

A. Lohri^a, S. Leyvraz^a, Th. Cerny^a,
U. Hess^a, H. P. Honegger^a, R. Greiner^a,
M. Castiglione^a, R. Herrmann^a, M. Löffler^b,
D. Hasenclever^b, V. Diehl^b

Teilnahme an Multizenterstudien als Qualitätskontrolle bei der Therapie des Morbus Hodgkin: ein Interimreport¹

^a Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische
Krebsforschung (SAKK), Bern
^b Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (DHSG),
Köln

Summary

Participation in multicenter studies as quality control in therapy of Hodgkin's disease: an interim report

From 1988 to 1992 the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) entered 113 patients with Hodgkin's disease into three stage adapted trials (HD-4-6) from the German Hodgkin Study Group (DHSG). In an interim analysis freedom from treatment failure (FFTF) and overall survival (OS) of the SAKK patients (SAKK-pt) were compared to the remaining study population (GHSH-pt) (median follow-up: 30 months for HD-4 and HD-5, 24 months for HD-6).

Results: HD-4: SAKK (n = 16), DHSG (n = 241), FFTF-SAKK: 100%, FFTF-DHSG: 85%, p: ns, OS-SAKK: 100%, OS-DHSG: 99%, p: ns, HD-5: SAKK (n = 66), DHSG (n = 639), FFTF-SAKK: 90%, FFTF-DHSG: 85%, p: ns,

OS-SAKK: 93%, OS-DHSG: 95%, p: ns, HD-6; SAKK (n = 31), DHSG (n = 411): FFTF-SAKK: 62%, FFTF-DHSG: 68%, p: ns, OS-SAKK: 70%, OS-DHSG: 88%, p < 0.008. The results in the SAKK patients with advanced disease are unsatisfactory. Despite the fact that the treatment was given on time with full doses, 10/30 patients achieved no complete remission (CR). Only one patient relapsed after an initial CR. 6 patients had primary progressive disease. 6 patients died despite conventional salvage chemotherapy. High dose chemotherapy/autologous bone marrow transplantation (HDC/ABMT) was only given to 3 out of 8 potential candidates. Only 2/11 patients are still alive and disease-free after relapse or initial progression. Both had received HDC/ABMT as part of their salvage regimen. This interim analysis identifies a group of patients in which treatment strategies need to be optimized.

Zusammenfassung

1988-1992 hat die Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung (SAKK) 113 Patienten («SAKK-Patienten») mit Morbus Hodgkin in drei Stadien-adaptierten Pro-

tokollen der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) behandelt (HD-4-6). Das Ziel der Studienteilnahme ist das Erarbeiten optimaler Therapieformen sowie das Gewährlei-

Korrespondenz:
Dr. A. Lohri,
Abteilung Onkologie,
Departement Innere Medizin,
Kantonsspital,
Petersgraben 4,
CH-4031 Basel

¹ Poster-Manuskript der 62. Jahresversammlung
der Schweizerischen Gesellschaft für Innere Medizin
(Basel, 9.-11. Juni 1994)

sten der eigenen Qualitätskontrolle. In einer Interimsanalyse wurden das Überleben ohne Therapieversagen (FFTF) und das Gesamtüberleben (OS) der SAKK-Patienten mit der übrigen Studienpopulation (DHSG-Patienten) verglichen (mittlerer Follow-up: 30 Monate für HD-4 und HD-5, 24 Monate für HD-6).

