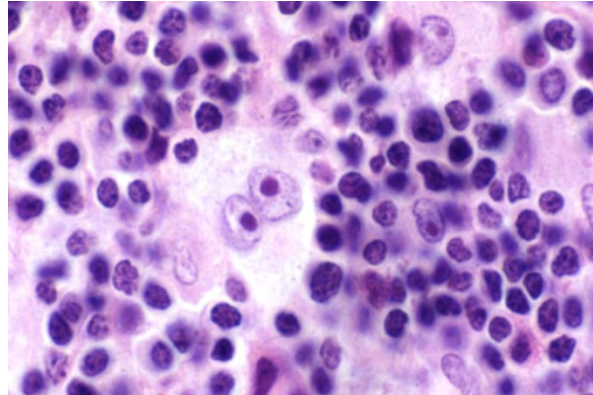


Hodgkin lymfoom



Elly Lugtenburg

11^{de} nascholing hematologie verpleegkundigen

16 Maart 2018

11^{de} nascholing Hematologie verpleegkundigen

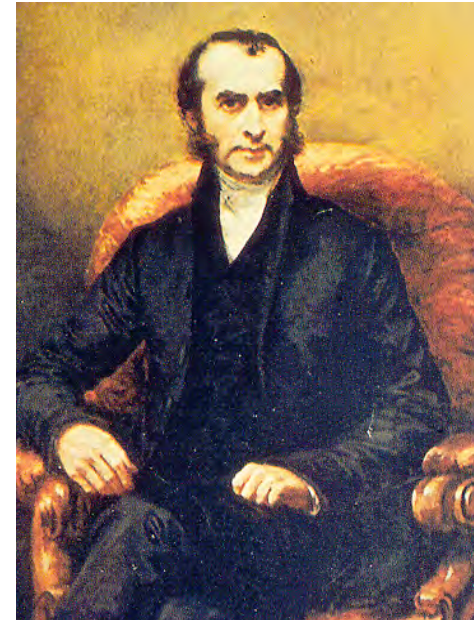
16 Maart 2018

Disclosure belangen: PJ Lugtenburg

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties	bedrijfsnaam
Consultatie	Takeda, Bristol-Myers Squibb, MSD
Onderzoeks grant	Takeda

Hodgkin lymfoom

- Inleiding: opfrisser
- 2018 behandeling en prognose
- Nieuwe ontwikkelingen
 - aanpassingen chemotherapie
 - PET gestuurde behandeling
 - brentuximab vedotin
 - T-cel immunotherapie
- Take home messages



Vraag

**Hoeveel nieuwe patiënten krijgen per jaar
in Nederland een Hodgkin lymfoom?**

1. ongeveer 500
2. ongeveer 5000
3. ongeveer 50000

Vraag

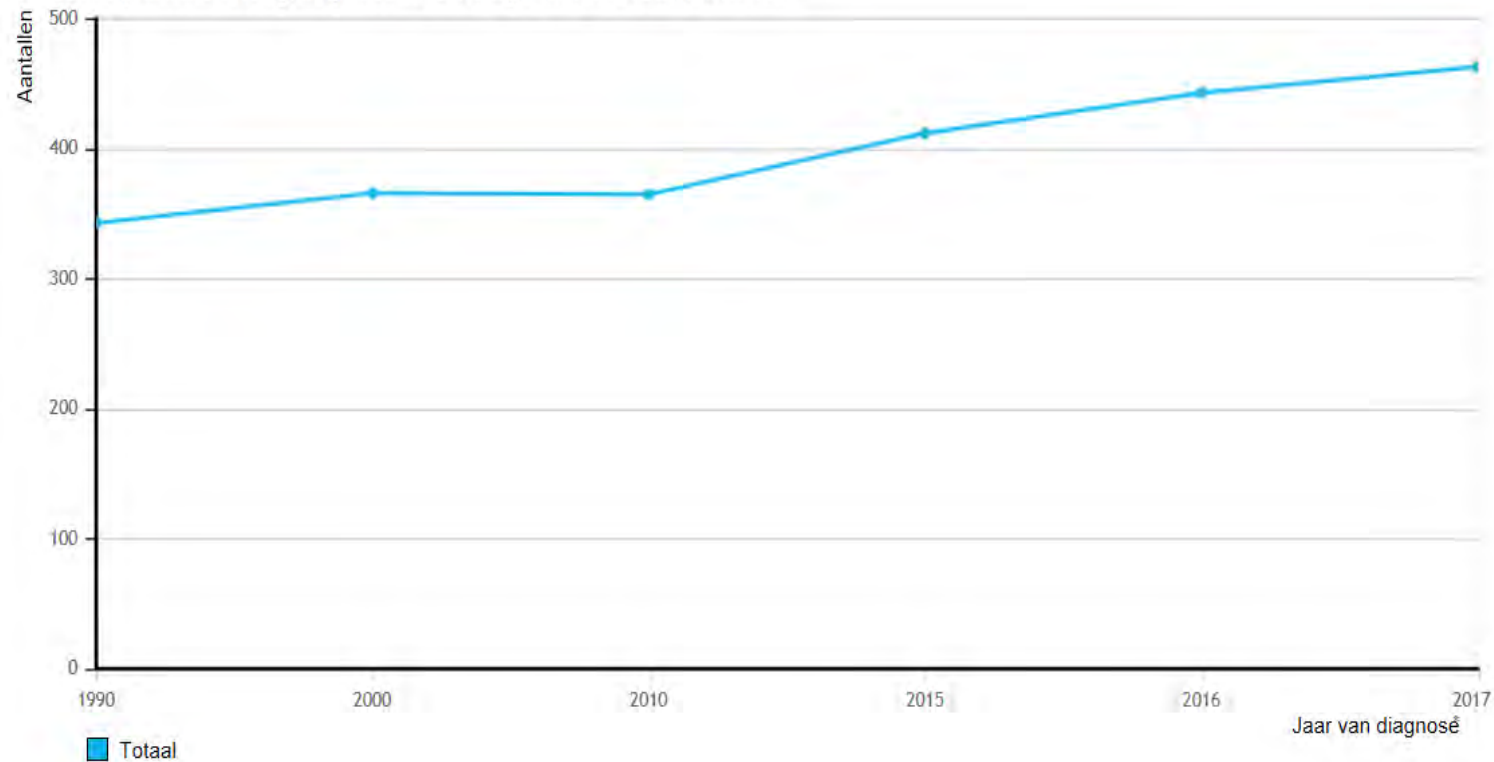
**Hoeveel nieuwe patiënten krijgen per jaar
in Nederland een Hodgkin lymfoom?**

