



In dieser Rubrik stellt die SAKK* - zum jeweiligen Fokusthema - neue Studien vor, welche sie teilweise in Zusammenarbeit mit internationalen onkologischen Studiengruppen durchgeführt hat. Die schweizerische Non-Profit-Organisation möchte auf die praktische Bedeutung der Studienresultate für den klinischen Alltag hinweisen.

Weitere Infos zur SAKK: www.sakk.ch

*(Studienauswahl: Thürlimann)



Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
Kantonsspital St. Gallen
Leiter Brustzentrum St. Gallen
Präsident der SAKK
E-Mail: beat.thuerlimann@sakk.ch

Maligne Lymphome und multiples Myelom

Zwei Studien untersuchten Therapiestrategien bei Hodgkin-Lymphom im Frühstadium und fanden je nach Prognosestatus unterschiedliche Therapieintensitäten (Dosierungen) als Option für Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Hodgkin-Lymphom (HL) im Frühstadium - Patienten mit **günstiger** Prognose

Verkürzte Radiochemotherapie reicht zur Krankheitskontrolle

Bei Hodgkin-Lymphom (HL) im Frühstadium mit günstiger Prognose wird die kombinierte Chemotherapie mit 4 Zyklen, der eine «involvierte Feld-Bestrahlung» (IFRT) mit 30 Gy folgt, von vielen Expertengruppen als Standard angesehen. Jetzt zeigte eine grosse, randomisierte Multizenterstudie, dass bei diesen Tumorcharakteristika die 2-zyklige Therapie mit einer 20-Gy-Strahlendosis IFRT ebenso gut wirkt und mit deutlich weniger Nebenwirkungen einhergeht. Das Follow-up lief über 12 Jahre.

Die internationale Studie, angeführt von der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe und unter Beteiligung der SAKK, wollte der Frage nachgehen, inwieweit eine reduzierte Behandlungsdosis bei Patienten mit neu diagnostiziertem HL und einer günstigen Prognose ausreicht. Im multizentrischen Vergleich wurden 1370 Patienten mit diesen Charakteristika (Stadium I und II) randomisiert für 1 von 4 Therapiegruppen:

- ◆ **Gruppe 1:** 4 Zyklen Chemotherapie (Doxorubicin/Bleomycin/Vinblastine/Dacarbazine = ABVD), danach 30 Gy Radiotherapie (involved-field radiation therapy, IFRT)
- ◆ **Gruppe 2:** 4 Zyklen ABVD-Chemotherapie, danach 20 Gy IFRT
- ◆ **Gruppe 3:** 2 Zyklen ABVD-Chemotherapie, danach 30 Gy IFRT
- ◆ **Gruppe 4:** 2 Zyklen ABVD-Chemotherapie, danach 20 Gy IFRT.

Der primäre Endpunkt war «frei von Therapieversagen» (freedom from treatment failure, FFTF); zu den sekundären Endpunkten gehörten Wirksamkeit und Toxizität der Behandlung.

Resultate

Zwischen Januar 1998 und Mai 2003 wurden 1370 HL-Patienten in die 4 Therapiearme eingeschlossen, die Daten von 1190 Patienten konnten analysiert werden. Im Langzeit-Follow-up über 12 Jahre zeigte sich, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des primären Endpunktes in den Therapiearmen gab, auch das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant. Nach 5 Jahren betragen die Raten für das Kriterium «frei von Therapieversagen» (FFTF) unter beiden

Chemotherapieregimen (4 vs. 2 Zyklen) 93,0% versus 91,1%. Beim Vergleich der beiden Strahlendosen bestand kein signifikanter Unterschied, auch nicht bezüglich des Gesamtüberlebens. Die Nebenwirkungen und Toxizitäten waren erwartungsgemäss am häufigsten in Gruppe 1.

Folgerung

Die Studienleiter folgerten, dass bei Patienten mit frühem HL und günstiger Prognose das kürzere Chemotherapieregime mit der niedrig dosierten Strahlendosis wie in Gruppe 4 ausreicht, um ein hohes Mass an Krankheitskontrolle zu erreichen. Beim Gesamtüberleben nach 8 Jahren von 95,1% könnten einige Patienten mit den genannten Tumorcharakteristika damit sogar übertherapiert sein. Der Bestimmung von Risikofaktoren kommt in weiteren Untersuchungen grosse Bedeutung zu.

hir

Quelle:

Andreas Engert, A. et al.: Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640-52.

Hodgkin-Lymphom (HL) im Frühstadium - Patienten mit **ungünstiger** Prognose

Strahlendosis sollte nicht reduziert werden

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem HL und ungünstiger Prognose wurde umgekehrt zur Studie von Engert (s.o.) gefragt, ob eine intensiviertere Therapie die Krankheitskontrollrate erhöhen kann. Hier ergab sich, dass 4 ABVD-Zyklen sinnvoll sind, aber nur, wenn sie mit einer Strahlendosis von 30 Gy IFRT kombiniert werden.

