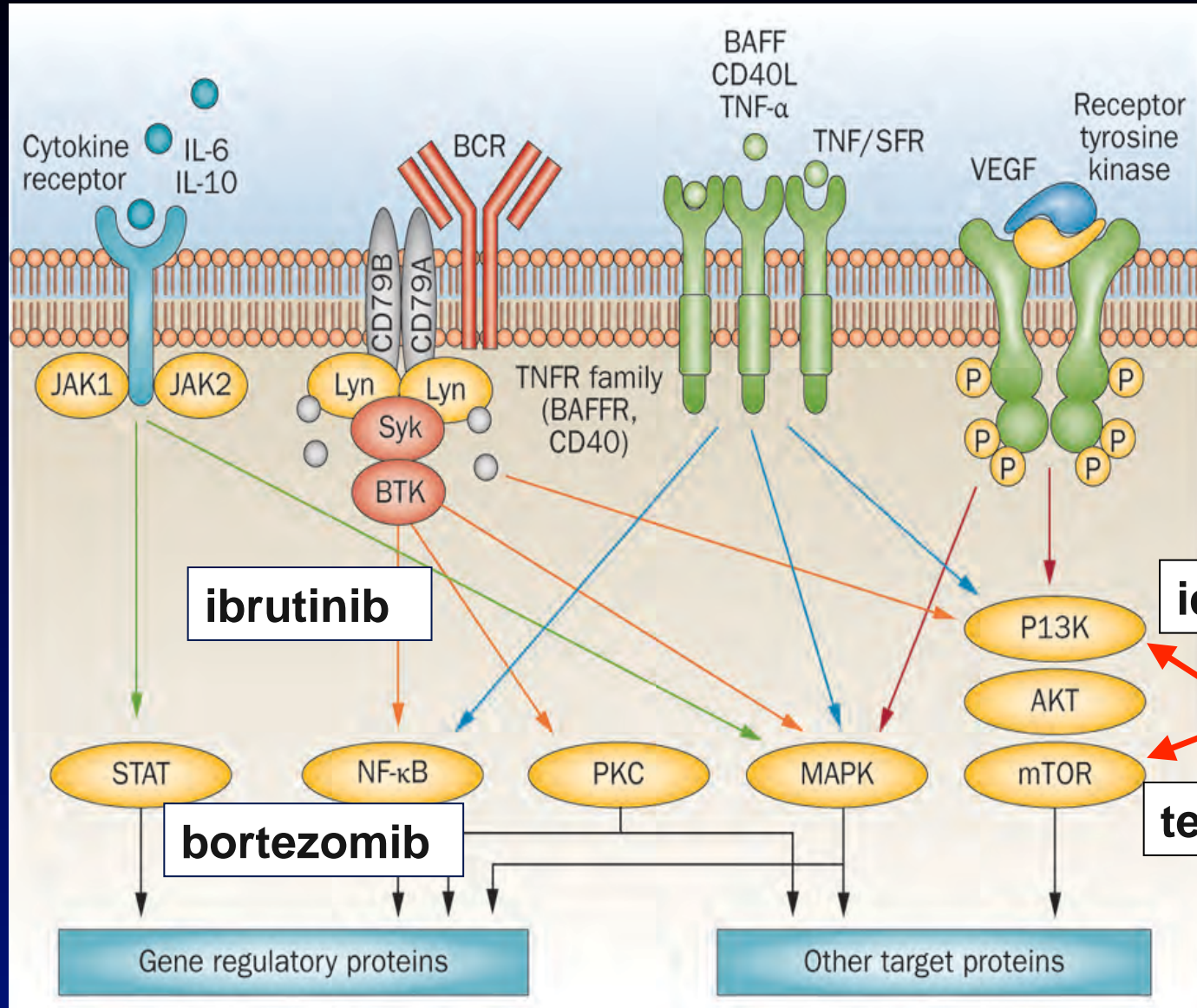


Chromosomafwijking



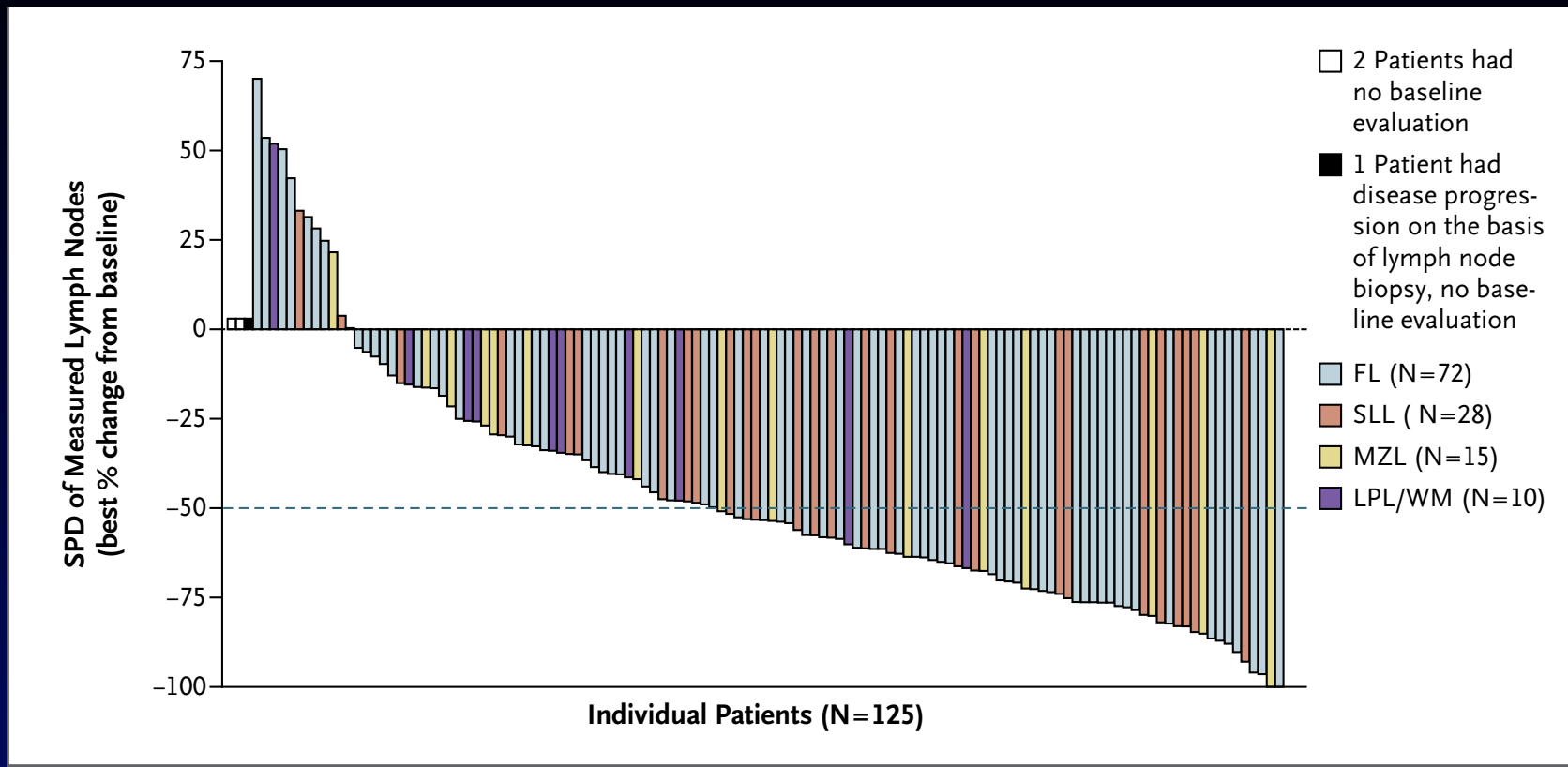
Moleculaire afwijking

# Gerichte behandeling: welk schakelaars/ signaalpaden staan aan in de lymfoomcel?



# Idelalisib bij patienten met iNHL

Gopal NEJM 2014



- **Orale therapie**
- **57% respons, mediane duur respons 12 maanden**
- **Belangrijkste bijwerkingen: diarree, misselijk, huiduitslag, leverenzymen**

# TOEKOMST ....

---

- **Behandeling toegespitst op de individuele patiënt gebaseerd op zijn/haar specifieke lymfoom kenmerken (“personalized cancer care”)**
- **Belangrijke input van moleculair biologen vanuit het laboratorium:**
  - **Specifieke blokkade van signaalpaden die tot continue, ongeremde celdeling aanzetten**
  - **Minder vroege / late schade aan normale weefsels (?)**