Resultate: *HD-4-Studie*: SAKK (n = 16), DHSG (n = 241), FFTF-SAKK: 100%, FFTF-DHSG: 85%, p: ns, OS-SAKK: 100%, OS-DHSG: 99%, p: ns, *HD-5-Studie*: SAKK (n = 66), DHG (n = 639), FFTF-SAKK: 90%, FFTF-DHSG: 85%, p: ns, OS-SAKK: 93%, OS-DHSG: 95%, p: ns, *HD-6-Studie*: SAKK (n = 31), DHSG (n = 411), FFTF-SAKK: 62%,

FFTF-DHSG: 68%, p: ns, OS-SAKK: 70%, OS-DHSG: 88%, p <0,008. Bei HD-6 (hohes Risiko) fällt ein signifikanter Mortalitätsunterschied auf. Zwar nehmen wir an, dass bei der kleinen Fallzahl eine Gruppe von Patienten mit besonders schlechtem Verlauf zufällig überrepräsentiert war. Eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Knochenmarktransplantation (HDC/ABMT) wurde jedoch nur bei 3 von 8 potentiellen Kandidaten durchgeführt. Nur 2 Patienten sind nach Versagen der Initialtherapie tumorfrei. Beide wurden mit einer HDC/ABMT behandelt. Die Interimsanalyse identifiziert eine Subgruppe von Patienten, deren Therapie optimiert werden muss.

Einleitung

Die Krebsregister rechnen in der Schweiz mit etwa 200 Neuerkrankungen mit Morbus Hodgkin pro Jahr [1]. Dies entspricht etwa einer Inzidenz von 3/100 000/Jahr. Die Mortalitätsrate wird für die 80er Jahre immer noch mit etwas über 1/100 000/Jahr angegeben [2]. Diese Mortalitätszahlen sind mit Vorsicht zu betrachten, da die Daten anhand von Totenscheinen erhoben werden und hier Verwechslungen mit Non-Hodgkin-Lymphomen recht häufig sind. Man darf in der Schweiz mit einer Hodgkin-Mortalität deutlich unter 1/100 000 Jahr rechnen. Trotz Einsatz optimalster Therapieformen stirbt aber jeder fünfte Patient mit Morbus Hodgkin an seiner Erkrankung. Zunehmend wird auch klar, dass von einer relativ hohen Therapie-assoziierten Spätmorbidität und Mortalität auszugehen ist. Kardiovaskuläre Probleme und Sekundärtumoren stehen

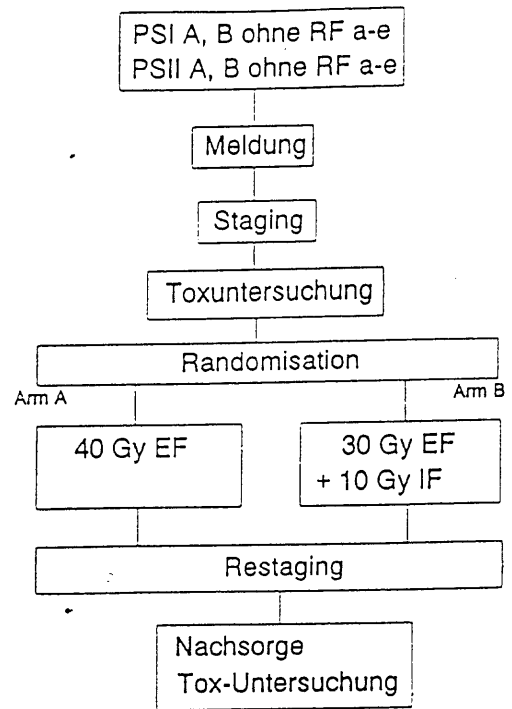
hier im Vordergrund [3]. Die Fortschritte bei der Therapie des Morbus Hodgkin sind natürlich hochehrfreulich, aber die Wirksamkeit ist immer noch ungenügend und die Spättoxizität zu hoch. Die Therapie muss also weiterhin verbessert und neue Konzepte müssen gesucht werden. Die SAKK hat 1989 beschlossen, sich der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) anzuschliessen. Die DHSG wurde 1984 aktiv und ist heute weltweit eine der fünf grössten Hodgkin-Studiengruppen. Das Ziel war, einerseits den Patienten optimale Therapiekonzepte anbieten zu können und andererseits die Möglichkeit zu haben, den Verlauf der nicht in der Schweiz behandelten Patienten als Vergleichskollektiv zur eigenen Qualitätskontrolle zu verwenden. Wir präsentieren einen Interimsreport.

