

Chronische lymfatische leukemie



LYMMCARE
LYMPHOMA AND MYELOMA CENTER
AMSTERDAM

Arnon Kater

<http://www.lymmcare.nl/>

CLL

- Epidemiologie
- Prognostische factoren
- Biologie en targeted therapy
- Huidige behandeling en studies

CLL: epidemiologie

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

CLL: klinische verschijnselen

Vanaf vroeg stadium ziekte:

- Auto-immuunfenomenen, mn afbraak rode bloedcellen en/of plaatjes → bloedarmoede en/of bloedingen
- Verlaagde weerstand; vatbaarder voor infecties



Alleen gevorderd stadium ziekte

- Verdringing normale bloedaanmaak beenmerg
 - Tekort rode bloedcellen → bloedarmoede
 - Verlaagd aantal bloedplaatjes → bloedingsneiging
 - Afname normale witte bloedcellen → mn bacteriële infecties



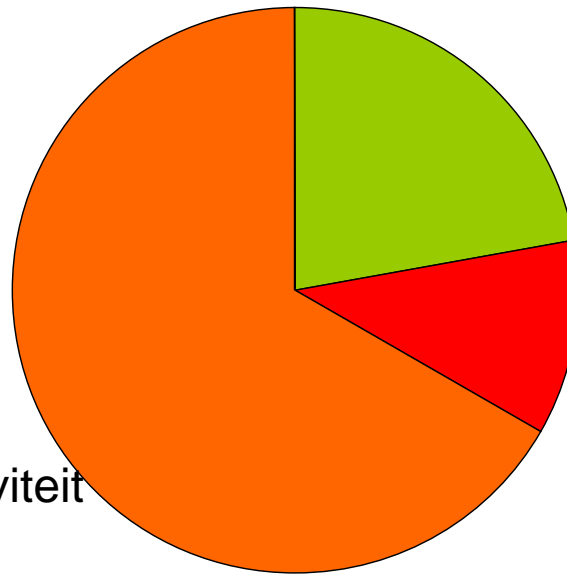
Prognostische factoren



CLL: beloop

klinische beloop zeer wisselend:

5 – 10 jaar rustig beloop
Daarna toenemende ziekte activiteit



30% → zeer langdurig ziektevrij

15 % → agressieve ziekte



Rai

- 0 lymfocytose
- I lymfadenopathie
- II spleno- en /of
hepatomegalie
- III anemie
- IV trombocytopenie

(Blood 1975)

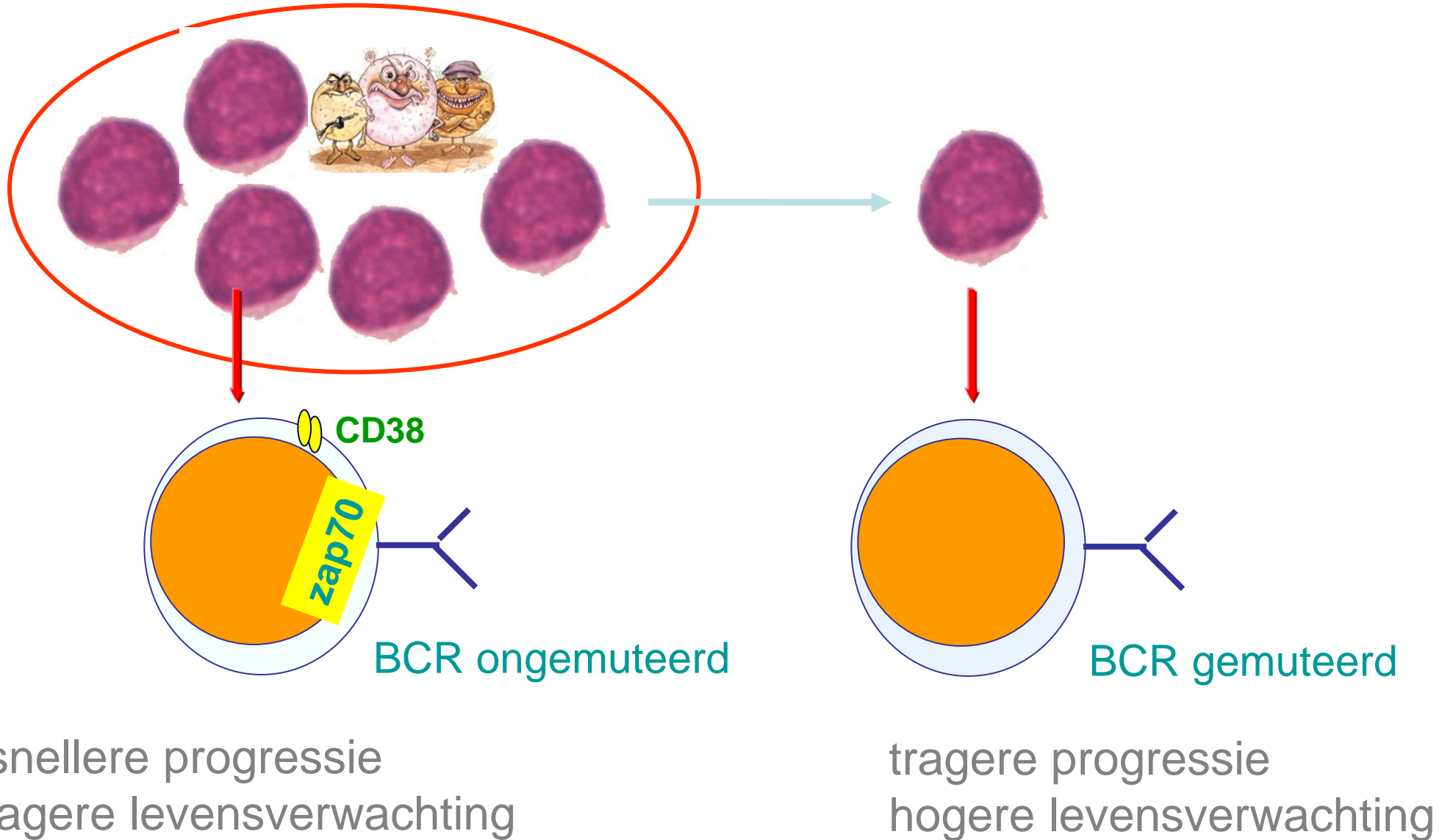


Binet

- A ≤ 2 stations
- B ≥ 3 stations
- C anemie/
trombocytopenie

(Cancer 1981)

