

# Achtergronden bij de richtlijn voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie anno 2018

## Deel 2: Het belang van responsmijlpalen, monitoring en mutaties en de behandeling van gevorderde CML-fasen

Background of the guideline for the treatment of chronic myeloid leukemia in the year 2018

Part 2: Relevance of response milestones, monitoring and treatment of advanced CML disease phases

dr. J.J.W.M. Janssen<sup>1</sup>, dr. P.A.W. te Boekhorst<sup>2</sup>, dr. E.F.M. Posthuma<sup>3</sup>, dr. S.K. Klein<sup>4</sup>, dr. M. Hoogendoorn<sup>5</sup>, drs. T.T. de Waal<sup>6</sup>, prof. dr. J.H.F. Falkenburg<sup>7</sup>, dr. B.J. Biemond<sup>8</sup>, dr. B. van der Reijden<sup>9</sup>, prof. dr. G.M.J. Bos<sup>10</sup>, dr. E.J. Petersen<sup>11</sup>, prof. dr. N. Blijlevens<sup>12</sup>, dr. W.M. Smit<sup>13</sup>, prof. dr. G.E.G. Verhoef<sup>14</sup>, prof. dr. E. Vellenga<sup>15</sup>, dr. N. Thielen<sup>16</sup>, prof. dr. J.J. Cornelissen<sup>2</sup>, prof. dr. G.J. Ossenkoppele<sup>1</sup> en dr. P.E. Westerweel<sup>17</sup>,  
*namens de HOVON-MPN-werkgroep*

### SAMENVATTING

Dit artikel is het tweede uit een serie van drie die achtergronden beschrijven van de recent gepubliceerde richtlijnen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie. In dit artikel worden achtereenvolgens het belang van responsmijlpalen en -monitoring, de relevantie van mutaties en het management ervan en de behandeling van acceleratiefase en blastencrisis besproken.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:276-84)

### SUMMARY

This article is the second in a series of three describing the backgrounds of the recently published CML guidelines. The importance of response milestones and -monitoring, the relevance of mutations and their management, and treatment of advanced phase CML are discussed.

<sup>1</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, <sup>2</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum, <sup>3</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Reinier de Graaf Groep, <sup>4</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, <sup>5</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden, <sup>6</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Isala klinieken, <sup>7</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, <sup>8</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, <sup>9</sup>moleculair bioloog, Hematologisch Laboratorium, afdeling Laboratoriumgeneeskunde, Radboudumc, <sup>10</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, <sup>11</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, <sup>12</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, <sup>13</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Medisch Spectrum Twente, <sup>14</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, België, <sup>15</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, <sup>16</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Diakonessenhuis, <sup>17</sup>internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Albert Schweitzer Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dr. J.J.W.M. Janssen, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, e-mailadres: jjwm.janssen@vumc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: dr. J.J.W.M. Janssen: researchondersteuning: BMS en Novartis; honoraria advisory board: Pfizer en Novartis; sprekersvergoeding: Incyte, Celgene, Roche, BMS en Pfizer; consultancy: EverywhereIM (i.v.m. HematologyApp). Dr. P.A.W. te Boekhorst:

## HET BELANG VAN RESPONSMIJLPALLEN EN -MONITORING

### RESPONSMIJLPALLEN

Voor het beoordelen van het resultaat van de behandeling van CML zijn door de ELN responsmijlpalen gedefinieerd. Deze staan voor de eerstelijnsbehandeling vermeld in *Tabel 1*, pagina 278. Een optimale respons betekent dat de therapie ongewijzigd kan worden voortgezet. Een waarschuwing betekent dat het uiteindelijke resultaat van de behandeling goed kan zijn, maar dat extra aandacht noodzakelijk is voor de responsmonitoring, en buiten studieverband is het veranderen van de therapie niet geïndiceerd. Bij falen van de therapie is echter onverwijd actie noodzakelijk. Dat betekent dat onderzoek moet worden gedaan naar de oorzaak van het falen van de therapie, waarbij zoals bij elk consult speciale aandacht moet bestaan voor therapietrouw, eventueel een bloedspiegelbepaling kan worden verricht om farmacokinetische oorzaken van het gebrek aan respons vast te stellen en mutatieanalyse. Bij een subtherapeutische bloedspiegel van imatinib (zie *Tabel 2*, pagina 278) is een verhoging van de dosis mogelijk en goedkoper dan een overschakeling naar een tweedegeneratie (2G)-TKI. Als de bloedspiegel goed is, dient de patiënt in afwachting van de resultaten van het mutatieonderzoek op een ander middel te worden overgezet. Wanneer de patiënt reeds een tweedelijnsbehandeling heeft gekregen, zijn de responsmijlpalen anders gedefinieerd (zie *Tabel 3*, pagina 279). Dit houdt verband met de risico's van derdelijnsbehandeling waarbij voor- en nadelen van bijvoorbeeld ponatinib en een allogene stamceltransplantatie moeten worden afgewogen tegen die van voortzetting van de huidige tweedelijnsbehandeling. De diepte van de vereiste respons in de tweede lijn is daarom wat minder strikt dan bij de eerstelijnsbehandeling waarbij een BCR-ABL-niveau van <1% na 12 maanden behandeling als optimaal wordt beschouwd, maar uiteindelijk ook een waarde van <0,1% de voorkeur heeft. Falen van tweedelijnsbehandeling bestaat pas als na een jaar behandeling het BCR-ABL-niveau boven 10% is en/of als er >35% Ph<sup>+</sup>-metafasen bij cytogenetisch onderzoek worden gevonden en/of als er nieuwe mutaties optreden.<sup>1</sup>

