

M. Löffler¹ · D. Hasenclever¹ · O. Brosteanu¹ · U. Paulus² · V. Diehl²

¹ Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Leipzig

² Klinik I für Innere Medizin, Köln

Modell- und evidenzbasierte Planung klinischer Studien beim Hodgkin-Lymphom

Bei der Planung der 3. und 4. Studiengeneration der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG) kamen erstmals in größerem Umfang neue biometrische Methoden zum Einsatz, die es erlaubten, die Konzeption neuer klinischer Studien auf ein theoretisch gut begründetes Fundament aufzubauen und inzwischen nachgewiesene Effekte richtig vorauszusagen. Insbesondere betraf dies die Konzeption einer moderaten Dosisescalation bei konventionellen Chemotherapieschemata.

Als neue Qualität entstand eine modell- und evidenzbasierte Studienplanung, die in ähnlicher Weise auch durchaus auf andere Krankheitsentitäten angewandt werden kann. Der wesentliche Beitrag dieser Verfahrensweisen ist, dass man eine viel klarere Einschätzung der durch klinische Studien beantwortbaren Fragestellungen erhält und rechtzeitig von unrealistischen oder unplausiblen Fragestellungen ablässt. Des Weiteren gestatten die Techniken in mancher Hinsicht Detailoptimierungen im Studiendesign, die zu einer Optimierung des Ressourceneinsatzes führen.

Wir geben hier einen Überblick über eine Reihe von Argumenten, die zur Planung der HD 8-, HD 9-, HD 11- und HD 12-Studien beigetragen haben. Sie basieren unter anderem auf Ergebnissen der ersten beiden Studiengenerationen (HD 1-, HD 6-Studien). Wir geben darüber hinaus einen kurzen Ausblick, welche Überlegungen und Entwicklungen in die Planungen zukünftiger Studien eingehen könnten.

Anfang der 90er Jahre war die Ausgangslage charakterisiert durch eine Reihe von recht divergenten Optionen und einer gewissen Ernüchterung über die bisher erreichten Fortschritte. Auf der Basis der Goldie-Coltman-Theorie entstand die Vorstellung, dass sich unter Chemotherapie schnell Tumorresistenzen entwickeln würden. Obgleich für den Morbus Hodgkin klare Belege fehlten, wurden schnell alternierende kreuzresistente Schemata eingeführt. Mehrere

Studien, darunter auch die HD 5- und HD 6-Studien der DHSG konnten jedoch keinen der vorhergesagten klinischen Vorteile nachweisen.

Zu dieser Zeit machte das Konzept der hochdosierten Chemotherapie mit autologem Stammzelltransfer Fortschritte und es stellte sich die Frage, ob man bereits in der Primärtherapie diese Verfahrensweise einsetzen sollte. Allerdings bestand Einigkeit darin, dass man angesichts der zu erwartenden Toxizität für eine vergleichende Studie nur eine kleine Gruppe von Patienten mit ungünstiger Prognose einschließen könne. Schließlich zeigte der erste klinische Einsatz von G-CSF die Möglichkeit, neutropenische Begleitreaktionen der zytotoxischen Chemotherapie zu mildern.

Einige Studien wurden mit dem Ziel initiiert, durch die Gabe von G-CSF Verzögerungen in der Therapiedurchführung zu vermeiden und damit die Wirksamkeit zu erhöhen. Andererseits hatten mehrere Autoren über vermehrte Zweitneoplasien (insbesondere akute Leukämien) berichtet. Des Weiteren war in mehreren Studien ungeklärt geblieben, welchen Stellenwert die Bestrahlung bei intensiv chemotherapierten Patienten hat. Eine rationale Studienplanung musste angesichts dieser verwirrenden Lage

Prof. Dr. M. Löffler
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig,
Liebigstraße 27, 04103 Leipzig
E-Mail: Loeffler@imise.uni-leipzig.de

