

De HOVON 90- en 91-studies: gerandomiseerde studies voor jong en oud met een agressief T-NHL

Auteurs J.C. Kluin-Nelemans en G.W. van Imhoff

Trefwoorden agressief T-cellymfoom, alemtuzumab, chemo-immunotherapie, CHOP, fase III-studie, non-hodgkinlymfoom

(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:339-41)

Inleiding

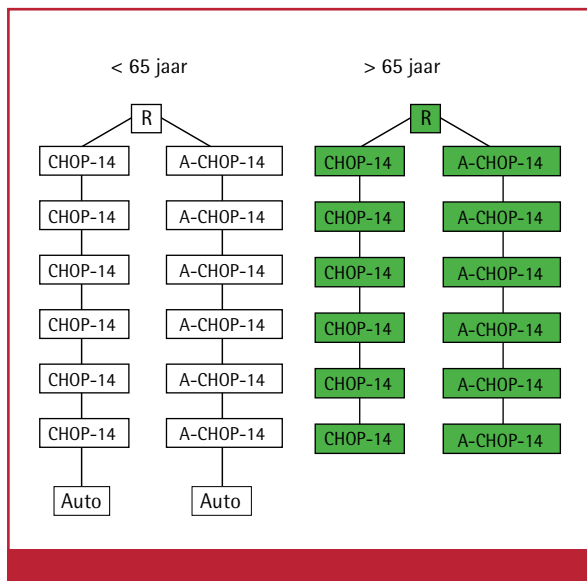
De rijpcellige agressieve T-cel non-hodgkinlymfomen (T-NHL) hebben vrijwel alle gemeen dat de prognose erg slecht is. Zeer karakteristiek is de frequent extranodale lokalisatie van deze lymfomen (darm, lever, neus, huid), wat daardoor soms vertraging van de diagnostiek met zich meebrengt. Afgezien van het ALK⁺ anaplastisch grootcellig lymfoom is de prognose van de meeste hierboven genoemde typen ronduit slecht.¹ Sommige T-NHL-patiënten hebben zelfs een mediane overleving van minder dan een jaar, waarbij primaire therapieresistentie en een hoge recidiefkans een grote rol spelen. Bovendien verkeren de patiënten vaak al in een slechte lichamelijke conditie bij presentatie.

In een poging deze slechte prognose te verbeteren, zijn er op meerdere fronten initiatieven ontwikkeld. Enerzijds is door de Nordic Lymphoma Group de chemotherapie geïntensiveerd, waarbij na standaard cyclofosfamide, adriamycine, vincristine, prednison (CHOP)-kuren aansluitend een hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie is toegepast. Anderzijds is getracht om, naar analogie van de toevoeging van rituximab aan CHOP bij B-celmaligniteiten, alemtuzumab aan CHOP toe te voegen.

In 2005 is zo de HOVON 69 fase II-studie gestart voor dit type T-NHL en inmiddels voltooid. Doel van de studie was het testen van de effectiviteit en toxiciteit van een combinatie van standaard 2-wekelijkse CHOP-kuren met alemtuzumab (MabCampath®). De alemtuzumab werd intensief gedoseerd

(3 giften van elk 30 mg per 2-wekelijkse kuur), om te voorkómen dat, bij het uitblijven van effect, de kritiek zou zijn dat de dosering misschien te laag was geweest. Gelijktijdig met de HOVON 69-studie werden in Europa meerdere andere fase II-studies gestart, voor het merendeel ook met CHOP en alemtuzumab, maar grotendeels met minder intensieve behandelingschema's. Eén van deze studies is onlangs gepubliceerd.² In deze studie was het schema zeer voorzichtig, met CHOP elke 28 dagen gecombineerd met 1 gift alemtuzumab van 30 mg per 4 weken.

