

Indolent lymfoom: ziektebeelden en behandelstrategieën



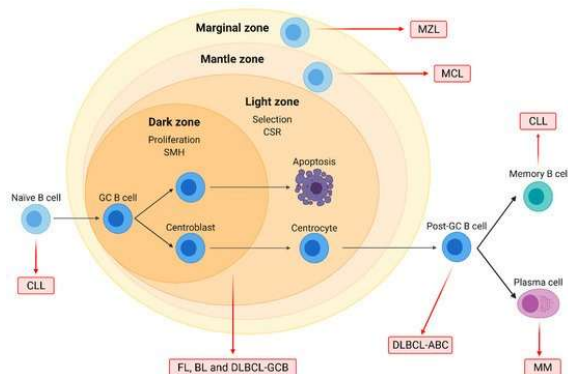
Swennen Griet
Hematologie
ZOL Genk

35 – 40% van de B-NHL



“Indolente” lymfomen

Indolente lymfomen



Folliculair lymfoom (FL)

- Meest voorkomend indolent lymfoom (ongeveer 70% van alle indolente B-NHL).

Marginale zone lymfomen (MZL)

- Extranodaal MZL (o.a. MALT-lymfoom, vaak in maag of andere mucosa)
- Nodaal MZL
- Splenic MZL

Kleine lymfocytair lymfoom (SLL)

- Nauw verwant aan chronische lymfatische leukemie (CLL).

Lymfoplasmacytair lymfoom (LPL)

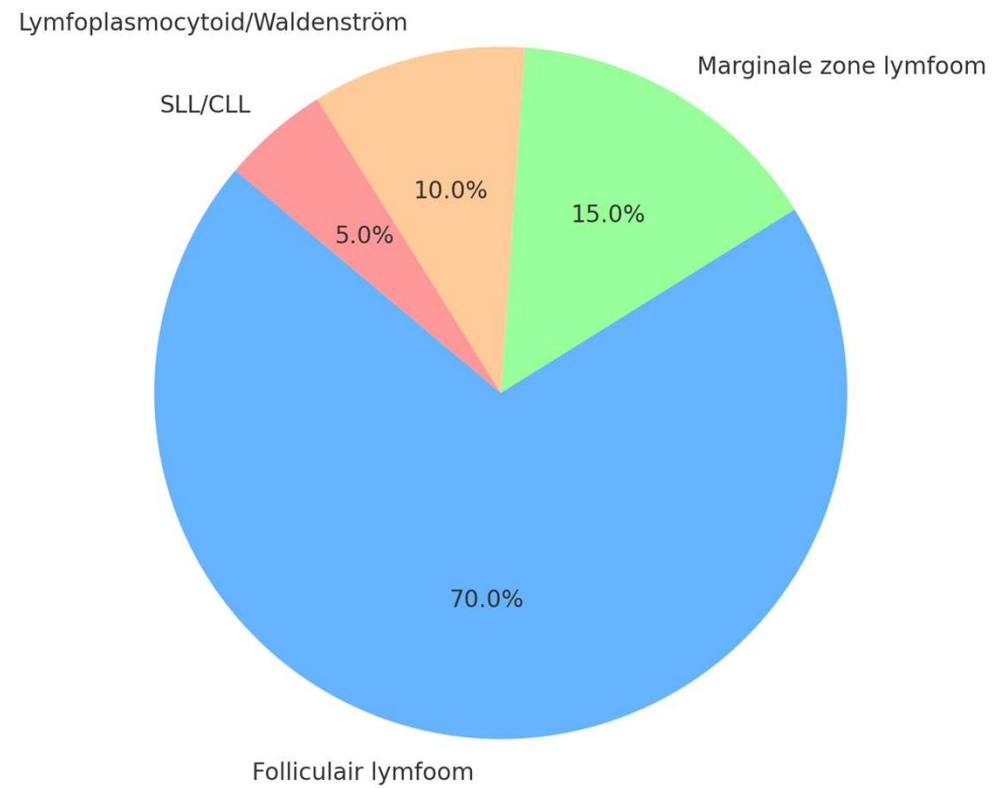
- Inclusief de ziekte van Waldenström.

Hairy cell leukemie (HCL)

- Zeldzamer, vaak met afwijkend bloedbeeld en vergrote milt.



Verdeling van indolente B-NHL types



Indolente lymfomen: behandeling

- Watch and wait

- Radiotherapie

- Immunotherapie

- Chemotherapie (+
immunotherapie)

- “Targeted” therapies: BTK
inhibitoren, BCL-2 inhibitoren, ...

Casus

V 72j

Blanco VG

08-2023: presentatie met een dundarmobstructie – vergroeiingen?

Op CT thorax-abdomen ook randvergrote mesenteriale lymfeklieren en longnodule.

Opname heelkunde: exploratieve laparoscopie met reconversie.

Casus

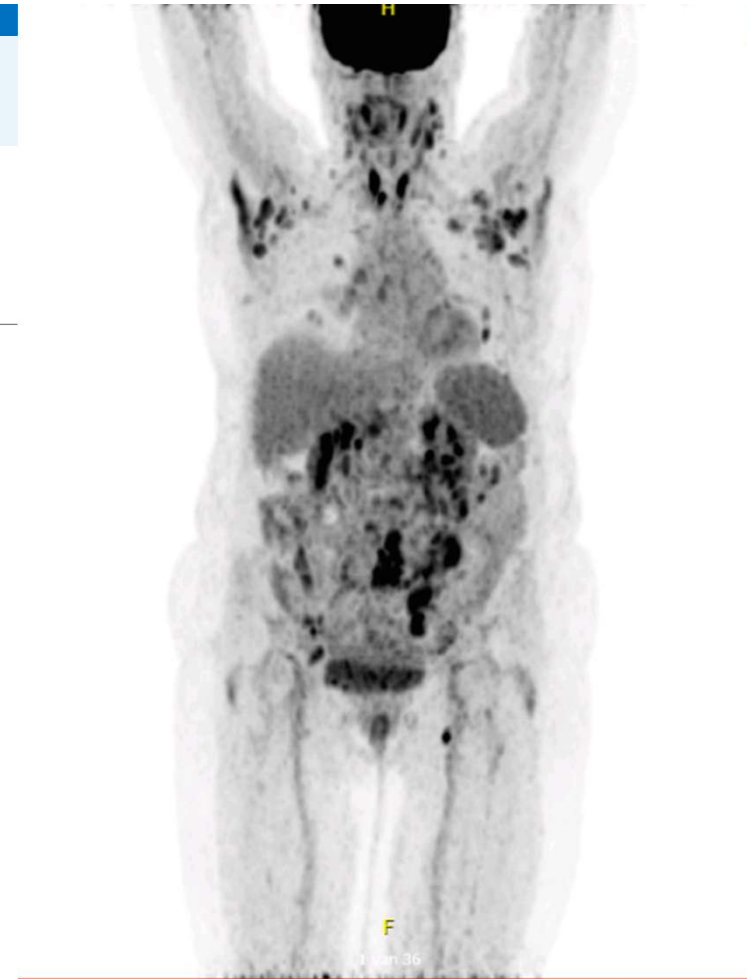
APO: Partiele enterectomie :
Folliculair lymfoom graad 1 à 2.

PET/CT:

Duidelijk hypermetabole adenopathieën boven en onder het diafragma. Hypermetabool dundarmsegmentje in de linker fossa iliaca en licht hypermetabole milt.

Dit beeld is hoogst suggestief voor een lymfoom.

BM/BB onderzoek: invasie van ongeveer 20%.

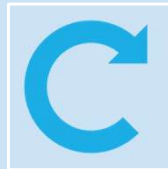


Casus

Behandeling nodig?



