

# **LYMMCARE EN DE BEHANDELING VAN NON-HODGKIN LYMFOOM:**

$$1 + 1 = 3$$

- **Inleiding**
  - **Wat zijn NHL?**
  - **Indeling**
  - **Klachten en symptomen**
- **Behandeling anno 2012**
- **Nieuwe ontwikkelingen**

# **NON-HODGKIN LYMFOMEN**

(“lymfklierkanker”)

**Kwaadaardige ontsporingen van het  
afweersysteem (B en T lymfocyten)**



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

# WHO CLASSIFICATIE VAN LYMFOMEN

- Precursor B cell lymphoblastic leukemia / lymphoma
- B CLL / small lymphocytic lymphoma
- B cell prolymphocytic leukemia (PLL)
- Lymphoplasmacytic lymphoma
- Splenic marginal zone B cell lymphoma
- Hairy cell leukemia (HCL)
- Plasma cell myeloma
- Nodal marginal zone lymphoma
- Follicular lymphoma = **folliculair lymfoom**
- Mantle cell lymphoma
- Diffuse large B cell lymphoma = **grootcellig lymfoom**
- Extranodal marginal zone (MALT) lymphoma
- Mediastinal large B cell lymphoma
- Primary effusion lymphoma
- Burkitt's lymphoma
  
- T cel lymfomen
  
- Hodgkin lymfoom

# **NON-HODGKIN LYMFOMEN**

## **KLINISCHE 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: lymfklierbiopt**

# **DIAGNOSE MALIGNIE LYMFOM: LYMFKLIERBIOPT!**

- **Morfologie (Hodgkin/NHL? Folliculair/diffuus?)**
- **Immunofenotypering (T-/B-cel origine)**
- **Soms: cytogenetica (t 14;18 // t 8;14 // enz.)**
- **Soms: moleculaire diagnostiek**
  - **Immunoglobuline gen rearrangement: B-cel**
  - **T-cel receptor gen rearrangement: T-cel**

# STAGERINGSONDERZOEK

**1. Anamnese: wel of geen B-symptomen?**

**2. Lichamelijk onderzoek:**

- **vergroete klieren (cm x cm / waar?); pop tekenen!**
- **Lever? Milt? (cm's onder de ribbenboog)**
- **Huid, testikels, etc., etc.**

**3. Laboratoriumonderzoek:**

- **BSE bij Hodgkin!**
- **Hb, leuko + dif, trombo's (Beenmerginfiltratie? Auto-immuniteit?)**
- **Nier- en leverfunctie**
- **Serum LDH**
- **Beta2-microglobuline**
- **Serum immunoelectroforese (paraproteïne? g/L)**



# **STAGERINGSONDERZOEK (VERVOLG)**

## **4. Beenmergbiopt: lymfoom infiltratie? (%)**

- **Beenmergaspiraat voor uitstrijkjes (cytologie) en immunofenotypering (monoclonale lymfocyten)**

## **5. Beeldvorming: CT hals-thorax-abdomen, incl. kleine bekken**

- **PET/CT scans in geselecteerde patienten**
- **Op indicatie: X-skelet / MRI; CT hersenen, etc.**

# AANBEVELINGEN VOOR PET (PET/CT) SCANS IN KLINISCHE LYMFOOM STUDIES

|                          | Pre-<br>Histology treatment | Mid-<br>treatment | Response<br>assessment | Post-tx<br>surveillance |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| <b>DLBCL</b>             | <b>Yes*</b>                 | Clinical trial    | <b>Yes</b>             | No                      |
| <b>Hodgkin</b>           | <b>Yes*</b>                 | Clinical trial    | <b>Yes</b>             | No                      |
| Follicular NHL           | No**                        | Clinical trial    | No**                   | No                      |
| MCL                      | No**                        | Clinical trial    | No**                   | No                      |
| Other aggressive<br>NHLs | No**                        | Clinical trial    | No**§                  | No                      |
| Other indolent<br>NHLs   | No**                        | Clinical trial    | No**§                  | No                      |

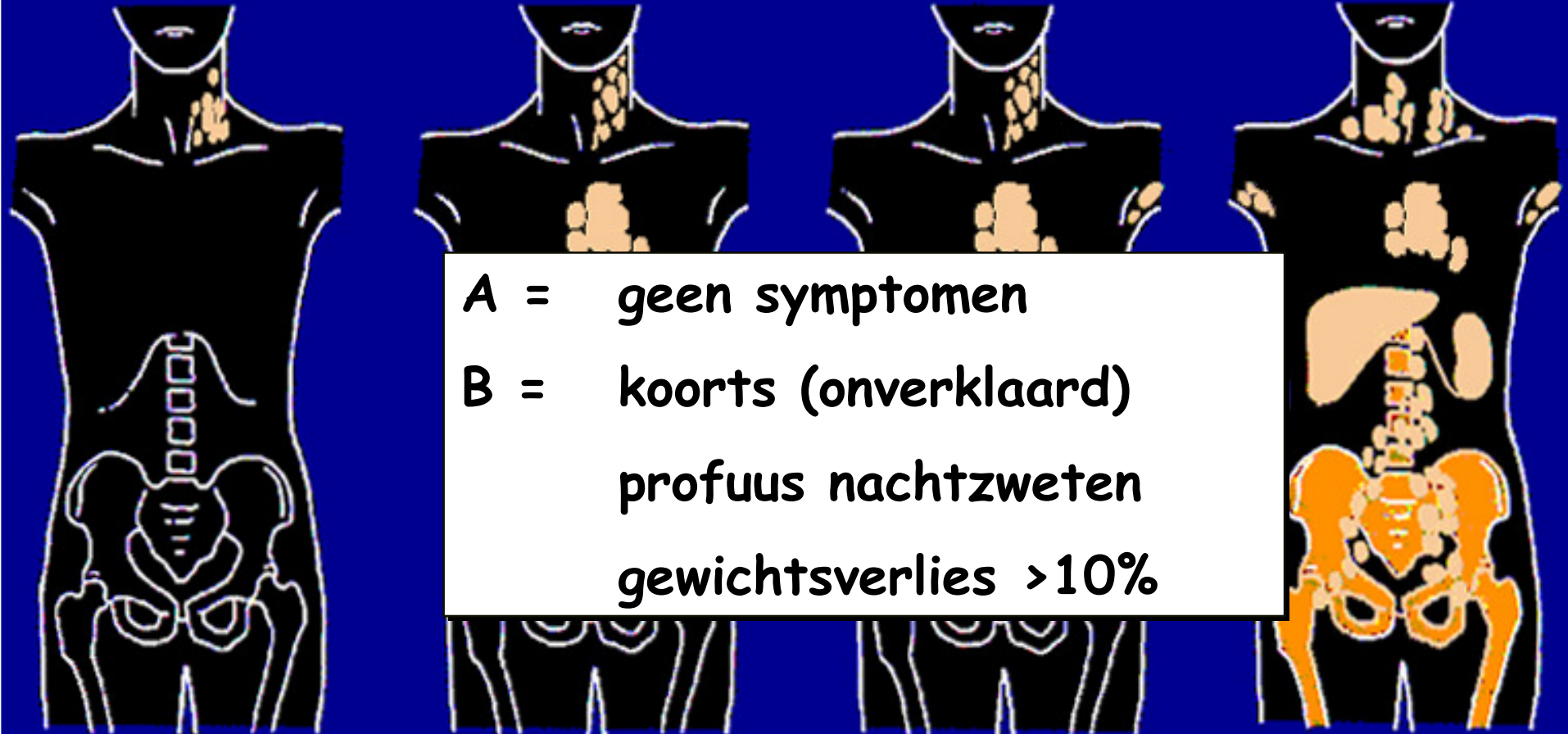
\*Strongly recommended but not mandated

\*\*Only if response is a primary study endpoint

§Only if PET+ pre-tx

# STADIUM INDELING NHL/ZIEKTE VAN HODGKIN

## Ann Arbor stadiëring



A = geen symptomen

B = koorts (onverklaard)