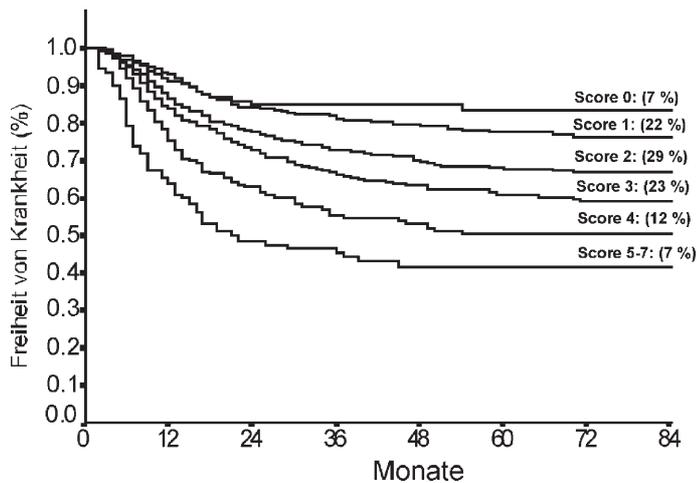


Abb. 1 ▲ Internationaler prognostischer Index ermittelt durch Analyse der Verläufe von 5141 Patienten aus 25 Studiengruppen [1]. Sieben fast gleichwertige Faktoren konnten identifiziert werden. Der Score zählt die Anzahl der ungünstig ausgeprägten Faktoren

eine Orientierung finden. Es galt aus biometrischer Sicht, neue Beiträge zu einigen Leitfragen zu liefern, auf die wir nachfolgend eingehen wollen.

Entwicklung eines prognostischen Scores

Eine zentrale Fragestellung war, ob es eine sinnvoll definierbare Gruppe von Patienten mit ungünstiger Prognose für eine Hochdosischemotherapie gibt. Hierzu wurde von uns eine Metaanalyse prognostischer Faktoren unternommen [1].

Aus Studien von 25 Studiengruppen wurden die individuellen Daten von 5141 Patienten zusammengetragen und nach einem einheitlichen Modell analysiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass 7 zum Diagnosezeitpunkt messbare Faktoren eine relevante Assoziation mit der Prognose aufweisen. Es zeigte sich aber auch, dass durch diese Faktoren keine Abgrenzung von Patienten mit sehr hohem Risiko möglich ist. Die günstigsten und ungünstigsten Gruppen innerhalb der Patienten

ten mit fortgeschrittenen Stadien wiesen Prognosen der Krankheitsfreiheit zwischen 85% (Score 0) und 45% (Score 5-7) auf (Abb. 1). Angesichts der relativ guten Erfolgsraten der konventionellen Chemotherapie selbst in der ungünstigsten Gruppe erschien eine Selektion einer Teilgruppe für eine Hochdosistherapie nicht angemessen. Somit wurde das Konzept einer Hochdosistherapie in der Primärbehandlung zunächst zurückgestellt.

Modellierung des Tumorwachstums mit Chemotherapieeffekten

Die Leitfrage einer Modellierung der Tumorwachstumodynamik war, ob es Hinweise für eine relevante quantitative Beziehung zwischen Wirksamkeit und Dosis oder Gesamtdauer der Chemotherapie gibt. Dirk Hasenclever entwickelte zu diesem Zweck ein parametrisches stochastisches Modell, bei dem die Heterogenität der Patientenpopulation durch Distributionen über zwei wesentlichen (aber latenten) Eigenschaften repräsentiert wird. Es sind dies die Verteilung der Chemosensitivität und die Verteilung der Tumorlatenzzeiten. Die Verteilung der Chemosensitivität wurde zudem als dosisabhängig angenommen.

Durch eine Analyse der HD 3- und HD 6-Studie der DHSG ergab sich ein starkes Indiz für die Existenz einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. Konservativ angelegte Modellberechnungen ließen erwarten, dass eine moderate Dosisescalation der Chemotherapie um 30-50% mit einer klinisch relevanten Wirksamkeitssteigerung um ca. 12-15% Krankheitsfreiheit einhergehen sollte (Abb. 2) [2, 3, 4]. Hingegen versprach eine Verkürzung der Therapiedauer nur geringe Gewinne. Die Größenordnung des mit diesem Modell vorhergesagten Wirksamkeitsgewinns mit Dosissteigerung erschien überraschend. Sie beruhte allerdings auf der ungeklärten Annahme, dass man eine solche moderate Dosisescalation auch tatsächlich für alle Patienten mit fortgeschrittenem Lymphom unabhängig von der Risikogruppe würde einsetzen können.

