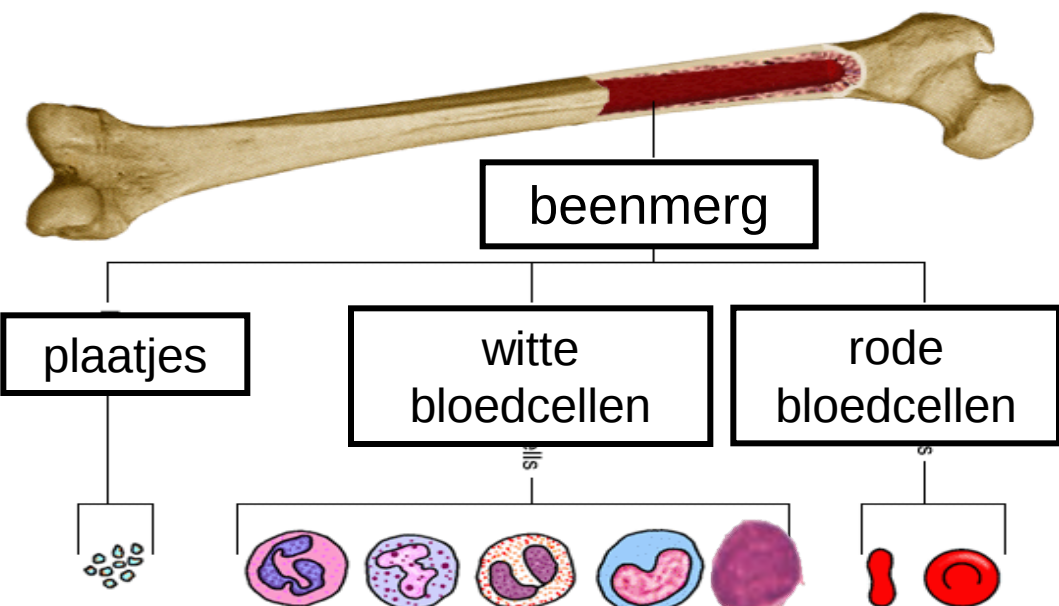


Chronische lymfatische leukemie 2018

Arnon Kater

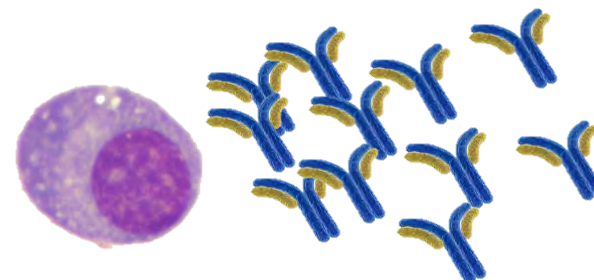
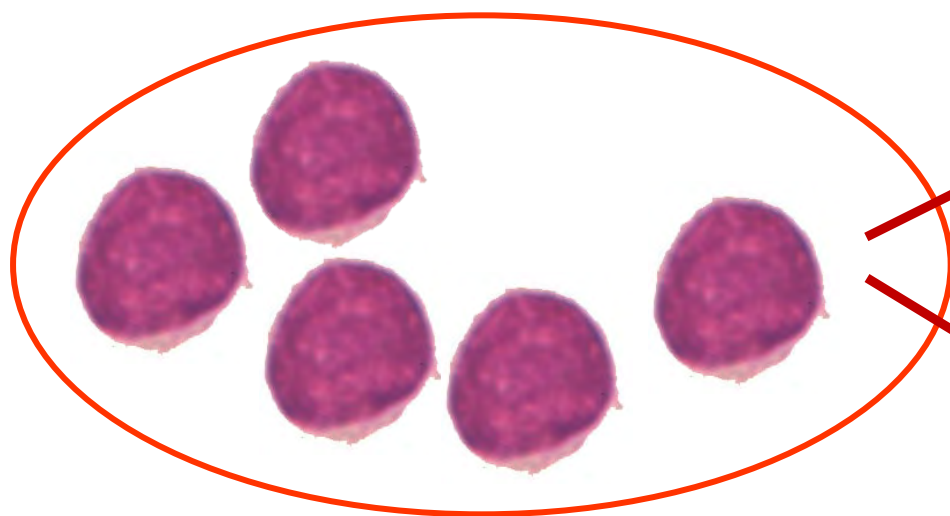
**Afd. Hematologie
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam**



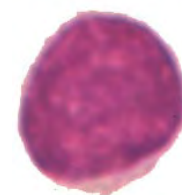


antistof
producerende cel

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



geheugen cel



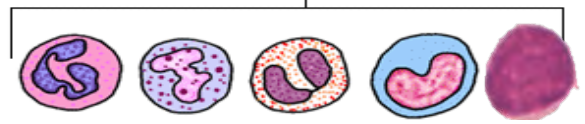
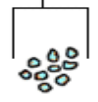
Acute lymfatische leukemie

