

Chronische myeloïde leukemie: evoluerend van fatale stamcelziekte naar genezing

Chronic myeloid leukemia: evolving from fatal stem cell disease to cure

dr. N. Thielen

Samenvatting

Op 21 mei 2015 promoveerde dr. Noortje Thielen aan de Vrije Universiteit Amsterdam op haar proefschrift, getiteld 'Chronic myeloid leukemia: evolving from fatal stem cell disease to cure' onder begeleiding van promotor prof. dr. G.J. Ossenkoppele en co-promotores dr. J.J.W.M. Janssen en dr. G.J. Schuurhuis. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven. (*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:268-71)

Summary

The 21st of May 2015, N. Thielen, MD, defended her thesis entitled 'Chronic myeloid leukemia: evolving from fatal stem cell disease to cure' at the Vrije Universiteit Amsterdam under supervision of promotor prof. G.J. Ossenkoppele, MD, PhD, and co-promotores J.J.W.M. Janssen, MD, PhD, and G.J. Schuurhuis, MD, PhD. The most important findings of her investigation are summarized in this report.

Inleiding

Nog geen 20 jaar geleden was er nog geen effectieve therapie voor chronische myeloïde leukemie (CML) en overleden de meeste patiënten binnen enkele jaren na de diagnose aan progressie naar blastencrisis, tenzij een allogene stamceltransplantatie kon worden uitgevoerd. Hiermee was de kans op ernstige complicaties echter hoog. Na de introductie van de tyrosinekinaseremmer (TKI) imatinib in 2001 en van de tweede generatie TKI's dasatinib en nilotinib enkele jaren later is de overleving enorm verbeterd. Er is echter nog steeds ruimte voor verbetering. Want ondanks de verbetering in overleving is er nog een aanzienlijk aantal patiënten dat faalt op TKI-therapie.¹ Hiermee is de focus van menig CML-onderzoek verschoven van verlenging van overleving in het algemeen naar het vinden van betere therapieën voor de minderheid van de patiënten die resistent zijn tegen therapie en naar verdere verbetering

van al behaalde goede responsen. Daarnaast, ondanks de enorme verbetering in behandeling en overleving, is er strikt genomen nog geen echte genezing mogelijk van CML: geen van de huidige TKI's is in staat de maligne stamcellen te elimineren. Deze worden zelfs bij patiënten met een zeer diepe moleculaire respons nog gedetecteerd.² Om daadwerkelijk tot genezing te komen, dienen therapieën ontwikkeld te worden die specifiek deze maligne stamcellen doden. In dit proefschrift worden twee epidemiologische, twee klinische en een translationale studie beschreven.

Epidemiologische studies

Klinische studies laten zeer goede langetermijnoverlevingen zien. Zo is 8 jaar na het starten van de IRIS-studie de CML-gerelateerde sterfte slechts 7%.¹ Klinische studies reflecteren echter niet de dagelijkse praktijk. Het nadeel van deze studies is dat de resultaten van de

Correspondentie graag richten aan mw. dr. N. Thielen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (voorheen internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum), Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 91 11, e-mail-adres: n.thielen@amc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: chronische myeloïde leukemie, combinatietherapie, leukemische stamcellen, 'population-based' studie, therapie staken, tyrosinekinaseremmers

Keywords: chronic myeloid leukemia, combination therapy, leukemic stem cells, population-based studies, therapy discontinuation, tyrosine kinase inhibitors

behandeling en de overleving als ook de demografische kenmerken een weerslag zijn van een geselecteerde patiëntenpopulatie. Oude of niet fitte patiënten, patiënten met matig-ernstige en ernstige comorbiditeit en patiënten met niet-typische kenmerken van CML, zoals trombocytopenie of extramedullaire ziekte, worden geëxcludeerd in deze studies. Daarnaast worden de resultaten beschreven van patiënten die nog steeds in de studie zitten, daarbij gegevens van patiënten die uit de studie zijn gegaan achterwege latend. 'Population-based' studies geven een realistischer beeld van een patiëntenpopulatie en kennen geen bias. Wij verrichtten twee 'population-based' studies. In de eerste studie beschrijven wij de incidentie, behandeling en overleving van CML-patiënten in Nederland gediagnosticeerd tussen 1989 en 2012.³ De tweede studie betreft een epidemiologisch onderzoek in 20 Europese landen, waaronder Nederland, waarbij patiëntengegevens werden verzameld tussen 2008 en 2012.⁴