- 1. ongeveer 500**
2. ongeveer 5000
3. ongeveer 50000

Hodgkin lymfoom in Nederland: zeldzaam

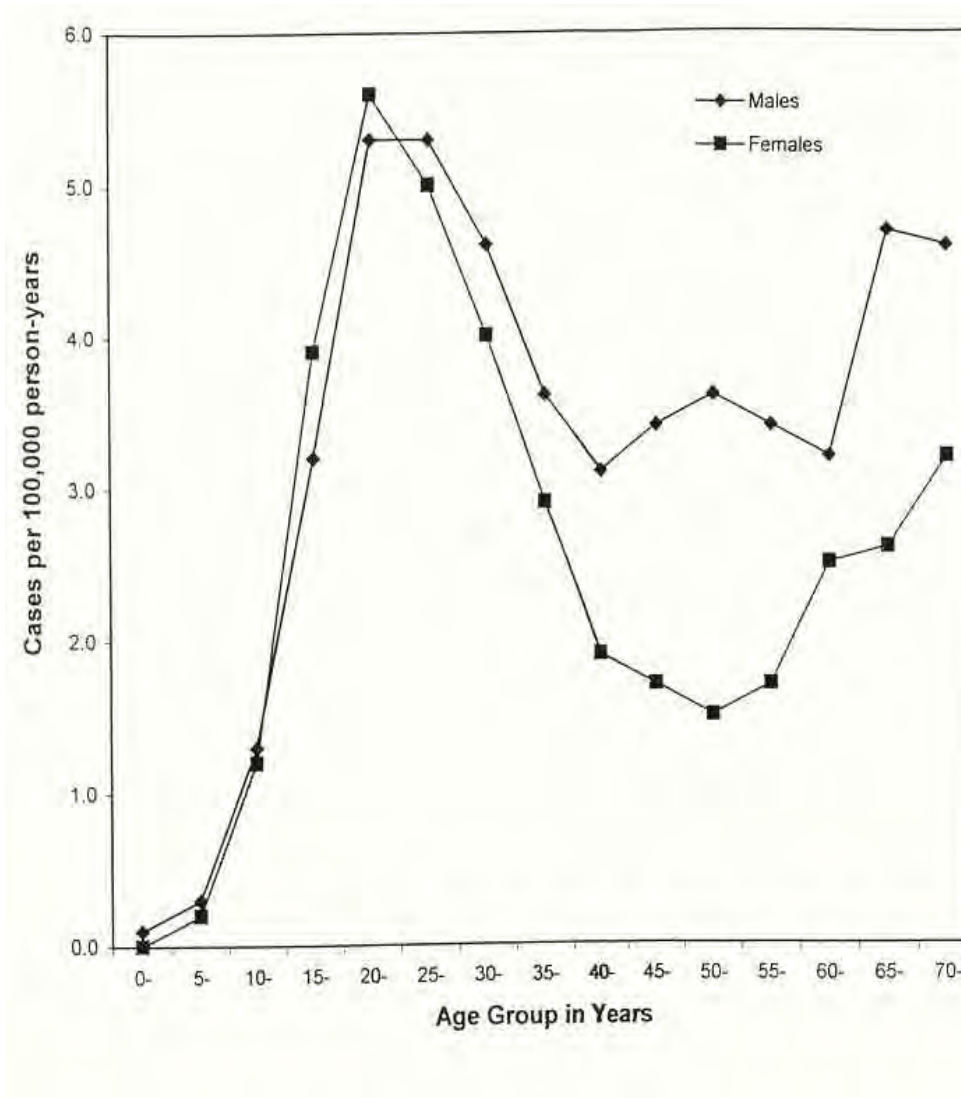


Incidentie | Klassiek Hodgkin lymfoom; Landelijk; Man & Vrouw; Invasief



2017: 462 nieuwe patiënten

Jongeren (16-35 jaar)



echter 30% > 50 jaar

Diagnose: histologie (lymfklierextirpatie)

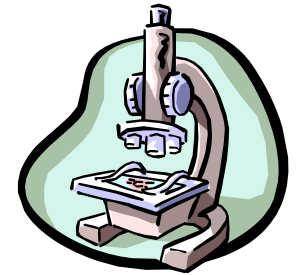
Thomas Hodgkin, 1832



“On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen”
Med. Chir. Tr., London, XVII, 68, **1832**

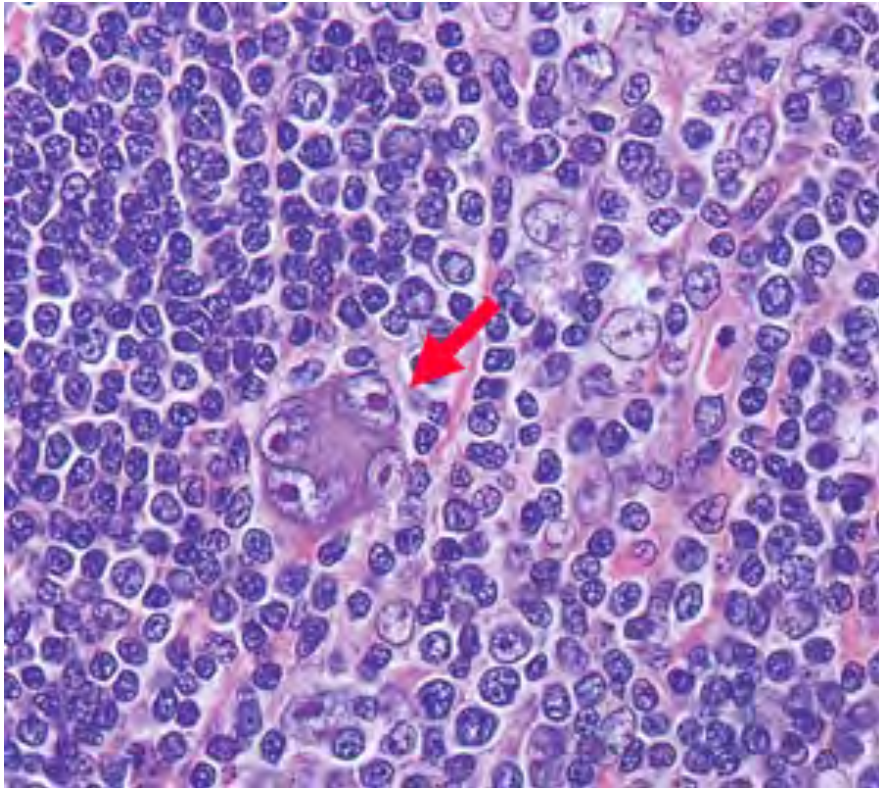
Reed Sternberg cellen

- Dorothy Reed en Karl Sternberg (1898)

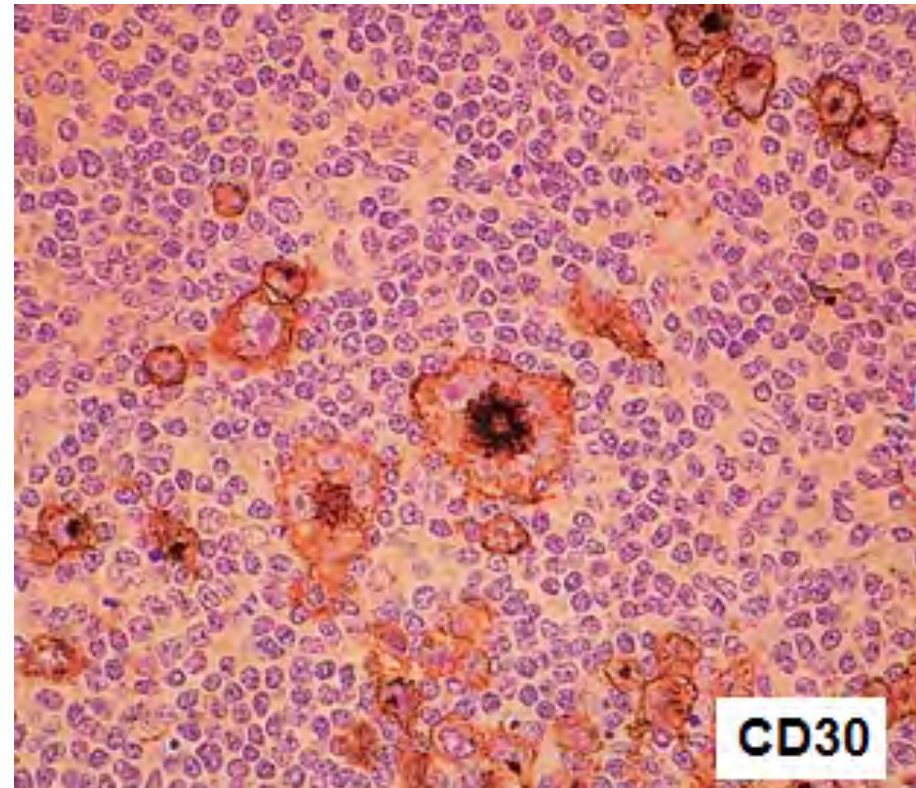


- = de kwaadaardige cel
- monoclonale B-cellen (1996, microdissectie, Ig H herschikking)
- immunohistochemie: CD30+, CD15+, CD20-

