

# De HOVON 85-studie: Zevalin<sup>®</sup>-consolidatietherapie na rituximab-PECC remissie-inductietherapie bij patiënten met een recidief of refractair agressief B-cellymfoom

**Auteurs** P.J. Lugtenburg, R.E. Brouwer en G.W. van Imhoff, voor de Lymfoom Werkgroep van HOVON

**Trefwoorden** HOVON 85, PET-scan, recidief agressief B-cellymfoom, R-PECC, Zevalin<sup>®</sup>

(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:287-9)

## Achtergrond van de studie

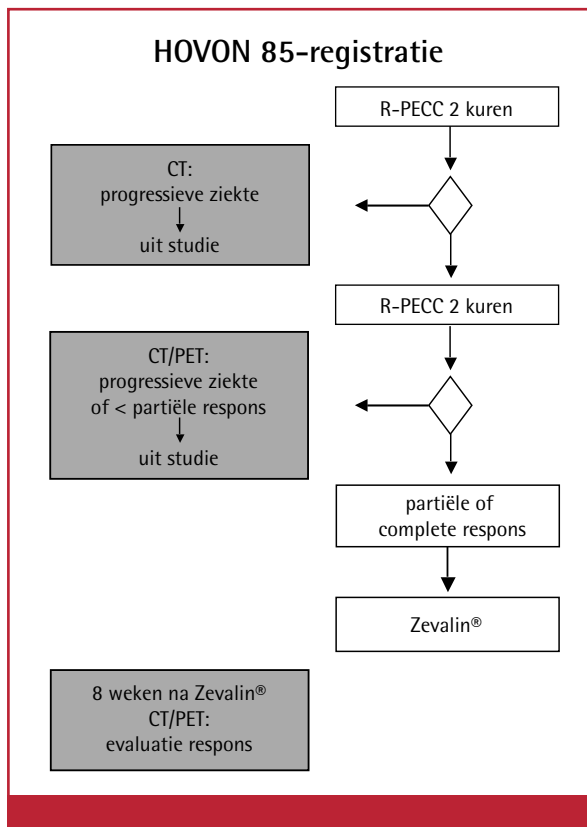
De prognose van het diffuus grootcellig B-cellymfoom is aanzienlijk verbeterd sinds de toevoeging van rituximab aan de cyclofosfamide, adriamycine, vincristine en prednison (CHOP)-chemotherapie (R-CHOP). Bij een aanzienlijk deel van de patiënten treedt echter nog steeds een recidief op, of blijkt de ziekte primair refractair te zijn.<sup>1</sup> Voor ouderen is een in opzet curatieve behandeling met intensieve chemotherapie en autologe stamceltransplantatie veelal niet haalbaar wegens toxiciteit. Met tweedelijnschemotherapie wordt slechts een kortdurende respons bereikt bij een minderheid van de patiënten.<sup>2</sup> Jongeren die niet in aanmerking komen voor of recidiveren na een autologe stamceltransplantatie, hebben eveneens een slechte prognose.

Radio-immunotherapie combineert de specificiteit van het monoklonale antilichaam voor een bepaald antigeen, zoals CD20, met gerichte radiotherapie op de lymfoomcellen. Yttrium-90-gelabeld ibritumomab tiuxetan (Zevalin<sup>®</sup>) is een compositie van het anti-CD20 muizenmonoklonaal ibritumomab dat door de chelator tiuxetan verbonden is aan de zuivere bètastraler yttrium-90. Deze zogenoemde 'targeted' behandeling levert hoge doses radioactiviteit af ter plekke van de lymfoomlokalisaties, terwijl stralingsschade aan vitale organen beperkt blijft. Het gemiddelde stralingsbereik van ongeveer 5,3 mm zorgt ervoor dat naast de maligne cel waaraan Zevalin<sup>®</sup> zich heeft gebonden, tevens maligne

cellen in de nabije omgeving worden gedood. Dit noemt men het zogenoemde 'crossfire-effect'. Behandeling met Zevalin<sup>®</sup> wordt over het algemeen goed verdragen. De voornaamste toxiciteit treedt op in het beenmerg, met als gevolg passagère granulocytopenie en vooral trombocytopenie. Zevalin<sup>®</sup> is in Europa geregistreerd voor de behandeling van het folliculair lymfoom als consolidatietherapie na eerstelijns remissie-inductiebehandeling en na rituximab in de recidiefsituatie. Bij het diffuus grootcellig B-cellymfoom worden met Zevalin<sup>®</sup> bemoedigende resultaten behaald, als monotherapie in de recidiefsituatie en als consolidatietherapie na (R)-CHOP.<sup>3,4</sup>