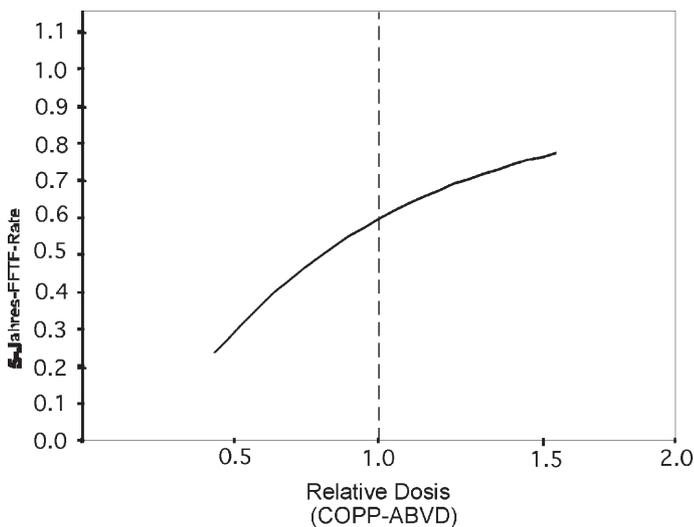


Abb. 2 ▲ Modellanpassung und Modellvorhersage für moderat gesteigerte Chemotherapieregime bei Hodgkin-Lymphom. Die Anpassung erfolgte an Daten der HD 3- und HD 6-Studie, die auf dem COPP/ABVD-Schema beruht. Die Vorhersagen beziehen sich auf ein abstraktes Schema mit Zeitverkürzung und/oder Dosissteigerung um ca. 30%. Demnach sind von einer Zeitverkürzung gegenüber einer Dosissteigerung kaum klinische Gewinne zu erwarten. Unter der Annahme, dass Etoposid dem nicht mehr eingesetzten DTIC mindestens ebenbürtig ist, wurde die obige Kurve als eine konservative Vorhersage für das gesteigerte BEACOPP-Schema interpretiert [2, 3, 4]

Spezielle Dosisescalationsstrategien für multizyklische Chemotherapien

Die Leitfrage bestand nunmehr darin, ein sicheres Verfahren für eine derartige

Dosissteigerung zu entwickeln. Übliche biometrische Verfahren sind für den Einsatz in Phase I-Studien konzipiert. Es gab keine Verfahren, mit denen eine Dosiseskulation bei multizyklischen Chemotherapien betrieben werden konnte. Zudem waren zahlreiche biometrische Verfahren insofern instabil, als sie mit großer Wahrscheinlichkeit auf suboptimalen Dosisstufen vorzeitig abbrechen.

Bei der moderaten Dosiseskulation ging es jedoch darum, bei Einhaltung vorgegebener Sicherheitsgebote die höchstmögliche Dosissteigerung voll auszuschöpfen. Hierfür wurden von uns eigens Verfahren entwickelt und in einer Dosissteigerungsstudie mit dem BEACOPP-Schema eingesetzt [4, 5, 6]. Das BEACOPP-Schema wurde eigens so konzipiert, dass die steigerbaren Substanzen alle innerhalb der ersten 3 Tage gegeben werden konnten. Dies verlängerte den Zeitraum für die hämatopoetische Erholung und schaffte damit bei G-CSF-Einsatz eine günstige Voraussetzung für die Dosissteigerung. Mit effektiven Steigerungen der myelotoxischen Substanzen (Cyclophosphamid, Etoposid und Adriamycin um 90%, 100% und 40%) erwies sich das gesteigerte BEACOPP-Schema in der gewünschten Größenordnung höher dosierbar als das Basis-BEACOPP-Schema. Damit waren die Voraussetzungen geschaffen, die HD 9-Studie als eine „Proof-of-principle“-Studie über den Effekt einer im konventionellen Setting breit einsetzbaren moderat eskalierten Chemotherapie aufzubauen.

