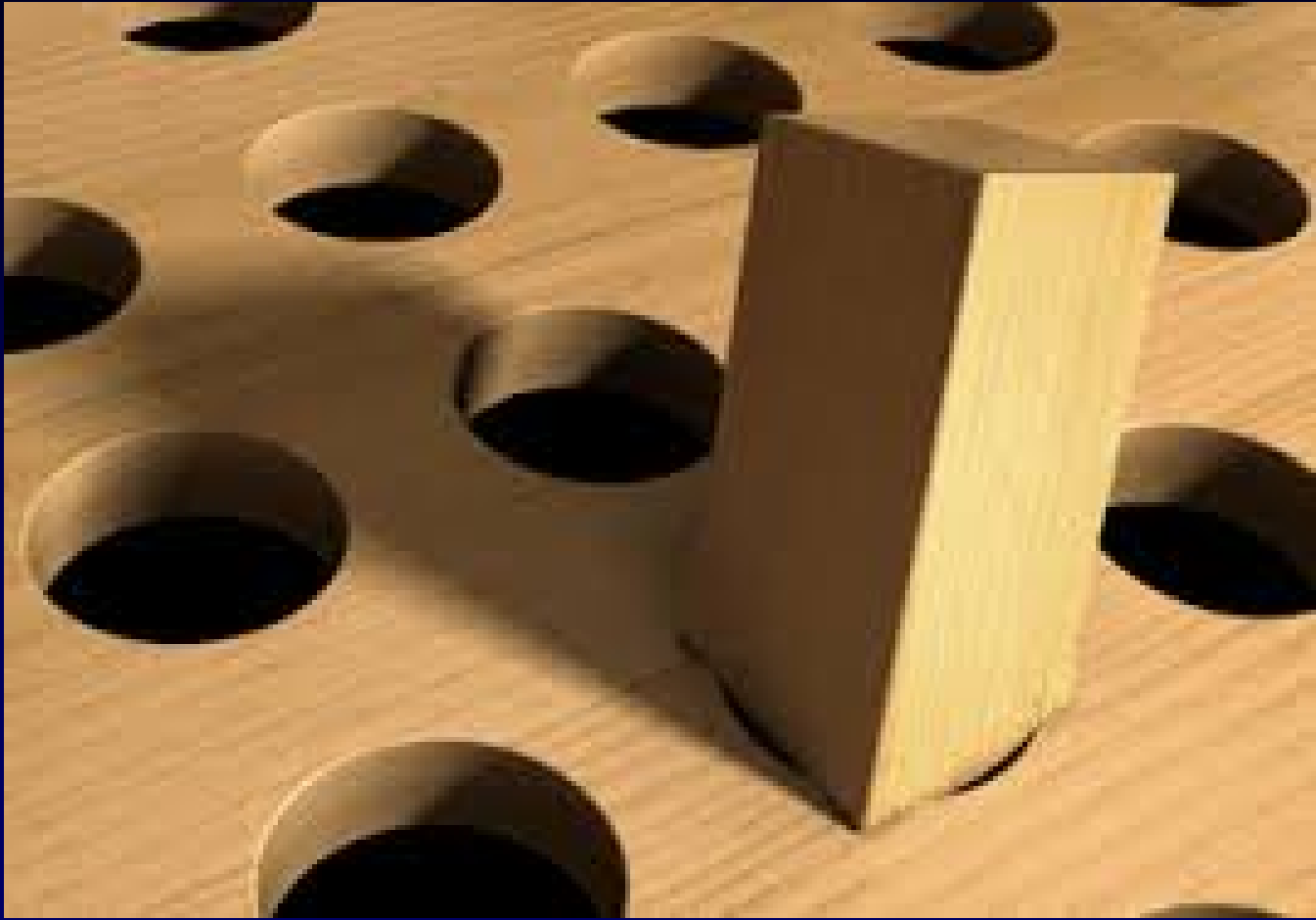


Non-Hodgkin Lymfomen: naar therapie op maat ?