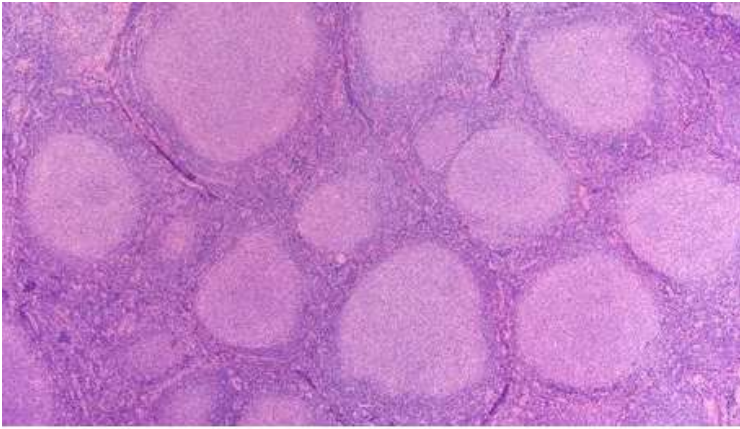
Behandeling werd bij deze behandeling gestart met immunochemotherapie ovv R-CVP.



Na 4 cycli complete remissie.



Voorstel: Rituximab onderhoudsbehandeling na behandeling met immunochemotherapie.



shutterstock.com • 554837482

Folliculair lymfoom

Folliculair lymfoom

- Langzaam groeiend lymfoom
- Kankercellen vormen „follikels“ in de lymfeklieren
- Kan jarenlang stabiel blijven

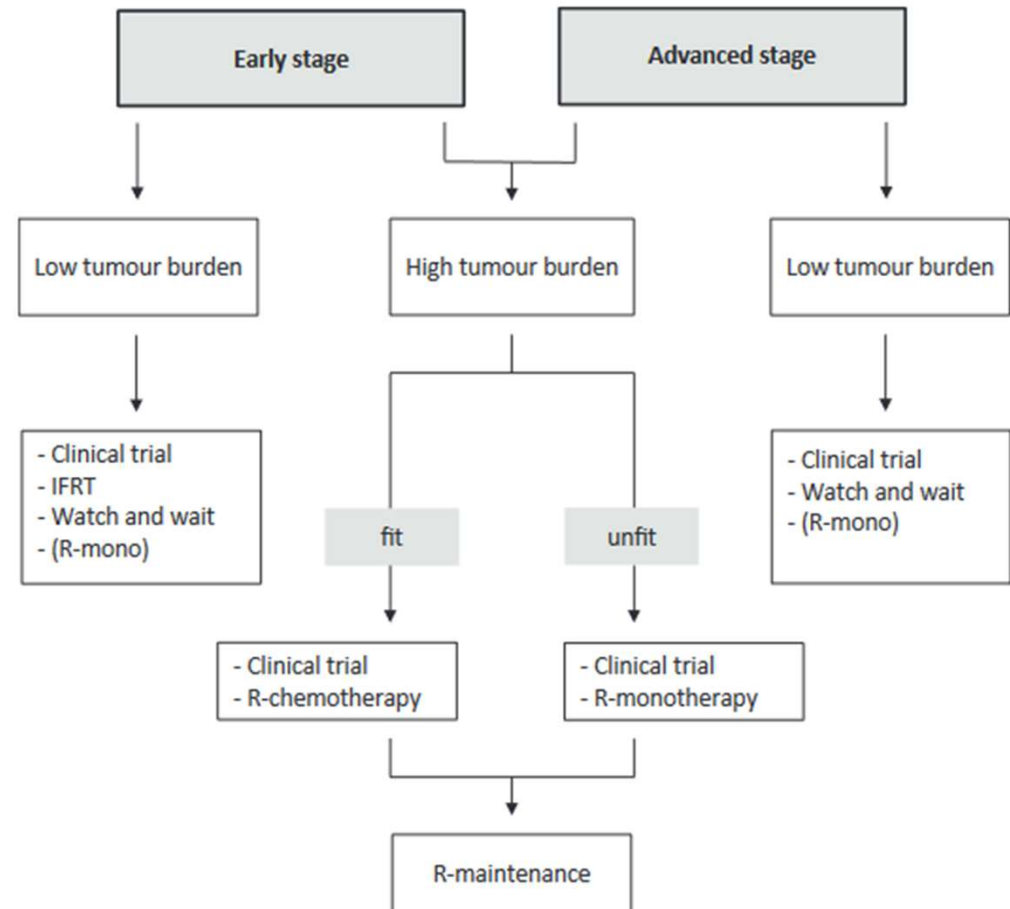


= langzaam groeiend lymfoom, kankercellen organiseren zich in kleine bolletjes („follikels”), het ontstaat uit de B-lymfocyten.

Kan soms jaren stabiel blijven, behandeling is pas nodig als de ziekte klachten of problemen geeft.

Folliculair lymfoom

- graad 1
- graad 2
- graad 3A
- graad 3B (aanpak zoals bij DLBCL) = agressief lymfoom



Folliculair lymfoom

Hoge tumorload?

- Hoge tumorale burden
- "B-symptomen"
- Duidelijke en blijvende progressie

GELF criteria:

Indication	Detail
High tumor burden [10]	Any site >7 cm
	Three or more sites >3 cm
	Splenomegaly (>16 cm)
	Pleural or peritoneal effusion
	Circulating tumor cells >5,000/mL
	Cytopenia secondary to lymphoma
	- Absolute neutrophil count <1,000/mL - Platelet count <100,000/mL
Disease-related symptoms	Fever
	Night sweats
	Weight loss
	Compression
	Other lymphoma-related symptoms
Steady progression	Over at least 6 months

Folliculair lymfoom

Behandeling

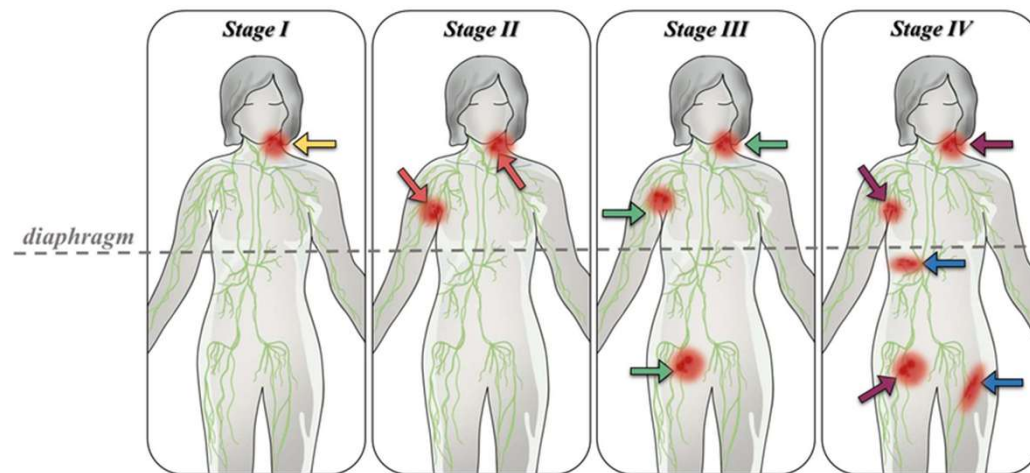
Watch and wait

Folliculair lymfoom

Behandeling

Radiotherapie

Bij lymfomen in een laag stadium -> grote kans op genezing.