### RESPONSMONITORING

Een goede respons op behandeling is niet vanzelfsprekend. Uitgaande van een 'intention-to treat' (ITT)-analyse bereikt na een jaar behandeling slechts 27% van de imatinib-patiënten een optimale (d.i. major moleculaire) respons. Dit percentage bedraagt 50% als alleen naar de evalueerbare patiënten wordt gekeken.<sup>2</sup> Voor de 2G-TKI's liggen deze percentages 20-30% hoger.<sup>3</sup> Het niet bereiken van responsmijlpalen is een belangrijk gegeven. Dergelijke patiënten lopen namelijk een groter risico op ziekteprogressie en sterfte. Zo was bij imatinib-gebruik de kans op sterfte binnen 8 jaar bij patiënten die na 3 maanden een BCR-ABL-niveau >9,84% hadden 43,1%, terwijl dit slechts 6,7% was wanneer het niveau onder die kritische waarde was.<sup>4</sup> Bij 6 en 12 maanden waren de verschillen in overleving wat kleiner, maar nog steeds ongeveer 20% tussen de patiënten die lager versus hoger scoorden dan respectievelijk 1,67% en 0,53%. Een minder indrukwekkend, maar nog steeds aanzienlijk verschil toonde de grote CML-IV-studie waarin met imatinib (al of niet in combinatie met interferon of cytarabine) een vijfjaars sterftepercentage van 13% werd gezien bij patiënten die na 3 maanden een BCR-ABL-niveau boven 10% scoorden, vergeleken met 6% bij een BCR-ABL-niveau van 1-10% en slechts 3% als het ≤1% was. Hierbij werd overigens wel gebruikgemaakt van ABL als controle-gen. Dit heeft als nadeel dat bij waarden boven 10% de hoeveelheid BCR-ABL-transcripten wordt meegenomen in de bepaling van het aantal ABL-transcripten, hetgeen vertekening geeft van de uiteindelijke BCR-ABL-waarde. De beoordeling van de afname van de ziekteactiviteit kort na de start van de behandeling wordt daardoor onbetrouwbaar. In een subanalyse van patiënten uit dezelfde CML-IV-studie werd daarom GUS als controle-gen gebruikt, zodat de relatieve afname van het BCR-ABL-niveau ten opzichte van diagnose wel als risicoparameter kon worden gebruikt. Hieruit bleek een afname na 3 maanden behandeling tot ≤0,35 x de uitgangswaarde een vijfjaars sterfterisico te geven van slechts 2% tegenover 17% voor patiënten die minder reductie vertoonden en een absolute afkapwaarde van 6% op dat moment gaf een verschil van 2% versus 15%

advisory board: Novartis; sprekersvergoeding: Novartis. Dr. E.F.M. Posthuma: sprekersvergoeding: Post ASH en HED 2016 van Roche en Celgene; advisory board: Gilead 2016 en Roche 2017. Dr. M. Hoogendoorn: advisory board: Novartis; sprekersvergoeding: Roche. Dr. B.J. Biemond: sprekersvergoeding: Novartis; consultancy: BMS. Prof. dr. N.M.A. Blijlevens: opstartgrant CMylife: BMS, Incyte, Novartis en Pfizer (in alfabetische volgorde en gelijke bijdrage) met bijdrage HEMATON voor kwaliteit-van-levenonderzoek. Dr. W.M. Smit: consultancy: Roche, Novartis. Prof. dr. G.J. Ossenkoppele: researchondersteuning: Johnson&Johnson en Novartis; advisory board: Johnson&Johnson, Sunesis, Novartis, Celgene, Seattle Genetics, Roche, Jazz Pharmaceuticals, Servier; sprekersvergoeding: Novartis, Johnson&Johnson, Celgene, Jazz Pharmaceuticals, Daichi-Sanyko; consultancy: BMS, Roche Genentech. Dr. P.E. Westerweel: researchondersteuning: BMS en Novartis; advisory board: Novartis.