In de HOVON 69-studie met 20 patiënten (mediane leeftijd 50 jaar en voor meer dan de helft met een hoog risico internationale prognostische index (IPI)-profiel) is met een mediane follow-up van 18 maanden de mediane progressievrije overleving 20 maanden; de algehele overleving 23 maanden. Bij 7 van de 20 patiënten werd een cytomegalovirus (CMV)-reactivering geconstateerd.³ Ernstiger is echter het feit dat bij 3 patiënten een Epstein-Barrvirus (EBV)-gerelateerde lymfoproliferatieve ziekte optrad, die uiteindelijk tot de dood heeft geleid bij alle 3 de patiënten.⁴ Hoewel andere groepen dit fenomeen ook waargenomen hebben, is de betekenis hiervan nog niet duidelijk. Twee oorzaken zijn mogelijk. Enerzijds lijkt er een verband te bestaan tussen een vóór therapie reeds aanwezige of dóór therapie geïnduceerde T-celimmunodeficiëntie. Anderzijds dient rekening gehouden te worden met het feit dat sommige T-NHL's, inherent aan het type lymfoom, vaak al EBV-positief zijn, waardoor meer risico bestaat voor het ontwikkelen van een EBV-gerelateerde lymfoproliferatieve aandoening. Het kan hierbij gaan om EBV-positieve natural-killer (NK)-/T-cellym-



Figuur 1. Overzicht van de ACT-1-/HOVON 90-studie (links, voor jongere patiënten) en de ACT-2-/HOVON 91-studie (rechts, voor oudere patiënten). CHOP=cyclofosfamide, adriamycine, vincristine, prednison, A-CHOP-14=alemtuzumab-CHOP, frequentie elke 2 weken, Auto=autologe stamceltransplantatie.

fomen, maar ook om het angio-immunoblastaire T-cellymfoom dat nogal eens gepaard gaat met een EBV-positieve polyklonale B-celproliferatie rond de tumorcellen. Het is zeer wel mogelijk dat de hoge dosis alemtuzumab samen met de CHOP-14 het risico op immunodeficiëntiegerelateerde ziekten juist bij deze groep patiënten vergroot heeft.

Nieuwe ontwikkelingen: 2 intergroep-fase-III-studies, de HOVON 90 en 91

Hoewel de gegevens van de meeste fase II-studies nog niet matuur zijn, bestaat de indruk dat alemtuzumab-CHOP een haalbaar en werkzaam schema is met acceptabele toxiciteit. Dit laatste moet gezien worden in het licht van een aandoening met een zeer slechte prognose, die mogelijk een behandeling met meer toxiciteit rechtvaardigt dan de meeste andere lymfatische maligniteiten. Sinds 2005 heeft er op Europees niveau in intergroepverband overleg plaats gevonden om te komen tot fase III-studies voor patiënten met T-NHL, waarbij de expertise van alle groepen gebruikt kon worden. Na rijp beraad is besloten tot 2 fase III-studies: voor patiënten jonger dan of ouder dan 65 jaar. In beide studies bestaat de standaardbehandeling uit CHOP-14-chemotherapie, afgezet tegen een identieke behandeling waaraan op dag 1 en 2 alemtuzumab in een dosis van 30

mg is toegevoegd (zie *Figuur 1*). Dit is dus minder alemtuzumab dan in de HOVON 69 is gebruikt. De jonge patiëntengroep krijgt na 6 kuren (in beide armen) standaard een hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie na conditionering met carmustine, cytarabine, etoposide en melfalan (BEAM)-chemotherapie.

Inclusie- en exclusiecriteria

Geïnccludeerd kunnen worden patiënten met de hieronder vermelde T-cellymfomen, die volgens de WHO-classificatie als volgt ingedeeld zijn:⁵

- extranodaal NK-/T-cellymfoom van neustype
- enteropathiegeassocieerd T-cellymfoom
- hepatosplenaal gamma/delta-T-cellymfoom
- subcutaan 'panniculitis-like' T-cellymfoom
- angio-immunoblastair T-cellymfoom
- perifere T-cellymfoom ('not otherwise categorized'; NOS)
- anaplastisch grootcellig lymfoom (ALCL) - ALK⁻

Dit betekent dus dat patiënten met het anaplastisch grootcellig ALK⁺-lymfoom niet ingesloten mogen worden, gezien de veel gunstiger prognose van dit subtype. Een andere belangrijke voorwaarde is dat er sprake moet zijn van een meetbare lezie. Dit laatste kan bijvoorbeeld bij het enteropathiegeassocieerde T-cellymfoom nog wel eens een probleem zijn. De WHO-'performance' mag niet slechter dan 2 zijn (3 is toegestaan mits lymfoomgerelateerd), het ziektestadium moet II of meer zijn (stadium I mag, mits bulky >7,5 cm diameter), betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel is niet toegestaan, zie hiervoor verder de specifieke protocollen.