Reed Sternberg cellen



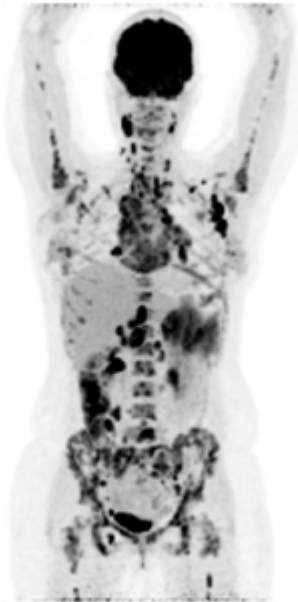
*meerkernige reuscellen (<5%)
in ontstekingsachtergrond*



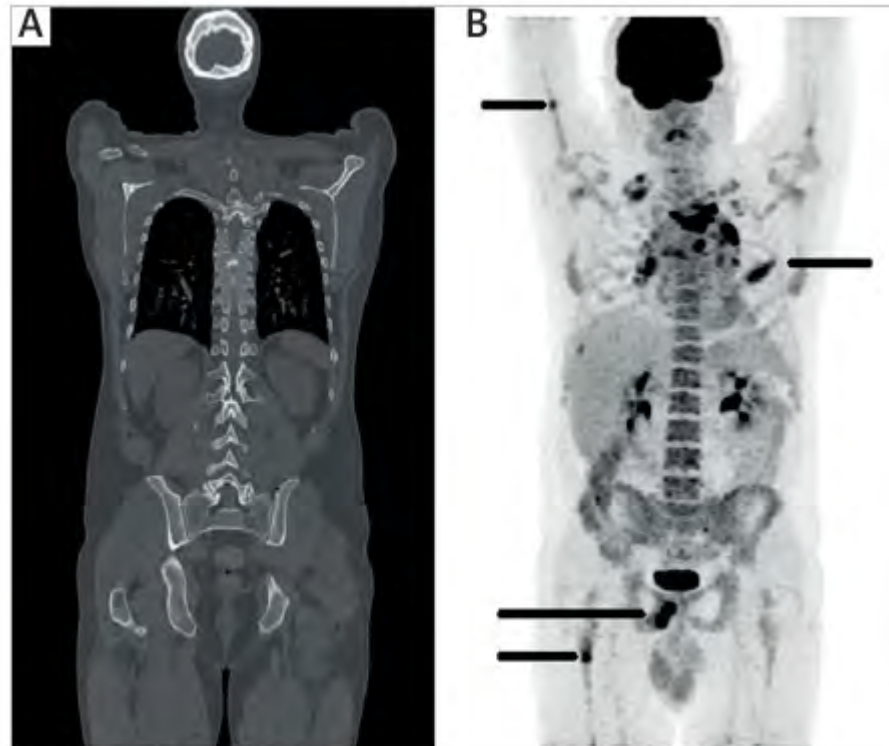
*immuno-histochemie
CD30+; CD15+; CD20-*

Diagnose → stageringsonderzoek

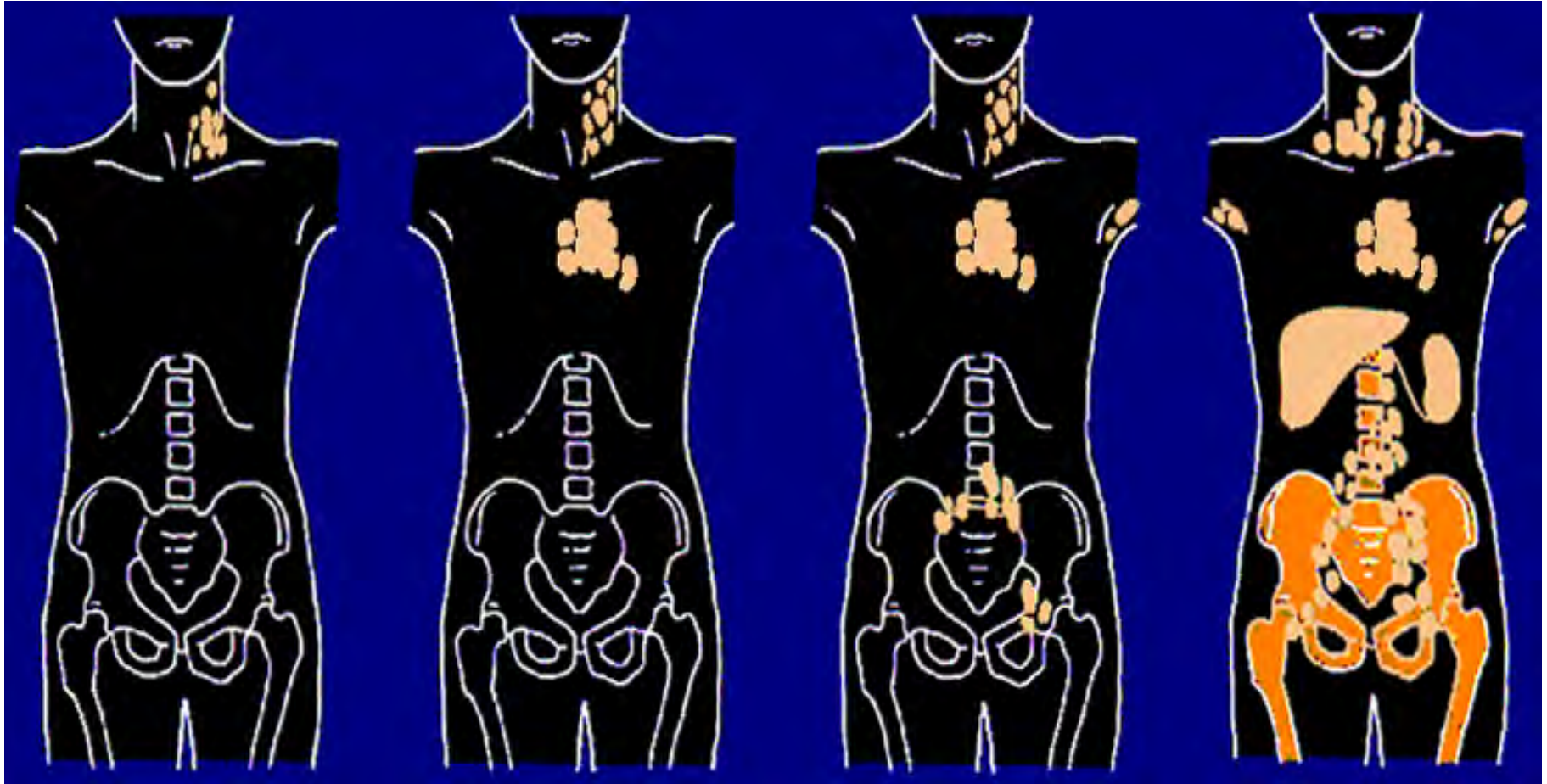
- anamnese en lichamelijk onderzoek
- FDG-PET scan + CT scan
- geen BM nodig
(PET gevoeliger)



Focal skeletal ^{18}F -FDG uptake



Stadia Hodgkin lymfoom



I

II

III

IV

begin stadium (75%)

gevorderd stadium (25%)



Vraag

**Hoeveel van de Hodgkin lymfoom patiënten
kunnen worden genezen?**





1. ongeveer 55%
2. ongeveer 70%
3. ongeveer 85%

Vraag

Hoeveel van de Hodgkin lymfoom patiënten
kunnen worden genezen?

