

Behandelingsoverzicht Lymfomen

Bert Heyrman
Hematologie ZNA
23 September 2023

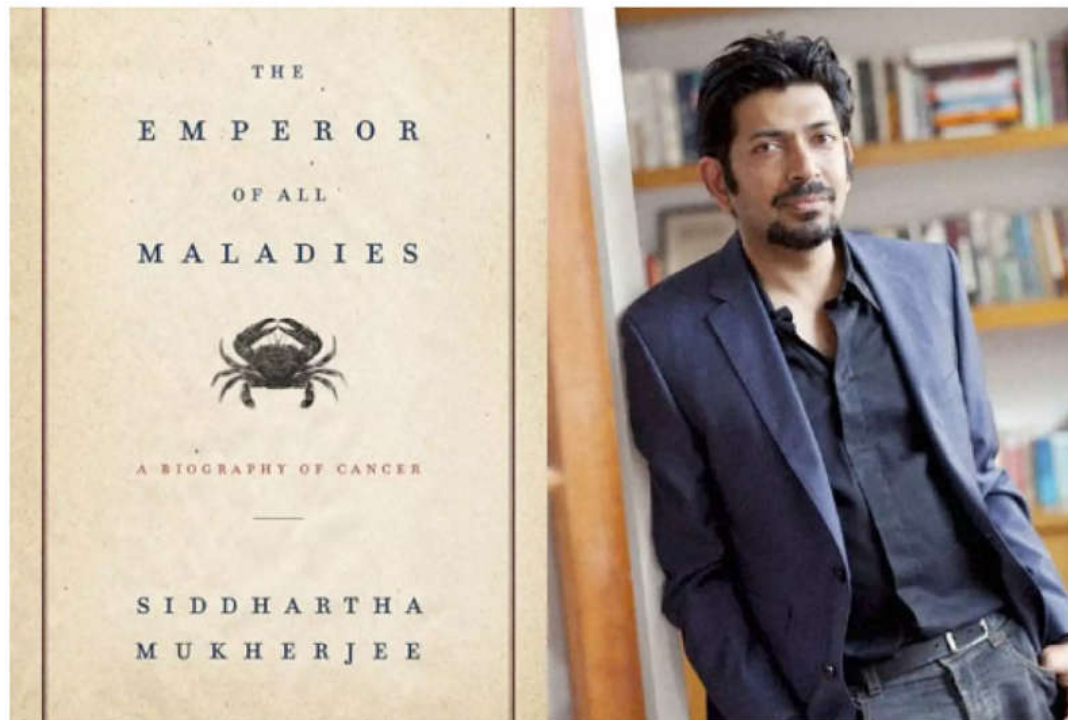
Overzicht

- ▣ Geschiedenis van lymfoomtherapie
- ▣ Huidige Chemotherapeutica
- ▣ Overzicht van bestraling
- ▣ Gerichte behandelingen (targeted treatment)
- ▣ BiTE en CAR-T
- ▣ Standaardbehandelingen
 - ▣ Diffuus grootcellig B-cel lymfoom
 - ▣ Indolente lymfomen
 - ▣ CLL/SLL
 - ▣ Hodgkin lymfoom
- ▣ Klinische studies

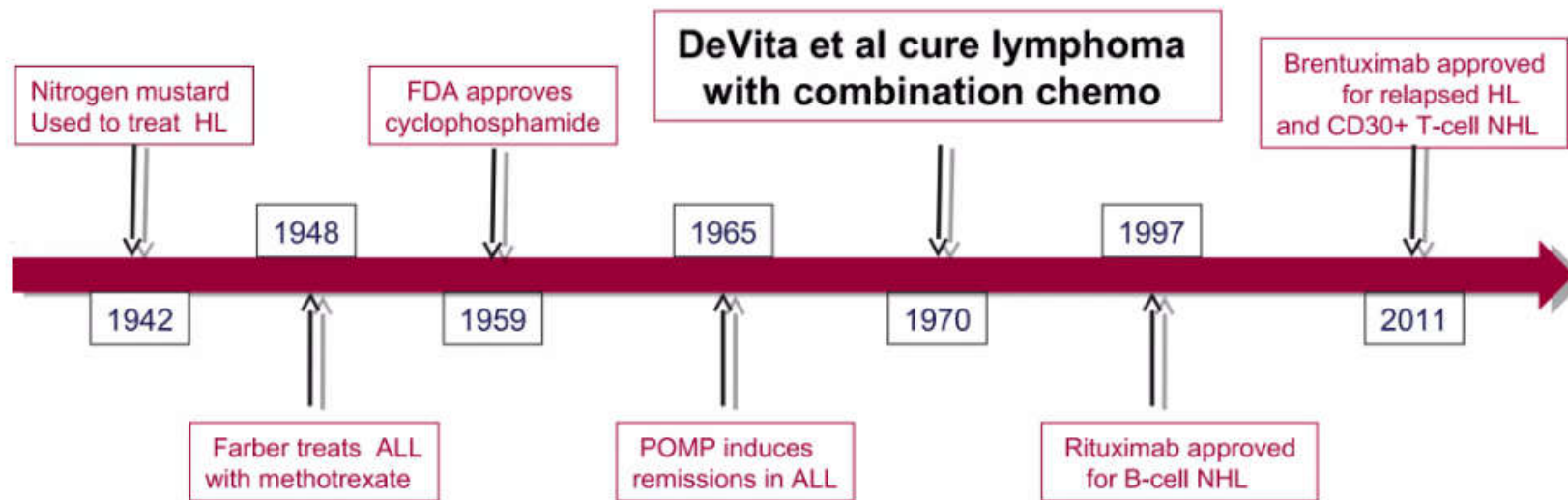


Geschiedenis van lymfoomtherapie

- ▣ Een biografie van kanker



Geschiedenis van lymfoom chemotherapie



Mosterdgas

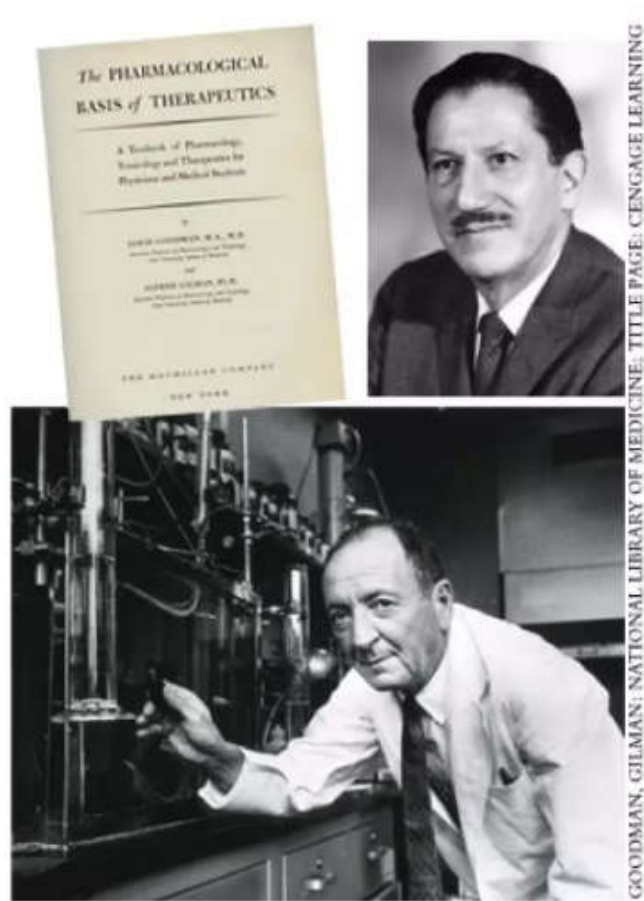


Soldaten blootgesteld aan mosterdgas hadden vernietiging van lymfeklierweefsel en beenmerg.



