

# De HOVON 89: de eerste HOVON-studie voor het laag- en intermediair-I-risico myelodysplastisch syndroom; de rol van lenalidomide met of zonder erythropoëtine en G-CSF

**Auteur** A.A. van de Loosdrecht

**Trefwoorden** epo, G-CSF, HOVON 89, lenalidomide, MDS

*(Ned Tijdschr Hematol 2009;6:151-4)*

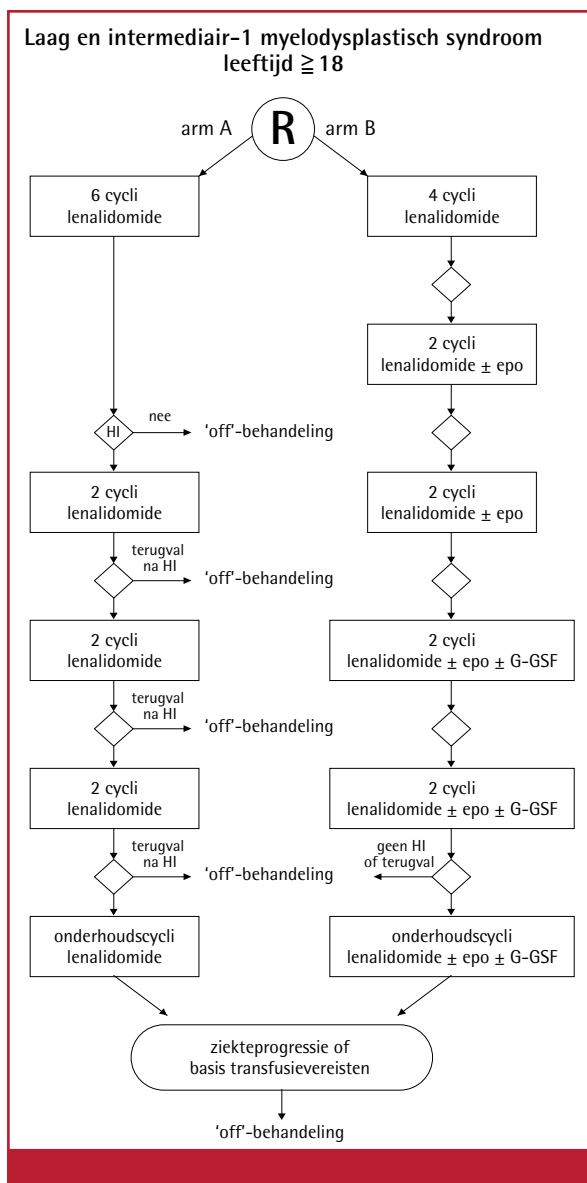
## Inleiding

Het myelodysplastisch syndroom (MDS) omvat een heterogene groep van klonale beenmergziekten, gekarakteriseerd door gestoorde hematopoëse en resulterend in perifere cytopenie. Storingen in de ontwikkeling van stamcellen tot rode bloedcellen, bloedplaatjes en leukocyten geven respectievelijk anemie, bloedingen en verminderde weerstand tegen infecties. De patiënten overlijden vaak aan de gevolgen van de cytopenie of aan acute myeloïde leukemie (AML). De mediane leeftijd bij presentatie is 69 jaar. De incidentie bedraagt ongeveer 3,3 per 100.000 inwoners per jaar, oplopend tot 50 per 100.000 per jaar bij 80-plussers. Aangezien de diagnostiek van MDS niet altijd eenvoudig blijkt, zijn recentelijk de minimale diagnostische criteria aangescherpt.<sup>1</sup> Indien de diagnose duidelijk is, kan MDS worden geclassificeerd volgens de nieuwe WHO-classificatie 2008.<sup>2</sup> MDS wordt geclassificeerd op basis van de mate van dysplasie in de 3 verschillende cellijnen, de mate van cytopenie, het aantal myeloïde blasten in het beenmerg en het perifere bloed, als ook de aanwezigheid van karakteristieke chromosomale afwijkingen (zoals del(5q)). Met behulp van het International Prognostic Scoring System (IPSS) zijn de patiënten te onderscheiden in verschillende risicocategorieën aan de hand van de mate van de cytopenie, aanwezigheid van myeloïde blasten in beenmerg, en chromosoomafwijkingen. Het IPSS kent 4 MDS-risicogroepen: laag, intermediair-I, intermediair-II, en hoog.<sup>3</sup> De kans op progressie naar leukemie neemt toe per

groep. Vandaar dat HOVON al jaren werkt met deze indeling bij de behandeling van patiënten met een IPSS  $\geq 1,5$  in de HOVON (HV)42 (gesloten), HV81, HV92 en aankomende nieuwe studies voor de behandeling van hoogrisico-MDS en AML. De nieuwe HV89 is echter de eerste HOVON-studie voor het laag- en intermediair-I-risico-MDS.