1. ongeveer 55%
2. ongeveer 70%
3. **ongeveer 85%**

THE TOP 5 ADVANCES IN MODERN ONCOLOGY

Share This Page    

To mark ASCO's 50th anniversary, we called on the cancer community to help us select the five most pivotal clinical cancer research advances since our organization was established. The ballot consisted of 32 advances drawn from CancerProgress.Net's [Major Milestones](#) timeline.

Now, with over 2,000 votes cast, here are your Top 5 Advances in Modern Oncology:

1. **1965: Chemotherapy Cures Hodgkin Lymphoma**
2. **2006: Vaccine Approved To Prevent Cervical Cancer**
3. **2001: Targeted Drug Transforms Treatment For Rare Leukemia**
4. **1977: New Treatment Cures Men With Testicular Cancer**
5. **1991: Powerful Anti-Nausea Drugs Alleviate Major Side Effect Of Cancer Treatment**



[View First Advance >>](#)

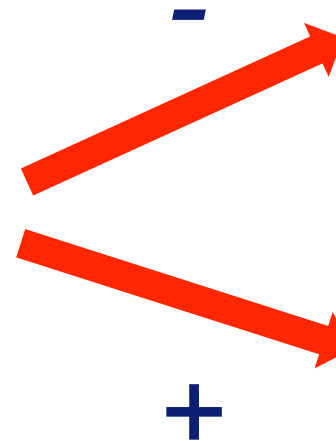
prognostische factoren beginstadium (stadium I-II)

- leeftijd (> 50 jaar)
- B symptomen (koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies)
- bloedbezinking verhoogd
- aantal aangedane lymfeklierstations (> 3)
- grote massa in mediastinum



prognostische factoren beginstadium (stadium I-II)

- leeftijd (> 50 jaar)
- B symptomen (koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies)
- bloedbezinking verhoogd
- aantal aangedane lymfeklierstations
- grote massa in mediastinum



gunstig
alle factoren
afwezig

ongunstig
1 of meer factoren
aanwezig

Behandeling en prognose anno 2018

Stadium	5 jaar ziektevrij	Therapie
Stadium I-II gunstig	95%	3 x ABVD + ILN-RT
Stadium I-II ongunstig	90%	4 x ABVD + ILN-RT
Stadium III-IV	80%	6 x BEACOPPesc of ABVD

ABVD: *adriamycine, bleomycine, vinblastine, dacarbazine*

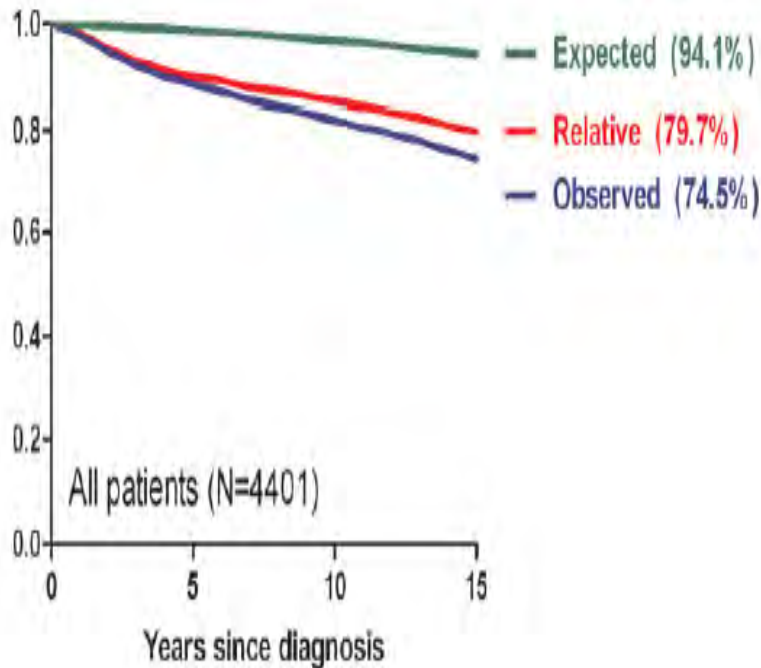
BEACOPPesc: *bleomycine, etoposide, adriamycine, cyclofosfamide, vincristine, procarbazine, prednison*

ILN-RT: *involved lymph node radiotherapie*



dank aan Dr J Raemaekers

Overleving Hodgkin lymfoom ↓ dan verwacht



- **Second malignancies**
- **Cardiovascular disease**
- **Cerebrovascular disease**
- **Thyroid dysfunction**
- **Infertility**
- **Premature menopauze**
- **Impairment sexual function**



Beter polikliniek

Hoe behandeling verbeteren?



*verminderen
toxiciteit
behandeling*

*verbeteren
effectiviteit
behandeling*



Nieuwe ontwikkelingen

- **aanpassingen chemotherapie**
- PET gestuurde behandeling
- brentuximab vedotin
- T-cel immunotherapie

ABVD of BEACOPP (escalated)



ABVD:

Adriamycine	25 mg/m ²
Bleomycine	10 mg/m ²
Vinblastine	6 mg/m ²
Dacarbazine	375 mg/m ²



BEACOPP esc:

Cyclophosphamide	1250 mg/m ²
Adriamycine	35 mg/m ²
Etoposide	200 mg/m ²
Procarbazine	100 mg/m ²
Prednison	40 mg/m ²
Vincristine	1.4 mg/m ²
Bleomycine	10 mg/m ²

Bijwerkingen chemotherapie

niet > 60 jaar!

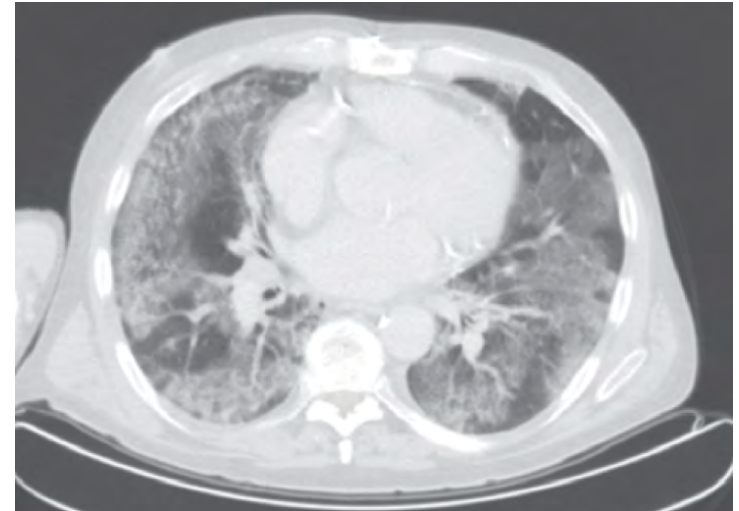
ABVD

- haaruitval
- misselijk/braken
- geringe BM depressie
- gering infectierisico
- PNP
- longtoxiciteit
- flebitis

BEACOPP escalated

- haaruitval
- misselijk/braken
- forse BM depressie
- hoog infectierisico
- PNP
- longtoxiciteit
- infertiliteit
- secundaire MDS/AML