Zu diesem Zeitpunkt war klar, dass die internationale Wissenschaftlergemeinschaft diesem deutschen Sonderweg (noch) nicht folgen würde. Die exzellente Kooperation in der deutschen Studiengruppe ließ aber erwarten, dass sie die erforderlichen 900 Patienten würde selbst rekrutieren können. Die inzwischen vorliegenden Ergebnisse dieser Studie sind an anderer Stelle in diesem Heft beschrieben und haben den eingeschlagenen Weg bestätigt.

Modell zur Leukämogenese

Eines der wichtigsten Ergebnisse einer internationalen Kooperation im Rahmen der International Database on Hodgkin's Disease (IDHD) war eine genauere Kenntnis der Risiken von Zweitneoplasien nach erfolgreich behandeltem Hodgkin-Lymphom [7, 8]. Die stan-

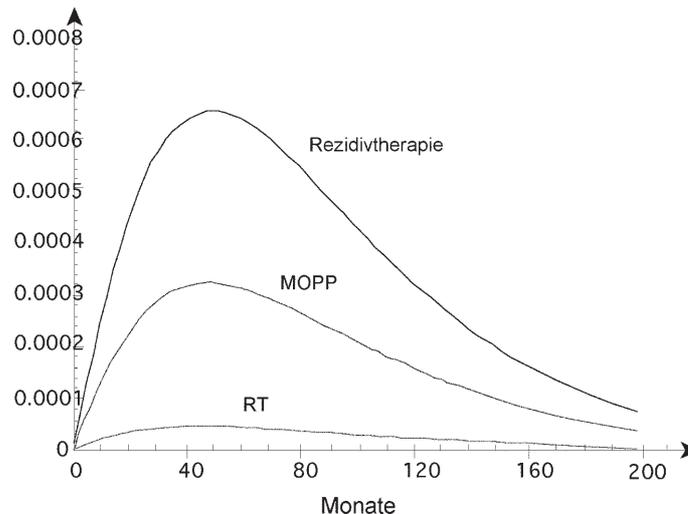


Abb. 3 ▲ Schätzung der zeitabhängigen Hazardraten für die Entstehung akuter Leukämien nach Hodgkin-Lymphom. Das Modell wurde an die Daten der Internationalen Datenbank für Hodgkin-Lymphome angepasst. Es sind die Verläufe nach alleiniger Strahlentherapie (RT), MOPP-ähnlicher Chemotherapie und Rezidivtherapie jeweils bezogen auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns dargestellt. Auffällig ist, dass die Form der Hazardfunktionen ähnlich ist und sich kaum in der Latenzzeit, wohl aber in der absoluten Höhe unterscheidet. Dies spricht für einen jeweils therapieinduzierten Prozess mit stochastischer Latenzzeitverteilung [9]

dardisierte Inzidenz für solide Tumoren war etwa 2fach höher als in strukturgleichen Normalpopulationen. Dabei war ein Großteil des attributablen Risikos mit einer strahlentherapeutischen Exposition assoziiert. Die standardisierte Inzidenz für akute Leukämien war über 30fach erhöht. Es lies sich aber nicht zweifelsfrei klären, ob die erleichterte Leukämogenese eher eine konstitutionelle Eigenschaft der Patienten oder ein therapieinduziertes Geschehen ist.

Mittels eines parametrischen Modells der Tumorgenese konnten wir weitere Einsichten gewinnen. Das Modell nimmt an, dass jede Therapiemaßnahme eine Reihe von latenten mikroskopischen Läsionen induziert, die dann in einem stochastischen Prozess mit einer gewissen mittleren Latenzzeit zu makroskopischen Erscheinungen heranwachsen können [9]. Dies Modell gestattete die Berücksichtigung der Leukämieinduktionen durch die Primärtherapien und durch die Rezidivtherapien unabhängig voneinander.

