

HOVON 105: rituximab bij de behandeling van het primair centraal zenuwstelsel lymfoom - een gerandomiseerde fase III-intergroepstudie

HOVON 105: rituximab in primary central nervous system lymphoma - a randomized intergroup study

J.K. Doorduijn en J.E.C. Bromberg

Samenvatting

De standaardbehandeling van een primair centraal zenuwstelsel lymfoom bestaat uit hoge dosis methotrexaat-bevattende chemotherapie. In Nederland wordt veel gebruik gemaakt van het MBVP-schema (methotrexaat, teniposide, BCNU, prednisolon). In een nieuwe gerandomiseerde fase III-studie, de HOVON 105, zal onderzocht worden of de toevoeging van intraveneus rituximab aan MBVP de 'event'-vrije overleving kan verbeteren. In beide studie-armen zal ook een consolidatiekuur met cytarabine worden gegeven. Ten slotte zal bij patiënten <60 jaar schedelbestraling plaatsvinden.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:29-33)

Summary

The standard treatment of a primary central nervous system lymphoma consists of high dose methotrexate containing chemotherapy. In the Netherlands MBVP (methotrexate, teniposide, BCNU, prednisolone) is the most frequently used regimen. A new randomized phase III study, the HOVON 105, will assess the effect of the addition of intravenous rituximab to MBVP on the event free survival. In both treatment arms a consolidation cycle with cytarabine will also be part of the treatment. Finally, patients <60 years old will receive whole brain irradiation.

Inleiding

Het primair centraal zenuwstelsel lymfoom (PCZSL) is een maligne lymfoom, doorgaans een diffuus grootcellig B-cellymfoom, uitsluitend gelokaliseerd in de hersenen. Het is een zeldzame tumor met een incidentie van ongeveer 0,3 per 100.000 per jaar. Met de huidige geaccepteerde behandelingen wordt een 5-jaars overleving van slechts 30-40% beschreven.^{1,2} Verbetering van dit behandelingsresultaat is dus dringend gewenst. Gezien het gunstige effect van de toevoeging van rituximab aan de behandeling van

systemische B-cellymfomen ligt het voor de hand dit ook te gebruiken voor het PCZSL. Rituximab passeert echter de intacte bloed-hersenbarrière nauwelijks. Na intraveneuze toediening is de concentratie in de liquor slechts 0,1-4% van de serumconcentratie.^{3,4} Rituximab zou mogelijk wel de gestoorde bloed-hersenbarrière ter plaatse van het lymfoom kunnen passeren, maar of dit de resultaten van de behandeling kan verbeteren, is onbekend. Daarbij komen de potentiële additionele toxiciteit en de kosten van het

Auteurs: mw. dr. J.K. Doorduijn, internist-hematoloog, Erasmus Medisch Centrum, Daniel den Hoed, afdeling hematologie, mw. dr. J.E.C. Bromberg, neuroloog, afdeling Neurologie.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. J.K. Doorduijn, internist-hematoloog, Erasmus Medisch Centrum, Daniel den Hoed, afdeling Hematologie, Postbus 5201, 3008 AE Rotterdam, tel.: 010 704 13 67, e-mailadres: j.doorduijn@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: fase III-studie, primair centraal zenuwstelsel lymfoom, rituximab

Key words: phase III study, primary central nervous system lymphoma, rituximab

toevoegen van rituximab, dus een gerandomiseerde studie is aangewezen.

Chemotherapie

Tot het begin van de jaren '90 van de vorige eeuw was schedelbestraling ('whole brain radiation therapy'; WBRT) de standaardbehandeling voor het PCZSL. Sindsdien zijn er diverse fase II-studies gepubliceerd over behandeling met hoge dosis methotrexaat (HD-MTX)-bevattende chemotherapieschema's, al dan niet gecombineerd met radiotherapie, met betere resultaten. Ondanks het ontbreken van gerandomiseerde studies is er nu internationaal consensus dat de standaardbehandeling voor patiënten met PCZSL bestaat uit een HD-MTX-bevattend chemotherapieschema, al dan niet gevolgd door radiotherapie.^{2,5,6} In de verschillende fase II-studies worden responspercentages, variërend van 52-88% bij MTX-monotherapie en van 70-94% in verschillende combinatie-schema's gerapporteerd.¹ Vergelijkende studies tussen verschillende chemotherapieschema's zijn niet verricht en uit de gepubliceerde fase II-studies kan geen schema als superieur worden aangemerkt. Wel is onlangs een gerandomiseerde fase II-studie gepubliceerd, waaruit kan worden geconcludeerd dat toevoeging van hoge dosis cytarabine (HD-araC) aan methotrexaat het behandelingsresultaat verbetert.⁷

