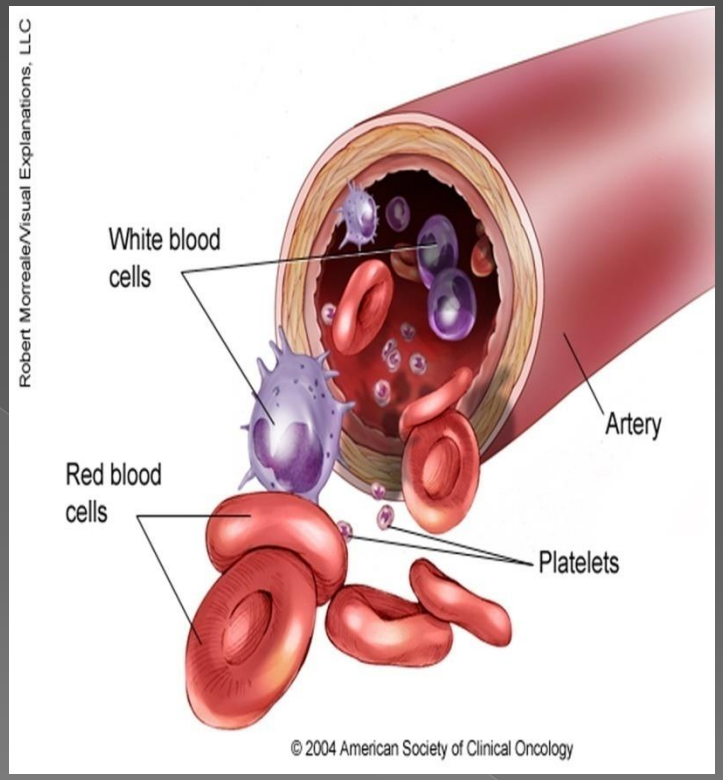
CLL – מחלה ישנה, אופקים חדשים, 2020

- “Everyone always talks about when you have cancer, if you will live long enough there might be a miracle drug that comes out that’s going to go save you”.
  - כשיש לך סרטן, כולם תמיד אומרים: אם תחיה מספיק זמן ימציאו תרופת פלא שתציל אותך...

CLL

- ריבוי של תאי דם לבנים מסוג **לימפוציטים** לא תקינים בדם, מוח עצם ובלוטות לימפה
- מדובר במחלה של ***B*** לימפוציטים
- תאי ***B*** מייצרים נוגדנים הנלחמים בחיידקים ווירוסים



CLL

- הלויקמיה השכיחה במבוגרים בעולם המערבי 4-5 מקרים חדשים ל- 100000
- גיל חציון 72 בעת אבחנה.
- שכיחה יותר בגברים (פי 1.4-3).
- שכיחות שונה לפי אזורים גיאוגרפיים – בקנדה שכיחות פי 36 מיפן!!!
- המהלך הטבעי כרוני ומשתנה מהעדר סימנים ולא מקצר חיים עד סוער ומחייב טיפול מוקדם.

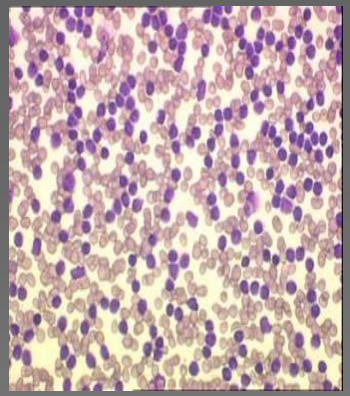
סימני המחלה

- גילוי בבדיקת דם מקרית
- הגדלת בלוטות לימפה בצוואר, בתי שחי, מפשעות
- אי נוחות, מלאות בבטן שמאלית עליונה
- עייפות
- חום, הזעות לילה, ירידה במשקל
- זהומים חוזרים
- דימום, נטייה לדמם וסימנים כחולים ללא חבלה

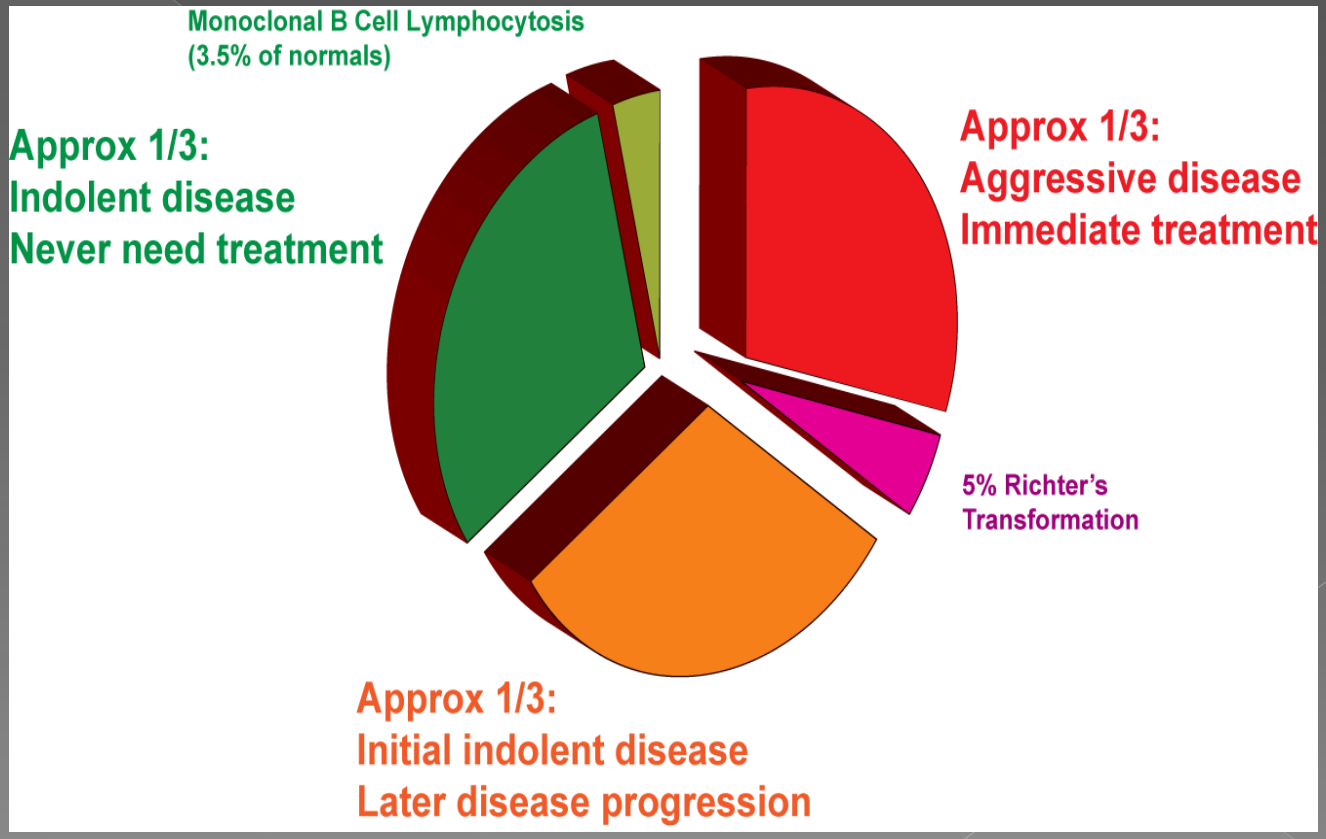
נאמר לי שיש לי לויקמיה, אך הרופא שלי מתכנן עבורי מעקב בלבד וקורא לזה "המתנה תחת מעקב"