Folliculair lymfoom

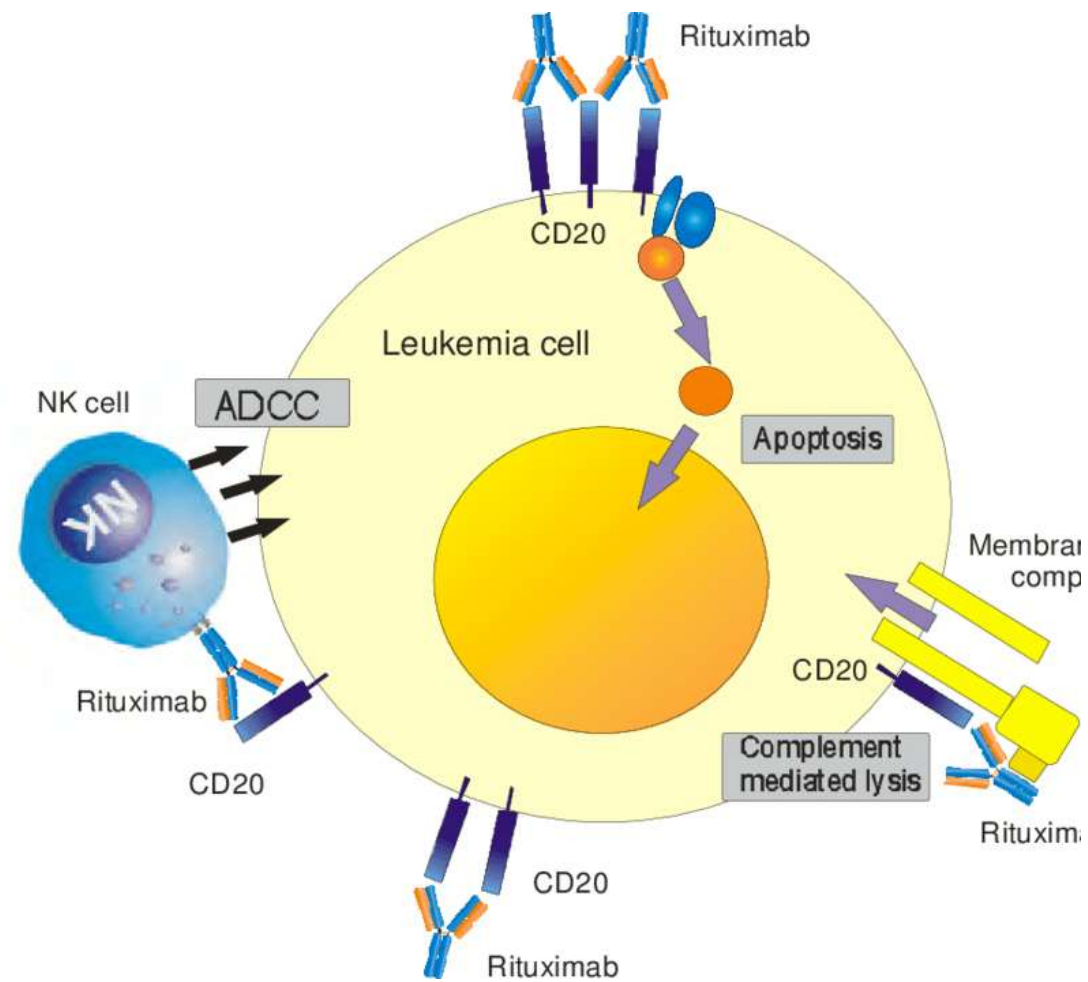
Behandeling

Voor de meer gevorderde stadia:
Immuuntherapie + chemotherapie

- Rituximab (anti CD20)
- Obinituzumab (anti CD20)

= Monoklonale antilichamen: Gerichte therapie, bindt zich aan de CD20 merker op de B-cellen.

- activatie van het afweersysteem om B-cellen op te ruimen
- Apoptose
- IV of subcutaan
- Bijwerkingen:
 - Infusiereacties (koorts, rillingen)
 - Verhoogd infectierisico



Folliculair lymfoom

Behandeling

Voor de meer gevorderde stadia:
Immuuntherapie + chemotherapie

Chemotherapieschema's:

- > CVP
- > CHOP
- > bendamustine

Doden van sneldelende cellen, verspreidt zich via het bloed.

Bijwerkingen omdat ook gezonde snel-delende cellen geraakt worden: vermindering bloedcellen, vermoeidheid, misselijkheid, constipatie, (haarverlies)

Folliculair lymfoom

Wat bij
recidief/progressie?



-> nieuwe biopsiename wordt aanbevolen – om grootcellige transformatie uit te sluiten!

- Watch and wait

- lokaal recidief -> radiotherapie

- (Rituximab monotherapie)

- chemo-immunotherapie (obinutuzumab)

- Lenalidomide (immuunmodulator) + rituximab

- Autologe/allogene stamceltransplantatie

- (Bispecifieke AL, BTK-I, CAR-T)

Casus 2

V 41 jaar.

Presentatie met opgezet abdomen, nachtzweeten en vermagering van 5kg.

Echo: splenomegalie tot 26cm.

Labo: Pancytopenie: Hb 9.2 g/dl, BP 90.000/ μ l, WBC 4.100/ μ l

Beenmergpunctie: Morfologisch beeld van matige beenmerginvasie door een *mature B-lymfoide neoplasie*.

Immuunfenotypering toont beenmerginvasie door een B-NHL met niet nader te subtyperen fenotype (CD5- en CD10-);

Karyotype (genetica): Pseudodiploid karyotype met deletie 7q. *Recurrente afwijking in Marginale Zone lymfoom*.

Marginale zone lymfoom

Verschillende subtypes

Marginale zone lymfoom = heterogene aandoening, 5-15% van de indolente B-NHL.

1. Nodaal marginale zone lymfoom (aankpak zoals bij folliculair lymfoom)

2. MALT lymfoom = extranodaal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: thv de maag: meestal geassocieerd met helicobacter pylori

3. Splenisch marginale zone lymfoom (milt)

4. Splenisch B-cel lymfoom (hairy-cell leukemie variant)

5. non-CLL MBL = premaligne

MALT lymfoom

Meest voorkomend in
de maag.

Vaak geassocieerd met een chronische infectie met de "helicobacter pylori" bacterie.

-> een uit de hand gelopen afweerreactie waarbij het lymfeweefsel overactief wordt en kenmerken van kwaadaardigheid krijgt.

-> Behandeling van de bacterie kan resulteren in verdwijnen van het lymfoom: antibiotica.

-> Nadien altijd controle gastroscopie met bipten.

-> indien niet geslaagd: radiotherapie of immuno(chemotherapie).

MALT lymfoom, niet-gastrisch type.

- Oculair, long, speekseklieren, dundarm, colon, ...
- associatie met infectieuze agentia (Borrelia Burgdorferi, Chlamydia Psittaci, Campylobacter Jejuni, hepatitis C)
- Limited stage: Radiotherapie/heelkunde
- Oculair: doxycycline
- HCV: behandeling
- Advanced disease: chemo-immunotherapie (/BTK inhibitoren).

