

H.-G. Höffkes

M. Uppenkamp

(Hrsg.)

Maligne Lymphome

Biologie,
Klassifikation
und Klinik



Springer

Was gewinnt der Lymphompatient an Lebenszeit durch die moderne Therapie? – Eine kritische Bilanz*

MARKUS LÖFFLER

Einem Wunsche der Veranstalter dieser Tagung entsprechend, möchte ich eine kritische Bilanz über die in den letzten Jahren erzielten therapeutischen Fortschritte ziehen und zugleich den Blick auf die Zukunftsperspektiven werfen. Mein Augenmerk gilt den Hodgkin-Lymphomen und den hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Meine Sichtweise ist dabei biometrisch und epidemiologisch geprägt. Im folgenden werden mich 3 Fragen leiten:

- *Was haben wir erreicht?*
- *Was haben wir falsch gemacht?*
- *Was können wir in Zukunft verbessern?*

Ich werde meine Ansichten in Thesen zusammenfassen.

Entwicklung der Überlebenszeiten

Eine detaillierte bevölkerungsepidemiologische Untersuchung in den USA hat für das Hodgkin-Lymphom gezeigt, daß in den 60er und 70er Jahren mit der Einführung der MOPP- und ABVD-Chemotherapie ein erheblicher Gewinn in der Fünfjahresüberlebensrate erzielt wurde. Entsprechend war die krankheitsspezifische Sterblichkeit stark zurückgegangen. Mit Beginn der 80er Jahre deutete sich eine Abflachung dieser Entwicklung an (Kessler et al. 1994).

Eine kumulative Auswertung von über 14 000 Patienten, die im Rahmen von Therapiestudien zwischen 1965 und 1985 behandelt wurden, zeigte ebenfalls eine deutliche Verbesserung im Gesamtüberleben zwischen den 60er und 70er Jahren, jedoch nur noch eine wenige Prozent betragende Veränderung in den 80er Jahren (Somers et al. 1990). Aktuelle klinische Studien deuten an, daß auch in den 90er Jahren keine wesentlichen Verbesserungen erzielt werden. Für das hochmaligne NHL dürfte in der letzten Dekade ebenfalls keine wesentliche Verbesserung zu verzeichnen sein.

Obgleich bevölkerungsepidemiologische Daten für Deutschland fehlen, ist kein großer Fortschritt zu vermuten. Ernüchternd war insbesondere die von der SWOG publizierte Studie, in der das in den 60er Jahren entwickelte CHOP-

* Ich bedanke mich bei Prof. Brittinger für die Aufforderung zu diesem Referat und für viele wichtige Ratschläge; ebenso danke ich Prof. Diehl, Prof. Havemann, Dr. Hasenclever und Prof. Pfreundschuh für die vielen stimulierenden Diskussionen.

Schema mit neueren Multisubstanzschemata verglichen wurde. Die Studie zeigte keine relevanten Vorteile für diese neueren Behandlungsverfahren (Fisher et al. 1993). Es mag der Fall sein, daß sich durch eine bessere flächendeckende und qualitätsgleiche Versorgung der Patienten die durchschnittliche Überlebenschance von Patienten in Deutschland in den letzten Jahren gebessert hat, jedoch ist ein solcher Effekt bisher nicht untersucht worden.

Abgesehen von solchen Aspekten des Versorgungssystems, scheint mir deshalb folgende These kaum zweifelhaft:

These 1:

Die letzte Dekade hat für Hodgkin-Lymphome und hochmaligne NHL keinen therapeutischen Durchbruch gebracht, der sich in einem epidemiologisch relevanten Überlebensgewinn für Lymphompatienten niederschlägt.

Diese These erscheint selbst dann haltbar, wenn man die bisher nicht ausreichend bewiesene Vermutung unterstellt, daß der Einsatz von Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation für eine sehr kleine Patientengruppe einen Überlebensvorteil erbringt.

Die Antwort auf die im Titel dieses Vortrages gestellte Frage fällt somit weitgehend ernüchternd aus. Die Frage muß folglich lauten, welche Lehren wir aus den zurückliegenden Erfahrungen ziehen können und ob therapeutische Optionen bestehen, die bisher nicht ausreichend untersucht worden sind. Ich will nachfolgend erläutern, daß irreführende Begrifflichkeit und nicht konsequent genug geplante klinische Studien Entwicklungschancen beeinträchtigt haben. Zugleich werde ich ein aktuelles Beispiel dafür anführen, daß auch mit konventionellen Therapiekonzepten relevante Wirksamkeitsgewinne erzielbar zu sein scheinen, die sogar einen Zugewinn an Überlebenszeit erhoffen lassen.

Mangelnder Nachweis von Resistenzentwicklung unter Therapie

Vor 15 Jahren kam die Fragestellung auf, ob sich während der Chemotherapie eine Resistenzentwicklung bei Tumorzellen ergibt. Obgleich derartiges bei Hodgkin-Lymphomen und hochmalignen NHL im molekularen Sinne in quantitativ relevantem Ausmaß nicht nachgewiesen wurde, sind Therapiestrategien unter dieser Hypothese in vielfältigen Varianten untersucht worden. Auf der Basis eines stochastischen Tumorwachstumsmodells postulierten Goldie u. Coldman (1979, 1982, 1983, 1988), daß in bestimmten Situationen die schnelle Alternation von wechselseitig nicht-kreuzresistenten Zytostatika therapeutische Gewinne bringen sollte. Auf dieser Basis wurden verschiedene klinische Studien beim Hodgkin-Lymphom initiiert, die in unterschiedlicher Reinheit diese Vorhersagen überprüften. Studien der Mailänder Arbeitsgruppe gingen dieser Fragestellung am genauesten nach (Viviani et al. 1996). Die HD5- und HD6-Studien der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe waren mit gewissen Einschränkungen (d.h. unkontrollierter Austausch einzelner Zytostatika) von derselben Fragestellung inspiriert (Tesch et al. 1996).

