

Titel:**HOVON 105. Rituximab bij het primair centraal zenuwstelsel lymfoom.****Een gerandomiseerd HOVON / ALLG onderzoek**

Officiële titel: Rituximab in Primary Central Nervous system Lymphoma.

A randomized HOVON / ALLG intergroup study

Achtergrond:

In dit onderzoek wordt gekeken naar de werkzaamheid van rituximab bij primair centraal zenuwstelsel lymfoom. Rituximab is een antistof. Deze antistof richt zich tegen een eiwit (het zgn. CD20 antigeen) dat aanwezig is op B-cel lymfoomcellen en op normale B-cellen (lymfocyten) in het lichaam. Bij lymfomen buiten de hersenen is aangetoond dat de behandeling meer effect heeft wanneer naast de standaardbehandeling met chemotherapie ook rituximab wordt gegeven. Het is niet bekend of rituximab ook bij lymfomen van het zenuwstelsel effectief is, omdat het niet zeker is of rituximab het zenuwstelsel kan bereiken. Dit zal in dit onderzoek worden onderzocht

Doel van het onderzoek:

Het doel van dit onderzoek is te kijken of de behandeling van het primair centraal zenuwstelsel lymfoom verbeterd kan worden. In dit onderzoek wordt daarom een verandering ten opzichte van de standaardbehandeling toegepast.

Populatie:

Aan het onderzoek zullen in totaal 200 patiënten deelnemen. Per arm 100 patiënten. De patiënten die deelnemen moeten tussen 18 en 70 jaar zijn en een WHO/ECOG status hebben van 0-3

Eindpunten:**Primaire eindpunten:**

- Event-free survival measured from the date of registration. Patients without event (an event is no CR(u) on protocol, relapse or death in CR(u)) are censored at the last day they were known to be alive.

Secundaire eindpunten:

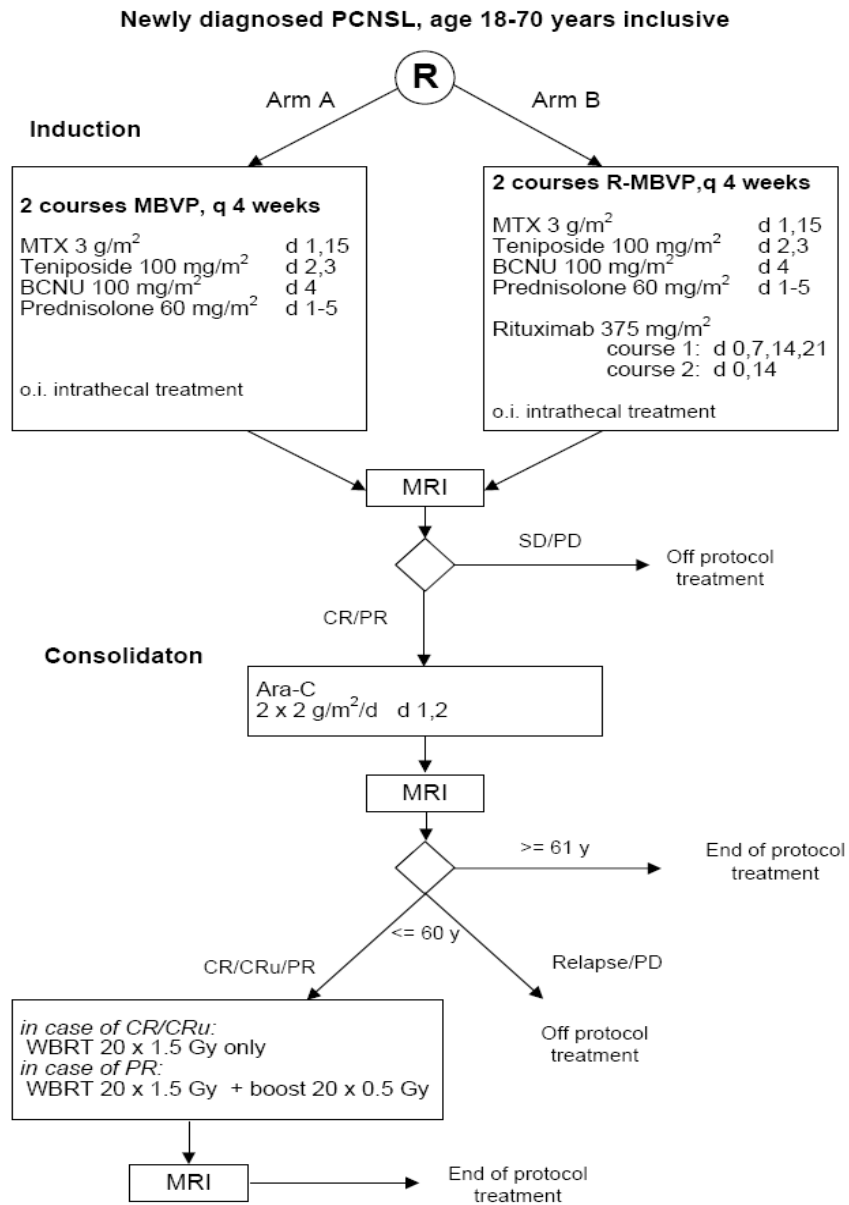
- Response rates after (R-)MBVP, after cytarabine and after completion of radiotherapy
- Toxicity
- Overall survival measured from the date of registration. Patients still alive or lost to follow up are censored at the last day they were known to be alive.
- Cognitive function and quality of life after treatment

