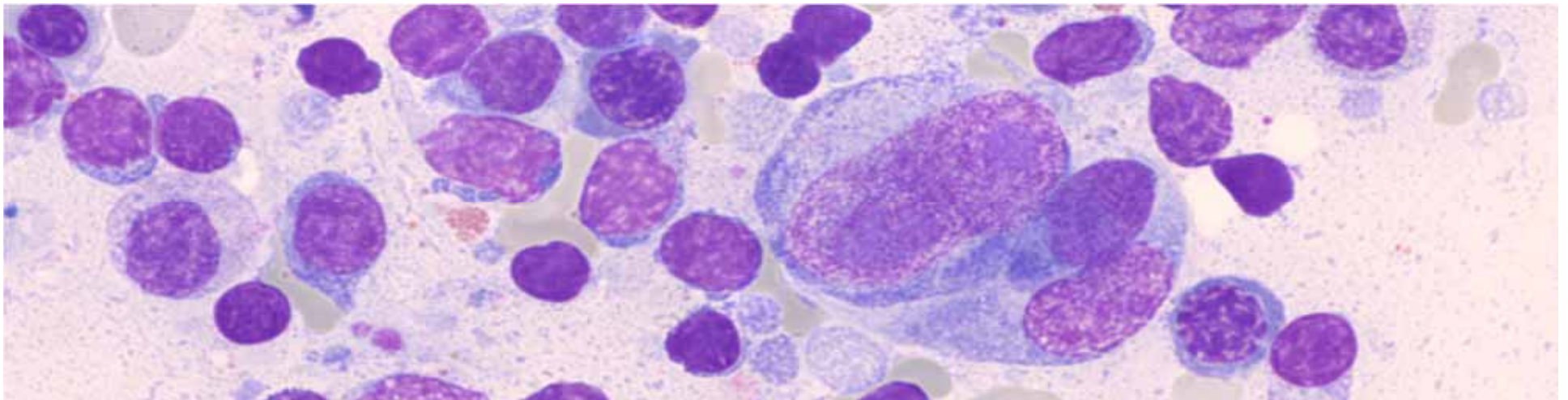


Rondzending Beenmerg Morfologie

Hodgkin

16 juni 2016



Dr. C. Siemes, Hematoloog

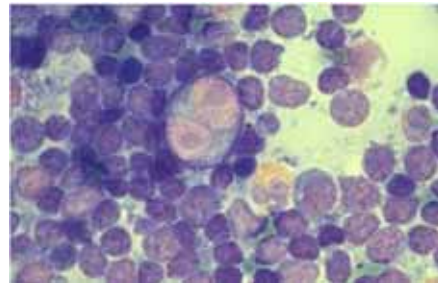
Inhoud

1. Inleiding
 2. Epidemiologie & Etiologie
 3. Symptomen
 4. Diagnostiek
 5. Criteria
 6. Prognose
 7. Behandeling
 8. Follow up / BETER poli
-

Inleiding



- 1832: Thomas Hodgkin beschrijft patiënten met vergrote lymfklieren en milt
- 1898/1902: Carl Sternberg en Dorothy Reed rapporteren mbv microscopisch onderzoek multinucleaire, multigelobuleerde reuscellen.



- Reed Sternberg cellen
- karakteristiek voor M. Hodgkin



Epidemiologie & Etiologie

Epidemiologie

- Jong volwassenen 20-40 jaar
- Incidentie Nld: 3 / 100.000 / jaar → 450 nieuwe patiënten per jaar
- Tweemaal zo vaak bij mannen

Etiologie

- Virusinfecties (EBV)
- Verminderde afweer (immuunsuppressie)
- Familiair
 - 1e graads familieleden: 3-7 x hoger risico
 - Eeneiige tweelingen: 100 x hoger risico
 - Familielid: 1% kans op ziekte

Symptomen

- Mn cervicaal (70%) en mediastinale (60%) lymfadenopathie
- 75% alleen boven diafragma
- Disseminatie naar lever, milt en beenmerg
- B-symptomen (25%) :
 - Gewichtsverlies
 - Koorts
 - Nachtzweeten
- Pijnloze zwelling, echter wel pijnlijk bij alcoholgebruik



