

# Folliculair lymfoom

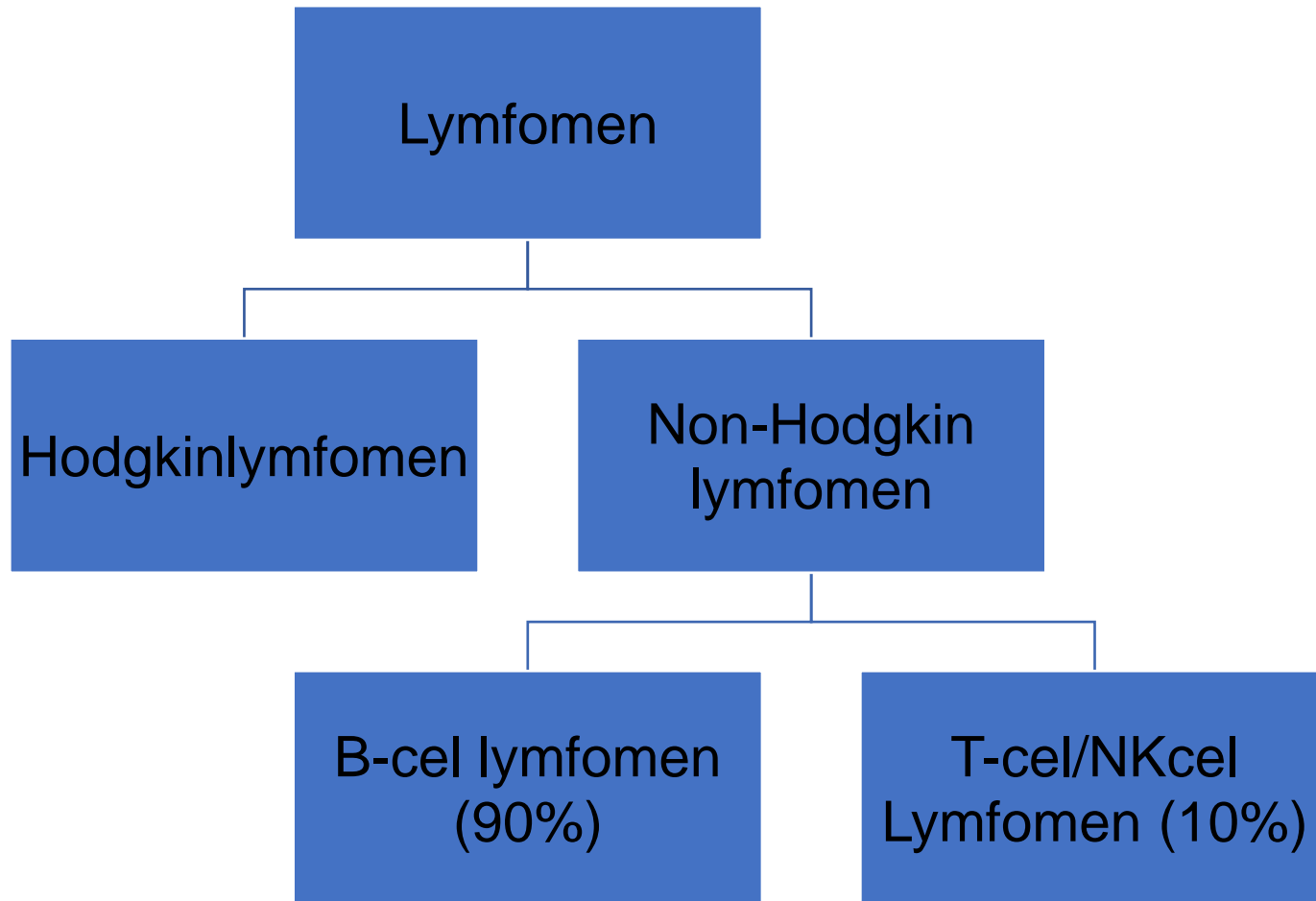
Webinar patiëntenvereniging LVV, 27/11/2021

Dr Vincent Maertens

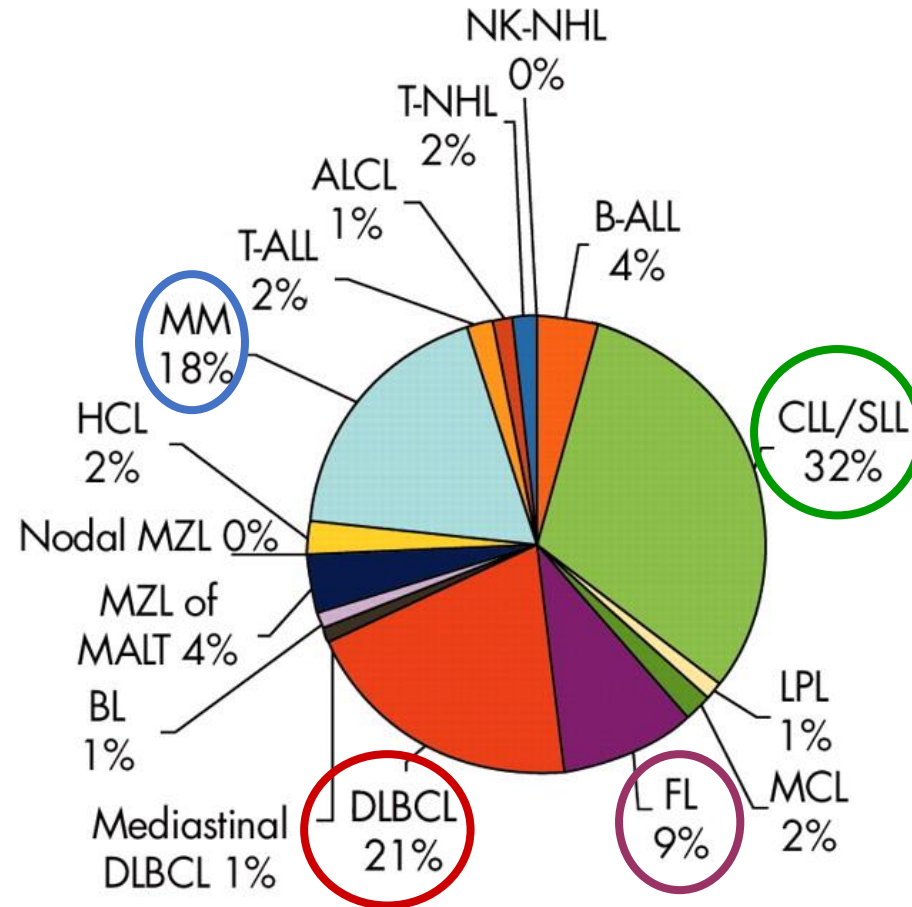
Imeldaziekenhuis, Bonheiden

AZ St Maarten, Mechelen

# Lymfomen



# Verdeling van de verschillende NHL (Tyrol 1991-2000)



Mitterlechner, T et al. J Clin Pathol 2006;59:48-55

# Non Hodgkin Lymfomen

- Twee prognostische groepen:

- Agressieve of hooggradige lymfomen

→ “Onmiddellijke” behandeling

- Diffuus grootcellig B cel lymfoom
    - Burkitt lymfoom
    - Meeste T cel lymfomen
    - Meeste mantelcellymfomen