## Huidige behandeling van het laag- en intermediair-I-risico-MDS anno 2009

De behandeling van laagrisico-MDS staat enorm in de belangstelling aangezien veel nieuwe middelen beschikbaar komen. Anno 2009 is de eerstelijnsbehandeling van laagrisico-MDS het gebruik van erythropoëtine (epo), eventueel met granulocytenkolonie stimulerende factor ('granulocyte-colony stimulating factor'; G-CSF) bij die patiënten die een hoge voorafkans hebben op een hematologische respons gebaseerd op de endogene epospiegel en de al aanwezige transfusieafhankelijkheid.<sup>4</sup> De behandeling met epo/G-CSF laat tevens een verbetering zien van de totale overleving waarbij er aanwijzingen zijn dat epo/G-CSF een ziektemodulerend-effect heeft.<sup>5</sup> Een grote groep patiënten komt hiervoor echter niet in aanmerking en bij hen zal de behandeling bestaan uit ondersteunende zorg, onder andere door rode bloedceltransfusies, preventie van bloedingen en infecties. Recentelijk is gebleken dat bij laagrisicopatiënten met een specifieke chromosomale afwijking in chromosoom 5 (del(5q)), patiënten gekenmerkt door een hoge transfusiebehoefte en veelal normale bloedplaatjes en witte bloedcellen, lenalidomide een uitzonderlijke hoge hematologische res-



**Figuur 1.** Stroomdiagram van de HOVON 89-studie. HI='hematological improvement', epo=erythropoëetine, G-CSF='granulocyte-colony stimulating factor'.

pons, tot circa 75%, laat zien, met een mediane duur van transfusieonafhankelijkheid van meer dan 2 jaar.<sup>6</sup> Dit gaat tevens gepaard met een cytogenetische respons in een groot percentage van de patiënten. Ook bij laagrisico-MDS-patiënten waarbij deze chromosomale afwijking niet aanwezig is, wordt in circa de helft van de patiënten een hematologische verbetering gezien.<sup>7</sup> Uit fundamenteel onderzoek blijkt dat lenalidomide niet alleen de afwijkende dysplastische kloon kan depletteren, maar tevens een immunologische respons induceert die het ziektebehoop gunstig zou kunnen beïnvloeden. Uit in-vitro-

onderzoek blijkt dat lenalidomide de erythroïde respons op epo versterkt. Dit is dan ook de aanleiding om lenalidomide met epo/G-CSF in te zetten bij patiënten met een laag- en intermediair-I-risico MDS.

