

# De achilleshiel van CLL

Dr. S.H. Tonino

22 november 2012  
Afdeling Hematologie  
AMC, Amsterdam

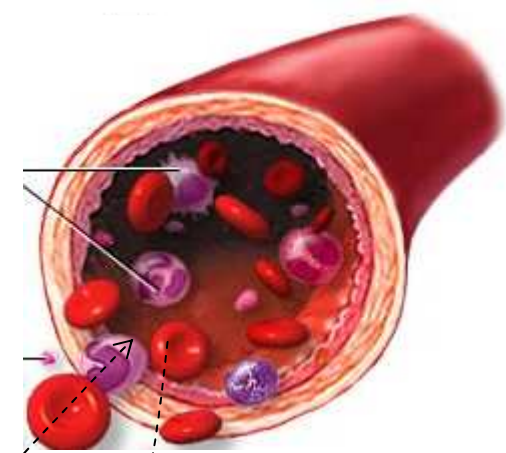
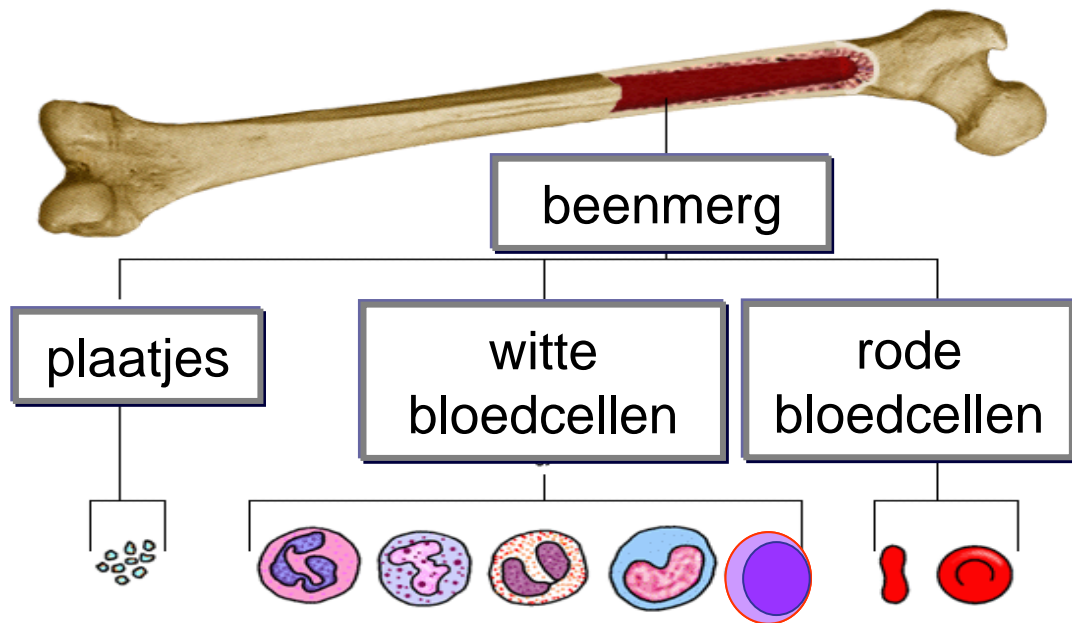


# Chronische lymfatische leukemie

---

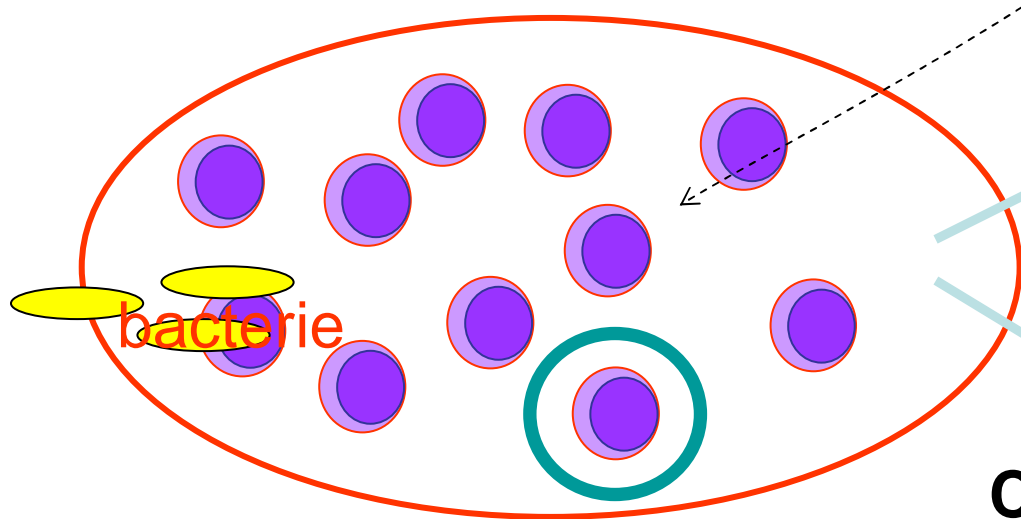
1. wat is chronische lymfatische leukemie (CLL?)
2. behandeling anno 2012
3. nieuwe inzichten – nieuwe behandelingen

1. wat is CLL?

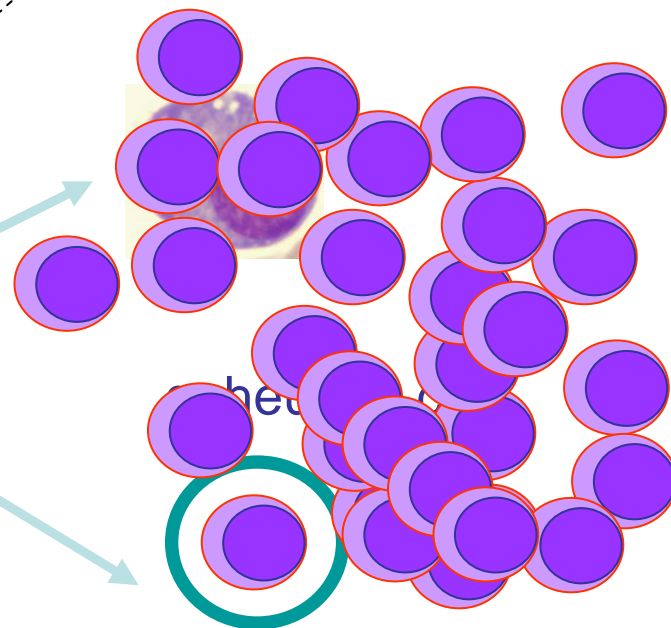


milt en lymfeklier (oksel, liezen, hals, etc)

antistof  
producerende cel



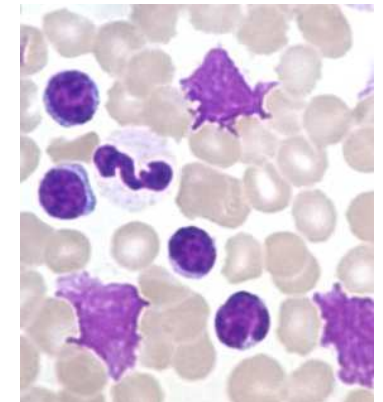
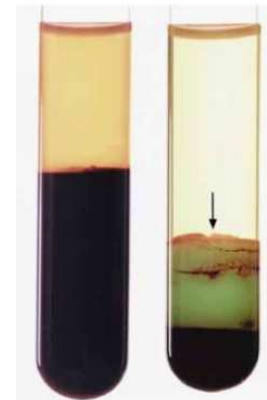
CLL



# CLL: epidemiologie

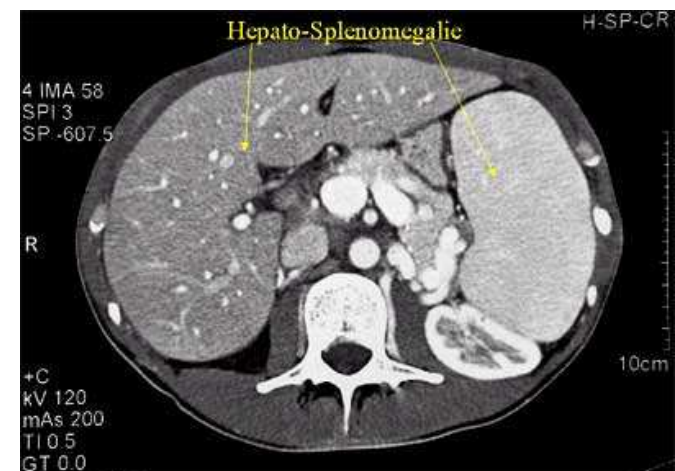
---

- CLL is de meest voorkomende vorm van leukemie in de westerse wereld
  - geen bekende risicofactoren
  - soms voorkomend in families
- NL: 600-700 nieuwe patiënten per jaar
- voornamelijk op oudere leeftijd