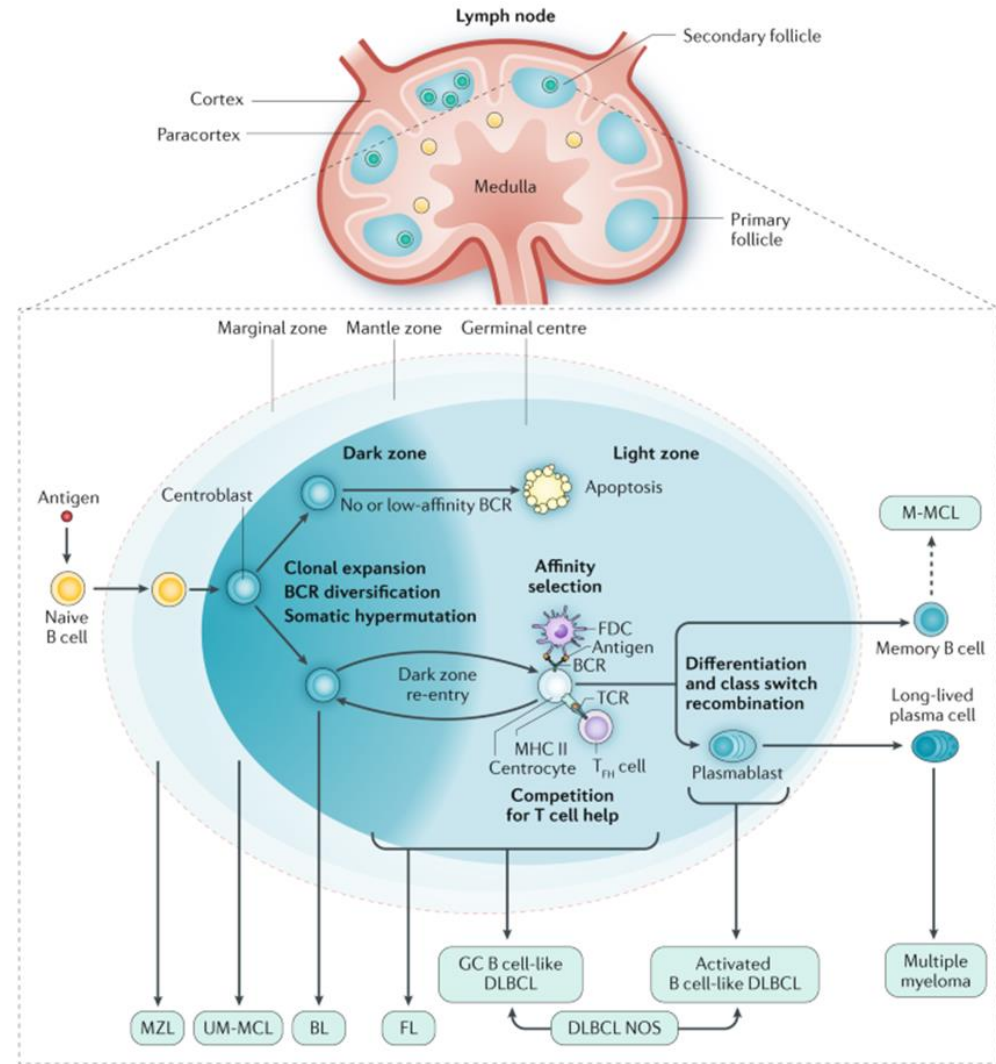
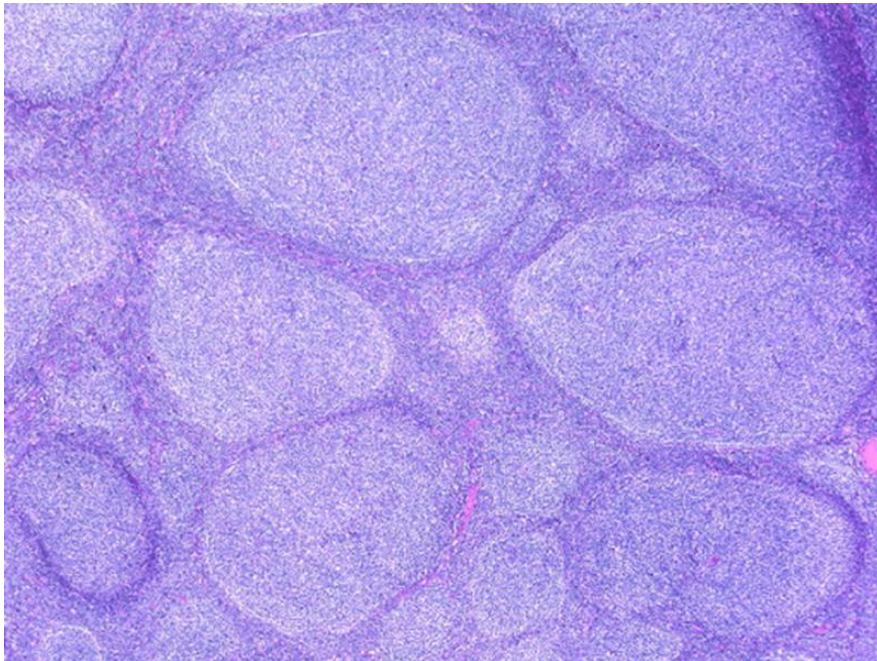
- Indolente of laaggradige lymfomen:

→ Behandeling bij uitgebreide ziekte of snelle progressie

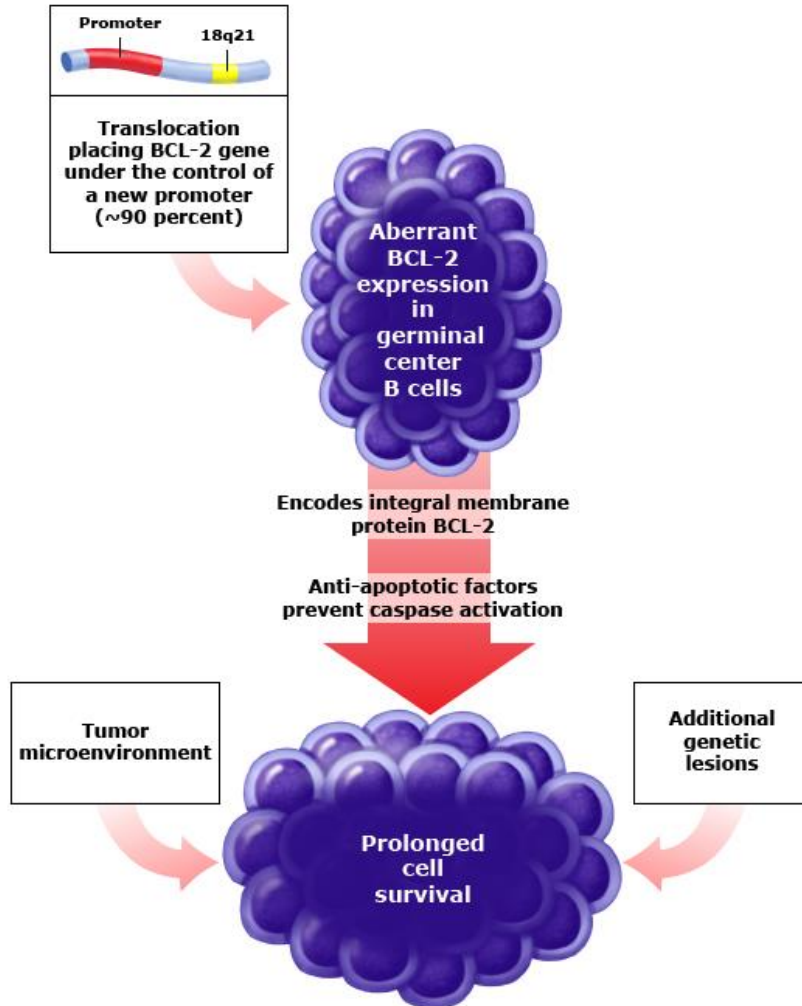
- Folliculaire lymfomen
    - MALT lymfomen
    - Marginale zone lymfomen
    - B-CLL en small-lymphocytic lymfoom

# Ontstaan van folliculair lymfoom

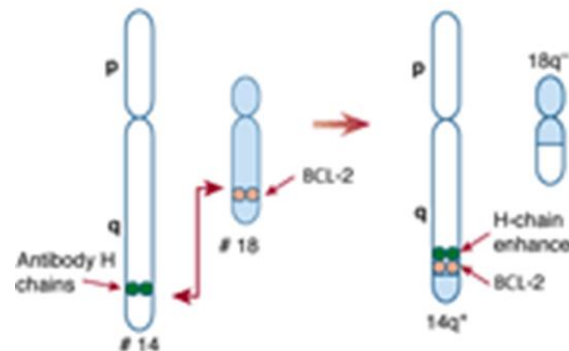
- Oorspronkelijke cel: B cel uit germinatief centrum van de lymfeklier.
- Folliculair groeipatroon