“The rule of thirds”
"חוק השלישים"

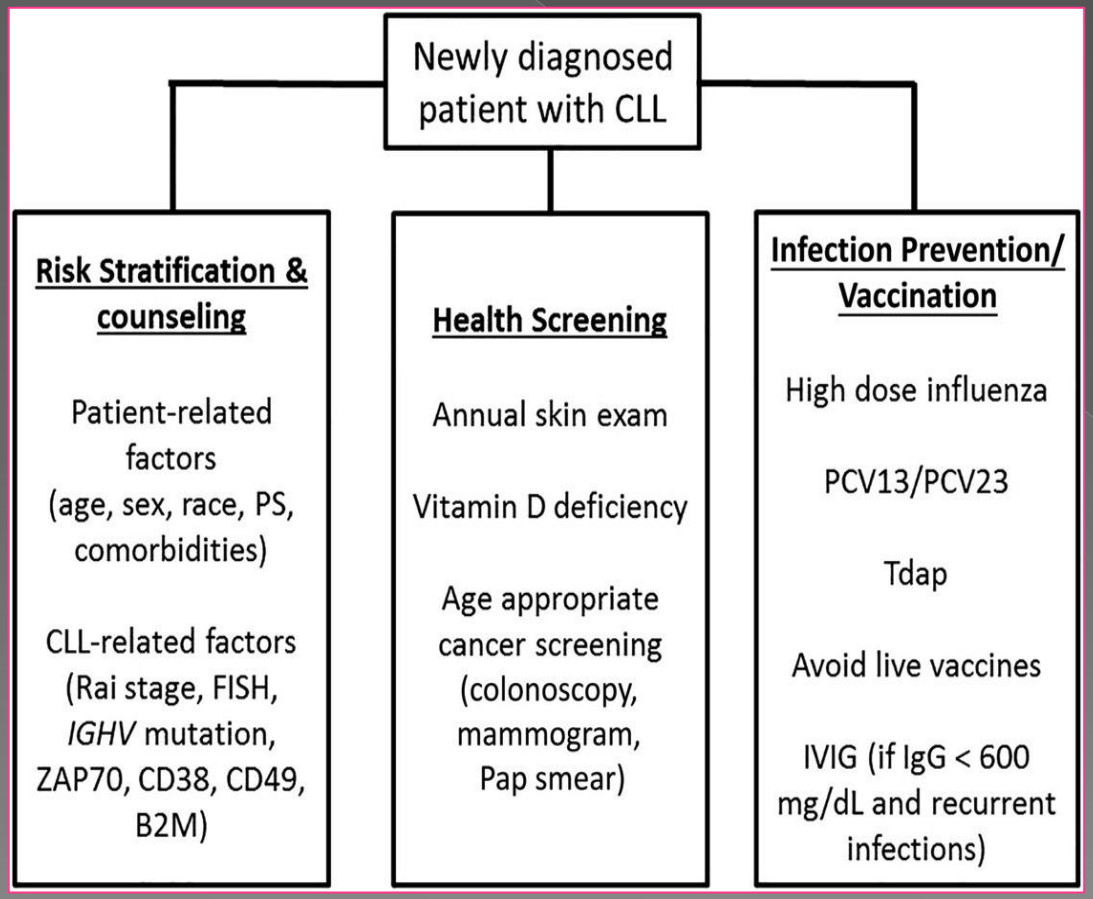
Binet Stage A,B CLL



LEUKAEMIA=
WHITE BLOOD



הערכה ראשונית וטיפול תומך



- **לייעץ לגבי:**
  - זיהומים
  - סיכון לסרטנים אחרים

Paolo Strati, and Tait D. Shanafelt Blood 2015;126:454-462

נאמר לי שהגיע הזמן לטפל במחלתי, וכעת הרופא אמר לי שיש צורך לבצע לי בדיקות חדשות. מה הסיבה?

