

De HOVON 88-studie: ‘intention-to-treat’ fase II-studie naar het effect van remissie-inductie en allogene stamceltransplantatie bij hoogrisico chronische lymfatische leukemie

Auteur M. van Gelder

Trefwoorden allogene stamceltransplantatie, chronische lymfatische leukemie, deletie 17p, R-DHAP, refractair

(*Ned Tijdschr Hematol* 2009;6:111-5)

Inleiding

Bij elke chronische lymfatische leukemie (CLL)-patiënt kan, onafhankelijk van de bekende cytogenetische en moleculaire risicofactoren, een situatie ontstaan die op korte termijn een zeer lage levensverwachting voorspelt (2-jaars progressievrije overleving ('progression free survival'; PFS) van <25%) bij het huidige standaard therapeutische arsenaal. Het is dan geaccepteerd om een allogene stamceltransplantatie (alloSCT) uit te voeren. In een European Bone Marrow Transplantation (EBMT)-consensus zijn 3 situaties vastgelegd die deze hoogrisicosituatie definiëren.¹ De eerste situatie is fludarabinerefractaire ziekte. Ondanks het feit dat in een deel van de patiënten alsnog remissies zijn te bereiken met immuno(-chemo)therapie, is de duur ervan zeer kort.² De tweede situatie is de aanwezigheid van deletie del(17p13). Deze afwijking, die ook in het beloop van de ziekte kan ontstaan, voorspelt een slechte en korte respons op zowel alkylende middelen als op fludarabine. Voor eerstelijnsbehandeling kunnen zij in de HOVON 68-studie worden geïncludeerd, terwijl alloSCT vanaf de tweede lijn is gerechtvaardigd. De derde groep betreft patiënten die recidiveren binnen 2 jaar na fludarabinebevattende immunochemotherapie.³

Tot dusverre is myeloablatieve alloSCT de enige curatieve behandeling voor CLL gebleken. Duidelijke aanwijzingen voor het bestaan van een graft-versus-CLL-effect zijn dat responsen met name optreden na het staken van posttransplantatie immuunsuppressie, na toediening van donorlymfocyten (donorlymfocyteninfusie; DLI), of na het ontstaan van chronische graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host-disease'; GVHD). Vijf grotere series van 15-54 patiënten tonen een aanhoudende complete remissie in 36-61% bij een mediane follow-up van 24 tot 78 maanden.⁴ De hoge behandelings-gerelateerde mortaliteit ('treatment-related mortality'; TRM) bij deze toch relatief jonge patiënten (mediaan 41-46, maximaal 60 jaar) verhindert het toepassen van myeloablatieve conditionering bij de oudere doorsnee-CLL-patiënt.

Niet-myeloablatieve (NMA)-alloSCT kent een lagere TRM. Dat deze behandeling bij CLL ook zinvol is toont een vijftal recente publicaties (zie *Tabel 1* op pagina 112).⁴ Bij een mediane leeftijd tussen 50 en 56 jaar was de 2-jaars-PFS 34 tot 67%.

Uit deze studies blijkt het hebben van een grote ziektelast de belangrijkste risicofactor voor progressie na NMA-alloSCT. Het hebben van fludarabinerefractaire ziekte of 'slechte' cytogenetische afwijkingen inclusief del(17p13) bleken geen risicofactoren voor progressie na NMA-alloSCT.

Tabel 1. Resultaten van retrospectieve analyses naar het effect van niet-myeloablatieve allogene stamceltransplantatie bij chronische lymfatische leukemie.

Referentie	N	Mediane leeftijd (jaren)	Kenmerken pre-SCT		Post-SCT			
			Ziektestatus net voor SCT	'Bulky'	% met familie-donor	2-jaars TRM (%)	2-jaars PFS (%)	2-jaars OS (%)
Sorrer, et al. (Seattle) ⁵	64	56	100% flu-R; 11% onbehandeld recidief; 53% refractair op salvage	50% splenomegalie; 32% bulky lymfomen (>5 cm); 59% >50% BM-infiltratie	44	22	53	63
Schetelig, et al. (Duitsland) ⁶	30	50	46% chemorefractair (33% flu-R); 46% chemosensitief	52% >50% BM-infiltratie; geen gegevens over milt- en lymfeklier grootte	15	15	67	72
Khouri, et al. (MD Anderson) ⁷	17	54	9 flu-R	7% >50% BM-infiltratie; geen gegevens over milt- en lymfeklier grootte	17	22	60	80
Brown, et al. (Dana Farber Cancer Institute) ⁸	46	53	57% progressief recidief (7% refractair)	30% >50% BM-infiltratie; geen gegevens over milt- en lymfeklier grootte	33	17	34	54
Dreger, et al. (EBMT) ⁹	73	54	35% stabiele ziekteprogressie en flu-R	onbekend	15	18 (1 jaar)	58	70

SCT=stamceltransplantatie, N=aantal personen, TRM='treatment-related mortality', PFS='progression free survival', OS='overall survival', flu-R=refractair voor fludarabine, BM=beenmerg, EBMT=European Group for Blood and Marrow Transplantation.