De incidentie van CML in Nederland is over de jaren stabiel gebleven en bedraagt gemiddeld 0,9 per 100.000 inwoners per jaar en neemt toe met de leeftijd. Nederland is daarmee een middenmoot in Europa, waar de incidentie elkaar niet veel ontloopt. Ondanks de enorme verbetering in overleving na de introductie van de eerste TKI imatinib in 2001 (vijfjaarsoverleving 36% (1989-2000) en 79% (2007-2012) voor alle leeftijden), profiteren de oudere patiënten in Nederland het minst van de introductie van de TKI's. Velen van hen krijgen geen of geen goede behandeling. De reden hiervan is niet onderzocht, maar onze hypothese is dat te lage verwachtingen van hematologen omtrent het resultaat van de behandeling en onterechte vrees voor bijwerkingen een oorzaak zou kunnen zijn.³ De lopende PHAROS-studie zal daar wellicht meer duidelijkheid over geven. In de EUTOS-studie vonden wij dat er geen regionale patronen zijn wat betreft CML-incidentie en dat de gemiddelde leeftijd van CML-patiënten hoger is in vergelijking met die in klinische studies (55 versus 46-51 jaar). Andere benoemingswaardige bevindingen zijn het hoge percentage patiënten met comorbiditeit (55,5%) en het feit dat 50% van de patiënten geen vergrote milt had. Dit laatste is opvallend gezien in de meeste literatuur CML wordt beschreven als een aandoening gekarakteriseerd door onder andere splenomegalie. Tot slot toonden wij aan dat het aantal hoogrisicopatiënten (Sokal- of Euro-score) overeenkwam met die in klinische studies en er bij de laatste dus geen sprake is van positieve selectie.⁴

Toevoegen cytarabine aan imatinib

Het proefschrift bevat voorts de resultaten van twee gerandomiseerde klinische studies. In de eerste studie werd bekeken of de moleculaire respons en daarmee de overleving van CML-patiënten nog verder kon worden verbeterd door het toevoegen van het conventionele chemotherapeutikum cytarabine aan imatinib (HOVON 78-studie). Nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten lootten voor imatinib-monotherapie of voor imatinib-therapie en 2 cycli intermediaire dosis cytarabine, toegediend gedurende 7 dagen, aan het begin van de behandeling. Vanwege de introductie van de tweede generatie TKI's liep de inclusie terug en deden er uiteindelijk 109 patiënten mee aan de studie, minder dan het beoogde aantal van 330 patiënten. Helaas leidde het toevoegen van cytarabine niet tot betere moleculaire responsen: het percentage 'major' moleculaire respons (MR³) na 12 maanden, het primaire eindpunt van de studie, was 56% in de imatinib-groep en 48% in de combinatiegroep ($p=0,39$).⁵