LYMMCARE Patiëntensymposium

13 november 2014

Rien van Oers

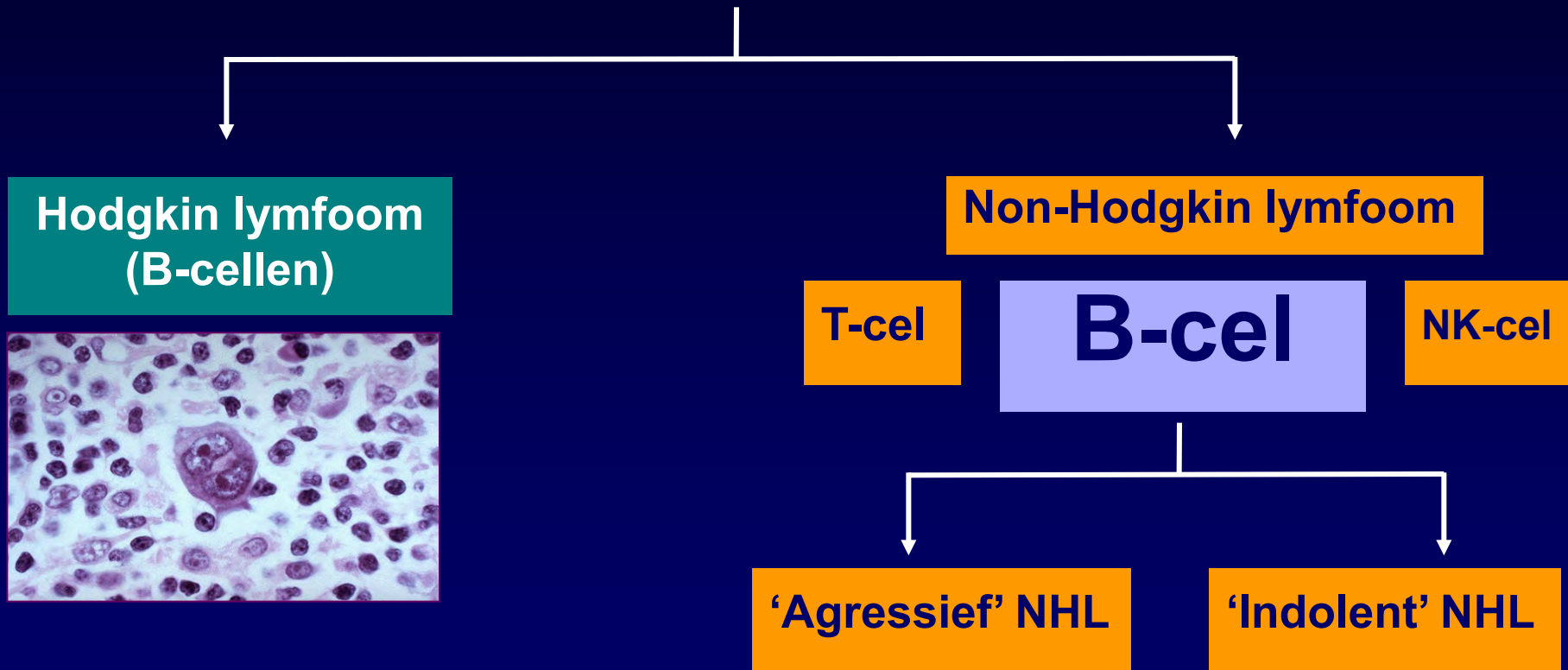


non-Hodgkin lymfomen

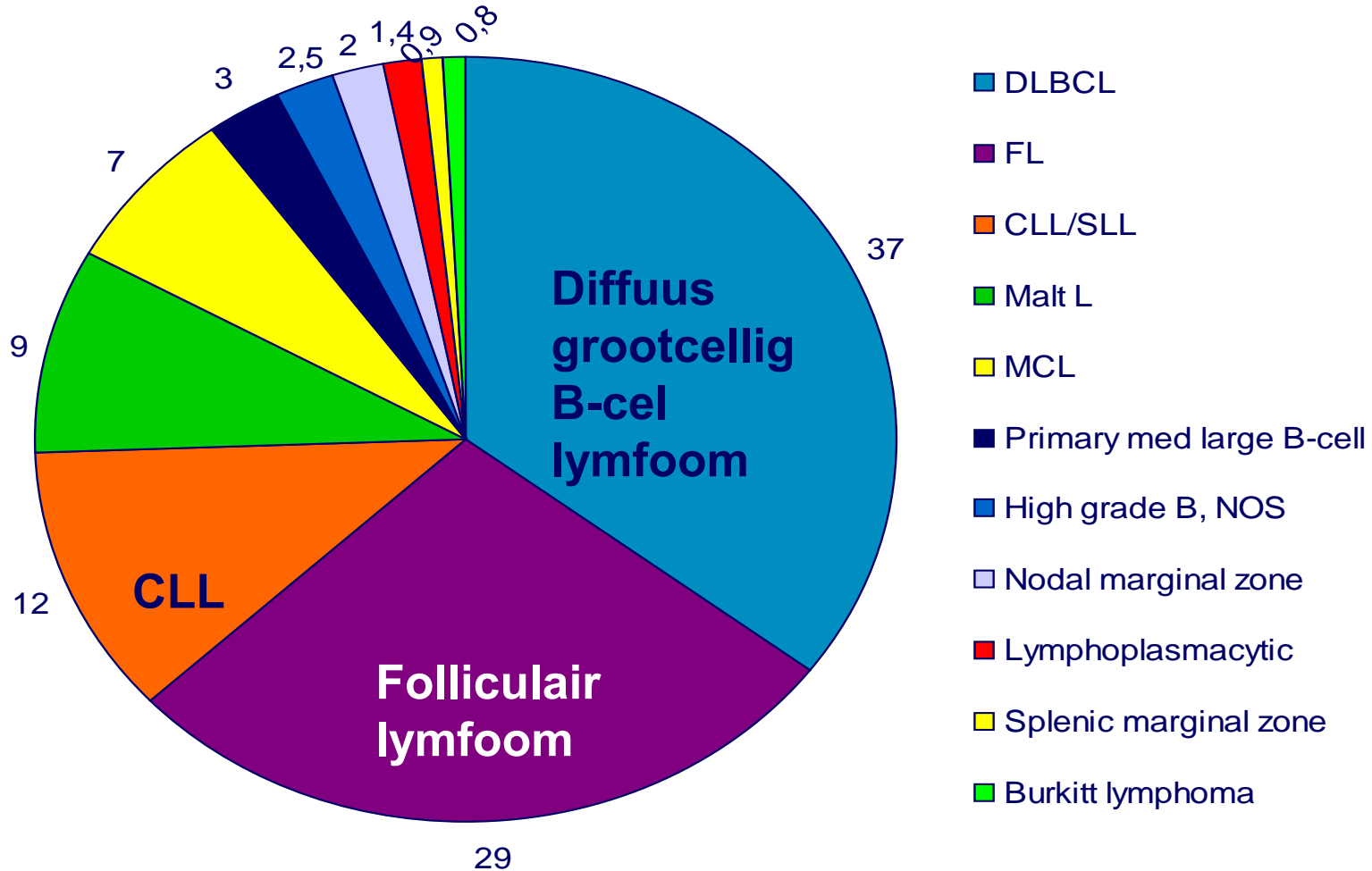
- **Inleiding: indeling non-Hodgkin lymfomen**
- **Behandeling anno 2014**
- **Nieuwe ontwikkelingen**
 - **Welke soorten nieuwe behandelingen komen eraan?**
 - **Hoe werken deze nieuwe behandelingen?**

Lymfoom = lymfklierkanker

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



Soorten B-cel lymfoom

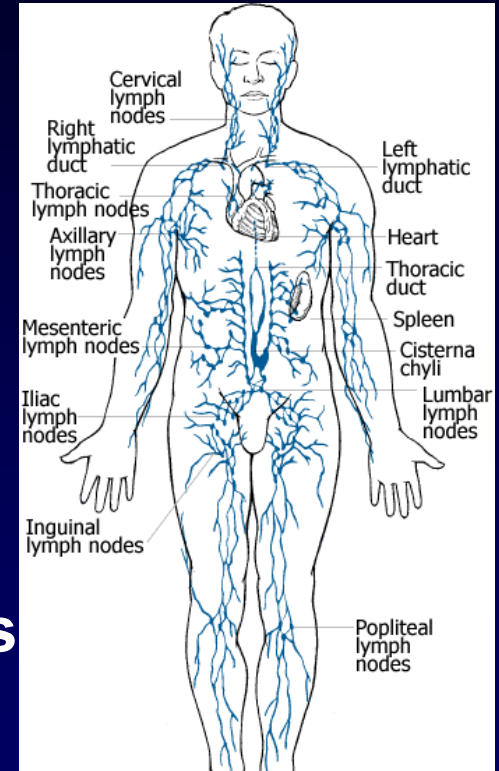


Meer dan 40 verschillende typen NHL: weerspiegeling van de complexe ontwikkeling en uitrijping van normale (B) lymfocyten

Non-Hodgkin lymfoom

symptomen/ klachten

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



Zonder verder onderzoek is nooit met zekerheid vast te stellen of een vergrote klier goedaardig of kwaadaardig is!

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**
 - kenmerkende mutaties aanwezig?

Waarom willen we al deze details weten?

Waarom is dit belangrijk?

