

HOVON 138-studie: gerandomiseerde studie bij patiënten met hoogrisico acute promyelocyttaire leukemie (APL) met ATRA en ATO

HOVON 138 study: randomized study in patients with high risk acute promyelocyte leukemia (APL) with ATRA and ATO

prof. dr. E. Vellenga

SAMENVATTING

De combinatie ATRA en arsenicumtrioxide (ATO) is nu de standaardbehandeling voor APL-patiënten met een lage/intermediaire risicoscore. Binnen een Europees samenwerkingsverband wordt nu onderzocht in hoeverre een kortdurende behandeling met chemotherapie in combinatie met ATO en ATRA tot betere therapieresultaten leidt dan de standaardbehandeling met chemotherapie en ATRA bij hoogrisico-APL-patiënten, de zogenoemde APOLLO-studie.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:37-9)

SUMMARY

The combination ATRA and arsenic trioxide (ATO) now is the standard treatment for APL-patients with a low/intermediate risk score. At present, a short term treatment with chemotherapy in combination with ATO and ATRA will be investigated within a European consortium, to define whether this leads to better therapy results, compared with the standard treatment with chemotherapy and ATRA in high-risk APL-patients (APOLLO study).

INLEIDING EN ACHTERGROND

Binnen de WHO-classificatie is acute promyelocyttaire leukemie (APL) een aparte entiteit door de kenmerkende translocatie tussen chromosoom 15 en 17. Gedurende de laatste decennia zijn er sterke verbeteringen opgetreden in de behandelresultaten door betere patiëntselectie als wel door verbeterde behandelmethoden. Het is gebleken dat op basis van het leukocyten- en trombocytenaantal in het bloed bij presentatie van de ziekte, patiënten kunnen worden gecategoriseerd in een laag- (leukocyten $\leq 10 \times 10^9/l$, trombocyten $\geq 40 \times 10^9/l$), intermediair- (leukocyten $\leq 10 \times 10^9/l$, trombocyten $\leq 40 \times 10^9/l$) of hoogrisicogroep (leukocyten $> 10 \times 10^9/l$). Deze risicostatificatie heeft prognostische betekenis. Ook zijn door het aanpassen van behandelingen aan de risicogroep, de uitkomstresultaten per groep nog verder verbeterd. Minder

intensieve behandeling met antracyclines voor de laag/intermediair-risicogroep en toevoeging van cytarabine bij de hoogrisicogroep.¹⁻³ Bij al deze risicogroepen vormt retinoïnezuur (ATRA) een centraal punt in het totale behandelingschema. De toevoeging van ATRA heeft geleid tot een significante verbetering in overleving.

