

Samenvatting en checklist HOVON 88 B-CCL protocol

Titel

Allogeneic Stem Cell Transplantation after Reduced Intensity Conditioning for Highrisk Relapsed or Refractory CLL

Allogene stamceltransplantatie als behandeling voor patiënten met een hoog-risico recidief chronisch lymfatische leukemie.

Achtergrond

B-cel Chronisch Lymfatische Leukemie (CLL) is een heterogene ziekte. De overleving vanaf diagnose varieert van enkele jaren tot meer dan 25 jaar. Bepaalde cytogenetische afwijkingen of het feit dat de B-CLL cel al dan niet antigeen gestimuleerd is geweest voorspellen in grote lijnen het te verwachten beloop. Uiteindelijk zal een groot deel van de patiënten niet meer in remissie komen met de ons heden ter beschikking staande middelen en overlijden. Deze patiënten zijn te identificeren door het feit dat ze:

- ofwel refractair zijn voor dan wel binnen een jaar recidiveren na fludarabine behandeling,
- ofwel refractair zijn voor dan wel binnen twee jaar recidiveren na combinatie therapie met fludarabine en een anti-B-cel antistof, ofwel
- recidiveren in de aanwezigheid van del7p13

De twee jaar progressievrije overleving (PFS) van deze categorie patiënten (del 17p13) is slechts 25%. Allogene stamceltransplantatie (allo SCT) lijkt in deze categorie patiënten de overleving duidelijk te verbeteren.

Omdat uit de tot nu toe beschikbare gegevens blijkt dat het bezit van een grote hoeveelheid tumorcellen de uitkomst van allo SCT nadelig beïnvloedt, stellen we ons de vraag of we bij deze vaak uitgebreid voorbehandelde patiënten in staat zijn de ziekte stabiel te houden of zelfs in remissie te brengen tijdens het zoeken naar een geschikte donor. Van belang hierbij is dat de incidentie van ernstige of opportunistische infecties gedurende deze fase zo laag mogelijk moet zijn, omdat dit de resultaten van allo SCT negatief kan beïnvloeden. Gekozen is voor behandeling met R-DHAP, waarmee al ruime ervaring is opgedaan bij agressieve non-Hodgkin lymfomen. Van de toevoeging van Rituximab, een antistof tegen een B-cel antigeen dat ook op B-CLL cellen voorkomt, wordt zeker een additief effect verwacht, in analogie aan wat in de eerste en tweede lijns behandeling bij B-CLL werd gevonden. Bij sommige patiënten kan de respons op de eerste kuur zo sterk zijn dat tumorlysis syndroom kan ontstaan.

Doel van het onderzoek

Evaluatie van het effect van behandeling met R-DHAP gevolgd door minder intensieve allogene stamceltransplantatie van broer of zus of niet gerelateerde donor.

Populatie

Patiënten van 18 t/m 70 jaar met een hoog-risico B-CLL, refractair of met relapse die een behandeling nodig hebben.

Eindpunten

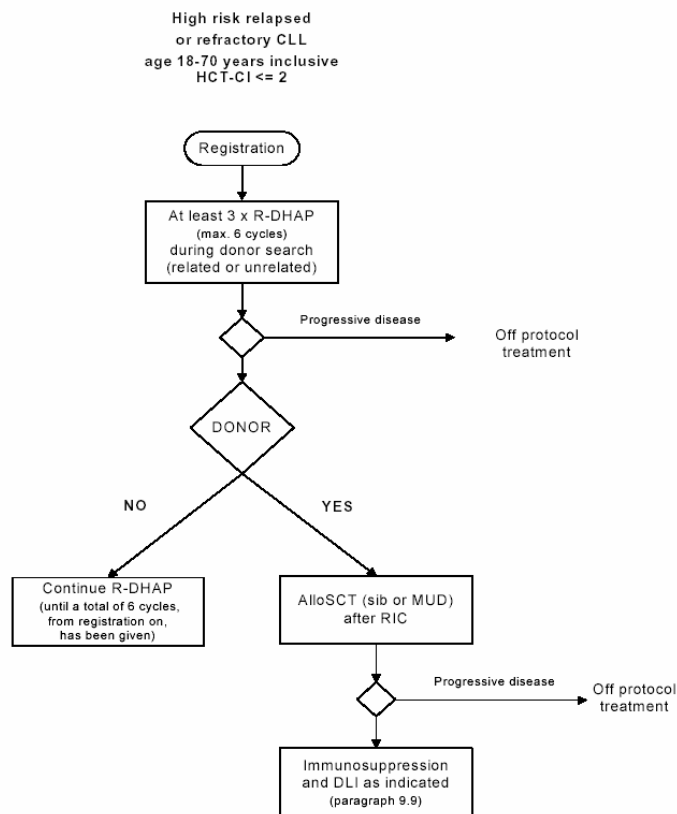
Primair eindpunt

- progressie vrije overleving vanaf registratie

Secundair eindpunt

- incidentie en ernst tumorlyse tijdens 1^e R-DHAP
- respons na 3 kuren R-DHAP
- percentage succesvolle donor searches
- percentage patiënten die een alloSCT krijgt
- beste respons op protocol
- engraftment na alloSCT
- incidentie en ernst van acute en chronische GVHD
- toxiciteit
- overall survival (OS) vanaf registratie

Studie schema



Studie opzet

Het betreft een fase 2 onderzoek. Na registratie krijgen de patiënten minimaal 3 en maximaal 6 R-DHAP kuren a 4 weken. In die tijd wordt gezocht naar een donor (familiair of niet-familiair). Bij progressie na de 3 R-DHAP kuren moeten ze uit de studie. Wanneer er geen donor is krijgt de patiënt eventueel nog R-DHAP kuren (tot een maximum van 6). Is er een donor dan vindt er een transplantatie plaats. Op gezette tijden vindt onderzoek plaats naar progressie. Indien dit subklinisch gebeurd (MRD) dan wordt de immunosuppressie gestaakt en volgens protocol DLI gegeven. Bij klinische symptomatische progressie gaat patiënt off-protocol.

