

# HOVON 130 en HOVON 900: studies voor de behandeling van patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom

HOVON 130 and HOVON 900: trials for the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma

dr. M.E.D. Chamuleau<sup>1</sup>, drs. M. Nijland<sup>2</sup> en prof. dr. D. de Jong<sup>3</sup>

## Samenvatting

In 2015 zijn door HOVON 2 studieprotocollen opgestart voor patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL). Het HOVON 130-protocol is een behandelprotocol waarin patiënten met nieuw gediagnosticeerd DLBCL en een translocatie van het *MYC*-gen worden geïncludeerd en lenalidomide krijgen toegevoegd aan de standaardbehandeling met R-CHOP. Het HOVON 900-protocol is een landelijk registratieprotocol waarin alle nieuw gediagnosticeerde DLBCL-patiënten, ook degenen zonder *MYC*-translocatie, geregistreerd worden en toestemming geven voor het doen van toekomstig onderzoek.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2016;13:108-11)

## Summary

In 2015 HOVON initiated 2 new protocols for patients with newly diagnosed diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). The HOVON 130 protocol is a treatment protocol in which patients with DLBCL and a translocation of the *MYC* gene will be treated with R-CHOP and lenalidomide. The HOVON 900 protocol is a national screening protocol and database in which newly diagnosed DLBCL patients, both with and without *MYC*-translocation, will be registered and will be asked permission to perform future research.

## Inleiding en achtergrond

Met een incidentie van 1.200 patiënten per jaar in Nederland is het diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) het meest frequente B-cellymfoom. Op basis van genexpressieprofielen worden 2 typen onderscheiden: het 'activated B-cell' (ABC) en 'germinal center B-cell' (GCB) type.

Het is de laatste jaren duidelijk geworden dat patiënten met een DLBCL en een translocatie van het *MYC*-gen (*MYC*-TRANSLOCATIE+ DLBCL genoemd) een slechte prognose hebben op standaard eerstelijnsbehandeling met R-CHOP. De meeste DLBCL met een *MYC*-translocatie zijn van het GCB-subtype (90% GCB- vs. 10% ABC-subtype) (zie *Figuur 1*, pagina 109). Voor patiënten met

een *MYC*-TRANSLOCATIE+ DLBCL is de algehele overleving ('overall survival'; OS) na 2 jaar 35% vs. 61% voor patiënten zonder *MYC*-translocatie.<sup>1,2</sup>

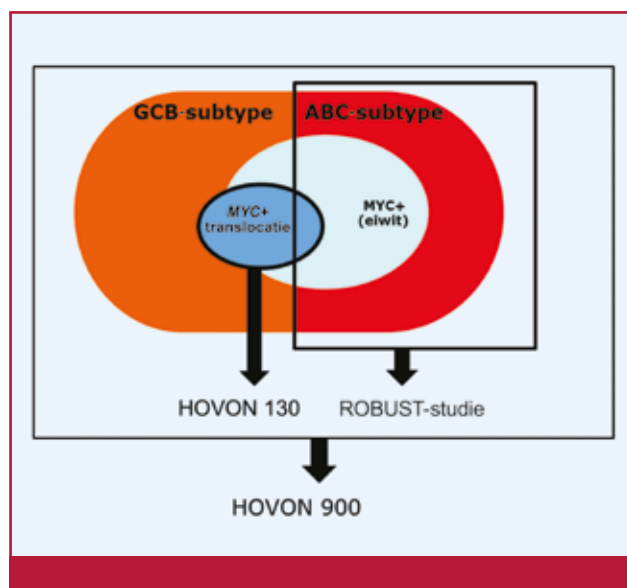
Ook in de recidiefsetting hebben *MYC*-TRANSLOCATIE+ DLBCL-patiënten na re-inductietherapie en autologe stamceltransplantatie een significant slechtere prognose dan patiënten met DLBCL zonder *MYC*-translocatie.<sup>3</sup> Op klinische en morfologische gronden is het niet mogelijk patiënten met een *MYC*-TRANSLOCATIE+ DLBCL te herkennen. Het verrichten van een FISH-analyse is hiervoor noodzakelijk. Deze test zal bij +/- 10% van de nieuw gediagnosticeerde DLBCL-patiënten een breuk, wijzend op een translocatie, ter plaatse van het *MYC*-gen laten zien.