Studiedoelen

Eén studiedoel van de HOVON 88 is om met behulp van het 'intention to treat' (ITT)-principe de waarde te bepalen van NMA-alloSCT bij hoogrisico-CLL-patiënten. De retrospectief verkregen resultaten van NMA-alloSCT bij CLL betreffen immers alleen patiënten die daadwerkelijk de alloSCT hebben ondergaan. Onbekend is hoeveel er in het voortraject zijn afgevallen. In de HOVON 88-studie worden patiënten al geïncludeerd op het moment dat ze aan minimaal 1 van de genoemde hoogrisicofactoren voldoen en de donorsearch nog opgestart moet worden.

Een tweede doel is vast te stellen hoeveel patiënten met genoemde hoogrisicofactoren in remissie komen alvorens de NMA-alloSCT uit te voeren, in de

verwachting dat hierdoor de progressiekans na allo-SCT afneemt. Gekozen is voor een homogene behandeling met dexamethason, cytarabine en cisplatine (DHAP) in combinatie met rituximab (R-DHAP). Vanwege de uitkomsten van een tweetal gepubliceerde studies is de verwachting dat dit in een behoorlijk deel van de patiënten effectief is. Zo was bij 20 fludarabinerefractaire patiënten met grote tumorload de algehele respons met een vergelijkbaar schema van etoposide, methylprednisolon, hogedosis-cytarabine en cisplatine (ESHAP) 65%.¹⁰ Van de responderende patiënten ontwikkelden slechts 2 een niet-lethale opportunistische infectie. In een recentere studie bleken 8 van de 10 overwegend fludarabinerefractaire patiënten responsief op DHAP zonder noemenswaardige toxiciteit.¹¹ In de HOVON

Tabel 2. Nederlandse ervaring tot nu toe met R-DHAP bij hoogrisico chronische lymfatische leukemiepatiënten.

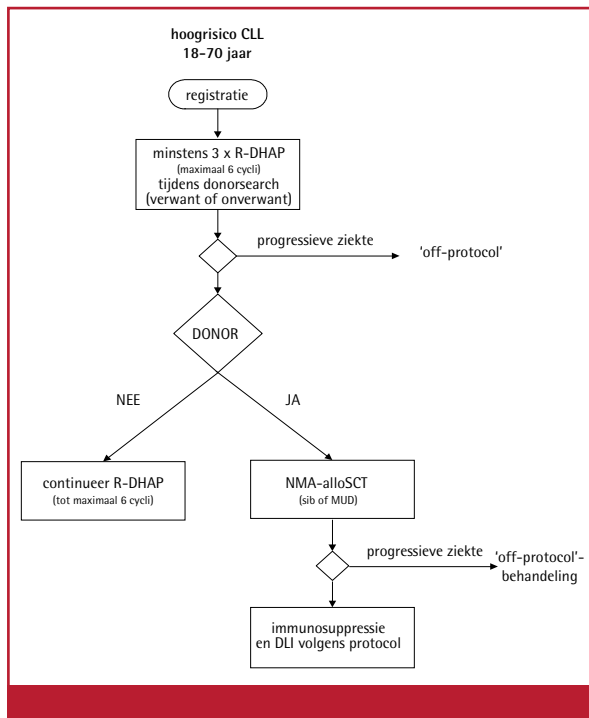
Patiënten (ziekenhuis en leeftijd)	Hoogrisico vanwege (R=refractair)	Behandelindicatie (klieren (cm), milt (cm onder rib))	Aantal R-DHAP-kuren	Maximale respons/bijzonderheden
azM1 65 jaar	Flu-R (<1 jaar)	oksel 3-4 milt 5-7 B-symptomen	3	PR geen HLA-id sib en MUD beschikbaar
azM2 71 jaar	Flu-R (<0,5 jaar)	oksel 4,2 x 1,6 abdomen 6,2 x 2,4 en 5,3 x 4,0; BM >50%	1	PR <i>E. coli</i> -pneumonie hierop volgend NMA-MUD- alloSCT
azM3 51 jaar	FCR-R (PD)	oksel 9 mediastinum 6,5 abdomen 6,2 milt 10	4	SD progressief vlak voor voorgenomen NMA-alloSCT
azM4 57 jaar	del(17p13), 2e lijn	oksel 3,8 x 3,4 en 4,3 x 2,8 ileacaal 6,5 x 3,4 en 7,7 x 3,0 inguïnaal 3,3 x 3,2	4	PR vervolgens NMA-HLA-id sib alloSCT
UMCG1 47 jaar	FCA-R, del(11q23)	retroperitoneaal 6,1 x 2,3 BM 80%	3	PR hierop volgend NMA-HLA-id sib alloSCT
UMCG2 53 jaar	Flu-R (<1 jaar)	geen bulky disease; zeer snelle leukocyten- verdubbelingstijd	3	PR hierop volgend NMA-HLA-id sib alloSCT
Drachten1 54 jaar	FCR-R	bulky lymfomen (>10 cm)	3	PR hierop volgend NMA-MUD- alloSCT
Meander1 65 jaar	Flu-R en alem- tuzumab-R	onbekend	3	PR, 1,5 jaar aangehouden; <i>Aspergillus</i> -pneumonie
AMC1 36 jaar	Flu-R, del(17p13)	oksel 4,1 x 3,3 paraaortaal 6,5 leukocyten 103	1	SD (leukocyten 4,3) vanwege pre-existente slechte conditie geen vervolg

