

HOVON 102: toevoeging van clofarabine aan standaard remissie-inductie chemotherapie bij patiënten jonger dan 65 jaar met acute myeloïde leukemie en myelodysplastisch syndroom (RAEB met IPSS $\geq 1,5$)

HOVON 102: clofarabine in combination with standard remission-induction chemotherapy in patients aged 18–65 years with acute myeloid leukemia or myelodysplasia (RAEB with IPSS ≥ 1.5)

Auteurs G.J. Ossenkoppele en B. Löwenberg

Trefwoorden acute myeloïde leukemie, clofarabine, HOVON 102, myelodysplastisch syndroom

Keywords acute myeloid leukemia, clofarabine, HOVON 102, myelodysplasia

Samenvatting

Dit artikel beschrijft de start van de nieuwe HOVON acute myeloïde leukemie (AML) gerandomiseerde studie (HOVON 102), waarin het effect van toevoeging van clofarabine aan de standaard remissie-inductie chemotherapie bij patiënten (leeftijd 18–65 jaar) met AML of myelodysplastisch syndroom (RAEB met een IPSS $\geq 1,5$), die niet eerder werden behandeld, wordt onderzocht.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:69–71)

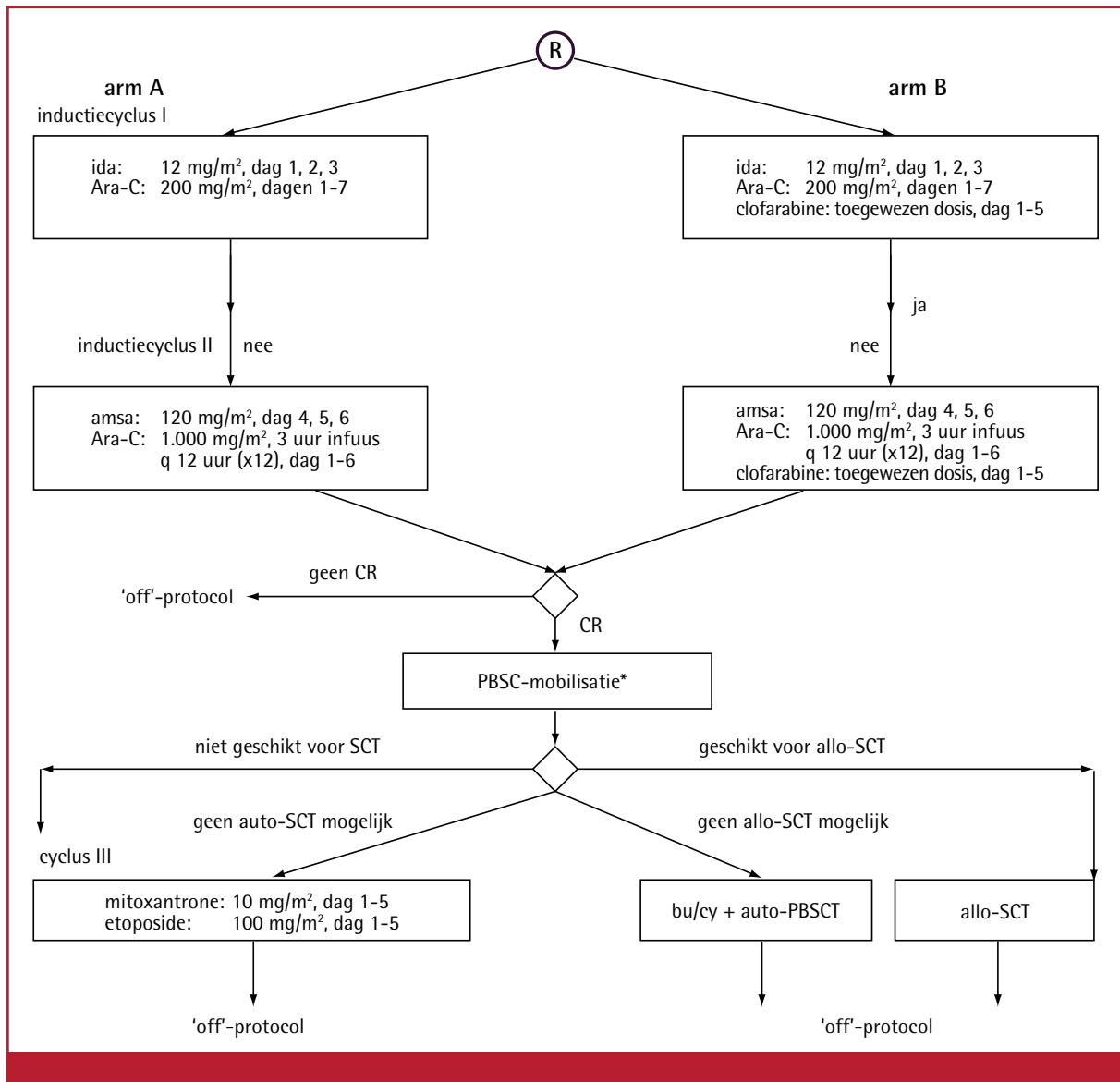
Summary

This article describes the launch of a new HOVON AML randomized study (HOVON 102) with a run-in feasibility phase to assess the added value of clofarabine in combination with standard remission-induction chemotherapy in patients aged 18–65 years with previously untreated acute myeloid leukemia (AML) or myelodysplasia (MDS) (RAEB with IPSS ≥ 1.5).

Inleiding

Standaardtherapie voor patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) of hoog risico myelodysplastisch syndroom (MDS) bestaat uit een combinatie van een anthracycline (daunorubicine of idarubicine) en een antimetabool (cytosine-arabinoside). Bij patiënten onder de 60 jaar wordt hier een percentage complete remissies mee bereikt van 70–80%. Helaas bedraagt de totale overleving maar 40–50%, onder andere omdat een groot deel van de patiënten uiteindelijk een recidief ontwikkeld. Op basis van onder andere het