Patienten und Methoden

Insgesamt sind von 1988 bis 1992 113 Patienten der SAKK in drei Studien (HD-4-6) aufgenommen worden. Eine Übersicht ist in den Abbildungen 1-3 dargestellt.

Abbildung 1

Schema der HD-4-Studie.
 PS: pathologisches Stadium;
 RF: Risikofaktoren;
 EF: Extended-field-Radiotherapie;
 IF: Involved-field-Radiotherapie;
 Gy: gray



Risikofaktoren:
 a: Großer Mediastinaltumor
 b: Massiver Milzbefall
 c: Extranodalbefall
 d: hohe BSG (≥ 30 mm/1. Std bei B, ≥ 50 mm/1. Std bei A)
 e: ≥ 3 Lymphknoten-Areale

Abbildung 2

Schema der HD-5-Studie.
 COPP: Cyclophosphamid, Vincristin
 (Oncovin), Procarbazin, Prednison;
 ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin,
 DTIC (Bonadonna et al. [5]);
 IMEP: Ifosfamid, Methotrexat, Etoposid,
 Prednison;
 CS: klinisches Stadium;
 PS: pathologisches Stadium;
 EF: Extended-field-Radiotherapie;
 Gy: gray

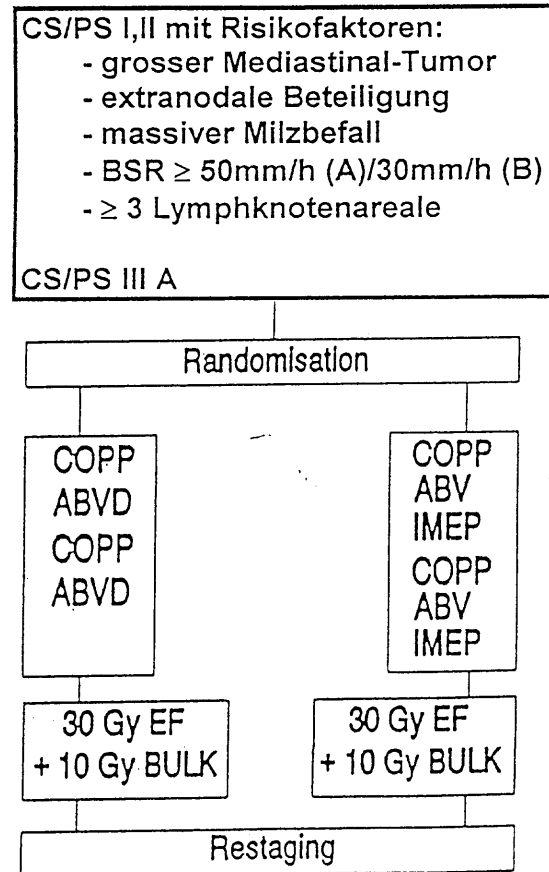
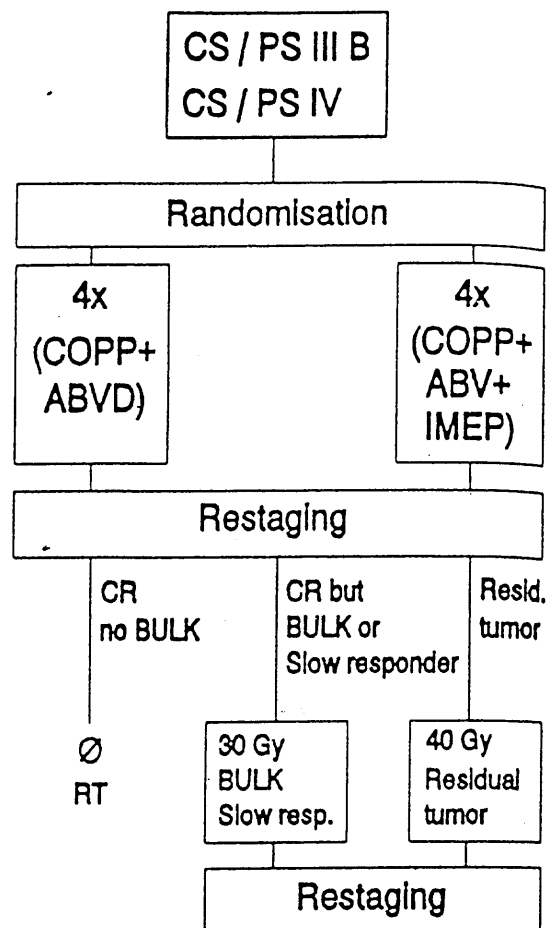


