

Indolenta lymfom

WORLD LYMPHOMA AWARENESS DAY 2018
15 SEPTEMBER



Eva Kimby
MD, PhD, Professor Emerita
Karolinska Institutet
f.d. överläkare



Karolinska Universitetssjukhuset, Hematologiskt centrum

**Internationella lymfom dagen- Blodcancerförbundet
Stockholm 14 September 2019**

**15th World Lymphoma Awareness Day
15 september**

Conflict of interest disclosures Eva Kimby

Advisory Board	Educational lectures
----------------	----------------------

Roche, Celgene,
Janssen, AbbVie,
Portola, Sandoz

Gilead, Roche, Celgene,
Janssen, AbbVie

Indolenta lymfom

- Diagnostik
- Riskfaktorer
- Prognosfaktorer
- Terapi
 - Cytostatika
 - Monoklonala antikroppar
 - Andra biologiska läkemedel
 - Transplantation

Enkel klassifikation av lymfom

Indolent –låg-malign

Follikulärt lymfom

Marginalzonslymfom

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Småcelligt lymfocytärt lymfom (SLL)

Lymfoplasmocytiskt lymfom /LPL

Waldenström's
makroglobulinemi

Hög-malign, aggressiv

Diffust storcelligt B-cells
lymfom (DLBCL)

Burkitt's lymfom

Precursor B-cell
lymfom(ALL)

Mantel cells lymfom
Hodgkin's lymfom

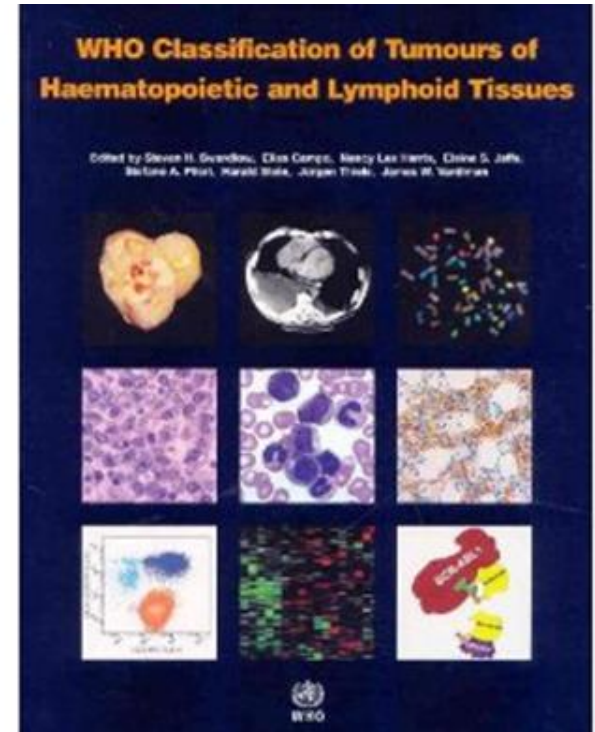
Lymfom – WHO klassifikationen senaste upplagan 2016

Tumörceller vid lymfom=

- Vita blodkroppar (lymfocyter)
- Oftast lymfocyter av B-cells typ:
Antigen på cellytan: **CD20** och **CD19**
CD = cluster of differentiation
- Gener är ofta förändrade
mutationer, translokationer, deletioner

Olika sjukdomsentiteter

- Klinisk bild



Lymfom :

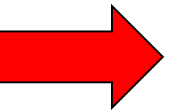
- **Indolenta (låg-maligna) lymfom är ej botbara**
 - **Behandlingsbara** men oftast **kroniska** (liksom högt blodtryck, diabetes m.m.)
- (**Aggressiva / akuta lymfom kan botas**)
 - Snabbt omhändertagande och cytostatika behandling
- **Rätt diagnos och prognosbedömning viktig**
 - Noggrann utredning
- **Många behandlingsalternativ**

Lymfom förbättrad prognos

– Nya mediciner



Förbättrad prognos beror inte bara på nya mediciner



Noggrann diagnostik –

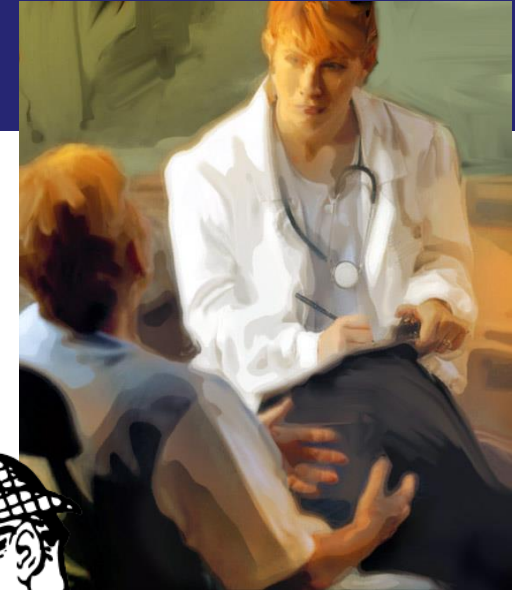
- en förutsättning för adekvat terapi
- Lär känna sjukdomen och patienten innan val av behandling

Att ställa rätt diagnos

Anamnes: Sjukdomssymtom

Läkarundersökning

- Palpation: lymfknutor, lever, mjälte
- Inspektion: svalg, tonsiller

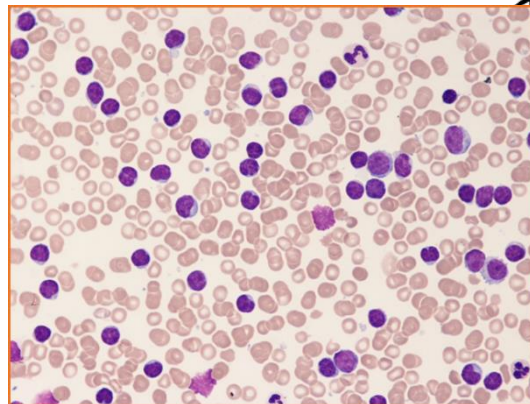


Blodprov

Biopsi(er)