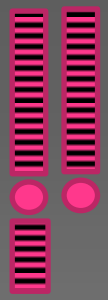
הבדיקות שתתבצענה – בדם או במוח עצם

FISH

- בדיקה גנטית לראות אם הזרועה הקצרה של כרומיזום 17 (17p) תקינה

Mutation analysis

- ריצוף גנטי בשיטות שונות MUTATIONAL STATUS
- חיפוש מוטציות ספציפיות הפוגעות בתפקוד הגן TP53 הממוקם על כרומוזום 17



Chromosome 17

אם אחת מהבדיקות אינה תקינה, לא תוצע לך כימותרפיה כטיפול למחלת ה-CLL שלך

בדיקות נוספות שניתן לבצע

- בדיקות של הגנים של נוגדנים
  - "Mutational status of the immunoglobulin gene"
- בדיקת איפיון תאים
  - CD38
- בדיקות גנטיות אחרות

אפשרויות טיפוליות ב-CLL לאורך השנים

1960s | 1970s | 1980s | 1990s | 2000s | 2012-19

Wait and watch or Alkylating Agents

Chlorambucil

Cytoxane

5% CR

30-50% ORR

Purine Analogs

Fludarabine

Pentostatin

Cladribine

20 - 30% CR

50 - 80% ORR

Purine Analogs + alkylators

FC, PC

35% CR

75 - 90% ORR

Chemo-immunotherapy

FCR, FR, PCR,BR +

Newer

Biological Agents

41 - 70% CR

90 - 95% ORR

TKI

Ibrutinib

Idelalisib

Venetoclax

Acalabrutinib

mAb

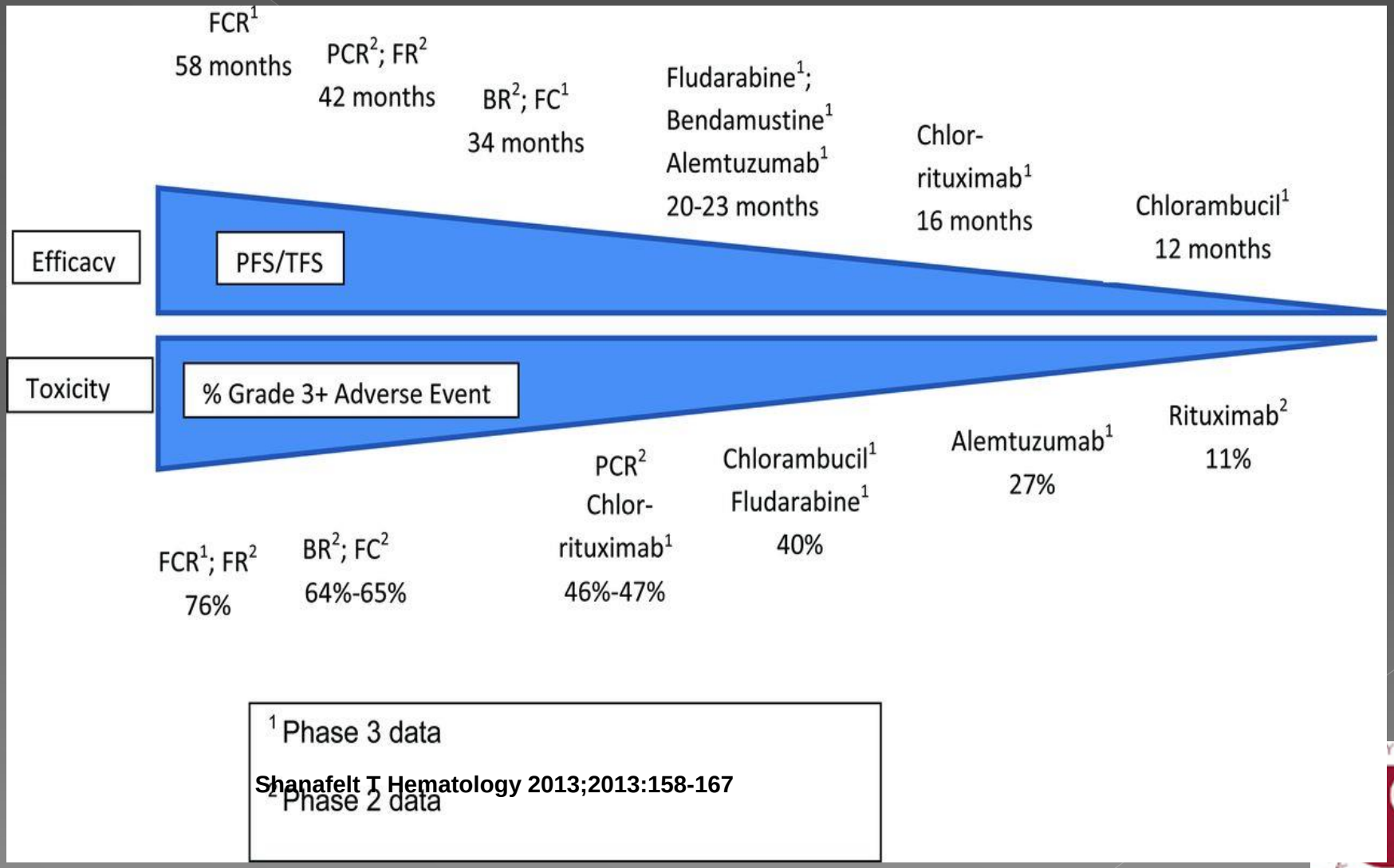
Rituximab

Obinutuzumab

Ofatumomab

Slide Adopted from Dr R Furman

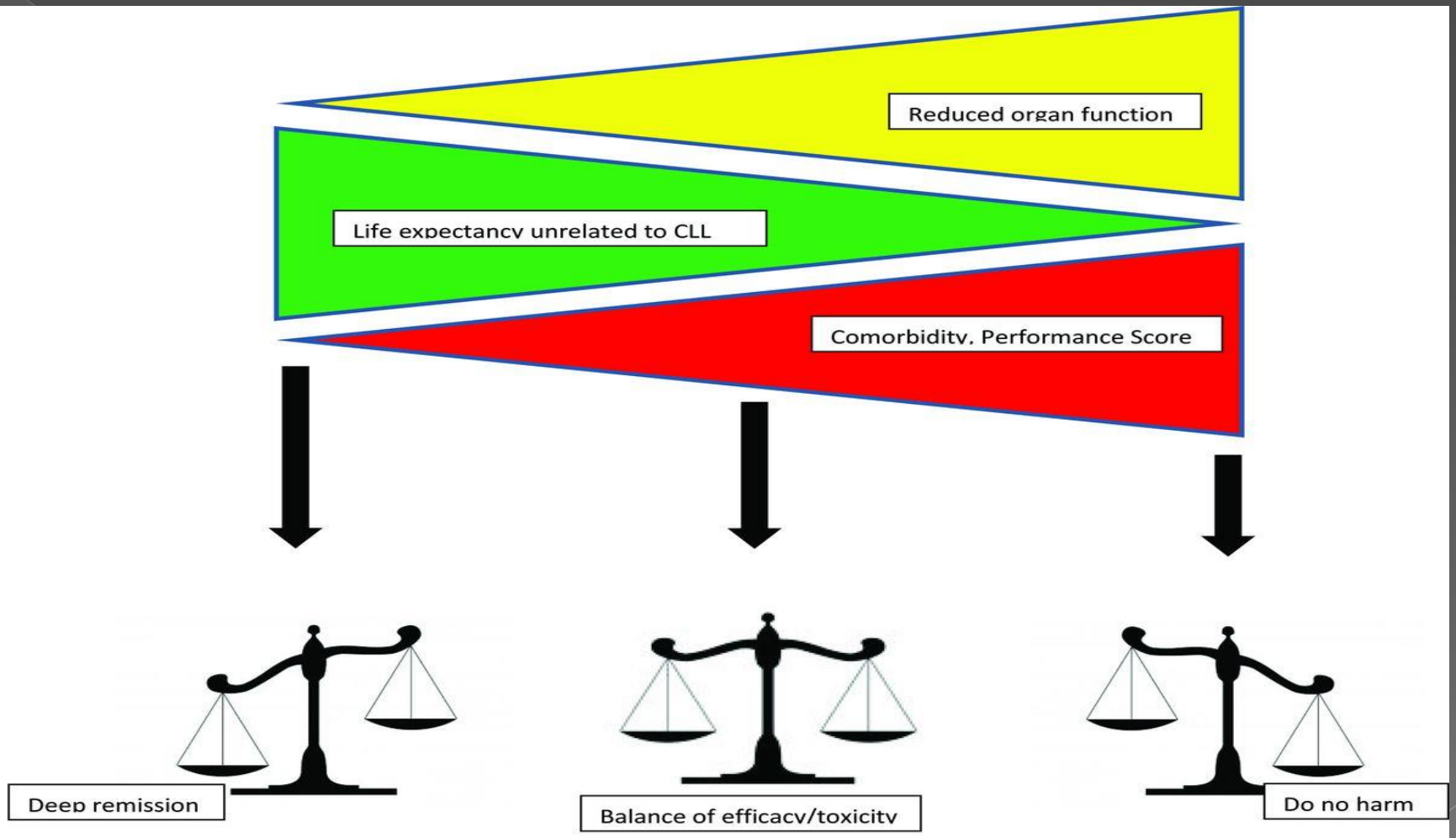
טיפול כימותרפי - הקשר ההדוק בין יעילות לרעילות הטיפול ב-CLL