Es zeigte sich, dass die stärkste Risikoerhöhung mit den aggressiven Rezidivchemotherapien assoziiert ist, die den Beitrag der MOPP-haltigen Primärtherapien sogar noch übertrifft. Ein schwaches leukämogenes Potential wurde für alleinige Strahlentherapie gefunden (Abb. 3). Bemerkenswert war zu-

dem, dass die Verteilung der Latenzzeiten bis zum Auftreten der Leukämien nach jeder Therapie gleich war. Dies stärkte das Argument für ein therapieinduziertes Geschehen. Das Modell lieferte zugleich eine Abschätzung, dass eine Eskalation der Dosis in der Primärtherapie zwar einen Anstieg in der Leukämierate auslösen könnte, dass dieser aber durch eine geringere Induktion wegen der weniger häufig erforderlichen Rezidivtherapie ganz oder teilweise wieder ausgeglichen werden könnte.

Metaanalyse zur Strahlentherapie bei fortgeschrittenen Stadien

In der HD 9-Studie wurde die Strahlentherapie in allen 3 Behandlungsräumen identisch gewählt, um die primäre Fragestellung nicht zu beeinträchtigen. Dabei erfolgte eine Bestrahlung nur auf Areale mit initialem BULK-Befall und residuelle Tumoren. Es erhob sich aber die Frage, ob nach intensiver Chemotherapie überhaupt eine Bestrahlung erforderlich sei. Hierzu führten wir eine Metaanalyse aller randomisierten klinischen Studien durch, in denen eine alleinige Chemotherapie mit einer Chemoradiotherapie verglichen wurde [10, 11]. Insgesamt gingen in die Analyse 14 Studien mit 1740 Patienten ein.