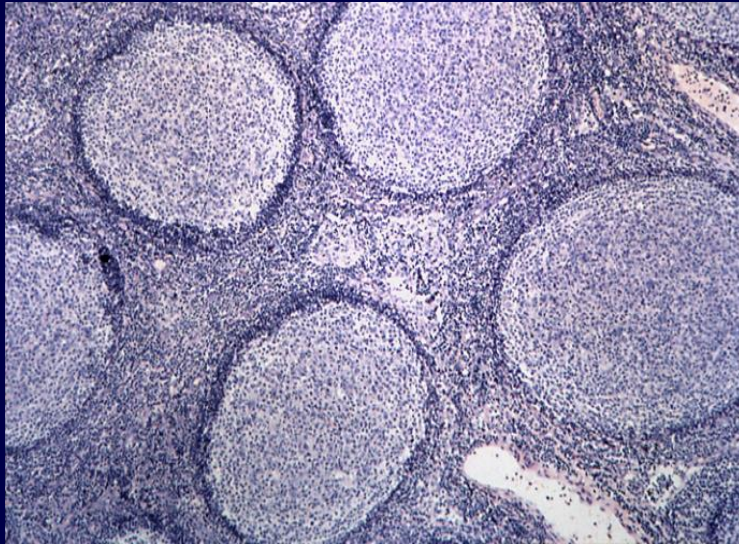
mikroskopi

Röntgen



Mikroskopbild

FL follicular

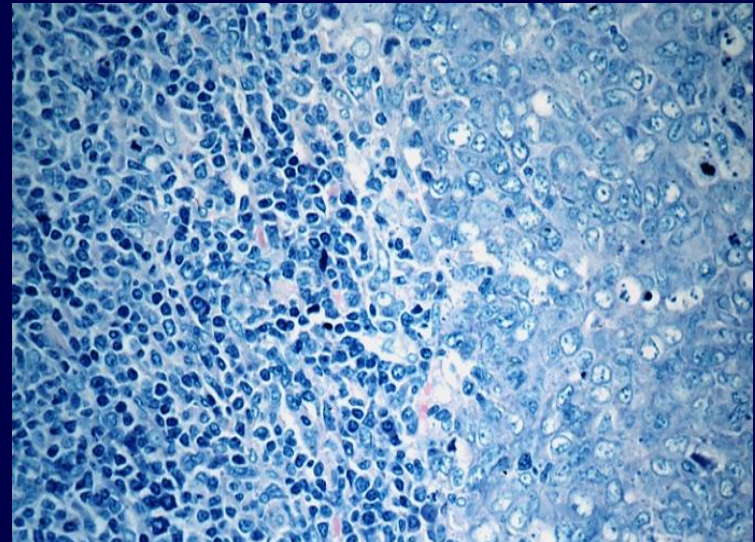


**T celler, makrofager
och dendritiska celler**

**samarbete mellan mikromiljö-
och lymfom celler**

**B-och
T-cell markörer**

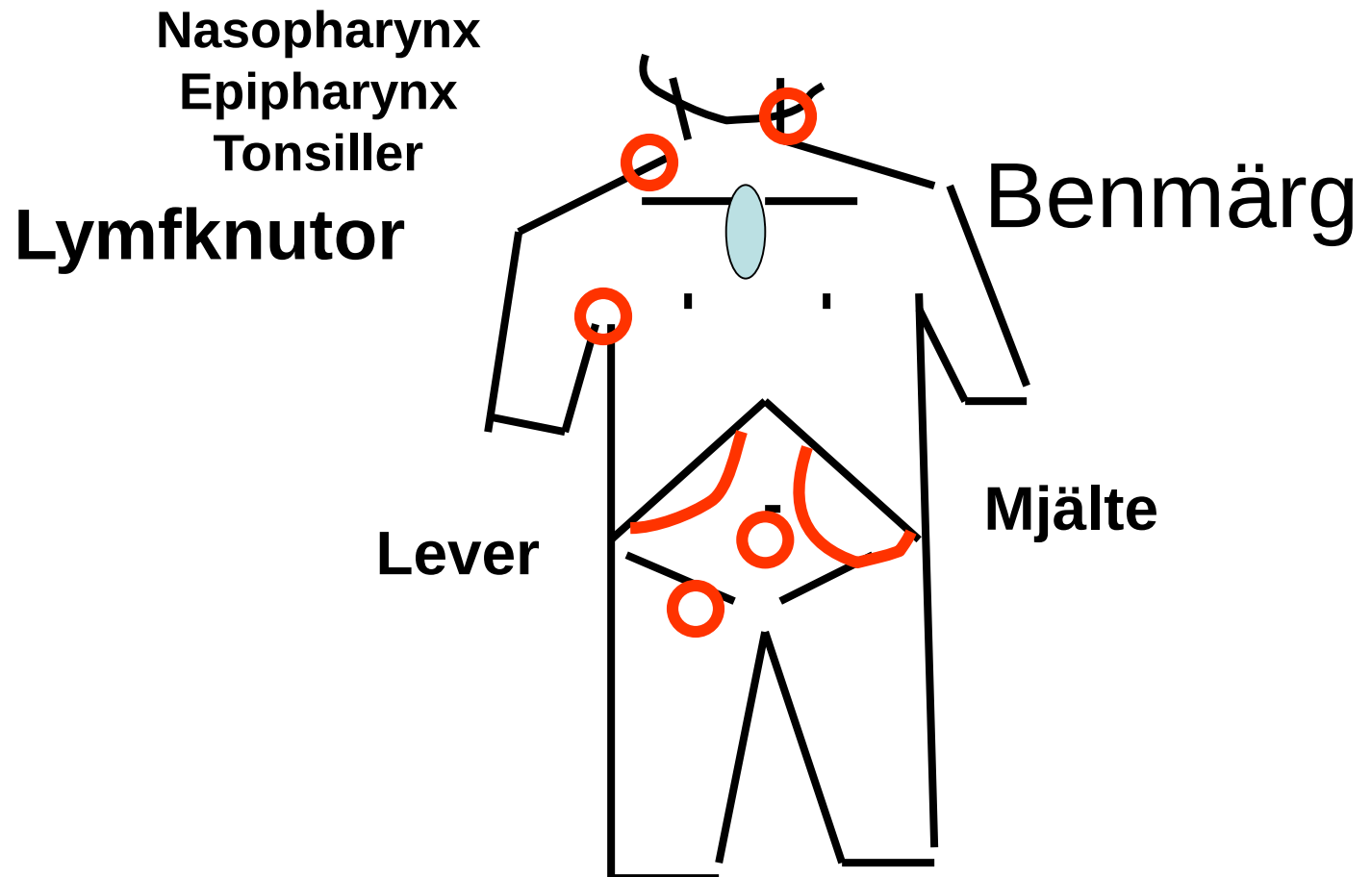
FL transformed



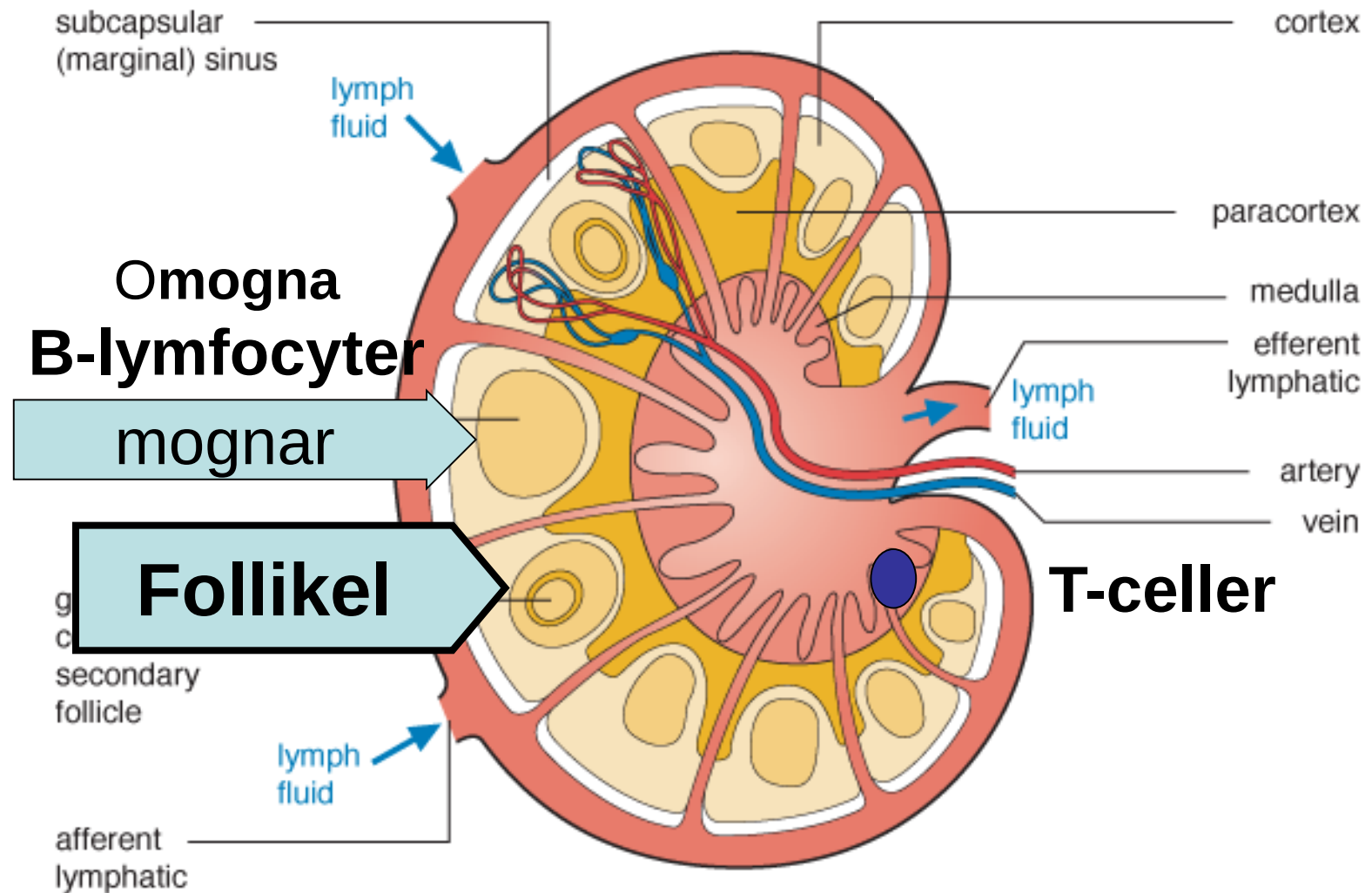
Sjukdoms symtom

- Tryck av förtstorade lymfknutor
- Trötthet pga
 - Anemi (=brist på röda blodkroppar)
- Blödningstendens pga
 - Trombocytopeni (=brist på blodplättar)
- Viktnedgång
- Svettningar

Lymfom utgår från lymfoid vävnad



Lymfocyter finns i lymfknutor och i benmärg - komplicerade organ



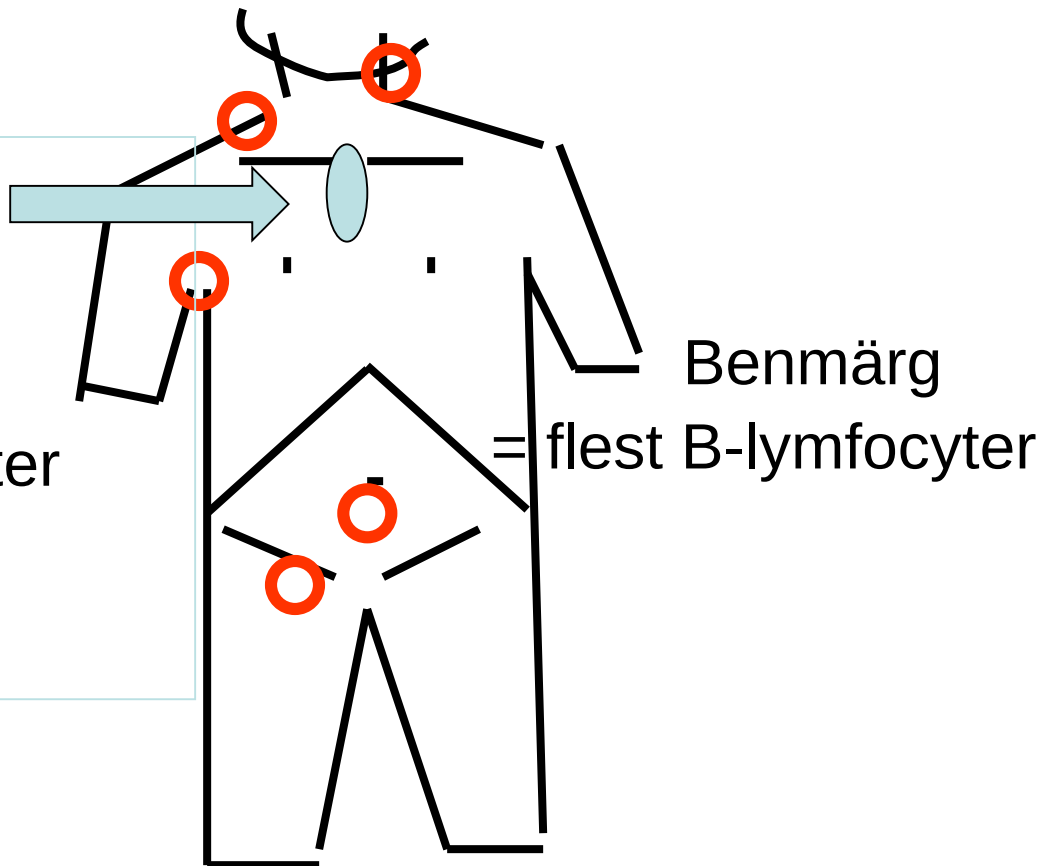
Olika typer av lymfocyter

I thymus (brässen)