Nieuwere prognostische factoren

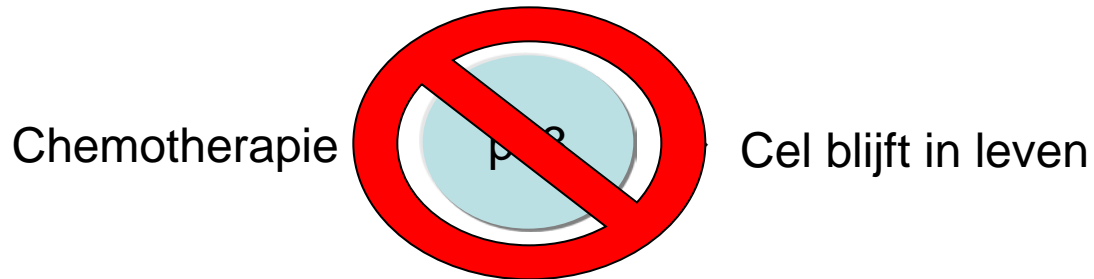


Zijn prognostische factoren van belang?

- in grote studies (>500 patiënten) progressie van CLL significant verschillend
- NIET te vertalen naar de individuele patiënt
- tot op heden geen aanwijzing verschillend beleid bij beide groepen

buiten studieverband GEEN meerwaarde prognostische factoren

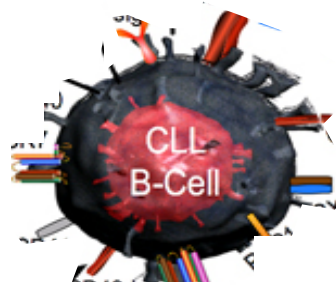
Uitzondering: chromosoom 11 en 17

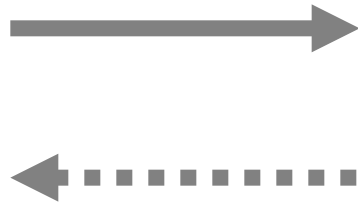


- afwijkingen komen in 5% voor bij diagnose maar loopt snel op bij opeenvolgende behandelingen
- geen verschil in beleid chromosoom afwijkingen bij stellen diagnose
- meest chemotherapie niet werkzaam als afwijking chromosoom 11 chromosoom 17
- alternatieve werkzame therapieën lijken voorhanden te komen

Chromosoomonderzoek voor start 1ste behandeling
noodzakelijk voor de te kiezen behandeling

CLL cellen omringd en beschermd door naburige cellen in klieren en milt





Verandering in stimuli

- Immuunmodulatie
- Lenalidomide

Receptor blokkade

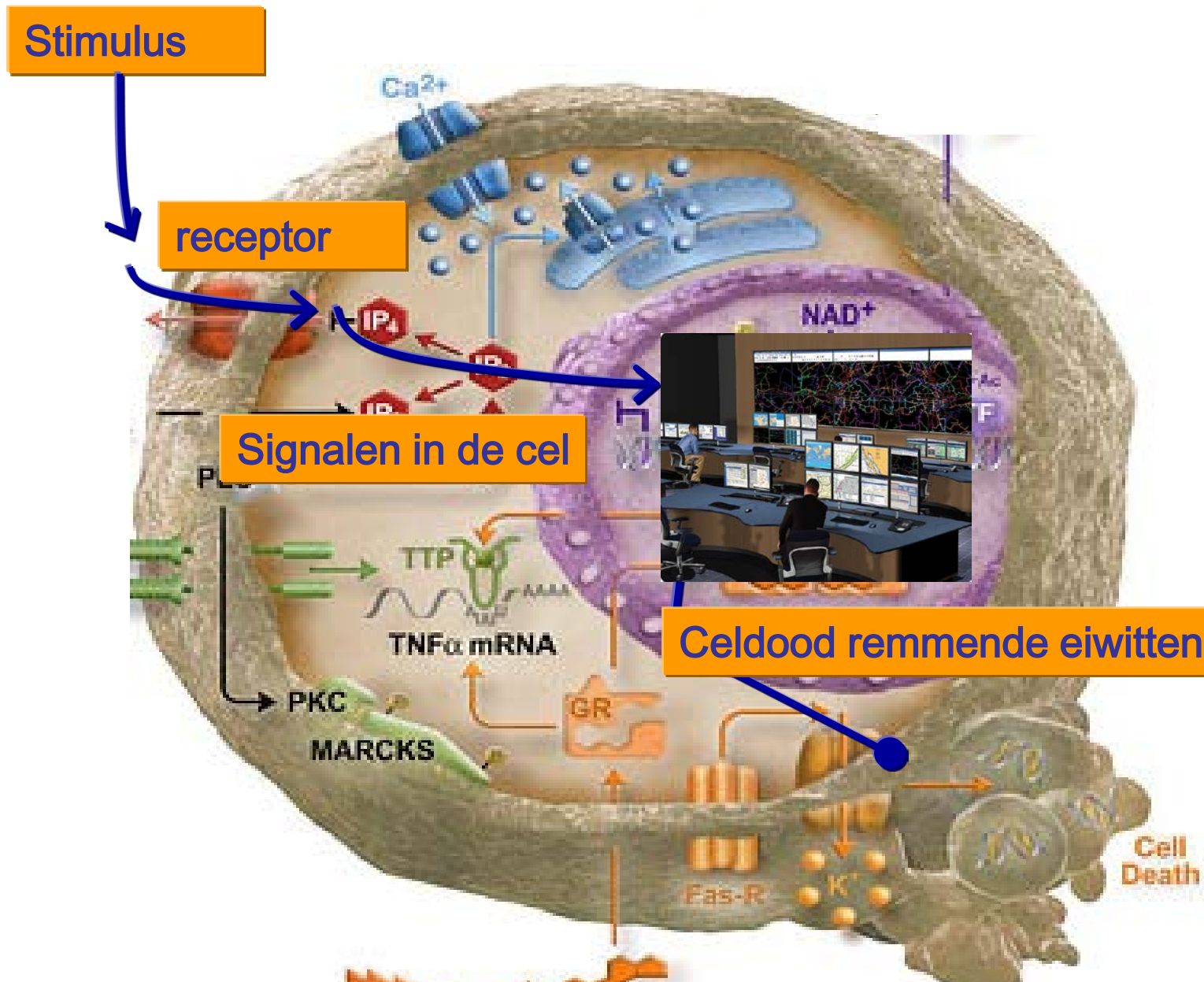
- Antistoffen
- Rituximab
- Ofatumumab
- Obinuumab