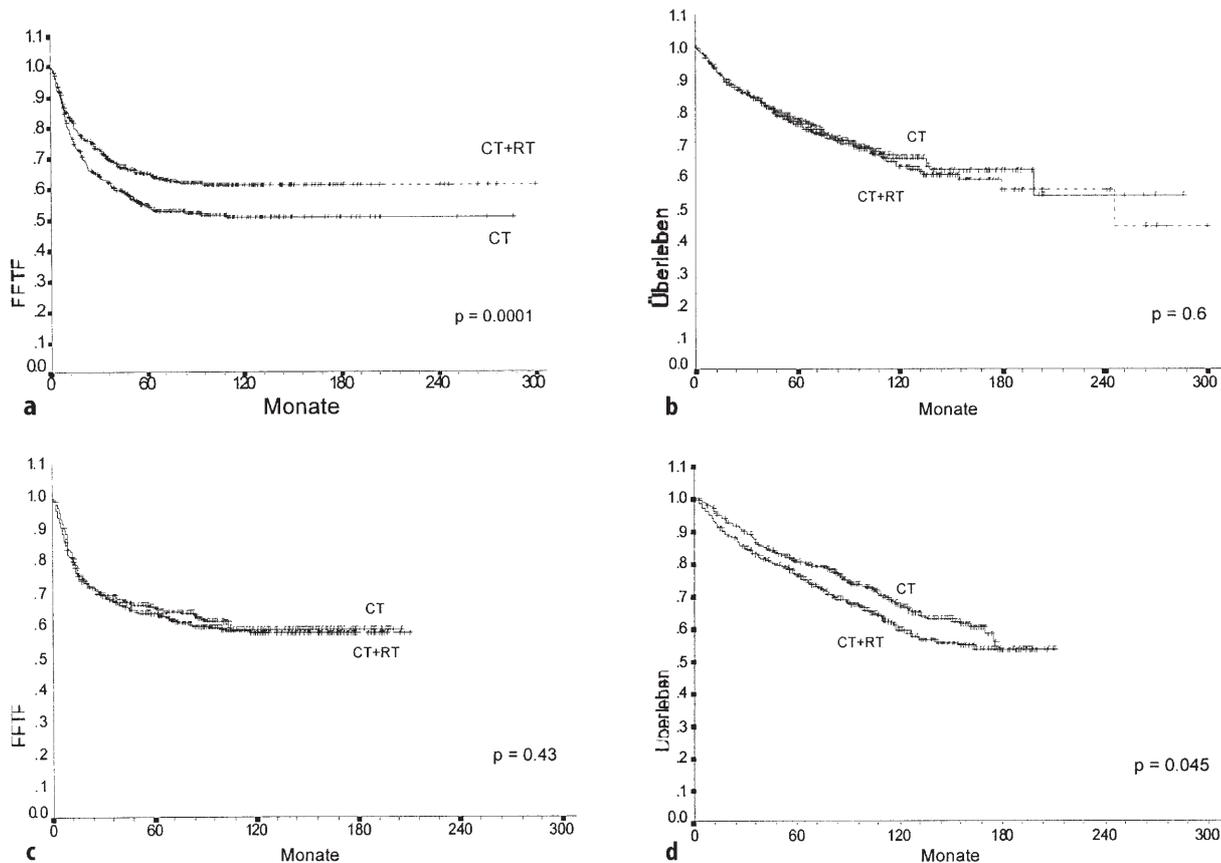


Abb. 4 ▲ Ergebnisse einer Metaanalyse zum Stellenwert von Strahlentherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom. a und b zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für die Studien, in denen eine kombinierte Radiochemotherapie (CT+RT) mit einer kurzen alleinigen Chemotherapie (CT) (≤ 6 Zyklen) verglichen wurde. c und d zeigen die entsprechenden Kurven für die Studien, in denen die kombinierte Therapie mit einer längeren alleinigen Chemotherapie (≥ 6 Zyklen) verglichen wurde. Die linken Kurven zeigen jeweils den Verlauf des Endpunktes „freedom from treatment failure“, die rechten Kurven den des Gesamtüberlebens

Das Ergebnis zeigte klar, dass Strahlentherapie immer dann einen Vorteil in der Tumorkontrolle brachte, wenn die Anzahl der Therapiezyklen unter 6 lag. Waren hingegen mehr als 6 Zyklen alleinige Chemotherapie geplant, war kein Vorteil zugunsten einer allgemeinen Involved oder Extended Field Radiatio im Rahmen einer Kombinationstherapie auszumachen. Im Gesamtüberleben überwogen sogar die Todesfälle in der kombiniert behandelten Gruppe (Abb. 4).

Die Metaanalyse zeigte aber auch, dass noch nicht ausreichend Daten zur Bestrahlung von großen Tumormassen wie etwa dem großen Mediastinaltumor vorlagen [10]. Diese Analyse unterstützte daher retrograd die in der HD 9-Studie verfolgte Strategie einer selektiv nur auf große BULK-Tumoren fokussierten Bestrahlung. Sie lieferte zugleich aber

auch ein wesentliches Argument, im Rahmen der zurzeit laufenden HD 12-Studie die Frage randomisiert zu prüfen, ob diese Bestrahlung nach 8 Zyklen gesteigertem BEACOPP überhaupt noch erforderlich ist.

Schätzung lokaler Rezidivraten nach Chemoradiotherapie

Eine wesentliche Frage bei intermediären Erkrankungsstadien war und ist, welche Dosierung und welche Feldausdehnung eine Radiotherapie haben sollte, wenn 4 Zyklen Chemotherapie vorausgegangen sind. Bereits die HD 1-Studie verglich 20 Gy gegen 40 Gy in einem „extended field“, wobei Areale mit BULK-Befall immer 40 Gy erhielten. In der HD 5-Studie der zweiten Studiengeneration wurde eine Gruppe von Patienten

bei gleicher Chemotherapie mit 30 Gy behandelt. Eine gemeinsame Auswertung dieser 3 Patientenkohorten aus 2 Studien wurde durchgeführt, um die Rate der Lokalrezidive zu schätzen [12].

Es zeigte sich, dass die Rate der Lokalrezidive in Bulk-Arealen trotz 40-Gy-Bestrahlung so hoch ist, dass sich eine Dosisreduktion der Radiatio nicht empfahl. Hingegen war in den anderen involvierten Arealen kein Unterschied zwischen den 3 Dosierungen hinsichtlich der Wirksamkeit zu beobachten.

Dies legte die Schlussfolgerung nahe, dass man nach 4 Zyklen Chemotherapie die Dosierung im „involved field“ generell auf 20 Gy würde absenken können. Diese Absenkung wird derzeit in der HD 11-Studie überprüft.

