

Lymphoma What's new?

Maurice Zandvliet, DVM, MVR, PhD, Dipl ECVIM-CA [Med & Onc]
Department Clinical Sciences of Companion Animals
Faculty Veterinary Medicine, Utrecht University
UU Animal Cancer Centre / Medical Oncology – Radiation Oncology



1

Jackie

Nova Scotia Duck Tolling retriever, V, 21/01/2019

- 14 juni 2022 Koorts (>40°C) 1 week na de loopsheid
Gezwellen keel en liezen
Tx: AB, NSAID's → even beter, maar terugval
- 18 juni 2022 Verdenking pyometra → advies OVH
Operatie: uterus niet heel erg afwijkend, vergrote milt en Lnn
lege artis OVH uitgevoerd
Na operatie: meerdere perifere Lnn vergroot
Plan: DNAB + cytologie Lnn
Tx: AB, tramadol en (ondanks operatie) prednisolon



2

Jackie

- 19 juni 2022 Beter, maar wel rustiger. Eetlust matig.
- 20 juni 2022 Cytologie: atypisch beeld. Necrotisch materiaal, lymfadenitis?
Lymfoom niet uitgesloten
- 21 juni 2022 Gaat niet beter en Jackie is in 1 week 1 kilo afgevallen (nu 16.9 kg)
- 22 juni 2022 Aangeboden bij Oncologie



3

Jackie

- Sinds vanochtend vieze nek (bloed?) en moeite met slikken en drinken
- Gegeneraliseerde lymfadenopathie, met name mandibulair
- T: 39.5°C
- Aanvullende vragen? Onderzoeken?



4

Maligne Lymfoom

Maligniteit uitgaande van lymfocyten
Mens: ziekte van non-Hodgkin

Meest voorkomende vorm van bloedkanker bij de hond

- Incidentie lijkt toe te nemen??
- 1960s: 13-24 per 100.000 honden
- 2000s: 107 per 100.000 honden


Oorzaak onbekend, maar gerapporteerde risicofactoren:

- Leeftijd (oud)
- Geslacht (V laagste risico OR 0.69)
- Genetisch (rassen → risico, immunofenotype)
- Infectieuze oorzaken: viraal (EBHV?), bacterieel (*Helicobacter*)
- Omgevingsfactoren (hoogspanningslijnen, vuilverbranding, chemisch en/of radioactief afval)
- Ontregeld immuunsysteem (immuun gemedieerde ziekten, gebruik van immunosuppressiva)



5

Rassen



Great Dane Osteosarcoma	Bonnie Mountain dog Histiocytic Sarcoma, Lymphoma, Mastocytoma	Boxer Lymphoma, glioma, Mast cell tumor	Chow Chow Gastric carcinoma	Cocker Spaniel Lymphoma
Collie Nasal carcinoma	English Springer Spaniel Mammary gland carcinoma	Flat-coated Retriever Histiocytic Sarcoma, Melanoma	Golden Retriever Lymphoma, Hemangiosarcoma	Greyhound Osteosarcoma
Labrador Retriever Lymphoma, Hemangiosarcoma	Mastiff Mastocytoma	Retriever Osteosarcoma, Lymphoma	Scottish Terrier TCC, Lymphoma, Melanoma	Shar-Pei Mastocytoma

6

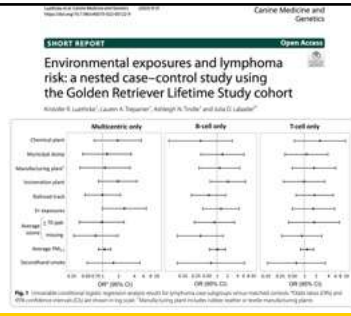
Omgeving

GR-lifetime study

- Prospective cohort-studie
- 3,044 GR
- Recruitment 2012-2015

augustus 2022

- 1.957 in leven
- gemiddelde leeftijd 9.4j
- 75% sterfte t.g.v. neoplasie




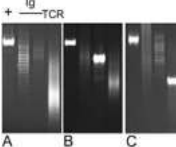
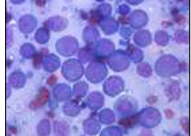
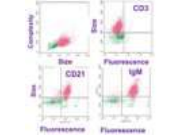
7

Is lymfoom moeilijk vast te stellen?