Bleomycine



Type longtoxiciteit	Tijd tot optreden	Incidentie	Mortaliteit
Druk op de borst tijdens infusie	minuten	1%	-
Interstitiële pneumonitis	1-6 maanden	5-20% [†]	1-10% [†]
Longfibrose	>6 maanden	1-10%	+/- 50%

[†] dosisafhankelijk^{3,8}

toxiciteit neemt toe vanaf 2 kuren ABVD (4 giften)



Nieuwe ontwikkelingen

- aanpassingen chemotherapie
- **PET gestuurde behandeling**
- brentuximab vedotin
- T-cel immunotherapie

Kan RT worden weggelaten uit gecombineerde behandeling stadium I-II HL? (3 of 4 ABVD + ILN-RT)



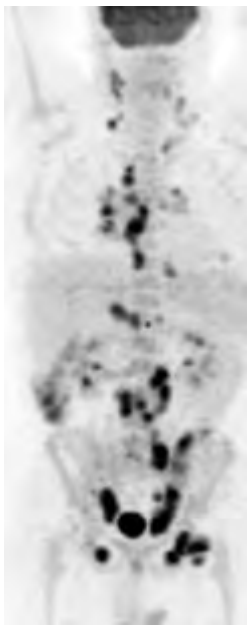
Studies: behandeling met alleen chemotherapie