= T-lymfocyter

I lymfknutor

= T-och B-lymfocyter

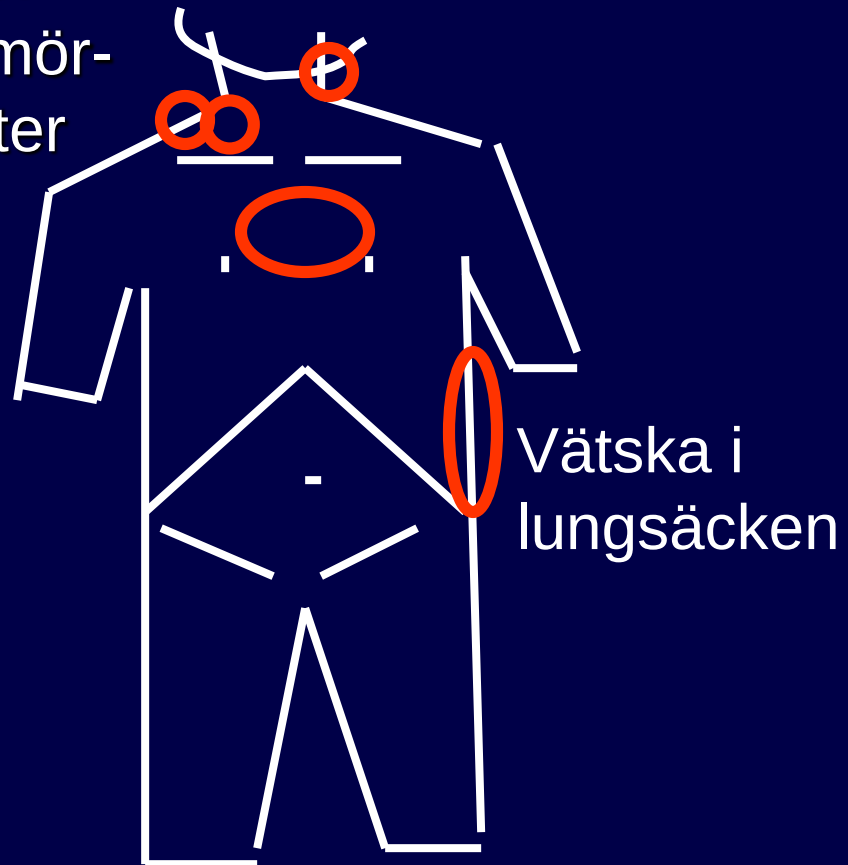


Patienter kan ha olika symtom

Förstorade lymfknutor

- pga ansamling av tumör-
omvandlade lymfocyter

Tryck symptom

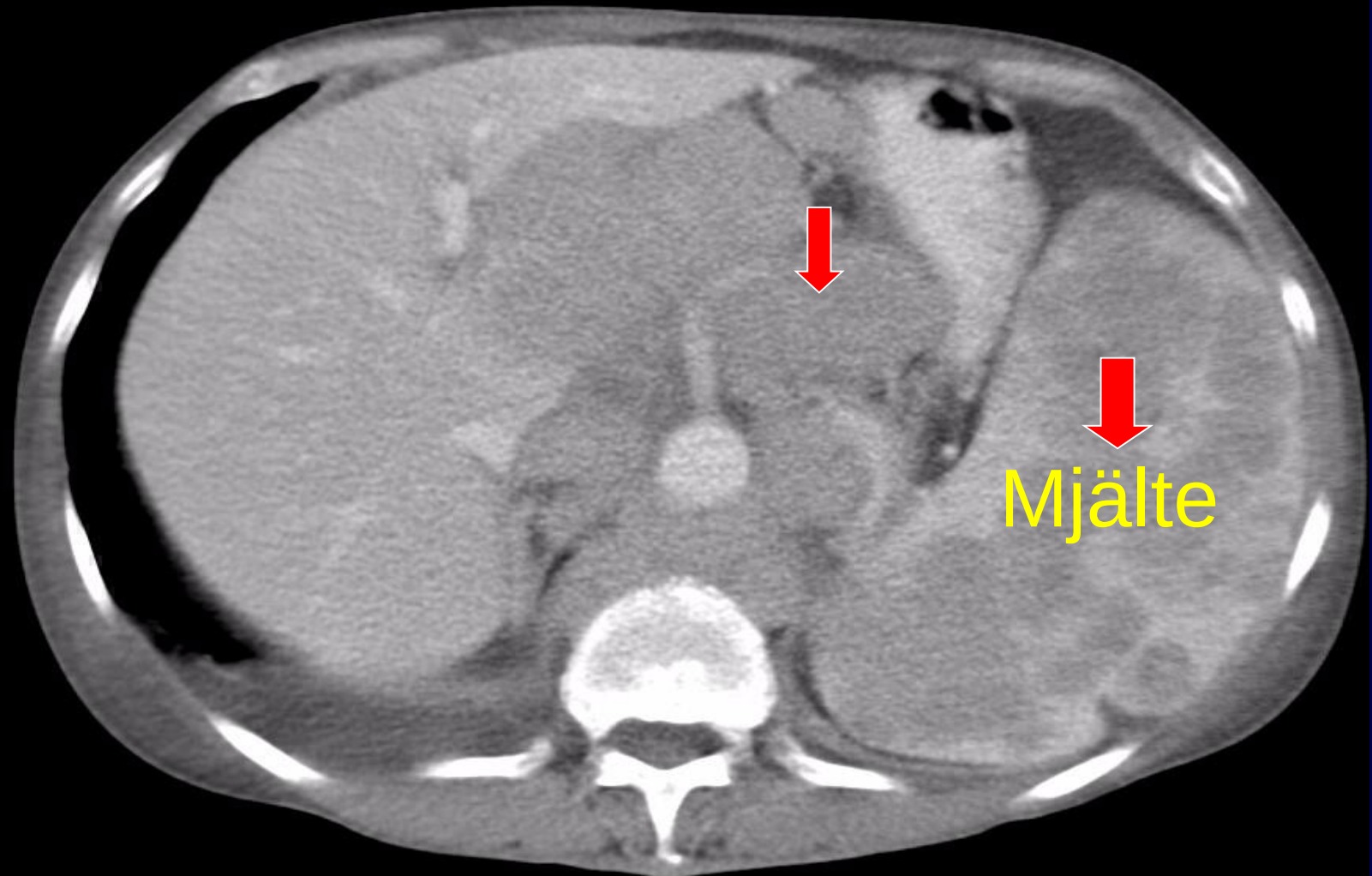


Lymfom i buken

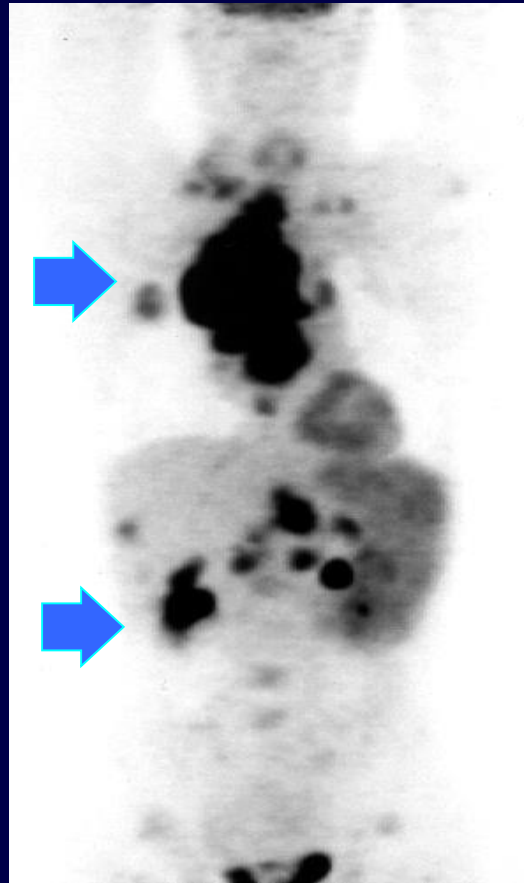
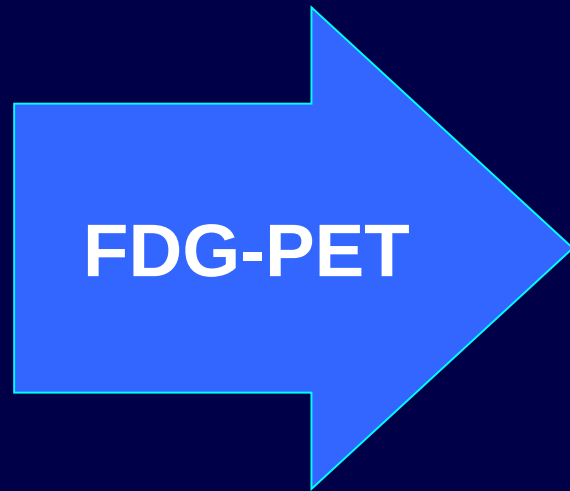
- Runt aorta
- I tarmkäx
- Njurnära
- Bensvullnad pga lymfstas



Datortomografi buk



PET (positron emission tomografi)



Före terapi

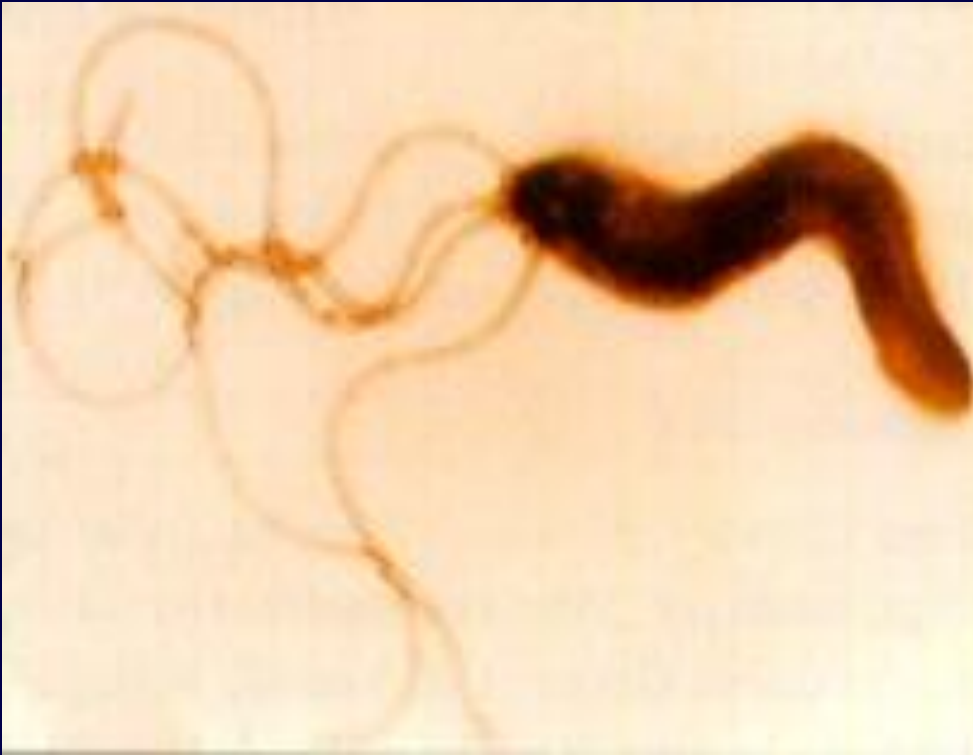
Risk faktorer för lymfom

- Kronisk antigen stimulering
 - Autoimmunitet
 - Kroniska infektioner
 - Immun defekter
 - kongenitala / förvärvade

Table 1 : World Health Organization classification lymphoma subtypes associated with infections

Microbial pathogen	WHO Histologic subtype
EBV	Hodgkin's disease Polymorphic PTLD Burkitt's lymphoma Monomorphic PTLD (DLBCL) Primary effusion lymphoma (with HHV8)
HHV8	Primary effusion lymphoma Plasmablastic lymphoma (DLBCL) PTLD (rare)
HCV	SLVL (splenic MZ-lymphoma) Other marginal zone lymphoma DLBCL
<i>H. pylori</i>	Gastric MALT-lymphoma (extranodal MZ-lymphoma, MALT type)
<i>C. jejuni</i>	IPSID (extranodal MZ-lymphoma, MALT type)
<i>B. burgdorferi</i>	Primary cutaneous B-cell lymphoma (various WHO subtypes including extranodal MZ-lymphoma, MALT type)
<i>C. psittaci</i>	Ocular adnexal lymphoma (extranodal MZ-lymphoma, MALT type)
HTLV-1	HTLV-1 related Adult T cell Leukemia/lymphoma

Helicobacter pylori



Magsäcks- lymfom
("gastric"-,
ventrikel-lymfom)

av MALT* - typ

*Mucosa Associated
Lymphoid Tissue

Marginalzonslymfom (MZL)

Gastro-intestinalt



Lunga



Hud



Tyroidea



MALT (mucosa associated lymphoid tissue)

BALT (bronchus...)

SALT (skin.....)

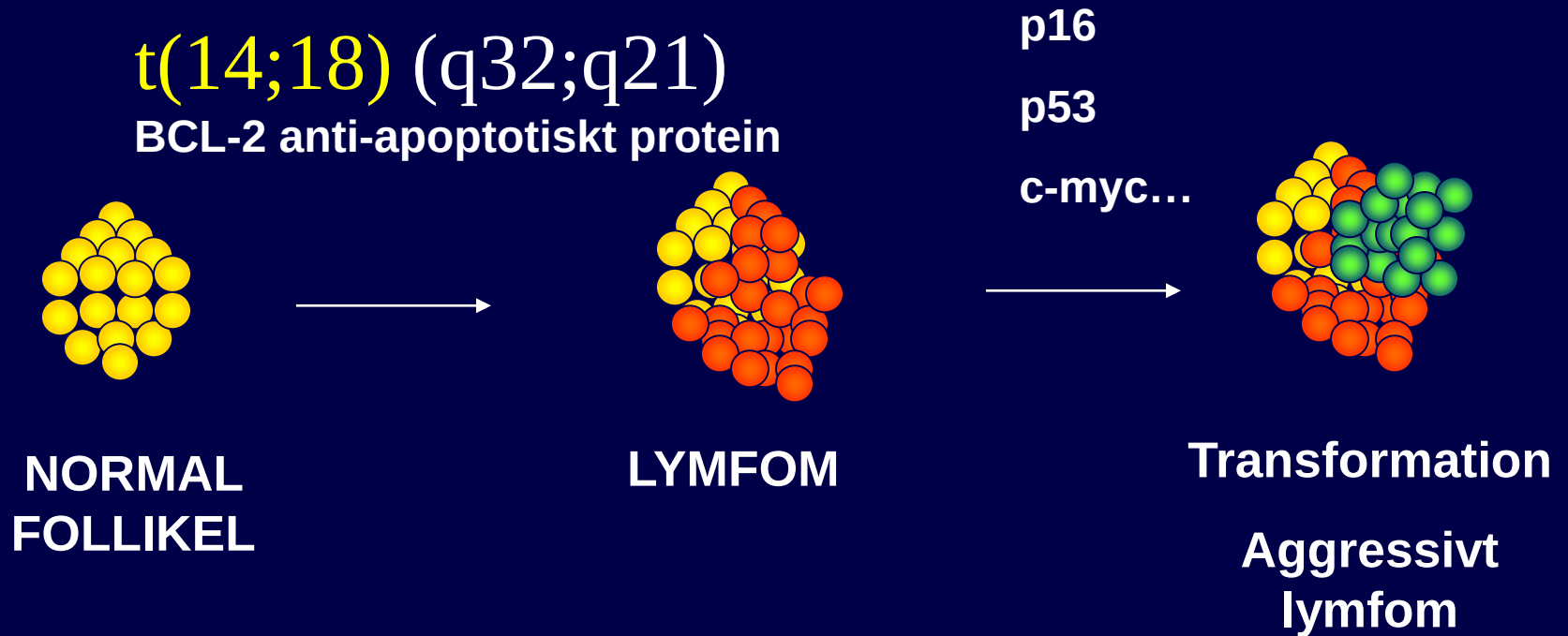
Indolenta sjukdomar, men ibland spridda vid diagnos

Folikulärt lymfom

- Individuell sjukdomsbild och varierande förlopp
 - Överlevnadstid varierar mycket beroende på prognosfaktorer
- Många behandlingsregimer ger goda resultat
- Ingen bot

Folikulärt lymfom (FL)

