

De behandeling van patiënten (<40 jaar) met een acute lymfatische leukemie

Auteur R. Willemze

Trefwoorden acute lymfatische leukemie, HOVON 70-studie, chemotherapie

(Ned Tijdschr Hematol 2006;3:158-9)

Inleiding

Acute lymfatische leukemie (ALL) is een zeldzame en heterogene ziekte, waarbij de meerderheid van B-celorigine en een minderheid van T-celorigine is. Vijfentwintig procent van alle volwassen ALL-patiënten heeft een ALL van T-celorigine en 73% van die patiënten is man. Het zijn vooral jongere patiënten onder de 35 jaar. De ziekte wordt nogal eens gekenmerkt door de aanwezigheid van een mediastinale massa (60%) en een leukemielokalisatie in het centrale zenuwstelsel (15%).

De overige patiënten hebben een ALL van B-celorigine, voornamelijk van het 'common' of pre-B-celsubtype. Cytogenetische afwijkingen komen regelmatig voor. De belangrijkste afwijking op de volwassen leeftijd is de t(9;22) (Philadelphia-chromosoom), die voorkomt bij 50% van het subtype 'common' ALL.

In de loop der jaren is een groot aantal prognostische factoren onderzocht. De prognose van de patiënten wordt onder andere beïnvloed door de leeftijd, het aantal leukocyten bij de diagnose en de tijd dat het duurt om een complete remissie te bereiken. Er zijn ook speciale immunofenotypes en cytogenetische afwijkingen die een slechte prognose voorspellen.

De traditionele behandeling bestaat uit een remissie-inductiekuur die meestal vincristine, prednison, daunorubicine en asparaginase bevat en leidt tot een completeremissiepercentage van ruim 80%. Over het algemeen volgt dan een aantal consolidatiebehandelingen, waarna een stamceltransplantatie (SCT) of langdurige onderhoudsbehandeling plaatsvindt.

De rol van autologe SCT is nog steeds onduidelijk. Patiënten die in dit stadium van de ziekte de mogelijkheid hebben om getransplanteerd te worden met stamcellen van een familiedonor, lijken een betere prognose te hebben dan zij die geen familiedonor hadden en dus of een autologe SCT ondergingen of een langdurige onderhoudsbehandeling kregen. De HOVON 37-studie liet zowel een ziektevrij als een totaal overlevingsvoordeel zien voor de patiënten met een familiedonor.

De nieuwste ontwikkelingen hebben zich veelal gericht op patiënten met de slechtst denkbare vormen van ALL, zoals de Philadelphia-chromosoompositieve ALL en de rijpe-B-cel-ALL (Burkitt-type). In beide gevallen is aanzienlijke vooruitgang geboekt door de toepassing van nieuwe geneesmiddelen: imatinib in het geval van de Philadelphia-chromosoompositieve ALL en rituximab in het geval van de rijpe-B-cel-ALL. Bij de overige subtypen van ALL (de meerderheid) is de vooruitgang de laatste 20 jaar minder spectaculair geweest.

De prognose voor volwassen ALL-patiënten is inferieur aan die van kinderen met ALL. Slechts een derde van de volwassen patiënten geneest, tegenover meer dan de helft van de kinderen. De verschillen in therapieresultaten worden onder andere verklaard door inferieure dosering van de cytostatica op de volwassen leeftijd en te lange intervallen tussen de kuren die aan volwassen patiënten worden toegestaan, afgezien van een andere biologie van ALL op de kinderleeftijd.

De HOVON 70-studie

De HOVON 70-studie beoogt, door een intensief chemotherapieschema dat vrijwel identiek is aan een schema van de Franse kinderleukemiegroep 'French Acute Lymphoblastic Leukemia' (FRALLE), de prognose van ALL-patiënten tot 40 jaar te verbeteren.

Het behandelingsschema bestaat uit een zeer intensieve inductiekuur, die tot een remissiepercentage van boven de 90% zou moeten leiden. Deze kuur wordt gevolgd door een intensieve consolidatiekuur met andere chemotherapeutica, twee intensificatiekuren, een interfasekuur en een ongeveer een jaar durende onderhoudsbehandeling. Patiënten met een familiedonor mogen ten tijde van de interfasekuur uit het onderzoek worden genomen om een SCT te ondergaan (zie *Figuur 1* op pagina 159).

Het doel van dit haalbaarheidsonderzoek ('feasibility study') is te onderzoeken in hoeverre volwassen patiënten dit intensieve kinderbehandelingsschema kunnen verdragen en waar aanpassingen noodzakelijk zijn. Dit

inductie					consolidatie											
it m	it m	it m			it m					it m						
	d	d	d	d	e					v						
	v	v	v	v	e					v						
1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85				
	a	a	a	a	A	A	A	A		M		M				
					6TG					6MP		m				
intensificatie I					(allogene SCT?)					interfase						
	it m		it m		it m					it m						
	vds	vds	vds		e					v						
	Ad	Ad	Ad		A					M						
	a	a	a	a	6TG					6MP						
	it m	intensificatie II					it m									
	v	schedelbestraling					d					Cy				
	190	197	204	211	218	225	232	239	246	253	260	267	274	281		
		M						a	a	a	A	A	A	A		
											6TG					
	onderhoudsbehandeling					v										
	288	295	302	307	314	321	328	335	342	349	356	363	370	377		
			6MP				6MP				6MP					
			m		m		m		m		m		m			

Figuur 1. Behandelingsschema van de HOVON 70-studie. It m=intrathecaal methotrexaat, d=daunorubicine, v=vincristine, e=etoposide, A=Ara-C, vds=vindeesine, a=L-asparaginase, Ad=adriamycine, TG=thioquanine, MP=6-mercatopurine, m=methotrexaat.

wordt gemeten aan de doseringen van de verschillende cytostatica die gegeven kunnen worden en aan de duur van de intervallen tussen de kuren. De bedoeling is dat beide parameters zo min mogelijk afwijken van de ervaring die verkregen is met dit schema bij kinderleukemie. Aangezien het een haalbaarheidsstudie betreft, zal na een beperkt aantal patiënten de studie weer worden gesloten en een evaluatie worden uitgevoerd. Indien het schema 'haalbaar' blijkt te zijn, al dan niet na enige aanpassingen, zal het gebruikt gaan worden voor een toekomstige, gerandomiseerde studie. Een gerandomiseerde studie voor volwassen ALL-patiënten (<40 jaar) kan niet alleen in Nederland plaatsvinden, aangezien er daarvoor te weinig patiënten in de betreffende leeftijdsklasse zijn. Het zal een intergroepstudie moeten worden, waarbij aan een gezamenlijke studie met de Italiaanse leukemiegroep 'Gruppo Italiano per le Malattie Ematologiche dell'Adulto' (GIMEMA) en de leukemiegroep van de 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) wordt gedacht.

Conclusie

De HOVON 70-haalbaarheidsstudie doet een po-

ging om de goede resultaten die behaald zijn bij de behandeling van ALL-patiënten op de kinderleeftijd te imiteren bij volwassen ALL-patiënten met een intensief pediatrisch behandelingsschema. Wanneer dit schema, al dan niet met aanpassingen, toepasbaar blijkt bij patiënten tot 40 jaar, behoort een gerandomiseerde studie met 2 andere Europese coöperatieve leukemiegroepen tot de mogelijkheden.

Ontvangen 22 maart 2006, geaccepteerd 9 juni 2006.

Correspondentieadres

Prof. dr. R. Willemze, internist

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden
E-mailadres: r.willemze@lumc.nl

Belangenconflict: niet gemeld.
Financiële ondersteuning: niet gemeld.