onacceptabel veel recidieven



PET scan na 2 ABVD kuren voorspelt prognose



voor



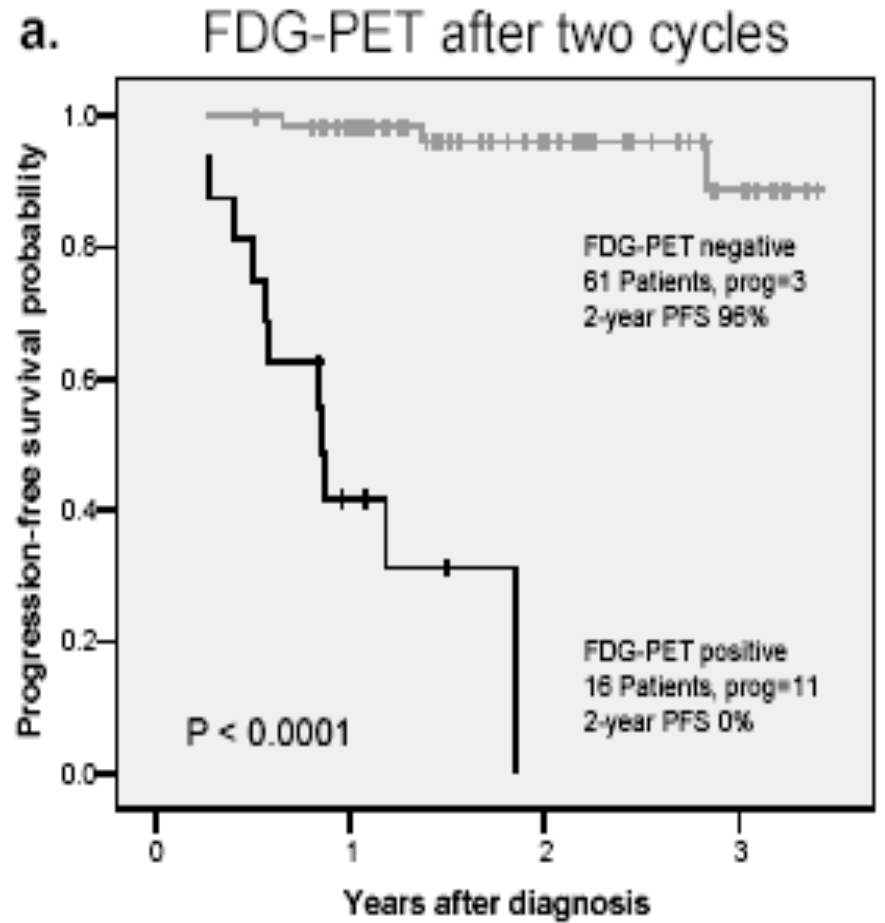
na 2 ABVD neg



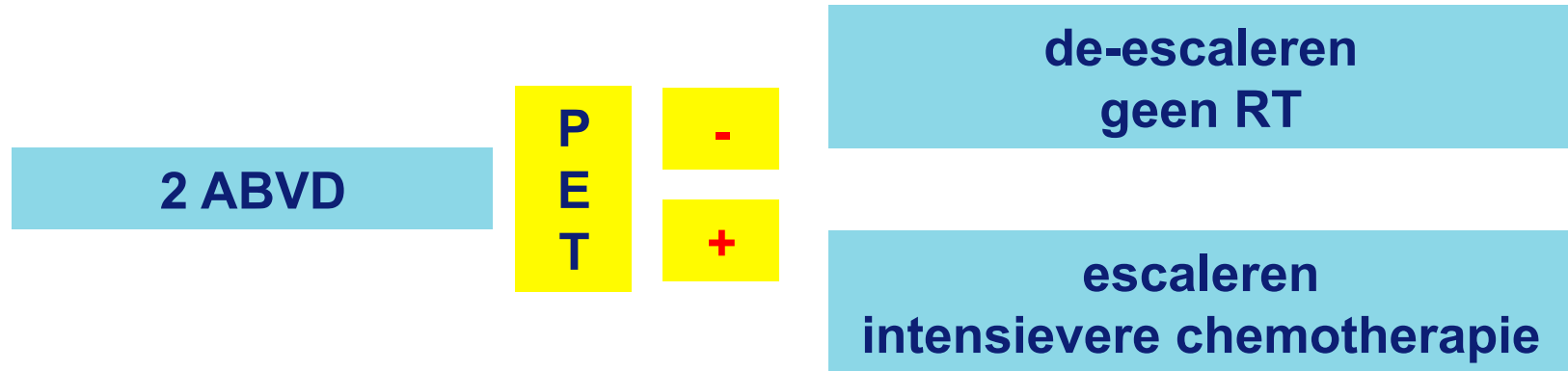
voor



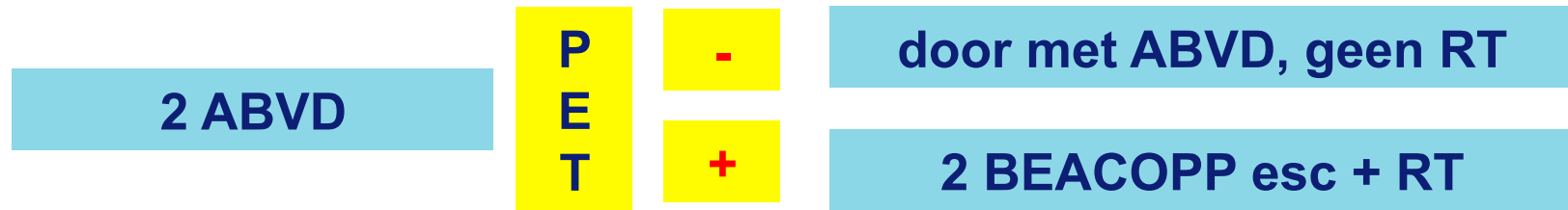
na 2 ABVD pos



PET gestuurde behandeling stadium I-II



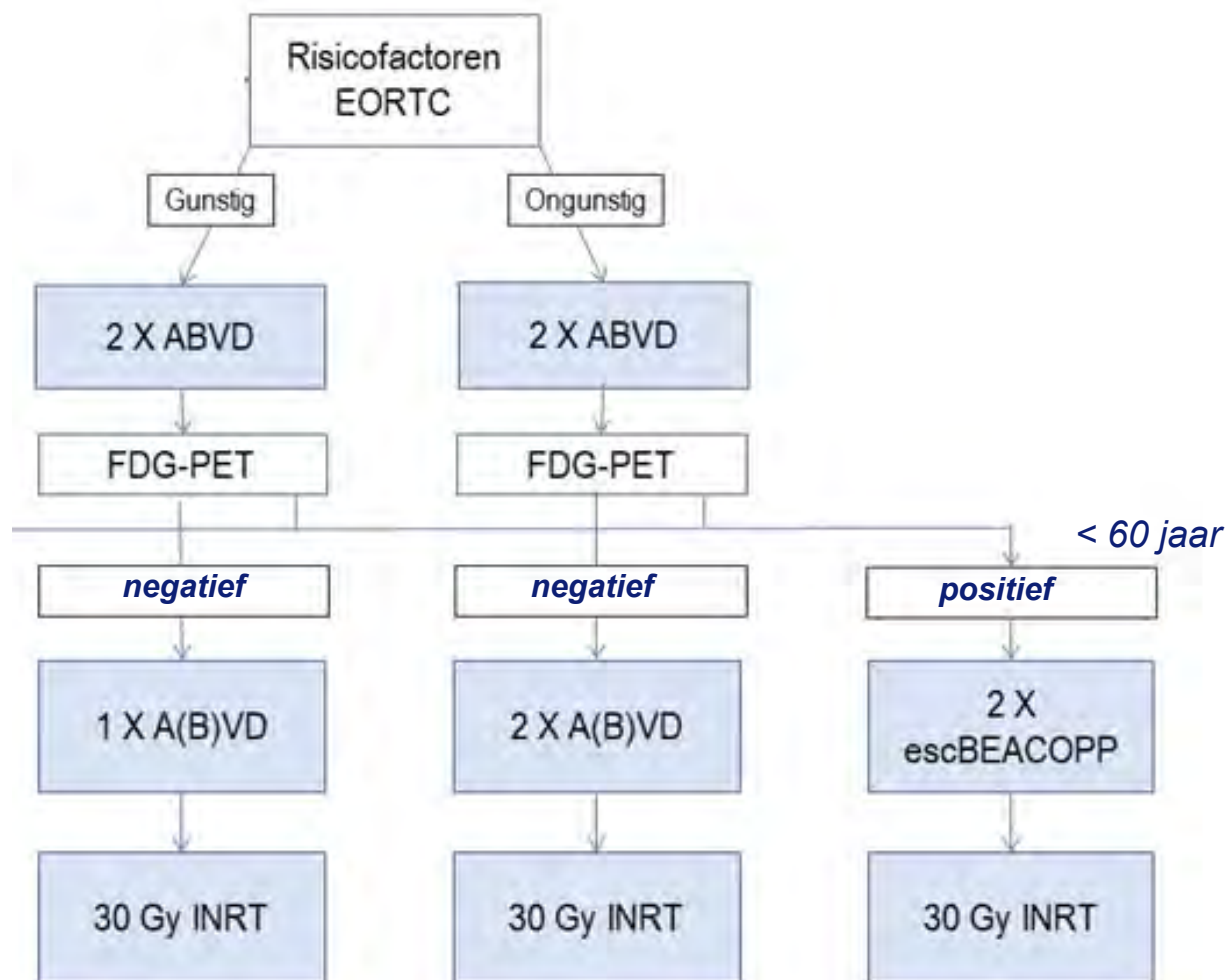
PET gestuurde behandeling stadium I-II



*Interim PET scan negatief → alleen chemotherapie, geen RT
 5-10% meer recidieven*

*Interim PET scan positief → BEACOPP esc + RT
 14% minder recidieven*

Concept richtlijn behandeling stadium I-II



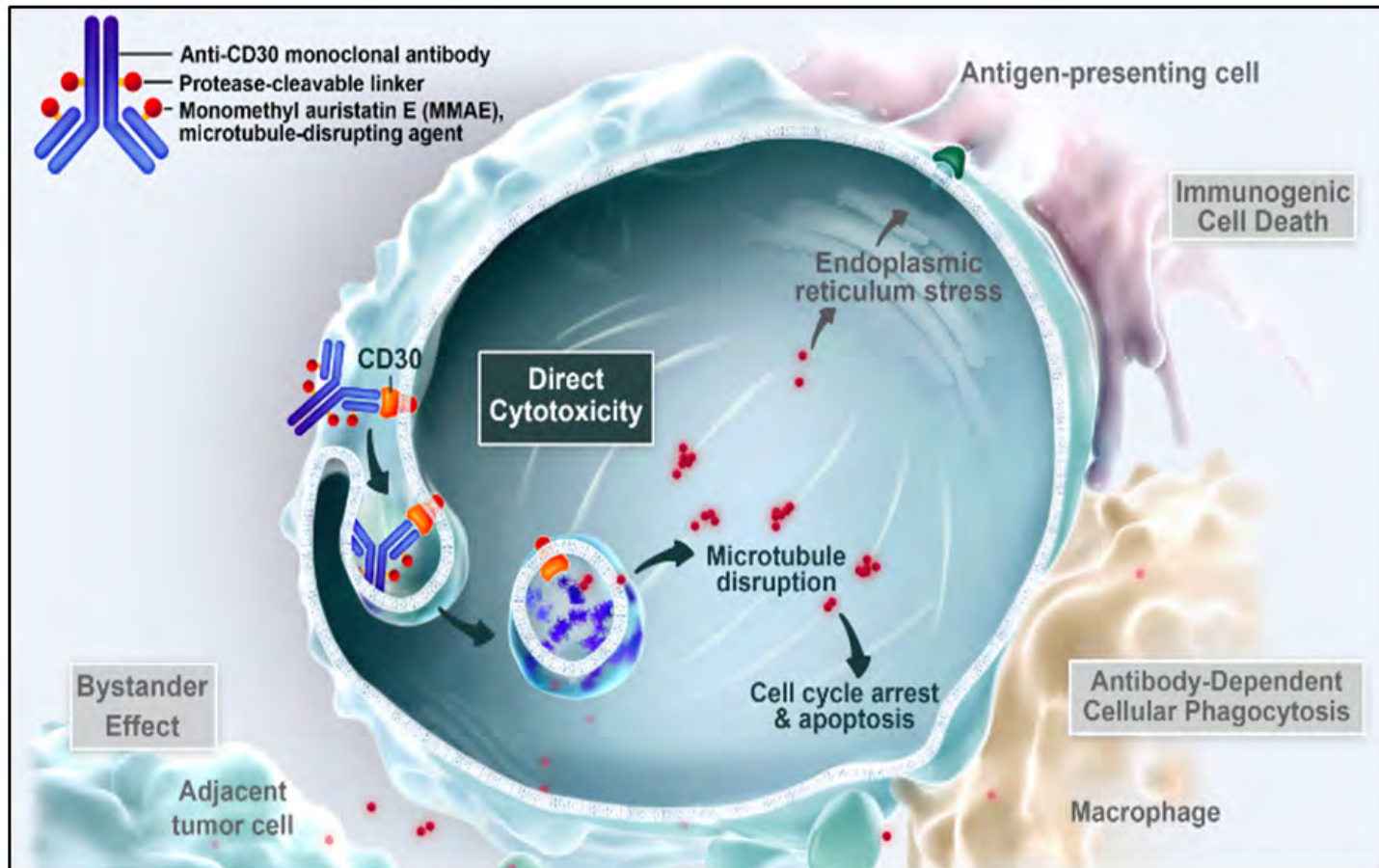
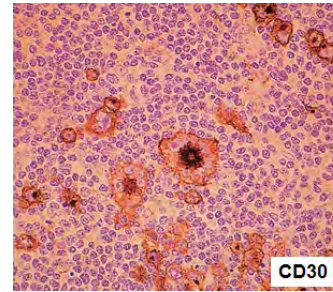