Shanafelt T Hematology 2013;2013:158-167

©2013 by American Society of Hematology

קביעת מטרות הטיפול בחולים מבוגרים יותר עם CLL

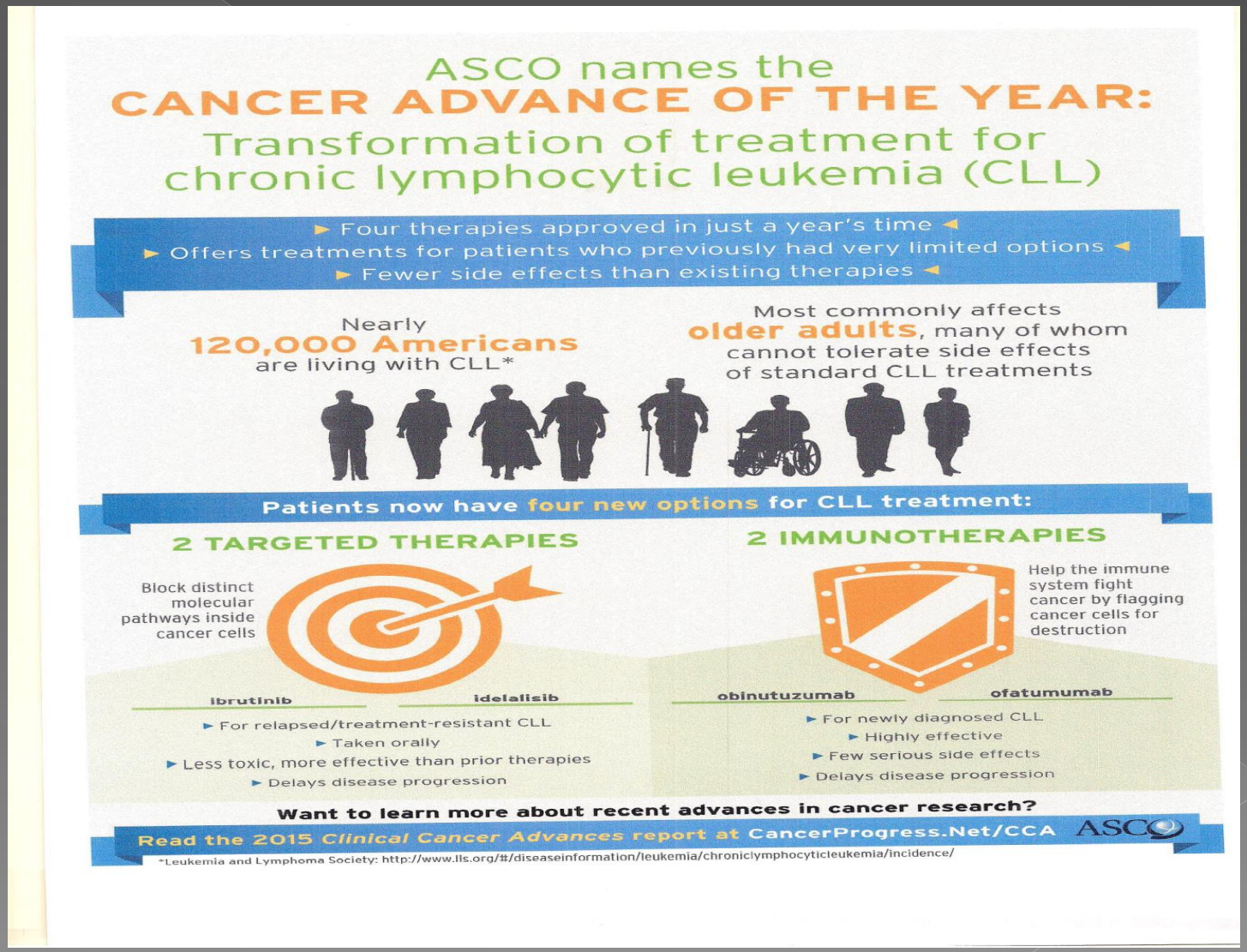


GOAL:	**MRD negative remission**	**Good response**	**Palliation**
PRIORITY:	**Efficacy**	**Combination Efficacy & Tolerability**	**Low Toxicity**

Shanafelt T Hematology 2013;2013:158-167

©2013 by American Society of Hematology

2015 - הארגון האמריקאי לסרטן הכריז על לויקמיה לימפוציטית כרונית (CLL) כהתקדמות הטיפולית של השנה