Eerste gebruik tijdens WO1, 22 APR 1915.

Geschiedenis van chemotherapie



- In 1940 werden Gillman en Goodman, twee farmacologen gerekruteerd om chemische oorlogsvoering te bestuderen.

Eerste chemotherapie

- ▣ Gillmann en Goodman gaven stikstofmosterd aan muizen met lymfekliertumoren.
- ▣ In 1942 behandelde Gustav Lindskog succesvol een patiënt met non-hodgkinlymfoom op basis van een stikstofmosterderivaat



Sidney Faber



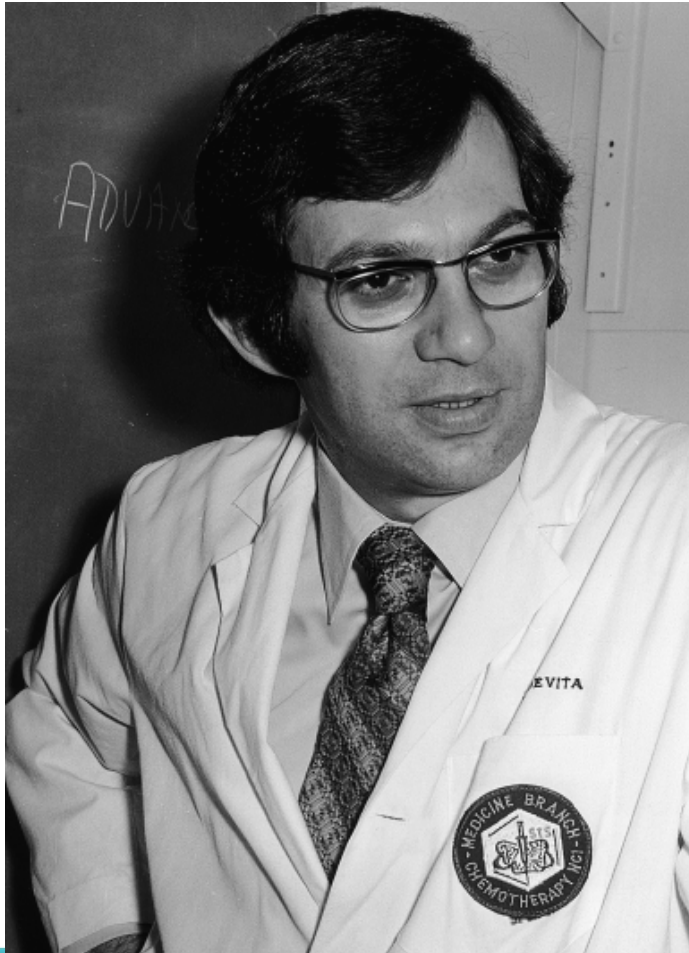
- In 1948 gaf hij aminopterin (een folaat antagonist) aan kinderen met ALL wat leidde tot de eerste remissie van een pediatrische patiënt met ALL.

Combinatietherapie



- Frei, Holland en Freireich stelde de hypothese voorop om verschillende chemotherapeutica te combineren om ALL te behandelen, naar analogie met de combinatiebehandelingen bij tuberculose.

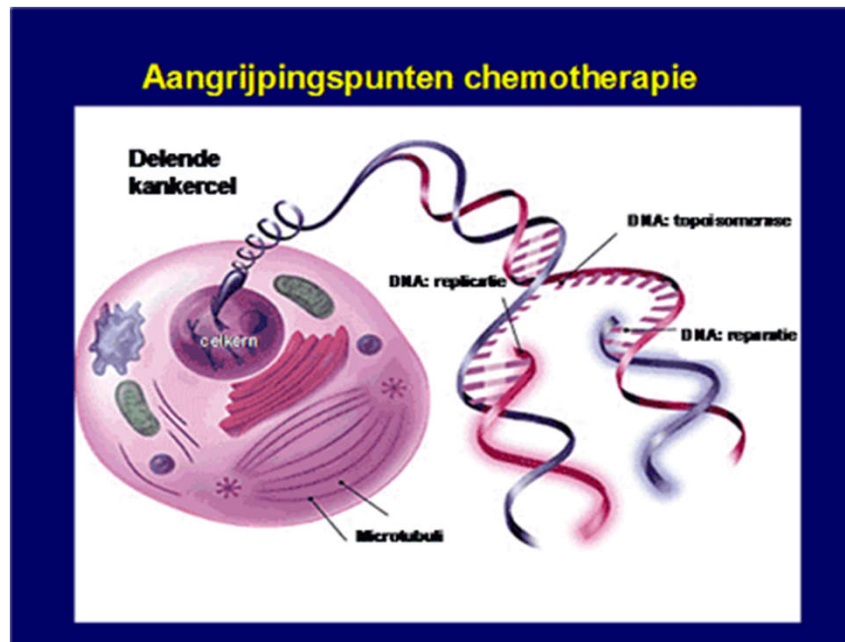
MOPP (Mustargen, oncovin, praccarbazin, prednisolone)



- ▣ 1960-1970 – Canellos en DeVita
- ▣ MOPP was in staat patiënten te genezen met Hodgkin en Non-Hodgkin lymfoom

Huidige chemotherapeutische klassen

- Alkylators (Cyclofosfamide)
- Antracyclines (Adriamycine)
- Anti-metaboliten (Fludarabine)
- Vinca alkaloiden (Vincristine)



Nevenwerkingen

- ▣ Snel delende cellen worden aangevallen:
 - ▣ Beenmerg (myelosuppresie)
 - ▣ Digestieve tractus (mucositis)
 - ▣ Haarfollikels (alopecia)