beenmerg

plaatjes

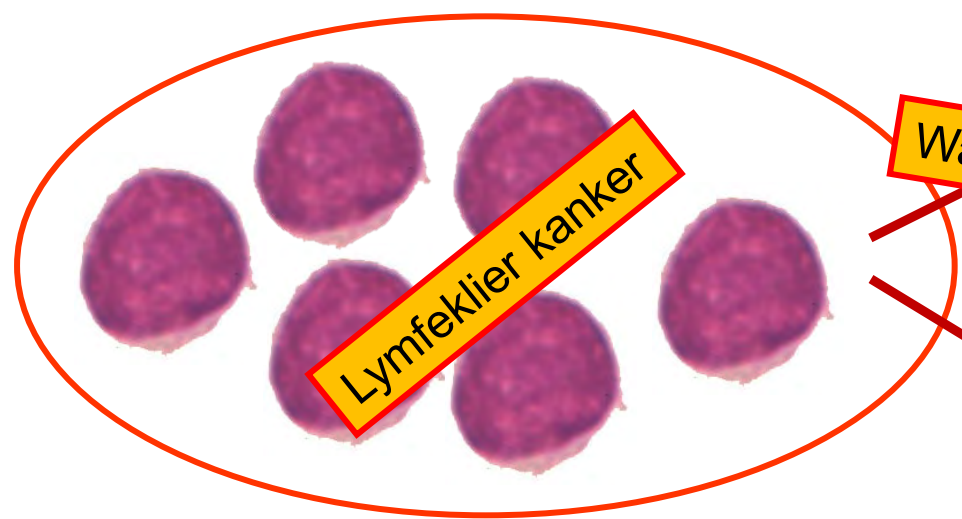
witte
bloedcellen

rode
bloedcellen



antistof
producerende cel

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



Lymfeklier kanker

Waldenström



Ziekte van Kahler

geheugen cel



CLL

Hokjesgeest

Onderzoek, patiënt, behandeling

Lymfeklier kanker



Ziekte van Kahler

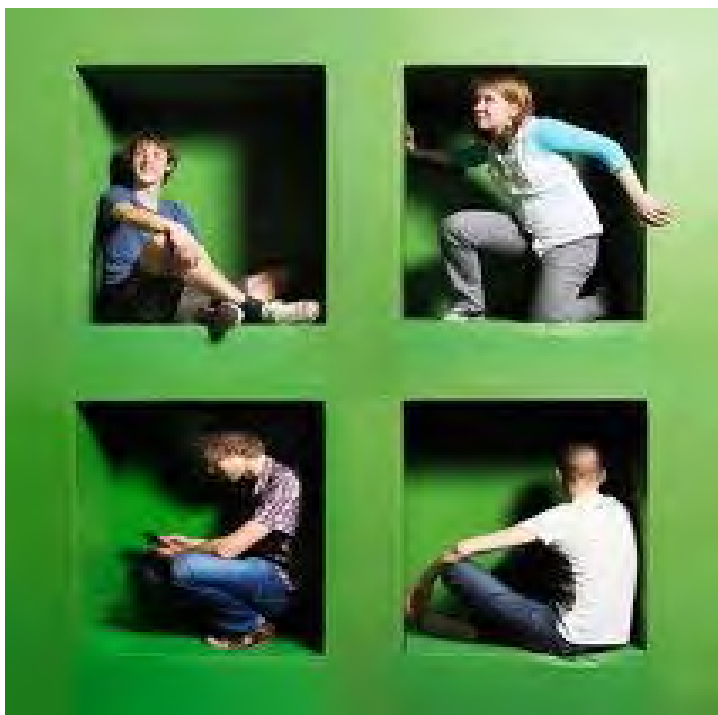


Waldenström



CLL





Chronische lymfatische leukemie

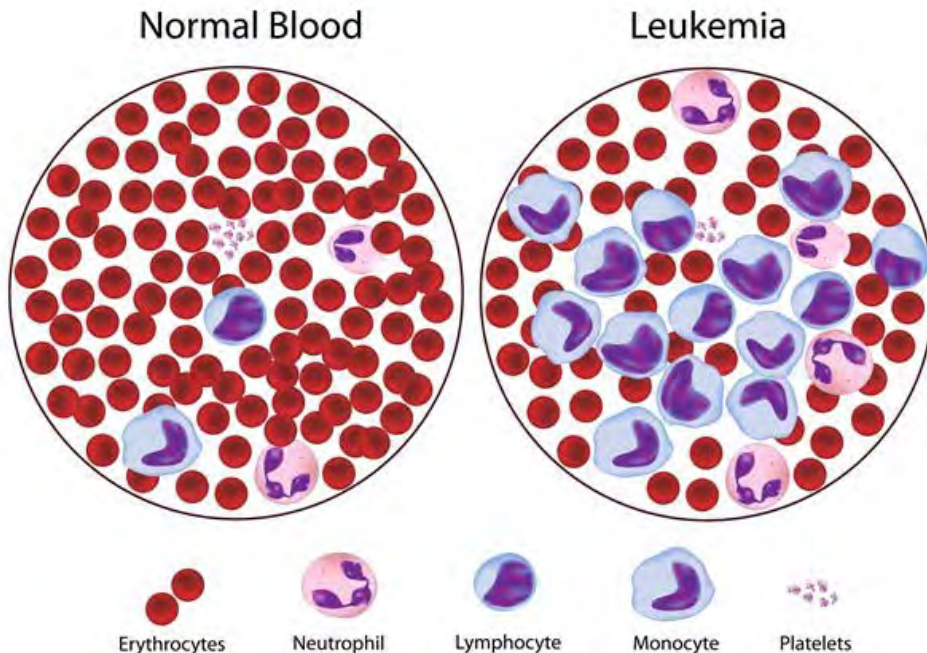
- wat is CLL?
- Wait and see
- Welke bepalingen zijn van belang
- Chemotherapie
- Nieuwe behandelingen
- Studies
- Vragen

wat is CLL?

Mijnheer H. 72 jaar

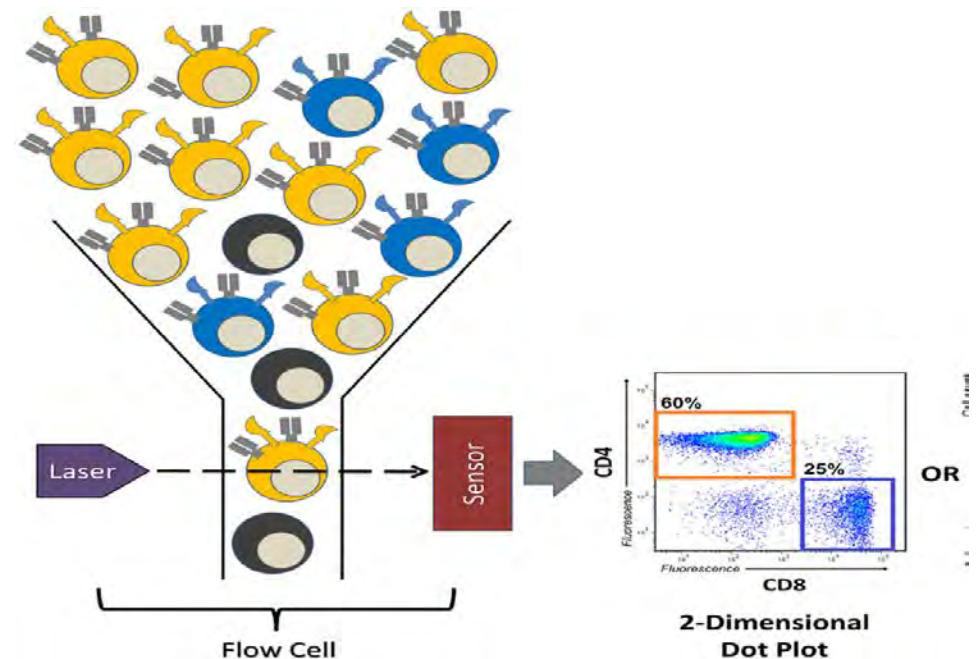
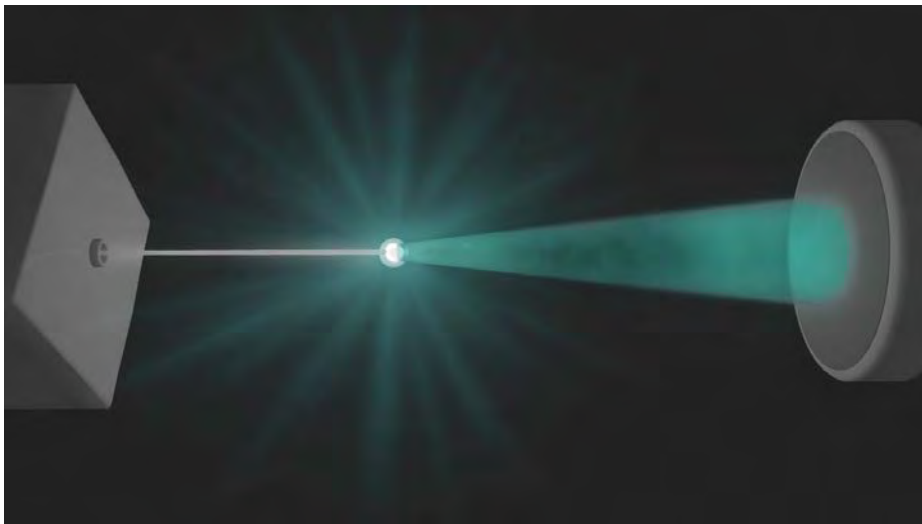
Komt voor controle licht verhoogde bloeddruk bij huisarts

