

HOVON 78: prospectief gerandomiseerd onderzoek naar de combinatie van imatinib en cytarabine in vergelijking met imatinib alleen

Auteurs G.J. Ossenkoppele en J.J. Cornelissen

Trefwoorden chronische myeloïde leukemie, cytarabine, HOVON 51, HOVON 78, imatinib

(*Ned Tijdschr Hematol* 2007;4:70-1)

Inleiding

Chronische myeloïde leukemie (CML) is een myeloproliferatieve aandoening van een multipotente voorlopercel, die wordt gekenmerkt door een reciproque translocatie tussen de lange armen van chromosoom 9 en 22, die resulteert in de juxtapositie van het *abelson (abl)*-proto-oncogen op chromosoom 9 met het '*breakpoint cluster region*' (*bcr*)-gen dat achterblijft op chromosoom 22. Dit resulteert in de vorming van een nieuw *bcr-abl*-gen op chromosoom 22. Het nieuw gevormde fusiegen codeert voor een BCR-ABL-eiwit met constitutieve tyrosinekinaseactiviteit dat in het geval van CML geen blokkade in de differentiatie veroorzaakt, maar wel een toegenomen proliferatie en levensvatbaarheid van myeloïde cellen.

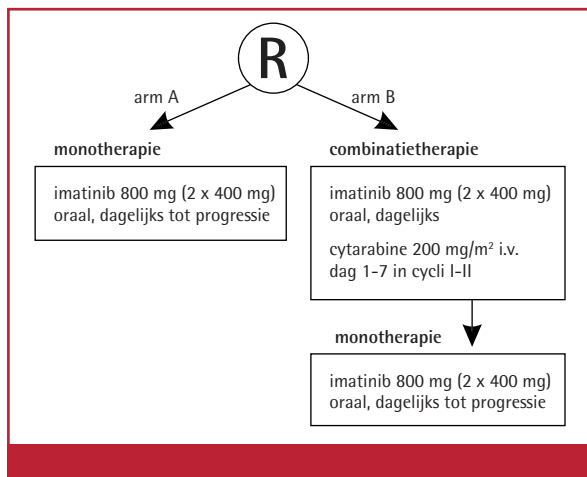
Imatinib (Glivec®) is een 2-fenylaminopyrimidinederivaat dat naast c-KIT en 'platelet-derived growth factor receptor' (PDGFR) het BCR-ABL-eiwit remt. In een groot internationaal gerandomiseerd onderzoek ('international randomized IFN versus STI571' (IRIS)-studie) werd de effectiviteit van imatinib (400 mg per dag oraal) in vergelijking met interferon ($5 \times 10^6/m^2$ s.c. dagelijks) + lage dosis cytarabine (20 mg/m² gedurende 10 dagen per maand s.c.) aangetoond. De 5-jaarsevaluatie van 1.106 gerandomiseerde CML-patiënten in de chronische fase toont een percentage 'major' cytogenetische respons van 92% in de imatinibgroep, terwijl het percentage complete cytogenetische respons maar liefst 87% bedroeg. 89% van de patiënten leeft nog na 5 jaar, terwijl minder dan 5% van de sterfgevallen CML-gerelateerd is. Ondanks

het hoge percentage hematologische en cytogenetische responsen op imatinib, komt bij een deel van de patiënten toch resistentie voor. Deze resistentie kan primair of verworven zijn. Verschillende strategieën kunnen worden overwogen om primaire dan wel verworven resistentie te voorkomen.

HOVON 51

De afgelopen jaren werd in het kader van de HOVON 51-studie onderzocht of imatinib veilig en effectief kon worden gecombineerd met cytarabine. De ratio achter deze combinatie was dat deze 2 middelen in vitro een duidelijk synergistisch effect bleken te hebben. In opeenvolgende cohorten werden 4 verschillende dosisniveaus van imatinib in combinatie met 2 verschillende doses cytarabine onderzocht. Het bleek dat 800 mg imatinib dagelijks veilig kon worden gecombineerd met cytarabine in een dosering van 200 mg/m² gedurende 7 dagen. Tevens werden hoge responspercentages gezien in het cohort dat 800 mg imatinib combineerde met 2 kuren van 200 mg/m² cytarabine: 87% van de patiënten had een 'major' moleculaire respons en 50% van de patiënten ontwikkelde een complete moleculaire respons na 12 maanden behandeling.