Splenisch marginale zone lymfoom

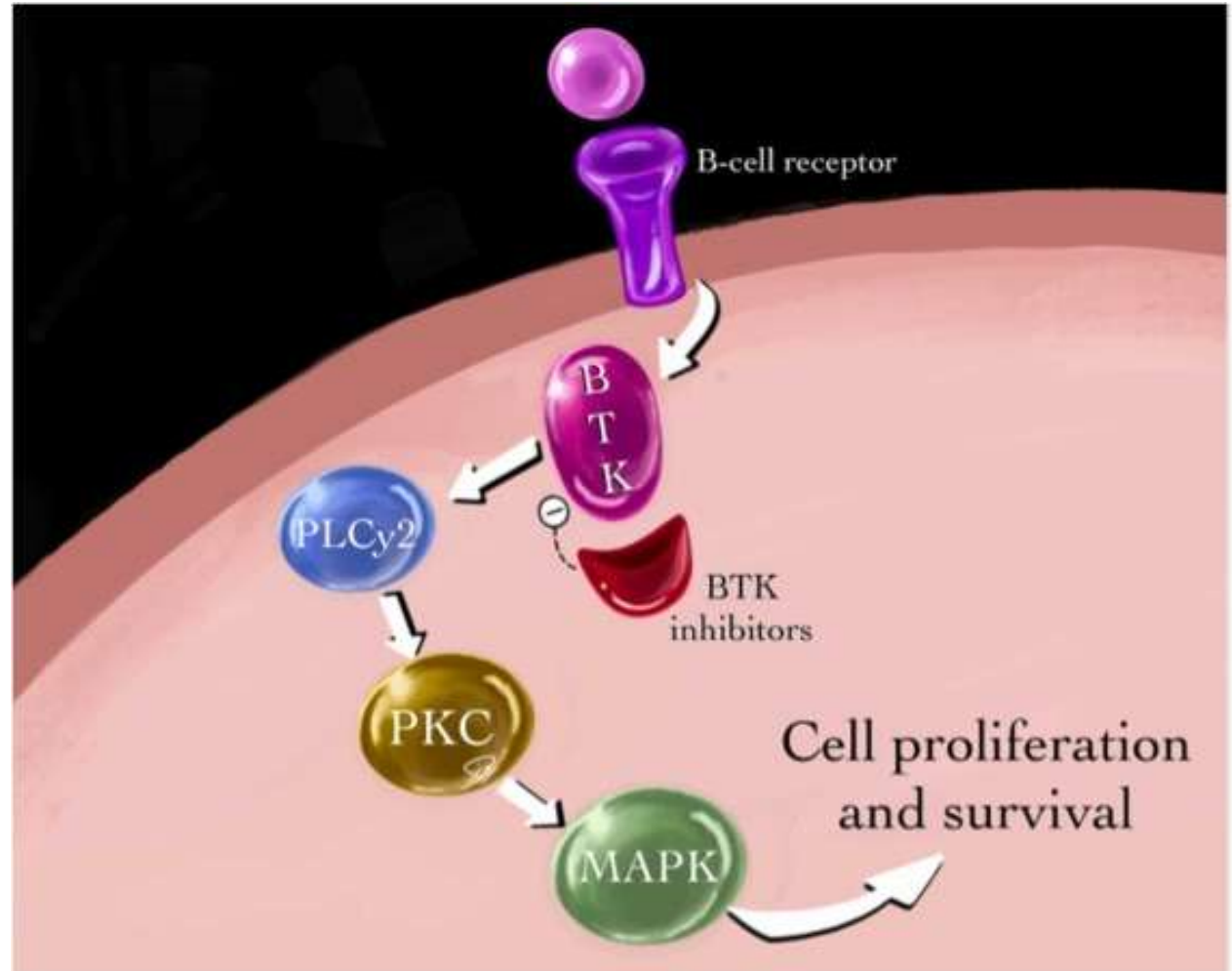


Betrokkenheid van milt, beenmerg en perifeer bloed.

- HCV infectie -> eradicatie
- Enkel behandelen bij symptomen:
 - Rituximab monotherapie
 - Rituximab + chemotherapie (bendamustine)
 - Splenectomie

Recidief marginale zone lymfoom

Mogelijkheid om te
behandelen met een
BTK-inhibitor =
“targeted” therapy



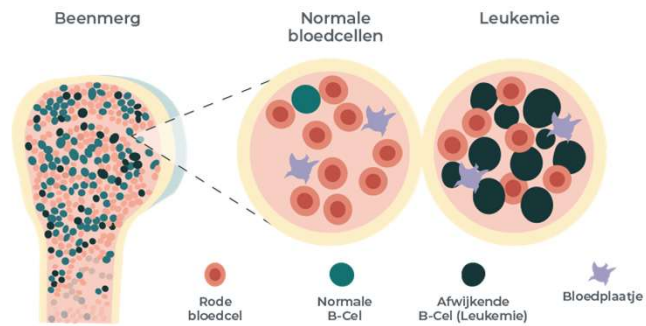
BTK-inhibitoren

1. Ibrutinib
2. Zanubrutinib
3. Acalabrutinib



Bijwerking	Ibrutinib (eerste generatie)	Acalabrutinib (tweede generatie)	Zanubrutinib (tweede generatie)
Diarree	Vaak, meestal mild	Minder vaak	Minder vaak
Hoofdpijn	Soms	Typisch (eerste weken, vaak mild)	Soms
Vermoeidheid	Vaak	Vaak	Vaak
Atriumfibrilleren	Relatief vaak (~10–15%)	Zeldzamer	Zeldzamer
Hypertensie	Regelmatig, vooral langdurig gebruik	Minder vaak	Minder vaak
Bloedingen	Verhoogd risico, ook ernstig	Risico aanwezig	Risico aanwezig
Infecties	Vaak (luchtwegen, herpes zoster)	Vaak	Vaak
Cytopenieën	Mogelijk (neutropenie, trombopenie, anemie)	Mogelijk	Mogelijk
Huidkanker (secundair)	Iets verhoogd risico	Iets verhoogd risico	Iets verhoogd risico
Overig	Spier-/gewrichtspijn, huiduitslag	Dyspepsie, reflux	Tolerantie vaak beter

Casus 3



M 60j

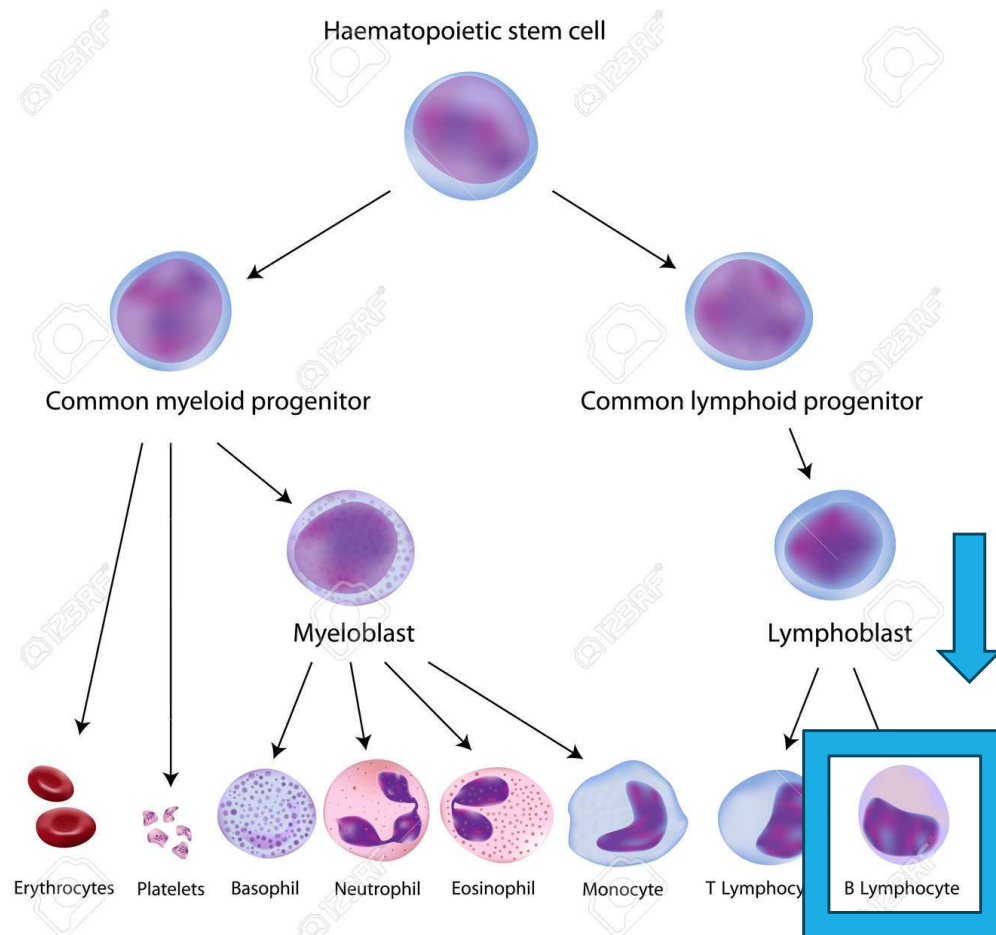
Verwijzing nav een lymfocytose. Patiënt is klachtenvrij.

