

Preventie van resistentie bij chronische myeloïde leukemie: de rol van combinatie-therapie

Prevention of resistance in chronic myeloid leukemia: the role of combination therapy

Auteur W. Deenik

Trefwoorden *ABCB-1 multidrugresistentie (MDR1)-gen, chronische myeloïde leukemie, combinatie-therapie, imatinib, resistentie*

Keywords *ABCB-1 multidrug resistance (MDR1) gene, chronic myeloid leukemia, combination therapy, imatinib, resistance*

Samenvatting

Op 15 januari 2010 promoveerde mevrouw drs. W. Deenik aan de Erasmus Universiteit van Rotterdam op het promotieonderzoek, getiteld 'Prevention of resistance in chronic myeloid leukemia: the role of combination therapy', onder begeleiding van promotor de heer prof. dr. J.J. Cornelissen, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven.

(*Ned Tijdschr Hematol 2010;7:35-7*)

Summary

The 15th of January 2010 Ms W. Deenik defended her thesis at the Erasmus University Rotterdam, entitled 'Prevention of resistance in chronic myeloid leukemia: the role of combination therapy', under supervision of promotor prof. dr. J.J. Cornelissen, Erasmus Medical Centrum Rotterdam. The most important findings of her investigation are summarized in this report.

Inleiding

Chronische myeloïde leukemie (CML) is een klonale stamcelziekte, die gekenmerkt wordt door het zogenoemde philadelphia-chromosoom. Dit afwijkende chromosoom (nummer 22) ontstaat door een wederkerige translocatie tussen de lange armen van de chromosomen 9 en 22. Als gevolg van deze translocatie ontstaat er een kankergen, dat codeert voor een enzym (BCR-ABL) met verhoogde kinaseactiviteit, waarbij eiwitten met een tyrosine in de peptidenvolgorde gefosforyleerd worden en daarmee aan activiteit kunnen winnen. De kinaseactiviteit van dit enzym bleek krachtig geremd te kunnen worden door een speciaal daartoe ontworpen medicament, imatinib, dat specifiek bindt aan het enzym ABL. De behandeling met imatinib heeft een revolutie betekend in de behandeling van patiënten met CML

in eerste chronische fase, waarbij de geschatte overleving momenteel rond de 80-90% is op 6-7 jaar na starten van de behandeling.¹

Resistentie tegen imatinib

Er zijn echter patiënten die minder goed op de behandeling reageren en direct (primaïr) resistent zijn, of na een initiële respons deze respons verliezen en in tweede instantie (secundair) resistent blijken tegen imatinib. Er zijn verschillende mechanismen ontdekt, die resistentie tegen imatinib kunnen veroorzaken. Belangrijke mechanismen zijn onder meer: mutaties in het *BCR-ABL*-kinasedomein, *BCR-ABL*-genamplificatie en overexpressie, klonale evolutie, multidrugresistentie en andere mechanismen die het metabolisme van imatinib beïnvloe-

den.² Een van de strategieën om resistentie tegen imatinib te voorkomen is combinatietherapie. De belangrijkste vraag van dit proefschrift was of de toevoeging van cytarabine aan imatinib, de behandelingsresultaten verbetert bij patiënten met CML in de eerste chronische fase.

Intensificatie met cytarabine

De HOVON 51-studie onderzocht de haalbaarheid en effectiviteit van 4 verschillende doseringen imatinib (200, 400, 600 of 800 mg) in combinatie met 2 kuren cytarabine (200 of 1000 mg/m², dag 1-7 intraveneus) bij patiënten met CML in eerste chronische fase. Deze studie had een zogenaamd haalbaarheidskarakter, waarbij opeenvolgende groepjes patiënten een steeds wat hogere dosis combinatietherapie kregen, als het voorafgaande dosisniveau veilig was gebleken. Alle dosiscombinaties bleken goed haalbaar, echter de lagere dosering cytarabine bleek geschikter, vanwege de uitstekende verdraagbaarheid en de poliklinische toepasbaarheid.³ Qua effectiviteit bleek 89% van de patiënten een complete cytogenetische respons 5 jaar na start van de behandeling te hebben ontwikkeld en 53% zelfs een complete moleculaire respons (CMR).⁴ De 5-jaars-overleving en progressievrije overleving waren respectievelijk 96% en 92%. Patiënten, die een hogere dosering kregen van imatinib dan wel van cytarabine, toonden betere resultaten. Vooral de patiënten, die een moleculaire respons bereikten, lieten uitzonderlijke resultaten zien, waaronder het volledig uitblijven van ziekteprogressie.