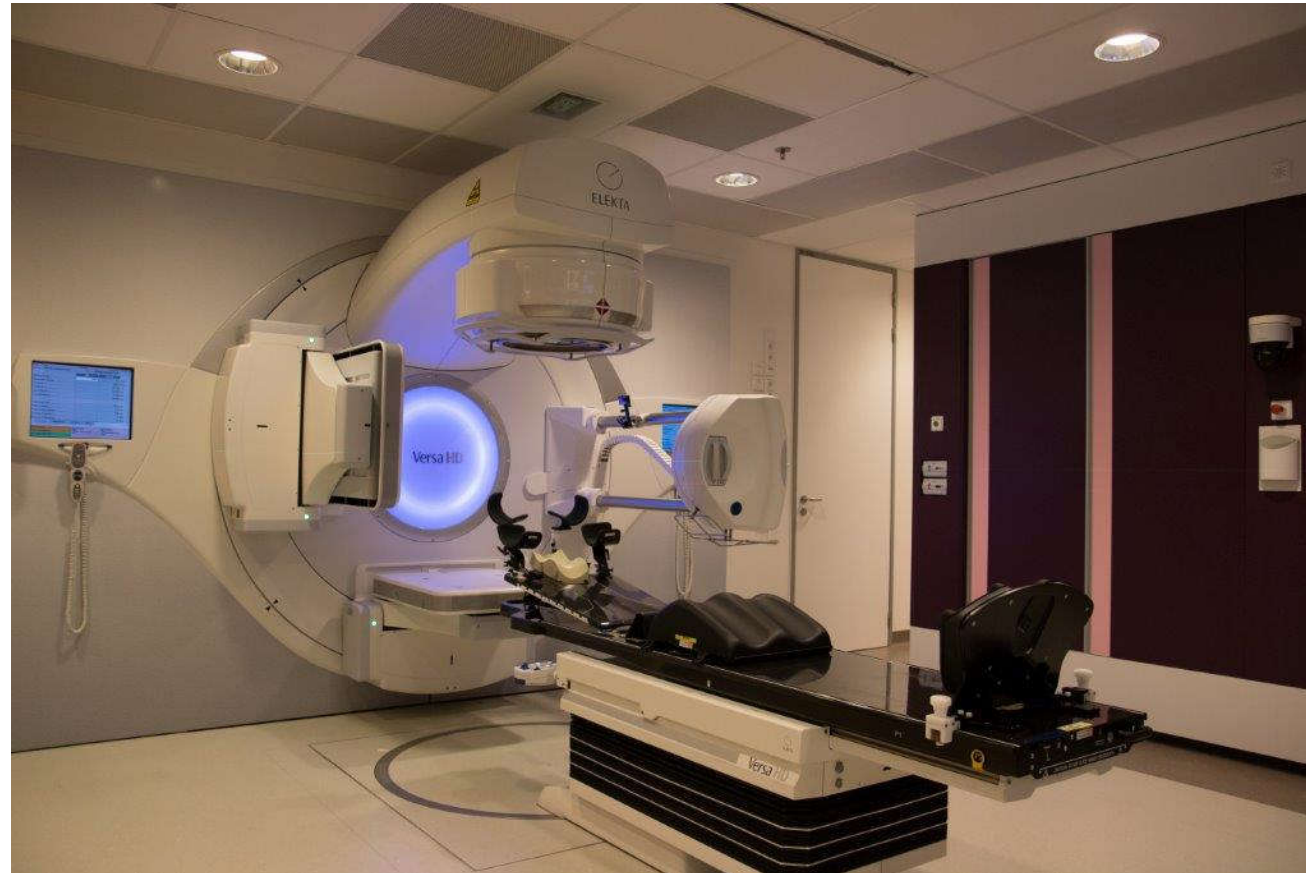


Snellere deling – hogere gevoeligheid

- ▣ Indolent lymfoom
 - ▣ Trage groei
 - ▣ Weinig levensbedreigend
 - ▣ Nauwelijks te genezen (herval)
- ▣ Agressief lymfoom
 - ▣ Snelle groei
 - ▣ Levensbedreigend
 - ▣ Alles of niets



Bestraling



Ontdekking X-ray (Roentgenstraling)



- Wilhelm Röntgen
1895



Marie Curie (1867 -1934)



Einde 1800 –
ontdekking van
polonium en radium
wat aanleiding gaf tot
het bestuderen van
bestraling als
behandeling voor
kanker.

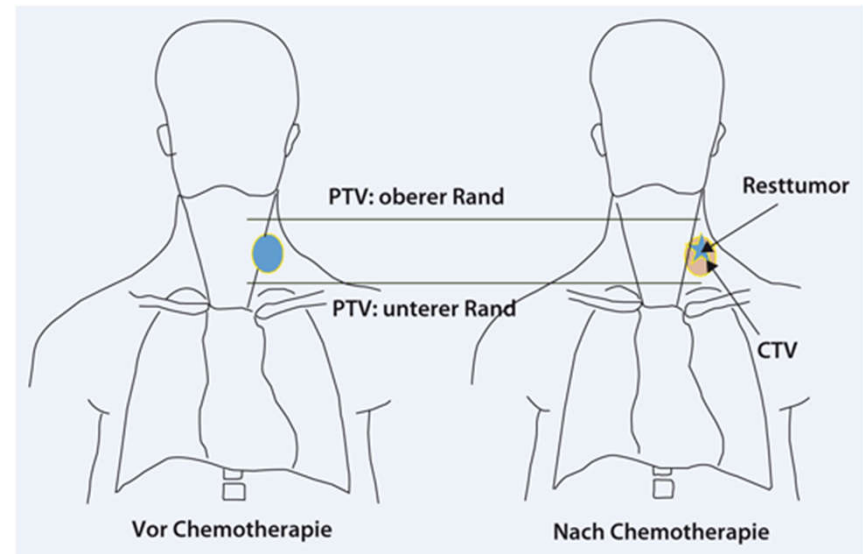
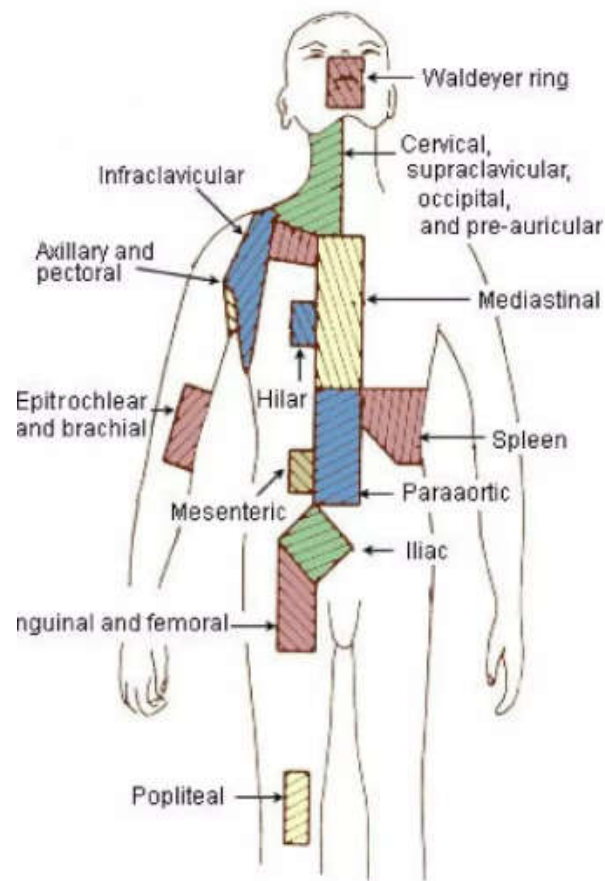