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

1+2+3: essentieel voor therapie op maat !

non-Hodgkin lymfomen

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

Behandeling van non-Hodgkin lymfomen (beperkt) maatwerk anno 2014

- **Welk type lymfoom?**
 - **Indolente lymfomen** (folliculair lymfoom)
 - **Agressieve lymfomen** (diffuus grootcellig lymfoom)
- **Uitgebreidheid (stadium)**
- **Welke lokalisaties?**
- **Welke behandeling is mogelijk?**

Behandeling van non-Hodgkin lymfomen anno 2014

Indolente lymfomen

- Stadium I(II): bestraling
- Stadium II-IV:
 - geen klachten: ‘wait and see’
 - Klachten/toename: **immuno-chemotherapie**
8x Rituximab (R) +CVP (of R-CHOP), gevolgd
door **onderhoudstherapie rituximab**
gedurende 2 jaar (folliculair lymfoom)

Behandeling van non-Hodgkin lymfomen anno 2014

Agressieve lymfomen

- Stadium I 3x R-CHOP + bestraling
- Stadium II-IV 6-8 x R-CHOP
- Hier dus geen onderhoudstherapie!

non-Hodgkin lymfomen

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

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van non-Hodgkin lymfomen

- Belangrijke input van moleculair biologen vanuit het laboratorium:
 - Specifieke blokkade van signaalpaden die tot continue, ongeremde celdeling aanzetten
 - Direct activeren van geprogrammeerde celdood
 - Blokkade van groei bevorderende tumor micro-omgeving
- Behandeling toegespitst op de individuele patiënt gebaseerd op zijn/haar specifieke lymfoom kenmerken (“personalized cancer care”)

Behandeling van kwaadaardige bloedziekten: het verleden

- Chemotherapie
- Confectiewerk
“One size fits all”

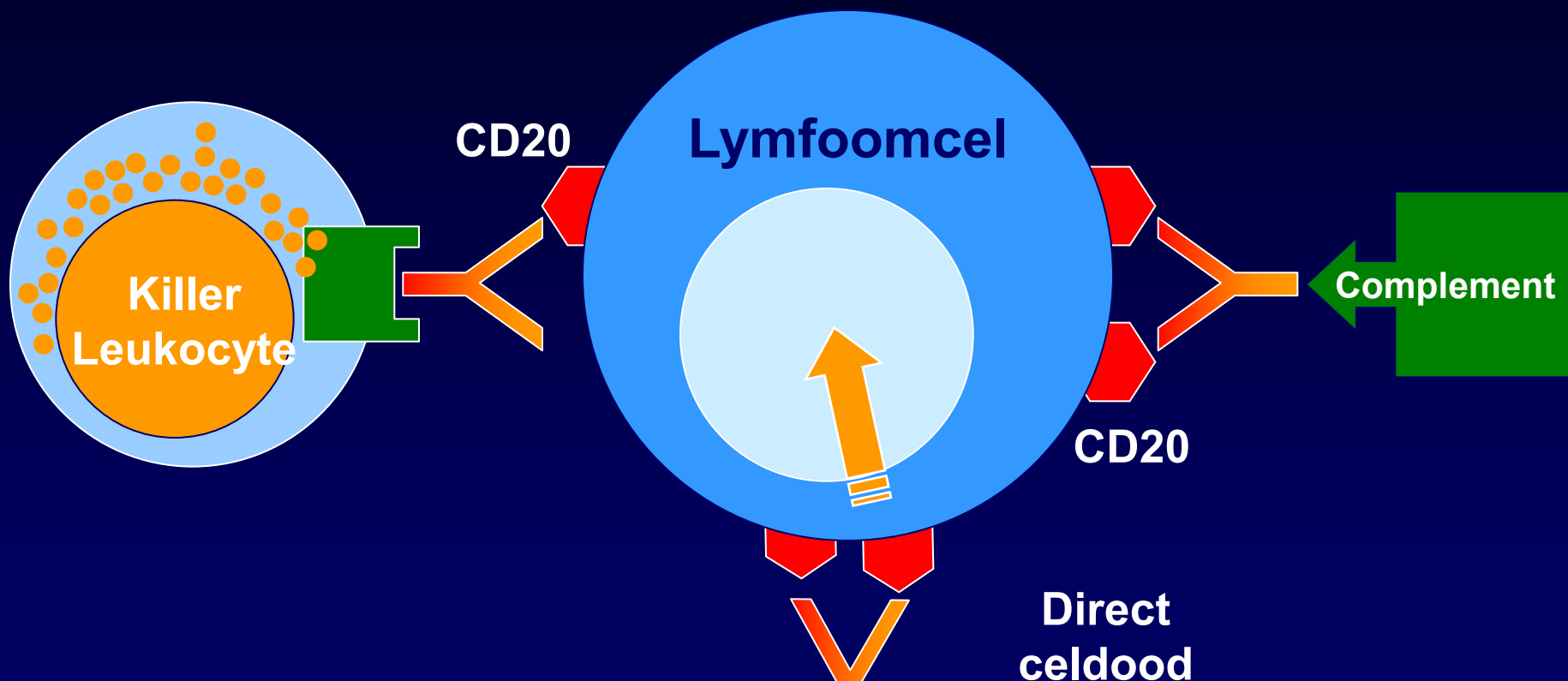


Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van non-Hodgkin lymfomen

- Nieuwe monoclonale antistoffen
 - Tegen CD20 (ipv rituximab)
 - Tegen andere oppervlakte moleculen van lymfoom cel

Anti-CD20 (Rituximab)

Antistoffen werken heel anders dan chemotherapie



Rituximab: standaard i.c.m. chemotherapie

Nieuwe anti-CD20 antistoffen zijn/worden ontwikkeld

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

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van non-Hodgkin lymfomen

- Nieuwe monoclonale antistoffen
 - Tegen CD20 (ipv rituximab)
 - Tegen andere oppervlakte moleculen van lymfoom cel
- Antibody drug conjugates

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

Antistof:

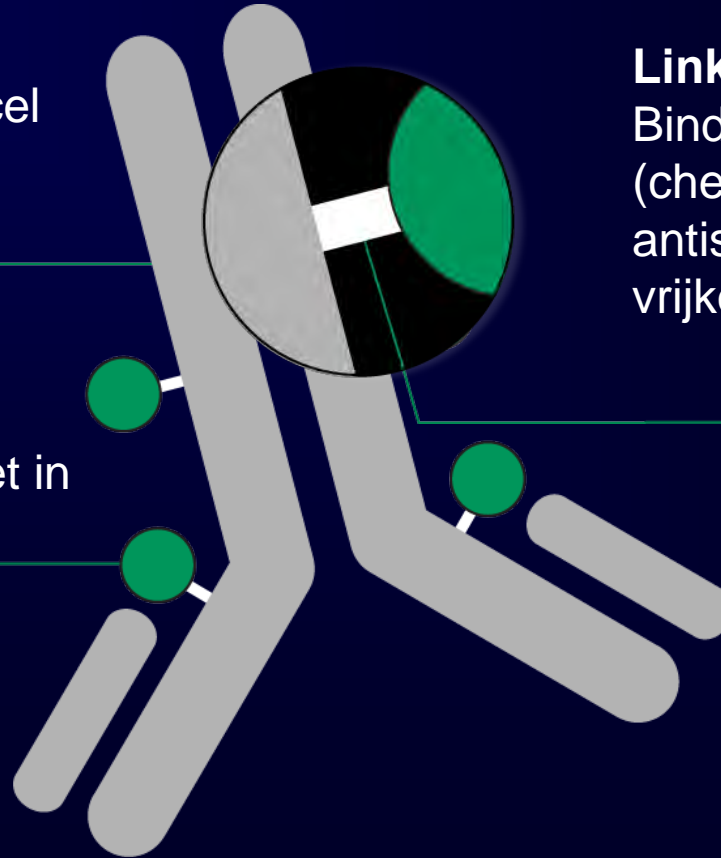
Specifiek voor de tumorcel
(niet/weinig op normale
cellen)

Cytotoxisch middel

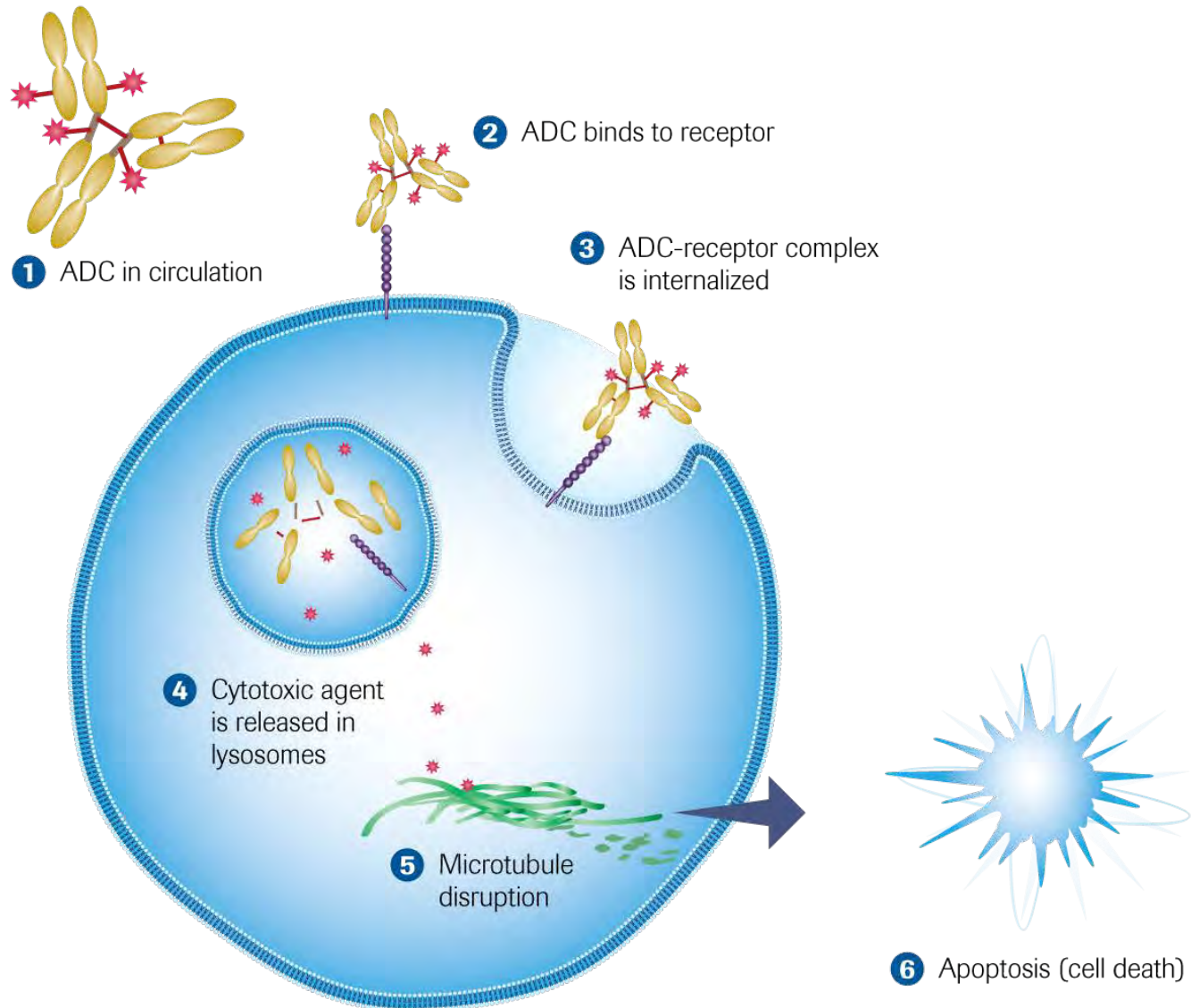
Doodt de tumorcel als het in
de cel wordt losgeknipt

Linker

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



ADC: Hoe werkt het?