- Laatste tijd wat moe, ook wat nachtzweeten
- Lichamelijk onderzoek: paar kleine opgezette kliertjes in de nek
- Lab: Normaal gehalte rood bloed en bloed plaatjes maar 8 keer te hoog aantal witte bloedcellen



Dag later, bij internist-hematoloog

- Lichamelijk onderzoek: licht vergrote klieren hals, oksels en liezen
- Milt en lever niet vergroot
- Bloedonderzoek wordt herhaald
- In sommige gevallen CT-scan
- In hele sommige gevallen beenmergonderzoek



W W
(watchful waiting)

W W
(worryful waiting)



WAIT AND SEE

Wat is Wait and See ?

- Gecontroleerd wachten tot behandeling van CLL nodig is
- Andere benamingen
 - Watch and Wait
 - Watchful waiting
 - Maar ook wel: Wait and worry

Waarom “ wait and see ” ?

- Met huidige behandelingen geen genezing
- Direct met therapie beginnen geeft geen langere overleving
- Vroege en late bijwerkingen behandeling kunnen kwaliteit van leven verminderen
- Effectieve middelen bewaren tot het moment dat ze echt nodig zijn (resistentie)
- Spontane remissies komen voor
- Wait-and-see betekent zeker niet dat er geen behandelingsmogelijkheden zijn!!

Factoren bij beslissing tot behandelen

- uitgebreidheid / massa
- groeisnelheid
- overgang naar een agressiever lymfoom ?
- eerdere behandeling / resultaat / duur
- Klachten die met ziekte gepaard gaan
 - Auto-immuun verschijnselen
 - Beenmerg verdringing

Dwingende redenen voor start therapie

- Ziekte-gerelateerde klachten
- Bedreiging belangrijke organen
- Verdringing beenmerg
- Snelle toename, suggestief voor overgang naar een agressiever lymfoom (transformatie)

Wait and See

- (Afzien van) behandeling van een indolent lymfoom moet gebaseerd zijn op een **gemeenschappelijk besluit** van patiënt en arts
- Dit kan alleen als de arts goede informatie heeft verschaft over de voor- en nadelen van de verschillende mogelijkheden
- Hierbij is het erg belangrijk, dat de arts zich inleeft in het perspectief van de patiënt!

Wait and See vergeleken met direct behandelen

Conclusies van studies

- Een belangrijk deel van de patienten met CLL heeft bij diagnose geen klachten
- Wait and See groep heeft een even goede overleving als de groep die meteen behandeld wordt
- Het duurt mediaan 2-6 jaar voordat therapie nodig is
- Een deel van de patiënten ($\pm 20\%$) heeft nooit therapie nodig.

Conclusie

Wait-and- see is anno 2018 nog steeds een goede strategie voor patiënten met CLL

Live-and-see is nog beter!

“Ziekte hebben versus ziekte zijn”

Psycho-sociale gevolgen van wait and see

Psycho-sociale gevolgen van wait and see

Rond diagnose CLL:

- Tijd van bange vermoedens
- Vaak donderslag bij heldere hemel
- Eerste reactie: kanker = dood
- Wereld stort in

Psycho-sociale gevolgen van wait and see

- Houvast van (ziekmakende) behandeling vervalt bij WW
- Zwart gat
- Gevoel van eenzaamheid
- Onzekerheid (tumor groeit)
- Angst rond controles
- Uitleg omgeving (heel anders dan bv borstkanker)

Suggesties voor de patiënt

- Praat over je gevoelens van hoop, angst en verwachting
- Realiseer je dat mensen in je omgeving in principe goede bedoelingen hebben
- Realiseer je dat de omgeving vaak zwijgt vanuit angst en/of onzekerheid

Suggesties voor de omgeving

- Laat je betrokkenheid merken
- Laat je eventuele onzekerheid merken
- Geef niet ongevraagd goedbedoelde adviezen
- Laat je behoefte om op te peppen achterwege
- Niet iedereen kan alle soorten steun bieden

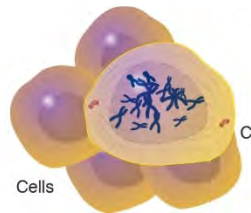
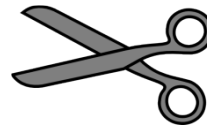
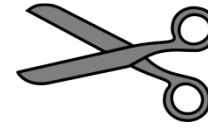
Suggesties voor de patiënt en de omgeving

- Wees duidelijk over de grenzen
- Accepteer dat een ieder op haar/zijn eigen wijze met crisissituaties omgaat
- Realiseer je dat het hebben van een ziekte positieve en negatieve gevolgen kan hebben voor een relatie

Welke bepalingen zijn van
belang

Doel van bepalingen

- Hoe uitgebreid is de ziekte
 - Bloed, longfoto, soms CT-scan (in studies altijd), soms beenmerg
- Welke kuur kan een patient aan
 - Lever en nierfunctie (bloed)
 - Hartfunctie (ECG of hartscan/echo)
 - Soms longfunctie
- Kans op succes therapie



Op chromosoom 17 zit gen TP53

Chromosoom onderzoek EN mutatie onderzoek
Voor **ELKE** nieuwe behandeling



Therapie CLL anno 2018

Combi chemotherapie in tabletvorm in combinatie met anti-CD20 (**FCR**)



Fludarabine
cyclofosfamide } chemotherapie

Rituximab = antistof/receptor blokkade

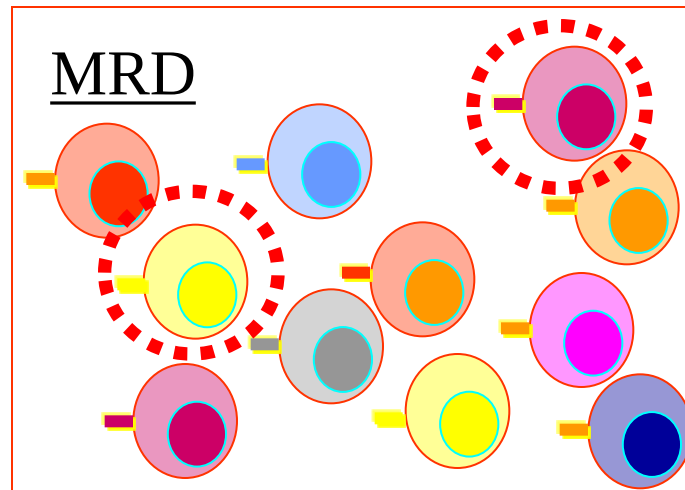


- Duur: 6 maanden
- Tijdelijke daling normale bloedcellen
- Gemiddeld 5 jaar ziektevrij
- echter: sommige patiënten al eerder terugkeer ziekte

Hoe recidief na FCR bij hoog risico patiënten uit te stellen?