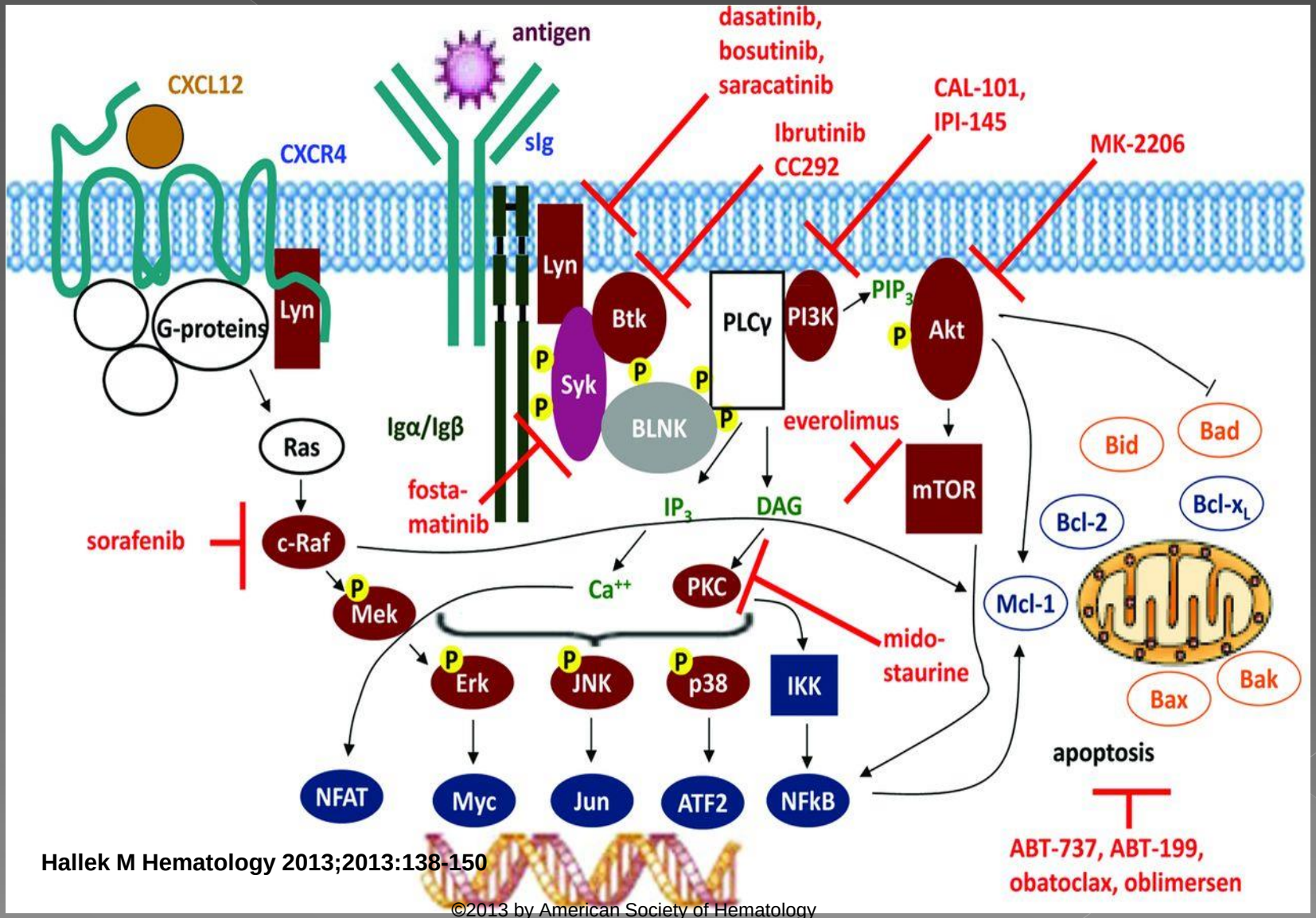


תרופות ביולוגיות

- **תרופה ביולוגית** (המכונה גם "טיפול ביולוגי" או "טיפול ממוקד") הוא שמו של דור חדש של תרופות המפותחות בגישות מודרניות המבוססות על תחומי הביולוגיה המולקולרית.
- התרופות הביולוגיות מפותחות בדרך כלל הודות לפענוח המנגנון המולקולרי הגורם למחלה מסוימת. התרופה הביולוגית ספציפית למנגנון מסוים הגורם למחלה או מחמיר אותה.
- השימוש בתרופות ביולוגיות נפוץ במחלות כגון דלקת פרקים, מחלות אוטואימוניות, סוגים רבים של סרטן, ועוד. חשוב לציין שהתרופות הביולוגיות הן תחום חדש ויקר ברפואה.

ציטוט מוויקיפדיה

מנגניני הישרדות של תאי CLL – סכימה חלקית



Hallek M Hematology 2013;2013:138-150

©2013 by American Society of Hematology

- מנהל התרופות האמריקאי (FDA) ***אישר*** בעשר שנים אחרונות לפחות 7 תרופות חדשות ל-CLL
- במכון לחקר הסרטן האמריקאי (NCI) רשומים כמה עשרות מחקרים קליניים ל-CLL, ממחקרים מוקדמים -פאזה ראשונה ועד מחקרים מתקדמים לקראת רישום ושווק תרופות וטיפולים חדשים למחלה.

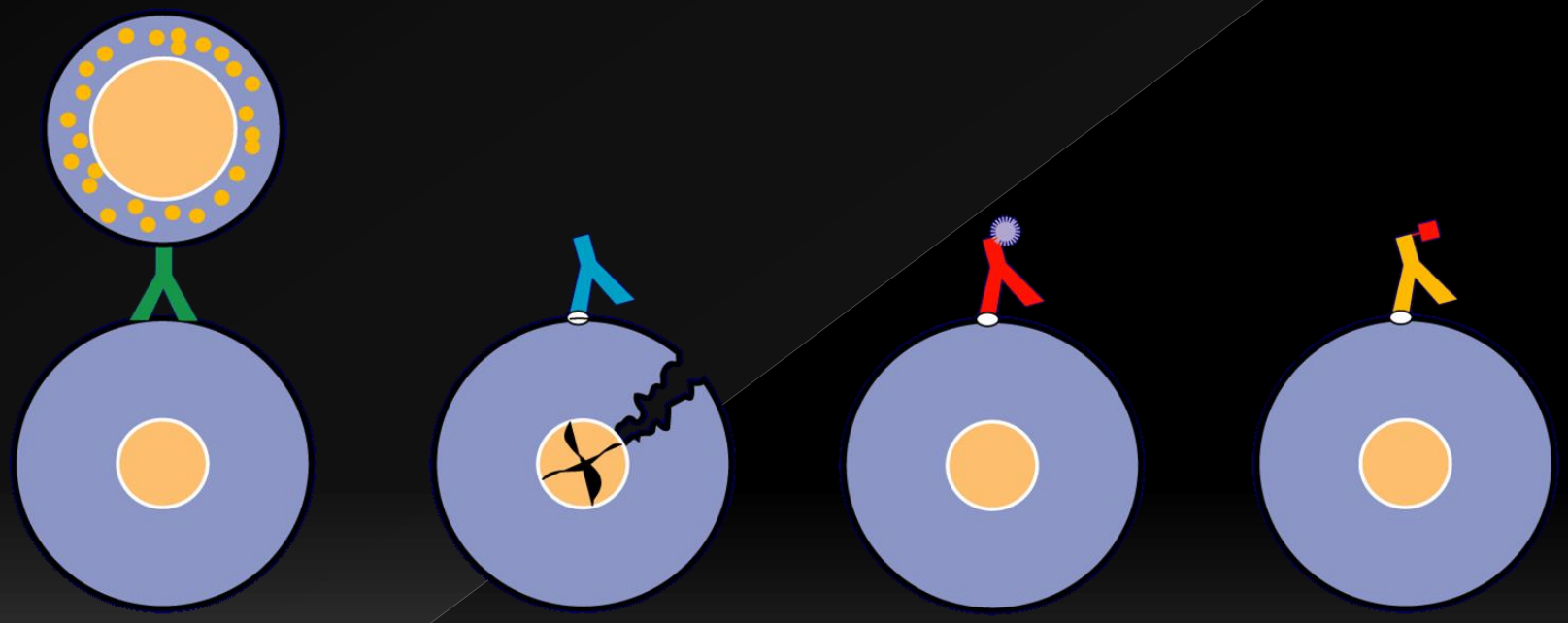
כותרות

- NCCC doctors find effective drug combination to treat chronic lymphocytic leukemia
- FDA grants Breakthrough Therapy Designation for ibrutinib as monotherapy for CLL patients
- TSRI scientists receive NIH grant to create new drug for chronic lymphocytic leukemia

New England Journal of Medicine

- Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia; Richard R. Furman; et al; March 13, 2014
- Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia; John C. Byrd, et al; July 4, 2013
- Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia; John C. Byrd, et al; July 17, 2014
- Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions; Valentin Goede et al; March 20, 2014
- Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia; Andrew W. Roberts, John F. Seymour, M.B., B.S., Ph.D.; January 28, 2016