**Trefwoorden:** CML, richtlijnen, tyrosinekinaseremmers

**Keywords:** CML, guidelines, tyrosine kinase inhibitors

**TABEL 1.** Beoordeling van de respons op tyrosinekinaseremmers als eerstelijnsbehandeling.<sup>4</sup>

	Optimaal	Waarschuwing	Falen
Bij diagnose	n.v.t.	hoogrisico-sokal/euroscore of additionele chromosomale afwijkingen in Ph <sup>+</sup> -cellen behorend tot de 'major route' <sup>*</sup>	n.v.t.
3 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤10% en/of Ph <sup>+</sup> ≤35%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph <sup>+</sup> 36-95%	non-CHR en/of Ph <sup>+</sup> >95%
6 maanden	<i>BCR-ABL</i> <1% en/of Ph <sup>+</sup> 0%	<i>BCR-ABL</i> 1-10% en/of Ph <sup>+</sup> 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph <sup>+</sup> >35%
12 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	<i>BCR-ABL</i> 0,1-1%	<i>BCR-ABL</i> >1% en/of Ph <sup>+</sup> >0%
Daarna, onafhankelijk van tijdstip	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	klonale chromosomale afwijkingen in Ph <sup>-</sup> -cellen (-7 of 7q-)	verlies van CHR verlies van CCyR bevestigd verlies van MMR <sup>**</sup> mutaties additionele chromosomale afwijkingen in Ph <sup>+</sup> -cellen

*N.v.t.=niet van toepassing, Ph<sup>+</sup>=Philadelphia-positieve metafasen, CHR=complete hematologische respons, CCyR=complete cytogenetische respons, MMR=majeure moleculaire respons.*

<sup>\*</sup>Chromosoomafwijkingen die vaak voorkomen bij progressie naar acceleratiefase en blastencrisis, namelijk trisomie 8, trisomie Ph<sup>+</sup>, isochromosoom 17, (i(17)(q10)), trisomie 19 en ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).

<sup>\*\*</sup>In twee opeenvolgende testen.

**TABEL 2.** Streefwaarden en afnamemomenten voor bloedspiegelbepalingen van TKI's.

	Afnamemoment	Streefwaarde (ug/l)
imatinib	vlak voor volgende gift	>1.000
nilotinib	vlak voor volgende gift	829-1.500
dasatinib	vlak voor volgende gift	1,4-3,4
	2 uur na gift	>50

NB. Spiegelmetingen van bosutinib en ponatinib worden beschikbaar in 2018.

sterfterisico voor *BCR-ABL*-niveaus onder en boven die waarde.<sup>5,6</sup>

Het is opmerkelijk dat het voor de uiteindelijke prognose niet uitmaakt met welk middel een bepaald responsniveau wordt bereikt.<sup>3,7-9</sup> Het percentage patiënten dat bepaalde responsmijlpalen bereikt is wel duidelijk hoger met de tweede-generatiemiddelen dan met imatinib (zie Tabel 3). Het niet bereiken van de responsmijlpalen beïnvloedt ook de kans dat later een stoppoging kan worden ondernomen. Zo behaalde

bijvoorbeeld slechts 8,6% van de patiënten die na 3 maanden boven 10% scoorden binnen 8 jaren een stabiele MR<sup>4,5</sup>, terwijl dit 29% was voor de patiënten die een *BCR-ABL*-niveau van 1-10% hadden en zelfs 53% als het *BCR-ABL* dan ≤0,1% was.<sup>10</sup> Overeenkomende resultaten werden gezien in de DASISION- en ENESTnd-studies.

Het belang van adequate monitoring blijkt onder andere uit een analyse van de grote Nederlandse 'population-based registry' Pharos. Patiënten die minder frequent werden ge-

**TABEL 3.** Responsdefinities bij tweedelijnstherapie in geval van falen op imatinib.<sup>4</sup>

	Optimaal	Waarschuwing	Falen
Uitgangssituatie	n.v.t.	geen CHR of verlies van CHR op imatinib of niet bereiken van cytogenetische respons op eerstelijns-TKI of hoogrisicosokal/euroscore	n.v.t.
3 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤10% en/of Ph <sup>+</sup> <65%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph <sup>+</sup> 65-95%	geen CHR of Ph <sup>+</sup> >95% of nieuwe mutaties
6 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤10% en/of Ph <sup>+</sup> <35%	Ph <sup>+</sup> 35-65%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph <sup>+</sup> >65% en/of nieuwe mutaties
12 maanden	<i>BCR-ABL</i> ≤1% en/of Ph <sup>+</sup> 0%	<i>BCR-ABL</i> 1-10% en/of Ph <sup>+</sup> 1-35%	<i>BCR-ABL</i> >10% en/of Ph <sup>+</sup> >35% en/of nieuwe mutaties
Daarna, en op elk moment	<i>BCR-ABL</i> ≤0,1%	CCA/Ph <sup>-</sup> (-7 of 7q-) of <i>BCR-ABL</i> >0,1%	verlies van CHR of verlies van CCyR of PCyR nieuwe mutaties bevestigd verlies van MMR* CCA/Ph <sup>+</sup>

Deze definities zijn gebaseerd op gegevens die zijn gerapporteerd voor nilotinib of dasatinib bij falen van de eerstelijns-behandeling met imatinib. Zij kunnen ook voor falen van nilotinib en dasatinib als eerstelijnsbehandeling worden gebruikt en zijn voorlopig ook geldig bij gebruik van bosutinib en ponatinib, totdat meer gegevens beschikbaar zijn. Deze definities dienen niet te worden gebruikt bij de evaluatie van de respons op derdelijnstherapie.