Nieuwe ontwikkelingen

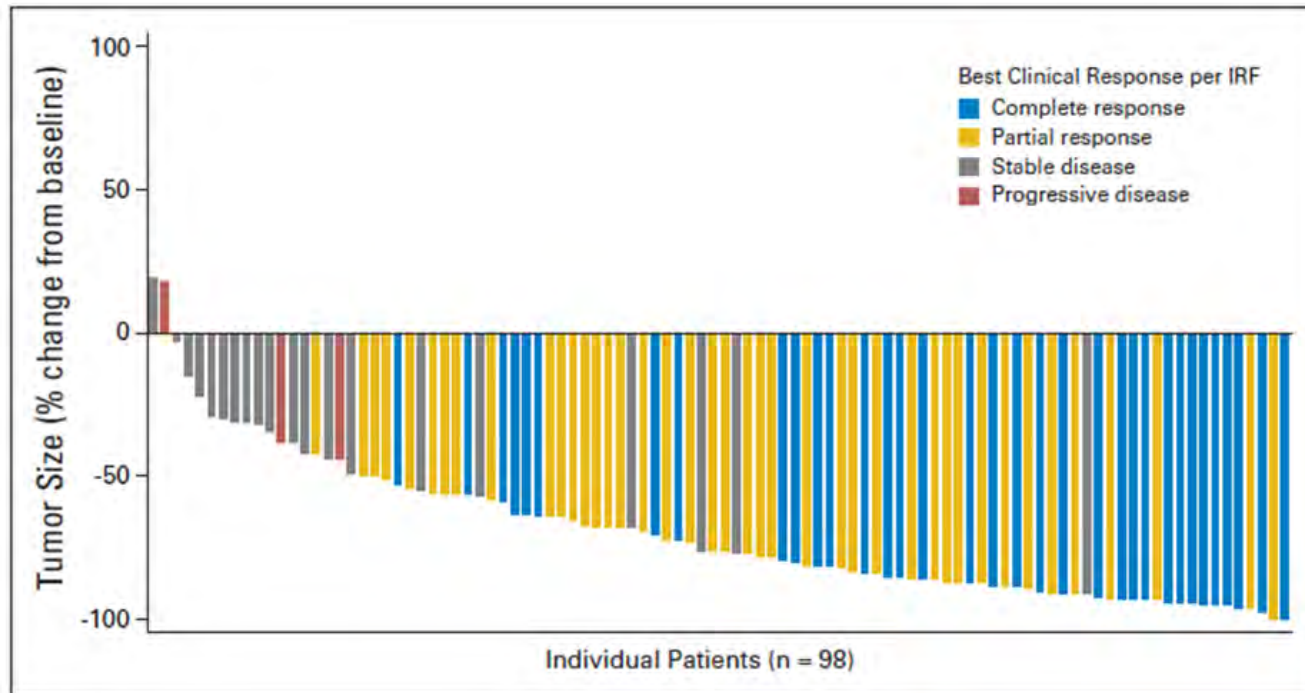
- aanpassingen chemotherapie
- PET gestuurde behandeling
- **brentuximab vedotin**
- T-cel immunotherapie

Brentuximab vedotin

- *antistof - geneesmiddel conjugaat*
- *anti-CD30 - vedotin*



Brentuximab vedotin



zeer sterk voorbehandelde patienten (alle post-autologe SCT)

75% respondeerde

34% complete remissie

mediane duur respons 20 maanden



Brentuximab vedotin indicaties

- recidief Hodgkin lymfoom na auto-SCT
- recidief Hodgkin lymfoom na 2 eerdere chemotherapie regimes als auto-SCT niet mogelijk is

- recidief CD30 positief anaplastisch lymfoom
- recidief CD30 positief cutaan T-cel lymfoom

Brentuximab in combinatie: BrECADD

Targeted BEACOPP variants

Drug	Day	BEACOPP <u>escalated</u>	BrECADD („experimental“)
<u>Bleomycin</u>	8	10	
<u>Etoposide</u>	1-3(2-4)	200	150
<u>Adriamycin</u>	1(2)	35	40
<u>Cyclophosphamide</u>	2	1250	1250
<u>Vincristine</u>	8	1.4	
<u>Brentuximab vedotin</u>	1		1.8
<u>Procarbazine</u>	1-7 (2-8)	100	
<u>Prednisone</u>	1-14(2-15)	40	
<u>Dacarbazine</u>	2-3		250
<u>Dexamethasone</u>	2-5		40
<i>CR</i>		92%	95%



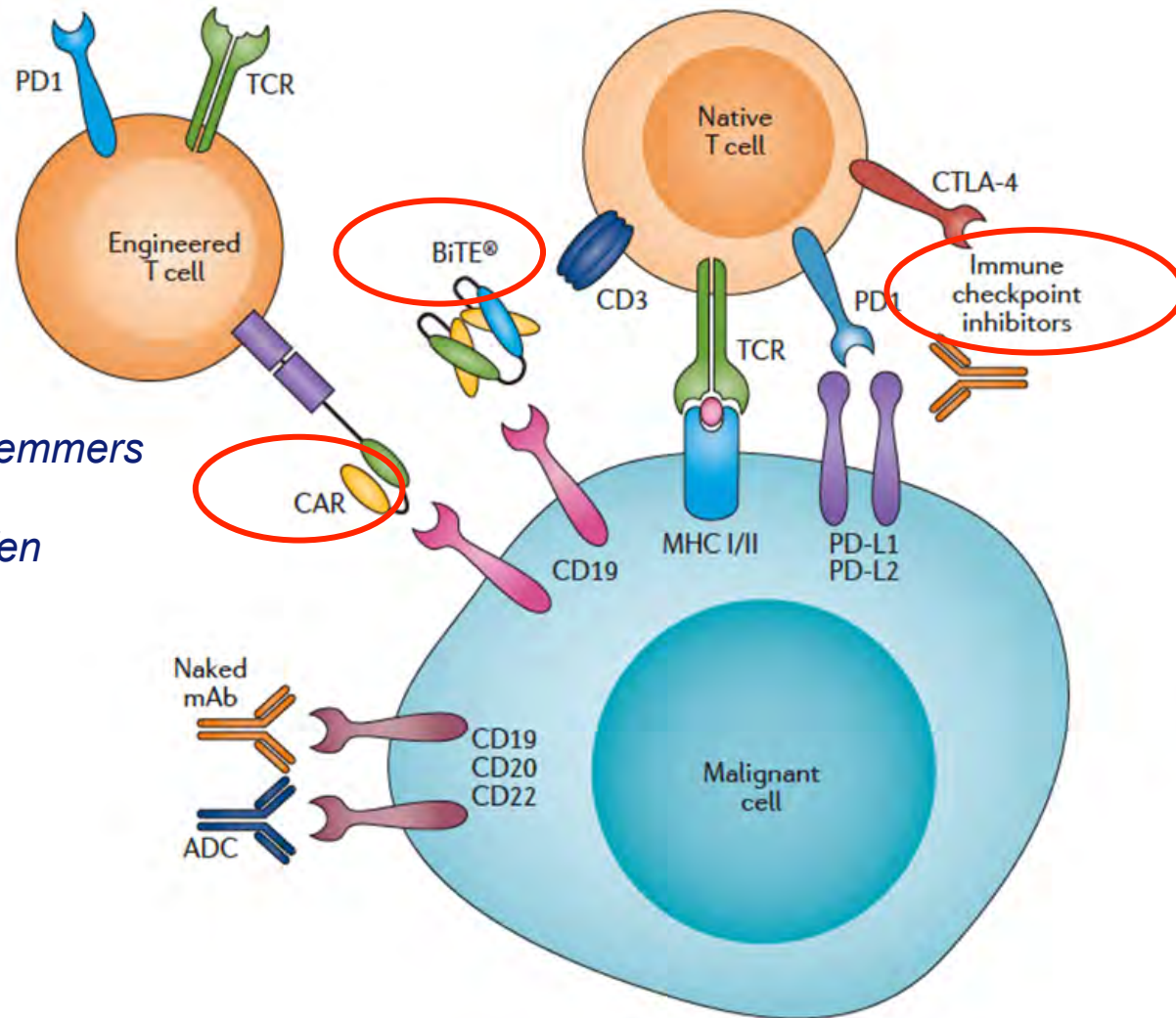
Nieuwe ontwikkelingen

- aanpassingen chemotherapie
- PET gestuurde behandeling
- brentuximab vedotin
- **T-cel immunotherapie**