Externe bestraling

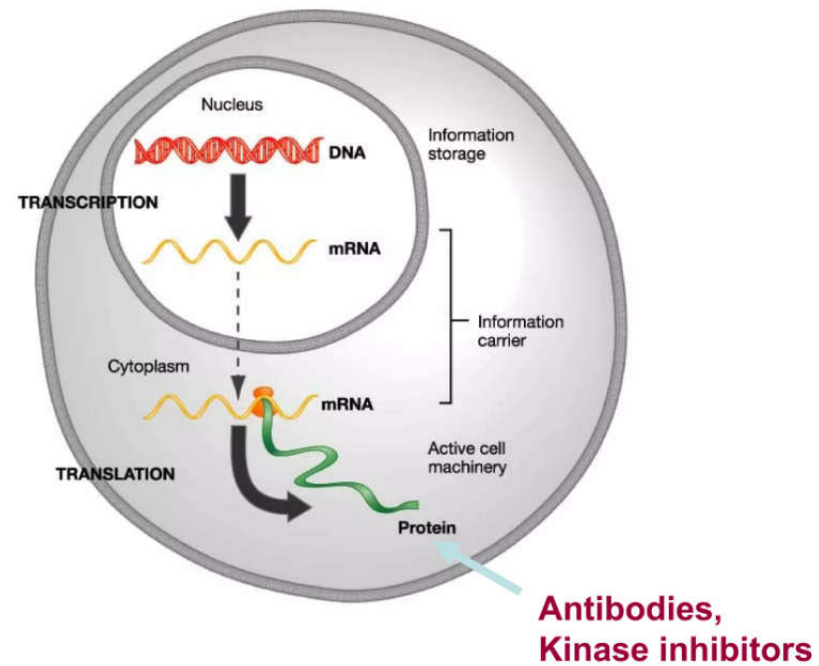
- ▣ Toediening via lineaire versnellers
- ▣ Veroorzaakt cellulaire DNA-schade
- ▣ Enkel actief binnen het bestralingsveld
- ▣ Beeldvorming bepaalt waar exact de bestraling wordt toegediend om maximaal normaal weefsel te sparen
- ▣ Toediening over verschillende dagen (fractionering) om herstel van normale cellen toe te laten
- ▣ Lymfomen zijn zeer radio-sensitief, dus veel lagere dossering t.a.v. soliede tumoren.



Involved field / Involved node



Nieuwere therapieën



Targeted Therapies: Een nieuwe generatie van behandelingen tegen kanker



Doelgerichte kankertherapie 'Targeted therapy'

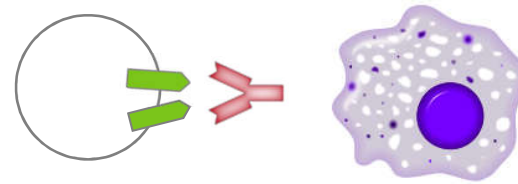
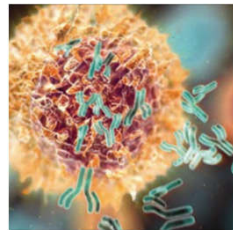


- ▣ **Nood aan therapie op maat (van patiënt en van tumor)**
- ▣ **Kanker is niet 1 ziekte, maar een verzameling van >100 ziekten**
- ▣ **Targeted therapy is doeltreffend en selectief, meestal minder toxisch**
- ▣ Het prijskaartje is heel hoog: geld in onderzoek en ontwikkeling moet terugverdiend worden vóór het patent vervalt.
- ▣ Kandidaat doelwitten voor kankertherapie identificeren: inwerken op mechanisme dat belangrijk is voor de groei en de overleving van een specifieke kankercel
 - ▣ Eiwitten die enkel voorkomen in kankercellen
 - ▣ Eiwitten die gemuteerd zijn in kankercellen
 - ▣ Fusie-eiwitten die ontstaan door chromosomale afwijkingen in kankercellen

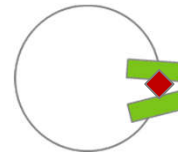
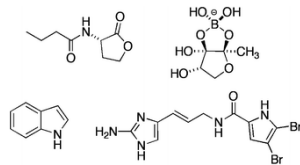


Soorten 'targeted therapy'

- Monoclonale antistoffen: effect op celoppervlaktereceptor en bieden cel aan voor opruiming