HOVON121 / GCLLSG-M1

- Deel van patiënten kortdurend ziektevrij na FCR
- Te herkennen aan 'minimaal residuale ziekte'



→ Lenalidomide vs placebo onderhoud na 6 x FCR

Welke therapie?

B. minder fit / ≥ 65 jaar



Behandeling van de oudere of niet fitte patient

t/m 2013: chloorambucil / leukeran

Pro

- Makkelijk toedienen
- Weinig bijwerkingen
- Geleidelijke daling cellen

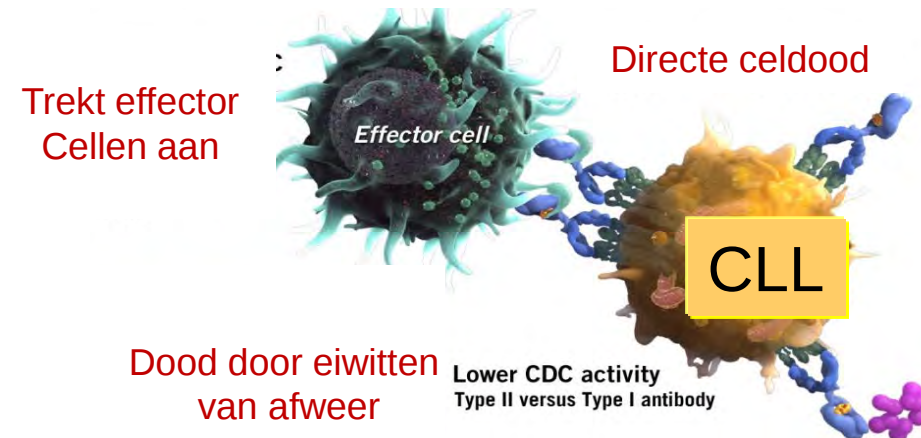
Con

- Werking uitsluitend partieel
- Ziektevrij tot 1,2 jaar

Vanaf 2014: Chloorambucil + antistof

- Vaker complete responsen
- Verbeterde ziektevrije duur (2 jaar)
- Verbeterde overleving?

Hoe nog verder te verbeteren?



Wat als de ziekte toch terugkomt?

2 soorten

- recidief: - ziekte terug na langere tijd
→ zeer waarschijnlijk opnieuw chemo-gevoelig
voorgaande therapie herhalen
- refractair: - ziekte na staken behandeling snel terug
- chromosoom 11 of 17 afwijking
→ zeer waarschijnlijk chemo-ONgevoelig
alternatieve behandeling

**nieuwe inzichten en
behandelingen**

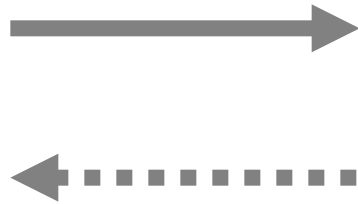
Revolutie in CLL behandelend: targeted therapy

