

Modell-basierte Studienplanung zur Chemotherapie bei Lymphomen – Theorie

Hasenclever D, Löffler M

Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE), Universität Leipzig
dirk.hasenclever@imise.uni-leipzig.de

Einleitung und Fragestellung

Wir haben ein biometrisches Modell zur Unterstützung der Chemotherapieoptimierung bei chemosensitiven Tumoren entwickelt. Dieses wurde in den letzten 15 Jahren erfolgreich u. a. zur Studienplanung im Rahmen der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe eingesetzt. Eine daraus abgeleitete Metaregressionstechnik erlaubt die Interpretation aller randomisierten Chemotherapievergleichsstudien einer Entität in einem Modell und die Schätzung relevanter Modellparameter z.B. der Wachstumsgeschwindigkeit und der relativen Wirksamkeit unterschiedlicher Zytostatika. Ergebnisse von laufenden Studien beim fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom konnten weitgehend erfolgreich vorhergesagt werden.

Material und Methoden

Ausgangspunkt ist das „Generalised Skipper Model“ ein einfaches mathematisches Modell von Tumorwachstum und Chemotherapie [2]. Zur Darstellung der Heterogenität von Tumorwachstumsgeschwindigkeit und Chemosensitivität innerhalb einer typischen Studienpopulation werden zwei latente Verteilungen eingeführt, deren Parameter aus der Form der Zeit bis zur Progressions-Kurven schätzbar ist. Damit wird das Modell ein parametrisches statistisches Modell, welches an klinische Daten angepasst werden kann.

Aufbauend auf diesem Modell wurde eine Metaregressionstechnik entwickelt, um publikations-basiert randomisierte Chemotherapievergleichsstudien zu analysieren. Die effektive Dosis einer Therapie ist ein Maß ihrer Stärke. Sie wird berechnet als totale Dosis (gewichtet summiert über alle eingesetzten Zytostatika) korrigiert für die charakteristische Wachstumsgeschwindigkeit der Tumorentität. Damit wird auch die Relevanz von Therapiepausen, in denen der Tumor nachwächst in erster Näherung berücksichtigt.

Ergebnisse

Dieser Metaregressionsansatz wurde auf randomisierte Paarvergleiche von Chemotherapien beim Hodgkin Lymphom (N=68) und beim aggressiven Non-Hodgkin Lymphom (N=78) angewendet. Beim Hodgkin Lymphom, einer biologisch und klinisch ziemlich homogenen Entität, ergibt sich ein steiler Zusammenhang zwischen effektiver Dosis und langfristigem Therapieergebnis. Diese Modellvorhersage [1] wurde direkt prospektiv durch die HD9-Studie [3] bestätigt. Weiter internationale Studien, die seit der Metaanalyse publiziert wurden, werden durch das Modell qualitativ wie quantitativ weitgehend korrekt vorhergesagt [4].

Das aggressive Non-Hodgkin Lymphom ist biologisch und klinisch sehr viel heterogener. Der Zusammenhang zwischen Dosis und Therapieergebnis besteht, ist aber weniger steil als beim Hodgkin Lymphom. Theoretische Modellüberlegungen zeigen, dass mit zunehmender Heterogenität der Patientenpopulationen die Steilheit abnehmen sollte. Die Wachstumsgeschwindigkeit wird in Übereinstimmung mit dem klinischen Eindruck beim NHL im Vergleich mit HL als deutlich höher eingeschätzt, daher sollten Therapiepausen eine größere Rolle spielen.

Diskussion

Modellrechnungen mit diesem Modell und auf dieser Datenbasis wurden von den Nationalen Studiengruppen zum Hodgkin Lymphom und aggressiven Non-Hodgkin Lymphom bei der Studienplanung eingesetzt. Darüber berichtet der Vortrag von Loeffler et al.

Literatur

- [1] Hasenclever D, Loeffler M, Diehl V. Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 1996;7 Suppl 4:95-8.
- [2] Hasenclever D, Brosteanu O, Gerike T, Loeffler M (2001) Modelling of chemotherapy: The effective dose approach. *Annals of Hematology* 80(S3) B89-94
- [3] Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan L, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Hermann R, Dorken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine* 348(24) 2386-2395
- [4] Carde P. The chemotherapy/radiation balance in advanced Hodgkin's lymphoma: overweight which side? *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9058-62.