BEHANDELING VAN LAAG- EN INTERMEDIAR-RISICO-APL-PATIËNTEN

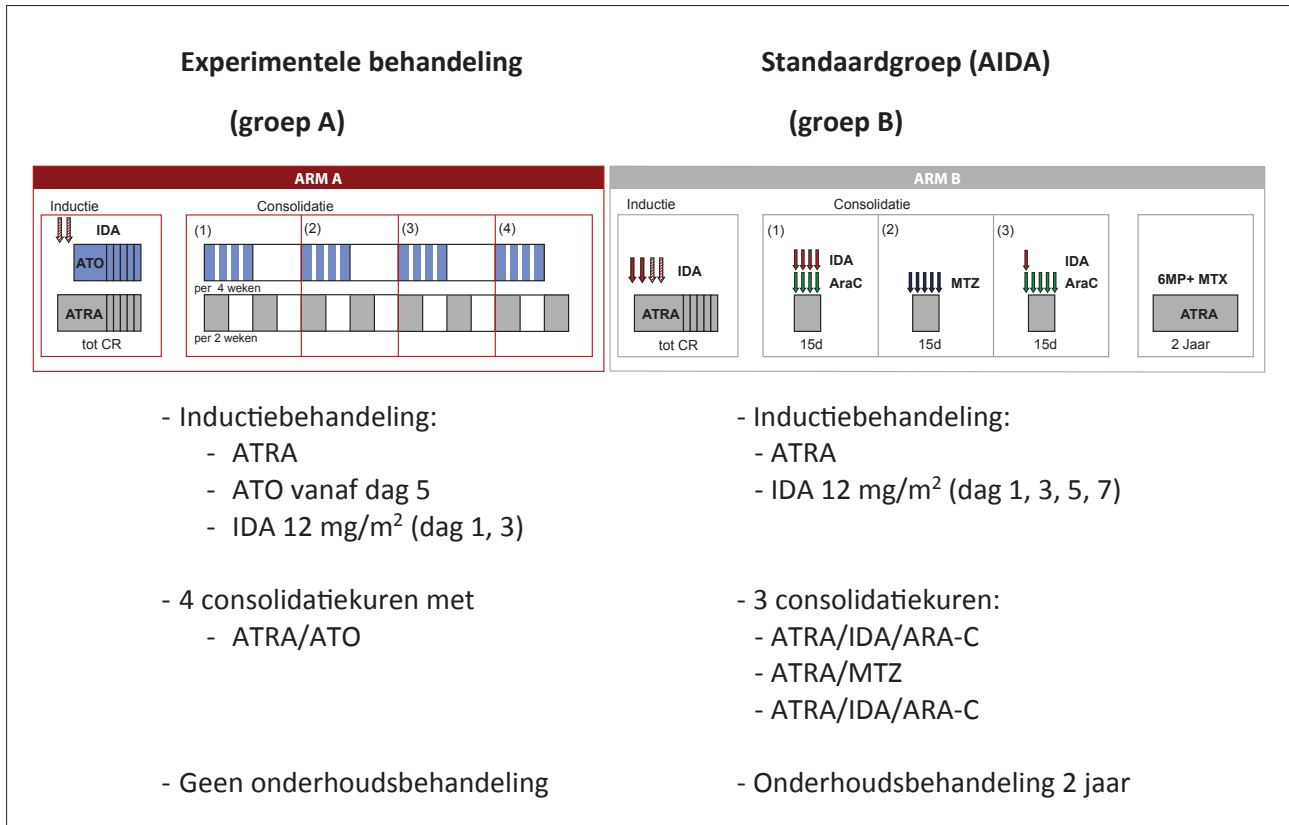
Een ander medicament dat grote waarde blijkt te hebben op de behandelresultaten van APL-patiënten is arsenicumtrioxide (ATO). Uit laboratoriumonderzoek blijkt dat ATO een ander aangrijpingspunt op de APL-cel heeft dan ATRA. ATRA is in farmacologisch relevante concentraties verantwoordelijk voor de afbraak van het promyelocyte/retinoïde

Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Hematologie, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 17 61, e-mailadres: e.vellenga@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling met ATO, ATRA en chemotherapie, gerandomiseerde trial, hoogrisico acute promyelocyttaire leukemie (APL)

Keywords: high-risk acute promyelocytic leukemia (APL), randomized trial, treatment with ATO, ATRA and chemotherapy



FIGUUR 1. Opzet HOVON 138-studie.

IDA=idarubicine, MTZ=mitoxantron, ARA-C=cytosar, 6MP=6-mercaptopurine, MTX=methotrexaat, ATO=arsenicumtrioxide.

receptor- α (PML/RAR- α)-complex door het proteasoom. ATO bewerkstelligt degradatie van het fusieproduct door directe afbraak van het PML-eiwit.⁴ De combinatie van ATRA en ATO heeft daarom een synergistisch effect op de afbraak van het PML/RAR- α -complex en forceert daardoor de uitrijping van APL-blasten. Deze resultaten worden nu ook bevestigd in patiëntstudies. In 2013 werd de eerste gerandomiseerde studie gepubliceerd waarbij een vergelijking is gemaakt tussen de standaardbehandeling met ATRA en chemotherapie vs. ATRA- en ATO-behandeling bij APL-patiënten met een lage/intermediaire risicoscore.⁵ Een significante verbetering van de ziektevrije periode als wel overleving werd aangetoond voor patiënten in de ATRA- en ATO-groep. Deze voordelen bleven ook bestaan bij een langere follow-up met een mediane follow-upduur van 40 maanden.⁶ De ziektevrije overleving was hierbij 97%. Vergelijkbare resultaten zijn ook beschreven in een andere studie met ATRA en ATO die werd uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk.⁷ Bovendien omvatte deze studie patiënten behorend tot de hoogrisicogroep. In deze studie werd een significant verlaagd recidiefpercentage aangetoond in de met ATRA en ATO behandelde groep zónder dat er een verschil in overleving kon worden aangetoond. Samenvattend duiden deze

gegevens erop dat de behandeling met ATRA en ATO de nieuwe standaard is voor behandeling van laag-/intermediair-risico-APL-patiënten. De schema's die in beide studies werden toegepast, verschillen in duur en dosis enigszins, maar bestaan in beide studies uit een inductiefase gevolgd door een consolidatiefase bij het bereiken van een cytologische remissie. In tegenstelling tot voorafgaande protocollen wordt geen onderhoudsbehandeling gegeven, noch is profylaxe van het centraal zenuwstelsel nodig. Dit doordat ATO ook penetreert in de liquor.