8

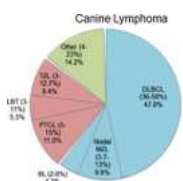
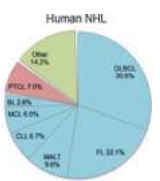
Diagnostiek

- Gouden-standaard: histologie
- Vaker gebruikt: cytologie
- Als cytologie niet eenduidig is
 - (Histologie)
 - PARR
 - Flow-cytometrie

9

Histologie

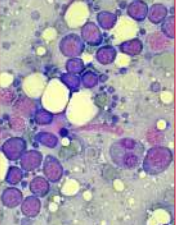
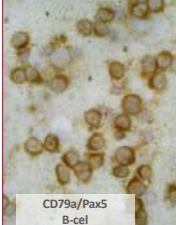




Type	Percentage
DLBCL (DLBCL)	47.8%
Other (DLBCL)	14.7%
FL (FL)	11.0%
PTCL (PTCL)	8.3%
BL (BL)	5.9%
Other (PTCL)	2.7%
Other (BL)	1.4%

Type	Percentage
DLBCL	39.8%
FL	20.1%
Other	14.2%
CLL & PL	8.7%
MALT	8.6%
Other	7.8%
PLCL	7.8%
MCCL	6.0%
Other	3.8%

10

Cytologie

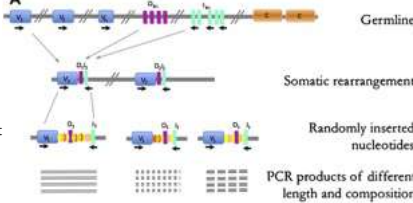




CD79a/Pax5
B-cel

CD3
T-cel

11

PARR



Germline

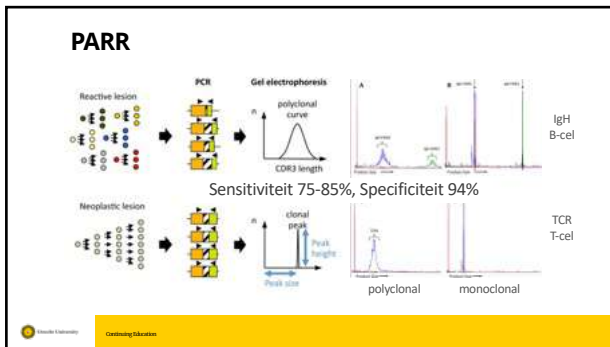
PCR of Antigen Receptor Rearrangement

Somatic rearrangement

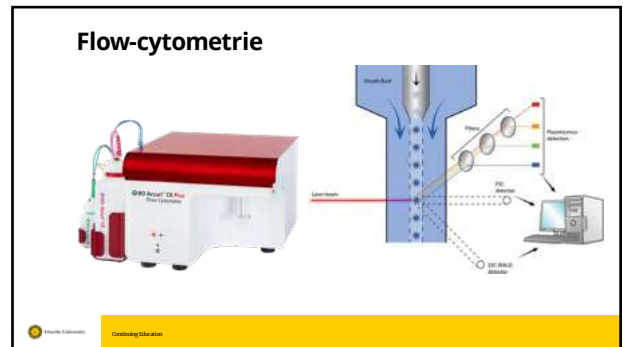
Randomly inserted nucleotides

PCR products of different length and composition

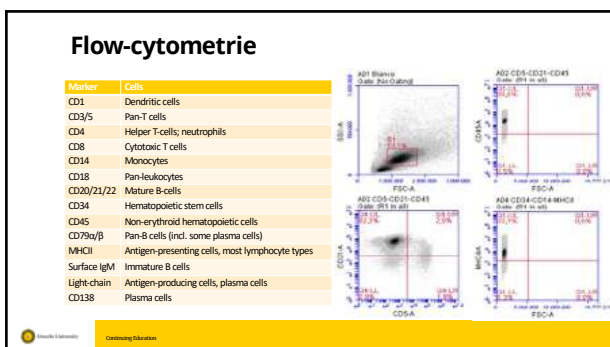
12



13



14



15

Jackie

Welke test(en) zou je willen uitvoeren?