*n.v.t.*=niet van toepassing, *MMR*=*BCR-ABL* ≤0,1% = *MR* 3,0 of beter, *CCA/Ph<sup>+</sup>*=klonale chromosomale afwijkingen in Ph<sup>+</sup>-cellen, *CCA/Ph<sup>-</sup>*=klonale chromosomale afwijkingen in Ph-cellen.

\*In twee opeenvolgende onderzoeken, waarvan 1 met een *BCR-ABL*-niveau van ≥1%.

*CCyR*=complete cytogenetische respons, *PCyR*=partiële cytogenetische respons, *MMR*=majeure moleculaire respons.

monitord dan volgens de richtlijnen vertoonden meer kans op progressie dan patiënten bij wie dit wel adequaat was gedaan.<sup>11</sup> Ook uit andere studies komen dergelijke gegevens. Patiënten die in centra werden behandeld waar het totale aantal CML-patiënten laag was, hadden een groter risico om niet volgens de geadviseerde frequentie te worden gemonitord dan patiënten in centra met meer CML-patiënten. Het is daarom van groot belang dat regelmatig en frequent het *BCR-ABL*-niveau wordt gemeten. Geadviseerd wordt dat in het eerste jaar van de behandeling ten minste na 3, 6, 9 en 12 maanden te doen. Na een jaar kan de frequentie bij patiënten die een major moleculaire respons hebben behaald terug naar eens per 4-6 maanden. Voor patiënten die op de genoemde tijdstippen geen optimale respons hebben behaald, wordt geadviseerd 4-6 wekelijkse *BCR-ABL*-monitoring te verrichten teneinde het resultaat van eventuele aanpassingen van de therapie goed te kunnen controleren dan wel progressieve stijging van het *BCR-ABL*-niveau tijdig te kunnen onderkennen.

Inmiddels is algemeen geaccepteerd dat na de diagnose kan worden volstaan met *BCR-ABL*-metingen in perifeer bloed.<sup>1</sup> Beenmerganalyse wordt geadviseerd bij diagnose, bij aanhoudende graad 3-4 hematologische toxiciteit en in geval van falen van de therapie, teneinde progressie naar acceleratiefase of blastencrisis uit te sluiten.<sup>1</sup> Daarnaast kan een complete cytogenetische respons in het beenmerg, in het geval het *BCR-ABL*-niveau rond 1% blijft fluctueren, worden beschouwd als een acceptabele respons en dus als een reden de huidige behandeling niet te veranderen.<sup>12,13</sup>

**MUTATIES, ADDITIONELE CYTOGENETISCHE AFWIJKINGEN EN KEUZE VAN TKI'S**

**MUTATIES VAN HET BCR-ABL-EIWIT**

Alle huidige beschikbare TKI's zijn remmers van de enzymatische activiteit van het *BCR-ABL*-eiwit die verhinderen dat energieoverdracht vanuit ATP op substraateiwitten kan plaatsvinden waardoor verstoring van de vele signaaltransductie-

**TABEL 4.** In-vitro-gevoeligheid van ongemuteerd *BCR-ABL* en van enkele frequent voorkomende *BCR-ABL*-kinasedomeinmutaties voor imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib en ponatinib.\*

BCR-ABL	Imatinib IC50 range (nM)	Bosutinib IC50 range (nM)	Dasatinib IC50 range (nM)	Nilotinib IC50, range (nM)	Ponatinib IC50 range (nM)
ongemuteerd	260-678	41,6	0,8-1,8	<10-25	0,5
M244V	1.600-3.100	147,4	1,3	38-39	2,2
L248V	1.866-10.000	NB	9,4	49,5-919	5
G250E	1.350->20.000	179,2	1,8-8,1	48-219	4,1
Q252H	734-3.120	33,7	3,4-5,6	16-70	2,2
Y253F	>6.400-8.953	40	6,3-11	182-725	2,8
Y253H	>6.400-17.700	NB	1,3-10	450-1.300	6,2
E255K	3.174-12.100	394	5,6-13	118-566	14
E255V	6.111-8.953	230,1	6,3-11	430-725	16-36
D276G	1.147	25	2,6	35,3	NB
E279K	1.872	39,7	3	36,5-75	NB
V299L	540-814	1.086	15,8-18	23,7	4
F311L	480-1.300	NB	1,3	23	NB
T315I	>6.400->20.000	1.890	137->1.000	697->10.000	6-11
T315A	125	NB	760	NB	1,6
F317L	810-7.500	100,7	7,4-18	39,2-91	1,1-4
F317V	500	NB	NB	350	10
M351T	880-4.900	29,1	1,1-1,6	7,8-38	1,5
E355G	NB	NB	NB	NB	NB
F359V	1.400-1.825	38,6	2,2-2,7	91-175	4-10
V379I	1.000-1.630	NB	0,8	51	NB
L384M	674-2800	19,5	4	39-41,2	NB
L387M	1.000-1.100	NB	2	49	NB
H396R	1.750-5.400	33,7	1,3-3	41-55	4
H396P	850-4.300	18,1	0,6-2	41-43	1,1
E459K	NB	NB	NB	NB	5
F486S	2.728-9.100	96,1	5,6	32,8-87	NB
	<b>Plasmaspiegel</b>				
C <sub>min</sub>	2.062±1.334	268 (30-1.533)	5,5±1,4	1.923±1.233	64,3±29,2
C <sub>max</sub>	4.402±1.272	392 (80-1.858)	133±73,9	2.329±772	145,4±72,6