BEHANDELING VAN HOOGRISICO-APL-PATIËNTEN, DE HOVON 138-STUDIE (APOLLO-STUDIE)

Gezien de gunstige resultaten bij patiënten met de laag/intermediair-risicoscore is de vraag gesteld of ook vergelijkbare resultaten te behalen zijn met ATRA en ATO voor de hoogrisico-APL-patiënten. Deze groep heeft de minst gunstige vooruitzichten met het hoogste recidiefpercentage, ondanks toevoeging van cytarabine aan het behandelingschema. Meestal is directe behandeling vereist door de hoogte van het leukocytenaantal bij presentatie. Deze subgroep is echter klein en omvat maar 25% van het totaal aan APL-patiënten. Dit heeft

ertoe geleid dat er een internationaal samenwerkingsverband is opgestart met een groot aantal Europese leukemiewerkgroepen. Binnen dit samenwerkingsverband wordt een gerandomiseerde studie uitgevoerd waarbij een vergelijking wordt gemaakt tussen de standaardbehandeling met chemotherapie en ATRA voor hoogrisico-APL versus kortdurende behandeling met chemotherapie, gevolgd door ATRA en ATO tijdens inductie- en consolidatiefase, de zogenoemde APOLLO-studie (A randomized Phase III study to compare arsenic trioxide (ATO) combined to ATRA and idarubicin versus standard ATRA and anthracycline-based chemotherapy (AIDA regimen) for patients with newly diagnosed, high-risk acute promyelocytic leukemia). De inclusie betreft hoogrisico-APL-patiënten in de leeftijdscategorie tussen 18-65 jaar met adequate hart-, nier- en leverfunctie. APL-patiënten met een behandeling met chemotherapie in de voorgeschiedenis, de zogenoemde secundaire APL's, kunnen niet participeren in deze studie. Om direct met de behandeling te kunnen starten, kunnen alle patiënten direct worden behandeld met ATRA en chemotherapie (idarubicine, zie *Figuur 1*, pagina 38). Tijdens de eerste drie dagen van deze behandeling kunnen patiënten vervolgens worden gerandomiseerd; in totaal 280 patiënten. De randomisatie vindt plaats in Dresden van waaruit de centrale aansturing van de studie plaatsvindt. Aangezien APL een relatief kleine subgroep van AML is, zal de studie in een beperkt aantal centra in Nederland en België worden geopend (zie HOVON-website). Bekende bijwerkingen van de ATRA- en ATO-combinatie zijn: differentiatiesyndroom, leverproefstoornissen, ECG-afwijkingen zich uitend in verlengde QT-tijd. Om de ernst en duur van het differentiatiesyndroom te voorkomen of te beperken worden alle patiënten gedurende 21 dagen behandeld met prednison en wordt het leukocytenaantal lager dan $10 \times 10^9/l$ gehouden (zo nodig met toevoeging van hydroxyureum). Om de hartgeleidingsstoornissen zo goed mogelijk te voorkomen is goede monitoring door middel van ECG en bepaling van serumkalium en magnesiumspiegels van belang.

CONCLUSIE

Door middel van de APOLLO-studie zal de belangrijke vraag worden beantwoord of de combinatie ATRA en ATO effectiever is dan de standaardbehandeling met ATRA en intensieve chemotherapie bij hoogrisico-APL-patiënten. Hierdoor kan de expositie aan chemotherapie bij deze patiëntengroep sterk worden gereduceerd.

REFERENTIES

1. Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, et al. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol* 2015;94(8):1347-56.
2. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115(25):5137-46.
3. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood* 2008;112(8):3130-4.
4. Chen SJ, Zhou GB, Zhang XW, et al. From an old remedy to a magic bullet: molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia. *Blood* 2011;117(24):6425-37.
5. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(2):111-21.
6. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):605-12.
7. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1295-305.

ONTVANGEN 28 AUGUSTUS 2017, GEACCEPTTEERD 8 NOVEMBER 2017.