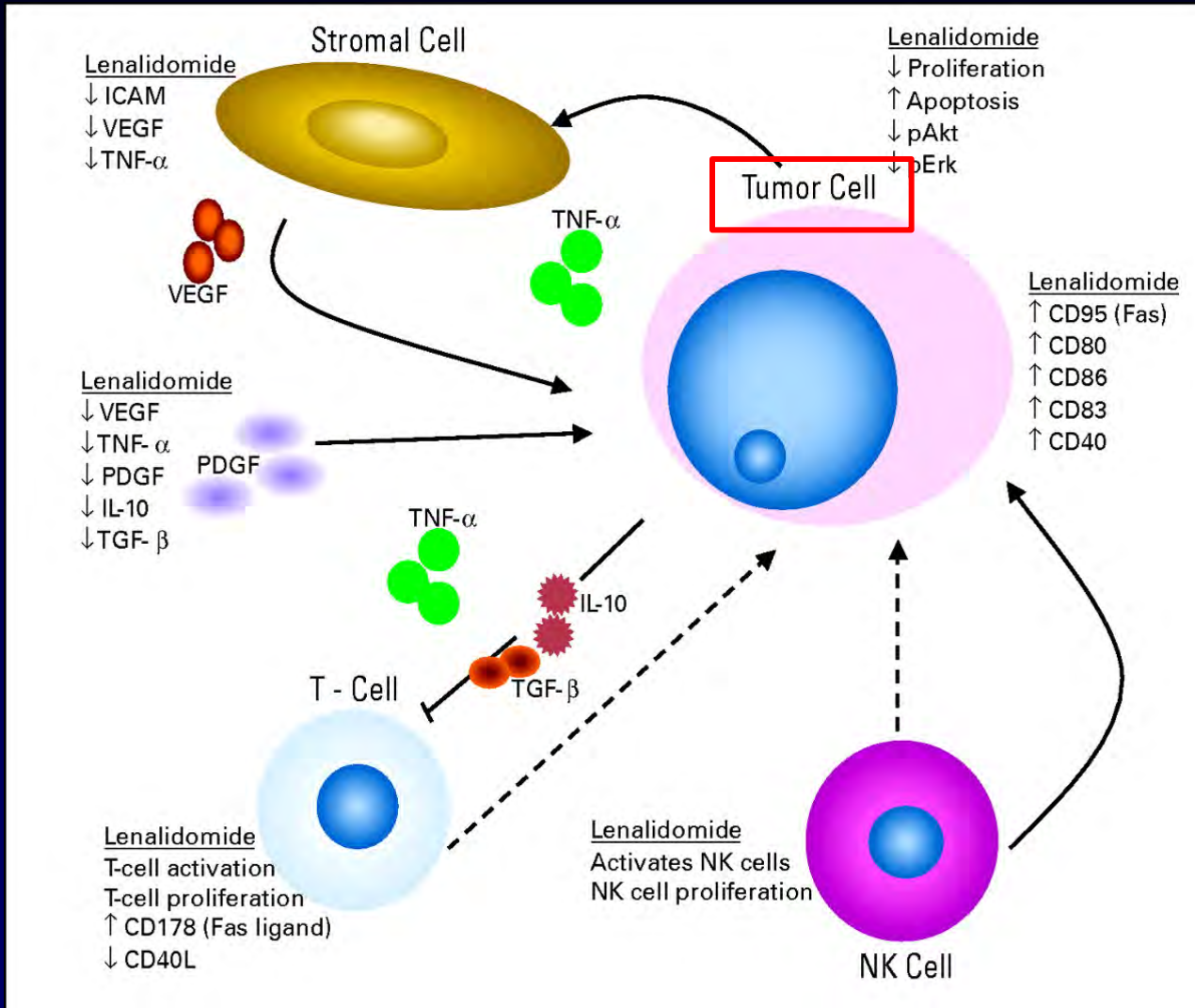
Antibody drug conjugates: stand van zaken

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

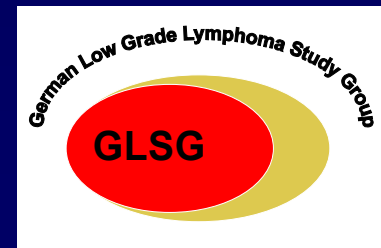
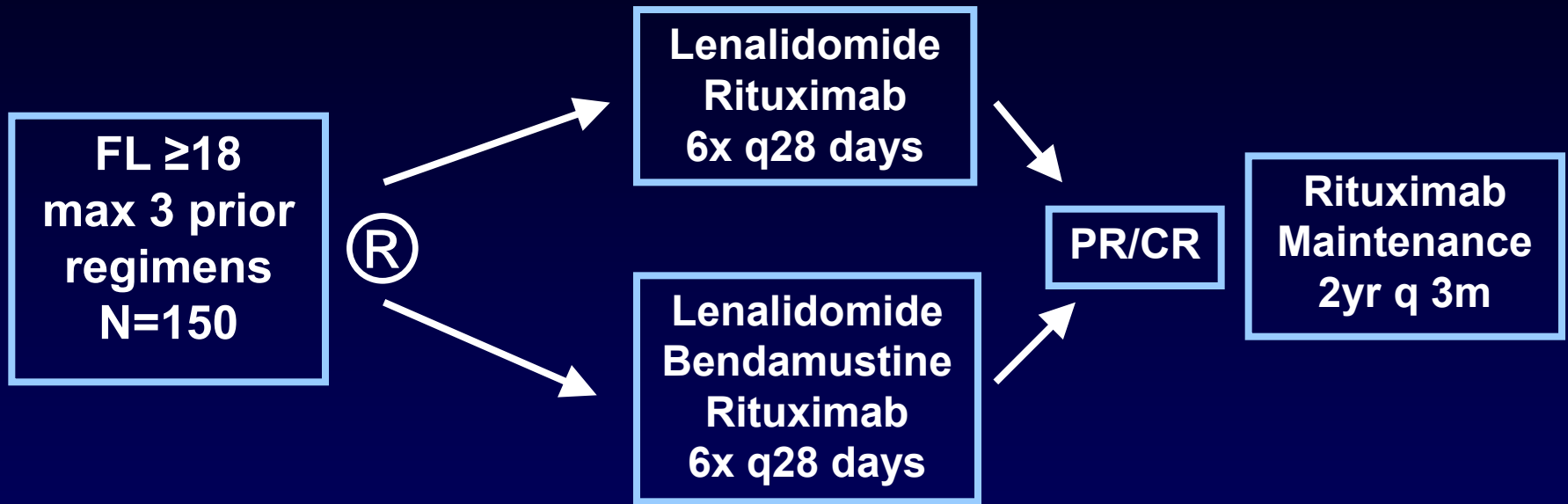
Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van non-Hodgkin lymfomen

- Nieuwe monoclonale antistoffen
 - Tegen CD20 (ipv rituximab)
 - Tegen andere oppervlakte moleculen van lymfoom cel
- Antibody drug conjugates
- Immuunmodulatoren (lenalidomide)

Lenalidomide: werkt op de tumorcel en op de omgeving



Re(B)eL studie (HOVON110):