T-cells in the war against cancer

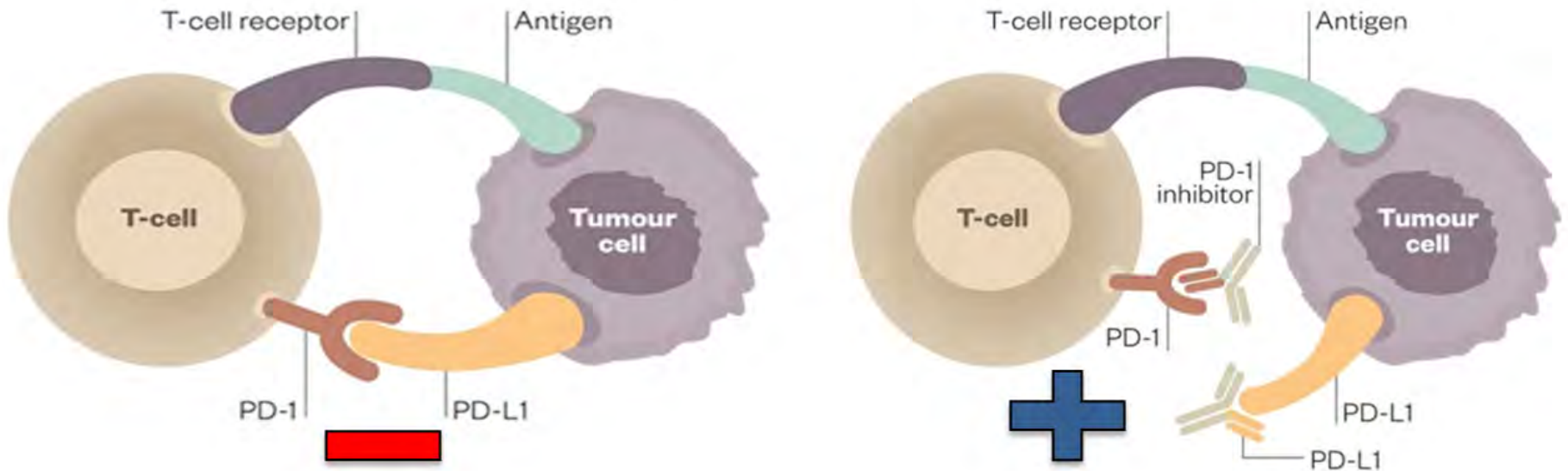


T-cel immunotherapie



- *immuun checkpointremmers*
- *CAR-T-cellen*
- *bispecifieke antistoffen*

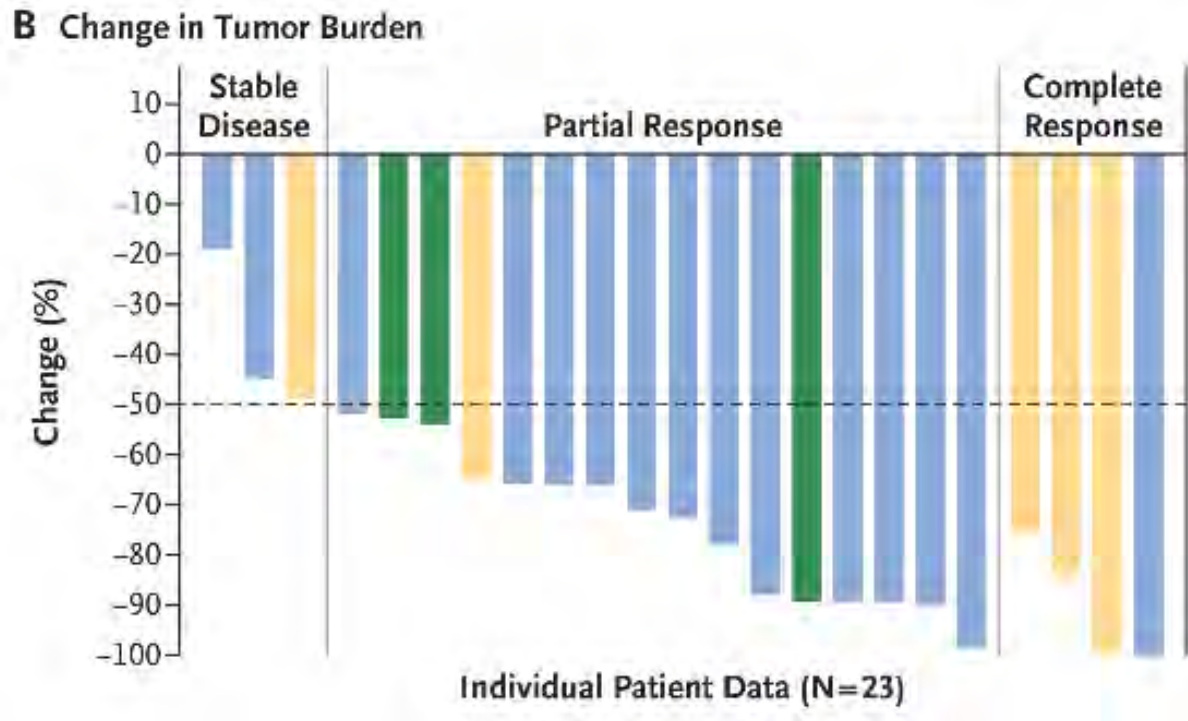
Immuuncheckpointremmers



PD-1 met PD-L1/2 interactie remt T cel activiteit
 PD-1/PD-L1 antistoffen kunnen de rem onderbreken

nivolumab
pembrolizumab

Nivolumab



zeer sterk voorbehandelde patienten (post-brentuximab en post-autologe SCT)

87% respondeerde

17% complete remissie

Nivolumab indicaties

- Recidief Hodgkin lymfoom na autologe-SCT en na brentuximab

Nivolumab studies

Eerste lijn

- AVD + nivolumab
- AVD + pembrolizumab

Recidief: verbeteren uitkomst auto-SCT

- salvage voor auto-SCT: brentuximab + nivolumab
- nivolumab + radiotherapie; nivolumab plus chemotherapie

Ouderen in eerste lijn

- nivolumab plus brentuximab

Take home messages



Conclusies

- 2018 kunnen meeste Hodgkin lymfoom patiënten worden genezen
- Het voorkomen van late toxiciteit is belangrijk
- FDG-PET scan speelt belangrijke rol
- Multidisciplinaire aanpak!
- Brentuximab vedotin en immuuncheckpoint remmers zullen prominentere plaats gaan krijgen
- Internationale studies zijn nog steeds essentieel!