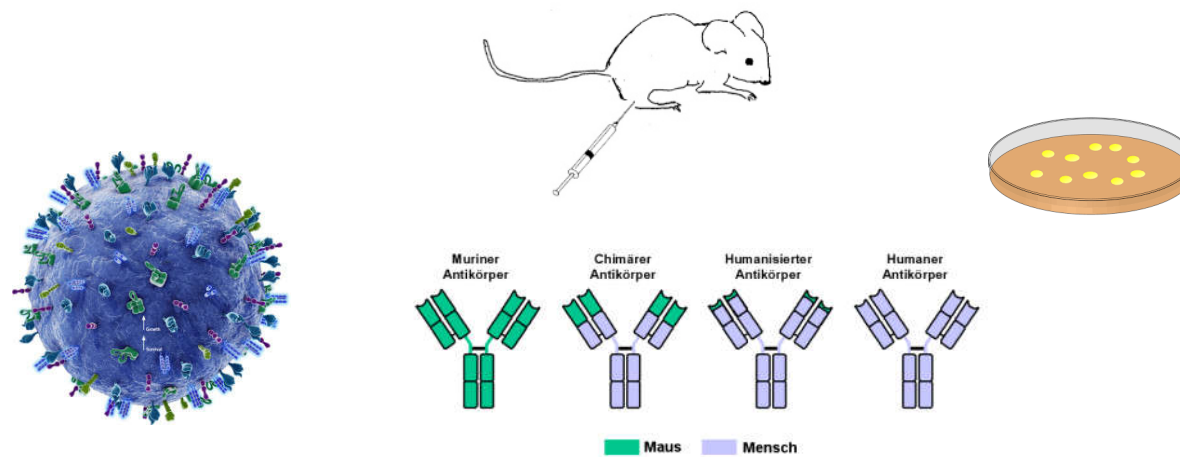


- 'Small molecules': geven signaal door binnen in de cel



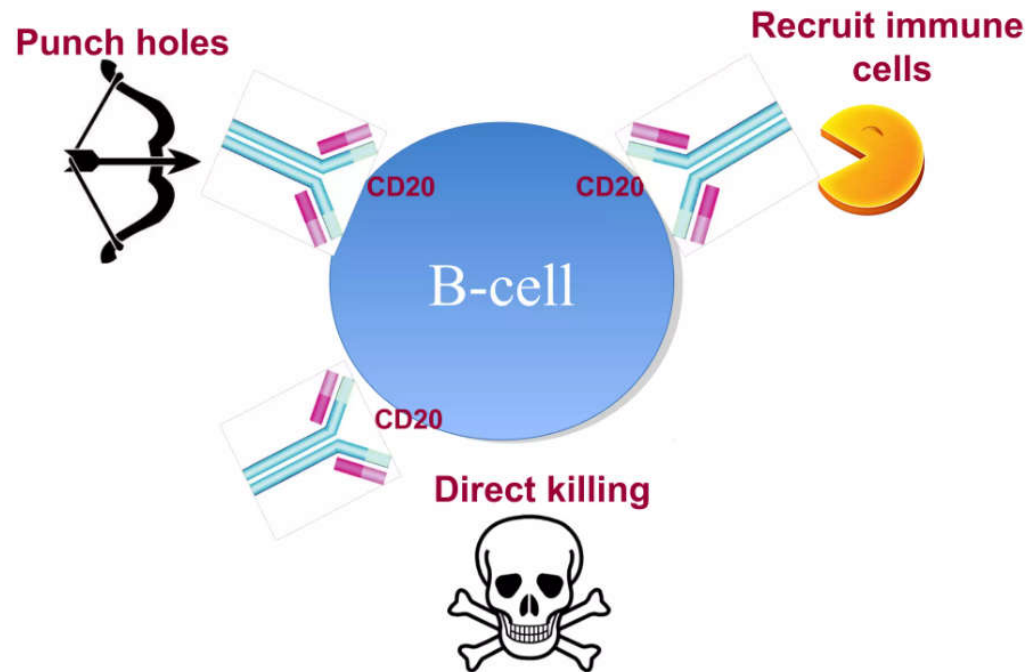
Monoclonale antistoffen

- cellen dragen oppervlaktemerkers/receptoren die min of meer exclusief zijn voor de celsoort
- CD: Clusters of differentiation
- doelwit voor kankertherapie

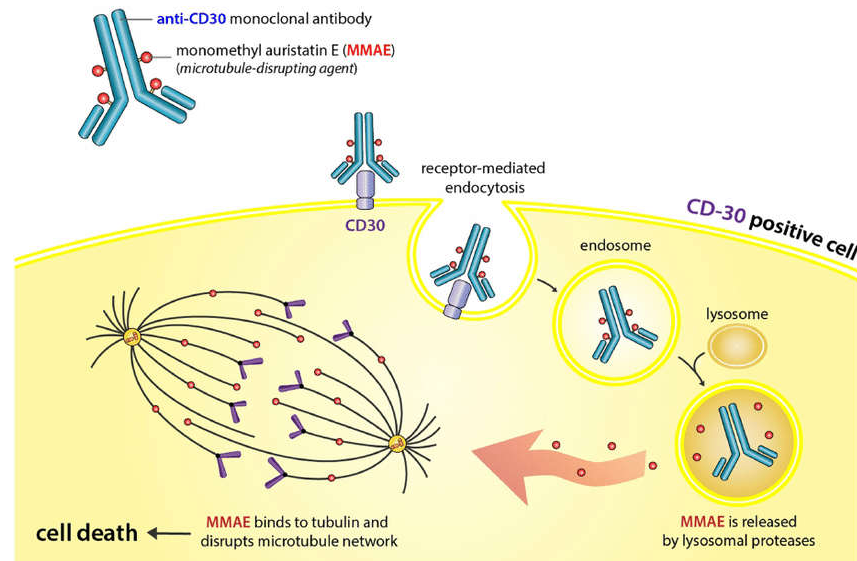


Hoe werkt Rituximab - Mabthera®

1997 – patent tot 2015

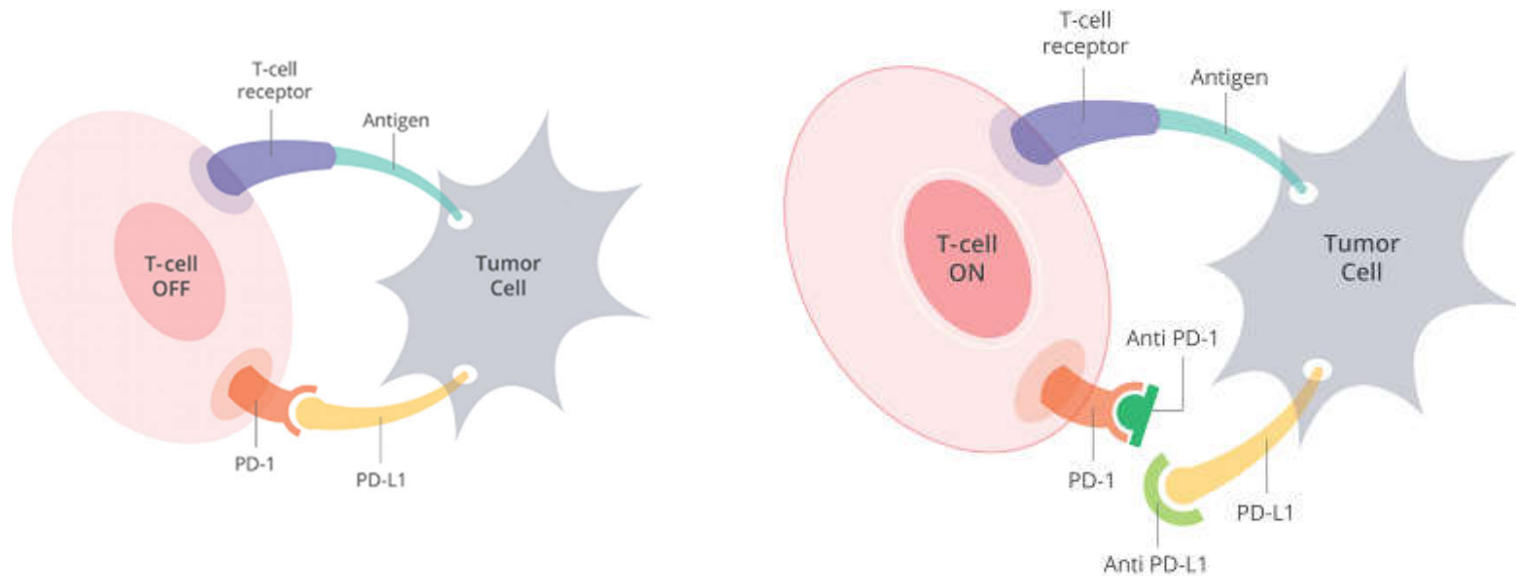


Brentuximab Vedotin



PD1 / PDL-1 blokkering (Nivolumab)