R-DHAP=dexamethason, cytarabine en cisplatine in combinatie met rituximab, azM=academisch ziekenhuis Maastricht, Flu-R=refractair voor fludarabine, PR=partiële remissie, HLA-id=humane leukocyten antigeen identieke, sib='sibling', MUD='matched unrelated donor', BM=beenmerg, E. coli=Escherichia coli, NMA=niel myeloablatief, alloSCT=allogene stamceltransplantatie, FCR-R=refractair voor fludarabine, cyclofosfamide en rituximab, PD='progressive disease', SD='stable disease', UMCG=Universitair Medisch Centrum Groningen, FCA-R=refractair voor fludarabine, cyclofosfamide en alemtuzumab.

88-studie wordt rituximab aan het DHAP-schema toegevoegd. De verwachting is dat, in analogie aan data bij behandeling met fludarabine en cyclofosfamide (FC) en FC in combinatie met rituximab (FCR), de behandeling hierdoor effectiever wordt.¹² De toevoeging van rituximab aan DHAP bleek bij non-hodgkinlymfoompatiënten niet toxischer, en de verwachting is dat dit ook voor CLL-patiënten geldt.¹³ De beperkte maar bemoedigende resultaten van behandeling met R-DHAP bij CLL-patiënten van enkele Nederlandse ziekenhuizen is weergegeven in *Tabel 2*. Eén patiënt ontwikkelde

tumorlyssyndroom, overigens pas 4 tot 5 dagen na de toediening van rituximab, cisplatine en cytarabine, zoals eerder beschreven.¹⁴ Belangwekkend is de observatie dat de 3 patiënten met ongunstige chromosomale afwijkingen (del(17p13) en del(11q23)) allen een respons op R-DHAP hadden.

Zekerheidshalve zal het beloop van de eerste 20 patiënten tijdens de remissie-inductiefase van de studie worden gemonitord en geanalyseerd om onverwacht hoge toxiciteit met voldoende betrouwbaarheid uit te sluiten of vast te stellen.



Figuur 1. Studieopzet HOVON 88-studie. Zie de tekst voor de in- en exclusiecriteria.

CLL=chronische lymfatische leukemie, R-DHAP=dexamethason cytarabine en cisplatine in combinatie met rituximab, NMA-alloSCT=niët myeloablatieve allogene stamceltransplantatie, sib=sibling, MUD='matched unrelated donor', DLI=donorlymfocytinfusie.

Studieopzet, in- en exclusiecriteria

De volgende CLL-patiënten, 18 tot 70 jaar oud, kunnen worden geïncludeerd:

- fludarabinerefractair (geen respons of recidief <12 maanden na de laatste toediening) en een behandelindicatie, of;
- refractair tijdens of recidief na eerstelijns- of latere therapie en een behandelindicatie bij del(17p13), of;
- refractair of recidief binnen 24 maanden na de laatste toediening van fludarabine (-bevattende therapie) gecombineerd met een monoklonale antistof en een behandelindicatie.

Naast de gebruikelijke exclusiecriteria kunnen patiënten met aangetoonde richtertransformatie of centraal-zenuwstelsellokalisatie ook niet worden geïncludeerd.