Die kombinierte Therapie aus 4 bis 6 Zyklen Chemotherapie, der eine «involvierte Feld-Bestrahlung» (IFRT) folgt, gilt als Standardtherapie für Patienten mit frühem HL mit ungünstiger Prognose (80% Krankheitskontrolle). Gefragt wurde nach dem Effekt einer intensivierten Chemotherapie für das Therapieoutcome und der optimalen Strahlendosis. Knapp 1400 Patienten zwischen 16 und 75 Jahren wurden in einem 2-x-2-faktoriellen Design für einen der folgenden Therapiearme randomisiert:

- ◆ **Gruppe 1:** 4 Zyklen ABVD, danach 30 Gy IFRT

- ◆ **Gruppe 2:** 4 Zyklen ABVD, danach 20 Gy IFRT
- ◆ **Gruppe 3:** 4 Zyklen Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison (BEACOPP), danach 30 Gy IFRT
- ◆ **Gruppe 4:** 4 Zyklen BEACOPP, danach 20 Gy IFRT.

Resultate

Die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (u.a.) unter Beteiligung der SAKK fand im 5-jährigen Follow-up eine FTF-Rate von 85,5%, ein Gesamtüberleben von 94% und ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 86,0%.

Die BEACOPP-Therapie war effektiver als die ABVD-Standardbehandlung bei konsekutiver IFRT mit 20 Gy (5-Jahres-FTF-Unterschied: 5,7%; 95%-KI: 0,1%-11,3%). Beim Vergleich der Kombinationen mit 30 Gy IFRT zeigten sich keine signifikanten Differenzen (5-Jahres-FTF-Unterschied 1,6%; 95%-KI: 3,6%-6,9%).

Entsprechendes zeigte sich bei der Radiotherapie: Nach 4 BEACOPP-Zyklen erwies

sich die 20-Gy-Dosis als nicht der höheren Dosis (30 Gy) unterlegen. Der FTF-Unterschied nach 5 Jahren lag hier bei 0,8%. Unter der ABVD-Chemotherapie in Gruppe 2 war die 20-Gy-Dosis der Strahlentherapie unterlegen (5-Jahres-FTF-Differenz: 4,7%). Therapiebezogene Toxizität entwickelte sich häufiger in Armen mit intensiverer Behandlung.

Folgerung

Eine moderate Dosisescalation mittels BEACOPP-Regime verbessert nicht signifikant die Krankheitskontrollrate. Bei den genannten Tumorcharakteristika sollten 4 Zyklen der Standardtherapie ABVD und die IFRT mit Bestrahlungsdosis 30 Gy kombiniert werden (Gruppe 1).

hir

Quelle:

Eich H Th. et al.: Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial. *J Clin Oncol* 2010;28: 4199-4206.

Multiples Myelom: Induktionstherapie

Bortezomib-Kombination als neuer Standard

Die Kombination aus Bortezomid (Velcade®) und Dexamethason als Induktionstherapie vor Stammzelltransplantation bei unbehandeltem multiplem Myelom (MM) hat sich in einer internationalen Phase-III-Studie im Vergleich zu drei weiteren Kombinationstherapien als überlegen erwiesen. Aufgrund der signifikant verbesserten Response, des tendenziell besseren progressionsfreien Überlebens und der verringerten Toxizität sehen die Autoren in Bortezomib-Kombinationen einen neuen Standard.

Bis vor Kurzem galt die Induktionstherapie mit Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (VAD) als Standardtherapie vor autologer Stammzelltransplantation bei nicht vorbehandelten MM-Patienten unter 65 Jahren. Aufgrund der niedrigen kompletten Remissionsraten unter dieser Kombination werden wirksamere Regime mit den neuen Substanzen Bortezomib, Lenalidomid und Thalidomid erprobt, welche bei nicht vorbehandeltem und auch rezidiviertem MM in Kombination mit Standardregimen hohe Ansprechraten gezeigt haben.

4-armige Phase-III-Studie an 89 Zentren
Im Rahmen einer internationalen, offenen,

randomisierten Phase-III-Studie der französischen Studiengruppe Intergroupe Franco-Phone du Myélome (IFM) und unter Mitwirkung der SAKK wurden Wirksam- und Verträglichkeit der Induktionstherapie mit VAD versus Bortezomib/Dexamethason vor autologer Stammzelltransplantation untersucht und bezüglich des Einflusses auf die Konsolidierungstherapie bewertet.

482 Patienten wurden randomisiert für eine Induktionstherapie:

- ◆ **Gruppe A1:** Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason (VAD) (n = 121)
- ◆ **Gruppe A2:** VAD plus zur Konsolidierung Dexamethason, Cyclophosphamid, Etoposid und Cisplatin (DCEP) (n = 121)

- ◆ **Gruppe B1:** Bortezomib/Dexamethason (BD) (n = 121)
- ◆ **Gruppe B2:** Bortezomib/Dexamethason plus DCEP (n = 119).

Danach folgte jeweils die autologe Stammzelltransplantation. Patienten, die nicht eine mindestens «sehr gute partielle Response» (VGPR) erreichten, erhielten eine zweite Transplantation.

Der primäre Endpunkt war die Rate kompletter Remission/fast kompletter Remission (CR/nCR) nach der Induktionstherapie.