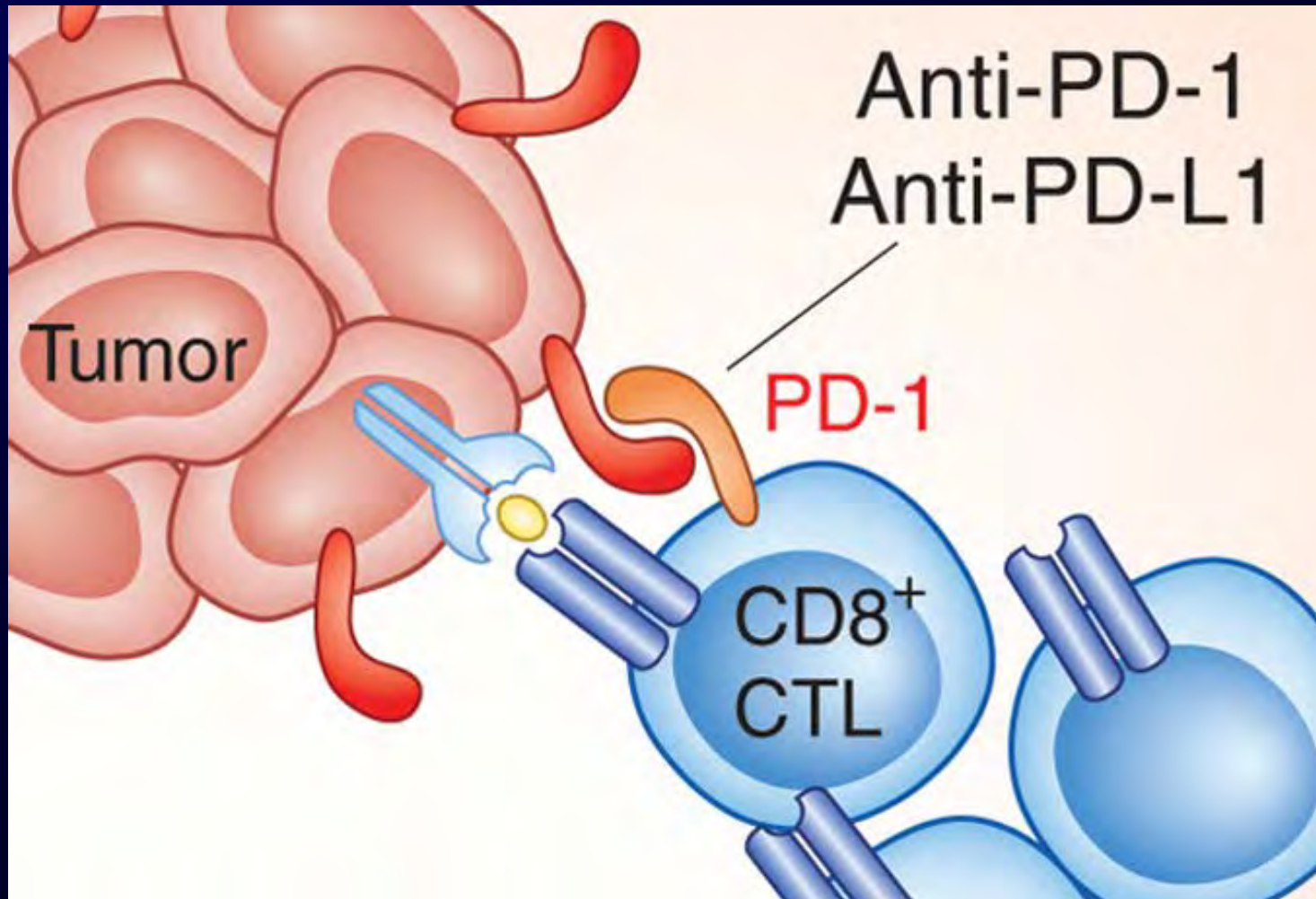
Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van non-Hodgkin lymfomen

- Nieuwe monoclonale antistoffen
 - Tegen CD20 (ipv rituximab)
 - Tegen andere oppervlakte moleculen van lymfoom cel
- Antibody drug conjugates
- Immuunmodulatoren (lenalidomide)
- Immunotherapie m.b.v. T cellen

Activeren van het eigen afweersysteem

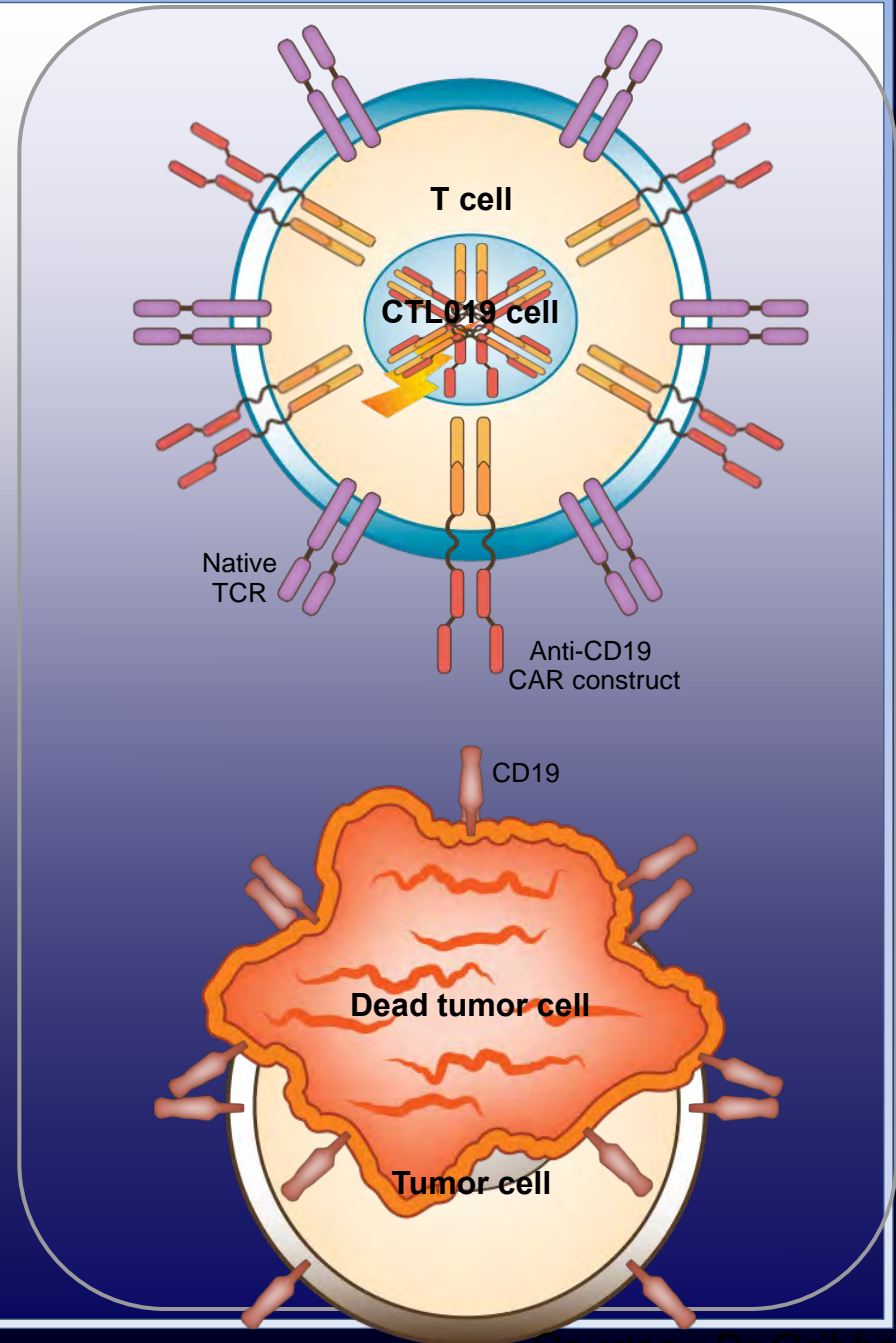
- Eigen afweercellen van een patiënt (T cellen) kunnen tumorcellen herkennen
- Deze T cellen worden echter afgeremd door tumor cellen