cytogenetisch profiel kunnen groepen onderscheiden worden met een gunstige (AML met t(8;21) en inv(16)), een slechte (complexe cytogenetische afwijkingen, zoals deleties van chromosoom 5/7 en afwijkingen aan chromosoom 3, met een overleving van 25%) en een intermediaire prognose (overige). Deze laatste groep is het grootst (70% van de AML-patiënten) met een overleving van circa 35%. Een recente HOVON/SAKK-studie, waarin 1975 patiënten uit 4 opeenvolgende studies werden geanalyseerd, heeft geleid tot een verbeterde prognostische score gebaseerd



Figuur 1. Schema van de HOVON 102-studie. *=*tenzij bekend als laagrisico of allo-SCT wordt ondergaan*. *ida*=idarubicine, *Ara-C*=cytosine arabinoside, *amsa*=amsacrine, *CR*=complete remissie, *PBSC*=perifere bloedstamcellen, *SCT*=stamceltransplantatie, *allo-SCT*=allogene stamceltransplantatie, *bu/cy*=busulfan/cyclofosfamide, *auto-PBSCT*=autologe perifere bloedstamceltransplantatie.

op het zogenoemde monosomale karyotype (MK). Wanneer 2 of meer monosomiën aanwezig zijn, dan is de algehele overleving ('overall survival'; OS) slechts $3\% \pm 2$. Hyperploïdie of verlies van een sexchromosoom (-X, -Y) had geen invloed op de prognose. Een structurele chromosomale afwijking in aanwezigheid van 1 autosomale monosomie leidt tot eenzelfde slechte prognose (OS $4\% \pm 2$). Het MK geeft een betere prognostische voorspelling van overleving dan het complexe karyotype, gedefinieerd als ten minste 3 niet-gerelateerde chromosomale afwijkingen. Introductie van het MK leidt aldus tot een onderscheiding van 2 nieuwe cytogenetische groepen, bestaande uit

een MK-negatieve (OS: $26\% \pm 2$) en een MK-positieve groep (OS: $4\% \pm 1$).