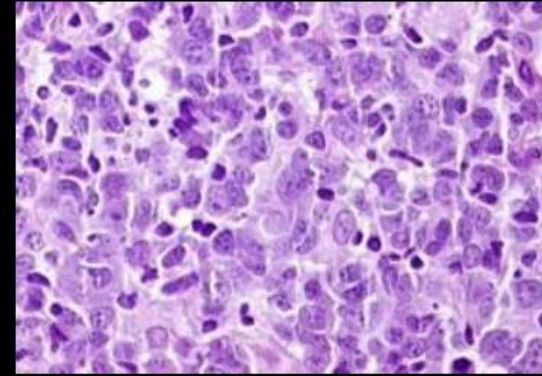
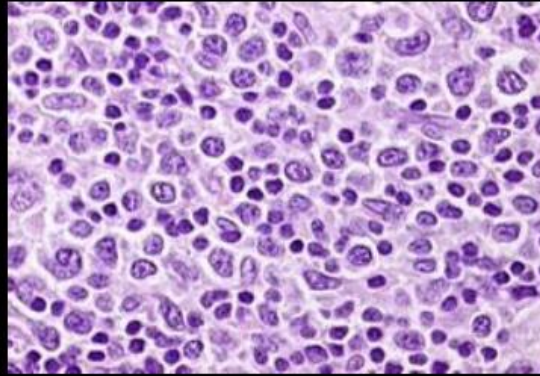
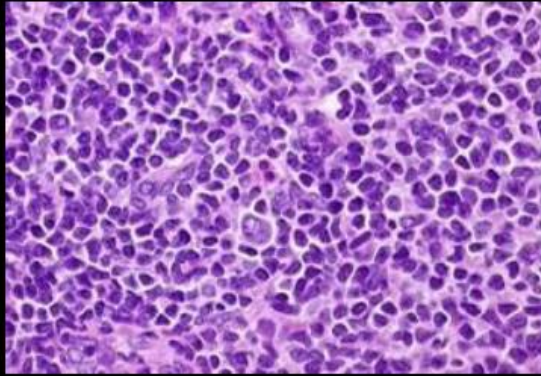
# Ontstaan van folliculair lymfoom



- Proces in verschillende stappen
- Genetische veranderingen
- B cel lymfoma/leukemie-2 (BCL2) oncogen overexpressie
- Blokkeert geprogrammeerde celdood (apoptose)



# Folliculair lymfoom: graad



**Histological subtype**

**Number of centroblasts/HPF**

Grade I

0–5

Grade II

6–15

Grade III

> 15

Grade IIIa

centrocytes still present

Grade IIIb

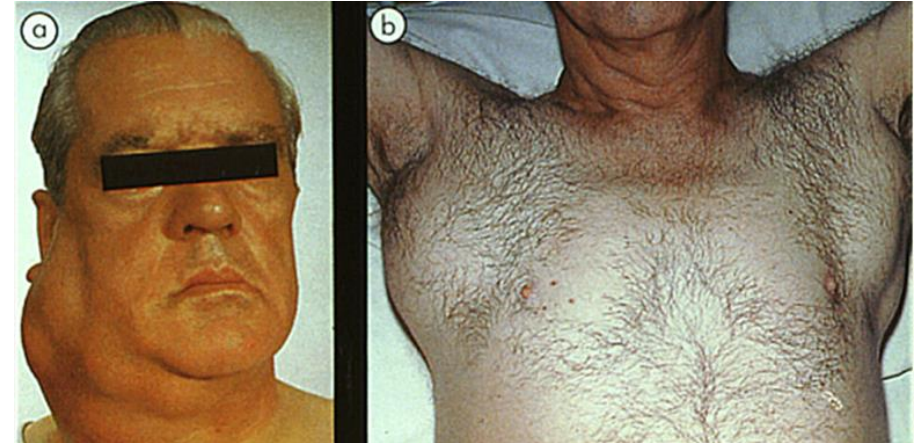
centroblasts form solid sheets with  
no residual centrocytes



80%

# Kliniek:

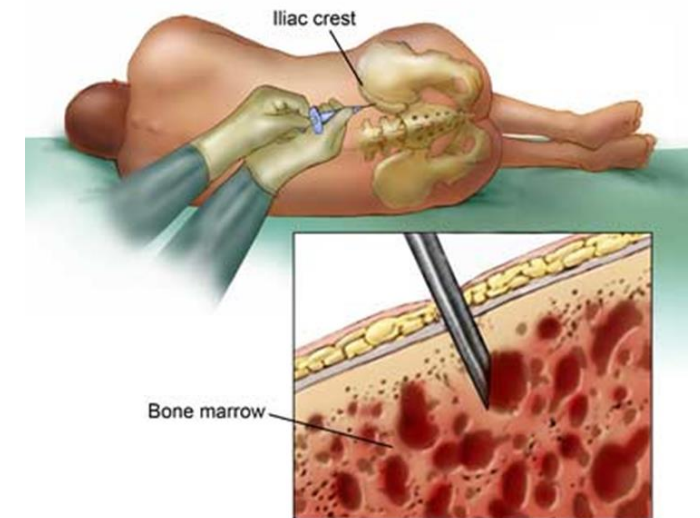
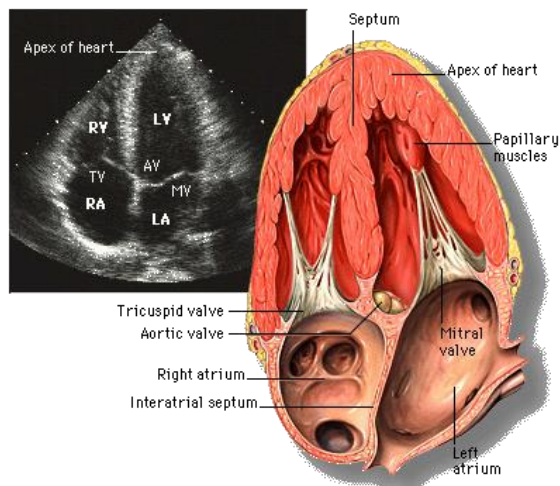
- Gemiddelde leeftijd bij diagnose: 59j
- M/F : 1/1.7
- 250-400 nieuwe diagnoses per jaar in België
- Kliniek:
  - vooral aantasting klieren , milt, beenmerg en bloed
  - bij diagnose : 30% stad I-II , 70% III-IV,
  - 40% BM-invasie
  - vaak asymptomatisch (bv toevallsbevinding op beeldvorming)
- B symptomen:
  - Koorts (>38°C)
  - Nachtzweeten
  - Vermagering



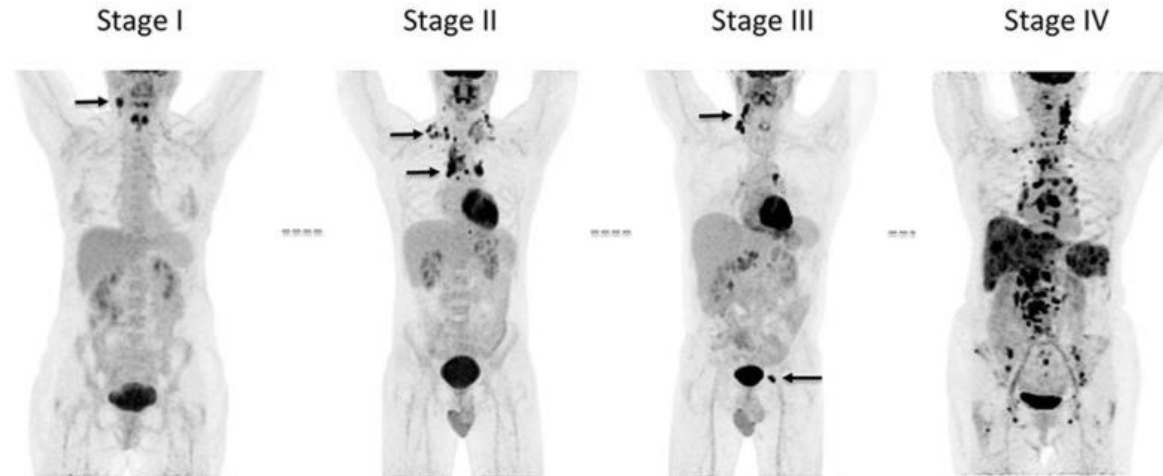


# Diagnostische investigaties

- Anamnese-Klinisch onderzoek
- Uitgebreide bloedname met bloedcellen, LDH, virale serologie (HIV, hepatitis)
- Klierbiopt: bij voorkeur klierexcisie
- Beeldvorming: CT thorax-abdomen of PET-CT scan
- Beenmergaspiraats en botbiopt
- Echografie van het hart: bij geplande anthracycline chemotherapie