- Cytologie
- Histologie
- Flow-cytometrie
- PARR
- iets anders?

16

Screening for cancer??

AVMA News

Genomic tests show promise for early detection of canine cancers

By A. Scott Brown
May 29, 2022

The study found that OncoK9 demonstrated a 54.7% sensitivity and a 98.5% specificity. For three of the most aggressive canine cancers—lymphoma, hemangiosarcoma, and osteosarcoma—the detection rate was 85.4%. For eight of the most common canine cancers—lymphoma, hemangiosarcoma, osteosarcoma, soft tissue sarcoma, mast cell tumor, mammary gland carcinoma, anal sac adenocarcinoma, and malignant melanoma—the detection rate was 61.9%.

© AVMA University | Continuing Education

17

Screening for cancer??

The CANcer Detection in Dogs / CANDi-test (Pet Dx)

© Kell, 2023
<https://doi.org/10.2460/avma.22.11.8526>

© AVMA University | Continuing Education

18

Jackie

Echografisch onderzoek van de nek
Bilateraal multipele submandibulaire abscessen omgeven door oedeem en steatitis. Mediale retropharyngeale en mandibulaire lymphadenopathie (reactieve hyperplasie vs neoplasie/lymfoom). Geen aanwijzingen voor C.A.

© AVMA University | Continuing Education

20

Jackie

Cytologie

- Mandibulaire Lnn: purulente ontsteking, niet overtuigend septisch
- Retrofaryngeale Lnn: bloed met neutrofielie pmk's en reactieve lymfocyten
- Pus: purulente ontsteking, niet overtuigend septisch

© AVMA University | Continuing Education

21



22

Jackie

PARR test
 Monoclonale B-cel en polyclonale T-cel proliferatie.
 Conclusie: Beeld passend bij B-cel lymfoom, maar uitslag cytologie atypisch beeld en PARR kan vals-positief zijn door chronisch ontsteking/infectie.

Kweek van de purulente uitvloeiing
 veel *Mycoplasma spp.*

23

Jackie

Therapie

- Tramadol
- Paracetamol
- Doxycycline
- Afbouwen prednisolon

Zwelling en koorts nemen snel af

A photograph of the dog Jackie, a brown and white spaniel, wearing a black protective collar (E-collar) around its neck.

24

Jackie

A microscopic image of a tissue smear, likely a lymph node, showing numerous large, purple-stained cells with prominent nuclei, characteristic of lymphocytes.

Begin augustus vergrote lymfeklieren

Plan: herhalen cytologie

25

Lymfoom therapie

Wat zijn de opties?

- Euthanasie
- Glucocorticoiden
- Chirurgie
- Chemotherapie
- iets anders?



We don't have a cure for it, but we do have a catchy name for it.

Utrecht University | Oefening 28/2018

26

Lymfoom Therapie / Glucocorticoiden

- Tijdelijke verbetering (CR/PR) gedurende $\pm 1-2$ maanden
 - Direct cytotoxisch effect
 - Symptomatisch effect
- GC zijn een goede therapie, NA dat de diagnose is gesteld en er is afzien van chemotherapie
 - GC lijken chemotherapie resistentie op te wekken
 → chemotherapie na inzetten GC is in de regel minder effectief dan zonder voorbehandeling

Utrecht University | Oefening 28/2018

27

Lymfoom therapie / Chemotherapie

Intermediair – hooggradig lymfoom

- (L)CHOP e.g. UW-Madison
- doxorubicine-gebaseerd
- 25/19/15/12 weken
- Geen maintenance -fase