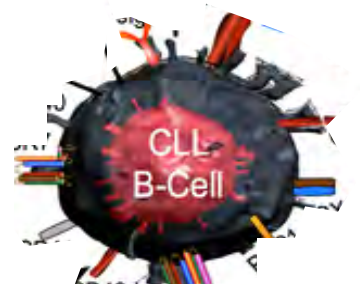
2008

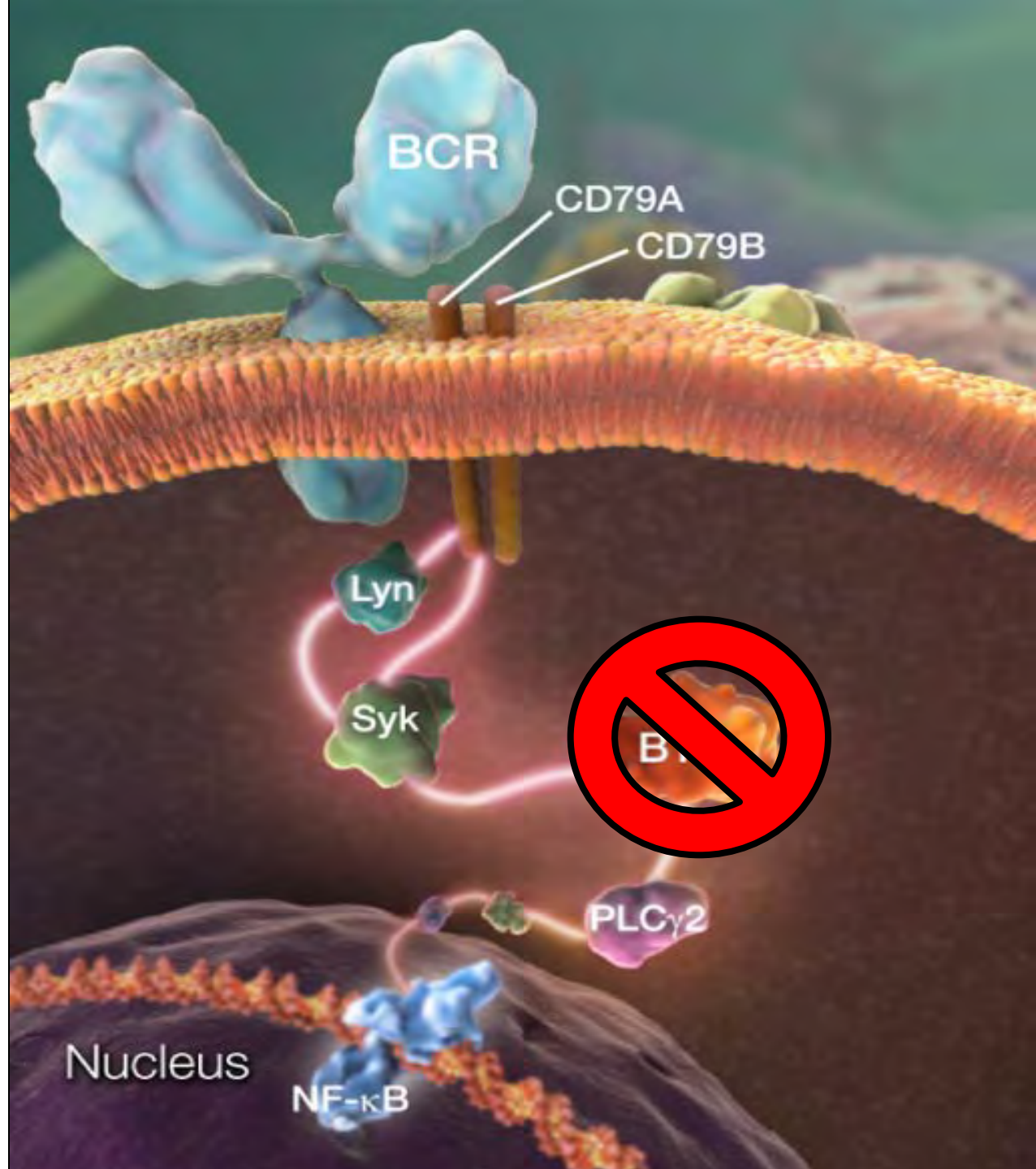


2018

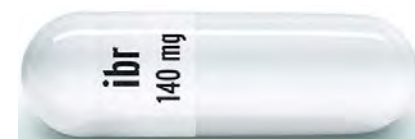




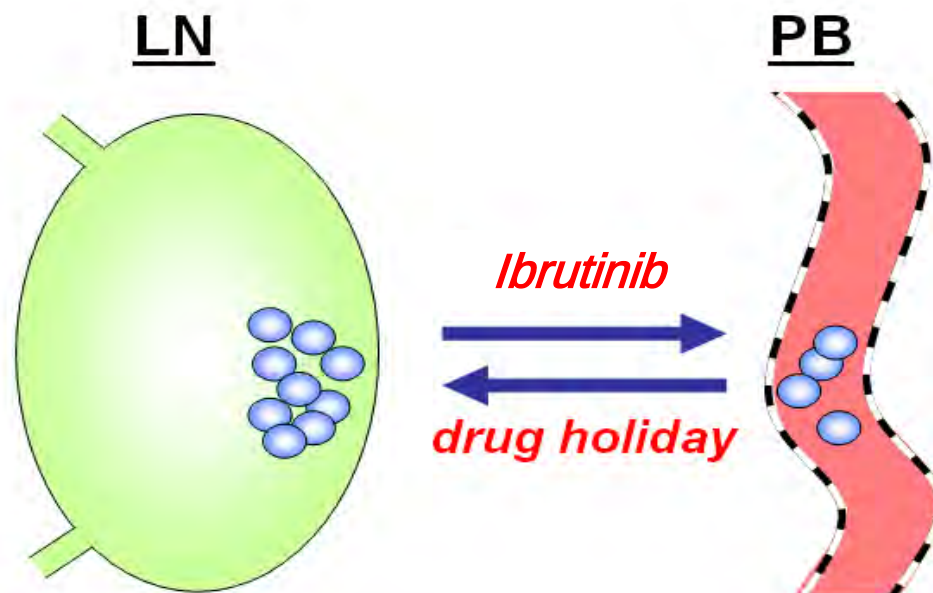
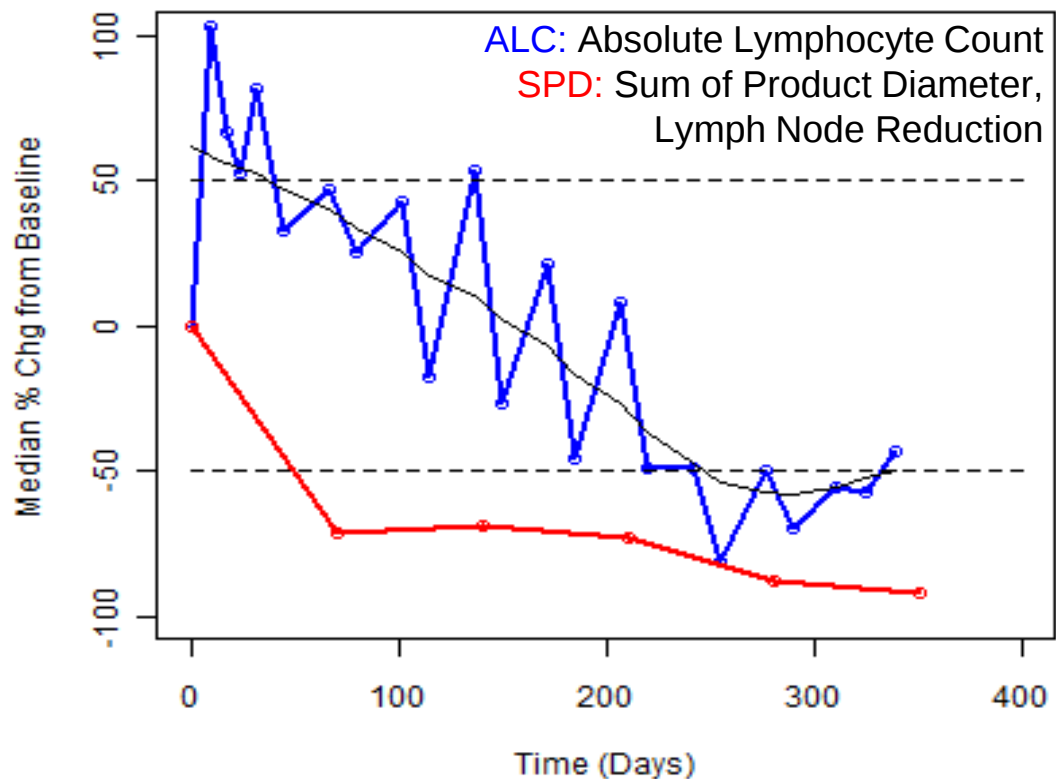