Signaal remming

- Kinase remmers
- Idelalisib
- Ibrutinib
- ACP196

Celdood eiwit remming

- Small molecules
- ABT199



Door middel van studies nieuwe middelen snel beschikbaar in Nederland

Behandeling

- wanneer behandelen
- hoe behandelen
 - onder de 65 jaar
 - boven de 65 jaar
- rol stamceltransplantatie

W W
(watchful waiting)

W W
(worryful waiting)



- Bij geen ziekte-gerelateerde klachten: niet behandelen
- Geen verbetering kwaliteit of kwantiteit van leven
 - Wel toxisch

CLL: indicaties voor behandeling

- Actieve ziekte
 - snelle toename CLL in bloed (> 50 % in 2 maanden)
 - (snelle) toename grootte klieren, milt of lever
 - Tekorten normale bloedcellen
- Ontstaan ziekte-gerelateerde symptomen
- Bezwaren door klieren
- Auto-immuun afwijkingen van het bloed (niet reagerend op standaard behandeling)

Welke therapie?

A. Fit / <65 jaar

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



Fludarabine



cyclofosfamide

Rituximab = antistof/receptor blokkade

} chemotherapie

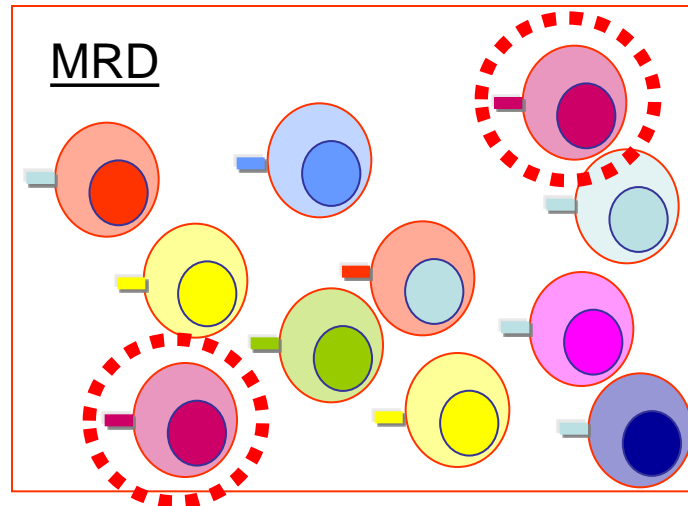


- *Duur: 6 maanden*
- *Tijdelijke daling normale bloedcellen*
- *Gemiddeld 5 jaar ziektevrij*
- *echter: sommige patiënten al eerder terugkeer ziekte*