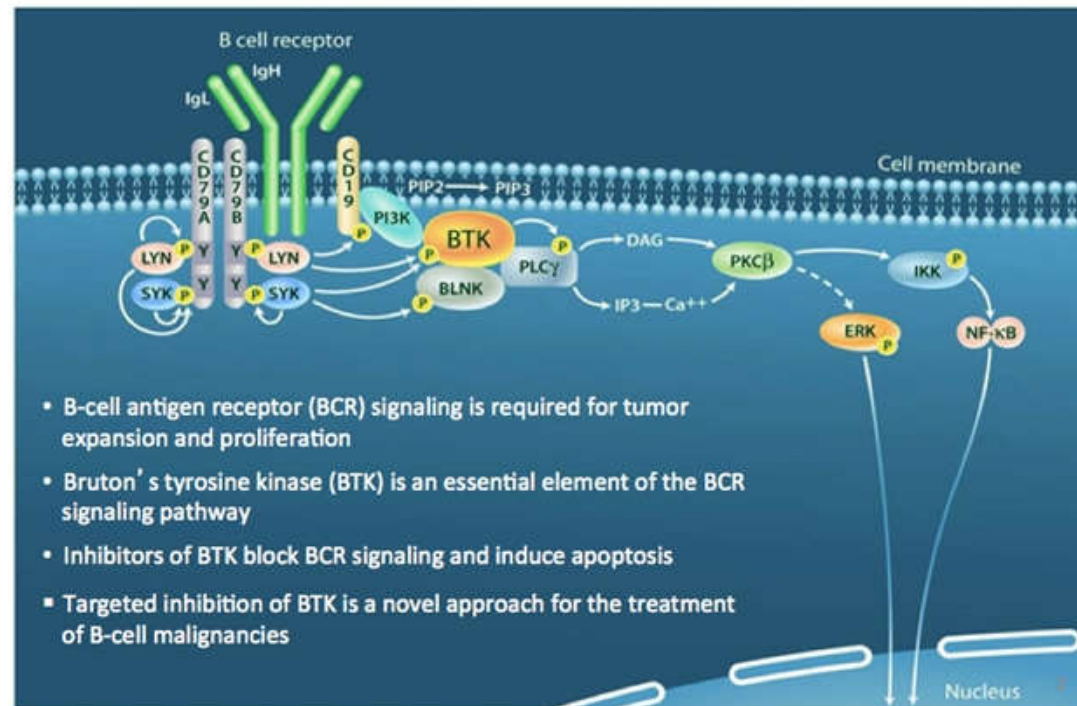
- PD1 = Programmed death ligand 1



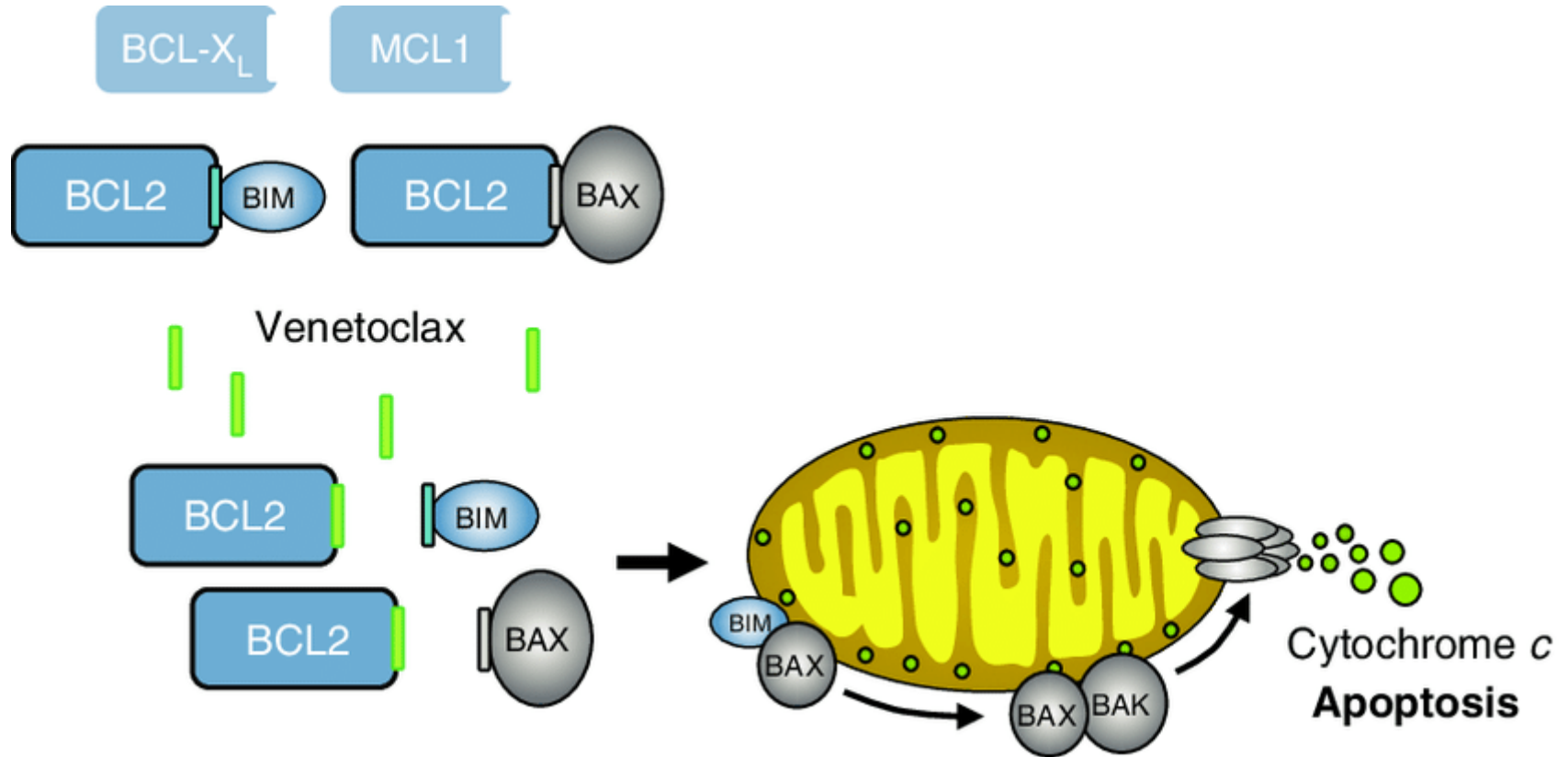
Bruton's tyrosin kinase inhibitors

Bruton's Tyrosine Kinase (BTK)

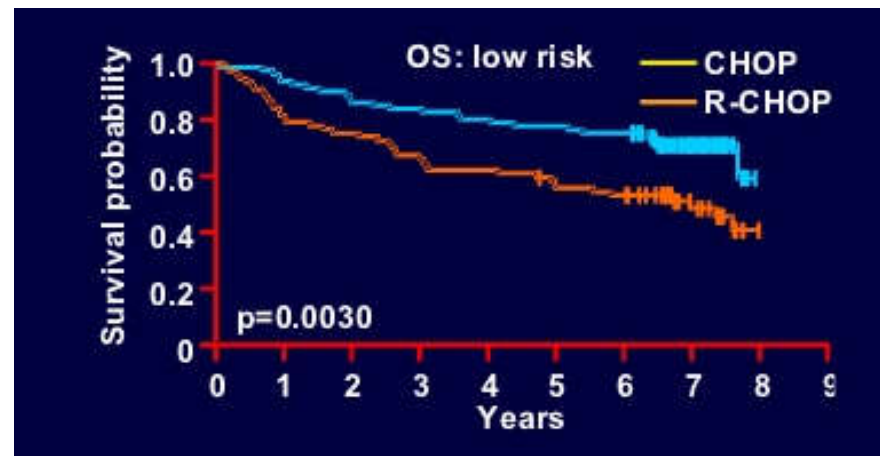
A critical kinase for lymphoma cell survival and proliferation