# CLL: klinische verschijnselen

- geen symptomen: 30-40 % !!
- vergrote lymfeklieren (meestal pijnloos)
- vergrote milt (lever)
- moe, transpireren, gewichtsverlies



# CLL: complicaties

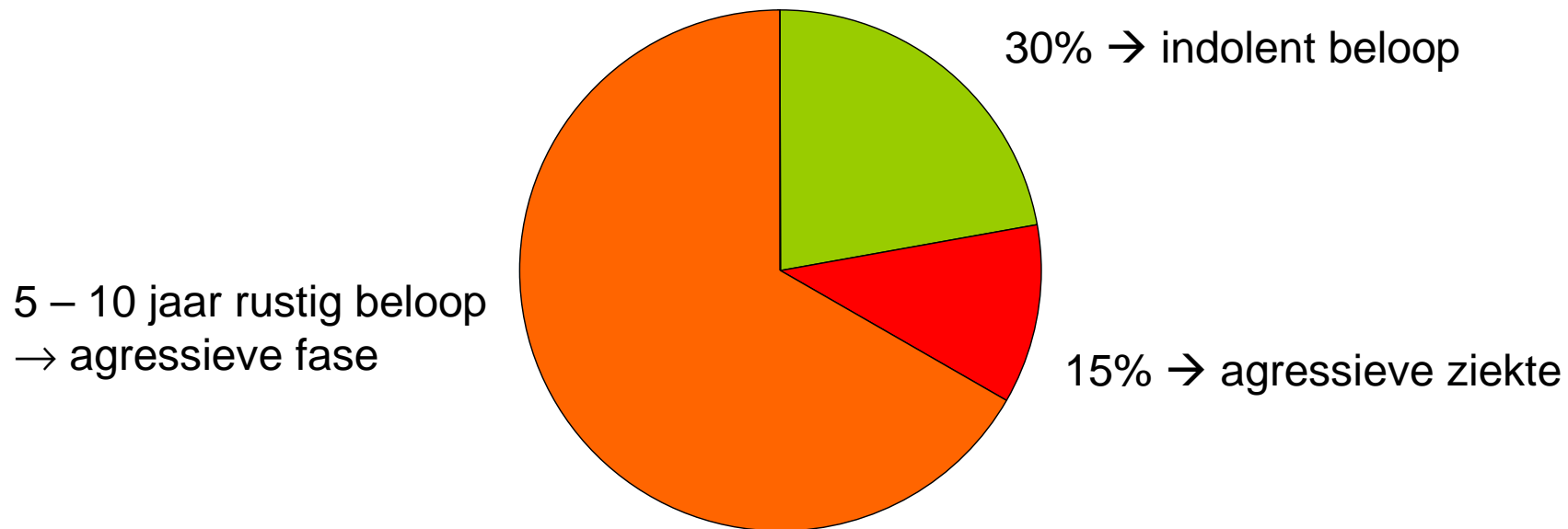
---

- bloedarmoede
- verlaagd aantal bloedplaatjes (→ bloedingsneiging)
- frequente infecties
  - beenmergverdringing → geen witte bloedcellen
  - immuundeficientie (50%)
- auto-immuunfenomenen

# CLL: beloop

---

klinische beloop zeer wisselend:



Grootste deel van patiënten behoeft behandeling



## 2. behandeling - 2012

# Behandeling

---

- wanneer behandelen
- standaardbehandeling
  - onder de 65 jaar
  - boven de 65 jaar
- wat als de ziekte recidiveert?

# Behandeling

---

→ resulteert afwachten in een slechtere overlevingskans?

– NEE.

1976-1988: 5 studies waarin werd aangetoond dat 'wait en see' net zo goed is als direct starten met chloorambucil ( $\pm$  prednison)

# CLL: indicaties voor behandeling

---

- behandeling van CLL in een vroeg stadium verbetert de overleving niet !! → “wait and see”
- alleen therapie indien:

gevorderd stadium bij diagnose  
actieve ziekte

snelle toename CLL in bloed (> 50 % in 2 maanden)

(snelle) toename grootte klieren, milt of lever

ontstaan ziekte-gerelateerde symptomen

bezwaren door klieren

auto-immuun afwijkingen van het bloed (niet reagerend op prednison)