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

Verandering in stimuli
-Imids
→ Lenalidomide

Stimulus

Receptor blokkade

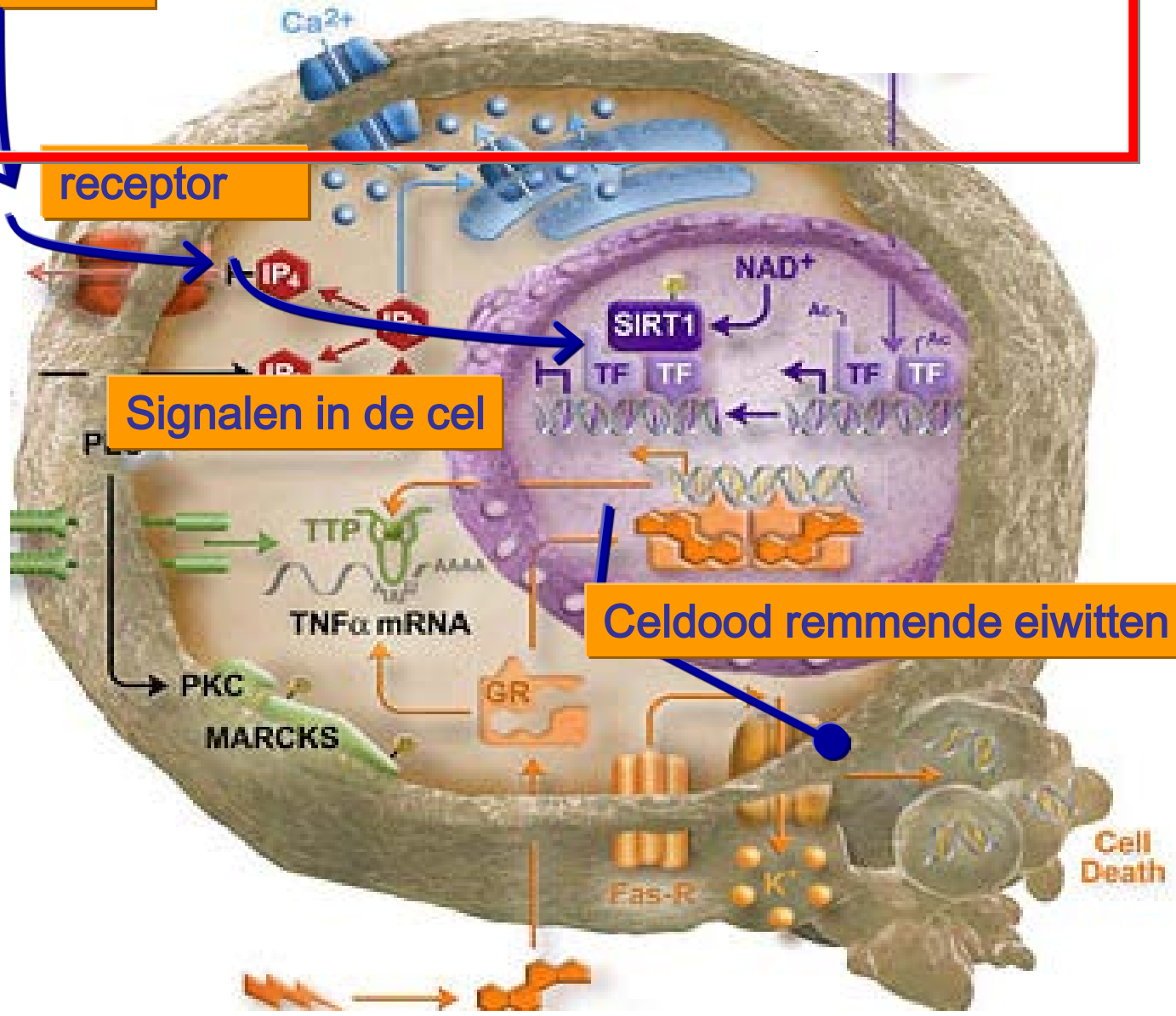
receptor

Signaal remming

Signalen in de cel

Celdood eiwit remming

Celdood remmende eiwitten



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

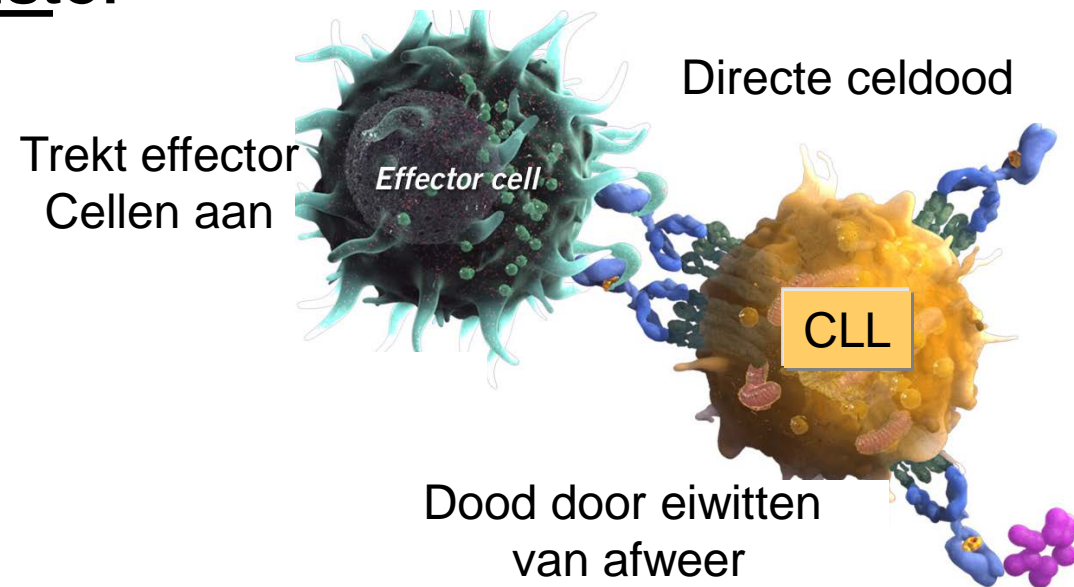
Con

- 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?