Keine dieser Studien hat jedoch einen Hinweis darauf geliefert, daß Resistenzentwicklung unter Therapie durch die zeitliche Abfolge der Substanzen beein-

flußbar wäre. Ähnliche systematische Untersuchungen liegen für hochmaligne NHL nicht vor. Es ist zwar biologisch plausibel anzunehmen, daß Resistenzentwicklung bei diesen Erkrankungen eine Rolle spielt, jedoch liegt kein Hinweis darauf vor, daß dieses Geschehen durch die bisherigen Therapiemodalitäten gezielt beeinflußt werden kann.

Darüber hinaus ist für Hodgkin-Lymphome bekannt, daß spät auftretende Rezidive in aller Regel besser kurativ behandelbar sind als früh auftretende Rückfälle. Dies ist ein Hinweis darauf, daß lange Entwicklungszeiten mit vielen potentiell mutagenen Ereignissen nicht zu einer relevanten Resistenzentwicklung führen müssen.

Schließlich spricht zumindest für die Hodgkin-Lymphome ein weiteres Indiz gegen die Relevanz einer Resistenzentwicklung. Es wird seit einigen Jahren diskutiert, ob eine sogenannte Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der Primärbehandlung eingesetzt werden soll. Immerhin ist von etwa zwei Dutzend solcher Patienten in Europa berichtet worden. Eine kürzlich durchgeführte „Matched-Pair-Analyse“ mit ähnlichen Patienten der Deutschen Hodgkin Studiengruppe zeigte, daß vergleichbare konventionell behandelte Patienten zwar erwartungsgemäß eine höhere Rezidivrate aufweisen, daß derartige Rückfälle jedoch durch eine entsprechende Therapie so gut behandelbar waren, daß die Gesamtüberlebenszeiten etwa vergleichbar waren (Schmitz et al. 1995). Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, daß bei Hodgkin-Lymphompatienten der Einsatz aggressiver Therapieformen in der Primärbehandlung kaum zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung beiträgt. Ich fasse diese Betrachtungen zusammen als:

These 2:

Es gibt bisher weder ausreichende Belege dafür, daß Resistenzentwicklung während der Chemotherapie ein epidemiologisch relevanter Prozeß ist, noch daß ein solcher Prozeß durch therapeutische Strategien relevant beeinflußt werden könnte.

Multisubstanzschemata – Mehr ist nicht besser!

Ein weiterer Trend der letzten Dekaden hat das nicht gehalten, was man sich von ihm versprochen hatte. Mit dem Siegeszug der Schemata CHOP, MOPP und ABVD ergab sich die Vorstellung, daß man möglichst viele unterschiedliche biochemische Wirkprinzipien in einem Schema vereinigen und damit gleichzeitig die Organtoxizität möglichst verteilen sollte. Unter dieser Vorstellung entstanden Schemata, die 8, 10 oder mehr Zytostatika enthielten. In nicht wenigen Fällen wurden dabei Zytostatika in die Primärtherapie eingeführt, ohne daß ihr Stellenwert in randomisierten Studien im Vergleich zu Oligosubstanzschemata genau überprüft worden war. Der Vergleich von Schemata mit unterschiedlich vielen Substanzen wurde zudem dadurch erschwert, daß die übereinstimmenden Substanzen in unterschiedlichen Dosierungen gegeben wurden. Gerade die Geschichte der Studien zum hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphom zeigt in Deutschland ein solches Beispiel. Aufgrund eines überoptimistisch interpretierten historischen Vergleiches zwischen CHOP und COPBLAM wurde das CHOP-Schema

vorzeitig aufgegeben (Gerhartz et al. 1988). Nun hat gerade die bereits zitierte Studie der SWOG-Gruppe (Fisher et al. 1993) gezeigt, daß Multisubstanzschemata der sogenannten 2. und 3. Generation dem CHOP in der Wirksamkeit nicht überlegen und in der Toxizität sogar deutlich unterlegen sind.

Auch die hohe Wirksamkeit von Oligosubstanzschemata beim kindlichen Hodgkin-Lymphom (z. B. OPPA) zeigt, daß der Einsatz vieler Zytostatika nicht unbedingt erforderlich ist. Ich erlaube mir, folgende These zu formulieren:

These 3:

Der Einsatz vieler verschiedener Zytostatika im Rahmen von Multisubstanzschemata hat keine relevante Wirksamkeitssteigerung zur Folge gehabt. Vermutlich sind nicht alle Zytostatika gleich wirksam.

In diesem Zusammenhang ist auch ein Vorschlag von Meyer et al. (1991) in kritischem Licht zu sehen. Diese Autoren lösten eine zweifellos berechnete Diskussion zu der Frage aus, ob eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Chemotherapie und kurativer Tumorkontrolle besteht. Ich gehe weiter unten noch ausführlich darauf ein. Die Klärung dieser Frage würde jedoch korrekterweise voraussetzen, daß man die exakt gleichen Schemata in unterschiedlicher Dosierung appliziert. In Ermangelung solcher konklusiver Studien versuchten Meyer et al. Multisubstanzschemata mit verschiedenartigen Zytostatika zu vergleichen. Tabelle 1 zeigt, daß sie für 9 verschiedene Substanzen eine fiktive wöchentliche Referenzdosis festlegten und dann für jedes analysierte Multisubstanzschema eine darauf bezogene mittlere relative Dosis (RD) bzw. mittlere relative Dosisintensität (RDI) berechneten. Dabei wurde für jede einzelne Substanz berechnet, wie sich die Wochendosis zur vorgegebenen Referenzdosis verhält und dann wurde der Mittelwert über alle 9 Substanzen berechnet. Tabelle 2 gibt die unter diesen Umständen ermittelten relativen Dosisintensitäten für eine Anzahl von Schemata bei Hodgkin-Lymphomen und hochmalignen NHL an.