In Nederland is vooral ervaring opgedaan met het door Poortmans gepubliceerde MBVP-schema (MTX 3 g/m², teniposide, BCNU en prednisolon) uit de EORTC-studie 20962, waaraan veel Nederlandse centra hebben deelgenomen.⁵ Hoewel het responspercentage hoog is na HD-MTX-bevattende chemotherapie, overleeft slechts 30-35% van de patiënten meer dan 5 jaar. Tegenwoordig wordt radiotherapie gecontraïndiceerd geacht bij patiënten boven de 60 jaar, vanwege een hoog risico op een dementieel beeld na schedelbestraling.

Cytarabine is een tweede middel dat de bloed-hersenbarrière goed passeert. De effectiviteit bij de behandeling van PCZSL is recentelijk ook aangetoond, hoewel ten koste van toegenomen toxiciteit.⁷ In de HOVON 105-studie wordt daarom cytarabine als een consolidatiekuur toegevoegd na het MBVP-schema. Sinds september 2010 is de HOVON 105-studie geopend, getiteld 'Rituximab in primary central nervous system lymphoma. A randomized HOVON/

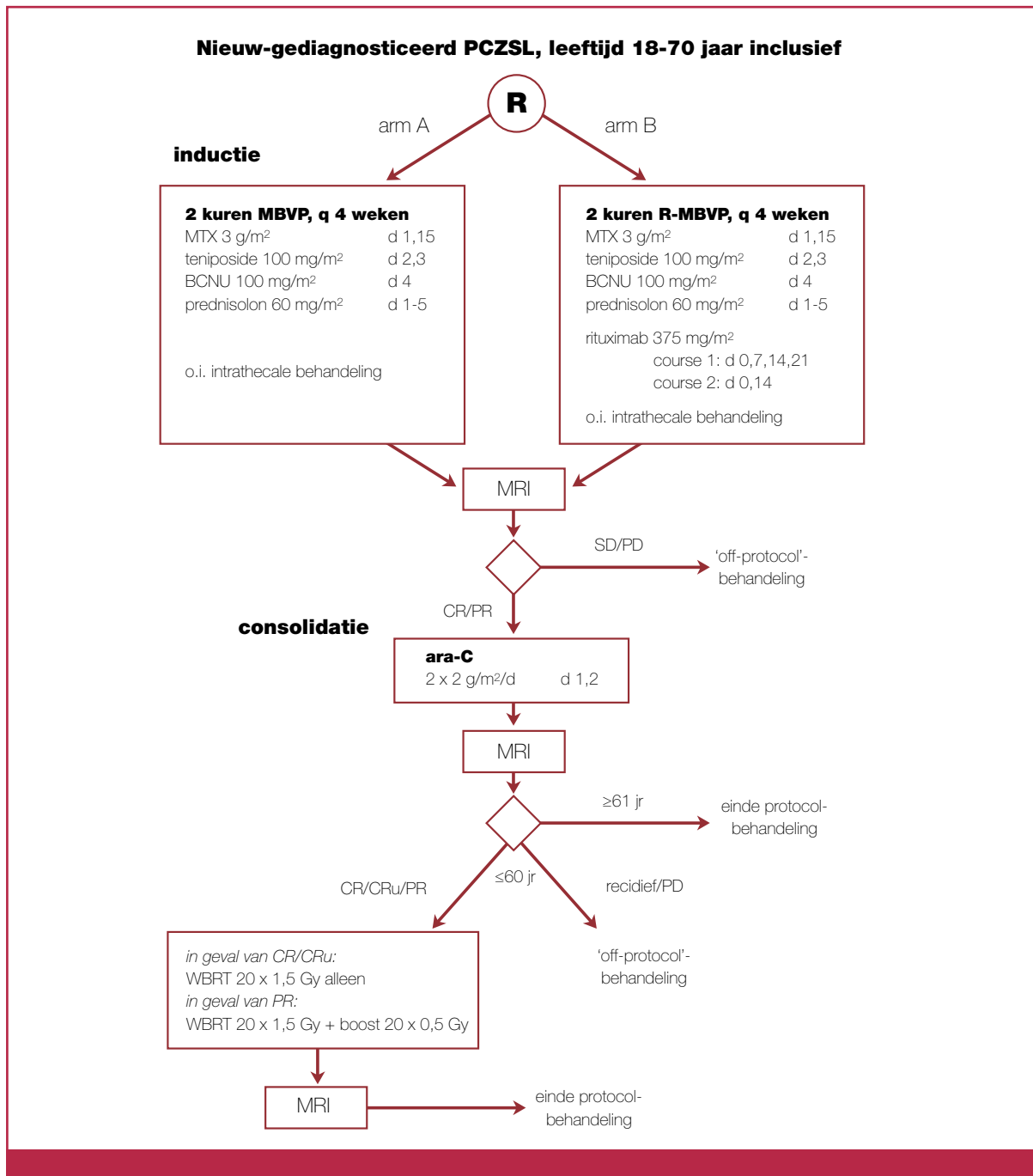
ALLG intergroup study'. Deze gerandomiseerde fase III-studie wordt verricht door stichting Hemato-Oncologie voor volwassenen Nederland (HOVON) in samenwerking met de Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG).