Venetoclax



Diffuus grootcellig B-cel NHL (GELA-LNH 98.5)



Coiffier B, et al. J Clin Oncol 2007;25(Suppl. 18):443s (Abstract 8009)

Indolente lymfomen

- ▣ Vroeg stadium
 - ▣ Bestraling
- ▣ Later stadium
 - ▣ Observatie
 - ▣ Rituximab alleen
 - ▣ Rituximab in combinatie met chemotherapie
 - ▣ Klinische studies



CLL – Chronisch lymfocyttaire leukemie

- ▣ Vaak geen behandeling – Watch and wait
- ▣ Zelden chemotherapie
- ▣ Targeted therapie
 - ▣ Monoklonaal antilichaam CD20-directed
 - ▣ BTK-inhibitor
 - ▣ BL2-inhibitor
 - ▣ Combinatie-regimes
 - ▣ Klinische studies



Hodgkin lymfoom - chemotherapie

- ▣ ABVD (Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine)
 - ▣ Algemeen goed verdragen (vemoeidheid! Misselijkheid – vnl bij mannen)
 - ▣ Typisch geen onvruchtbaarheid
 - ▣ Geen invloed op de stamcellen
- ▣ B-AVD (Brentuximab –AVD)



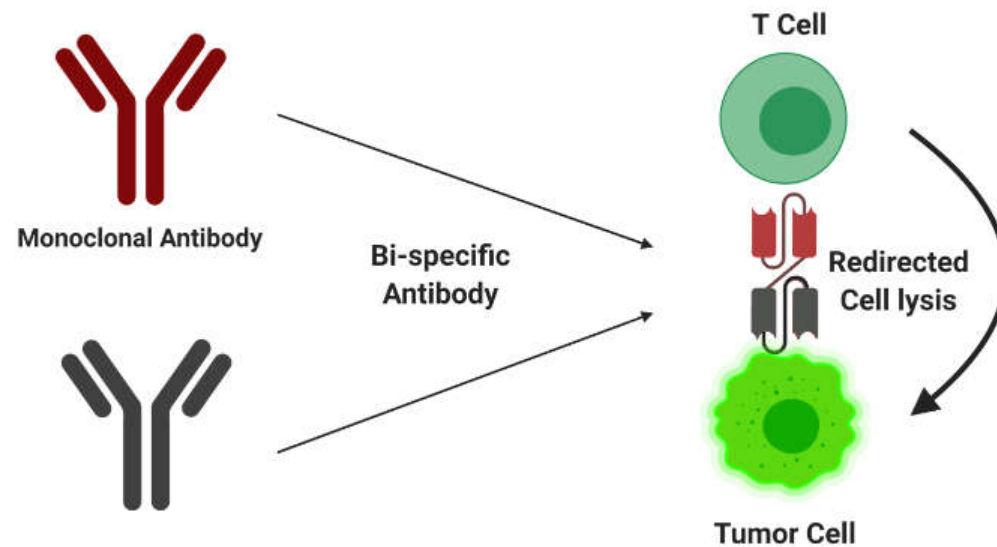
Hodgkin lymfoom - radiotherapie/immunotherapie

Radiotherapie: Voornamelijk in vroegtijdig stadium volgend op chemotherapie.

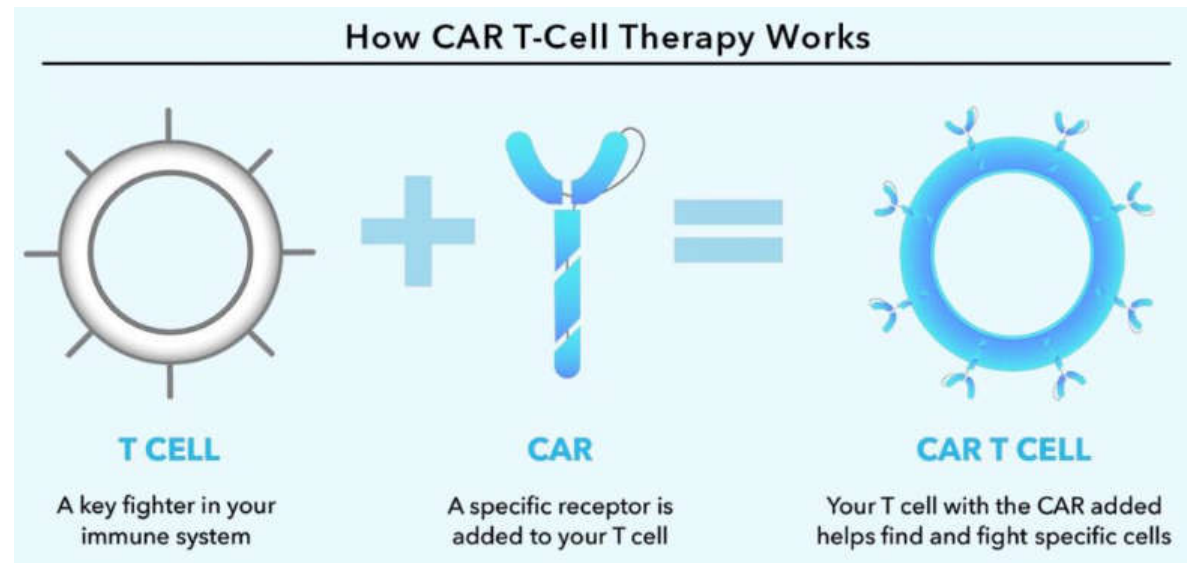
Immunotherapie: bij herval of onvoldoende respons op chemotherapie, terugbetaling vanaf 2^{de} lijn.