profuus nachtzweeten

gewichtsverlies >10%

I

II

III

IV

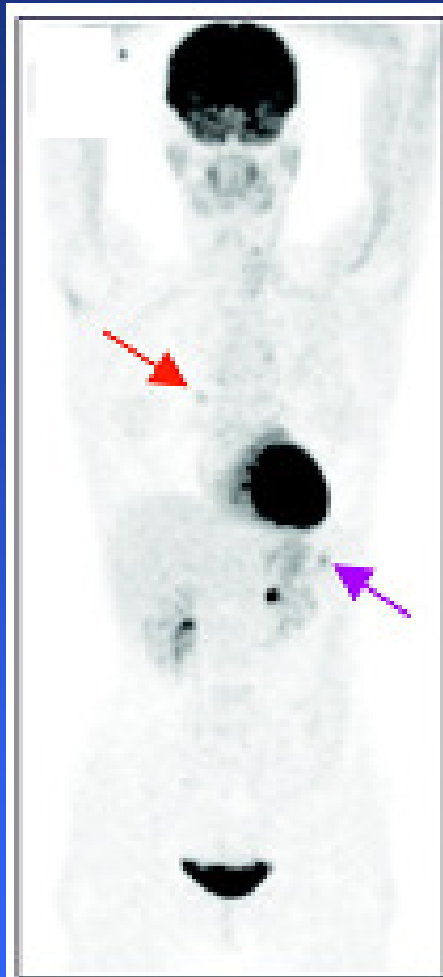
begin stadium

gevorderd stadium

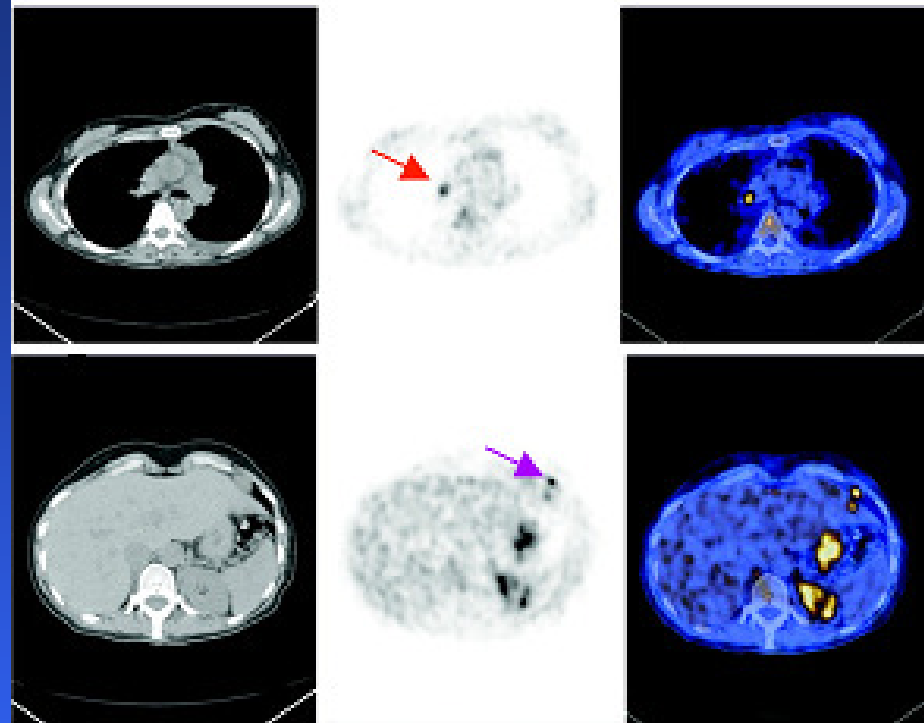
# VROEGE INTERIM PET NA 2 KUREN



voor chemo



na 2 x chemo



CT

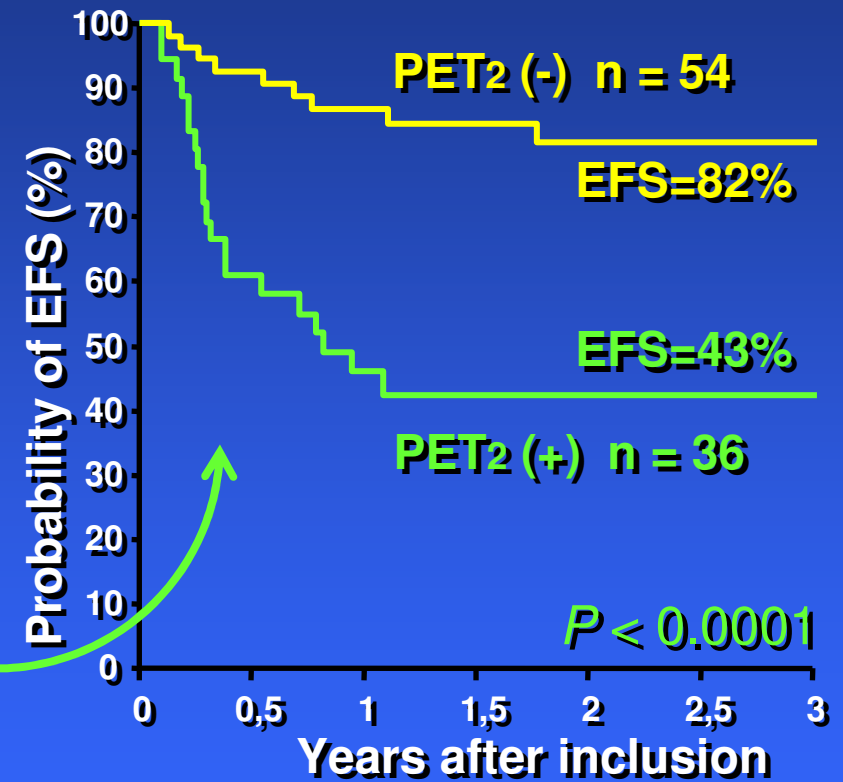
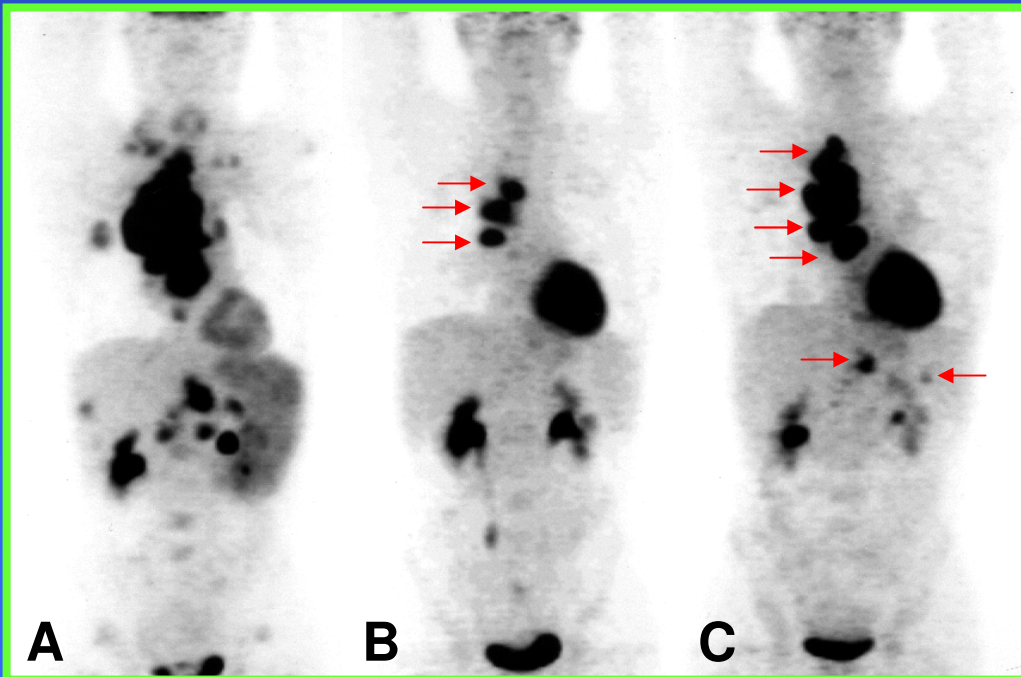
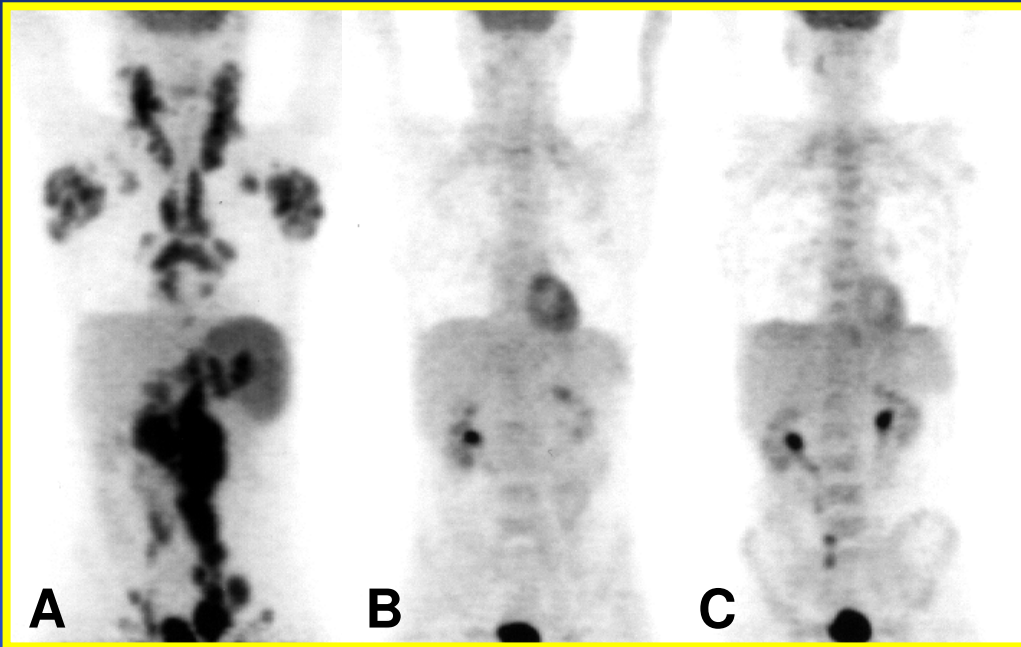
PET

PET-CT

na 2 x chemo

# VROEGE RESPONS

NHL 90 pts (2000-2004)  
PET0, PET2, PET4  
Visual assessment



NB: 2 years median follow-up

# BEHANDELING VAN NON-HODGKIN LYMFOMEN

## algemene principes

- 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

# **BEHANDELING VAN NON-HODGKIN LYMFOMEN**

## **overwegingen bij keuze**

- **Welk type lymfoom? (WHO classificatie)**
- **Welk stadium? (I t/m IV)**
- **Welke lokalisaties?**
- **Welk risicoprofiel heeft de patiënt?**
- **Welke behandeling is mogelijk?**



# BEHANDELING VAN NON-HODGKIN LYMFOMEN ANNO 2012

## Indolent

- Stadium I (II): bestraling
- Stadium (II), III en IV:
  - wait and see
  - Rituximab-chemo + Rituximab onderhoud
- Recidief:
  - Rituximab-chemo + Rituximab onderhoud
  - pm. **allogene** stamcel transplantatie

## Agressief

- Stadium I: 3x Rituximab-CHOP + bestraling
- Stadium II – IV:  
Rituximab-CHOP
- Recidief:  
Rituximab-DHAP + **autologe** stamceltransplantatie