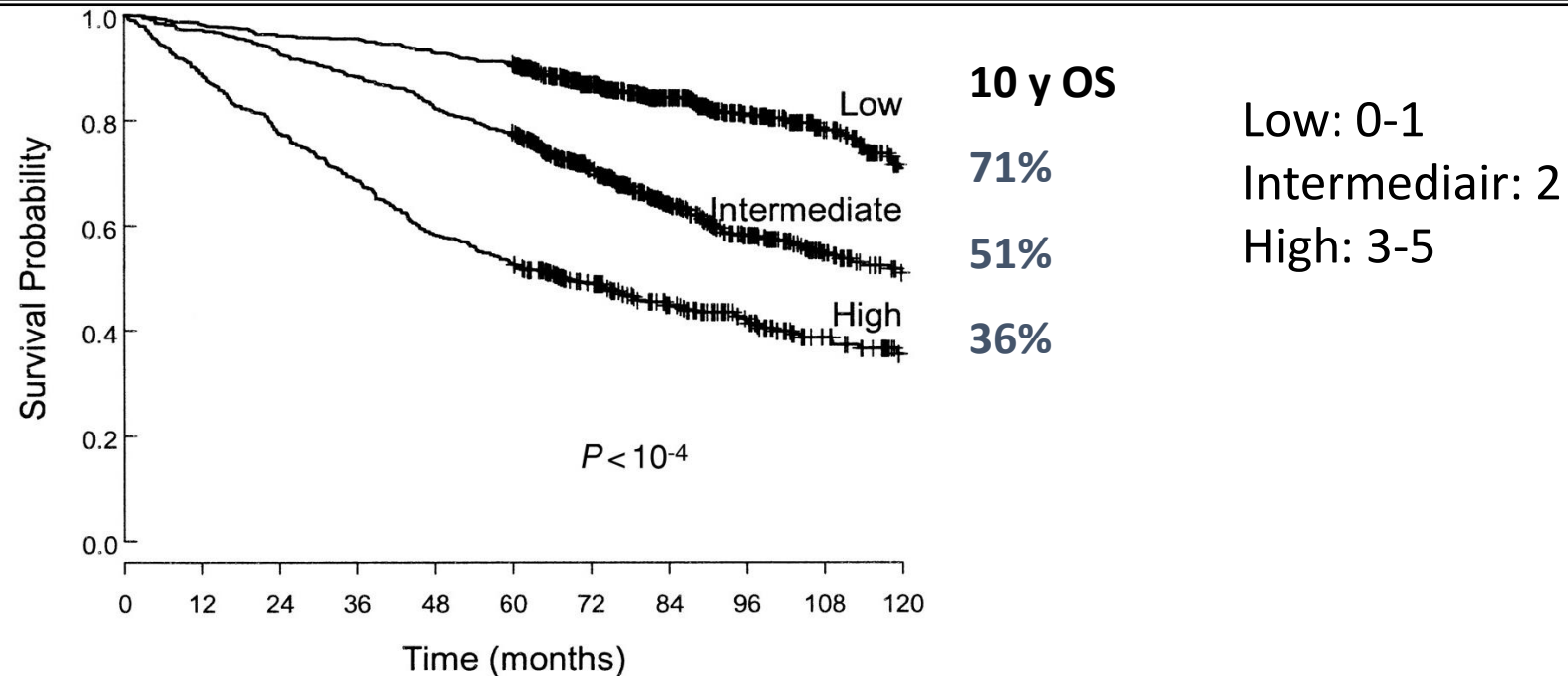
# Ann Arbor staging



- **Stadium I:** aantasting van 1 lymfenodus groep of 1 extranodale haard IE
- **Stadium II:** aantasting van meerdere lymfekliergroepen aan dezelfde kant van het diafragma
- **Stadium III:** aantasting van klieren aan de beide zijden van het diafragma
- **Stadium IV:** meerdere extranodale haarden met al dan niet klierinvasie of 1 extranodale haard met klieren op afstand

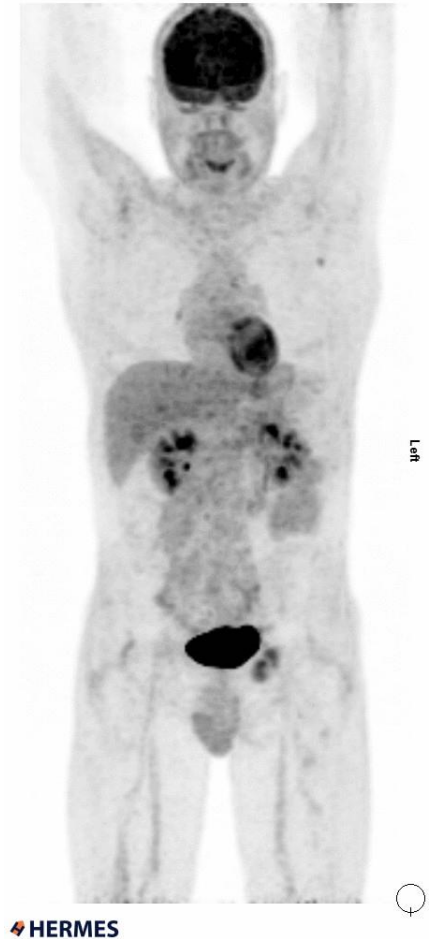
# FLIPI score (follicular lymphoma international prognostic index)

- |                                  |                   |
|----------------------------------|-------------------|
| • Leeftijd                       | :< of > 60 jaar   |
| • Stadium                        | :I, II vs III, IV |
| • LDH                            | :nl vs gestegen   |
| • Hb                             | :> 12 vs <12 g/dl |
| • Aantal aangetaste klierregio's | :meer dan 4       |



# Casus

- Man 55j
- MVG: hypertensie
- Klierzwelling in de linker lies (2-3cm)
- Klinisch: geen andere afwijkingen
- Labo:
  - Normale complet, normaal LDH
- PET-CT:
  - Klieren li lies, li axillair, mediastinaal



# Casus

- APO klier linker lies:
  - Folliculair lymfoom graad 1
- FLIPI score: 1 (stadium) = laag risico
- Beleid:
  - Afwachtende houding, opvolging om de 3m
  - Na 2j toename van adenopathie in de lies tot 5cm en ontstaan klieren cervicaal tot 3cm. Vermagering.
  - Start chemoimmuno therapie: R-CHOP

# Behandeling bij vroeg stadium (I en II)

- Radiotherapie:
  - Involved Field (IFRT)
  - +/- 40% kans op genezing
  - 24Gy: 12 fracties van 2Gy
- Studie: Radiotherapie + 8x Rituximab