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

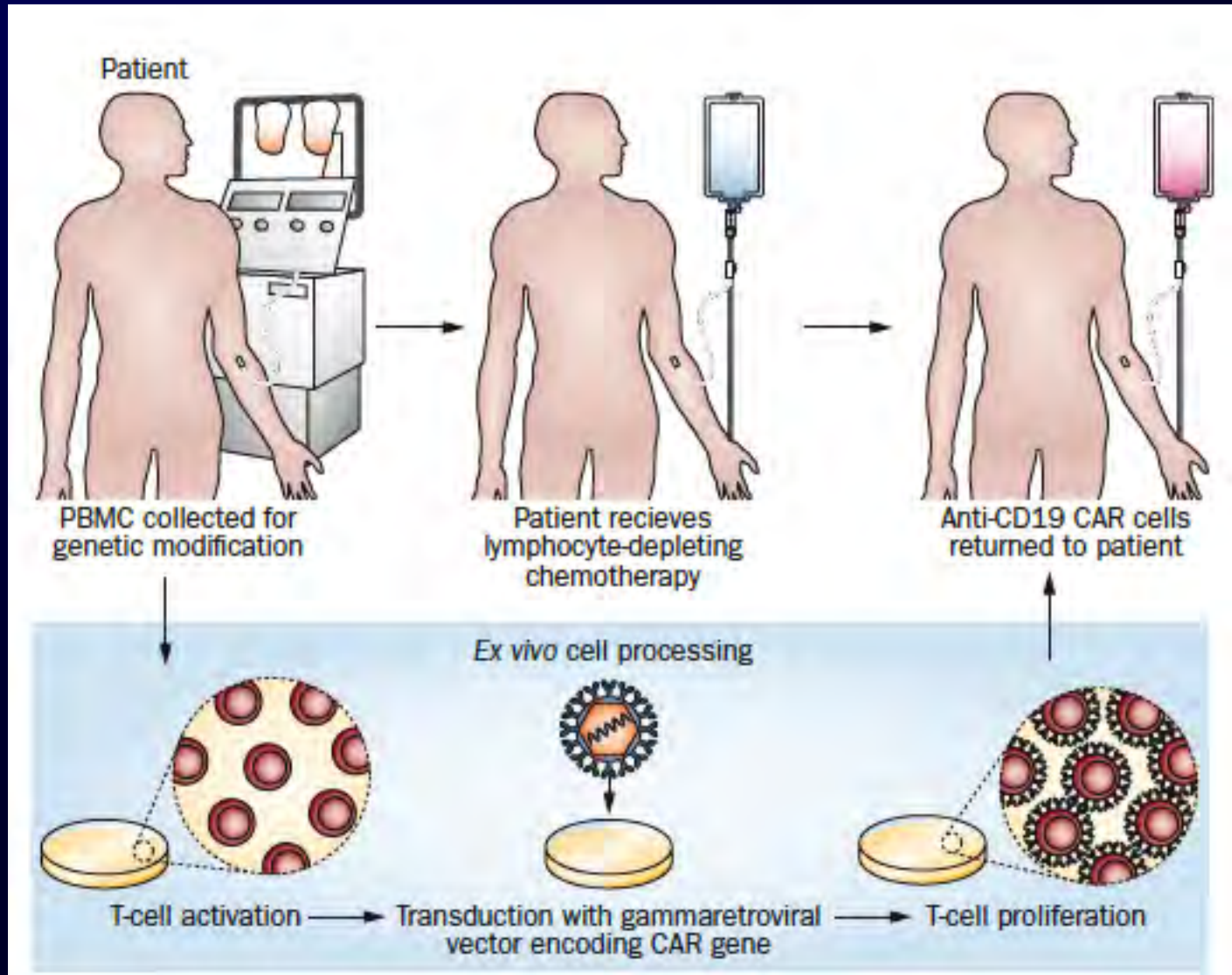


Chimeric Antigen Receptor T cellen (CAR-T cellen)