NB: HOVONstudies ([www.HOVON.nl](http://www.HOVON.nl))

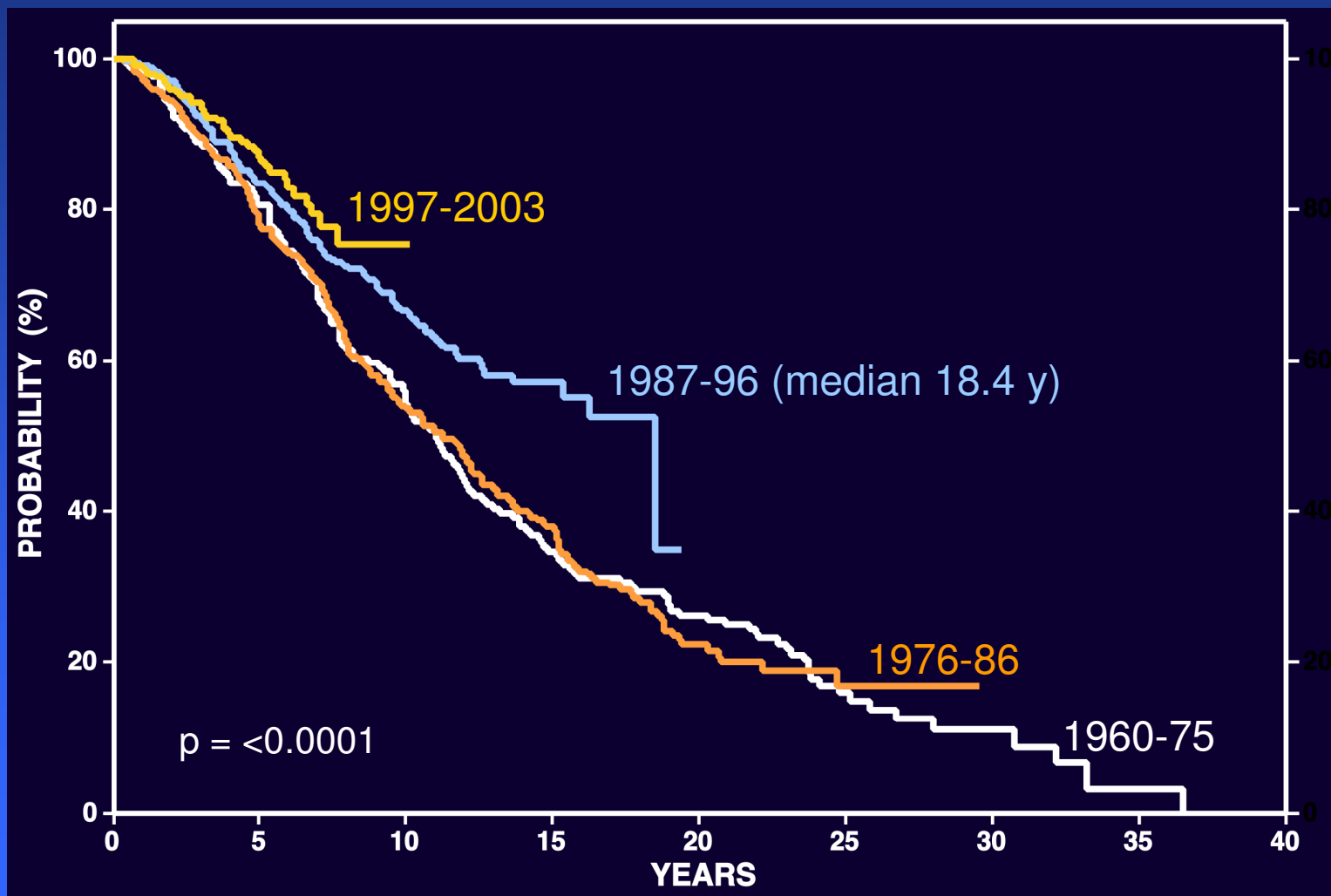


# **INDOLENT FOLLICULAIR LYMFOOM**

## **BEHANDELING**

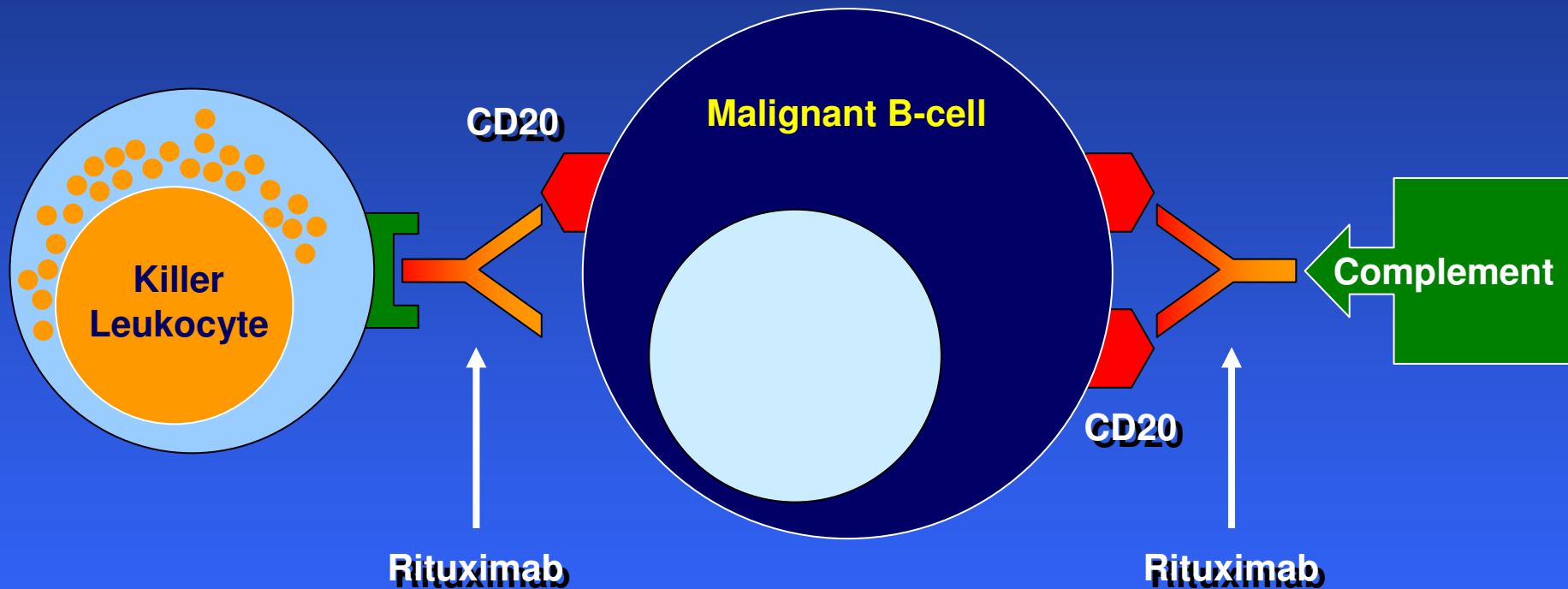
# DE ERVARING IN STANFORD/VS IN FOLLICULAIR LYMFOOM: VERANDERING IN HET NATUURLIJK BELOOP