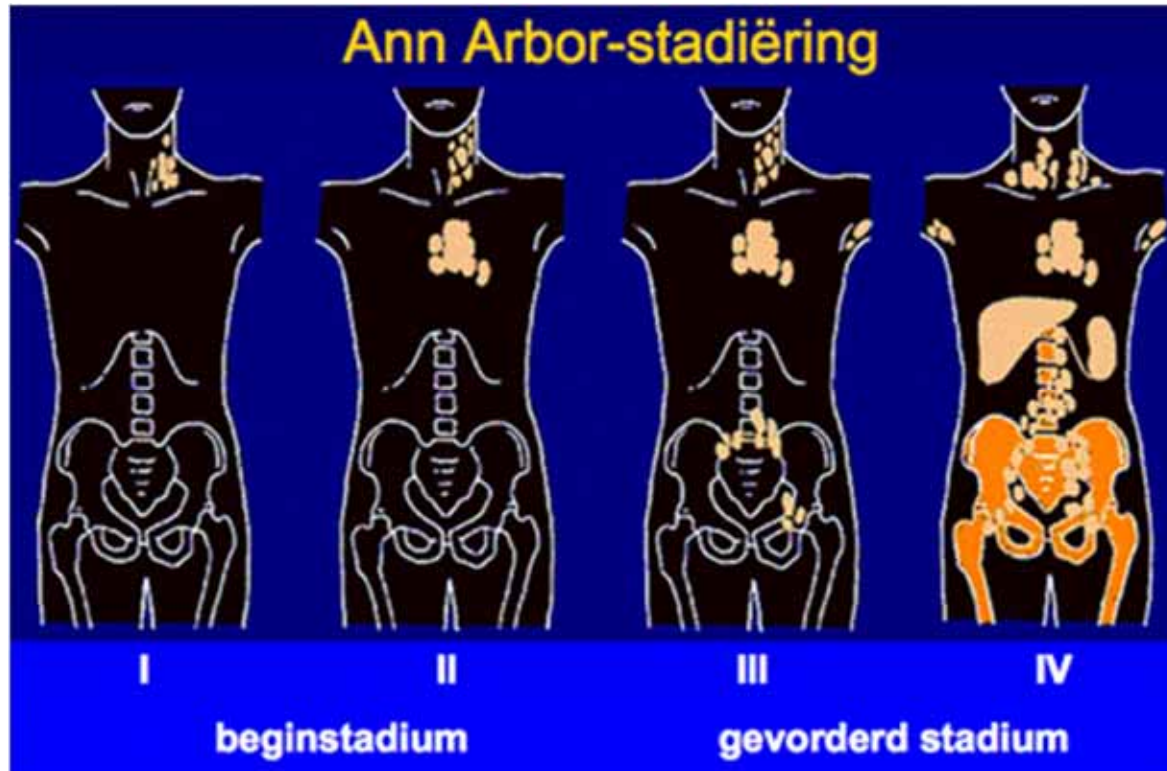
Diagnostiek

- Uitgebreid bloedonderzoek inclusief virusdiagnostiek
- Lymfklierbiopt voor histologie incl immunohistochemie
- Op indicatie morfologie, histologie van punctaten (bloed, liquor, pleuravocht, ascites, BAL-vloeistof) en extranodale lesies.
- PET/CT scan ter stadiering: Beenmerg niet meer noodzakelijk , PET sensitiever
- X-thorax (voor bepalen mediastinum-thorax ratio).

Aanvullend

- Eicelpreservatie/semepreservatie
- Longfunctie en ejection fractie

Stadiëring



- A = afwezigheid van koorts, nachtzweeten en $\geq 10\%$ gewichtsverlies in 6 maanden
- B = aanwezigheid van één of meer hiervan
- X = bulky disease (klier of massa ≥ 10 cm (exclusief lever en milt) of mediastinale massa ≥ 0.35 van de thoraxdiameter op niveau T5-T6)