An dieser Verfahrensweise ist die arbiträre Annahme zu kritisieren, daß alle 9 Substanzen in der Referenzdosis gleich wirksam sind. Dies impliziert, daß durch Verdoppelung einer Substanz jede andere Substanz ersetzbar ist. Eine weitere unplausible Annahme ist, daß Interaktionen zwischen Substanzen (inhibitorische, synergistische) nicht berücksichtigt werden. Es ist offensichtlich, daß

Tabelle 1. Dosisintensitäten: Referenzen für Standardisierung

Substanz	9-Substanzen (Meyer) mg/m ² /Woche	5-Substanzen (CHOEP21) mg/m ² /Woche
C: Cyclophosphamid;	C 375	250
A: Anthracyclin;	A 25	16,7
O: Vincristin;	O 0,8	0,47
E: Etoposid;	E 172	100
Bleo: Bleomycin;	Bleo 10	-
MTX: Methotrexat;	MTX bel.	-
AraC: Cytarabin;	Ara C 250	-
Proc.: Procarbazin;	Proc. 750	-
RDI: relative Dosisintensität.	Steroide bel.	bel.
	RDI 1,0	1,0

Tabelle 2. Mittlere Relative Dosisintensität (geplante RDI)

Schema	Referenz	
	9-Substanzen (Meyer)	5-Substanzen (CHOEP21) RDI
CHOP21	0,33	0,80
m-BACOD	0,41	0,68
MACOP-B	0,51	0,94
ProMACE-CytaBOM	0,48	0,75
COPBLAM/IMVP16	0,43	0,64
F-MACHOP	0,73	0,83
CHOEP21	0,39	1,00
CHOP14	0,43	1,20
CHOEP14	0,60	1,50
ACVB	0,61	1,42
Hi-CHOP	0,67	1,79
COPP/ABVD	0,29	0,55
BEACOPP-Basis	0,39	0,87
BEACOPP eskaliert	0,52	1,27

in einem solchen Berechnungskonzept unvergleichbare Dinge miteinander verglichen werden und daß die Redeweise von dosisintensivierten Schemata irreführend ist, wenn damit nicht die Steigerung gleicher Substanzen gemeint ist, sondern die Hinzunahme von möglicherweise unwirksamen Substanzen.

Aufgrund randomisierter Studien kann für die Lymphome als gesichert gelten, daß Cyclophosphamid/Mustargen, Adriamycin, Vincristin sowie Steroide eine Wirksamkeit haben. Für Hodgkin-Lymphome ist eine Wirksamkeit von Procarbazine wahrscheinlich. Über die Wirksamkeit von Methotrexat, Cytarabin (Ara-C), Bleomycin und Etoposid herrscht keine Klarheit. Um zumindest kalkulatorisch deutlich zu machen, welchen Einfluß die Annahme von Meyer et al. hinsichtlich 9 wirksamer Substanzen hat, möchte ich eine analoge Rechnung unter der Hypothese vorführen, daß nur 5 Substanzen wirksam wären. Ich gehe der Einfachheit halber davon aus, daß dies die Substanzen und Dosierungen in dem CHOEP-Schema der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne NHL sind (Prof. Havemann, Prof. Pfreundschuh; Köppler et al. 1991).

In den Tabellen 1 und 2 sind die entsprechenden Werte angegeben. Aufgrund der Berechnung von Meyer et al. sind zwischen den 4 Schemata der SWOG-Studie (CHOP 21, m-BACOD, MACOP-B und ProMACE-CytaBOM) Unterschiede in der relativen Dosisintensität von über 50 % festzustellen. Zudem habe das CHOP 21-Schema die geringste RDI. Bezieht man sich jedoch auf die CHOEP 21-Referenz mit 5 Substanzen, so zeigt sich, daß das CHOP 21-Schema von den verwendeten Kombinationen die zweitbeste RDI aufweist und daß die anderen Schemata nur um $\pm 15\%$ abweichen. Unterstellt man somit, daß lediglich die 5 Substanzen des CHOEP-Schemas wirksam wären, würden sich die Ergebnisse der SWOG-Studie zwanglos interpretieren lassen. Des Weiteren wäre deutlich, daß das CHOP 21-Schema auch gegenüber anderen Schemata wie COPP/ABVD, COPBLAM/IMVP16 oder F-MACHOP nicht zurückfällt. Andererseits würden jedoch gerade innerhalb der derzeit laufenden deutschen Konsensusstudie B mit

Vergleichen zwischen CHOP und CHOEP in unterschiedlichen Zeitintervallen (14tägig, 21tägig) deutliche Unterschiede in der RDI untersucht (s. Beitrag von Trümper u. Pfreundschuh in diesem Band).