## Overall Survival



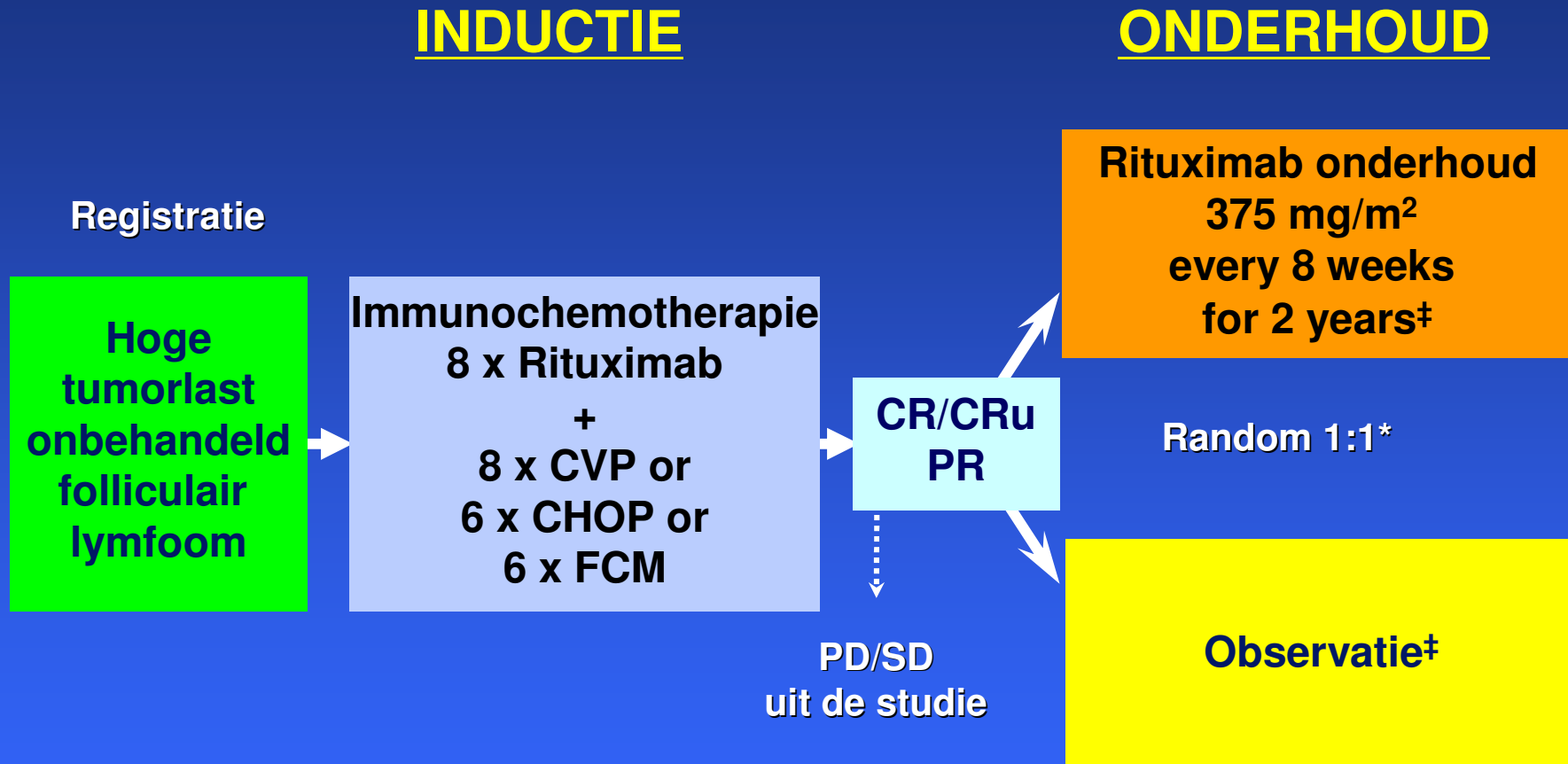
Tan/Horning, ASH 2007

# WERKINGSMECHANISME VAN RITUXIMAB (ANTI-CD20 ANTILICHAAM)



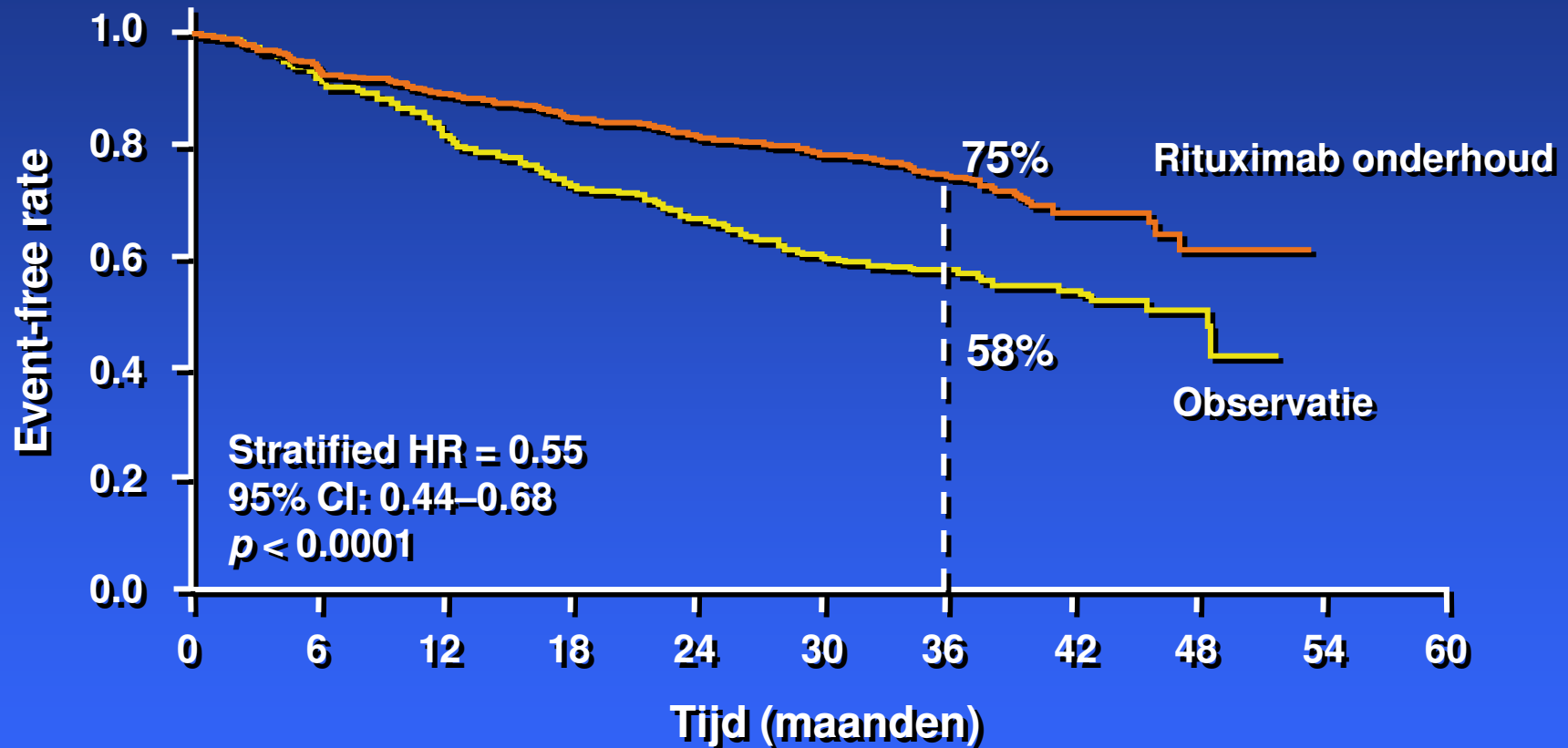
Adapted from Male D, *et al.*, *Advanced Immunology* 1996: 1.1–1.16

# PRIMA: STUDIE OPZET



- \* 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

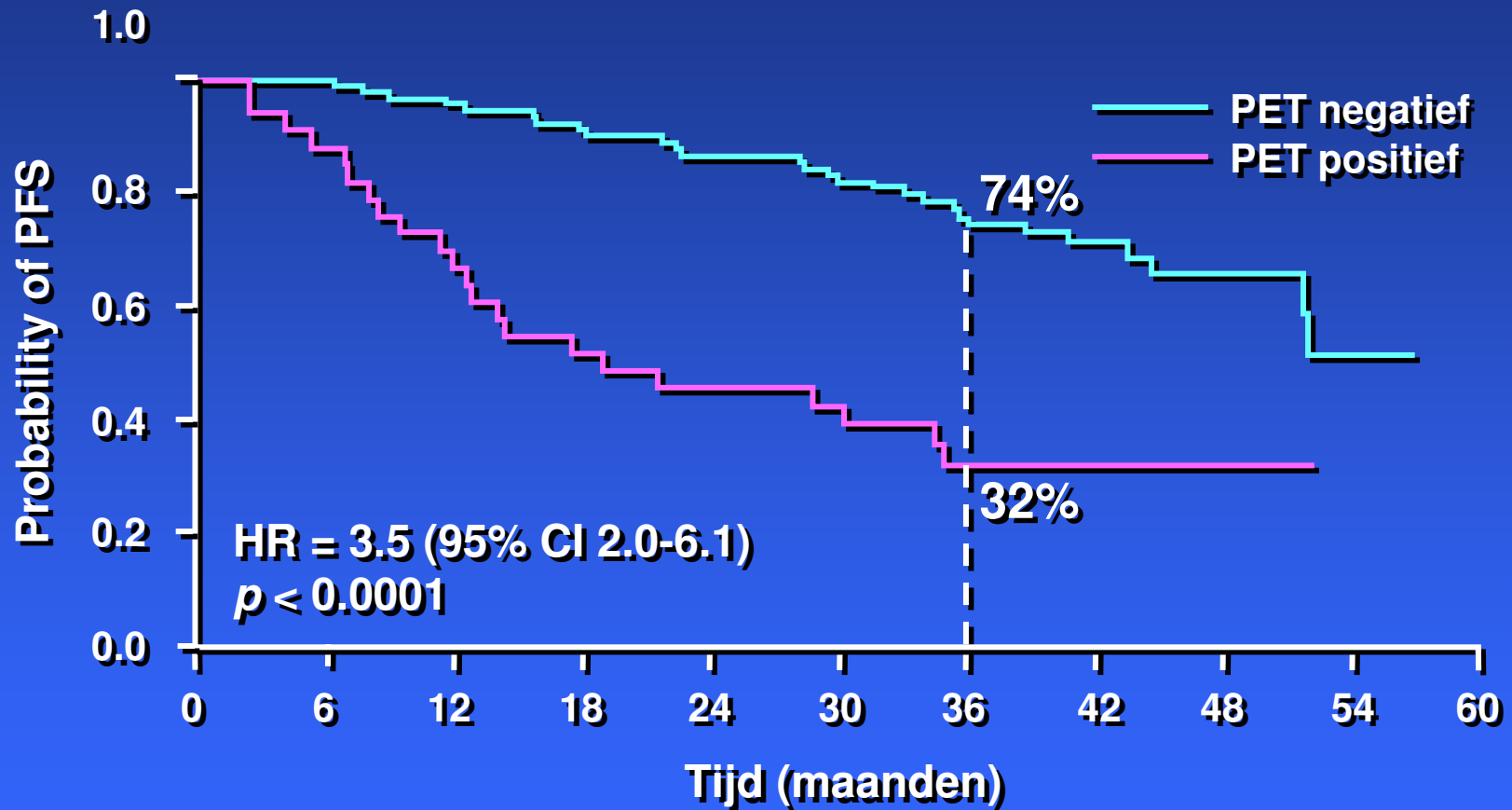
# PROGRESSIE-VRIJE OVERLEVING 36 MAANDEN NA RANDOMISATIE



## Patients at risk

|     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|
| 505 | 472 | 445 | 423 | 404 | 307 | 207 | 84 | 17 | 0 | – |
| 513 | 469 | 415 | 367 | 334 | 247 | 161 | 70 | 16 | 0 | – |

# PROGRESSIE-VRIJE OVERLEVING: PET- OF PET+ NA RITUXIMAB-CHEMOTHERAPIE



|              | No. of subjects | Event    | Censored | Median PFS (months) |
|--------------|-----------------|----------|----------|---------------------|
| PET negative | 91              | 31% (28) | 69% (63) | NR                  |
| PET positive | 33              | 67% (22) | 33% (11) | 19                  |