Laaggradig lymfoom

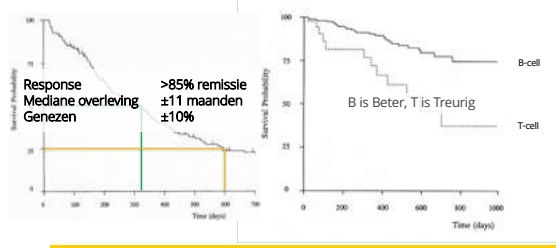
- Geen behandeling?
- Chlorambucil/Prednisolon



Utrecht University | Oefening 28/2018

28

Lymfoom therapie / Chemotherapie



Response
Mediane overleving
Genezen

>85% remissie
 ± 11 maanden
 $\pm 10\%$

B-cell
T-cell

B is Beter, T is Treurig


Utrecht University | Oefening 28/2018

29

Lymfoom therapie / Chemotherapie


Waarom zijn er verschillen tussen B en T cel lymfomen?

- Overall response na één injectie met doxorubicine
 - B-cel lymfoom 100%
 - T-cel lymfoom 50%
- Toevoegen alkylerende agentia lijkt ORR en OST te verbeteren
 - T-cel → alkylator-verrijkt protocol (MOPP, LOPP)
 - B-cel → doxorubicine gebaseerd (LJCHOP)



Imprimed Veterinary | Continuing Education

30



Imprimed Veterinary | Continuing Education

31

WE ARE WITH YOU FROM DAY 1


From the moment of your dog's diagnosis, we become your partner for the entire treatment journey.

- 1. Tumor sample collection**
Your veterinarian collects and sends a sample of your dog's tumor and blood via overnight shipping.
- 2. Testing and drug response prediction**
We directly test your dog's live cancer cells against various anticancer therapy drugs. You get a report in 3-7 days.
- 3. Treatment plan personalization**
Together, you and your vet decide on the best treatment options for your dog.

Imprimed Veterinary | Continuing Education

32

Improving treatment



Imprimed Veterinary | Continuing Education

33

Jackie

Diagnose: B-cel lymfoom

Tx: L-CHOP-protocol (26W)

Snel in CR, geen grote problemen tijdens chemotherapie

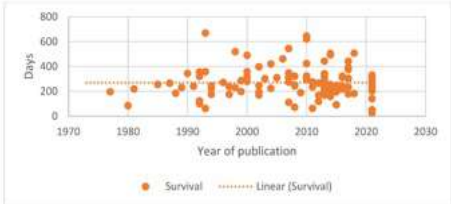
Op 18 januari 2023 klaar, maar op 24 mei 2023 relapse



Utrecht University
Continuing Education

34

Wat is het probleem met lymfoom?



Median survival duration for dogs with generalised lymphoma treated with chemotherapy plotted against date of paper publication.

Utrecht University
Continuing Education

35

Lymfoom Therapie / Andere opties

Wat nu?

- Weer of andere chemotherapie
- Targeted therapy
- Immunotherapie
- Radiotherapie
- Iets anders?



Utrecht University
Continuing Education

36

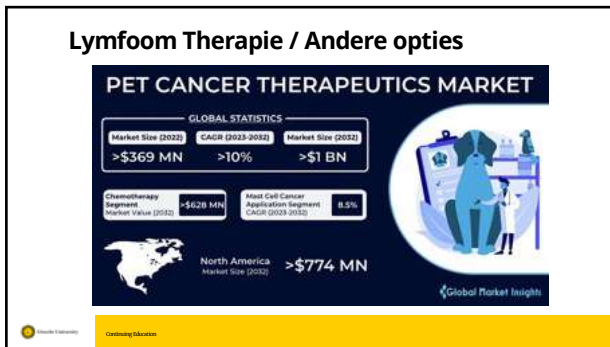
Lymfoom Therapie / Weer chemotherapie

Follow-up treatment	Response	First DFP (days)		
		<180 (n=31)	180 - 365 (n=14)	>365 (n=4)
Chemotherapy	CR (n,%)	9 (29)	9 (64)	4 (100)
	Median DFP (days)	122	175	135
Glucocorticoids	Median ST (n/days)	7/69	2/58	0/-