In diesem Zusammenhang ist auch eine Anmerkung zu der deutschen Konsensus-NHL-Studie A angebracht, in der ein randomisierter Vergleich zwischen konventioneller CHOEP-Chemotherapie und einer sogenannten Hochdosistherapie mit autologem Stammzelltransfer vorgenommen wird. Streng genommen ist dies jedoch ein irreführender Sprachgebrauch. Die relevante Chemotherapie im Hochdosis-Arm ist keine gesteigerte Variante des CHOEP-Schemas, sondern ein BEAM-Schema, das ganz andere Substanzen enthält. Folglich handelt es sich um einen kontrollierten Vergleich zwischen zwei hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf Lymphome unterschiedlichen Schemata und nicht um eine Fragestellung zur Untersuchung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Tumor-Chemotherapie-Dosis-Wirkungs-Beziehungen in Oligosubstanzschemata

Das Leitmotiv des folgenden Abschnitts läßt sich am besten durch die folgende These erläutern:

These 4:

Die Aufgabe künftiger klinischer Forschung sollte die Optimierung von Oligosubstanzschemata sein, bei denen Zytostatika mit nachgewiesener Wirksamkeit eingesetzt werden. Die Optimierung bezieht sich auf eine Optimierung der Gesamtdosis, der Zeitintervalle und der Applikationsformen (Pharmakokinetik, Interaktionen).

Wir sind der Meinung, daß diese Fragestellungen in konsequent geplanten klinischen Studien in den nächsten Jahren beantwortet werden müssen. Diese Studien sind durch 3 Leitfragen gekennzeichnet:

1. *Gibt es eine relevante Tumor-Chemotherapie-Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Standardschemata?*
2. *Welche Dosissteigerung ist nötig, um einen klinischen Fortschritt zu erzielen?*
3. *Ist dies mit akzeptabler Toxizität in einem relevanten Kollektiv machbar?*

Auf keine dieser Frage gibt es augenblicklich eine definitive Antwort. Voraussetzung für eine Beantwortung ist, daß man Standardschemata in einem relevanten Ausmaß in der Dosierung steigern oder in der zeitlichen Sequenz beschleunigen kann.

In der Planungsphase solcher Studienkonzepte spielt eine wichtige Rolle, daß man die Größenordnung des erwarteten Effektes einschätzen kann. Aus diesem Grunde haben wir in unserer Arbeitsgruppe ein einfaches statistisches Modell des Tumorwachstums und der Chemotherapie-Wirkung formuliert und vorliegenden Daten zum COPP/ABVD-Schema bei Hodgkin-Lymphomen angepaßt (Hasenclever et al. 1996) Es handelt sich dabei um ein parametrisches Modell, das in einer Population von Patienten sowohl eine Verteilung der Tumorverdopplungszeiten (bzw. Latenzzeiten) bis zum Auftreten makroskopischer Läsionen beschreibt als auch eine Verteilung der Chemosensitivität von

Tumoren. Als zusätzliche Größe wird ein Parameter eingeführt, der eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beschreibt. Dieses statistische Modell wurde an Daten der HD 6-Studien der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe angepaßt. Dabei wurde die jedem Patienten tatsächlich gegebene Chemotherapiedosis berücksichtigt. Die Heterogenität hinsichtlich der tatsächlich gegebenen Dosis war so groß, daß ein statistischer Test auf Dosis-Wirkungs-Beziehung angesetzt werden konnte. Abbildung 1 zeigt, daß bei dieser retrospektiven Auswertung ein signifikanter Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zu beobachten ist, der bei Erhöhung der relativen Dosis um 30 % bis 50 % einen Zugewinn der 5jährigen Dauerremissionsrate um 10 % bis 20 % erwarten läßt. Ein solcher Unterschied wäre in klinischen Studien mit 500 bis 1000 Patienten gerade aufzudecken. Die Darstellung macht zugleich auch klar, daß geringere Dosissteigerungen von etwa 10 % nur sehr geringe Wirksamkeitsgewinne erwarten lassen, daß sie mit klinischen Studien realistischer Größenordnungen nicht aufzudecken sind. Diese Modellüberlegungen motivierten uns, eine theoretische Vorhersage für ein dosiseskaliertes und zugleich zeitlich intensiviertes Schema zu machen.

Abbildung 2 zeigt diese theoretische Vorhersage für fortgeschrittene Hodgkin-Lymphome. Dabei ist unterstellt, daß die Gesamtdosis der COPP/ABVD-Medikamente um 30 % erhöht werden kann und zugleich die Gesamtdauer der Therapie um ein Viertel reduziert werden kann. Die durchgezogene obere Linie zeigt die damit vorhergesagte „freedom from treatment failure“ (Freiheit vom Therapieversagen) FFTF-Kurve im Vergleich mit den bisherigen beobachteten Daten der HD 6-Studie und dem korrespondierenden Modell.

Obgleich mit diesen Vorüberlegungen die Antwort auf die 1. Leitfrage nicht konklusiv geführt werden kann, gibt die Modelluntersuchung immerhin einen klaren Hinweis darauf, daß ein relevanter klinischer Fortschritt in einem breiten Patientenkollektiv bei Hodgkin-Lymphomen eine Dosissteigerung von 30 % bis 50 % erforderlich machen würde (s. Leitfrage 2).