# Behandelingsopties - onder 65 jaar

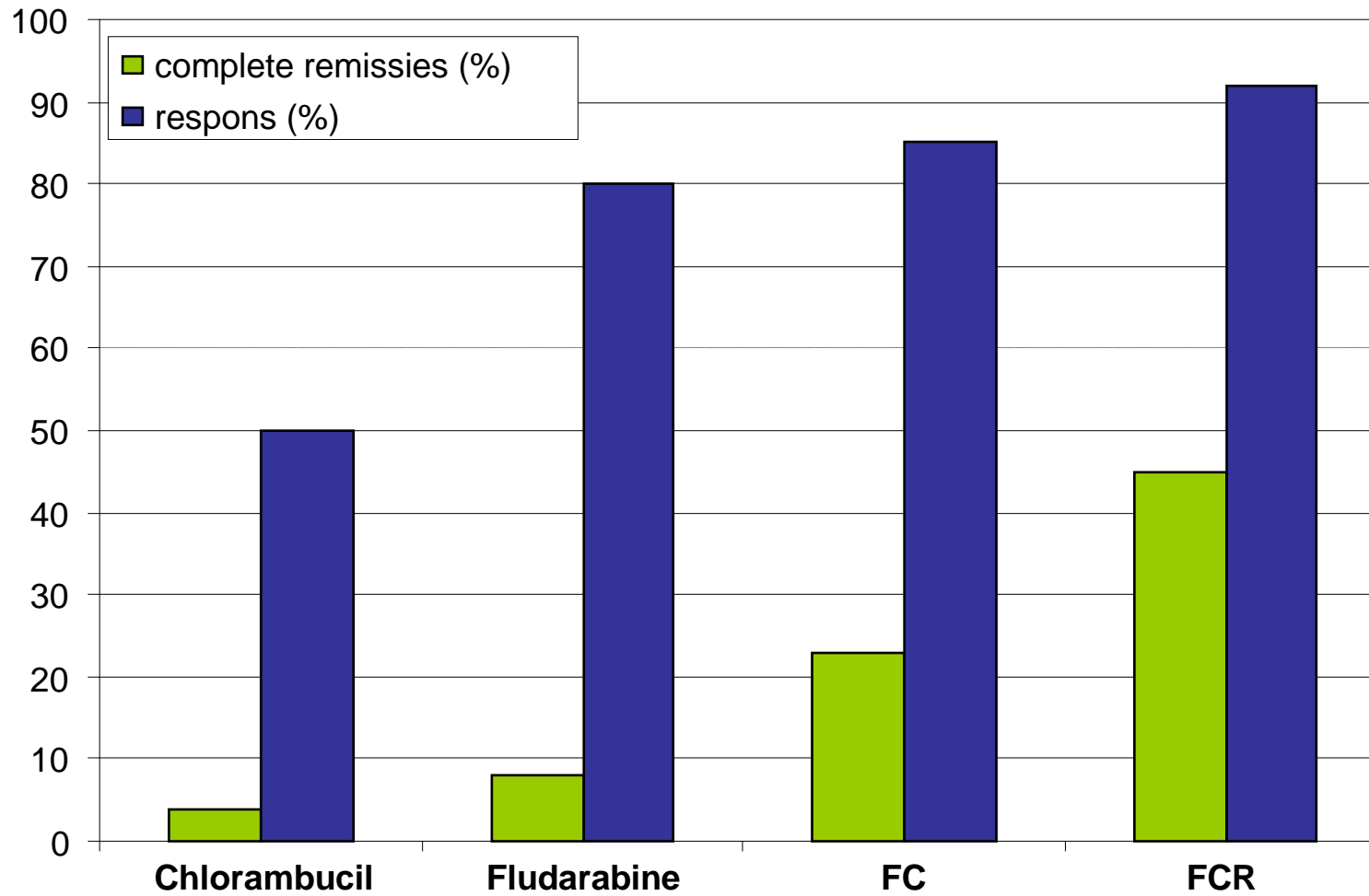
1960



2010



# Voor jongere fitte patiënten → FC-R



# Behandeling van de oudere of niet fitte patiënt

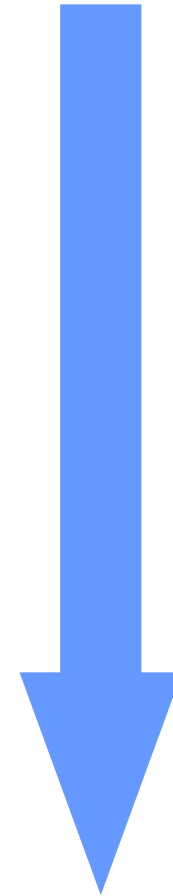
---



1960



2010



# Hovon 109: CR<sup>2</sup>

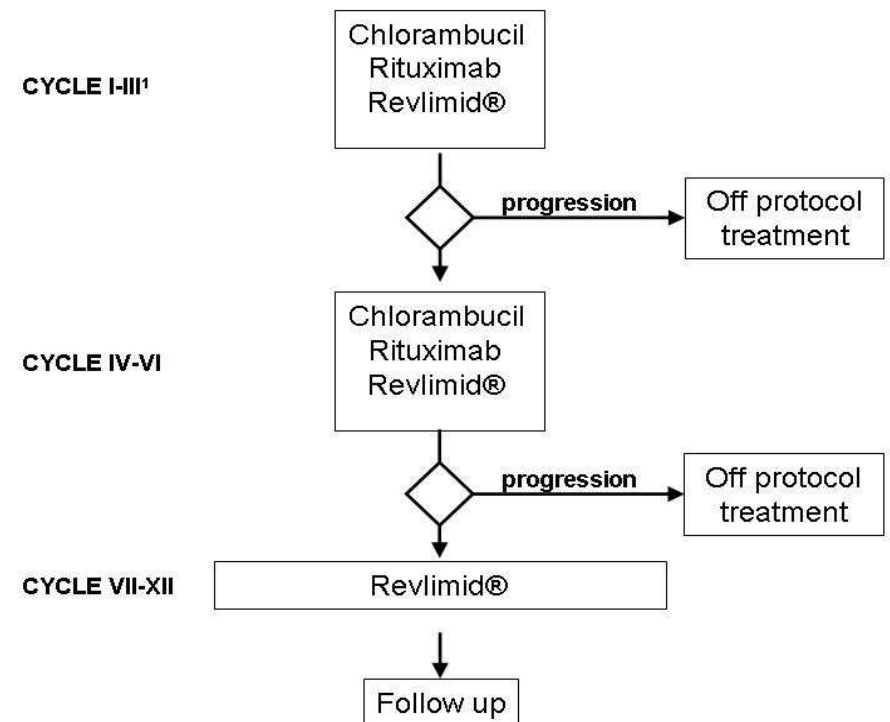
## Combinatie 3 middelen met elk geringe toxiciteit

- tabletvorm lichte chemotherapie
- rituximab
- tabletvorm lenalidomide

### HOVON 109: CR<sup>2</sup>

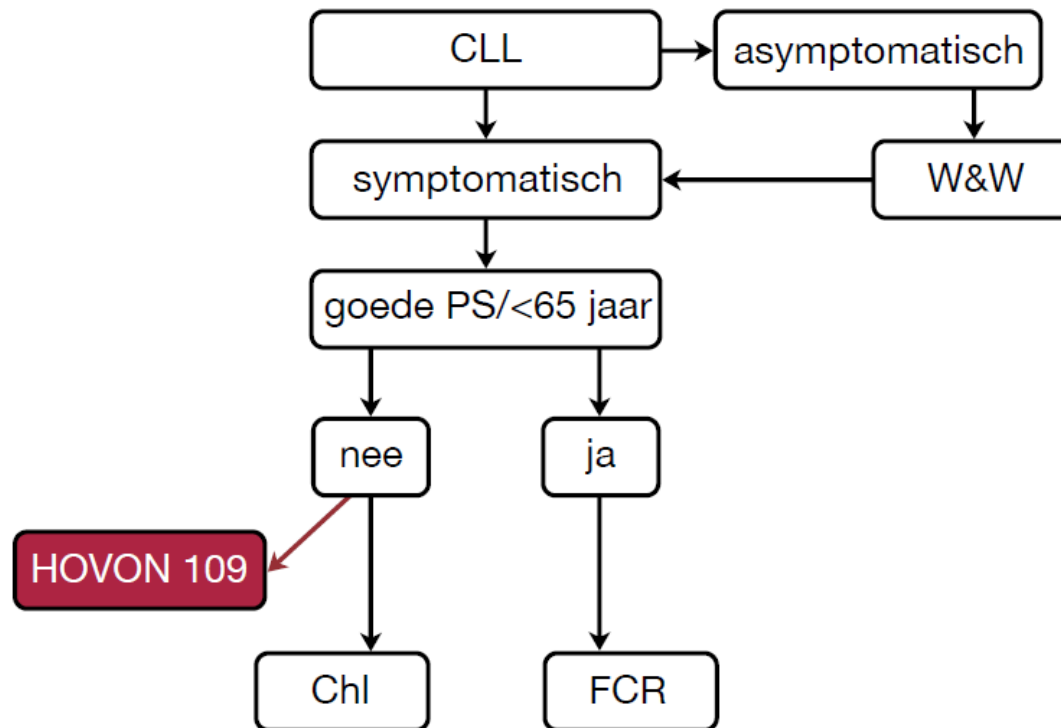
- 25-30 centra in Nederland

## Chronic lymphocytic leukemia Age 65+ years and <65 years Fluda unfit





# Richtlijn eerste behandeling



## Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronische lymfatische leukemie 2011

Guidelines diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia 2011

A.P. Kater, S. Wittebol, M.E.D. Chamuleau, M. van Gelder en M.H. van Oers, namens de HOVON Werkgroep Chronische Lymfatische Leukemie

# Ziekte wel te behandelen; niet te genezen

---

eerste behandeling  
goed effect in 95 % van de patiënten



toename ziekte activiteit  
opnieuw behandeling

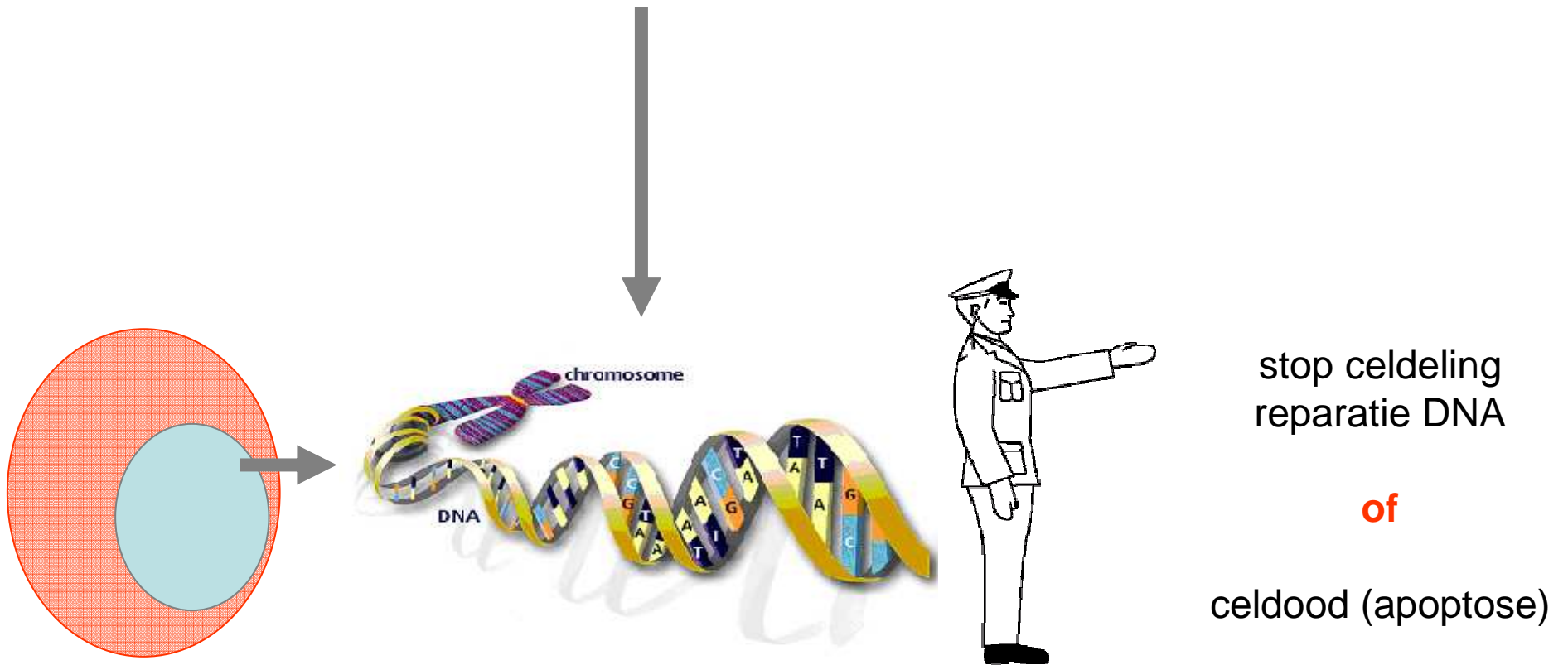


Hoe worden cellen ongevoelig voor chemotherapie?