# Behandeling bij gevorderd stadium (III en IV)

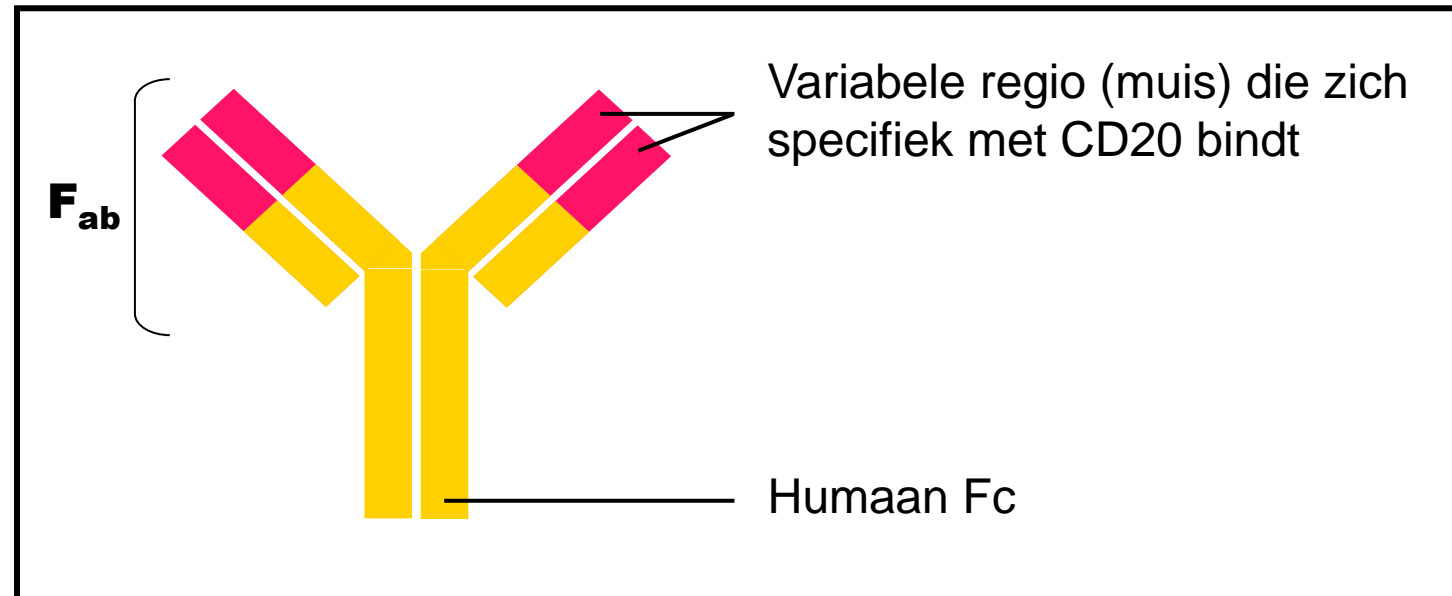
- Start van behandeling ifv GELF criteria
- Indien geen GELF criterium:
  - Afwachtende houding = Watch and Wait
    - Angst/ongerustheid
    - Na 3j 50% behandeling
    - Na 5j 80 à 90% behanding
  - Rituximab monotherapie
    - Na 3j >80% geen nieuwe behandeling als rituximab
    - Geen verbetering van overleving

## **GELF-criteria:**

- Massa van >7cm
- 3 klierregio's met klieren>3cm
- B symptomen
- Splenomegalie tot aan navel
- Pleuravocht of ascites
- Leukemische fase (>5000/ $\mu$ L)
- Cytopenie (neutro<1000/ $\mu$ L, Bp<100000/ $\mu$ L)
- Compressie (ureter, gastrointestinaal...)

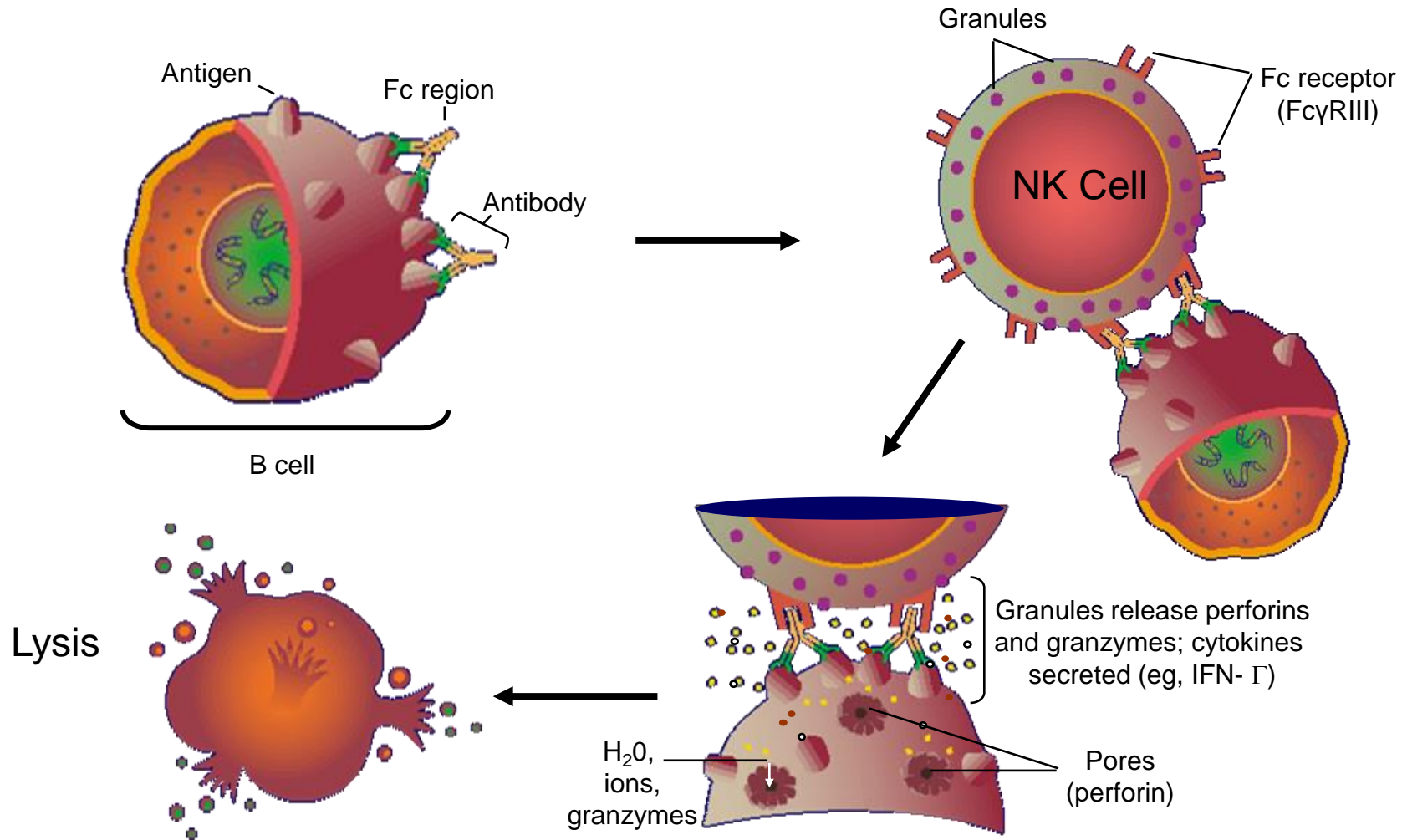
# Rituximab

- Monoclonale antistof tegen CD20 (chimeer muis/menselijk)
- CD20:
  - specifiek B-cel oppervlakte antigen
  - >90% van de B-cel NHL en  $\approx$  14% B-CLL
- Nevenwerkingen:
  - Infusiereactie: rillingen, koorts, kortademigheid
  - Verminderde immuniteit door onderdrukking van de normale B lymfocyten