Abbildung 3

Schema der HD-6-Studie.
COPP: Cyclophosphamid, Vincristin
(Oncovin), Procarbazin, Prednison;
ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin,
DTIC (Bonadonna et al. [5]);
IMEP: Ifosfamid, Merhotrexat, Etoposid,
Prednison;
CS: klinisches Stadium;
PS: pathologisches Stadium;
CR: komplette Remission;
Gy: gray



esultate

HD-4-Studie

Bei der Zwischenanalyse waren 257 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 30 Monaten eingeschlossen, wobei die SAKK nur eine sehr kleine Zahl beigetragen hat ($n = 16$, Patientencharakteristika siehe Tab. 1). Die randomisierten Gruppen werden gemeinsam analysiert. Das «Überleben ohne Therapieversagen» und das Gesamtüberleben der in der Schweiz behandelten Patienten ist 100%. Bei den von der DHSG behandelten Patienten ist das «Überleben ohne Therapieversagen» etwas über 80% (Abb. 4) und das Gesamtüberleben 98% (Abb. 5).

HD-5-Studie

Bei der Zwischenanalyse waren 696 Patienten in diese Studie eingeschlossen, wobei sich die SAKK immerhin mit 66 Patienten (bisher 57 Patienten vollständig dokumentiert auswertbar) beteiligt hatte (Patientencharakteristika: siehe Tab. 1). Die Patienten der beiden Therapiearme wurden gemeinsam analysiert, da bisher kein Grund für die Annahme einer si-

gnifikanten Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen besteht. Das «Überleben ohne Therapieversagen» liegt bei den in der Schweiz behandelten Patienten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 30 Monaten bei 92% (Abb. 6). Bei der Vergleichspopulation liegt dieser Wert bei 88%. Er ist statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Das Gesamtüberleben liegt bei beiden Patientengruppen bei über 95% (Abb. 7).

HD-6-Studie

Bei der Zwischenanalyse waren 438 Patienten randomisiert worden, wobei die Zahl der in der Schweiz behandelten Patienten wiederum relativ klein war ($n = 31$, ein Patient nicht voll evaluierbar; Patientencharakteristika siehe Tab. 1). Alle Patienten wurden gemeinsam analysiert, da wiederum bisher kein Anhaltspunkt für einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen bestand. Das «Überleben ohne Therapieversagen» der SAKK-Patienten schien diesmal etwas tiefer zu liegen, war aber gegenüber der Gesamtgruppe wieder nicht statistisch signifikant unter-

Tabelle 1

Charakteristika aller 113 zwischen 1988 und 1992 entsprechend den Protokollen HD-4, HD-5 und HD-6 behandelten Patienten. Für die Überlebenskurven sind für die Studien HD-5 und HD-6 wegen zum Teil ausstehenden Daten nicht sämtliche Patienten berücksichtigt.

		HD-4	HD-5	HD-6
Anzahl		16	66	31
Alter (médián)		33	31	35
Geschlecht	männlich	12	38	15
	weiblich	4	28	16
Histologie	noduläre Sklerose	4	50	20
	Mischzelltyp	7	10	9
	lymphozytenreich	5	2	0
	lymphozytenarm	0	2	1
	nicht klassifizierbar	0	2	1
Ann-Arbor-Stadien	IA	10	5	0
	IB	1	2	0
	IIA	5	24	0
	IIB	0	23	0
	IIIA	0	12	0
	IIIB	0	0	14
	IVA	0	0	5
	IVB	0	0	12
Randomisation	Arm A	8	31	14
	Arm B	8	32	16

Abbildung 4

HD-4-Studie: Überleben ohne Therapieversagen. Mittlere Beobachtungszeit: 30 Monate. SAKK-Patienten (n = 16, —*), DHSG-Patienten (n = 241, —■), p = ns.