מנגנוני פעולה של נוגדנים מונוקלונליים:



הפעלת מערכות אחרות, הרס ישיר, הפעלת מנגנון השמדה עצמית, נוגדן קשור לחומר רדיואקטיבי, נוגדן קשור לרעלן

נוגדנים מונוקלונליים

- Anti CD20: Mabthera, Ofatumomab, Obinutuzumab (GA101), Veltuzumab
- Anti CD-19: Medi-551, SAR3419, Blinatumomab (MT-103), XmAb5574(MOR-208)
- Anti CD-37: TRU-016
- Anti CD-23: Lumiliximab
- Anti CD52: Alemtuzumab

Novel drugs for CLL

- Ibrutinib – BTK inhibitor
- Idelalisib – PI3K inhibitor
- Lenalidomide – immune modulator (IMID)
- Alvocidib (flavopiridol) – CDK inhibitor
- HCD-122 – human anti-CD40 monoclonal Ab
- TRU-016 – anti-CD37 IgG fusion protein
- Venetoclax – BCL-2 inhibitor
- Acalabrutinib – BTK Inhibitor

אימונותרפיה

- השתלה מתורם
- CAR-T cells – Chimeric Antigen Receptor-Modified T- cell
- נוגדנים דו-ראשיים
- חיסונים

הגדרה מחדש של מטרת הטיפול

- ריפוי בכל מחיר?
- מחלה כרונית עם טיפול קבוע, איכות ותוכלת חיים רגילות?
- רפואה מותאמת אישית

מחקר קליני

- בוחן שיטות חדשות לטיפול ומניעת סיבוכים, לקבוע יעילות, בטיחות ושיפור תוצאות לעומת הטיפולים הקיימים
- מטרת המחקרים הקליניים לענות על שאלה רפואית ספציפית בתהליך מובנה ומבוקר בדקדקנות
- ההשתתפות היא על בסיס התנדבותי ולאחר הבעת הסכמה מודעת
- החולה יכול להפסיק השתתפותו במחקר בכל זמן מבלי שהטיפול השוטף בו יפגע

עידכונים מאורלנדו – ASH 2019

- מעקב תופעות לוואי ארוכות טווח של איברוטיניב – הפרעות קצב הלב, יתר לחץ דם
- עמידות לתרופות הביולוגיות חדשות
- שילובים של תרופות ביולוגיות עם נוגדנים משיגים תגובות עמוקות וממושכות – אקלברוטיניב עם גזייבה, וונטוקלאקס עם איברוטיניב עם או בלי נוגדן
- תרופות חדשות לחולים שפיתחו עמידות לאיברוטיניב – מולקולות קטנות, ומעכבים חדשים
- התאמה אישית של הטיפול למטופל ולמחלתו

Clinical Trials Resources

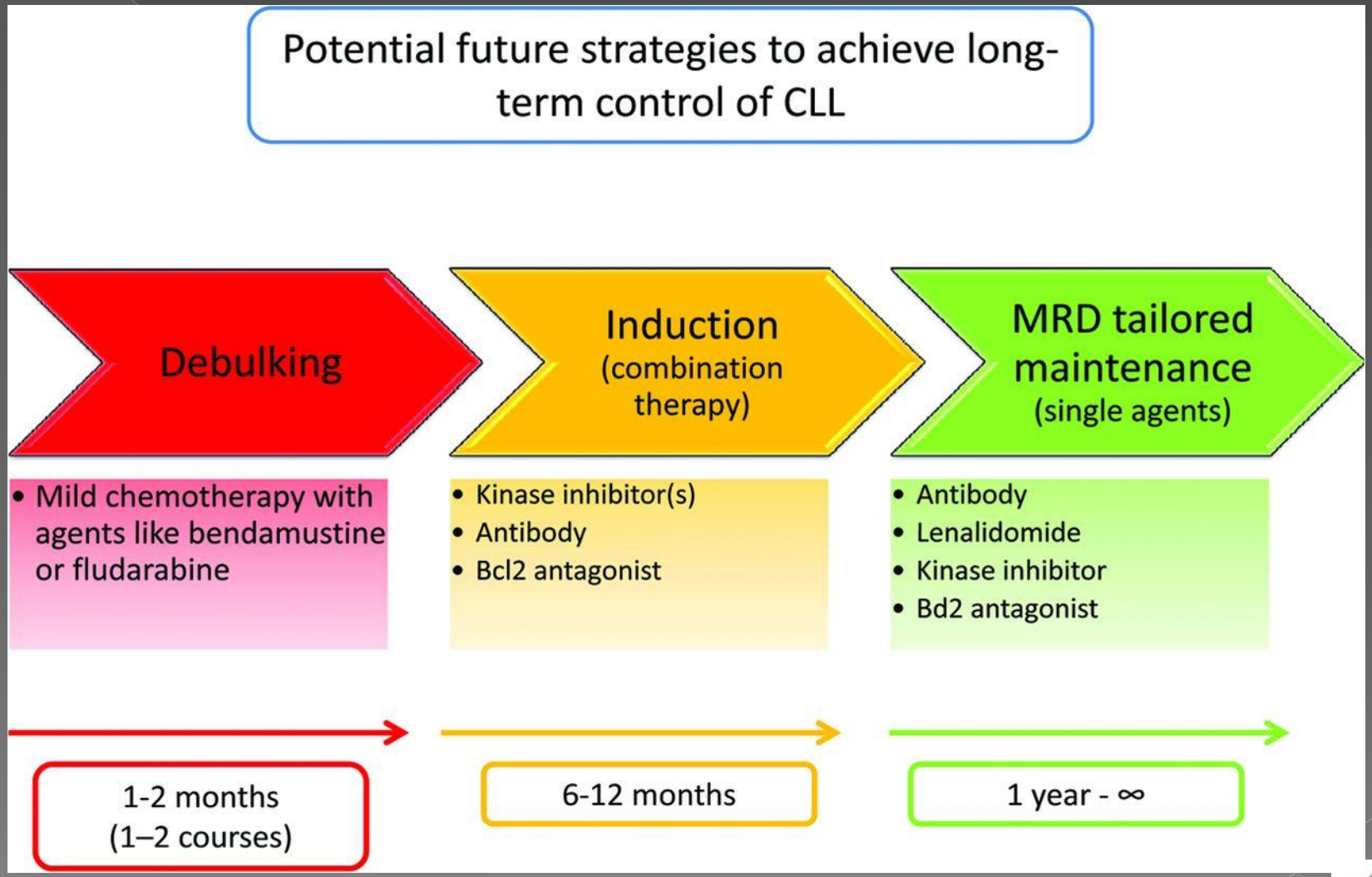
- Coalition of Cancer Cooperative Groups (www.CancerTrialsHelp.org)
- CenterWatch (www.centerwatch.com)
- National Cancer Institute (www.cancer.gov/clinical_trials)
- EmergingMed (www.emergingmed.com)
- Leukemia & Lymphoma Society (www.leukemia-lymphoma.org)

