

# Nieuwe behandelstrategieën voor myelodysplastische syndromen en acute myeloïde leukemie

New treatment strategies in myelodysplastic syndroms and acute myeloid leukemia

dr. L.H. van der Helm

## SAMENVATTING

Op 5 oktober 2016 promoveerde mw. dr. L.H. van der Helm aan de Rijksuniversiteit Groningen op haar promotieonderzoek, getiteld 'Nieuwe behandelstrategieën voor MDS en AML – hypomethylerende middelen en proteasoomremmers', onder begeleiding van promotores prof. dr. G. Huls, prof. dr. E. Vellenga en prof. dr. J.J. Schuringa. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het onderzoek weergegeven. (NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:48-50)

## SUMMARY

On the 5<sup>th</sup> of October 2016, L.H. van der Helm defended her thesis, entitled 'New treatment strategies in MDS and AML - hypomethylating agents and proteasome inhibitors' at the University of Groningen under supervision of promotores prof. G. Huls, MD, PhD, prof. E. Vellenga, MD, PhD, and prof. J.J. Schuringa, PhD. The most important findings of this investigation are summarized in this report.

## INLEIDING

Myelodysplastische syndromen (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) zijn heterogene maligniteiten van myeloïde voorlopercellen die zich presenteren bij een mediane leeftijd van rond 70 jaar.<sup>1,2</sup> Hoewel een deel van de patiënten goede resultaten boekt met het aloude '3+7'-inductieschema van cytarabine en een anthracycline, bij voorkeur gevolgd door een allogene hematopoëtische celtransplantatie, is er grote behoefte aan verbetering van de behandeling, vooral bij oudere patiënten.<sup>3,4</sup> Slechtere uitkomsten bij ouderen hangen samen met ongunstigere kenmerken van de ziekte en met meer comorbiditeit die intensieve behandeling soms onmogelijk maakt.<sup>3,5</sup> Daarom zijn er efficiëntere en minder intensieve behandelingen nodig. In dit proefschrift hebben we ons gericht op twee nieuwe behandelstrategieën, namelijk hypomethylerende middelen en proteasoomremmers.

## HYPOMETHYLERENDE MIDDELEN IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

Voor het hypomethylerende middel azacitidine is in 2009 een overlevingsvoordeel aangetoond ten opzichte van conventionele behandel mogelijkheden (alleen 'best supportive care' (BSC), lage-dosis-cytarabine of intensieve chemotherapie) bij intermediair-2/hoog-risico-MDS, chronische myelomonocytaire leukemie (CMML) en AML met 20-30% beenmergblasten.<sup>6,7</sup> Er was echter nog weinig bekend over de resultaten in de klinische praktijk. In dit proefschrift zijn de eerste Nederlandse patiënten beschreven die met azacitidine zijn behandeld.<sup>8</sup> Ongeveer de helft reageerde op azacitidine en de mediane overleving was 13 maanden. Omdat een behandelrespons pas kan worden vastgesteld na 4-6 maanden, analyseerden we vervolgens verschillende factoren op hun voorspellende waarde. Interessant was dat een kleine groep (16%) patiënten al na de eerste

Correspondentie graag richten aan mw. dr. L.H. van der Helm, anios interne geneeskunde, Martini Ziekenhuis, Van Swietenplein 1, 9728 NT Groningen, tel.: 050 524 52 45, e-mailadres: l.vanderhelm@mzh.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** AML, azacitidine, carfilzomib, decitabine, MDS

**Keywords:** AML, azacitidine, carfilzomib, decitabine, MDS

azacitidinekuur een verdubbeling had van het aantal bloedplaatjes, wat geassocieerd was met een langere overleving. De resultaten suggereren dat een stijging van bloedplaatjes een vroeg teken is van een goede respons op de behandeling. Omgekeerd was het uitblijven van een snelle plaatjesstijging geen voorspeller voor het niet optreden van een respons.

### **AZACITIDINE BIJ AML-PATIËNTEN MET MEER DAN 30% BEENMERGBLASTEN**

Om te onderzoeken of ook AML-patiënten met meer dan 30% blasten baat hebben bij azacitidine, analyseerden we een cohort van 55 AML-patiënten.<sup>9</sup> We zagen hierbij geen verschillen in de respons en overleving tussen AML-patiënten met meer of minder dan 30% blasten. Inmiddels zijn soortgelijke resultaten van de AML-AZA-001-studie aanleiding geweest om azacitidine officieel te registreren voor AML-patiënten ouder dan 65 jaar met meer dan 30% blasten.<sup>10</sup>