Radiotherapie

Bij patiënten tot 60 jaar wordt na HD-MTX-bevattende chemotherapie doorgaans consolidatiebehandeling met 40-45 Gy (WBRT) gegeven.^{5,6} Bij oudere patiënten wordt de bestraling meestal niet gegeven of uitgesteld tot een eventueel recidief vanwege het risico op late neurotoxiciteit. Deze complicatie treedt op bij tot 80% van de oudere patiënten, vaak al na 12 maanden. Ook bij jongere patiënten wordt bij 30-60% neurotoxiciteit gevonden, maar meestal in mildere vorm. Het risico is hoger na behandeling met een hogere totale dosis of grotere fracties.^{8,9} Een recentelijk afgeronde, maar nog niet gepubliceerde, Duitse studie hoopt het effect van consolidatie-WBRT te kunnen aantonen. Totdat de resultaten daarvan bekend worden, is bij jongere patiënten WBRT nog standaardbehandeling. Verlaging van de bestralingsdosis per fractie en verlaging van de totale dosis WBRT met toevoeging van een boost op het tumorbed bij patiënten met partiële remissie resulteert echter wellicht in een gelijkblijvend effect en afname van de neurotoxiciteit.⁴

Rituximab

Bij het systemisch diffuus grootcellig B-cellymfoom (DGBCL) heeft het toevoegen van rituximab aan de standaardchemotherapie geleid tot een verbetering van de 'event'-vrije overleving van 15-20%.^{10,11} Het is onbekend of rituximab een effect heeft op het resultaat van de behandeling van het PCZSL. Zoals eerder benoemd, passeert het de intacte bloed-hersenbarrière niet. Ter plaatse van het PCZSL, dat doorgaans homogeen aankleurt met contrast, is echter de bloed-hersenbarrière beschadigd en meer doorgankelijk, tenminste bij het begin van de behandeling, wanneer de tumor nog aankleurt. Een recente studie uit het Memorial Sloan Kettering Cancer Center heeft laten zien dat toevoeging van rituximab aan op HD-MTX-gebaseerde chemotherapie haalbaar is, zij het ten koste van mogelijk toegenomen myelotoxiciteit.⁴ Het is echter onbekend of dit ook leidt tot een beter behandelingsresultaat, aangezien



Figuur1. SchemavandeHOVON105-studie. PCZSL=primaircentraalzenuwstelsellymfoom, MBVP=methotrexaat, teniposide, BCNU en prednisolon, R-MBVP=rituximab in combinatie met methotrexaat, teniposide, BCNU en prednisolon, MTX=methotrexaat, o.i.=op indicatie, SD='stable disease', PD='progressive disease', CR=complete remissie, PR=partiële remissie, CRu=CR 'unconfirmed', WBRT='whole brain radiation therapy'.

het een eenarmige fase II-studie was met beperkte follow-up. Aangezien een verstoorde bloed-hersenbarrière nodig is voor penetratie in de tumor, is de kans op een effect van rituximab het grootst in het begin van de behandeling, wanneer de bloedhersenbarrière nog verstoord is. Om deze reden wordt rituximab in de HOVON 105 op dag 0 en voorts

tijdens de eerste kuur wekelijks en tijdens de tweede kuur eens per 2 weken gegeven.