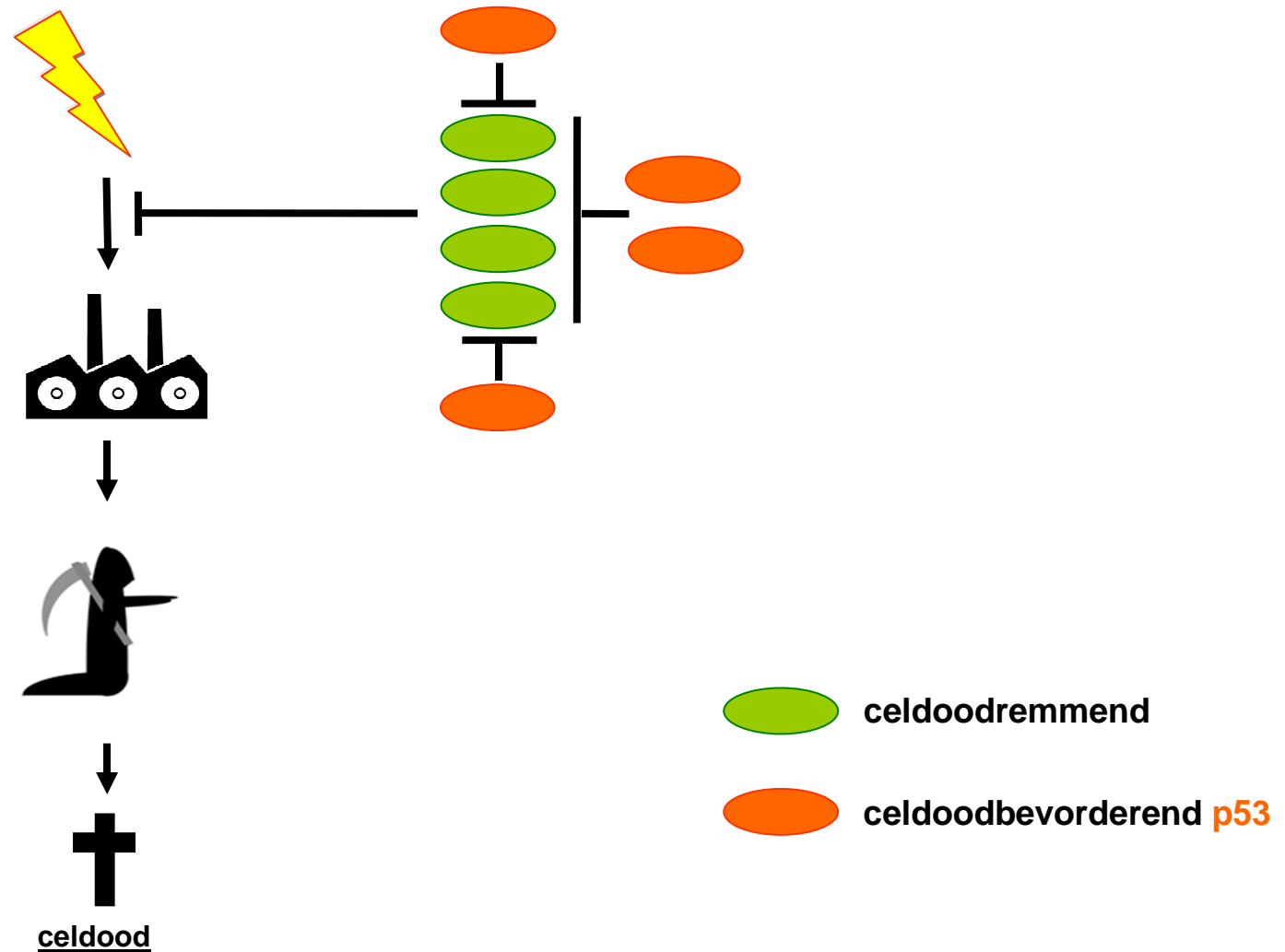
# Chemotherapie en de cel

---

stressoren o.a. chemotherapie



# Apoptose – geprogrammeerde celdood



# Oorzaken van resistentie

---

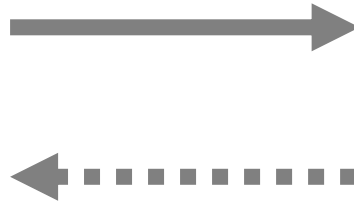
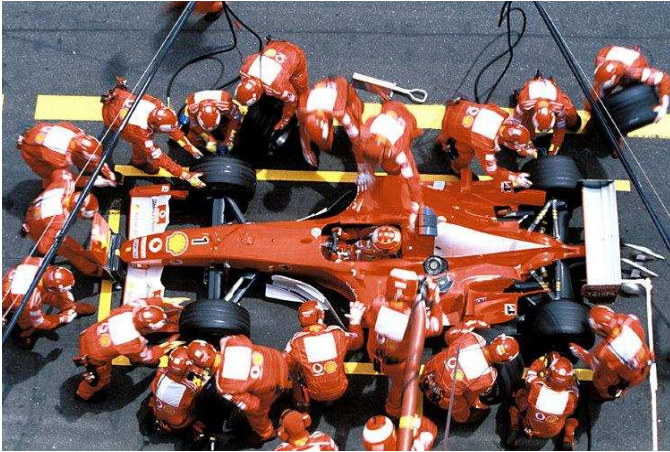
## 1. interacties met het micromilieu

- verstoorde balans tussen pro- en anti-apoptotische eiwitten (celdoodremmers en -bevordering)