### HOVON 89: lenalidomide +/- epo/G-CSF bij MDS

De HOVON 89 is een fase II-studie binnen HOVON die randomiseert tussen het gebruik van lenalidomide (Revlimid<sup>®</sup>) en lenalidomide gevolgd door epo/G-CSF, afhankelijk van de hematologische respons bij MDS met een IPSS van  $\leq 1$  (zie *Figuur 1*). Er zullen 200 patiënten worden geïncludeerd binnen 4 jaar. Het primaire doel is de effectiviteit van beide armen te onderzoeken. Het eindpunt hematologische respons is gedefinieerd volgens recente responscriteria van een internationale werkgroep.<sup>8</sup> De secundaire eindpunten betreffen vooral de invloed op ziektebeloop, de duur van de respons en eventuele bijwerkingen van lenalidomide bij deze patiëntengroep in aan- of afwezigheid van de groeifactoren. De groep die alleen lenalidomide gebruikt, zal maximaal 6 maanden worden behandeld. Op grond van literatuurgegevens zal naar verwachting geen substantieel aantal patiënten na 6 maanden nog responderen op monotherapie met lenalidomide. Uiteraard zullen patiënten met een hematologische respons kunnen worden doorbehandeld tot aan verlies van hematologische respons. Bij patiënten die gerandomiseerd worden voor lenalidomide met epo/G-CSF (NeoRecormon<sup>®</sup>/Neupogen<sup>®</sup>) zal aanvankelijk alleen gestart worden met monotherapie lenalidomide. Indien na 4 maanden geen hematologische respons is bereikt, zal epo/G-CSF worden toegevoegd volgens een internationaal erkend doseringsschema. Indien na toevoeging van epo alleen (30.000 internationale eenheden (IE)/1x per week) een hematologische respons bereikt is, zal de combinatiebehandeling worden doorgezet. Indien er nog geen hematologische respons na 2 maanden is bereikt dan zal eerst de dosering van epo worden verhoogd naar 60.000 IE (1x/week). Indien na 2 maanden alsnog geen hematologische respons is bereikt met lenalidomide en epo (hoge dosis), zal G-CSF worden toegevoegd volgens een gebruikelijk schema van 3x/week subcutaan afhankelijk van het lichaamsgewicht. De totale behandelduur zal 12 maanden zijn. Uiteraard geldt ook voor deze groep van patiënten dat kan worden doorbehandeld tot aan een eventueel verlies van respons of progressie van ziekte naar een hoger risico MDS.

### HOVON 89: aandachtspunten bij de in- en exclusiecriteria

Alleen patiënten met MDS en een IPSS van  $\leq 1,0$  kunnen worden geïnccludeerd. Dit zullen veelal patiënten zijn met een refractaire anemie (RA), een RA met ringsideroblasten (RS), een refractaire cytopenie met multilineaire dysplasie +/- RS, of patiënten met een RA met een exces aan blasten-1, waarbij het aantal blasten in het beenmerg  $< 10\%$  is (WHO-criteria 2001). Patiënten met een chronische myelomonocyttaire leukemie-1 kunnen ook worden geïnccludeerd, waarbij echter het aantal witte bloedcellen niet hoger mag zijn dan  $12 \times 10^9/l$ . Uiteraard zullen patiënten een behandelindicatie moeten hebben die gedefinieerd is als hetzij een hemoglobine (Hb)-gehalte  $\leq 6,2$  mmol/l of rodebloedceltransfusieafhankelijk. Ook patiënten die een Hb-gehalte  $\leq 7,2$  mmol/l hebben, waarbij echter de neutropenie op de voorgrond staat ('absolute neutrophil count'  $\leq 1,0 \times 10^9/l$ ) kunnen worden geïnccludeerd. Patiënten met een endogene epospiegel van  $> 200$  'international unit' (IU)/l kunnen worden geïnccludeerd. Patiënten die al een behandeling hebben ondergaan met epo/G-CSF, maar bij wie geen respons is waargenomen of indien er een verlies van respons is opgetreden, kunnen deelnemen aan de studie. Dit betekent dus ook dat patiënten met een hoge voorafkans op respons op epo/G-CSF in de eerste lijn, deze behandeling eerst moeten hebben doorlopen conform de richtlijnen van internationale werkgroepen en het ELNet (zie voor exacte definities het protocol op [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)). Aangezien verwacht wordt dat gedurende de eerste maanden van de behandeling er cytopeniën in alle reeksen kunnen ontstaan, zullen patiënten met een hypoplastische MDS worden uitgesloten. Ook patiënten met een *Jak-2*-mutatie zullen niet kunnen deelnemen. Deze patiënten zullen veelal worden herkend door een myeloproliferatief karakter van de ziekte.

### HOVON 89: aandachtspunten voor de dosering van lenalidomide en epo/G-CSF en ziekte-monitoring

Lenalidomide zal zoals gebruikelijk gedoseerd worden dagelijks van dag 1 tot en met dag 21; daarna volgt een rustweek. Elke cyclus duurt 28 dagen (zie *Figuur 1* op pagina 152 voor het behandelingschema). De aanvangsdosering is 10 mg per os per dag. Gezien het feit dat lenalidomide vooral tijdens het begin van de behande-

ling de (pan)cytopenie kan versterken, zal de dosering van lenalidomide moeten worden aangepast volgens criteria die in het protocol zijn beschreven. Dit komt overeen met doseringsschema's zoals bekend bij de behandeling van het multipel myeloom. In het protocol worden de precieze definities van de hematologische respons beschreven volgens de laatste criteria van de internationale werkgroep voor MDS (IWG 2006).<sup>8</sup> In het eerste jaar van behandeling is, gezien de veiligheidsvraagstellingen en in verband met nauwkeurige ziekte-monitoring, extra beenmergonderzoek elke 3 maanden noodzakelijk. Na 1 jaar zal dit slechts om de 6 maanden hoeven te worden verricht.