Nun rückt die Beantwortung der 3. Leitfrage in den Vordergrund: „Würde eine derartige Dosissteigerung überhaupt machbar sein?“ Die Verfügbarkeit rekombinanter hämatopoetischer Wachstumsfaktoren ließ eine Kompensation eines

Abb. 1. Durch Modellrechnung beim Hodgkin-Lymphom geschätzte Dosis-Wirkungs-Beziehung für 5-Jahres-Tumorfreiheit, bezogen auf das Standard-COPP/ABVD-Schema (2 Varianten)

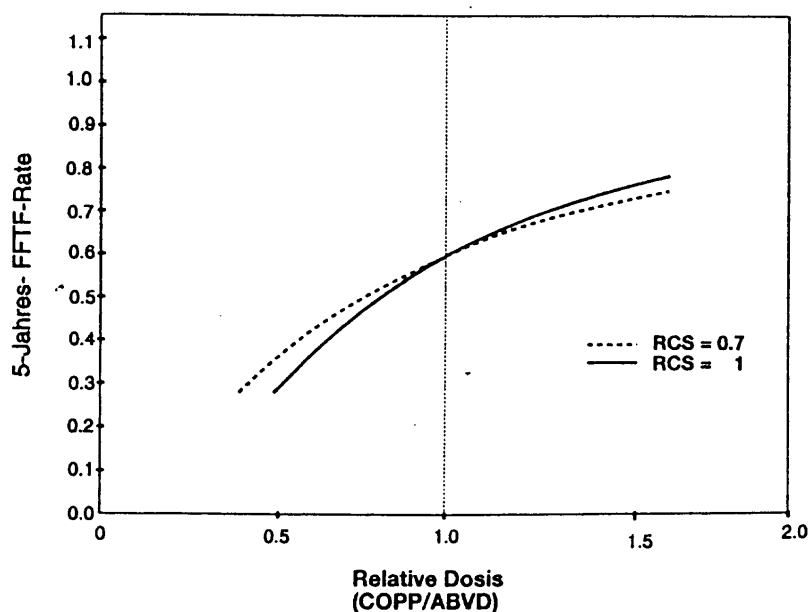
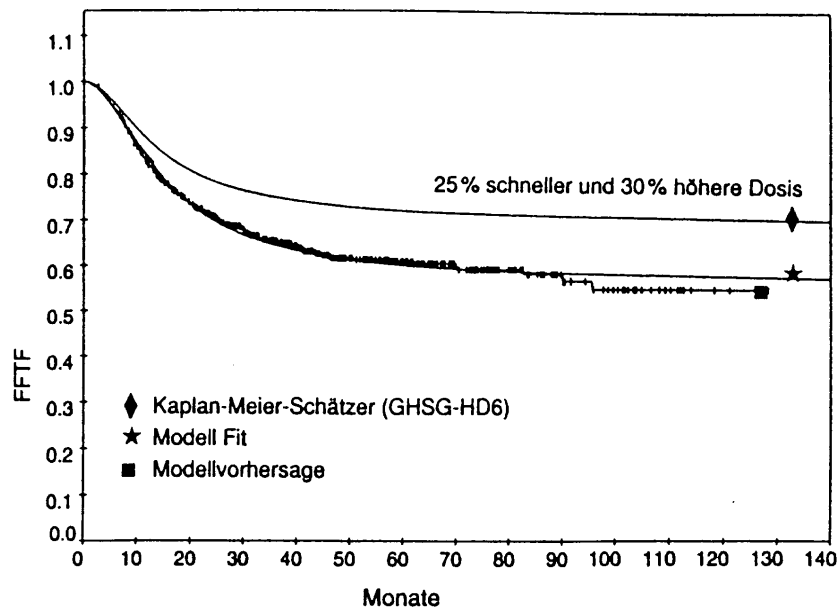


Abb. 2. Modellvorhersage für eine moderat dosisgesteigerte Chemotherapie bei Hodgkin-Lymphomen FFTF



Teils der Myelotoxizität erhoffen, so daß eine Dosissteigerung hämatotoxischer Zytostatika toxizitätsneutral machbar erschien. Allerdings erwiesen sich hierfür die gängigen Zytostatika-Schemata wegen ihres zeitlichen Rasters der Applikation hämatotoxischer Substanzen (z.B. Cyclophosphamid an Tag 1 und 8, Adriamycin an Tag 1 und 15 im COPP/ABVD-Schema) nicht geeignet. Die Gefahr einer unerwünschten Superposition hämatotoxischer Effekte erschien zu groß. Aus diesem Grund erarbeiteten wir (mit Prof. Diehl, Dr. Lathan, Dr. Hasenclever, 1991) ein im wesentlichen zeitlich rearrangiertes Schema, in dem die hämatotoxischen Substanzen an Tag 1 bis 3 gegeben werden, eine Wiederholbarkeit innerhalb von 21 Tagen möglich ist und vermutlich unwirksame Substanzen (DTIC) gegen möglicherweise wirksamere Komponenten (Etoposid) ausgetauscht sind. Dies unter dem Namen BEACOPP bekannt gewordene Schema wurde zunächst in einer Phase-II-Studie in Basisdosierung (identische Dosen wie im COPP/ABVD-Schema) geprüft. Das Schema erwies sich nach 21 Tagen als wiederholbar, bei vergleichbaren Toxizitäten und mindestens vergleichbarer Wirksamkeit mit dem COPP/ABVD-Schema (Diehl et al. 1997). In einer anschließenden Dosis- eskalationsstudie wurde die Dosierung der hämatotoxischen Substanzen (Cyclophosphamid, Etoposid, Adriamycin) stufenweise gesteigert, bis eine zuvor spezifizierte Häufigkeit einer maximal tolerablen Toxizität (Leukopenie unter 1000/ μ l für maximal 4 Tage oder Thrombopenie unter 50 000/ μ l) erreicht war. Es zeigte sich an 60 Patienten, daß eine Dosisverdopplung von Cyclophosphamid und Etoposid sowie eine Steigerung von Adriamycin um 40 % möglich ist (Tesch et al. 1996). Betrachtet man die tatsächlich applizierte Dosis, so liegt sie für die hämatotoxischen Substanzen um mehr als 50 % über den Dosen in dem basisdosierte Schema.