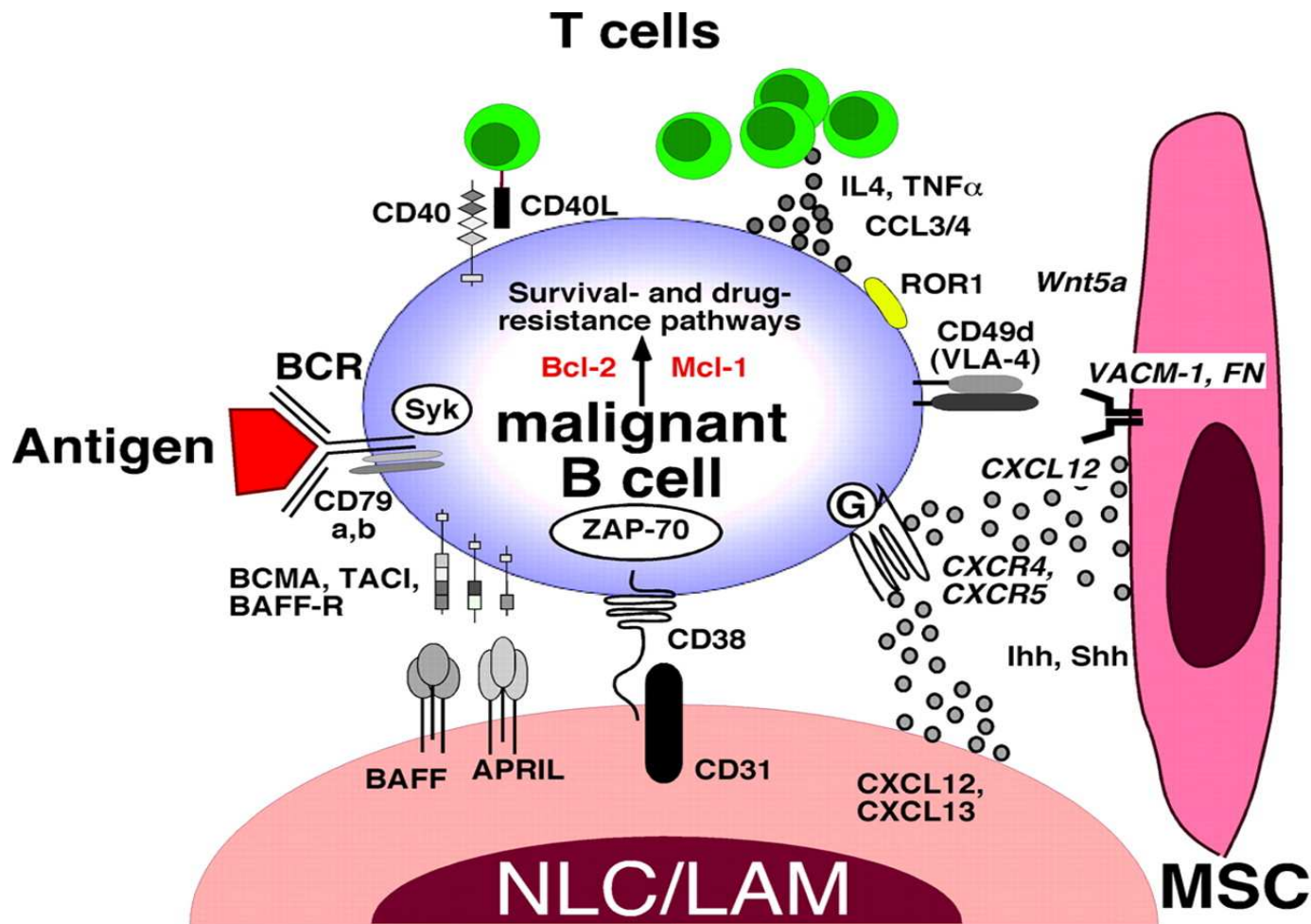
## 2. uitval van de functie van p53

- afwijkingen chromosoom 17
- afwijkingen chromosoom 11

# Resistentie

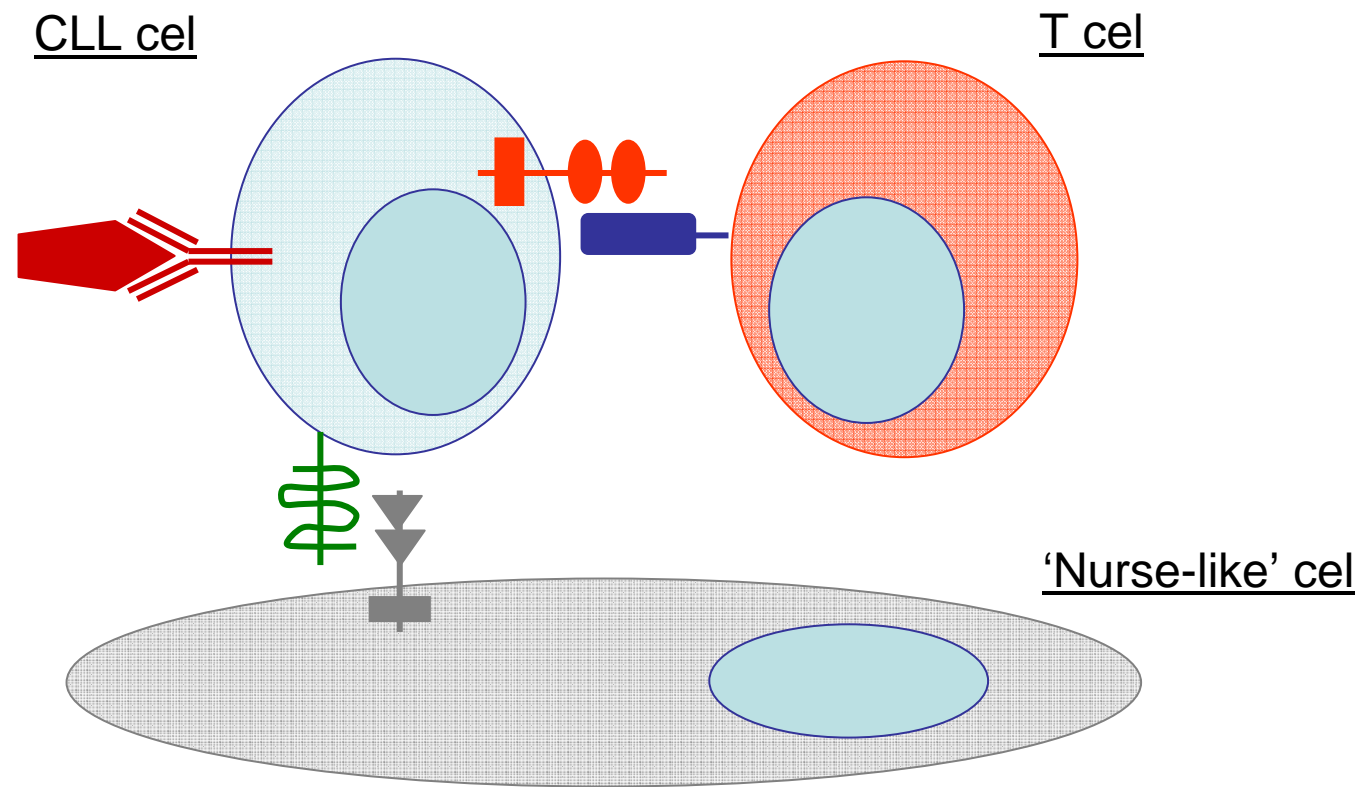


# Resistentie – interacties micromilieu



# Resistentie – interacties micromilieu

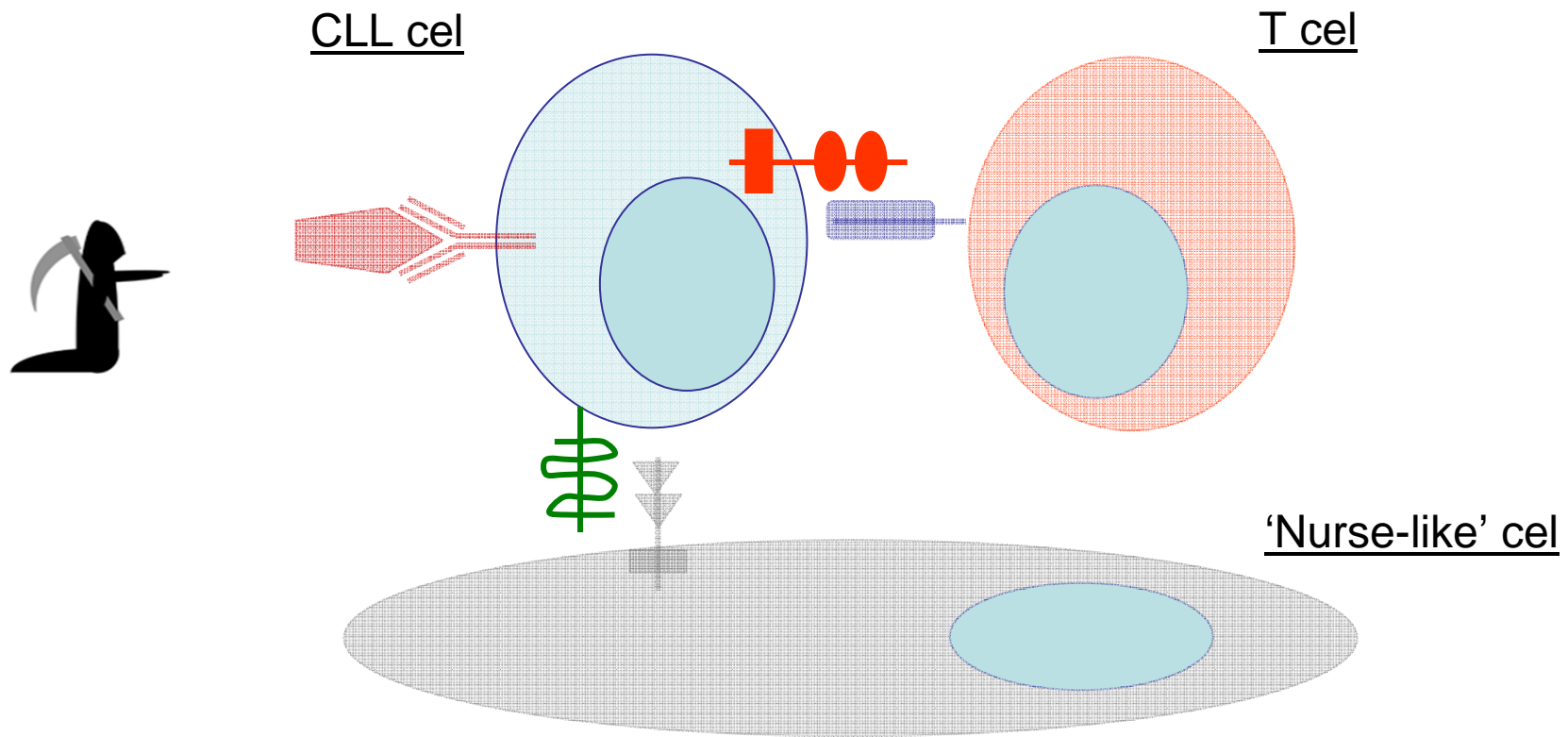
---



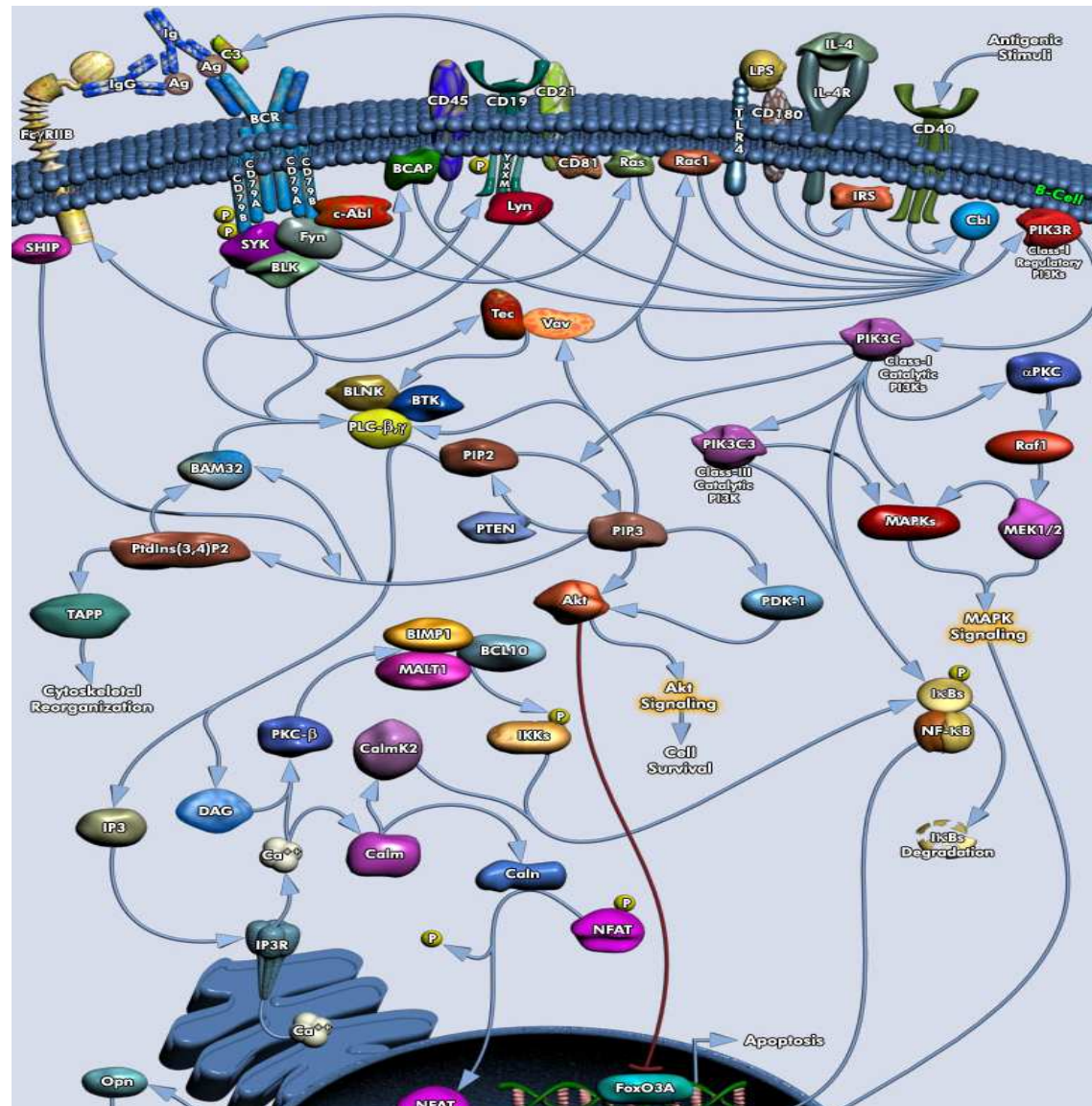


# Resistentie – interacties micromilieu

---



