

Modell-basierte Studienplanung zur Chemotherapie bei Lymphomen – Anwendungen und Studienresultate

Löffler M, Hasenclever D

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

Einleitung und Fragestellung

Aufgrund eines einfachen Modells von Tumorwachstum und Chemotherapie wurde eine Metaregressionstechnik zur Analyse randomisierter Chemotherapievergleiche entwickelt (Vgl. Abstract Hasenclever et al. diese Tagung). Auf dieser Modell- und Datenbasis kann für neue Chemotherapieregime die effektive Dosis berechnet und die Wirksamkeit im Sinne eines „guesstimate“ vorhergesagt werden.

Dieser Vortrag berichtet über Studienergebnisse Deutscher Lymphomstudiengruppen, die durch Modellvorhersagen (mit)motiviert waren und diese prospektiv überprüfen.

Material und Methoden

Insgesamt werden Rationale, Studienplanung und Ergebnisse von 2 Studien zum Hodgkin-Lymphom (HD9 und HD12), sowie 6 Studien zum aggressiven NHL (NHL-B1, NHL-B2, Hi-CHOEP, MegaCHOEP, RECOVER, MINT) vorgestellt.

Ergebnisse

Beim Hodgkin Lymphom wurde die Vorhersage, dass eine moderate Dosissteigerung die Heilungsrate verbessern kann, prospektiv bestätigt. Der Effekt ist sogar etwas größer als erwartet [1]. Die Rate von Progressen unter Chemotherapie konnte von 12% auf 2% gesenkt werden. Dies deutet darauf hin, dass eine allerdings kleine Subgruppe von Hodgkin Lymphomen gegen die bisherige Standardtherapie nicht wegen mangelnder Chemosensitivität, sondern kinetisch, d.h. durch zu schnelles Wachstum in den Therapiepausen, resistent war. Dosisreduktion in späteren Zyklen (HD12) ist mit dem erwarteten kleinen Verlust an Effektivität verbunden.

Die Deutsche Studiengruppe aggressive Non-Hodgkin Lymphome hat sechs Studien durchgeführt, die das CHOP Schema variieren. Der erwartete Effekt moderater Steigerung der effektiven Dosis durch Hinzufügen von Etoposid, sowie durch Zeitverkürzung (Zyklusdauer von 21 auf 14 Tage) konnte mit den Studien NHL-B1 und NHL-B2 im Wesentlichen bestätigt werden [2,3]. Der Effekt der Zeitverkürzung fehlt bei jungen, Niedrigrisiko-Patienten, die vermutlich eine langsamere Wachstumskinetik haben. Bei älteren Patienten sind die Resultate mit der doppelt-intensivierten Therapie durch Toxizität kompromittiert. Des Weiteren werden Studien zur weiteren Dosissteigerung (High-CHOEP und Mega-CHOEP), sowie zur Zyklenzahl (6 vs. 8 Zyklen) diskutiert.

Diskussion

In diesem Überblicksvortrag soll die mögliche Rolle von Krankheitsmodellen in der Planung von Chemotherapiestudien am Beispiel des Hodgkin Lymphoms und des aggressiven Non-Hodgkin Lymphoms dargestellt werden. Beim Hodgkin Lymphom konnte der vorhergesagte Effekt in zwei Studien bestätigt werden. Studienpopulation beim aggressiven Non-Hodgkin Lymphom sind biologisch relativ heterogen. In den Fällen, die von dem Modell nicht korrekt vorhergesagt wurden, ergeben sich aus der Analyse Hinweise, die Patientenheterogenität bei der Therapie besser zu berücksichtigen. In jüngster Zeit führte ein CD-20 Anti-Körper zu einer generellen Verbesserung der Therapieergebnisse. Dies erfordert eine Erweiterung des Modells.

Literatur

- [1] 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
- [2] Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Eimermacher H, Hasenclever D, Schmitz N, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):634-41.
- [3] Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld DK, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rube C, Loeffler M; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004 Aug 1;104(3):626-33.
- [4] Schmitz N, Kloess M, Reiser M, Berdel WE, Metzner B, Dorken B, Kneba M, Trumper L, Loeffler M, Pfreundschuh M, Glass B; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (megaCHOEP) and autologous stem cell transplantation: early dose intensity is crucial in treating younger patients with poor prognosis aggressive lymphoma. *Cancer*. 2006 Jan 1;106(1):136-45.