<sup>1</sup>internist-hematoloog, hoofdonderzoeker HOVON 130/HOVON 900, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, <sup>2</sup>internist-hematoloog, projectcoördinator HOVON 130/HOVON 900, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, <sup>3</sup>patholoog, coördinerend patholoog HOVON 130/HOVON 900, afdeling Pathologie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. M.E.D. Chamuleau, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: m.chamuleau@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** BCL-U, biomarker-gebaseerde studie, diffuus grootcellig B-cellymfoom, DLBCL, lenalidomide, *MYC*

**Keywords:** BCL-U, biomarker based trial, diffuse large B cell lymphoma, DLBCL, lenalidomide, *MYC*



**Figuur 1.** Relatie MYC, ABC- en GCB-subtype, HOVON 130, HOVON 900.

In 2008 is in de WHO-classificatie een nieuwe categorie opgenomen; BCL-U ('B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma'). Dit is een vergaarbak voor agressieve B-cellymfomen die om morfologische, immunohistochemische of genetische redenen of een combinatie daarvan niet goed te classificeren zijn als DLBCL of Burkitt-lymfoom. In deze groep wordt bij 35-58% van de patiënten een MYC-translocatie gevonden, van wie in dat geval de meerderheid ook een translocatie van het *BCL2*-gen en/of het *BCL6*-gen heeft.<sup>4</sup> Onder normale omstandigheden is het MYC-gen een zogenaamd 'early response gene', wat betekent dat het direct 'downstream' functioneert van vele membraan-receptorcomplexen. Het vervolgens afgelezen MYC-eiwit vormt een heterodimeer met MAX. Na binding aan de promotorregio van zijn targetgenen functioneert het als een belangrijke transcriptiefactor. Het transcriptieprogramma van zeker 10-15% van alle genen wordt gereguleerd door MYC. Dit betreft onder andere genen die betrokken zijn bij celproliferatie, metabolisme, groei, DNA-replicatie en eiwitsynthese, maar ook bij apoptose en bij de regulatie van een aantal micro-RNA's die betrokken zijn bij tumorsuppressie.<sup>5,6</sup> De translocatie van het MYC-gen leidt tot een hoge MYC-eiwitexpressie. Een hoge MYC-eiwitexpressie (MYC-EIWIT+ DLBCL) wordt echter in een veel grotere groep van de patiënten (+/- 30%) gevonden zonder dat de MYC-gentranslocatie aanwezig is, en ook deze groep patiënten heeft een slechte prognose op R-CHOP.<sup>7</sup> Daar

waar de MYC-TRANSLOCATIE+ DLBCL met name wordt gevonden bij het GCB-type, wordt hoge MYC-eiwitexpressie vooral waargenomen bij het ABC-type (66% ABC vs. 34% GCB) (zie *Figuur 1*).<sup>7,13</sup> Er is geen consensus over de uitvoering en optimale afkapwaarde van MYC-eiwitbepaling met behulp van immunohistochemie (IHC); reden waarom deze test niet als inclusiecriteria voor een studie wordt geaccepteerd.

Lenalidomide is een oraal immunomodulerend middel met directe en indirecte effecten op non-hodgkinlymfocellen met 'single-agent' activiteit in recidief indolent lymfoom, mantelcellilymfoom en DLBCL.<sup>8</sup> In-vitro studies hebben laten zien dat lenalidomide MYC en zijn targetgenen en eiwitten kan 'down'-reguleren in plasmacellen en in B-cellen die een MYC-translocatie hebben. Deze regulering loopt via verlaging van IRF4.<sup>9</sup>

De combinatie van lenalidomide met R-CHOP is veilig gebleken in fase 2-studies.<sup>11</sup> De combinatie van lenalidomide met R-CHOP wordt op dit moment uitgetest in een fase 3-studie (ROBUST), waarin patiënten met een ABC-type DLBCL worden gerandomiseerd tussen wel of niet toevoegen van lenalidomide aan R-CHOP (zie *Figuur 1*).