**AGRESSIEF DIFFUUS  
GROOTCELLIG  
B CEL LYMFROOM**

**BEHANDELING**

# **DIFFUUS GROOTCELLIG B-CEL LYMFOMEN**

## **Stadium I:**

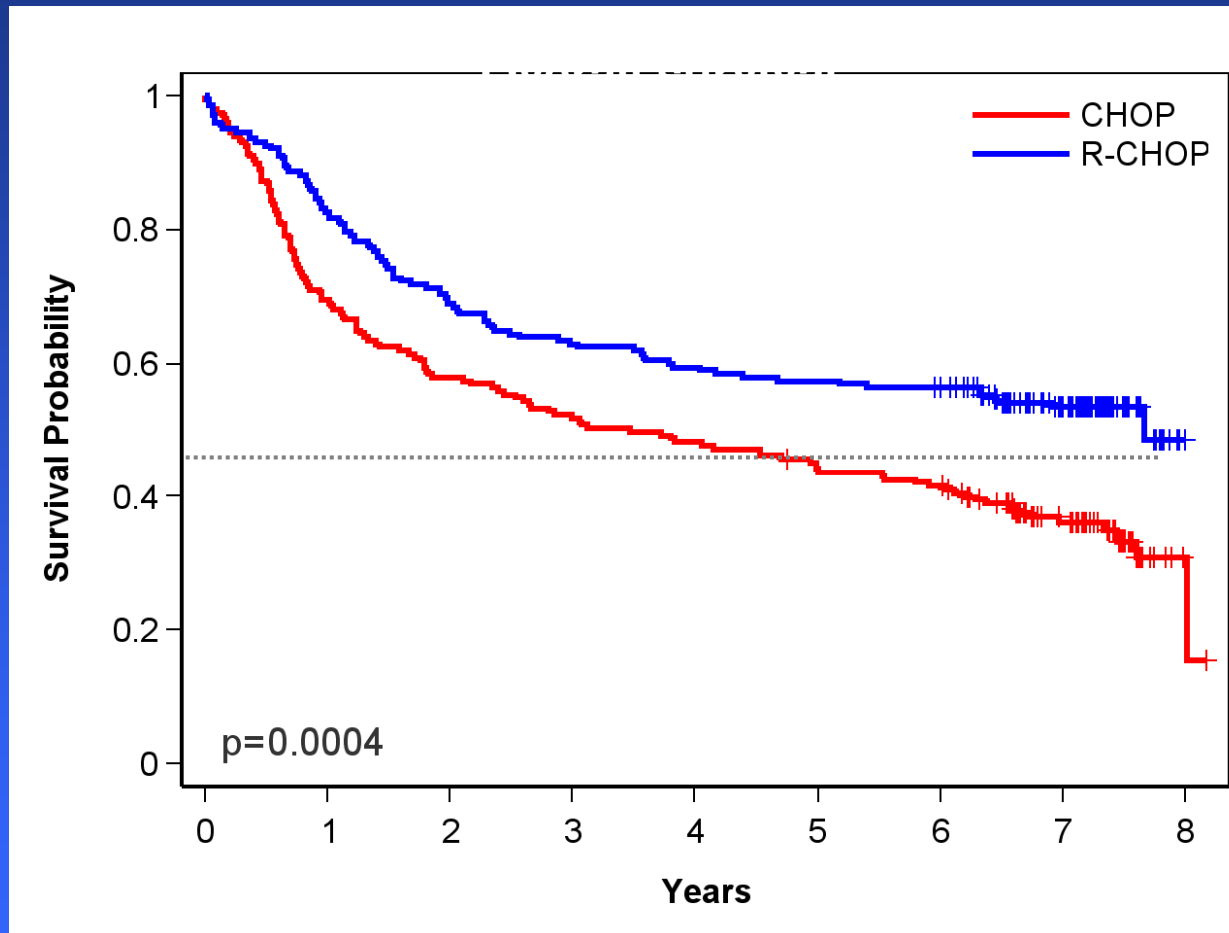
- **3x R-CHOP + involved field radiotherapie**
- **80% genezing**