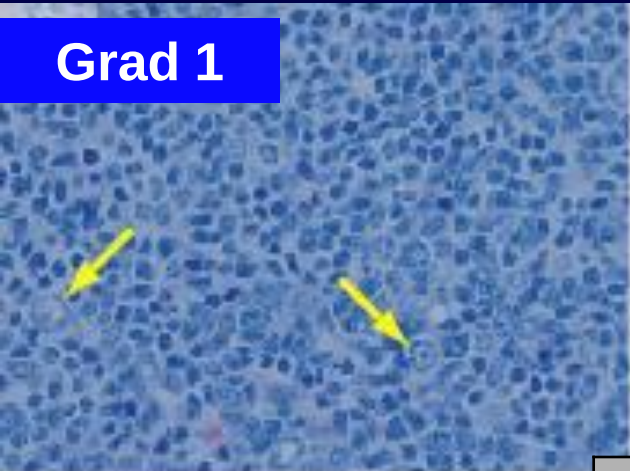
Specifik kromosom translokation



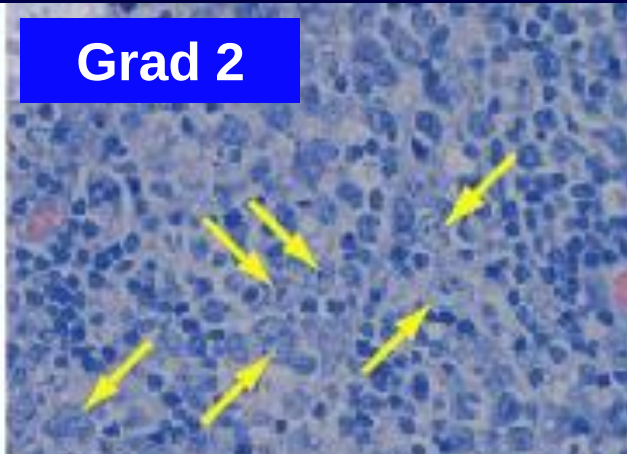
Diagnosis Follikulärt lymfom

WHO Grad 1- 2 - 3a / 3b

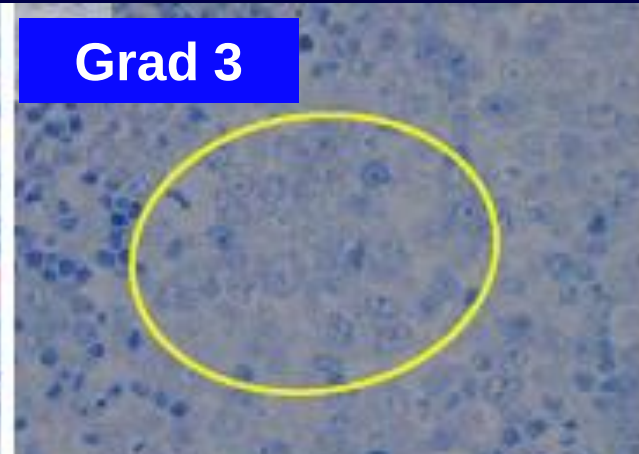
Grad 1



Grad 2



Grad 3



Grad 3 >15 centroblaster “per high-power field”
10 folliklar räknas

a Centrocyter finns

b “Solid sheets” med centroblaster eller
Folliklar med enbart centroblaster

Behandla som
DLBCL

Indolenta lymfom-sjukdomens faser

- **Ofta asymtomatisk sjukdom vid diagnos**

Olika förlopp :

- Lång indolent fas utan sjukdomssymtom
- Progress
- Aktiv sjukdom, som kräver terapi

Prognostiska faktorer

Tumören

- **Egenskaper: gen uttryck /proliferation / apoptos**
- **Utbredning**

Patienten

- **Ålder, allmäntillstånd**
- **Andra sjukdomar (komorbiditet)**

FLIPI, OS

FLIPI 2, PFS

PRIMA-PI

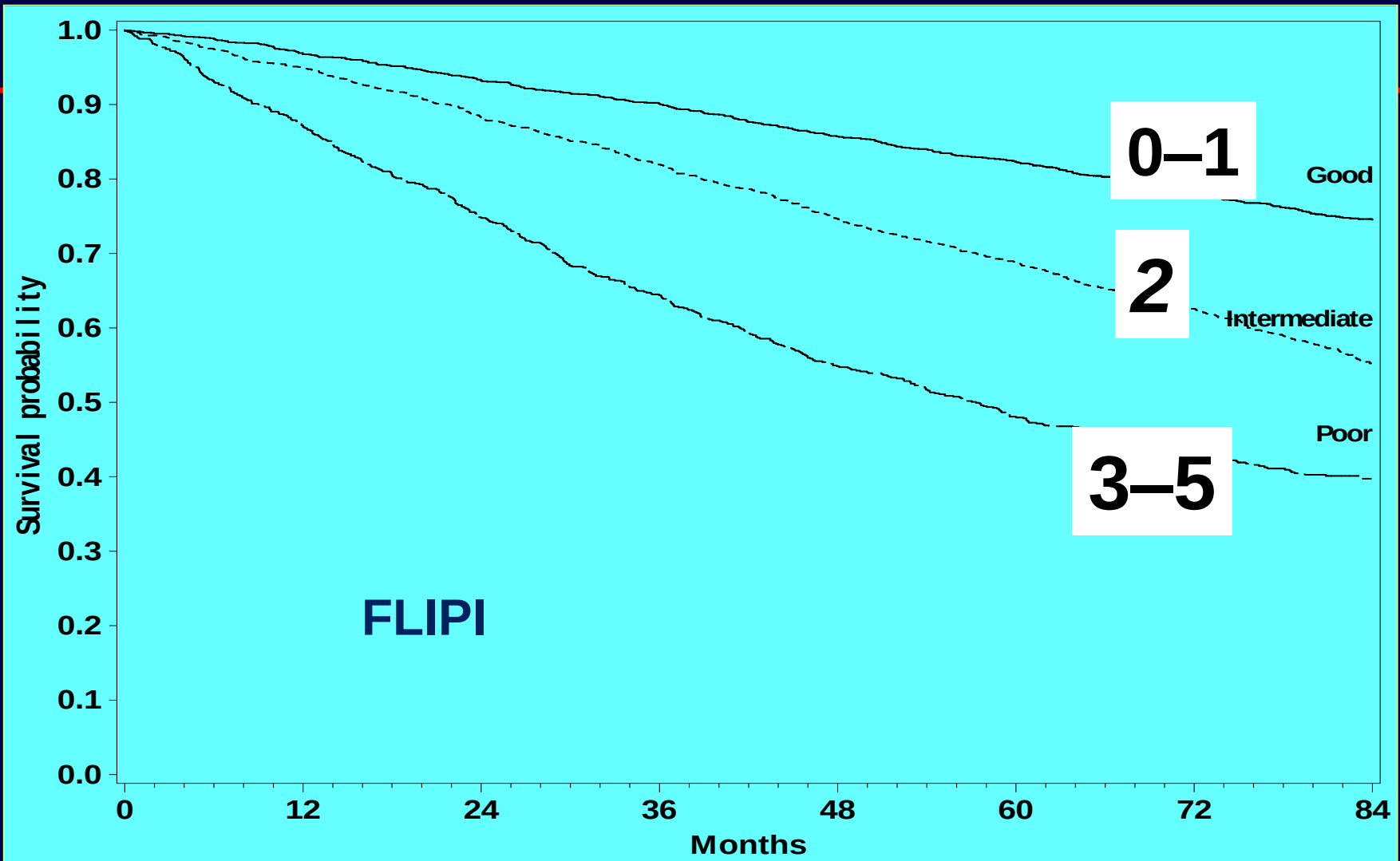
- | | | |
|-------------------------|---|---------------------|
| ■ Age >60 years | = | |
| ■ Hemoglobin <12 g/dl | = | |
| ■ LDH >över normal | ❖ | Beta-2microglobulin |
| ■ Ann Arbor III–IV | ❖ | Benmärgsengagemang |
| ■ >4 lymfknutestationer | ● | Bulk > 6 cm |

Solal-Céligny P Blood 2004

Federico M. JCO 2009

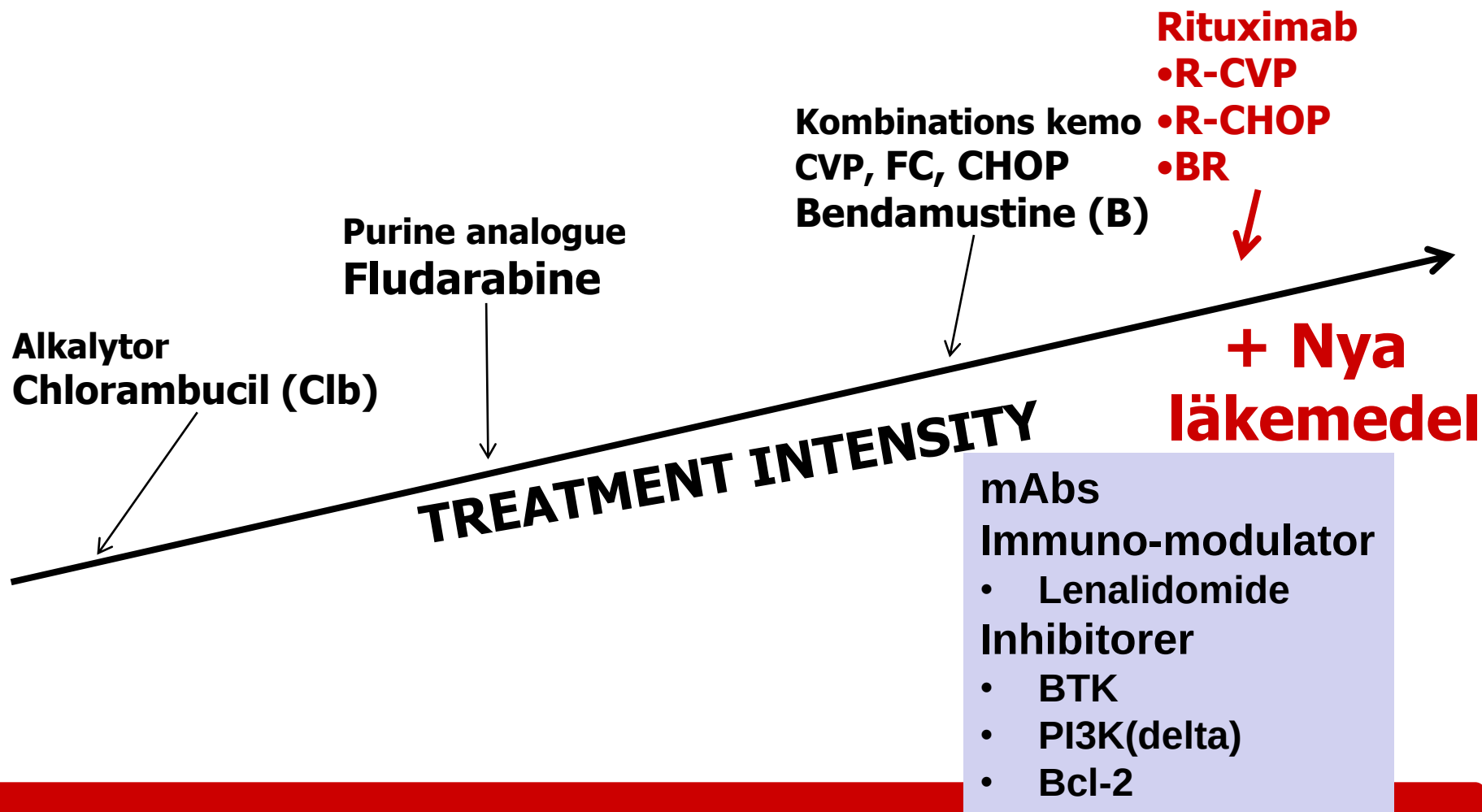
Bachy E, Blood 2018

FL överlevnad - prognosfaktorer



Solal-Céligny P, et al. Blood 2004

Behandling: igår-idag-i morgon (låg-maligna lymfom)



Vilket är målet med behandling?