- 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



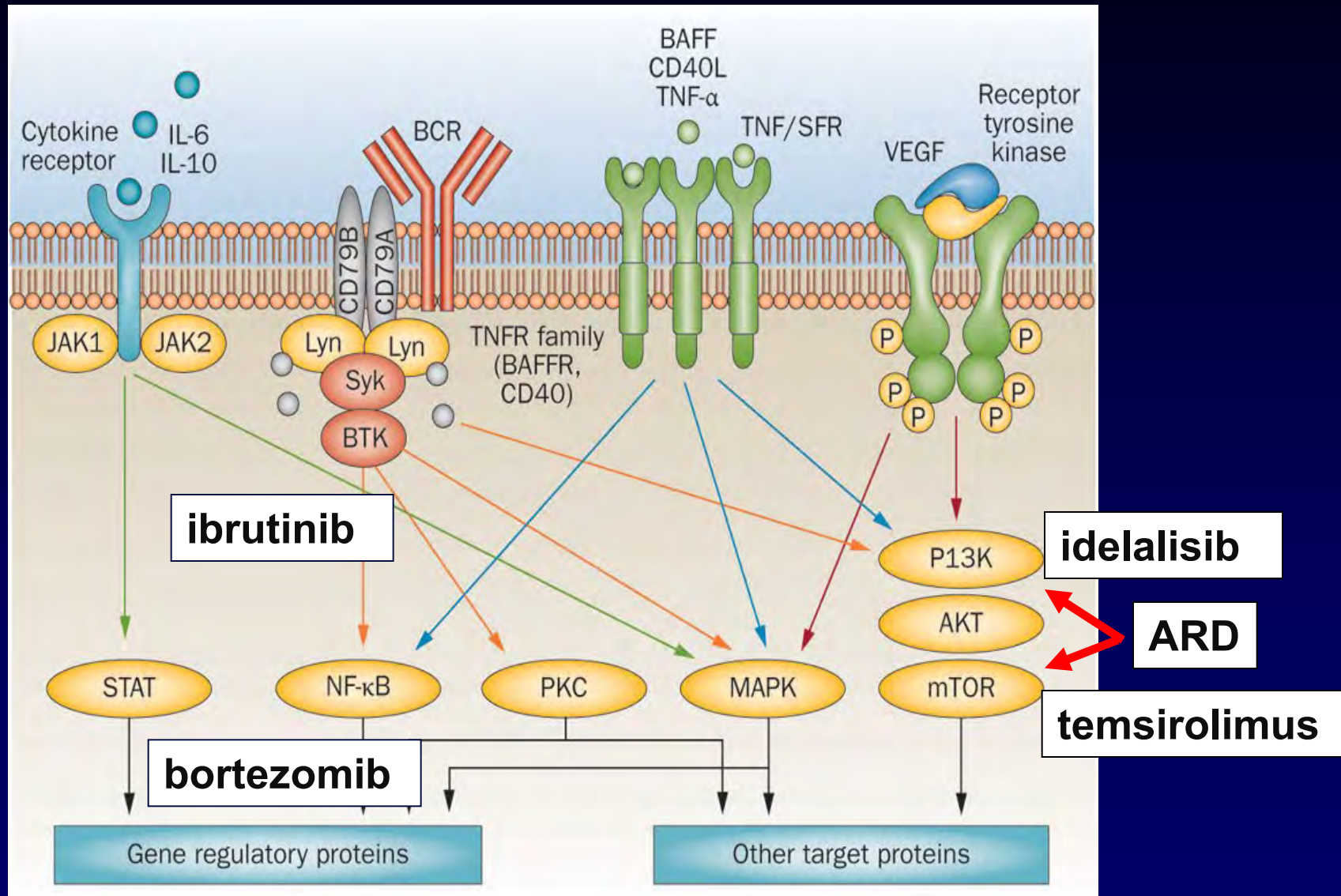
CAR-T cel therapie



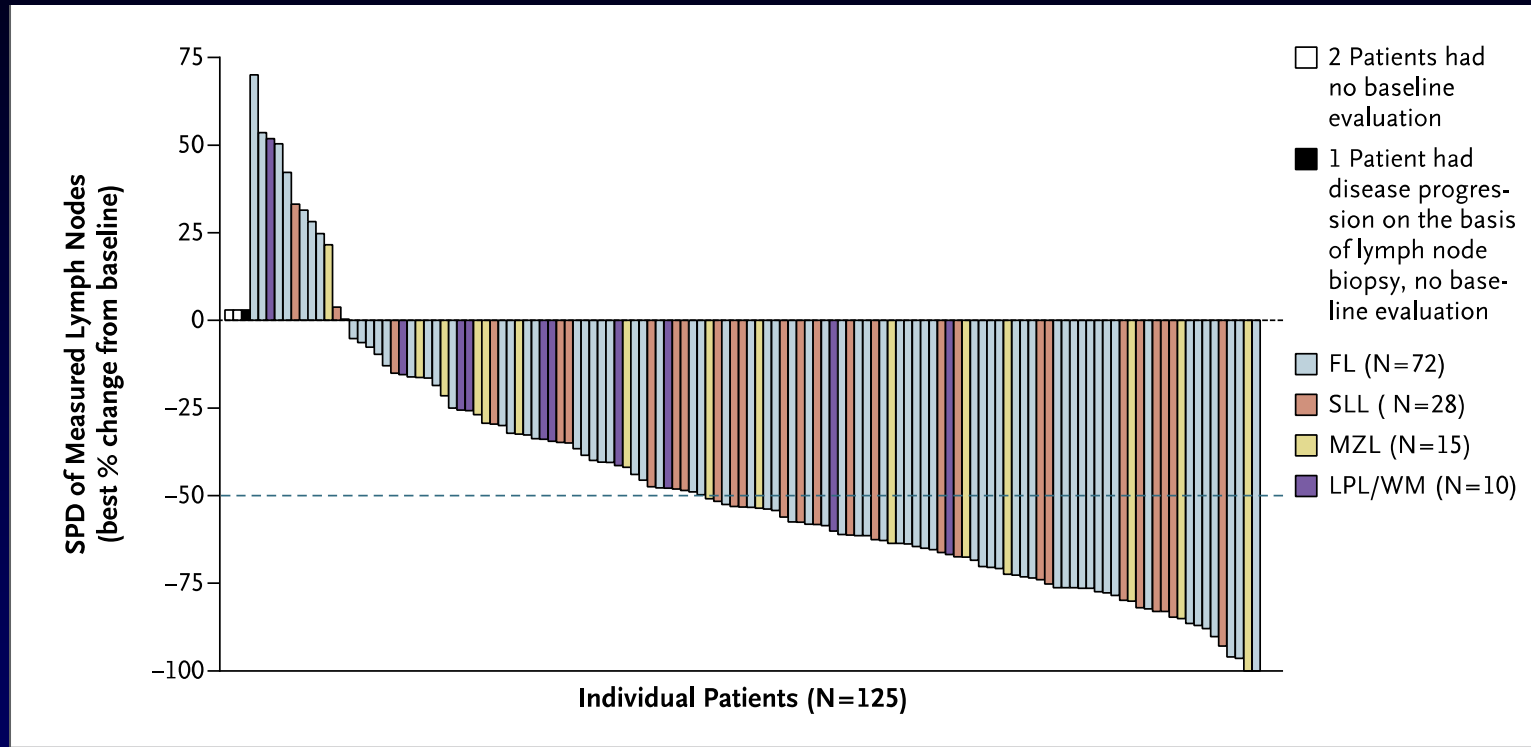
Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van non-Hodgkin lymfomen

- Nieuwe monoclonale antistoffen
 - Tegen CD20 (ipv rituximab)
 - Tegen andere oppervlakte moleculen van lymfoom cel
- Antibody drug conjugates
- Immuunmodulatoren (lenalidomide)
- Immunotherapie m.b.v. T cellen
- Gerichte moleculaire therapie (“Small molecules”)
 - blokkering signaalpaden in de lymfoomcel
 - remming overlevingsmoleculen in de lymfoomcel

“Small molecules”: onderbreking van signaalpaden in de lymfoomcel



Idelalisib bij patiënten met indolente non-Hodgkin lymfomen



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





Conclusies

- Veel nieuwe middelen (binnenkort) beschikbaar
- Nog veel onderzoek nodig naar:
 - Belang van de verschillende moleculaire afwijkingen in van de lymfomen
 - Oorzaken succes en falen behandeling
 - Beste combinatie/optimale behandelingsduur nieuwe middelen
- Behandeling in studieverband enorm belangrijk!



LUNENBURG LYMPHOMA PHASE I/II CONSORTIUM LLPC



Opgericht in 2011



iversitair Medisch Centru



TOEKOMST

- Behandeling toegespitst op de individuele patiënt, gebaseerd op zijn/haar specifieke lymfoom kenmerken (“personalized cancer care”)
- Specifieker gericht tegen lymfoomcellen, waardoor minder vroege / late schade aan normale weefsels

Niet één ziekte is zo vaak genezen in de media als kanker



LYMMCARE

LYMPHOMA AND MYELOMA CENTER
AMSTERDAM

<http://www.lymmcare.nl/>