Es wird an dieser Stelle nun auch deutlich, daß eine Reihe von randomisierten Studien zum Vergleich von Standard-Schemata mit oder ohne rekombinante Wachstumsfaktoren keine relevanten therapeutischen Unterschiede nachweisen konnten; denn die Differenzen in den relativen Dosen bzw. Dosisintensitäten zwischen den Therapiearmen betragen nicht mehr als 10 %. Beispiele hierfür sind auch im Bereich der hochmalignen NHL zu finden (Engelhard et al. 1994).

Nachdem es durch diese Vorüberlegungen und Machbarkeits- bzw. Dosisfindungs-Studien gelungen war, ein wirksames und dosiseskalierbares Schema zu definieren und die Unterschiede zwischen basisdosiertem und eskaliertem BEACOPP-Schema unter gleichzeitiger Einhaltung restriktiver Toxizitätskriterien zu maximieren, war die Voraussetzung für eine vergleichende Studie geschaffen. Die HD9-Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe ist so angelegt, daß eine definitive Antwort auf die erste Leitfrage erreicht werden wird. Sie überprüft, ob für das BEACOPP-Schema eine Tumor-Chemotherapie-Dosis-Wirkungs-Beziehung existiert. Aus Gründen der Vergleichbarkeit mit dem bisherigen Standard wurde als 3. Arm die COPP/ABVD-Therapie mitgeführt. Die Studie ist auf die Rekrutierung von mindestens 900 Patienten ausgelegt. Die Studie hat ein orthogonales Design mit den 2 Teilfragen:

1. COPP/ABVD-Schema *versus* BEACOPP-Schema?
2. BEACOPP-Basis *versus* eskaliertes BEACOPP?

Bei der offiziellen Zwischenauswertung Mitte 1996 zeigte sich, daß bezüglich des Endpunktes „Freiheit von Therapieversagen (FFTF)“ die Nullhypothese, bezogen auf die erste Fragestellung, in einem konservativ ausgelegten Sequentialplan abgelehnt werden konnte. Die Ergebnisse der COPP/ABVD-Therapie waren konsistent mit denen der vorangegangenen HD6-Studie. Folglich erwies sich die COPP/ABVD-Therapie gegenüber den gepoolten BEACOPP-Varianten als unterlegen. Da mit großer Sicherheit die COPP/ABVD-Therapie keine besseren Ergebnisse zeitigen wird als diejenigen, die mit den Varianten des BEACOPP-Regimes zu erzielen sind, hat die Studienkommission der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe beschlossen, die Randomisierung für den COPP/ABVD-Arm einzustellen. Zugleich wird die Randomisierung der beiden BEACOPP-Arme weiter fortgesetzt, da die Fallzahlen bisher noch nicht ausreichen, um die zweite Frage eindeutig zu beantworten. Zudem muß darauf hingewiesen werden, daß im Sequentialtest bisher keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben aufgetreten sind.

Dieses hochinteressante Zwischenergebnis ist augenblicklich noch mit Vorsicht zu bewerten. Betrachtet man jedoch auch die bisher vorliegenden Wirksamkeitsdaten in den beiden vorangegangenen nichtrandomisierten BEACOPP-Studien (s. oben), so scheint sich der Eindruck hinsichtlich einer überlegenen Tumorwirksamkeit der BEACOPP-Schemata zu erhärten. Dennoch wird man noch 2 - 3 Jahre abwarten müssen, bis die Ergebnisse der HD9-Studie vollständig vorliegen. Andererseits machen die bisherigen Ergebnisse bereits sehr deutlich, daß der Spielraum konventioneller Chemotherapie bisher nicht ausreichend ausgeschöpft ist. Es erscheint durchaus möglich, daß Wirksamkeitsgewinne von bis zu 20% bei Hodgkin-Lymphomen mit bisher üblichen Zytostatika allein durch Optimierung ihrer Dosis und der zeitlichen Sequenz in einer großen Patientengruppe zu erzielen sind.

Verwandte Fragestellungen mit einer gezielten Optimierung eines Oligosubstanzschemas werden auch in der Deutschen Konsensusstudie zu den hochmalignen NHL geprüft. Hierbei wird das CHOP-Schema zeitlich akzeleriert gegeben (in 2 Wochen verglichen mit 3 Wochen), und zusätzlich wird im Rahmen eines faktoriellen Studiendesigns die Wirksamkeit von Etoposid geprüft. Diese

Studie verfolgt somit zwei klare und einfache Fragestellungen, die in den Kontext der Optimierung von Oligosubstanzschemata und der Überprüfung des Stellenwertes einzelner Zytostatika passen. Dabei ist anzumerken, daß diese NHL-Studie nicht den Stellenwert von Dosissteigerung prüft bzw. umgekehrt die HD9-Studie bei den Hodgkin-Lymphomen nicht den Stellenwert der Zeitverkürzung. Beide Studiengruppen verfolgen somit komplementäre Fragestellungen, die möglicherweise wechselseitig befruchtend sein können.

Sollte die eingeschlagene Richtung der Optimierung von Oligosubstanzschemata tatsächlich so vielversprechend sein, wie sie im Moment scheint, wären bei den Hodgkin-Lymphomen weitere Variationen des BEACOPP-Schemas zu untersuchen. Bei den hochmalignen NHL stehen verschiedene Varianten zur Disposition. Einerseits sind Dosissteigerungen im CHOP-Paradigma denkbar, andererseits Varianten des BEACOPP-Schemas, und schließlich werden andere Applikationsmodalitäten zu prüfen sein, um möglicherweise existierende Synergismen zwischen Zytostatika pharmakokinetisch zu optimieren.