De studieopzet is weergegeven in *Figuur 1*. Na inclusie volgen minimaal 3 behandelingen met R-DHAP en start de donorsearch. Bij respons of stabiele ziekte volgt de NMA-alloSCT vermits er een geschikte familie of onverwante donor is. Er is voor een uniform en weinig toxisch conditionerschema gekozen (Seattle-regime). Het werd ook gebruikt in de groot-

ste tot nu toe gepubliceerde serie CLL-patiënten, met gunstig resultaat (zie *Tabel 1* op pagina 112).⁵ Na de alloSCT zal op gezette tijden de respons worden gemeten. Bij een in het protocol gedefinieerde toename van minimale restziekte zal ofwel de post-alloSCT-immunosuppressie worden verminderd, dan wel DLI worden toegepast. Dit zal natuurlijk ook gebeuren wanneer een klinisch recidief of progressie optreedt.

Waarom mee doen?

De HOVON 88-studie is de eerste studie die prospectief en met behulp van een ITT-analyse bij hoogrisico-CLL-patiënten de rol van alloSCT onderzoekt. De inclusiecriteria zijn conform de EBMT-consensus welke patiënten definiëren die met conventionele behandelingen een 2-jaars-PFS <25% hebben. Het uitgangspunt is dat na ITT-analyse een 2-jaars-PFS van minimaal 45% na R-DHAP en NMA-alloSCT een relevante uitkomst is. Hiervoor zijn 50 te registreren patiënten nodig. De studie heeft centrale METC-goedkeuring en is al open in het academisch ziekenhuis Maastricht, het Academisch Medisch Centrum (AMC) Amsterdam, het VU medisch centrum en het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG); het Erasmus Medisch Centrum en het Universitair Medisch Centrum Utrecht, alsmede het Academisch ziekenhuis Leuven en het Ziekenhuisnetwerk Antwerpen openen hopelijk binnenkort. De rituximab wordt volledig door Roche vergoed. Helpt u mee om de waarde van 'debulking' met R-DHAP gevolgd door NMA-alloSCT prospectief en met behulp van het ITT-principe vast te stellen?

Ik dank de collega's mw. dr. S. Wittebol (Meander Medisch Centrum) en de heren dr. G. Huls (UMCG), dr. S. Hovenga (Nij Smellinghe) en dr. A. Kater (AMC) hartelijk voor het aanleveren van gegevens van de met R-DHAP behandelde patiënten.

Referenties

1. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007;21:12-7.
2. Montserrat E, Moreno C, Esteve J, Urbano-Ispizua A, Gine E, Bosch F. How I treat refractory CLL. *Blood* 2006;107:1276-83.
3. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112:975-80.

4. Gribben JG. The role of stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *ASCO Annual Meeting Abstracts* 2008; 291-6.
5. Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Stuart MJ, Hegenbart U, et al. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:3819-29.
6. Schetelig J, Thiede C, Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Beyer J, et al. Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2747-53.
7. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, Andersson B, Anderlini P, Couriel D, et al. Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: impact of rituximab on immunomodulation and survival. *Experimental hematology* 2004;32:28-35.
8. Brown JR, Kim HT, Li S, Stephans K, Fisher DC, Cutler C, et al. Predictors of improved progression-free survival after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1056-64.
9. Dreger P, Brand R, Milligan D, Corradini P, Finke J, Lambertenghi Deliliers G, et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia* 2005;19:1029-33.
10. Sutton L, Maloum K, Gonzalez H, Zouabi H, Azar N, Boccaccio C, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as salvage treatment for advanced B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1998;12:1699-707.
11. Majolino I, Ladetto M, Locasciulli A, Drandi D, Benedetti F, Gallamini A, et al. High-risk fludarabine-pretreated B-cell chronic lymphocytic leukemia's high response rate following sequential DHAP and alemtuzumab administration though in absence of molecular remission. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*. 2006;23:359-68.
12. Wierda W, O'Brien S, Faderl S, Ferrajoli A, Wang X, Do KA, et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens. *Cancer* 2006;106:337-45.
13. Vellenga E, Van Putten WL, Van 't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, Van Oers MH, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008;111:537-43.
14. McCroskey RD, Mosher DF, Spencer CD, Prendergast E, Longo WL. Acute tumor lysis syndrome and treatment response in patients treated for refractory chronic lymphocytic leukemia with short-course, high-dose cytosine arabinoside, cisplatin, and etoposide. *Cancer* 1990;66:246-50.
- Ontvangen 8 januari 2009, geaccepteerd 19 januari 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. M. van Gelder, hematoloog

Academisch ziekenhuis Maastricht
Afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Hematologie
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
Tel.: 043 387 70 25
E-mailadres: m.van.gelder@mumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.