**TABEL 4 vervolg.** In-vitro-gevoeligheid van ongemuteerd *BCR-ABL* en van enkele frequent voorkomende *BCR-ABL*-kinasedomeinmutaties voor imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib en ponatinib.\*

Deze tabel is samengesteld uit de gegevens van de muizen lymfoblastoïde cellijn Ba/F3 waarin de bovenstaande mutanten of het ongemuteerde *BCR-ABL* is getransfecteerd. De getallen geven de TKI-concentratie weer, waarbij in vitro de viabiliteit van de cellijn tot 50% wordt gereduceerd. De kleuren geven de mate van gevoeligheid aan: **groen** is gevoelig, **geel** is licht verminderd gevoelig, **oranje** is matig verminderd gevoelig en **rood** is resistent.<sup>4,37</sup> Wanneer er klinische gegevens zijn van de resultaten van de behandeling met de betreffende TKI, dan is de kleurcodering hierop gebaseerd.<sup>38</sup> Deze kan dus afwijken van de vermelde IC50-waarde. De waarde van deze tabel is niet absoluut, maar geeft richting bij de beslissing welke TKI de grootste kans op respons geeft indien een mutatie wordt gevonden. In de onderste rijen worden de gemeten dal- en piekspiegels van de verschillende TKI's in nM weergegeven bij gebruik van imatinib 1 dd 400 mg, nilotinib 2 dd 300 mg, dasatinib 1 dd 100 mg, bosutinib 1 dd 500 mg en ponatinib 1 dd 45 mg. \*Tweederde van alle klinische mutaties betreft de aminozuren G250, Y253, E255, T315, M351, F359 en H396. NB=*niet bekend*.

routes in de CML-cel wordt gecorrigeerd. Dit leidt tot celdood aangezien CML-cellen, door een onbekend mechanisme en in tegenstelling tot normale cellen, niet zonder de activiteit van c-ABL kunnen. Dit verschijnsel wordt oncogen-addictie genoemd. Overigens lijkt dit, in ieder geval in vitro, niet te gelden voor de meest primitieve stamcellen.<sup>14</sup>

Bij 27-55% van de imatinib-resistente CML-patiënten in de chronische fase worden mutaties in het *BCR-ABL*-eiwit gevonden.<sup>15,16</sup> Patiënten die mutaties vertonen ten tijde van resistentie tegen een gegeven TKI blijken veelal in eerste instantie wel te hebben gereageerd, maar verliezen de respons later. Bij de grofweg 40-70% patiënten zonder mutaties blijkt vaak primaire resistentie, dat wil zeggen dat ze vanaf het eerste begin van de behandeling geen goede respons vertonen.<sup>17</sup> De oorzaak van dergelijke niet-mutatiegerelateerde resistentie is grotendeels onopgehelderd, hoewel een aantal mechanismen is gepostuleerd.<sup>18,19</sup> Vanzelfsprekend is ook therapie-ontrouw een oorzaak van dergelijke 'resistentie' (zie verder).

Inmiddels zijn meer dan 100 verschillende mutaties beschreven tijdens gebruik van imatinib, maar in meer dan 80% van de gevallen betreft het een serie van slechts 15 verschillende mutaties.<sup>20</sup> Het is van groot belang vast te stellen of en welke mutaties aanwezig zijn, aangezien bepaalde mutanten gevoelig kunnen zijn voor specifieke TKI's. Deze worden weergegeven in Tabel 4 aan de hand van een kleurcode (de tabel is ook beschikbaar in de HematologyApp onder 'CML – mutations and TKI sensitivity table'). Zoals eerder vermeld is de veelgerapporteerde T315I-mutatie alleen gevoelig voor ponatinib. Overigens zijn de kleurcoderingen slechts een handleiding en zal in geval van switchen van de therapie naar de betreffende TKI altijd strikte controle van het *BCR-ABL*-niveau moeten plaatsvinden, bijvoorbeeld 4-6-wekelijks, totdat eenmaal een major moleculaire respons is bereikt.