Belangrijke bijwerkingen

cisplatina

- beenmergsuppressie, met name trombopenie en later anemie
- misselijkheid en braken
- nefro-, neuro- en ototoxiciteit (oorsuizen en hoge tonendoofheid)
- allergische reacties (anafylactische shock met name na 3-4 kuren)
- hypomagnesiaemie, -kaliaemie en -calciaemie
- alopecia

Opmerkingen

- na verdunning 3 dagen houdbaar bij kamertemperatuur
- tegen licht beschermen
- geforceerde diurese met pre- en posthydratie
- geen aluminium bevattende hulpmiddelen (zoals naalden) gebruiken vanwege risico op vorming van neerslag bestaande uit platina
- toename nefrotoxiciteit door tubulus-toxische stoffen (furosemide, aminoglycosiden)

cytarabine

- misselijkheid
- eetlustverlies
- pancytopenie
- diarree
- ontsteking mondslijmvlies
- leverfunctiestoornissen
- koorts
- huiduitslag
- conjunctivitis
- duizeligheid
- haaruitval
- jeuk

Rituximab

- koorts, koude rillingen, gevoel van zwakte
- misselijkheid en braken
- hoofdpijn
- huiduitslag, jeuk
- bloeddrukdaling
- tumorpijn, spier-en gewrichtspijn
- tumorlysis syndroom
- cytokine release syndroom (dyspnoe, koorts, rillingen, rigor, urticaria, angio-oedeem)
- oedeem van tong en keel (zelden)

	Post SCT (maanden)							
	Bij start	gedurende 1e R- DHAP	Na 3 R- DHAPen voor SCT	1	2	3	na 3 (of 2) maanden	24
Datum								
Informed consent	<input type="checkbox"/>							
Medische voorgeschiedenis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> \$	<input type="checkbox"/>
Lengte	<input type="checkbox"/>							
Gewicht	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>					
Lichamelijk onderzoek	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> \$	<input type="checkbox"/>
WHO status	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hematologie: Hb, trombo's, leuco's +diff, reticulocuten	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> \$	<input type="checkbox"/>
DAGT	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> 7			<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7
PB Flow cytometry (B-CLL diagnose)	<input type="checkbox"/> 1							
PB Flow cytometry (follow-up)			<input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3,\$	<input type="checkbox"/> 3
Chemie: Kreat, LDH	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> \$	<input type="checkbox"/>
Tumor lysis parameters		<input type="checkbox"/>						
Anti-CMV antistoffen	<input type="checkbox"/>							
HCT-CI (zie appendix F)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>					
BM aspiraaf			<input type="checkbox"/> 4			<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4,\$	<input type="checkbox"/> 4
BM flow cytometry	<input type="checkbox"/> 2		<input type="checkbox"/> 3,4			<input type="checkbox"/> 3,4	<input type="checkbox"/> 3,4,\$	<input type="checkbox"/> 3,4
BM biopt			<input type="checkbox"/> 9			<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 9
BM of PB mutatie status	<input type="checkbox"/> 8							
FISH (PB of BM) 17p13 deletion, 11q22-23 deletion, trisomy 12, 13q14 deletion	<input type="checkbox"/> 1							
FISH (PB of BM) 17p13 deletion	<input type="checkbox"/> 5							
PB (of BM) cryopreservatie	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CT hals, thorax, abdomen, bekken	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6,\$	<input type="checkbox"/>
PB chimerisme				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> #	<input type="checkbox"/>
ECG	<input type="checkbox"/>							

1 indien positief bij aanvang

2 alleen wanneer niet gedaan op PB

3 gebruik de MoAb combinaties CD 19/3/45/14 en CD 19/5/kappa/lamba en in geval van CR ook CD 19/5/20/38, CD 19/5/79b/43 en CD 19/5/81/22 (volgens appendix H)

4 alleen wanneer PB MRD negatief is

5 alleen in het geval wanneer eerder geen 17P13 was gevonden

6 bij afwezigheid van lymf-adenopathie bij inclusie, evaluatie met CT-scan met een interval van 6 maanden vanaf alloSCT

7 alleen wanneer positief bij start

8 alleen wanneer dit niet eerder is gedaan

9 alleen wanneer CR wordt vermoed en MRD aanwezig is, om NPR vast te kunnen stellen

\$ In geval van progressie, stabiele ziekte of in het geval van stijgen MRD vanaf dag SCT moeten deze onderzoeken elke 2 maanden uitgevoerd worden tot een MRD negatieve CR, daarna met een

3 maanden interval

na 6, 9, 12, 18 maanden