Moleculaire resistentie en P-glycoproteïne

Hoewel de moleculaire respons in de HOVON 51-studie hoog was, bereikten ongeveer 40-50% van de patiënten geen CMR. Persisterende restziekte op moleculair niveau wordt ook wel moleculaire resistentie genoemd en eerder is gesuggereerd dat deze veroorzaakt zou kunnen worden door niet-actieve, 'quiescent', CML-stamcellen. Stamcellen brengen het eiwit P-glycoproteïne (P-gp) tot expressie, dat bepaalde medicamenten, waaronder ook imatinib actief de cel uit kan pompen. Ook CML-stamcellen brengen P-gp tot expressie. P-gp wordt gecodeerd door het *ABCBI-multidrugresistentie (MDR1)*-gen, waarvan een aantal varianten bekend zijn. De 3 meest voorkomende 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs) van het *ABCBI*-gen (C1236T, G2677T/A en C3435T) werden geanalyseerd bij patiënten in

de HOVON 51 die 800 mg imatinib kregen. Vervolgens werd onderzocht of deze SNPs geassocieerd waren met moleculaire resistentie. De kans op het ontwikkelen van een moleculaire respons bleek sterk afhankelijk van het SNP-genotype. Vooral het TT-genotype van alle 3 de SNPs bleek geassocieerd met moleculaire resistentie, welke waarschijnlijk het best verklaard kan worden met het 2677TT-genotype, daar dit genotype geassocieerd is met verhoogde pompactiviteit van P-gp. De resultaten van deze studie suggereren een rol voor P-gp in de moleculaire resistentie bij CML-patiënten, die met een hogere dosis imatinib behandeld worden.

Differentiatie van benige en maligne stamcellen door middel van flowcytometrie

Een nieuwe methode om in het laboratorium onderscheid te kunnen maken tussen normale stamcellen en CML-stamcellen maakt gebruik van antistoffen, die oppervlakte-eiwitten herkennen, welke verschillend tot expressie komen bij normale en CML-stamcellen en vervolgens met een flowcytometer zichtbaar kunnen worden gemaakt. Het bleek dat CML-stamcellen zich onderscheiden van normale stamcellen door een hogere CD34- en CD45-expressie en een andere wijze van lichtverstrooiing. Bovendien bleken deze maligne stamcellen ook andere merkereiwitten, zoals CD7, CD11b en CD56 tot expressie te brengen. Deze komen eigenlijk niet voor op normale stamcellen en bleken nuttig bij de differentiatie ten opzichte van normale stamcellen. Na selectie van verschillende stamcelpopulaties op basis van de gevonden expressiepatronen, bleek dat de populaties met aberrante expressie ook voornamelijk cellen met het philadelphiachromosoom bevatten. Vervolgens werden van geselecteerde populaties ook langetermijnkweken verricht, waarna chromosoomanalyse aanvullend bewijs leverde voor het maligne stamcelkarakter. Deze resultaten suggereren dat analyse door middel van een beperkt panel van antistoffen het mogelijk maakt om met behulp van de flowcytometer maligne en normale stamcellen van elkaar te onderscheiden bij CML-patiënten.

Conclusie

De resultaten van de HOVON 51-studie suggereren dat cytarabine bijdraagt aan de effectiviteit van imatinib, daar met imatinib monotherapie niet eerder dergelijke snelle, hoge moleculaire responspercentages werden gerapporteerd. Een hogere CMR kan

betekenen dat mogelijk meer patiënten met imatinib de behandeling kunnen stoppen zonder terugkomst van de ziekte. De echte bijdrage van het toevoegen van cytarabine aan imatinib wordt momenteel onderzocht in een prospectieve fase III-studie, waarin de combinatie van imatinib met cytarabine vergeleken wordt met imatinib monotherapie (HOVON 78-studie). Technieken als SNP-analyse kunnen mogelijk een bijdrage leveren aan de identificatie van hoogrisicopatiënten. Daarentegen kan flowcytometrie van stamcellen mogelijk behulpzaam zijn om nog nauwkeurigere behandelingsresultaten te kunnen meten en eventueel ook bij evaluatie van stamcelgerichte therapie. Mogelijk dat in de toekomst een groter deel van de patiënten met CML genezen kan worden zonder allogene stamceltransplantatie.

Referenties

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
2. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-80.
3. Deenik W, Van der Holt B, Verhoef GE, Smit WM, Kersten MJ, Kluin-Nelemans HC, et al. Dose-finding study of imatinib in combination with intravenous cytarabine: feasibility in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;111:2581-8.
4. Deenik W, Janssen JJ, Van der Holt B, Verhoef GE, Smit WM, Kersten MJ, et al. Efficacy of escalated imatinib and cytarabine in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. Result of the Dutch Belgian HOVON-51 study. *Haematologica* 2009; e-pub ahead of print.

Ontvangen 6 januari 2010, geaccepteerd 11 januari 2010.

Correspondentieadres

Mw. dr. W. Deenik, internist-hematoloog

Tergooiziekenhuizen, locatie Blaricum en Hilversum
Rijksstraatweg 1
1261 AN Blaricum
Tel.: 035 539 80 00
E-mailadres: wdeenik@tergooziekenhuizen.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.