# LUNENBURG LYMPHOMA PHASE I/II CONSORTIUM LLPC



Opgericht in 2011





# Studies LLPC

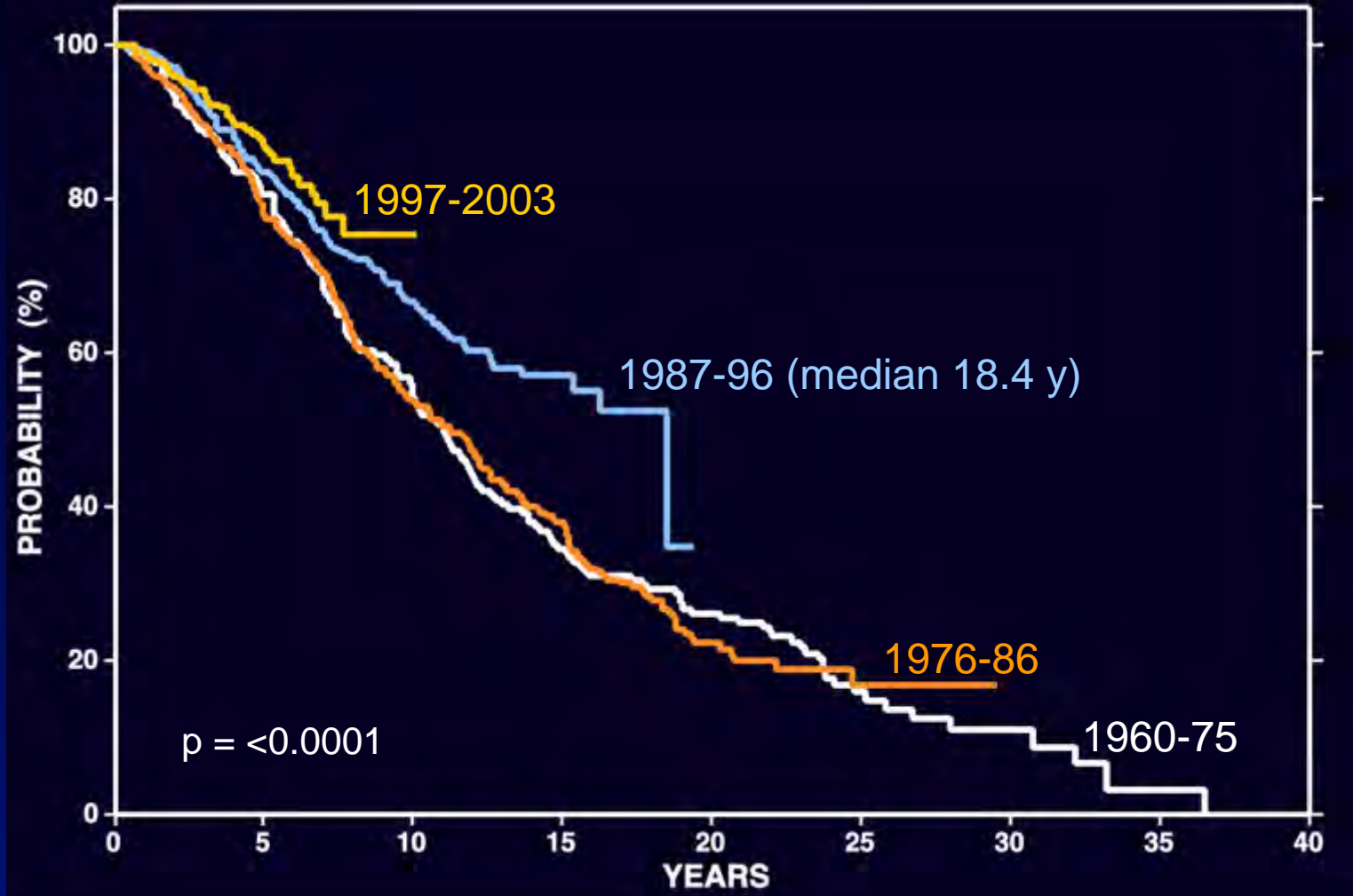
HOVON.nl/werkgroepen/llpc

---

- **Studies open/gepland met o.a.**
  - **PD1 antistoffen**
  - **ADC**
  - **CAR-T cellen**
  - **gerichte remmers**
- **nauwe samenwerking met lymfoom- en CLL werkgroep HOVON**
- **Overzicht studies op Hematon website?**
- **Deelname voor patienten uit heel Nederland mogelijk maken**
- **terugrapportage naar patientenvereniging!**

# THE STANFORD EXPERIENCE IN FOLLICULAR LYMPHOMA: CHANGING NATURAL HISTORY

## Overall Survival



DATUM

13 november 2014

AANVANG

13.00 UUR

LOCATIE

Collegezaal 4

AMC, Amsterdam

## Een hoopvol tijdperk

Patiënten-  
symposium

Snelle ontwikkelingen in de behandeling van  
non-Hodgkin lymfomen, CLL en multipel myeloom

### PROGRAMMA

- Vanaf 12.30 Ontvangst met broodjes  
13.00-13.15 Opening: Mystery Guest  
13.15-13.35 Marcel Spaargaren: Nieuwe anti-kankermedicijnen, hoe werken ze?  
13.35-14.05 Rien van Oers: Non-Hodgkin lymfomen, therapie op maat?  
14.05-14.35 Marie-José Kersten: Multipel myeloom en m.Waldenström: er zijn verschillen!  
14.35-15.05 Pauze  
15.05-15.25 Eric Eldering: Hoe krijgen we kankercellen dood?  
15.25-15.55 Arnon Kater: CLL, kan het zonder chemotherapie?  
15.55-16.00 Afsluiting  
Na afloop hapjes en drankjes

U kunt zich aanmelden voor dit symposium middels  
een email naar: [secr-hemat@amc.nl](mailto:secr-hemat@amc.nl)



**LYMMCARE**  
LYMPHOMA AND MYELOMA CENTER  
AMSTERDAM

**Symposium nieuwe  
ontwikkelingen: 13  
november 13-16 uur  
aanmelden via:  
[secr-hemat@amc.nl](mailto:secr-hemat@amc.nl)**