## De HOVON 85-studie

Recentelijk is een nieuwe fase II-studie van start gegaan bij patiënten met een recidief of refractair agressief B-cellymfoom, die niet in aanmerking komen voor of recidiveren na een autologe stamceltransplantatie. De opzet van de studie is simpel. Inductiebehandeling vindt plaats met 4-wekelijkse rituximab (R)-PECC-kuren. De PECC-kuur bestaat volledig uit orale chemotherapie en bevat prednison 40 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-5, etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-5, chloorambucil 8 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-5, en lomustine (CCNU=Belustine<sup>®</sup>) 80 mg/m<sup>2</sup> op dag 1. Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) wordt toegediend op dag 1 van de kuur. Patiënten met progressieve ziekte na 2 kuren gaan uit de studie, alle andere patiënten ontvangen 4 kuren. Na de inductiebe-



**Figuur 1.** Opzet van de HOVON 85-studie: Zevalin<sup>®</sup>-consolidatietherapie na rituximab-PECC remissie-inductietherapie bij patiënten met een recidief of refractair agressief B-cellymfoom. R=rituximab, PECC=combinatie van prednison, etoposide, chloorambucil en lomustine (CCNU=belustine<sup>®</sup>).

handeling zullen patiënten met een complete of partiële respons behandeld worden met Zevalin<sup>®</sup> als consolidatietherapie. De tijd tussen de laatste R-PECC-kuur en de Zevalin<sup>®</sup>-consolidatie is gedefinieerd op 6 tot 12 weken. Evaluatie van de respons vindt plaats na 2 kuren (CT-scans), 4 kuren (CT- en PET-scans) en 8 weken na de Zevalin<sup>®</sup>-consolidatie (CT- en PET-scans). De primaire eindpunten van de studie zijn 'failure free survival' en toxiciteit na Zevalin<sup>®</sup>. *Figuur 1* geeft de opzet van de studie weer.

### Inclusie- en exclusiecriteria

Patiënten boven de 17 jaar met een CD20-positief refractair of recidief agressief B-cellymfoom (diffuus grootcellig B-cellymfoom of folliculair lymfoom graad 3b) kunnen aan de HOVON 85-studie meedoen als ze op grond van hun leeftijd of algehele conditie niet in aanmerking komen voor intensieve

chemotherapie en autologe stamceltransplantatie, evenals patiënten die langer dan 1 jaar na autologe stamceltransplantatie recidiveren. De exclusiecriteria zijn onder andere: voorgaande allogene stamceltransplantatie, getransformeerd indolent lymfoom, ernstige comorbiditeit (hart, longen, lever, nieren, neurologisch), andere maligniteiten, oncontroleerbare infecties en eerdere radiotherapie op meer dan 25% van het actieve beenmerg.

### Oproep tot deelname, studieduur en kosten

De studie is in september 2008 van start gegaan. Het plan is in deze fase II-studie 60 patiënten te behandelen. Met de toegezegde inclusiesnelheid van 40 patiënten per jaar zal de studie ongeveer anderhalf jaar duren.

De Zevalin<sup>®</sup> wordt voor deze studie verstrekt door Bayer Schering Pharma AG (onderdeel van Bayer AG). De FDG-PET-scan na de Zevalin<sup>®</sup>-consolidatie wordt vergoed via het HOVON-bureau. Meer details over het protocol en documenten voor het aanvragen van lokale uitvoerbaarheid zijn te vinden op de website van HOVON: [www.hovon.nl](http://www.hovon.nl)

### Referenties

1. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-16.
2. Doorduijn JK, Spruit PH, Van der Holt B, Van 't Veer MB, Budel L, Löwenberg B, et al. Etoposide, mitoxantrone and prednisone, a salvage regimen with low toxicity for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2000;85:814-9.
3. Morschhauser F, Illridge T, Huglo D, Martinelli G, Paganelli G, Zinzani PL, et al. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem cell transplantation. *Blood* 2007;110:54-8.
4. Zinzani PL, Tani M, Fanti S, Stefoni V, Musuraca G, Castellucci P, et al. A phase II trial of CHOP chemotherapy followed by yttrium 90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for previously untreated elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. *Ann Oncology* 2008;19:769-73.

Ontvangen 12 augustus 2008, geaccepteerd 14 augustus 2008.

## Correspondentieadres

**Mw. dr. P.J. Lugtenburg, internist-hematoloog**

Erasmus MC  
Afdeling Hematologie  
's-Gravendijkwal 230  
3015 CE Rotterdam  
Tel.: 010 703 16 72  
E-mailadres: p.lugtenburg@erasmusmc.nl

**Dhr. dr. R.E. Brouwer, internist-hematoloog**

Reinier de Graaf Ziekenhuis  
Afdeling Hematologie  
Reinier de Graafweg 311  
2625 AD Delft

**Dhr. dr. G.W. van Imhoff, internist-hematoloog**

Universitair Medisch Centrum Groningen  
Afdeling Hematologie  
Hanzeplein 1  
9713 GZ Groningen

*Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: Bayer Schering Pharma AG, onderdeel van Bayer AG, stelt voor deze studie 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) ter beschikking. De FDG-PET-scan na de Zevalin®-consolidatie wordt vergoed via het HOVON-bureau.