### **HYPOMETHYLERENDE MIDDELEN BIJ TP53-MUTATIES**

TP53-mutaties zijn geassocieerd met een slechte overleving en een slechte respons op intensieve chemotherapie bij AML-patiënten, maar over de respons op azacitidine en decitabine is weinig bekend. We onderzochten daarom met behulp van immunohistochemische kleuringen de beenmergsamples van 47 oudere AML-patiënten die waren behandeld met azacitidine of decitabine.<sup>11</sup> Bij 22 patiënten bleek sprake te zijn van overexpressie van het TP53-eiwit, wat wijst op een TP53-mutatie. De patiënten met een TP53-mutatie hadden weliswaar een kortere totale overlevingsduur, maar hadden even vaak een respons op azacitidine of decitabine met een vergelijkbare responsduur. De kortere totale overleving van de groep met TP53-mutaties was vooral gerelateerd aan de slechte overleving na het verliezen van de respons en aan de slechte overleving van non-responders. Drie patiënten, allen met TP53-overexpressie, ondergingen na hypomethylende therapie een allogene hematopoëtische celtransplantatie. Bij remissie of stabiele ziekte met 'hematologische verbetering' (zoals oorspronkelijk gedefinieerd voor MDS) verdwenen bij een deel van de gevallen de TP53-gemuteerde cellen, wat aangeeft dat ze ondanks de mutatie gevoelig kunnen zijn voor de hypomethyleerders.<sup>12</sup> Azacitidine en decitabine lijken daarom een goede behandelingsmogelijkheid bij oudere AML-patiënten met een TP53-mutatie.

### **HYPOMETHYLERENDE MIDDELEN VERSUS CONVENTIONELE BEHANDELINGEN**

Om meer onderbouwing te krijgen voor de moeilijke behandelkeuze voor oudere AML-patiënten, verzamelden we gegevens van 227 AML-patiënten van  $\geq 60$  jaar die in het UMCG waren gediagnosticeerd tussen 2002 en 2012.<sup>13</sup> Ze waren voornamelijk behandeld met azacitidine (n=26; inclusief 11 patiënten met  $\geq 30\%$  blasten), intensieve chemotherapie (n=90) of BSC (n=97). Azacitidine was geassocieerd met een betere overleving dan BSC, wat deels gerelateerd leek aan de behandeling zelf, maar ook deels aan hoogrisico-kenmerken van de ziekte en comorbiditeit. Opvallend was dat azacitidine en intensieve chemotherapie een vergelijkbare overleving gaven, ook na correctie voor verschillen in tijdsperiode (na 2009) en risicofactoren (alle azacitidinepatiënten hadden bijvoorbeeld  $< 15 \times 10^9/l$  leukocyten, maar waren ouder en hadden meer comorbiditeit). Azacitidinepatiënten verbleven daarbij korter in het ziekenhuis en hadden minder transfusiebehoefte. Een deel van de oudere AML-patiënten lijkt dus beter af te zijn met azacitidine dan met intensieve chemotherapie of BSC. Recente uitkomsten van de AZA-AML-001-studie laten hetzelfde beeld zien.<sup>10</sup>

Omdat de follow-upduur voor de azacitidinegroep relatief kort was, is de groep AML-patiënten drie jaar later uitgebreid (met ook decitabinepatiënten) en opnieuw geanalyseerd. Azacitidine en decitabine waren ook in deze vervolgstudie geassocieerd met betere uitkomsten dan BSC en vergelijkbare resultaten met intensieve chemotherapie. Vanwege de zeer sombere uitkomst van patiënten die alleen BSC kregen, is het belangrijk altijd behandeling te overwegen bij oudere patiënten. Na de langere follow-up was 26% van de intensieve chemotherapiepatiënten geconditioneerd met een allogene hematopoëtische celtransplantatie, waarmee de overleving van deze subgroep wel superieur was aan de overleving na azacitidine of decitabine. Onze resultaten suggereren dat bij oudere AML-patiënten bij wie geen uitzicht is op allogene transplantatie, hypomethylende middelen kunnen worden overwogen in plaats van intensieve chemotherapie. De vraag of bij fitte oudere AML-patiënten intensieve chemotherapie een betere overleving geeft dan hypomethyleerders, mogelijk gevolgd door een allogene transplantatie, wordt momenteel onderzocht in een prospectief gerandomiseerde fase-3-studie (EORTC-1301-LG).