Ook zijn allerlei andere genetische markers belangrijk geworden voor de prognose. Voorbeelden hiervan zijn: *FLT3/ITD*-mutaties, *EVII*-overexpressie, *NPM1*-mutaties en *CEBPA*-mutaties. Deze genetische biomarkers worden in deze HOVON 102-studie als prognostische markers gebruikt, waarbij bijvoorbeeld *CEBPA*-mutaties in dezelfde gunstige prognostische groep worden geclassificeerd als de 'core binding factor'-AMLs, terwijl *EVII*-overexpressie leidt tot eenzelfde slechte prognose als MK-positieve AMLs.

Het is dus duidelijk uit bovenstaande gegevens dat de huidige therapie van AML, zeker in sommige subfracties van patiënten, verbetering behoeft. Een van de manieren om te proberen dat te bewerkstelligen is de introductie van nieuwe middelen aan de bestaande therapie. Een van die nieuwe middelen is clofarabine.

Clofarabine

Clofarabine (2-chloro-9-[2'-deoxy-2'-fluoro-β-D-arabinofuranosyl]adenine; Cl-F-ara A; CAFdA) is een tweede generatie purine nucleoside analoog. Het werd ontworpen om de beperkingen te overwinnen en de goede eigenschappen te behouden van zowel fludarabine en cladribine. De chloorgroep op positie 2 van adenine zorgt voor resistentie tegen degradatie door het enzym adenosine deaminase.

Het primair cytotoxische effect van clofarabine wordt toegeschreven aan de remming van DNA-synthese en -herstel. In vergelijking tot cladribine en fludarabine remt het ribonucleotide reductase en DNA-polymerase beter. Het toegenomen cytotoxische effect van clofarabine is toe te schrijven aan de inductie van de apoptotische signaaltransductieroute door beschadiging van de integriteit van de mitochondriale membraan.

Ervaringen met clofarabine bij AML

In meerdere fase I/II-studies, zowel in relapse als bij onbehandelde patiënten met AML, is de veiligheid en effectiviteit van clofarabine als monotherapie aangetoond. De combinatie van clofarabine met cytosine arabinoside, al of niet tesamen met idarubicine, is in meerdere fase II-studies getest bij patiënten met een primaire refractaire en/of recidief AML. Op basis van de gegevens uit deze studies wordt in deze HOVON 102-studie clofarabine in deel A van de studie gestart met een dosering van 10 mg/m² intraveneus in combinatie met idarubicine (kuur 1) of amsacrine (kuur 2) en cytosine arabinoside (Ara-C) (kuur 1+2). Als deze dosering veilig gebleken is, worden nog 2 andere doseringen getest (15 en 20 mg/m² intraveneus). Afhankelijk van de uitkomst van deel A zal deel B starten met de geselecteerde dosis clofarabine uit deel A van de studie. Het betreft een gerandomiseerd onderzoek dat uitkomst ('event free survival'; EFS) van standaardinductiechemotherapie vergelijkt met dezelfde therapie, waaraan clofarabine op dag 1-5 aan beide cycli wordt

toegevoegd. Het schema van de studie is weergegeven in *Figuur 1*.

In deze internationale prospectieve multicentrische studie zullen prospectief de genetische aberranties onderzocht worden en wordt genexpressieprofiel en detectie van minimale residuale ziekte door middel van flowcytometrie, en waar mogelijk kwantitatieve 'polymerase chain reaction', bij alle patiënten uitgevoerd. Alle patiënten krijgen 2 cycli chemotherapie als inductie, waarna op basis van het prognostisch risicoprofiel een derde chemotherapiecyclus, autologe dan wel allogene stamceltransplantatie volgt. In totaal zullen 800 patiënten geïncludeerd worden in Nederlandse, Zwitserse, Belgische en Noorse deelnemende centra. Dit is een belangrijke studie omdat naast de effectiviteit van een nieuw geneesmiddel ook belangrijke translationele studies verricht worden die het inzicht in de biologie van de ziekte zullen doen toenemen.

Ontvangen 3 februari 2010, geaccepteerd 18 februari 2010.

Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel.: 020 444 26 04
E-mailadres: g.ossenkoppele@vumc.nl

Dhr. prof. dr. B. Löwenberg, internist-hematoloog

Erasmus MC
Afdeling Hematologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.