- Lymfocytose 5400/ μ L, geen anemie of thrombopenie.
- Immuunfenotypering: aanwezigheid van een klonale B-cel populatie met het fenotype van een CLL. Het aantal klonale B-lymfocyten bedraagt momenteel **3.9 x 1000/ μ L**: nog te klasseren als **MBL bij afwezigheid van adenopathieën en organomegalie**.
- Milt: lichte vergroting (13,6 cm). Lymfeklieren: adenopathieën in de hals, voornamelijk links supraclaviculair. Enkele adenopathieën bilateraal axillair. Enkele randnormale lymfeklieren inguïnaal.

-> SLL (small lymphocytic lymphoma)

Casus 3

- Na enkele maanden: significante toename adenopathieën, symptomatisch!
- Biopsie halsklier links: Kleincellig B-cel non-Hodgkin lymfoom, type chronische lymfocyttaire leukemie (CLL) / small lymphocytic lymphoma (SLL). - Geen argumenten voor grootcellige transformatie.
- **Cytogenetica:** Geïsoleerd verlies van 13q14 is bij B-CLL geassocieerd met een gunstiger prognose. GEEN verlies van TP53/17p13. niet-gemuteerde IGHV herschikking



SLL (Small lymphocytic lymphoma)

= Biologisch en klinisch gelijkaardig aan een CLL (chronische lymfatische leukemie) en behoort ook tot de indolente aandoeningen.

Proliferatie van rijpe B-lymfocyten:

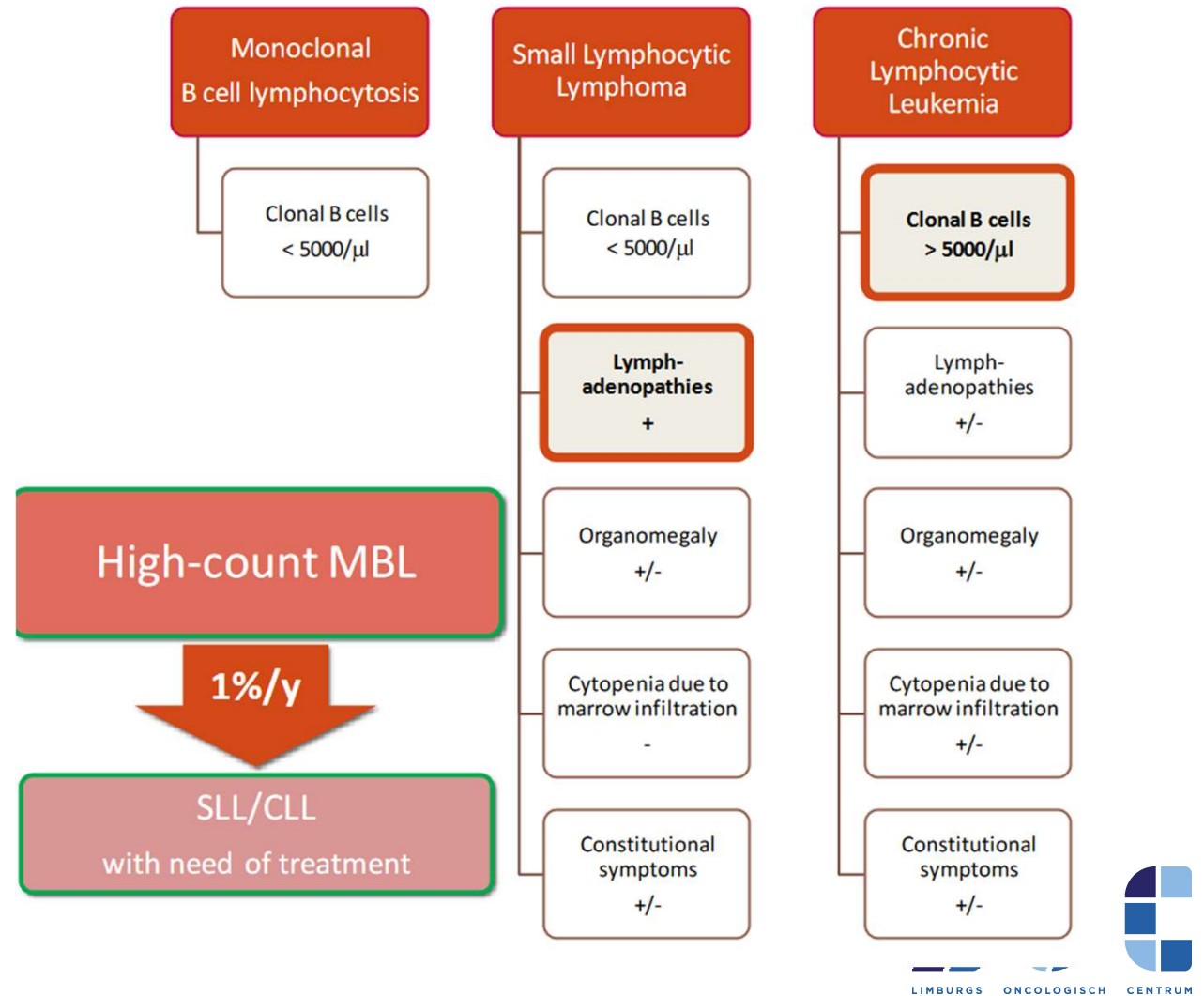
- CLL: bloed/beenmerg
- SLL: lymfeklieren

CLL/SLL

Typisch immuunfenotype:

- CD5 positive
- CD19, CD23 positive
- CD20, CD79b low expression
- sIg, k of l low expression
- FMC7 negative

= Catovsky score (> 3/5)



SLL/CLL

Patiënten zijn vaak **asymptotisch** bij diagnose.

Mogelijke klachten:

- Vergrote, pijnloze lymfeklieren
- Vergrote milt of lever
- Vermoeidheid, nachtzweeten, gewichtsverlies (B-symptomen, minder vaak in vroege stadia)

Verhoogde gevoeligheid voor infecties (door immuundisfunctie).

- 1 Minstens één van de volgende ziektegerelateerde symptomen:
 - a. Gewichtsverlies $\geq 10\%$ in voorafgaande 6 maanden
 - b. Extreme vermoeidheid (WHO performance status ≥ 2)
 - c. Koorts $\geq 38,6$ °C gedurende ≥ 2 weken, in afwezigheid van infecties
 - d. Nachtweten gedurende meer dan een maand zonder aanwijzing voor infectie
- 2 Toenemend beenmergfalen, zich uitend in ontwikkeling van of verergering van anemie en/of trombocytopenie
- 3 Auto-immuun anemie en/of trombocytopenie die slecht reageert op behandeling met steroïden
- 4 Massale (> 6 cm onder linker ribbenboog) of progressieve splenomegalie
- 5 Massale klieren of pakketten (> 10 cm in grootste diameter) of progressieve lymfadenopathie
- 6 Progressieve lymfocytose met een stijging > 50% binnen 2 maanden, of een geanticipeerde verdubbelingstijd van minder dan 6 maanden

CLL/SLL: indicaties voor behandeling?

SLL/CLL

Behandeling

Indien asymptomatisch: watch and wait!

Indien nood aan therapie: Belang van **genetica**.