## PROTEASOOMREMMING IN AML-CELLEN

In het tweede deel van het proefschrift onderzochten we of proteasoomremmers, ontwikkeld voor behandeling van het multipel myeloom, effect hebben op AML-cellen. In stamcelrijke AML-celpopulaties werd in eerder onderzoek namelijk een hogere proteasoom-expressie, proteasoomactiviteit en daaraan gerelateerde NF- $\kappa$ B-activiteit gemeten.<sup>14-16</sup> We behandelden AML-cellen van patiënten in langetermijnkweken en zagen bij de tweedegeneratie-proteasoomremmer carfilzomib een daling van het aantal AML-stamcellen.<sup>17</sup> Gezonde controlecellen bleken minder gevoelig, waarschijnlijk door lagere proteasoomactiviteit en proteasoomexpressie. Omdat er upregulatie was van het anti-apoptose-eiwit MCL-1, combineerden we de proteasoomremmers vervolgens met het pro-apoptosemiddel obatocax. Dit gaf een verhoogde effectiviteit. Deze resultaten laten zien dat carfilzomib in combinatie met een MCL-1-remmer mogelijk effectief is bij het bestrijden van AML-stamcellen, wat aanleiding geeft voor verder onderzoek.

## CONCLUSIE EN TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

Dit proefschrift laat zien dat azacitidine en decitabine een goede behandelmogelijkheid vormen voor de moeilijk te behandelen groepen hoogrisico-MDS- en oudere AML-patiënten, inclusief patiënten met meer dan 30% beenmergblasten of TP53-mutaties. Gezien de vergelijkbare overleving die we vonden bij oudere AML-patiënten behandeld met intensieve chemotherapie versus hypomethyleerders, volgen we met grote interesse de EORTC-1301-studie. In deze fase 3-studie wordt het 10-daagse decitabineschema vergeleken met intensieve chemotherapie bij AML-patiënten, die vervolgens in beide studiegroepen een allogene hematopoëtische celtransplantatie kunnen ondergaan. Voor verdere verbetering van hypomethyleerende behandeling kijken we uit naar de resultaten van lopend onderzoek naar de orale toedieningsvorm van azacitidine en naar mogelijk effectievere middelen met een langere werkingsduur, zoals guadecitabine. Daarnaast is het van belang om nieuwe behandelstrategieën te ontwikkelen op basis van de toenemende kennis over verschillen tussen AML-(stam)cellen en normale cellen. Zo laat dit proefschrift zien dat proteasoomremming met carfilzomib de overleving van AML-stamcellen vermindert, wat een aanzet is voor verdere studie. Dit promotieonderzoek is een stap in de richting van de verbetering van behandelingen voor MDS- en AML-patiënten.

## REFERENTIES

1. Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 2012;125 (7 Suppl):S2-5.
2. Deschler B, et al. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006;107(9):2099-2107.
3. Pollyea DA, et al. Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. *Br J Haematol* 2011;152(5):524-42.
4. Dombret H, et al. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2016;127(1):53-61.
5. Leith CP, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. *Blood* 1997;89(9):3323-9.
6. Fenaux P, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):223-32.
7. Fenaux P, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(4):562-9.
8. Van der Helm LH, et al. Platelet doubling after the first azacitidine cycle is a promising predictor for response in myelodysplastic syndromes (MDS), chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) and acute myeloid leukaemia (AML) patients in the dutch azacitidine compassionate named patient programme. *Br J Haematol* 2011;155(5):599-606.
9. Van der Helm LH, et al. Azacitidine results in comparable outcome in newly diagnosed AML patients with more or less than 30% bone marrow blasts. *Leuk Res* 2013;37(8):877-82.
10. Dombret H, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015;126(3):291-9.
11. Van der Helm LH, et al. Overexpression of TP53 is associated with poor survival, but not with reduced response to hypomethylating agents in older patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2016 Jul 19 [Epub ahead of print].
12. Cheson BD, et al. Clinical application and proposal for modification of the international working group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood* 2006;108(2):419-25.
13. Van der Helm LH, et al. Azacitidine might be beneficial in a subgroup of older AML patients compared to intensive chemotherapy: a single centre retrospective study of 227 consecutive patients. *J Hematol Oncol* 2013;6(1):29.
14. Ma W, et al. Proteasome enzymatic activities in plasma as risk stratification of patients with acute myeloid leukemia and advanced-stage myelodysplastic syndrome. *Clin Cancer Res* 2009;15(11):3820-6.
15. Kumatori A, et al. Abnormally high expression of proteasomes in human leukemic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(18):7071-5.
16. Guzman ML, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B is constitutively activated in primitive human acute myelogenous leukemia cells. *Blood* 2001;98(8):2301-7.
17. Van der Helm LH, et al. Effective targeting of primitive AML CD34(+) cells by the second-generation proteasome inhibitor carfilzomib. *Br J Haematol* 2015;171(4):652-5.

ONTVANGEN 19 SEPTEMBER 2016, GEACCEPTEERD 1 NOVEMBER 2016