Criteria

WHO-classificatie Hodgkin lymfoom (WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 2008)		
WHO	Kenmerken	Opmerkingen
Nodulair lymfocyten predominante HL (NLPHL)	CD15-, CD30-, CD20+, CD45+, EBV- PA: popcorn of L&H cellen	5% van de HL, m.n. mannen tussen 30-50 jaar. Presentatie in hals, oksels of liezen, 80-95% stadium I-II Recidiveert frequent
Klassieke HL	CD15+(-), CD30+, CD20- (+), CD45-, EBV+/-	
- nodulair scleroserend	PA: nodulair patroon, collageen banden en lacunaire cellen	70% van de HL, 80% in mediastinum
- gemengdcellig	PA: klassieke RS cellen in ontstekings achtergrond	20-25% van de HL, vaak stadium III-IV
- lymfocytenrijk	PA: meestal nodulair patroon, zelden diffuus patroon.	5% van de HL, meestal stadium I-II. Door immunofenotype te onderscheiden van NLPHL
- lymfocytenarm	PA: veel RS cellen	< 5% van de HL. Vaak stadium III-IV

Karakteristiek voor de tumorcellen van het **klassieke Hodgkin-lymfoom** is het **verlies van expressie van B-celmarkers** zoals CD19, CD20, immuunglobuline, CD79. De tumorcellen zijn positief voor CD15 en CD30, en hebben in een substantieel deel van de gevallen hun antigeen presenterende fenotype behouden

Prognose aan de hand van stadium

Stadium I of II boven diafragma

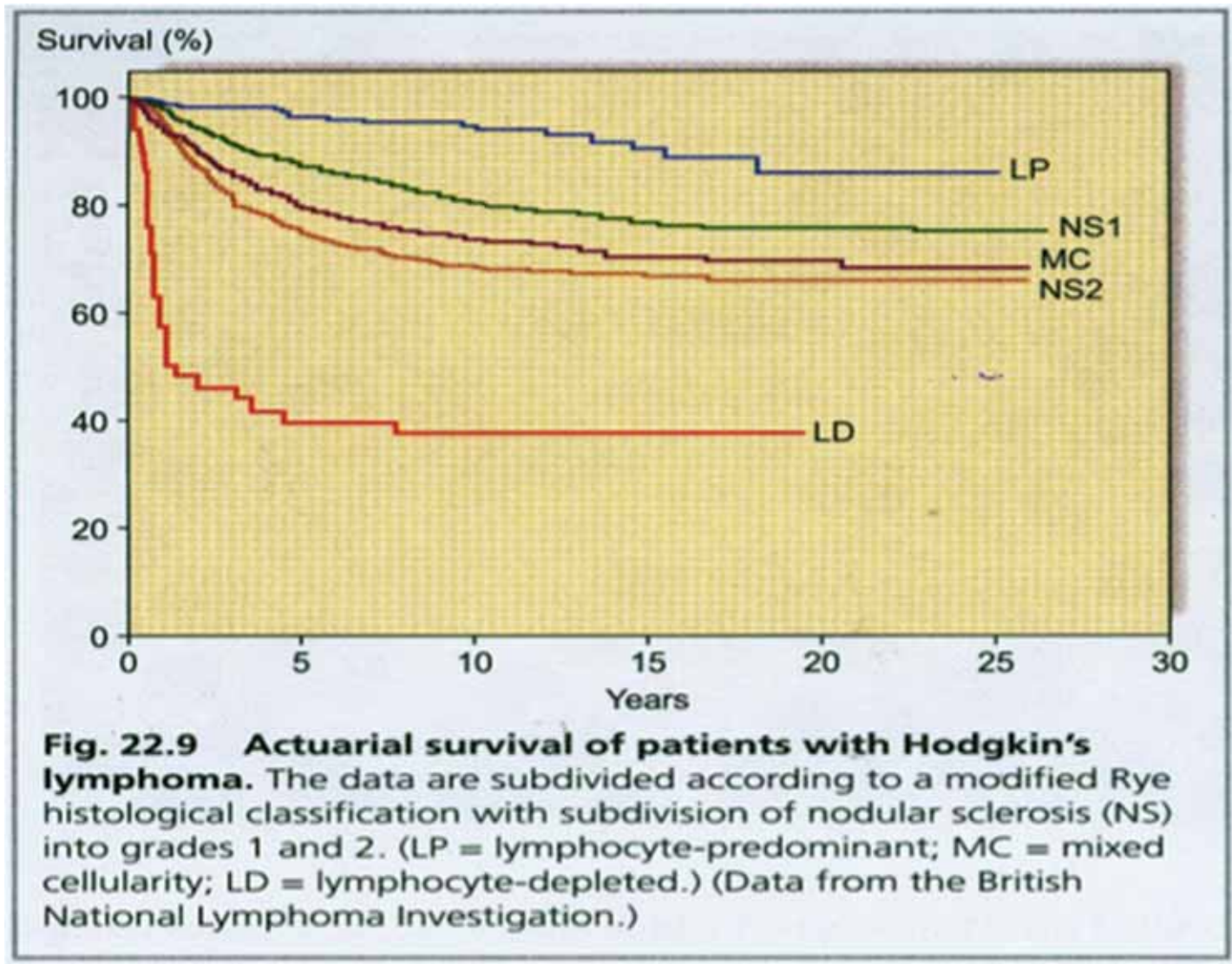
Favourable (F)	Unfavourable (U)
Alle patienten niet in U groep	Leeftijd \geq 50 jaar of
	Geen B-symptomen + BSE \geq 50 mm of
	B-symptomen + BSE \geq 30 mm of
	Stadium II met 4 of meer lokalisaties of
	MT-ratio \geq 0.35