Ibrutinib



Hoe werkt ibrutinib en idelalisib

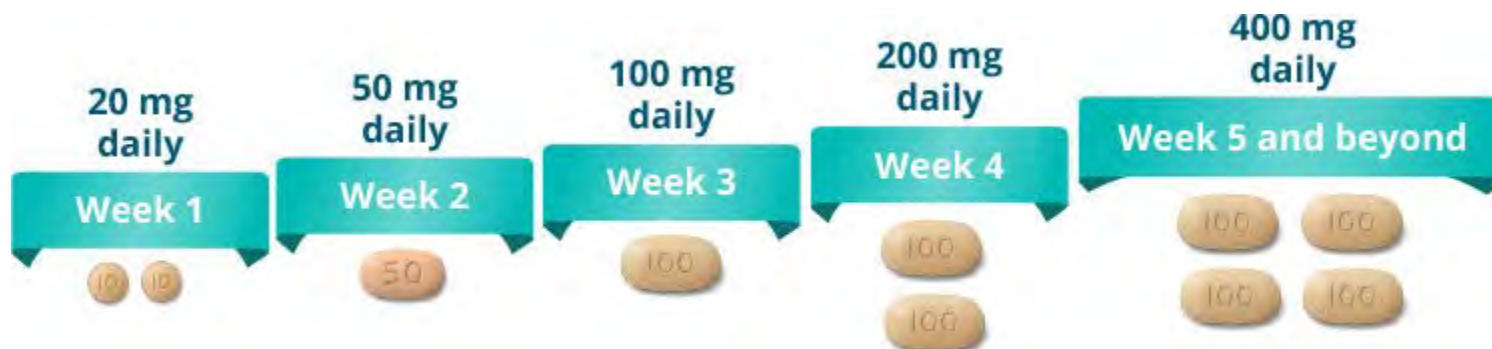


- Zorgt dat cellen niet naar 'pitstop' kunnen
- Doodt cellen niet
- Medicijn kan niet worden gestopt
- Door tot niet meer werkt of bijwerkingen (duur 1,5 – 3,5 jaar?)

Venetoclax

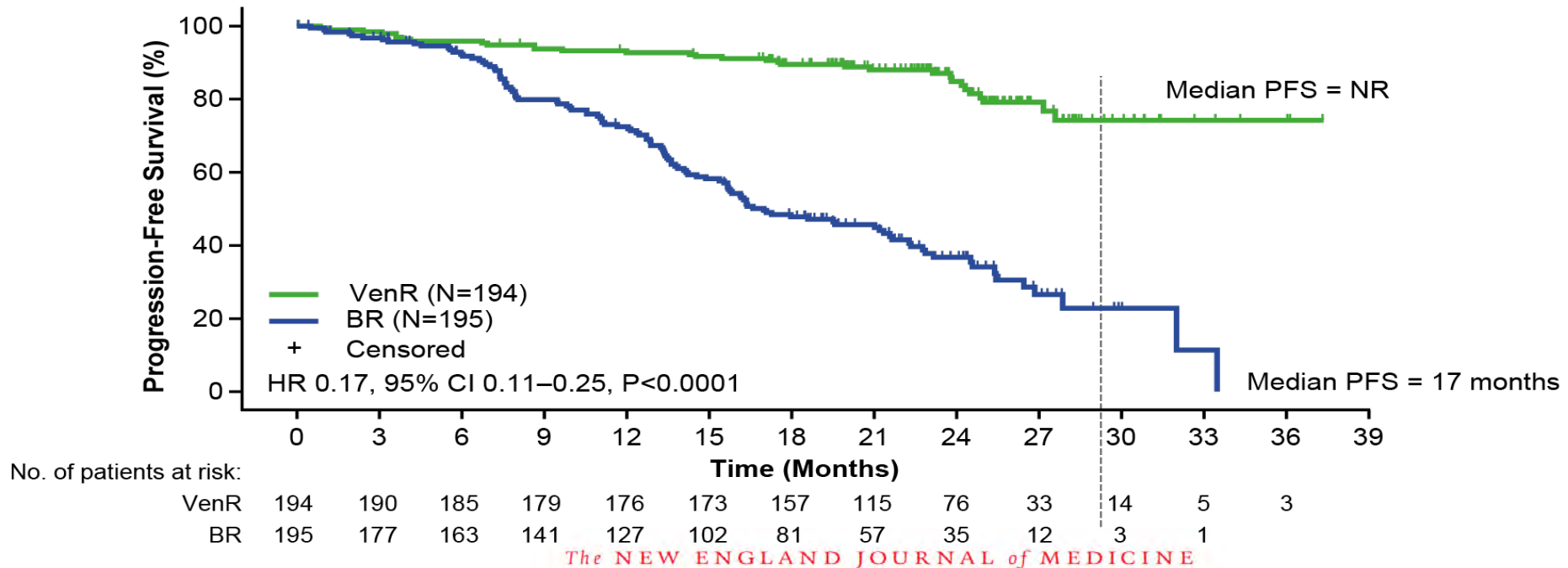


Bcl-2



Tablets not actual size.

Hovon-associated MURANO study: PFS Superior for VenR vs. BR



ORIGINAL ARTICLE

Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia

J.F. Seymour, T.J. Kipps, B. Eichhorst, P. Hillmen, J. D’Rozario, S. Assouline,
C. Owen, J. Gerecitano, T. Robak, J. De la Serna, U. Jaeger, G. Cartron,
M. Montillo, R. Humerickhouse, E.A. Punnoose, Y. Li, M. Boyer,
K. Humphrey, M. Mobasher, and A.P. Kater

Verbluffend goede therapie, maar érg duur

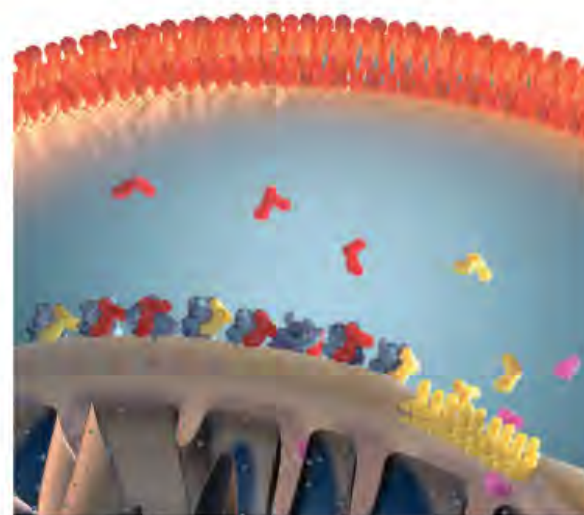
Nieuw kankergeneesmiddel

Het nieuwe middel venetoclax werkt erg goed tegen chronische lymfatische leukemie. Het zet de zelfmoordknop van kankercellen weer aan. Maar de prijs kan een probleem worden.

✎ Wim Köhler ⌚ 6 april 2018

Opnieuw is een oude vertrouwde chemotherapie tegen een kanker op verbluffende wijze door een doelgericht ontworpen medicijn verslagen. Dat gebeurde eind vorige maand in een publicatie in [The New England Journal of Medicine](#) (22 maart).