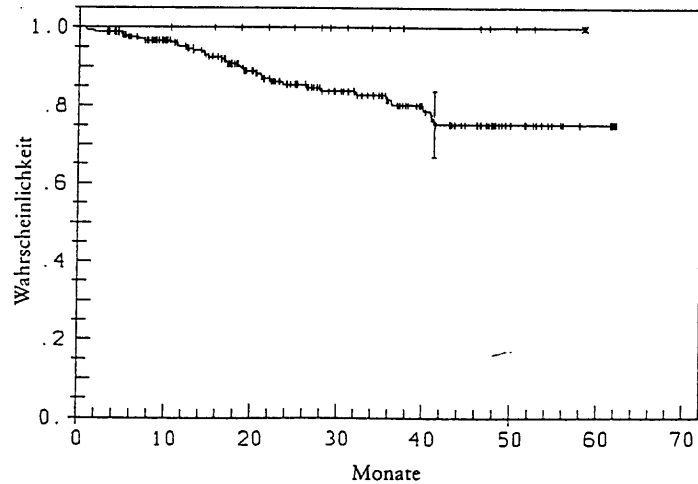


Abbildung 5

HD-4-Studie: Gesamtüberleben. Mittlere Beobachtungszeit: 30 Monate. SAKK-Patienten (n = 16, —*), DHSG-Patienten (n = 241, —■), p = ns.

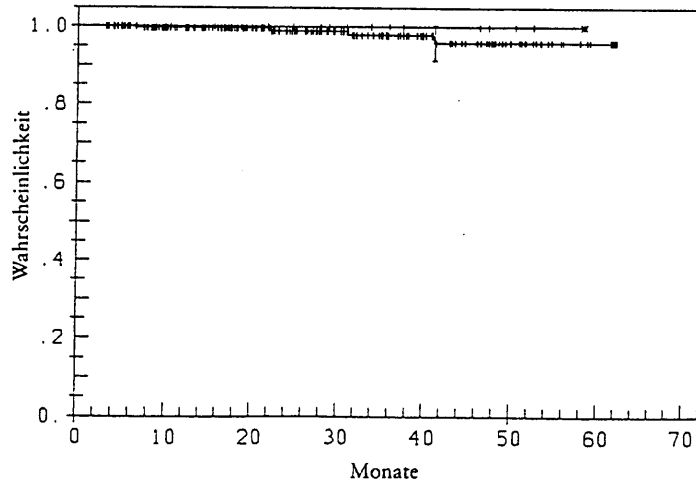


Abbildung 6

HD-5-Studie: Überleben ohne Therapieversagen. Mittlere Beobachtungszeit: 30 Monate. SAKK-Patienten (n = 57, —*), DHSG-Patienten (n = 639, —■), p = ns.