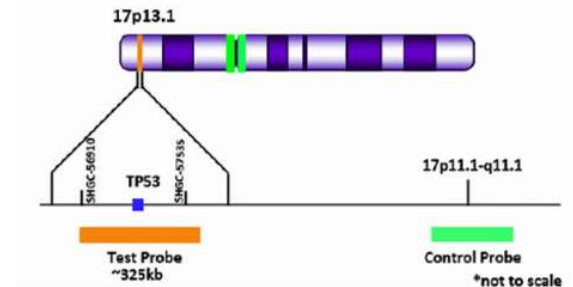
-> speelt een belangrijke rol bij de keuze van therapie.

-> chemotherapie wordt nog zelden gebruikt

-> gerichte therapieën: continu/gelimiteerd in tijd

- BTK-inhibitoren (ibrutinib, zanubrutinib, acalabrutinib)
- BCL-2 inhibitoren (venetoclax)
- Immunotherapie (Gazyvaro/Rituximab) = anti-CD20

CLL/SLL: genetica



1. TP53-aberraties

1. **17p-deletie** (verlies van de korte arm van chromosoom 17) of **TP53-mutatie**.
2. Deze patiënten reageren slecht op klassieke chemo-immunotherapie (zoals FCR of BR).
3. Richtlijnen adviseren bij deze groep: **gerichte therapie** met BTK-remmers of venetoclax-gebaseerde schema's.

2. IGHV-mutatiestatus

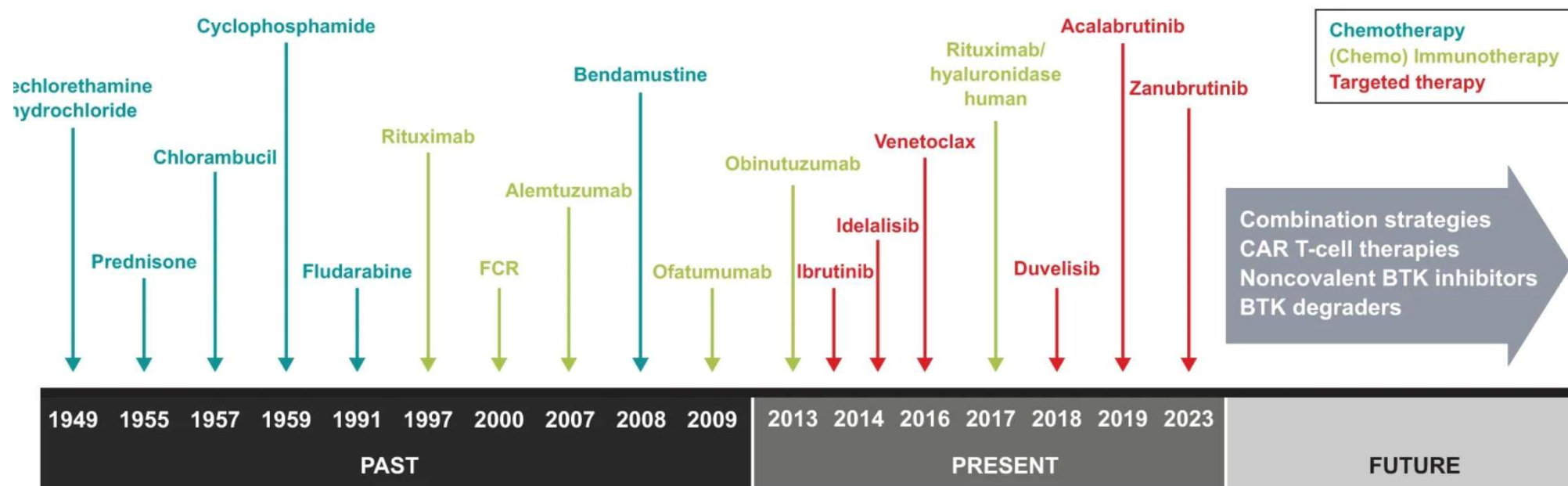
1. **Ongemuteerd IGHV** → slechtere prognose, snellere progressie.
2. **Gemuteerd IGHV** → betere prognose, sommige patiënten hebben langdurig voordeel van chemo-immunotherapie.

3. Andere cytogenetische afwijkingen (FISH-analyse)

1. **Del(13q)** alleen → relatief gunstig.
2. **Trisomie 12** → intermediair.
3. **Del(11q)** → minder gunstig, vaak agressiever beloop.

4. Complex karyotype / NOTCH1, SF3B1, BIRC3 mutaties

1. Geassocieerd met een slechtere prognose en soms verminderde respons op bepaalde therapieën (bv. minder effect van anti-CD20 bij NOTCH1-mutaties).