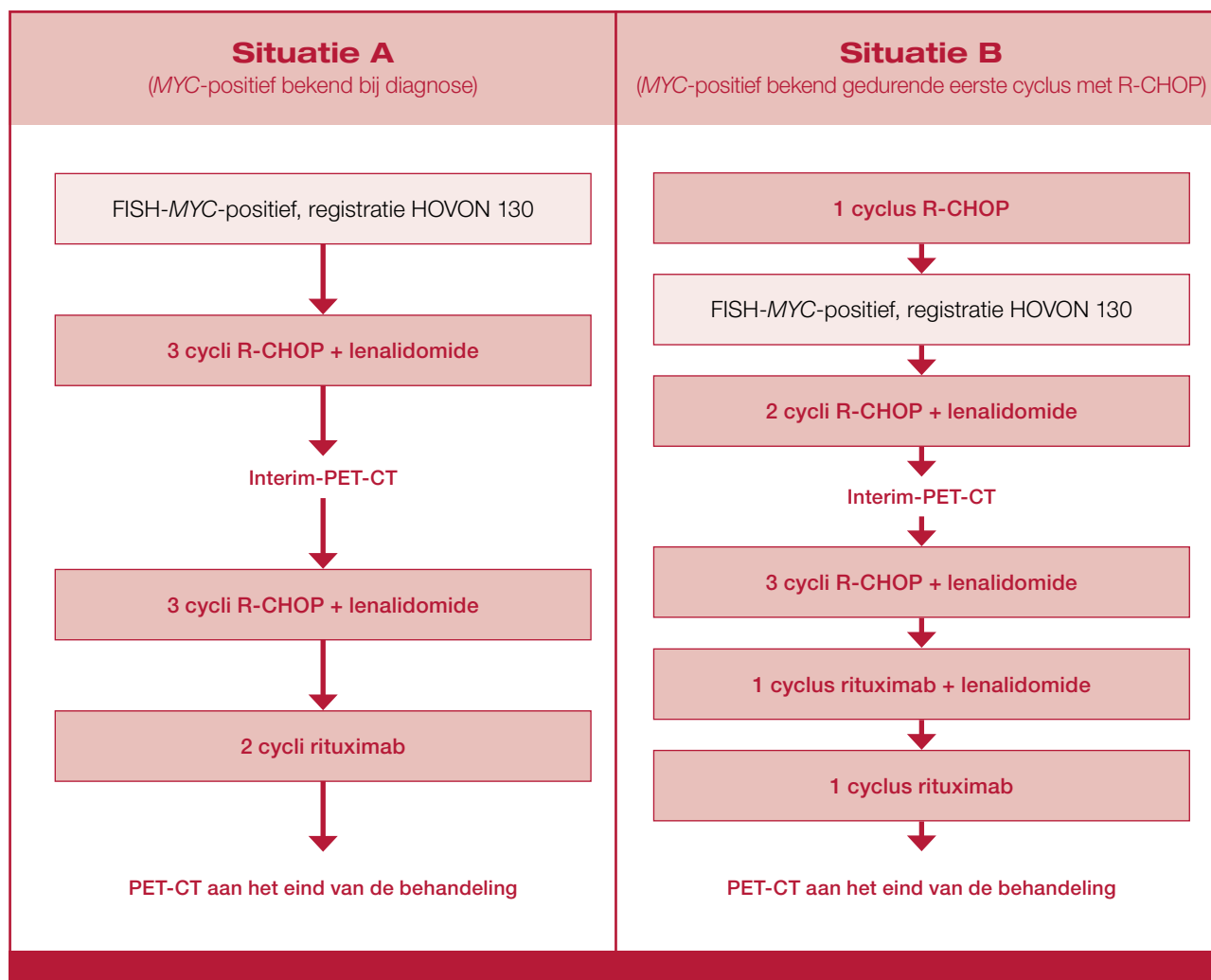
### Studieopzet HOVON 130

Patiënten met DLBCL of BCL-U, waarbij met behulp van FISH een MYC-translocatie is aangetoond, kunnen worden geïncludeerd in de HOVON 130. Patiënten krijgen naast standaard 6 R-CHOP21-kuren lenalidomide 15 mg van dag 1 t/m dag 14 (zie *Figuur 2*). Het cumulatieve risico op een recidief in het centraal zenuwstelsel bij patiënten met een MYC-TRANSLOCATIE+ DLBCL is hoog (tot 13% na 3 jaar), om deze reden wordt er ook intrathecale profylaxe gegeven.<sup>12</sup>

Patiënten kunnen worden geïncludeerd zodra de FISH-uitslag bekend is; dit kan ook nog als al 1 kuur R-CHOP is gegeven (zie *Figuur 2*). Dit betekent dat de MYC-FISH-resultaten binnen 2 weken na de DLBCL/BCL-U-diagnose bekend moet zijn, zodat de patiënt nog de tijd heeft om de patiënteninformatie te beoordelen en te worden geregistreerd voordat de tweede R-CHOP op dag 21 start. Dit vereist uiteraard een goede communicatie tussen patholoog en hematoloog.