# Signalering in de cel

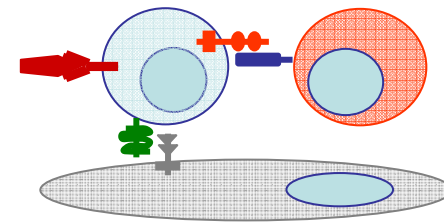


### 3. nieuwe inzichten – nieuwe behandelingen

# Het onderzoek (in het AMC)



zwaardere behandeling,  
veel schade  
(oudere patiënten)



# De achilleshiel van CLL?

**modulatie stimuli**

lenalidomide

**receptoren**

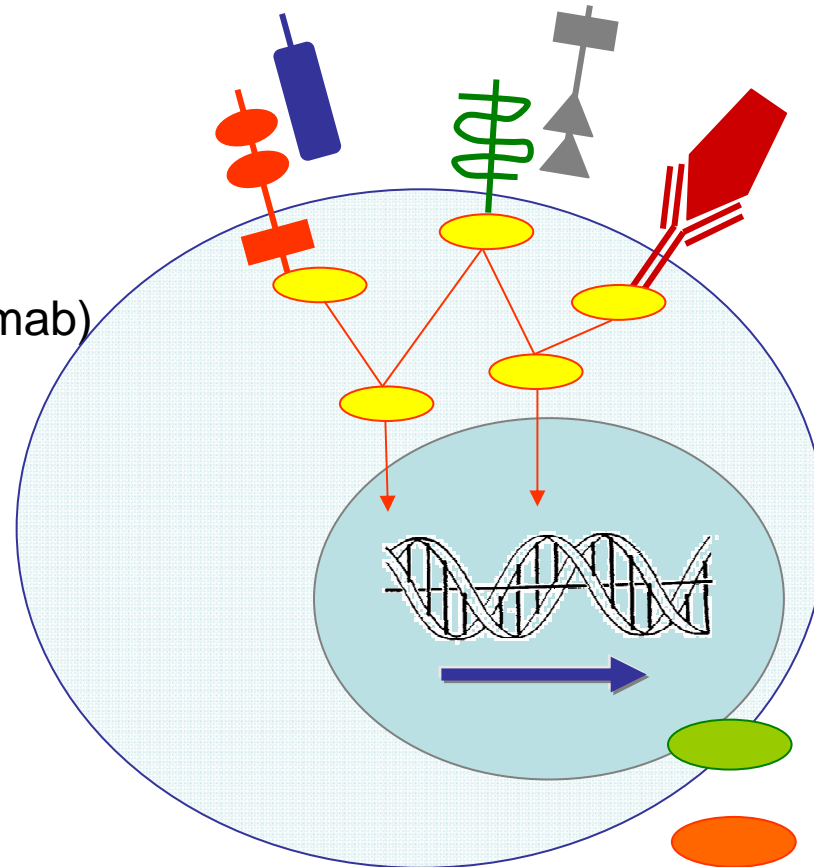
antistoffen (alemtuzumab, ofatumumab)