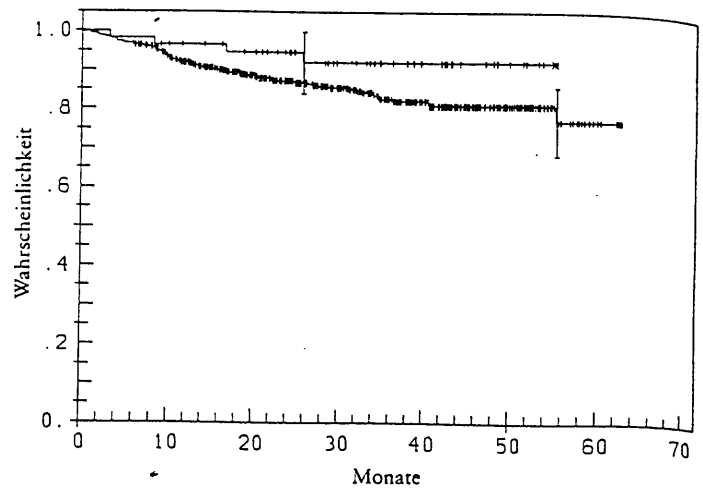


Abbildung 7

HD-5-Studie: Gesamtüberleben. Mittlere Beobachtungszeit: 30 Monate. SAKK-Patienten (n = 57, —*), DHSG-Patienten (n = 639, —■), p = ns.

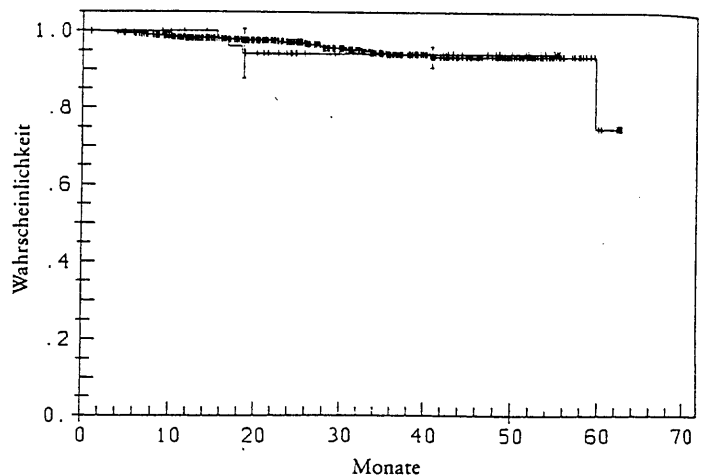
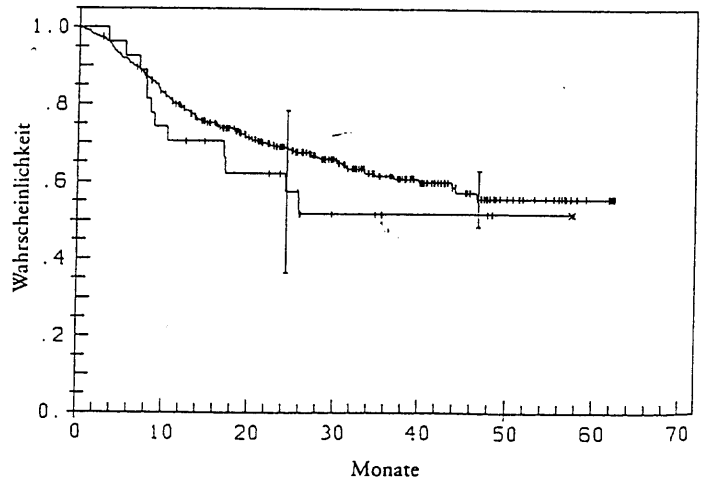


Abbildung 8

HD-6-Studie: Überleben ohne Therapieversagen. Mittlere Beobachtungszeit: 24 Monate. SAKK-Patienten (n = 27, —*), DHSG-Patienten (n = 411, —■), p = ns.