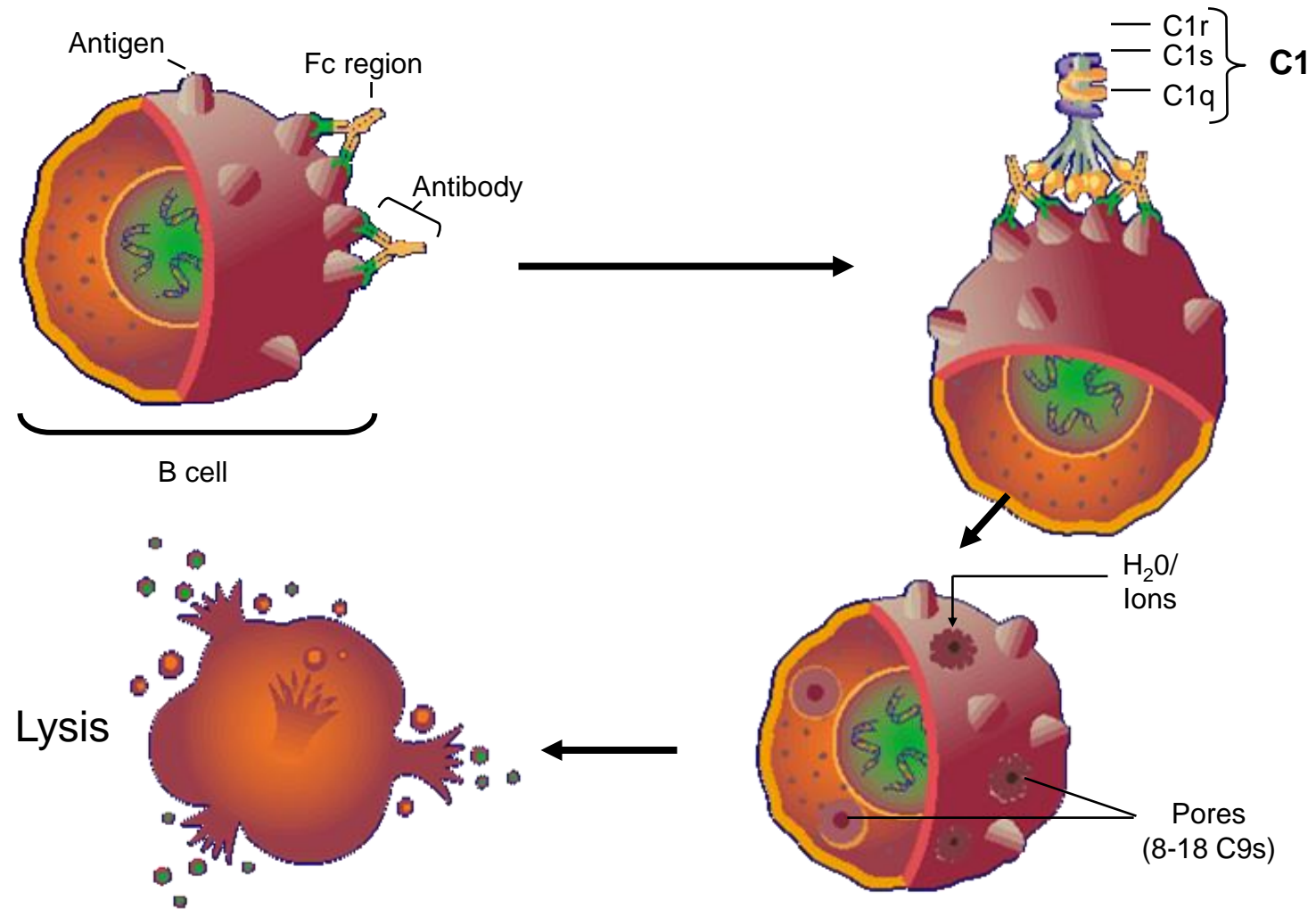




# Werkingsmechanisme rituximab: ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity)



# Werkingsmechanisme rituximab: CDC (complement dependent cytotoxicity)

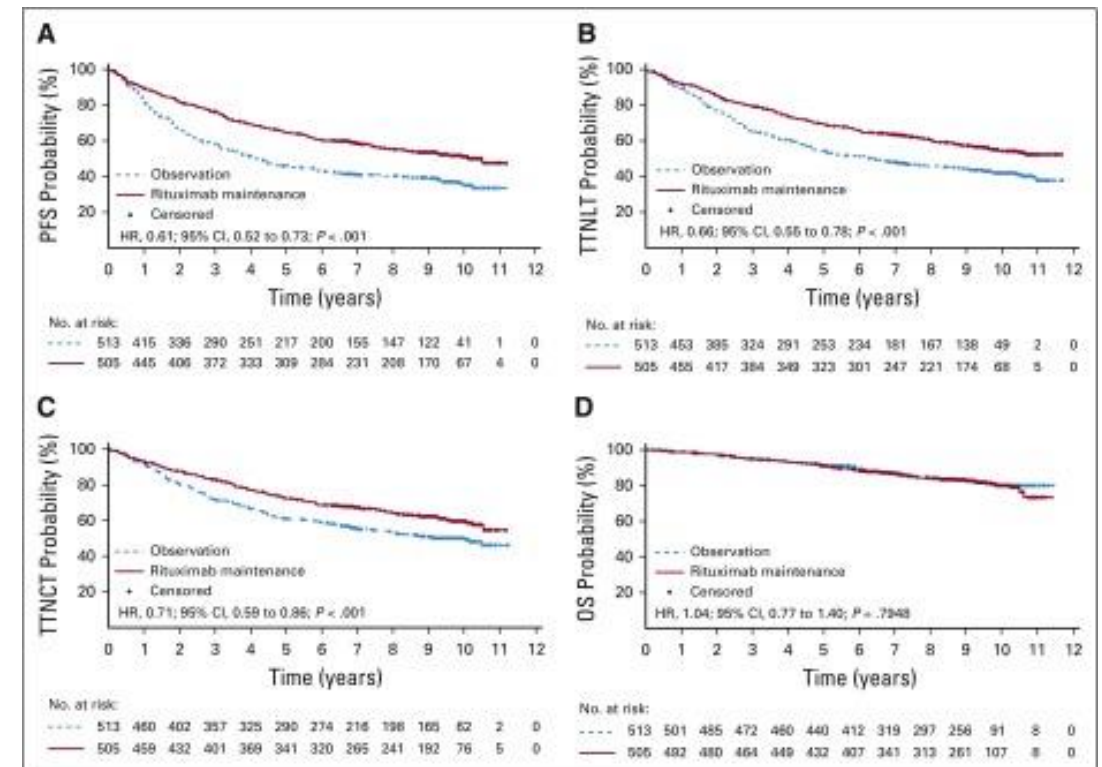


# Behandeling bij gevorderd stadium (III en IV)

- Chemoimmunotherapie
- Afhankelijk van leeftijd, fitheid, andere aandoeningen
- R-CVP x 8:
  - Rituximab-Cyclofosfamide Vincristine Prednisone
  - 3j PFS 52%
  - Nw: cytopenie, neuropathie, obstipatie
- R-CHOP x 6 + 2:
  - Rituximab-Cyclofosfamide Adriamycine Vincristine Prednisone
  - 3j PFS 68%
  - Alleszins bij (vermoeden van) agressieve transformatie
  - Nw: +haarverlies, cardiale toxiciteit
- Rituximab monotherapie of met chlorambucil (pil)

# Behandeling bij gevorderd stadium (III en IV)

- Onderhoudsbehandeling met Rituximab om de 2m ged 2j
- PRIMA studie:
  - R-chemo → onderhoud met R één dosis om de 2m gedurende 24m  
→ geen behandeling
- Resultaten:
  - Mediane PFS 10,5j vs 4,1j
  - Geen verschil in OS (overall survival)



# Follow-up

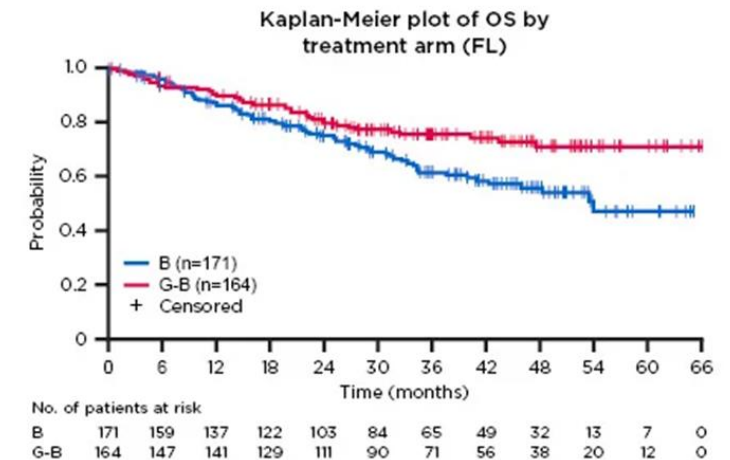
- PET-CT controle na 3-4 cycli chemotherapie en na einde therapie
- Regelmatige klinische en biochemische controle, initieel om de 3 maanden, nadien om de 6 maanden
- PET-CT herhalen bij klachten of afwijkingen klinisch/biochemisch
  - Geen routine PET-CT: 20% vals positief → onnodige onderzoeken, bestraling, kost, angst...