Momenteel worden de resultaten van deze studie vervolgd en geanalyseerd voor publicatie. De HOVON 51-studie toonde ook aan dat het mogelijk is om de moleculaire respons als primair eindpunt te nemen, aangezien de monitoring van de moleculaire respons zeer goed verliep. Zoals tevoren was afgesproken, was het plan om na de HOVON 51-studie met het beste en veiligste cohort door te gaan in een gerandomiseerde studie.



Figuur 1. De opzet van de HOVON 78-studie. De inclusiecriteria zijn: patiënten met chronische myeloïde leukemie (CML) in de 1^e chronische fase, binnen 6 maanden na diagnose, met bewezen Philadelphia-chromosoom en/of *bcr-abl*-genherschikking, leeftijd tussen 15 en 66 jaar, WHO-graad ≤ 2 . De exclusiecriteria zijn: geaccelereerde of getransformeerde CML, ernstige comorbiditeit (lever, nieren, longen, hart), andere maligniteiten, actieve oncontroleerbare infecties. R=randomisatie.

HOVON 78

Gezien de bemoedigende resultaten in het 'M.D. Anderson Cancer Center' met alleen 800 mg imatinib, waarmee eveneens betere responspercentages werden bereikt (60% 'major' moleculaire respons na 12 maanden) en minder vaak resistentie optrad dan met een lagere dosering imatinib, is besloten om in de HOVON 78-studie de combinatie van 200 mg/m² cytarabine gedurende 7 dagen i.v. en 800 mg imatinib te vergelijken met 800 mg imatinib alleen. Daarmee kan de vraag worden beantwoord of deze combinatie inderdaad tot hogere responspercentages, een langere responsduur en minder resistentie leidt dan behandeling met imatinib alleen. Inmiddels is deze studie opgestart. Vijf centra hebben de studie geactiveerd en 7 patiënten zijn geïncludeerd. *Figuur 1* geeft de opzet van de nieuwe studie weer.

Ondersteuning van moleculaire en cytogenetische monitoring

Het primaire eindpunt van de HOVON 78-studie is de moleculaire respons. Het is dus van groot belang om, net als bij de HOVON 51-studie, regelmatig en nauwgezet de moleculaire respons te meten. In tegenstelling tot bij de HOVON 51-studie wordt dit niet alleen centraal in Rotterdam gedaan. In nauwe samenwerking met het moleculaire netwerk van HO-

VON gebeurt dit in laboratoria die inmiddels hun kwantitatieve analyses volledig en inwisselbaar op elkaar hebben afgestemd. Mutatieanalyse gebeurt voornamelijk alleen op uitgebreidere schaal in Rotterdam en monsters voor mutatieanalyse dienen naar Rotterdam (Erasmus MC, afdeling Hematologie, Moleculair Diagnostisch Laboratorium, dr. P. Valk, moleculair bioloog) te worden gestuurd. Zowel de moleculaire als cytogenetische diagnostiek (diagnose en follow-up) worden ondersteund vanuit de industrie (Novartis), die daartoe met het HOVON-bestuur een afspraak heeft gemaakt. De verrichte moleculaire en cytogenetische analyses kunnen derhalve worden gedeclareerd bij het centrale HOVON-bureau. Een apart declaratieformulier wordt binnenkort naar de deelnemende centra gestuurd.

Niet alleen voor het goede verloop van de HOVON 78-studie, maar ook voor de behandeling van CML-patiënten in het algemeen, kan niet genoeg worden benadrukt dat de moleculaire diagnostiek een vast onderdeel van de monitoring van een CML-patiënt dient te zijn. Een behandeling binnen studieverband biedt echter de mogelijkheid om de moleculaire diagnostiek op een gemakkelijke, gecontroleerde en verantwoorde wijze toe te passen, dan wel deze te introduceren in de behandeling van CML.

Ontvangen 6 december 2006, geaccepteerd 11 december 2006.

Correspondentieadres

Prof. dr. G.J. Ossenkoppele, internist-hematoloog

VU medisch centrum
Afdeling Hematologie (2 BR 016)
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
E-mailadres: g.ossenkoppele@vumc.nl

Prof. dr. J.J. Cornelissen, internist-hematoloog

Erasmus MC
Daniel den Hoed Oncologisch Centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 5201
3008 AE Rotterdam

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.