## **Stadium II-IV:**

- **6-8 x R-CHOP**
- **60% genezing**



# OVERLEIVING NA CHOP VERSUS RITUXIMAB-CHOP



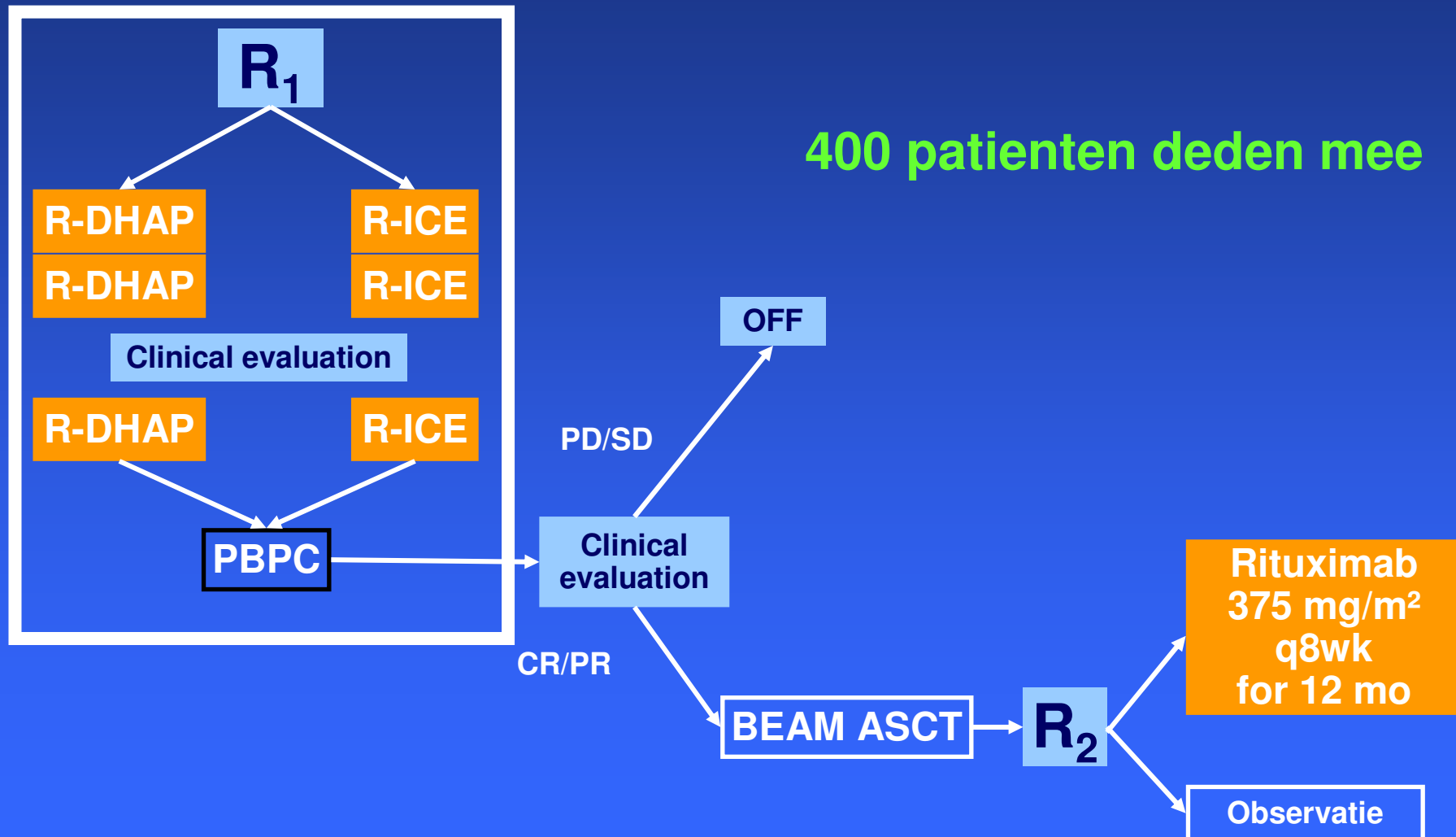
# **RITUXIMAB-CHOP ELKE 2 OF 3 WEKEN?**

**Resultaten van 2 grote, gerandomiseerde studies uit Engeland en Frankrijk (2011):**

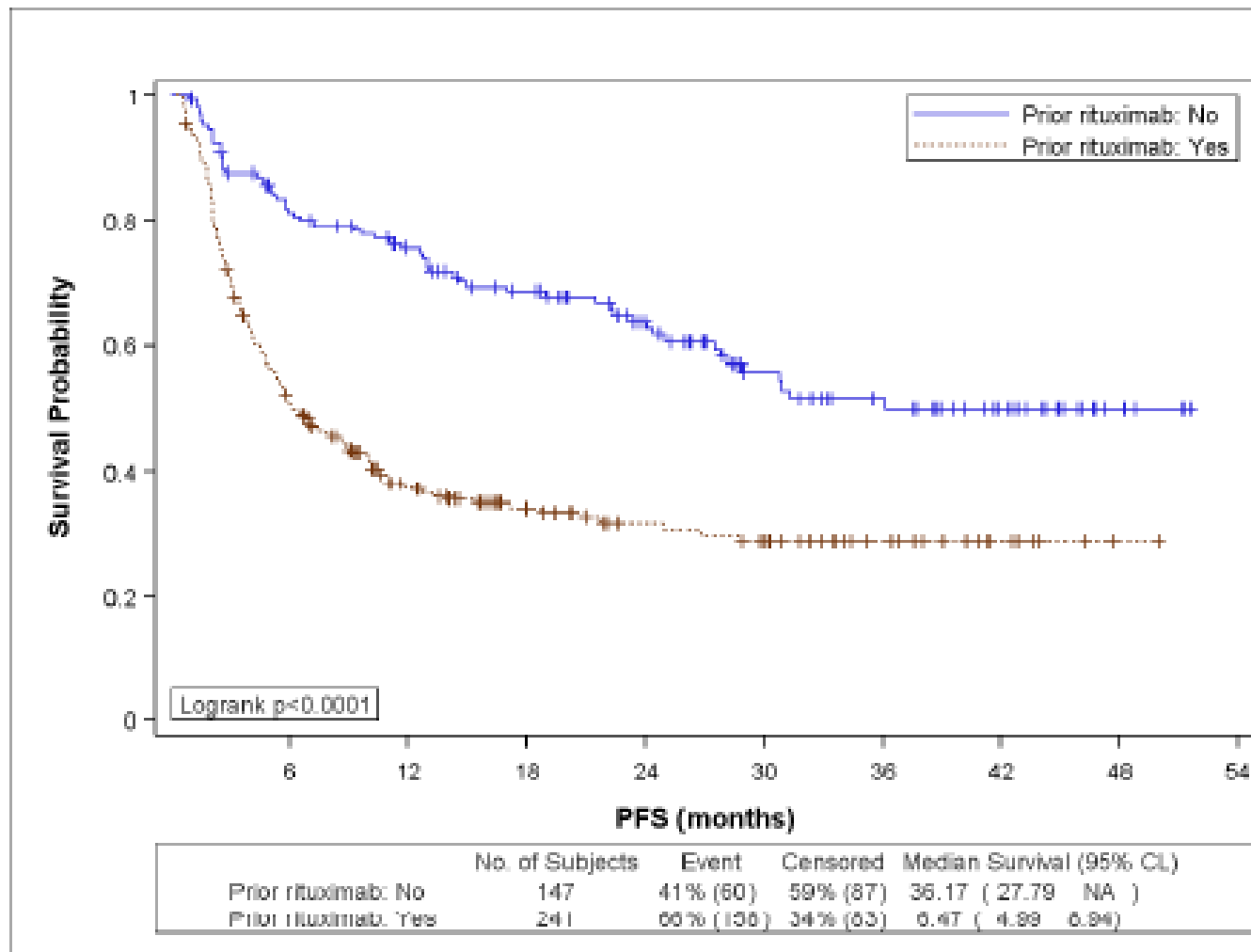
- Geen verschil in effectiviteit !**
- R-CHOP elke 2 weken: mét groeifactor (Neupogen / G-CSF): minder bijwerkingen (infecties!) dan bij R-CHOP elke 3 weken**

**BEHANDELING VAN RECIDIEF  
DIFFUUS GROOTCELLIG  
B-CEL LYMFROOM**

# CORAL STUDIE: R-ICE VERSUS R-DHAP GEVOLGD DOOR AUTOLOGE SCT ± RITUXIMAB ONDERHOUD

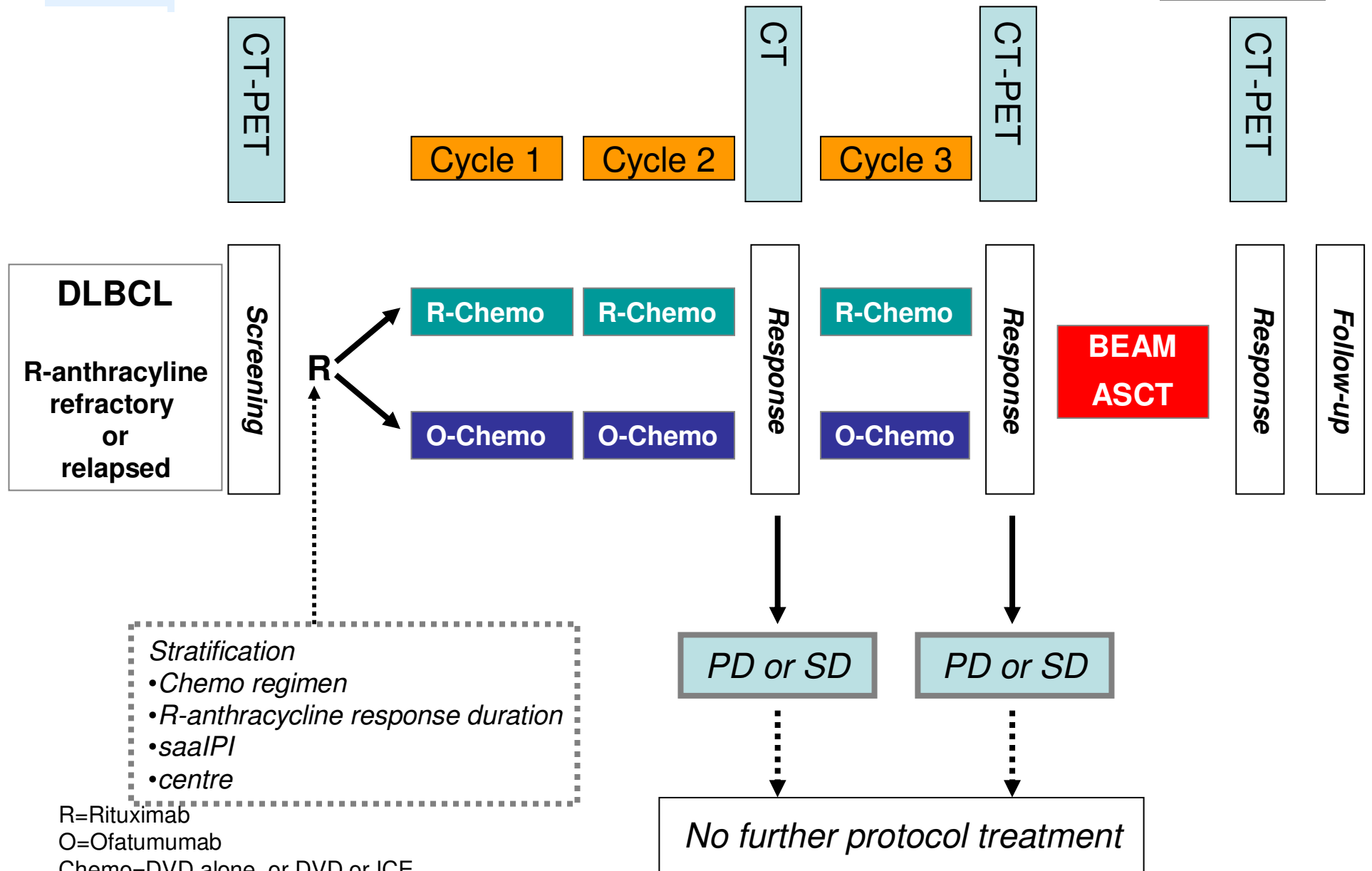


## FIGURE 4.5-17 EXPLORATORY ANALYSES – PROGRESSION-FREE SURVIVAL ACCORDING TO PRIOR RITUXIMAB (INDUCTION ITT)



San Francisco December, 2008 / Coral study C. Gisselbrecht

# ORCHARRD/HOVON 98: STUDIE OPZET



R=Rituximab  
 O=Ofatumumab  
 Chemo=DVD alone, or DVD or ICE  
 Cycle=21 days

# NIEUWE ANTI-CD20 ANTILICHAMEN: EFFEKT IN FOLLICULAIR LYMFOOM PATIENTEN REFRACTAIR VOOR RITUXIMAB

Monoclonal  
antibody

ORR

Ocrelizumab

1/6

(17%)

GA101 (Afutuzumab)

- low dose

1/13

( 8%)