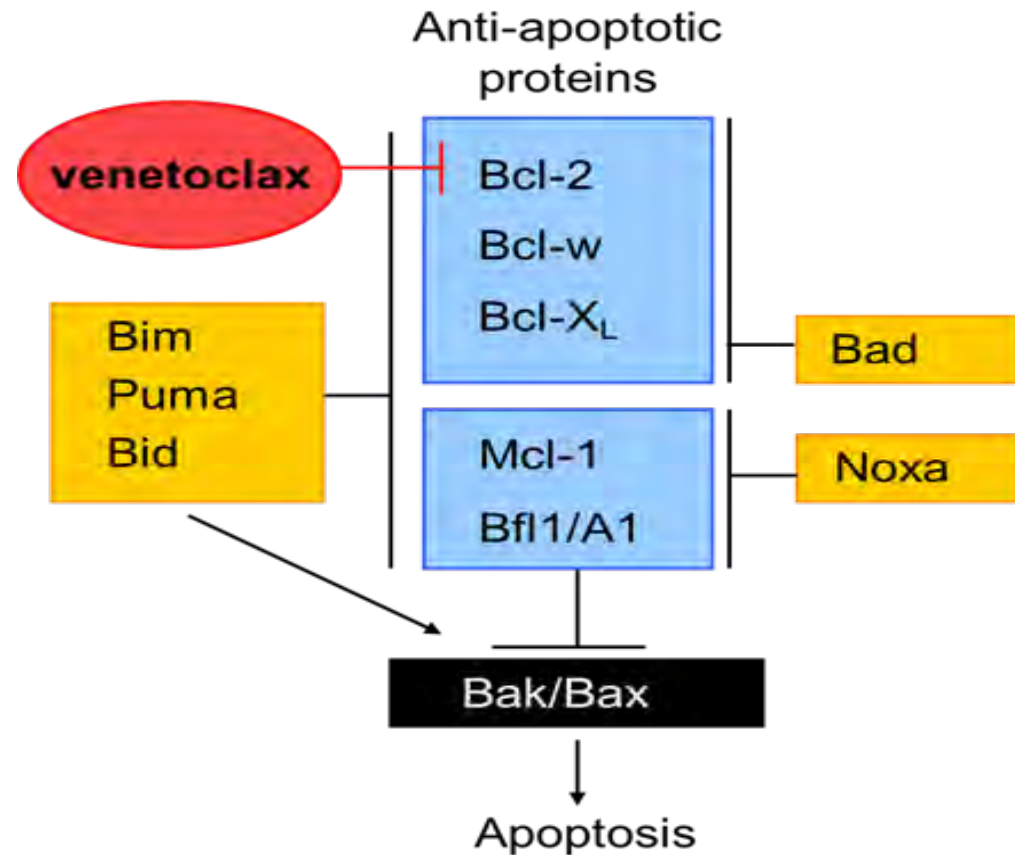
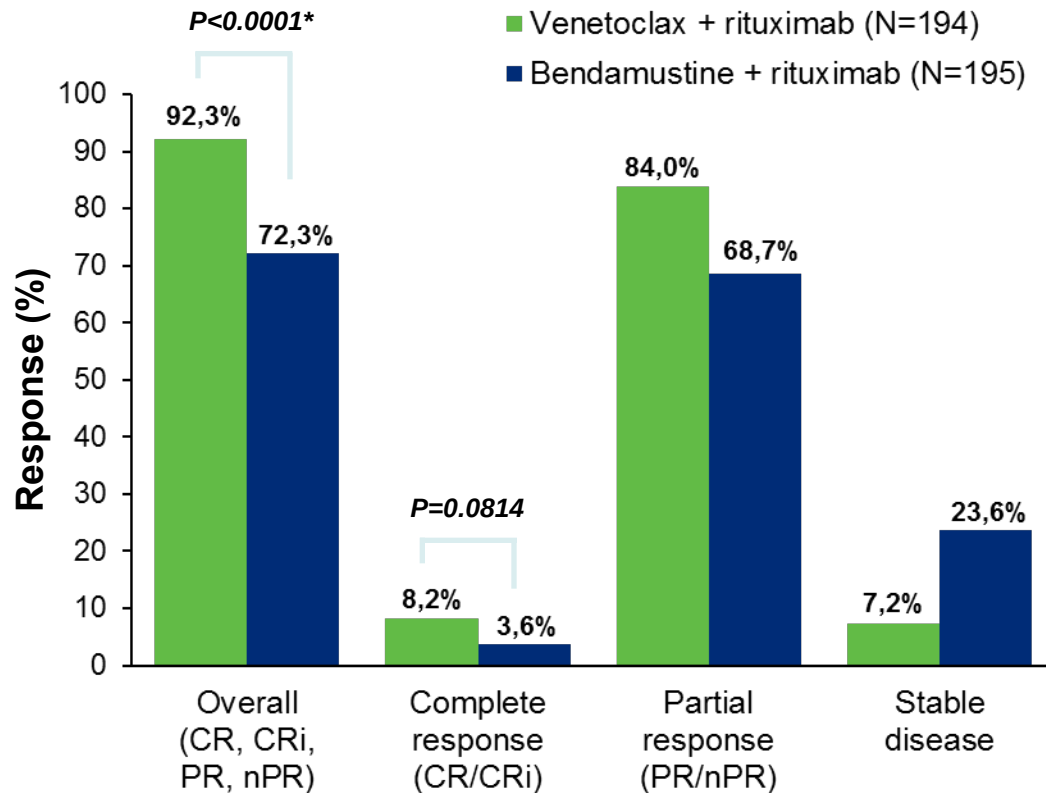
Het gaat om het middel venetoclax dat oude chemotherapie verslaat - bij mensen met chronische lymfatische leukemie (CLL). CLL is een kanker van witte bloedcellen die er jaren over kan doen om levensbedreigend te worden. Het is in Nederland de leukemie met de meeste nieuwe patiënten: jaarlijks ongeveer 600.