Intrathecale behandeling

Of intrathecale toediening van methotrexaat van waarde is wanneer al hoge dosis intraveneus wordt

gegeven, is nooit onderzocht. Over de behandeling met intrathecale rituximab zijn nauwelijks data bekend. Stoffen in de liquor penetreren maximaal enkele millimeters in het hersenparenchym. Het merendeel van de patiënten met PCZSL heeft een intracerebrale massa. De kans dat intrathecale toediening van rituximab veel effect heeft op de hersenlaesie lijkt daarom klein. In de HOVON 105 wordt dan ook geen intrathecally rituximab toegepast. Wanneer na de eerste kuur nog lymfoom wordt aangetoond in de liquor wordt wel intrathecale behandeling met methotrexaat toegevoegd. In *Figuur 1* is het studieschema weergegeven van de HOVON 105-studie.

In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria voor de studie zijn:

- Histologisch bewezen CD20-positief DGBCL (biopt uit hersenlaesie).
of
Op MRI hersenlaesie met homogene aankleuring van contrast, verdacht voor lymfoom.
- en*
 - Duidelijke morfologisch en/of immuunfenotypisch aangetoond CD20-positief lymfoom in de liquor.
- en/of*
 - Morfologisch en/of immuunfenotypisch aangetoond CD20-positief lymfoom in glasvocht.
- of*
Duidelijk morfologisch en/of immunofenotypisch aangetoond CD20-positief lymfoom in glasvocht en liquor cerebrospinalis.
- Leeftijd 18-70 jaar inclusief.
- Performancestatus WHO 0-3 (eventueel na starten van steroïden).
- Getekend 'informed consent'.

Studie-eindpunten

Het primaire eindpunt van de studie is de 'event'-vrije overleving. Een event is gedefinieerd als het niet bereiken van complete remissie (CR) of een niet bevestigde CR (CR 'unconfirmed'; CRu) op protocolbehandeling, recidief, of overlijden in CR/CRu. Secundaire eindpunten zijn:

- Responspercentage na (R)MBVP, na hoge dosis cytarabine en na radiotherapie.

- Toxiciteit
- Algehele overleving
- Cognitieve functie en kwaliteit van leven na de behandeling.

Vanwege de klinische symptomen bij het PCZSL worden een aantal klinisch neurologische parameters bepaald, zoals de 'mini-mental state examination' (MMSE) en de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)-score, een score voor de ernst van neurologische symptomen. Daarnaast krijgen deelnemende patiënten een vragenlijst over kwaliteit van leven. Deze bevat de EORTC QLQ-C30, die uit 30 vragen bestaat over kwaliteit van leven, en die niet ontwikkeld is voor een specifiek type kanker. Daaraan is toegevoegd de EORTC QLQ-BN20, een module specifiek voor patiënten met hersentumoren. In centra die daarvoor belangstelling hebben, zal ten slotte uitgebreider neuro-psychologisch onderzoek plaatsvinden, zowel bij diagnose als tijdens behandeling en gedurende follow-up.

Conclusie

De HOVON 105-studie zal bij 200 nieuwe patiënten met een PCZSL in een gerandomiseerde fase III-studie de waarde van intraveneus rituximab onderzoeken. Naast responspercentage en (event-vrije) overleving, zijn ook kwaliteit van leven en neuropsychologisch onderzoek belangrijke eindpunten. De studie wordt verricht in samenwerking met de Australasian Leukemia and Lymphoma Group.

Referenties

1. Bessell EM, Hoang-Xuan K, Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma: biological aspects and controversies in management. *Eur J Cancer* 2007;43:1141-52.
2. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1281-8.
3. Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, et al. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1350-6.
4. Shah GD, Yahalom J, Correa DD, Lai RK, Raizer JJ, Schiff D, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4730-5.
5. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van 't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central

nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003;21:4483-8.

6. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643-8.

7. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, Martelli M, Pangalis GA, Frezzato M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:1512-20.

8. Correa D, Maron L, Harder H, Klein M, Armstrong CL, Calabrese P, et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature

review and assessment guidelines. *Ann of Oncol* 2007;18:1145-51.

9. Harder H, Holtel H, Bromberg JE, Poortmans P, Haaxma-Reiche H, Kluin-Nelemans HC, et al. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. *Neurology* 2004;62:544-7.

10. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. 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.

11. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.

Ontvangen 27 september 2010, geaccepteerd 26 oktober 2010.