### HOVON 89: de kans voor translationeel onderzoek

Gezien het feit dat vele studies binnen HOVON succesvol zijn door het verrichten van biologische zijstudies, zoals het moleculaire en flowcytometrische 'minimal residual disease'-onderzoek binnen de AML-studies, de moleculaire/cytogenetische zijstudies bij het multipel myeloom, en de imaging-studies van de lymfoomstudies, zijn ook bij de HOVON 89 zijstudies opgenomen. Dit zijn studies die de rol van flowcytometrie van beenmergcellen onderzoeken.<sup>9,10</sup> Daarnaast wordt 'single nucleotide polymorfism array'-technologie toegepast en vindt er ultrastructureel onderzoek van hematopoëtische progenitorcellen bij de diagnostiek en follow-up van MDS plaats.<sup>11,12</sup> Daartoe wordt vooral bij aanvang van de behandeling extra beenmerg en perifeer bloed afgenomen na toestemming van de patiënt. Een logistiek netwerk is hiervoor opgezet binnen HOVON.

### Conclusie

HOVON 89 kan van start. Deze studie onderzoekt de rol van lenalidomide al of niet in combinatie met epo/G-CSF bij het laag- en intermediair-I-risico-MDS. Door patiënten met MDS te includeren in deze studie is er een unieke kans om de toenemende stroom van patiënten optimaal te diagnosticeren volgens de laatste inzichten. Daarnaast is een tijdperk aangebroken van een therapeutisch nihilisme naar nieuwe mogelijkheden voor deze veelal oudere bevolkingsgroep. Tevens is het de start van prospectieve studies bij MDS met biologische zijstudies, die inzicht zullen verschaffen niet alleen in de verbetering van het diagnostisch arsenaal, maar ook in de pathogenese van dit b(l)oeiende ziektebeeld.

## Referenties

1. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leuk Res* 2007;31:727-36.
2. Vardiman JW, Thile J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasm and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; Apr 8. [epub ahead of print].
3. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International Scoring System for evaluating prognosis in MDS. *Blood* 1997;89:2079-88.
4. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anemia of MDS with erythropoietin and G-CSF: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120:1037-46.
5. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26:3607-13.
6. List AF, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the MDS with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-65.
7. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion dependent low risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotype other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86-93.
8. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Löwenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. Clinical application and proposal for modification of the international working group (IWG) response criteria in MDS. *Blood* 2006;108:419-25.
9. Van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra G, Dräger A, Van der Velden VH, Ossenkoppele GJ. Identification of

distinct prognostic subgroups in low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. *Blood* 2008;111:1067-77.

10. Van de Loosdrecht AA, Alhan C, Bene C, Dräger A, Della Porta M, Feuillard J, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first ELNet working conference on flow cytometry in MDS. *Haematologica* 2009; [in press].

11. Langemeijer S, Kuiper R, Berends M, Knops R, Aslanyan M, Massop M, et al. Acquired mutations in TET2 are common in myelodysplastic syndromes. *Nature Genetics* 2009; [in press].

12. Houwerzijl EJ, Pol HW, Blom NR, Van der Want JJ, de Wolf JT, Vellenga E. Erythroid precursors from patients with low-risk myelodysplasia demonstrate ultrastructural features of enhanced autophagy of mitochondria. *Leukemia* 2009;23:886-91.

Ontvangen 18 mei 2009, geaccepteerd 18 mei 2009.

## Correspondentieadres

Dhr. dr. A.A. van de Loosdrecht, internist-hematoloog, hoofdonderzoeker en studietoördinator HOVON 89

VU medisch centrum  
Afdeling Hematologie  
Cancer Center Amsterdam  
VU Institute of Cancer and Immunology  
De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam  
Tel.: 020 444 26 04  
E-mailadres: a.vandeloosdrecht@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.