**remming signalering**

kinase remmers

**blokkade effectoren**

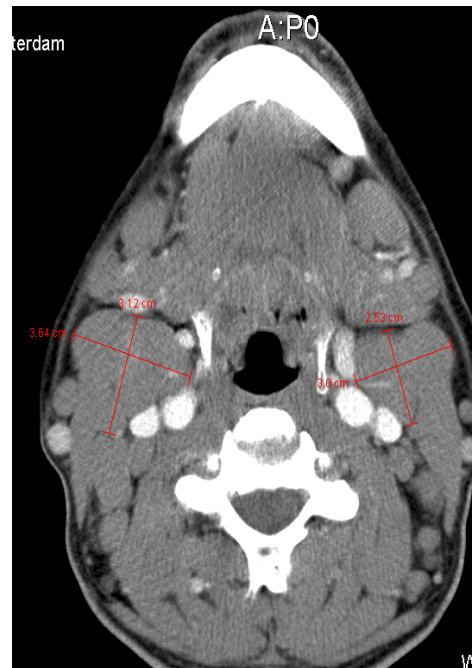
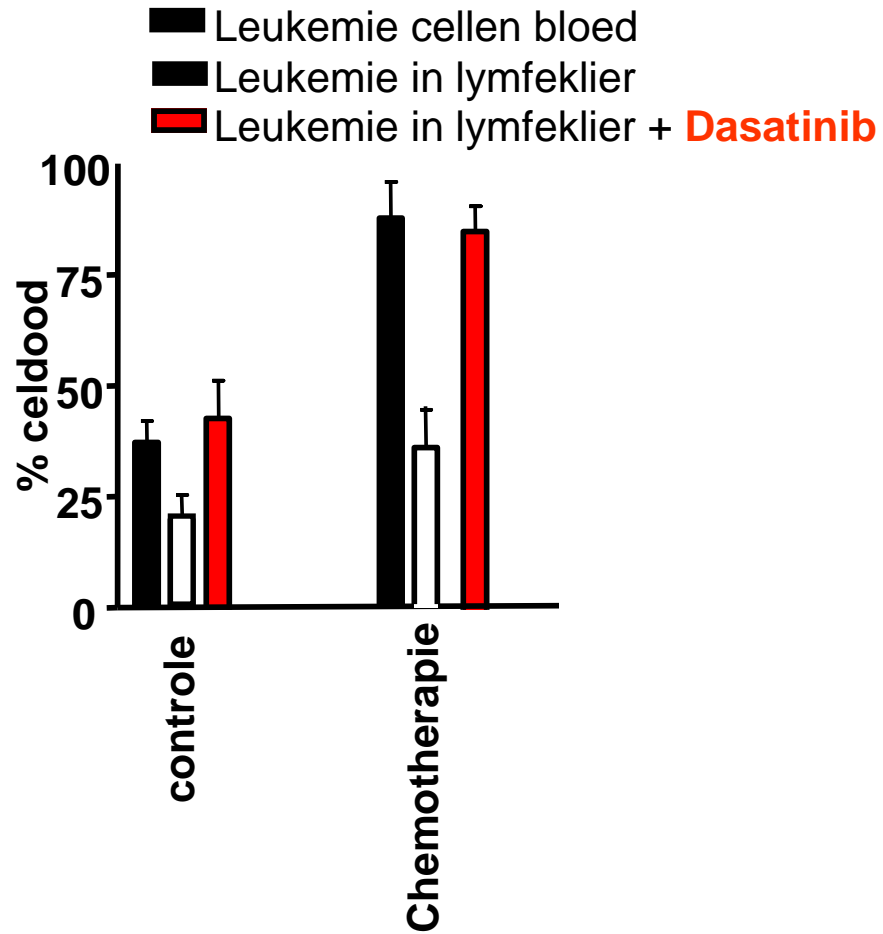
'small molecules'



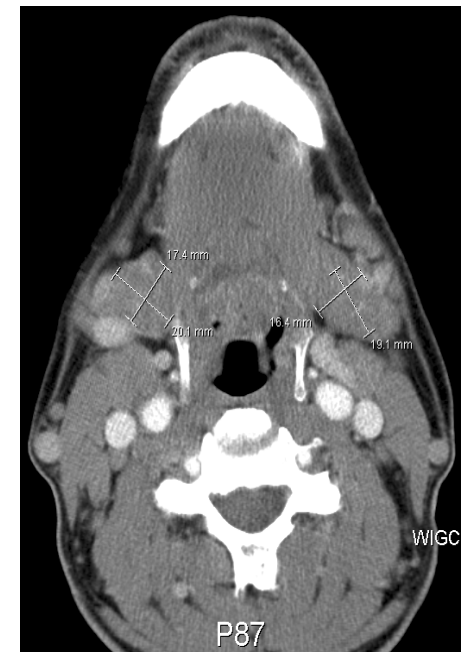




# Voorbeeld 2: dastinib

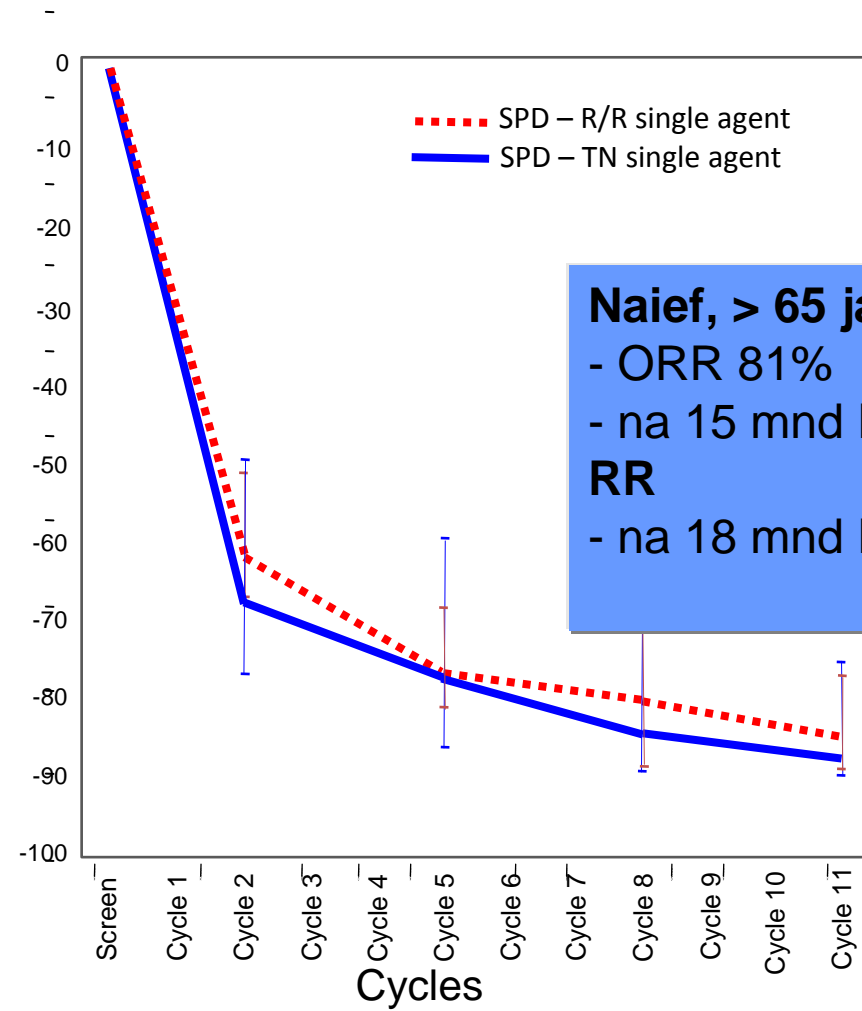
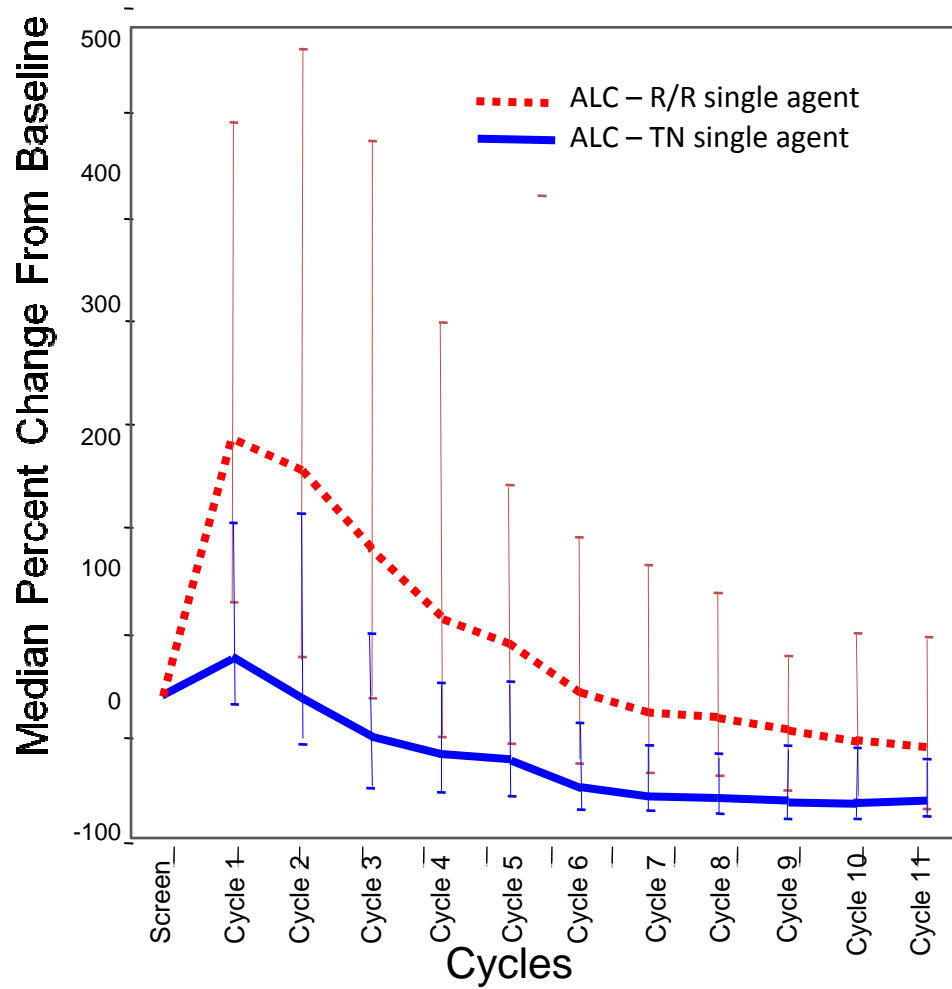