Omschrijving en inschatting van belasting en risico voor de proefpersoon:

Indien de patiënt besluit aan dit onderzoek mee te doen is er een kans dat de ziekte beter reageert door de toevoeging van cytarabine en, indien geloot voor rituximab, door de toevoeging van rituximab aan de standaardbehandeling. Maar dit is niet zeker.

De kans op bijwerkingen is echter ten gevolge van deze behandeling ook groter dan bij de standaard behandeling. Er vindt een extra opname voor cytarabine chemotherapie plaats en mogelijk moet de patiënt een keer extra naar het ziekenhuis komen voor poiklinische toediening van rituximab.

Studie opzet:



Behandeling:

Groep A, standaardbehandeling.

Het eerste deel van de behandeling bestaat uit twee kuren chemotherapie (MBVP) intraveneus). De methotrexaat wordt gegeven op dag 1 en op dag 15, de BCNU (carmustine) op dag 4, en de Vumon (teniposide) op dag 2 en 3. Daarnaast wordt van dag 1 t/m 5 ook prednison gegeven als tablet. De tweede kuur wordt gestart op dag 29, en is hetzelfde als de eerste kuur. Voor de behandeling met chemotherapie wordt de patiënt opgenomen in het ziekenhuis. De arts zal beoordelen hoelang de patiënt na de toediening nog opgenomen moet blijven, maar dit is in het algemeen minimaal 4 dagen. Na de 2^e MBVP kuur wordt een MRI scan gemaakt om te beoordelen of de patiënt voldoende gereageerd heeft op de behandeling. Wanneer dit het geval is, zal 4-6 weken na het laatste methotrexaat infuus gedurende 2 dagen cytarabine via een infuus worden toegediend. Een paar weken na deze kuur wordt opnieuw een MRI scan gemaakt.

Indien de patiënt jonger is dan 61 jaar krijgt de patiënt daarna radiotherapie (bestraling), zoals dat normaal gesproken ook gegeven wordt. Het precieze schema hangt af van de reactie van de tumor op de chemotherapie. De radiotherapie zal worden toegediend in 20 – 22 sessies op alle werkdagen (maandag tot vrijdag, maar niet gedurende het weekeinde) gedurende 4-5 weken. De patiënt moet hiervoor elke werkdag naar het ziekenhuis komen. Gedurende deze periode zal de patiënt elke week een keer door de dokter worden gezien.

Bij oudere patiënten is het risico op lange-termijn bijwerkingen van de bestraling groter. Daarom zal, indien de patiënt 61 jaar of ouder is, radiotherapie alleen gegeven worden als de reactie op de chemotherapie onvoldoende is of als chemotherapie niet goed mogelijk is gebleken.

Bij alle patiënten bij wie een lumbaalpunctie (LP) veilig gedaan kan worden wordt voor het starten van de behandeling een LP gedaan om te kijken of er ook afwijkende cellen in het hersenvocht aanwezig zijn. Bij patiënten die voor start van de behandeling ook afwijkende cellen in de liquor hadden, zal na de eerste MBVP kuur controle van de liquor plaatsvinden door een nieuwe LP. Bij patiënten bij wie een LP voor het begin van de behandeling niet mogelijk was, zal na de eerste MBVP kuur een nieuwe MRI gemaakt worden om te beoordelen of een LP dan wel mogelijk is. Als dat het geval is zal ook bij hen een LP gedaan worden. Wanneer er na de eerste MBVP kuur afwijkende cellen in de liquor aanwezig zijn, zal methotrexaat ook via een LP in de liquor worden ingespoten. Dit zal 2 x per week moeten gebeuren totdat de liquor weer normaal is. Daarna zal het geleidelijk minder vaak gedaan worden.

De verwachte duur van de gehele chemotherapiebehandeling is ongeveer 3-4 maanden. Met radiotherapie meegerekend wordt dit 4-5 maanden. Het is niet nodig deze hele periode opgenomen te zijn in het ziekenhuis, de radiotherapie wordt altijd poliklinisch gegeven.

Groep B, nieuwe behandeling.

Als de patiënt in deze groep behandeld wordt, ontvangt de patiënt de behandeling zoals hierboven beschreven voor groep A. Daarnaast krijgt de patiënt ook rituximab intraveneus, op de dag voor de chemotherapie (dag 0), en daarna op dag 7, dag 14 en dag 21. Tijdens de 2^e MBVP kuur wordt de rituximab op dag 0 en dag 14 gegeven.