- Bot
- Förlängd tid till progress/återfal
- Symtomfrihet
- Lång överlevnad
- Bra livskvalitet

“Watchful waiting” eller terapi vid diagnos

En stor engelsk studie (BNLI) startade 1981:

Patienter med indolent lymfom

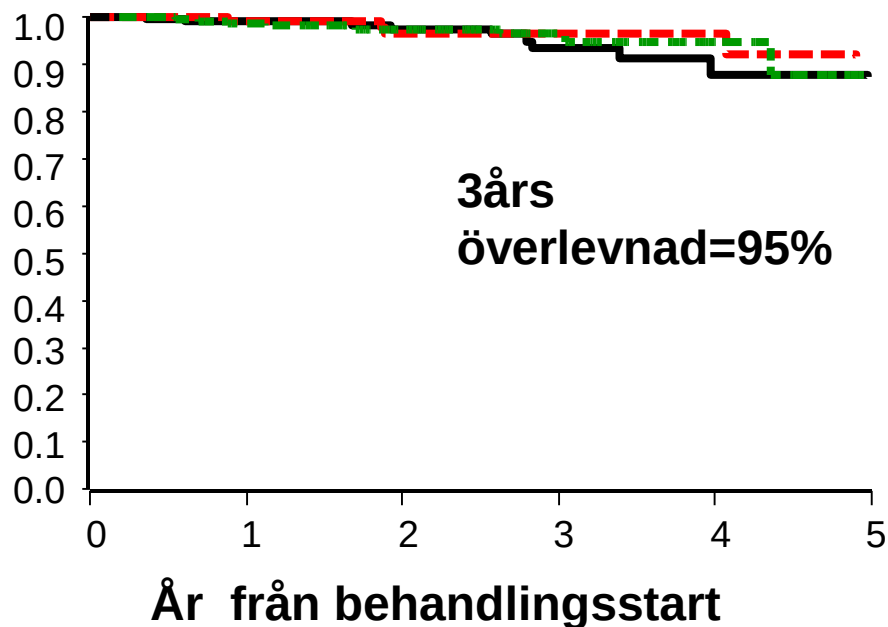
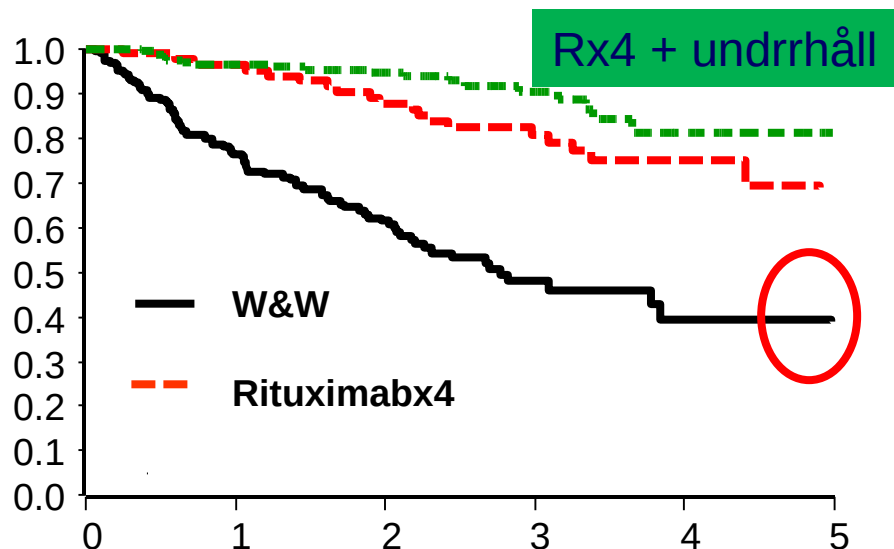
Stadium III/IV, UTAN symtom

Långtidsuppföljning:

- **19% av patienterna helt symtomfria efter 10 år!**

Ardeshtna KM, et al. *Lancet* 2003; 362:516–522

Tid till cytostatika



Mål med studien:

Quality of life- livskvalitet

- rituximab (R)

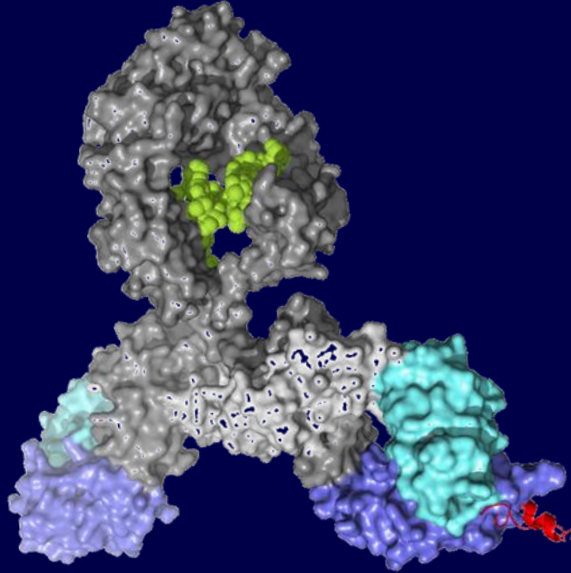
eller

- R vid symptom

→ Tid till CHEMO terapi

→ ???