Rolle der Strahlentherapie

Es ist unbestritten, daß die Strahlentherapie bei lokalisierten und generalisierten Hodgkin-Lymphomen ein wirksames Therapieprinzip darstellt. Andererseits ist der Stellenwert der Strahlentherapie im Rahmen einer kombinierten Chemo-Strahlentherapie limitiert. Hierfür möchte ich zwei neuere Belege anführen.

Im Rahmen der HD1- und HD5-Studien der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe wurde bei intermediären Stadien nach 4 Zyklen Chemotherapie der Stellenwert der Strahlendosis im extended field (EF) untersucht. Dabei wurden Bulk-Regionen mit 40 Gy bestrahlt und die übrigen EF-Regionen mit 20 Gy, 30 Gy oder 40 Gy. Die 3 Behandlungsgruppen zeigten keine Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Überleben, jedoch eine höhere Toxizität in den höher dosierten Behandlungsgruppen (Loeffler et al. 1997). Die derzeit laufende HD8-Studie prüft nun, ob nach Chemotherapie außer IF-Bestrahlung eine EF-Bestrahlung erforderlich ist.

Im Rahmen einer Metaanalyse aller randomisierten Studien zum fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom, in denen reine Chemotherapie mit kombinierter Modalität verglichen wurde, zeigte sich ebenfalls, daß der Stellenwert der Strahlentherapie zu relativieren ist (Loeffler et al. 1997). Studien, in denen nach Chemotherapie eine zusätzliche Strahlentherapie mit Therapiefreier Nachsorge verglichen wurde, zeigten einen Vorteil für die bestrahlten Patienten. Wenn jedoch eine weitere Bestrahlung mit einer zusätzlichen Chemotherapie verglichen wurde, dann waren keine Vorteile für die Bestrahlung mehr feststellbar. Hiervon war lediglich eine kleine Gruppe von Patienten mit mediastinalem Befall auszunehmen. Zudem zeigten die bestrahlten Patienten in der Langzeitnachsorge zwischen 5 und 10 Jahren eine erhöhte Letalität aufgrund von Zweitneoplasien und anderen Spättoxizitäten. Folglich erscheint die Schlußfolgerung gerechtfertigt, bei fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom Strahlentherapie nur bei ausgewählten Patienten mit Bulkbefall einzusetzen. Zusammenfassend möchte ich folgende These vertreten:

These 5:

Die Möglichkeiten der Strahlentherapie zur Maximierung der Wirksamkeit sind im Vergleich zu den ungenutzten Potenzen der Chemotherapie weitgehend ausgeschöpft. Zukünftige Behandlungsstrategien müssen die Differenzierung der Strahlentherapiemodalitäten und -indikationen in einem kombinierten Behandlungskonzept zum Ziele haben.

Zweitneoplasien

In den vergangenen Jahren wurde klar, daß die Induktion von Zweitneoplasien nach erfolgreicher Chemo-Strahlentherapie gerade bei jungen Patienten ein relevantes Langzeitproblem darstellt. In den Daten der Internationalen Hodgkin-Datenbank (IDHD), die im wesentlichen Behandlungsergebnisse der MOPP-Ära enthalten (Somers et al. 1990), liegt das kumulative Risiko für akute myelische Leukämien (AML) bei Patienten in anhaltender Dauerremission bei 3,1%. Tabelle 3 zeigt einige Analysen und Hochrechnungen, die wir mittels eines neuartigen statistischen Modells ermittelt haben (Tsodikov et al. 1997).

Wenn Patienten mit MOPP-Schemata in Primärtherapie in anhaltende Dauerremission kommen, so haben sie ein kumulatives Risiko von 2%. Jedoch rezidiert ein Drittel der Patienten, und die zusätzliche Rezidivtherapie verursacht eine Risikosteigerung um weitere 3,4% bei denjenigen Patienten, die durch diese zweite Behandlungsstrategie in Dauerremission kommen. Die drei folgenden Zeilen stellen theoretische Szenarien dar, die mit modernen Therapiestrategien erhoffbar wären. Neue Therapien könnten einerseits die Leukämogenese der Primär- oder der Rezidivtherapie reduzieren oder aber die Rezidivrate senken. Realistisch erscheinen die Szenarien I und III. Optimistisch scheint das Szenarium II. Man erkennt in der letzten Spalte, daß auch mit modernen Therapiestrategien das kumulative Risiko für Leukämien kaum unter 2% gesenkt werden kann. Angesichts der wesentlich höheren Zugewinne in Dauerremissionsraten, die durch Optimierung von Oligosubstanzschemata erreichbar erscheinen, muß ein derartiges Risiko voraussichtlich auch weiterhin in Kauf genommen werden.

Tabelle 3. Kumulatives Risiko des Auftretens akuter myeloischer Leukämien; Hochrechnung für Hodgkin-Lymphome

	Risiko durch Primärtherapie	Anteil an Rezidiven	Risiko durch Rezidivtherapie	Kumuliertes Risiko bei Dauer-Vollremission
MOPP-Ära (IDHD)	2,0%	33%	3,4%	3,1%
I	1,0%	33%	3,4%	2,1%
II	0,5%	20%	2,0%	1,0%
III	2,0%	20%	3,4%	2,7%

Zusammenfassung

Die geringen therapeutischen Fortschritte in den vergangenen 15 Jahren bei Hodgkin-Lymphomen und hochmalignen NHL sind ernüchternd. Ein relevanter Zugewinn an Überlebenszeit, der vielen Patienten zugute käme, ist nicht zu verzeichnen. Aus heutiger kritischer Sicht sind relevante Fortschritte teilweise aufgrund fehlerhafter gedanklicher Konzepte und planlosen Vorgehens bei der Konzeption neuer Studien versäumt worden.