Mutatiedetectie is dus van belang om de juiste vervolgbehandeling te kunnen instellen, waarbij gevoeligere technieken dan Sanger-sequentie-analyse, zoals met massaspectrometrie, additionele voorspellende waarde kunnen hebben, maar nog niet in de dagelijkse praktijk worden gebruikt.<sup>21,22</sup> Wanneer een mutatie wordt gevonden, blijkt in ongeveer de helft daarvan de mutatie specifieke gevoeligheid te hebben voor een van de beschikbare 2G-TKI's en is gerichte behandeling geïndiceerd. In de andere helft blijken de mutaties gevoelig voor alle 2G-TKI's.<sup>17</sup> Bij verdergevoerde fasen van de ziekte worden vaker mutaties gezien: rond 65% in de acceleratiefase en 62-83% in blastencrisis.<sup>17</sup>

In klinische studies verminderde mutatiegestuurde TKI-behandeling de kans op progressie tijdens tweedelijnsbehandeling met nilotinib duidelijk: bij in vitro gevoelige mutaties was deze kans 31% tegenover 74% als er een nilotinib-ongevoelige mutatie bleek.<sup>16</sup> Het is aannemelijk dat hetzelfde ook geldt voor dasatinib en bosutinib, maar deze gegevens zijn niet gepubliceerd. Hoewel een gerichte keuze van de 2G-TKI tot betere resultaten van de tweedelijnsbehandeling leidt dan zoals die hiervoor zijn beschreven, faalt dus nog steeds een substantieel deel van de patiënten die gevoelige mutaties hebben op 2G-TKI's die daarbij actief zouden moeten zijn: slechts een minderheid van de imatinib-resistente patiënten profiteert van verandering naar een 2G-TKI op de langere termijn. Eenmaal bereikte diepe responsen (zoals complete cytogenetische of major moleculaire responsen) blijken echter meestal wel duurzaam.<sup>23,24</sup>

#### DE BETEKENIS VAN ADDITIONELE CYTOGENETISCHE AFWIJKINGEN EN VARIANTTRANSLOCATIES

Bij 5-10% van de patiënten wordt bij diagnose niet een standaardtranslocatie tussen de chromosomen 9 en 22 gevonden, maar is er een derde, vierde of soms zelfs vijfde

**TABEL 5.** Definities acceleratie- en blastenfase volgens European LeukemiaNet (ELN) en Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Acceleratiefase	Blastenfase
<b>ELN-criteria:</b>	<b>ELN-criteria:</b>
Blasten in bloed of merg 15-29%	Blasten in bloed of merg $\geq 30\%$
of blasten plus promyelocyten in bloed of merg $>30\%$ , met blasten $<30\%$	Extramedullaire blastenproliferatie, buiten de milt
Basofielen in bloed $\geq 20\%$	
Persisterende trombocytopenie ( $<100 \times 10^9/l$ ) niet gerelateerd aan therapie	
Klonale chromosomale afwijkingen in Ph-positieve cellen (CCA/Ph <sup>+</sup> ), major route, ontstaand tijdens therapie	
<b>WHO-criteria:</b>	<b>WHO-criteria:</b>
Blasten in bloed of merg 10-19%	Blasten in bloed of merg $\geq 20\%$
Basofielen in bloed $\geq 20\%$	Extramedullaire blastenproliferatie, buiten de milt
Persisterende trombocytopenie ( $<100 \times 10^9/l$ ) niet gerelateerd aan therapie	Grote foci of clusters van blasten in het beenmergbiopst
CCA/Ph <sup>+</sup> tijdens therapie	
Trombocytose ( $>1.000 \times 10^9/l$ ) niet reagerend op therapie	
Toenemende miltgrootte en toenemend leukocytenaantal in bloed, niet reagerend op therapie	
De ELN-criteria worden in de meeste grote TKI-studies gebruikt. Het gebruik van TKI vereist mogelijk een verandering van de grenzen tussen chronische, acceleratie- en blastenfase en veranderen tot op zekere hoogte de klassieke onderverdeling van CML in drie fasen, maar de gegevens zijn nog niet voldoende voor een revisie. CCA/Ph <sup>+</sup> , klonale chromosoomafwijkingen in Ph <sup>+</sup> -cellen.	

chromosoom in de translocatie betrokken.<sup>25,26</sup> In die gevallen is er altijd wel een BCR-ABL-fusie en zal bij FISH-onderzoek een normaal fusiesignaal worden aangetroffen. Dergelijke 3-, 4- of 5-wegtranslocaties hebben geen betekenis voor de prognose en er is normale activiteit van de TKI's te verwachten. Patiënten kunnen echter naast de translocatie tussen 9 en 22 nog andere afwijkingen hebben in de Philadelphia-chromosoom-positieve cellen. Trisomie 8, trisomie 19, deletie 7/del(7q), verdubbeling van het Philadelphia-chromosoom, isochromosoom 17 en afwijkingen aan 3q26.2, waar het EVI1-locus zich bevindt, worden in totaal bij ongeveer 7% gezien.<sup>27</sup> Een deel van deze afwijkingen wordt frequent gezien bij pro-

gressie van chronische naar acceleratie- of blastenfase en als ze bij diagnose aanwezig zijn is het risico op ziekteprogressie groter.<sup>27</sup> Het lijkt hier vooral te gaan om isochromosoom 17, deletie 7/del(7q) en de 3q26.2-afwijkingen, terwijl trisomie 8, een verdubbeling van het Ph-chromosoom en -Y waarschijnlijk onschuldig zijn.<sup>28</sup>