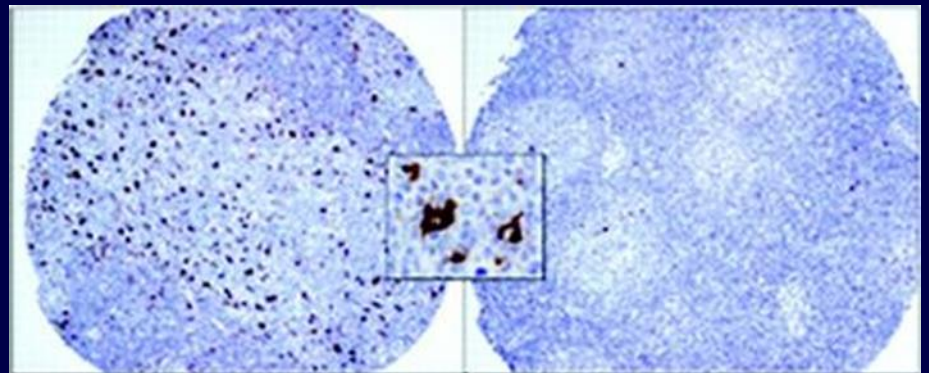
Behandling: monoklonala antikroppar

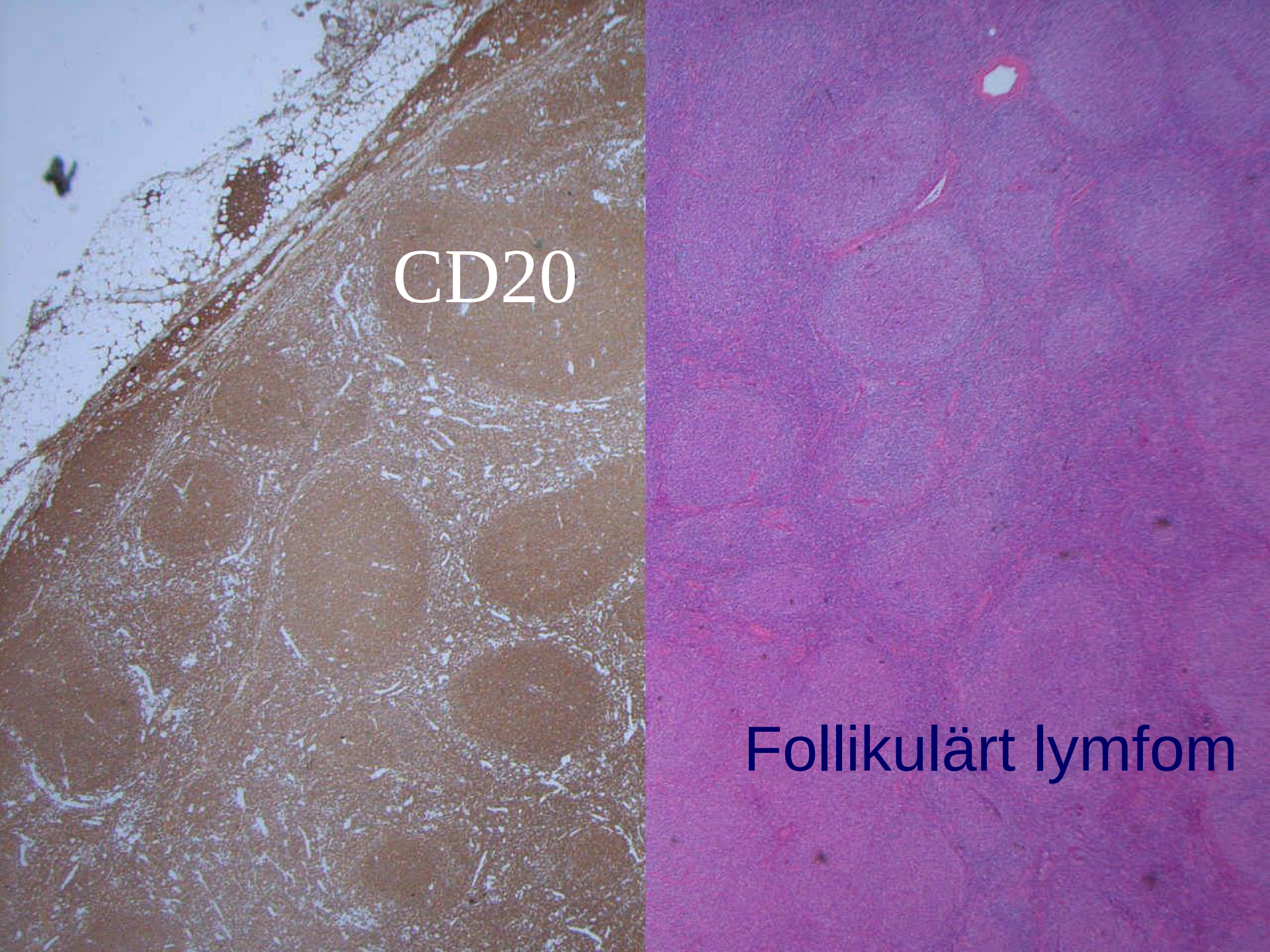


Anti-CD20

Fastnar på leukemi cellens
CD20 antigen

Friska immunceller av betydelse
för effekt



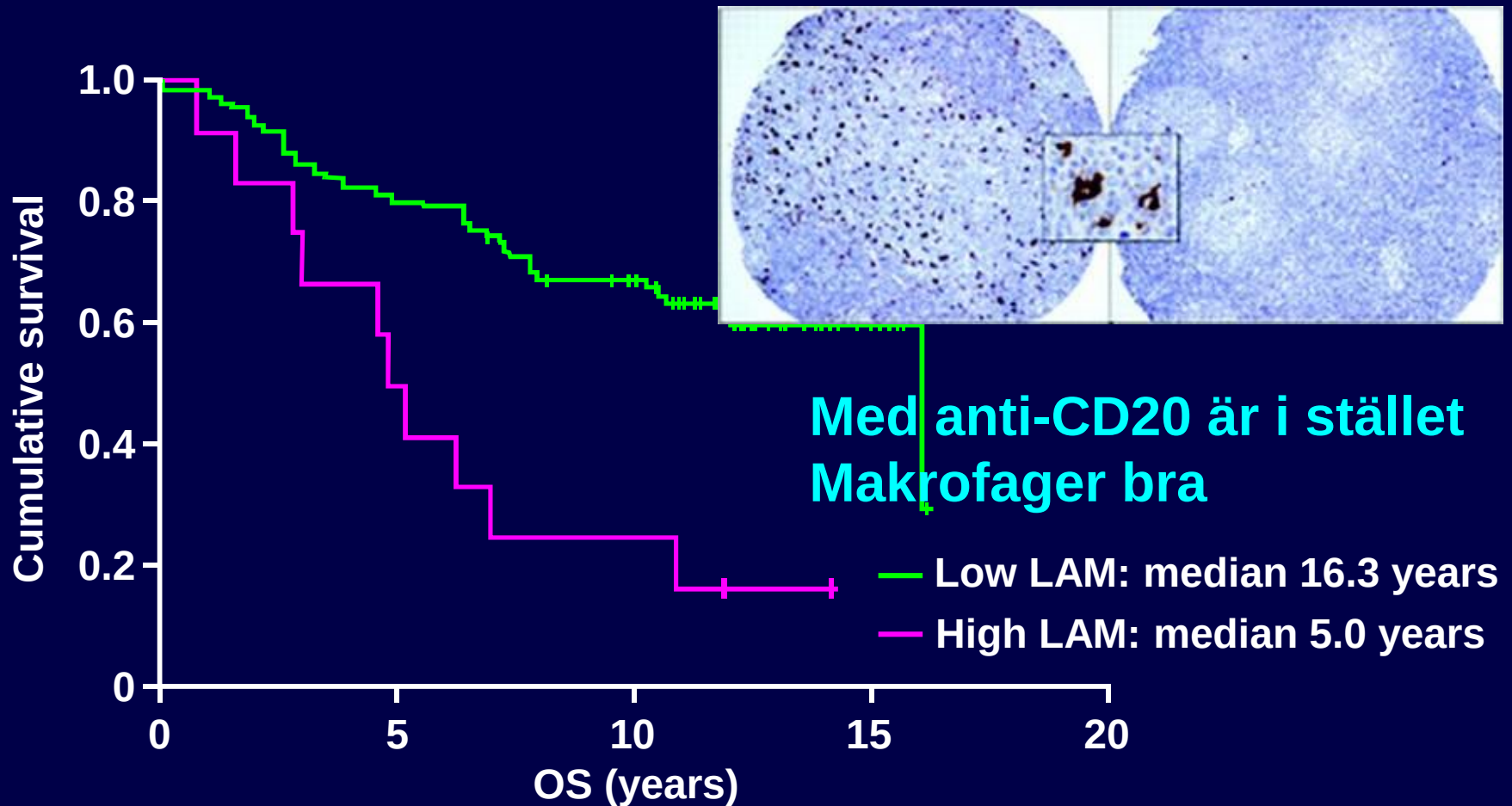


CD20

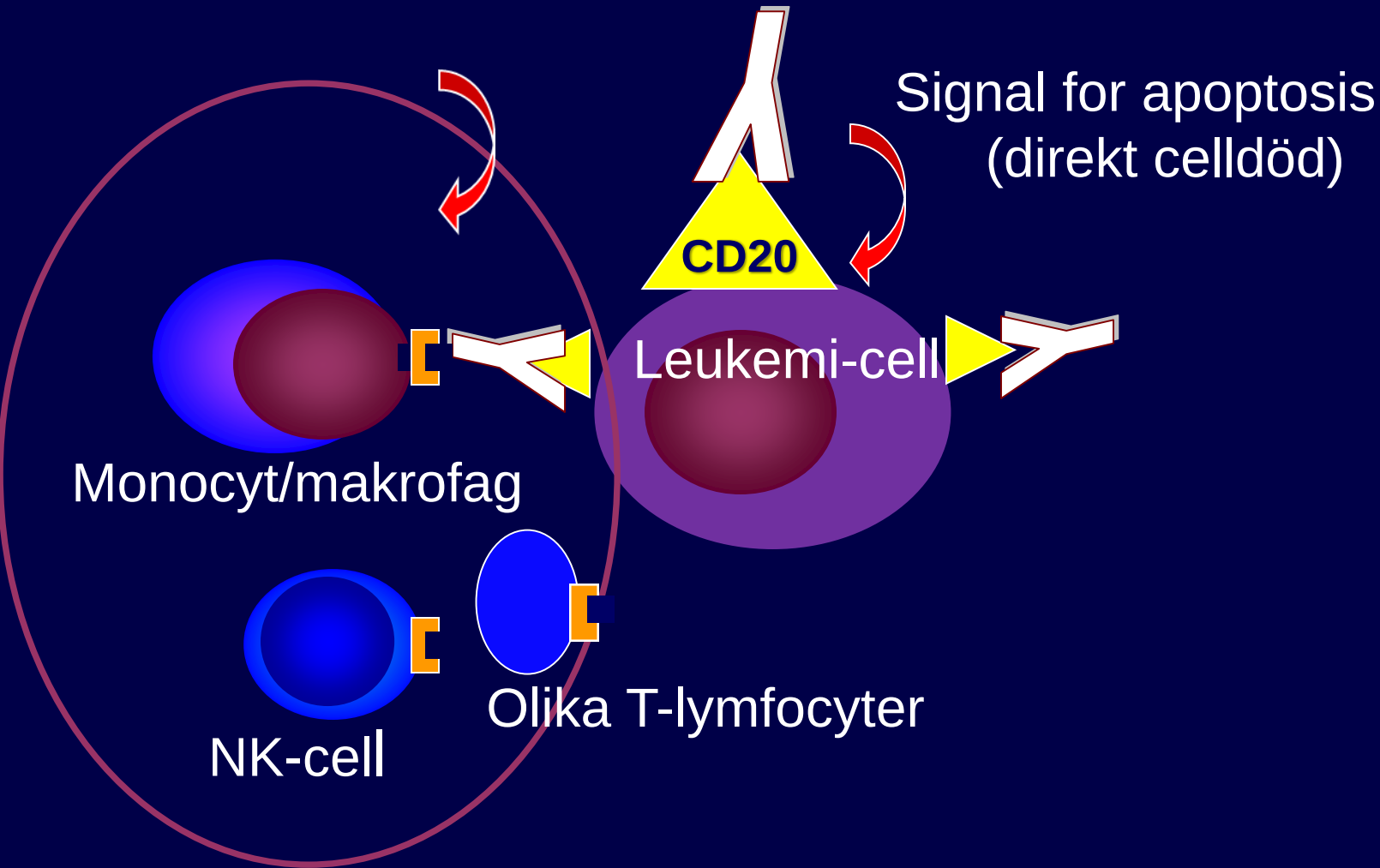
This image is a composite of two histological sections of a lymph node. The left section is an immunohistochemical (IHC) stain for CD20, showing brown chromogen (DAB) staining in the nuclei of lymphocytes within the follicles. The right section is a hematoxylin and eosin (H&E) stained section of the same area, showing the overall architecture of the lymph node with pink-stained follicles and blue-stained nuclei.

Folikulärt lymfom

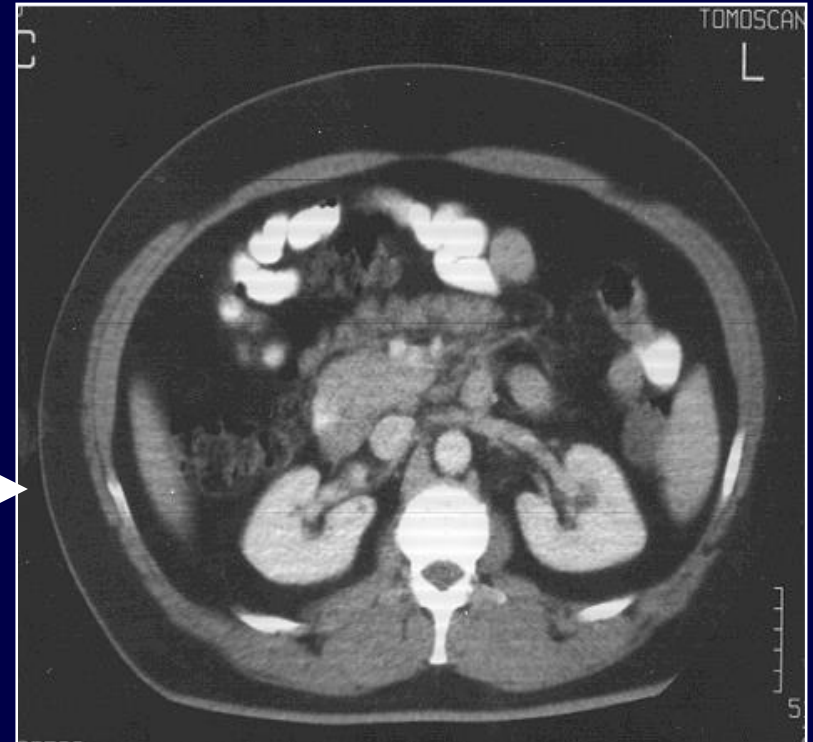
Lymom-associerade makrofager (LAM)



Effekt av antikropp mot CD20



Terapi effekt på lymfknutor i buken



Behandling av MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lymfom i magsäck :

H.Pylori eradikering

CR: 60% - 80%

Lång respons duration

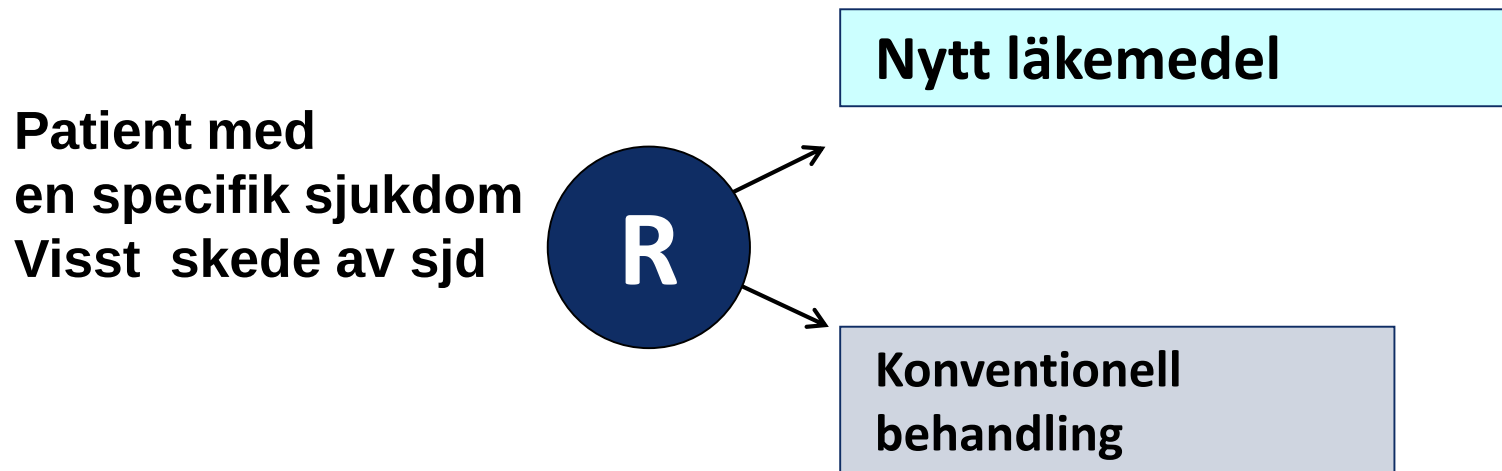
Molekulär remission =BOT

Om spridd sjukdom:

- Antikroppar + cytostatika studier med nya läkemedel tex ibrutinib

Spleniskt MZL: Studie med acalabrutinib + rituximab

Randomiserade studier för godkännande av nya läkemedel



- **Positiva resultat**
 - utan allvarliga biverkningar
- **Läkemedlet godkännes**
- **Prissättning**
 - Ordnat införande NT-rådet
 - TLV
 - LIFs förslag om betalningsmodeller

Randomiserade studier

Rituximab i kombination med cytostatika

8 x CVP vs 8 x R-CVP

6-8 x CVP vs 6-8 x CVP följt av R

6 x CHOP vs 6 x R-CHOP

R-Benda eller R-CHOP/R-CVP

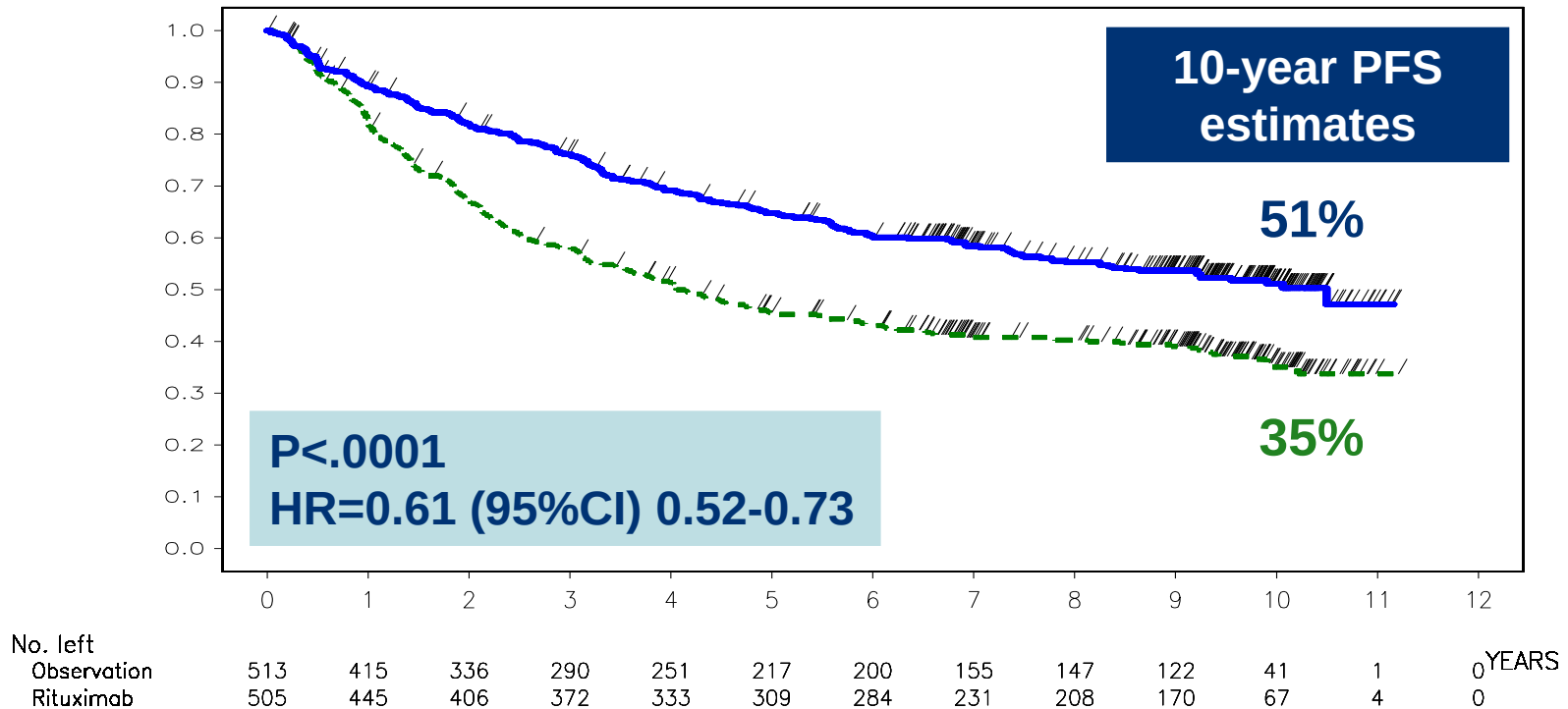
I en randomiserad studie:

- Alla patienter med bendamustine+ rituximab, hade ett “GHS/QOL score” (= mått på livskvalitet) signifikant bättre vid sista besöket jämfört med före behandling jämfört med R-CHOP eller R-CVP
- Bendamustine gav mindre biverkningar än CHOP

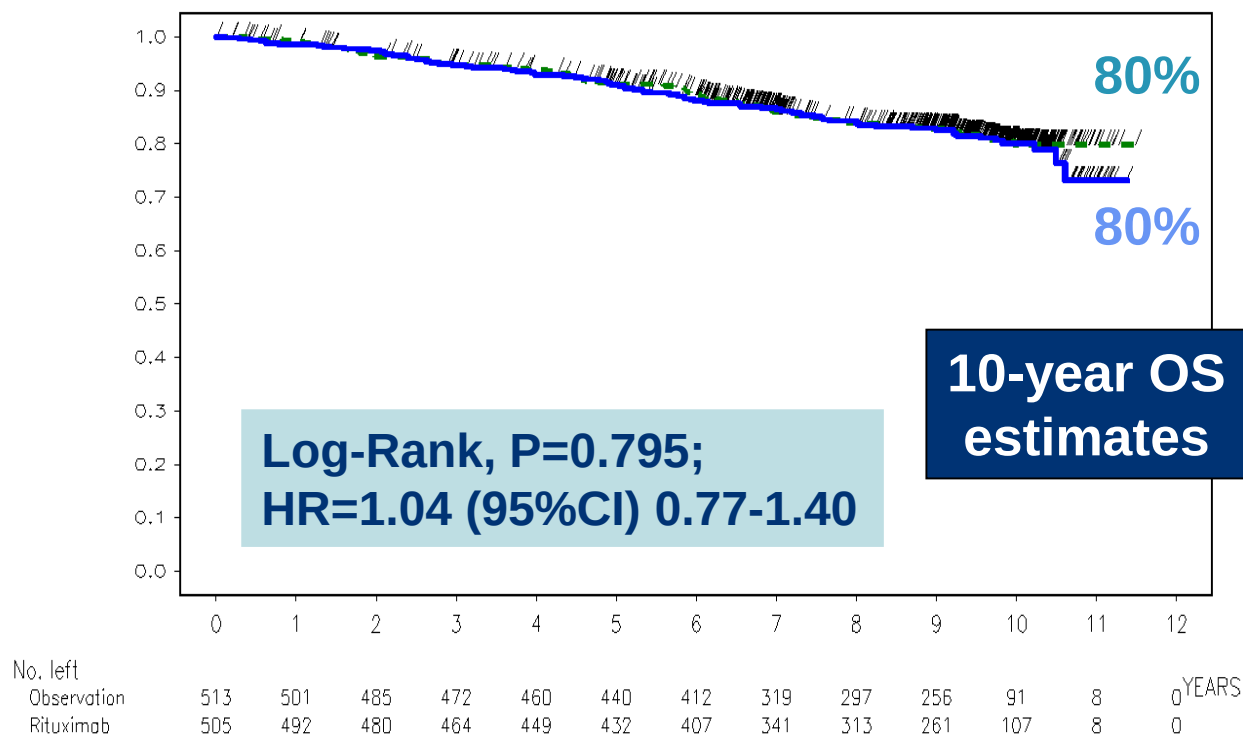
Rituximab underhåll?



Fas III PRIMA studie: R-CHOP +/-R-underhåll



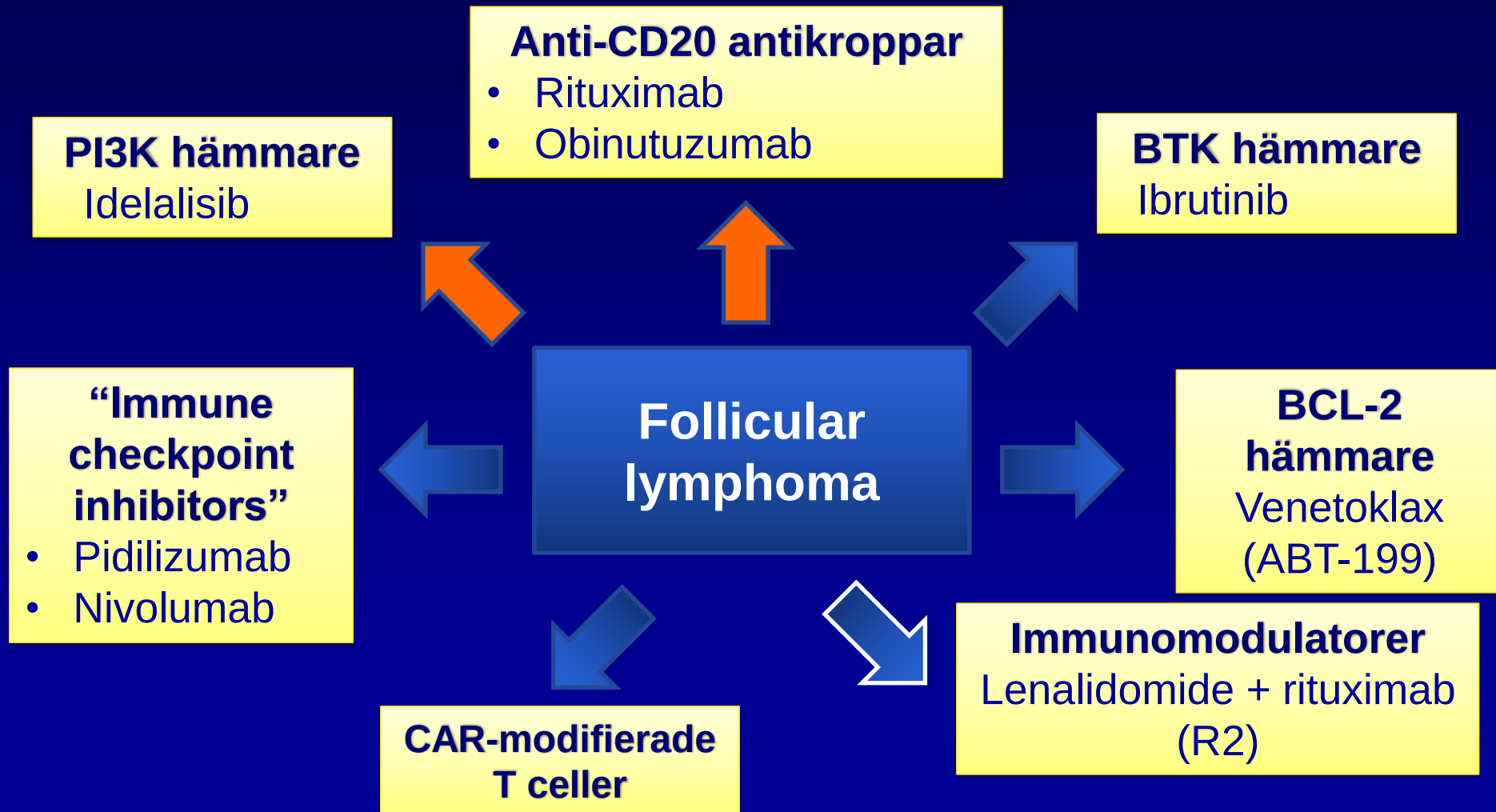
Ingen effekt på överlevnad



Salles et al,

Publiserad i JCO 2019

Behandlingar UTAN cytostatika för patienter med Follikulärt Lymfom



Nordisk lymfom grupp (NLG)



-
- **Fas II och III:** Rituximab (R) +/-interferon (IFN)
 - Fas II: R +/- lenalidomide (samarbete SAKK/3510 trial)
 - Fas III : R +/-ibrutinib



Long term-follow-up of NLG-trials

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Chemotherapy-Free Initial Treatment of Advanced Indolent Lymphoma Has Durable Effect With Low Toxicity: Results From Two Nordic Lymphoma Group Trials With More Than 10 Years of Follow-Up

Sandra Lockmer, Bjørn Østenstad, Hans Hagberg, Harald Holte, Ann-Sofie Johansson, Björn Engelbrekt Wahlin, Karin Fahl Wader, Chloé Beate Steen, Peter Meyer, Martin Maisenhølder, Karin Ekström Smedby, Peter Brown, and Eva Kimby

Author affiliations and support information (if applicable) appear at the end of this article.

Published at jco.org on October 4, 2018.

Corresponding author: Sandra Lockmer, MD, Hematologmottagningen D1:02 Karolinska Universitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm, Sweden; e-mail: sandra.lockmer@ki.se.

© 2018 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/18/3699-1/\$20.00

ABSTRACT

Purpose

For indolent lymphoma, the optimal timing, sequence, and choice of therapeutic regimens remain a matter of debate. In two Nordic Lymphoma Group randomized trials, symptomatic or clearly progressing patients were treated first line with a rituximab-containing regimen without chemotherapy. The purpose of this study was to assess long-term survival, risk of transformation, and need of new therapies.

Methods

Data were collected at cross-sectional follow-up for 321 patients with indolent lymphoma (84% with follicular lymphomas [FL]) included in one of two Nordic Lymphoma Group trials (accrual 1998 to 1999 and 2002 to 2008). All patients received first-line therapy with one or two cycles of four weekly infusions of rituximab 375 mg/m², and 148 were randomly allocated to the addition of interferon alfa-2a. Follow-up data were retrieved from initial trial databases and medical records on repeated clinical evaluations. Kimby. E

Results

At the end of follow-up, 73% of patients were alive, with a median follow-up after random as-

Lenalidomid = Revlimid

immun modulerande läkemedel

Lenalidomid i kombination med rituximab (R2)

Flera studier

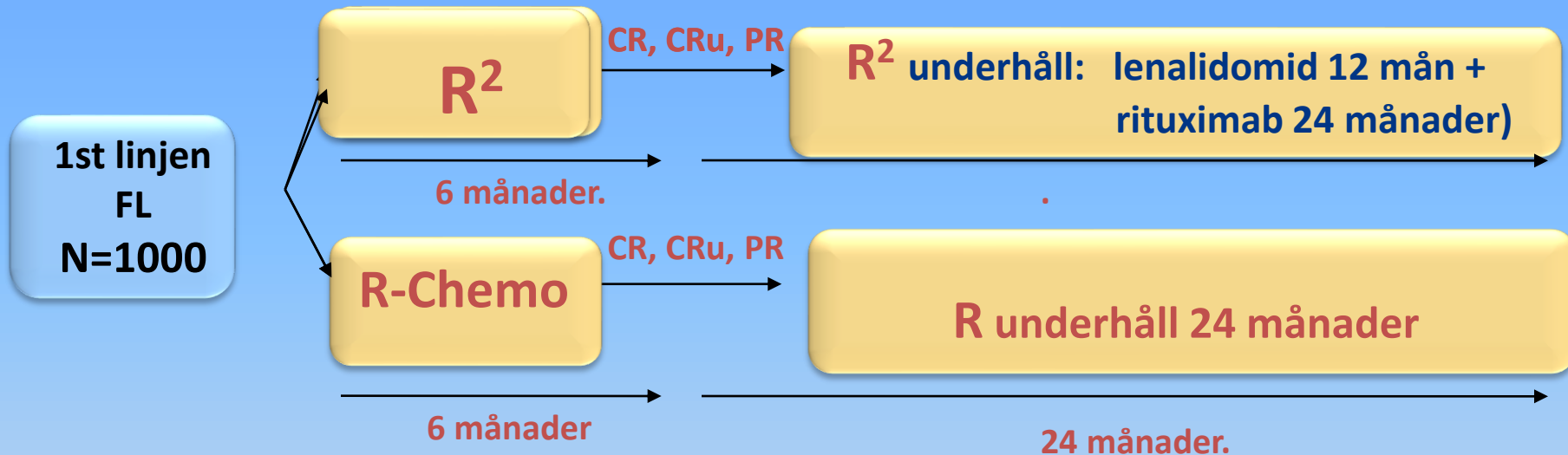
- Relevance
- SAKK/3510
- R2 vs R hos FL patienter med återfall

Nya läkemedel

- Obinutuzumab + lenalidomid
- Tafasitamab + lenalidomid

R2 effektivare än R-chemo?