Besondere Aufmerksamkeit verdient im Augenblick eine systematische Untersuchung der Tumor-Chemotherapie-Dosis-Wirkungs-Beziehungen für ausgewählte Schemata. Dies impliziert sowohl Dosissteigerung als auch Zeitintervallverkürzungen. Dabei wäre es wesentlich, diese Effekte für Oligosubstanzschemata zu prüfen und darüber hinaus den Stellenwert jeder einzelnen Substanz durch Auslaßversuche bzw. Hinzunahme isoliert zu überprüfen. Gerade das Beispiel der HD9-Studie zeigt anhand des BEACOPP-Schemas, daß eine moderate Dosissteigerung längst bekannter Zytostatika in geeigneter Konstellation möglicherweise für eine sehr breite Patientenpopulation einen relevanten Zugewinn an Tumorkontrolle von 10% bis 20% erzielen kann. Wenn sich dieses Ergebnis konsolidieren sollte, würde hiervon Signalwirkung für viele Therapiestrategien auch bei anderen malignen Erkrankungen ausgehen.

Alle diese wichtigen Fragen werden auch in Zukunft nur von großen kooperativen Studiengruppen beantwortet werden können. Die in Deutschland durch BMFT- und Krebshilfefinanzierung aufgebauten Studiengruppen können und müssen hierbei einen wesentlichen Beitrag leisten. Aber auch diese Gruppen erfassen derzeit maximal nur ein Viertel aller Neuerkrankungen in Deutschland. Es ist nicht einzusehen, weshalb nicht, ähnlich wie bei den kinderonkologischen Studien, alle neu erkrankten Patienten in Deutschland in solche Studien eingebracht werden können.

Literatur

- Diehl V, Tesch H, Lathan B et al. (1997) BEACOPP, a new intensiviend hybrid regimen, is at least equally effective compared with COPP/ABVD in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma. Proc ASCO 16:2a
- Engelhard M, Meusers M, Brittinger G et al. (1991) Prospective multicenter trial for the response-adapted treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas: Updated results of the COP-BLAM/IMVP-16 protocol with randomized adjuvant radiotherapy. Ann Oncol 2:177-180
- Engelhard M, Gerhartz H, Brittinger G et al. (1994) Cytokine efficiency in the treatment of high-grade malignant NHL: Results of a randomized double blind placebo controlled study with intensified COPBLAM ± rhGM-CSF. Ann Oncol 5:2123-2125
- Fisher R, Gaynor E, Dahlberg S et al. (1993) Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 328:1002-1006
- Gerhartz H, Thiel E, Hiller E et al. (1988) CHOP and COPBLAM chemotherapy for diffuse large cell NHL: A retrospective comparison. Hematol Oncol 6/13-19
- Goldie H, Coldman A (1979) A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 63/11-12:1727-1733

- Goldie H, Coldman A (1983) Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical tumors. *Cancer Treat Rep* 67/10:439-449
- Goldie H, Coldman A, Gudauskas G (1982) Rationale for the use of alternating non-crossresistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 66/3:439-449
- Goldie H, Coldman A, Hopkins H, Looney W (1988) A mathematical and computer-based model of alternating chemotherapy and radiation therapy in experimental neoplasms. *Antibiot Chemother* 41:11-20
- Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V (1996) Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 7 (Suppl 4):95-98
- Köppler H, Pflüger KH, Eschenbach I et al. (1991) Sequential versus alternating chemotherapy for high grade non-Hodgkin's lymphomas: A randomized multicentre trial. *Hematol Oncol* 9:217-223
- Loeffler M et al. (1997) Dose response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* (in press)
- Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever et al. (1996) Combined modality treatment vs chemotherapy alone in Hodgkin's disease: an overview on randomized trials. *Blood* 88, Suppl 1:91
- Meyer R, Hryniuk W, Goodyear, M (1991) The role of dose intensity in determining outcome in intermediate grade NHL. *J Clin Oncol* 9:339-347
- Schmitz N, Hasenclever D, Brosteanu O et al. (1995) Early high dose therapy to consolidate patients with high risk Hodgkin's disease in first complete remission? Results at an EBMT/GHSG matched pair analysis. *Blood* 86, Suppl. 1:439
- Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt J, Carde P (1990) Treatment strategy in Hodgkin's disease. John Libby Eurotext, London Paris (INSERM, vol 196)
- Tesch, H, Paulus U, Hasenclever D et al. (1996) The rapidly alternating scheme COPP-ABV-IMEP is equally effective as COPP-ABVD in advanced stages of Hodgkin's disease - Results of the HD6 study of the GHSG. *Blood* 88, Suppl 1:92
- Tesch H, Lathan B, Rüffer U et al. (1996) Escalation of dose intensity for advanced stage Hodgkin's disease using the BEACOPP scheme-studies of the GHSG. *Blood* 88, Suppl 1:673
- Tsodikov AD, Loeffler M, Yakovlev AY (1997) Assessing the risk of secondary leukemia in patients treated for Hodgkin's disease. A report from the international database on Hodgkin's disease. *J Biol Systems* 5 (in press)
- Viviani S, Bonadonna G, Santoro A et al. (1996) Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: Ten year results. *J Clin Oncol* 14:1421-1430