Indien chromosomaal onderzoek wordt gebruikt voor responsmonitoring, kunnen bij 9% van de patiënten ook afwijkingen worden gezien in de Philadelphia-negatieve cellen.<sup>29</sup> Het betreft soms uitgebreide afwijkingen. Hoewel in de meeste gevallen de additionele chromosomale afwijkingen voorbijgaand blijken te zijn, is recent gerapporteerd dat patiën-

ten met dergelijke afwijkingen toch een slechtere overleving hadden dan andere patiënten met een vijfjaarskans op progressie van de ziekte van 24% versus 6% en een vijfjaarsoverleving van 79% versus 94%.<sup>30</sup> Ondanks deze bevindingen acht de commissie het routinematig controleren van het cytogenetisch onderzoek van het beenmerg niet geïndiceerd.

## DE BEHANDELING VAN ACCELERATIEFASE EN BLASTENCRISIS

Voor de definities van deze gevorderde CML-fase wordt verwezen naar *Tabel 5*. Geadviseerd wordt de ELN-definities te gebruiken, omdat deze beter klinisch gevalideerd zijn.<sup>31</sup> Wanneer bij diagnose reeds een acceleratiefase bestaat, kan het resultaat van behandeling met TKI's uitstekend zijn. Wel wordt geadviseerd extra zorgvuldige responsmonitoring te verrichten met kleinere intervallen dan normaal totdat een optimale respons is bereikt, waarna reguliere monitoring kan plaatsvinden. Behandeling met een 2G-TKI heeft in dergelijke gevallen de voorkeur.

Het is zeer ongewoon dat een acceleratiefase ontstaat tijdens behandeling met TKI als de responsmijlpalen telkens zijn gehaald. Veelal zal het juist gaan om patiënten die tijdens verschillende lijnen van therapie onvoldoende respons hebben bereikt. Een zich ontwikkelende acceleratiefase is dan een sterke waarschuwing voor het ontstaan van een blastencrisis. Inmiddels zal in dergelijke gevallen reeds onderzoek zijn gedaan naar *BCR-ABL*-mutaties en dit dient bij het vaststellen van de acceleratie zeker opnieuw te gebeuren aangezien sequentiële mutaties geregeld voorkomen, als uiting van genetische instabiliteit van een niet goed onderdrukte CML-kloon. Bij het vaststellen van een mutatie die gevoelig is voor een niet eerder gegeven middel, kan behandeling hiermee worden gestart, opnieuw onder strikte responsmonitoring met intervallen van 4-6 weken. Intussen is het bij geschikte patiënten verstandig te gaan zoeken naar een geschikte allogene donor, zodat bij uitblijven van een acceptabele respons een stamceltransplantatie kan worden verricht.

Indien er geen mutatie wordt gevonden bij gebruik van imatinib, kan een 2G-TKI worden geprobeerd en bij uitblijven van een acceptabele respons nog ponatinib. Wanneer een acceleratie optreedt tijdens gebruik van een 2G-TKI dient direct met ponatinib te worden gestart in afwachting van het resultaat van de mutatieanalyse. Tevens moet bij geschikte patiënten een donorsearch worden gestart.

Zelden presenteert zich een CML in blastencrisis. Het is dan vaak moeilijk om vast te stellen dat er een chronische fase aan vooraf is gegaan. Als er een regulier p210-transcript bestaat, zoals wordt gezien bij een e13a2- of e14a2-fusie, dan betreft het waarschijnlijk toch een CML, hoewel de WHO in de 2016-update van de classificatie van hematologische

neoplasmata ook de voorlopige entiteit 'AML with *BCR-ABL1*' heeft vastgelegd, daarmee aangevend dat in gevallen waarin een klinisch manifeste chronische voorfase ontbreekt de diagnose CML niet met zekerheid te stellen is.<sup>31</sup>