# Behandeling bij herval

- Eventueel nieuwe biopsie obv PET-CT
- Behandeling of afwachtende houding obv GELF criteria
- Type behandeling:
  - Fitheid
  - Wat was 1<sup>e</sup> behandeling?
  - Vroeg herval (<2j): POD 24
    - **P**rogression **O**f **D**isease binnen de 24m na einde therapie (R-CHOP)
    - Moeilijk om voor start therapie te weten wie risico loopt
    - +/- 20% van patiënten

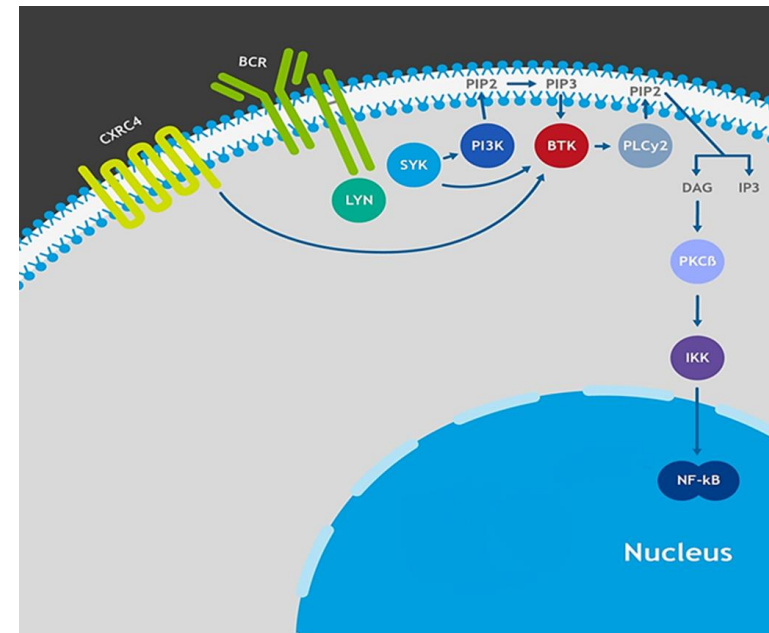
# Behandeling bij herval

- Obinituzumab-Bendamustine x6 + Obinituzumab onderhoud (2j)
  - Obinituzumab: monoclonale antistof tegen CD 20
    - Nw: infusiereactie, onderdrukking B lymfocyten
    - Terugbetaling O in België: refractair of vroeg (<6m) herval na rituximab
  - Bendamustine:
    - Nw: cytopenieën
  - Gadolin studie: O-B vs B: voordeel qua PFS en OS
- Rituximab-Bendamustine x6



# Behandeling bij herval

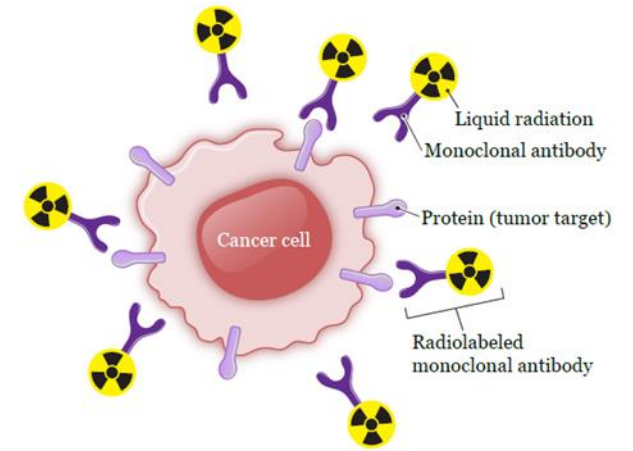
- Autologe stamceltransplantatie (Intensieve chemo met stamcelsupport als consolidatie): Fit/korte 1<sup>e</sup> remissie
- Allogene stamceltransplantatie (graft versus lymphoma effect)
- Idelalisib: (vanaf 2<sup>e</sup> herval)
  - Oraal
  - PI3K inhibitor
  - Nw: Pneumonitis, colitis, hepatitis





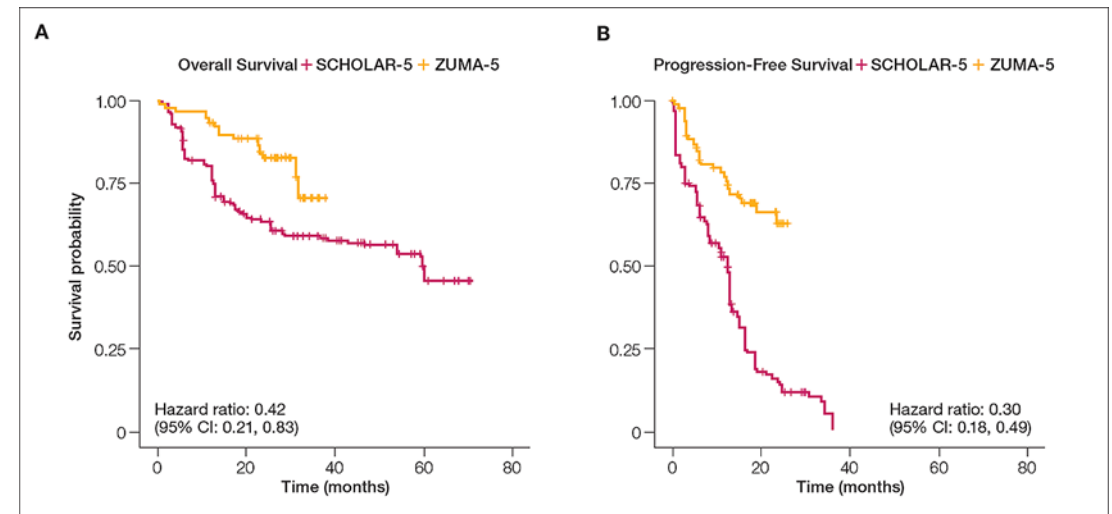
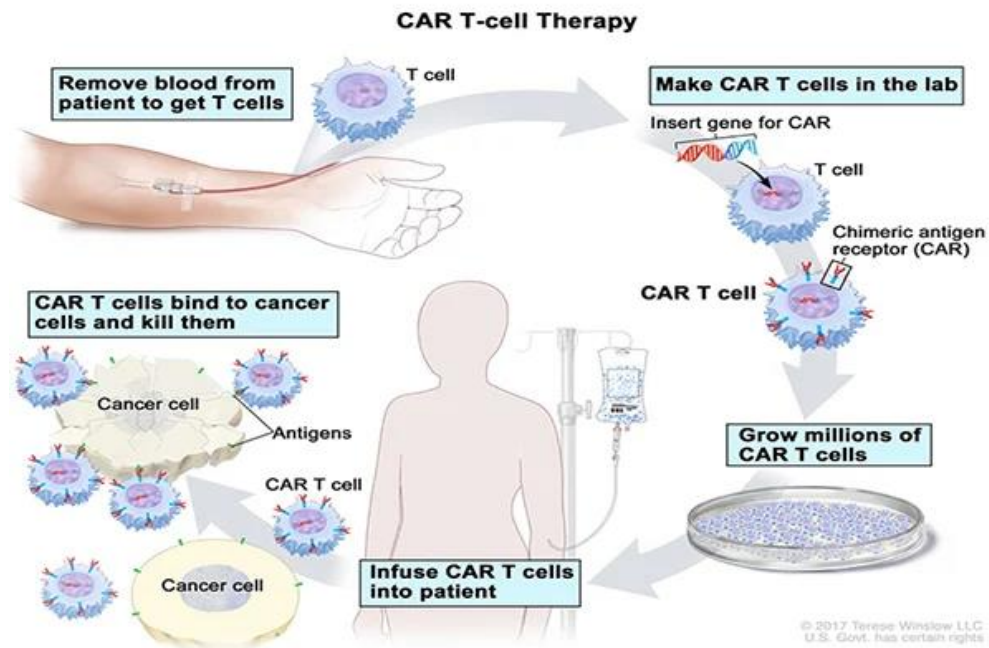
# Behandeling bij herval

- Radioimmunotherapie: (vanaf 2e herval)
  - anti-CD20 antistof gecombineerd met radioactief Yttrium-90
- Lenalidomide
  - Oraal
  - Immuunmodulerend
  - +/- Rituximab
  - Nw: neutropenie, diarree
  - Nog niet terugbetaald in België