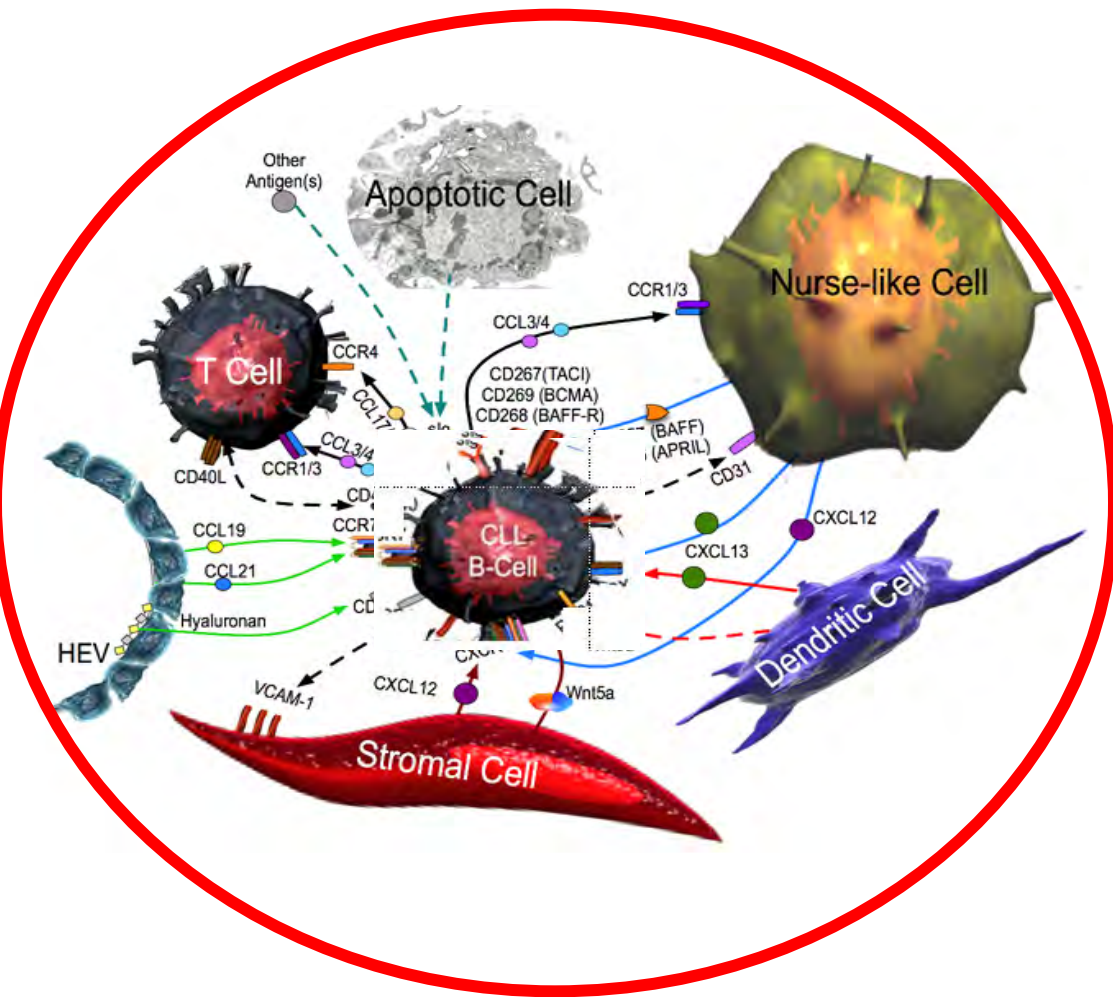


Graphic NRC 📷

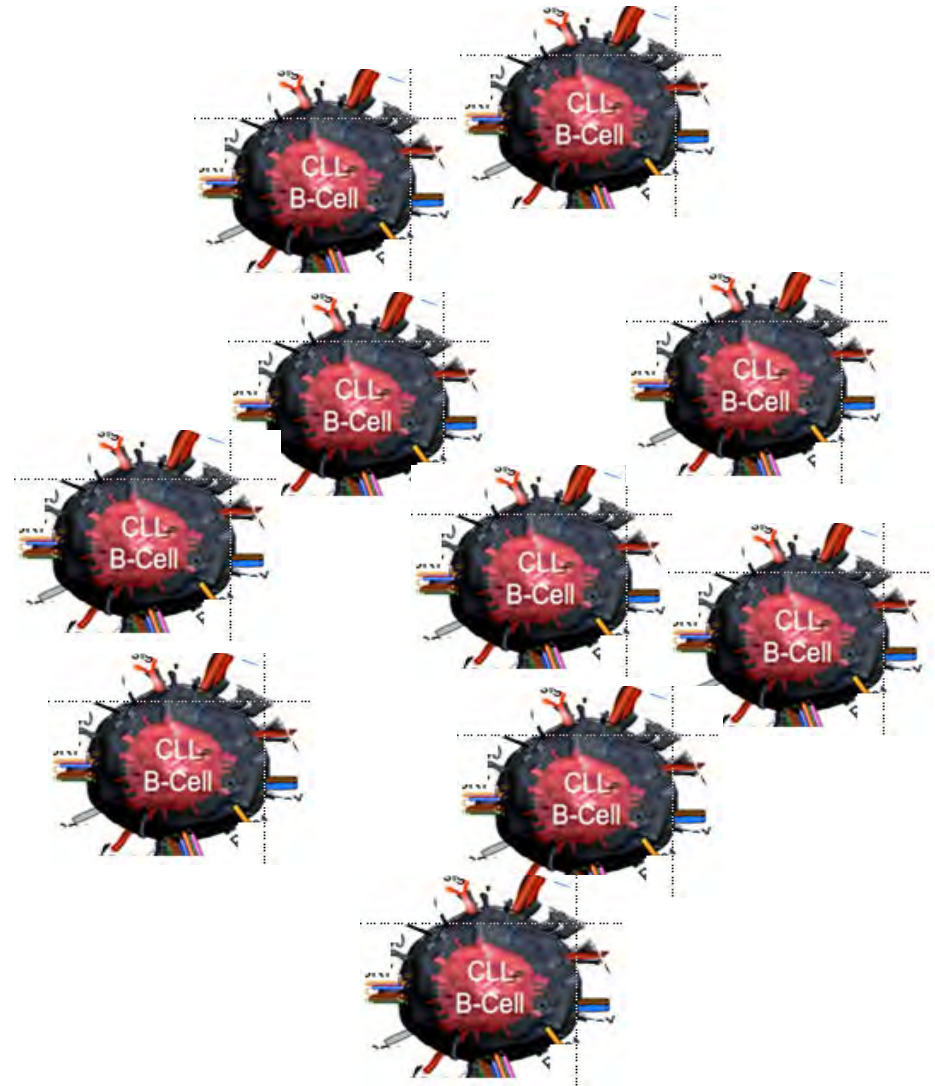
Improved Response Rates for VenR vs. BR

IRC-assessed





Ibrutinib



Venetoclax

Studies in Nederland

- **Eerste behandeling**

- o **Fit**

- ☐ Hovon 140: chemotherapie FCR vergelijken met combinaties nieuwe middelen

- o **Minder fit**

- ☐ GLOW studie: chemotherapie leukeran+antistof vergelijken met ibrutinib + venetoclax

- **Recidief behandeling**

- ☐ Hovon 141: ibrutinib + venetoclax en proberen te stoppen als goed effect

Consultregio's



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]





Voor professionals

Hoe kan ons expertisecentrum u helpen?



Voor patiënten

Alles over ziekte en behandeling



Voor partners

Hoe kan uw organisatie ons steunen?



Uw hulp maakt het
verschil in onze strijd

Nieuws over LYMMCARE

05 sep - **WETENSCHAPPER IN DE SPOTLIGHTS** Een bij LYMMCARE betrokken wetenschapper vertelt meer over zijn of haar werk. Dit maal Harmen van Andel over zijn onderzoek naar de invloed die groei- ...

MEER

03 sep - **ORATIE PROF. DR. ERIC ELDERING** 19 september 2013 - Ter gelegenheid van zijn benoeming tot hoogleraar Moleculaire Immuno-Hematologie houdt prof. dr. Eric Eldering zijn oratie getiteld

Wij kunnen uw steun gebruiken



Er is nog veel te doen in de strijd tegen lymfatische leukemie. U kunt ons hierbij helpen! Lees hoe.

VERDER