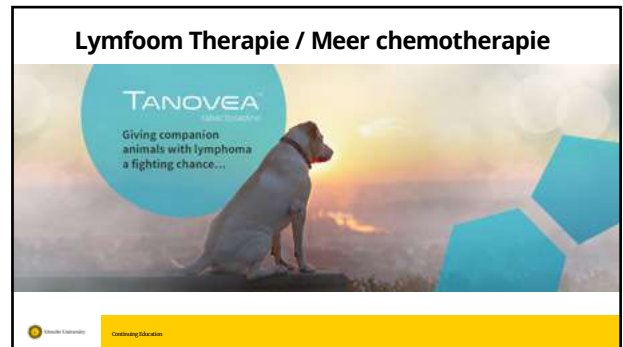
Zandvliet et al., 2013

Utrecht University
Continuing Education

37



38



39

Lymfoom Therapie / Meer chemotherapie

Verdinexor

Selective Inhibitor of Nuclear Export (XPO1)

Vermindert efflux van tumor onderdrukkende factoren uit de kern (tumor suppressor eiwitten en allerlei type RNAs)

Helping the Dog Live Longer
Waiting for First Response
Helping Treatment Doesn't Have to Stop

If your dog has lymphoma ask your veterinarian about VERDINEXOR

40



41

Lymfoom Therapie / Targeted therapy

FidoCure

Genetic testing reveals which targeted therapies might work

Continuing Education

42

Lymfoom Therapie / Immunotherapie

Monoclonal antibodies
Caninized
anti-CD20 (B), anti-CD52 (T)
(both failed in practice)

Adoptive T-cell transfer
autologous, allogenic,
CAR-T cell therapy

Vaccines
based on autologous
tumor material, TERT,
HSPs

Virolytic therapy
Up till now in vitro, small trials,
(CDV, NCD, Reovirus)

Immunomodulators
Cytokines (IL-2, GM-CSF)

Continuing Education

43

Lymfoom Therapie / Radiotherapie

Lymfoblasteren zeer gevoelig voor ioniserende straling, maar
In de regel: is lymfoom een systemische neoplasie!

- Gelocaliseerde lymfomen
 - Oraal, nasaal (vaker bij de kat)
 - Lokale behandeling volstaat
- Multicentrische lymfomen
 - Hele lichaam moet worden behandeld
 - 1x TBI
 - 2x HBI

Continuing Education

44

Lymfoom Therapie / Radiotherapie

TBI (te) veel bijwerkingen (beenmergsuppressie)
kan alleen i.c.m. autologe stamceltransplantatie (NC-state, VS)

2x HBI goed verdragen, zowel binnen als na afronden van een
chemotherapie schema (meerdere centra)


	Chemo alleen	Chemo + 2x HBI
mediane overleving (d)	286	>730
2 J-overleving (%)	11	78

Continuing Education

45

Jackie

Augustus 2023	Start nieuwe chemo-protocol (LOPP)
November 2023	Snel in remissie
Toekomst	Consolidatie met 2x HBI Nu in complete remissie ??



Erasmus Universiteit Oefening 5: Educatie

46

Wat nemen we mee?

- Lymfoom komt veel voor en is in de regel makkelijk te diagnosticeren
- Prednison moet op het juiste moment worden ingezet
- Chemotherapie is (en blijft) de basis van de behandeling en wordt in de regel goed verdragen
- Mens en hond kunnen van elkaar profiteren
- Er zijn nieuwe diagnostische en therapeutische opties en er zullen er meer volgen



Erasmus Universiteit Oefening 5: Educatie

47