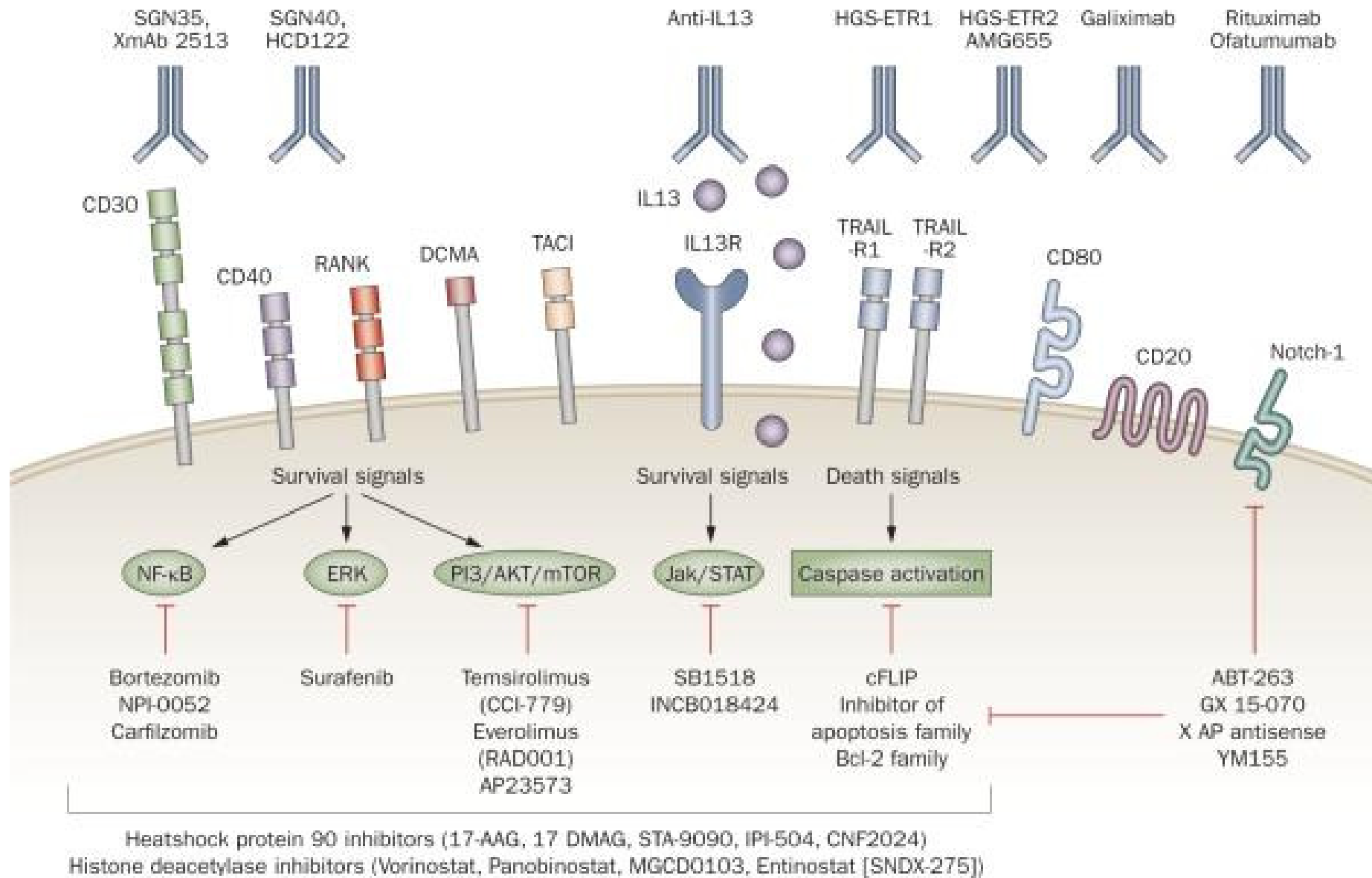
- high dose

6/11

(55%)

ORR: overall response rate

# GERICHTE BEHANDELING VOOR LYMFOOM



Younes, A., Nature Rev . Clin. Oncol. 8, 85-96 (2011)



# **NIEUWE MEDICIJNEN VOOR DE BEHANDELING VAN NHL**

| <b>Class</b>                           | <b>Drugs</b>  | <b>Target</b>  |
|--|---|--|
| - <b>MCA / ADC</b>                     | <b>Many</b>   | <b>Different B-cell antigens<br/>Anti CD79b – MMA/E</b>        |
| - <b>Signaling pathway inhibition</b>  | <b>Fostamatimib<br/>PCI-32765<br/>CAL-101 / -120<br/>Everolimus et al.<br/>SAR 245409</b> | <b>Syk<br/>BtK<br/>PI3K<br/>mTOR<br/>PI3K + mTOR</b>           |
| - <b>Proteasome inhibition</b>         | <b>Bortezomib<br/>Carfilzomib<br/>MLN-9708</b>  | <b>Proteasome</b>  |
| - <b>Pro-apoptotic small molecules</b> | <b>ABT-263<br/>AT-101<br/>YM-155<br/>APO2L/TRAIL</b>                                      | <b>Bcl-2 family<br/>Bcl-2 family<br/>Survivin<br/>DR4, DR5</b> |
| - <b>Anti-angiogenic</b>               | <b>Lenalidomide</b>   | <b>Microenvironment</b>  |

# 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 welke tot continue, ongeremde celdeling aanzetten**
  - **Minder vroege / late schade aan normale weefsels (?)**



# LUNENBURG LYMPHOMA PHASE I/II CONSORTIUM LLPC



Opgericht in 2009







# LUNENBURG LYMPHOMA PHASE I/II CONSORTIUM LLPC



# DEELNEMERS LUNENBURG LYMPHOMA PHASE I/II CONSORTIUM (LLPC)

Erasmus MC: Elly Lugtenburg<sup>1</sup>  
Jeanette Doorduijn<sup>1</sup>  
Sarah Lonergan<sup>2</sup> (tevens lid Steering Committee)

UMCG: Gustaaf van Imhoff<sup>1</sup> (vice-voorzitter)  
Miriam Gelderloos<sup>3</sup>

VUMC: José Zijlstra<sup>1,4</sup>  
Martine Chamuleau<sup>1</sup> (penningmeester)  
Yvonne den Hartog<sup>3</sup>  
Daphne de Jong<sup>5</sup>

AvL/NKI: Jan Paul de Boer<sup>1</sup>  
Martijn Kerst<sup>1</sup>  
Lidwina Wever<sup>2</sup>

UMCN: Wendy Stevens<sup>1</sup>  
John Raemaekers<sup>1</sup>  
Jackie Droste<sup>2</sup>

AMC: Marie José Kersten<sup>1</sup> (secretaris)  
Arnon Kater<sup>1</sup>  
Marjolein Spiering<sup>2</sup> (tevens lid Steering Committee)  
Ton Hagenbeek<sup>1</sup> (voorzitter)

**Jelle Meinema, project manager tot 1-6-2012**

1 Hematoloog  
2 Hoofd Trialbureau  
3 Trial Manager

4 Nucleaire geneeskunde/PET scans  
5 Lymfoom Patholoog



# LUNENBURG LYMPHOMA PHASE I/II CONSORTIUM

- **Opgericht in oktober 2009 op landgoed “Lunenburg” te Langbroek met startsubsidie van het Van Vlissingen Lymfoom Fonds.**
- **“Unmet need” om gezamenlijk – met minimale vertraging – “first in man”/fase I-II studies uit te voeren.**
- **Targets:**
  - non-Hodgkin lymfoom (T/B; alle subtypen)
  - Hodgkin lymfoom
  - CLL
- **Reeds vele individuele contacten met biotech- en farma bedrijven in Europa, Verenigde Staten en Japan / vele “nieuwe” companies actief benaderd.**

# LLPC STUDIES 2010-2012

## 1. Gesloten studie:

- **Novartis HCD122 / Lucatumumab** i.c.m. Bendamustine: Een fase I studie in patiënten met CD40+ folliculair lymfoom refractair voor Rituximab

## 2. Huidige studies

- **Sanofi Aventis ARD12130 / gecombineerde PI3K/mTOR inhibitor; oraal**: Een fase II studie in patiënten met recidief / refractair mantelcel lymfoom, folliculair lymfoom, CLL of small lymphocytic lymphoma
- **Novartis COEB071X2101 / Protein Kinase C inhibitor; oraal**: Een fase I dosis-escalatie studie in patiënten met CD79-mutant DLBCL
- **Genentech DCS4968g / anti-CD79b-MMA/E i.v.**: Een fase I / II studie in recidief/refractair B-cel NHL/CLL
- **Gilead GS-US-315-0102; GS-9820 / PI3 kinase inhibitor, oraal +/- Rituximab**. Een fase I dosis-escalatie studie in patiënten met recidief / refractair indolent B-cel NHL, DLBCL, mantelcel lymfoom, Hodgkin lymfoom of CLL (exclusief LLPC)

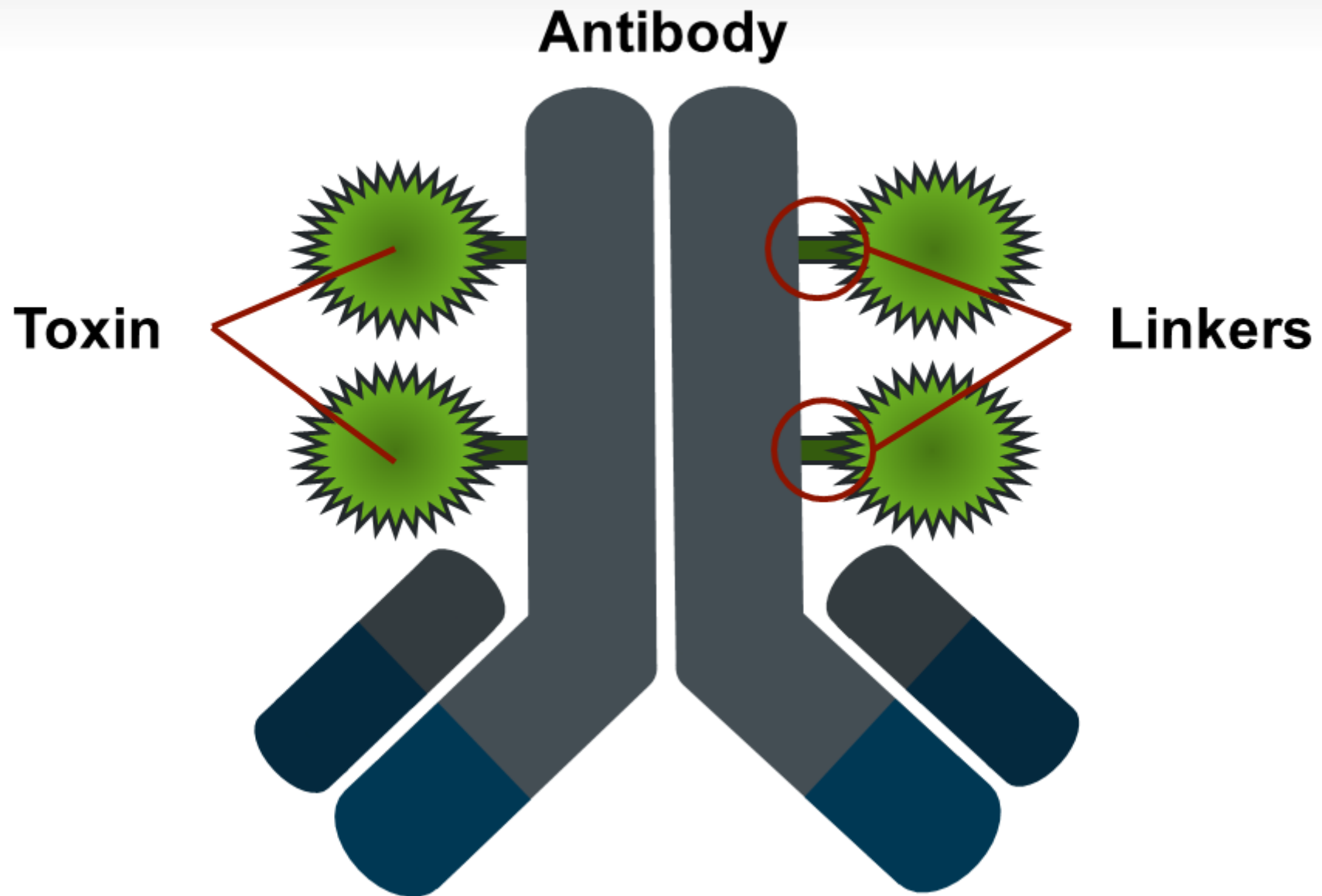
## LLPC STUDIES 2010-2012 (cont'd)