Het primaire eindpunt van deze studie is een PET-negatieve complete remissie aan het einde van de behandeling. In totaal moeten 67 patiënten worden geïncludeerd. Nadat 27 patiënten klaar zijn met hun behandeling zal een interim-analyse worden verricht.

Voor behandeling, halverwege (na 3 R-CHOP-kuren) en aan het einde van de behandeling wordt een PET-CT-



**Figuur 2.** Behandelingschema's HOVON 130-studie; indeling kuren afhankelijk van moment dat de MYC-FISH-uitslag bekend is.

scan gemaakt. Een van de studievragen van de HOVON 130 is de voorspellende waarde van de interim-PET-CT-uitslag voor het primaire eindpunt: de PET-CT aan het einde van de behandeling.

Omdat de meeste patiënten met een MYC-translocatie GCB-subtype zijn, zijn de HOVON 130 en de ROBUST-studie complementair (zie *Figuur 1*).

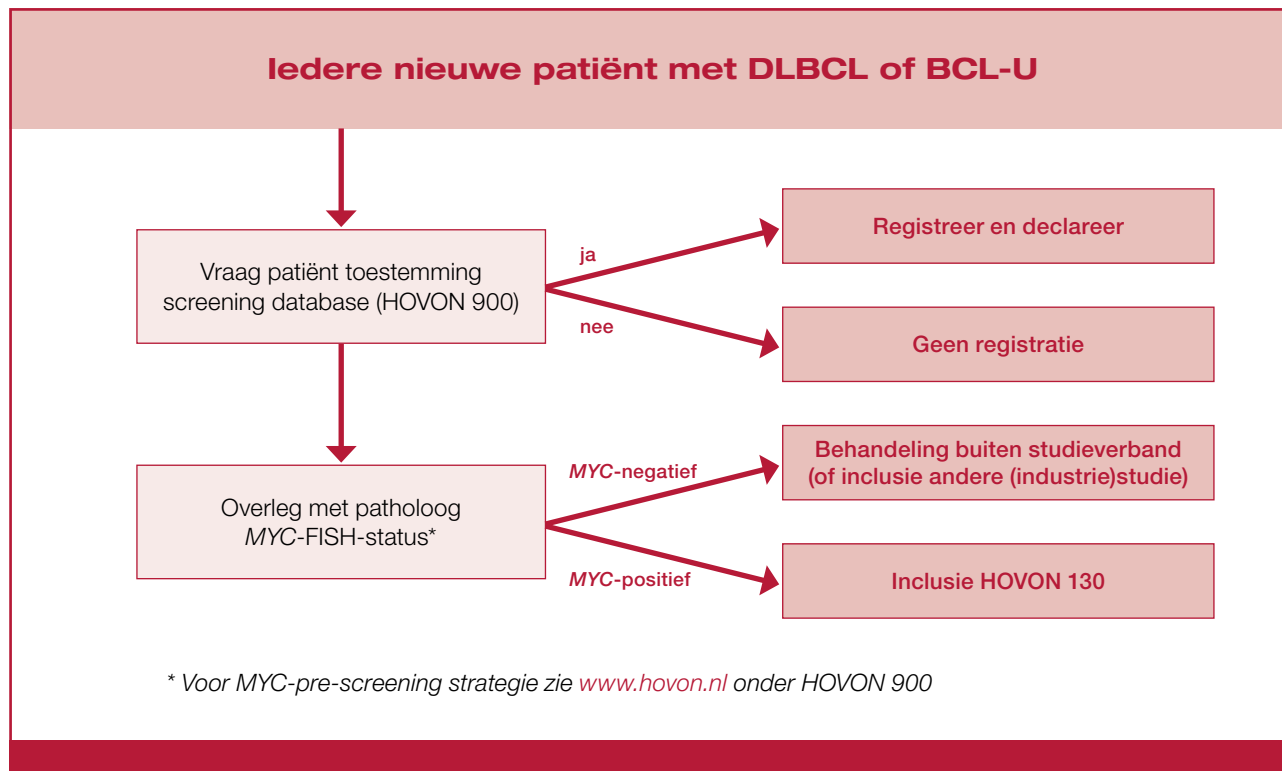
### Studieopzet HOVON 900

Om de effectiviteit van MYC-FISH-screening in kaart te brengen en te optimaliseren, is er naast de HOVON 130 een HOVON Registratie Database (HOVON 900) geopend. In deze database kunnen alle patiënten met DLBCL en BCL-U worden geregistreerd, onafhankelijk van MYC-status.

Registratie in deze database is niet-WMO-plichtig onderzoek, maar er is wel toestemming van de patiënt nodig om in de database te kunnen worden opgenomen en

om in een latere fase eventueel overgebleven materiaal te kunnen opvragen. Op deze manier zal het, naast het opzetten van een effectieve screening, in de toekomst ook mogelijk zijn epidemiologische en vergelijkende biologische studies te doen naar MYC-positieve en MYC-negatieve patiënten. Voor de logistiek van de HOVON 900 zie *Figuur 3*.

Duizend patiënten met nieuw gediagnosticeerd DLBCL of BCL-U, die in aanmerking komen voor behandeling met R-CHOP, kunnen worden geregistreerd in de HOVON 900. Zij tekenen dan de patiënteninformatiebrief waarin zij ook toestemming geven voor het doen van toekomstige vergelijkende klinische en biologische studies naar MYC-positieve en MYC-negatieve patiënten. Er is een tegemoetkoming van €150 per geregistreerde patiënt voorzien. Deze tegemoetkoming is in ieder ziekenhuis naar eigen inzicht te besteden aan de registratie en/of de kosten van de FISH-bepaling.