Resultate

Die Daten von 441 Patienten konnten ausgewertet werden, von denen 240 die VAD- und 242 die BD-Regime erhielten. Die komplette Remission (CR/nCR) nach der Induktionstherapie war unter BD mit 14,8% (vs. 6,4%) signifikant höher als unter VAD. Entsprechen-

des gilt für die «mindestens sehr gute partielle Response» («at least VGPR») mit 37,7% (vs. 15,1%) und die Gesamtresponse mit 78,5% (vs. 62,8%). Die Raten kompletter und partieller Remission «at least VGPR» waren unabhängig von Krankheitsstadium und zytogenetischen Anormalitäten höher. Die Gabe der DCEP-Therapie hatte keinen Einfluss auf die Responderate.

Nach der ersten Transplantation betrug die CR/nCR 35,0% (vs. 18,4%) und die VGPR 54,3% (vs. 37,2%) und war unter BD weiter signifikant erhöht. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 36,0 (vs. 29,7) Monate unter BD; die 3-Jahres-Überlebensrate betrug 81,4% (vs. 77,4%) bei einem mittleren Follow-up von 32,2 Monaten.

Schwere Nebenwirkungen waren in allen Gruppen ähnlich verteilt, aber die hämatologische Toxizität und tödliche Toxizität (0 vs.

7) waren deutlich häufiger unter VAD. Auf der anderen Seite waren periphere Neuropathien vom Grad 2 und 3 signifikant höher unter BD.

Folgerung

Bortezomib/Dexamethason verbesserte in der Postinduktions- und Posttransplantationsphase signifikant die komplette und partielle Remission verglichen mit der VAD-Behandlung und führte zu einem tendenziell längeren progressionsfreien Überleben.

hir

Quelle:

Harousseau JL et al.: Bortezomib Plus Dexamethasone Is Superior to Vincristine Plus Doxorubicin Plus Dexamethasone As Induction Treatment Prior to Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the IFM 2005-01 Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4621–4629.

Follikuläres Lymphom

Langzeitremission dank Rituximab-Erhaltungstherapie

Im Rahmen der randomisierten SAKK-35/98-Studie über median 9,5 Jahre ergab sich, dass Patienten mit follikulärem Lymphom ganz wesentlich von einer verlängerten Rituximab-Therapie (Erhaltungstherapie) profitieren, insbesondere wenn sie nicht vorbehandelt waren und auf die Induktionstherapie angesprochen hatten.

Bei follikulärem Lymphom (FL) hatte die Monotherapie mit Rituximab (MabThera®) hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen mit Interferonkombinationen gezeigt, sodass eine Erhaltungstherapie vielversprechend erschien. Mit dem Ziel, Subgruppen zu bestimmen, die von der verlängerten Monotherapie besonders profitieren, führte die SAKK eine randomisierte klinische Studie mit einer Nachbeobachtungszeit über fast 10 Jahre durch.

FL-Patienten (138 chemotherapeutisch vorbehandelt; 64 nicht vorbehandelt) erhielten

als Induktionstherapie einmal wöchentlich eine Rituximab-Monotherapie während 4 Wochen und wurden dann, sofern die Krankheit nicht fortschritt, in der Woche 12 randomisiert zu:

- ◆ einer Beobachtungsgruppe (Arm A)
- ◆ einer Erhaltungstherapie (4 zusätzliche Rituximab-Zyklen in 2-monatlichen Intervallen) (Arm B).

In Arm B erfolgte die Rituximab-Infusion in Woche 12 sowie in den Monaten 5, 7 und 9.

Resultate

Die bei Randomisierung 151 eingeschlossenen Patienten (aus der Schweiz, aus Italien und Südafrika) wurden durchschnittlich 9,5 Jahre (mindestens 5 Jahre) nachbeobachtet. Das mediane ereignisfreie Überleben (event-free survival, EFS) als primärer Endpunkt betrug:

- ◆ 13 Monate im Arm A (Beobachtung)
- ◆ 24 Monate im Arm B (Erhaltungstherapie).

Die Resultate im 8. Jahr waren besonders markant:

- ◆ In Arm A waren 5% der Patienten ohne Ereignis (Rezidiv bis Tod)
- ◆ In Arm B dagegen 27%! Von den vormals unbehandelten Patienten waren 45% ohne Ereignis.

Der einzige günstige Prognosefaktor für EFS in der Analyse (multivariate Cox Regression) war das verlängerte Rituximab-Therapie-Schema (Hazard Ratio 0,59; 95%-KI: 0,39 bis 0,88). Es zeigten sich keine weiteren unabhängigen prognostischen Faktoren. Auch wurde keine Langzeittoxizität des Rituximab beobachtet.

Bei der Studie handelte es sich nach Angaben der Studienleiter um die längste Beobachtungsstudie bei FL unter Rituximab-Monotherapie.

hir

Quelle:

Giovanni Martinelli G. et al.: Long-Term Follow-Up of Patients With Follicular Lymphoma Receiving Single-Agent Rituximab at Two Different Schedules in Trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4480–4484.