Stadium III of IV

Factoren	Punten
Serum albumine < 40 g/L	1
Hemoglobine < 6.5 mmol/L	1
Mannelijk geslacht	1
Stadium IV	1
Leeftijd \geq 45 jaar	1
Leukocyten \geq 15 x 10 ⁹ /L	1
Lymfocyten < 0.6 x 10 ⁹ /L of < 8% van leukocyten	1

"Freedom from progression" en overall survival na 5 jaar			
Prognostische score	Patiënten %	Freedom from progression %	Overall survival %
Individuele factoren			
0	7	84	89
1	22	77	90
2	29	67	81
3	23	60	78
4	12	51	61
\geq 5	7	42	56
Factoren gegroepeerd			
0 of 1	29	79	90
\geq 2	71	60	74
0-2	58	74	86
\geq 3	42	55	70
0-3	81	70	83
\geq 4	19	47	59

Prognose aan de hand van type Hodgkin



Prognose bij recidief / refractaire ziekte

Factoren	Punten
recidief < 3-12 maanden na einde therapie	1
stadium III of IV	1
Hb man < 7.4 mmol/l en vrouw < 6.5 mmol/l	1

Prognostische score	Freedom from second failure (4 jr)	Overall survival (4 jr)
0	48%	83%
1	47%	65%
2	32%	35%
3	17%	27%

Patiënten met een primair refractair Hodgkin lymfoom hebben een slechte prognose. De kans op langdurige overleving met conventionele chemotherapie is laag (5 jaars overall survival 0-10%). Met hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe SCT kan een 5 jaars relapse free survival van 17% en overall survival van 26% worden bereikt.

Negatief prognostische factoren voor overleving zijn o.a (GHSG, Josting et al, Blood 2000; 96: 1280-1286):