Cancer.Net (www.cancer.net)

- Comprehensive, oncologist-approved cancer information
- Guides to more than 120 types of cancer and cancer-related syndromes
- Coping resources
- Survivorship information
- Cancer information in Spanish
- Weekly feature articles
- The latest cancer news
- For patient information resources, please call 888-651-3038

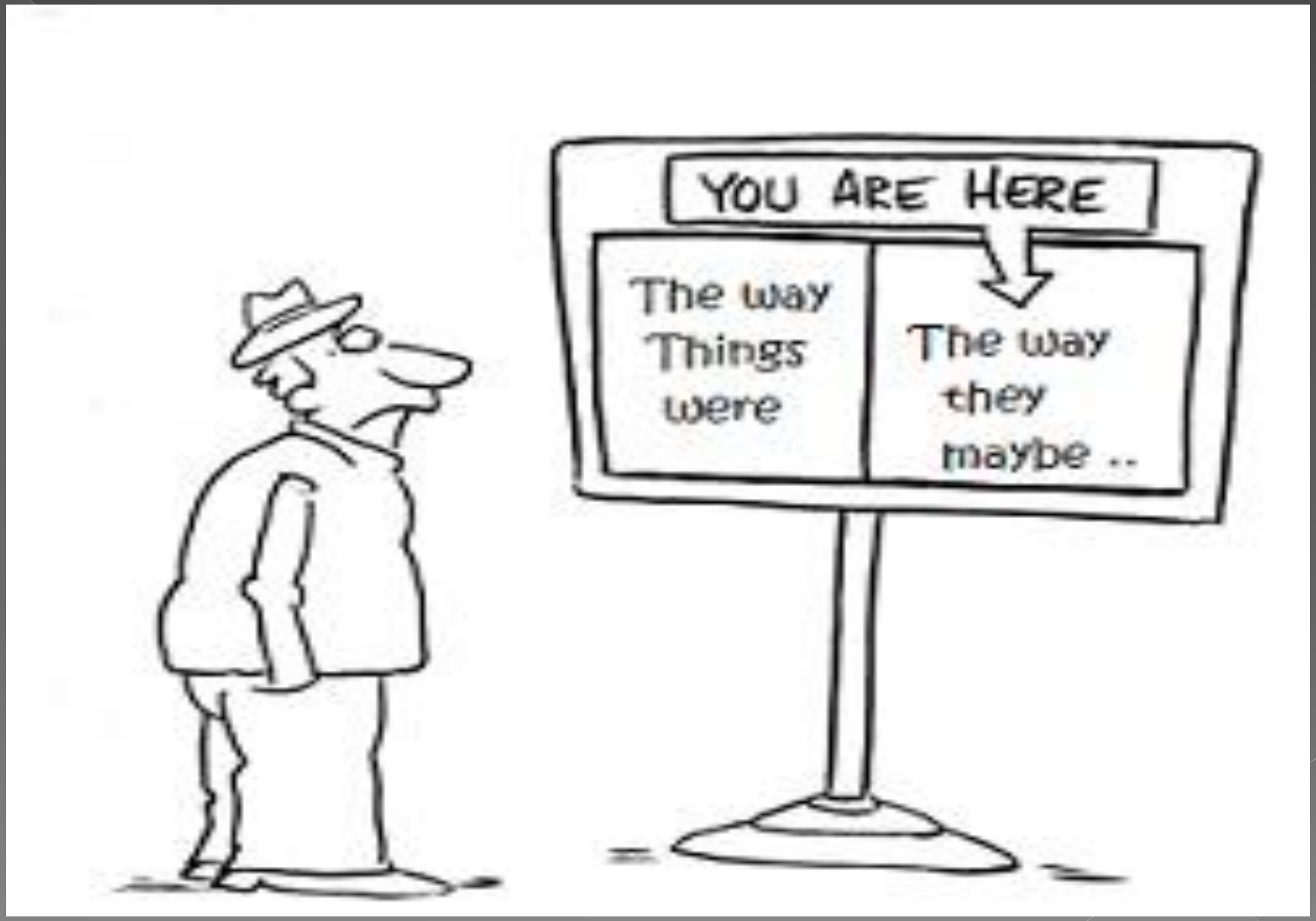
Cancer.Net

Future treatment concept with novel agents.



Hallek M Hematology 2013;2013:138-150

©2013 by American Society of Hematology


YOU ARE HERE
The way Things were
The way they maybe ..