Hovon 109: CR²

Combinatie 3 middelen met elk geringe toxiciteit

- tabletvorm lichte chemotherapie
- Rituximab
- tabletvorm lenalidomide

HOVON 109: CR²

- Geslaagd eerste deel
- 30 centra in Nederland
- Totaal 62 patienten nodig



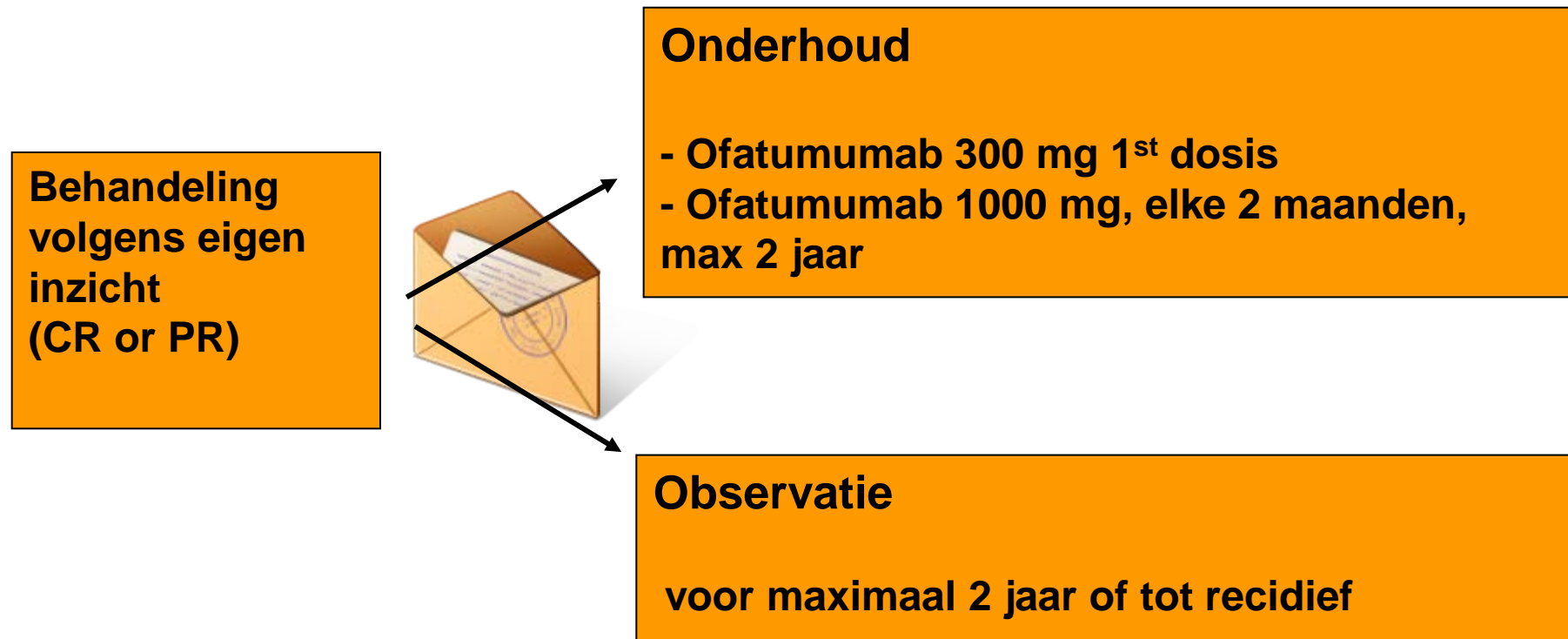
Wat als de ziekte toch terugkomt?

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

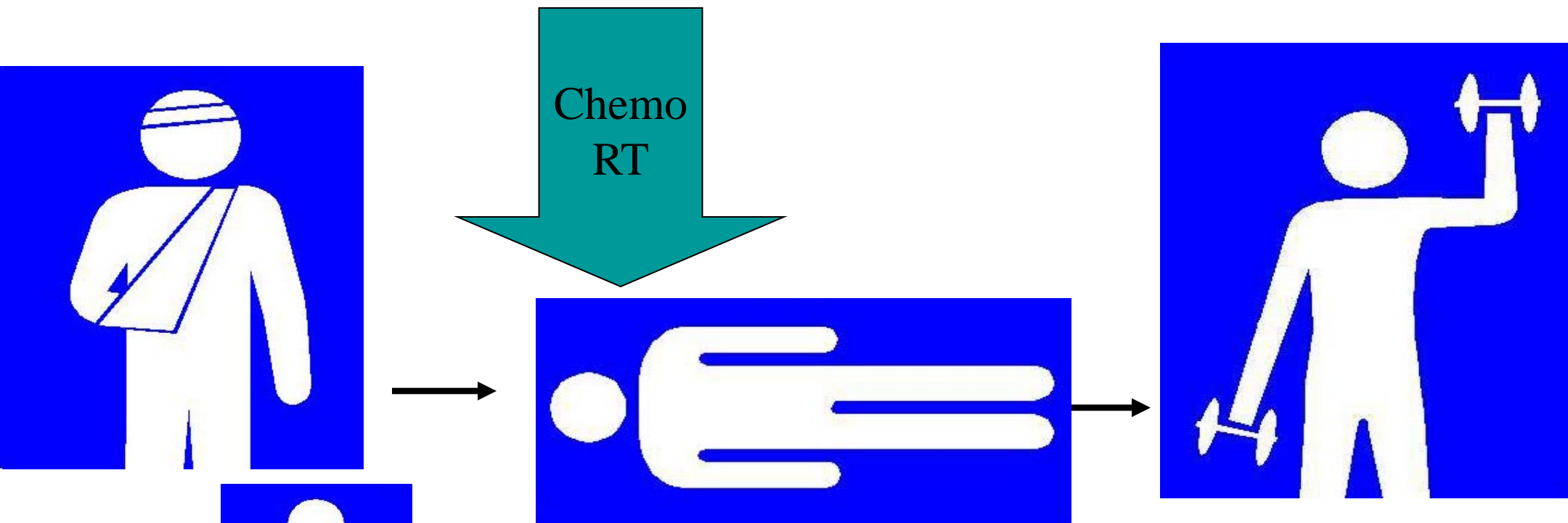
Hovon 101 - PROLONG

kan onderhoudsbehandeling ziektevrije duur verlengen?



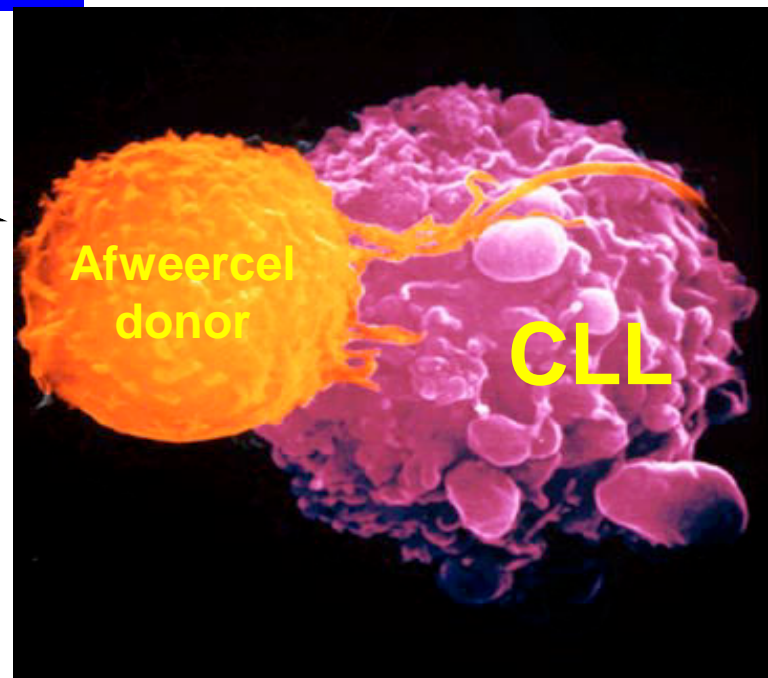
Opties refractaire ziekte

- Allogene stamceltransplantatie
- Nieuwe effectieve geneesmiddelen



Allogeen:

- broer/zus
- donorbank



Allogene stamceltransplantatie

Voordeel

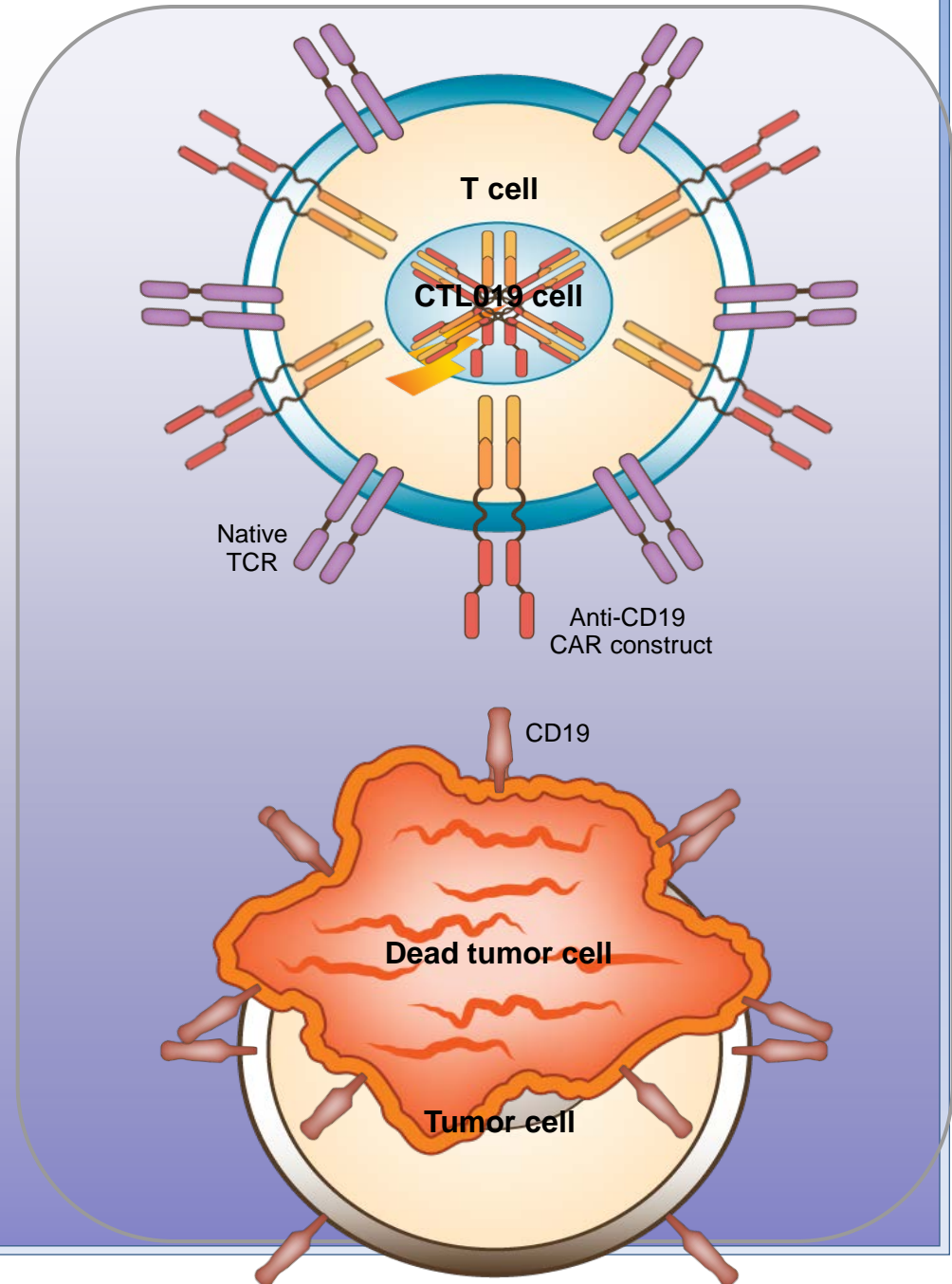
- langdurige remissie
- genezing
- ook werkzaam als chemo-
ongevoelig

Nadeel

- Infectiegevoelig
- Ontstekings reactie door
donor
- Lang en intensief traject

Afweercellen gericht maken

- CARs zijn T cellen waarin een eiwit is gezet die de cel gericht kanker cel kan laten herkennen
 - Lijkt effectief, maar nog weinig ervaring
 - CLL cellen verzwakken actief afweer cellen
- Project met als doel eigen afweercellen op te laden / verbeteren



modulatie stimuli

- o.a. lenalidomide

receptoren

- antistoffen

remming signalering

- kinase remmers

Blokkade effectoren

- ABT199 (alleen in studie)