Staken van therapie

Tot voor kort werd aangenomen dat CML-patiënten levenslang zouden moeten worden behandeld met TKI-therapie, aangezien de leukemische stamcellen in vitro resistent zijn voor de huidige TKI's. Staken hiervan zou tot progressie leiden. In de HOVON 51-studie lootten patiënten die minimaal 2 jaar in een complete moleculaire respons (MR⁴⁻⁵) waren tussen stoppen of doorgaan met imatinib. Wij observeerden dat 39% van de patiënten die stopten met imatinib geen progressie van de ziekte lieten zien en hun diepe moleculaire respons behielden. De gestopte patiënten die wel een stijging van het BCR-ABL lieten zien, deden dat op één na allen binnen 7 maanden na staken. Elke teruggevallen patiënt behaalde na het hervatten van TKI-therapie weer een MR⁴⁻⁵.⁶ De redenen waarom sommige patiënten de diepe respons behielden na staken van de behandeling is niet bekend, maar immunologische mechanismen waarmee de leukemische stamcellen in bedwang worden gehouden, worden verondersteld. Deze studie laat zien dat een substantieel deel van de patiënten in een diepe, langdurige moleculaire respons veilig met imatinib kan stoppen zonder progressie van de ziekte en ondanks de aanwezigheid van nog resterende leukemische stamcellen. Dit is een belangrijke bevinding voor de vele patiënten die veel bijwerkingen van TKI-behandeling ondervinden. Daarnaast heeft het grote gevolgen voor de zorgverzekeraars: de kosten voor TKI-therapie liggen tussen 40.000 en 60.000 euro

Aanwijzingen voor de praktijk

1. 'Population-based' studies geven belangrijk inzicht in incidentie, behandeling en overleving van CML-patiënten.
2. Het toevoegen van cytarabine aan imatinib leidt niet tot betere moleculaire responsen na 12 maanden bij nieuw gediagnosticeerde patiënten.
3. Een substantieel deel van de CML-patiënten die een langdurige, diepe moleculaire respons heeft tijdens imatinib-therapie, kan veilig stoppen met de behandeling.
4. Het leukemische stamcelaantal bij diagnose is voorspellend voor de respons op behandeling met nilotinib.

per jaar per patiënt en de prevalentie van CML zal alleen maar verder toenemen.

Leukemische stamcellen

Leukemische stamcellen (LSC's) worden verondersteld verantwoordelijk te zijn voor het opvlammen van de ziekte na het staken van de behandeling. Deze cellen zijn resistent tegen de verschillende TKI's en zijn de oorzaak dat CML tot op heden nog niet kan worden genezen. Om deze reden ligt de focus van veel CML-onderzoek de laatste jaren op het ontwikkelen van stamceltargets en daaruit vloeiende stamcelgerichte therapie. Er is nog vrij weinig bekend over de samenstelling van het stamcelcompartiment bij CML-patiënten. Bovendien is het moeilijk om maligne van normale stamcellen te onderscheiden. Wij waren in staat door middel van 2 methoden (flowcytometrie en FISH) leukemische van normale stamcellen te onderscheiden. Hierdoor konden wij in de ENEST1-studie, waarin nieuw gediagnosticeerde patiënten met nilotinib werden behandeld, aantonen dat het leukemische stamcelaantal bij diagnose correleert met biologische ziekteparameters bij diagnose: zo hebben patiënten met detecteerbare residuale normale stamcellen naast de aanwezige LSC's in vergelijking met patiënten zonder residuale normale stamcellen (dus met alleen LSC's) bij flowcytometrie en patiënten met relatief lage leukemische stamcellast in vergelijking met patiënten met een hoge leukemische stamcellast bij FISH-onderzoek lagere percentages blasten in beenmerg en bloed, kleinere miltgrootte, lagere trombocyten- en leukocytenaantallen, hogere hemoglobinewaarden en lagere Sokal-scores. Daarnaast toonden wij aan dat patiënten met detecteerbare residuale normale stamcellen bij flowcytometrie significant diepere moleculaire responsen