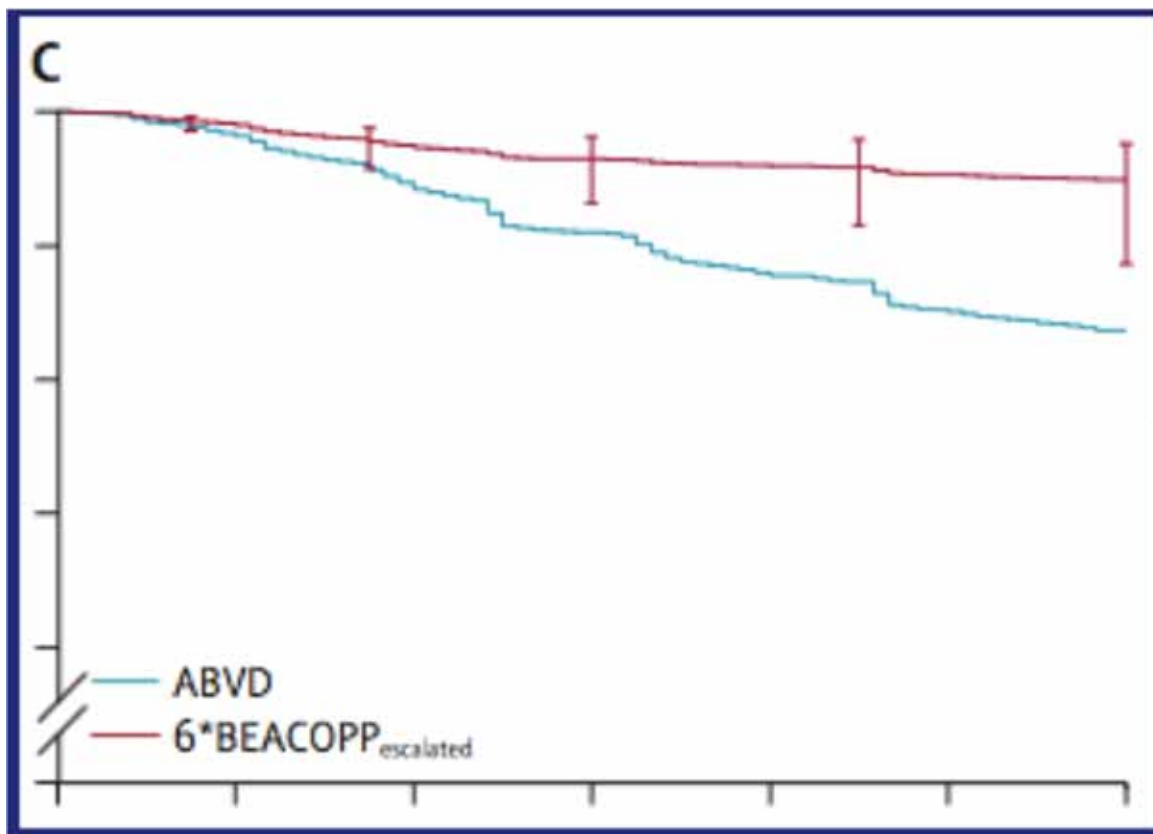
Behandeling

Stadium I en II boven diafragma	Gunstig (EORTC criteria): Ongunstig (EORTC criteria):	3 x ABVD + IN-RT BREACH trial of 4 x ABVD + IN-RT	
Stadium I en II onder diafragma	Geen trial Individualiseren (meestal 4 x ABVD en IN-RT)		
Stadium III en IV patiënten ≤ 60 jaar	Geen trial Eerste keus 6 x escalated BEACOPP (altijd keuze bespreken bij jonge vrouwen) Alternatief 6 x ABVD RT op PET positieve restlesies		1 ^e lijn
Stadium III en IV patiënten 61-70 jaar	6 x ABVD (indien mogelijk, afhankelijk van comorbiditeit) RT op PET positieve restlesies		
Stadium III en IV patiënten >70 jaar	Afhankelijk van co-morbiditeit: CHOP21, LVPP, LOPP, EBVP, PECC RT op PET positieve restlesies		
Primair refractair of recidief	Transplant Brave trial fase I/II (brentuximab vedotin in combinatie met DHAP gevolgd door BEAM-ASCT) Buiten trial verband: DHAP gevolgd door BEAM-ASCT		2 ^e lijn
Recidief na ASCT of refractair op salvage met DHAP	Brentuximab-vedotin en bij respons gevolgd door allogene SCT Nivolumab trial LLPC (niet open in Erasmus MC)		3 ^e lijn

Behandeling: 2 belangrijke veranderingen

ABVD vs escalated BEACOPP

- **ABVD:** Doxorubicine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine
- **Esc BEACOPP:** Bleomycine, Etoposide, Doxorubicine, Cyclofosfamide, Vincristine, Procarbazine, Prednison



Voordeel:

10% betere survival

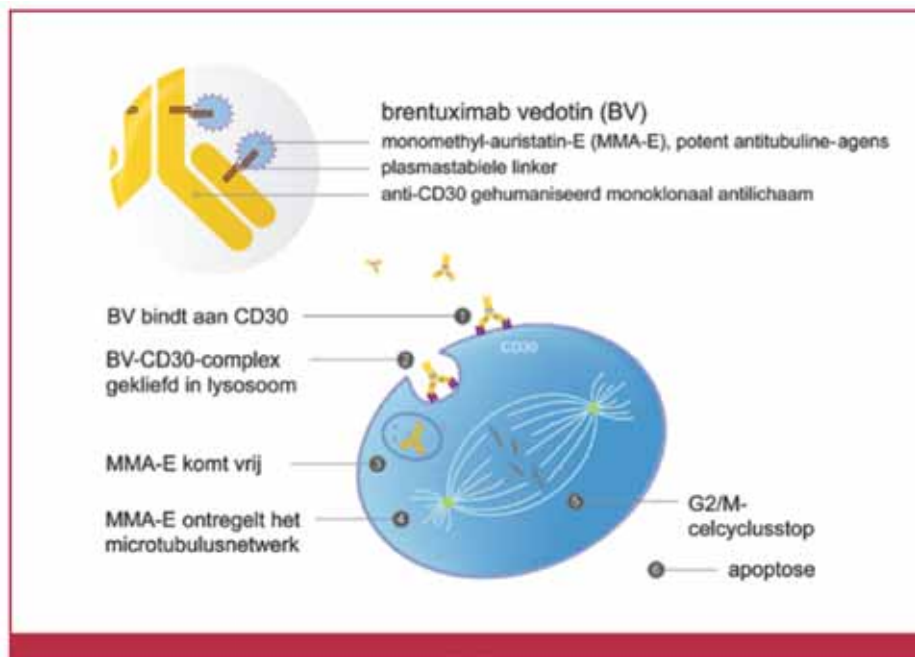
Nadeel:

Toxiciteit, mn
onvruchtbaarheid
(jonge vrouwen)

Behandeling: 2 belangrijke veranderingen

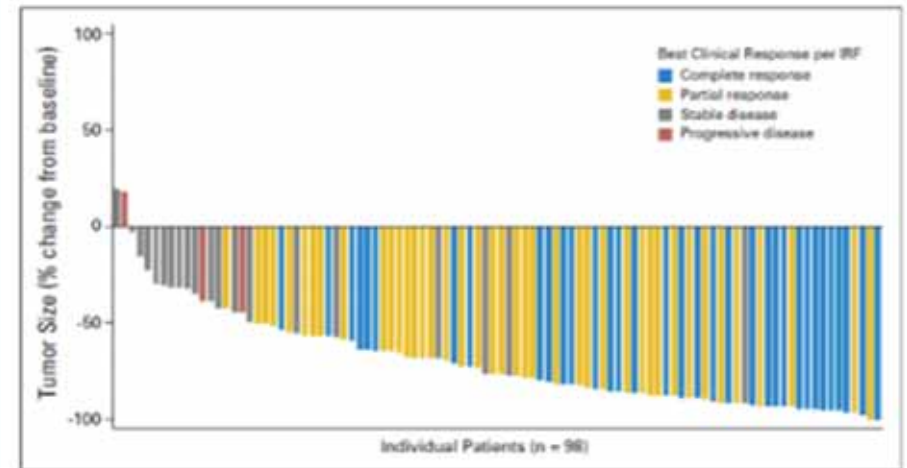
Brentuximab Vedotin (BV)

Antibody-drug-conjugaat: anti-CD30 gebonden via linker aan MMA-E



Figuur 1. Werkingsmechanisme van brentuximab vedotin.

Relapse/refractory M.Hodgkin



Younes et al., J Clin Oncol 2012

- 1^e lijn st I-II unfavourable: in BREACH studie: AVD vs AVD + Brentuximab
- 2^e lijn: Transplant-BRAVE studie: BV + DHAP gevolgd door ASCT
- Latere lijn na ASCT: BV gevolgd door allogene SCT

Behandeling: Rationale plaats stamceltransplantaties

1^e lijn:

In principe is M. Hodgkin goed chemotherapie sensitief

2^e lijn:

Indien “relatief milde” chemotherapie niet meer werkt:

intensievere chemotherapie proberen (=BEAM). Resulteert in volledige beenmergtoxiciteit → rescue stamceltransplantatie (autoloog) nodig.