**Figuur 3.** ‘Work-up’ nieuw gediagnosticeerde patiënten met DLBCL of BCL-U.

## Conclusie

De combinatie van de HOVON 130 en de HOVON 900 maakt het voor het eerst mogelijk patiënten met MYC-TRANSLOCATIE+ DLBCL en BCL-U snel te identificeren en vervolgens ‘therapie-op-maat’ te bieden. Daarnaast zal het in de toekomst mogelijk zijn epidemiologische en vergelijkende biologische studies te doen naar MYC-positieve en MYC-negatieve patiënten, waardoor nieuwe targets met aangrijpingspunten voor therapie kunnen worden geïdentificeerd.

## Referenties

- Barrans S, Crouch S, Smith A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3360-5.
- Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood* 2009;114(17):3533-7.
- Cuccini W, Briere J, Mounier N, et al. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. *Blood* 2012;119(20):4619-24.
- Lin P, Dickason TJ, Fayad LE, et al. Prognostic value of MYC rearrangement in cases of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma. *Cancer* 2012;118(6):1566-73.
- Dang CV. MYC on the path to cancer. *Cell* 2012;149(1):22-35.
- Miller DM, Thomas SD, Islam A, et al. c-MYC and cancer metabolism. *Clin*

*Cancer Res* 2012;18(20):5546-53.

- Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3452-9.
- Witzig TE, Nowakowski GS, Habermann TM, et al. A comprehensive review of lenalidomide therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2015; 26(8):1667-77.
- Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* 2012;26(11):2326-35.
- Lopez-Girona A, Heintzel D, Zhang LH, et al. Lenalidomide downregulates the cell survival factor, interferon regulatory factor-4, providing a potential mechanistic link for predicting response. *Br J Haematol* 2011;154(3):325-36.
- Nowakowski GS, LaPlant B, Habermann TM, et al. Lenalidomide can be safely combined with R-CHOP (R2CHOP) in the initial chemotherapy for aggressive B-cell lymphomas: phase I study. *Leukemia* 2011;25(12):1877-81.
- Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol* 2014;166(6):891-901.
- Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013;121(20):4021-31.

*Ontvangen 3 maart 2016, geaccepteerd 8 maart 2016.*