behaalden na 3 en 6 maanden in vergelijking met patiënten zonder detecteerbare normale stamcellen. Zesentachtig procent van de patiënten met residuale normale stamcellen behaalde een MR³ na 12 maanden tegenover 75% van de patiënten zonder residuale normale stamcellen. Dit was echter niet significant verschillend. Patiënten met een lagere leukemische stamcellast bij FISH-onderzoek hadden significant betere moleculaire responsen na 3, 9 en 15 maanden in vergelijking met patiënten met een hoge leukemische stamcellast en een trend werd gezien na 6, 12, 18 en 21 maanden. Alle patiënten die faalden een MR³ te bereiken na 12 of 18 maanden hadden een hoge leukemische stamcellast bij diagnose (>80% Ph⁺-cellen). Daarnaast bleek dat patiënten met een hoge leukemische stamcellast meer hematologische bijwerkingen hadden. De verklaring hiervoor is niet bekend, maar wij denken dat een relatief hoger aantal residuale normale stamcellen in staat is om de normale hematopoëse beter op gang te houden.⁷ Deze studie heeft veel inzicht gegeven in de relatie tussen leukemische stamcellast en biologische ziektekenmerken en respons op behandeling. De klinische relevantie dient verder te worden uitgezocht in een prospectieve studie. Tot slot, en van groot belang, stelt het ons in staat therapieën te ontwikkelen die doelgericht leukemische, maar niet normale stamcellen doden.

Conclusie

In dit promotieonderzoek werden verschillende aspecten van CML onderzocht. Ten eerste toonden wij aan dat 'population-based' studies belangrijk zijn en inzicht geven in de werkelijke incidentie, behandeling en overleving van CML-patiënten. Ten tweede onderzochten wij of een combinatiebehandeling met imatinib zou leiden

tot betere responsen. Het toevoegen van cytarabine aan imatinib leidde helaas niet tot betere responsen. Wellicht dat andere combinaties met TKI's wel effect hebben. Verder bleek dat een kleine minderheid van de patiënten in een langdurige diepe moleculaire respons veilig kan stoppen met de behandeling zonder terugval van de ziekte. Dit heeft grote gevolgen voor de kwaliteit van leven van de patiënten en de kosten in de gezondheidszorg. Er zal verder onderzoek moeten worden gedaan naar het mechanisme achter deze bevinding. Tot slot spelen LSC's een grote rol bij zowel het persisteren van de ziekte alsmede het opvlammen van de ziekte na staken van TKI-behandeling. Eliminatie van deze stamcellen heeft een hoge prioriteit. Ons onderzoek toonde aan dat het LSC-aantal bij diagnose voorspellend is voor de respons op nilotinib-therapie. Daarnaast hebben wij door middel van flowcytometrie leukemische en normale stamcellen van elkaar kunnen onderscheiden en daarmee handvatten aangereikt om potentiële stamceldtargets te ontwikkelen en daarmee genezing van CML te kunnen nastreven.

Referenties

1. Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, et al. International randomized study of Interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114: abstract 1126.
2. Copland M. Chronic myelogenous leukemia stem cells: What's new? *Curr Hematol Malig Rep* 2009;4:66-73.
3. Thielen N, Visser O, Ossenkoppele GJ, et al. Chronic myeloid leukemia in The Netherlands: a population-based study on incidence, treatment and survival in 3587 patients from 1989-2012. Submitted.
4. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. Chronic myeloid leukemia (CML): incidence and baseline characteristics of 2,904 CML patients in twenty European countries. Report from the EUTOS population-based registry. *Leukemia* 2015;29:1336-43.
5. Thielen N, Van der Holt B, Verhoef GE, et al. High-dose imatinib versus high-dose imatinib in combination with intermediate-dose cytarabine in patients with first chronic phase myeloid leukemia: a randomized phase III trial of the Dutch-Belgian HOVON study group. *Ann Hematol* 2013;92:1049-56.
6. Thielen N, Van der Holt B, Cornelissen JJ, et al. Imatinib discontinuation in chronic phase myeloid leukaemia patients in sustained complete molecular response: A randomised trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial for Haemato-Oncology (HOVON). *Eur J Cancer* 2013;49(15):3242-6.
7. Thielen N, Richter J, Baldauf M, et al. Leukemic stem cell quantification in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia predicts response to nilotinib: results from the ENEST1st stem cell substudy. Submitted.

Ontvangen 31 augustus 2015, geaccepteerd 17 september 2015.