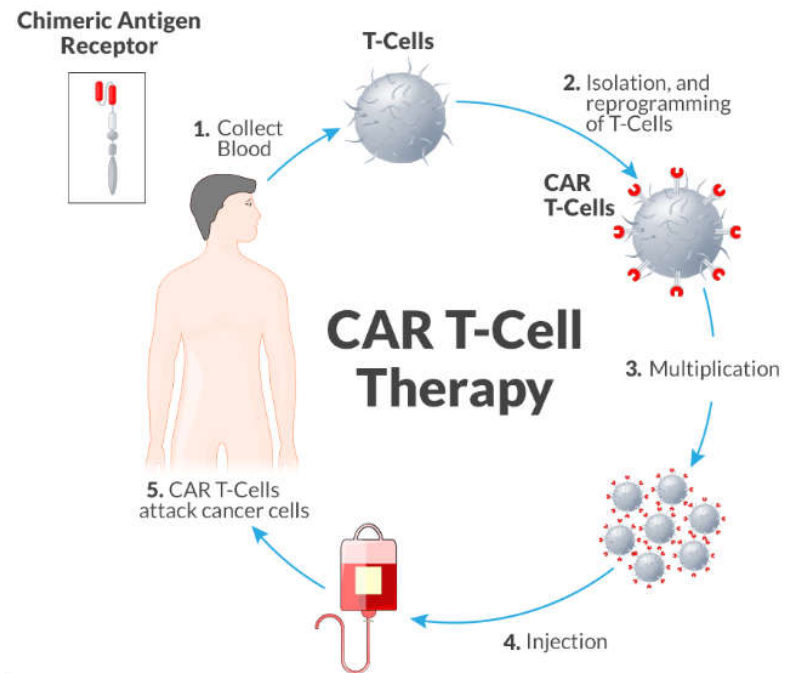
BiTE : Bispecific T-cell engager



CART – Chimeric antibody T-cel



CART



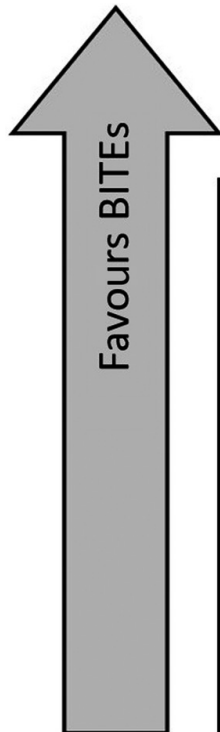
CART - Nevenwerkingen

- ▣ CRS - Cytokine release syndroom
- ▣ Neurotoxiciteit
- ▣ Orgaantoxiciteit

- ▣ Laattijdig: Immuundepressie – Totale B-cel depletie (blijvend?)



BiTE vs CART



Advantages

- "Off the shelf" - immediate use
- Scalability & access
- Favorable toxicity profile
- Use in treatment ineligible patients (frail, elderly)
- Favorable cost profile in the short run
- B cell aplasia resolves with discontinuation of therapy
- Applicable use in community practice

Disadvantages

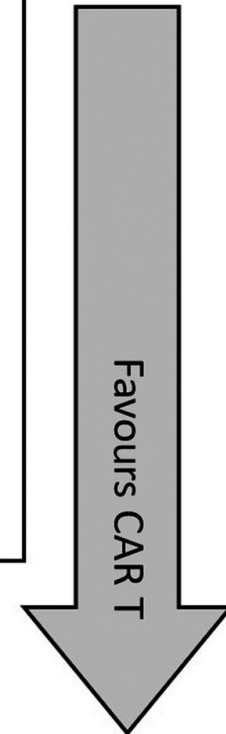
- Complex antibody constructs
- Dependent on endogenous T-cell function
- Unclear duration of therapy
- Durability of long term remissions unclear
- Chronic administration leading to long term financial burden
- Possible need for consolidative hematopoietic cell transplant to maintain long term remission

Disadvantages

- Ex vivo T-cell modification required
- Production time required, delays or processing failures possible
- Upfront start up cost and administrative burden of CAR T
- Institutional certification and specialization
- Toxicity from CRS/ICANS and lymphodepleting chemotherapy
- Concern for insertional mutagenesis
- Upfront financial toxicity
- B cell aplasia and cytopenias of unpredictable duration

Advantages

- Finite duration of treatment
- More prospective data available
- Long term cures and remissions without additional treatment
- Innovation for allogeneic CARs, CARs with multiple targets



Wat is een klinische studie?

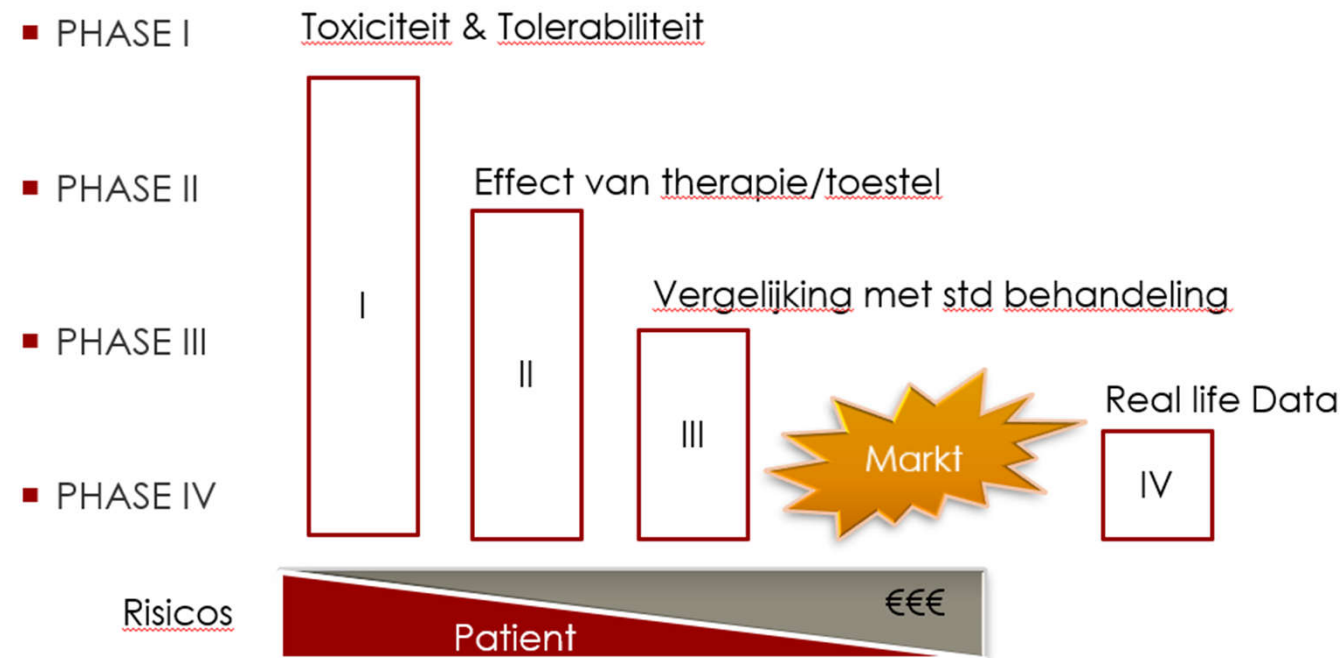
Een klinische studie onderzoekt bij een specifieke ziekte:

- het mechanisme van de ziekte zelf
 - het voorkomen van een bepaalde ziekte
 - de veiligheid van een interventie (medicatie/toestel/therapeutische aanpak)
 - de werkzaamheid van een interventie (medicatie/toestel/therapeutische aanpak)
 - of een interventie (medicatie/toestel/therapeutische aanpak) beter werkt dan een andere interventie
-
- Ook voor het moment van toediening van een interventie binnen een ziekte-traject kunnen er klinische studies worden uitgevoerd.



Verschillende interventionele studies

Type Interventionele Studies



Klinische studies

<https://bhs.be/storage/app/media/bhsbrochurepatientenklinische-studies.pdf>



BHS

Belgian Hematology Society



—
‘De **beste** zorg
voor **elke** patiënt
met een
bloedaandoening
in België’
—

Patiëntenbrochure
Klinische studies

www.bhs.be