Voor behandeling



Na behandeling

# Voorbeeld 1: Ibrutinib



**Naief, > 65 jaar**  
- ORR 81%  
- na 15 mnd PFS 96%  
**RR**  
- na 18 mnd PFS 88%



# Studies – nieuw en verwacht

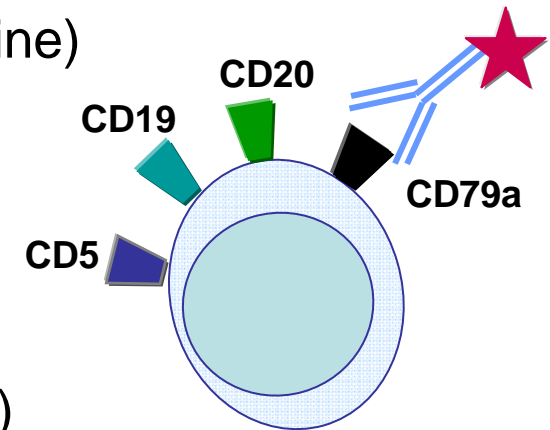
---

## Genentech (on hold)

fase I studie DCDS4501A (anti-CD79b + auristatine)  
recidief en refractair CLL  
open; AMC

## Gilead

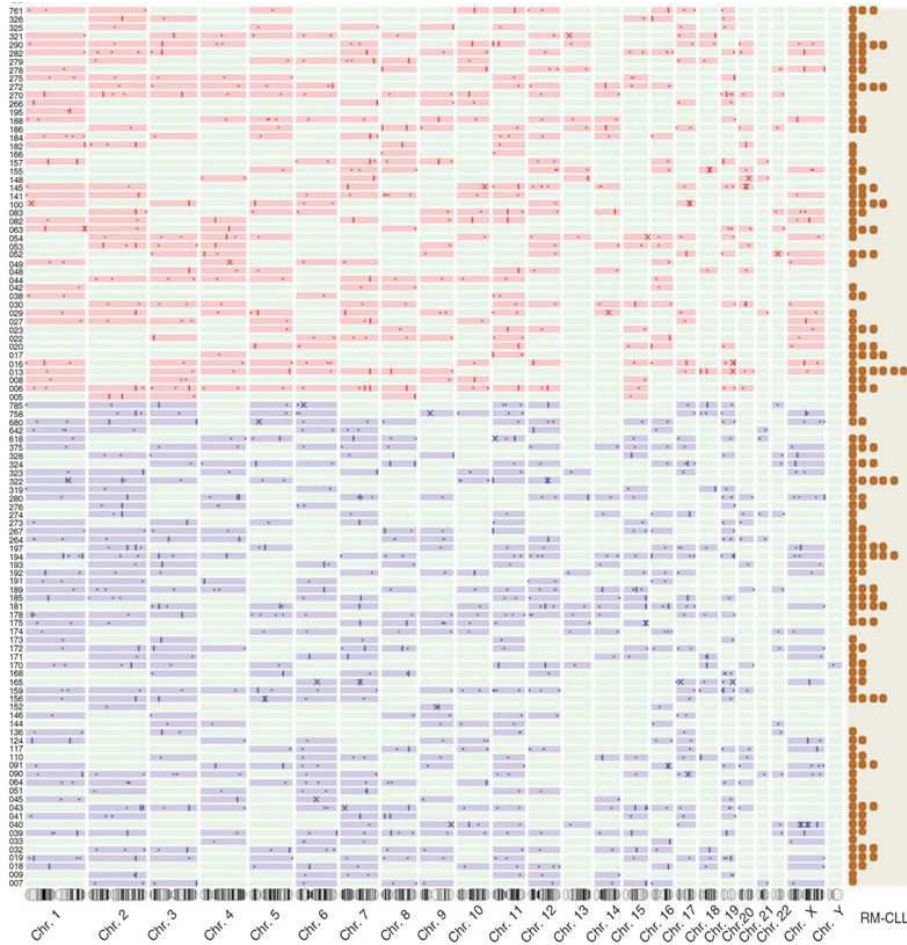
fase I studie GS-9820; fase II studie (+anti-CD20)  
CLL; > 1-ste lijn  
AMC, VUMC, UMCG, Erasmus MC, st Antonius Nieuwegein



## Hovon 121

Lenalidomide onderhoud na FCR bij verhoogd risico

# Veel nieuwe inzichten



nieuwe mutaties geïdentificeerd

mogelijke rol in ontstaan en beloop CLL

- SF3B1
- MYD88
- NOTCH1
- XPO1
- (KLHL6)



# Behandeling

---

- CLL op dit moment nog steeds moeilijk tot niet te genezen
- laatste jaren veel meer kennis biologie ziekte
- interactie met micro-milieu achilleshiel van CLL
- gericht ingrijpen in deze interactie veelbelovend
- veel onderzoek nodig om succesvolle therapieën te ontwikkelen

# Consultregios



## Regioverdeling

In hematologisch Nederland wordt de zorg en het participeren in studies gecentreerd rond de 10 consultverlenende centra, dit zijn:

1. [UMCG](#)  
[Level A]
2. [UMCN St Radboud](#)  
[Level A]
3. [MST Enschede](#)  
[Level B]
4. [AZ Maastricht](#)  
[Level A]
5. [Erasmus MC](#)  
[Level A]
6. [LUMC](#)  
[Level A]
7. [Haga Ziekenhuis](#)  
(Locatie Leyweg)  
[Level B]
8. [UMCU](#)  
[Level A]
9. [AMC](#)  
[Level A]
10. [VUmc](#)  
[Level A]



# Lymmcare

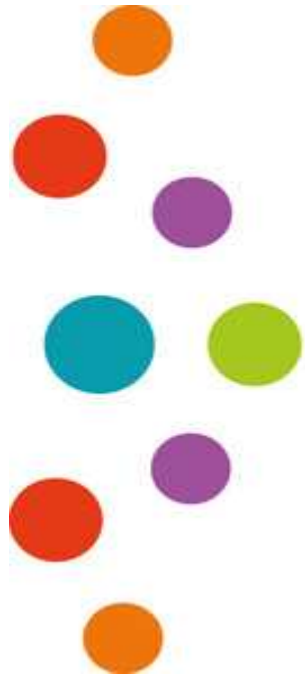
---

- samenwerking onderzoeksgroepen AMC, CLL en andere B celmaligniteiten
  - studies met nieuwe medicijnen
  - wisselwerking tussen laboratorium en patiëntenzorg
- impuls kennis biologie en behandeling





Zicht op betere tijden voor de behandeling van CLL



**LYMM**CARE

LYMPHOMA AND MYELOMA CENTER  
AMSTERDAM