Behandeling met imatinib van een blastencrisis (BC)-CML induceert in 15-27% complete remissies, maar hoewel soms snel optredend zijn ze meestal van korte duur, bij lymfatische BC minder dan 100 (mediaan) en bij myeloïde BC minder dan 200 dagen.<sup>32-34</sup> De resultaten van dasatinib en nilotinib zijn in het algemeen beter dan met imatinib, met 60-80% complete remissies bij eerdere imatinib-resistentie, maar veelal ook niet duurzaam.<sup>35,36</sup> Dat betekent dat bij het bereiken van een complete remissie bij daartoe geschikte patiënten direct moet worden overgegaan tot een allogene stamceltransplantatie. Wanneer een respons uitblijft kan alsnog een intensieve behandeling zoals voor AML worden geprobeerd, maar de kans op complete remissie is teleurstellend.<sup>37,38</sup> Ook bij een blastencrisis dient bij diagnose mutatieanalyse te worden verricht, aangezien mutaties frequent voorkomen (tot >80%) en dit de behandeling kan sturen. Er is onduidelijkheid over de rol van onderhoudsbehandeling en timing van TKI's na een allogene stamceltransplantatie. De commissie adviseert bij patiënten met of zonder mutaties die eerder gevoeligheid hebben vertoond voor een al dan niet op de mutatie toegesneden TKI, deze door te zetten gedurende ten minste een jaar na de transplantatie waarbij ten minste een jaar geen detecteerbaar *BCR-ABL* aantoonbaar moet zijn geweest. Wellicht is een langere onderhoudsbehandeling veiliger, maar het ontbreekt aan gegevens in de literatuur. Hoewel er geen prospectieve gerandomiseerde studies zijn verricht, geeft de commissie de voorkeur aan dasatinib (1 dd 140 mg) boven imatinib (1 dd 600 mg) als eerstekeusmiddel bij de initiële behandeling van een de-novo blastencrisis en nabehandeling na allogene stamceltransplantatie, mede vanwege de betere penetratie van dasatinib in de liquor cerebrospinalis. Nilotinib is niet geregistreerd voor de behandeling van blastencrisis. Bij patiënten die ongevoelig bleken voor TKI's vóór de transplantatie lijkt het doorzetten van deze middelen na transplantatie niet rationeel, tenzij de patiënt een mutatie blijkt te hebben waarvoor eerder niet het geschikte middel is gegeven. Bij patiënten voor wie een allogene stamceltransplantatie geen mogelijkheid is, dient de TKI te worden voortgezet tot progressie. Ondanks de in het algemeen slechte vooruitzichten zijn er patiënten die jarenlang aanhoudende complete remissies hebben bereikt in die situatie.

## REFERENTIES

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. *Blood* 2013;122(6):872-84.
2. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. *N Engl J Med* 2017;376(10):917-27.



3. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. *Leukemia* 2016;30(5):1044-54.
4. Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. *Blood*. 2012;120(2):291-4.
5. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. *Leukemia* 2014;28(10):1988-92.
6. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, et al. *Leukemia* 2012;26(9):2096-2102.
7. Jain P, Kantarjian H, Sasaki K, et al. *Br J Haematol* 2016;173(1):114-26.
8. Fava C, Rege-Cambrin G, Dogliotti I, et al. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16 Suppl:S96-s100.
9. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. *J Clin Oncol* 2016;34(20):2333-40.
10. Branford S, Yeung DT, Ross DM, et al. *Blood* 2013;121(19):3818-24.
11. Geelen IGP, Thielen N, Janssen J, et al. *Haematologica* 2017;102(12):e486-9.
12. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. *Blood* 2008;112(12):4437-44.
13. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4260-5.
14. Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, et al. *J Clin Invest* 2011;121(1):396-409.
15. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. *Clin Cancer Res* 2006;12(24):7374-9.
16. Hughes T, Saglio G, Branford S, et al. *J Clin Oncol* 2009;27(25):4204-10.
17. Branford S, Melo JV, Hughes TP. *Blood* 2009;114(27):5426-35.
18. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017;31(4):589-612.
19. Eadie LN, Hughes TP, White DL. *PLoS One* 2016;11(8):e0161470.
20. Apperley JF. *Lancet Oncol* 2007;8(11):1018-29.
21. Parker WT, Lawrence RM, Ho M, et al. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4250-9.
22. Parker WT, Ho M, Scott HS, et al. *Blood* 2012;119(10):2234-8.
23. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. *Leukemia* 2013;27(1):107-112.
24. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, et al. *Blood* 2014;123(15):2317-24.
25. Richebourg S, Eclache V, Perot C, et al. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;182(2):95-102.
26. Huret JL. *Hum Genet* 1990;85(6):565-8.
27. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. *Blood* 2011;118(26):6760-8.
28. Wang W, Cortes JE, Tang G, et al. *Blood*. 2016;127(22):2742-50.
29. Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV, et al. *Blood* 2007;110(8):2991-5.
30. Issa GC, Kantarjian H, Nogueras Gonzalez G, et al. *Blood*. 2017.
31. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. *Cancer* 2006;106(6):1306-15.
32. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. *Blood* 2002;99(10):3530-9.
33. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, et al. *Blood* 2002;99(10):3547-53.
34. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. *N Engl J Med* 2001;344(14):1038-42.
35. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. *N Engl J Med* 2006;354(24):2531-41.
36. Giles FJ, Kantarjian HM, Le Coutre PD, et al. *Leukemia* 2012;26(5):959-62.
37. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. *Blood*. 2010;115(10):1880-5.
38. Wright MP, Shepherd JD, Barnett MJ, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(5):639-46.

ONTVANGEN 23 JULI 2018, GEACCEPTEERD 30 JULI 2018.