### 3. Geplande studies:

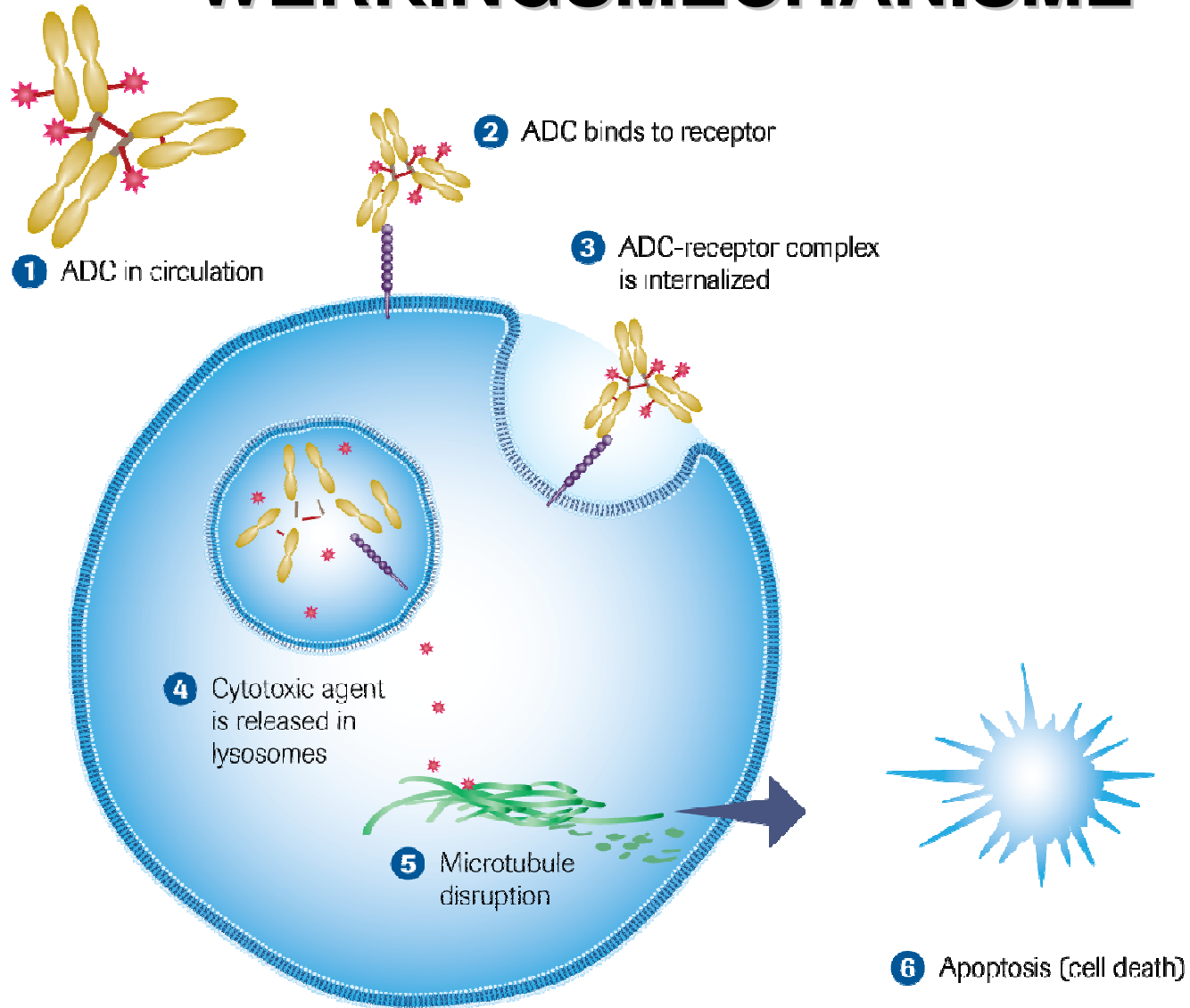
- **Kirin Pharma**, protocol 0761-007: Een fase II studie met het **anti-CCR4 monoclonaal antilichaam i.v.** in patiënten met voorbehandeld perifeer T-cel lymfoom (PTCL)
- **Genentech**, studie GO27834. Gerandomiseerde fase II studie waarbij **anti-CD79b-MMA/E + Rituximab** wordt vergeleken met **anti-CD22-MMA/E + Rituximab** in patiënten met recidief of refractair folliculair NHL of DLBCL



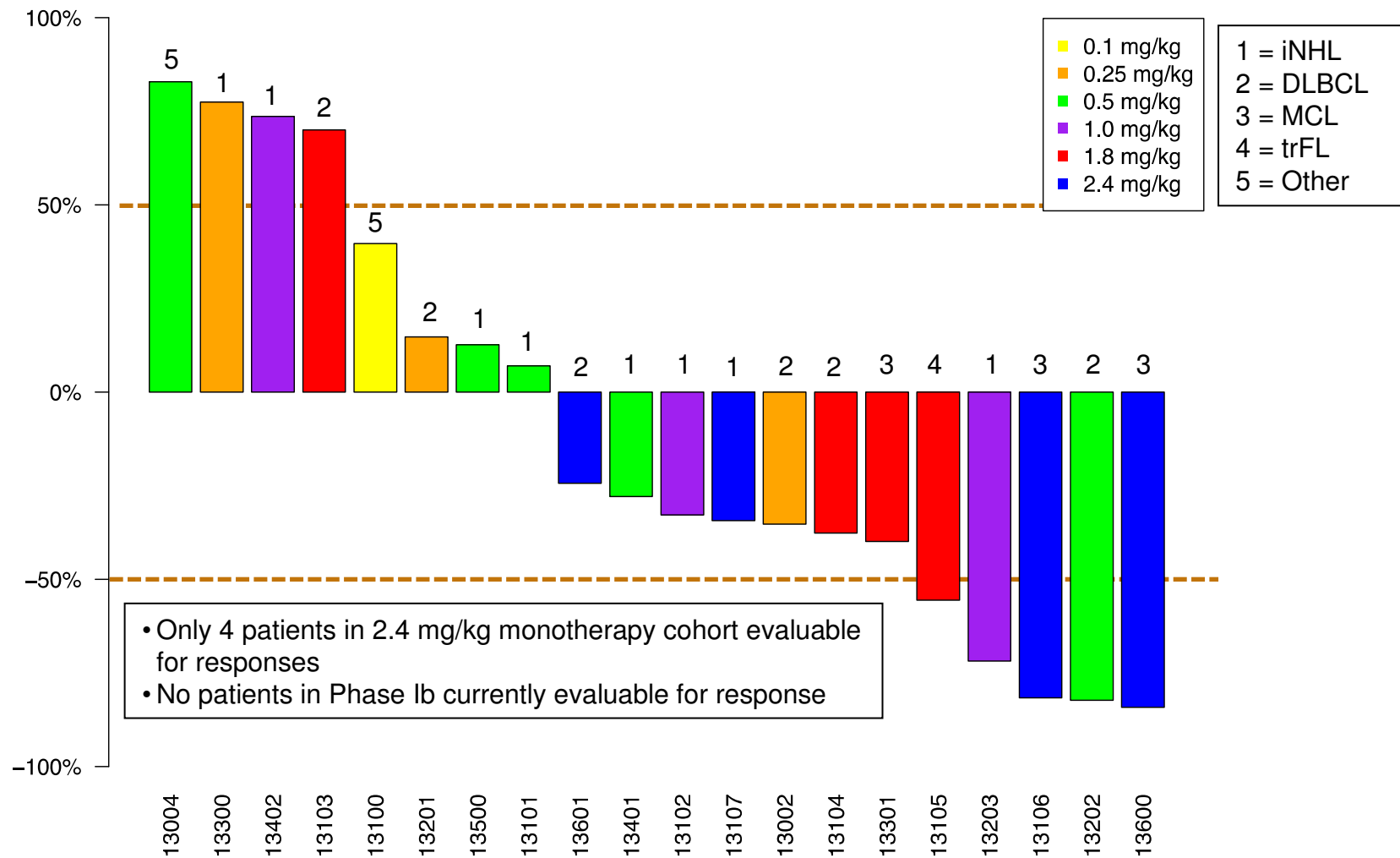
# 3 Components



# ANTILICHAAM-DRUG CONJUGAAT: WERKINGSMECHANISME



# ANTI-CD79b GEKOPPELD AAN HET CYTOSTATICUM MMA/E IN NON-HODGKIN LYMFoom



12/20 response (60%); 5/12 PR (42%) and 7/12 MR (58%)

Genentech, SF, USA



## Contact

- Via behandelend hematoloog
- Website : [www.HOVON.nl](http://www.HOVON.nl) (Werkgroep LLPC)
  - o.a. informatie lopende studies
- E-mail : [llpc@amc.nl](mailto:llpc@amc.nl)



**LYMMCARE**

LYMPHOMA AND MYELOMA CENTER  
AMSTERDAM