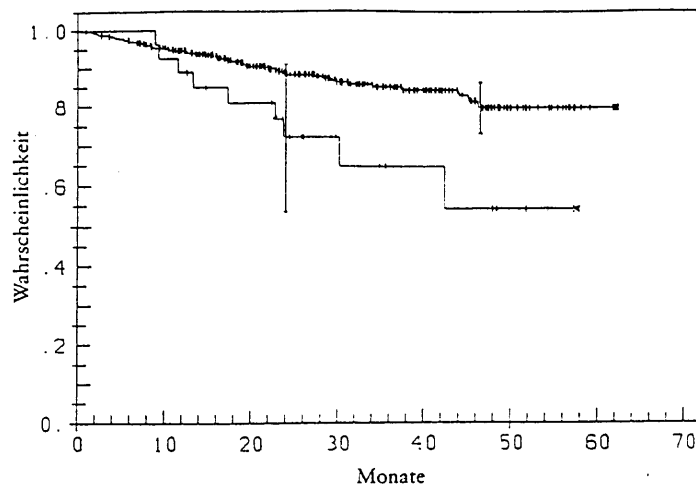


schiedlich (Abb. 8). Das Gesamtüberleben der in der Schweiz behandelten Patienten schien jedoch, trotz der kleinen Fallzahl, gegenüber dem Gesamtkollektiv signifikant schlechter zu sein (Abb. 9). Eine Detailanalyse der 30 in der Schweiz behandelten Patienten zeigte, dass 20 Patienten eine komplette Remission erreichten und nur einer dieser Patienten rezidierte. Er ist heute nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Knochenmarktransplantation (HDC/ABMT) in kontinuierlicher dritter Remission. 3 der 4 Patienten mit partieller Re-

mission sind gestorben, 2 an weiterer Progression, einer nach HDC/ABMT, wobei wegen nicht durchgeführter Autopsie unklar blieb, ob der Tod wegen einer Komplikation oder wegen Tumorprogression eintrat. Der 4. Patient ist zur Zeit des letzten Follow-up progredient. 6 Patienten haben initial nicht auf die Therapie angesprochen oder waren primär progredient. 4 sind nach konventioneller Salvage-Chemotherapie verstorben, einer ist nach Ablehnung einer weiteren Therapie ad exitum gekommen, und ein Patient ist nach HDC/ABMT tumor-

Abbildung 9

HD-6-Studie: Gesamtüberleben.
Mittlere Beobachtungszeit: 24 Monate.
SAKK-Patienten (n = 27, —*),
DHSG-Patienten (n = 411, —■),
p = <0,0084.



frei am Leben. Ein Patient ist nach konventioneller Chemotherapie an toxischen Komplikationen verstorben. Auffallend ist, dass 2 Pa-

tienten trotz potentiell kurativer Optionen eine weitere Chemotherapie abgelehnt haben.

Die Teilnahme an klinischen Studien ist arbeits- und meist auch kostenintensiv und muss deshalb sowohl für den Patienten wie für den Kliniker gewisse Ziele erfüllen. Der wichtigste Aspekt bleibt die Verbesserung einer Therapie, ein weiterer ist die Qualitätskontrolle. Mit dem Entschluss zur Teilnahme an den Protokollen der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) sah die Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung (SAKK) die mögliche Verwirklichung beider Ziele optimal gewährleistet. Eine erste Zwischenauswertung von 113 bisher in der Schweiz im Rahmen von DHSG-Protokollen behandelten Patienten zeigt bei der Therapie der Patienten mit niedrigen Stadien höchst erfreuliche klinische Resultate. Diese guten Ergebnisse sind dank alleiniger Strahlentherapie (HD-4-Studie) oder kombinierter Chemotherapie/Strahlentherapie (HD-5-Studie) zustande gekommen. Im Vergleich mit dem grossen Kollektiv der nicht in der Schweiz behandelten Patienten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Dies ist bei der kleinen Fallzahl, speziell in der HD-4-Studie, nicht zu erwarten. Die Tatsache ist erfreulich, dass die Mortalität des Morbus Hodgkin in niedrigen Stadien nach einer mittleren Beobachtungszeit von etwa 3 Jahren weniger als 5% beträgt. Es muss aber trotzdem damit gerechnet werden, dass einer von 5 Patienten in dieser Zeit rezidiert. Zwar sind keine Risikosubanalysen vorhanden, aber diese Daten sind international vergleichbar [4]. Die Evaluation der Spättoxizität dieser Studien wird entscheiden, ob der therapeutische Index bei den kombiniert behandelten Patienten mit niedrigen Stadien zugunsten der Patienten aus-