→ Werking komt van BEAM chemotherapie

3^e en latere lijn:

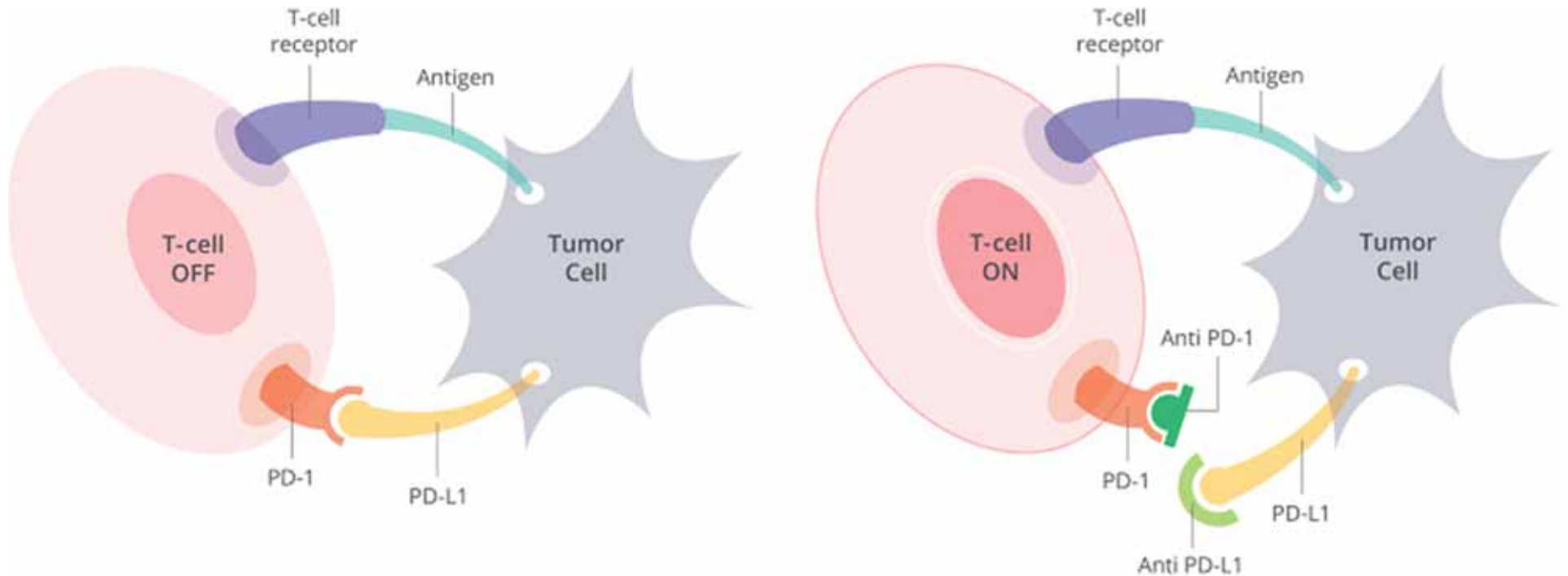
Bij > 1 recidief: chemorefractair, dan opnieuw induceren (ziekteloot verminderen) en vervolgen met allogene stamceltransplantatie..

→ Werking komt van allogene T-cellen (Graft versus Lymphoma effect)

Leeftijdsgrens voor zowel auto- als allo-stamceltransplantatie is t/m 65 jaar

Behandeling: toekomstperspectief

PD1-remmers



Reed-Sternbergcellen vertonen mutaties in chromosoom 9q24.1

Deze leiden tot een overvloed aan PD1-ligands die de geprogrammeerde celdood teniet doen en zorgen voor activatie van de JAK/STAT pathway waardoor Hodgkin cellen gaan prolifereren.

Anti-PD1 zorgt voor remming van dit effect.

Voorbeelden: Nivolumab, Pembrolizumab

Follow up

- Levenslang
- Overleving zeer goed, hierdoor lange termijn complicaties erg belangrijk
- Meer complicaties tgv radiotherapie dan chemotherapie

→ Ontstaan **BETER poli**

- Minimaal 5 jaar lymfoomvrij
- Diagnoseleeftijd 15-60 jaar
- Heden < 70 jaar

→ Momenteel 23 centra in Nld die een BETER poli hebben, o.a. Erasmus MC
Patiënten worden actief opgeroepen.



Het kan altijd beter!