Kinase remmers vanaf januari 2015 beschikbaar

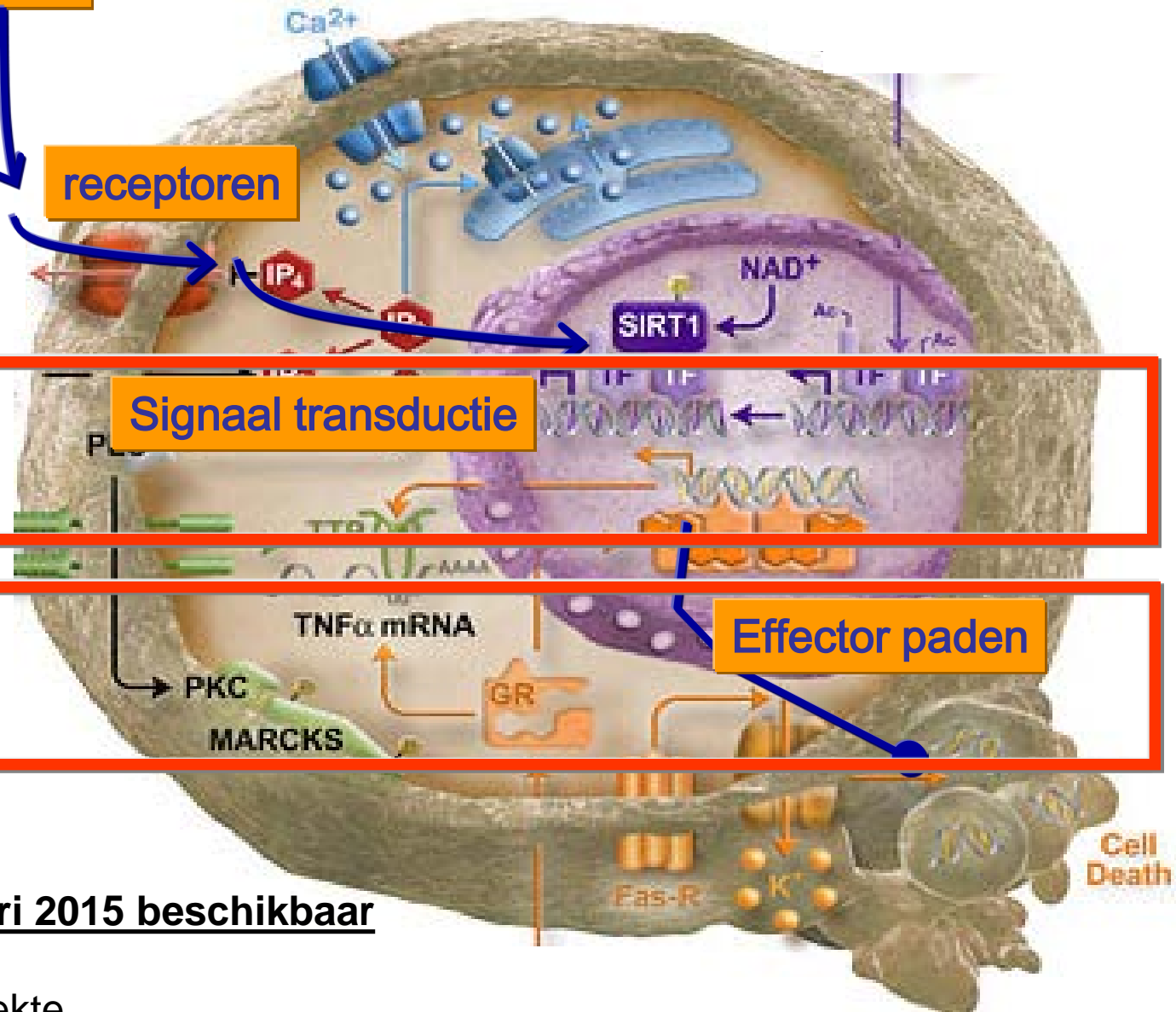
- Bijwerkingen mild, maar...
- Innemen tot aan terugkeer ziekte
- Hoge kosten

Stimulus

receptoren

Signaal transductie

Effector paden



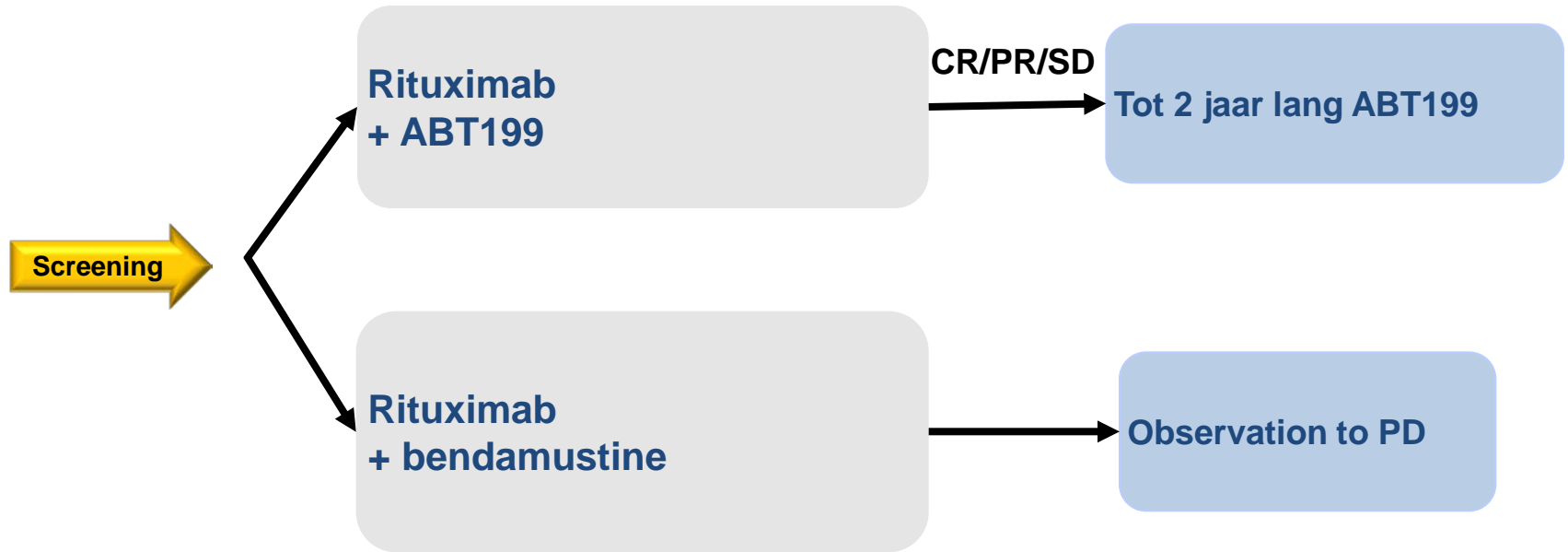
Komende periode toename keuze behandeling



Hoe rationele keuzes te maken?