De studies zijn dus niet bedoeld voor patiënten met een T-celleukemie, niet voor patiënten met een getransformeerd cutaan T-cellymfoom, of met blastaire NK-celmaligniteiten; het nasaal type NK-/T-cellymfoom uitgezonderd. Afgezien van de gebruikelijke exclusiecriteria zijn overige belangrijke uitsluitingscriteria de aanwezigheid van infecties (humaan immunodeficiëntievirus en hepatitis B- en C-virus) en cardiale disfunctie. De ejectionfractie moet minstens 45% bedragen.

Specifieke voorzorgsmaatregelen vereist

Alemtuzumab-CHOP is een toxisch schema dat ervaring vereist met patiënten die immuungecompromitteerd zijn. De klinische presentatie van T-NHL-patiënten met extranodale lokalisaties is vaak

ernstiger dan die van de meeste patiënten met een diffuus grootcellig B-cellymfoom. Voor de groep jonger dan 65 jaar moet een autologe stamceltransplantatie ingepland kunnen worden.

Gezien de te verwachten infectieuze toxiciteit van het alemtuzumab-CHOP-schema door het uitschakelen van de T-celimmunitet in combinatie met voorbijgaande granulocytopenieën, zijn strikte voorzorgsmaatregelen vereist: naast de standaard 'granulocyte colony-stimulating factor' (G-CSF)-support in het CHOP-14-schema, dienen alle patiënten profylaxe tegen gist/schimmel/PCP (fluconazol en co-trimoxazol) en herpesvirusinfecties (valaciclovir of zelfs valganciclovir) te ontvangen.⁶ Er dient wekelijks gemonitord te worden op CMV, en daarnaast op EBV-DNA-signalen. Omdat er een - overigens onverklaarde - toename aan cardiale toxiciteit is beschreven bij patiënten die voor mycosis fungoides alemtuzumab kregen toegediend, worden de patiënten zorgvuldig gecontroleerd op hun hartfunctie na de derde en zesde kuur.⁷

Vooruitzichten

De HOVON 90- en 91-studie zijn onderdeel van de Intergroup-ACT-1- en -2-studies. Het is mooi dat, na een lange periode waarin de aandacht vooral op B-cellymfomen was gericht, er nu eindelijk fase III-studies zijn voor patiënten met een T-NHL met een potentieel erg slechte prognose, en die tot op heden uitgesloten werden van klinische studies. Voor beide fase III-studies zijn grote aantallen patiënten nodig: voor de ACT-1 zijn 308 en voor de ACT-2 zijn 274 gerandomiseerde patiënten vereist. Als de participatie aan deze studies even goed is als die van de voorafgaande HOVON 69-studie, zullen Nederland en België met HOVON een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan deze studies.

Referenties

1. Evens AM, Gartenhaus RB. Treatment of T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:289-303.

2. Gallamini A, Zaja F, Patti C, Billio A, Specchia MR, Tucci A, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL prospective multicenter trial. *Blood* 2007;110:2316-23.

3. Kluin-Nelemans JC, Marwijk Kooy M, Lugtenburg PJ, Wijermans PJ, Van Putten WL, Van Imhoff GW. Alemtuzumab-CHOP for aggressive T cell lymphoma. A phase II HOVON 69 trial [Abstract]. *Blood* 2008;112:abstract.

4. Kluin-Nelemans HC, Coenen JL, Boers JE, Van Imhoff GW, Rosati S. EBV-positive immunodeficiency lymphoma after alemtuzumab-CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2008;112:1039-41.

5. Sverdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press;2008.

6. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, Wierda W, Huang X, Tarrand J, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood* 2008;111:1816-9.

7. Lenihan DJ, Alencar AJ, Yang D, Kurzrock R, Keating MJ, Duvic M. Cardiac toxicity of alemtuzumab in patients with mycosis fungoides/ Sézary syndrome. *Blood* 2004;104:655-8.

Ontvangen 20 oktober 2008, geaccepteerd 3 november 2008.

Correspondentieadres

Mw. prof. dr. J.C. Kluin-Nelemans, hematoloog
Dhr. dr. G.W. van Imhoff, internist-hematoloog

Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Hematologie
Hanzeplein 1
9700 RB Groningen
Tel.: 050 361 48 62
E-mailadres: j.c.kluin.nelemans@int.umcg.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.