FL-001 (LYSA) RELEVANCE



Behandlingarna likvärdiga – men olika biverkningsmönster

Short regimen of rituximab plus lenalidomide in FL patients in need of first-line therapy

Emanuele Zucca, Stephanie Rondeau, Anna Vanazzi,
Bjorn Østenstad, **Ulrich J.M. Mey**, Daniel Rauch, **Björn E. Wahlin**,
Felicitas Hitz, **Micaela Hernberg**, **Ann-Sofie Johansson**,
Peter de Nully Brown, **Hans Hagberg**, Andrés J.M. Ferreri,
Andreas Lohri, Urban Novak, Thilo Zander, **Hanne Bersvendsen**,
Mario Bargetzi, Walter Mingrone, Fatime Krasniqi, Stefan Dirnhofer,
Hanne Hawle, Simona Berardi Vilei, Michele Ghielmini and
Eva Kimby

for the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the
Nordic Lymphoma Group (NLG)

publicerad i Blood 2019

AUGMENT: R2 vs R+placebo för patienter med indolenta lymfom

- **FL grad 1-3a or MZL ≥ 1 tidigare terapi**
- **FL=295 , MZL=63**
- **R2 or rituximab + placebo upp till 1 år lenalidomide**

John P. Leonard, ICML 2019

Results AUGMENT

Median uppföljningstid: **28.3** månader

Median progressions-fri överlevnad

- R2: 39.4 månader
- R+placebo: 14.1 månader ($p < 0.0001$)

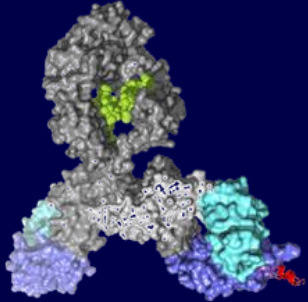
Överlevnad också bättre ($p=0.02$)

Tox

- Kutan (32% vs 12%),
- Trombocytopeni (15% vs 4%),
- “Tumor flare reaction” (11% vs 1%).

John P. Leonard, ICML 2019

Ny godkänd monoklonal antikropp



Anti-CD20 (liksom rituximab)
- Obinutuzumab

Fastnar på leukemi-lymfom cellers CD20 antigen

Kan kombineras med

1) bendamustin:

effektiv behandling vid återfall enl Gadolin
studien

2) CHOP eller bendamustin som första linjes
behandling enl Gallium studien

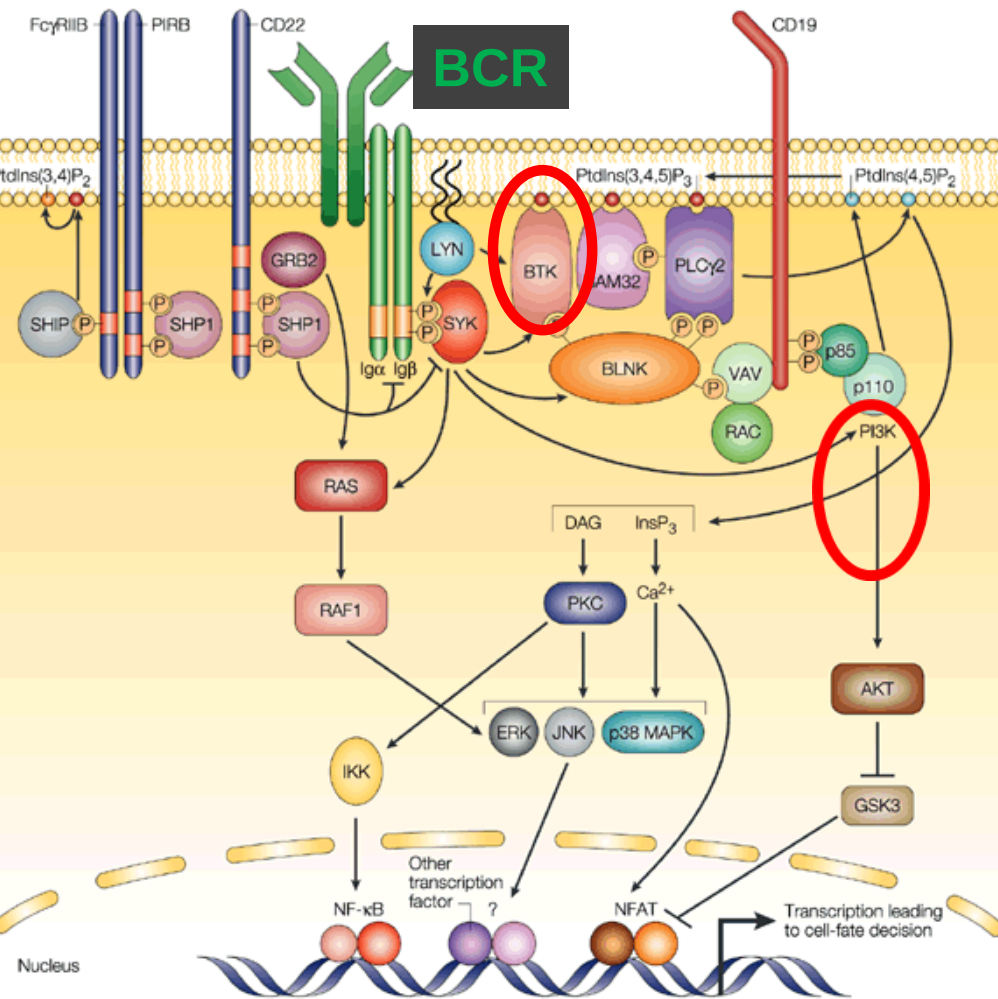
Vid återfall - nya mediciner

BTK hämmare (ibrutinib)

PI3kdelta hämmare (idelalisib)

B-lymfocyten's signalvägar – nya läkemedel

BCR = B-cell receptorn på cellytan



Nature Reviews | Immunology

BCR-associerade kinaser

- **BTK** Bruton's tyrosin kinas
— Ibrutinib hämmar
- **PI3K** PI3-kinas
— Idelalisib hämmar

PI3K-delta inhibitor (idelalisib) indolent B-cells lymfom refraktärt mot rituximab och "alkylating agent"

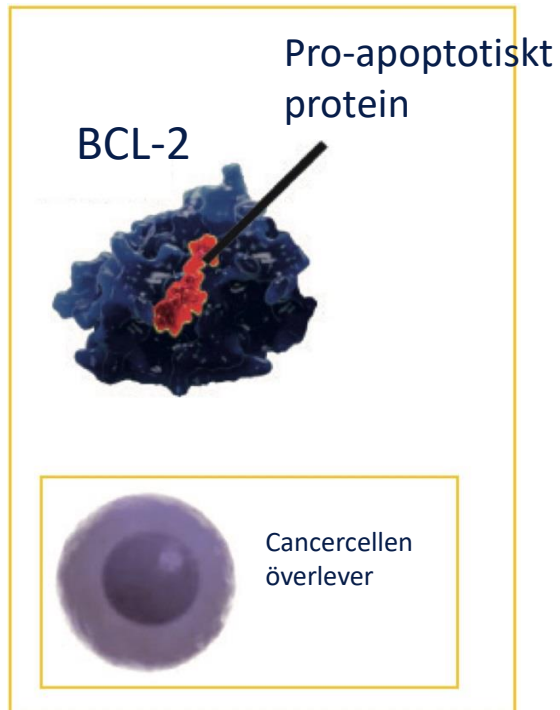
- Fas 2 studie: 125 patienter
- Tumörsvar: 57%
 - Oberoende av histologi, tumor utbredning, antal eller typ av tidigare regimer

Gopal AK, et al. N Engl J Med, 2014; 370: 1008-18

NLG Fas III : R+/-ibrutinib
som första linjes behandling

BCL-2-uttryck

Ingen apoptos sker vid starkt BCL-2 överuttryck = anti-apptotiskt protein



BCL-2 överuttryck
tillåter celler att undgå
apoptos genom att isolera
pro-apoptotiskt protein

Venetoklax

Anti-bcl-2

**Studier pågår med denna
hämmare av bcl2 vid
indolenta lymfom**

Kombinationsbehandling: gamla och nya läkemedel

- Bendamustin (=cytostatikum)
 - Obinutuzumab (= CD20 antikropp)
 - Venetoklax (=bcl2 –inhibitor)
-
- Eller flera **nya** läkemedel-i **kombination**
 - Tyvärr en del allvarliga biverkningar

Andra nya läkemedel

Tazemetostat

- EZH2 mutation hos 25% av FL patienter
 - “targeted” av tazemetostat

Anti-CD47 antikropp Hu5F9

Anti-CD47 antikropp Hu5F9

- CD47 “non-eat-me signal” hindrar fagocytos
 - CD47 uttrycks på lymfom celler

Rituximab + anti-CD47

- Tidig fas 1 studie (n=24) **Indolent and DLBCL: CR 33%**
- **Nu fas1B/2 results** >115 patienter med goda resultat

Advani R, et al. New Engl J of Med 2018

Roschewski Mark. The National Cancer Institute, Bethesda

Advani R, et al ICML abstract 051

Anti-CD47 antikropp Hu5F9

Biverkningar:

- Anemi då åldrande röda blodkroppar förstörs pga att de uttrycker CD47
- Feber, huvudvärk

Behandlingssvar:

Gott svar hos både patienter med DLCL och FL

- Fortfarande kort uppföljningstid (21 månader)

Polatuzumab vedotin, en “first-in-class” anti-CD79b ADC

CD79b finns på
≈**95%** av B celler

Anti-CD79b MAb

Linker



vedotin

**Highly potent cytotoxic
agent, MMAE***

The US Food and Drug
Administration (FDA)
godkände
polatuzumab vedotin i
kombination med
bendamustin Juni 2019
för aggressivt B-cells
lymfom

**Studier för FL
pågår**

MMAE = **monomethyl auristatin E**
= microtubule-disrupting agent

EBMT consensus indications for CAR-T transplant in FL or allo-SCT?

Silvia Montanari, Peter Dreger
'Low-grade' Committee*

*Paolo Corradini, Martin Dreyling,
Robert Marcus, Michele Ghielmini,
Anna Sureda; Harry C Schouten, Stephen

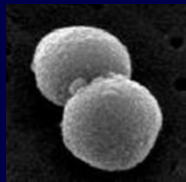
Infektionsrisk hos patienter med lymfom

B- och T-lymfocyter celler fungerar inte normalt :



Nedsatt produktion av immunglobulin

Minskat antal neutrofiler (efter cytostatika)



Bakterier: Streptococcus pneumoniae ofta orsak till lunginflammation

Pneumocystis Jiroveci : atypisk lunginflammation

Virus reaktivering tex herpes, hepatit CMV



Förebyggande behandling pga infektionsrisk

Immunoglobulintillförsel

Antibiotika-profylax

Vaccinering

Transformation till hög-malignt lymfom

- Ett indolent (låg-malignt lymfom) kan transformera till ett aggressivt lymfom.
- Uppmärksamhet på snabbt ändrad sjukdomsbild, såsom
 - Snabb tillväxt av en lymfknuta
 - Allmänsymtom
 - Högt LD
 - Högt calciumvärde

Sammanfattning: Vad är viktigt för patienten med indolent lymfom

- Adekvat och snabb diagnostik med prognosfaktorer
- Rätt terapi
 - **Beprövade** effektiva läkemedel
- Symtomfrihet med god livskvalitet
- Lång överlevnad
- Vid återfall
 - Nya läkemedel, kliniska studier

Information

God kontakt med sjukvården

- Patientansvarig läkare
- Kontaktsjuksköterska
- Forskning

**Stort Tack alla medlemmar i
Blodcancerförbundet**

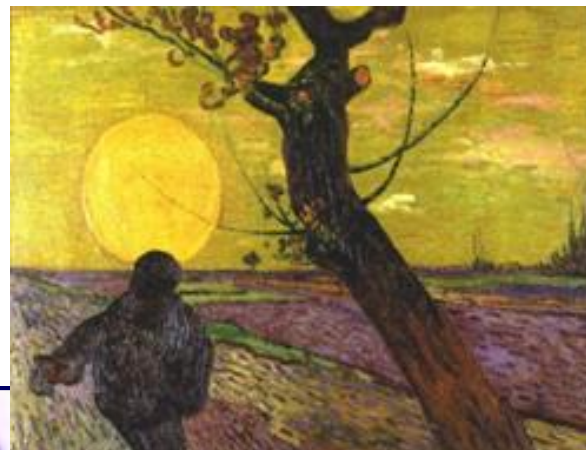
Tack alla patienter och medarbetare

Svenska lymfom gruppen och iwNHL



Nordic Lymphoma Group

Frågor ???



EX Follikulärt lymfom

Vårdprogram

- Diagnostik
- Utredning
- Terapi
- Uppföljning

Remissrundor:

Profession och patienter ges tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet

Individuell vårdplan

Standardiserat vårdförlopp