Front-line treatment CLL 2024

Advanced or active disease

No advanced or active disease

17p del/*TP53* mut

Unmutated *IGHV* &
Mutated *IGHV* and UNFIT

Mutated *IGHV* and FIT

W & S

Ibrutinib/acalabrutinib/
zanubrutinib ∞

Ob₆-Ven₁₂

I₁₅ + V₁₂

Ibrutinib/acalabrutinib/
zanubrutinib ∞

Ob₆-Ven₁₂

I₁₅ + V₁₂

Ibrutinib ∞

Ob₆-Ven₁₂

I₁₅ + V₁₂

Or

FCR <65y

BR ≥ 65y

Ob₆Chl₆₋₁₂ if CIRS >6

Consider
clinical trial

Red: reimbursed in Belgium 2-2024

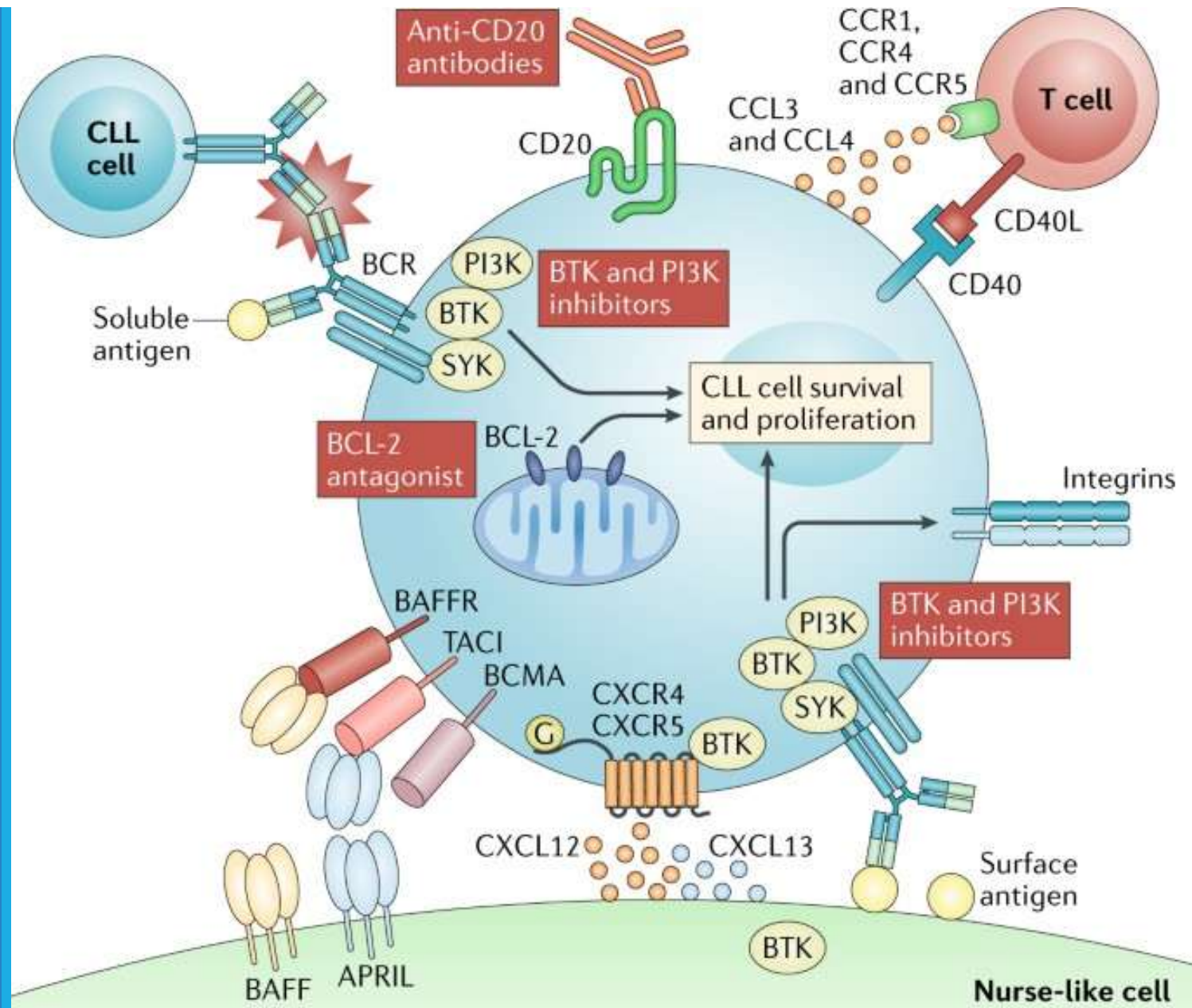
SLL/CLL: behandeling

1. BTK inhibitor: continu
2. BTK inhibitor (ibrutinib) + Venetoclax: 15 maanden
3. Gazyvaro + venetoclax: 12 maanden

BTK inhibitoren en BCL2 inhibitoren

BCL-2 inhibitoren (venetoclax) kunnen een zeer snelle/krachtige celdood veroorzaken.

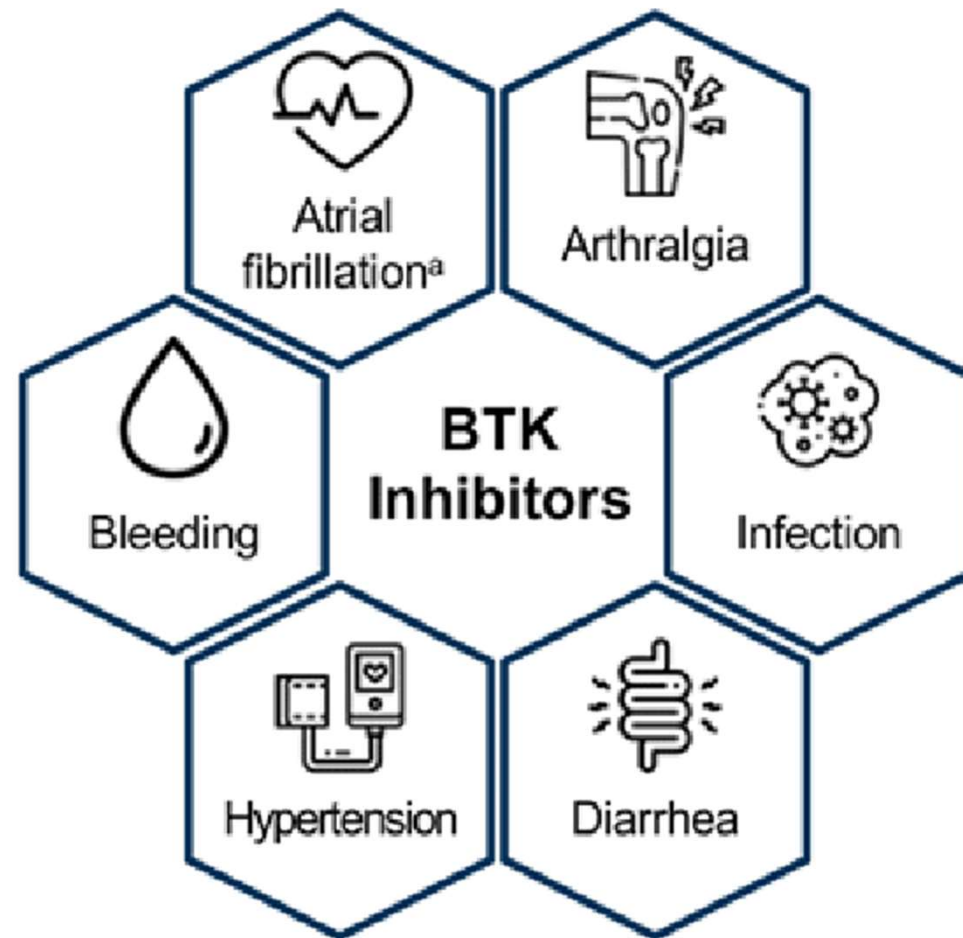
De dosis wordt geleidelijk opgebouwd en het bloed wordt regelmatig gecontroleerd.



BTK inhibitoren

Vooral bezorgdheid wat betreft
het cardiovasculaire risico:

- in afwezigheid van CV
risicofactoren: elke BTK
inhibitor is ok.
- bij aanwezigheid van CV
risicofactoren: overweeg een 2^e
generatie BTK inhibitor
(zanuburininib of acalabrutinib)



Venetoclax

Vooraf bedacht zijn op snelle celdood.

Geleidelijk dosis ophogen en regelmatige bloedcontroles.

Preventie!
(allopurinol/rasburicase en hydratatie).

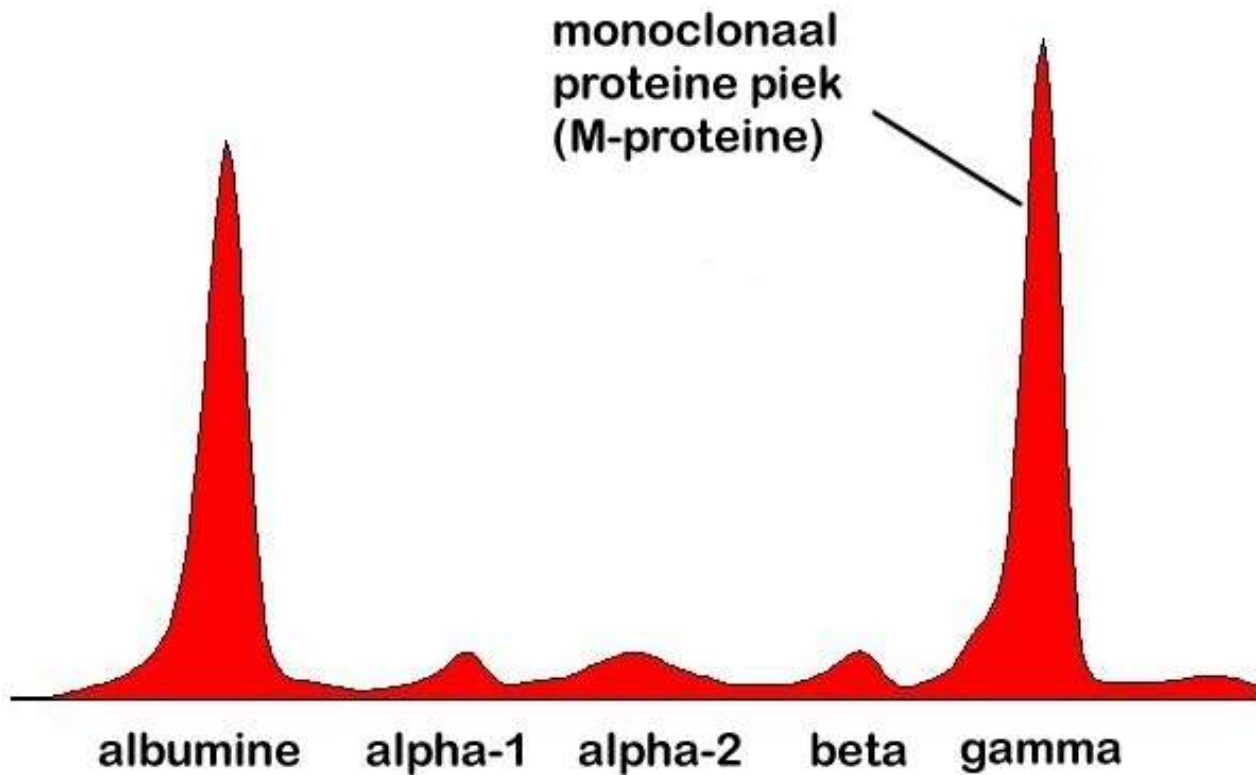
Andere: GI events, infecties, myelosuppressie.