Ausblick

Bei der zukünftigen Optimierung der Therapiestrategien beim Hodgkin-Lymphom stehen mehrere Fragen an. Einerseits ist zu erwägen, wie das BEACOPP-Schema optimiert werden kann. Hilfreich könnte sein, wenn man den Beitrag jeder einzelnen Substanz genauer einschätzen könnte. Hierfür entwickeln wir

zurzeit ein neuartiges Modell der effektiven Dosis, das die relativen Gewichte einzelner Substanzen aus den Resultaten randomisierter Chemotherapievergleichsstudien zu ermitteln gestattet.

Vorläufige Ergebnisse dieser speziellen Metaanalysetechnik deuten darauf hin, dass die relativen Gewichte der Substanzen Cyclophosphamid, Etoposid und Adriamycin in den Dosen des gesteigerten BEACOPP-Schemas etwa vergleichbar sind. Dagegen fallen die Gewichte der anderen 4 Substanzen deutlich ab (weniger als die Hälfte).

Dies könnte dazu Anlass geben, einige dieser Substanzen fallen zu lassen, oder durch andere zu ersetzen. Eine weitere Zielrichtung könnte darin bestehen, eine Übertherapie gezielt dadurch zu vermeiden, dass man die Therapiedosis nach der auftretenden Hämatotoxizität individuell adaptiert. Studiendesigns mit individualisierten Optimierungsstrategien dieser Art stellen jedoch noch offene biometrische Herausforderungen dar, denen wir uns verstärkt zuwenden wollen.

Zusammengefasst hat die modell- und evidenzbasierte Studienplanung bei der Planung der dritten und vierten Studiengeneration der DHSG neben klinischen Überlegungen eine wesentliche Rolle gespielt. Es ist anzunehmen, dass diese oder ähnliche Methoden auch bei der Konzeption anderer Studien im Bereich der Hämatologie und Onkologie hilfreich sein können.

Fazit für die Praxis

Modellbasierte biometrische Verfahren und Metaanalysen können einen wichtigen Beitrag zur rationalen Planung von Therapieoptimierungsstudien leisten. Wir beschreiben am Beispiel der Studien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studien-gruppe, welche Methoden hierfür eingesetzt wurden.

Anmerkung: M. Löffler, D. Hasenclever, O. Brosteanu waren 1984 bis 1995 für die biometrische Betreuung der Studien der DHSG in Köln verantwortlich. Seitdem liegt die Verantwortung bei U. Paulus und Mitarbeitern.

Literatur

1. Hasenclever D, Diehl V (1998) A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *New Engl J Med* 339:1506–1514
2. Hasenclever D (1995) Tumorwachstum und Wirkung von Chemotherapie. Dissertation, Universität zu Köln
3. Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V (1996) Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 7:95–98
4. Loeffler M, Hasenclever D, Diehl V (1998) Model based development of the BEACOPP regimen for advanced stage Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 9:73–78
5. Tesch H et al. (1998) Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using the BEACOPP scheme and adjuvant radiotherapy. *Blood* 92:4560–4567
6. Hasenclever D, Brosteanu O, Loeffler M (1993) Design of dose-finding studies to intensity established first or second line chemotherapies using growth factors. *Proc Int Soc Clin Biostat*, abstr A57
7. Henry-Amar M (1992) Second cancer after treatment for Hodgkin's disease: A report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Ann Oncol* 3:117–126
8. Loeffler M, Henry-Amar M, Somers R (1999) Contributions of the International Database on Hodgkin's Disease. In: Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM (eds) *Hodgkin's disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia,
9. Loeffler M, Tsodikov A, Yakovlev A (1998) A cure model with time changing risk factor: An application to the analysis of secondary leukemia. A report from the International Database on Hodgkin's disease. *Stat Med* 17:27–40
10. Loeffler M et al. (1998) Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 16:818–829
11. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D (1999) MOPP Versus ABVD and Low-Dose Versus High-Dose Irradiation in Hodgkin's Disease at Intermediate and Advanced (Correspondence, Letter to the Editor). *J Clin Oncol* 17:730–734
12. Loeffler M et al. (1997) Dose-Response Relationship of Complementary Radiotherapy Following Four Cycles of Combination Chemotherapy in Intermediate Stage Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 15:2275–2287