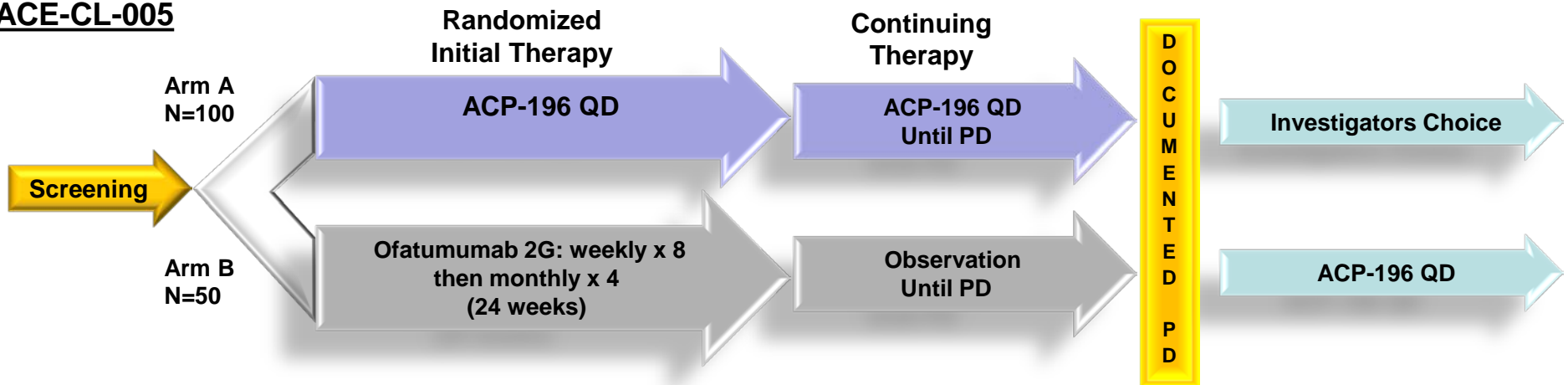
Studies cruciaal om beste manier inzetten nieuwe middelen te bepalen

Fit



Minder fit

ACE-CL-005



Wordt er meer geremd dan alleen het 'target'? (KinomeScan/435)

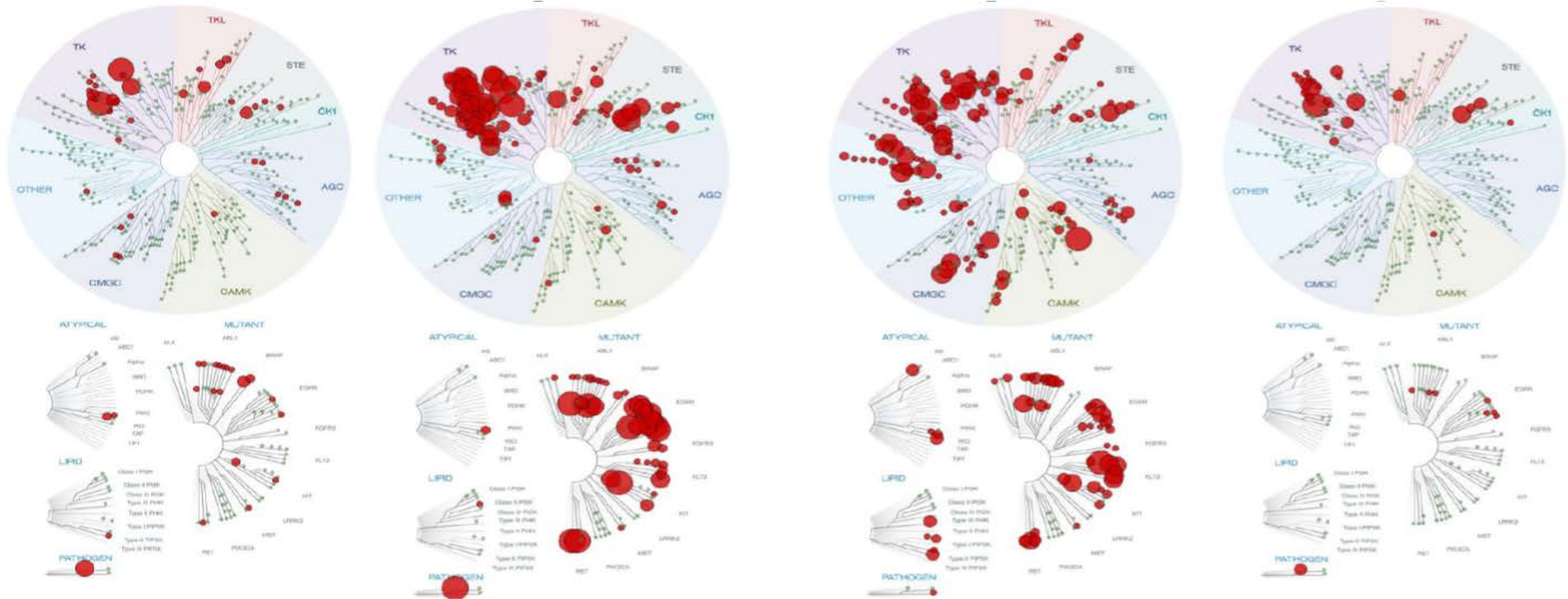
Phase 1/2 trial: effect non-inferior; superior toxicity profile

ACP-196

Ibrutinib

CC-292

ONO-4059



% inhibition at 10 μM

Zicht op betere tijden voor de behandeling van CLL



Ziekte beleving; CLL hebben vs zijn



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 ▶

INTEKEN LIJST BIJ INGANG