SLL/CLL

Recidief/progressie?

- BTK inhibitor
- Rituximab + venetoclax (BCL2 inhibitor)
- Pirtobrutinib = niet-covalente BTK inhibitor





Casus 4

V 84 jaar

Presentatie met
vermoeidheidsklachten,
dyspnee, en
anorexieklachten.

Bloedafname: afwijkende
eiwitelektroforese:

Casus 4:

Bloedname:

- IgM eiwit: 37 g/L
- anemie

Beenmergpunctie: monomorfe aberrante populatie lymfocyten met frequente **lymfoplasmocyttaire vormen**: in kader van invasie door een lymfoplasmocytair lymfoom? Te correleren met immuunfenotypering en moleculaire diagnostiek (quid **MYD88 mutatie?**).

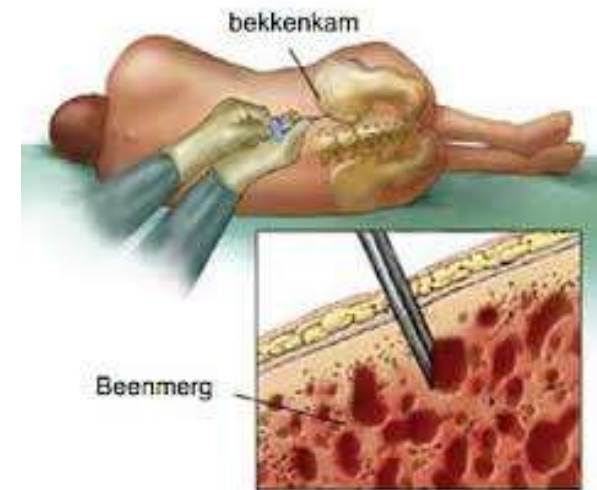
Immuunfenotypering: beperkte populatie overwegend klonale plasmocyten echter zonder overig aberrant fenotype. Aanwezigheid van een klonale B-lymfoide populatie (CD5-CD10-) dewelke kan passen bij een **lymfoplasmocytair lymfoom (LPL)**

Casus 4

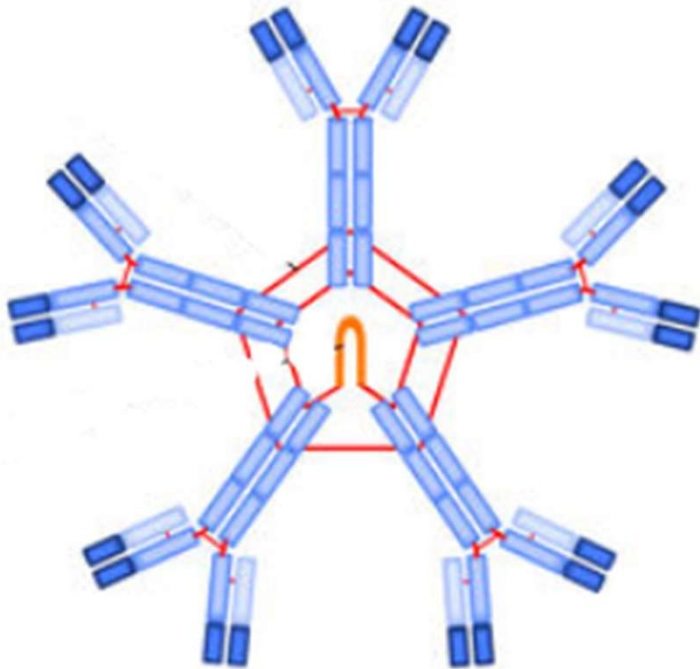
Botbiopt:

Diffuse inname van de biopsie door een kleincellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. De differentieel diagnose stelt zich tussen een lymfoplasmocytair lymfoom en een marginale zone lymfoom. - Nagenoeg geen hematopoëtisch weefsel in dit materiaal.

Te correleren met beenmergaspiraats, immuunfenotypering, moleculair onderzoek (MYD88 mutatie?).



IgM



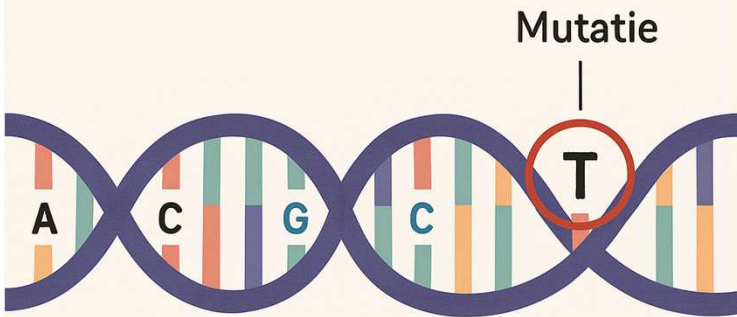
Lymfoplasmocytair lymfoom

= ziekte van Waldenström

Het wordt gekenmerkt door een mengbeeld van **kleine B-lymfocyten, plasmacytoïde lymfocyten en plasmacellen** in het beenmerg en soms in lymfeklieren of de milt.

Typisch aanwezigheid van het IgM paraproteïne: kan zorgen voor hyperviscositeit: hoofdpijn, wazig zicht, duizeligheid, neusbloedingen, ... soms ook neuropathie.

MYD88 MUTATIE



Lymfoplasmocytair lymfoom

> 90% van de patiënte: MYD88 mutatie (in deze casus ook positief).

Betrokken bij de celdeling. Door de mutatie gaat de celdeling te veel door. Het is niet erfelijk.

LPL

Behandeling

1. Watch and wait indien asymptomatisch

2. Behandeling bij:

- B-symptomen
- Hinderlijke adenopathieën, grote milt of lever
- Anemie of trombopenie
- IgM gerelateerde klachten zoals hyperviscositeit

Behandelingen:

- plasmaferese
- Immunotherapie
- BTK inhibitoren

LPL

Behandeling

Bij hyperviscositeit door hoog IgM

-> plasmaferese: plasma uit het bloed verwijderen: IgM uit het bloed verwijderen.

-> geen definitieve behandeling.

LPL

Behandeling

Behandeling:

1. Immunochemotherapie: Rituximab + chemotherapie (meestal CP of bendamustine), over het algemeen 6 cycli.

2. BTK inhibitoren: zanubrutinib.

Take home messages



- Asymptomatische patiënten: Watch and wait!



- Heterogene presentatie.



- Behandelingen: Radiotherapie – Rituximab – CIT.



- Novel therapies (BTK inhibitoren en BCL-2 antagonisten).



Doel van behandeling: overleving verlengen met minimale toxiciteit.



- Bedacht zijn op grootcellige transformatie.



dagziekenhuis oncologie



TEAM
HOPE
stichting tegen kanker

Teamwork!



Bedankt voor jullie aandacht!



**Zijn er
vragen?**