Mogelijke bijwerkingen:

MBVP

Bijwerkingen die hierbij kunnen optreden zijn tijdelijke onderdrukking van de normale bloedcelaanmaak (waardoor een tijdelijk tekort aan rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes kan ontstaan) misselijkheid, braken, diarree, haaruitval en tijdelijke irritatie of kapot gaan van het mondslijmvlies (mucositis). Ook kunnen de nieren slechter gaan werken. Om dit zoveel mogelijk te voorkomen zal voor, tijdens en na het infuus met methotrexaat gedurende 3 dagen hyperhydratie met na-bicarbonaat gegeven, dit zal toename van gewicht kunnen veroorzaken en extra aandrang tot plassen. Tevens wordt er vanaf 24 uur na toediening van methotrexaat, folinezuur toegediend om de bijwerkingen op bloedcelaanmaak en slijmvlies te verminderen. De hoeveelheid methotrexaat in het bloed en de werking van de nieren wordt dagelijks gecontroleerd. Dit om te beoordelen hoe lang folinezuur moet worden gegeven. Om de bijwerkingen zoals misselijkheid en gewichtstoename door het vasthouden van vocht te beperken worden er extra medicijnen gegeven. Iedere dag wordt bloedonderzoek gedaan om de bloedwaarden te controleren.

Rituximab

Rituximab kan tijdens de toediening milde en tijdelijke bijwerkingen hebben zoals koorts, koude rillingen, hoofdpijn, een gevoel van moeheid, soms jeuk, en tijdelijke roodheid van de huid. Daarnaast komt ook soms misselijkheid voor en een geringe bloeddrukdaling. Deze bijwerkingen zijn te voorkomen door het infuus langzaam te laten lopen. Om deze reden wordt het infuus gedurende 4 uur toegediend, en wordt paracetamol en soms anti-allergische medicatie toegediend. Deze bijwerkingen worden meestal alleen tijdens de eerste toediening gezien, daarom kunnen de volgende toedieningen meestal in een 2 uur durend infuus worden gegeven.

Cytarabine

Bijwerkingen van cytarabine zijn: beschadiging van mond- en darmslijmvlies (mucositis) en remming van de beenmergaanmaak, waardoor uw afweer tegen infecties afneemt en soms een bloedtransfusie nodig is. Tevens zal er antibiotica worden toegediend worden om infecties te voorkomen. De arts zal beoordelen hoe lang de opname duur zal zijn na het infuus met cytarabine.

Radiotherapie

Radiotherapie op de schedel kan roodheid en gevoeligheid van de huid veroorzaken, haarverlies (dat meestal tijdelijk is maar ook –gedeeltelijk- permanent kan zijn), voorbijgaande gehoorsproblemen, moeheid en concentratiestoornissen. Zelden treedt tijdelijke toename van hersentumor symptomen als hoofdpijn, epilepsie, en zwakte op. Het kan daarom nodig zijn om tijdens de radiotherapie dexamethason te geven om bijwerkingen van de radiotherapie tegen te gaan.

Late reacties op de radiotherapie kunnen optreden. Met name is dit traagheid en vergeetachtigheid, permanente gehoorsproblemen, staar, gedragsveranderingen, en hormonale veranderingen. Met name de traagheid en vergeetachtigheid treedt vaker op bij patiënten ouder dan 60 jaar. Zeer zelden veroorzaakt radiotherapie vele jaren later andere tumoren (zowel goedaardige als kwaadaardige tumoren zijn beschreven).

Extra onderzoek (side-study):

Onderzoek op tumormateriaal

Tumormateriaal dat overgebleven is van het oorspronkelijke weefselonderzoek (restmateriaal) zal, indien toestemming van patient, bewaard worden voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek.

Onderzoek van bloed

Indien de patiënt toestemming geeft zal maximaal 4 keer een extra buisje bloed worden afgenomen en bewaard voor aanvullend onderzoek. Dit gebeurt op momenten dat er ter controle van de ziekte en/of behandeling bloed wordt onderzocht. De patiënt hoeft hiervoor dus niet extra geprikt te worden.

Onderzoek van het hersenvocht

In dit onderzoek wordt ter controle van de ziekte en de behandeling hersenvocht afgenomen.

De tumorcellen in het hersenvocht (indien aanwezig) en wellicht het hersenvocht zelf kunnen eigenschappen hebben of stoffen bevatten die van belang zijn voor het beloop van de ziekte. Om meer te weten te komen over deze eigenschappen willen wij daar verder onderzoek naar doen na afloop van het onderzoek. Hiervoor moet een kleine hoeveelheid afgenomen hersenvocht worden ingevroren.

Onderzoek van speeksel

Eenmalig speeksel in te leveren in een speciaal potje. Dit zal gebruikt worden om het DNA van normale cellen te onderzoeken, onder meer op factoren die mogelijk de reactie op chemotherapie kunnen beïnvloeden.