fällt. Die Auswertung der HD-6-Studie (fortgeschrittene Stadien) zeigte bei den SAKK-Patienten ein unbefriedigendes krankheitsfreies Überleben und gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Mortalität. Auch die Rate der kompletten Remissionen von 66% (20 von 30 Patienten) ist sowohl gegenüber der Studienkontrollgruppe (77,5%) wie auch im internationalen Vergleich [4-6] zu niedrig. Die Analyse der einzelnen Patienten zeigte keine auffälligen negativen Risikofaktoren. Die geplante Therapie war praktisch durchwegs zur Zeit in vollen Dosen gegeben worden, so dass hier wahrscheinlich eine zufällig ungünstige Konstellation der Therapieeffektivität vorliegt. Diese zufällig ungünstige Konstellation dürfte auch auf die Zahl der primär refraktären Patienten (6 von 30) zutreffen, die ungewöhnlich hoch ist. Die Analyse der Salvagetherapie ist von besonderem Interesse. 8 von 11 Patienten waren zur geplanten Zeit der Salvagetherapie unter 50 Jahre alt und kamen deshalb für eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Knochenmarktransplantation (HDC/ABMT) oder Stammzellretransfusion in Frage. Diese Therapie kam jedoch nur dreimal zur Anwendung. Ein 30jähriger Patient ist zur Zeit 2 Jahre nach dem Zweitrezidiv in CR, ein 25jähriger Patient ist nach Progression einer initialen partiellen Remission in CR, und ein weiterer Patient ist wenige Wochen nach HDC/ABMT an einem pulmonalen Prozess ad exitum gekommen, wobei unklar blieb, ob ein Infekt oder der Tumor dafür verantwortlich waren. Von den 11 Patienten, die nach Initialtherapie keine dauerhafte Remission erlebten, sind 2 tumorfrei am Leben. Beide haben eine HDC/ABMT erhalten.

Sicher ist die Indikation der HDC/ABMT besonders bei fehlender initialer CR umstritten [7]. Die Zahl der hier durchgeführten HDC/ABMT ist jedoch sicher zu niedrig, insbesondere da praktisch sämtliche Patienten an universitären Zentren behandelt wurden, wo zu erwarten sein dürfte, dass die HDC/ABMT auch bei Hochrisikopatienten im Rahmen von Salvagestudien evaluiert wird.

Zusammenfassend zeigt diese Zwischenanalyse erfreuliche Resultate der Hodgkin-Patien-

ten mit Ann-Arbor-Stadien I und II. Die Therapieresultate bei den höheren Stadien sind jedoch ungenügend. Bei den kleinen Zahlen ist anzunehmen, dass eine Gruppe von Patienten mit besonders schlechtem Verlauf zufällig überrepräsentiert war. Interessant bleibt die Tatsache, dass die beiden einzigen Patienten, die nach Versagen der Initialtherapie tumorfrei sind, mit einer HDC/ABMT behandelt wurden.

Literatur

- 1 Bulliard JL, Raymond L, Levi F, Schüler G, Torhorst J: Estimation de l'incidence des cancers en Suisse (période 1983-1987). *Schweiz Krebsbulletin* 1993; 13: 21-24.
- 2 Levi F, La Vecchia C, Randriamiharisoa A: Cancer mortality in Switzerland, 1985-1989. Technical report. *Soz Präventivmed* 1991; 36: 112-126.
- 3 van Leeuwen FE, Somers R, Taal BG, van Heerde P, Coster B et al.: Increased risk of lung cancer, Non-Hodgkin's lymphoma, and leukemia following Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1046-1058.
- 4 Henry-Amar M, Aeppli DM, Anderson J, Ashley S, Bronchion F et al.: Workshop statistical report. In: Somer R, Henry-Amar M, Meerwaldt JK, Carde P (Hrsg): *Treatment strategy in Hodgkin's disease*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext 1990: 169-422.
- 5 Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 1986; 104: 739-746.
- 6 Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR et al.: Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-1484.
- 7 Lohri A, Connors JM: Identification of risk factors in patients treated for first relapse of Hodgkin's disease. *Leukemia Lymphoma* 1994; 15: 189-200.