# Toekomst: CAR-T cellen

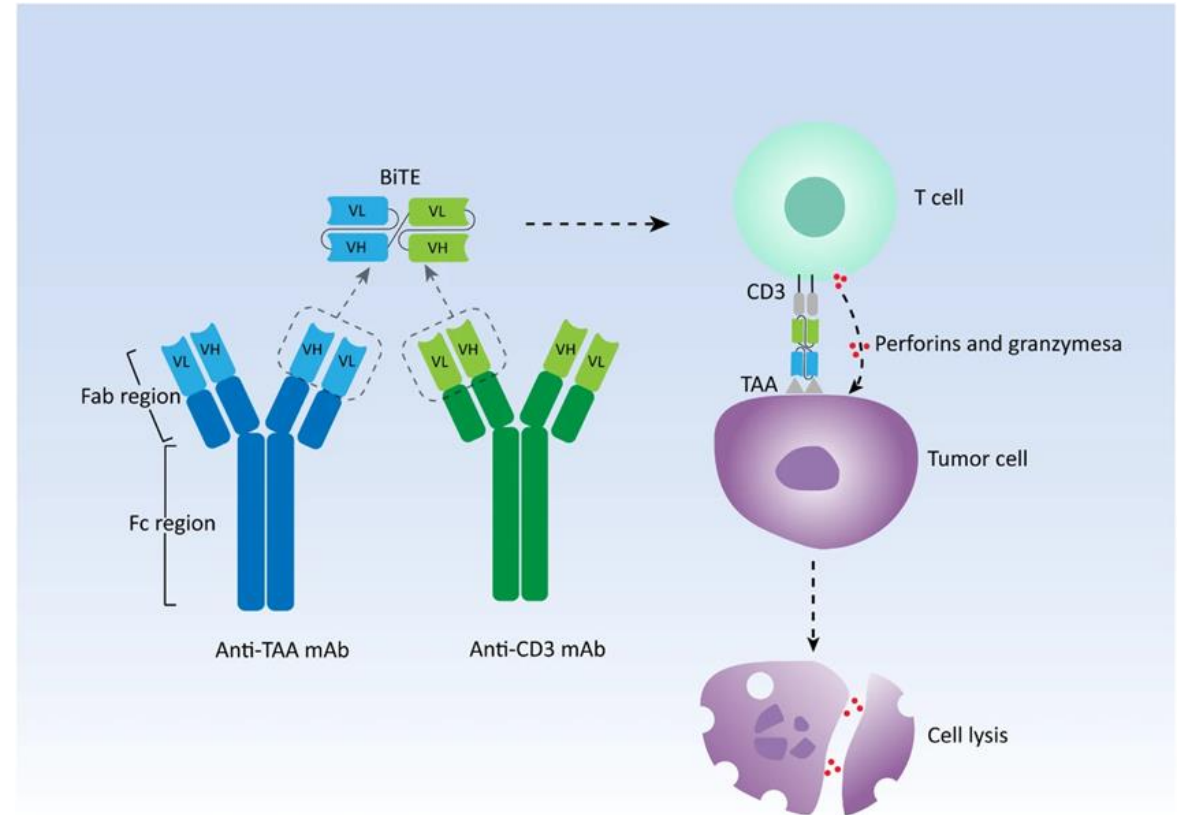
- ZUMA-5 vs SCHOLAR-5: significant voordeel met axicabtagene ciloleucel (anti CD 19)
- Beter qua complete respons (79.1% versus 29.9%), PFS (median not reached versus 12.68 m), OS (median not reached versus 59.8 m)



Ghione et al, EHA 2021

# Toekomst: Bispecifieke antistoffen of bispecifieke T cel engagers (BiTE)

- Glofitamab
- Mosunetuzumab
- BiTE tegen CD20 en CD3
- in monotherapie
- Veelbelovende respons
- Aanvaardbare veiligheid: beperkt risico op cytokine release syndroom CRS
- 'Off-the-shelf' product



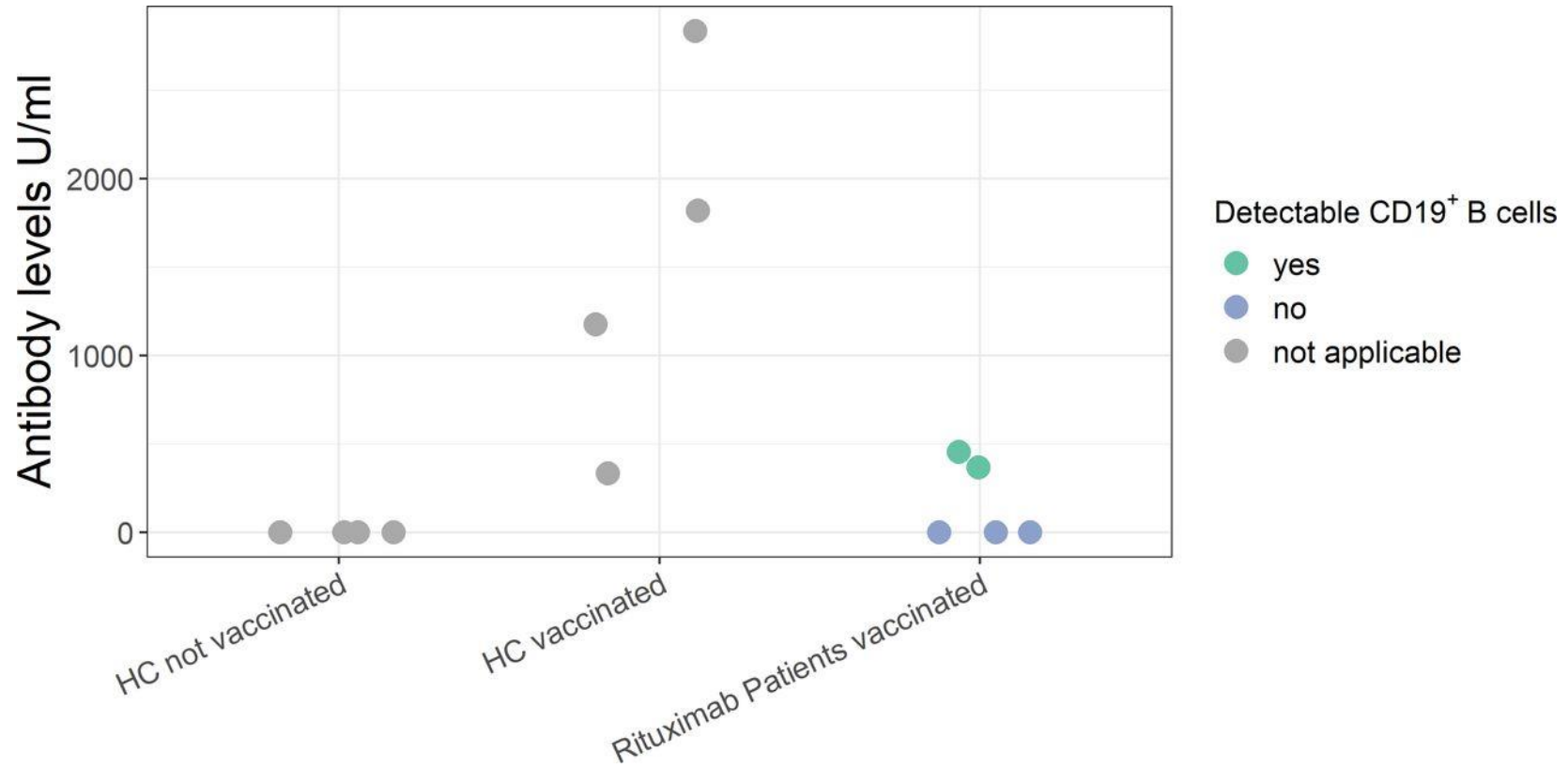
Carlo-Stella et al, EHA 2021

Assouline et al, Blood 2020

# Verminderde immuniteit

- Verminderde respons op vaccinatie:
  - Door het lymfoom
  - Door de behandeling:
    - Chemotherapie
    - Rituximab: B cel onderdrukking tot gemiddeld 6m na therapie
- Vaccinatie:
  - Griep: jaarlijks
  - Pneumokokken: eenmalig PCV13 (Prevenar), tenminste 2m later PPSV23 (Pneumovax); PPSV23 om de 5j
  - Covid vaccinatie: 2 vaccins en booster en...
    - Alle ptn met FL als hoog risico te beschouwen

## Humoral immune response in rituximab-treated patients.



Michael Markus Bonelli et al. Ann Rheum Dis 2021;80:1355-1356

# BESLUIT: Folliculair lymfoom

- Indolent B cel non-Hodgkin lymfoom
- Stad I-II: radiotherapie
- Stad III-IV: niet te genezen, chronisch
  - Afwachtende houding als asymptomatisch en geen GELF criterium
  - R-chemotherapie (CHOP, CVP)
  - R maintenance
- Herval : meerdere opties